



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**Ενδείξεις Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών
Κυττάρων, Κυτταρικής Θεραπείας με
CAR-T cells και Γονιδιακής Θεραπείας**

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ, Αιματολόγος, Διευθυντής Α' Αιματολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Metropolitan General.

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΓΙΑΝΝΑΚΗ, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Θ. «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».

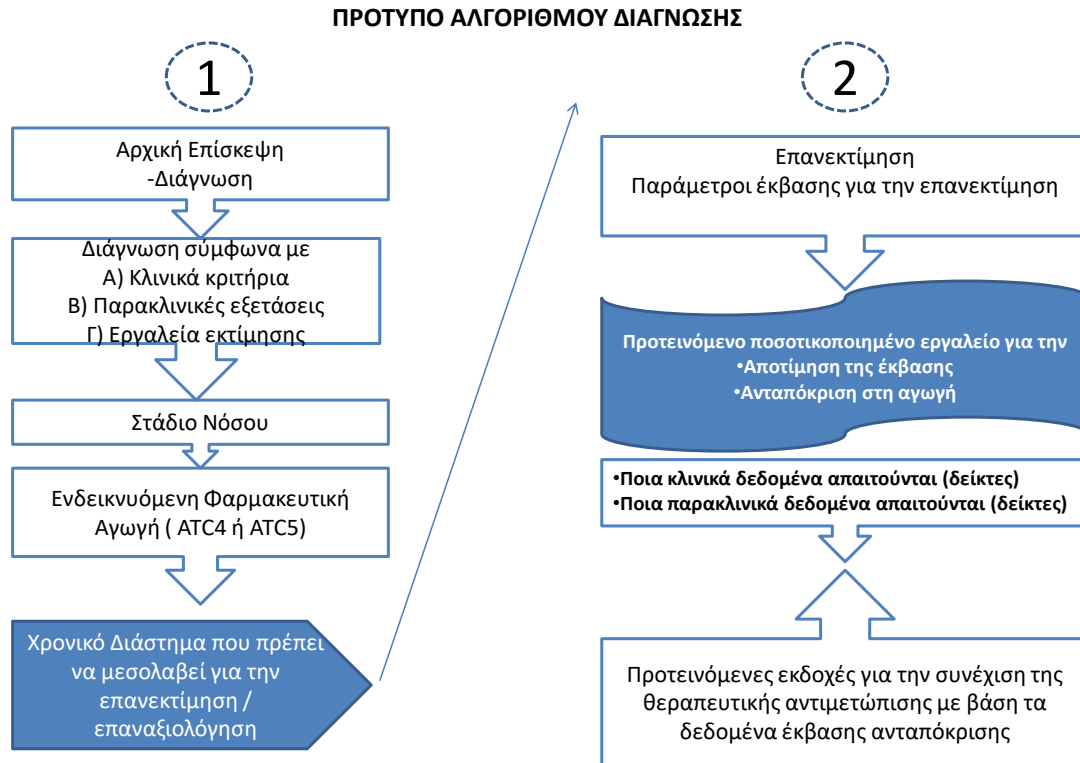
ΕΥΓΕΝΙΟΣ ΓΟΥΣΕΤΗΣ, Παιδίατρος Αιματολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών, Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη», Γ.Ν. Παιδών «Η Αγία Σοφία».

ΑΝΝΑ ΚΟΜΙΤΟΠΟΥΛΟΥ, Αιματολόγος, Επιμελήτρια Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών, Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β. Βαρδινογιάννη», Γ.Ν. Παιδών «Η Αγία Σοφία».

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

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.

Ενδείξεις Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Κυτταρικής Θεραπείας με CAR-T cells και Γονιδιακής Θεραπείας

A. ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τόσο η αυτόλογη όσο και η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ) χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την αντιμετώπιση πληθώρας αιματολογικών ή μη νοσημάτων. Η αυτόλογη μεταμόσχευση παρέχει τη δυνατότητα χορήγησης ισχυρότατης αντινεοπλασματικής χημειο-ακτινοθεραπείας και ανοσοκαταστολής, η δε αλλογενής παρέχει επιπρόσθετα τη δυνατότητα αντικατάστασης της λεμφοαιμοποιίας καθώς επίσης και την ενίσχυση της αντινεοπλασματικής δράσης μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.

Τα τελευταία χρόνια έχουν υπάρξει σημαντικές πρόοδοι, κατά κύριο λόγο στις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις. Ασφαλέστερα σχήματα προετοιμασίας λόγω ακριβέστερης χορήγησης των φαρμάκων (πχ ενδοφλέβια βουσουλφάνη και τρεοσουλφάνη), μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή σε ασθενείς με συννοσηρότητες, καλλίτερη επιλογή των μη συγγενών δοτών, βελτίωση των αποτελεσμάτων των απλοταυτόσημων μεταμοσχεύσεων και διευκόλυνση της πραγματοποίησής τους με τη χρήση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση, αποτελεσματικότερη προφύλαξη και αντιμετώπιση των λοιμώξεων, αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της υποτροπής του νοσήματος κ.λπ. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπευτική θέση της μεταμόσχευσης εξαρτάται και από τις άλλες διαθέσιμες κάθε φορά θεραπείες. Στα πλαίσια αυτά θα πρέπει να σημειωθεί η τεράστια πρόοδος που έχει συντελεστεί στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, του πολλαπλού μυελώματος κ.λπ.

Τόσο η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μεταμοσχεύσεων Αιμοποιητικών Κυττάρων (EBMT), όσο και η Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων καθώς και διάφορες άλλες εθνικές εταιρείες κατά διαστήματα εκδίδουν οδηγίες για τη θεραπευτική θέση της μεταμόσχευσης. Οι οδηγίες αυτές έχουν αρκετές ομοιότητες, αλλά δεν ταυτίζονται απόλυτα. Στην παρούσα εισήγηση ακολουθούμε κατά κύριο λόγο τις πλέον πρόσφατες οδηγίες του EBMT (Μάιος 2022).

