



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

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. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ 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, 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.

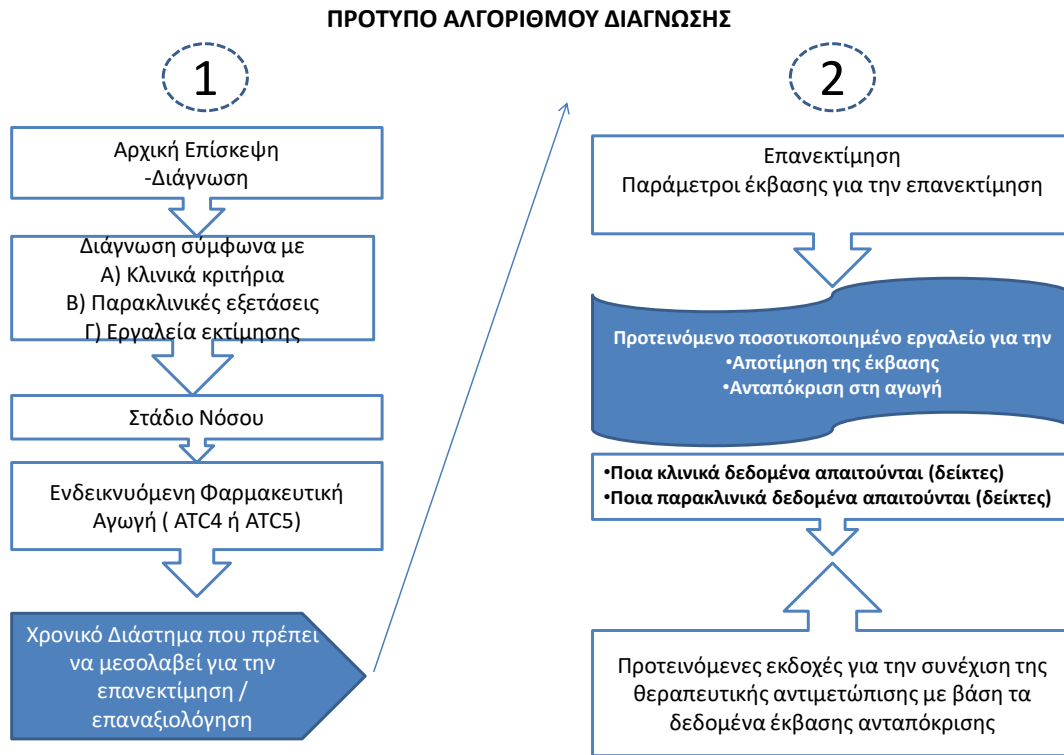
ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΜΠΡΙΣΤΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ειδικευόμενος Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. «Ευαγγελισμός»

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.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ICD -10: C92.4

ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (*de novo* ή t-APL)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) αποτελεί μια απολύτως διακριτή οντότητα, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1957 από τον Hillestad, ως η «πλέον κακοήθης» μορφή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) λόγω του αυξημένου κινδύνου πρώιμου θανάτου από αιμορραγικές επιπλοκές. Σήμερα, με την εφαρμογή των νεότερων θεραπειών, θεωρείται η πιο ιάσιμη μορφή οξείας λευχαιμίας, αν και το πρόβλημα των πρώιμων θανάτων παραμένει η κύρια αιτία αποτυχίας στη θεραπεία, αντίθετα με όλους τους άλλους τύπους ΟΜΛ, στους οποίους κύρια προβλήματα αποτελούν η ανθεκτική νόσος και η υποτροπή. Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΟΠΛ είναι μικρότερο του ενός μηνός χωρίς την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ με τη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση επιτυγχάνονται ποσοστά πλήρους ύφεσης (ΠΥ) 95%, και μακράς επιβίωσης χωρίς νόσο 85%-90%.

Μορφολογικά ταυτοποιείται ως M3 ή M3v/μικροκοκκιώδης, κυτταρογενετικά χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία μετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 15 και 17 [t(15;17)] με αποτέλεσμα τη δημιουργία της χιμαιρικής πρωτεΐνης PML::RARA, η οποία συνδέεται άμεσα τόσο με την παθογένεια της νόσου, όσο και με τη δυνατότητα ίασης ακόμη και χωρίς τη χορήγηση κυτταροτοξικής θεραπείας. Αποτελεί επείγουσα κατάσταση στην αιματολογία και χρήζει αντιμετώπισης άμεσα με την υποψία της διάγνωσης, με εντατική υποστηρικτική αγωγή και έναρξη ATRA (all-trans retinoic acid / Vesanoid). Οποιαδήποτε καθυστέρηση μπορεί να έχει ως συνέπεια πρώιμο θάνατο σε ασθενείς που πάσχουν από ένα εν δυνάμει ιάσιμο νόσημα.

