

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

A krónikus lymphoid leukaemia kezelésének időszerű kérdései, a kemoimmunoterápia szerepe a célzott kezelések idején

Dr. Szász Róbert

Témavezető: Prof. Dr. Illés Árpád



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
2. BEVEZETÉS	5
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
3.1. EPIDEMIOLOGIA	6
3.2. PATHOGENESIS	6
3.3. A CLL TÜNETEI, JELEI	7
3.4. DIAGNÓZIS	8
3.5. PROGNÓZIS	10
3.6. KLINIKAI STÁDIUMOK	13
3.7. MRD – MINIMÁLIS REZIDUÁLIS BETEGSÉG	14
3.8. A CLL KEZELÉSÉNEK INDIKÁCIÓI, TEENDŐK	14
3.9. A CLL KEZELÉSE	17
3.9.1. A LEGFONTOSABB ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK	17
3.9.2. ELSŐ VONALBELI KEZELÉSEK	18
3.9.3. RELABÁLÓ/REFRAKTER CLL-ES BETEGEK KEZELÉSE:	19
4. CÉLKITŰZÉSEK	22
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	23
5.1. A RITUXIMABBAL KIEGÉSZÍTETT ELSŐVONALAS KEMOTERÁPIÁBAN RÉSZESÜLŐ KRÓNIKUS LYMPHOID LEUKAEMIÁS BETEGEK KÖRÉBEN KÉSZÜLT TANULMÁNY	23
5.2. AZ FCR KOMBINÁCIÓVAL VÉGZETT TANULMÁNY	25
6. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS	27
7. EREDMÉNYEK	27
7.1. A RITUXIMABBAL KIEGÉSZÍTETT ELSŐVONALAS KEMOTERÁPIÁS VIZSGÁLAT	27
7.1.1. KEZELÉSI ADATOK A RITUXIMABBAL KOMBINÁLT KEMOTERÁPIÁS CSOPORTBAN	27
7.1.2. A KEZELÉSI EREDMÉNYEK	30
7.1.3. ÉLETKOR SZERINTI TELJES VÁLASZARÁNY	30
7.1.4. KROMOSZÓMA MUTÁCIÓK SZERINTI TELJES VÁLASZARÁNY	30
7.1.5. CIRS PONTSZÁM SZERINTI ORR	31
7.1.6. NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK	31
7.2. A KLINIKÁNKON FCR PROTOKOLL SZERINT KEZELT BETEGEK EREDMÉNYEI	33
7.2.1. AZ FCR PROTOKOLL SZERINT KEZELT BETEGEK DEMOGRÁFIAI ADATAI	33
7.2.2. A KEZELÉSSSEL ELÉRT EREDMÉNYEK	34
7.2.3. TARTÓS CYTOPENIÁK ELŐFORDULÁSA	36
8. MEGBESZÉLÉS	37
9. KÖVETKEZTETÉSEK, A KEMOIMMUNOTERÁPIÁK JÖVŐJE	43
10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	45
11. ÖSSZEFOGLALÁS	46
12. HIVATKOZÁSOK	48
13. TÁRGYSZAVAK	59
14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	60
15. FÜGGELÉK	61

1. Rövidítések jegyzéke

AIHA: autoimmun haemolyticus anaemia
AML: akut myeloid leukaemia
BCL2: B-cell lymphoma 2
BCR: B-sejt receptor
BIRC3: baculoviral IAP repeat-containing protein 3
BR: bendamustin és rituximab
BTK: Bruton tirozin-kináz
BTKi: Bruton-kináz inhibitor
CAP: ciklofoszfamid, doxorubicin, prednizolon
CD: cluster of differentiation
CDR: complementarity-determining region - komplementaritást meghatározó régió
CHOP: ciklofoszfamid, doxorubicin, vinkrisztin és prednizolon
CIRS: cumulative illness rating scale
CLL-IPI: CLL international prognostic index
CLL: krónikus lymphoid leukaemia
CMV: citomegalovírus
CR: complete remission – komplett remisszió
CVP: ciklofoszfamid, vinkrisztin és prednizolon
CXCR: CXC kemokin receptor
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta
EGR2: early growth response 2
ERIC: European Research Initiative on CLL
FC: fludarabin, ciklofoszfamid
FCR: fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab
FDA: Food and Drug Administration
FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció
GCLLSG: German CLL Study Group
IGHV: immunoglobulin heavy chain variable region – immunglobulin nehézlánc variábilis régió
ITP: idiopathiás thrombocytopeniás purpura
ITT: intention to treat
iwCLL: international workshop on CLL
LYN: lck/yes novel tyrosine kinase
MBL: monoklonális B-sejtes lymphocytosis
MDS: myelodysplasias szindróma
miR: microRNS
MRD: minimal residual disease – minimális reziduális betegség
MYD88: myeloid differentiation primary response 88
NK-sejtek: natural killer sejtek - természetes ölősejtek
NOTCH1: notch receptor 1
PCR: polymerase chain reaction – polimeráz láncreakció
PET/CT: pozitron emissziós tomográfia és komputer tomográfia
PFS: progresszió mentes túlélés

PI3K: foszfatidilinozitol 3-kináz
PI3Ki: foszfatidilinozitol 3-kináz inhibitor
PML: progresszív multifokális leukoencefalopathia
POT1: protection of telomeres protein 1
PP: per protocol
PR: parciális remisszió
PRCA: pure red cell aplasia - tiszta vörösvérsejt aplasia
PRES: posterior reverzibilis encefalopathia szindróma
RPLS: posterior reverzibilis leukoencephalopathia szindróma
RPS15: ribosomal protein S15
SD: stabil betegség
SF3B1: splicing factor 3b subunit 1
SLL: small lymphocytic lymphoma - kis lymphocytás lymphoma
SYK: spleen tyrosine kinase
TP53: tumor protein p53 gén
XPO1: exportin 1
ZAP-70: zeta-lánc asszociált protein kináz 70
β2MG: beta-2-microglobulin

2. Bevezetés

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) a lymphoid rendszer malignus megbetegedése. A WHO klasszifikáció szerint a kóros B-sejtek CLL-ben és a kis lymphocytás lymphomában (SLL) nem különböztethetők meg egymástól, így ezek ugyanazon betegség két megjelenésének tarthatók. A betegséget inkompetens, monoklonális B lymphocyták felszaporodása jellemzi.

A leukaemiás sejtek akkumulációja a csontvelőben, a vérben, a nyirokcsomókban és a lépben észlelhető elsősorban, a betegség extralymphaticus megjelenése ritka. Tekintettel arra, hogy a leukaemiás vérkép számos indolens lymphoma velejárója lehet, a diagnózis megállapításához elengedhetetlen az áramlási citometria.

A betegség incidenciája alapján hazánkban megközelítően 420 új beteggel számolhatunk évente, és egyidőben kb. 4500 betegnél áll fent a CLL diagnózisa. Az életkor mediánja 70 évre tehető. A CLL összességében indolens lefolyású 10 éves átlagos túléléssel, de a túlélést számos tényező befolyásolja, és széles határok között változik. A CLL az esetek megközelítően 30%-ban nem, vagy csak lassan progrediál, így kezelést nem igényel.

A CLL malignus betegségekben szokatlan kezelési stratégiája a fenti tényeken alapszik. A betegek kezelése csak az egyértelmű progresszió jeleinek megléte esetén javasolt, a kezelés indikációjának felállításában az iwCLL irányelvei segítenek. A várható progresszió előrejelzésében a prognosztikai markerek növekvő tárháza áll rendelkezésünkre, ezek közül az IGHV mutációs státusza és a TP53 gén aberrációja a legfontosabb, melyek a prognózison túl a megfelelő kezelési stratégia kiválasztásában is fontos szerepet játszanak.

A CLL kezelési lehetőségei az elmúlt években gyorsan változtak, és ezeket a változásokat a nemzetközi irányelvek is követték. A 10 évvel ezelőtt domináns kemoimmunoterápiák helyét egyre inkább a célzott kismolekulákkal történő kezelés veszi át. Ez utóbbiak a sejten belüli jelátviteli mechanizmusokat célozzák meg. A Bruton-kináz inhibitorok (BTKi) és a foszfatidilinozitol 3-kináz inhibitorok (PI3Ki) a CLL patogenezisében alapvető szerepet játszó B-sejt receptor (BCR) jelátviteli útját gátolják. A CLL kialakulásában a másik jelentős tényező a B-sejtes lymphoma 2 (BCL2) antiapoptotikus fehérje felszaporodása miatt gátolt apoptózis. A BCL2 inhibitorok az apoptózis homeosztázisát visszaállítva váltják ki a CLL sejtek destrukcióját.

A kemoimmunoterápia továbbra is fontos szerepet játszik a kezelési stratégia kialakításában. Míg a relabáló esetekben a modern kezelések teljes túlélési előnyt jelentenek az ismételt kemoterápiával szemben, addig az első vonalban egyelőre teljes túlélési előny nem látható, így a kemoimmunoterápia továbbra is alkalmazható.

A választási lehetőségek miatt kiemelt jelentőségű a kezelések optimális célcsoportjainak kijelölése. Ezt a célt jól szolgálják a „real-life” adatokból nyert retrospektív adatok. A 2000-es évek elejétől terjedt el a fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab (FCR) kombinációja, mely mai napig a leghatékonyabb kemoimmunoterápia CLL-ben. A hatékonysága révén a betegek széles körében alkalmazták, így felismerésre kerültek a kezeléssel összefüggő toxicitási adatok. A CLL-ben észlelhető idős átlagéletkor, az ezzel járó társbetegségek az újabb kezelési lehetőségek tükrében az FCR kezelés célcsoportjának beszűkítését eredményezi, azonban hatékonysága miatt a kezelési lehetőségek repertoárjának továbbra is megkerülhetetlen része.

Az idősebb, sérülékeny CLL-es betegek „real-life” kezelésének szintén bevett része a dózisintenzitás csökkentése. Sajnálatos módon azonban a dóziscsökkentések progresszióra

kifejtett következménye gyakran rejtve marad a kezelőorvos előtt. A kezelési szokások statisztikai értékelése ezt a hiányt pótolja, segítve ezzel a dózisok, illetve elsősorban a megfelelő terápiás modalitás körültekintő kiválasztását a kezelés során.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Epidemiológia

A krónikus lymphoid leukaemia alapvetően az idős kor betegsége. A magas átlagéletkorral rendelkező országokban a betegség megjelenésének mediánja 70 év körül van. A betegeknek csak 15%-a 55 év alatti, de akár a beteg húszas éveiben is megjelenhet [1].

A CLL a leggyakoribb leukaemia a nyugati országokban. Férfiakban gyakoribb, mint nőkben, a nemek közti megoszlása különböző forrásokra támaszkodva 1.3-1.7:1 közötti. Európában a betegség előfordulása megközelítőleg 4-6/100 000. A betegség incidenciája a távol-keleti országokban kb. tized része a nyugati országokban észlelthez képest. Nyugati országokba bevándorolt távol-keleti populáció epidemiológiai vizsgálatai alapján az észlelt különbség inkább genetikai, mintsem környezeti tényezőkre vezethető vissza. Ezt támasztja alá, hogy a CLL ismert genetikai eltérései nem mutatnak különbséget a világ különböző régióiban. Szintén emellett szól, hogy egyelőre nincs bizonyított foglalkozási vagy környezeti ártalom, ami a CLL kialakulásának fokozott rizikójával járna. Ugyanakkor, a CLL megjelenése gyakoribb a CLL-es betegek elsőfokú rokonai között. Ha az áramlási citometriával kimutatható monoklonális B-sejtes lymphocytosist is figyelembe vesszük, akkor ez az arány a 17%-ot is elérheti. DNS analízis segítségével kimutatható volt, hogy a CLL-ben szenvedő monoizigóta ikrek leukaemiás sejtjei genetikailag jelentősen különböznek, és a betegség kialakulása időben is nagy különbségeket mutathat [1,2].

3.2. Pathogenesis

A CLL pathogenesise egyéb daganatokhoz hasonlóan többlépcsős és több tényezős folyamat, melynek nem minden részlete ismert. A CLL-ben számtalan genetikai eltérés kimutatható, de ellentétben néhány malignus hematológiai betegséggel ezek egyike sem egyenes oka a betegségnek, inkább a progresszióját befolyásolják. A pathogenesis fő tényezői a B-sejt receptor fokozott működése, az apoptózis gátlása, epigenetikai eltérések jelenléte, mikrokörnyezet pozitív visszacsatolásai és a betegség progressziójához vezető „driver” mutációk megjelenése.

Mai ismereteink szerint a CLL-t mindig megelőzi a monoklonális B-sejtes lymphocytosis (MBL). Az MBL definíció szerint olyan állapot, mikor kimutatható bizonyos számú CLL fenotípusú sejt, de a CLL diagnosztikus kritériumai nem teljesülnek. Hangsúlyozandó, hogy az MBL esetek csak töredékéből alakul ki CLL; ennek frekvenciája kb. 1% évente. A fentebb említett pathogenetikai eltérések már a MBL-ben is megfigyelhetők. A MBL és CLL között meghúzott határvonal mesterséges, nem a sejtek biológiáján alapszik, a biológiai különbséget a progresszivitás hiánya jelenti[3].

A pathogenesisben korábban az apoptózis szerepét hangsúlyozták, hiszen a CLL sejtek 99%-a nem osztódó G0 fázisban van, apoptózisuk gátolt, mely végső soron a lymphocyták akkumulációjához vezet. Az apoptózis gátlása a BCL2 és egyéb antiapoptotikus fehérjék felszaporodására vezethető vissza. Ma már egyértelmű, hogy a CLL proliferatív betegség, ahol a proliferációs ráta jó korrelációt mutat a betegség progresszivitásával.

A B-sejt receptor (BCR) jelútvonal fokozott működése különböző mértékben, de egységesen jellemzi a CLL sejtjeit. A sejtprolifерáció, differenciálódás, apoptózis, adhёzio és migráció mind a BCR jelút kontrollja alatt állnak. A BCR fokozott aktivációjában bizonyos (auto)antigének játszhatnak szerepet. Emellett szól, hogy a CLL sejteknek leginkább megfeleltethető normál CD5+ B-sejtek szerepe ismert az autoantitestek termelésében. A felfedezés, hogy egyes CLL betegek B-sejt receptor immunglobulinja "sztereotipizált" - azaz szinte azonos – ugyancsak azt sugallja, hogy az (auto)antigén szelekció szerepet játszhat a betegség pathogenesisében. A BCR egyes mutációi a receptor autonóm, antigéntől független működéséhez vezethetnek. A BCR jelút egyes fehérjéi ismert, illetve potenciális célpontjai a gyógyszeres terápiának (SYK, LYN, Bruton tirozin-kináz (BTK), foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3K)).

A mikrokörnyezetből érkező szignálok jelentőségét hangsúlyozza, hogy a sejtprolifерáció nem a keringő leukaemiás populációban történik. A BCR jelúton ható gyógyszerek hatására, a „homing” receptorok gátlása révén, a kóros sejtek megszokott cirkulációja a lymphoid kompartmentek között gátolt. A leukaemiás sejtek a perifériás vérben megrekednek, és további pozitív szignál hiányában végül apoptózison esnek át.

Az epigenetikai eltérések jelentőségét hangsúlyozza különböző microRNS-ek (miR) mutációja vagy emelkedett szintje (miR-21, miR-155). A miR-ek kis, nem kódoló RNS szekvenciák, melyek posttranszkripciós szinten módosítják a gének expresszióját. A miR-ek a TP53 rendszerrel, a BCL2 expresszióval (miR-15a, miR-16-1) és egyes BCR jelút egyes fehérjéivel is kapcsolatban állnak. A pontos mechanizmus még nem ismert.

A CLL-ben másodlagosan a T- és NK-sejtek működése is zavart szenved. Az NK-sejtek száma különböző mértékben csökkent. A T-sejtek között gyenge CD4 és CD8 expressziót mutató atípusos populációk találhatók.

A defektív B- és T-sejt működés következménye az ismert hypogammaglobulinaemia, továbbá autoimmun hemolitikus anaemia, thrombocytopenia vagy tiszta vörös vérsajt aplasia kialakulása. A defektív immunitás fontos következménye az infekciók fokozott veszélye és a másodlagos daganatok megjelenése.

3.3. A CLL tünetei, jelei

A CLL diagnóza legtöbbször rutin vérvétel során észlelt emelkedett fehérvérsejt szám alapján születik meg, és a betegek jelentős része tünetmentes. Szintén gyakori manifesztáció a fájdalomtalan nyirokcsomók megjelenése. A nyirokcsomók néha növekedésnek indulnak, majd spontán regressziót mutatnak, de nem tűnnek el. Leggyakrabban a nyaki régió érintett.

A betegek kevesebb, mint 10%-a jelentkezik típusos B tünettől. A betegek egy része a CLL szövödményével jelentkezik orvosnál: fertőzések, autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA), idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP), tiszta vörösvérsejt aplasia (pure red cell aplasia, PRCA). Ismert jelenség a rovarcsípésre - főként szúnyogcsípésre - adott fokozott reakció is.

Fizikális eltérések

A leggyakoribb fizikális eltérés a lymphadenomegalia, mely az esetek $\geq 50\%$ -ában jelen van. Leggyakrabban a nyaki, supraclavicularis és a hónalji régió érintett. Atípusos helyen való megjelenésük ritka, de előfordul. A nyirokcsomók fájdalommentesek, általában körülírtak, kerekerek és az alapjukon könnyen elmozdíthatók. Néhány gyorsan progrediáló esetben a nyirokcsomó jellegzetességei ettől különbözőek lehetnek. Az azonos régióban megjelenő nyirokcsomók konglomerátumokat alkothatnak.

A splenomegalia szintén gyakori, az esetek negyedében-felében észlelhető. A splenomegalia nagyságát a megfelelő bordaívtól a medioclavicularis vonalban érdemes mérni, és centiméterben kifejezni. A splenomegalia szintén fájdalommentes, a lépinfarktus ritka.

A hepatomegalia az esetek kevesebb, mint negyedében észlelhető még azzal a megjegyzéssel is, hogy a hepatomegalia oka CLL-es betegek között is gyakrabban egyéb betegség, mint maga a CLL.

A CLL minden szövetet infiltrálhat, de összességében ezek ritkán fordulnak elő. Épp ezért fontos kiemelni, hogy extranodális manifesztáció gyanúja esetén mindig fel kell vetni a másodlagos daganatos betegség lehetőségét (pl. tüdő, vese, ovárium). CLL-es beteg bőreltérései esetén a bőr infiltrációja szintén gyakran felmerül, ilyenkor fontos alternatív diagnózisok – herpes zoster, scabies, vasculitis, paraneopláziás pemphigus – felvetése a bőrdaganatok mellett.

Előrehaladott vagy relabáló CLL esetén gyakoribb a mellűri folyadékképződés megjelenése. A másodlagos malignitás, infekció, és CLL manifesztáció differenciál diagnosztikában a punktatúrák áramlási citometriás vizsgálata segíthet.

Laboratóriumi eltérések

CLL esetében nagyon gyakori, hogy a lymphocytosis a $50-100 \times 10^9/l$ szintet eléri. A CLL diagnosztikához azonban $5 \times 10^9/l$ B-lymphocyta jelenléte is elégséges a perifériás vérben. Extrém magas értékeket ritkán látni, de $400 \times 10^9/l$ érték mellett is csak elvétve számolhatunk a hiperviszkozitás szindróma tüneteivel.

A cytopeniák helyes értékelése kiemelkedően fontos a CLL kezelése szempontjából. A cytopeniák oka lehet a CLL csontvelői infiltrációja, autoimmun eltérés, illetve kezelés után a citotoxikus szerek okozta csontvelői elégtelenség.

A hypogammaglobulinaemia mellett a monoklonális immunglobulinok vagy könnyű láncok jelenléte sem ritka, főként a diagnózist megelőző időszakban vagy a betegség korai stádiumában.

3.4. Diagnózis

A CLL diagnosztikához a perifériás vérben $\geq 5 \times 10^9/l$ B-lymphocyta jelenléte szükséges, mely legalább 3 hónapon keresztül perzisztál. A B-lymphocyták klonalitását áramlási citometriával, az immunglobulin könnyű lánc restrikciójának demonstrálásával kell alátámasztani.