Η θέση της μεταμόσχευσης διακρίνεται σε τέσσερις κατηγορίες:

Θεραπεία εκλογής (Standard of care, S): Οι ενδείξεις της μεταμόσχευσης είναι αρκετά καλά καθορισμένες και τα αποτελέσματα είναι τουλάχιστον **ισοδύναμα ή ανώτερα** από εκείνα της συμβατικής θεραπείας. Προφανώς, ο ορισμός της μεταμόσχευσης ως θεραπείας εκλογής δεν σημαίνει ότι η μεταμόσχευση είναι απαραίτητα η βέλτιστη θεραπεία για έναν συγκεκριμένο ασθενή σε όλες τις κλινικές περιστάσεις.

Κλινική επιλογή με προϋποθέσεις (Clinical option, CO): Ενδείξεις για τις οποίες τα αποτελέσματα από μικρές ομάδες ασθενών δείχνουν αποτελεσματικότητα και αποδεκτή

τοξικότητα της μεταμόσχευσης, αλλά δεν υπάρχουν επιβεβαιωτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, συχνά λόγω του χαμηλού αριθμού των ασθενών. Τα υπάρχοντα δεδομένα για τις ενδείξεις που κατατάσσονται σε αυτήν την κατηγορία συνηγορούν ότι η μεταμόσχευση είναι μια πολύτιμη επιλογή για συγκεκριμένους ασθενείς μετά από προσεκτική συζήτηση των κινδύνων και του προσδοκώμενου οφέλους, αλλά ότι για το σύνολο των ασθενών η αξία της μεταμόσχευσης χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση.

Υπό μελέτη (Developmental, D): Ενδείξεις για τις οποίες η εμπειρία είναι περιορισμένη και απαιτείται επιπλέον μελέτη για τον καθορισμό του ρόλου της μεταμόσχευσης. Οι εν λόγω μεταμοσχεύσεις θα πρέπει να γίνονται στο πλαίσιο κλινικής μελέτης ή πρωτοκόλλου από κέντρα με αναγνωρισμένη εξειδίκευση στην αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου ή τη διενέργεια αυτού του τύπου της μεταμόσχευσης.

Γενικά δεν συνιστάται (Generally not recommended, GNR): Περιλαμβάνει μια ποικιλία κλινικών καταστάσεων στις οποίες δεν στοιχειοθετείται κλινικό όφελος με τη μεταμόσχευση για τον ασθενή. Εδώ συμπεριλαμβάνονται τα πρώιμα στάδια της νόσου για τα οποία αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας δεν δικαιολογούν τον πρόσθετο κίνδυνο από τη μεταμόσχευση, πολύ προχωρημένες μορφές νόσου στις οποίες η πιθανότητα επιτυχίας είναι τόσο μικρή που δεν δικαιολογεί τους κινδύνους για τον ασθενή και τον δότη, καθώς και ενδείξεις στις οποίες η μέθοδος της μεταμόσχευσης μπορεί να μην είναι κατάλληλη για τα χαρακτηριστικά της νόσου. Η κατηγοριοποίηση ως GNR δεν αποκλείει ότι κέντρα με ιδιαίτερη εξειδίκευση σε συγκεκριμένα νοσήματα μπορούν να διερευνήσουν το ρόλο της μεταμόσχευσης σε ανάλογες περιπτώσεις. Υπάρχει επομένως επικάλυψη μεταξύ των κατηγοριών GNR και D, ενδέχεται δε να δικαιολογείται περαιτέρω έρευνα για ορισμένες από αυτές τις ενδείξεις στο πλαίσιο προοπτικών κλινικών μελετών.

Σε κάθε περίπτωση, οι οδηγίες αυτές είναι γενικές και όταν αποφασίζουμε για συγκεκριμένο ασθενή πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη και μία σειρά άλλων παραμέτρων. Η τελική απόφαση για τον συγκεκριμένο ασθενή σε καμία περίπτωση δεν λαμβάνεται μόνο με τα στοιχεία που παρέχουν οι οδηγίες.

Για την απόφαση για τη μεταμόσχευση χρήσιμο είναι να ληφθούν υπόψη η ηλικία του ασθενή και οι συν-νοσηρότητες που εμφανίζει. Πολύτιμη ακόμη είναι η βοήθεια που παρέχει η βαθμολόγηση του κινδύνου της μεταμόσχευσης καθώς και η πιθανότητα επιτυχίας της, όπως υπολογίζεται με το EBMT risk score. Αναλυτικότερα:

Η ηλικία του ασθενούς από την εποχή που αναπτύχθηκαν τα μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας έχει σαφώς μικρότερη σημασία. Τρεχόντως, τα μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας αποφεύγονται σε ασθενείς με ηλικία πάνω από 65 έτη. Έγινε σαφές πλέον ότι η αρνητική σημασία της ηλικίας κατά κύριο λόγο προερχόταν από τις συν-νοσηρότητες. Με τα σημερινά δεδομένα, η αλλογενής μεταμόσχευση είναι συζητήσιμη ακόμη και για ασθενείς που βρίσκονται στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους.