Η διάγνωση τίθεται πρωταρχικά με κλασικές μεθόδους: ιστορικό, φυσική εξέταση, μορφολογία επιχρισμάτων αίματος και μυελού των οστών, πηκτικολογικό έλεγχο και τεκμηριώνεται από τα ευρήματα της κυτταρομετρίας ροής, του κυτταρογενετικού ελέγχου ή του FISH για την αντιμετάθεση t(15;17) και της μοριακής ανίχνευσης του χιμαιρικού γονιδίου PML::RARA, που αποτελεί την κύρια παθογενετική βλάβη της ΟΠΛ.

Η έκβαση των ασθενών με ΟΠΛ αρχικά βελτιώθηκε με τη χρήση των ανθρακυκλινών. Στην προ ATRA εποχή διαπιστώθηκε η μεγάλη ευαισθησία των παθολογικών κυττάρων της ΟΠΛ στις ανθρακυκλίνες. Στη δεκαετία του 1970 η εισαγωγή της δαουνορουβικίνης (DNR) στη θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των πρώιμων θανάτων, την αύξηση των ποσοστών ύφεσης και τη μείωση των υποτροπών. Ήδη από την εποχή αυτή είχε αναγνωριστεί η ανάγκη θεραπείας σταθεροποίησης και συντήρησης, στην προσπάθεια μείωσης των υποτροπών, καθώς τα ποσοστά επίτευξης δεύτερης ύφεσης ήταν αποκαρδιωτικά ακόμα και με τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ). Από τις μελέτες αυτής της περιόδου επιβεβαιώθηκε η αξία της θεραπείας συντήρησης στην ΟΠΛ με

μείωση των υποτροπών και βελτίωση της επιβίωσης (42% vs 3%), αντίθετα με ότι ισχύει για τους άλλους τύπους ΟΜΛ.

Η βαθύτερη κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού της νόσου, οδήγησε σε πραγματική επανάσταση στη θεραπευτική της αντιμετώπιση τη δεκαετία του 1980, όταν για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε ένας μη χημειοθεραπευτικός παράγων, το all-trans retinoic acid (ATRA / Vesanoid), για την αντιμετώπιση μιας οξείας λευχαιμίας.

Η μονοθεραπεία με ATRA είχε ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ύφεσης, αντίστοιχα υψηλά ήταν όμως και τα ποσοστά υποτροπών. Έτσι, ξεκίνησαν οι πρώτες μελέτες συνδυασμού ATRA με χημειοθεραπεία και αποδείχτηκε ότι η σύγχρονη χορήγηση ATRA+ανθρακυκλίνη± αρασυτίνη είχε σαν αποτέλεσμα μικρότερα ποσοστά υποτροπής, ενώ εμφανιζόταν λιγότερο συχνά το σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος/διαφοροποίησης.

Ακολούθησε η εισαγωγή του τριοξειδίου του αρσενικού (ATO / Trisenox) στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΟΠΛ, τη δεκαετία του 1990. Λίγο αργότερα, αποδείχτηκε η συνέργεια ATO και ATRA, μέσω ενίσχυσης της διαφοροποίησης και της απόπτωσης και άνοιξε ο δρόμος για την αντιμετώπιση της ΟΠΛ με βάση στοχευμένες θεραπείες, ακόμη και χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Η ταξινόμηση σε ομάδες κινδύνου αποτέλεσε ένα πρόσθετο βήμα για τον ορθολογικό σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης και επιτρέπει την απαλοιφή της χημειοθεραπείας τουλάχιστον για τους ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου, ενώ εντατικοποιείται η θεραπεία στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Με τη συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση αφενός μεν μειώνονται οι μακροχρόνιες επιπλοκές και κυρίως οι δευτεροπαθείς κακοήθειες και αφετέρου τα ποσοστά υποτροπών. Με το συνδυασμό ATO+ATRA η έκβαση για τους ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου είναι εξαιρετική, ενώ διαφαίνεται, σε μελέτες υπό εξέλιξη, ότι το ίδιο μπορεί να συμβεί και για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

1.ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1.1 ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Γενική αίματος ±
2. Μορφολογία επιχρίσματος αίματος ±
3. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, UA, Ca, P, Mg, CRP, Χοληστερίνη, Τριγλυκερίδια, Λιπίδια, HbA1c)
4. Έλεγχος αιμόστασης (PT, APTT, INR, FIB, d – dimers)±
5. Μορφολογία επιχρίσματος μυελού±
6. Ανοσοφαινότυπος
7. Ποιοτική ανίχνευση *PML::RARA* ±
8. Ποσοτικός προσδιορισμός *PML::RARA* με RT-qPCR
9. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού
10. FISH για την ανίχνευση t (15;17)
11. Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T3, FT4)
12. Ιολογικός έλεγχος ηπατίτιδας (HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, HBeAg, anti-HBc IgM, anti-HCV)
13. Ηλεκτροκαρδιογράφημα και μέτρηση QTc#
14. Υπερηχογράφημα καρδιάς
15. Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
16. Ακτινογραφία θώρακος
17. HLA – τυποποίηση
18. DNA/RNA για φύλαξη

± Η διάγνωση τίθεται με τον συνδυασμό των παραπάνω εξετάσεων και την κλινική εικόνα του ασθενούς

#QTc υπολογιζόμενο με την φόρμουλα Fridericia, Hodges, ή Sagie/Framingham, αλλά όχι Bazett

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ GIMEMA - PETHEMA



ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

WBC $\leq 10.000/\mu\text{L}$ και
PLT $>40.000/\mu\text{L}$

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

WBC $\leq 10.000/\mu\text{L}$ και
PLT $<40.000/\mu\text{L}$

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

WBC $>10.000/\mu\text{L}$

Η κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το προγνωστικό μοντέλο GIMEMA- PETHEMA είχε εφαρμογή κυρίως στην εποχή του ATRA. Στην σημερινή εποχή, με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών αλλά και τα νεότερα δεδομένα για την αντιμετώπιση της ΟΠΛ, οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται σε ΜΗ-ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου, WBC $\leq 10.000/\mu\text{L}$) και ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (WBC $>10.000/\mu\text{L}$).

2.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

2Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ - Ι

Ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου*

- ATRA + ATO
- ATRA + Ανθρακυκλίνη, επί αντενδείξεων[#] χορήγησης ATO ±

Ασθενείς υψηλού κινδύνου*


ATRA + ανθρακυκλίνη ± αρασυτίνη
ή
ATRA + ATO+ Ανθρακυκλίνη

*Σε περίπτωση υπερλευκοκυττάρωσης είτε προ της έναρξης θεραπείας είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να χορηγηθεί Υδροξουρία για κυτταρομείωση.


[#]Αντενδείξεις: Εγκυμοσύνη, Υπερευαισθησία στο Αρσενικό

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ✓ ATRA 45 mg/m² p.o./day μέχρι την επίτευξη πλήρους ύφεσης (αιματολογικής) ή max μέχρι την ημέρα +60
- ✓ Ανθρακυκλίνη: Ιδαρουβικήνη 12 mg/m² iv/day τις ημέρες +2, +4, +6, +8 (ή ισοδύναμη δόση άλλης ανθρακυκλίνης)
- ✓ Αρασυτίνη 100-200 mg/m² iv/day, max 7 ημέρες, αναλόγως του θεραπευτικού πρωτοκόλλου
- ✓ ATO 0.15 mg/kg iv/day, max μέχρι την ημέρα +60

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ - II

Προφύλαξη ΚΝΣ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή με αιμορραγία ΚΝΣ κατά την διάγνωση με ενδορραχιαίες εγχύσεις Emthexate 15 mg* #



Θεραπεία ΚΝΣ σε ασθενείς με διήθηση με ενδορραχιαίες εγχύσεις&
Emthexate 15 mg, Αρασυτίνη 40 mg, Dexamethasone 4 mg

* Μετά την αποκατάσταση της θρομβοπενίας και των διαταραχών πήξης και την επίτευξη πλήρους ύφεσης

Εβδομαδιαία για συνολικά 5 εγχύσεις

& Τρεις εβδομαδιαίως μέχρι την μη ανίχνευση βλαστών στο ΕΝΥ και 6-10 εγχύσεις ακόμα ως θεραπεία σταθεροποίησης

2B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ



Αν θεραπεία εφόδου με ATRA+ATO:

ATRA + ATO

ATRA + ATO με βάση το θεραπευτικό πρωτόκολλο



Αν θεραπεία εφόδου με ATRA+ΧΜΘ:

3# ATRA + ΧΜΘ με ανθρακυκλίνη + Αρασυτίνη*

**Για ασθενείς υψηλού κινδύνου <60 ετών*



Συνέχιση της προφύλαξης ΚΝΣ ή θεραπείας σε ασθενείς με διήθηση με ενδοραχιαίες εγχύσεις, όπως αναφέρεται στην ενότητα ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ-II

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ✓ ATRA 45 mg/m² p.o./day x 15 ημέρες/μήνα
- ✓ ATO 0.15 mg/kg iv/day x 5 ημέρες την εβδομάδα

Διάρκεια θεραπείας: 28 εβδομάδες μετά την πλήρη αιματολογική ύφεση#

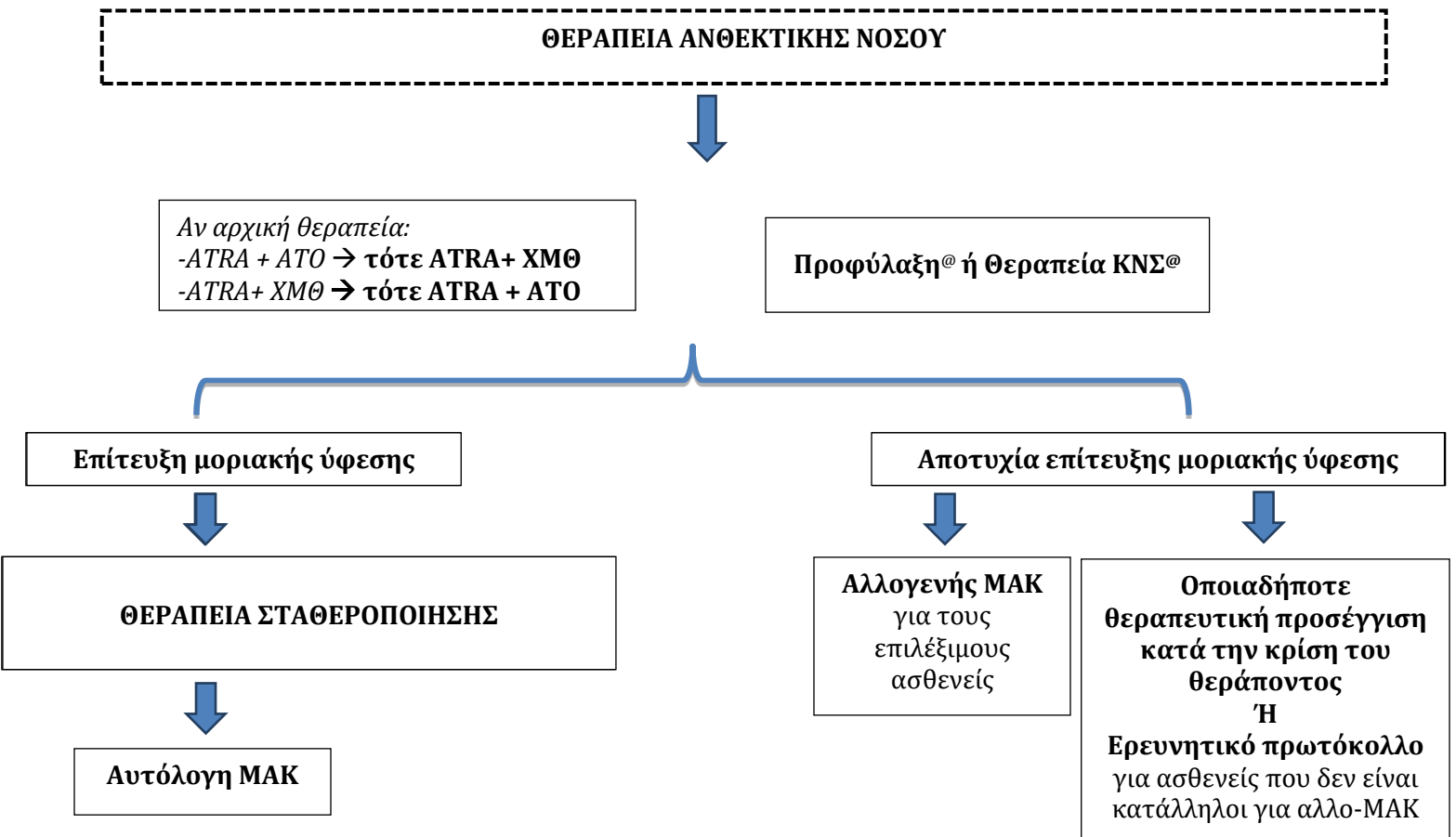
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ✓ ATRA 45 mg/m² p.o./day x 15 ημέρες/μήνα
- ✓ Ανθρακυκλίνη #
 - Ιδαρουβικίνη 7 mg/m² iv/day x 4d
 - Μιτοξανδρόνη 10 mg/m² iv/day x 5d
- ✓ Αρασυτίνη 1gr/m² iv/day x 4d[&]
ή Αρασυτίνη 150mg/m² sc/8h x 4d[&]

#Διαφοροποιούνται αναλόγως του πρωτοκόλλου
&Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου

2Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ανθεκτική νόσος ορίζεται η μη επίτευξη μοριακής ύφεσης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σταθεροποίησης. Αυτό συμβαίνει σπάνια στην ΟΠΛ. Η μη επίτευξη πλήρους μοριακής ύφεσης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σταθεροποίησης είναι κακό προγνωστικό σημείο, μπορεί να προαναγγέλλει την αιματολογική υποτροπή και χρήζει θεραπείας διάσωσης. Σε περίπτωση που ανιχνεύονται μετάγραφα *PML::RARA* μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σταθεροποίησης, θα πρέπει να γίνει επιβεβαίωση με επανάληψη του ελέγχου σε διάστημα 2-4 εβδομάδων. Αν το αποτέλεσμα του μοριακού ελέγχου είναι θετικό, θα πρέπει να ακολουθήσει θεραπεία, όπως περιγράφεται παρακάτω.



*Δόσεις φαρμάκων ως έχουν αναφερθεί στην παράγραφο 2B

@Δόσεις για προφύλαξη ως έχουν αναφερθεί στην παράγραφο 2A

2Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Η χορήγηση θεραπείας συντήρησης εξαρτάται από το πρωτόκολλο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ



Αν θεραπεία εφόδου με ATRA+ATO:

Δεν απαιτείται θεραπεία συντήρησης



Αν θεραπεία εφόδου με ATRA+ΧΜΘ:

ATRA ± ΧΜΘ (χαμηλές δόσεις, po για 1-2 έτη μετά την θεραπεία σταθεροποίησης)

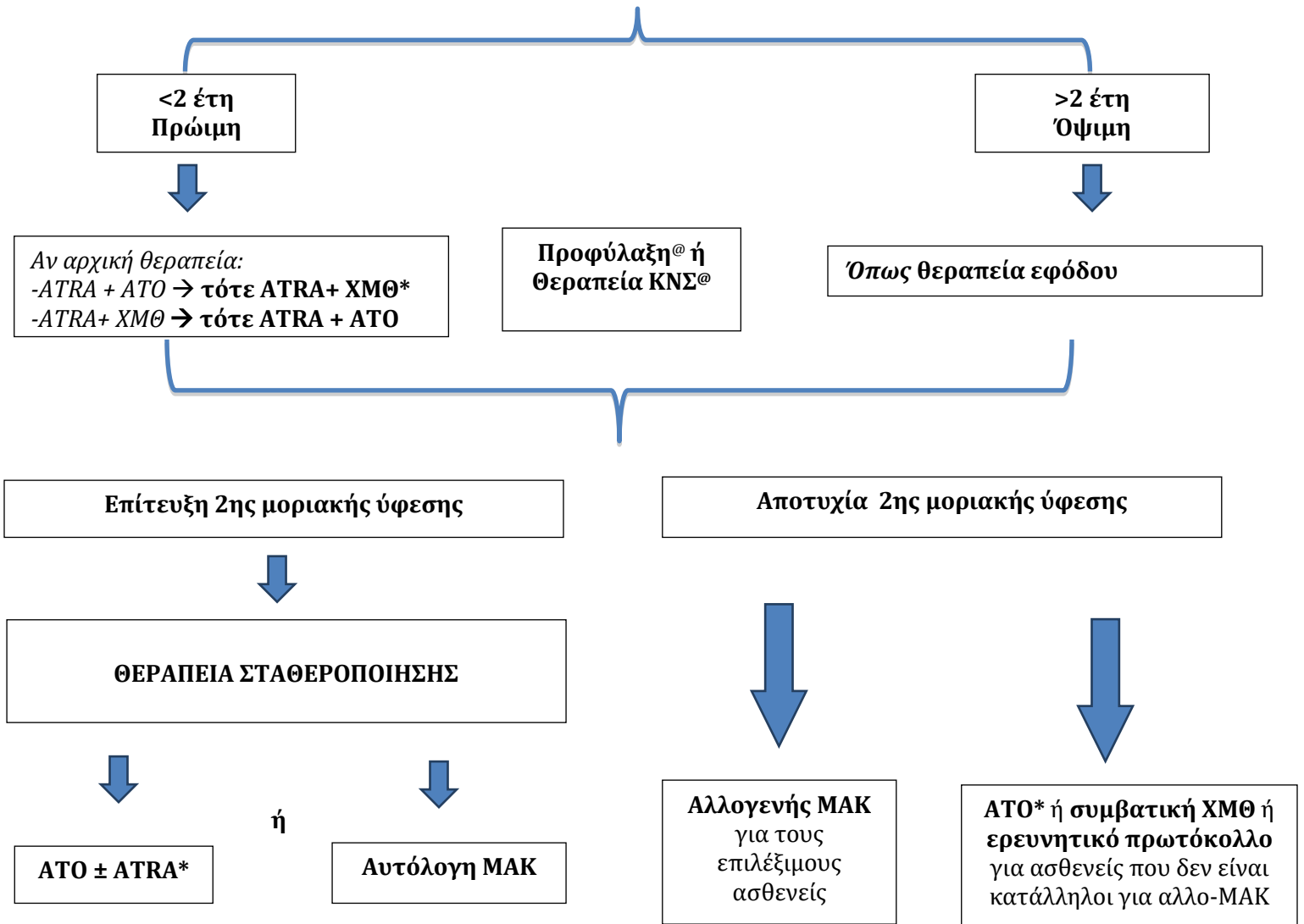
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ✓ **ATRA** 45 mg/m² p.o./day x 15d, κάθε 3 μήνες
- ±
- ΧΜΘ:**
- ✓ **MTX** 15 mg /m² p.o./day, άπαξ εβδομαδιαίως, για 2 έτη*
- ✓ **6-MP** 75 mg/m² p.o./day, για 2 έτη*

**Παρακολούθηση με γενική αίματος και τροποποίηση της δόσης επί μυελοτοξικότητας*

2Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ#

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ



*Δόσεις φαρμάκων ως έχουν αναφερθεί στην παράγραφο 2B

@Δόσεις για προφύλαξη ως έχουν αναφερθεί στην παράγραφο 2A

#Οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται στην μοριακή υποτροπή γιατί είναι γνωστό ότι πάντα ακολουθεί αιματολογική υποτροπή. Η έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίζονται σε αιματολογική υποτροπή είναι συνολικά δυσμενέστερη σε σχέση με αντιμετώπιση σε μοριακή υποτροπή.

3. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

3.1. *ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

3.2. *ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΝΞΗΣ

Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, Ca, P, Mg, CRP, UA, Χοληστερίνη, Τριγλυκερίδια, Λιπίδια, HDL, LDL

PT, APTT, INR, FIB, d - dimers

3.3. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΝ ΤΟΥ *PML::RARA* ΜΕ RT-qPCR ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΜΥΕΛΟΥ Ή/ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται:

1. Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου θεραπείας, βάσει του θεραπευτικού πρωτοκόλλου
2. Εκτός προγραμματισμένου χρόνου, κατά την κρίση του θεράποντος

3.4. ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΜΥΕΛΟΥ - ΜΥΕΛΟΓΡΑΜΜΑ

1. Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου θεραπείας
2. Εκτός προγραμματισμένου χρόνου, κατά την κρίση του θεράποντος

**Ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και την κρίση του θεράποντος ιατρού*

3.5. ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΜΥΕΛΟΥ

1. Μετά την ολοκλήρωση κάθε κύκλου θεραπείας, κατά την κρίση του θεράποντος
2. Εκτός προγραμματισμένου χρόνου, κατά την κρίση του θεράποντος

3.6. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΥΕΛΟΥ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται συγχρόνως με το μοριακό έλεγχο (παράγραφος 3.3), εφόσον κρίνεται απαραίτητο από τον θεράποντα

3.7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Ακτινογραφία θώρακος και αξονική τομογραφία θώρακος σε περιπτώσεις συνδρόμου διαφοροποίησης και/ή λοίμωξης
2. Αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε υπόνοια ψευδοόγκου παρεγκεφαλίδας

3.8. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται, *ι* *επί ενδείξεων καρδιοτοξικότητας*, με:

1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα και μέτρηση του QTc*
2. Triplex καρδιάς

*Εκτός ενδείξεων καρδιοτοξικότητας, δις εβδομαδιαίως για τους ασθενείς που λαμβάνουν ΑΤΟ

4. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

4.1. *ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ανά 1-3 μήνες ή/και πιο συχνά, επί ενδείξεων, για 3 έτη

4.2. *ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΞΗΣ

Ανά 1-3 μήνες ή/και πιο συχνά, επί ενδείξεων, για 3 έτη

Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, Ca, P, Mg, CRP, UA, Χοληστερίνη, Τριγλυκερίδια, Λιπίδια, HDL, LDL

PT, APTT, INR, FIB, d – dimers

**Ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και την κρίση του θεράποντος ιατρού*

4.3. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΝ ΤΟΥ *PML::RARA* ΜΕ RT-qPCR ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΜΥΕΛΟΥ Ή/ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται#:

1. Κάθε 3 μήνες για 3 έτη
2. Επί θετικοποίησης αποτελέσματος επανάληψη σε 2-3 εβδομάδες προς επιβεβαίωση

#Ο έλεγχος είναι υποχρεωτικός για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και κατά την κρίση του θεράποντος για τους ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου

4.4. ΜΕΛΕΤΗ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑΤΟΣ ΜΥΕΛΟΥ - ΜΥΕΛΟΓΡΑΜΜΑ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται:

1. Κάθε 3-6 μήνες για 3 έτη *
2. Σε υπόνοια δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

4.5. ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΜΥΕΛΟΥ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται:

1. Κάθε 3-6 μήνες για 3 έτη, κατά την κρίση του θεράποντος*
2. Σε υπόνοια δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου

4.6. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΥΕΛΟΥ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται:

1. Σε υπόνοια δευτεροπαθούς μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
2. Κάθε 3-6 μήνες για 3 έτη, κατά την κρίση του θεράποντος *

4.7. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται με:

1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα
2. Triplex καρδιάς

Επί ενδείξεων και κατά την κρίση του θεράποντος
Δις εβδομαδιαίως για τους ασθενείς που λαμβάνουν ΑΤΟ

* Ο έλεγχος είναι υποχρεωτικός για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και κατά την κρίση του θεράποντος για τους ασθενείς μη-υψηλού κινδύνου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009;114:5126-5135.
2. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin.Oncol.* 2017;35:605-612.
3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N.Engl.J Med.* 2013;369:111-121.
4. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 2004;101:5328-5335.
5. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-1891.
6. Pagoni M, Garofalaki M, Panitsas F et al. Acute promyelocytic leukemia: an experience on 95 greek patients treated in the all-trans-retinoic Acid era. *Mediterr.J Hematol.Infect.Dis.* 2011;3:e2011053.
7. Yilmaz, M., Kantarjian, H. & Ravandi, F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* **11**, 123 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>
8. Miguel A. Sanz, Pierre Fenaux, Martin S. Tallman, Elihu H. Estey, Bob Löwenberg, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett, Sai-Juan Chen, Vikram Mathews, Harry Iland, Eduardo Rego, Hagop Kantarjian, Lionel Adès, Giuseppe Avvisati, Pau Montesinos, Uwe Platzbecker, Farhad Ravandi, Nigel H. Russell, Francesco Lo-Coco; Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133 (15): 1630–1643
9. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front Oncol.* 2023 Jan 18;12:1062524. doi: 10.3389/fonc.2022.1062524. PMID: 36741714; PMCID: PMC9889825.
10. Nair, Reena & Radhakrishnan, Vivek. (2021). How I Treat Acute Promyelocytic Leukemia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 42. 286. 10.1055/s-0041-1732942.