

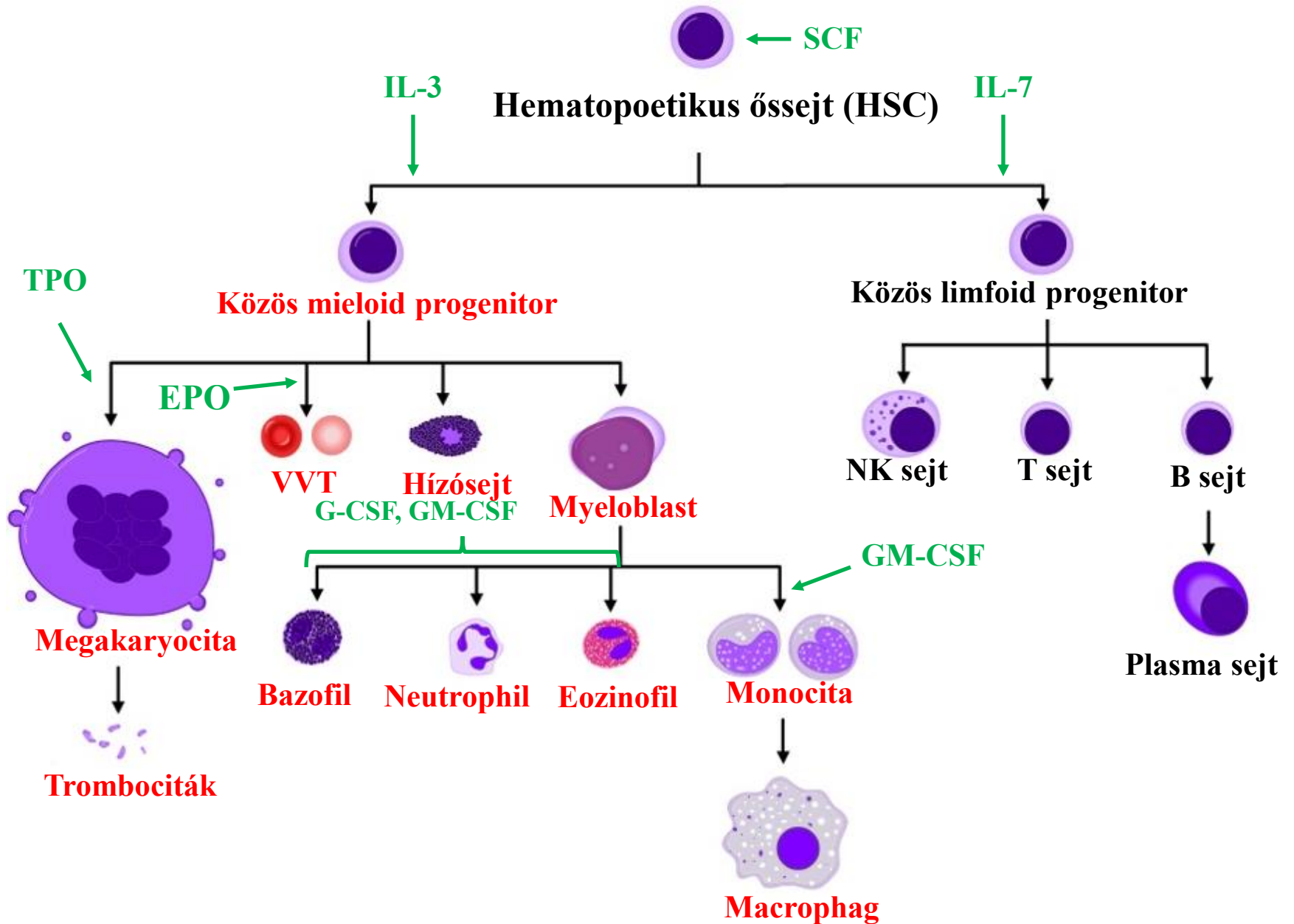
Mieloproliferatív neopláziák. Krónikus limfocitás leukémia.

