



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ 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. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναμίας 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.

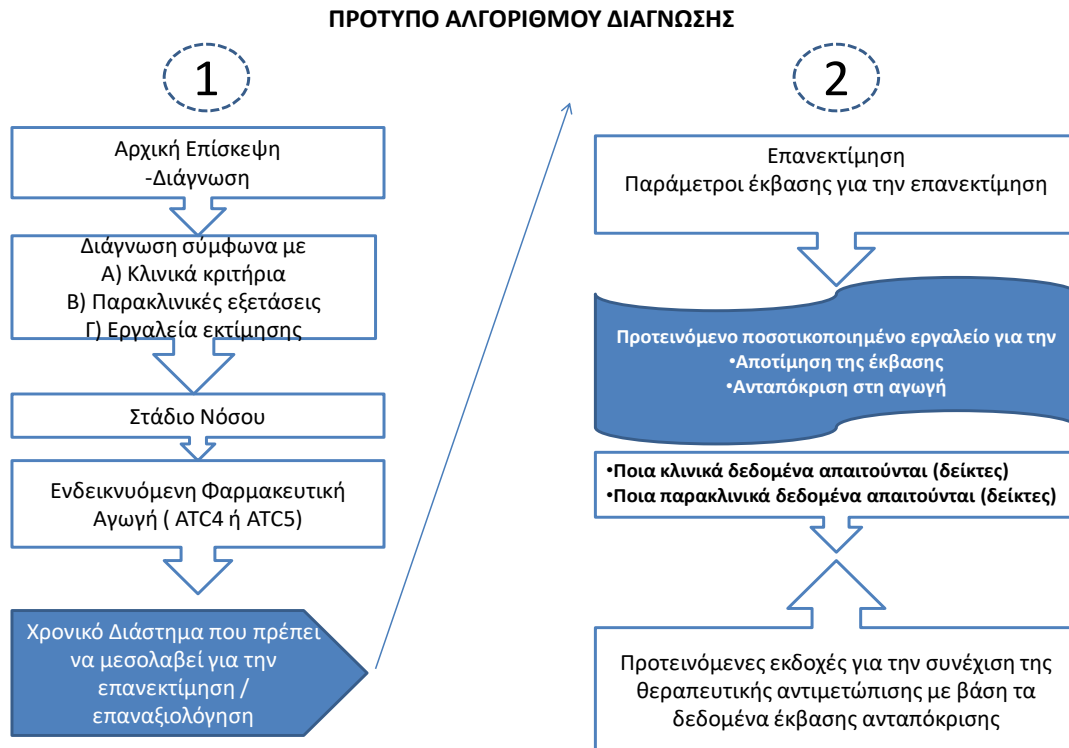
ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

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 ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυσική πορεία της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας (ΧΜΛ) περιλαμβάνει τρεις φάσεις, τη χρόνια φάση, την επιταχυνόμενη και τη βλαστική κρίση. Στην πλειοψηφία των ασθενών, το νόσημα διαγιγνώσκεται σε χρόνια φάση. Πριν την εισαγωγή ειδικών θεραπειών, η εξέλιξη του νοσήματος οδηγούσε στο θάνατο σε διάμεσο χρόνο 3 ετών από τη διάγνωση. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 η χορήγηση ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης-α (rIFN-α), είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη μείζονος κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (MCyR) σε ένα ποσοστό περίπου 15-25% των ασθενών και βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης κατά 1-2 έτη επιπλέον. Μετά το 1980, η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) απέτελεσε τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με διαθέσιμο ιστοσυμβατό δότη, παρά την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ως η μοναδική θεραπευτική προσέγγιση που δυνητικά οδηγεί σε πλήρη ίαση του νοσήματος.

Η εμφάνιση του πρώτου αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI), του imatinib mesylate, στις αρχές του 21ου αιώνα, άλλαξε εντυπωσιακά την πορεία και την έκβαση των ασθενών με ΧΜΛ. Το νέο φάρμακο είχε ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας και ήταν εξαιρετικά αποτελεσματικό, επιτυγχάνοντας συνολική επιβίωση 86% στα 8 έτη. Σήμερα είναι διαθέσιμοι και άλλοι αναστολείς 2ης και 3ης γενιάς και ο νεότερος αναστολέας του μυριστοϋλικού θύλακα δέσμευσης στην ABL (STAMP), το Asciminib. Οι αναστολείς 2ης γενιάς αρχικά πήραν έγκριση ως θεραπεία 2ης γραμμής, μετά από δυσανεξία ή αποτυχία στο imatinib. Το 2010 έλαβαν έγκριση από τον FDA και τον EMEA ως 1ης γραμμής θεραπεία στη ΧΜΛ. Παρότι στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν TKI ως 1ης γραμμής θεραπεία παρατηρούνται ικανοποιητικές κυτταρογενετικές και μοριακές ανταποκρίσεις, 20-30% των ασθενών δεν επιτυγχάνουν ποτέ μείζονα μοριακή ανταπόκριση, ενώ περίπου 10% θα παρουσιάσουν πρόοδο νόσου. Οι αναστολείς 2ης γενιάς βελτιώνουν τα αποτελέσματα. Για το μικρό ποσοστό ασθενών με δυσανεξία ή αποτυχία στην θεραπεία με αναστολείς 1ης και 2ης γενιάς, υπάρχει επιλογή του αναστολέα 3ης γενιάς Ponatinib ή του Asciminib.

Σήμερα η ΧΜΛ είναι ένα χρόνια νόσημα και οι ασθενείς έχουν προσδόκιμο επιβίωσης ανάλογο με αυτό υγιών ατόμων του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας. Ωστόσο, ριζική ίαση του νοσήματος δεν επιτυγχάνεται, παρά μόνο μέσω της αλλο-ΜΑΚ. Δεδομένου του τρόπου δράσης των TKIs, αρχικά θεωρήθηκε ότι η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται εφ' όρου ζωής, εφόσον υπάρχει ανταπόκριση. Ωστόσο οι πρώτες μελέτες διακοπής έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ακολούθησαν μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, από τις οποίες διαπιστώθηκε ότι το 40%-50% περίπου των ασθενών μπορεί να διακόψει επιτυχώς τη θεραπεία, χωρίς επανεμφάνιση της νόσου. Από τη μελέτη EURO-SKI φάνηκε, αντίθετα με ότι είχαν δείξει οι παλαιότερες μελέτες διακοπής, ότι επανεμφάνιση της ΧΜΛ μπορεί να συμβεί και πέραν των 36 μηνών από το τέλος της διακοπής. Ωστόσο έγκαιρη επανέναρξη θεραπείας με TKI οδηγεί γρήγορα σε βαθειά μοριακή ανταπόκριση. Αυτό προϋποθέτει σωστή παρακολούθηση για την έγκαιρη διαπίστωση απώλειας της MMR.

Ο σχεδιασμός ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου στόχο έχει να κατευθύνει και να επιτρέπει να διακρίνουμε, όσο το δυνατόν νωρίτερα, τους ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν ικανοποιητικά στη θεραπεία, ώστε να τροποποιηθεί η θεραπευτική αγωγή και να «προετοιμάζονται» οι ασθενείς με τον κατάλληλο τρόπο ώστε να οδηγηθούν στη διακοπή της θεραπείας.

Αυτό επιτυγχάνεται με:

- ✓ Επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για το συγκεκριμένο ασθενή, συνεκτιμώντας τις συννοσηρότητες
- ✓ Έλεγχο της συμμόρφωσης του ασθενούς
- ✓ Σωστή παρακολούθηση του ασθενούς

Τελικά, αυτό που έχει σημασία είναι να προσφέρεται στον κάθε ασθενή η καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία ή να αλλάζει η θεραπευτική στρατηγική τη σωστή στιγμή και να οδηγούνται σε διακοπή όλοι όσοι πληρούν τις προϋποθέσεις. Τα οφέλη από τη διακοπή της θεραπείας είναι πολλαπλά και αφορούν τόσο τον ασθενή (αποφυγή τοξικότητας, φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, δυνατότητα τεκνοποίησης κλπ) όσο και το σύστημα υγείας για προφανείς λόγους. Η αύξηση του κόστους από τους συχνούς μοριακούς ελέγχους, που απαιτείται να υποβάλλεται ο ασθενής σε περίπτωση υποτροπής, αντισταθμίζονται από τη μείωση του κόστους μιας πολυετούς θεραπείας.

Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι το κόστος της θεραπείας μειώνεται σημαντικά από την εισαγωγή στην θεραπεία της ΧΜΛ γενόσημων TKIs.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ**1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ: ΘΕΤΙΚΟ *BCR::ABL1* ή Ph+****1.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ****1.1.1 ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

1. Γενική αίματος
2. Επίχρισμα αίματος
3. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, Ca, P, Mg, CRP, Cholesterol, Triglycerides)
4. Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T₃, T₄)
5. Ηλεκτροκαρδιογράφημα
6. *Υπερηχογράφημα καρδιάς
7. *Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
8. Ακτινογραφία θώρακος
9. Μυελόγραμμα
10. Ανοσοφαινότυπος
11. Οστεομυελική βιοψία
12. Κυτταρογενετική μελέτη μυελού
13. FISH για ασθενείς Ph - (variant, cryptic translocations)
14. Ποιοτική ανίχνευση *BCR::ABL1*
15. Ποσοτικός προσδιορισμός *BCR::ABL1* με RT-qPCR
16. **HLA - τυποποίηση

1.1.2 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Σπληνομεγαλία
2. Ηπατομεγαλία

1.1.3 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟΥ

1. Συννοσηρότητες
2. Φαρμακευτική αγωγή

* επί ενδείξεων, εξατομικευμένος έλεγχος

**HLA typing για high risk ασθενείς

2. ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ICD -10: C92.1

ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

2.1. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

1. Χρόνια φάση (Chronic Phase – CP)
2. Επιταχυνόμενη φάση (Accelerated Phase - AP)
3. Βλαστική κρίση (Blastic Phase – BP)

3.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

^aImatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib ή Bosutinib

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς: Imatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib

3.2. ΑΠΟΤΥΧΙΑ/ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ^b

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (κυτταρογενετικός και μεταλλάξεων) ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



#ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ

Imatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib ή Bosutinib ή Ponatinib

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς: Imatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib .

Bosutinib / Ponatinib δεν έχουν ακόμα παιδιατρική ένδειξη

HLA typing – αναζήτηση μη συγγενούς συμβατού δότη ή άλλου εναλλακτικού δότη

^a Αξιολόγηση συννοσηροτήτων και φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να αποκλείουν κάποια επιλογή

^b Θα πρέπει να αποκλεισθεί η μη συμμόρφωση του ασθενούς με κατευθυνόμενο ερωτηματολόγιο

#Σε περίπτωση ανίχνευσης μεταλλάξεων, η επιλογή θεραπείας υπαγορεύεται από τη μετάλλαξη

3.3. ΑΠΟΤΥΧΙΑ ή/και ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ 2^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΚΙ)**ΘΕΡΑΠΕΙΑ 3^{ης} ΓΡΑΜΜΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ**

Οποιοσδήποτε αναστολέας 2^{ης} γραμμής δεν έχει χορηγηθεί, Ponatinib, Asciminib

Η επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με αντίσταση σε 2^{ης} γενιάς ΤΚΙ υπαγορεύεται από τη μετάλλαξη, εφόσον ταυτοποιηθεί. Σε ασθενείς χωρίς μεταλλάξεις μπορεί να χορηγηθεί ponatinib ή asciminib, με βάση το προφίλ του ασθενούς και την κρίση του θεράποντος.

Εναλλακτική επιλογή, για τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι, είναι η Αλλογενής ΜΑΚ

3.4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗ ΦΑΣΗ**3.4.1 Νεοδιαγνωσθείς ασθενής**

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1

1. Imatinib mesylate ή Dasatinib ή Bosutinib

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς Imatinib mesylate ± υδροξουρία.

Η χρήση του Dasatinib σε ειδικές περιπτώσεις και ως θεραπεία Εκτός Ενδείξεων

2. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς, που είναι κατάλληλοι

2 Α. Αναζήτηση μη συγγενούς συμβατού δότη ή άλλου εναλλακτικού δότη για τους ασθενείς που δεν διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό

3.4.2 Εξέλιξη νόσου (υπό θεραπεία με ΤΚΙ)

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1.1 και έλεγχο μεταλλάξεων

1. Οποιοσδήποτε ΤΚΙ δεν είχε χρησιμοποιηθεί προ της εξέλιξης της νόσου ή Asciminib εφόσον ο ασθενής είχε λάβει προηγουμένως τουλάχιστον δύο ΤΚΙs

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς : η χρήση του Nilotinib / Dasatinib / Bosutinib / Ponatinib οφείλει να γίνεται ως θεραπεία Εκτός Ενδείξεων, ενώ το Asciminib δεν έχει ένδειξη

2. Ponatinib σε όσους ανιχνεύεται η μετάλλαξη T315I**3. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς, που είναι κατάλληλοι**

3Α. Αναζήτηση μη συγγενούς συμβατού δότη ή άλλου εναλλακτικού δότη για τους ασθενείς που δεν διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό

3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΒΛΑΣΤΙΚΗ ΦΑΣΗ

3.5.1 Νεοδιαγνωσθείς ασθενής

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1 και έλεγχο μεταλλάξεων[#]

1. Imatinib mesylate ή Dasatinib ή Bosutinib ± ΧΜΘ
 Ponatinib ± ΧΜΘ για ασθενείς που είναι ανθεκτικοί ή έχουν δυσανεξία στο Imatinib mesylate ή Dasatinib ή Bosutinib και στις περιπτώσεις που ανιχνεύεται η μετάλλαξη T315I

 Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς Imatinib mesylate και ΧΜΘ. Η χρήση του Dasatinib οφείλει να γίνεται ως θεραπεία Εκτός Ενδείξεων
2. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς, που είναι κατάλληλοι

 2Α. Αναζήτηση μη συγγενούς συμβατού δότη ή άλλου εναλλακτικού δότη για τους ασθενείς που δεν διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό

3.5.2 Εξέλιξη νόσου (υπό θεραπεία με ΤΚΙ)

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1.1 και έλεγχο μεταλλάξεων[#]

1. Οποιοσδήποτε ΤΚΙ δεν είχε χρησιμοποιηθεί προ της εξέλιξης νόσου ± ΧΜΘ
 Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς : η χρήση του Nilotinib/Dasatinib / Bosutinib / Ponatinib οφείλει να γίνεται ως θεραπεία Εκτός Ενδείξεων, ενώ το Asciminib δεν έχει ένδειξη
2. Ponatinib σε όσους ανιχνεύεται η μετάλλαξη T315I ± ΧΜΘ
3. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς, που είναι κατάλληλοι

 3Α. Αναζήτηση μη συγγενούς συμβατού δότη ή άλλου εναλλακτικού δότη για τους ασθενείς που δεν διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό

[#]Σε περίπτωση ανίχνευσης μεταλλάξεων, η επιλογή θεραπείας υπαγορεύεται από τη μετάλλαξη

3.6. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ T315I ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΣΤΙΓΜΗ**1. Ponatinib**

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς : η χρήση Ponatinib οφείλει να γίνεται ως θεραπεία
Εκτός Ενδείξεων

2. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι**3.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΟΥ ΕΠΙΘΥΜΕΙ ΝΑ ΤΕΚΝΟΠΟΙΗΣΕΙ**

1. Διακοπή θεραπείας TKI, εφόσον πληρούνται προϋποθέσεις διακοπής και στενή παρακολούθηση με RT - qPCR

2. Εναλλακτικά διακοπή TKI και θεραπεία με PEG-INFα

4. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΜΛ

4.1. ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΧΡΙΣΜΑ

1. Πρώτος μήνας: μια φορά εβδομαδιαίως
2. Πρώτο τρίμηνο: μια φορά το μήνα
3. Στη συνέχεια κάθε 3-6 μήνες

4.2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΩΝ ΤΟΥ *BCR::ABL* ΜΕ RT-qPCR ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΑΙΜΑΤΟΣ (15-20ML)

Ο έλεγχος[&] θα πρέπει να γίνεται:

1. Κάθε 3 μήνες μέχρι την επίτευξη MR4.0 και στην συνέχεια κάθε 3-6 μήνες
2. Εξέλιξη νόσου ή θεραπευτική αποτυχία ή διακοπή ΤΚΙ, πιο στενή παρακολούθηση ακόμα και μηνιαίως

[&]Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται:

- ✓ σε αξιόπιστο εργαστήριο
- ✓ πάντα στο ίδιο εργαστήριο, εκτός εάν λόγοι σχετιζόμενοι με τον ασθενή υπαγορεύουν το αντίθετο.

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να εκφράζονται με ποσοστιαία κλίμακα του λόγου του αριθμού των μεταγράφων του γονιδίου *BCR::ABL* προς τον αριθμό των μεταγράφων του γονιδίου ελέγχου (*ABL* ή *BCR*). Το αποτέλεσμα θα πρέπει να δίδεται από το εργαστήριο σε διεθνή κλίμακα (International Scale, **IS**).

4.3. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΥΕΛΟΥ (CBA) και FISH

1. Ανά τρίμηνο (στους 3, 6, 9 και 12 μήνες από την έναρξη θεραπείας) μέχρι την επίτευξη CCyR
2. Σε περιπτώσεις άτυπων αντιμεταθέσεων, σπάνιων ή άτυπων μεταγράφων *BCR::ABL*
3. Σε εξέλιξη νόσου ή αποτυχία θεραπείας
4. Ενδείξεις μυελοδυσπλασίας (π.χ. πενίες στη γενική αίματος)
5. Σε ασθενείς με άτυπα μετάγραφα μπορεί να χρειάζεται παρακολούθηση με FISH

4.4. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

1. Διάγνωση σε βλαστική φάση
2. Θεραπευτική αποτυχία
3. Αλλαγή θεραπείας για οποιοδήποτε λόγο
4. Εξέλιξη νόσου
5. Warning^ο

οWARNING

Στη διάγνωση: *High-risk ACA, high -risk ELTS score*

3 ΜΗΝΕΣ: *BCR::ABL1 >10% ή/και Ph+ 36-95%*

6 ΜΗΝΕΣ: *BCR::ABL1 >1-10% ή/και Ph+ 1-35%*

12 ΜΗΝΕΣ: *BCR::ABL1 >0.1-1%*

Οποτεδήποτε: *BCR::ABL1 >0.1-1% , απώλεια MMR ($\leq 0.1\%$)*

5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΚΙ

5.1. ΚΛΙΝΙΚΟΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΩΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΜΗΝΑ

1. Λεπτομερές ιστορικό για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ΤΚΙs
2. Κλινική εκτίμηση του ασθενούς
3. Γενική αίματος
4. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, Ca, P, Mg, CRP, Cholesterol, Triglycerides, Amylase, Lipase)



5.2. ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΜΗΝΙΑΙΩΣ ΓΙΑ ΤΟΝ 2^ο ΚΑΙ ΤΟΝ 3^ο ΜΗΝΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 5.1



5.3. ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΝΟΣΟΥ ΚΑΘΕ 3 ΜΗΝΕΣ ΓΙΑ ΤΟ 1^ο ΕΞΑΜΗΝΟ ΚΑΙ ΕΠΕΙΤΑ ΚΑΘΕ ΕΞΙ ΜΗΝΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ, ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ MR4.0

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 5.1, κυτταρογενετικό έλεγχο και ποσοτικό προσδιορισμό μεταγράφων *BCR::ABL* όπως περιγράφονται στις ενότητες 4.2 και 4.3

5.4. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΔΙΑΚΟΨΕΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΚΙ[€]**ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Θα γίνεται βάσει των οδηγιών του πρωτοκόλλου

ΕΚΤΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Θα γίνεται βάσει των οδηγιών της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας και/ή του Κέντρου παρακολούθησης του ασθενούς, λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντήριων οδηγιών των ομάδων μελέτης της ΧΜΛ (ELN, NCCN, ESMO)

[€] Ασθενείς υπό διακοπή ΤΚΙ χρήζουν μοριακού ελέγχου σε συχνά χρονικά διαστήματα (ανά 4 εβδομάδες αρχικά, ανά 6 εβδομάδες στη συνέχεια) για το πρώτο έτος παρακολούθησης. Συνολικά θα χρειασθεί να γίνει μοριακός έλεγχος 10 φορές στο πρώτο έτος, αντί των τεσσάρων ελέγχων που υποβάλλεται ένας ασθενής υπό θεραπεία.

Το κόστος του μοριακού ελέγχου αποσβήνεται πολύ σύντομα και εξισορροπείται από την παράλειψη μόλις 2 μηνών θεραπείας.

6. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ 1^η ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ELN (European Leukaemia Net) 2020

ΒΕΛΤΙΣΤΗ

3 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 \leq 10\%$ ή/και Ph+ $\leq 35\%$

6 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 \leq 1\%$ ή/και Ph+ 0%

12 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 \leq 0.1\%$

Οποτεδήποτε: $BCR::ABL1 \leq 0.1\%$

WARNING

Στη διάγνωση: High-risk ACA, high -risk ELTS score

3 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 10\%$ ή/και Ph+ 36-95%

6 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 1-10\%$ ή/και Ph+ 1-35%

12 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 1-0.1\%$

Οποτεδήποτε: $BCR::ABL1 > 0.1-1\%$, απώλεια MMR ($\leq 0.1\%$)

ΑΠΟΤΥΧΙΑ

3 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 10\%$, με επιβεβαίωση σε 1-3 μήνες ή/και Ph+ $> 95\%$

6 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 10\%$ ή/και Ph+ $> 35\%$

12 ΜΗΝΕΣ: $BCR::ABL1 > 1\%$ ή/και Ph+ > 0

Οποτεδήποτε: $BCR::ABL1 > 1\%$, απώλεια CHR, απώλεια CCyR, επιβεβαιωμένη απώλεια MMR, μεταλλάξεις που προσφέρουν αντίσταση, high-risk ACA

7. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ 2^η ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΑΝ ΤΗΣ 2^η ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ELN (European Leukaemia Net) 2020

Οι ορισμοί για την ανταπόκριση στη θεραπεία στη θεραπεία 2^{ης} γραμμής είναι οι ίδιοι, με αυτούς που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία 1^{ης} γραμμής, όπως περιγράφονται στην Ενότητα 6

Οι ορισμοί για την ανταπόκριση στη θεραπεία στη θεραπεία πέραν της 2^{ης} γραμμής δεν μπορεί να είναι αυστηροί αλλά επίπεδα μεταγράφων *BCR::ABL1* >1% ή/και Ph+ >0 αποτελούν επίπεδα ανταπόκρισης τα οποία συσχετίζονται αρνητικά με την βέλτιστη επιβίωση.

8. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ

AP: Accelerated Phase

BC: Blastic Crisis

CCA: Clonal Chromosome Abnormalities

CCyR: Complete Cytogenetic Response

CHR: Complete Haematological Response

CP: Chronic Phase

ELN: European LeukemiaNet

HLA: Human Leukocyte Antigen

MMR: Major Molecular Response

PCyR: Partial Cytogenetic Response

TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor

ΜΑΚ: Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84.
2. O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et al. National comprehensive cancer network. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Nov;11(11):1327-40.
3. Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood*. 2015 Nov 19;126(21):2370-5.
4. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):6041-51.
5. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51.
6. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1648-71.
7. Gabert J, et al. Standardization and quality control studies of real time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia-A Europe Against Cancer Program. *Leukemia*, 2003 Dec;17(12):2318-57.
8. Hughes T., et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3758-65
9. Hughes T., et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006 Jul 1; 108(1): 28-37.
10. Foroni L., et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Apr;153(2):179-90
11. Branford S., et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006 Nov;20(11):1925-30.
12. Cross NCP., et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* . 2012 Oct;26(10):2172-5.
13. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. *et al.* European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
14. Choi EJ. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. *Blood Res*. 2023 Apr 30;58(S1):S29-S36. doi: 10.5045/br.2023.2023017. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36891575; PMCID: PMC10133857.
15. Claudiani, S., Chughtai, F., Khan, A. *et al.* Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. *Leukemia* **38**, 796–802(2024). <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02187-w>