Ο ειδικός δείκτης συν-νοσηρότητας για τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Hematopoietic Stem Cell Transplantation Specific Comorbidity Index, HCT-CI) βασίζεται στον Charlson Comorbidity Index (CCI), που ήταν η αρχική προσπάθεια που καθιέρωσε τη σημασία της συν-νοσηρότητας στην έκβαση ασθενών που νοσηλεύονται με ποικίλα προβλήματα. Οι Sorror et al σε μία σειρά μελετών έχουν αναπτύξει το θέμα της σημασίας της συν-νοσηρότητας ειδικά για τις αλλογενείς μεταμοσχεύσεις. Ο δείκτης προέρχεται από 15 νοσηρές καταστάσεις (σε ορισμένες περιπτώσεις λαμβάνεται υπόψη και η βαρύτητα της προσβολής), βαθμολογούμενες από 1 έως 3 ανάλογα με τη σημασία τους. Οι ασθενείς τελικά κατατάσσονται σε 3 ομάδες κινδύνου, HCT-CI=0 (χαμηλός), HCT-CI=1-2 (ενδιάμεσος) και HCT-CI ≥ 3 (υψηλός). Στην ομάδα τεκμηρίωσης της μελέτης, η 2-ετής θνητότητα λόγω της μεταμόσχευσης (non relapse mortality, NRM) ήταν 14%, 21% και 41% και η 2-ετής ολική επιβίωση (OS) 71%, 60% και 34%, αντίστοιχα. Στη συνέχεια, η αξία του HCT-CI επιβεβαιώθηκε με πληθώρα προοπτικών μελετών μεταξύ των οποίων και του Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR). Πρόσθετη σημασία έχει το ότι ο HCT-CI επηρεάζει μεν, αλλά σε μικρότερο βαθμό την NRM, όταν η μεταμόσχευση γίνεται με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας. Κατά συνέπεια, η απόφαση για το τι σχήμα προετοιμασίας θα πρέπει να χορηγηθεί γίνεται πλέον ορθολογική. Τέλος, ο HCT-CI φάνηκε ότι έχει σημασία και στις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις. Με βάση αυτά τα δεδομένα το CIBMTR έχει πλέον ενσωματώσει το δείκτη HCT-CI στις απαιτούμενες παραμέτρους για τη καταγραφή και αξιολόγηση των δεδομένων από τα μεταμοσχευτικά κέντρα.

Το EBMT risk score προέρχεται από την ανάλυση ενός πολύ μεγάλου αριθμού αλλογενών μεταμοσχεύσεων (πάνω από 50.000) και, κατά συνέπεια, παρέχει τα πλεονεκτήματα των αναλύσεων mega-δεδομένων. Κατ' αρχάς σχεδιάστηκε για τους ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία, στη συνέχεια όμως η ισχύς του αναδειχθηκε και για άλλα κακοήθη ή μη αιματολογικά νοσήματα. Ακόμη, η συγκεκριμένη βαθμολογία έχει εφαρμογή στα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης τόσο μετά από μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας, όσο και μετά από σχήματα μειωμένης έντασης καθώς επίσης και στα αποτελέσματα των αυτόλογων μεταμοσχεύσεων. Χρησιμοποιούνται πέντε παράμετροι: 1. Ηλικία ασθενούς (<20, 20-40, >40), 2. Στάδιο νόσου κατά τη μεταμόσχευση (πρώιμο, ενδιάμεσο, προχωρημένο), 3. Διάστημα από τη διάγνωση έως τη μεταμόσχευση (< ή >12 μήνες), 4. Συμβατότητα με δότη (HLA γονοτυπικά συμβατός αδελφός ή άλλος) και 5. Φύλο δότη και δέκτη (οποιοσδήποτε συνδυασμός ή γυναίκα δότης και άνδρας δέκτης). Η επιβίωση στις διάφορες ομάδες που προκύπτουν από το EBMT risk score κυμαίνεται από 25% έως 75% και η πιθανότητα θανάτου από επιπλοκές της μεταμόσχευσης (NRM) από 15% έως 50%.

Η απόφαση για μεταμόσχευση είναι ακόμη πιο σύνθετη γιατί υπάρχουν και πολλοί άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Ενδεικτικά: Η κατάσταση ικανότητας του ασθενή, η έκθεση σε κυτταρομεγαλοϊό του ασθενή και του δότη, η ABO ασυμβατότητα μεταξύ δότη-δέκτη, οι πολυμορφισμοί διαφόρων κυτταροκινών και των υποδοχέων τους, η ηλικία του δότη, ειδικά για τις μεταμοσχεύσεις από μη συγγενείς δότες ο αριθμός και η σημασία των ασυμβατοτήτων κ.λπ. Στην απόφαση για την επιλογή ή μη της

μεταμόσχευσης πρέπει φυσικά να συνεκτιμώνται η ποιότητα ζωής των ασθενών, ο κίνδυνος δευτερογενών νεοπλασμάτων καθώς και το ενδεχόμενο στειρότητας.

Κυτταρικές θεραπείες με CAR-T cells

Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση με γενετικά τροποποιημένα κύτταρα, είναι η ανοσοθεραπεία με T λεμφοκύτταρα που φέρουν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-T cells). Σε αυτήν την θεραπεία, αυτόλογα λεμφοκύτταρα υφίστανται ex vivo γενετική τροποποίηση και επαναχορηγούνται στον ασθενή μετά από κατάλληλο λεμφολυτικό σχήμα προετοιμασίας.

Οι κυτταρικές θεραπείες με CAR-T cells πραγματοποιούνται σε μεταμοσχευτικά κέντρα, τα οποία έχουν λάβει ειδική πιστοποίηση από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου παραγώγου. Υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα κυτταρικά παράγωγα, που είναι εγκεκριμένα από τους αρμόδιους οργανισμούς, δηλ. τους EMA και FDA. Το πλαίσιο της χρηματοδότησης των δαπανηρών αυτών θεραπειών έχει πλέον καθοριστεί πλήρως στη χώρα μας.