A vérkenetben megtalálható leukaemiás sejtek jellemzően kicsi, érett lymphocyták. A sejtek szétesése után megmaradt, Gumprecht röggént ismert elkenődött sejtmag további CLL-re jellegzetes eltérés. Nagyobb, atipikus sejtek vagy prolymphocyták kis százalékban sokszor

láthatóak a morfológiailag tipikus CLL sejtek között. A prolymphocyták $\geq 55\%$ -os aránya prolymphocytás leukaemia diagnózisa mellett szól; ez a diagnózis azonban továbbra is nehéz, és kizárólag morfológiai kritériumokon alapul, mivel nincs megbízható, immunológiai vagy genetikai markere. A keringő prolymphocyták emelkedett aránya ($\geq 10\%$) a CLL agresszívabb formáját jelzi (NOTCH1 vagy TP53 aberrációval).

A CLL sejtek a CD5 felületi antigént a CD19, CD20 és CD23 B-sejt antigénnel együtt expresszálják. A CD20, a CD79b és a felszíni immunglobulin szintje jellemzően alacsony a normál B-sejtekhez képest, ez leginkább IgM vagy IgA és D, ritkán IgG. A leukaemiás klón minden sejtje ugyanazt a κ vagy λ immunglobulin könnyű láncot hordozza. A CD5 expressziója más malignus lymphoid folyamatokban is megfigyelhető, mint pl. köpenysejtes lymphoma. Konszenzus szerint a CD19, CD5, CD20, CD23, κ és λ panel általában elegendő a diagnózis megállapításához. Kétes esetekben a CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 vagy ROR1 segíthetnek a diagnózis áramlási citometriás megerősítésében. Egyes atípusos esetekben a diagnózis igazolása a CLL-re típusos FISH eltérések kimutatását vagy egyéb betegségekre típusos eltérés kizárását igényli (pl. köpenysejtes lymphoma, t(11;14)). A krónikus lymphoid leukaemiát az egyéb leukaemiás vérképpel járó lymphomáktól kell elkülöníteni [4,5].

Az SLL-ről definíció szerint lymphadenopathia jelenlétében és a klonális csontvelői infiltrátum által okozott cytopeniák hiányában beszélünk. Ezenkívül a perifériás vérben a B-lymphocyták számának $5 \times 10^9/l$ -nél kevesebbnek kell lennie. Egyes betegek szolid tumorokra nem gyanús nyirokcsomó megnagyobbodással jelentkeznek, illetve $< 5 \times 10^9/l$ perifériás B-lymphocytával, amelyek viszont tipikus CLL immunfenotípust hordoznak. Ezekben az esetekben a nyirokcsomó vagy egyéb biopszia az SLL diagnózisának megállapításában korlátozott értékű, így elhagyható.

A nyirokcsomó biopszia és csontvelő aspirátum/biopszia és a lép hisztológiai vizsgálata nem része a diagnózisnak. Ennek ellenére nyirokcsomó biopsziára sokszor sor kerül, ha a lymphocytosist nem ismerik fel a lymphadenomegalia megjelenésekor. A CLL nyirokcsomó infiltrációja a nodális szerkezet elvesztéséhez vezet, elvértve reziduális germinális centrumok maradhatnak meg. Változó mértékben láthatók pseudofolliculusok, ezek a CLL proliferációs centrumainak felelnek meg [6].

A csontvelő vizsgálata perdöntő a cytopeniák okának tisztázásában. Az észlelt csontvelői infiltráció lehet diffúz, noduláris és intersticiális. Amennyiben egyéb okból a lép vizsgálatára sor kerül, a fehér a vörös pulpa érintettsége egyértelmű a fehér pulpa dominanciájával. A proliferációs centrumok a lépben is megtalálhatók [7].

3.5. Prognózis

A krónikus lymphoid leukaemia lefolyása jelentős különbségeket mutat. A betegek egy részét 2-3 év alatt elveszítjük, másoknál egy kezdeti indolens lefolyás után a betegség agresszívabb képét mutatja, de a tartósan indolens betegség mellett a túlélés akár 20 év is lehet. A beteg kb. harmada sohasem igényel kezelést, és tekintettel arra, hogy a CLL az időskor betegsége, a halálozás 20-30%-a nem a CLL-lel függ össze. Az átlagos túlélés kb. 10 év, de ez az adat a jelentős túlélési előnyt nem biztosító kezelések idejéből származik. A jelenleg alkalmazott kezelések mellett hosszabb megfigyelésből származó epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre.

A nagy eltérést mutató kórlefolyás miatt a prognosztikai faktorok kiemelt jelentőségűek. Egyes prognosztikai faktorok prediktív értékkel is bírnak; előre jelzik az egyes kezelésekre adott várható választ vagy annak hiányát. Ennek megfelelően, új kezelési modalitások megjelenésével a már ismert prognosztikai markerek szerepe átértékelődhet.

A számtalan prognosztikai faktor vizsgálata prediktív értékük függvényében kötelező vagy javasolt.

Az IGHV mutációs státusza és az IGHV sztereotípiák

A leukaemia sejtek immunglobulin variábilis nehéz lánc (IGHV) génjei lehetnek szomatikusan mutáltak vagy nem mutáltak. Nem mutált az IGHV gén, ha a legközelebbi csíravonal génnel 98% vagy több szekvenciahomológiát mutat. A nem mutált IGHV gént hordozó leukaemiás sejtekkel rendelkező betegek túlélése rövidebb azokénál, akiknek IGHV génjük mutált. Betegségük gyorsabban progrediál, hamarabb kiújul és egyéb rossz prognosztikai tényezők társulása is gyakoribb. Azok a CLL-es betegek, akik mutált IGHV génnel rendelkeznek, különösen, ha citogenetikájuk kedvező vagy terápia után észlelt nincs mérhető minimális reziduális betegségük (MRD), kiváló eredményt mutatnak a fludarabinnal, ciklofoszfamiddal és rituximabbal végzett kemoterápia után. Az IGHV mutációs státuszának vizsgálata jelenleg kötelező az aktuális iwCLL 2018 ajánlás szerint. A vizsgálatot elég egyszer elvégezni, mert egyéb genetikai eltérésektől eltérően, az IGHV mutációs státusza nem változik a betegség lefolyása során [5,8].

A "sztereotipizált" B-sejt receptor immunglobulinok felismerése az antigén szelekció szerepét támasztja alá. Az IGHV 3. hypervariábilis régió (complementarity-determining region 3, CDR3) megosztott szekvencia motívumai alapján a betegek körülbelül egyharmada tartozik a sztereotipizált csoportba. Úgy tűnik, hogy ezen alcsoportok némelyike hasonló prognózist is mutat. Például az IGHV3-21 génhasználattal jellemezhető subset #2 (2-es sztereotípiá alcsoport) prognózisa az IGHV mutációs státuszától függetlenül kedvezőtlen. Az IGHV és IGLV génhasználata befolyásolja a BCR aktivitását, ezáltal pedig a transzláció mértékét, ami végső soron gyorsabb progressziót eredményez. Az IGHV sztereotípusok értékelése ma még nem része a CLL-ben végzett rutin prognosztikai felmérésnek [9,10].

Genetikai tényezők

A genetikai eltéréseket tradicionálisan fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) vizsgáljuk, de a molekuláris genetikai és klasszikus citogenetikai vizsgálatok is egyre nagyobb szerepet kapnak.

A FISH perifériás lymphocyttákkal végezhető, segítségével az összes CLL eset 80 %-ban citogenetikai eltérés azonosítható. A leggyakoribb deléciók a 13-as kromoszóma hosszú karját érintik. További gyakori kromoszóma rendellenességek a 12-es kromoszóma triszómiája, a 11-es kromoszóma hosszú karjának és a 17-es kromoszóma rövid karjának deléciója. Egyéb rossz prognózist jelentő genetikai eltérések hiányában a 13q deléció és 12-es triszómia jobb prognózist jelent, mint a FISH negatív esetek. A 11q és 17p deléció viszont rosszabb prognózissal társul. Ezek közül legfontosabb prognosztikai és prediktív értéke a 17p deléciónak van. Intakt p53 mellett a sejtek kemoterápiával történő stresszelése a daganatos sejtek apoptózisát okozza, mely aberráns p53 mellett nem jön létre. A p53 fehérje defektusa miatt a CLL sejtek DNS javító mechanizmusa károsodik, illetve a sejtet érő stresszek, károsodások ellenére sem aktiválódik az apoptózis. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy a leukaemia részlegesen vagy teljesen kemorezisztens. Sőt, a DNS károsítást okozó kemoterápiás szerek a betegség progresszióját és rezisztenciát kiváltó további „driver” mutációk megjelenését eredményezhetik [11].

A molekuláris genetikai vizsgálatok közül itt kell megemlíteni a szintén kiemelt jelentőségű TP53 mutációt, mely a p53 fehérje hasonló defektusát eredményezi, ugyanazzal a következménnyel. A TP53 mutáció DNS szekvenálással mutatható ki. A BCR jelúton ható gyógyszerek, illetve az apoptózis direkt aktivátorai a p53 fehérje megkerülésével hatnak. Mivel ezek a szerek már elérhetők, így a p53 defektus vizsgálata minden kezelés elkezdése előtt kötelező. A p53 defektust hordozó betegek a fenti célzott kezelésekre hasonlóan jól reagálnak, mint a defektust nem hordozó társaik, azonban a hosszú távú progresszió mentes túlélésük továbbra is rosszabb [12].

Az egyéb genetikai eltérések – SF3B1, MYD88, POT1, NOTCH1, BIRC3, RPS15, XPO1, EGR2 – pathogenetikai szerepe, mint „driver” mutáció többnyire feltérképezett, de rutin vizsgálatuk egyelőre nem szükséges. A NOTCH1 pozitív betegek rituximab rezisztenciájára vannak adatok, de ez a prediktív szerepe további megerősítést igényel [13].

A stimulált metafázis kromoszómák vizsgálatával, azaz klasszikus kariotipizálással kimutatható komplex kariotípus (kromoszómális rendellenességek száma ≥ 5) rossz prognózist jelent. A stimulált metafázis kariotipizálás prognosztikai és prediktív értékének validálásához további prospektív kísérletekből származó adatra van szükség [14].

A $\beta 2$ -microglobulint független prognosztikai markernek tartják. Mennyisége a tumortömeggel és a vesefunkcióval mutat legszorosabb összefüggést.

A CD38 sejtfelszíni marker a betegség lefolyása során változhat, aktuális értéke jól korrelál a sejtprolifерáció mértékével. Nagyobb CD38 szintek gyakoribbak nem mutált IGHV esetén.

A ZAP-70 szintje jól korrelál az IGHV mutációs státuszával. Mivel a vizsgálat technikailag nehezen standardizálható, és ma már a mutációs státusz direkt vizsgálata ajánlott, így a ZAP-70 további használata nem javasolt.

A lymphocyta kettőződési idő kifejezi a leukaemiás sejtek osztódási gyakoriságát. Fél évnél rövidebb kettőződési idő progresszív betegség mellett szól.

További markerek a teljesség igénye nélkül: timidin-kináz, IL-8, CD49d, csontvelői infiltrációs mintázat (1. táblázat).

1. táblázat: Prediktív és prognosztikai markerek CLL-ben

A tele körök igent, az üresek nem-et jelentenek. A félig tele azt jelenti, hogy nem validált teljes mértékben. CIRS – Cumulative Illness Rating Scale, IGHV – Immunglobulin nehézlánc variabilis régió, β 2MG – Beta-2-microglobulin, ZAP-70 – Zeta-lánc asszociált protein kináz 70, TP53 – Tumor protein p53 gén, SF3B1 - Splicing Factor 3b Subunit 1, NOTCH1 – Notch receptor 1.

Tényezők	Prognosztikai jelentőség	Prediktív érték
Kor	●	●
CIRS	●	●
Stádium	●	●
β 2MG	●	○
CD49d	●	○
CD38	●	○
ZAP70	●	○
IGHV mutáció	●	●
17p deléció	●	●
11q deléció	●	○
12 triszómia	●	○
13q deléció	●	○
TP53 mutáció	●	●
SF3B1 mutáció	●	○
NOTCH1 mutáció	●	●

A mindennapi gyakorlatban a Rai vagy a Binet stádium segít a betegek kockázatának megítélésében. Ezt a legfontosabb prognosztikai biomarkerekkel kiegészítve vezették be a CLL nemzetközi prognosztikai indexet (CLL-IPI). Ez olyan súlyozott pontszámokból áll, ami a klinikai stádiumot, az életkort, az IGHV mutációs státuszt, a szérumb2-mikroglobulint és a del(17p) és/vagy a TP53 mutációkat veszi figyelembe (2. táblázat) [15–17]. Ennek segítségével jól elkülöníthető a CLL 4 különböző lefolyású alcsoportja (3. táblázat).

2. táblázat: CLL-IPI pontrendszer

Változó	Kedvezőtlen tényező	Koefficiens	Relatív kockázat	Súlyozás
TP53/ del(17p)	Mutált és/vagy deletált	1.442	4.2	4
IGHV mutációs státusz	Nem mutált	0.941	2.6	2
β2M	>3.5 mg/L	0.665	2.0	2
Klinikai stádium	Binet B, C vagy Rai III-IV	0.499	1.6	1
Kor	>65 év	0.555	1.7	1
Prognosztikai pontszám				0-10

3. táblázat: Rizikócsoportok a CLL-IPI alapján

Rizikó csoport	Pontszám	5 éves OS, %
Kis	0-1	93.2
Közepes	2-3	79.4
Nagy	4-6	63.6
Nagyon nagy	7-10	23.3

3.6. Klinikai stádiumok

A stádiumbeosztásnak két, széles körben elfogadott rendszere van, amelyet mind a betegellátásban, mind a klinikai vizsgálatokban használnak: Rai és Binet. Az eredeti Rai osztályozást módosították, hogy a prognosztikai csoportok számát 5-ről 3-ra csökkentsék. Így most mindkét besorolás három, különböző prognózisú alcsoportot tartalmaz. Mindkét stádium beosztás egyszerű, olcsó, könnyen és következetesen alkalmazható. Mindkettő kizárólag fizikális vizsgálatra és standard laboratóriumi tesztekre támaszkodik, és nem igényel képalkotó vizsgálatokat.

Módosított Rai stádium beosztás

Kis kockázatúak azok a betegek, akiknek leukaemiás sejtekből álló lymphocytosisuk van a vérben és/vagy a csontvelőben (korábban Rai 0 stádium).

Közepes kockázatúak azok a betegek, akiknél lymphocytosis mellett a bármely régióban nyirokcsomó megnagyobbodás, valamint splenomegalia és/vagy hepatomegalia észlelhető a nyirokcsomók státusztól függetlenül (korábban Rai 1 vagy 2 stádium).

Nagy kockázatúak azok a betegek, akiknek betegséggel összefüggő vérszegénységük (hemoglobin szint 100 g/l, korábban Rai 3 stádium) vagy thrombocytopeniájuk van (vérlemezkeszám $100 \times 10^9/L$, korábban Rai 4).

Binet stádium beosztás

A Binet stádiumbeosztás az érintett lymphoid területek számán alapul, amit az adott régióban ≥ 1 cm átmérőjű, megnagyobbított nyirokcsomók jelenléte, valamint anaemia vagy thrombocytopenia fennállása igazol.

Stádium A. Hgb ≥ 100 g/l és Thr $\geq 100 \times 10^9$ /l nem több, mint 2 régió érintettségével.

Stádium B. Hgb ≥ 100 g/l és Thr $\geq 100 \times 10^9$ /l 3 vagy több régió érintettségével.

Stádium C. Hgb < 100 g/l és/vagy Thr $< 100 \times 10^9$ /l

3.7. MRD – minimális reziduális betegség

Kezelés után az optimális végpontnak a komplett remisszió elérését tartjuk. A komplett remisszió azonban nem jelenti a leukaemia teljes eradikációját. A vérben és csontvelőben jelen lévő maradék betegséget különböző módszerekkel ki tudjuk mutatni. Az MRD találó megnevezése a mérhető reziduális betegség, de ez nem terjedt el. Prospektív vizsgálatok igazolták, hogy a kezelés után MRD negatív betegek hosszabb progresszió mentes túlélésre számíthatnak. Egyes kemoimmunoterápiával kapcsolatos klinikai tanulmányokban az MRD negatív parciális remisszió jobb prognózissal társult, mint a komplett remisszió MRD pozitivitással [18]. Mindezek miatt az MRD kezelés után fontos végpontként használható.

Az MRD által irányított kezelés a kidolgozás alatt álló terápiás stratégiák része [19].

A teszt érzékenysége, eredménye az alkalmazott technikától függ. Az MRD kimutatására legelterjedtebb módszer az áramlási citometria. A perifériás vér MRD negativitása esetén a csontvelő vizsgálata is javasolt, mely jobb korrelációt mutat a hosszú távú betegségmentes túléléssel.

3.8. A CLL kezelésének indikációi, teendők

A kezelés javallata

Általában a betegek jelentős része a diagnózis idején korai Rai/Binet stádiumban van, így kezelés nem szükséges. Számos randomizált vizsgálat eredménye igazolta, hogy a korai kezelés nem javítja a betegek túlélését. A kezelés indikációja jelenleg egyértelműen a Rai III-IV stádium vagy progresszív betegség. Megjegyzendő, hogy ezek a tapasztalatok a modern kezelések előtti időszakból származnak. A korai kezelések esetleges előnye jelenleg kutatás tárgya [20–22]. Ezért korai leukaemia ellenes beavatkozás még modern BCR inhibitorokkal vagy BCL2 antagonistákkal, illetve monoklonális antitest kombinációval is csak klinikai tanulmányban javasolt.

A kezelés indikációt az iwCLL frissített ajánlásai tartalmazzák, mely egy évtizede alapvetően nem változott, csak pontosítások történtek. Az aktív betegséget dokumentálni kell a kezelés megkezdése előtt.

Az alábbiak közül legalább egy kritériumnak kell teljesülnie.

1. Progresszív csontvelő elégtelenség fennállása az anaemia és/vagy thrombocytopenia jelentkezése vagy súlyosbodása alapján. A Hgb szint határértéke < 100 g/l, míg a thrombocyta számé $< 100 \times 10^9$ /l, melyeket általában kezelési

indikációnak elfogadjuk. Megjegyzendő azonban, hogy egyes betegek thrombocyta száma tartósan stabil maradhat $<100 \times 10^9/l$ érték esetén is, így ez nem jelenti automatikusan, hogy a beteget kezelni kell.

2. Masszív (pl. >6 cm-rel a bordaív alá érő) vagy progresszív vagy szimptomatikus splenomegalia.
3. Jelentősen megnagyobbodott (pl. >10 cm) nyirokcsomók vagy progresszív vagy szimptomatikus lymphadenomegalia.
4. Progresszív lymphocytosis a lymphocyta szám 2 hónap alatt $\geq 50\%$ -os emelkedésével vagy <6 hónap lymphocyta kettőződési idővel. A lymphocyta kettőződési idő (lymphocyte doubling time - LDT) extrapolálással is számolható 2-3 hónapos periódusban 2 hetente vérvétet alapján. A $<30 \times 10^9/l$ kiindulási lymphocyta szám gyakran hosszabb megfigyelést igényel az LDT kiszámításakor. Egyéb lymphocytosist okozó faktorok (infekció, szteroid szedés) kizárása szükséges.
5. Szteroidra nem kellőképpen reagáló autoimmun szövődmények – beleértve az anémiát és thrombocytopeniát – megjelenése.
6. Szimptomás vagy diszfunkciót okozó extranodális érintettség megjelenése (pl. bőr, vese, tüdő, gerinc).
7. Betegséghez köthető panaszok, B-tünetek.

A hypogammaglobulinémia vagy monoklonális vagy poliklonális paraproteinek megjelenése önmagában nem indokolja a kezelés elkezdését. Ugyanakkor ezeknek a paramétereknek a követése ajánlott a kezelés folyamán. Megemlítendő, hogy a CLL néha jelentős fehérvérsejtszám emelkedéssel járhat, ugyanakkor CLL-ben a leukostasis nagyon ritka, így az abszolút lymphocyta számot nem tartjuk kezelési indikációnak [5].

Másod- és többed vonalbeli kezelési indikációk

A betegség relapszusa nem jelenti azt, hogy a beteget ismételten kezelni kell, csak ha a betegség szimptomatikus (lásd az aktív betegség kritériumait). A lymphocyta szám emelkedése önmagában a progresszív betegség jelei nélkül nem indikációja a kezelésnek. A másod- és többed vonalbeli kezelések indikációja az elsővonalbeli kezelés kritériumaival egyező. Ha az előző kezeléssel az eredeti indikációt jelentő tünetek nem oldódtak meg, de a kezeléssel kapcsolatos toxicitás megszűnt, ésszerű a következő vonalbeli kezelés elindítása a formális progresszió megjelenése előtt. Úgyszintén, egyes újabb kezelések utáni progresszió ismerten gyors lefolyású lehet; ilyen körülmények között, ha a tumortömeg jelenléte jelentős, elfogadható, ha nem várunk arra, hogy a progresszió kimerítse formális kritériumokat.

Az alábbiakkal jellemezhető betegek általában nem reagálnak a második vonalbeli kemoimmunoterápiára: elsődleges rezisztencia az első vonalbeli kemoimmunoterápiára, 2-3 éven belüli progresszió fludarabin alapú kemoimmunoterápia esetén, 17p deléción/TP53 mutáció jelenléte a leukaemiás sejtekben. Ezeknek a betegeknek kemoterápia mentes kezelést vagy/és klinikai tanulmányban való részvételt kell felajánlani. Válogatott esetekben allogén őssejt transzplantáció mérlegelendő.

A kezelés előtt végzendő vizsgálatok

A legnagyobb tapintható nyirokcsomók kétdimenziós átmérőit kell rögzíteni az alábbi régiókban: nyaki, hónalji és inguinális. Rögzíteni kell a máj és a lép megfelelő bordaív alatti, tapintással meghatározott méreteit is. A CLL ezen megnyilvánulásainak bármelyikét, különösen a hepatomegáliát, számos egyéb betegség is okozhatja. A beteg kezelési rizikóját és a megfelelő kezelés kiválasztását szolgálja az általános állapot felmérése (pl. ECOG). Teljes és kvalitatív vérkép, beleértve a lymphocyták százalékos és abszolút számát, amennyiben jelen vannak, a prolymphocyták arányának rögzítése szintén kívánatos.

A csontvelő biopszia segíthet a cytopeniák okának (pl. a csontvelő-toxicitás, a betegség progressziója) tisztázásában.

Szérum kémia a betegség és a beteg állapotáról ad felvilágosítást (kreatinin, bilirubin, laktát dehidrogenáz, haptoglobin, transzaminázok, alkalikus foszfatáz, beta-2-mikroglobulin). A beteg immunstátuszáról tájékoztat a szérum immunglobulin szintek vizsgálata. Fontos kizárni a gyakran nem szembetűnő hemolysist is, melyre a direkt antiglobin teszt, Coombs teszt szolgál.

A kezelés előtti felmérés része az egyéb rejtett betegségek kizárása mellkasröntgennel, vírus szerológiai tesztekkel. Különös figyelmet kell fordítani a HIV fertőzött betegekre, mivel a legtöbb antileukaemia terápia potenciális immunszuppressziót okoz, illetve fennáll az antiretrovirális terápia additív myelotoxicitásának lehetősége. A citomegalovírus (CMV) fertőzés potenciális reaktiválódásával járó terápiák (pl. alemtuzumab, idelalizib vagy allogén őssejt-transzplantáció) elindításakor megfelelő stratégiát kell választani az aktív CMV-betegség monitorozására és kezelésére (pl. ganciklovir, valganciclovir). A pozitív CMV szerológia nem kontraindikációja a CLL kezelésének. Általánosan elfogadott ajánlás a CMV monitorozása, és még klinikai tünetek hiányában is vírusellenes terápiát kell indítani, ha a vérben polimeráz láncreakcióval (PCR) kimutatható a CMV szint emelkedése. Ezen túlmenően az antivirális terápia ajánlott olyan betegeknél, akiknek egyértelmű aktív CMV fertőzésre utaló klinikai tünetei vannak. A kezelés megkezdése előtt a betegek hepatitis B vírus (HBV) vagy hepatitis C vírus (HCV) szerológiai státuszát ellenőrizni kell, mivel immunszuppresszív vagy myeloszuppresszív gyógyszerekkel - beleértve az anti-CD20 antitesteket - végzett kezelést követően a HBV és HCV reaktiválódhat. A pozitív HBsAg és/vagy anti-HBc és/vagy a szérum alacsony HBV titere által definiált krónikus HBV hordozóknak profilaktikus antivirális kezelésben kell részesülniük az immunszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés idején. A magas HBV vagy HCV titerrel rendelkező betegeknél megfontolandó az antivirális terápia az antileukaemiás kezelés megkezdése előtt.

A leukaemiás sejtek citogenetikai vizsgálata (pl. metafázis kromoszóma vizsgálat, FISH) elsősorban a 17p deléción és a TP53 gén mutációinak vizsgálata minden új kezelés elindítása előtt javasolt. Az új generációs szekvenálással végzett vizsgálat esetében ajánlott a Sanger szekvenálásnál megszokott, ~10%-os hatérték használata.

Csak klinikai tanulmányokban vagy speciális körülmények között javasolt és szükséges vizsgálatok

CT felvételek készítése általában nem szükséges. Azok a nyirokcsomók, melyeket kizárólag CT-vel észlelhetők, nem változtatják meg a Binet vagy Rai stádiumot. Kimutatták ugyanakkor, hogy azok a Rai 0 stádiumú betegek, akiknek hasi nyirokcsomó

megnagyobbodásuk van rosszabb prognózist mutatnak. Ez azonban további vizsgálatokat igényel mielőtt a CT rutin használatát javasolnánk, ugyanis CLL-ben a relapszusok és progressziók túlnyomó része fizikális vizsgálattal és vérkép segítségével észlelhető. A relapszus kezelési indikációját az esetek $\leq 1\%$ -ban alapozták képalkotó vizsgálatokra.

A klinikai tanulmányokban, ahol a kezelés célja a teljes válaszarány maximalizálása, nyak, mellkas, has és medence CT elvégzése javasolt.

A PET CT nem szolgál használható információval a CLL-es betegek rutin ellátása során. Ez alól csak a gyanított, vagy igazolt Richter transzformáció kivétel. Hasonlóképpen az MRI sem nyújt több információt a CT vizsgálattól a CLL ellátásában, ezért használata nem javasolt.

Néhány országban az ultrahang vizsgálatot használják a lymphadenomegalia és egyéb szervi megnagyobbodás kiterjedésének megállapítására. Habár az ultrahang nagyon hasznos lehet a döntéshozatalban egyes betegek esetében, a módszer jelentősen vizsgálófüggő.

A nyirokcsomó biopszia végzése nem elvárt, csak az kezeléshez társuló tudományos vizsgálatokban végzik el, illetve akkor, ha a diagnózis felállítását segíti. Nyirokcsomó vagy egyéb szöveti biopszia az agresszív lymphomába történő transzformáció igazolására szolgál. A PET/CT hasznos lehet a biopsziára legalkalmasabb, transzformációra gyanús nyirokcsomó kiválasztásában [5,15].

3.9. A CLL kezelése

A betegség mai ismereteink szerint, a jelenlegi standard gyógyszerekkel nem gyógyítható, így kezelése során remissziók és relapszusok váltják egymást. Ki kell hangsúlyozni, hogy a betegek kb. 30%-a soha nem igényel kezelést, így az ajánlásokban meghatározott kezelési indikációk betartása fokozott jelentőségű.

A CLL-ben szenvedő betegek kezelése egyre inkább egyénre szabottá válik, mivel nincs egyetlen kizárólagosnak tekinthető terápiás protokoll sem első vonalban és a relapszusok kezelésére sem. A CLL kezelésével kapcsolatos ismeretek az új gyógyszerek és az új gyógyszer kombinációk nagy száma miatt gyorsan bővülnek. Tartós érvényű ajánlások nehezen adhatók, ugyanakkor a rendelkezésre álló 3. fázisú klinikai vizsgálatok eredményei nem megkerülhetők. A nemzetközi ajánlásokat a gyógyszerek országonkénti különböző elérhetősége jelentősen módosítja.

3.9.1. A legfontosabb alkalmazott gyógyszerek

Az 1960-as évek óta évtizedekig a klorambucil volt a CLL elfogadott kezelése, melyet esetleg szteroiddal egészítettek ki. A kezelésre adott válaszarány 30-50% közötti volt, alacsony – 5%-os – komplett remisszió mellett. Megjegyzendő, hogy a kezelési indikáció felállítása és a válasz értékelése a maitól különbözött. A 80-es évek vége óta ismeretesek javuló eredmények a fludarabinnal majd a 90-es évektől fludarabin és ciklofoszfamid (FC) kombinációval [23–25]. A teljes válaszarány ezekkel a kezelésekkal folyamatosan emelkedett (50-80%, majd 75-90%), és a komplett remisszió aránya is nőtt (20-30%, 35%). Ugyanakkor ezen szerek egyike sem tekinthető standard kezelésnek a 2010-es évektől [26]. Az anti-CD20 monoklonális antitest rituximab potenciális hasznáról a CLL kezelésében már 1999-ben is születtek közlemények

[27–29]. A rituximab kombinációban történő alkalmazása az indolens non-Hodgkin lymphomák terápiájában merült fel először [30,31]. Az anti-CD20 monoklonális antitestek a CLL-ben alkalmazott más hatásfokú kezelések fontos partnerei a mai napig. Három monoklonális antitestet hagytak jóvá a CLL kezelésében, az obinutuzumabot, az ofatumumabot és a rituximabot. Az obinutuzumab egy glikogenerált II-es típusú anti-CD20 antitest, míg az ofatumumab és a rituximab I. típusú antitest [32,33].

A Bruton tirozin-kináz a B-sejt-receptor és a citokin-receptor útvonalak alapvető eleme. A B-sejt receptor aktiválása a sejtek több esszenciális funkcióját aktiválja (sejtproliferáció, apoptózis gátlás, „homing” receptorok expressziója). Az ibrutinib CLL-ben betöltött potenciális szerepéről az első közlemény 2011-ben jelent meg, kiemelve, hogy irreverzibilisen gátolja a Bruton tirozin-kinázt, ami a rosszindulatú B-sejtek túlélésének és proliferációjának csökkenését eredményezi [34]. Mellékhatásai közül a hypertonia, a pitvarfibrillatio és a thrombocytopathiás vérékenység emelhető ki. Az újabb generációs BTKi, az akalabrutinib szintén jóváhagyott kezelés CLL-ben, valamivel kedvezőbb mellékhatásprofillal [35].

Az idelalizib a foszfatidilinozitol 3-kináz δ izoformáját (PI3K δ) gátolja, ez a fehérje fokozottan expresszálódik a rosszindulatú B-sejtekben. A gátlás a malignus tumorsejtek apoptózisához vezet. Ezenkívül az idelalizib számos jelátviteli utat gátol, beleértve a B-sejt receptorokat és a CXC kemokin receptorokat (CXCR4 és CXCR5). Az idelalizibbel kapcsolatos klinikai vizsgálatok szintén a 2010-es évek elején kezdődtek, a CLL terápiájára 2014 óta használható [36,37]. A duvelizib, egy újabb PI3K inhibitor, ami a PI3K δ és PI3K γ kettős gátlását eredményezi. A δ izoform gátlása rosszindulatú daganatos sejtek apoptózist váltja ki, míg a γ izoform gátlása a tumor mikrokörnyezetében található támogató sejtek differenciálódását és migrációját csökkenti [38].

A BCL2 fehérje a CLL-ben fokozottan expresszálódik, és az apoptózis gátlásával a leukaemiás B-sejtek túlélését eredményezi. A venetoclax közvetlenül gátolja a BCL2-t, aktiválva a proapoptotikus fehérjét és helyreállítva az apoptózist. Az FDA először 17p deléciós CLL betegek kezelésére fogadta el 2016-ban, de indikációs területe azóta gyorsan bővül [39,40].

3.9.2. Első vonalbeli kezelések

A fludarabin és ciklofoszfamid rituximabbal történő kiegészítése kedvezőbb progresszió mentes túlélést eredményezett és az általános túlélést is javította. Az FCR300 vizsgálatban 95%-os válaszarányt (ORR), 72%-os teljes válaszarányt (CR) és 6,4 éves átlagos progresszió mentes túlélést (PFS) észleltek. Ezek alapján az FCR lett a fiatal, fitt betegek standard kezelési protokollja [41]. Az eredményt más tanulmányok is megerősítették [42,43]. Az FCR300 vizsgálat hosszú távú eredményei azt mutatták, hogy azoknak az FCR kezelésben részesülő betegeknek a fele, akik mutált IGHV-val rendelkeztek és a kezelés végén minimális reziduális betegségre negatívak voltak korábban nem tapasztalt kiváló eredményt értek el, a 12.8 évnél megfigyelt PFS 79,8% volt. Az összes beteget tekintve 12,8 évnél a PFS aránya 53%, illetve 8% volt a mutált és a nem mutált IGHV-jú betegek között [44]. Ezen adatok alapján továbbra is az FCR tartható a legjobb választásnak a fiatal, fitt, IGHV mutált, 17p aberráció nélküli betegek számára.

Az FCR terápiát nem tolerálják jól a 65 év feletti betegek vagy a társbetegségben szenvedők, főleg olyan mellékhatások gyakoribb előfordulása miatt, mint a hosszan tartó myeloszuppresszió és a fertőzések. Idősebb betegeknél jobb tolerálhatóságot és hasonló hatékonyságot igazoltak a bendamustin és rituximab kezeléssel. A CLL10, 3. fázisú, randomizált vizsgálat összehasonlította az első vonalbeli FCR-t a BR-rel szemben. A 17p deléciós betegeket kizárták a tanulmányból. Az eredmények azt mutatták, hogy az FCR hatékonyabb volt a BR-nél (PFS 55,2 hónap vs. 41,7 hónap), de a 65 évnél idősebb betegeknél fokozódott a cytopenia és a fertőzés gyakorisága az FCR karban. A post hoc alcsoport elemzés nem mutatott különbséget a PFS-ben az FCR és a BR között a 65 évnél idősebb betegek körében. Ezért a BR ebben a betegcsoportban előnyösebbnek tartható [45,46].

A 65 évnél idősebb, 17p deléciónélküli betegek kezelésére az ibrutinib és a klorambucil hatékonyságát első vonalban a RESONATE 2 vizsgálatban hasonlították össze. Ez a 3. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat bebizonyította, hogy az ibrutinib hatékonyabb, mint a klorambucil, valamint kedvezőbb toxicitási profillal rendelkezik [47]. Az ibrutinib ezzel a vizsgálattal felkerült az első vonalbeli választási lehetőségek közé. A 65 év feletti, illetve nagy dózisú kemoterápiára nem alkalmas fiatalabb betegek kezelésére azonban egyéb terápiás lehetőségek is nyíltak.

Az FCR és a BR alapvetően nagy dózisú kemoterápiának tartható, bár különböző tervezett dózismódosításokkal idősebb, és társbetegségekkel rendelkező betegekben is használatosak voltak. A toxicitás jelentős kockázata miatt az ezekkel végzett nagy klinikai vizsgálatok kizárták azokat az elesett betegeket, akiknek többféle társbetegsége volt. Ezen betegek esetében a betegséggel összefüggő tünetek kezelése és az életminőség fenntartása előtérbe kerül a kezelési célok között. A klorambucil monoklonális antitestekkel kombinálva előnyös ezekben a helyzetekben. Az első kombinációs tanulmányokat rituximabbal végezték, az ORR 82- 84%, a medián PFS 24-35 hónap volt [48,49]. Ezt követően az ofatumumabot és az obinutuzumabot klorambucillal kombinálva végeztek vizsgálatokat, az ORR 82% és 78%, a PFS 23 hónap és 29 hónap volt. A CLL11 tanulmányban az obinutuzumab PFS tekintetében felülmúlta a rituximabot (28.9 hónap vs. 15.7 hónap), a teljes túlélésben 60 hónapos megfigyelés után mutatkozott szignifikáns különbség, a median OS-t csak a rituximab karban érték el, ami 73,1 hónap volt. Ezen kombinációk mindegyike használható az elesett általános állapotú CLL-es betegek kezelésére [50,51].

A CLL14 vizsgálatban olyan nem fit betegek vesznek részt, akiknek a CIRS pontszáma >6 és/vagy a kreatinin clearance <70 ml/min. A közelmúltban ismertetett 2 éves eredmények alapján az obinutuzumab, venetoclax kombináció kedvezőbb progresszió mentes túlélést biztosít, mint a klorambucillal kombinált obinutuzumab. A progresszió nélküli medián túlélést még nem érték el a venetoclax, obinutuzumab csoportban a klorambucil, obinutuzumab csoportban látható 35.6 hónappal szemben [52–54].

3.9.3. Relabáló/refrakter CLL-es betegek kezelése:

Szinte minden korábban már kezelt CLL-es beteg visszaesik valamikor, de ez nem jelenti azonnal a kezelés indikációját. A relapszusok kezelésekor a korábban már említett iwCLL ajánlásokat érdemes követni. A megfelelő terápia kiválasztásában a korábbi terápiák

sikerességét és tolerálhatóságát, a remisszió idejét, a megismételt prognosztikai vizsgálatok eredményeit, a beteg jellemzőit és általános állapotát vesszük figyelembe.

A kemoimmunoterápia egyre kevesebb szerepet kap a relapszusok kezelésében. Semmiképpen nem javasolt, ha a beteg kemoimmunoterápia után korán, 24-36 hónapon belül esett vissza, mert általában ez agresszív betegséggel, és standard kemoimmunoterápiák mellett rövid teljes túléléssel társul. Késői relapszusok kezelésére ott alkalmazzák, ahol a modern szerek elérhetősége limitált.

A 2. fázisú, nyílt RESONATE-17 multicentrikus vizsgálat az ibrutinib hatékonyságát értékelte relabáló/refrakter körülmények között. A vizsgálatba 144 beteget vontak be, akik mindegyikénél 17p delécio volt észlelhető, mindannyian ibrutinibet kaptak a betegség progressziójáig, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitást nem észleltek. Az átlagos 11,5 hónap megfigyelés után a betegek 64%-a reagált; a medián 27,7 hónapos utánkövetés során pedig 83%. A PFS aránya 63%, az OS aránya pedig 75% volt a 24. hónapban, ami ebben a nagy kockázatú csoportban kiváló eredmény a kemoimmunoterápiával észlelhető 1 évnél rövidebb medián PFS-hez képest [55]. A RESONATE, randomizált, 3. fázisú vizsgálatban az ibrutinibet és az ofatumumabot hasonlították össze relabáló CLL-ben, 195 beteget vontak be az ibrutinib karba, és 56 betegnél volt 17p delécio kimutatható. Az ORR az ibrutinib és az ofatumumab karokban 90%, illetve 25% volt. A medián PFS 44.1 hónap volt az ibrutinib karban az ofatumumab karban számított 8.1 hónaphoz képest. Az ibrutinib előnye az összes alcsoportban megfigyelhető volt, beleértve a nem mutált IGHV-t, a 17p deléciót és a 11q deléciót is [56–58]. A vizsgálat kontroll karjaként választott ofatumumab a klinikai tanulmánnyal igazolt kevés standard másodvonalbeli kezelés egyike volt. Megjegyzendő, hogy a komparatornál jobb másodvonalbeli kezelések is ismertek voltak, de ez nem von le az ibrutinibbel elért eredmények értékéből.

Az idelalizibet rituximabbal kombinálva hasonlították össze a rituximab monoterápiával. Ez a tanulmány jelentősen jobb válaszarányt mutatott az idelalizib karban. Az ORR 81% és 13%, az OS 92% és 80%, a 24 hétnél mért PFS 93% és 46% volt az idelalizib és a placebo karon, ez utóbbi 5.5 hónap medián PFS-t jelent [37]. Az idelalizib plusz rituximab karban a hatékonyság nem különbözött szignifikánsan különböző prognosztikai csoportokban, beleértve a 17p delécio, TP53 mutáció és 11q delécio miatt rossz prognózisú betegeket is. Az idelalizib hatékonyságát a jelentős toxicitás árnyékolja be, különösen az életet is veszélyeztető colitis, a tüdőgyulladás és a hepatitis. Az idelalizibet azoknak a relabáló betegeknek ajánljuk, akik nem tolerálják az ibrutinibet és a venetoclaxot, illetve azokra rezisztensek.

A 3. fázisú DUO vizsgálatban összehasonlították a duvelizibet az ofatumumabbal. A tanulmány szignifikáns PFS előnyt mutat a duvelizib karban (13,3 és 9,9 hónap), beleértve azokat a betegeket is, akiknél 17p delécio és/vagy TP53 mutáció volt kimutatható. Ez alapján az FDA jóváhagyta a duvelizibet minden relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő beteg számára, akik legalább 2 korábbi terápiát kaptak [38].

A venetoclax monoterápia a nyirokcsomókban és a lépben a CLL tumortömeg gyors csökkenését váltja ki. A mért ORR 77%, és a komplett remisszió 30% előrehaladott betegségben szenvedő, többszörösen relabáló betegekben. A fő mellékhatások a neutropenia és a tumor lysis szindróma voltak, ami a dózis folyamatos emelésével és a tumor lysis rizikó megfelelő meghatározásával nagyrészt kiküszöbölhető [39]. A venetoclax egy másik tanulmányban 79,4-es ORR-t mutatott 12,1 hónapos átlagos követés során relabáló/refrakter

CLL-ben szenvedő betegeknél, akiknek 17p deléciója volt. Ez a vizsgálat a venetoclax monoterápia jóváhagyását eredményezte azoknál a betegeknél, akiknek relabáló/refrakter CLL-je van 17p delécióval [40].

A közelmúltban lezárt, 3. fázisú MURANO-vizsgálat relabáló/refrakter CLL-ben szenvedő betegek venetoclax, rituximab és a bendamustin, rituximab kombinációját hasonlította össze. A PFS 53.6 hónap volt a venetoclax és rituximab kombinációs karban a bendamustin és rituximab kar 17 hónapjához képest [59].

A választási lehetőségek között nemzetközi és nemzeti ajánlások segítenek eligazodni. Ezek közül logikus felépítése és a statisztikai eredmények adekvát használata miatt kiemelkedik a német CLL munkacsoport, a GCLLSG ajánlása. Elveik szerint, ha egy tanulmányban a progresszió mentes túlélés jobbnak mutatkozik egy standard kezeléssel szemben, akkor az új szer vagy protokoll felkerül a választható kezelési lehetőségek listájára. A korábbi standard protokollok azonban csak akkor kerülnek ki az ajánlásból, ha egy másik kezeléssel a teljes túlélés mutatkozik jobbnak, hiszen innentől fogva nem etikus azt alkalmazni.

Ennek értelmében a kemoimmunoterápia továbbra is standard első vonalbeli kezelésnek tartható CLL-ben, a célzott kezelések előretörése ellenére. A relabáló/refrakter CLL-es betegek kezelésére viszont a kemoimmunoterápia ma már nem ajánlott.

4. Célkitűzések

- A hazai napi klinikai gyakorlatban alkalmazott kemoimmunoterápiával kapcsolatos országos adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Célunk volt a krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegek rituximabbal kombinált kemoterápiára vonatkozó országos „real life” adatgyűjtés. Az adatgyűjtés az általános válaszarány meghatározására vonatkozott. Célunk volt továbbá az életkor, CIRS pontszám, illetve kromoszóma mutációk (17p, ill. 11q deléciók) szerinti alcsoportokban mért ORR-ek meghatározása. A vizsgálat során a nemkívánatos események gyakoriságát is összevetettük ismert nemzetközi adatokkal.
- Az országos vizsgálat keretében másodlagos cél volt annak a felmérése, hogy a kezelés előtt ajánlott genetikai vizsgálatok milyen gyakorisággal történnek meg.
- A klinikánkon FCR protokoll szerint kezelt betegek adatainak feldolgozásával fő célunk az volt, hogy meghatározzuk a tartós cytopeniák gyakoriságát a dózisok és a fitness függvényében. A célzott kezelések térnyerésével az FCR protokoll használata a valóban fitt betegekre korlátozódik. A reális toxicitási adatok megismerése érdekében az FCR protokoll szerint kezelt betegekben kialakult hosszútávú cytopeniák gyakoriságát kívántuk összevetni a célzott terápiás lehetőségek előtti és az alatti időszakban.
- Másodlagos cél volt remissziós ráta és a következő kezelésig eltelt idő meghatározása.

5. Betegek és módszerek

5.1. A rituximabbal kiegészített elsővonalas kemoterápiában részesülő krónikus lymphoid leukaemiás betegek körében készült tanulmány

Ez a tanulmány egy nyílt, nem randomizált, egykarú, országos, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt, melyben olyan korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemiában szenvedő betegek vehettek részt, akiknél rituximabbal kiegészített standard kemoterápiát kezdtek. A vizsgálatba történő bevonás az első ciklust követően történt.

A vizsgálati terv szerint a vizsgálatba a 9 hazai vizsgálati centrumból legfeljebb 200 beteg bevonását terveztük. A vizsgálat a későbbiekben hat további centrummal bővült, a tervezett betegszám pedig 150-re módosult. A betegeket a mindennapi gyakorlatnak megfelelően a helyi protokollok szerint kezelték. Új terápiás lehetőségek és diagnosztikus beavatkozások nem szerepeltek a tanulmányban. Az adatgyűjtés 2014. áprilisától 2016. decemberéig tartott.

A vizsgálat során a betegek követése a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően történt. Az adatgyűjtést a klinikai vizsgálatoknak megfelelő internetes felületen minden beteg egyéni adatlapjában végeztük. A betegek adatai anonimizált formában kerültek be az adatbázisba. Az adatok feltöltését az adott centrumok kezelőorvosai végezték.

A bevonás után minden kezelési ciklus alkalmával, majd a kezelés befejezése után 2 hónappal gyűjtöttünk adatokat. Az adatgyűjtés rögzítésre került paraméterek a 4. táblázatban láthatók.

Mindegyik viziten (1-5. vizit, valamint a záróvizit) rögzítésre kerültek a rituximab terápia, valamint a kísérő kemoterápia adatai (választott kemoterápiás szer(ek) és adagolásuk) továbbá a nemkívánatos események.

Az utolsó ciklust követő két hónapon belül került rögzítésre az indukciós kezelésre adott terápiás válasz, melyet a kezelőorvos a hatályos szakmai irányelvek és intézeti protokollokkal összhangban rutin diagnosztikai módszerekkel állapított meg (4. táblázat).

4. táblázat: A rituximabbal kombinált kemoterápiás tanulmányban a protokoll szerint végzendő vizsgálatok

A vizsgálat felépítése			
Adatgyűjtés	1. vizit	2-5. vizit	záróvizit
Beleegyező nyilatkozat aláírása	X	-	-
Diagnózis megerősítése	X	-	-
Beválasztási/kizárási kritériumok	X	-	-
Kórtörténet és demográfiai adatok (nem, születési dátum), Binet stádium	X	-	-
Kromoszóma deléciók (17p, ill. 11q)	X	X	-
Rituximabbal kiegészített kemoterápiás kezelés (dózis, adagolás/adagolási gyakoriság)	X	X	X
Súlyos és nem súlyos nemkívánatos események	-	X	X
Testmagasság és testtömeg	X	X	-
CIRS pontszám	X	-	X
Vitális paraméterek	X	X	X
Terápiás válasz értékelése	X	-	X ^a

^a: az utolsó rituximab ciklust követő 2 hónapon belül

Az elsődlegesen vizsgált végpont a betegek körében mért ORR volt.

A vizsgálat másodlagos változói az életkor, CIRS pontszám, illetve kromoszóma mutációk (17p, ill. 11q deléciók) szerinti alcsoportokban mért ORR-ek voltak, ez az alcsoportelemzés az alacsony betegszámú alcsoportok torzító hatása miatt végül nem került publikálásra.

A gyógyszerbiztonságossági elemzés során mindazon betegek adatai kiértékelésre kerültek, akik a vizsgálat során legalább egy dózis rituximabot kaptak.

Az elemzés során a vizsgálatban jelentett nem súlyos, ill. súlyos nemkívánatos események kerültek kiértékelésre gyakoriság, intenzitás, rituximabbal való összefüggés szerint. A vizsgálat során észlelt valamennyi nemkívánatos eseményt rögzíteni kellett.

Minden nemkívánatos eseményt, függetlenül annak mértékétől, súlyosságától vagy attól, hogy a rituximab kezeléssel összefüggött-e vagy sem, az orvosi terminológiának megfelelően kellett feltüntetni mind a forrásdokumentációban, mind a vizsgálati adatlapon.

A nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos információk gyűjtése a beteg-beleegyező nyilatkozat aláírásakor kezdődött és a vizsgálat befejezésével zárult. A vizsgálat lezárását követően a vizsgáló tudomására jutott súlyos nemkívánatos eseményeket és kiemelt fontosságú nemkívánatos eseményeket is jelenteni kellett, függetlenül attól, hogy a vizsgáló megítélése szerint a kezeléssel összefüggött-e vagy sem.

Adott nemkívánatos esemény súlyosnak minősült, amennyiben az fatális volt, a beteg életet veszélyeztette, a beteg kórházi felvételét, illetve az aktuális kórházi tartózkodás meghosszabbította, tartós vagy súlyos fogyatékoságot okozott, veleszületett rendellenességet születési hibát okozott, orvosiilag jelentős beavatkozást tett szükségessé.

A kiemelt fontosságú nemkívánatos események a következők voltak:

- Fertőző ágens feltételezett továbbítása a vizsgálati szerrel abban az esetben, ha a klinikai tünetek és/vagy a laboratóriumi eredmények fertőzésre utalnak, és feltételezhető a vizsgálati szer kontaminációja
- Infúzió során fellépő reakciók: a beadást követő 24 órán belül jelentkező tünetek (jellemzően ízületi fájdalmak, bronchospasmus, hidegrázás, köhögés, szédülés, fejfájás, magas vérnyomás, izomfájdalmak, émelygés, kiütések, láz stb.).
- Gyógyszer indukálta májkárosodás
- Posterior reverzibilis encefalopathia szindróma (PRES), ill. posterior reverzibilis leukoencefalopathia szindróma (RPLS).
- Progresszív multifokális leukoencefalopathia (PML)
- Bármilyen újonnan felismert malignus megbetegedés

A vizsgálat során a betegek követése a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelően, az alapbetegség progressziójának megállapítása az iwCLL2008 kritériumok szerint történt.

Az elektronikus adatlapokban a forrásdokumentumok (kórlapok, leletek) alapján rögzített adatok megfelelőségét rendszeres monitorozással biztosítottuk. Az adatkezelés a Helsinki Nyilatkozat etikai irányelveinek megfelelően történt.

5.2. Az FCR kombinációval végzett tanulmány

2012. január és 2016. január között 120 CLL-es beteget kezeltünk FCR protokoll szerint, akiknek adatait retrospektív módon, az elektronikus klinikai adatbázist felhasználva gyűjtöttük össze. FCR kezelésre való alkalmasságuk megállapításához a kezelés elkezdésekor betöltött korukat, eGFR szintjüket és komorbiditásukat vettük figyelembe. A társbetegségek standardizálása érdekében a CIRS score-t használtuk. A CIRS értéket retrospektív módon a dokumentációban elérhető komorbiditási adatokból nyertük. Az FCR kezelésre vonatkozó mai ajánlások a tanulmány idején még nem teljes mértékben voltak ismertek, így a fitness megállapításakor a kezelőorvos az általa szignifikánsnak ítélt eltéréseket használta.

A kezelés eredményét a vérkép és fizikális vizsgálat alapján határoztuk meg. A komplett és parciális remisszió vagy stabil betegség és a progresszió megállapításánál a kezelőorvos véleménye volt a mérvadó. Mivel a válasz elvesztése nem volt mindig megfelelően dokumentálva, ezért a kezelést igénylő progressziót vettük figyelembe. A következő kezelésig eltelt idő retrospektív adatokból is pontosan meghatározható, egyben relevánsabb adat. A következő kezelésig eltelt időt Kaplan-Meier görbén szemléltettük.

Összehasonlításképpen egy másik kisebb, 14 betegből álló kohortotadtunk a vizsgálatához, akiket 2016 februárja és 2019 januárja között kezeltünk, amikor az ibrutinib kiszélesedő javallatokkal elérhetővé vált (TP53 aberráció minden kezelési vonalon, második vonal korlátozás nélkül és az utóbbi időben az első vonal az IGHV nem mutált betegeknél).

A cytopeniát tartósnak ítéltük, ha az 2 hónapon túl is fennállt. Csak a terápia befejezése után meglévő, és a kemoterápiának tulajdonítható 3 vagy 4 súlyosságú cytopeniákat vettük figyelembe (1 G/l alatti neutrophil szám, 80 g/l alatti hemoglobin szint és 50 G/l alatti thrombocyta szám). A kezelési ciklusok között jelentkező és terápia késleltetését okozó szövődményekről az átlagos ciklushossz tájékoztatót, melyet hónapokban rögzítettünk.

Az FCR kezelést eredetileg iv. alkalmazták 3 napig adagolva 28 napos ciklusokban. Hazánkban az orális fludarabinra adaptált változata terjedt el a megfelelő ekvivalens dózissal (5. táblázat).

5. táblázat: Fitt betegek teljes dózisú FCR kezelése. A táblázat az eredeti iv. alkalmazást és az általunk alkalmazott orális protokollokat ismerteti.

FCR iv	Fludarabin iv: 25 mg/m ² 3 napon át Ciklofoszfamid iv: 250 mg/m ² 3 napon át Rituximab: 375 mg/m ² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m ² a 2-6. ciklusokban
FCR orális 3 nap	Fludarabin po: 40 mg/m ² 3 napon át Ciklofoszfamid po: 250 mg/m ² 3 napon át Rituximab: 375 mg/m ² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m ² a 2-6. ciklusokban
FCR orális 5 nap	Fludarabin po: 25 mg/m ² 5 napon át Ciklofoszfamid po: 150 mg/m ² 5 napon át Rituximab: 375 mg/m ² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m ² a 2-6. ciklusokban

A teljes dózisú FCR kezelésre alkalmatlan betegek kezelésére többféle redukált dózisú FCR ismeretes (6. táblázat). Ha a beteg kreatinin clearance 70 ml/min alatti, a fludarabin dózisát ajánlott legalább 50%-kal csökkenteni.

6. táblázat: Az általunk használt redukált FCR protokollok

FCR 3 nap	Fludarabin po: 25 mg/m ² 3 napon át Ciklofoszfamid po: 150 mg/m ² 3 napon át Rituximab: 375 mg/m ² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m ² a 2-6. ciklusokban
FCR 4 nap	Fludarabin po: 25 mg/m ² 4 napon át Ciklofoszfamid po: 120 mg/m ² 4 napon át Rituximab: 375 mg/m ² az 1. ciklusban, majd 500 mg/m ² a 2-6. ciklusokban

6. Statisztikai értékelés

A rituximabbal kiegészített kísérő kemoterápiára vonatkozó adatok, valamint a teljes betegpopuláció és az egyes alcsoportok szerinti válaszráták értékelése leíró statisztikai módszerek alkalmazásával történt. Az elsődleges, valamint másodlagos célokban felsorolt ráták a százalékos adatok mellett azok 95%-os konfidencia intervallumaival is jellemzésre kerültek.

A fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab kezelésben résztvevők adatainak ismertetésére szintén a leíró statisztika módszereit alkalmaztuk. Pearson khi-négyzet tesztjét használtuk a kategorikus változók összehasonlítására és a függetlenség értékelésére, a következő kezelésig eltelt időt Kaplan-Meier görbével szemléltettük.

7. Eredmények

7.1. A rituximabbal kiegészített elsővonalas kemoterápiás vizsgálat

7.1.1. Kezelési adatok a rituximabbal kombinált kemoterápiás csoportban

A protokoll szerinti (PP) populáció 78 betegből állt. A kizárt betegek túlnyomó többsége (68 beteg) nem kapta meg a kezelés mind a 6 ciklusát nemkívánatos esemény (24 beteg), egyéb okból bekövetkező halál (5 beteg), beleegyező nyilatkozat visszavonása (5 beteg), a betegség progressziója (4 beteg) vagy egyéb, nem részletezett ok miatt (30 beteg). További 4 beteg, bár mind a 6 kezelési ciklust megkapta, jelentős protokollsértés miatt szintén kizárásra került a PP populációból (7-8. táblázat). Összességében tehát 82 beteg (a teljes populáció 54.67%-a) kapott 6 kezelési ciklust, melyből 78 beteg (52%) került be a PP populációba.

7. táblázat: A rituximab kezelés idő előtti felfüggesztésének okai

Kezelés felfüggesztésének oka	N	%
Betegségprogresszió	4	5.88
Nemkívánatos esemény	24	35.29
Beleegyező nyilatkozat visszavonása	5	7.35
Egyéb okból bekövetkező halál	5	7.35
Egyéb	30	44.12
Összesen:	68	100

8. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek rituximabbal kiegészített kemoterápiás ciklusok szerinti megoszlása

Kemoterápiás ciklusok száma	N	%
1. ciklus	150	100
2. ciklus	143	95.3
3. ciklus	132	88.0
4. ciklus	118	78.7
5. ciklus	96	64.0
6. ciklus	82	54.7
Összesen:	150	100

Az ITT populáció 92 férfiból (61,3%) valamint 58 nőből (38,7%), míg a PP populáció 54 (69,23%) férfiból, illetve 24 (30,77%) nőből állt. A betegek átlagéletkora közel azonos volt a két vizsgálati populációban (ITT: 67,26 év; PP: 67,87 év), míg a medián életkor valamivel magasabb volt a PP populációban (69,86 év) az ITT populációhoz képest (68,55 év). A legidősebb beteg 89,5 éves, míg a legfiatalabb 39,2 éves volt.

A vizsgálati populációkban a 65 éves vagy annál idősebb és a 65 év alatti betegek megközelítőleg 60-40%-os megoszlást mutattak (9. táblázat).

9. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek korcsoport szerinti megoszlása az egyes vizsgálati populációkban

Korcsoport	ITT		PP	
	N	%	N	%
<65 év	65	43,33	31	39,74
≥65 év	85	56,67	47	60,26

Mind az ITT mind a PP populációkban a betegek többsége Binet B (ITT: 45,33%, PP: 42,31%), illetve Binet C (ITT: 44,00%, PP: 48,72%) stádiumba voltak besorolhatók (10. táblázat).

10. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek Binet stádium szerinti megoszlása az egyes vizsgálati populációkban

Binet stádium	ITT		PP	
	N	%	N	%
A	18	10,67	7	8,97
B	68	45,33	33	42,31
C	66	44,00	38	48,78
Összesen:	150	100	78	100

Az átlagos CIRS pontszám az ITT populációban ($4,278 \pm 4,511$) minimálisan alacsonyabb volt a PP populációban mérhetőhöz ($5,583 \pm 4,986$) képest (11. táblázat).

11. táblázat: Az átlagos CIRS pontszám a vizsgálati populációkban

Populáció	Átlag	Szórás	Minimum	Medián	Maximum
ITT (N = 108)	4,278	4,511	0	3	22
PP (N = 60)	5,583	4,986	0	4	22

A vizsgálati populációk betegek a rögzített CIRS pontszám alapján alcsoportokba kerültek besorolásra. A betegszámok ezen alcsoportok szerinti részletes megoszlását nem táblázatos formában ismertetjük. A releváns adatok közül kiemelhető, hogy 42 betegnél a vizsgáló orvos nem rögzítette a CIRS score-t. A 87 betegből, akinek a CIRS score-ja 6 vagy az alatti volt, 45 nem kapta meg a tervezett 6 ciklust (51.7%), míg 21 a 6-nál nagyobb CIRS score-ral rendelkező betegek között ez az arány csupán 14% volt.

A CLL szempontjából releváns kromoszóma mutációk tekintetében a betegpopulációk 60%-nál volt értékelhető adat. Ez alapján a 17p deléció, illetve a 11q deléció a betegek csupán kis hányadánál (2-8 beteg, 2,00-7,69%) volt kimutatható (12. táblázat).

12. táblázat: Az egyes vizsgálati populációk kromoszóma mutációk szerinti megoszlása

Kromoszóma mutációk	ITT		PP	
	N	%	N	%
17p deléció				
Kimutatható	3	2,00	2	2,56
Nem mutatható ki	87	58,00	48	61,54
Nincs adat	60	40,00	28	35,90
Összesen:	150	100	78	100
11q deléció				
Kimutatható	8	5,33	6	7,69
Nem mutatható ki	72	48,00	39	50,00
Nincs adat	70	46,67	33	42,31
Összesen:	150	100	78	100

A rituximabbal kiegészített kemoterápia jellemzői

A vizsgálati populációk kísérő kemoterápia tekintetében heterogén képet mutattak. Az ITT populációban a rituximab kezelést leggyakrabban fludarabin/ciklofoszfamid (64 beteg, 42,67%), ciklofoszfamid/vinkrisztin/prednizolon (CVP) (26 beteg, 17,33%), illetve klorambucil (21 beteg, 14,00%) terápiával kombinálták. A PP populációban ugyanezen három kísérő kemoterápiás protokoll került leggyakrabban alkalmazásra (13. táblázat).

13. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek kísérő kemoterápia szerinti megoszlása az egyes vizsgálati populációkban

Kísérő kemoterápia	ITT		PP	
	N	%	N	%
Klorambucil (<100 mg/ciklus)	21	14,00	11	14,10
Klorambucil (≥100 mg/ciklus)	2	1,33	2	2,56
Ciklofoszfamid/vinkrisztin/prednizolon	26	17,33	17	21,79
Ciklofoszfamid/doxorubicin/ vinkrisztin/prednizolon (standard CHOP)	1	0,67	1	1,28
Ciklofoszfamid/doxorubicin/vinkrisztin/prednizolon (Binet szerint módosított CHOP)	3	2,00	1	1,28
Ciklofoszfamid/doxorubicin/prednizolon (CAP)	1	0,67	0	0
Fludarabin	9	6,00	5	6,41
Fludarabin/ciklofoszfamid (standard FC)	64	42,67	29	37,18
Fludarabin/ciklofoszfamid (csökkentett dózis)	8	5,33	3	3,85
Bendamustin (90 mg/m ²)	9	6,00	5	6,41
Bendamustin (70 mg/m ²)	6	4,00	4	5,13
Összesen:	150	100	78	100

7.1.2. A kezelési eredmények

Az egész vizsgálatra vonatkoztatva az ORR az ITT populációban 88,24% (CI95%: 81,6-93,12%), míg a PP populációban 94,59% (CI (95%): 86,73-98,51%) volt.

7.1.3. Életkor szerinti teljes válaszarány

Mind az ITT, mind a PP populációban valamivel nagyobb ORR volt megfigyelhető a 65 év feletti betegek körében (14. táblázat). A legkisebb ORR-t az ITT populáció 65 év alatti betegeinél (86,54%), míg a legnagyobb ORR-t (97,62%) a PP populáció 65 év feletti betegcsoportban volt mérhető.

14. táblázat: A kezelésre adott válasz az életkor szerinti betegcsoportokban

	ITT		PP	
	ORR	CI (95%)	ORR	CI (95%)
<65 év	86,54%	74,21-94,41%	88%	68,78-97,45%
≥65 év	90,91%	81,26-96,59%	97,62%	87,43-99,94%

7.1.4. Kromoszóma mutációk szerinti teljes válaszarány

Az ITT populációban mind a 17p deléció, mint pedig a 11q deléció meglehetősen alacsonyabb ORR-t eredményezett azon betegcsoportokhoz képest, akiknél ezek a mutációk bizonyítottan

nem voltak kimutathatók. A 17p deléció negatív hatása ugyanakkor nem volt egyértelmű a PP populációban: a kromoszóma mutáció jelenléte esetén nagyobb ORR ráta volt megfigyelhető (100% vs. 95,42%). A 11q deléció a PP populáció esetében is alacsonyabb ORR-t eredményezett (80% vs. 97,22%). Ezen eredmények az igazolt kromoszóma mutációkat hordozó betegek kevés száma miatt nem értelmezhetők (2-8 beteg).

7.1.5. CIRS pontszám szerinti ORR

Mindkét vizsgálati csoport esetén a betegek többségében a komorbiditást jelző CIRS pontszám 6 vagy annál kisebb volt. Ezek alapján ezekben az alcsoportokban a bevonás időpontjában a kísérőbetegségek száma kevés volt. Nem látható ugyanakkor egyértelmű tendencia a CIRS pontszám és a megfelelő alcsoportokban mért ORR-ek között. Az ITT populációban a legkisebb ORR-t (62,5%, CI95%: 24,49-91,48%) a CIRS = 5 betegcsoportban lehetett megfigyelni, míg a PP populáció esetében a CIRS = 1 és CIRS = 6 betegcsoportban volt a legkisebb az ORR (80%, CI95%: 28,36- 99,49%). Populációtól függetlenül, a $CIRS \geq 7$ alcsoportok mindegyikében 100%-os ORR volt megfigyelhető. A fenti eredmények értékelésénél ugyanakkor figyelembe kell venni az kis betegszám okozta torzító hatást, mely a tág konfidencia intervallumokban is tükröződik.

7.1.6. Nemkívánatos események

A vizsgálat során 75 betegnél összesen 144 nemkívánatos eseményt (adverse event, AE) jelentettek, melyből a vizsgálók megítélése szerint 48 (33,3%) volt súlyos nemkívánatos esemény.

Egy olyan nem súlyos mellékhatást lehetett azonosítani, amelyet 23 beteg esetében összesen 29 esetben jelentettek, ez a neutropenia volt. Ez a mellékhatás a teljes betegpopuláció (N = 150) több mint 5%-át érintette. A nemkívánatos események közül 15 (10,42%) volt összefüggésbe hozható a rituximab kezeléssel. Az összes nemkívánatos esemény közül 24 (16,67%) vezetett a terápia megszakításához.

A vizsgálat során összesen 48 súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből 4 esemény volt összefüggésbe hozható a rituximab terápiával (15. táblázat). Hét betegnél 8 olyan súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyek halálos kimenetelűek voltak.

15. táblázat: A súlyos nemkívánatos események szervrendszerek szerinti összesítése

Szervrendszerek	N(%)	Súlyos nemkívánatos események száma			
		Összes	Kezeléssel összefüggő	Halálos	Kezeléssel összefüggő és halálos
Vér és lymphaticus rendszer betegségei					
agranulocytosis	1 (0,7)	1	0	1	0
anaemia	4 (2,7)	5	0	0	0
tiszta vörösvérsejt aplasia	1 (0,7)	2	0	0	0
autoimmun hemolitikus anaemia	2 (1,3)	2	0	0	0
lázás neutropenia	7 (4,7)	7	2	1	0
neutropenia	6 (4,0)	6	0	0	0
thrombocytopenia	1 (0,7)	1	0	0	0
Szívbetegségek					
szívelégtelenség	4 (2,7)	4	1	2	0
hirtelen szívhalál	1 (0,7)	1	0	1	0
Tápcsatorna betegségek					
hasmenés	1 (0,7)	1	0	0	0
Alapbetegség					
betegségprogresszió	1 (0,7)	1	0	1	0
Immunrendszer betegségei					
hyperszenzitivitás	1 (0,7)	1	1	0	0
Fertőzések					
bronchitis	1 (0,7)	1	0	0	0
colitis (C. difficile)	1 (0,7)	1	0	0	0
pneumonia	7 (4,7)	7	0	2	0
Sérülés, mérgezés és beavatkozás szövődményei					
elesés	1 (0,7)	1	0	0	0
Metabolizmus és táplálkozás betegségei					
hypokalaemia	1 (0,7)	1	0	0	0
Neoplasmák jóindulatú, rosszindulatú					
emlő carcinoma	1 (0,7)	1	0	0	0
myeloproliferatív neoplasma	1 (0,7)	1	0	0	0
Pszichiátriai betegségek					
zavart tudatállapot	1 (0,7)	1	0	0	0
Vascularis betegségek					
mélyvénás thrombosis	1 (0,7)	1	0	0	0
thrombophlebitis	1 (0,7)	1	0	0	0

A rituximab alkalmazása során fellépő eltérések

A vizsgálat során 24 betegnél összesen 32 esetben jelentettek a vizsgálók a rituximab alkalmazásával összefüggő eltéréseket, melyből 4 gyógyszerelési hibának (nem megfelelő dózis alkalmazása), 28 pedig indikáción túli (off-label) alkalmazásnak minősült. A rituximab alkalmazása során fellépő problémák kapcsán nem figyeltünk meg nemkívánatos eseményeket.

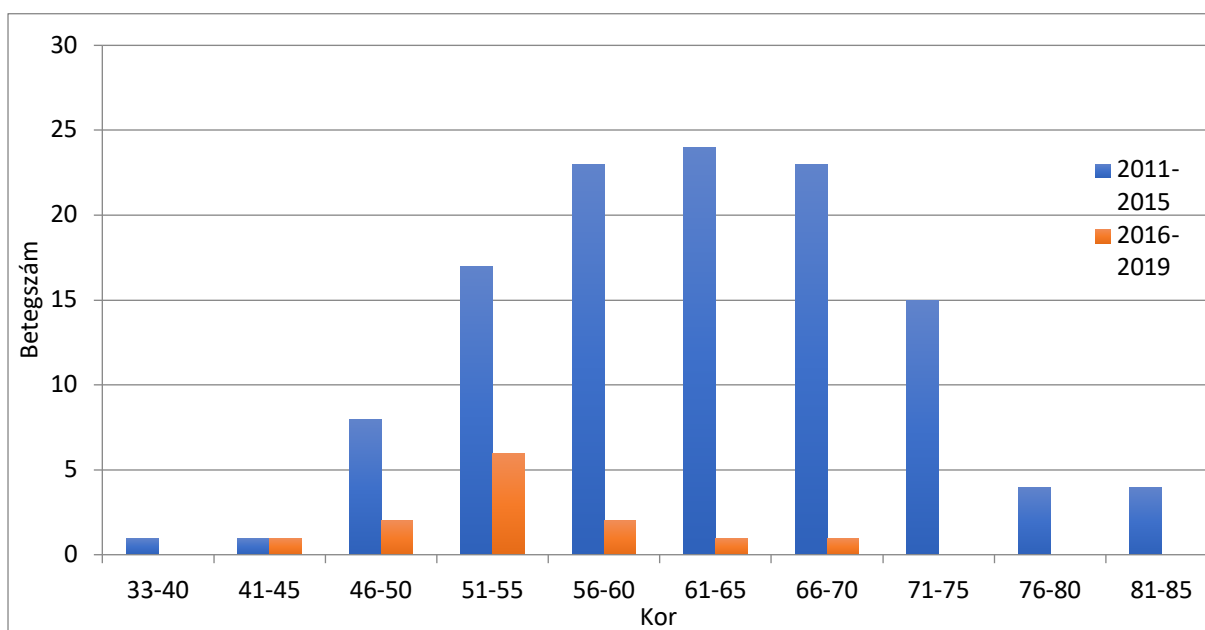
7.2. A klinikánkon FCR protokoll szerint kezelt betegek eredményei

7.2.1. Az FCR protokoll szerint kezelt betegek demográfiai adatai

A vizsgált 120 betegből 86 beteg első vonalban, 34 beteg későbbi terápiás vonalban kapta az FCR kezelést.

Az összes betegből a 65 év alattiak száma 74, a 65-70 év közöttieké 23, a 70 év felettieké 23 volt. Az első és nem első vonalban kezelték között a megoszlás hasonló volt (1. ábra).

A betegek életkora 33 és 85 év között mozgott, az átlagos életkor 59 év volt. A 2016 utáni csoportban 45 és 66 közötti betegek voltak, az átlagéletkor pedig 53,5 év volt. A fludarabin-toxicitás függése a vese működésétől jól ismert. A 120 beteg közül csak 82-nél (68,3%) volt a kreatinin-clearance 70 ml/perc vagy annál nagyobb. Bár minden károsodott vesefunkciójú beteg csökkentett dózissal fludarabint kapott, a dóziscsökkentések egyike sem érte el az ajánlott 50%-ot.



1. ábra: Az FCR kezelésben részesülő betegek koreloszlása 2016. január előtt és után

A dokumentációból retrospektív módon számított CIRS pontszám 15 beteg esetén több volt, mint a jelenleg elfogadott maximális 6.

A kor, GFR és CIRS érték alapján a mai elvek szerint összesen 45 beteg (37.5%) lett volna alkalmas teljes dózissal FCR kezelésre. Ez a megoszlás hasonló volt első és nem első vonalban. Egyetlen betegnél sem volt dóziscsökkentés, de 14 beteg nem kapta meg a tervezett

ciklusszámot, így a tervezett teljes dózist a betegek 68.8%-a kapta meg. A ciklusszám csökkentésének az oka ezeknél a fitt betegeknél a terápiás válasz korai elérése volt, nem pedig toxicitás.

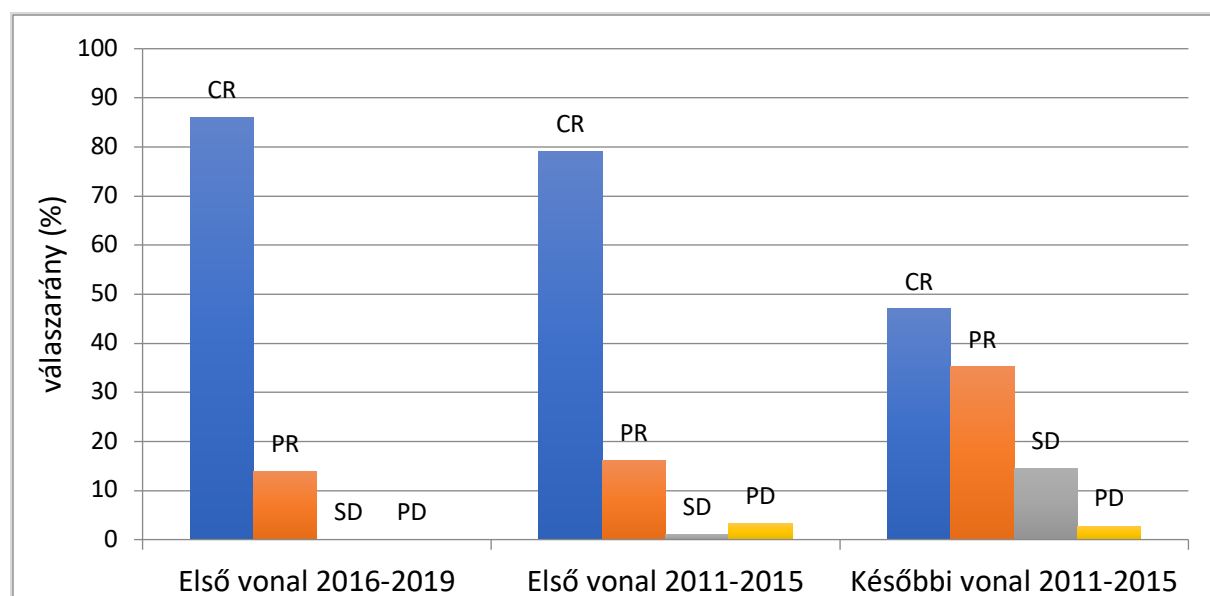
A 75 nem fitt betegből viszont 26 esetében szintén teljes dózisú FCR kezelést terveztünk. Közülük 13 kapta meg a tervezett teljes kezelést (50%). Ciklusszámot 6 betegnél redukáltunk, illetve 7 beteg esetén cytopenia miatt dóziscsökkentés történt.

A 49 nem fitt beteg, aki kezdettől redukált dózisú FCR-t kapott, 10 további dóziscsökkentést igényelt. A tervezett 6 ciklust 27 beteg kapta meg további dóziscsökkentés nélkül (55%).

7.2.2. A kezeléssel elért eredmények

Az első vonalban kezelt 86 beteg közül 68 komplett hematológiai remissziót ért el (CR 79,07%), 14 került parciális remisszióba (PR 16,28%) és 4 betegben stabil vagy progresszív betegség (SD + PD 4,65%) volt megfigyelhető. Ez az arány szignifikánsan rosszabb volt a nem első vonalban kezeltéknél (CR 47,05%, PR 35,29%, SD + PD 17,64%).

A 2016–2019 közötti kohorszban a teljes remisszió aránya 86% volt, a fennmaradó 14% pedig részleges remissziót ért el. Egy beteg 3 ciklus után abbahagyta a kezelést a hematológiai toxicitás miatt. Dóziscsökkentés nem történt.



2. ábra: Az FCR kezelésre adott válaszok a különböző betegcsoportokban

A 16. táblázat az elért eredményeket szemlélteti az utólag kalkulált fittségtől függetlenül. A ciklusszám csökkentése és a dóziscsökkentés az eredeti terápiás tervtől való eltérést mutatja. A dózisintenzitás mindkét módosítása a komplett remissziók arányának jelentős csökkenésével jár ($\chi^2(2)=6.429$, $p=0.04$ bármely dózismódosítás esetén, $\chi^2(2)=6.824$, $p=0.033$ kevesebb ciklusszám esetén).

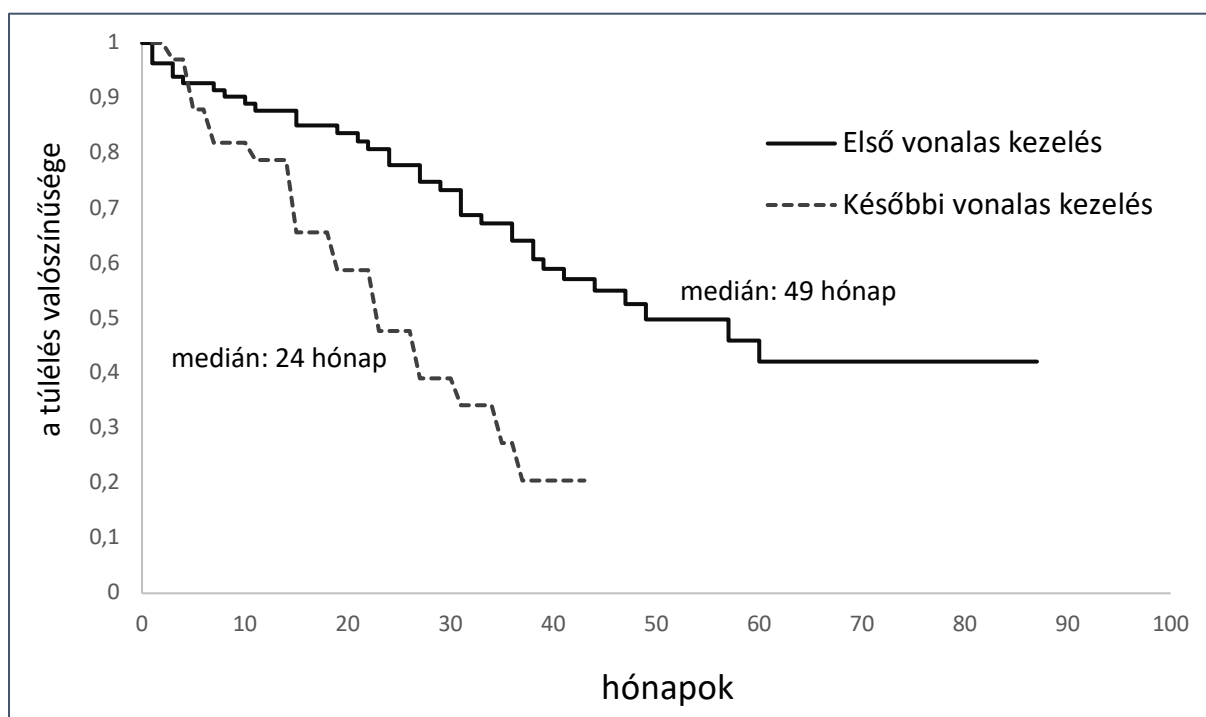
16. táblázat: Az FCR-rel kezelt betegek eredményei a dózisredukciók függvényében

CR: teljes remisszió, PR: részleges remisszió, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség

	Betegszám	CR n (%)	PR n (%)	SD+PD n (%)
Első vonalbeli kezelés	86	68 (79%)	14 (16%)	4 (4%)
Dózisredukció nélkül	45	36 (83%)	6 (15%)	1 (2%)
Ciklusszám <6	28	19 (68%)	6 (21%)	3 (11%)
Dózisredukció	13	10 (77%)	2 (15%)	1 (8%)
Első vonalbeli kezelés 2016. után	14	12 (86%)	2 (14%)	0 (0%)
Dózisredukció nélkül	13	12 (92%)	1 (8%)	0 (0%)
Ciklusszám <6	1	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Dózisredukció	0	-	-	-
Későbbi kezelési vonalak	34	16 (47%)	12 (35%)	6 (18%)
Dózisredukció nélkül	20	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)
Ciklusszám <6	11	4 (36%)	3 (28%)	4 (36%)
Dózisredukció	6	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)

A következő kezelésig eltelt idő mediánja az első vonalban kezelt betegek esetében 49 hónap volt. A többed vonalban kezelt betegek jóval hamarabb, átlagosan 24 hónap múlva igényeltek ismételt kezelést (3. ábra).

3. ábra: A progresszió mentes túlélés a kezelési vonalak függvényében



7.2.3. Tartós cytopeniák előfordulása

Az FCR kezelt 120 beteg közül 17 esetében (14%) figyeltünk meg tartós cytopeniát. A három legsúlyosabb, több kórházi kezelést igénylő esetben az anaemia volt az elsődleges eltérés, amely az egyik esetben neutropeniával, egy másik esetben thrombocytopeniával társult. Ez utóbbi beteg volt az egyetlen, aki meghalt a tartós cytopenia következtében; cytopeniáját 7 hónapig figyeltük meg. Ebben az időszakban neutropeniát nem észleltünk, ennek ellenére végül a halál okát szepszisben állapították meg. A többi 14 esetben a tartós cytopenia neutropenia volt, mely 3–8 hónapig volt észlelhető. A neutropeniához 10 esetben lázas neutropenia társult, azonban csak egy kórházi kezelésre volt szükség. A teljes dózisú kemoterápiára alkalmas betegek között 4 tartós cytopeniát figyeltünk meg, de közülük csak ketten részesültek első vonalbeli FCR-kezelésben. A perzisztáló cytopenia aránya a nagyobb a nagy dózisú kezelésre nem alkalmas betegek között volt, akik kezelését ennek ellenére teljes dózisú FCR-rel tervezték (7/26, 27%). Amikor a betegek az alkalmasságuknak megfelelő dózist kapták, a tartós cytopenia aránya 10% volt. Továbbá, az első vonalban kezelt fitt betegek között a perzisztáló cytopenia előfordulása csupán 4,6% volt.

A későbbi kohorszban, amikor az ibrutinib elérhető volt második vonalban vagy első vonalbeli kezelésként a TP53 aberrációban szenvedő betegek számára, az FCR-t csak azok a betegeknek kapták, akik 65 évnél fiatalabbak voltak jelentős társbetegségek nélkül, és a mért kreatinin-clearance legalább 70 ml/perc volt. Ebben a betegcsoportban csak egy hosszú távú cytopeniát észleltünk. Megjegyzendő, hogy a beteg alkalmasságát nem értékelték megfelelően, a kreatinin-clearance 57 ml/perc volt. A kezelését véglegesen befejezték 3 ciklus után. A beteg súlyos, transzfúziótól függő vérszegénysége 5 hónapig tartott. A kezelés eredményességét

tekintve, 3 ciklus FCR kezelés után 28 hónapig megőrizte MRD pozitív komplett remisszióját, és utolsó viziten még nem volt jele a progressziónak.

Az FCR kezelés előtt kalkulált fitness egyértelműen korrelált a kezelés után előforduló tartós cytopeniákkal a teljes betegpopulációban és külön az első vonalban kezelt betegek esetén is ($\chi^2(1)=6.001$, $p=0.014$ a teljes betegpopulációban, $\chi^2(1)=5.705$, $p=0.017$ az első vonalban kezelt betegek esetén).

8. Megbeszélés

A krónikus lymphoid leukaemia az időskor betegsége. Az diagnosztizált betegek átlagéletkora 70 év fölött van, a kezelést igénylő betegek átlagéletkora további 2-3 évvel több. A betegség jelenleg nem gyógyítható. A kezelés célja a progresszió megállítása, a remisszió elérése, valamint a betegségmentes periódus és a túlélés növelése. Az életminőség megőrzése szintén kiemelt fontosságú.

A betegek kb. egyharmada tünetmentes, és progresszió hiányában soha nem igényel kezelést. A CLL-es betegek egyharmada már diagnóziskor előrehaladott, kezelést igénylő stádiumban van, harmaduk megfigyelésük alatt mutatja a progresszív betegség jeleit. A progresszív betegség megítélésére, a kezelés indikációjának felállítására az IWCLL 2008 irányelvének ajánlása terjedt el, melynek legújabb változatát 2018-ban publikálták [5,15].

A kemoimmunoterápia a rituximab bevezetése óta folyamatosan jelen van a CLL kezelésében, és a 2000-es évek elejétől a célzott kismolekulák megjelenéséig egyértelműen dominálták a kezelési palettát. A 2010-es évek második felétől a BCR jelátviteli úton és a BCL2 gátlásán ható szerek egyre nagyobb teret hódítanak. Ezeket a szereket célzott kezelésként is emlegetjük, mert támadáspontjuk a CLL sejtek patológiás működésén alapszik.

A kemoimmunoterápia továbbra is elfogadott kezelési mód CLL-ben. A kombinációk sokszínűsége, illetve a célzott kezelések előretörése jelentős választási lehetőséget nyújt a kezelőorvosok számára. A terápiás választást a klinikai tanulmányok eredményei, azok célcsoportjai, a beteg általános állapota, komorbiditása, és a betegség stádiuma, illetve a prognosztikai markerek befolyásolják. A döntési mechanizmust tovább nehezíti a gyógyszerek különböző elérhetősége. A hazai és saját klinikai adatok megismerésével hozzájárulhatunk a döntési mechanizmusok segítéséhez. A „real life” adatok ezen túl szembesítenek bennünket a standardoktól való eltéréseinkről, feltárhatják hiányosságainkat és túlhaladott beidegződéseinket.

A krónikus lymphoid leukaemiában szenvedő betegekben rituximabbal egyidejűleg alkalmazott kemoterápiára vonatkozó adatgyűjtés során a vizsgálatba 15 centrumból 150 beteget vontunk be azzal az elsődleges céllal, hogy a hazai napi klinikai gyakorlatban alkalmazott rituximabbal kombinált kemoterápia során várható általános válaszrátát meghatározhassuk.

A bevont betegek epidemiológia adatai nem különböztek a nemzetközi adatok alapján várhatótól. A betegek 61,3%-a volt férfi és 38,7%-a nő, mely tükrözi az ismert 1.3-1.7:1 arányt,

esetünkben ez 1.58 volt. A bevonásra került betegek közül különböző okok miatt 68 nem fejezte be a tervezett 6 ciklust, mely ezen az arányon nem változtatott.

A vizsgálatban bevont betegek Binet stádium szerinti megoszlása a következő volt: a betegek többsége Binet B (45,33%), illetve Binet C (44,00%) stádiumba voltak. A betegek 10,67%-a azonban Binet A stádiumú volt. A Binet A stádiumú betegek általában nem mutatják a progresszió jeleit, legtöbbször kezelést nem igényelnek. Ez alól kivétel lehet egy mérsékelt súlyosságú, de szteroid függő vagy refrakter autoimmun haemolyticus anaemia megjelenése. Ez a vizsgálatba bevont betegeknél nem állt fenn. A CLL egyik fő kezelése stratégiája, melyet a kemoimmunoterápiák kapcsán egyértelműen vizsgáltak, hogy a betegek korai stádiumban történő kezelésének nincs kedvező hatása a teljes túlélésre [20,60–62].

A betegek átlagéletkora szintén megfelelt az irodalmi adatoknak. A fejlett országokban a kezelt betegek medián életkora 70 év, mely esetünkben 69,86 év az ITT populációban és 68,55 év a per protokoll populációban. A vizsgálati populációkban a 65 éves vagy annál idősebb és a 65 év alatti betegek megközelítőleg 60-40%-os megoszlást mutattak. A 65 évnél fiatalabb betegek aránya kissé nagyobb volt a National Cancer Institute által publikált 33%-hoz képest [1].

A protokoll szerinti 6 ciklust befejező betegek és a teljes betegpopuláció átlagéletkora megegyezett. Ez azt feltételezi, hogy a tervezett kezelés korábbi befejezésében nem játszott szerepet a kor. Ez a megfigyelés magyarázatra szorul, hiszen a kezelés abbahagyásának gyakori oka a nem tolerálható mellékhatások jelentkezése, illetve bármilyen okból bekövetkezett halál. Ezek jelentkezése általában összefügg a korrall és a komorbiditással. Mivel a két populáció átlagéletkora egyforma volt, a komorbiditásokat is megvizsgáltuk, melynek kifejezésére a nemzetközi gyakorlatban megszokott CIRS score-t használtuk, azzal a megjegyzéssel, hogy bár ezzel a komorbiditás indexálható, de eredetileg szerint nem arra fejlesztették ki, hogy megbecsülje a CLL-es betegek kemoimmunoterápia során bekövetkező szövődmények bekövetkezését. A CIRS score vizsgálata alapján megállapítható, hogy a vizsgálatba bevont betegek átlag CIRS értéke 4.278 volt, míg a protokoll szerint 6 kezelést befejező betegek CIRS értéke 5.583. Ebből szintén arra lehet következtetni, hogy a kezelés korai befejezésének oka általában nem a nagy CIRS érték és nem az életkor volt, tehát az idősebb és komorbid betegek a rituximab mellé a fittegüknek megfelelő kisebb toxicitású kemoterápiás partnert kapták, melyet a kezelőorvos megfelelően választott meg.

A fentiekre részleges magyarázatul szolgál a kezelés abbahagyásának az oka, mely a 68 betegből csak 24 beteg esetében volt nemkívánatos esemény és 5 beteg esetében bármilyen okból bekövetkezett haláleset. A 4 progressziót mutató betegen és az 5 vizsgálati beleegyezést visszavont betegen túl 30 olyan beteg volt, akiknek egyéb okból hagyták abba a kezelését. Tehát vizsgálatunkban a kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka nem a nemkívánatos mellékhatások észlelése volt. Bár az egyéb okot a vizsgálatban nem rögzítették, a CLL gyakorlatában, főként a toxikusabb kezelések esetén, a kezelés abbahagyásának gyakori oka a kezelőorvos által megítélt kedvező válasz korai elérése.

A vizsgálati populációk betegei a rögzített CIRS pontszám alapján alcsoportokba kerültek besorolásra. A releváns adatok közül kiemelhető, hogy 42 betegnél nem volt elérhető CIRS score. Ez azt jelenti, hogy a komorbiditás pontos rögzítése nélkül határozták meg a rituximab

partneréül adott kemoterápiát. A CIRS score számolását feleslegessé teheti, ha a beteg egyetlen paramétere alapján meghatározható, hogy nem kaphat nagy dózisú kemoterápiát, például a csökkent kreatinin clearance miatt. A CIRS pontszám számításának bonyolultsága korlátozza annak használatát a rutin klinikai gyakorlatban, ennek ellenére rögzítése kívánatos.

A 87 betegből, akinek a CIRS score-ja 6 vagy az alatti volt, 45 nem kapta meg a tervezett 6 ciklust (51.7%), míg a 6-nál nagyobb CIRS score-ral rendelkező 21 betegek között ez az arány csupán 14% volt. A kemoterápiás partner megválasztása és a komorbiditás egymással összefüggésben állnak. A fiatalabb, alacsony CIRS score-ral rendelkezők esetében nagyobb valószínűséggel választunk toxikusabb, nagy dózisú kezelést.

A modern kezelések, a BTK és BCL2 inhibitorok mellett, hogy a CLL pathogenetikai mechanizmusait célozzák meg, azzal a fontos tulajdonsággal is rendelkeznek, hogy hatásuk kifejtéséhez nem szükséges az intakt TP53 gén működése, így TP53 aberráció esetén is hatékonyak. Az ibrutinib megjelenésével a 17p deléció vizsgálata kötelezővé vált.

Felmérésünkben a 17p vagy 11q delécióval rendelkező betegek aránya kisebb volt, mint a korábbi klinikai vizsgálatokban [63]. A 17p deléció gyakoriságát 2%-nak, a 11q deléció gyakoriságát 5,33%-nak találtuk. [64,65] Az a tény, hogy a FISH tesztet csak a populáció 60%-ban végeztek, nyilvánvaló hiányosságokat tárt fel a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. Az ibrutinib elterjedésével párhuzamosan a FISH tesztek elérhetőségének javítására is történtek kezdeményezések. A tesztek továbbra is a nagy centrumok laborjaiban elérhetők, de a minták szállításának segítségével ez az arány remélhetőleg jelentősen javult.

A TP53 mutáció pathogenetikai szerepét a 90-es évek elején vizsgálták krónikus lymphoid leukaemiában, de egyéb tumorokban már korábban leírták összefüggését a genetikai instabilitással [66–69]. Összefüggése a kemorezisztenciával és a genetikai instabilitás révén a Richter transzformációban betöltött szerepe szintén régóta ismert [70,71]. A génszekvenálás elterjedésével vált egyértelművé, hogy a TP53 mutált CLL klinikai prognózisa a 17p deletált CLL-lel egyező módon kedvezőtlen [68]. A vizsgálat idején a TP53 gén szekvenálása nem volt a klinikai gyakorlat része, de gyakorlati jelentőségének felismerésével ez a vizsgálat akadémiai centrumokban bevezetésre került. A centrumok közül egy ERIC (European Research Initiative on CLL) akkreditációval is rendelkezik. Jelenlegi gyakorlat szerint minden új kezelés előtt kötelező a vizsgálata, ennek eredménye különösen fontos, ha a szóba jövő kezelési lehetőségek között kemoimmunoterápia is szerepel.

Az IGHV mutáció státuszának tesztelését az iwCLL2018 irányelv szintén ajánlja, ez a változás a korábbi ajánláshoz képest annak az eredménye, hogy számos kemoimmunoterápiás vizsgálat hosszú távú eredményét megismertük, és az ibrutinibet a CLL kezelésének minden vonalában jóváhagyták. Habár nem áll rendelkezésünkre olyan vizsgálat, mely a kemoimmunoterápia, ibrutinib szekvenciális kezelést közvetlen összehasonlítja az első vonalbeli ibrutinib kezeléssel, az első vonalbeli ibrutinibet számos országban széles körben használják, főként mutáció nélküli IGHV-ban szenvedő betegek számára. Magyarországon az IGHV mutációs státuszának a tesztelése rutinszerűen hozzáférhetővé vált a nagy akadémiai központokban. A tanulmány idején az IGHV mutációs státusz vizsgálata még nem volt ajánlott.

A vizsgálatban a rituximab mellé választott kemoterápiás partnerek jelentős heterogenitást mutattak. A leggyakrabban alkalmazott protokollok az FCR (42,67%) és az RCVP (17,33%) voltak, illetve a klorambucil monoterápia (14%). Míg az FCR, R-bendamustin és az R-

klorambucil a klinikai ajánlások szerint standard első vonalbeli protokollnak számított a vizsgálat idején, addig az R-CVP, R-CHOP, R-CAP nem szerepelt az ajánlásokban [72]. Összességében a betegek 73,3%-a részesült standard CLL kezelésben. A nem standard kezelések közül az R-CVP a korábbi évtized meghatározó CLL protokollja volt hazánkban, ezt a betegek 17,33%-a kapta.

Számos II. és III. fázisú tanulmány vizsgálta a különböző kemoterápiás sémákkal kombinációban alkalmazott rituximab hatékonyságát korábban nem kezelt CLL-es betegeknél. Fludarabinnal kombinálva a rituximab-kezelés 87%-os és 90%-os válaszarányt eredményezett, míg az ORR 88% volt a rituximab-bendamustin kombináció esetén [73–75]. Az FCR egy korai vizsgálatban 95%-os ORR-t mutatott (CI95%: 92%–98%) [23], bár később egy nagyobb, randomizált, III. fázisú vizsgálat valamivel kisebb, 90%-os ORR-t jelentett [42,76]. Ezek a korábban közölt eredmények összhangban vannak a vizsgálatunk teljes populációjában megfigyelt teljes válaszarányával. Az ORR az ITT populációban 88,24% (CI95%: 81,6–93,12%), míg a PP populációban 94,59% (CI95%: 86,73–98,51%) volt. A különböző korcsoportok válaszreakcióinak elemzése valamivel nagyobb ORR-t mutatott ki a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél. Hasonló megfigyelést tett Hallek és mtsai, akik az ORR-t 93%-nak, illetve 89%-nak találták a ≥ 65 és < 65 éves korcsoportokban [42]. Ez valószínűleg a fiatalabbakra jellemző klinikailag agresszívebb CLL-lel függ össze. A kromoszóma mutációs státusz vagy a komorbiditást jelző CIRS pontszámok alapján megállapított alcsoportok válaszreakciók arányának értelmezése azonban közös nehézségekbe ütközött. Bár az ORR több alcsoportban akár 100%-osnak is tűnt, a kis betegszám torzító hatása egyértelműen tükröződik a széles konfidencia intervallumokból. Az a következtetés azonban levonható, hogy az idősebb, komorbid betegek a megfelelő kemoterápiás partnert kapták.

A korábbi klinikai vizsgálatok adataival összevetve a jelen vizsgálat eredményei támogatják a korábban nem kezelt CLL-es betegek szokásos kemoterápiák mellett alkalmazott rituximab hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálat során 75 betegnél összesen 144 nemkívánatos eseményt jelentettek, melyből a vizsgálok megítélése szerint 48 (33,3%) volt súlyos nemkívánatos esemény. Összességében 7 betegnél 8 olyan súlyos nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyek kimenetele halálos volt. A rituximab kezeléssel 15 (10,42%) nem súlyos nemkívánatos esemény volt összefüggésbe hozható. A rituximab terápiát a betegek jól tolerálták, és rituximabbal kapcsolatos váratlan biztonságossági eseményekről nem számoltak be.

Az FCR kezelés fő előnye, hogy meghosszabbítja a progresszió nélküli túlélést, valamint a teljes túlélést, épp ezért a vizsgált időszakban, 2012 és 2016 között, széles körben használták szinte az összes betegpopulációban, mivel az alternatív kezelések (R-bendamustin, ibrutinib, stb.) hozzáférése limitált volt. Az FCR ismert előnyét a progresszió mentes túlélés tekintetében a fokozott toxicitás árnyékolja be. Ezek közül a legfontosabbak a Richter transzformáció, a másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulása és a hosszú távú cytopeniák. A Richter transzformáció mechanizmusa továbbra is aktív kutatás tárgya. A közvetlen toxikus hatás, a terápiával összefüggő immunszuppresszió és a következményes EBV reaktiváció szerepel a lehetséges magyarázatok között [77]. Az FCR kezelés utáni Richter-transzformáció kisebb előfordulási gyakorisága az FC utánihoz viszonyítva (13,1% vs. 17,4%). Az FCR-rel mélyebb remisszió érhető el, ez rávilágít arra, hogy a transzformáció kialakulása magával a CLL

progressziójával függhet össze [78]. Az új szerekekkel kezelt relabáló/refrakter betegek Richter-transzformáció prevalenciája összehasonlítható a kemoimmunoterápia után kialakult transzformáció historikus adataival, ami szintén azt igazolja, hogy a Richter transzformáció kialakulásában nem az alkalmazott kezelés, hanem maga a progresszív betegség játssza a fő szerepet [79].

A szolid tumorok gyakorisága nem nőtt az általános populációhoz képest az FCR terápia után. A másodlagos hematológiai malignus daganatok közül kiemelhető az MDS/AML 1,6-2,8-4,6%-os előfordulása különböző tanulmányok alapján [41,44,78].

A 2 hónapnál tovább tartó, tartós cytopenia a kórházi vizitek és kezelések számának növekedéséhez, gyakoribb és súlyosabb fertőzések kialakulásához vagy akár halálhoz is vezethet, mely ellensúlyozza az FCR kezelés progresszióra kifejtett előnyeit. Számos hematológus személyes tapasztalata az, hogy ez egy váratlan és kiszámíthatatlan mellékhatás, amely FCR kezelés túlzott mellőzéséhez vezetett az utóbbi években.

Vizsgálatunkban 17 esetben (14%) figyeltünk meg tartós cytopeniát, ami összevethető az FCR nagy klinikai vizsgálataival, ahol 17% és 19% volt az elhúzódó cytopeniák előfordulási aránya [41,78,80]. Többségük elhúzódó neutropenia volt, és csak két betegnél volt szükség kórházi kezelésre fertőzések miatt, ami azt mutatja, hogy a granulocita kolónia stimuláló faktorok hatékonyak a súlyos szövödmények elkerülésére. Jelenleg az FCR javallata a fitt és fiatal betegekre korlátozódik, és a kemoimmunoterápia már nem ajánlott relabáló/refrakter betegeknél. Azokban a vizsgálatokban, amelyek a CLL első vonalbeli kezelésében az FCR helyét megalapozták, olyan betegek vettek részt, akik nem feleltek meg a mai kritériumoknak. Mindkét vizsgálatban jelentős számban voltak 65 évesnél idősebb betegek. Az MD Anderson Cancer Center által vezetett vizsgálatban a beválasztáshoz szükséges elvárt vesefunkció felső határa 176 $\mu\text{mol/l}$ volt, amelyhez szinte mindig 70 ml/percnél alacsonyabb kreatinin-clearance társul, tehát a vizsgálatban szereplő betegek egy része valószínűleg ebből a szempontból sem felelt meg a fitness mai kritériumának. A társbetegségeket CIRS pontszám alapján értékelték a CLL8 vizsgálatban, az MD Anderson Cancer Center vizsgálatában csak általános állapotfelmérés történt [41,76,81]. Az elhúzódó cytopenia feltételezett oka az életkor és az előrehaladott Rai stádium volt az utóbbi vizsgálatban, de az életkort csak az interim publikáció említette. Vizsgálatunkban az életkor és a kreatinin clearance (7-7 beteg) mutatott összefüggést a tartós cytopeniákkal. Ha a nem fitt betegeket egyáltalán nem kezeltük volna FCR-rel, és az FCR protokollt csak első vonalban alkalmazzuk, akkor az esetek 4,6%-ában figyeltünk volna meg tartós cytopeniát. A későbbi, 2016 és 2019 közötti kohorszunkban ezt a megközelítést alkalmaztuk, és a fitt betegeknél nem jelentkezett hosszú távú cytopenia, az egyetlen kivétel az a beteg volt, akinek fitnessét rosszul mérték fel, mivel a GFR értéke 60 ml/perc alatt volt. Érdekes módon két betegnél tiszta vörösvérsejt aplázia alakult ki, ezekben az esetekben ciklosporin A kezelést alkalmaztunk az anaemia teljes korrekciójával.

Az első vonalbeli FCR kezelés hatékonysága vitathatatlan. A teljes válaszarány 90-95%, a teljes remisszió arány 44-72% [42,44,76]. Az FCR kezelés hatékonyságát saját tapasztalatunk is megerősítette. Az első vonalban kezelt teljes remissziós aránya 79% volt. Meg kell jegyezni azonban, hogy a klinikai vizsgálatokban a teljes remissziót CT és csontvelő biopszia alkalmazásával igazolták. Az IWCLL ajánlása ezeket a vizsgálatokat a hétköznapi gyakorlatban nem, kizárólag klinikai tanulmányokban javasolja. Bár progressziótól mentes hosszú távú túlélők megtalálhatók saját betegeink között is, ezeket az adatokat a rövidebb megfigyelési idő

és az IGHV mutációs státusz ismeretének hiánya miatt nem lehet összehasonlítani a nemzetközi adatokkal.

Toxicitás észlelésekor a kezelés folytatását a dózis csökkentése és/vagy a ciklusok hosszának növelése teszi lehetővé. A vizsgált esetek 14,1%-ában és 10,8%-ában éltünk ezzel a lehetőséggel. A ciklusok száma a betegek 33%-ában csökkent. Ezen betegek 50%-a teljes remisszióban volt a kezelés felfüggesztésekor. Ennek ellenére, ha a teljes kohortot vizsgáljuk, a dózis csökkenése a remissziós ráta jelentős csökkenésével jár ($\chi^2(2)=6.429$, $p=0.04$ bármely dózisintenzitás csökkentése esetén, $\chi^2(2)=6.824$, $p=0.033$ ciklusszám csökkentés esetén). Ezt néhány más vizsgálatban is megfigyelték, ahol kisebb dózisu FCR alkalmaztak a toxicitás csökkentése érdekében. Még a közelmúltban is publikáltak olyan tanulmányt, ami az kisebb dózisu FCR hatásosságát és biztonságosságát bizonyítja idős CLL-es populációban [82].

Az FCR-rel kezelt betegek száma jelentősen csökkent 2016 januárjától, amikor az ibrutinib elérhetővé vált hazánkban. Habár az első vonalbeli ibrutinib használata csak a TP53 aberrációban szenvedő betegekre korlátozódott, így csak néhány betegnek volt valós alternatíva, de a második vonalon való elérhetősége láthatóan megváltoztatta az első vonalbeli kezelési stratégiát is. Hatékony másodvonalbeli kezelés birtokában könnyebben elfogadható a kevésbé hatékony első vonalbeli kemoimmunoterápia használata. A rendelkezésre álló kontrollált vizsgálatok alapján a nagy dózisu kemoterápiára (FCR, BR) nem alkalmas, komorbid vagy idős betegek számára ajánlott első vonalbeli kemoimmunoterápia az anti-CD20 antitest és a klorambucil kombinációja volt. Az anti-CD20 antitestek közül az obinutuzumab biztosítja a leghosszabb progresszió nélküli túlélést [51]. Ahol az obinutuzumab hozzáférése korlátozott, főleg a rituximab klorambucil kombinációt alkalmazzák [48,49]. A betegek jelentős része egyértelműen nem fitt, de nem is teljesen alkalmatlan a nagyobb dózisu kemoimmunoterápiára. Számukra BR kezelés ajánlott [46,75]. A vizsgálat első időszakában a BR sem volt könnyen elérhető opció, ezért akkor többnyire FCR-t használtunk. 2016 januárjától az alternatív kemoimmunoterápiák elérhetősége is javult (BR, obinutuzumab, klorambucil).

Azt találtuk, hogy az FCR-kezelés a CLL-betegek széles körében kivitelezhető. A hosszú távú toxicitás jelentőségének megismerése után a dózis csökkentése széles körben elterjedt. A a perzisztáló cytopeniák kialakulása a ciklusok számának csökkentésével is elkerülhető. A nem fitt betegek FCR kezelése már nem ajánlott, a perzisztáló cytopeniák aránya közöttük volt a legnagyobb.

Megfelelően kiválasztott betegek esetén az FCR terápia utáni kiszámíthatatlan, tartós cytopeniák ritkák. Az elhúzódó cytopeniák túlnyomó része elkerülhető az életkor, a kreatinin-clearance és a társbetegségek vizsgálatával.

9. Következtetések, a kemoimmunoterápiák jövője

A CLL kezelésének robbanásszerű fejlődése jelentősen befolyásolja a kemoimmunoterápiák, így az FCR jövőbeli használatát. A BCR inhibitor ibrutinib a CLL minden vonalában alkalmazható. A BCL2-inhibitor venetoclax jelenleginél korábbi helyét a terápiás algoritmusban számtalan 3. fázisú tanulmány keresi. A kemoimmunoterápia és az új szerek kombinációja szintén vizsgálatok tárgya.

A duvelizib, egy új foszfatidilinozitol 3-kináz inhibitor, és az akalabrutinib, egy másik Bruton-kináz inhibitor, nemrég került fel a CLL kezelési palettájára, amelyet manapság az obinutuzumab, a venetoclax és az ibrutinib ural. Számos 3. fázisú vizsgálatban tesztelik az új gyógyszerek első vonalbeli kombinációit, amelyek célja a hosszú távú hatékonyság elérése, a toxicitás csökkentése mellett. A fix idejű terápiák és az MRD által vezérelt kezelés ezeknek a stratégiáknak a fő pillérei. A gyógyszer innováció, klinikai vizsgálatok eredményei és nem utolsósorban a betegek elvárásai valószínűleg a kemoterápia nélküli kezelések kizárólagosságát eredményezik a jövőben.

Ma az első vonalbeli FCR kezelés továbbra is ajánlható azoknak a betegeknek, akik 65 évnél fiatalabbak, nincs jelentős komorbiditásuk, jó a veseműködésük, és nincs TP53 aberrációjuk. Az FCR „túlélését” a kezdeti FCR tanulmányok betegeinek hosszútávú megfigyeléséből származó adatok biztosíthatják. A közelmúltban Keating és munkatársai 300 beteg átlagosan 12.8 éves utánkövetésének adatait tették közzé. A PFS 53.9% volt azok körében, akik betegsége az immunglobulin nehézlánc variábilis (IGHV) régió mutációs státusza alapján jó prognózisú volt, azaz mutáción átesett (IGHV-M). A nem mutált IGHV (IGHV-UM) státuszú betegek közül ezzel szemben csak 8.9% nem progrediált ezen időszak alatt. Továbbá az IGHV-M CLL-es betegek 50.7%-a lett MRD negatív a kezelés után. Ezen betegek PFS-e még kedvezőbb, 79.8% volt. A PFS görbén 'plateau' látható, mely korábbi CLL-es tanulmányokban elképzelhetetlen volt. Az utolsó megfigyelt relapszus 10.4 évnél történt. Nem észleltek relapszust a további átlagos 2.5 éves megfigyelési időszak alatt 42 betegnél [44]. Ezek a betegek funkcionálisan gyógyultnak tekinthetők. Ugyanez a következtetés vonható le a CLL8 vizsgálat IGHV-M betegeinek alcsoport elemzéséből is [78].

A célzott terápiák előretörése a nemzetközi ajánlások folyamatos változását eredményezte az elmúlt években. Az obinutuzumabbal kombinált venetoclaxot a klorambucilhoz és obinutuzumab kombinációhoz hasonlító CLL14 vizsgálat kiváló eredményekről számolt be, mellyel a venetoclax és az obinutuzumab egy éves fix időtartamú kombináció az alapbetegségben szenvedő, nem fitt betegek új első vonalbeli standard kezelésévé vált [52,53]. A Resonate-2 vizsgálat eredményei alapján az ibrutinibet is széles körben használják első vonalban [47,83,84]. Az első vonalbeli célzott kezelések hosszú távú előnyei a szekvenciális terápiával szemben még nem bizonyítottak a teljes túlélés tekintetében.

Egyre több bizonyíték támasztja alá az első vonalbeli ibrutinib kezelés előnyét rossz prognózisú CLL-ben, amelyet 11q deléció, IGHV-UM és komplex kariotípus jellemez. Az FCR szempontjából fontos az ECOG1912 tanulmány, ahol az ibrutinib és rituximab kombinációját hasonlítják össze a standard FCR-rel 70 évnél nem idősebb betegek kezelésére. A 17p delécióval rendelkező betegek kizárásra kerültek. A 45 hónapos megfigyelési időszak után a PFS jobb volt az ibrutinib plusz rituximab karban (89% vs. 71%). Ez a különbség elsősorban az IGHV-UM betegek eredményeiből származik (89% vs. 65%). Az IGHV-M betegek PFS

eredménye nem különbözött szignifikánsan (88% vs. 82%). A PFS értékek alapján a fitt, de rossz prognózisú CLL-ben szenvedő betegek kezelése is elsősorban ibrutinibbel ajánlott. A teljes túlélési adatok megfelelő értelmezéséhez hosszabb megfigyelési idő szükséges, addig az FCR továbbra is választható lehetőség.

A legtöbb országban, így hazánkban is a célzott terápiák elérhetősége első vonalban még mindig korlátozott. A klinikai gyakorlatban az FCR továbbra is fontos kezelési lehetőség a fiatal, fitt betegek számára. A modern szerek kombinációval is nagy kihívást jelent felülmúlni a fitt, IGHV-M betegek FCR kezeléssel elért kiváló eredményeit, a teljes túlélési előny rögzítése hosszú megfigyelési időt igényel. A CLL-ben szenvedő betegek körülbelül 25%-a 65 évesnél fiatalabb, ezért a potenciális FCR kezelésben részesülő betegek aránya már most is kevés. Fontos meghatározni, hogy kik élvezhetik leginkább az FCR hosszú távú előnyeit, ezért az IGHV mutáció státuszának vizsgálata kötelező az iwCLL 2018-as ajánlása szerint [5]. Ennek következtében az FCR kezelésben részesülő betegek száma várhatóan tovább csökken, azonban a megfelelően kiválasztott betegek számára jól tolerálható és kivételes hatékonyságú fix idejű kezelés továbbra is.

10. Új megállapítások

A magyarországi felmérés során a kemoimmunoterápiával kezelt betegek epidemiológiai jellemzői nem különböztek a nemzetközi adatok alapján várhatótól. A betegek 61,3%-a volt férfi és 38,7%-a nő, mely tükrözi az ismert 1.3-1.7:1 arányt, vizsgálatunkban ez 1.58 volt.

Vizsgálatunkban a kezelt betegek 10%-a Binet A stádiumú volt. Ezek a betegek általában nem mutatják a progresszió jeleit, legtöbbször kezelést nem igényelnek. Az iwCLL ajánlások széleskörű megismerése javíthatja a kezelést igénylő betegek megfelelő kiválasztását.

Az országos felmérésben a kemoimmunoterápia tervezett előtti befejezésének az oka nem a nagy CIRS érték és nem a magas életkor volt, tehát az idősebb betegek a rituximab mellé a fittségüknek megfelelő kemoterápiás partnert kapták. A kis CIRS mellett alkalmazott toxikusabb kemoterápiák többször társultak a kezelés korai felfüggesztésével.

Felmérésünkben a 17p vagy 11q delécióval rendelkező betegek aránya kisebb volt, mint a nemzetközi vizsgálatokba. A 17p deléció gyakoriságát 2%-nak, a 11q deléció gyakoriságát 5,33%-nak találtuk. Az a tény, hogy a FISH tesztet csak a populáció 60%-ban végeztek, nyilvánvaló hiányosságokat tárt fel a magyarországi rutin klinikai gyakorlatban. A vizsgálat befejezése óta a tesztek szélesebb körben váltak elérhetővé.

A magyarországi felmérés során a betegek 73,3%-a részesült a vizsgálat idején standard elsővonalbeli ajánlásnak megfelelő kezelésben.

A klinikánk FCR protokoll szerint kezelt betegek között 14%-ban figyeltünk meg hosszútávú cytopeniát, mely a nemzetközi adatoktól nem tér el. Vizsgálatunkban a 65 év feletti életkor és a 70 ml/perc alatti kreatinin clearance mutatott összefüggést a tartós cytopeniák kialakulásával. A mai irányelvek szerint kiválasztott, jelentős társbetegség nélküli, megfelelő vesefunkciójú és 65 év alatti betegek FCR kezelése esetén a tartós cytopeniák arányát alacsonynak találtuk, 4,6% 2012-2016 között és 0% 2016 után.

Az FCR kezeléssel elért válaszarány mind az országos vizsgálatban, mind a saját beteganyagunkon a nemzetközi adatoknak megfelelő. Az FCR protokoll továbbra is a leghatékonyabb, bizonyítottan hosszú távú progresszió mentes túlélést biztosító kezelés a fitt, fiatal, TP53 aberrációval nem rendelkező, nem mutált IGHV-val jellemezhető CLL-es betegek számára.

11. Összefoglalás

A krónikus lymphoid leukaemia kezelése jelentős változáson megy keresztül napjainkban. A kezelési lehetőségek széles palettájáról a megfelelő terápia kiválasztását több tényező befolyásolja. Ezek közül a legfontosabbak a betegség stádiuma, a betegségfüggő prognosztikai markerek, a beteg kora, komorbiditása, illetve, hogy hányadik vonalban tervezzük a kezelést. Figyelembe véve, hogy a CLL nem gyógyítható, a kezelési cél meghatározásakor a beteg preferenciái is kiemelt jelentőségűek.

A CLL patomechanizmusának megismerése a célzott kezelések kifejlesztéséhez vezetett. A célzott terápiák a CLL kezelésének minden vonalában elterjedtek. A kemoimmunoterápia ugyanakkor továbbra is hatékony, megbízható, és megfelelően alkalmazva, biztonságos kezelési modalitásnak tartható.

Vizsgálatainkban a kemoimmunoterápiákkal kapcsolatos magyarországi szokásokat térképeztük fel, illetve a kiemelt fontosságú FCR kezelés okozta hosszútávú cytopeniák előfordulását vizsgáltuk saját betegink között.

Az országos felmérés során a kemoimmunoterápiával kezelt betegek epidemiológiai jellemzői nem különböztek a nemzetközi adatoktól. A ciklusszám csökkentés miatt a vizsgálatból kiesett betegek kormegoszlása és komorbiditás megoszlása alapján elmondható, hogy a betegek a fittségüknek megfelelő kemoterápiát kapták. A kezelésre adott válaszarány is megfelelt a nemzetközi irodalomban ismert adatokkal, melyet az FCR kezelés tekintetében saját betegeinken is bemutattunk. Az országos felmérés néhány hiányosságot is feltárt. A betegek kis része korai stádiumban volt, ami többnyire a kezelési indikáció hiányát jelenti. A betegek 40%-ban nem történt FISH vizsgálat, ami a kemoimmunoterápia választása előtt elengedhetetlen. Továbbá a betegek 26,7%-a nem standard első vonalbeli kezelést kapott. Az iwCLL ajánlás széleskörű megismertetése, a FISH teszt, és később az akadémiai centrumokban elérhető TP53 és IGHV mutációs státusz vizsgálatok hozzáféréseinek javítása a megfelelő kezelés kiválasztását segíti.

A kemoimmunoterápiák közül leghatékonyabbnak az FCR protokoll tartható, ami a betegek egy részében funkcionális gyógyuláshoz vezetett, 12 évet meghaladó MRD negatív komplett remisszióval. A kezelés alkalmazhatóságának a toxicitása szab határt, melyek közül kiemelkedő jelentőségű a hosszútávú cytopeniák előfordulása. Vizsgálatunk alapján megállapítható, hogy a hosszútávú cytopeniák kialakulása az idős korral és a nem megfelelő vesefunkcióval függött össze. A célzott kezelések és kevésbé toxikus kemoterápia alternatívák megjelenésével az FCR használata jelentősen beszűkült. Ugyanakkor az új ajánlások alapján kiválasztott betegek között a hosszútávú cytopeniák előfordulásának jelentős csökkenésével számolhatunk. 2016 után saját betegeink között nem észleltünk hosszútávú cytopeniát. Az FCR továbbra is ajánlható a komorbiditás nélküli, 65 év alatti és jó vesefunkcióval rendelkező betegek számára. Mutált IGHV státusz esetén ezeknél a betegeknél hosszú, kezelésmentes és betegségmentes túlélés várható.

Tárgyszavak: Krónikus lymphoid leukaemia, kezelés, kemoimmunoterápia, FCR, hosszútávú cytopenia

Summary

The treatment of chronic lymphocytic leukemia is undergoing a significant change nowadays. Several factors influence the choice of appropriate therapy from a wide range of treatment options. The most important of these is the disease's stage, the disease-dependent prognostic markers, the patient's age, comorbidity, and the treatment line. Given that CLL is incurable, patient preferences are also paramount in determining the goal of treatment.

Understanding the pathomechanism of CLL has led to the development of targeted treatments. Targeted therapies are commonly used in all lines of CLL treatment. However, chemoimmunotherapy remains effective, reliable, and, when used properly, can be considered a safe treatment modality.

In our studies, we mapped the Hungarian habits related to chemoimmunotherapies. We also examined the incidence of long-term cytopenias caused by FCR treatment among our patients.

In the national survey, patients' epidemiological characteristics treated with chemoimmunotherapy did not differ from international data. Based on the patient's age and comorbidity distribution excluded from the study due to the reduction in the number of cycles, it seems that the patients received chemotherapy appropriate to their fitness. The response rate to treatment was also in line with the international literature data, which we also presented to our patients regarding FCR treatment. The national survey also revealed some shortcomings. A small proportion of patients were in the early stages, mainly meaning the lack of treatment indication. 40% of patients did not have a FISH test, which is essential before choosing chemoimmunotherapy. Furthermore, 26.7% of patients received non-standard first-line treatment. Widespread propagation of the iwCLL recommendation, improved access to the FISH test, and later, TP53 and IGHV mutation status assays available only at academic centers will help select the appropriate treatment.

The most effective chemoimmunotherapy is the FCR protocol, which has led to functional recovery with MRD negative complete remission in some patients for more than 12 years. Its effectiveness is limited by the toxicity, of which the occurrence of long-term cytopenias is of outstanding importance. Our study concludes that the development of long-term cytopenias was associated with advanced age and impaired renal function. With the advent of targeted treatments and less toxic chemotherapy alternatives, the use of FCR has narrowed significantly. Nevertheless, a significant reduction in the incidence of long-term cytopenias can be expected in patients selected on the basis of the new recommendations. After 2016, we did not detect long-term cytopenia among our patients. FCR is still recommended for patients without comorbidity, under 65 years of age, with good renal function. Patients with mutated IGHV status can anticipate long, treatment-free, and disease-free survival.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, treatment, chemoimmunotherapy, FCR, long-term cytopenia

12. Hivatkozások

- [1] Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018; 124: 2785–2800.
- [2] Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*. 1995; 75: 381–394.
- [3] Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015; 126: 454–462.
- [4] Rawstron AC, Kreuzer K-A, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC); European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytom Part B Clin Cytom*. 2017;
- [5] Rawstron AC, Kreuzer K-A, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94: 121–128.
- [6] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131: 2745–2760.
- [7] Yoshino T, Tanaka T, Sato Y. Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2020; 60: 124–129.
- [8] Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9: 103–118.
- [9] Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007; 21: 1–3.
- [10] Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood*. 2021; 137: 1365–1376.
- [11] Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, et al. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia*. 2002; 16: 993–1007.
- [12] te Raa GD, Malcikova J, Pospisilova S, et al. Overview of available p53 function tests in relation to TP53 and ATM gene alterations and chemoresistance in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 1849–1853.
- [13] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019; 94: 1266–1287.
- [14] Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019; 133: 1205–1216.
- [15] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446–5456.
- [16] Binet JL, Leporrier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977; 40: 855–864.
- [17] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46: 219–234.
- [18] Thompson PA, Srivastava J, Peterson C, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after

- chemoimmunotherapy. *Blood*. 2019; 134: 1951–1959.
- [19] Dimier N, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood*. 2018; 131: 955–962.
 - [20] Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020; 34: 2038–2050.
 - [21] Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1506–1514.
 - [22] Hoechstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017; 31: 2833–2837.
 - [23] Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*. 2018; 182: 29–45.
 - [24] Kumar A, Planchais C, Fronzes R, et al. Binding mechanisms of therapeutic antibodies to human CD20. *Science*. 2020; 369: 793–799.
 - [25] Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012; 159: 67–77.
 - [26] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1750–1757.
 - [27] Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 793–798.
 - [28] Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. *Am J Hematol*. 2016; 91: 330–340.
 - [29] Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-Release Syndrome in Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia and High Lymphocyte Counts After Treatment With an Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999; 94: 2217–2224.
 - [30] Keating M, O’Brien S. High-dose rituximab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2000; 27: 86–90.
 - [31] Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 1999; 26: 107–114.
 - [32] Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *Br J Haematol*. 2001; 114: 800–809.
 - [33] Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma With the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 268.
 - [34] Tam CS, O’Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 112: 975–980.
 - [35] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 1164–1174.
 - [36] Rossi D, Terzi-Di-Bergamo L, De Paoli L, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic

- lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 1921–1924.
- [37] Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016; 127: 303–309.
 - [38] Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 928–942.
 - [39] Jain N, O'Brien S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*. 2015; 126: 463–470.
 - [40] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2425–2437.
 - [41] Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*. 2014; 89: 480–486.
 - [42] Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1236–1241.
 - [43] Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385:.
 - [44] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1101–1110.
 - [45] Tausch E, Schneider C, Robrecht S, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020; 135: 2402–2412.
 - [46] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2225–2236.
 - [47] Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 1188–1200.
 - [48] O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1409–1418.
 - [49] Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019; 94: 1353–1363.
 - [50] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015; 125: 2497–2506.
 - [51] Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia*. 2018; 32: 83–91.
 - [52] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 997–1007.
 - [53] Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018; 132: 2446–2455.
 - [54] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed

- Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 374: 311–322.
- [55] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 768–778.
 - [56] Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 4042–4054.
 - [57] Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1506–1514.
 - [58] Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol*. 6: 7–12.
 - [59] Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 861–868.
 - [60] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1910–1916.
 - [61] Rebeqa Gunnarsson, Larry Mansouri, Anders Isaksson, et al. Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2011; 96: 1161–1169.
 - [62] Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, et al. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 2351–2364.
 - [63] De Angeli C, Cuneo A, Aguiari G, et al. 5' Region and Exon 7 Mutations of the TP53 Gene in Two Cases of B-Cell Prolymphocytic Leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 107: 137–143.
 - [64] Crawford L V, Pim DC, Gurney EG, et al. Detection of a common feature in several human tumor cell lines, a 53,000-dalton protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; 78: 41–45.
 - [65] Thornton PD, Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA, et al. Characterisation of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc*. 2004; 5: 47–54.
 - [66] Fenaux P, Preudhomme C, Laï JL, et al. Mutations of the p53 gene in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a report on 39 cases with cytogenetic analysis. *Leukemia*. 1992; 6: 246–250.
 - [67] el Rouby S, Thomas A, Costin D, et al. p53 gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia is associated with drug resistance and is independent of MDR1/MDR3 gene expression. *Blood*. 1993; 82: 3452–3459.
 - [68] Matolcsy A, Inghirami G, Knowles DM. Molecular genetic demonstration of the diverse evolution of Richter's syndrome (chronic lymphocytic leukemia and subsequent large cell lymphoma). *Blood*. 1994; 83: 1363–1372.
 - [69] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
 - [70] Schulz H, Klein SK, Rehwald U, et al. Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 100: 3115–3120.
 - [71] Cramer P, Isfort S, Bahlo J, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015; 100: 1451–

- 1459.
- [72] Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 3209–3216.
 - [73] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
 - [74] García-Barchino MJ, Sarasquete ME, Panizo C, et al. Richter transformation driven by Epstein–Barr virus reactivation during therapy-related immunosuppression in chronic lymphocytic leukaemia. *J Pathol.* 2018; 245: 61–73.
 - [75] Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016; 127: 208–215.
 - [76] Innocenti I, Rossi D, Trapè G, et al. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 2018; 36: 600–603.
 - [77] Strati P, Wierda W, Burger J, et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2013; 119: 3805–3811.
 - [78] Gozzetti A, Candi V, Fabbri A, et al. Chemoimmunotherapy with oral low-dose fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (old-FCR) as treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Res.* 2014; 38: 891–895.
 - [79] Herishanu Y, Tadmor T, Braester A, et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with standard dose rituximab (LD-FCR) is an effective and safe regimen for elderly untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: The Israeli CLL study group experience. *Hematol Oncol.* 2019; 37: 185–192.
 - [80] Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2016; 128: 234–234.
 - [81] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 213–223.



Nyilvántartási szám: DEENK/359/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szász Róbert
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szász, R.**, Telek, B., Illés, Á.: Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia, Focusing on Long Term Cytopenias Before and After the Era of Targeted Therapies.
Pathol. Oncol. Res. 27, 97, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2021.1609742>
IF: 3.201 (2020)
2. **Szász, R.**, Altai, E., Pál, K., Dombi, P., Iványi, J., Jakucs, J., Jóni, N., Illés, Á., Tárkányi, I., Szerafin, L., Nagy, Z., Farkas, P., Nagy, Á., Piukovics, K., Ujj, G., Schneider, T.: Effectiveness of the Combination of Rituximab and Standard Chemotherapeutic Regimens in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia in Real-Life: results from a Noninterventional Study (CILI Study).
Pathol. Oncol. Res. 25 (2), 535-540, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-018-0474-9>
IF: 2.826

További közlemények

3. Bicskó, R. R., Magyar, F., **Szász, R.**, Illés, Á., Gergely, L.: Administration of Daratumumab in the Case of Severe Pure Red Cell Aplasia after Allogeneic Transplantation.
Ann. Hematol. Oncol. 8 (2), 1-2, 2021.
4. **Szász, R.**, Illés, Á.: A krónikus lymphoid leukaemia mai kezelésének interdiszciplináris kérdései.
Orv. hetil. 162 (9), 336-343, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31948>
IF: 0.54 (2020)



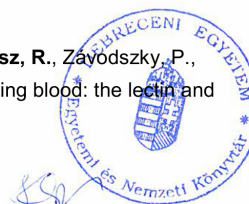


5. Markóth, C., Kuskáné File, I., **Szász, R.**, Bidiga, L., Balla, J., Mátyus, J.: Ibrutinib-induced acute kidney injury via interstitial nephritis.
Ren. Fail. 43 (1), 335-339, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2021.1874985>
IF: 2.606 (2020)
6. Bödör, C., Kotmayer, L., László, T., Takács, F., Barna, G., Kiss, R., Sebestyén, E., Nagy, T., Hegyi, L. L., Mikala, G., Fekete, S., Farkas, P., Balogh, A., Masszi, T., Demeter, J., Weisinger, J., Alizadeh, H., Kajtár, B., Kohl, Z., **Szász, R.**, Gergely, L., Gurbity Pálfi, T., Sulák, A., Kollár, B., Egyed, M., Plander, M., Rejtő, L., Szerafin, L., Ilonczai, P., Tamáska, P., Pettendi, P., Lévai, D., Schneider, T., Sebestyén, A., Csermely, P., Matolcsy, A., Mátrai, Z., Alpár, D.: Screening and monitoring of the BTK C481S mutation in a real-world cohort of patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia during ibrutinib therapy.
Br. J. Haematol. 194 (2), 355-364, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17502>
IF: 6.998 (2020)
7. Tolnai, E., Fidler, G., **Szász, R.**, Rejtő, L., Nwozor, K. O., Biró, S., Paholcsek, M.: Free circulating microRNAs support the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies and neutropenia.
Sci. Rep. 10 (1), 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73556-5>
IF: 4.379
8. Herishanu, Y., Shaulov, A., Fineman, R., Bašić-Kinda, S., Aviv, A., Wasik-Szczepanek, E., Jaksic, O., Zdrenghea, M., Greenbaum, U., Mandac, I., Simkovic, M., Morawska, M., Benjamini, O., Spacek, M., Nemets, A., Bairey, O., Trentin, L., Ruchlemer, R., Laurenti, L., Stanca Ciocan, O., Doubek, M., Shvidel, L., Dali, N., Mirás, F., Meüter, A. D., Dimou, M., Mauro, F. R., Coscia, M., Bumbea, H., **Szász, R.**, Tadmor, T., Gutwein, O., Gentile, M., Scarfò, L., Tedeschi, A., Sportoletti, P., Gimeno Vázquez, E., Marquet, J., Assouline, S., Papaioannou, M., Braester, A., Levato, L., Gregor, M., Rigolin, G. M., Loscertales, J., Medina Perez, A., Nijziel, M. R., Popov, V. M., Collado, R., Slavutsky, I., Itchaki, G., Ringelstein, S., Goldschmidt, N., Perry, C., Levi, S., Polliack, A., Ghia, P.: Frontline treatment with the combination obinutuzumab ± chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: results of a multinational, multicenter study by ERIC and the Israeli CLL study group.
Am. J. Hematol. 95 (6), 604-611, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25766>
IF: 10.047





9. Mezei, G., Bekéné Debreceni, I., Kerényi, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Illés, Á., Kappelmayer, J., Batár, P.: Dasatinib inhibits coated-platelet generation in patients with chronic myeloid leukemia.
Platelets. 30 (7), 836-843, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2018.1501470>
IF: 3.378
10. Bekéné Debreceni, I., **Szász, R.**, Kónya, Z., Erdődi, F., Kiss, F., Kappelmayer, J.: L-Selectin Expression Is Influenced by Phosphatase Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Cytom. Part B-Clin. Cytom. 96 (2), 149-157, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21771>
IF: 2.07
11. Szakács, D., Kocsis, A., **Szász, R.**, Gál, P., Pál, G.: Novel MASP-2 inhibitors developed via directed evolution of human TFPI1 are potent lectin pathway inhibitors.
J. Biol. Chem. 294 (20), 8227-8237, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA119.008315>
IF: 4.238
12. **Szász, R.**, Radnay, Z., Telek, B., Molnár, S., Illés, Á.: Richter-transzformáció sikeres kezelése célzott hatásmechanizmusú szerekkel = Successful treatment of Richter syndrome with targeted drugs.
Hematol. Transzfuziol. 52 (3), 189-191, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/2068.2019.52.3.5>
13. Telek, B., Rejtő, L., Batár, P., Miltényi, Z., Reményi, G., Simon, Z., Ujj, Z., Mezei, G., **Szász, R.**, Kiss, A., Udvardy, M., Illés, Á.: Az akut myeloid leukaemia gyógyszeres kezelése: Jelenlegi lehetőségek, jövőbeli kilátások.
Orvosi Hetilap. 157 (22), 843-848, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30433>
IF: 0.349
14. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., **Szász, R.**, Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
15. Dobó, J., Szakács, D., Oroszlán, G., Kortvely, E., Kiss, B., Boros, E., **Szász, R.**, Zayodszky, P., Gál, P., Pál, G.: MASP-3 is the exclusive pro-factor D activator in resting blood: the lectin and the alternative complement pathways are fundamentally linked.
Sci. Rep. 6, 1-12, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep31877>
IF: 4.259





16. Ujj, Z., Jóna, Á., Udvardy, M., Tornai, I., Kiss, A., Telek, B., **Szász, R.**, Reményi, G., Ilonczai, P., Illés, Á., Rejtő, L.: Hepatitis B virus reactivation in a patient with follicular lymphoma treated with fludarabine and rituximab containing immuno-chemotherapy.
Research. 1, 796-801, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.796>
17. Selmeczi, A., Udvardy, M., Illés, Á., Telek, B., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Márton, A., Ujfalusi, A., Hevessy, Z., Pinczés, L. I., Bedekovics, J., Rejtő, L.: Heveny myeloid leukaemiás betegek kezelésével szerzett tapasztalataink (2007-2013).
Orv. Hetil. 155 (17), 653-658, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29884>
18. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Telek, B., Ujfalusi, A., Oláh, É., Radványi, G., Udvardy, M.: Bortezomibkezelés hatásának vizsgálata myeloma multiplexes betegek autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációja során.
Hematol. Transzfuziol. 46 (1), 23-28, 2013.
19. Reményi, G., **Szász, R.**, Bekéné Debreceni, I., Szarvas, M., Batár, P., Nagy, B. J., Kappelmayer, J., Udvardy, M.: Comparison of coated-platelet levels in patients with essential thrombocythemia with and without hydroxyurea treatment.
Platelets. 24 (6), 486-492, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09537104.2012.731112>
IF: 2.627
20. Telek, B., Batár, P., Váróczy, L., Gergely, L., Rejtő, L., **Szász, R.**, Miltényi, Z., Simon, Z., Udvardy, M., Illés, Á.: Waldenström-macroglobulinaemia.
Orv. Hetil. 154 (50), 1970-1974, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29776>
21. Telek, B., Rejtő, L., Kiss, A., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Udvardy, M.: A felnőttkori heveny myeloid leukaemia korszerű kezelése.
Orv. Hetil. 153 (7), 243-249, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29304>
22. Héja, D., Kocsis, A., Dobó, J., Szilágyi, K., **Szász, R.**, Závodszky, P., Pál, G., Gál, P.: Revised mechanism of complement lectin-pathway activation revealing the role of serine protease MASP-1 as the exclusive activator of MASP-2.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109 (26), 10498-10503, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1202588109>
IF: 9.737
23. Rejtő, L., Méhes, L., Kiss, A., Telek, B., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Ujj, Z., Udvardy, M.: Fenntartó kezelés myeloma multiplexben autológ perifériás őssejtátültetés után - eredményeink.
Hematol. Transzfuziol. 44 (1), 30-33, 2011.





24. Telek, B., Rejtő, L., Batár, P., Reményi, G., **Szász, R.**, Kiss, A., Udvardy, M.: Gyakorlati szempontok és kérdések a krónikus lymphoid leukaemia kezelésében.
Orv. Hetil. 152 (24), 958-963, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2011.29135>
25. Kocsis, A., Kékesi, K. A., **Szász, R.**, Végh, B. M., Balczer, J., Dobó, J., Závodszy, P., Gál, P., Pál, G.: Selective inhibition of the lectin pathway of complement with phage display selected peptides against mannose-binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and -2: significant contribution of MASP-1 to lectin pathway activation.
J. Immunol. 185 (7), 4169-4178, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1001819>
IF: 5.745
26. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Váróczy, L., Sipos, T., Kovács, E., Szarvas, M., Udvardy, M.: One hundred and fifty autologous peripheral haemopoietic stem cell transplantations performed at the department of medicine, Debrecen University Medical Centre and lessons drawn from them.
Clin. Exp. Med. J. 3 (3), 431-442, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/CEMED.3.2009.28557>
27. Kiss, A., Reményi, G., **Szász, R.**, Batár, P., Rejtő, L., Váróczy, L., Sipos, T., Kovácsné, K. E., Szarvas, M., Udvardy, M.: Százötven autológ perifériás haemopoieticus őssejt transzplantáció és tanulságai.
Orv. Hetil. 150 (27), 1251-1257, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2009.28557>
28. Kiss, F., Veres, I., Udvardy, M., **Szász, R.**, Remenyik, É.: Akut graft-versus-host betegség.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 84 (5), 162-165, 2008.
29. Méhes, L., Udvardy, M., **Szász, R.**, Rejtő, L.: Az urát nephropathia patofiziológiája, klinikai tünetei és kezelése.
Orv. Hetil. 148 (16), 745-748, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.27989>
30. Prodan, C. I., **Szász, R.**, Vincent, A. S., Ross, E. D., Dale, G. L.: Coated-platelets retain amyloid precursor protein on their surface.
Platelets. 17 (1), 56-60, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09537100500181913>
IF: 1.679
31. Reményi, G., **Szász, R.**, Friese, P., Dale, G. L.: Role of mitochondrial permeability transition pore in coated-platelet formation.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 25 (2), 467-471, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000152726.49229.bf>
IF: 7.053





32. **Szász, R.**, Dale, G. L.: COAT platelets.
Curr. Opin. Hematol. 10 (5), 351-355, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00062752-200309000-00005>
IF: 4.449
33. **Szász, R.**, Dale, G. L.: Thrombospondin and fibrinogen bind serotonin-derivatized proteins on COAT-platelets.
Blood. 100 (8), 2827-2831, 2002.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-02-0354>
IF: 9.631
34. Udvardy, M., Káplár, M., Rejtő, L., **Szász, R.**, Huszka, M.: Csökkent in vitro thrombocytá endothel eredetű relaxáló faktor/nitrogén-monoxid (EDRF-NO) képzés cukorbetegben a vérlemezke-aktiváció során.
Diabetol. Hung. 9 (2), 63-69, 2001.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 86,161

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,027**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.09.01.



13. Tárgyszavak

Magyar

Hematológia

Krónikus lymphoid leukaemia

Kemoimmunoterápia

Fludarabin, ciklofoszfamid, rituximab

Célzott kezelések

Prognosztikai markerek

Komorbiditás

Kezelési szövődmények

Tartós cytopenia

Angol

Hematology

Chronic lymphocytic leukaemia

Chemoimmunotherapy

Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab

Targeted therapies

Prognostic markers

Comorbidities

Treatment related toxicities

Long term cytopenias

14. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Illés Árpád professzor Úrnak az általa nyújtott segítségért. Folyamatos és kitartó támogatása nélkül aligha jöhetett volna létre ez a munka.

Köszönöm Udvardy Miklós és Tornai István professzor Uraknak, akik gyakorlatvezetőim voltak, így a belgyógyászatot, hematológiát ők szeretettették meg velem, Udvardy professzor Úrnak köszönöm, hogy később pályámat segítette.

Kiss Attila professzor Úr és Telek Béla tanár Úr mellett töltöttem legtöbb időt fiatal orvosként hematológiai osztályukon, tudásuk átadásáért külön köszönettel tartozom.

Köszönöm minden volt és jelenlegi orvos és nem orvos munkatársamnak, hogy jó hangulatú munkahelyen dolgozhatok.

Köszönöm a folyóiratcikkek társszerzőinek az alapos munkájukat.

Családomnak pedig köszönöm, hogy szeretetükkel erőt adnak.

15. Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények