



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

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

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

### ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....                                                                                         | 2  |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....                                                                          | 5  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....                                                                             | 6  |
| ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....                                                                   | 7  |
| ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ<br>ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ .....                         | 9  |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....                                                                                            | 9  |
| ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ .....                                                            | 11 |
| 1. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ: ΘΕΤΙΚΟ <i>BCR-ABL1</i> Η <i>PH+</i> .....                                        | 11 |
| 1.1 ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ .....                                                                                 | 11 |
| 2. ΦΑΣΗ ΝΟΣΟΥ .....                                                                                       | 12 |
| 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....                                                                                         | 13 |
| 4. ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΜΛ .....                                                          | 17 |
| 5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΚΙ .....                                                       | 19 |
| 6. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ 1 <sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ<br>ΤΟΥ ENL 2013 ..... | 21 |
| 7. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ 2 <sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ<br>ΤΟΥ ENL 2013 ..... | 22 |
| 8. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ .....                                                                     | 23 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                                                                                        | 24 |

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

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

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

**Ποδηματάς Ιωάννης**, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Πλατοκούκη Ελένη**, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

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

**Σταμούλη Μαρία**, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

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

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**  
**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

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

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

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

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

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

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

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

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

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

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

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

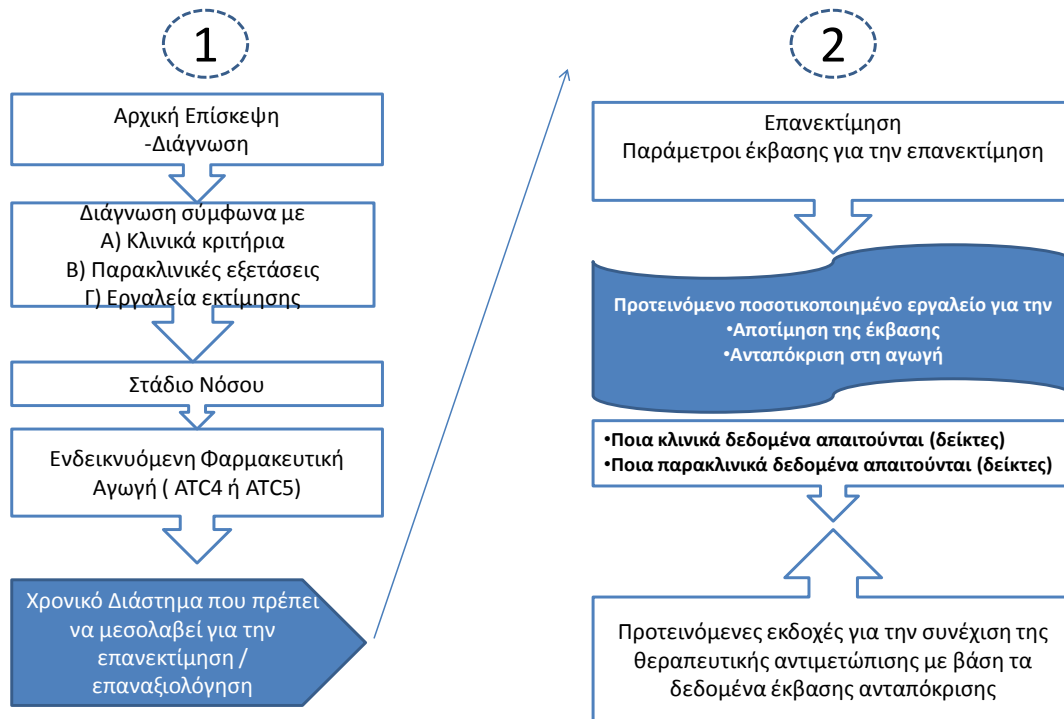
Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή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

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

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

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

### ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



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. 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 2<sup>ης</sup> γενιάς βελτιώνουν τα αποτελέσματα.

Σήμερα η ΧΜΛ είναι ένα χρόνια νόσημα και οι ασθενείς μπορούν να έχουν προσδόκιμο επιβίωσης ανάλογο ακόμα και με αυτό υγιών ατόμων 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% 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 βαθιά 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 δε 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 παρακολούθησης 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 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)
4. Θυρεοειδική λειτουργία (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>)
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/CCA/Ph+ 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

<sup>a</sup>Imatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς: Imatinib mesylate ή Nilotinib ή Dasatinib

#### 3.2. ΑΠΟΤΥΧΙΑ/ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ <sup>b</sup>

**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

<sup>a</sup>Αξιολόγηση συννοσηροτήτων και φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να αποκλείουν κάποια επιλογή

<sup>b</sup>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<sup>ης</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΤΚΙ)****ΘΕΡΑΠΕΙΑ 3<sup>ης</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΕ ΧΡΟΝΙΑ ΦΑΣΗ**

1. Οποιοσδήποτε αναστολέας δεν έχει δοκιμαστεί
2. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς που είναι κατάλληλοι

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

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1

1. Imatinib mesylate ή Dasatinib

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

Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς : η χρήση του Nilotinib / Dasatinib / Bosutinib / Ponatinib οφείλει να γίνεται ως θεραπεία Εκτός Ενδείξεων

2. Ponatinib σε όσους ανιχνεύεται η μετάλλαξη T315I

3. Αλλογενής ΜΑΚ για τους ασθενείς, που είναι κατάλληλοι

3 Α. 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 Νεοδιαγνωσθής ασθενής

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1 και έλεγχο μεταλλάξεων<sup>#</sup>

~~1. 1.~~ Imatinib mesylate ή Dasatinib ± ΧΜΘ  
~~2. 1.~~ 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 TKI)

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 1.1.1 και έλεγχο μεταλλάξεων<sup>#</sup>

1. Οποιοσδήποτε TKI 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

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

<sup>#</sup>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 rINFα

#### 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 TKI, 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)**

1. Στους 3, 6 και 12 μήνες από την έναρξη θεραπείας ή μέχρι την επίτευξη CCyR και στη συνέχεια κάθε 12-24 μήνες
2. Επανάληψη σε εξέλιξη νόσου ή αποτυχία θεραπείας
3. Ενδείξεις μυελοδυσπλασίας (π.χ. πενίες στη γενική αίματος)
4. CCA/Ph- με συμμετοχή του χρωμοσώματος 7

**4.4. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ**

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

**<sup>ο</sup>WARNING**

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: CCA/Ph- (-7 ή 7q-)

## 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 TKIs
2. Κλινική εκτίμηση ασθενούς
3. Γενική αίματος
4. Βιοχημικός έλεγχος (Glu, Ur, Crea, Na, K, TP, ALB, AST, ALT, ALP, γGT, Ca, P, Mg, CRP)



### 5.2. ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΙΑ ΦΟΡΑ ΜΗΝΙΑΙΩΣ ΓΙΑ ΤΟΝ 2<sup>ο</sup> ΚΑΙ ΤΟΝ 3<sup>ο</sup> ΜΗΝΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο έλεγχος περιλαμβάνει όσα περιγράφονται στο βήμα 5.1



### 5.3. ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΝΟΣΟΥ ΚΑΘΕ 3 ΜΗΝΕΣ ΓΙΑ ΤΟ 1<sup>ο</sup> 6ΜΗΝΟ ΚΑΙ ΕΠΕΙΤΑ ΚΑΘΕ 6 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<sup>€</sup>****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)

<sup>€</sup>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<sup>η</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ENL 2013

### 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

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: CCA/Ph- (-7 ή 7q- )

### ΑΠΟΤΥΧΙΑ

3 ΜΗΝΕΣ: Non CHR ή/και Ph+  $> 95\%$

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

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

Οποτεδήποτε: Απώλεια CHR, απώλεια CCyR, επιβεβαιωμένη απώλεια MMR, μεταλλάξεις, CCA/Ph+

## 7. ΟΡΙΣΜΟΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ 2<sup>η</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΙΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ENL 2013

### ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

3 ΜΗΝΕΣ: *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  ή/και Ph+  $\leq 65\%$

6 ΜΗΝΕΣ: *BCR-ABL1*  $\leq 1\%$  ή/και Ph+  $< 35\%$

12 ΜΗΝΕΣ: *BCR-ABL1*  $< 1\%$  ή/και Ph+ 0

Οποτεδήποτε: *BCR-ABL1*  $\leq 0.1\%$

### WARNING

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

6 ΜΗΝΕΣ: Ph+ 35-65%

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

Οποτεδήποτε: CCA/Ph- (-7 ή 7q-) ή *BCR-ABL1*  $> 0.1\%$

### ΑΠΟΤΥΧΙΑ

3 ΜΗΝΕΣ: Non CHR ή Ph+  $> 95\%$  ή νέες μεταλλάξεις

6 ΜΗΝΕΣ: *BCR-ABL1*  $> 10\%$  ή/και Ph+  $> 65\%$  ή/και νέες μεταλλάξεις

12 ΜΗΝΕΣ: *BCR-ABL1*  $> 10\%$  ή/και Ph+  $> 35\%$  ή/και νέες μεταλλάξεις

Οποτεδήποτε: Απώλεια CHR, απώλεια CCyR, απώλεια PCyR, επιβεβαιωμένη απώλεια MMR, μεταλλάξεις, CCA/Ph+

## 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.