

# Krónikus myeloid leukaemia miatt 2003 és 2019 között a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján kezelt betegek adatainak elemzése

Weisinger Júlia dr.<sup>1</sup> ■ Tárkányi Ilona dr.<sup>1</sup> ■ Hanna Eid dr.<sup>1</sup>  
Kárpáti Ágnes dr.<sup>1</sup> ■ Nagy Zsolt dr.<sup>1</sup> ■ Timár Botond dr.<sup>2</sup>  
Csomor Judit dr.<sup>2</sup> ■ Kiss Richárd dr.<sup>2</sup> ■ Gángó Ambrus dr.<sup>2</sup>  
Bödör Csaba dr.<sup>2</sup> ■ Demeter Judit dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

**Bevezetés:** A krónikus myeloid leukaemia a diagnosztika fejlődésének és a tirozin-kináz-gátlók bevezetésének köszönhetően az elmúlt évtizedekben kiváló prognózisú betegséggé vált.

**Célkitűzés:** A betegséggel kapcsolatos ismereteink nagy része klinikai vizsgálatokból származik, emiatt kiemelt szerepük van a nem szelektált beteganyagban végzett elemzéseknek.

**Módszer:** Retrospektív elemzésünkben a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján 2003 és 2019 között tirozin-kináz-gátló kezelésben részesült betegek adatait tekintettük át.

**Eredmények:** Klinikánkon összesen 88 beteg részesült terápiában, közülük 73 beteg az analízis időpontjában is kezelés alatt állt. A betegek 5 éves össz túlélése 86%, 5 éves progressziómentes túlélése 70% volt. 9 beteg halt meg, közülük 2 betegnél a halál oka a progresszió alaptergység volt. 38 betegnél volt szükség az első vonalban terápiaváltásra, a váltás oka akkor elsősorban az elégtelen terápiás válasz volt. A későbbi terápiaváltásokra elsősorban intolerancia miatt került sor. Az első vonalban a betegek több mint fele major molekuláris választ ért el, a jelenlegi kezelés mellett a betegek 85%-ánál major molekuláris választ detektáltunk.

**Megbeszélés:** Adataink alapján az intézményünkben kezelt betegek túlélése és a betegek által elért terápiás válasz megfelel a nemzetközi adatoknak.

**Következtetés:** Mivel nem válogatott beteganyagról van szó, a kapott eredmények pontosabb képet adhatnak a krónikus myeloid leukaemia tirozin-kináz-gátlóval történt kezelésének eredményeiről.

Orv Hetil. 2021; 162(32): 1297–1302.

**Kulcsszavak:** krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL tirozin-kináz

## Retrospective analysis of chronic myeloid leukemia patients treated in the Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, between 2003 and 2019

**Introduction:** As a result of advances in diagnostic techniques and the introduction of tyrosine kinase inhibitors, the prognosis of chronic myeloid leukemia has improved over the last decades.

**Objective:** Most of our knowledge about chronic myeloid leukemia results from clinical trials, therefore data derived from non-selected patient population is substantial.

**Method:** Data of chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors at the Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, between 2003 and 2019 were analysed retrospectively.

**Results:** 88 patients received treatment, 73 patients were on therapy at the time of the analysis. Overall survival at 5 years was 86%, progression-free survival at 5 years was 70%. 9 patients died, 2 of them due to progressive disease.

38 patients needed 2nd line therapy, the main reason of treatment change was failure of therapy. Subsequent treatment modifications were conducted mostly because of intolerance. More than half of the patients on 1st line treatment reached major molecular response and 85% of the patients on treatment at the end of the analysis are in major molecular response.

**Discussion:** Based on our data, survival and therapeutic response of patients in our center are similar to the international results.

**Conclusion:** This analysis provides real-world data about treatment results of chronic myeloid leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, BCR-ABL tyrosine kinase

Weisinger J, Tárkányi I, Eid H, Kárpáti Á, Nagy Zs, Timár B, Csomor J, Kiss R, Gángó A, Bödör Cs, Demeter J. [Retrospective analysis of chronic myeloid leukemia patients treated in the Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, between 2003 and 2019]. *Orv Hetil.* 2021; 162(32): 1297–1302.

(Beérkezett: 2020. november 25.; elfogadva: 2021. január 20.)

### Rövidítések

ABL1 = c-Abl onkogén-1, nem receptor tirozin-kináz; *BCR-ABL1* = (breakpoint cluster region–Abelson 1) töréspontklaszter-régió–Abelson-1 fúziós gén; CML = (chronic myeloid leukemia) krónikus myeloid leukaemia; *JAK2* = 2. típusú Janus-kináz-gén; MMR = (major molecular response) major molekuláris válasz; MR = (molecular response) molekuláris válasz; OS = (overall survival) össz túlélés; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; TFR = (treatment-free remission) kezelésmentes remisszió

A krónikus myeloid leukaemia (CML) clonalis myeloproliferatív betegség, melynek oka a 9-es és a 22-es kromoszóma között kialakuló reciprok transzlokáció által létrehozott, konstitutívan aktív tirozin-kináz, a *BCR-ABL1* fúziós protein kialakulása [1].

A betegség diagnosztikájának fejlődésével széles körben elérhetővé vált a *BCR-ABL1* expressziós szintjének mérése valós idejű kvantitatív polimeráz-láncreakcióval, ami lehetővé tette a molekuláris válasz (MR) pontos, gyors és érzékeny követését [2, 3]. A *BCR-ABL1*-expressziót egy kontrollgénhez viszonyítva nemzetközi standardizált skálán adjuk meg, ez alapján megadható az MR mélysége. A 3 nagyságrendnyi csökkenést major molekuláris válasznak (MMR) vagy MR3.0 mélységű válasznak nevezzük. A 4, 4,5 és 5 nagyságrendnyi csökkenést jelzi az MR4.0, MR4.5 és MR5.0 terápiás válasz [3]. A CML a tirozin-kináz-gátló terápia bevezetése óta rendkívül jól kezelhető betegséggé vált, a CML-es betegek életkilátásai nem különböznek lényegesen a nem CML-es populációtól [4]. Jelenleg több tirozin-kináz-gátló is rendelkezésünkre áll, melyek hatékonyságukban és mellékhatásprofiljukban is különböznek egymástól [5, 6]: az imatinib-, a nilotinib-, a dasztatinib-, a boszutinib- és a ponatinibkezelés is elérhető jelenleg Magyarországon. A terápiás lehetőségek bővülésével a korábban nehezen kezelhető betegek is megfelelő terápiás választ érhetnek el, valamint a különböző társbetegségeket is le-

hetőségünk van figyelembe venni, így a kezelés személyre szabható. A tirozin-kináz-gátló kezeléssel kapcsolatos eredményeink elsősorban klinikai vizsgálatokból származnak, ezek azonban válogatott beteganyagon történnek, s gyakran kizárásra kerülnek például az idős, rossz általános állapotú vagy bizonyos társbetegségekkel bíró betegek. Emiatt a valós életben történő kezelési adatokon alapuló, teljes CML-es betegpopulációt felölelő elemzések pontosabb képet adhatnak a kezelés lehetőségeiről és eredményeiről [7, 8].

### Módszer

A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján a tirozin-kináz-gátló kezelésben részesülő, a diagnózis megállapításakor krónikus vagy akcelerált fázisú betegséggel bíró CML-es betegek adatait retrospektív módon elemeztük a 2003. 01. 01. és 2019. 12. 31. közötti időszakban. A blasztos fázisban diagnosztizált betegek adatait a kis esetszámmra és az eltérő terápiás irányelvekre tekintettel a jelen vizsgálatban nem dolgoztuk fel. Elemzésünkben vizsgáltuk a kezelések típusait, a tirozin-kináz-gátló kezelések időtartamát, az elért MR mélységét, az esetlegesen fennálló rezisztenciamutatók jelenlétét, valamint a tirozin-kináz-gátló kezelés mellett észlelt progressziómentes túlélést (progression-free survival, PFS) és össz túlélést (overall survival, OS). A terápiás válasz megítélését az aktuális European LeukemiaNet irányelvei és a hazai szakmai ajánlások alapján végeztük. A terápiás válasz megítélésének aktuális European LeukemiaNet irányelveit az 1. táblázatban összegeztük [1, 2, 9]. Minden tirozin-kináz-gátló-váltást új kezelési vonalként értékeltünk. A cytoreductív céllal alkalmazott hidroxürea-kezelést, illetve a leukaferézist nem tekintettük külön terápiás vonalnak. Jelen elemzésünkben a terápiaváltáshoz vezető mellékhatásokat, az intolerancia pontos okait nem vizsgáltuk. A statisztikai adatfeldolgozást az SPSS programmal végeztük.

1. táblázat | A tirozin-kináz-gátló kezelés mellett elért terápiás válasz értékelése a European LeukemiaNet 2020. évi ajánlása alapján [1]

A diagnózis megállapításától / a kezelés megkezdésétől eltelt idő	Célkitűzés / optimális válasz	Figyelmeztető jelek	Terápiás kudarc
3 hónap	$BCR-ABL1 \leq 10\%$	$BCR-ABL1 > 10\%$	$BCR-ABL1 > 10\%$ , 1–3 hónapon belül ismételve
6 hónap	$BCR-ABL1 \leq 1\%$	$BCR-ABL1: 1–10\%$	$BCR-ABL1 > 10\%$
12 hónap	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1: 0,1–1\%$	$BCR-ABL1 > 1\%$
12 hónap után bármikor	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1: 0,1–1\%$ vagy MMR elvesztése	$BCR-ABL1 > 1\%$ , rezisztenciaképződés, magas rizikójú addicionális kromoszómaeltérés

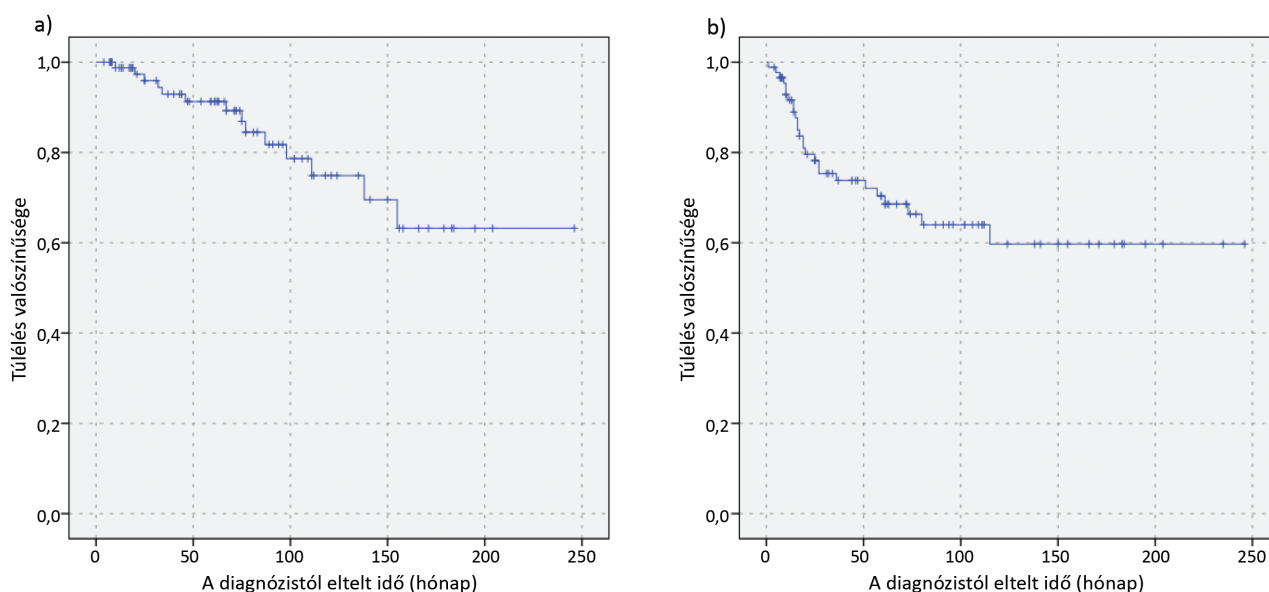
$BCR-ABL1$  = töréspontklaszter-régió–Abelson 1 fúziós gén; MMR = major molekuláris válasz

## Eredmények

Klinikánkon összesen 88 beteg (53 férfi, 35 nő) részesült tirozin-kináz-gátló kezelésben CML miatt a tirozin-kináz-gátló kezelés bevezetésétől 2019. 12. 31-ig. A betegek medián életkora a diagnóziskor 57 (18–92) év volt. Az analízis időpontjában 73 beteg volt életben, 9 beteg halt meg (2 beteg progresszív CML miatt), 6 betegről pedig nem állt rendelkezésre további információ. Betegeinknél az OS 5 évnél 86%-nak, a becült OS 206 hónapnak bizonyult, az 5 éves PFS 70% volt, a becült PFS 162 hónapnak bizonyult (1. ábra).

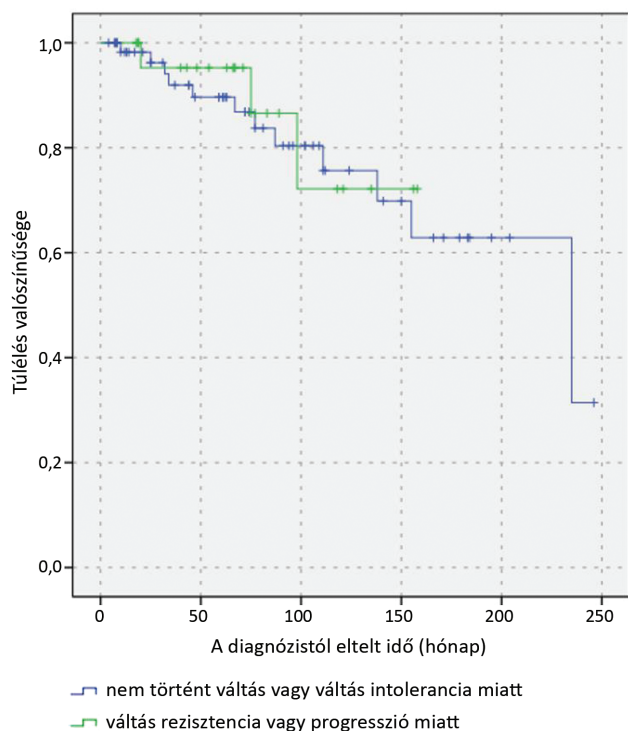
Az első vonalban a betegek 78,4%-a (69 beteg) részesült imatinib-, 15,9%-a (14 beteg) nilotinib-, 2,3%-a (2 beteg) daszatinib- és 3,4%-a (3 beteg) boszutinibkezelésben. 38 betegnél (43,2%) vált szükségessé tirozin-kináz-gátló-váltás: 25 betegnél progresszió/rezisztencia, 12 betegnél intolerancia, 1 betegnél pedig egyéb okból kényszerültünk terápiaváltásra (a korábban megkezdett kezeléssel szembeni kontraindikáció igazolódott). 29

betegnél imatinibkezelésről váltottunk újabb típusú tirozin-kináz-gátlóra (20 esetben nem megfelelő hatékonyság, 9 esetben intolerancia vagy egyéb ok miatt), 9 betegnél pedig 2. generációs tirozin-kináz-gátlóval végzett kezelés mellett volt szükséges a gyógyszer cseréje (4 esetben intolerancia, 5 esetben nem megfelelő hatékonyság miatt). Az első vonalban alkalmazott kezelés eredményessége nem befolyásolta a betegek OS-ét (2. ábra). Az első és a második vonalban alkalmazott kezelések megoszlását és a terápiaváltásokat a 3. ábrán szemléltetjük. Az első vonalban 49 beteg ért el legalább MMR-t, közülük 11-en MR4.0, 6-an MR4.5 és 23-an MR5.0 mélységű választ értek el. A második vonalban a betegek 7,9%-a (3 beteg) részesült imatinib-, 42,1%-a (16 beteg) nilotinib-, 42,1%-a (16 beteg) daszatinib- és 7,9%-a (3 beteg) boszutinibkezelésben. 22 esetben (57,9%) volt szükség terápiaváltásra: 3 esetben elégtelen terápiás válasz, 17 esetben intolerancia, 2 esetben egyéb ok miatt. A második vonalban 28 beteg ért el legalább MMR-t, közülük 8 betegnél MR5.0 mélységű választ detektáltunk. A har-



1. ábra | A CML miatt tirozin-kináz-gátló kezelésben részesülő betegek össztúlélése (OS) (a) és progressziómentes túlélése (PFS) (b). 5 éves OS: 86%, becült OS: 206 hónap. 5 éves PFS: 70%, becült PFS: 162 hónap

CML = krónikus myeloid leukaemia



2. ábra

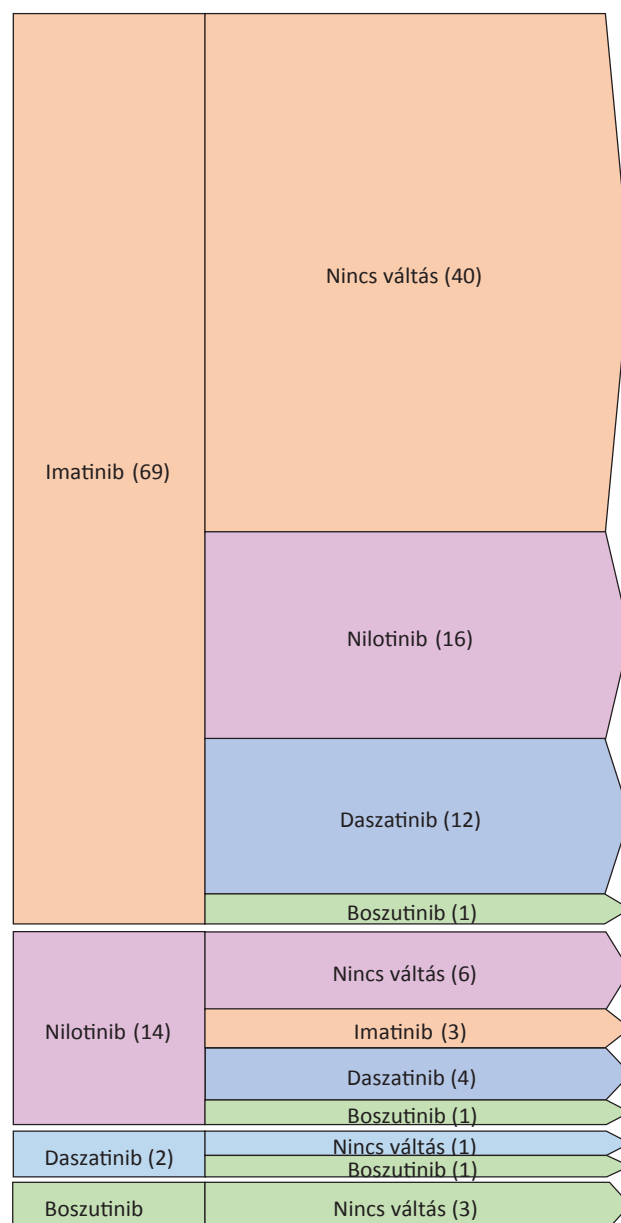
A CML miatt tirozin-kináz-gátló kezelésben részesülő betegek összétűlése az első vonalban alkalmazott kezelés hatékonysága szerint. Az első vonalban alkalmazott terápiára adott válasz nem befolyásolta az összétűlést

CML = krónikus myeloid leukaemia

madik vonalban a betegek 22,7%-a (5 beteg) imatinib-, 18,2%-a (4 beteg) nilotinib-, 45,5%-a (10 beteg) daszatinib- és 13,6%-a (3 beteg) boszutinibkezelést kapott, közülük 3 esetben rezisztencia, 7 esetben intolerancia miatt váltásra kényszerültünk. A harmadik vonalban 18 beteg ért el minimum MMR-t, 8 betegnél MR5.0 mélységű választ észleltünk. A negyedik vonalban a betegek 10%-a (1 beteg) nilotinib-, 80%-a (8 beteg) boszutinib- és 10%-a (1 beteg) ponatinibkezelést kapott. 1 esetben progresszió, 1 esetben intolerancia miatt 5. vonalbeli kezelés alkalmaztunk: 1 beteg imatinib-, 1 beteg nilotinibkezelést kapott.

Jelenleg 73 beteg részesül tirozin-kináz-gátló kezelésben. A jelenleg is kezelt betegek medián 66 hónapja állnak tirozin-kináz-gátló kezelés alatt. A jelenlegi terápia mellett a betegek 85%-a (62 beteg) ért el legalább MMR-t, valamint a betegek majdnem fele (46%, 34 beteg) legalább MR4.5 mélységű, 38%-a (28 beteg) pedig MR5.0 mélységű MR-t. 1 betegnél az alkalmazott kezelést elhagyva kezelésmentes remisszió (TFR) alakult ki (az analízis időpontjában 2 hónapja állt fenn TFR).

3 betegnél igazolódott a tirozin-kináz-gátlóval szembeni rezisztenciát okozó *BCR-ABL1*-mutáció: egy esetben az imatinib melletti progresszió háttérében K357R-mutáció derült ki, egy másik betegünkénél szintén imatinib melletti progresszió háttérében F359V-mutáció igazolódott (a 7-es exon deletiójával), míg egy esetben a



3. ábra

Az első és a második vonalban alkalmazott tirozin-kináz-gátló kezelés megoszlása betegünkénél

nilotinibrezisztencia miatt végzett vizsgálat W430\*- és E459K-mutációt igazolt. A W430\* *BCR-ABL1*-mutáció szerepe a tirozin-kináz-gátló kezeléssel szembeni rezisztenciában jelenleg nem ismert, a mutációt elsőként betegünkénél írták le.

2 betegünkénél a kezelés felfüggesztésére kényszerültünk terhesség miatt. Az első betegünkénél imatinibkezelés mellett jött létre graviditás két alkalommal, az imatinibkezelés mindkét alkalommal kihagyható volt (13, illetve 15 hónapra); a betegnél mindvégig MR4.5 mélységű MR-t észleltünk, szülészeti szövődmény vagy fejlődési rendellenesség nem alakult ki. A másik betegünkénél az első graviditás imatinibkezelés mellett jött létre; a tirozin-kináz-gátló kezelését elhagytuk, ám súlyos hydrocephalus miatt terhességmegszakítás történt. Ugyanezen



betegnél a második graviditás nilotinibkezelés mellett jött létre, a nilotinibkezelés felfüggesztése mellett azonban emelkedő *BCR-ABL1*-szintet észleltünk, emiatt a graviditás további részében interferon-alfa-kezelésre váltottunk. Terhességi szövődményt vagy fejlődési rendellenességet nem észleltünk; a nilotinibkezelést összesen 8 hónapig hagytuk ki, ezt követően a nilotinib folytatása mellett a beteg MMR-t ért el.

## Megbeszélés

A tirozin-kináz-gátlók bevezetése óta centrumunkban összesen 88 beteg részesült kezelésben krónikus vagy akcelerált fázisú CML miatt. A betegek 5 éves OS-e és PFS-e 86%-nak, illetve 70%-nak bizonyult, ami kissé elmarad a klinikai vizsgálatokban észlelt eredményektől, azonban megfelel a nemzetközi irodalomban szereplő, nem szelektált betegpopulációnál észlelt túlélési adatoknak [10–12]. A CML progressziója miatt mindössze 2 beteget veszítettünk el. A tirozin-kináz-gátló kezelés bevezetése óta egy betegünkönél sem történt allogén haemopoeticus összejt transzplantáció. Az első vonalban a betegek nagy része imatinibkezelésben részesült, aminek hátterében az újabb típusú szerek későbbi bevezetése is szerepet játszik. Betegeink 43,2%-ánál legalább egy, 25%-ánál legalább két terápiaváltás történt, ami megfelel a nemzetközi adatoknak [12]. A tirozin-kináz-gátlók alkalmazásának sorrendje nehezen vethető össze a nemzetközi adatokkal, a különböző gyógyszerek országonként eltérő finanszírozása és elérhetősége miatt. A terápiaváltás fő oka centrumunkban az első vonalban a CML progressziója volt, a későbbiekben azonban a kezeléssel szembeni intolerancia, illetve a tirozin-kináz-gátlók mellékhatásai kerültek előtérbe. Az újgenerációs tirozin-kináz-gátlók megjelenésével és elérhetővé válásával a betegek egyéni tulajdonságai, társbetegségei egyre fontosabb szerepet töltenek be a megfelelő kezelés megválasztásában [5, 6, 11].

Az első vonalban betegeink több mint fele ért el legalább MMR-t, ez az arány a későbbi kezelési vonalakban tovább emelkedett. Az optimális választ elérő betegek aránya megfelel a nemzetközi adatoknak [12]. Jelenleg összesen 73 beteg részesül tirozin-kináz-gátló kezelésben, s ezen betegeknek igen nagy arányban alakult ki MMR (85%): mindössze 11 betegnél nem alakult ki MMR, közülük azonban 8 esetben a jelenlegi kezelés kevesebb mint 1 éve kezdődött. A molekuláris követés gyakoriságát jelen vizsgálatunkban nem értékeltük, azonban kiemelhető, hogy az első vonalban alkalmazott kezelés mellett mindössze 11 esetben, azaz a betegek 12,5%-ánál nem volt értékelhető terápiás válasz. Ennek hátterében elsősorban az intolerancia miatti korai terápiaváltás, a régóta fennálló betegség miatt korlátozottan elérhető adatok, illetve a más centrumban történő monitorozás áll. A további kezelési vonalakban a meg nem ítélt terápiás válasz hátterében minden esetben a rövid alkal-

mazás, korai tirozin-kináz-gátló-váltás állt: a második vonalban 4, a harmadik vonalban 2, a negyedik vonalban pedig 1 betegnél nem volt megítélhető a válasz.

## Következtetés

A molekuláris monitorozás fejlődésével és a kezelési lehetőségek bővülésével az elmúlt években felmerült a tirozin-kináz-gátló kezelés elhagyásának lehetősége is. Több nemzetközi klinikai vizsgálat is igazolta a TFR biztonságosságát válogatott beteganyagban, ám saját betegünk adatait áttekintve a TFR lehetősége csak igen kevés esetben merül fel, eddig összesen 1 betegnél került bevezetésre [13].

A CML ritkán társul más hematológiai malignitással [14]. Klinikánkon 3, CML miatt gondozott betegnél ismert egyéb hematológiai malignitás: 2 betegnél *JAK2*-mutációt hordozó myeloproliferatív betegség, 1 betegnél pedig krónikus lymphoid leukaemia áll fenn.

A tirozin-kináz-gátló kezelés bevezetése óta a CML-es betegek életkilátásai jelentősen javultak, a kezeléssel kapcsolatos eredmények azonban nagyrészt klinikai vizsgálatokból származnak, így nem feltétlenül felelnek meg a valós betegpopulációnak. A nem szelektált betegcsoporton végzett elemzések ezért kiemelt fontosságúak. Betegeinknél a nemzetközi, hasonlóképp nem szelektált beteganyagban végzett vizsgálatoknak megfelelő túlélési adatokat és terápiás válaszarányt észleltünk, bár a kezelési lehetőségek összevetését nehezíti a tirozin-kináz-gátlók országonként változó elérhetősége [12].

*Anyagi támogatás:* A cikk megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* T. I., H. E., K. Á., N. Zs. és D. J. gondozta a betegeket. A szövettani, citogenetikai és molekuláris vizsgálatokat T. B., Cs. J., K. R., G. A. és B. Cs. végezte. Az adatgyűjtés és az adatok elemzése és a kézirat megírása W. J. munkája. A publikáció végleges változatát valamennyi szerző elfogadta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2020; 34: 966–984.
- [2] Demeter J, Poros A, Bödör C, et al. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. [A krónikus myeloid leukaemia korszerű diagnosztikája és kezelése.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1459–1468. [Hungarian]
- [3] Kiss R, Király P, Gaál-Weisinger J, et al. Molecular monitoring of myeloid leukemia. [A krónikus myeloid leukémia molekuláris monitorozásának aktuális kérdései.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 57–66. [Hungarian]
- [4] Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life

- expectancy of the general population. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2851–2857.
- [5] Gaál-Weisinger J, Mucsi O, Körösmeszey G, et al. Novelty and experience with tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. [Újdonságok és tapasztalatok a krónikus mieloid leukémia tirozinkináz-gátló kezelésében.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 67–74. [Hungarian]
- [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; 30: 1648–1671.
- [7] Geelen IG, Thielen N, Janssen JJ, et al. Treatment outcome in a population-based, ‘real-world’ cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102: 1842–1849.
- [8] Webster J, Smith BD. The case for real-world evidence in the future of clinical research on chronic myeloid leukemia. *Clin Ther.* 2019; 41: 336–349.
- [9] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
- [10] Baccarani M, Pane F, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: room for improvement? *Haematologica* 2017; 102: 1131–1133.
- [11] García-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: efficacy and safety. *Front Oncol.* 2019; 9: 603.
- [12] Milojkovic D, Cross NC, Ali S, et al. Real-world tyrosine kinase inhibitor treatment pathways, monitoring patterns and responses in patients with chronic myeloid leukaemia in the United Kingdom: the UK TARGET CML study. *Br J Haematol.* 2021; 192: 62–74.
- [13] Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2019; 94: 346–357.
- [14] Szeráfin L, Jakó J. Chronic myeloid leukaemia following polycythaemia vera (A molecularly documented case report). [Polycythaemia verát követően kialakult krónikus mieloid leukaemia (esetismertetés).] *Hematol Transzfuziol.* 2011; 44: 102–106. [Hungarian]

(Weisinger Júlia dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083  
e-mail: weisingerjulia@gmail.com)

„Eripit interdum, modo dat medicina salutem.” (Ovidius)  
(Olykor megbetegít, máskor meggyógyít a gyógyszer.)