



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ 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. Παιδών «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. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ 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.

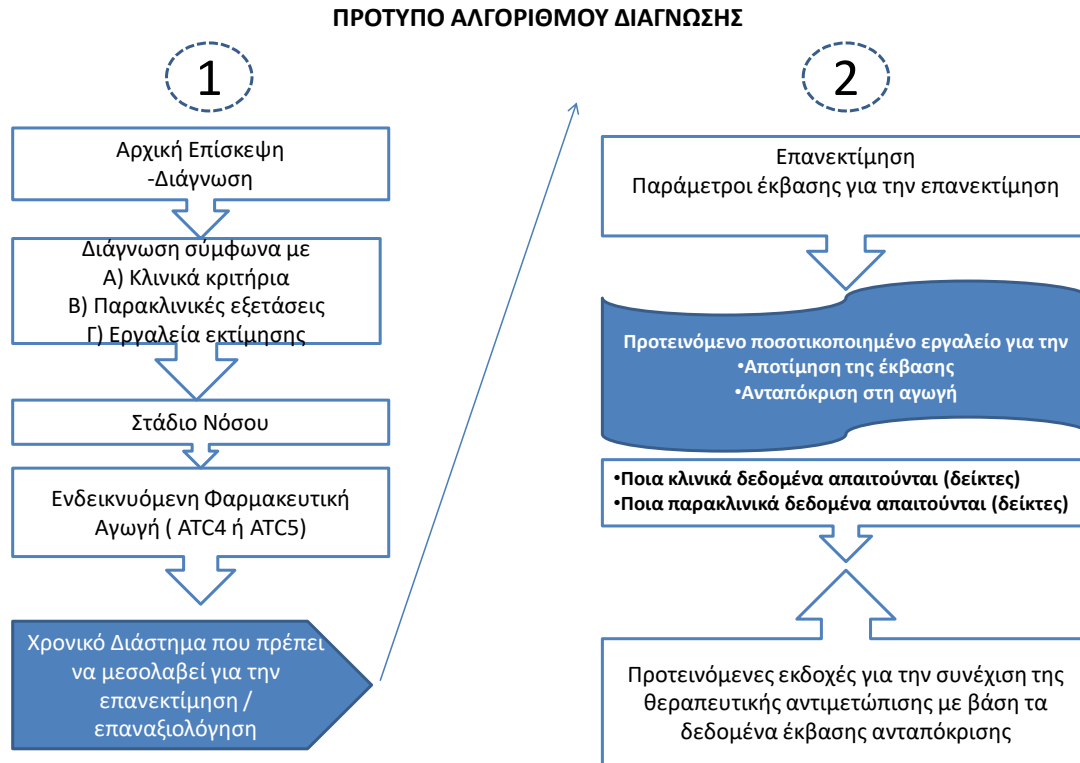
ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΕΛΛΟΣ
ΓΚΟΛΦΙΝΟΠΟΥΛΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ

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.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

ICD-10:

C91.0- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία [ΟΛΛ]

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΟΛΛ με βάση την ηλικία εμφάνισης διακρίνεται στην ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας και την ΟΛΛ των ενηλίκων. Παρά τον κοινό κλινικό φαινότυπο η εμφάνιση της νόσου στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες συνοδεύεται από διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση και για τον λόγο αυτό θεωρούνται 2 διαφορετικά νοσήματα.

Το παρόν κείμενο αφορά μόνο την ΟΛΛ των ενηλίκων. Παιδιά θεωρούνται οι ασθενείς ηλικίας από 2 – 15 ετών.

Ασθενείς ηλικίας 15 – 18 ετών χαρακτηρίζονται ως έφηβοι (adolescents), ενώ πρόσφατα εισήχθη και ο όρος “νεαροί ενήλικοι” (Adolescents and Young Adults, AYA) που αφορά ασθενείς ηλικίας 18 – 39 ετών.

2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
Γενικός έλεγχος	Ειδικός έλεγχος
Γενική αίματος	Μορφολογικός έλεγχος επιχρίσματος περιφερικού αίματος
Πλήρης Βιοχημικός έλεγχος	Μυελόγραμμα
Screening πήξεως: APTT, PT, INR, FIB, D-dimers	Οστεομυελική βιοψία*
Γενική ούρων	Ανοσοφαινότυπος μυελού, ή περιφερικού αίματος (30 μονοκλωνικά minimum)
Ορολογικός έλεγχος (HIV, HBV, HCV, HAV, HTLV-I, CMV*)	Κυτταρογενετικός έλεγχος με συμβατικό καρυότυπο αλλά και FISH για ανίχνευση αντιμεταθέσεων γονιδίων όπως <i>CRLF2</i> , <i>JAK1,2</i> , <i>ABL</i> , <i>MLL</i> , <i>IgH</i>
Αδρός Απεικονιστικός έλεγχος (U/S κοιλίας, Ro θώρακος)	Μοριακός έλεγχος για μεταλλάξεις (<i>IKAROS</i> , <i>NOTCH</i>)
Ειδικός απεικονιστικός έλεγχος (CT-θώρακος, άνω-κάτω κοιλίας, MRI-εγκεφάλου, U/S όρχεων)	Μοριακός έλεγχος για αναδιατάξεις <i>t(9;22)(q34;q11.2)[BCR::ABL1]</i> , <i>t(v;11q23)[MLL rearranged]</i> , <i>t(1;19)(q23;p13)[PBX::E2A]</i> , #
Triplex καρδιάς, ΗΚΓ	HLA-typing* (ασθενούς και αδελφών)
Τεστ κύησης (γυναίκες)	ΟΝΠ (έλεγχος με κυτταρομετρία ροής)
Κατάψυξη σπέρματος εφόσον το επιτρέπει η κλινική κατάσταση	Προετοιμασία για προσδιορισμό της ελαχίστης υπολειμματικής νόσου (EYN) κατά την θεραπεία και παρακολούθηση*
*Στην ΟΛΛ ο έλεγχος της EYN είναι απολύτως απαραίτητος επειδή κατευθύνει	

την θεραπευτική στρατηγική. Η ιδεατή μέθοδος είναι αυτή με την μεγαλύτερη ευαισθησία και θα πρέπει να επιλέγεται είτε μελέτη με κυτταρομετρία ροής είτε quantitative PCR με την χρήση PSP (patient specific primers)

&Ιδίως σε αδυναμία μυελικής αναρρόφησης, * σε ασθενείς υποψήφιους για αλλογενή μεταμόσχευση, #ο έλεγχος των αναδιατάξεων θα πρέπει να γίνεται είτε με τεχνική FISH ή με την μέθοδο της PCR

3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΛΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΛΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ		
Χαρακτηριστικό	Συνήθους κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Ηλικία	< 35 ετών	≥35 ετών
Αριθμός λευκών	<30.000 (B-ΟΛΛ) <100.000 (T-ΟΛΛ)	≥30.000 (B-ΟΛΛ) ≥100.000 (T-ΟΛΛ)
Ανοσοφαινότυπος	Common B-ΟΛΛ [CD10+] Thymic T-ΟΛΛ [CD1a+]	Pro-B [CD10-, Cμ-] Pre-B [CD10-, Cμ+] Early T [CD1a-, sCD3-] Mature T [CD1a-, sCD3+]
Καρυοτυπικές διαταραχές	Όλες οι άλλες διαταραχές και ο φυσιολογικός καρυότυπος	t(9;22) (q24; q11.2) t(4;11) (q21; q23) t(8;14) (q24.1; q32) Low hypodiploidy# near triploidy& Complex karyotype\$
Μοριακές διαταραχές		BCR::ABL1 ALL1::AF4
Κινητική μείωσης φορτίου νόσου	Ταχεία επίτευξη πλήρους αιματολογικής ύφεσης σε 4 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας	Μη επίτευξη πλήρους αιματολογικής ύφεσης 4 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας
Ελάχιστη υπολειμματική νόσος (EYN)*	Αρνητικοποίηση της EYN	Μη αρνητικοποίηση της EYN
*Ο χρόνος που απαιτείται για την αρνητικοποίηση της EYN εξαρτάται από το θεραπευτικό πρωτόκολλο, #Low hypodiploidy: 30-39 chromosomes, &Near triploidy: 60-78 chromosomes, \$ Complex karyotype: ≥ 5 abnormalities		

4. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για την επιλογή της θεραπείας καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει η ηλικία και η κατάσταση ικανότητας του ασθενούς.

Η θεραπεία στην ΟΛΛ χαρακτηρίζεται από 3 φάσεις:

- 1) Φάση θεραπείας εφόδου που έχει στόχο την μείωση του φορτίου της νόσου, την υποχώρηση των συμπτωμάτων και την αιματολογική αποκατάσταση. Η διάρκεια της είναι 4-8 εβδομάδες ανάλογα με το χορηγούμενο πρωτόκολλο. Για την αιματολογική αποκατάσταση απαιτείται μείωση της νόσου κατά 2 log (από 10^{12} σε 10^{10}).
- 2) Φάση θεραπείας εδραίωσης που έχει στόχο την περαιτέρω μείωση του φορτίου της νόσου και την αρνητικοποίηση της ΕΥΝ με σκοπό την αποφυγή της υποτροπής. Επίσης σημαντικός στόχος της εδραίωσης είναι η χορήγηση φαρμάκων που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε υψηλές δόσεις με σκοπό την εξαφάνιση λευχαιμικών κυττάρων που "φωλιάζουν" σε προφυλαγμένες από τα φάρμακα θέσεις (πχ το ΚΝΣ). Η διάρκεια της είναι 6-8 μήνες ανάλογα με το πρωτόκολλο.
- 3) Φάση θεραπείας συντήρησης. Είναι η θεραπεία που χορηγείται μετά την αρνητικοποίηση της ΕΥΝ και με σκοπό την εξαφάνιση της μη-ανιχνεύσιμης νόσου και την οριστική αποφυγή της υποτροπής. Η διάρκεια της είναι περίπου 2 έτη, αποτελείται από συνεχόμενη χαμηλής έντασης κυτταρομειωτική αγωγή αποτελούμενη από φάρμακα χορηγούμενα per-os σε εξωτερική βάση.

1. Θεραπεία εφόδου και εδραίωσης

Τα ακόλουθα φάρμακα χορηγούνται. Η δοσολογία, η συχνότητα και η αλληλουχία της χορήγησης καθορίζονται ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Για την λεπτομερή περιγραφή των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων πρωτοκόλλων ο αναγνώστης του παρόντος μπορεί να ανατρέξει στην επισυναπτόμενη βιβλιογραφία.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ ΚΑΙ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ

Dexamethasone (DEX) ή Prednisone (PRD) ή methylprednisolone (MPRD)

Vincristine (VCR)

Idarubicin (IDA) ή Doxorubicin (ADR) ή Daunorubicin (DNR)

PEG-Asparaginase ή L-asparaginase (ASP)

Cyclophosphamide (CPM)

Methotrexate (MTX)

Cytarabine (ARAC)

6-mercaptopurine (6-MP)

6-thioguanine (6-TG)

Etoposide (VP16)

Fludarabine (FLU)

Cladribine (2-CDA)

2. Θεραπεία συντήρησης

Χορηγούνται συνήθως: 6-mercaptopurine, methotrexate, vincristine, prednisolone

Ταξινόμηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων για την ΟΛΛ

Τα χρησιμοποιούμενα στην ΟΛΛ ενηλίκων ασθενών χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε 2 μεγάλες κατηγορίες: 1) ΧΜΘ πρωτόκολλα ενηλίκων-παιδιατρικού τύπου (**τύπου BFM**) έχουν την δομή των παιδιατρικών BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) πρωτοκόλλων και αποτελούνται από διακριτές φάσεις Εφόδου I, II, Εδραίωσης I, II, κλπ. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα περισσότερα πρωτόκολλα όπως το GMALL, UKAL-XII. 2) Το πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε στο MD Anderson Cancer Center γνωστό σαν HyperCVAD και το οποίο αποτελείται από όμοιους εναλλασσόμενους κύκλους από High dose Cyclo και HiDAC plus High-MTX. Το αρχικά σχεδιασμένο πρωτόκολλο δεν περιείχε Asparaginase, όμως νεότερες μορφές του όπως αυτή που χρησιμοποιείται στον Ελληνικό χώρο περιλαμβάνει και την Asparaginase. Το HyperCVAD είναι το μόνο εν χρήσει πρωτόκολλο σε ενήλικες μη-παιδιατρικού τύπου.

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται στην ΟΛΛ των παιδιών έχουν την ίδια δομή με τα αντίστοιχα των ενηλίκων με την βασική διαφορά ότι είναι πολύ περισσότερο εντατικοποιημένα με αυξημένες δοσολογίες φαρμάκων όπως η Asparaginase, vincristine, prednisolone. Τα ανωτέρω φάρμακα αν και εξαιρετικής σημασίας για την εκρίζωση της ΟΛΛ δεν γίνονται ανεκτά σε μεγάλες δόσεις από τους ενήλικες ασθενείς. Αμιγώς παιδιατρικά πρωτόκολλα έχουν χορηγηθεί σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες ασθενείς (15-39 ετών) στα πλαίσια κλινικών μελετών. Η χορήγηση αμιγώς παιδιατρικών πρωτοκόλλων μειώνει την υποτροπή με κόστος την αυξημένη τοξικότητα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο από κέντρα με εμπειρία. Συστήνεται η αποφυγή χορήγησης παιδιατρικών πρωτοκόλλων σε ενήλικες άνω των 30 ετών.

Αντίθετα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας συστήνεται η χορήγηση πρωτοκόλλων μειωμένης έντασης.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΟΛΛ	
Ηλικία	Θεραπευτική Επιλογή
Ασθενείς 15-18 ετών*	1) Παιδιατρικό πρωτόκολλο
Ασθενείς 19-30 ετών#	1) Παιδιατρικό πρωτόκολλο, ή 2) Πρωτόκολλο ενηλίκων
Ασθενείς 31-65 ετών	1) Πρωτόκολλο ενηλίκων 2) Συστήνεται μείωση δόσεων σε ηλικία άνω των 55
Ασθενείς > 65 ετών	1) Πρωτόκολλο μειωμένης έντασης
*Η ηλικιακή ομάδα 15-18 ετών συστήνεται εφόσον είναι εφικτό να θεραπεύονται σε παιδιατρικά κέντρα, #Αν και με τον όρο “νέοι ενήλικες” περιγράφονται ασθενείς μέχρι την ηλικία των 39 ετών η χορήγηση “παιδιατρικής έμπνευσης” πρωτοκόλλων συστήνεται να γίνεται μόνο από κέντρα με εξειδίκευση στην χρήση τους, και με ιδιαίτερη επιφύλαξη σε ασθενείς με ηλικία άνω των 30 ετών λόγω της αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας	

Συνοπτική περιγραφή πρωτοκόλλων για την ΟΛΛ

Η περιγραφή θα είναι συνοπτική και ο χρήστης του πρωτοκόλλου καλείται να ανατρέξει στην προτεινόμενη βιβλιογραφία για την μεθοδική μελέτη και εφαρμογή του αντίστοιχου πρωτοκόλλου στην κλινική πράξη.

1. Πρωτόκολλα ενηλίκων

Διακρίνονται σε τύπου BFM τα οποία έχουν σαν βάση τα πρωτόκολλα της ομάδας BFM και στο HyperCVAD που αναπτύχθηκε στο MD Anderson Cancer Center και το οποίο έχει γίνει δημοφιλές στις ΗΠΑ αλλά και σε αρκετά Ευρωπαϊκά κέντρα και στην Ελλάδα.

Θα γίνει σύντομη περιγραφή των πρωτοκόλλων HyperCVAD (Thomas et al, J Clin Oncol 2010), GRAAL και GMALL 07/2003 (Bruggemann et al, Blood 2006), (Gokbuget et al, Blood 2012) ενώ ο αναγνώστης παραπέμπεται σε βιβλιογραφία για την μελέτη άλλων πρωτοκόλλων αυτού του είδους.

Hyper-CVAD / High dose Methotrexate – High dose Cytarabine (16-79y) (1)		
Θεραπευτική φάση	Φάρμακα και δόσεις	Ημέρες
Κύκλοι 1,3,5,7 CD20+	CPM 300 mg/m ² IV X 2 (σύνολο 6 δόσεις)	1 – 3
	Mesna 600 mg/m ² CI IV	1 – 3
	DEX 40 mg IV or PO	1-4, 11-14
	ADR 50 mg/m ² CI IV	4
	VCR 2 mg IV	1, 11
	*± Rituximab 375mg/m ²	1, 11
Κύκλοι 2,4,6,8 CD20+	MTX 1000 mg/m ² IV σε 24 h	1
	ARAC 3 g/m ² (1 g/m ² if age>60) IV X 2	2, 3
	*± Rituximab 375mg/m ²	1, 8
Θεραπεία Συντήρησης διάρκειας 24 μήνες	6-MP 60mg/m ² per-os	Καθημερινά
	MTX 20mg/m ²	1 ημέρα κάθε εβδομάδα
	VCR 2mg	1 ημέρα κάθε μήνα
	PRD 200mg	5 ημέρες κάθε μήνα
Στην ελληνική εκδοχή του πρωτοκόλλου έχει προστεθεί η χορήγηση Asparaginase *Rituximab μόνο εάν CD20 expression > 20% , G-CSF για υποστήριξη της ουδετεροπενίας		

GMALL PROTOCOL (German Multicenter Study Group for Adult ALL) 07/2003 (15-65y)

Θεραπευτική φάση	Φάρμακα και δοσολογία	Ημέρες
Πρόσχημα	DEX 10mg/m ² per-os	1 – 5

(Ημέρες 1-5)		CPM 200mg/m ² IV	3 - 5
Έφοδος (Ημέρες 6-20) +Rituximab 375mg/m²	1	DEX 10mg/m ² per-os VCR 2mg IV IDA 8mg/m ² IV PEG-ASP 1.500 U/m ² IV (500 U/m ² , >55 ετών)	6,7, 13-16 6,13,20 6,7,13,14 20
Έφοδος (Ημέρες 26-46) +Rituximab 375mg/m²	2	CPM 1.000mg/m ² IV ARAC 75mg/m ² IV (1 h) 6MP 60mg/m ² per-os	26, 46 28-31, 35-38, 42-45 26-46
Εδραίωση (Ημέρα 71) +Rituximab 375mg/m²	1	DEX 10mg/m ² per-os VCR 2mg IV MTX 1.500mg/m ² IV (1.000mg/m ² , >55 ετών) VP16 250mg/m ² IV ARAC 2gr/m ² X 2 IV	1-5 1 1 4, 5 5
Εδραίωση (Εβδομάδα 16) +Rituximab 375mg/m²	2	MTX 1.500mg/m ² IV (1.000mg/m ² , >55 ετών) PEG-ASP 500 U/m ² IV 6MP 60mg/m ² per-os	1, 15 2, 16 1-7, 15-21
Επανεφόδος (Εβδομάδα 22) +Rituximab 375mg/m²	1	PRD 3 X 20mg/m ² per-os VCR 2mg IV ADR 50mg/m ² IV	1-14 1, 7 1, 7
Επανεφόδος 2		CPM 1.000mg/m ² IV ARAC 75mg/m ² IV 6TG 60mg/m ²	15 17-20, 24-27 15 - 28
Εδραίωση (Εβδομάδα 30) +Rituximab 375mg/m²	3	Ιδια με την Εδραίωση 1	
Εδραίωση (Εβδομάδα 36) +Rituximab 375mg/m²	4	ARAC 150mg/m ² IV VP16 100mg/m ² IV	1-5 1-5
Εδραίωση (Εβδομάδα 41)	5	CPM 1.000mg/m ² IV ARAC 500mg/m ² IV (24h)	1 1
Εδραίωση (Εβδομάδα 46) +Rituximab 375mg/m²	6	Ιδια με την Εδραίωση 1	
Θεραπεία Συντήρησης (Εβδομάδα 52)		6MP, MTX	12 μήνες
Μόνο για ασθενείς με υψηλού κινδύνου Τ-ΟΛΛ Εδραίωση 2 (CLAEG)	με	2-CDA 0.2mg/kg IV VP16 60mg/m ² IV ARAC 1.5g/m ² IV (1.0g/m ² , >55 ετών)	1-5 1-5 1-5
Μόνο για ασθενείς με υψηλού κινδύνου Β-ΟΛΛ Εδραίωση 2 (Ida-FLAG)	με	IDA 10mg/m ² IV FLU 30mg/m ² IV ARAC 2gr/m ² IV (1.0g/m ² , >55 ετών)	1,3 1-5 1-5
Ακτινοβολία σε παραμένουσα εξωλεμφαδενική εστία (μάζα μεσοθωρακίου) στο τέλος της Εφόδου 2			
Θετική ΕΥΝ εβδομάδα 16 οι ασθενείς οδηγούνται σε αλλογενή μεταμόσχευση			

Προσθήκη Rituximab σε ασθενείς με CD20 θετική Β-ΟΛΛ

Γίνεται περιγραφή του πρωτοκόλλου GRAALL-2003 (Huguet et al, J Clin Oncol, 2009) το οποίο είναι σε χρήση και στον Ελληνικό χώρο. Να σημειωθεί ότι δεν επιτρέπεται η χρήση του σε ασθενείς με ηλικία άνω των 45 ετών διότι η θνητότητα από την θεραπεία ανέρχεται σε 25%.

Παιδιατρικής έμπνευσης πρωτόκολλο GRAALL-2003 (Εφαρμογή σε ηλικίες < 45 ετών)

Θεραπευτική φάση	Φάρμακα και δόσεις	Ημέρες
Έφοδος 1	PDN 60mg/m ²	1-14
	DNR 50mg/m ²	1-3
	DNR 30mg/m ²	15, 16
	VCR 2mg	1, 8, 15
	L-Asparaginase 6.000 U/m ²	8,10,12, 20,22,24,26,28
	CPM 750mg/m ²	1, 15
Εδραίωση 1, 4, 7	ARAC 2gr/m ²	1, 2
	DEX 10mg/12h	1, 2
	L-Asparaginase 10.000 U/m ²	3
Εδραίωση 2, 5, 8	MTX 3gr/m ² CI	15
	VCR 2mg	15
	L-Asparaginase 10.000 U/m ²	16
	6-MP 60mg/m ²	15 - 21
Εδραίωση 3, 6, 9	CPM 500mg/m ²	29, 30
	VP-16 75mg/m ²	29, 30
	MTX 25mg/m ²	29
Όψιμη εντατικοποίηση μεταξύ εδραίωσης 5 και 6	PDN 60mg/m ²	1-14
	VCR 2mg	1, 8, 15
	DNR 30mg/m ²	1-3
	L-Asparaginase 6.000 U/m ²	8,10,12, 20,22,24,26,28
	CPM 500mg/m ²	15
Rituximab σε περιπτώσεις με CD20+ Β-ΟΛΛ	Rituximab 375mg/m ² χορηγείται στην Έφοδο, Ημέρες 1, 7 (2 δόσεις), Εδραίωση 1,3,4,6 την Ημέρα 1 (4 δόσεις), Εντατικοποίηση, Ημέρες 1,7 (2 δόσεις), Εδραίωση 7,9, Ημέρα 1 (2 δόσεις), Συντήρηση 6 δόσεις (Σύνολο 16 δόσεις)	

2. Παιδιατρικά πρωτόκολλα

ALL IC BFM 2009 (REF)

Πρόκειται για γνήσιο παιδιατρικό πρωτόκολλο το οποίο περιλαμβάνει τα κλασικά φάρμακα αλλά σε πολύ εντατικοποιημένη χορήγηση. Ακολουθείται από ορισμένα Ελληνικά κέντρα. Συστήνεται η χορήγηση να γίνεται μόνο σε κέντρα που έχουν σημαντική εμπειρία της χρήσης του πρωτοκόλλου. Ιδιαίτερα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι η χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται σε ηλικίες άνω των 25 ενώ η χρήση του συστήνεται σε εφήβους ηλικίας 15-18.

Η περιγραφή του πρωτοκόλλου ξεπερνάει του στόχους του παρόντος κειμένου και οι αναγνώστες παραπέμπονται στην αντίστοιχη βιβλιογραφία.

Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφεται συνοπτικά μόνο το πρωτόκολλο για ασθενείς σταθερού κινδύνου.

ALL IC BFM 2009 Protocol – Θεραπεία ασθενών σταθερού κινδύνου		
Θεραπευτική φάση	Φάρμακα και δοσολογία	Ημέρες
Έφοδος	PRD 60mg/m ² per-os	1 – 28
	VCR 2mg IV	8, 15, 22, 29
	DNR 30mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
	L-ASP 5.000 U/m ² IV	12,15,18,21,24,27,30,33
Πρώιμη εντατικοποίηση	CPM 1.000mg/m ² IV	36, 64
	ARAC75mg/m ² IV	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
	6-MP 60mg/m ² per-os	36 – 46
Εδραίωση	6-MP 25mg/m ² per-os	1 – 56
	MTX 2.000mg/m ² IV	8, 22, 36, 50
Επανάφοδος	DEX 10mg/m ² IV	1 – 21
	VCR 2mg IV	8, 15, 22, 29
	ADR 30mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
	L-ASP 10.000 U/m ² IV	8, 11, 15, 18
	CPM 1.000mg/m ² IV	36
	ARAC 75mg/m ² IV	38-41, 45-49
	6-TG 60mg/m ² per-os	36 – 49
Θεραπεία συντήρησης	6-MP 50mg/m ² per-os	Καθημερινά
	MTX 20mg/m ² per-os	1 φορά την εβδομάδα

Προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος RITUXIMAB στην θεραπευτική της Β-ΟΛΛ

Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη Rituximab βελτιώνει την ολική και την επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ασθενείς με Β-ΟΛΛ. Η προσθήκη Rituximab συστήνεται σε περιπτώσεις με θετική την έκφραση του CD20 σε ποσοστό $\geq 20\%$ επί του συνόλου των λευχαιμικών βλαστών. Σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή αύξηση της τοξικότητας της χημειοθεραπείας. Από την παρούσα βιβλιογραφία το Rituximab χορηγείται σε δόση 375mg/m² όχι περισσότερο από 2 φορές ανά κύκλο και για συνολικό αριθμό 16 δόσεων που κατανέμεται σε όλη την διάρκεια της θεραπείας. Για περισσότερες πληροφορίες για τον χρόνο χορήγησης του φαρμάκου σε κάθε πρωτόκολλο πρέπει ο αναγνώστης να ανατρέξει στην αντίστοιχη βιβλιογραφία.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ

Η ασπαραγινάση είναι ένζυμο μικροβιακής προέλευσης το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής της Ασπαραγίνης σε ασπαρτικό οξύ και αμμωνία. Η ανεπάρκεια ασπαραγίνης οδηγεί σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης, δημιουργεί ενεργειακό έλλειμμα και επάγει εμμέσως την κυτταρική απόπτωση. Οι λευχαιμικοί λεμφοβλάστες χαρακτηρίζονται από έλλειψη της συνθετάσης της ασπαραγίνης και έτσι είναι εξαρτώμενα από την εξωγενή παροχή της ασπαραγίνης. Ο ανωτέρω μηχανισμός εξηγεί την ευαισθησία της ΟΛΛ στην ασπαραγινάση και έχει καταστήσει το φάρμακο έναν από τους ακρογωνιαίους λίθους στην θεραπευτική της ΟΛΛ. Η μη-επαρκής και σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο χορήγηση ασπαραγινάσης, αποτελεί σημαντική αιτία θεραπευτικής αστοχίας και θέτει την ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση. Τα διαθέσιμα σκευάσματα ασπαραγινάσης περιγράφονται κάτωθι.

- Native L-Asparaginase: προέλευση από E.coli
- Peg-Asparaginase (Oncaspar): Πηγκυλιωμένη μορφή του ανωτέρου ενζύμου
- Erwinase: ένζυμο με δραστηριότητα asparaginase που προέρχεται από το μικρόβιο *Erwinia chrysanthemi*.

Η L-Asparaginase και η Peg-Asparaginase έχουν ένδειξη στην θεραπεία ασθενών με ΟΛΛ. Peg-Asparaginase 2.500 IU/m² κάθε 2 εβδομάδες αντιστοιχεί σε δοσολογία L-Asparaginase 25.000 IU/m² κάθε εβδομάδα.

Η Erwinase έχει ένδειξη στην θεραπευτική της ΟΛΛ σε περιπτώσεις αδυναμίας χορήγησης της κλασσικής ασπαραγινάσης είτε λόγω της εμφάνισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, είτε λόγω της παρουσίας εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της L-Asparaginase ακόμα και σε απουσία αλλεργικών εκδηλώσεων (silent inactivation).

Σε περιπτώσεις αντικατάστασης της κλασσικής ασπαραγινάσης με Erwinase η αντίστοιχη δοσολογία είναι:

- Μία δόση L-Asparaginase αντικατάσταση με 1 δόση Erwinase 25.000 IU/m²
- Μία δόση Peg-Asparaginase αντικατάσταση με Erwinase 25.000 IU/m² X 3 φορές την εβδομάδα για 2 συνεχόμενες εβδομάδες (6 δόσεις)

6. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΚΝΣ

Ο έλεγχος για προσβολή του ΚΝΣ είναι απαραίτητος σε όλους τους ασθενείς. Η προσβολή είναι σχεδόν πάντοτε λεπτομηνιγγική. Για τον έλεγχο του ΚΝΣ απαιτείται ΟΝΠ και βιοχημικός, κυτταρολογικός, μικροβιολογικός έλεγχος του ΕΝΥ. Επίσης είναι απαραίτητο να γίνεται έλεγχος με **κυτταρομετρία ροής**. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η απουσία λευχαιμικών κυττάρων από το ΕΝΥ δεν αποκλείει την λευχαιμική προσβολή και επι κλινικής υποψίας θα πρέπει ο έλεγχος να συμπληρώνεται **με CT και MRI εγκεφάλου**.

Προφύλαξη ΚΝΣ

- Επαναλαμβανόμενες ενδοραχιαίες εγχύσεις των κάτωθι φαρμάκων (ο αριθμός των χορηγήσεων καθορίζεται από το πρωτόκολλο. Cytarabine 40mg, Dexamethasone 4mg, Methotrexate 15mg IT
- Προφυλακτική ακτινοβολία κρανίου σε δόση που καθορίζεται από το πρωτόκολλο (συνήθης δόση 2400cGy)

Θεραπεία νόσου στο ΚΝΣ

- Επαναλαμβανόμενες ενδοραχιαίες εγχύσεις με Cytarabine 40mg, Dexamethasone 4mg, Methotrexate 15mg IT
- Συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων Cytarabine, Methotrexate
- Θεραπευτική ακτινοβολία κρανίου και σπονδυλικής στήλης (ακτινοβολία νευράξονα)

7. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΘΕΣΕΩΝ

- Λόγω της συχνότητας των εξωμυελικών εντοπίσεων είναι απαραίτητο στην ΟΛΛ να γίνεται απεικονιστικός έλεγχος με U/S, CT άνω κάτω κοιλίας και θώρακα για την ανάδειξη λεμφαδενοπάθειας, ηπατοσπληνικής διόγκωσης, κλπ. Σε ειδικές περιπτώσεις δυνατόν να απαιτηθεί συμπληρωματική θεραπεία εξωμυελικής εντόπισης με τοπική ακτινοβολία (ακτινοβολία μεσοθωρακίου)
- Ειδικότερα για τον αποκλεισμό διήθησης όρχεων σε άνδρες ασθενείς επιβάλλεται η λεπτομερής κλινική εξέταση και το U/S όρχεων. Επί υποψίας, η προσβολή από την νόσο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με βιοψία.

Θεραπεία νόσου στους όρχεις: Ακτινοβολία όρχεων

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΓΑΛΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Εκτίμηση της ικανότητας να ανεχθεί ο ασθενής εντατική θεραπεία εφόδου

Η εκτίμηση στηρίζεται στα ακόλουθα συστήματα και παραμέτρους

1. Ηλικία του ασθενούς. Αν και η ηλικία του ασθενούς από μόνη της δεν αποτελεί παράμετρο, που καθορίζει την θεραπευτική απόφαση, θα μπορούσαμε να δεχτούμε ότι γενικά η εντατική θεραπεία εφόδου δεν θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς ηλικίας > 80 έτη
2. Κατάσταση ικανότητας WHO > 2 αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση εντατικής θεραπείας εφόδου, εκτός εάν αποδίδεται σε διορθώσιμο παράγοντα όπως π.χ. λοίμωξη
3. Σύστημα προσδιορισμού συν-νοσηρότητας (HCT-CI): Υψηλό score αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση εντατικής θεραπείας εφόδου ^(12,14)
4. Σύστημα προσδιορισμού επιβάρυνσης λόγω γήρατος (geriatric assessment), ⁽¹³⁾
5. Κοινωνική κατάσταση και δυνατότητα υποστήριξης από οικογενειακό περιβάλλον
6. Επιλογές ασθενούς και οικογένειας

Ασθενείς μέχρι 70 ετών και θεωρούμενοι ικανοί να λάβουν εντατική θεραπεία εφόδου θεωρούνται και ικανοί για αλλογενή μεταμόσχευση με σχήμα μειωμένης έντασης, ή μη-μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Για ασθενείς >60-65 ετών και επιλέξιμους για εντατική θεραπεία προτείνεται το πρωτόκολλο GMALL τροποποιημένο για ασθενείς μεγάλης ηλικίας ^(12,15).

Σε ασθενείς μη επιλέξιμους για εντατική χημειοθεραπεία δυνατόν να χορηγηθεί μειωμένης έντασης χημειοθεραπεία όπως το πρωτόκολλο Mini-HyperCVD που έχει αναπτυχθεί στο MD Anderson Cancer Center. **(Kantarjian et al, Lancet Oncol, 2018)**

Mini - Hyper-CVAD / High dose Methotrexate - High dose Cytarabine (Θεραπεία ασθενών μεγάλης ηλικίας μη επιλέξιμων για εντατική χημειοθεραπεία)

Θεραπευτική φάση	Φάρμακα και δόσεις	Ημέρες
Κύκλοι 1,3,5,7	CPM 150 mg/m ² IV X 2 (σύνολο 6 δόσεις)	1 - 3
	Mesna 300 mg/m ² CI IV	1 - 3
	DEX 20 mg IV or PO	1-4, 11-14
	**ADR 25 mg/m ² CI IV	4
CD20+	VCR 2 mg IV	1, 11
	*± Rituximab 375mg/m ²	1, 11
Κύκλοι 2,4,6,8	MTX 250 mg/m ² IV σε 24 h	1
	ARAC 0.5g/m ² (1 g/m ² if age>60) IV X 2	2, 3
	*± Rituximab 375mg/m ²	1, 8
Θεραπεία Συντήρησης διάρκεια 36 μήνες	6-MP 50mg/m ² per-os	Καθημερινά
	MTX 10mg/m ²	1 ημέρα κάθε εβδομάδα
	VCR 2mg	1 ημέρα κάθε μήνα
	PRD 50mg	5 ημέρες κάθε μήνα

*Rituximab μόνο εάν CD20 expression > 20% , G-CSF για υποστήριξη της ουδετεροπενίας
 **Η ADR δύναται να εξαιρεθεί με βάση το κριτήριο του θεράποντος ιατρού

9. ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΦΟΔΟΥ ΚΑΙ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ

(Δεν περιλαμβάνεται ο έλεγχος που απαιτείται σε περίπτωση επιπλοκών όπως λοιμώξεις, κλπ)

Συνολική διάρκεια θεραπείας: ~ 8 μήνες

Γενική αίματος

Βιοχημικός έλεγχος

Διασταύρωση αίματος

Έλεγχος πήξεως (απαιτείται να γίνεται σχεδόν καθημερινά επί χορήγησης Asparaginase

Ro-θώρακος

CT-θώρακος, άνω, κάτω κοιλίας (επιβάλλεται επί περιπτώσεων με προϋπάρχουσα εξωμυελική νόσο και επί κλινικών ενδείξεων)

Triplex καρδιάς

Galactommanan

Μυελόγραμμα*

Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και έλεγχος ΕΝΥ με κυτταρομετρία ροής

Ανοσοφαινότυπος μυελού (30-μονοκλωνικά αντισώματα) για εκτίμηση της ύφεσης και της ΕΥΝ**

Κυτταρογενετικός έλεγχος#

Μοριακός έλεγχος για εκτίμηση της ύφεσης και της ΕΥΝ**

*Πριν την έναρξη του κάθε κύκλου θεραπείας, Ειδικά στην 1^η έφοδο η εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιηθεί και την ημέρα +14-21 με σκοπό την πρόωμη εκτίμηση της ανταπόκρισης, #μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης και επί ενδείξεων, ** Επιλογή 1 εκ των 2 μεθόδων για την εκτίμηση της ΕΥΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

(Δεν περιλαμβάνεται ο έλεγχος που απαιτείται σε περίπτωση επιπλοκών όπως λοιμώξεις, κλπ)

Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 5 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας

Γενική αίματος

Πλήρης Βιοχημικός έλεγχος

Screening πήξεως

Ro-θώρακος

CT-θώρακος, άνω, κάτω κοιλίας (επιβάλλεται επί περιπτώσεων με προϋπάρχουσα εξωμυελική νόσο και επί κλινικών ενδείξεων)

Triplex καρδιάς

Μυελόγραμμα (ανά 3μηνο)

Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και έλεγχος ΕΝΥ με κυτταρομετρία ροής

Ανοσοφαινότυπος μυελού (30-μονοκλωνικά αντισώματα) για εκτίμηση της ύφεσης και της ΕΥΝ* (ανά 3μηνο)

Κυτταρογενετικός έλεγχος (ανά έτος)

Μοριακός έλεγχος για εκτίμηση της ύφεσης και της ΕΥΝ*(ανά 3μηνο)

* Επιλογή 1 εκ των 2 μεθόδων για την εκτίμηση της ΕΥΝ

10. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΥΝ

Η παρακολούθηση της ΕΥΝ αποτελεί τον σημαντικότερο τρόπο παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης και καθοριστικό παράγοντα στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Η εκτίμηση της ΕΥΝ πρέπει να γίνεται σε πιστοποιημένα εργαστήρια, πρέπει να διαθέτει ευαισθησία μεγαλύτερη από 10^{-4} και με την ακόλουθη μεθοδολογία.

Πρέπει να γίνεται ανά μήνα στην διάρκεια της θεραπείας και κάθε 3 μήνες στην διάρκεια της παρακολούθησης εφόσον η ΕΥΝ είναι μη-ανιχνεύσιμη. Επί θετικοποίησης της ΕΥΝ ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται συχνότερα

- Εκτίμηση ΕΥΝ με ανοσοφαινοτυπικό έλεγχο με την πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής
- Επί γνωστών μοριακών βλαβών όπως πχ αντιμετάθεσης t(9;22), t(4:11) έλεγχος με ποσοτική RT-QPCR
- Παρασκευή patient specific primers (PSP) και έλεγχος με ποσοτική RT-QPCR
- Η ιδανική μεθοδολογία για την εκτίμηση ΕΥΝ είναι σήμερα η ανάλυση με τεχνολογία next generation sequencing (NGS) η οποία έχει ευαισθησία της τάξης 10^{-6}

11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΜΟΝΗΣ ΕΥΝ

Ασθενείς με B-ΟΛΛ Philadelphia-αρνητική και εμμένουσα ανίχνευση ΕΥΝ έχουν ένδειξη θεραπείας με Blinatumomab. Προϋπόθεση είναι οι ασθενείς να είναι σε 1^η ή 2^η πλήρη μορφολογική ύφεση, και να παρουσιάζουν ανιχνεύσιμη ΕΥΝ σε ποσοστό > 0.1%. Για την ανίχνευση της ΕΥΝ πρέπει να έχει χρησιμοποιηθεί μέθοδος με ευαισθησία τουλάχιστον 10^{-4} .

Χορηγείται αρχικά 1 κύκλος Blinatumomab 28mcg/ημέρα σε συνεχή IV έγχυση για 28 συνεχόμενες ημέρες. Η πλειοψηφία των ασθενών που πρόκειται να ανταποκριθούν παρουσιάζουν εξάλειψη της ΕΥΝ μετά τον 1^ο κύκλο θεραπείας.

Ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί μετά τον 1ο κύκλο δύναται να λάβουν ακόμα 3 κύκλους θεραπείας σταθεροποίησης. Το σύνολο των κύκλων δεν ξεπερνά τους 4 συνολικά κύκλους. Σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί μετά την χορήγηση του 1^{ου} κύκλου η πιθανότητα ανταπόκρισης με την συνέχιση της θεραπείας είναι εξαιρετικά χαμηλή και συστήνεται η διακοπή της.

Σε ασθενείς με διαθέσιμο δότη και επιλέξιμους για αλλογενή μεταμόσχευση συστήνεται η άμεση διενέργεια αλλογενούς αμέσως μετά την εξάλειψη της ΕΥΝ (δηλαδή μετά από 1 ή το πολύ 2 κύκλους θεραπείας).

12. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ – ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Υποτροπή χαρακτηρίζεται η επανεμφάνιση της νόσου μετά από προηγούμενη επίτευξη πλήρους ύφεσης, ενώ αντίθετα ανθεκτική χαρακτηρίζεται η νόσος σε περίπτωση αποτυχίας επίτευξης πλήρους ύφεσης στην αμέσως προηγούμενη χορηγηθείσα θεραπεία.
2. Η πρόγνωση των ασθενών με ΟΛΛ σε υποτροπή μετά από θεραπεία 1^{ης} γραμμής είναι πολύ δυσμενής με ποσοστά σε διάφορες μελέτες 2^{ης} πλήρους ύφεσης 18-44%, διάμεσης επιβίωσης χωρίς νόσο 3 - 5 μήνες και συνολικής 5ετους επιβίωσης < 12%.
3. Την καλύτερη επιβίωση έχουν ασθενείς, που επιτυγχάνουν 2^η ύφεση εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας 2^{ης} γραμμής και οδηγούνται σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.
4. Στην ΟΛΛ όλα τα σχήματα 1^{ης} γραμμής μπορεί θεωρητικά να χορηγηθούν και στην υποτροπή, ως θεραπεία διάσωσης. Όμως τα ποσοστά πλήρους ύφεσης είναι χαμηλά και η διάρκειά της μικρή.
5. Φάρμακα που έχουν ένδειξη στη θεραπεία της υποτροπής στην ΟΛΛ είναι: Clofarabine, Nelarabine, Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin.
6. Θεραπεία υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου Β-ΟΛΛ με κυτταρικές θεραπείες. Αναφορά στο αντίστοιχο κεφάλαιο

Θεραπευτικά σχήματα για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα διάσωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΟΛΛ περιλαμβάνουν: 1) Επαναχορήγηση θεραπειών εφόδου που είχαν χρησιμοποιηθεί αρχικά με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει υποτροπιάσει μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου και εδραίωσης (12-24 μήνες). 2) Θεραπεία με το πρωτόκολλο Ida-FLAG, ή CLAEG, ή High dose ARAC, ή High dose MTX. 3) Για ασθενείς με Τ-ΟΛΛ θεραπεία με Nelarabine μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά όπως το πρωτόκολλο CEN. 4) Για ασθενείς με Β-ΟΛΛ θεραπεία με Blinatumomab, ή Inotuzumab ozogamicin.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ Ida- FLAG	
Idarubicin 10mg/m ²	Ημέρες 1-3
Fludarabine 30mg/m ²	Ημέρες, 1- 5
Cytarabine 2gr/m ²	Ημέρες, 1- 5
G-CSF 5μgr/kg for priming starting 24 hours before chemotherapy	Ημέρες, +6 /until neutr.recovery

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ CLAEG	
Cladribine 0.2mg/kg	Ημέρες, 1- 5
Etoposide 60mg/m ²	Ημέρες, 1 - 5

Cytarabine 1.5gr/m ²	Ημέρες, 1- 5
G-CSF 5μgr/kg	Από ημέρα 6

CLOFARABINE* (5)**Μονοθεραπεία με CLOFARABINE**

Clofarabine 52mg/m² IV έγχυση 2 ωρών X 5 ημέρες κάθε 2-6 εβδομάδες, (Ασθενείς≤21)

Το φάρμακο πρέπει να διακόπτεται εάν δεν επιτευχθεί ύφεση μετά από 2 κύκλους θεραπείας, ενώ ο μέγιστος αριθμός κύκλων δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 3

Συνδυασμός Clofarabine, Cyclophosphamide, Etoposide (6)

1. Clofarabine 40mg/m² IV έγχυση 2 ωρών X 5 ημέρες
2. Cyclophosphamide 400mg/m² IV έγχυση 1 ώρας X 5 ημέρες
3. Etoposide 150mg/m² IV έγχυση 2 ωρών X 5 ημέρες

*Τα δεδομένα βασίζονται κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ είναι πολύ περιορισμένα σε ενήλικες. Η έγκριση του φαρμάκου αφορά τις ηλικίες: 1-21 έτη

NELARABINE (T-ΟΛΛ) (7)

Nelarabine 1500 mg/m² IV έγχυση 2 ωρών τις ημέρες 1,3,5, κύκλοι 21 ημερών

Ο μέγιστος αριθμός κύκλων είναι 2. Η θεραπεία διακόπτεται εάν δεν επιτευχθεί ύφεση μετά από 2 κύκλους

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ CEN (T-ΟΛΛ) (7)

Cyclophosphamide 440mg/m² IV έγχυση 30 min τις ημέρες 1,2,3,4,5

Etoposide 100mg/m² IV έγχυση 1 ώρας τις ημέρες 1,2,3,4,5

Nelarabine 650 mg/m² IV έγχυση 1 ώρας τις ημέρες 7,8,9,10,11

Διάρκεια κύκλου 21 ημέρες. Ο μέγιστος αριθμός κύκλων είναι 2

BLINATUMOMAB (B-ΟΛΛ) (10)

Κύκλος 1: 9 mcg/ ημέρα/24ωρη έγχυση ημέρες 1-7, και ακολούθως 28mcg/ημέρα/24ωρη έγχυση ημέρες 8-28 (μεσοδιάστημα μεταξύ των κύκλων 2 εβδομάδες)

Κύκλος 2: 28mcg/ημέρα/ 24ωρη έγχυση ημέρες 1-28

Εάν ο ασθενής είναι σε ύφεση μετά το δεύτερο κύκλο μπορεί να λάβει μέχρι 3 επιπλέον κύκλους

Το Blinatumomab ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ασθενών με CD19 θετική, υποτροπιάζουσα/ανθεκτική B-ΟΛΛ.

Οι ασθενείς με Philadelphia-θετική B-ΟΛΛ θα πρέπει να έχουν αποτύχει στη θεραπεία με τουλάχιστον 2 αναστολείς τυροσινικής κινάσης

INOTUZUMAB OZOGAMICIN (B -ΟΛΛ CD22+) (18)**1ος Κύκλος για όλους τους ασθενείς (21 ημέρες)**

Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
0.8 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²

2ος Κύκλος για τους ασθενείς με πλήρη ύφεση (28 ημέρες)

Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²
2^{ος} Κύκλος για τους ασθενείς που δεν πέτυχαν πλήρη ύφεση (28 ημέρες)		
Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
0.8 mg/m ²	0.5 mg/m ²	0.5 mg/m ²
Ο μέγιστος αριθμός κύκλων είναι 6. Ασθενείς, που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από 3 κύκλους διακόπτουν τη θεραπεία. Για λεπτομερείς οδηγίες παραπομπή στο SPC του σκευάσματος		

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ Ida-CLAG

Idarubicin 10mg/m ²	Ημέρες, 1- 3
Cladribine 5mg/m ²	Ημέρες, 1 - 5
Cytarabine 2gr/m ²	Ημέρες, 1- 5
G-CSF 5μgr/kg	Από ημέρα 6

13. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΦΙΛΑΔΕΛΦΕΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΟΛΛ

Ασθενείς < 65 ετών κατάλληλοι για εντατική θεραπεία

Στην κλασική χημειοθεραπεία θα πρέπει να προστίθεται αναστολέας τυροσινικής κινάσης. Ο αναστολέας χορηγείται καθ'όλο το διάστημα της θεραπείας και στην θεραπεία συντήρησης για δύο έτη για ασθενείς που δεν πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Οι ασθενείς έχουν απόλυτη ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση.

1^η επιλογή: imatinib 600-800mg/ημέρα, από το στόμα

2^η επιλογή: (επί αντοχής, ή δυσανεξίας στο imatinib) dasatinib 140mg/ημέρα, από το στόμα

3^η επιλογή: (επί αντοχής, ή δυσανεξίας στο dasatinib) ponatinib 45mg-30mg-15mg

Θεραπευτικός στόχος: Η ταχεία εξαφάνιση του bcr-abl μεταγράφου σε διάστημα 3 μηνών (ιδανικός στόχος) μετά την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς επιλέξιμοι για αλλογενή μεταμόσχευση πρέπει να οδηγούνται σε μεταμόσχευση μετά την χορήγηση 3 μηνών εντατικής χημειοθεραπείας (μετά την εδραίωση 1 εάν λαμβάνουν το GMALL)

Ασθενείς >65 ετών κατάλληλοι για εντατική θεραπεία

Συστήνεται χορήγηση εφόδου με αναστολέα τυροσινικής κινάσης σε συνδυασμό με vincristine, prednisolone και ακολούθως εντατικοποίηση της θεραπείας με συγχορήγηση του αναστολέα. Οι ασθενείς έχουν ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση.

Ασθενείς >65 ετών μη επιλέξιμοι για εντατική θεραπεία

Χορήγηση μονοθεραπείας με αναστολέα ή σε συνδυασμό με χαμηλής έντασης χημειοθεραπεία

14.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Οι ενδείξεις αλλογενούς μεταμόσχευσης για ενήλικες ασθενείς με ΟΛΛ περιγράφονται σε άλλο κεφάλαιο των θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Περιληπτικά οι ενδείξεις συνοψίζονται ως εξής:

- 1) Ασθενείς <65 ετών υψηλού κινδύνου σε 1^η ΠΥ και μετά τη χορήγηση τουλάχιστον ενός κύκλου θεραπείας εδραίωσης. Ιδανικά οι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται σε αλλογενή μεταμόσχευση με αρνητική ΕΥΝ.
- 2) Ασθενείς <65 ετών συνήθους κινδύνου σε 1^η ΠΥ και χωρίς αρνητικοποίηση της ΕΥΝ.
- 3) Ασθενείς <65 ετών συνήθους κινδύνου σε 1^η ΠΥ και αρνητική ΕΥΝ δύνανται να μην υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση, με την προϋπόθεση ότι θεραπεύονται στα πλαίσια συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, που προβλέπει αυτή τη δυνατότητα και η ΕΥΝ να πραγματοποιείται με μεγάλη ευαισθησία σε πιστοποιημένο κέντρο.
- 4) Η αλλογενής μεταμόσχευση μπορεί να εφαρμοσθεί και σε επιλεγμένους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 με την χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης.

15. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. *Cancer*. Dec 15, 2004 101(12): 2788-801
2. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, et al. *J Clin Onc*. 2010 Aug 20, 28(24): 3880-9
3. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. *Blood* 1995 Apr 15, 85(8):2025-37
4. Gokbuget N, Hoeltzer D, Arnold R, Bohme A, Bartman C, Freund M, et al. *Hematology Oncology Clinics of North America*. Vol 14. Number 6, December 2000: 1307-25
5. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI et al. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20. 24(12): 1917-23
6. Hijjiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. *Blood* 2011; 118: 6043-6049
7. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL et al. *Cancer and Leukemia Group B study 19801*. *Blood* 2007. Jun 15. 109(12): 5136-42
8. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. *Br J Haematology*. May 2010, 150: 345-351
9. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2011;11:54-59
10. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20; 32(36):4134-40
11. Maury S, Chevret S, Thomas X et al. *N Engl J Med*. 2016 Sept 15;375(11): 1044-53
12. Gokbuget N, Beck J, Bruggeman M, et al. *Blood* 2012;120. Abstract 1493
13. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(10): 1290-6
14. Saillard C, Etienne A, Charbonnier A, et al. *Leuk Lymphoma*. 2014 Sep;55(9):2211-2
15. Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood*. 2013 Aug 22;122(8):1366-75
16. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, et al. *Leukemia* (2008) 22, 771-782
17. Conter V, Bartram C.R, Valsecchi G, et al. *Blood* 2010. 115(16): 3206-3214
18. Kantarjian HM et al. *N Engl J Med* 2016;375:740-753
19. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006;107(3):1116-1123.
20. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9): 1868-1876

21. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol*, 2009, 27:911-918.
22. Kantarjian H, Ravandi F, Short N, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018, Published Online January 15, 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30011-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1)
23. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:1522–31.
24. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836–47.
25. Salzer, W., Asselin, B., Supko, J., Devidas, M., Kaiser, N., Plourde, P. V., et al. (2010). Administration of Erwinia Asparaginase (Erwinase®) Following Allergy to PEG-Asparaginase In Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on AALL07P2 Achieves Therapeutic Nadir Serum Asparaginase Activity: A Report From the Children’s Oncology Group (COG). *Blood*, 116(21), 2134.