Τρία εγκεκριμένα κυτταρικά παράγωγα CAR-T cells είναι τρεχόντως εμπορικά διαθέσιμα στην Ευρώπη:

1. Tisagenlecleucel (KYMRIA[®], Novartis, Basel, Switzerland), φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα με τη χρήση ενός λεντικού φορέα, που εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) αποτελούμενο από τη μονή αλυσίδα του μεταβλητού τμήματος ενός μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CD19, προέλευσης από ποντικό, συνδεδεμένη σε μια ενδοκυττάρια αλυσίδα σηματοδότησης με το ανθρώπινο συνδιεγερτικό μόριο 4-1BB (CD137) και την περιοχή σηματοδότησης CD3-zeta. Το Kymriah ενδείκνυται για τη θεραπεία:
 - Παιδιατρικών και νεαρών ενηλίκων ασθενών ηλικίας έως και 25_ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία B-κυτταρικής προέλευσης (B-ΟΛΛ) η οποία είναι πρωτοπαθώς ανθεκτική, σε υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση ή σε δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή.
 - Ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο από μεγάλα B-κύτταρα λέμφωμα (DLBCL), μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.
 - Ενηλίκων ασθενών με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα (FL) μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.
2. Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA[®], Kite Pharma, a Gilead Company), φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα με τη χρήση ενός ρετροϊικού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αποτελείται από τη μονή αλυσίδα του μεταβλητού τμήματος ενός μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CD19

προερχόμενου από ποντικούς (ScFv), συζευγμένη με τη συνδιεγερτική περιοχή CD28 και την περιοχή σηματοδότησης CD3-ζ. Το Yescarta ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Ενηλίκων ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) και υψηλού βαθμού λέμφωμα Β-κυττάρων (HGBL) που υποτροπιάζει εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση ή είναι ανθεκτικό στη χημειοανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής.
- Ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) και πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (PMBCL), έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής.
- Ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα (FL) μετά από 3 ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

3. Brexucabtagene autoleucel (TECARTUS®, Kite Pharma, a Gilead Company), φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα Τ κύτταρα με τη χρήση ενός ρετροϊικού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χμιαϊκό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) που αποτελείται από τη μονή αλυσίδα του μεταβλητού τμήματος ενός μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CD19 προερχόμενου από ποντικούς (ScFv), συζευγμένη με τη συνδιεγερτική περιοχή CD28 και την περιοχή σηματοδότησης CD3-ζ. Το Tecartus ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- Ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρο μανδύα μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανόμενου αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK).
- Ενηλίκων ασθενών ηλικίας 26 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β-κυτταρικής προέλευσης (B-ΟΛΛ).

Οι θεραπείες με CAR-T cells συνοδεύονται από ποικίλες επιπλοκές (σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, νευροτοξικότητα, κυτταροπενίες κ.α.), που απαιτούν στενή παρακολούθηση, δυνατότητα νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και συνεργασία περισσότερων ειδικοτήτων για την εκτίμηση και αντιμετώπισή τους.

Γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών

Οι συμβατικές θεραπείες για τις αιμοσφαιρινοπάθειες, περιλαμβάνουν τις εφ' όρου ζωής μεταγγίσεις σε συνδυασμό με φαρμακευτική αποσιδήρωση (μεταγγισιοεξαρτώμενη β-μεσογειακή αναιμία) ή μακροχρόνιες φαρμακευτικές θεραπείες που μειώνουν αλλά δεν αποτρέπουν τις σοβαρές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις (δρεπανοκυτταρική νόσος). Η μόνη θεραπεία ίασης για τις αιμοσφαιρινοπάθειες ήταν μέχρι πρόσφατα η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων για το περιορισμένο ποσοστό των ασθενών που διαθέτουν πλήρως συμβατό δότη.

Η γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας, δηλαδή η μεταμόσχευση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCs) μετά από γενετική τροποποίηση μέσω ιικών φορέων που μεταφέρουν το φυσιολογικό γονίδιο της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης στα HSCs, εφαρμόστηκε με επιτυχία σε δύο Έλληνες ασθενείς στα πλαίσια της κλινικής μελέτης HGB-212 (φάσης 3, Bluebirdbio), οι οποίοι παραμένουν μέχρι σήμερα, 5 και πλέον έτη μετά, ανεξάρτητοι μεταγγίσεων. Το προϊόν αυτό γονιδιακής θεραπείας αν και είχε εγκριθεί από τον EMA το 2019 (Zynteglo, BlueBirdBio), είναι διαθέσιμο πλέον μόνο στην Αμερική.

Πρόσφατα, έλαβε έγκριση στην Ευρώπη ένα νέο προϊόν γονιδιακής θεραπείας (Casgevy-Vertex) για ασθενείς άνω των 12 ετών με β-αιμοσφαιρινοπάθειες (θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσο) που βασίζεται στην επεξεργασία του γονιδιώματος με την τεχνολογία CRISPR/CAS9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat-Cas9), η οποία προκαλεί στοχευμένες μεταλλάξεις στο γονιδίωμα που οδηγούν σε επανενεργοποίηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη γνώση ότι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που συγκληρονομούν μεταλλάξεις HPFH (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin - Κληρονομική Παραμονή της Εμβρυϊκής Αιμοσφαιρίνης) έχουν εξαιρετικά ήπιο φαινότυπο και δεν χρειάζονται μεταγγίσεις. Αποτελέσματα των εγκριτικών μελετών σε ασθενείς που έλαβαν Casgevy, έδειξαν 88.9% ανεξαρτησία από μεταγγίσεις για μέσο διάστημα 20.5 μήνες και με μέση τιμή αιμοσφαιρίνης 12.9g/dl στη μεταγγισιοεξαρτώμενη β-θαλασσαιμία (n=27) και 93% απαλλαγή από σοβαρές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις για μέσο διάστημα 18.7 μήνες στη δρεπανοκυτταρική αναιμία (n=16).

Ανεξάρτητα από τον τρόπο παραγωγής των προϊόντων γονιδιακής θεραπείας για τις αιμοσφαιρινοπάθειες (γονιδιακή προσθήκη με ιικούς φορείς ή γονιδιακή επεξεργασία με CRISPR/CAS9), η διαδικασία για τους ασθενείς παραμένει η ίδια, δηλαδή υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων που έχουν γενετικά τροποποιηθεί. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς υποβάλλονται σε κινητοποίηση HSCs και λευκαφαίρεση, μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας και, στη συνέχεια, χορήγηση του γενετικά τροποποιημένου αιμοποιητικού μοσχεύματος. Τα γενετικά τροποποιημένα HSCs εμφυτεύονται στον μυελό των οστών μετά την εξάλειψη των ενδογενών παθολογικών κυττάρων με τη χημειοθεραπεία, δίνουν δε γένεση σε μια λειτουργική ερυθρά σειρά που εξασφαλίζει επαρκή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (θαλασσαιμία) και αναστροφή του πολυμερισμού της (δρεπανοκυτταρική νόσος).

B. ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η αυτόλογη MAK, χρησιμοποιείται στα παιδιά με συμπαγείς όγκους σε χημειοευαίσθητη νόσο, σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα. Η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση για αιματολογικά, ανοσολογικά και μεταβολικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

Στα παιδιά τα τελευταία χρόνια, έχει καθιερωθεί ως εξίσου αποτελεσματική, η μεταμόσχευση από απλοταυτόσημο δότη, ο οποίος είναι διαθέσιμος στο 80% των περιπτώσεων. Σύμφωνα με συγκριτικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα της απλοταυτόσημης μεταμόσχευσης όσον αφορά στη συνολική επιβίωση και στην επιβίωση ελεύθερη συμβάματος δεν υπολείπεται σε σχέση με τη μεταμόσχευση από συμβατό δότη. Για την πρόληψη της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft Versus Host Disease, GVHD), η αφαίρεση των TCR-αβ λεμφοκυττάρων *in vitro* από μόσχευμα αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος είναι εξίσου αποτελεσματική μέθοδος με τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση.

Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελεί η ΜΑΚ σε παιδιά αιμοσφαιρινοπάθειες και σε βρέφη με βαρεία συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (Severe Combined Immunodeficiency, SCID). Η αλλογενής μεταμόσχευση με συμβατό δότη αποτελεί θεραπεία εκλογής τόσο για τη μεσογειακή αναιμία όσο και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η μεταμόσχευση από απλοταυτόσημους δότες στις αιμοσφαιρινοπάθειες συνιστάται να γίνεται στα πλαίσια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Η γονιδιακή θεραπεία με γονιδιακή προσθήκη με ικούς φορείς ή γονιδιακή επεξεργασία με CRISPR/CAS9 ενδεχομένως να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει HLA-συμβατός δότης.

Στα βρέφη με SCID, η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί επείγουσα θεραπεία και μπορεί να γίνει με ή χωρίς σχήμα προετοιμασίας, ανεξαρτήτως του είδους του δότη. Ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου υπάρχει σοβαρή λοίμωξη, η μεταμόσχευση θα πρέπει να γίνεται χωρίς τη χορήγηση σχήματος προετοιμασίας. Στα παιδιά με ανοσοανεπάρκειες, έχει επικρατήσει τα τελευταία χρόνια η χορήγηση σχήματος μειωμένης έντασης/τοξικότητας, όπως το Treosulfan/Fludarabine ή Fludarabine/Melphalan. Εναλλακτική θεραπεία, ειδικά για την έλλειψη ADA (adenosine deaminase) και τη φυλοσύνδετη (X-linked) SCID, αποτελεί η γονιδιακή θεραπεία.

Χορήγηση CAR-T cells στα παιδιά με το εγκεκριμένο παράγωγο Tisagenlecleucel (KYMRIAH®, Novartis, Basel, Switzerland), έχει ένδειξη σε Β-οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο, υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση και δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή. Επίσης, στα πλαίσια εγκεκριμένης κλινικής μελέτης φάσης II (κωδικός ΕΟΦ IS 122-21), μπορούν να χορηγηθούν CAR-T cells προέλευσης δότη, τα οποία παρασκευάζονται στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία»-Ογκολογική Μονάδα Παιδών «Μαριάννα Β.Βαρδινογιάννη-Ελπίδα», σε ασθενείς με υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022;57:1217-1239.
2. Sorror M, Logan B, Zhu X et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:1479-1487.
3. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019 Edition.
4. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:749-756.
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults:2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345-1377.
6. Myers RM, Shah NN, and Pulsipher MA. How I use risk factors for success or failure of CD19 CAR T cells to guide management of children and AYA with B-cell ALL. *Blood* 2023;141(11):1251-1264.
7. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood* 2022;139(18):2737-2746.
8. Locatelli F, et al. EHA Annual Meeting 2023.
9. Moreno C, Ramos-Elbal E, Velasco P et al. Haploidentical vs. HLA-matched donor hematopoietic stem-cell transplantation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in second remission: A collaborative retrospective study of the Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON/GETH) and the Spanish Childhood Relapsed ALL Board (ReALLNet). *Front Pediatr* 2023. Mar 20; 11:1140637.
10. Tahereh Rostami , Mohammad R. Rostami , Azadeh Kiumarsi et al. Peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical and unrelated versus related donors for acute leukemia in children, adolescents and young adults (CAYA): A competing risk analysis. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. Vol. 11, No. 1, 2022.
11. Giardino S, Bagnasco F, Falco M et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation After TCR- $\alpha\beta$ + and CD19+ Cells Depletion In Children With Congenital Non-Malignant Disease. *Transplant Cell Ther* 2022 Jul;28(7):394.e1-394.e9.

12. Ai Ling Koh and Saumya Shekhar Jamuar. Therapeutics in paediatric genetic diseases: current and future landscape. Singapore Med J. 2023 Jan; 64(1): 7–16.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. Ενδείξεις μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στους ενήλικες

Νόσος	Φάση νόσου και προγνωστική κατάσταση	Συμβατός αδελφός	Συμβατός μη συγγενής ¹	Μη συμβατός εναλλακτικός δότης ²	Αυτόλογη ΜΑΚ	CAR-T
<i>Αιματολογικές κακοήθειες</i>						
Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ)	PY1 (ευνοϊκού κινδύνου και MRD-) ³	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
	PY1 (ευνοϊκού κινδύνου και MRD+) ³	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
	PY1 (ενδιάμεσου κινδύνου) ³	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	
	PY1 (δυσμενούς κινδύνου) ³	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	PY2	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	
	Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, μοριακή PY2	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	
	Υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) ⁴	Ph (-), PY1 (σταθερού κινδύνου και MRD-) ³	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
	Ph (-), PY1 (σταθερού κινδύνου και MRD+) ³	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή
	Ph (-), PY1 (υψηλού κινδύνου) ³	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
	Ph (+), PY1 (MRD-)	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	
	Ph (+), PY1 (MRD+)	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	PY2	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	Υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ)	1η χρόνια φάση, αποτυχία 2ης ή 3ης γραμμής TKI	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
	Επιταχυνόμενη φάση, βλαστική κρίση ή >1η χρόνια φάση	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
Μυελοϊνωση	Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου κατά DIPSS	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)	Πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου (IPSS-R)	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	
	Ενδιάμεσου κινδύνου (IPSS-R) χωρίς πρόσθετους παράγοντες ⁴	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	
	Ενδιάμεσου κινδύνου (IPSS-R) με πρόσθετους παράγοντες ⁴	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	Υψηλού, πολύ υψηλού κινδύνου (IPSS-R)	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	Δευτεροπαθής ΟΜΛ σε PY1 ή PY2	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ, CMML)	CMML-2 ή μυελοϊπερπλαστική (MP-CMML)	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
	CMML-0 ή CMML-1 με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ⁵	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	
Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)	Νόσος υψηλού κινδύνου ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα μετά από μία γραμμική προηγούμενης θεραπείας (εξαιρείται η μετατροπή Richter)	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή
	Μετατροπή Richter	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή

Νόσος	Φάση νόσου και προγνωστική κατάσταση	Συμβατός αδελφός	Συμβατός μη συγγενής ¹	Μη συμβατός εναλλακτικός δότης ²	Αυτόλογη MAK	CAR-T
Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (LBCL), περιλαμβανόμενου του διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), των double-hit και triple-hit λεμφωμάτων και του υψηλού βαθμού λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα μη περαιτέρω προσδιοριζόμενου (HGBL, NOS)	PY1 (ενδιάμεσος/υψηλός IPI κατά τη διάγνωση)	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Πρώιμη (<12 μήνες) υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
	Χημειοευαίσθητη πρώιμη υποτροπή, ≥PY2	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Υπό μελέτη	Κλινική επιλογή	Θεραπεία εκλογής
	Χημειοευαίσθητη όψιμη υποτροπή, ≥PY2	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Υπό μελέτη	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή μετά από αποτυχία αυτόλογης MAK	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
	Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσος μετά από ≥2 γραμμές θεραπείας	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
	Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή
Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (PMBCL)	PY1	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή
	Υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσος μετά από ≥2 γραμμές θεραπείας	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
Οξόδες λέμφωμα (FL)	PY1, χωρίς μετατροπή	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
	PY1, με μετατροπή σε λέμφωμα υψηλού βαθμού	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, ≥PY2	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται
	≥PY2 μετά από αποτυχία αυτόλογης MAK	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
	Ανθεκτική νόσος	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
Λέμφωμα από κύτταρο μανδύα (MCL)	PY1	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται
	PY/MY >1, χωρίς προηγούμενη αυτόλογη MAK	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Υπό μελέτη	Κλινική επιλογή	Θεραπεία εκλογής
	PY/MY >1, μετά από προηγούμενη αυτόλογη MAK	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
	Ανθεκτική νόσος μετά από ≥2 γραμμές θεραπείας συμπεριλαμβανόμενου αναστολέα BTK	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής
Μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM)	PY1	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, ≥PY2	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Νόσος υψηλού κινδύνου	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
Περιφερικά Τ-λεμφώματα (PTCL)	PY1	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, ≥PY2	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Ανθεκτική νόσος	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
Πρωτοπαθές δερματικό Τ-λέμφωμα (CTCL)	Σταδίου I-IIA κατά EORTC/ISCL (πρώιμο)	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
	Σταδίου IIB-IV κατά EORTC/ISCL (προχωρημένο)	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται

Νόσος	Φάση νόσου και προγνωστική κατάσταση	Συμβατός αδελφός	Συμβατός μη συγγενής ¹	Μη συμβατός εναλλακτικός δότης ²	Αυτόλογη MAK	CAR-T
Λέμφωμα Hodgkin (HL)	ΠΥ1	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, χωρίς προηγούμενη αυτόλογη MAK	Υπό μελέτη	Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, μετά από προηγούμενη αυτόματη MAK	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
	Ανθεκτική νόσος	Υπό μελέτη	Υπό μελέτη	Υπό μελέτη	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται
Πολλαπλούν μυέλωμα (MM)	Σταθερού κινδύνου κατά τη διάγνωση	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	
	Υψηλού κινδύνου κατά τη διάγνωση	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	Θεραπεία εκλογής	
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή, προηγούμενη αυτόλογη MAK	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Θεραπεία εκλογής	Γενικά δεν συνιστάται
	Υποτροπή/ανθεκτική νόσος μετά από 3 γραμμές προηγούμενης θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, ενός αναστολέα πρωτεασώματος και ενός αντι-CD38 αντισώματος					Θεραπεία εκλογής
Αμυλοείδωση (AL)		Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
Άλλα νοσήματα						
Επίκτητη βαριά απλαστική αναμία (SAA) και απλαστική αναμία/παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαινουρία (AA/PNH)	Νέα διάγνωση	Θεραπεία εκλογής εάν <40 ετών	Κλινική επιλογή εάν <20-40 ετών	Γενικά δεν συνιστάται	ME	
	Υποτροπή/ανθεκτική νόσος	Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	ME	
Αιμολυτική PNH		Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	ME	
Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (αναμία Fanconi, συγγενής δυσκεράτωση, σύνδρομο Blackfan-Diamond κ.α.)		Θεραπεία εκλογής	Θεραπεία εκλογής	Κλινική επιλογή	ME	
Όγκοι γεννητικών κυττάρων	Δεύτερη γραμμή, υψηλού κινδύνου	Γενικά δεν συνιστάται	ME	ME	Κλινική επιλογή	
	Πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος, δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή	Γενικά δεν συνιστάται	ME	ME	Θεραπεία εκλογής	
Μυελοβλάστωμα	Μετά από χειρουργική επέμβαση, υψηλού κινδύνου/υποτροπιάζουσα νόσος	ME	ME	ME	Κλινική επιλογή	
Σάρκωμα Ewing	Τοπικά προχωρημένο/μεταστατικό, χημειοευαίσθητο	Υπό μελέτη	ME	ME	Κλινική επιλογή	
Σκλήρυνση κατά πλάκας	Υψηλής ενεργότητας, υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας με αποτυχία στους τροποποιητικούς της νόσου παράγοντες	Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	
	Προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας με ενεργό φλεγμονώδη κατάσταση (AIC) και επιθετική ⁶ σκλήρυνση κατά πλάκας	Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
	Προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας χωρίς AIC	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	
Συστηματικό σκληρόδερμα		Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Θεραπεία εκλογής	
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος		Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
Νόσος Crohn		Υπό μελέτη	Υπό μελέτη	Υπό μελέτη	Κλινική επιλογή	
Ρευματοειδής αρθρίτιδα		Υπό μελέτη	Γενικά δεν συνιστάται	Γενικά δεν συνιστάται	Κλινική επιλογή	
Αυτοάνοσες κυτταροπενίες		Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	
Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες		Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	Κλινική επιλογή	ME	

MAK: μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, ME: μη εφαρμόσιμη, MY: μερική ύφεση, PY1: 1η πλήρης ύφεση, PY2: 2η πλήρης ύφεση, BTK: κινάση τυροσίνης του Bruton, CAR-T: Θεραπεία με CAR-T cells, DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System, IPI: International Prognostic Index, IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System, MRD: μετρήσιμη υπολειμματική νόσος, Ph: χρωμόσωμα Philadelphia, TKI: αναστολείς κινάσης τυροσίνης.

1. Συμβατότητα HLA σε 8/8 (A, B, C, DRB1) ή 10/10 (και DQB1) αντιγόνα με τεχνική υψηλής ευκρίνειας.
2. Ασύμβατος (<8/8) μη συγγενής, *απλοταυτόσημος* συγγενής και μερικά συμβατό μη συγγενικό ομφαλοπλακουντιακό αίμα. Ετερογενής ομάδα. Όλες οι ασυμβατότητες δεν έχουν την ίδια σημασία.
3. Οι κατηγορίες βασίζονται στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και τους μοριακούς δείκτες κατά τη διάγνωση, καθώς και το χρόνο επίτευξης ύφεσης.
4. Οι πρόσθετοι παράγοντες περιλαμβάνουν βλάστες >5% στο μυελό των οστών, δυσμενή καρυότυπο, βαθιές κυτταροπενίες (δηλ. Hb <8 g/L, ANC <0,8 × 10⁹/L, αιμοπετάλια <50 × 10⁹/L) ή σοβαρού βαθμού ίνωση του μυελού των οστών.
5. Πρόσθετες μεταλλάξεις γονιδίων υψηλού κινδύνου (ASXL1, RUNX1, SETBP1, N-RAS), βαριές κυτταροπενίες ή εξάρτηση από μεταγγίσεις, έντονα μυελούπερπλαστικά χαρακτηριστικά ή εξομυελική νόσος.
6. Επιθετική σκλήρυνση κατά πλάκας σύμφωνα με τους Menon et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:1192–8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. Ενδείξεις μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στα παιδιά

ΝΟΣΗΜΑ	ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ		ΑΥΤΟΛΟΓΗ
		ΣΥΜΒΑΤΟΣ ΔΟΤΗΣ	HAPLO RD	
AML	CR1 – χαμηλού κινδύνου	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
	CR1 – ενδιάμεσου κινδύνου	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
	CR1 – υψηλού κινδύνου	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	CR2	ΚΕ	ΚΕ	
	CR3	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	Υποτροπή / ανθεκτική νόσος (βλάστες < 25%)	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
ALL	CR1 – σταθερού κινδύνου	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
	CR1 – υψηλού κινδύνου (συνδυασμός MRD και άλλοι δυσμενείς δείκτες)	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	CR2 (εκτός όψιμης υποτροπής με καλή ανταπόκριση στην έφοδο)	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	≥CR3 / ανθεκτική νόσος σε ύφεση μετά από ανοσοχημειοθεραπεία	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
		CART cells: ΚΕ σε πρωτοπαθώς ανθεκτική, σε υποτροπή μετά από αλλογενή μεταμόσχευση ή σε δεύτερη ή μεταγενέστερη υποτροπή		
CML	CP1	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
	CP1 – χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση σε δύο TKIs	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	AF ή > CP1	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	Βλαστική κρίση	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
MDS	RCC	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
	RAEB-1, 2 σε CR1 ή CR2	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	Therapy related MDS	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	MDS σχετιζόμενο με germ line μεταλλάξεις	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
	MDS/MPN (πχ. JMML)	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ				
Διάγντο από μεγάλα κύτταρα ή Burkitt	CR1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή ή ≥CR2	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΚΕ

ΝΟΣΗΜΑ	ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ		ΑΥΤΟΛΟΓΗ
		ΣΥΜΒΑΤΟΣ ΔΟΤΗΣ	HAPLO RD	
	Ανθεκτική νόσος	ΣΠΜ	ΣΠΜ	ΔΕ
Λεμφοβλαστικό	CR1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή ή ≥CR2	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	Ανθεκτική νόσος	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
Αναπλαστικό, περιφερικά T-Λεμφώματα	CR1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
	Υψηλού κινδύνου, σε υποτροπή	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
	Ανθεκτική νόσος	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
Λέμφωμα Non Hodgkin	CR1 υψηλού κινδύνου	ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΚΕ
Λέμφωμα Hodgkin	CR1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
	Χημειοευαίσθητη υποτροπή ή CR2	ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ
	Υποτροπή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση	ΔΚΕ	ΔΚΕ	Υπό συζήτηση, εάν πολύ όψιμη υποτροπή μετά από την 1 ^η ΜΑΚ
	Ανθεκτική νόσος	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΚΕ
Απλαστική αναιμία	Βαριά ή πολύ βαριά	ΚΕ για συμβατό αδελφό. ΔΚΕ για VUD	ΔΚΕ	ΔΕ
	Υποτροπή ή μη πλήρης ανταπόκριση μετά από 1 κύκλο ανοσοθεραπείας ή ανθεκτική νόσος	ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ
Άλλα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (π.χ Fanconi, συγγενής δυσκεράτωση κλπ)	Αν κυτταροπενίες, κλωνική εξέλιξη	ΚΕ (Σε συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία προτιμάται ο συμβατός αδελφός) ΔΚΕ το UCB (υπό προϋποθέσεις, αναλόγως δόσης κυττάρων και συμβατότητας)	ΔΚΕ	ΔΕ
	Ειδικά: Σε αναιμία Blackfan Diamond, ένδειξη η μη ανταπόκριση στα στεροειδή Σε συγγενή ουδετεροπενία, η μη ανταπόκριση στον αυξητικό παράγοντα. Σε αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία, η ανάγκη μεταγγίσεων με αιμοπετάλια	ΔΚΕ το UCB (υπό προϋποθέσεις, αναλόγως δόσης κυττάρων και συμβατότητας)		
ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΤΙΚΟΙ				

ΝΟΣΗΜΑ	ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ		ΑΥΤΟΛΟΓΗ
		ΣΥΜΒΑΤΟΣ ΔΟΤΗΣ	HAPLO RD	
Γεννητικών κυττάρων	Χημειοευαίσθητες υποτροπές	ΔΕ	ΔΕ	ΚΕ
	Ανθεκτική νόσος	ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ
Νευροβλάστωμα	Χημειοευαίσθητη νόσος (Σύμφωνα με το εκάστοτε Πρωτόκολλο, κυρίως σταδίου IV, υποτροπή, N-myc+)	ΔΕ	ΔΕ	ΚΕ
Όγκοι ΚΝΣ	(Σύμφωνα με το εκάστοτε Πρωτόκολλο. Κυρίως εμβρυονικοί και germ cell όγκοι σε παιδιά <3ετών)	ΔΕ	ΔΕ	ΚΕ
Σάρκωμα Ewing	(Σύμφωνα με το εκάστοτε Πρωτόκολλο. Γενικά σε υποτροπές ή κακή απάντηση μετά τη θεραπεία εφόδου)	ΔΕ	ΔΕ	ΚΕ
Άλλα σαρκώματα		ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ
Ρετινοβλάστωμα	(Σύμφωνα με το εκάστοτε Πρωτόκολλο. Κυρίως σταδίου IV)	ΔΕ	ΔΕ	ΚΕ
Αυτοάνοσα νοσήματα		ΣΠΜ	ΣΠΜ	ΣΠΜ
Νεανική Συστηματική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα		ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΣΠΜ
Αιμοσφαιρινοπάθειες	Ειδικά στη δρεπανοκυτταρική αναμία, κυρίως όταν συχνές επώδυνες κρίσεις, ιστορικό ΑΕΕ κλπ	ΚΕ ΔΚΕ για δρεπανοκυτταρική ο συμβατός μη συγγενής δότης, ειδικά για ασθενείς άνω των 13 ετών Το UCB γενικά δεν επιλέγεται Γονιδιακή θεραπεία και gene editing, επί απουσίας HLA συμβατού δότη	ΔΚΕ	ΔΕ
Ανοσοανεπάρκειες, Πρωτοπαθές αιμοφαγοκυτταρικό, Μεταβολικά		ΚΕ Το UCB μπορεί να αποτελέσει επιλογή Γονιδιακή θεραπεία σε ADA deficiency και X-linked SCID, επί απουσίας HLA συμβατού δότη	ΚΕ	ΔΕ
Αδρενολευκοδυστροφία	MRI εγκεφάλου, Loes score<9	ΔΚΕ	ΔΚΕ	ΔΕ
Οστεοσάρκωμα		ΔΕ	ΔΕ	ΣΠΜ
Νεφροβλάστωμα	>CR1	ΔΕ	ΔΕ	ΔΚΕ (ΚΕ για τους high risk στη διάγνωση)

ΝΟΣΗΜΑ	ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ	ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ		ΑΥΤΟΛΟΓΗ
		ΣΥΜΒΑΤΟΣ ΔΟΤΗΣ	HAPLO RD	
Οστεοπέτρωση		ΚΕ	ΚΕ	ΔΕ

VUD: Εθελοντής Δότης Μυελού, UCB: Ομφαλοπλακουντιακό αίμα, AML: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία, ALL: Οξεία Λεμφογενής Λευχαιμία, CML: Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία, ΜΥΣ: Μυελούπερπλαστικά σύνδρομο, ΜΔΣ: Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο, RAEB: Ανθεκτική Αναμία με περίσσεια βλαστών, RCC: Refractory Cytopenia of Childhood, JMML: Juvenile Myelomonocytic Leukemia, CR: complete Remission, CP: Chronic Phase, AP: Accelerated Phase, ΚΕ: Καθερωμένη ένδειξη, ΔΚΕ: Δυνατή κλινική επιλογή. ΣΠΜ: Στα πλαίσια κλινικής μελέτης, ΔΕ: Δεν ενδείκνυται, ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο