

A krónikus myeloid leukaemia korszerű diagnosztikája és kezelése

Demeter Judit dr.¹ ■ Poros Anna dr.⁴ ■ Bödör Csaba dr.²
Horváth Laura dr.³ ■ Masszi Tamás dr.³

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Belgyógyászati Klinika,
²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ³III. Belgyógyászati Klinika, Budapest
⁴Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest

A krónikus myeloid leukaemia klonális myeloproliferatív betegség, amelyben a haemopoeticus őssejt malignus transzformációja következik be a 9-es és a 22-es kromoszóma hosszú karjai közötti reciprok transzlokációból származó BCR-ABL1 fúziós gén által eredményezett konstitutívan aktivált tirozinkináz aktivitásának köszönhetően. A korábbi kezelési lehetőségek ellenére a progresszív betegség kezelésében új távlatokat nyitott a BCR-ABL1 fúziós fehérjét gátló tirozinkináz-gátló készítmények felfedezése. A terápiás siker megítélését ennek megfelelően a kezelés mellett elért molekuláris válasz mélysége határozza meg. Jelenleg hazánkban már három tirozinkináz-gátló készítmény elérhető a krónikus myeloid leukaemia kezelésére. Szakmai irányelvünk összefoglalja a krónikus myeloid leukaemia korszerű kezelésének Magyarországon aktuális szempontjait, valamint az azok mellett szükséges terápiás válasz mélységét. *Orv. Hetil.*, 2016, *157(37)*, 1459–1468.

Kulcsszavak: krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL tirozinkináz, szakmai irányelv, Magyarország

Chronic myelogenous leukemia: diagnosis and treatment

Chronic myelogenous leukemia is a clonal myeloproliferative neoplasm caused by reciprocal translocation involving chromosomes 9 and 22 resulting in the expression of a constitutively activated BCR-ABL1 tyrosine kinase that leads to the malignant transformation of the hematopoietic stem cells. The condition was previously known as a relentlessly progressive disease, but the treatment was revolutionized by the efficacy of tyrosine kinase inhibitors. Therapeutic success is thus currently determined by the depth of molecular response achieved on therapy. Multiple tyrosine kinase agents are available even for the first line treatment. This guideline summarizes current focal points of the treatment of chronic myelogenous leukemia specific to Hungary and provides definitions for optimal molecular responses in this condition.

Keywords: chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL tyrosine kinase, practice guideline, Hungary

Demeter, J., Poros, A., Bödör, Cs., Horváth, L., Masszi, T. [Chronic myelogenous leukemia: diagnosis and treatment]. *Orv. Hetil.*, 2016, *157(37)*, 1459–1468.

(Beérkezett: 2016. május 15.; elfogadva: 2016. június 30.)

Rövidítések

ALL = akut lymphoid leukaemia; allo-HSCT = allogén haemopoeticus őssejtátültetés; AP = akcelerált fázis; Ara-C = citozin-arabinozid; BP = blasztos fázis; CCA = klonális citogenetikai eltérések; CCyR = komplett citogenetikai remisszió; CHR = komplett hematológiai válasz; CML = krónikus myeloid leukaemia; CyR = citogenetikai válasz; EBMT = European Society for Bone Marrow Transplantation; ELN = European Leukemia Net; FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció;

HCT-CI = hematopoietic cell transplant comorbidity index; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; kDA = kilodalton; MMR = major molekuláris válasz; MR = molekuláris válasz; NA = nem alkalmazható; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PCR = polimeráz láncreakció; Ph = Philadelphia; RIC = redukált intenzitású kondicionálás; RT-PCR = reverz transzkripció polimeráz láncreakció; TKI = tirozinkináz-gátló; TSH = thyroideastimuláló hormon

Definíció

A krónikus myeloid leukaemia (CML) olyan klonális myeloproliferatív betegség, amelyben a haemopoeticus őssejt malignus transzformációja következik be. A kiváltásában a 9-es és a 22-es kromoszóma hosszú karjai közötti reciprok transzlokációból származó BCR-ABL1 fúziós gén által eredményezett konstitutívan aktivált tirozinkináz áll. CML-nek tehát csak az a betegség nevezhető, ahol a transzlokáció eredményeként létrejött Philadelphia (Ph) kromoszóma vagy a BCR-ABL1 fúziós gén kimutatható [1].

Epidemiológia

Incidencia: 1,0–1,5/100 000 lakos/év. *Prevalencia:* ennek körülbelül a 4-szerese, amely az elmúlt években meredeken emelkedett a tirozinkináz-gátló (TKI) kezelés bevezetésével elért kezelési eredményeknek (túléléshosszabbodás) köszönhetően. *Életkor:* medián 60–65 év, vagyis középkortól felfelé előfordulása gyakoribb (a betegek mintegy negyede 60 év feletti), gyerekkorban csak kivételesen fordul elő. *Nem:* valamivel (1,2–1,3-szer) több a férfi, mint a női beteg [1].

Klinikai tünetek

A betegség természetes lefolyása három szakaszból áll, és a klinikai tüneteket ezek a szakaszok határozzák meg. A *krónikus fázisban* a betegek 30–40%-a tünetmentes vagy tünetszegény. Enyhe általános tünetek, mint fáradékony-ság, kismértékű fogyás és/vagy étvágytalanság jelentkezhetnek. Különböző mértékű splenomegalia 30–80%-ban észlelhető, amely bal bordaív alatti fájdalmat okozhat. Hepatomegalia ritkább és kevésbé kifejezett. Nagyon nagy fehérvérsejtszám esetén ($250\text{--}300 \times 10^9/\text{L}$ felett) hiperviszkozitás tünetei is jelentkezhetnek. *Akcelerált fázisban* jellemzőek a láz, éjszakai izzadás, fogyás és progresszív splenomegalia. Gyakori a mérsékelt anaemia. A *blasztos fázis* morfológiailag hasonlít az akut leukaemiához, és a fenti tünetek mellett a beteg az akut leukaemiára jellemző granulo- és thrombocytopeniára visszavezethető infekciós és vérzéses jelek is fellépnek. A CML-t az esetek 85%-ában a krónikus fázisban ismerik fel.

Laboratóriumi diagnózis

Citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések – diagnosztikus kritérium

A konvencionális citogenetikával a Philadelphia (Ph) kromoszóma, a fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH), illetve a reverz transzkripció polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) a BCR-ABL1 fúziós gén jelenléte igazolható [1].

Differenciáldiagnózis

Az egyéb idült myeloproliferatív betegségektől a Ph kromoszóma, illetve a BCR-ABL1 fúziós gén jelenléte biztosítja az elkülönítést. Ezek kimutatása diagnosztikus értékű. A főleg időskorban gyakori Ph-pozitív akut lymphoid leukaemiától (ALL) az anamnézis, a kórlefordulás és az eltérő molekulatömegű (ALL-ben 190 kilodalton [kDa], a CML-ben 210 kDa, a ritka neutrofil leukaemiában 230 kDa) BCR-ABL1 fúziós fehérje különíti el.

A betegség stádiumai

A stádium megállapítása az Európai Leukémia Net (ELN) szakértői által megalkotott fázisbesorolás szerint történik, ennek megfelelően megkülönböztetünk krónikus fázisú (CP), akcelerált fázisú (AP) és blasztos fázisú (BP) betegséget (1. táblázat).

Morfológiailag az esetek körülbelül 70%-ában a blasztok myeloid típusúak, a többi esetben lymphoid eredetűek. A blasztos fázis típusának megállapításához citokémiai és/vagy immunfenotípus-analízis szükséges, gyakori a myeloid és lymphoid sejtfelszíni antigének koexpressziója [2].

Kezelés

Általános elvek

A kezelés elsődleges célja: teljes gyógyulás, teljes citogenetikai remisszió, szignifikáns molekuláris válasz. Másodlagos célok: hematológiai és citogenetikai válasz, tünetmentesség, progresszió megakadályozása. A kezelést a diagnózis felállításakor azonnal meg kell kezdeni. Minél rövidebb idő óta áll fenn a betegség, annál nagyobb a valószínűsége, hogy a beteg rendelkezik még kellő mennyiségű normális haemopoeticus őssejttel. Ez biztosítja azt, hogy a kóros őssejt visszaszorítására szolgáló kezelés után a csontvelő megteljen normális haemopoeticus progenitorokkal.

1. táblázat | A CML akcelerált és blasztos fázisának kritériumai [2]

Akcelerált fázis
<ul style="list-style-type: none"> – Blaszt 15–29% csontvelőben vagy periférián; vagy blaszt + promyelocytá a csontvelőben vagy a periférián >30%, de a blasztarány 30% alatti. – Perifériás vérben bazofil >20%. – Terápiától független perzisztáló thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{L}$). – Klonális citogenetikai evolúció/klonális kromoszómaeltérések (CCA) kialakulása a Ph+ sejtekben, a kezelés során (CCA/Ph+).
Blasztos fázis
<ul style="list-style-type: none"> – Legalább 30% blaszt a periférián vagy a csontvelőben. – Extramedulláris blasztos proliferáció.

CCA = klonális kromoszómaeltérések; CML = krónikus myeloid leukaemia; Ph+ = Philadelphia-pozitív.

2. táblázat | Kezelési ajánlás krónikus fázisban [2]

<p><i>Első vonalban</i> Imatinib, nilotinib vagy dasatinib. Úgynevezett „figyelmeztető jelek (nagy kockázatú betegség, klonális kromoszómaeltérés a Ph+ sejtekben” esetén a beteg és testvéreinek HLA-típusizálása.</p>
<p><i>Második vonalban</i> Intolerancia: TKI-váltás. Imantinibterápiás kudarc: TKI-váltás, a beteg és testvéreinek HLA-típusizálása. Nilotinib- vagy dasatinibkezelés kudarc: TKI-váltás és a család HLA-típusizálása, családi donor hiánya esetén idegen donor keresése. Az allo-HSCT mérlegelése.</p>
<p><i>Harmadik vonalban</i> Kettő második generációs TKI-val terápiás kudarc és/vagy intolerancia: TKI-váltás és allo-HSCT vagy ponatinib egyedi méltányossági kérelem alapján.</p>
<p><i>Bármely vonalban T315I esetén</i> Ponatinib és allo-HSCT.</p>

allo-HSCT = allogén haemopoeticus őssejtátültetés; HLA = humán leukocytaantigén; Ph+ = Philadelphia-pozitív; TKI = tirozinkináz-gátló.

3. táblázat | Kezelési ajánlás akcelerált vagy blasztos fázisban [2]

<p><i>AP/BP diagnóziskor (TKI-naív betegek)</i> Imatinib napi 2 × 400 mg vagy dasatinib napi 2 × 70 mg vagy napi 1 × 140 mg. Őssejtdonor-keresés. A fentieket követően allo-HSCT javasolt minden blasztos fázisú betegben, illetve optimális választ el nem érő AP esetén.</p>
<p><i>AP/BP, amely a TKI-val kezelt krónikus fázisból alakult ki</i> Korábban még nem kapott TKI (T315I-mutáció esetén ponatinib), majd allo-HSCT. A transzplantációt megelőzően sokszor kemoterápia szükséges a transzplantációra alkalmas állapot eléréséhez főképpen myeloid blasztos fázisban.</p>

allo-HSCT = allogén haemopoeticus őssejtátültetés; AP = akcelerált fázis; BP = blasztos fázis; TKI = tirozinkináz-gátló.

A CML kezelésében a leghatékonyabb gyógyszerek a tirozinkináz-gátló (TKI) szerek csoportjába tartoznak. Az elsőként alkalmazott tirozinkináz-gátlónak, az imatinibnek a CML korábbi standard kezelésével interferon-alfa citozin-arabinoziddal (Ara-C) történt összehasonlító, többéves utánkövetéses vizsgálata bebizonyította, hogy az imatinib szignifikánsan hatásosabb mind az ösztülélés, mind a progressziómentes túlélés tekintetében. Az imatinib bevezetését több újabb TKI (nilotinib, dasatinib) felfedezése és engedélyezése követette. A TKI-kezelés kimagasló hatásossága mellett az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) továbbra is szóba jön a CML kezelésében, mindmáig az egyetlen kezelési mód, amely véglegesen meggyógyíthatja a beteget.

Az ELN szakértői legutoljára 2013-ban foglalták össze a CML kezelési elveit, amelyet igen széles konszen-

4. táblázat | A krónikus myeloid leukaemia kezelésére adott válasz fokozatai [2]

<p>Komplett hematológiai válasz (CHR, minden paraméternek együttesen kell jelen lennie)</p> <p>Thrombocytaszám: <math> < 450 \times 10^9 / L < /math>.</p> <p>Fehérvérszám: <math> < 10,0 \times 10^9 / L < /math>.</p> <p>Kvalitatív vérkép: nincsenek éretlen granulocyták, bazofil: <math> < 5\% < /math>.</p> <p>Lép nem tapintható.</p>
<p>Citogenetikai válasz (CyR)</p> <p>Nincs válasz: Ph+ sejtek száma >95%.</p> <p>Minimális válasz: Ph+ sejtek száma 66–95% közötti.</p> <p>Minor válasz: Ph+ sejtek száma 36–65% közötti.</p> <p>Parciális válasz: Ph+ sejtek száma 1–35% közötti.</p> <p>Komplett válasz: Ph+ sejtek száma 0%.</p>
<p>Molekuláris válasz (MR)</p> <p>MR 3,0 BCR-ABL1^{IS szint} ≤0,1% = (MMR)</p> <p>MR 4,0 BCR-ABL1^{IS szint} <0,01%*</p> <p>MR 4,5 BCR-ABL1^{IS szint} <0,0032%**</p> <p>MR 5,0 BCR-ABL1^{IS szint} <0,001%***</p>

CHR = komplett hematológiai válasz; CyR = citogenetikai válasz; IS = nemzetközi skála; MMR = major molekuláris válasz; MR = molekuláris válasz; PCR = polimeráz láncreakció; Ph+ = Philadelphia-pozitív

- * Vagy nem detektálható BCR-ABL1, legalább 10 000 ABL1 kópiaszám mellett.
- ** Vagy nem detektálható BCR-ABL1, legalább 32 500 ABL1 kópiaszám mellett.
- *** Vagy nem detektálható BCR-ABL1, legalább 100 000 ABL1 kópiaszám mellett.

zus alapján alkottak meg. Ezért indokolt, hogy Magyarországon is ezen elvek alapján történjék a CML-es betegek kezelése. A kezelési stratégia nagymértékben függ a betegségnak a diagnózis idején észlelt fázisától. A krónikus, illetve az előrehaladottabb fázisok esetén követendő kezelési elveket az ELN ajánlása alapján a 2. és 3. táblázatban tüntettük fel [2–10].

A megfelelő kezelési stratégiához a terápiás válasz szoros nyomon követése szükséges (4. és 5. táblázat). Az optimális terápiás választ mutató betegeknél szignifikánsan jobb túlélésre lehet számítani, és a terápiás válasz mélysége fordítottan arányos a betegség progressziójának kockázatával [4, 5].

Kezelésre adott válaszok és azok értékelése

Bármikor, ha a citogenetikai vagy molekuláris teszt a kategóriákban szereplő értékeket csak kevésbé haladja meg vagy alig van alatta, akkor a tesztet érdemes a protokolltól eltérő, rövidebb időközökben elvégezni.

5. táblázat | A terápiás válaszok értékelése a krónikus myeloid leukaemia első vonalbeli TKI-kezelése során [2]

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Célkitűzés (optimális válasz)	Figyelmeztető jelek	Kudarcc
3 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $\leq 35\%$ (parciális citogenetikai válasz)	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ 36–95%	Nincs komplett hematológiai remisszió és/vagy Ph+ $> 95\%$
6 hónap	BCR-ABL1 $< 1\%$ és/vagy Ph+ 0% (komplett citogenetikai válasz, CCyR)	BCR-ABL1 1–10% és/vagy Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 35\%$
12 hónap	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ (MMR)	BCR-ABL1 $> 0,1-1\%$	BCR-ABL1 $> 1\%$ és/vagy Ph+ > 0
12 hónap után bármikor	Stabil MMR vagy mélyebb válasz	CCA/Ph- (-7, vagy 7q-)	A hematológiai vagy citogenetikai remisszió vagy MMR elvesztése, mutációk a Ph+ sejtekben

CCA/Ph- = klonális citogenetikai eltérés a Ph-negatív sejtekben; CHR = komplett hematológiai válasz, CCyR = komplett citogenetikai válasz; MMR = major molekuláris válasz; PCR = polimeráz láncreakció; Ph+ = Philadelphia-pozitív.

6. táblázat | Javaslat a citogenetikai és molekuláris monitorozásra [2]

Diagnóziskor	Kromoszómaanalízis (sávozás) a csontvelőből, metafázis-citogenetika. FISH Ph-negativitás esetén (variánsok, rejtett transzlokációk). Kvalitatív PCR (a transzkriptum típusának megállapítása).
A kezelés során	Kvantitatív real-time PCR a BCR-ABL1 transzkriptum mennyiségének meghatározására 3 havonta az MMR (BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$, MR 3,0) eléréséig, majd 3–6 havonta és/vagy kromoszómaanalízis (sávozás) csontvelőből (legalább 20 metafázis) 3, 6 és 12 hónapnál a CCyR eléréséig, majd 12 havonta. Ha a CCyR kialakult, elegendő a FISH perifériás vérből. Ha megfelelő molekuláris monitorozás rendelkezésre áll, a citogenetikától el lehet tekinteni!
Kudarcc, progresszió	RQ-PCR, mutációk vizsgálata (direkt szekvenálás) és kromoszómaanalízis a csontvelőből. Blasztos fázis esetén áramlási citometria, immunfenotipizálás.
Figyelmeztető jelek esetén	Gyakoribb molekuláris és citogenetikai követés. Myelodysplasia vagy a Ph-negatív sejtekben észlelt, a 7-es kromoszóma érintettségével járó klonális kromoszómaeltérés esetén citogenetikai monitorozás szükséges.

CCyR = komplett citogenetikai válasz; FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció; MMR = major molekuláris válasz; MR = molekuláris válasz; PCR = polimeráz láncreakció; Ph = Philadelphia; RQ-PCR = valós idejű kvantitatív polimeráz láncreakció.

Kezelés krónikus fázisban

Első vonalbeli kezelés

Jelenleg javasolt és finanszírozott standard kezelés: imatinib 1x400 mg vagy nilotinib 2x300 mg vagy 1x100 mg dasatinib naponta.

Újnonnan diagnosztizált CML-es betegek második generációs TKI-kezelésével rövidebb idő alatt és nagyobb arányban érhető el komplett citogenetikai válasz, valamint 3 nagyságrendnyi BCR-ABL1 kópiaszám-csökkenés is (MMR), mint az első generációs imatinibbel. Ez a betegek progressziómentes túlélésében egyértelmű előnyt jelent. Ezen adatok alapján két második generációs TKI-t, a nilotinibet és a dasatinibet Európában is törzskönyveztek a CML első vonalbeli kezelésére. A két szer közötti választásnál a várható mellékhatások miatt a kísérő betegségeket kell figyelembe venni, ahogy ezt a másodvonalbeli kezeléskor részletezzük [2–10].

A terápiás válasz értékeléséhez szükséges teendők és a kezelés további megválasztása

A terápiás válasz jó megítéléséhez először is a diagnózis idejében észlelt pontos státusz rögzítése szükséges. A hematológiai és citogenetikai vizsgálatok eredménye alapján állapítható meg a beteg rizikóbeosztása (lásd később), és más, a kezeléskor figyelembe veendő figyelmeztető jelek (p. CCA/Ph+). A TKI-gátló elkezdése után a betegek fizikális státuszát és vérképét sűrűbben (hetente, majd kéthetente, illetve havonta) követjük a hatás, illetve az esetleges mellékhatások gondos megfigyelése céljából. Az első részletesebb ellenőrző pont 3 hónappal a TKI megkezdése után szükséges, ekkorra betegünk optimális esetben teljes hematológiai remisszióban van. A kezelés során a terápiás válasz megítéléséhez szükséges citogenetikai és molekuláris monitorozást a 6. táblázat mutatja [2].

A gyógyszer optimális adagolása, illetve a terápiaváltás indoklása a speciális monitorozás mellett az anamnézis, fizikális vizsgálat és a vérkép, kémiai vizsgálatok ütemes elvégzését is igényli.

Az első vonalbeli TKI-kezelés során adott terápiás válaszokat az 5. táblázat mutatja.

A definíciók nemcsak a krónikus fázisban érvényesek, hanem már a diagnóziskor is akcelerált fázisban kezdett első kezelés megítélésére is. Sőt érvényes arra az esetre is, a korábbiaktól eltérően, ha az adott TKI-t ugyan nem elsőként adtuk, de a TKI-váltás csupán intolerancia miatt következett be.

A korábbiakhoz képest lényeges változás, hogy a válasz megítélésében a molekuláris monitorozásnak legalább annyi vagy nagyobb jelentősége van, mint a korábbiakban legkiemelkedőbb jelentőségűnek tekintett citogenetikai monitorozásnak.

Változás az is, hogy a terápiás, vagyis az optimális válasz mélyebb és gyorsabb terápiás választ takar. Ezért el is vesztette a jelentőségét a 18. hónapban történő értékelés, hiszen a major molekuláris válasz, vagyis az MR 3,0 már a 12. hónapban feltétel az optimális válaszhoz. Megjegyzendő, hogy az MR 3,0 az eddigi vizsgálatok szerint optimálisnak tekinthető a túlélés szempontjából, de biztos, hogy a TKI-kezelés sikeres felfüggesztése mélyebb molekuláris választ igényel. 12 hónapon túl minden MR 3,0-nál rosszabb BCR-ABL1 szint „jelzés értékű”, ilyen esetben a teszt havonta ismétlendő a terápiás kudarc kizárása vagy megerősítése érdekében.

Az ELN 2013 ajánlás szakít a szuboptimális válasz fogalmával, helyette a „figyelmeztetés” = „warning” fogalmat használja. Ez a fogalom azt jelenti, hogy vagy a betegség jellege (például magas rizikó), vagy a kapott bizonytalan terápiás válasz gyakoribb monitorozást igényel, vagyis a BCR-ABL1 szint mérése havonta végzendő. Ez lehetővé teszi a gyógyszer és a kezelési stratégia megfelelő időben történő változtatását [2].

Továbbra is érvényes, hogy TKI-váltás előtt vizsgálni kell a betegcompliance-t és a gyógyszerkölcsonhatásokat. Mindkét esetben segít a gyógyszer szintmérés elvégzése, ez a vizsgálat az imatinib és a nilotinib esetében lehetséges és hasznos, de hazánkban jelenleg rutinvizsgálatként nem elérhető. Szükséges a mutációanalízis elvégzése a következő TKI megválasztásához. Az életkor és a kísérő betegségek figyelembevételével értékelendő, hogy a tervezett TKI-kezelést a beteg várhatóan hogyan fogja tolerálni. Így például szívbetegség, diabetes mellitus fennállása esetén a nilotinib, tüdőbetegségek esetén a dasatinib adása különösen megfontolandó. Minden TKI-kezelés során igen fontos a QTc-intervallum ismerete, különösen gyógyszeres kezelést igénylő társbetegségek esetén kell gondolnunk a ritmuszavart okozó gyógyszer-interakciók lehetőségére. Bár a krónikus fázisú CML-ben a dasatinib standard napi adagja már több éve nem 140 mg, hanem 100 mg, és ez a tisztázatlan okú hydrothorax kialakulásának kockázatát egyértelműen csökkentette, de a kontrollra vagy panasszal jelentkező

CML-es beteg fizikális vizsgálata során ennek a szövődésnek a lehetősége is fel kell, hogy vetődjön [11–15].

Összefoglalva: Megfelelő időben történő monitorozásnál optimális válasz esetén a megkezdett TKI folytatandó, figyelmeztetés esetén havonként mért BCR-ABL1 szint alakulása dönti el, hogy a beteg válasza optimálisnak vagy kudarcnak tekintendő. Előbbi esetben a megkezdett TKI folytatása, utóbbi esetben a TKI-váltás indikált. Terápiás kudarc esetén TKI-váltás és kezelési stratégia újragondolása, például allogén őssejt-transzplantáció javasolt.

A szerzők az ELN 2013 ajánlását javasolják az OEP-finanszírozási protokoll alapjául, ezzel biztosítva a TKI-re adott terápiás válaszoknak megfelelő kezelést.

Az új ELN-s terápiás ajánlásban a lényeges változás a korábbiakhoz képest, hogy az első vonalbeli TKI-kezeléshez már három szer áll rendelkezésre (imatinib, nilotinib, dasatinib). Változás még, hogy száműzte a dózisémelés fogalmát, mégpedig úgy, hogy a kudarc és az optimális válasz közötti köztes válasz esetén a gyakori monitorozás eredményétől teszi függővé a gyógyszer folytatását, illetve TKI-váltást javasol a készítmény dózisének emelése helyett [2–10].

A jelenleg ajánlott kezelési stratégiából sem maradt ki viszont az allogén őssejt-transzplantáció, mint kezelési lehetőség, ezért fontos időben gondoskodni a donor (családi vagy idegen) felkutatásáról.

Családi donorkeresés indokolt:

- diagnóziskor fennálló figyelmeztető jelek (nagy rizikóscore, CCA/Ph+);
- TKI intolerancia;
- terápiás kudarc első vonalban adott, első generációs TKI-val.

Idegen donor keresése, ha nincs családi donor:

- terápiás kudarc első vonalban adott második generációs TKI-val (nilotinib, dasatinib);
- T315I mutáció jelenléte;
- AP és BP.

Az allogén transzplantációt ma leginkább harmadvonalbeli kezelésként ajánlják, indikáció felállításához a fentiek mellett a kockázatokat is figyelembe kell venni (lásd később).

Vizsgálati teendők és kezelés relapsus esetén

A jó terápiás válasz elvesztése és/vagy a betegség előrehaladottabb fázisba kerülése (progresszió) a betegség relapsusának tekintendő, amely természetesen terápia kudarcot jelent.

Terápiás válasz elvesztése: CHR megszűnése (2 vizsgálat alapján): mutációkeresés, TKI-váltás vagy HSCT.

CCyR megszűnése (2 vizsgálat alapján): mutációkeresés, TKI-váltás vagy HSCT.

MMR = MR 3,0 megszűnése: Ha megnő a BCR-ABL1 szint, akkor az RQ-PCR havonta ismétlendő. Két alkalommal észlelt emelkedett szint esetén: citogenetika, mutációanalízis szükséges, döntés eredmény szerint.

A terápiás váltások eredményéről általában legalább 3 hónap kezelési idő után lehet nyilatkozni, kivéve az esetleges hamarabb jelentkező nyilvánvaló hematológiai progressziót.

Kezelés alatt előrehaladottabb fázisba kerülés (progresszió): TKI-váltás és felkészülés HSCT-re, és HSCT-rizikó-felmérés.

Gyógyszer-intolerancia fogalma

Gyógyszer-intoleranciáról abban az esetben beszélünk, ha legalább 3-as fokozatú mellékhatás esetén átmeneti dóziscsökkentés vagy a szer átmeneti szüneteltetése nem eredményes, illetve reexpozíció esetén bekövetkező ismétlődése miatt dózisredukció szükséges.

Második vonalbeli kezelés

Gyógyszeres: tirozinkináz-inhibitor (TKI)-váltás

TKI-váltás 2. generációs TKI-ra: napi 2×400 mg nilotinib vagy napi 1×100 mg dasatinibra. A bosutinib 500 mg/nap adagban a három fent említett TKI-ra rezisztens vagy intoleráns betegek esetében javallt, finanszírozása egyedi méltányossági kérelem alapján történik.

Indikáció: 1. Első vonalban alkalmazott TKI-val terápiás kudarc. 2. Relapsus (terápiás válasz elvesztése és/vagy progresszió).

Feltétele: T315I-mutáció hiánya.

T315I-mutáció jelenlétében a fenti TKI-k nem hatásosak, ezért ilyenkor ponatinib adása szükséges. Az Iclusig jelenleg ajánlott kezdő dózisa napi 45 mg. (Dózisoptimalizálási vizsgálatok még mindig folynak a világban.) A ponatinibkezelés során – az eddig ismert TKI-k kö-

zül – az érrendszeri szövődmények a leggyakrabban észlelhetők, ezért esetében különösen fontos a beteg vascularis rizikójának felmérése a kezelés megkezdése előtt.

A CML tirozinkináz-gátló kezelését megelőzően azok későbbi esetleges általános cardiovascularis és metabolikus mellékhatásaira tekintettel az alábbi vizsgálatok elvégzése javasolt:

- EKG-regisztrátum, különös tekintettel a súlyozott QT-intervallumra (QTc);
- echokardiográfiás vizsgálat;
- boka-kar index meghatározása, illetve annak perifériás érbetegségekre utaló kóros eredménye esetén artériás Doppler-ultrahangvizsgálatok.

Emellett javasolt a kezelés megkezdését megelőzően az éhomi vércukorszint meghatározása, a vérszírprofil vizsgálata, a thyreoideastimuláló hormon (TSH), pancreaslaesióra utaló enzimszintek (szérumamiláz és -lipáz), összbilirubin mérése.

Kóros éhomi vércukorszint esetén a hemoglobin-A-1c meghatározása, illetve orális glükóztolerancia-teszt is elvégzendő.

A jelzett vizsgálatok a későbbi mellékhatások megfelelő időben való felismerése céljából a tirozinkináz-gátló kezelés mellett 3 havonta ismétlendők, különös tekintettel azokra az esetekre, amikor kiinduláskor eleve kóros eltérések voltak észlelhetők.

Másodvonalbeli kezelésként melyik második generációs TKI választandó?

Figyelembe veendő tényezők:

1. Kísérő betegségek.
2. Mutáció típusa.

7. táblázat | A terápiás válaszok értékelése a krónikus myeloid leukaemia második vonalbeli TKI-kezelése során, imatinibkezelést követően [2]

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Optimális válasz	Figyelmeztető jelek	Kudarc
Induláskor	NA	CHR hiánya vagy elvesztése imatinibkezelés mellett, vagy CyR hiánya első vonalbeli TKI-kezelés mellett, vagy magas rizikó	NA
3 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $< 65\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ 65–95%	Nincs CHR vagy Ph+ $> 95\%$ vagy új mutációk
6 hónap	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ és/vagy Ph+ $< 35\%$	Ph+ 36–65%	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 65\%$ és/vagy új mutációk
12 hónap	BCR-ABL1 $< 1\%$ és/vagy Ph+ 0%	BCR-ABL1 1–10% és/vagy Ph+ 1–35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ és/vagy Ph+ $> 35\%$ és/vagy új mutációk
12 hónap után bármikor	BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	CCA/Ph– (–7 vagy 7q–) vagy BCR-ABL1 $> 0,1\%$	CHR elvesztése vagy CCyR vagy PCyR elvesztése, új mutációk, MMR elvesztése*, CCA/Ph+

CCA/Ph+ = klonális citogenetikai eltérés a Ph-pozitív sejtekben; CCA/Ph– = klonális citogenetikai eltérés a Ph-negatív sejtekben; CCyR = komplett citogenetikai válasz; CHR = komplett hematológiai válasz; CyR = citogenetikai válasz; NA = nem alkalmazható; MMR = major molekuláris válasz; TKI = tirozinkináz-gátló.

*2 egymást követő vizsgálattal megerősítve, ahol az egyik $> 1\%$ BCR-ABL1 transzkriptumszintet mutat.

Nilotinib választandó: szívbetegség, COPD, hypertonia, autoimmun betegség az anamnézisben, bizonyos imatinibrezisztencia-mutációk (V299L, F317L, Q252H).

Dasatinib választandó: diabetes mellitus, máj-pancreas eltérések, emelkedett szérumbilirubin és/vagy szérumlipáz, pancreasbetegség az anamnézisben, bizonyos imatinibrezisztencia-mutációk (E255K/V, Y253H, F359C/V) [11–15].

Az első vonalbeli TKI-kezelésre adott terápiás válasz kritériumától valamelyest eltérnek a második vonalbeli TKI-kezelésre adott terápiás válasz kritériumai (7. táblázat) [2].

A fenti definíció rendszer nilotinibre és dasatinibre készült, és pillanatnyilag átmenetinek tekinthető. Fontos hangsúlyozni, hogy a rendszer kizárólag a terápiás kudarc miatt kezdett másodvonalbeli TKI-kezelésre vonatkozik. Az intolerancia miatt bevezetett másodvonalbeli TKI-kezelésre adott terápiás válasz értékelésénél az első vonalbeli terápiás válasz kritériumait kell figyelembe venni (5. táblázat).

A korábbi ELN-ajánlással ellentétben krónikus fázisban ma már a másodvonalbeli kezelésnek nem része az allogén őssejtátültetés.

Harmadvonalbeli kezelés

Gyógyszeres

Már két TKI-val szembeni terápiás kudarc vagy intolerancia esetén harmadvonalbeli kezelés javasolt. Gyógyszerválasztás: ponatinib vagy az eddig még nem alkalmazott TKI, illetve az allogén őssejtátültetés, ha van megfelelő donor. A ponatinib finanszírozása egyedi méltányossági kérelem alapján történik.

Haemopoeticus őssejt-transzplantáció

A ma ismert és használatos kezelések közül csak az allogén őssejtátültetés eredményezhet gyógyulást, de a beavatkozást magas halálozási kockázata szorítja a harmadik terápiás vonalba.

Indikáció:

1. Első és másodvonalban adott két TKI-val terápiás kudarc, legalább két TKI-val szemben intolerancia.
2. TKI-kezelés alatt kialakult előrehaladott betegség-fázis.

Az EBMT-score és az allogén őssejt-transzplantáció várható kimenetele közötti összefüggés

Az EBMT score egymástól független rizikótényezőket vesz figyelembe, ezek fennállása alapján az összes pontérték 0–7 között változhat, amely meghatározza a transzplantációt követő túlélést (8. táblázat). A donor és a recipiens HLA-vizsgálati módszerek javulásával a családi és idegen identikus donor közötti különbség inkább csak idősebb recipiensnél lényeges. Az EBMT score megalkotása idejében a transzplantációval kapcsolatos mortalitás még az alacsony rizikópontértéknél is 20% körüli volt. A transzplantációs technika javulásával ez most

8. táblázat | European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) score [16]

Rizikó	Pont
Beteg életkora	
<20	0
20–40	1
>40	2
Betegség stádiuma	
Korai	0
Közepesen előrehaladott	1
Késői	2
Transzplantációig eltelt idő	
<12 hó	0
>12 hó	1
A donor típusa	
HLA-azonos testvér donor	0
Idegen donor	1
Donor–recipiens nemi egyezés	
Bármely kombináció, kivéve a lenti	0
Női donor, férfi recipiens	1

10% alá esett a 2 vagy kevesebb pontértéknél. Ha az összpontszám 5 vagy annál több, akkor az ötéves túlélés valószínűsége most is csak 30–40%. A transzplantáció utáni, nem relapsussal magyarázható mortalitás esélye megjósolható még a hematopoietic cell transplant comorbidity index (HCT-CI, Sorrow score) segítségével is [16]. Transzplantáció komorbiditások alapján várható kockázatára vonatkozó pontszámot minden allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció mérlegelésekor ki kell számolni és várható hatását meg kell fontolni [16–19]. A TKI-kezelés érájában úgy tűnik, hogy a II–III. krónikus fázis transzplantációs kimenetele közelebb áll az akcelerált fáziséhoz, mint a blasztos fáziséhoz. Az idők folyamán a transzplantáció kimenetelében szerepet játszó újabb tényezők is felmerültek, mint például a recipiens CMV és Karnofsky-státusza, komorbiditás és egyes citokinek polimorfizmusa. A nagy beteganyagban végzett statisztikai értékelések szerint azonban egyik tényező sem érvénytelenítette a rendszert. Bizonyos az is, hogy a transzplantáció előtti TKI-kezelés nem hat kedvezőtlenül a kimenetelre.

Az allogén őssejtátültetés formái

1. Myeloablatív kondicionálással történő transzplantáció.
2. Redukált intenzitású kondicionálással (RIC) végzett úgynevezett minitranszplantáció a 2-nél nagyobb EBMT-score-t mutató betegeknél jön szóba. A legújabb adatok szerint a krónikus fázisban RIC-vel végzett transzplantációk eredményei nem kedvezőtlenebbek.

bek, mint a myeloablátív kondicionálással történt transzplantációké.

Amennyiben az allogén átültetés indikációja a TKI-kezelés során kialakult előrehaladott fázis, akkor az átültetés előtt TKI-váltással, sőt, ha szükséges, TKI + kemoterápiával kell megpróbálni a beteget ismét krónikus fázisba hozni [16–19].

Krónikus myeloid leukaemia kezelése előrehaladottabb fázisokban

AZ ELN 2013 kezelési ajánlás különbséget tesz a diagnózis idején észlelt („naiv”), illetve a kezelés során kialakult előrehaladottabb fázis között. Az eddigi tapasztalatok szerint a „naiv” akcelerált fázis kimenetele közelebb van a diagnóziskor nagy rizikójúnak tekintett krónikus fázisban levő betegéhez. Ezért ilyen esetben az első választandó kezelés valamelyik TKI, és az allogén őssejtátültetés csak terápiás kudarc esetén jön szóba.

Gyógyszeres kezelési javaslat: 2×400 mg imatinib vagy dasatinib 2×70 mg-os vagy 1×100 mg-os adagban.

A diagnózis idején előrehaladott fázisban megjelenő CML esetén már kezdetben kötelező a BCR-ABL1 mutáció keresése, mert ilyen helyzetben gyakori az imatinib-rezisztens mutáció jelenléte. Mutáció jelenlétében első kezelésként nilotinib vagy dasatinib adandó, illetve akcelerált fázisban 2×400 mg nilotinib is szóba jön. Blasztos fázisban csak dasatinibtól várható eredmény.

A korábbi TKI-kezelés során fellépett progresszió esetén bármely, addig még nem alkalmazott TKI a választandó szer, kivéve a T315I-mutációt, amely esetben ponatinib alkalmazandó.

A nilotinib hatásossága blasztos fázisban nem bizonyított!

Allogén őssejtátültetés: A megfelelő donor keresését már az előrehaladott fázis diagnózisa után azonnal meg kell kezdeni. Az allogén őssejtátültetés előtt TKI-kezeléssel megkísérlendő a betegség kedvezőbb fázisba hozása, amelyhez, főképp blasztos fázis esetén, a TKI mellé sokszor kemoterápia is szükséges.

Az átültetés indikációjának felállításához a beavatkozás kockázata itt is mérlegelendő. Kontrollálatlan, rezisztens blasztos fázisban az őssejtátültetéstől eredmény nem várható, ezért az ellenjavallt [2].

TKI-kezelés elhagyása, terhesség

Az eddigi ismeretek szerint a TKI-kezelés határozatlan ideig folytatandó. Bár ismert, hogy a mély molekuláris választ (MR 4,5) mutató betegek egy része terápia elhagyása után is remisszióban marad, de ezek az adatok a legújabb klinikai vizsgálatok keretében születtek, a napi gyakorlatban még nem alkalmazandóak. Azt is megfigyelték, hogy ha a TKI elhagyását a BCR-ABL1 molekuláris szint romlása követi, úgy az újakezdett TKI-kezelés

ismét eredményes lehet. A jelenlegi álláspont szerint a TKI-kezelés elhagyása csak jól kontrollált klinikai tanulmány keretében lehetséges. A TKI-kezelés szüneteltetése esetén mindenképpen szorosabb molekuláris monitorozás szükséges.

Terhesség esetén viszont a TKI elhagyása szükséges. Terhesség vállalása lehetőleg legalább 2 éves MMR után javasolt. Amennyiben a terhesség alatt a BCR-ABL1 szint emelkedni kezd, alfa-interferon adása indokolt.

Bármelyik fázisú CML egyéb kezelése a TKI-érában

A radotinib egy további TKI, amelyet Koreában alkalmaznak.

Interferon-alfa (rekombináns): Alkalmazási módja a szubkután injekció, amely rekombináns interferon-alfát tartalmaz. Kezdő adagja napi 3–5 millió NE/m², amely napi 9–10 millió NE-re emelhető a hematológiai és citogenetikai válaszhoz igazítva. Teljes citogenetikai remisszióban fenntartó kezelésként a dózis napi 3 millió NE lehet, és a gyakoriság csökkenthető heti 3–4 alkalomra. Az interferonnal a betegek 10–20%-ában major citogenetikai válasz érhető el. A teljes citogenetikai remissziót elérő betegek több mint háromnegyede 10 évnél tovább él. **Indikáció:** Teljes intolerancia TKI-val szemben, transzplantáció kivihetlensége, TKI-k kontraindikációja, például terhesség.

Omcetaxin szukcinát: Az FDA befogadta 2 vagy több TKI-val szemben rezisztens krónikus vagy akcelerált fázisú CML kezelésére. Ez a szer nem TKI, szubkután alkalmazandó ciklikus formában.

Cytarabin (AraC): Interferonnal kombinálva a major (komplett és parciális) citogenetikai válasz gyakorisága körülbelül 30%-os.

A cytarabin szubkután injekció formájában adandó. A kombinációban a szokásos dózis 20 mg/m² 10 napon át havonta. Mellékhatás miatt a betegek legalább egyharmadánál tartósan nem lehetett alkalmazni. Ma már csak kivételes esetben indikált.

Hidroxiurea: Ma már csak citoredukcióra, illetve palliatív kezelésre használjuk.

Prognózis

A CML kimenetelét egyrészt a diagnózis idején jelen levő tényezők, másrészt a TKI-kezelésre adott válaszok minősége határozza meg.

Diagnóziskor megállapított prognosztikus pontrendszer

A diagnóziskor észlelt tényezőkkel a betegek prognosztikus besorolása elvégezhető. Két besorolásra alkalmas pontrendszert (Sokal és Hasford) a XX. század végén, még a TKI-kezelés rendkívüli eredményességének felfedezése előtt írtak le. A Sokal-pontérték kiszámításánál a beteg korát, a lépnagyságot, a thrombocyt- és a blaszt-számot veszik figyelembe (www.roc.se/sokal.asp), míg a Hasford-, más néven Euro-pontérték kiszámításánál a fentiek mellett a periférián számolt bazofilek és eozinofilek számát is beépítették a formulába (www.pharmacoe-pi.de/cmlscore.cgi). (A prognosztikus pontrendszer megalkotásának alapját a Sokal-rendszerben a krónikus és az akcelerált fázisban levő betegek értékelése, míg a Hasford-rendszerben csak a krónikus fázisban levő betegek értékelése képezte.) Mindkét pontrendszerrel a prognózis szempontjából 3 csoport állítható fel: rossz, közepes és jó prognózissal. A TKI-val kezelt betegeken szerzett adatok alapján került felállításra a harmadik rizikópontérték, az Eutos-score 2011-ben, amely formula a lépnagyságon és a bazofilek számán alapszik (http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html). Ezzel a pontrendszerrel két, (nagy és kis) rizikójú csoportot különböztetnek meg. A beteg várható túlélését a prognosztikus csoportba sorolása segít előre jelezni. Nem eldöntött még, hogy erre melyik pontrendszer a legalkalmasabb. Egyelőre úgy látszik, hogy csak a nagy rizikójú csoportba való tartozásnak van szerepe a kimenetel szempontjából. A nagy rizikójú betegek túlélése kedvezőtlenebb, mint a kis rizikójúaké. Ha a TKI-kezelés optimális választ eredményezett, akkor az Eutos prognosztikus score, amelyet még a beteg TKI-kezelése előtt határoztak meg, a betegség kimenetelét már nem befolyásolja. Prognózis szempontjából figyelmeztető jel a Ph⁺-sejteknél a diagnózis idején észlelt kromoszóma-rendellenesség.

Egyéb tényezők, például génexpressziós profil, TKI-val kapcsolatos polimorfizmusok vagy más biológiai marker (OCT1) prognosztikus szerepét még vizsgálják.

A TKI-kezelésre adott válasszal kapcsolatos prognosztikus tényezők

Az *optimális terápiás válasz* kedvező progressziómentes túlélést jósol. A 12 hónapos TKI-kezelés során elért komplett citogenetikai válasz, illetve remisszió (CCR) és major molekuláris válasz (MR 3,0, MMR) szignifikánsan hosszabb túlélést jelent. A legújabb vizsgálatok szerint a korai molekuláris választ (3 hónapos TKI-kezelés végén BCR-ABL1 szint <10%) mutató betegek hosszú távú kedvező kimenetele szignifikánsan jobb.

A citogenetikai és molekuláris válasz elvesztése, vagy a kezelés során bekövetkezett transzformáció, vagy a Ph⁺-sejtben jelentkező klonális evolúció kedvezőtlen kimenetelt vetít előre. Kedvezőtlen kimenetel várható akkor is,

ha TKI-rezisztens BCR-ABL1 kinázdomén-mutáció jelenik meg. Figyelmeztető jel, ha TKI-kezelés alatt a Ph⁻negatív klónban kromoszómaabnormalitás lép fel.

Az imatinibrezisztens beteg második generációs TKI-kezelésénél kedvezőtlen jel, ha az első három hónapban semmilyen citogenetikai válasz nincs, illetve ha 6 hónap után nincs legalább minimális citogenetikai válasz.

Az első vonalban adott imatinibkezeléshez hasonlóan a második vonalbeli 2. generációs TKI-kezelés során megjelenő BCR-ABL1 kinázdomén-mutáció megjelenése, illetve annak a TKI-kkal szembeni rezisztenciája prognosztikus jelentőségű [2, 5, 7].

Anyagi támogatás: A közlemény megírásához a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény megírásában valamennyi szerző részt vett, panel formájában konszenzust létrehozva a krónikus myeloid leukaemia hazánkban alkalmazható korszerű diagnosztikájának és terápiájának meghatározására. A végleges kézirat formai szerkesztésében részt vett: D. J. és P. A. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Vardiman, J. W., Melo, J. V., Baccarani, M., et al.: Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al. (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition. IARC Press, Lyon, 2008.
- [2] Baccarani, M., Deininger, M. W., Rosti, G., et al.: European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013, 122(6), 872–884.
- [3] Financial protocol for the treatment of chronic myeloid leukemia. [A krónikus myeloid leukaemia kezelésének finanszírozási eljárásrendje.] *Magyar Közlöny*, 2014, (11), 1715–1722. [Hungarian]
- [4] O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348(11), 994–1004.
- [5] Hughes, T. P., Hochhaus, A., Brandford, S., 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, 116(19), 3758–3765.
- [6] Jabbour, E., Hochhaus, A., Cortes, J., et al.: Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia*, 2010, 24(1), 6–12.
- [7] Hughes, T. P., Saglio, G., Kantarjian, H. M., et al.: Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*, 2014, 123(9), 1353–1360.
- [8] Rosti, G., Palandri, F., Castagnetti, F., et al.: Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2009, 114(24), 4933–4938.

- [9] *Larson, R. A., Hochhaus, A., Hughes, T. P., et al.*: Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*, 2012, 26(10), 2197–2203.
- [10] *Jabbour, E., Kantarjian, H. M., Saglio, G., et al.*: Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*, 2014, 123(4), 494–500.
- [11] *Valent, P., Hadzijusufovic, E., Schernthaner, G. H., et al.*: Vascular safety issues in CML patients treated with BCR-ABL1 kinase inhibitors. *Blood*, 2015, 125(6), 901–906.
- [12] *Breccia, M., Molica, M., Zacheo, I., et al.*: Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann. Hematol.*, 2015, 94(3), 393–397.
- [13] *Kim, T. D., le Coutre, P., Schwarz, M., et al.*: Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*, 2012, 97(6), 883–889.
- [14] *Douxflis, J., Haguet, H., Mullier, F., et al.*: Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.*, 2016, 2(5), 625–632.
- [15] *Moslehi, J. J., Deininger, M.*: Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(35), 4210–4218.
- [16] *Sorrer, M. L., Martin, P. J., Storb, R. F., et al.*: Pre-transplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*, 2014, 124(2), 287–295.
- [17] *Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J. M., et al.*: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*, 1998, 352(9134), 1087–1092.
- [18] *Gratwohl, A., Heim, D.*: Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2009, 22(3), 431–443.
- [19] *Pavlu, J., Apperley, J.*: Chronic myeloid leukemia and the myeloproliferative disorders. In: Apperley, J., Carreras, E., Gluckman, E., et al. (eds.): *The EBMT Handbook, 6th Edition. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology/Forum Service editore, Paris, 2012. Revised Edition.*

(Demeter Judit dr.,
Budapest, Korányi Sándor u. 2/a, 1083
e-mail: demjud6@gmail.com)

MEGHÍVÓ

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága
valamint a **Fül-Orr-Gégészeti és Szájsebészeti Osztálya** tisztelettel meghívja
az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2016. szeptember 22. (csütörtök) 14.00 óra

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Téma: „Hallás és légúti rehabilitáció, valamint góckérdés: régi problémák újabb megvilágításban”

Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*

Program:

<i>Prof. Dr. Hirschberg Andor</i> : Műtéti hallásjavítás a kengyel rögzülése esetén	20 perc
<i>Dr. Szalai György</i> : Góckérdés aktualitásai a fül-orr-gégész szemszögéből	20 perc
<i>Dr. Nagy Eszter, Dr. Katona József</i> : Góckérdés aktualitásai szájsebészeti szemmel	12 perc
<i>Dr. Smehák György, Prof. Dr. Hirschberg Andor</i> : Kétoldali gégefexáltság műtéti kezelése. Arytenoid-laterofixáció	12 perc
<i>Dr. Almay Krisztina, Dr. Kis Sándor, Dr. Kerepesi Klára</i> : Akut halláscsökkenés diagnosztikai és kezelési algoritmusa osztályunkon	12 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!