



**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ  
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΘΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**

**2025**

## 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, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΛΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **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.

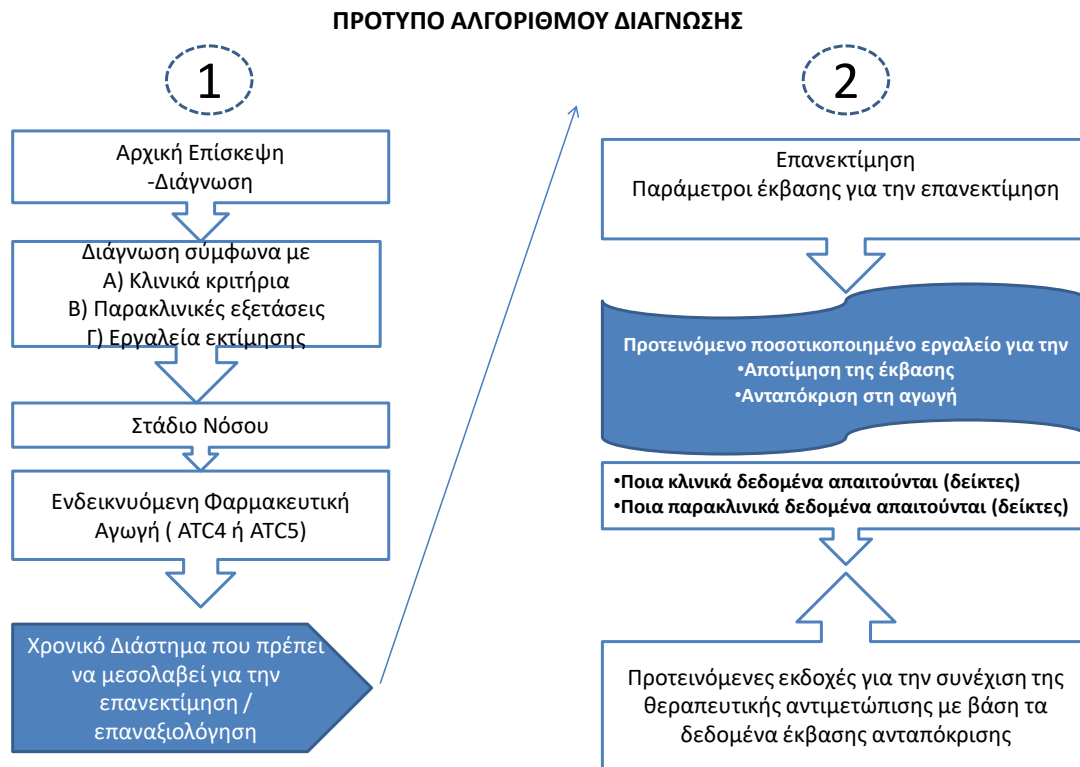
#### **ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

**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 ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

### ICD-10:

**C92.0- Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία [ΟΜΛ]**

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το επικαιροποιημένο θεραπευτικό πρωτόκολλο για την Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία διαμορφώθηκε στο πλαίσιο της αναθεωρημένης ταξινόμησης. Η 5η αναθεώρηση της ταξινόμησης του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-2022), και η προτεινόμενη διεθνής ταξινόμηση International Consensus Classification) για την ΟΜΛ αποτελούν δύο διακριτές προτάσεις. Οι 2 ταξινομήσεις είναι σχεδόν όμοιες με εξαίρεση ορισμένες λεπτομέρειες. Οι διαφορές μεταξύ των 2 ταξινομήσεων περιγράφονται στον κάτωθι Πίνακα. [1,2]

<b>Διαφορές μεταξύ των 2 συστημάτων ταξινόμησης</b>	
<b>5<sup>th</sup> AML WHO Classification</b>	<b>ICC AML Classification (ELN-2022)</b>
<b>Δομή ταξινόμησης</b>	
Χαρακτηρίζεται από 2 διακριτές ομάδες: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ΟΜΛ με διακριτές γενετικές διαταραχές, και</li> <li>2) ΟΜΛ ταξινομούμενη με βάση την διαφοροποίηση*</li> </ol> Και 2 υποκατηγορίες: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ΟΜΛ-σχετιζόμενη με Μυελοδυσπλασία, και</li> <li>2) Δευτεροπαθή ΟΜΛ, i) μετά από κυτταροτοξική θεραπεία, και ii) σχετιζόμενη με γενετική προδιάθεση</li> </ol>	Χαρακτηρίζεται από ιεραρχική δομή με διακριτές ομάδες που τεκμηριώνονται η μια μετά τον αποκλεισμό της προηγούμενης: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ΟΜΛ με διακριτές γενετικές διαταραχές,</li> <li>2) ΟΜΛ ή ΜΔΣ/ΟΜΛ με TP53 μετάλλαξη,</li> <li>3) ΟΜΛ ή ΜΔΣ/ΟΜΛ με ΜΔΣ-σχετιζόμενες γονιδιακές μεταλλάξεις,</li> <li>4) ΟΜΛ ή ΜΔΣ/ΟΜΛ με ΜΔΣ-σχετιζόμενες κυτταρογενετικές διαταραχές,</li> <li>5) ΟΜΛ ή ΜΔΣ/ΟΜΛ μη περαιτέρω οριζόμενη*</li> </ol>
<b>ΟΜΛ με μεταλλάξεις στο γονίδιο CEBPA</b>	
Η οντότητα περιλαμβάνει τις περιπτώσεις με διαλληλικές αλλά και με in frame bZIP-CEBPA μεταλλάξεις	Η οντότητα περιλαμβάνει μόνο τις περιπτώσεις με in frame bZIP-CEBPA μεταλλάξεις
<b>Ποσοστό βλαστών που απαιτείται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης</b>	
ΟΜΛ με διακριτές γενετικές διαταραχές: Η διάγνωση τεκμηριώνεται μόνο με την παρουσία της γενετικής διαταραχής ανεξάρτητα ποσοστού βλαστών. (Εξαίρεση αποτελούν : 1) η ΟΜΛ με BCR:ABL1, και 2) η ΟΜΛ με CEBPA-mut.	ΟΜΛ με διακριτές γενετικές διαταραχές: Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτείται ποσοστό βλαστών $\geq 10\%$ . Εξαίρεση αποτελεί η ΟΜΛ με BCR:ABL1, (Ποσοστό βλαστών $\geq 20\%$ ). Όλες οι άλλες ομάδες διακρίνονται σε 2

Απαιτείται ποσοστό βλαστών > 20%). Για όλες τις άλλες ομάδες διατηρείται το ποσοστό $\geq 20\%$ για την τεκμηρίωση της διάγνωσης	υπο-ομάδες: 1) ΜΔΣ/ΟΜΛ με βλάστες (10% - 19%), και 2) ΟΜΛ με βλάστες ( $\geq 20\%$ )
<b>ΟΜΛ - σχετιζόμενη με μυελοδυσπλαστικού τύπου διαταραχές</b>	
&Αντικαταστάθηκε με την ομάδα ΟΜΛ-σχετιζόμενη με Μυελοδυσπλασία η οποία περιλαμβάνει 3 υπο-ομάδες που χαρακτηρίζονται από: 1) την παρουσία ΜΔΣ τύπου κυτταρογενετικών διαταραχών#, 2) την παρουσία ΜΔΣ τύπου γονιδιακών μεταλλάξεων, 3) την προηγούμενη διάγνωση ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΝ	&@Αντικαταστάθηκε με 2 ομάδες που χαρακτηρίζονται από: 1) την παρουσία ΜΔΣ τύπου κυτταρογενετικών διαταραχών#, 2) την παρουσία με ΜΔΣ τύπου γονιδιακών μεταλλάξεων\$
<b>ΟΜΛ σχετιζόμενη με προηγηθείσα κυτταροτοξική θεραπεία, και ΟΜΛ σχετιζόμενη με γενετική προδιάθεση</b>	
Διατηρούνται και οι 2 ομάδες	Καταργούνται με την μορφή ομάδων αλλά διατηρούνται σαν επιπλέον προσδιοριστικά χαρακτηριστικά της διάγνωσης
<b>Μυελοδυσπλαστικού τύπου κυτταρογενετικές διαταραχές</b>	
Complex karyotype ( $\geq 3$ abnormalities) del(5q)/t(5q); <b>-7/del(7q)/t(7q);</b> <b>del(11q);</b> del(12p)/t(12p); <b>-13/del(13q);</b> del(17p)/t(17p)/iso(17q); idic(X)(q13)	Complex Karyotype ( $\geq 3$ abnormalities) del(5q)/t(5q)/ <b>add(5q);</b> -7/del(7q); <b>+8;</b> del(12p)/t(12p)/ <b>add(12p);</b> <b>del(20q);</b> iso(17q), -17/ <b>add(17p)</b> , del(17p); idic(X)(q13)
<b>Μυελοδυσπλαστικού τύπου γονιδιακές μεταλλάξεις</b>	
ASXL1, BCOR, <b>EZH2, SF3B1,</b> <b>SRSF2, STAG2,</b> <b>ZRSR2, U2AF2</b>	ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, <b>ZRSR2, U2AF1, and RUNX1</b>
Οι διαφορές μεταξύ των 2 συστημάτων ταξινόμησης διακρίνονται με bold	
*Αντιπροσωπεύουν την ίδια ομάδα. Στην WHO-2022 καταργήθηκε ο όρος ΟΜΛ μη περαιτέρω οριζόμενη (AML-NOS – not otherwise specified), &Η οντότητα ΟΜΛ σχετιζόμενη με ΜΔΣ-τύπου μορφολογικές διαταραχές καταργήθηκε και στις 2 ταξινομήσεις, @Η οντότητα ΟΜΛ σχετιζόμενη με προηγούμενη διάγνωση ΜΔΣ διατηρήθηκε στην ταξινόμηση WHO-2022, ενώ καταργήθηκε στην ICC και προστέθηκε σαν επιπλέον προσδιοριστικό χαρακτηριστικό, \$#Οι περιγραφόμενες διαταραχές δεν είναι απόλυτα ταυτόσημες στις 2 ταξινομήσεις	

Η πιθανά διαφορετική ταξινόμηση μίας περίπτωσης κλωνικής αιματολογικής κακοήθειας με την χρήση των 2 συστημάτων και με βάση τον αριθμό των βλαστών δεν θα πρέπει να δημιουργεί σύγχυση όσον αφορά τις θεραπευτικές επιλογές. Και οι 2 προτάσεις ταξινόμησης δίνουν την δυνατότητα χορήγησης εντατικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με

βλάστες μεταξύ 10% και 20% ανεξάρτητα από την ονομασία που θα δοθεί στο νόσημα. Η άποψη αυτή στηρίζεται σε μελέτες που καταδεικνύουν ότι ο αριθμός των βλαστών δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που συσχετίζεται με την έκβαση της εντατικής χημειοθεραπείας. [3]

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΘΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ M3)

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΙ ΓΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όλοι οι ασθενείς μέχρι 65 ετών χωρίς απαγορευτικές συν-νοσηρότητες και επιλεγμένοι ασθενείς άνω των 65 ετών. Τα κριτήρια επιλογής ασθενών για εντατική χημειοθεραπεία περιγράφονται σε επόμενο κεφάλαιο του παρόντος.

### ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

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 αντισώματα)
Ορολογικός έλεγχος (HIV, HBV, HCV, HAV, HTLV-I, CMV*)	Κυτταρογενετικός έλεγχος
Αδρός Απεικονιστικός έλεγχος (U/S κοιλίας, Ro θώρακος)	Μοριακός έλεγχος για μεταλλάξεις: NPM1, FLT3, CEBPA, IDH1,2, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2
Ειδικός απεικονιστικός έλεγχος (CT-θώρακος, άνω-κάτω κοιλίας, MRI-εγκεφάλου, U/S όρχεων)#	Μοριακός έλεγχος για αναδιατάξεις (PML-RARA, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, MLL)
Triplex καρδιάς, ΗΚΓ	HLA-typing* (ασθενούς και αδελφών)
Τέστ κύησης (γυναίκες)	Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ)#
&Ιδίως σε αδυναμία μυελικής αναρρόφησης, * σε ασθενείς υποψήφιους για αλλογενή μεταμόσχευση, #Μόνο επί ενδείξεων	

**ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ**

Ο έλεγχος επιτελείται με την ακόλουθη σειρά και σε όλους τους ασθενείς με ΟΜΛ. [3]

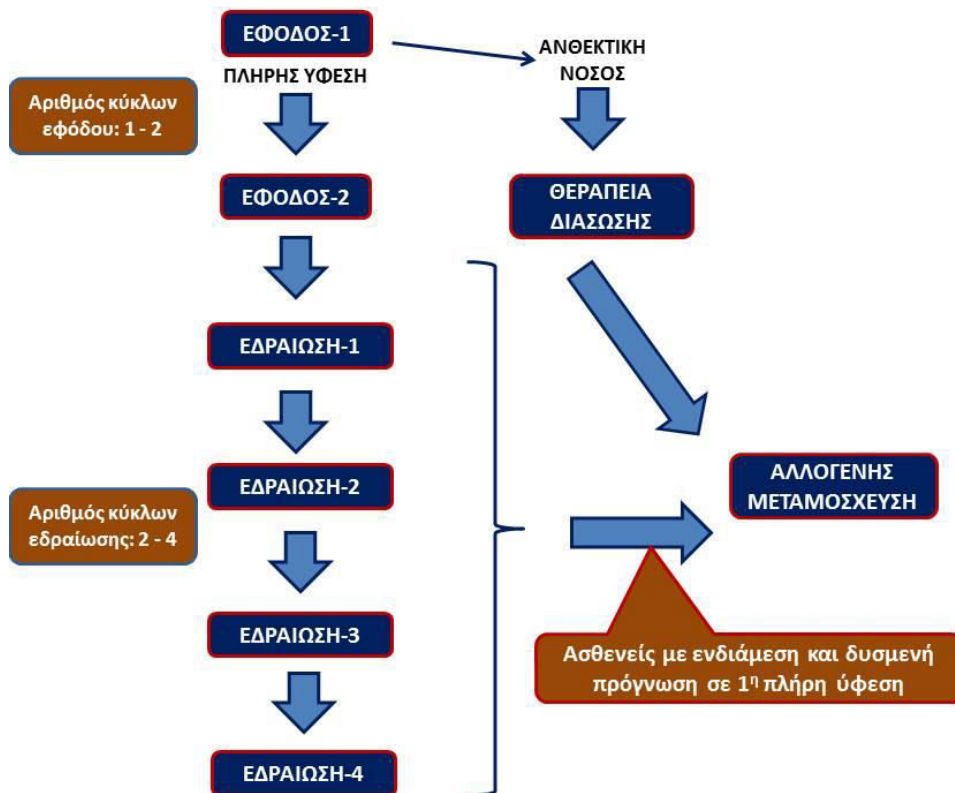
1. Η κυτταρογενετική μελέτη πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με ΟΜΛ και ιδανικά θα πρέπει τα αποτελέσματα να είναι διαθέσιμα εντός 5 ημερών. Εάν δεν ανευρίσκονται μεταφάσεις τότε θα πρέπει να επιλέγεται η μεθοδολογία FISH για την ανίχνευση των συνήθων αντιμεταθέσεων, όπως RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11, KMT2A, και σχετιζόμενων με μυελοδυσπλασία διαταραχών όπως έλλειμμα στο 5q, 7q, ή στο 17p, κλπ.
2. Έλεγχος με μοριακές τεχνικές ή την μεθοδολογία FISH για την ανίχνευση των αντιμεταθέσεων PML::RARA, CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A, ή BCR::ABL1 θα πρέπει να γίνεται εάν απαιτείται άμεσα η διάγνωση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, εάν η διενέργεια κυτταρογενετικής μελέτης δεν ήταν εφικτή για τεχνικούς λόγους, ή σε περιπτώσεις ισχυρής κλινικής υποψίας και μη ανεύρεση της διαταραχής με τον συμβατικό καρυότυπο.
3. Ανίχνευση των μεταλλάξεων NPM1, FLT3-ITD, FLT3-TKD, IDH1,2 σε όλους τους ασθενείς και ανεξάρτητα του αποτελέσματος του καρυότυπου. Η ανίχνευση για μεταλλάξεις στο NPM1 πρέπει να γίνεται με ποσοτική PCR, ενώ για την FLT3-ITD πρέπει να γίνεται προσδιορισμός του λόγου mut/wild type allele. Ιδανικά τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα εντός 5 ημερών, ώστε να υπάρχει χρόνος για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.
4. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια CEBPA, DDX41, TP53; ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2. Ιδανικά τα αποτελέσματα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα εντός 30 ημερών και με την ολοκλήρωση της θεραπείας εφόδου.
5. Η αναγνώριση ότι τουλάχιστον 10% των περιπτώσεων με ΟΜΛ σε ενήλικες ασθενείς συσχετίζεται με γενετική προδιάθεση επιβάλλει τον περαιτέρω έλεγχο και γενετική συμβουλή επί κλινικής υποψίας.

## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Προγνωστική ταξινόμηση σύμφωνα με τις οδηγίες European Leukemia Network 2022	
<b>Ευνοϊκή πρόγνωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22.1)*</li> <li>inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)*</li> <li>Mutated NPM1 without FLT3-ITD**</li> <li>bZIP in-frame mutated CEBPA</li> </ul>
<b>Ενδιάμεση πρόγνωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutated NPM1 and FLT3-ITD</li> <li>Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions)</li> <li>t(9;11)(p21.3;q23.3)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul> </li> </ul>
<b>Δυσμενής πρόγνωση</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23;q34.1)</li> <li>t(v;11q23.3)</li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2)</li> <li>inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2), or t(3q26.2;v)</li> <li>t(8;16)(p11.2;p13.3)</li> <li>-5 or del(5q)</li> <li>-7; -17/abn(17p)</li> <li>Complex karyotype\$</li> <li>Monosomal karyotype</li> <li>Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRS2&amp;</li> <li>Mutated TP53#</li> </ul>
<p>*Η παρουσία μεταλλάξεων στα γονίδια c-Kit, FLT3 δεν επηρεάζει την πρόγνωση,  **NPM1-mut επί εδάφους δυσμενών κυτταρογενετικών διαταραχών κατατάσσει τον ασθενή σε ομάδα υψηλού κινδύνου  \$ ≥ 3 χρωμοσωμικές διαταραχές απουσία των χαρακτηριστικών διαταραχών που καθορίζουν ΟΜΛ υπότυπο και εξαίρεση των υπερδιπλοειδικών διαταραχών με 3 ή περισσότερες τρισωμίες η πολυσωμίες και χωρίς δομικές χρωμοσωμικές διαταραχές  &amp; Οι διαταραχές αυτές δεν επηρεάζουν την πρόγνωση όταν ανευρεθούν σε ασθενείς με γενετικά χαρακτηριστικά ευνοϊκής πρόγνωσης  # VAF≥10% και ανεξάρτητα εάν πρόκειται για μόνο η διαλληλική βλάβη</p>	

Θα πρέπει να τονιστεί ότι το ανωτέρω προγνωστικό σύστημα αφορά μόνο ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατική χημειοθεραπεία. Η προγνωστική σημασία των διαταραχών μεταβάλλεται με την παρακολούθηση της ελάχιστης μετρήσιμης νόσου. Σε ασθενείς που λαμβάνουν λιγότερο εντατική θεραπεία όπως πχ τον συνδυασμό azacytidine και venetoclax το ανωτέρω σύστημα δεν έχει προγνωστική αξία. [3]

## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ



## ΣΧΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ

<b>ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ</b>	
<b>1<sup>η</sup> ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ</b>	
Cytarabine 100-200mg/m <sup>2</sup> IV, CI 24 hours	Ημέρες, 1 - 7
Idarubicin 12mg/m <sup>2</sup> IV ή Daunorubicin 60-90mg/m <sup>2</sup> IV	Ημέρες, 1 - 3
<b>2<sup>η</sup> ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ</b>	
Cytarabine 100-200mg/m <sup>2</sup> IV, CI 24 hours	Ημέρες, 1 - 5 ή 1 - 7
Idarubicin 12mg/m <sup>2</sup> IV ή Daunorubicin 60-90mg/m <sup>2</sup> IV	Ημέρες, 1 - 2, ή 1 - 3
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ ΜΕ HiDAC</b>	
Cytarabine 2-3gr/m <sup>2</sup> every 12 hours	Ημέρες, 1 - 3
Idarubicin 10-12mg/m <sup>2</sup> ή Daunorubicin 45-60mg/m <sup>2</sup>	Ημέρες, 1 - 3
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ICE</b>	
Cytarabine 100-200mg/m <sup>2</sup> IV, CI 24 hours	Ημέρες, 1- 7
Idarubicin 12mg/m <sup>2</sup>	Ημέρες, 1 - 3
Etoposide 75mg/m <sup>2</sup>	Ημέρες, 1- 7
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ICE plus HiDAC</b>	
Cytarabine 3gr/m <sup>2</sup> every 12 hours	Ημέρες, 1- 4
Idarubicin 12mg/m <sup>2</sup>	Ημέρες, 1 - 3
Etoposide 75mg/m <sup>2</sup>	Ημέρες, 1- 7

**ΠΡΟΣΟΧΗ**

Η έναρξη θεραπείας σε νέους ασθενείς ηλικίας < 60, 65 ετών, που είναι επιλέξιμοι για εντατική θεραπεία, πρέπει να γίνεται έγκαιρα διότι η καθυστέρηση πιθανόν να μειώνει την επιβίωση, σε αντίθεση με τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς, στους οποίους η καθυστέρηση ημερών δεν επηρεάζει την πρόγνωση.

**ΣΧΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ****ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ - HiDAC (1<sup>η</sup> επιλογή)**

<b>Cytarabine 1.5 – 3.0gr/m<sup>2</sup> IV, 3 hours infusion, twice daily</b>	<b>Ημέρες, 1, 3, 5 ή Ημέρες, 1-3*</b>
---	---

\*Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η καθημερινή χορήγηση Cytarabine κατά τις ημέρες 1,2 και 3 έχει ίδια αποτελεσματικότητα και ακολουθείται από μικρότερη διάρκεια πανκυτταροπενίας σε σχέση με την μέρα παρά ημέρα χορήγηση (Ημέρες, 1, 3, 5)

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ - NOVE**

<b>Etoposide 60 – 100mg/m<sup>2</sup> IV</b>	<b>Ημέρες, 1 - 5</b>
<b>Mitoxantrone 8 – 10mg/m<sup>2</sup> IV</b>	<b>Ημέρες, 1 - 5</b>

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ICE plus HiDAC**

<b>Cytarabine 3gr/m<sup>2</sup> every 12 hours</b>	Ημέρες, 1- 4
<b>Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 3
<b>Etoposide 75mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1- 7

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ICE**

<b>Cytarabine 100-200mg/m<sup>2</sup> IV, CI 24 hours</b>	Ημέρες, 1- 7
<b>Idarubicin 12mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 3
<b>Etoposide 75mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1- 7

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΜΑ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ FLT3****ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ FLT3 (FLT3-ITD ή FLT3-TKD)**

**Κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπευτικών κύκλων εφόδου και εδραίωσης:**  
Midostaurin 50 mg X2 / ημέρα από το στόμα, τις ημέρες 8-21 κάθε κύκλου.  
**ΠΡΟΣΟΧΗ:** Η θεραπεία με Midostaurin πρέπει να αρχίζει 1 ημέρα μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας και να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου χημειοθεραπείας

**Μονοθεραπεία συντήρησης:** Μετά την ολοκλήρωση των σχημάτων εφόδου και εδραίωσης, σε ασθενείς σε πλήρη ύφεση: Midostaurin 50 mg X2 / ημέρα από το στόμα, κάθε ημέρα για 12 κύκλους των 28 ημερών

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΜΛ ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ MYLOTARG**

Η χορήγηση του Mylotarg (Δραστική ουσία Gemtuzumab Ozogamycin) ή εν συντομία GO, ενδείκνυται για την θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής ασθενών με ΟΜΛ οι οποίοι είναι επιλέξιμοι για εντατική χημειοθεραπεία. Το GO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σύμφωνα με το προτεινόμενο πρωτόκολλο που παρατίθεται στον επόμενο Πίνακα. Συστήνεται η χορήγηση του φαρμάκου να γίνεται σε ασθενείς ευνοϊκής και ενδιάμεσης πρόγνωσης επειδή τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών καταδεικνύουν ότι το μέγιστο όφελος από την χορήγηση του σκευάσματος επιτυγχάνεται σε αυτές τις ομάδες ασθενών. [4,5]

<b>GO σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΟΜΛ</b>			
<b>Κύκλος Θεραπείας</b>	<b>Gemtuzumab Ozogamycin</b>	<b>Idarubicin</b>	<b>Cytarabine</b>
<b>1<sup>η</sup> θεραπεία εφόδου</b>	3mg/m <sup>2</sup> (max 5mg), Ημέρες, 1,4,7	12mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1,2,3	100-200mg/m <sup>2</sup> CI, Ημέρες, 1 μέχρι 7
<b>2<sup>η</sup> θεραπεία εφόδου</b>	Δεν χορηγείται	8mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες 1, 2	1gr/m <sup>2</sup> X 2 (ανά 12-ωρες, 2ωρη έγχυση), Ημέρες, 1,2,3
<b>1<sup>ος</sup> κύκλος εδραίωσης</b>	3mg/m <sup>2</sup> (max 5mg), Ημέρα, 1	12mg/m <sup>2</sup> , Ημέρα, 1	1gr/m <sup>2</sup> X 2 (ανά 12-ωρες, 2ωρη έγχυση), Ημέρες, 1,2,3,4
<b>2<sup>ος</sup> κύκλος εδραίωσης</b>	3mg/m <sup>2</sup> (max 5mg), Ημέρα, 1	12mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1,2	1gr/m <sup>2</sup> X 2 (ανά 12-ωρες, 2ωρη έγχυση), Ημέρες, 1,2,3,4
<b>Οι τροποποιήσεις στην δοσολογία του GO με βάση την τοξικότητα περιγράφονται με λεπτομέρεια στο SPC του σκευάσματος, CI: συνεχής 24ωρη έγχυση</b>			

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΟΜΛ**

Ο όρος δευτεροπαθής ΟΜΛ χρησιμοποιείται για την περιγραφή περιπτώσεων: 1) ΟΜΛ που σχετίζονται με μυελοδυσπλαστικού τύπου διαταραχές (AML-MRC, myelodysplasia related changes, WHO-2016), ή 2) ΟΜΛ οι οποίες είναι αποτέλεσμα προηγηθείσης κυτταροτοξικής θεραπείας (Therapy-related AML, WHO-2016). Σύμφωνα με την σύγχρονη γενετική ταξινόμηση της ΟΜΛ (WHO-2022, ICC-2022), ασθενείς με μυελοδυσπλαστικού τύπου κυτταρογενετικές ή γονιδιακές διαταραχές έχουν την ίδια βιολογική συμπεριφορά και ανταπόκριση όπως και οι ΟΜΛ που προέρχονται από εξέλιξη ΜΔΣ, και για τον λόγο αυτό θεωρείται σκόπιμο να θεραπεύονται με παρόμοιο τρόπο.

Οι ανωτέρω οντότητες έχουν δυσμενή πρόγνωση και θα πρέπει να υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μετά την επίτευξη ύφεσης εφόσον βέβαια εκπληρώνονται οι αντίστοιχες προϋποθέσεις. Η πιθανότητα επίτευξης πλήρους ύφεσης με την χορήγηση εντατικής θεραπείας είναι μικρότερη στην ομάδα αυτή σε

σύγκριση με ασθενείς ενδιάμεσης και ευνοϊκής πρόγνωσης. Η χορήγηση του σκευάσματος CPX-351 (liposomal complex of daunorubicin and cytarabine) ενδείκνυται για την θεραπεία ασθενών με δευτεροπαθή ΟΜΛ. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι ασθενείς να είναι επιλέξιμοι για χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας. Το θεραπευτικό σχήμα περιγράφεται στον ακόλουθο Πίνακα. [6]

<b>Θεραπεία δευτεροπαθούς ΟΜΛ με liposomal complex daunorubicin and cytarabine</b>	
<b>Κύκλος Θεραπείας</b>	Δοσολογία (liposomal complex of daunorubicin and cytarabine)
<b>1<sup>η</sup> θεραπεία εφόδου</b>	Daunorubicin 44mg/m <sup>2</sup> and Cytarabine 100mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1, 3, και 5
<b>2<sup>η</sup> θεραπεία εφόδου</b>	Daunorubicin 44mg/m <sup>2</sup> and Cytarabine 100mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1, και 3
<b>1<sup>ος</sup> κύκλος εδραίωσης</b>	Daunorubicin 29mg/m <sup>2</sup> and Cytarabine 65mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1, και 3
<b>2<sup>ος</sup> κύκλος εδραίωσης</b>	Daunorubicin 29mg/m <sup>2</sup> and Cytarabine 65mg/m <sup>2</sup> , Ημέρες, 1, και 3
<b>Λεπτομερής περιγραφή του θεραπευτικού σχήματος στο SPC του σκευάσματος.</b>	
<b>Ο μέγιστος αριθμός κύκλων δεν δύναται να υπερβαίνει τους τέσσερεις</b>	

#### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΜΛ**

Η θεραπεία συντήρησης χορηγείται μετά την επίτευξη της ύφεσης με στόχο την αποφυγή-μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου. Το oral-azacytidine είναι από του στόματος χορηγούμενος υπομεθυλιωτικός παράγοντας με ιδιαίτερα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά το οποίο χορηγείται σαν θεραπεία συντήρησης. Η Oral-Azacytidine ενδείκνυται ως θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με ΟΜΛ που πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή αιματολογική αποκατάσταση (CRi) έπειτα από εντατική θεραπεία εφόδου με ή χωρίς θεραπεία σταθεροποίησης και οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι, ή επιλέγουν να μην υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Η θεραπεία με το σκεύασμα περιγράφεται στον κάτωθι Πίνακα.

<b>Θεραπεία συντήρησης με Onureg</b>	
<b>Κύκλος Θεραπείας</b>	Κάθε κύκλος θεραπείας διαρκεί 28 ημέρες
Η Oral-Azacytidine 300mg χορηγείται per-os ημερησίως για 14 ημέρες, και ακολούθως διακόπτεται για 14 ημέρες, μέχρι την έναρξη του επόμενου κύκλου	
Η θεραπεία συντήρησης χορηγείται συνεχώς και μέχρι την υποτροπή* της νόσου η την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας	
*Ασθενείς που υποτροπιάζουν με αριθμό βλαστών >5% και ≤15% δύναται να συνεχίσουν την θεραπεία συντήρησης με αύξηση της χορήγησης από 14 σε 21 ημέρες. Το φάρμακο διακόπτεται εάν ο αριθμός βλαστών αυξηθεί >15%	
<b>Λεπτομερής περιγραφή του θεραπευτικού σχήματος στο SPC του σκευάσματος.</b>	

Η Oral-Azacytidine αν και αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο υπομεθυλιωτικό παράγοντα τα ιδιαίτερα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά το καθιστούν εντελώς διαφορετικό φάρμακο από την παρεντερικώς χορηγούμενη azacytidine και δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση το ένα σκεύασμα να χρησιμοποιείται σαν υποκατάστατο του άλλου.

Οι θεραπευτικές επιλογές 1ης γραμμής των ασθενών που είναι επιλέξιμοι για εντατική χημειοθεραπεία περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα.



\*ELN-2022

Δευτεροπαθής OML: 1) OML με μυελοδυσπλαστικού τύπου κυτταρογενετικές ή γονιδιακές διαταραχές, 2) OML μετά προηγμένη ΜΔΣ ή ΜΔΣ/ΜΥΝ, 3) OML μετά προηγθείσα κυτταροτοξική θεραπεία

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΘΕ ΚΥΚΛΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**  
(Δεν περιλαμβάνεται ο έλεγχος που απαιτείται σε περίπτωση επιπλοκών όπως λοιμώξεις, κλπ)

**Μέση διάρκεια νοσηλείας κάθε κύκλου θεραπείας: ≈ 30 ημέρες**

**Γενική αίματος**

**Βιοχημικός έλεγχος**

**Διασταύρωση αίματος**

**Έλεγχος πήξεως**

**Ro-θώρακος**

**Triplex καρδιάς\***

**Galactommanan**

**Μυελόγραμμα\*\***

**Ανοσοφαινότυπος μυελού (30-μονοκλωνικά αντισώματα) για εκτίμηση της ύφεσης και της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN, MRD)\*\*§**

<b>Κυτταρογενετικός έλεγχος#</b>
<b>Μοριακός έλεγχος για εκτίμηση της ύφεσης και της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN, MRD)**\$</b>
*Μετά την ολοκλήρωση της 2 <sup>ης</sup> εφόδου και στο τέλος της θεραπείας, **Πριν την έναρξη του κάθε κύκλου θεραπείας· ειδικά στην 1 <sup>η</sup> 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 μιας εκ των 2 μεθόδων για την εκτίμηση της EYN
<b>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ</b>
<b>ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ</b> (Δεν περιλαμβάνεται ο έλεγχος που απαιτείται σε περίπτωση επιπλοκών όπως λοιμώξεις, κλπ)
<b>Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 3 έτη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας</b>
<b>Γενική αίματος</b>
<b>Πλήρης Βιοχημικός έλεγχος</b>
<b>Screening πήξεως</b>
<b>Ro-θώρακος</b>
<b>Triplex καρδιάς</b>
<b>Μυελόγραμμα (ανά 3μηνο)</b>
<b>Ανοσοφαινότυπος μυελού (30-μονοκλωνικά αντισώματα) για εκτίμηση της ύφεσης και της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN, MRD)* (ανά 3μηνο)</b>
<b>Κυτταρογενετικός έλεγχος (ανά έτος, ή ανά 3μηνο εφόσον είναι μέθοδος για εκτίμηση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου)</b>
<b>Μοριακός έλεγχος για εκτίμηση της ύφεσης και της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN, MRD)* (ανά 3μηνο)</b>
* Επιλογή μιας εκ των 2 μεθόδων για την εκτίμηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (EYN, MRD)

## ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

<b>ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>		
<b>Πλήρης ύφεση (ΠΥ) με αρνητική EYN</b>	ΠΥ και αρνητική EYN με q-PCR ή πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής (MFC)	
<b>Πλήρης ύφεση (ΠΥ)</b>	Βλάστες μυελού <5% Απουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα ή βλαστών με ραβδία Auer στον μυελό. Απουσία εξωμυελικής νόσου Ουδετερόφιλα >1.000, και Αιμοπετάλια >100.000	Θετική EYN ή μη-προσδιορίσιμη
<b>Πλήρης ύφεση με ατελή αιματολογική αποκατάσταση (ΠΥ-ατελής)</b>	Όλα τα κριτήρια για ΠΥ εκτός από: Ουδετερόφιλα <1.000, ή/και Αιμοπετάλια <100.000	
<b>Μερική ύφεση (ΜΥ)</b>	Μείωση βλαστών μυελού σε επίπεδα	

	>5% - <25% ή Μείωση βλαστών μυελού > 50% σε σχέση με πριν την έναρξη θεραπείας	
<b>Πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος</b>	Μη-επίτευξη ΠΥ μετά την 1 <sup>η</sup> ή μετά από 2 κύκλους εφόδου	Σχολιασμός στο κείμενο
<b>Αιματολογική υποτροπή μετά ΠΥ ή μετά από ΠΥ με αρνητική ΕΥΝ</b>	Βλάστες μυελού>5%, ή βλάστες στο περιφερικό αίμα, ή εξωμυελική νόσος	
<b>Μοριακή υποτροπή</b>	Θετική ΕΥΝ μετά από προηγούμενη αρνητικοποίηση	

### ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Αδυναμία επίτευξης πλήρους ύφεσης μετά από 2 κύκλους εφόδου (7+3). Ο ανωτέρω ορισμός έχει αδυναμίες διότι υποβαθμίζει την μη-επίτευξη πλήρους ύφεσης με τον 1<sup>ο</sup> κύκλο θεραπείας εφόδου. Εάν ο ασθενής δεν επιτύχει πλήρη ύφεση με τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου θεραπευτικές επιλογές είναι: 1) επανάληψη 2<sup>ου</sup> κύκλου εφόδου (πιθανότητα πλήρους ύφεσης περίπου 40%), 2) Υψηλές δόσεις αραστυίνης με, ή χωρίς προσθήκη ανθρακυκλίνης, 3) FLAG-Ida

Με βάση την αναδρομική ανάλυση δεδομένων ένας πιο δόκιμος ορισμός της πρωτοπαθώς ανθεκτικής νόσου είναι ο εξής: 1) Η καλύτερη πρόγνωση αφορά τους ασθενείς με πλήρη ύφεση μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου. 2) Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν τουλάχιστον μερική ύφεση μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου, ή αυτοί που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά τον 2<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου έχουν πολύ πτωχή πρόγνωση, και 3) οι ασθενείς με μερική ύφεση μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου όπως και οι ασθενείς με πλήρη ύφεση μετά τον 2<sup>ο</sup> κύκλο αλλά χωρίς πλήρη ύφεση στον 1<sup>ο</sup> κύκλο έχουν ενδιάμεση πρόγνωση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** 1) Η μη-επίτευξη πλήρους ύφεσης με τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση και αποτελεί σχετική ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση, 2) Εάν ο ασθενής δεν έχει επιτύχει τουλάχιστον μερική ύφεση μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου απαιτείται θεραπεία διάσωσης με εντατικότερη θεραπεία (FLAG-Ida), 3) Ασθενείς με μη-επίτευξη ύφεσης μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο εφόδου με HiDAC έχουν εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Ο εργαστηριακός έλεγχος στην υποτροπή είναι παρόμοιος με τον έλεγχο στην διάγνωση της νόσου. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος καθώς και ο έλεγχος μεταλλάξεων είναι απαραίτητος σε κάθε υποτροπή, ενώ ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στην αναζήτηση διαταραχών που δύναται να αποτελούν θεραπευτικό στόχο. Η αναζήτηση μεταλλάξεων στο γονίδιο FLT3 επιβάλλεται σε κάθε υποτροπή ακόμα και εάν απουσιάζει στην αρχική διάγνωση.

Οι ασθενείς με ΟΜΑ σε υποτροπή έχουν απόλυτη ένδειξη να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Η επίτευξη 2<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης είναι ουσιαστική αλλά όχι απαραίτητη προϋπόθεση.

### Προγνωστικοί παράγοντες στην υποτροπή της ΟΜΑ

1. Ηλικία - η αύξηση της ηλικίας επιβαρύνει την πρόγνωση. Σημαντικά ηλικιακά όρια που καθορίζουν την πρόγνωση είναι η ηλικία των 35 και των 45

ετών. Ασθενείς <35 ευνοϊκή πρόγνωση. Ασθενείς ηλικίας >35 και <45 ενδιάμεση πρόγνωση. Ασθενείς > 45 πτωχή πρόγνωση.

2. Χρόνος από την επίτευξη της 1<sup>ης</sup> ύφεσης μέχρι την υποτροπή – η αύξηση του χρόνου βελτιώνει την πρόγνωση. Σημαντικά χρονικά όρια είναι οι 6 και 18 μήνες. Χρόνος υποτροπής <6 μήνες πτωχή πρόγνωση. Χρόνος υποτροπής >6 και <18 μήνες, ενδιάμεση πρόγνωση. Χρόνος υποτροπής > 18 μήνες ευνοϊκή πρόγνωση.

3. Καρυότυπος. Ασθενείς με inv16 ευνοϊκή πρόγνωση. Ασθενείς με t(8;21) ενδιάμεση πρόγνωση. Ασθενείς με άλλες κυτταρογενετικές διαταραχές πτωχή πρόγνωση.

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ FLAG-Ida or Nov</b>	
<b>Cytarabine 2gr/m<sup>2</sup> (4 hours infusion 4 hours after the administration of Fludarabine)</b>	Ημέρες, 1- 5
<b>Idarubicin 10mg/m<sup>2</sup> or Mitoxantrone 10mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 3
<b>Fludarabine 30mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1- 5
<b>G-CSF 300-480μg (έναρξη 24 ώρες πριν τη χημειοθεραπεία)</b>	Ημέρες, 1 – 6 /ή μέχρι ουδετερόφιλα >1000

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ HAM</b>	
<b>Cytarabine 3gr/m<sup>2</sup> (3 hours infusion) X 2 daily</b>	Ημέρες, 1- 4
<b>Mitoxantrone 8mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 3

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ MEC</b>	
<b>Cytarabine 1gr/m<sup>2</sup> (6 hours infusion)</b>	Ημέρες, 1- 6
<b>Mitoxantrone 6mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 6
<b>Etoposide 80mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1- 6

<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ CLAG-Nov</b>	
<b>Cytarabine 2gr/m<sup>2</sup> (4 hours infusion 2 hours after the administration of Cladribine)</b>	Ημέρες, 1- 5
<b>Mitoxantrone 10mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1 – 3
<b>Cladribine 5mg/m<sup>2</sup></b>	Ημέρες, 1- 5
<b>G-CSF 300-480μg (έναρξη 24 ώρες πριν τη χημειοθεραπεία)</b>	Ημέρες, 1 – 6

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΟΜΛ ΜΕ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ FLT3

Η ανίχνευση των μεταλλάξεων FLT3-ITD, και FLT3-TKD στην υποτροπή της νόσου δίνει την δυνατότητα θεραπευτικής στόχευσης με τον παράγοντα Gilteritinib. Η χορήγηση μονοθεραπείας με Gilteritinib σε δοσολογία 120mg ημερησίως σε επαναλαμβανόμενους κύκλους των 28 ημερών έχει απόλυτη ένδειξη για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας αλλά και της ανθεκτικής ΟΜΛ με μεταλλάξεις στο FLT3. Μετά την επίτευξη ύφεσης και εφόσον εκπληρώνονται οι αντίστοιχες προϋποθέσεις οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση. Συστήνεται η συνέχιση της θεραπείας με Gilteritinib και μετά την αλλογενή μεταμόσχευση, ενώ οι ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση θα πρέπει να συνεχίζουν την θεραπεία με Gilteritinib μέχρι προόδου της νόσου. [7]

### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΗΛΙΚΙΑΣ >65 ΕΤΩΝ

#### Εκτίμηση της ικανότητας να ανεχθεί ο ασθενής εντατική θεραπεία εφόδου

Η εκτίμηση στηρίζεται στα ακόλουθα συστήματα και παραμέτρους

1. Σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά κριτήρια για την ασφαλή επιλογή ασθενών ικανών να ανεχθούν την τοξικότητα της εντατικής χημειοθεραπείας. Παρά τα όσα γράφονται για την βιολογική ηλικία, η χρονολογική ηλικία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα για την επιλογή ή όχι της εντατικής θεραπείας. Γενικά ασθενείς ηλικίας μέχρι τα 65 έτη και χωρίς συνοσηρότητες δύναται να λάβουν εντατικά σχήματα, ενώ αντίθετα η ηλικία άνω των 75 ετών αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που αποκλείει σε έναν ασθενή την δυνατότητα εντατικής χημειοθεραπείας. Η δυσκολία επιλογής θεραπείας αφορά ιδιαίτερα την ηλικιακή ομάδα των ασθενών μεταξύ 65-75 ετών.
2. Κατάσταση ικανότητας ECOG > 2 αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση εντατικής θεραπείας εφόδου, εκτός εάν αποδίδεται σε διορθώσιμο παράγοντα όπως π.χ. λοίμωξη ή στην λευχαιμία
3. Σύστημα προσδιορισμού συν-νοσηρότητας (HCT-CI): Υψηλό score αποτελεί αντένδειξη για χορήγηση εντατικής θεραπείας εφόδου (1). Τα γενικά κριτήρια αποκλεισμού ενός ασθενούς από την επιλογή της εντατικής χημειοθεραπείας με βάση τις συν-νοσηρότητες περιγράφονται στον ακόλουθο Πίνακα.

**Κριτήρια επιλογής ασθενών για χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας με βάση τις συν-νοσηρότητες και ηλικία****Ηλικία μεγαλύτερη των 75 ετών****Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή επιβεβαιωμένη καρδιακή νόσος με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 50%****Τεκμηριωμένη πνευμονική νόσος με DLCO  $\leq$ 65% ή/και FEV1  $\leq$ 65%, ή δύσπνοια ηρεμίας, ή ανάγκη χορήγησης οξυγονοθεραπείας****Βαρεία ή τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια****Ηπατική κίρρωση βαρύτητας Β ή C κατά Child****Ενεργός λοίμωξη, ανθεκτική στην θεραπεία****Ενεργή ψυχιατρική νόσος που χρήζει νοσηλείας ή εντατικής θεραπείας, η άτομα με σημαντικό βαθμού γνωσιακά ελλείμματα****Κατάσταση ικανότητας ECOG  $\geq$  2 μη-σχετιζόμενη με την λευχαιμία****Άλλη κακοήθεια που χρήζει συστηματικής αντιμετώπισης****Οποιαδήποτε άλλη διαταραχή που κατά την κρίση του θεράποντος δύναται να επηρεάσει αρνητικά την ανοχή του ασθενούς στην θεραπεία**

1. Σύστημα προσδιορισμού επιβάρυνσης λόγω γήρατος (geriatric assessment), (2)
2. Κοινωνική κατάσταση και δυνατότητα υποστήριξης από οικογενειακό περιβάλλον
3. Επιλογές ασθενούς και οικογένειας

Επίσης θα πρέπει να τονιστεί ότι η επιλεξιμότητα ή όχι για εντατική θεραπεία δεν είναι οριστική, αλλά αντίθετα δυνατόν να μεταβληθεί με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της θεραπείας.

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (ΗΛΙΚΙΑΣ >65 ΕΤΩΝ) ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΥΣ ΓΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ**

Η χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση των παραγόντων που περιγράφονται στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Ασθενείς άνω των 65 ετών και θεωρούμενοι ικανοί να λάβουν εντατική θεραπεία εφόδου θεωρούνται και ικανοί για αλλογενή μεταμόσχευση με σχήμα μειωμένης έντασης ή μη-μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας.

Χρησιμοποιούνται τα σχήματα που χορηγούνται και σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών που περιγράφονται στις προηγούμενες παραγράφους με μικρές διαφοροποιήσεις. Συγκεκριμένα θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση υψηλών δόσεων Cytarabine λόγω σημαντικής τοξικότητας. Συστήνεται η χορήγηση Cytarabine σε δοσολογία 0.5-1.0gr/m<sup>2</sup> και σε έγχυση 1-2 ωρών κατά την θεραπεία εδραίωσης, σύμφωνα με τους ακόλουθους Πίνακες.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ (ΑΣΘΕΝΕΙΣ > 65 ΕΤΩΝ)****Cytarabine 500mgr/m<sup>2</sup> IV, 1-2 hours infusion, twice daily****Ημέρες, 1 - 5****ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΔΡΑΙΩΣΗΣ - HiDAC (ΑΣΘΕΝΕΙΣ > 65 ΕΤΩΝ)****Cytarabine 1.0 gr/m<sup>2</sup> IV, 1-2 hours infusion, twice daily****Ημέρες, 1, 3, 5 ή  
Ημέρες, 1, 2, και 3**

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΗ-ΕΠΙΛΕΞΙΜΩΝ ΓΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Οι θεραπείες που συστήνονται για ασθενείς που δεν κρίνονται κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία είναι ο συνδυασμός υπομεθυλιωτικού παράγοντα με Venetoclax, όπως και ο συνδυασμός του glasdegib με χαμηλές δόσεις Aracytine (LDAC). Τα σχήματα περιγράφονται στους ακόλουθους Πίνακες.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ AZACYTIDINE + VENETOCLAX****Azacytidine 75mg/m<sup>2</sup> SC****Ημέρες, 1 - 7****Venetoclax 400mg per-os ημερησίως****Ημέρες, 1 - 28**

Η τροποποίηση των δόσεων των φαρμάκων σε σχέση με την αιματολογική τοξικότητα περιγράφεται λεπτομερώς στο SPC του σκευάσματος

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ DECITABINE + VENETOCLAX****Decitabine 20mg/m<sup>2</sup> IV****Ημέρες, 1 - 5****Venetoclax 400mg per-os ημερησίως****Ημέρες, 1 - 28****\*Oral Decitabine 35mg/Cedazuridine 100mg****Ημέρες, 1 - 5**

\*Τα σκευάσματα Decitabine 20mg και oral Decitabine 35mg/Cedazuridine 100mg στις αντίστοιχες δόσεις είναι ισοδύναμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν το ένα στην θέση του άλλου. **Το σκεύασμα oral decitabine/cedazuridine δεν έχει πάρει τιμή στην Ελλάδα και δίνεται μόνο κατόπιν άδειας από τις αρμόδιες αρχές**

Η τροποποίηση των δόσεων των φαρμάκων σε σχέση με την αιματολογική τοξικότητα περιγράφεται λεπτομερώς στο SPC των σκευασμάτων

Η διάρκεια κάθε κύκλου είναι 28 ημέρες. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι προόδου της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ LOW DOSE ARAC + GLASDEGIB****Glasdegib 100mg per-os****Ημέρες, 1 - 28****Cytarabine 20mg X 2 daily, SC****Ημέρες, 1 - 10**

Η τροποποίηση των δόσεων των φαρμάκων σε σχέση με την αιματολογική τοξικότητα περιγράφεται λεπτομερώς στο SPC του σκευάσματος

Η διάρκεια κάθε κύκλου είναι 28 ημέρες. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι προόδου της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

**ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΗ ΕΠΙΛΕΞΙΜΟΥΣ ΓΙΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. Azacytidine 75mg/m<sup>2</sup> SC X 7 ημέρες, ανά 4 εβδομάδες
2. Decitabine 20mg/m<sup>2</sup> IV X 5 ημέρες, ανά 4 εβδομάδες
3. Oral Decitabine 35mg/Cedazuridine 100mg X 5 ημέρες, ανά 4 εβδομάδες
4. Cytarabine low dose 20mg SC για 10-14 ημέρες ανά 4 εβδομάδες
5. Θεραπεία στόχευσης OMA με μετάλλαξη R132 στο γονίδιο IDH1. Περιγράφεται στον κάτωθι Πίνακα.

Η χορήγηση των ανωτέρω παραγόντων δύναται να συνεχίζεται μέχρι εμφάνιση προόδου της νόσου.

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ AZACYTIDINE + IVOSIDENIB (Θεραπεία ασθενών με μετάλλαξη IDH1-R132 μη-επιλέξιμων για εντατική χημειοθεραπεία)**

**Azacytidine 75mg/m<sup>2</sup> SC**

**Ημέρες, 1 - 7**

**Ivosidenib 500mg per-os ημερησίως**

**Ημέρες, 1 - 28**

Ο συνδυασμός χορηγείται μέχρι προόδου νόσου ή μη-αποδεκτής τοξικότητας. Η χορήγηση του φαρμάκου γίνεται με βάση τις οδηγίες που περιγράφονται λεπτομερώς στο SPC του σκευάσματος.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. P., Borowitz, M. J., Calvo, K. R., Kvasnicka, H. M., et al. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 40(11), 1200-1228.
2. Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., et al. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703-1719.
3. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., et al. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, 140(12), 1345-1377.
4. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012. April 21;379(9825):1508-16.
5. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2014. August;15(9):986-96
6. Lancet, J. E., Uy, G. L., Newell, L. F., Lin, T. L., Ritchie, E. K., Stuart, R. K., et al. (2021). CPX-351 versus 7+ 3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 8(7), e481-e491.
7. Perl, A. E., Larson, R. A., Podoltsev, N. A., Strickland, S., Wang, E. S., Atallah, E., et al. (2022). Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*, 139(23), 3366-3375.
8. Estey, E., Hasserjian, R. P., & Döhner, H. (2022). Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood*, 139(3), 323-332.
9. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, Ellis LR, Powell BL. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4287-94.
10. Sorror M, Storer B, Fathi A, Gerds A, Medeiros B, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1675-1682
11. Brandwein J, Zhu N, Kumar R, Leber B, Sabloff M, Sandhu I, et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. *Am J Blood Res* 2017;7(4):30-40

12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):617-629.