

Krónikus myeloid leukaemiás betegek követése a Marosvásárhelyi Hematológiai és Csontvelő-átültetési Klinika beteganyagában 2008 és 2018 között

Tunyogi Aliz-Beáta dr.¹ ■ Lázár Erzsébet dr.² ■ Benedek István dr. jr.²
Sándor-Kéri Johanna² ■ Zsigmond Annamária dr.² ■ Benedek István dr.²

¹TOPMED orvosi rendelő, Marosvásárhely, Románia

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Hematológiai és Csontvelő-átültetési Klinika, Románia

Bevezetés és célkitűzés: A krónikus myeloid leukaemia klonális myeloproliferatív megbetegedés; molekuláris alapját a BCR-ABL génátrendeződés jelenti, ami a 9-es és a 22-es kromoszóma transzlokációja miatt jön létre. A tirozinkinázgátlók jelentették az első célzott kezelést a BCR-ABL kinázaktivitásának gátlására. A betegek monitorizálására használt molekuláris módszerek, amelyek a BCR-ABL transzkriptek mennyiségi mérését célozzák, elengedhetetlenné váltak a betegség diagnózisában, illetve a terápiás válasz követésében.

Módszer: A Marosvásárhelyi Hematológiai és Csontvelő-átültetési Klinikán vizsgáltuk a krónikus myeloid leukaemiával diagnosztizált betegeket 2008 és 2018 között.

Eredmények: Klinikánkon 59 beteg került követésre, az átlagéletkor 45 év volt, a férfi : nő arány 1,5 : 1. A betegek 80%-a krónikus fázisban volt. A Sokal-indexe 61%-nak alacsony, 27%-nak közepes, 12%-nak magas volt. Az átlagos követési idő 5 év és 9 hónap volt. 35 beteg molekuláris remissziót ért el átlag 11 hónappal a kezelés megkezdése után. Az 5 éves átlagos túlélés 80%, 10 évre 76%. A betegség fázisára lebontva a túléléseket 5 évre szignifikáns különbségeket találunk (98%, 85%, 20%). Ha a Sokal-indexet vizsgáljuk, az 5 éves túlélés függvényében 91%, 66%, 51%. A progressziómentes túlélés 5 évre 75%, 10 évre 50%. A Sokal-index függvényében az alacsony rizikójú betegek csupán 8%-a, míg a magas rizikó csoportba tartozók 77%-a progrediál. Az átlagos esély arra, hogy megmaradjon a molekuláris válasz, 5 évre 100%, 10 évre 91%, míg 15 évre csupán 52%.

Következtetés: A növekvő BCR-ABL transzkriptszintek korai jelzői a terápiás válasz elvesztésének; ezáltal sikerült azonosítani azokat a betegeket, akiknek a kezelési stratégiáját újra kell értékelni.

Orv Hetil. 2019; 160(2): 67–72.

Kulcsszavak: krónikus myeloid leukaemia, BCR-ABL monitorizálás

Monitoring the chronic myeloid leukemia patients between 2008 and 2018; the experience of the Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit Târgu-Mureș

Introduction and aim: Chronic myeloid leukemia is a clonal myeloproliferative disorder characterized by the BCR-ABL gene rearrangement with translocation between chromosomes 9 and 22. The constitutively active BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor became the standard frontline therapy. The molecular monitoring is essential.

Method: We studied the chronic myeloid leukemia patients at the Clinical Hematology and Bone Marrow Transplant Unit Tg-Mures between 2008 and 2018.

Results: We followed 59 patients, median age of 45 years, female : male ratio 1.5 : 1. 80% of the patients were in chronic phase. Sokal score was low in 61%, intermediate 27% and high in 12% of the patients. The median follow-up time was 5 years and 9 months. 59% of the patients reached molecular remission (average time 11 months). The cumulative overall survival was 80% at 5 years and 76% at 10 years. The overall survival according to disease phase was 98%, 85%, 20%; according to Sokal score it was 91%, 66%, 51%. The cumulative progression-free survival was 75% at 5 years and 50% at 10 years. Only 8% of the low risk patients are progressing opposite to 77% of the high risk patients. The cumulative probability to maintain the molecular remission for 5 years is 100%, for 10 years 91% and for 15 years 52%.

Conclusion: A rising level of BCR-ABL is an early indication of the loss of response identifying the patients who need close monitoring and therapeutic change.

Keywords: chronic myeloid leukemia, BCR-ABL monitoring

Tunyogi A-B, Lázár E, Benedek I Jr, Sándor-Kéri J, Zsigmond A, Benedek I. [Monitoring the chronic myeloid leukemia patients between 2008 and 2018; the experience of the Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit Targu-Mures]. *Orv Hetil.* 2019; 160(2): 67–72.

(Beérkezett: 2018. július 15.; elfogadva: 2018. augusztus 19.)

Rövidítések

AF = akcelerált fázis; allo-HSCT = (allogeneic hematopoietic stem cells transplantation) allogén haematopoieticus őssejtek átültetése; BT = blasztos transzformáció; CCA = (clonal cytogenetic abnormality) klonális citogenetikai eltérés; CF = (chronic phase) krónikus fázis; CHR = (complete hematologic response) komplett hematológiai válasz; CML = (chronic myeloid leukemia) krónikus myeloid leukaemia; DLI = donorlymphocyt-infúzió; EBMT = (European Society for Bone Marrow Transplantation) Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság; ELN = (European Leukemia Net) Európai Leukemia Hálózat; GVHD = (graft-versus-host disease) graft versus host betegség; HLA = humán leukocytantigén; IS = (international standard) nemzetközi standard; MMR = (major molecular remission) major molekuláris remisszió; MR = (molecular remission) molekuláris remisszió; PFS = (progression-free survival) progressziómentes túlélés; Ph = Philadelphia; RQ-PCR = (real-time quantitative polymerase chain reaction) valós idejű kvantitatív polimeráz-lánreakció; TKI = (tyrosine kinase inhibitor) tirozinkináz-gátló

A krónikus myeloid leukaemia (CML) klonális myeloproliferatív megbetegedés, amely az őssejteket érinti [1, 2]. A betegség molekuláris alapja a BCR-ABL fúziós génátrendeződség [3], amely a 9-es és a 22-es kromoszóma reciprok transzlokációja miatt jön létre [4]. A kromoszómatörés egy adott génen belül különböző helyeken történhet meg, ennek függvényében megkülönböztetünk major, minor és mikro-BCR-ABL gént, amely az átíródott onkoprotein nagyságát tekintve 210 kD (p210^{Bcr/Abl}), 190 kD (p190^{Bcr/Abl}), illetve ritkábban 230 kD (p230^{Bcr/Abl}). Az átíródott onkoprotein fokozott tirozinkináz-aktivitással rendelkezik, ami a sejtosztódást és -differenciálódást szabályozva létrehozza a transzformációt [5]. Az imatinib (STI571), egy kis molekulájú tirozinkináz-gátló (TKI) jelentette az első célzott kezelést a konstitucionálisan aktív BCR-ABL kinázaktivitásának gátlására, és a TKI hamar a CML alapvonalbeli kezelésévé vált [6]. Az új terápiás lehetőségekkel a túlélés jelentősen megnőtt. A betegek monitorizálására használt molekuláris módszerek, amelyek a BCR-ABL transzkriptek mennyiségi mérését célozzák, elengedhetlenné váltak a betegség diagnózisában, a magas rizikójú betegek azonosításában, illetve a terápiás válasz követésében. A valós idejű kvantitatív polimeráz-lánreakcióval (RQ-PCR)

mért transzkriptmennyiség korrelációt mutat a maradék leukaemiás sejtek mennyiségével és a túléléssel [7]. Ha 3 hónappal a kezelés után nincs hematológiai válasz (CHR), a 6 hónapos kontrollnál a Philadelphia (Ph)⁺-metafázisok aránya meghaladja a 96%-ot, vagy 12 hónap után a >35% Ph⁺ terápiás kudarcnak minősül. 18 hónap után a megszerzett molekuláris válasz elvesztése, a BCR-ABL transzkriptek 1 loggal való növekedése, illetve új klonális citogenetikai eltérések (CCA) megjelenése jelenti a terápiás kudarcot. A magas kockázatú betegek kiszűrése nagyon fontos, mert ezek a betegek szorosabb követezt igényelnek, hogy időben történő kezelési stratégia-váltással megakadályozzuk a betegség progresszióját [8].

Módszer

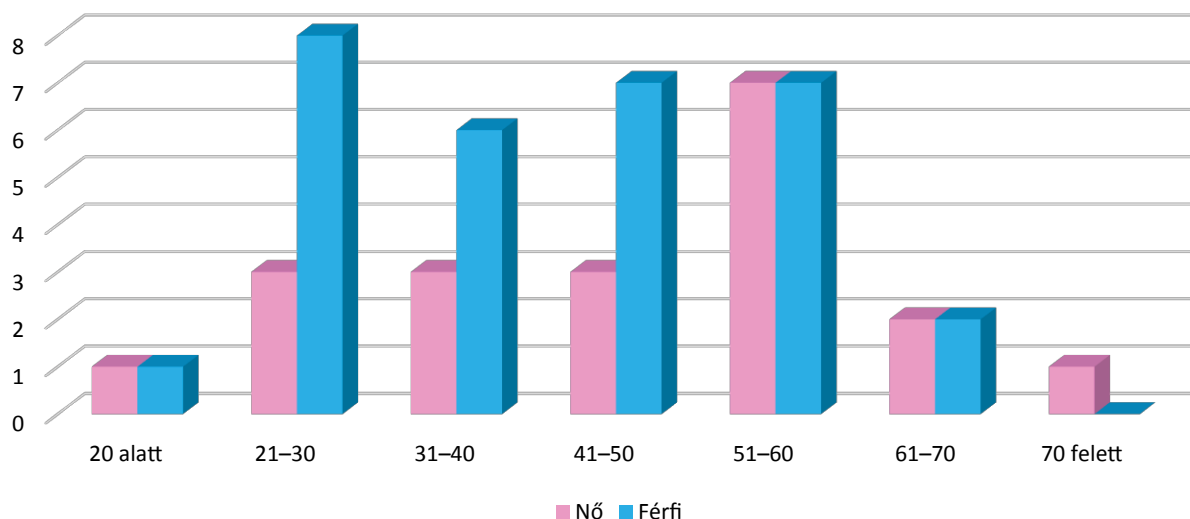
A Marosvásárhelyi Hematológiai és Csontvelő-átültetési Klinikán 2008 és 2018 között tanulmányoztuk a krónikus myeloid leukaemiával diagnosztizált betegeket. Összesen 59 beteget követtünk. A betegek rendszeres molekuláris monitorizálásban részesültek RQ-PCR-val. A diagnózis megállapításakor, illetve akcelerált fázisban citogenetikai vizsgálatot végeztünk. Növekvő transzkript-értékeket mutató betegeknél T351I- és M351T-mutációs analízisek elvégzésére volt lehetőségünk. Megtörtént a betegek rizikócsoporthoz való besorolása a Sokal-index kiszámításával. Az előrehaladott fázisban lévő betegeknél áramlásos citometriát végeztünk, meghatározva a blasztok arányát és fenotípusát.

A statisztikai adatfeldolgozást a Medcalc statisztikai szoftver (MedCalc Software, Ostend, Belgium) programjával végeztük.

Eredmények

Klinikánkon 59 beteg került követésre, az átlagéletkor 45 év volt (17 és 77 között); a férfi : nő arány 1,5 : 1 volt. A betegek nem és életkor szerinti megoszlását az 1. ábra szemlélteti.

A diagnózisakor a betegek 80%-a krónikus fázisban (CF), 12%-a akcelerált fázisban (AF) és 8%-a blasztos transzformációban (BT) volt. A blasztos transzformációban elvégzett áramlásos citometria minden esetben akut myeloid leukaemiás transzformációt mutatott.



1. ábra | A betegek nemek és életkor szerinti megoszlása

A Sokal-indexe 61%-nak alacsony volt, 27%-nak közepes, 12%-nak magas.

A magas sejtszámmal rendelkező betegeknél hidroxikortikoidkezelést alkalmaztunk. Az esetek 95%-ánál az imatinib volt az első vonalbeli kezelés. Hárman interferonkezelésben részesültek mint első vonalbeli terápia: két beteg, aki az imatinib bevezetése előtt került diagnosztizálásra, és egy fiatal hölgy, aki terhességének 17. hetében került hematológiai kivizsgálásra, és az imatinib kontraindikált volt.

Az átlagos követési idő 5 év és 9 hónap volt (egy hónap és 15 év között). 35 beteg ért el molekuláris remissziót (MR) átlag 11 hónappal a kezelés megkezdése után. A molekuláris remisszió fokának megoszlását tekintve: 5/35 MR3 (BCR-ABL <0,1% IS), 18/35 MR4 (BCR-ABL <0,01% IS), 7/35 MR4,5 (BCR-ABL <0,003% IS) és 5/35 MR5 nem detektálható BCR-ABL szintekkel. A MR-ban lévő betegek 85%-a krónikus, míg 15%-a akcelerált fázisban volt a diagnózis megállapításakor.

Hat esetben észleltük a remisszió elvesztését. A molekuláris válasz elvesztése átlagosan 5 évvel a kezelés megkezdése után következett be. Ezek közül négy beteg a második vonalbeli TKI-nak köszönhetően újra MR-ban van. A második MR-ig eltelt idő azonban hosszabb, átlagosan 33 hónap.

Növekvő BCR-ABL transzkriptértékeket 19 esetben észleltünk. Ezeknél a pácienseknél T351I- és M351T-mutációs analízis elvégzésére volt lehetőség. Hat esetben pozitív volt az M351T-mutáció, amely rezisztenciát mutat az imatinibre. A növekvő transzkriptekkel rendelkező betegeknél második, illetve két esetben harmadik generációs TKI-t vezetünk be.

Az 5 éves átlagos túlélés 80%, 10 évre 76%. A betegség fázisára lebontva a túléléseket 5 évre szignifikáns különbségeket találtunk (logrank teszt [$p = 0,0001$]) a krónikus fázisban (90%), az akcelerált fázisban (85%) és a blasztos transzformációban (20%) lévő betegek között. A 10 éves

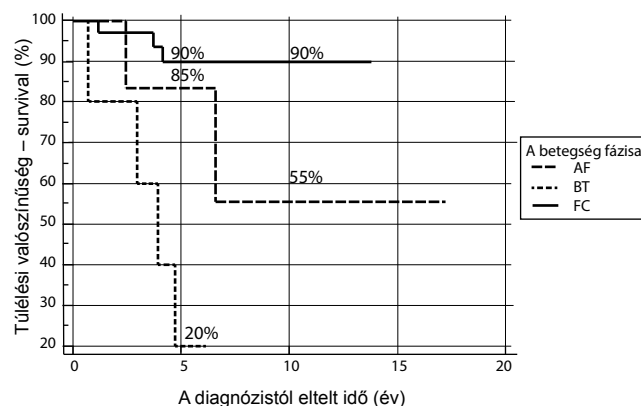
túlélés a krónikus fázisban 90%, az akcelerált fázisban 55% (2. ábra).

A Sokal-index függvényében vizsgálva az 5 éves túlélést az alacsony kockázatúak 91%-a, míg a magas rizikóval rendelkezőknek csupán az 51%-a van életben (logrank teszt [$p = 0,0029$]) (3. ábra).

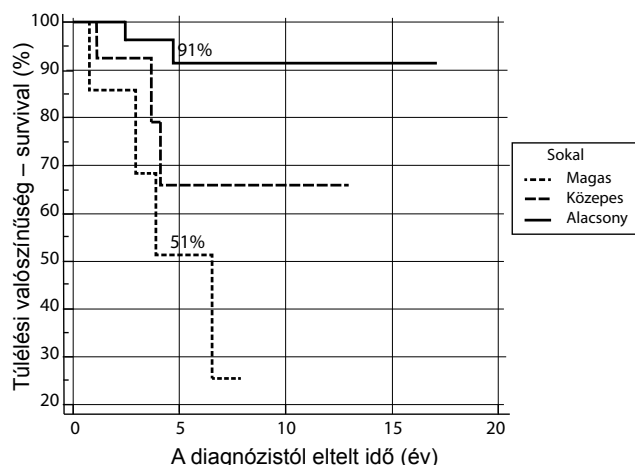
Az 5 és 10 éves átlagos progressziómentes túlélés (PFS) 75%, illetve 50%. Ha a Sokal-index függvényében vizsgáljuk a progressziómentes túlélést, az alacsony kockázatúaknál 92%, míg a magas rizikócsoporthoz tartozóknál 22% (4. ábra).

A kumulatív esélye annak, hogy a beteg megtartsa előzetesen megszerzett MR-ját, 5 évre 100%, 10 évre 91%, míg 15 évre csupán 52% (5. ábra).

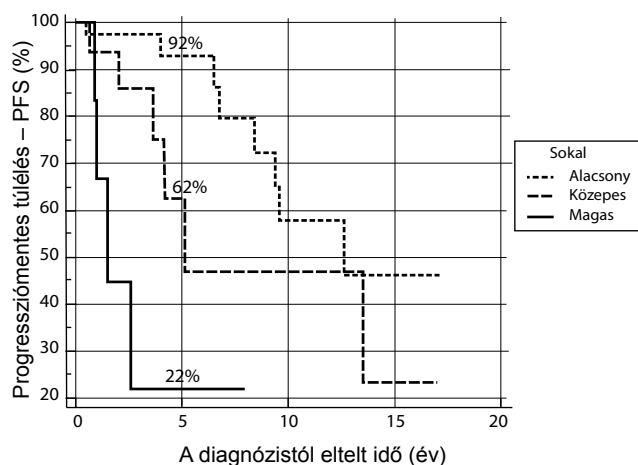
Hét esetben végeztünk allogén csontvelő-átültetést (allo-HSCT). A nemek szerinti megoszlást tekintve 4 volt férfi, és 3 nő. Az átlagéletkor 37 év volt (24 és 47 között). Két fiatal (24, illetve 26 éves), akik krónikus fázisban voltak, és intoleranciát mutattak a TKI-kezelésre, il-



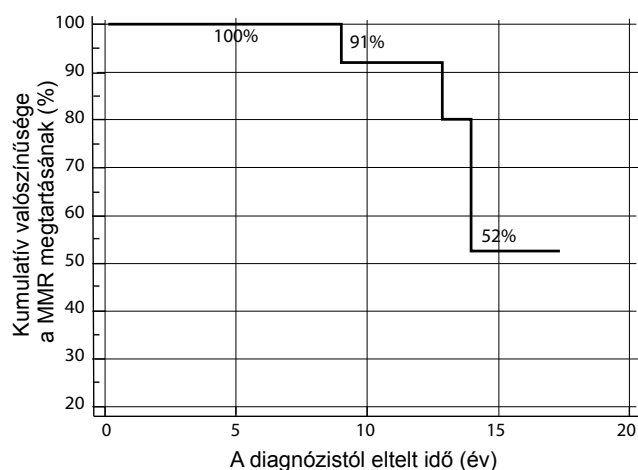
2. ábra | A betegek túlélése a betegség fázisainak függvényében
AF = akcelerált fázis; BT = blasztos transzformáció; FC = krónikus fázis
Logrank-teszt ($p = 0,0001$)



3. ábra A betegek túlélése a Sokal-index függvényében
Logrank-teszt ($p = 0,0029$)



4. ábra A progressziómentes túlélés a Sokal-index függvényében
Logrank-teszt ($p < 0,0001$)



5. ábra A kumulatív esélye annak, hogy a beteg megtartsa molekuláris választ TKI-kezelés alatt

ltve 5 beteg progresszió miatt került transzplantációra (3 AF és 2 BT). A donorok 100%-os HLA-kompatibilitást mutató családi donorok voltak. A TKI-intoleranciát

mutató betegek alacsony rizikójú EBMT-pontszámmal rendelkeztek. Mindkettő teljes molekuláris remisszióban van 12 évvel, illetve 8 hónappal a transzplantáció után. A progresszió miatt transzplantációra került betegek magas EBMT-pontszámmal rendelkeztek. Egyikük korai visszaesést és progressziót mutatott; az immunszuppresszió visszavonása után donorlymphocytainfúzióban (DLI) részesült, majd kemoterápiás kezelésben – 1 évvel a transzplantáció után progresszió miatt elhalálozott. Teljes molekuláris remisszióban súlyos fertőzések szövődései miatt 3 beteg meghalt 3, 6, illetve 7 hónappal a transzplantáció után. Az utolsó esetben 5 éves teljes MR után súlyos krónikus graft versus host betegség (GVHD) alakult ki, amely nem reagált a kezelésre.

Megbeszélés

Beteganyagunkban az átlagéletkor 45 év volt, ami jóval alacsonyabb, mint az európai nagyobb összefoglaló tanulmányokban közölt átlag (60–65 év), a betegek nemek szerinti megoszlása viszont azonos [9].

A krónikus myeloid leukaemiás betegek az új TKI-kezeléseknek köszönhetően a hosszú távú túlélést illetően jó prognózissal rendelkeznek. Az 5 éves progressziómentes túlélés 85–95%, és az 5 éves átlagos túlélés 85–95% [10]. A mi betegeinknél az 5 éves PFS 75%, míg az átlagos túlélés 5 évre 80%. Egyik magyarázata lehet ennek a különbségnek, hogy a diagnózistól a TKI bevezetéséig eltelt idő hosszabb volt 2008 és 2017 között. Ha lebontjuk az adatokat a Sokal-index függvényében, az 5 éves PFS az alacsony rizikócsoportban 92%, míg a magas rizikócsoportban 22%.

A molekuláris monitorizálási módszerek hatékonyságának növekedésével egyre jobban lehet követni a kezelésre adott választ. A módszer előnye, hogy a perifériás vérből is elvégezhető, és a mért transzkripszintek jó összefüggést mutatnak a leukaemiás sejtmennyiséggel [11]. A nemzetközi standard (IS) bevezetésével a laborok közti mérési különbségek eltűntek [12].

A kezelés elsődleges célja a MMR elérése. A mi betegeink 59%-a érte el 11 hónap alatt a MR-átlagot, és a betegek 100%-a megtartotta választát 5 évvel a kezelés megkezdése után, illetve 91%-a 10 évvel a kezelés megkezdése után az első vonalbeli TKI-kezeléssel.

A szuboptimális válasszal rendelkező betegek korai azonosítása rendkívül fontos, a kezelés módosításával meggátolva a betegség transzformációját, bár az ELN-ajánlás a szuboptimális helyett inkább a „warning” megnevezést részesíti előnyben, gyakoribb molekuláris monitorizálást javasolva a kezelési stratégia eldöntésére [13]. A levett vérpróbák minőségi különbsége és a vizsgálati technika miatt mérésenként 0,5 log különbség is lehet. Az alacsony BCR-ABL transzkriptingadozások túlértékelése szükségtelen terápiás változtatásokhoz vezethet. A kezelés változtatását mindig alá kell támasztani egy második méréssel, amely konfirmálja a transzkript-növekedést. A növekvő transzkripszint vagy a molekulá-

ris válasz elvesztése esetén kötelező a citogenetikai vizsgálat elvégzése az esetleges CCA kimutatására [14]. Növekvő transzkriptszintek esetén a mutációs analízis elvégzése a terápiás változtatás irányában ad nagy segítséget.

Növekvő transzkriptértékeket 19 betegnél észleltünk. Két mutáció elvégzésére volt lehetőség, ezek a T351I és az M351T. A T351I negatív volt minden esetben. Hat betegnél volt pozitív az M351T, amely rezisztenciát kölcsönöz imatinibre. A mutációs panel kiegészítése valószínűleg további BCR-ABL mutációk felderítésére adott volna lehetőséget.

A TKI-kezelés bevezetésével a transzplantáció indikációja megváltozott: rezisztencia vagy intolerancia második vonalbeli TKI-kezelésre, T351I-mutációval rendelkező betegek, akcelerált vagy blasztos transzformáció jelentik a major indikációt. Allogén transzplantáció után az 5 éves PFS krónikus fázisban 90%, akcelerált fázisban 40–50%, míg blasztos transzformációban csupán 10–20% [15]. Az allogén csontvelő-átültetéssel jó eredményeket értünk el a családi donorral rendelkező alacsony rizikójú fiatal betegeinknél, akik intoleranciát vagy rezisztenciát mutatnak a TKI-ra. Akcelerált vagy blasztos fázisban lévő idősebb betegeknél, akiknél magas az EBMT-pontszám, a túlélés esélye csökken [16]. Esetszámbunk azonban kicsi a statisztikai adatfeldolgozáshoz vagy következtetések levonásához. A transzplantációk nagy része a második, illetve harmadik generációs TKI-k államilag támogatott elérhetősége előtt volt.

A növekvő transzkriptszintek esetén az esetleges donorok azonosítása fontos [17].

A termékeny korban lévő fiatal nőknél, akik gyereket szeretnének, fontos a TKI-kezelés megállítása, mivel ismert az első trimeszteri terhesség alatt adott imatinib, illetve daszatinib teratogén, illetve a nilotinib embryo- és fetotoxicus hatása [18]. Esetanyagunkban két fiatal nőnél, aki több mint 2 éve volt MR4-, illetve MR4,5-ben, kérésre megállítottuk az imatinibkezelést, mert gyereket szerettek volna. Az első esetben nem következett be a várt terhesség a lassan növekvő transzkriptértékek miatt, ezért a beteg a TKI-kezelés visszavezetése mellett döntött. A második esetben a páciens 3 hónappal a TKI megállítása után elvesztette molekuláris választát. Mindkét esetben megtörtént az első vonalbeli TKI visszavezetése. A második esetben a kezelés visszavezetése után csökkentek a transzkriptértékek, de a 6 hónapos kontrollnál már növekvő tendenciát mutattak. Mutációs analízist végeztünk, amely az M351T-mutáció jelenlétét igazolta, így a második generációs TKI bevezetése után 1 évvel ő újra MR-ba került. Harmadik betegünk egy terhességének 17. hetében lévő fiatal nő volt, aki a szülésig interferonkezelésben részesült, majd TKI-kezelést kapott.

Több tanulmány is vizsgálja a TKI-kezelés megállítását az alacsony vagy közepes kockázatú krónikus fázisban lévő betegeknél (STIM, ENESTFreedom). A kritériumok: minimum 5 év kezelés után, a major molekuláris

remisszióba jutásig kevesebb mint 2 évnek kell eltelnie, legalább 2 év MR4,5 imatinibkezelés alatt. A betegek 61%-a mutatott molekuláris visszaesést, és az események 95%-a az első hét hónapban történt. A követési idő átlag 4 év volt. A nilotinib estén minimum 2 év kezelés, MR4,5 volt a kritérium. A betegek 48,4%-ánál következett be molekuláris visszaesés, bár a követési idő jóval rövidebb volt, mint az előző tanulmány esetén (majdnem 1 év–40 hét) [19, 20]. Eseteink vizsgálatok kiderült, hogy annak esélye, hogy a beteg megtartsa molekuláris választát, 5 évre 100%, 10 évre 91%, míg 15 évre csupán 52%. A betegek nagy része 5 év kezelés után veszt el major vagy teljes molekuláris választát addicionális mutációk vagy citogenetikai eltérések miatt. A kezelés megkezdése után 15 évvel a betegeknek csupán az 52%-a van major vagy teljes molekuláris remisszióban. A TKI-kezelés megállításáig eltelt idő kiterjesztése, illetve a teljes molekuláris remisszió (MR5) mint kritérium bevezetése valószínűleg jobban azonosítaná azokat a betegeket, akik a TKI-kezelés leállítása után is megtartanák a teljes molekuláris remissziót.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a hozzá kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. A.-B., B. I. jr., S.-K. J., Zs. A.: Az adatok gyűjtése. T. A.-B.: Statisztikai adatfeldolgozás. A kézirat megírása. L. E., B. I.: A kézirat revíziója, jóváhagyása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Arrigoni E, Del Re M, Galimberti S, et al. Concise review: chronic myeloid leukemia: stem cell niche and response to pharmacologic treatment. *Stem Cells Transl Med.* 2018; 7: 305–314.
- [2] Copland M. Chronic myelogenous leukemia stem cells: what's new? *Curr Hematol Malig Rep.* 2009; 4: 66–73.
- [3] Zhou F, Jin R, Hu Y, et al. A novel *BCR-ABL1* fusion gene with genetic heterogeneity indicates a good prognosis in chronic myeloid leukemia case. *Mol Cytogenet.* 2017; 10: 19.
- [4] Luatti S, Baldazzi C, Marzocchi G, et al. Cryptic *BCR-ABL* fusion gene as variant rearrangement in chronic myeloid leukemia: molecular cytogenetic characterization and influence on TKIs therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 29906–29913.
- [5] Keramatinia A, Ahadi A, Akbari ME, et al. Genomic profiling of chronic myelogenous leukemia: basic and clinical approach. *J Cancer Prev.* 2017; 22: 74–81.
- [6] Deininger MW. Milestones and monitoring in patients with CML treated with imatinib. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1: 419–426.
- [7] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28–37.

- [8] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl 4): iv41–iv51.
- [9] Demeter J, Poros A, Bödör Cs, et al. Chronic myelogenous leukemia: diagnosis and treatment. [A krónikus myeloid leukaemia korszerű diagnosztikája és kezelése.] *Orv Hetil*. 2016; 157: 1459–1468. [Hungarian]
- [10] Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood* 2012; 119: 1981–1987.
- [11] Branford S, Hughes TP, Rudzki Z. Monitoring chronic myeloid leukaemia therapy by real-time quantitative PCR in blood is a reliable alternative to bone marrow cytogenetics. *Br J Haematol*. 1999; 107: 587–599.
- [12] Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009; 23: 1957–1963.
- [13] Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
- [14] Cortes J, Quintás-Cardama A, Hagop M, et al. Monitoring molecular response in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 1113–1122.
- [15] Gupta A, Khattry N. Current status of hematopoietic stem cell transplant in chronic myeloid leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014; 35: 207–210.
- [16] Hemmati PG, Terwey TH, le Coutre P, et al. A modified EBMT risk score predicts the outcome of patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic stem cell transplants. *Eur J Haematol*. 2011; 86: 305–316.
- [17] Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al. (eds.) *ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation (2008 Revised Edition)*. 5th edn. Genoa, 2008.
- [18] Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6: e2014028.
- [19] Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1029–1035.
- [20] Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 2017; 31: 1525–1531.

(Lázár Erzsébet dr.,
Tárgu Mureș, Str. Revoluției nr. 35,
Jud. Mureș, cod 540042 Romania
e-mail: erzsebetlazarbenedek@gmail.com)

MEGHÍVÓ

A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága
tisztelttel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

Időpont: 2019. január 24. (csütörtök) 14 óra

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

Téma: Újdonságok a kardiológiában (anticoaguláns kezelés, myocardialis infarctus)
(III. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály)

Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*

Előadások

<i>Dr. Kazinczy Rita:</i> NOAC kezelés pitvarfibrillációban és vénás thromboemboliás kórképekben	20 perc
<i>Dr. Stadler Péter:</i> NOAC kezelés speciális helyzetekben	20 perc
<i>Dr. Radics Péter:</i> Myocardialis infarctus definíciója a 2018-as ESC guideline szerint	15 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!