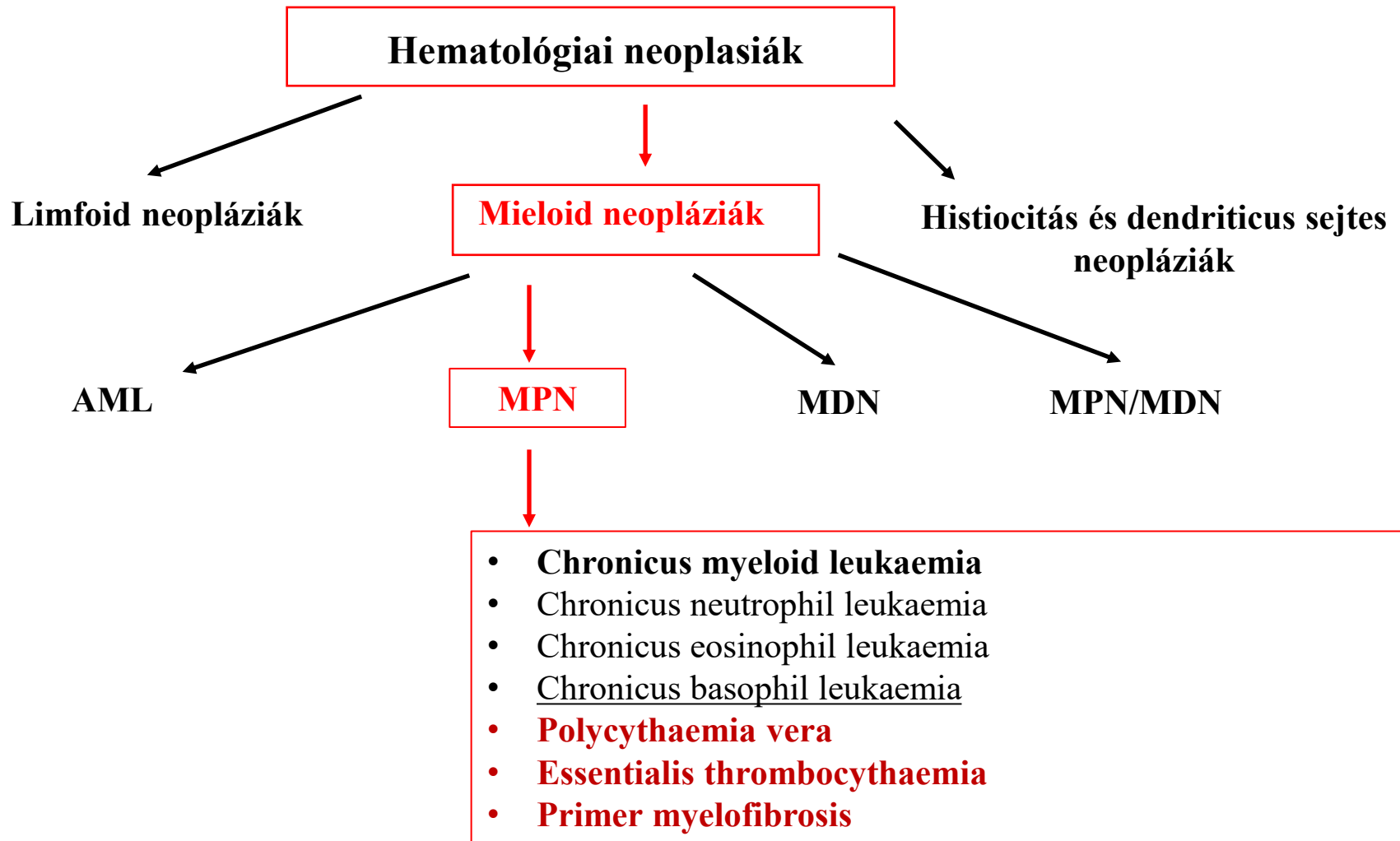
Belgyógyászat Szakvizsga Előkészítő
Tanfolyam

PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika

2026.06.08.

Hematopoézis





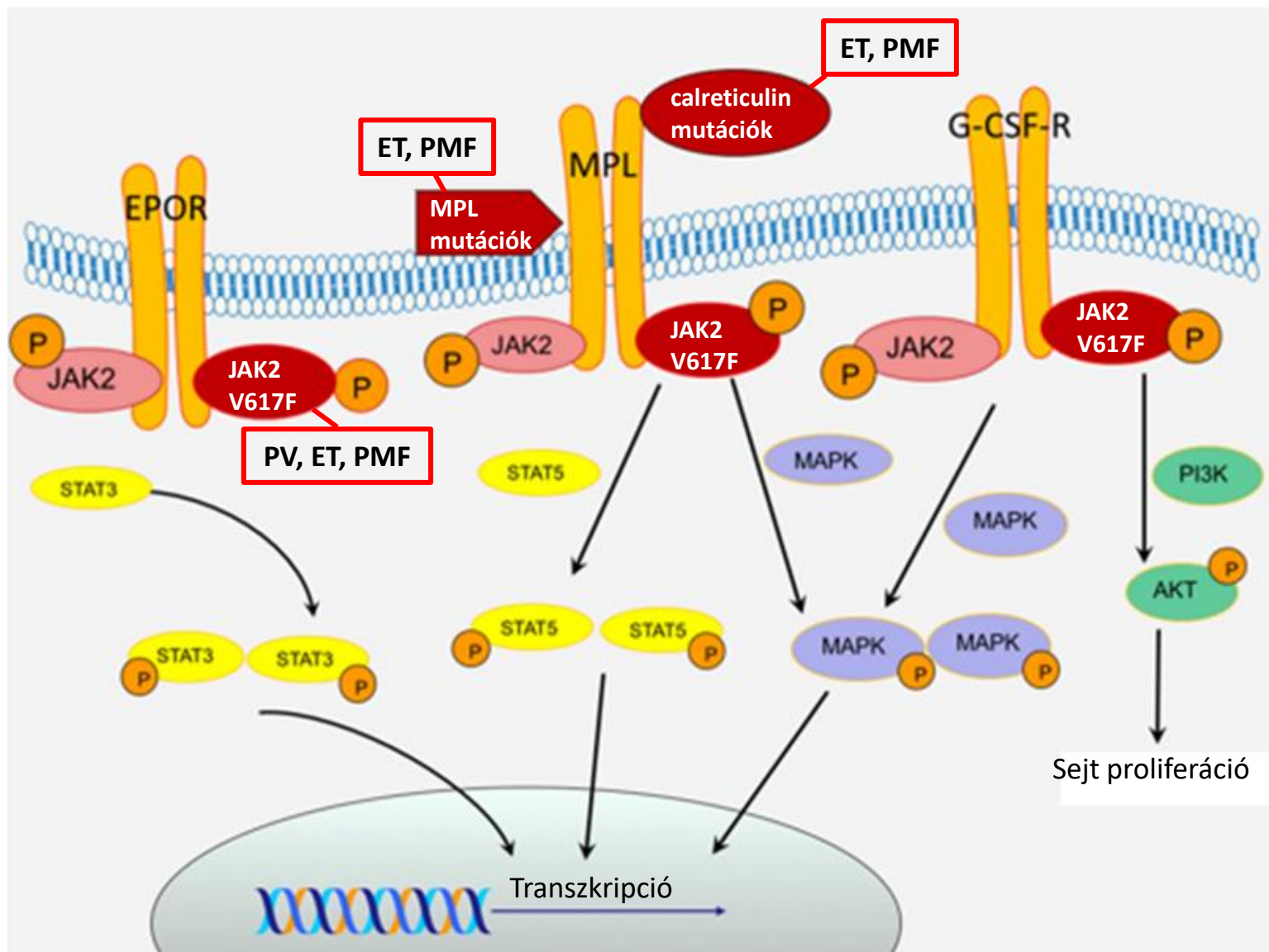
Mieloid neopláziák és akut leukémiák ICC-WHO és ELN 2022 klasszifikáció

MPNs
Chronic myeloid leukemia
Polycythemia vera
Essential thrombocythemia
Primary myelofibrosis
Early/prefibrotic primary myelofibrosis
Overt primary myelofibrosis
Chronic neutrophilic leukemia
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
MPN, unclassifiable
Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRA</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>PDGFRB</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FGFR1</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>JAK2</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>FLT3</i> rearrangement
Myeloid/lymphoid neoplasm with <i>ETV6::ABL1</i>
Mastocytosis
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms
Chronic myelomonocytic leukemia
Clonal cytopenia with monocytosis of undetermined significance
Clonal monocytosis of undetermined significance
Atypical chronic myeloid leukemia
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with thrombocytosis and <i>SF3B1</i> mutation
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis, not otherwise specified
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified

Mieloid neopláziák és akut leukéimák ICC-WHO és ELN 2022 klasszifikáció

Premalignant clonal cytopenias and myelodysplastic syndromes
Clonal cytopenia of undetermined significance
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>SF3B1</i>
Myelodysplastic syndrome with del(5q)
Myelodysplastic syndrome with mutated <i>TP53</i>
Myelodysplastic syndrome, not otherwise specified (MDS, NOS)
MDS, NOS without dysplasia
MDS, NOS with single lineage dysplasia
MDS, NOS with multilineage dysplasia
Myelodysplastic syndrome with excess blasts
Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)
MDS/AML with mutated <i>TP53</i>
MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations
MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
MDS/AML, not otherwise specified
Pediatric and/or germline mutation-associated disorders
Juvenile myelomonocytic leukemia
Juvenile myelomonocytic leukemia-like neoplasms
Noonan syndrome-associated myeloproliferative disorder
Refractory cytopenia of childhood
Hematologic neoplasms with germline predisposition
Acute myeloid leukemias (Tables 25 and 26)
Myeloid proliferations associated with Down syndrome
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Acute leukemia of ambiguous lineage
Acute undifferentiated leukemia
Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR::ABL1</i>
MPAL, with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
MPAL, B/myeloid, NOS
MPAL, T/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Az MPN-ekben előforduló driver mutációk



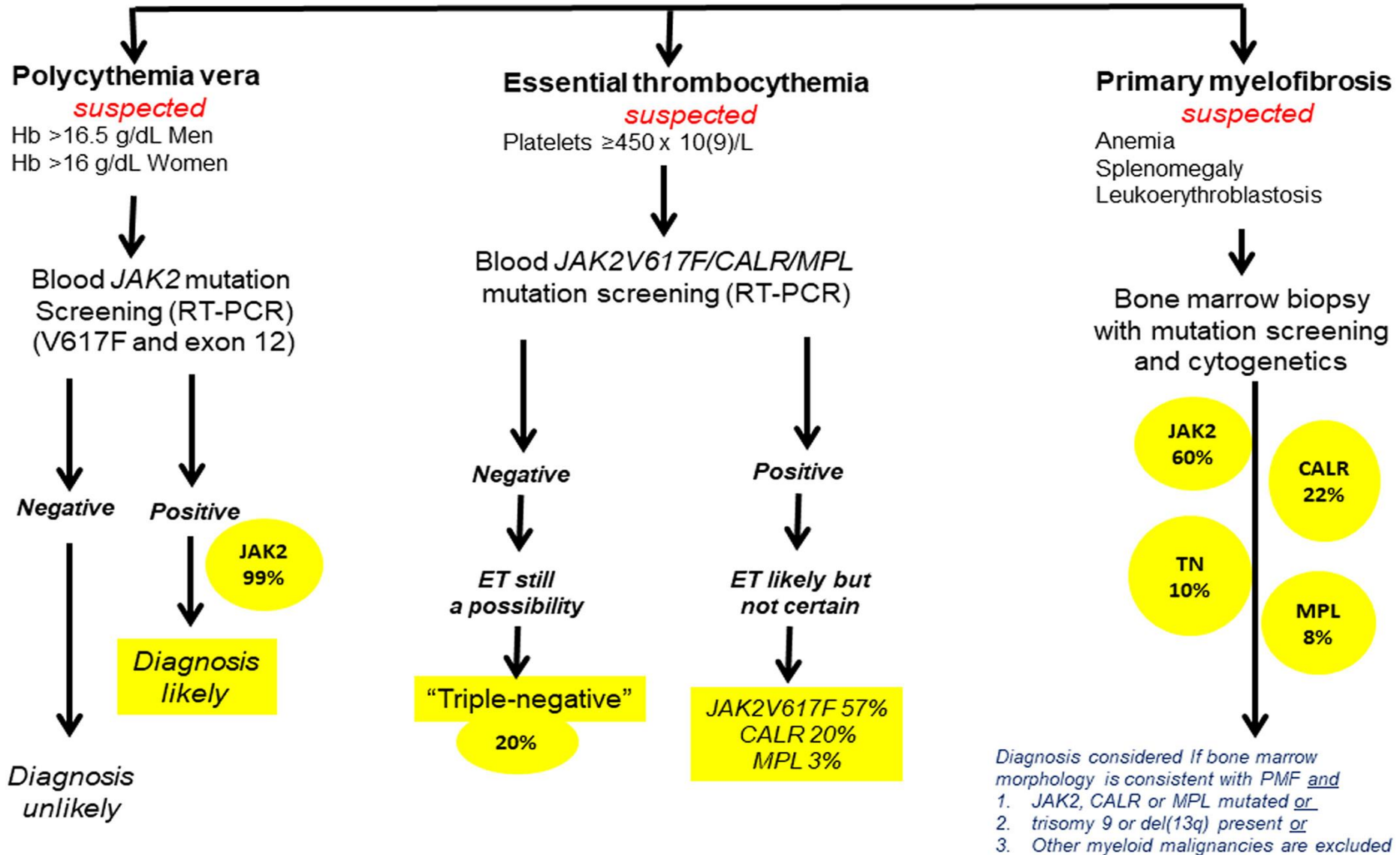
Emlékeztető: MPL = Thrombopoetin receptor!!!

Diagnosztikus lépések MPN gyanúja esetén

- **Anamnézis** (korábbi tromboembóliás esemény? cardiovascularis rizikófaktorok?)
- **Fizikális vizsgálat** (hepatosplenomegalia?)
- **Rutin laborok** (vérkép, vérkenet, LDH, máj- és vesefunkciók, vas anyagcsere, alvadási paraméterek, szérum eritropoetin szintek)
- **Genetikai vizsgálat (BCR-ABL → CML kizárására, JAK2 V617F (exon 14) mutáció → PV, ET, PMF)**
 - Ha JAK2 V617F negatív és PV gyanús → **JAK2 exon 12** mutációk irányába is tesztelni kell
 - Ha JAK2 V617F negatív és ET vagy PMF gyanús → **MPL (exon 1) and CALR (exon 9) mutációk** vizsgálata
 - Subclonalis (driver és non-driver) mutációk: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, and IDH2**
- **Csontvelő aspiráció és biopszia** (típusos PV esetében nem rutinszerű, szövettan trichrom és reticulin festéssel a fibrosis kimutatására)

Gyakorlati diagnosztikai algoritmus MPN-khoz

Diagnostic algorithm for myeloproliferative neoplasms



Policitémia vera

- Fő jellemző: Policitémiát és **hyperviscositást** okozó **EPO független eritropoezis**
- **Nem gyakori** betegség (incidenciája 1,9:100.000)
- **Minden életkorban** előfordul, **gyerekekben** azonban **nagyon ritka**.
- Az incidenciája az életkorral növekszik. (átlagéletkor a diagnóziskor 61 év)
- **Férfiakban gyakoribb.** (férfi:nő arány 1,2:1)
- **Fokozott rizikó mind arteriális, mind vénás thrombosisra** (A PV-s betegek kb. 40%-ában alakulnak ki, a halálozás legfőbb okát képezik)
 - Artériás: TIA, ischaemiás stroke, acut myocardialis infarctus, peripheriás arteriás occlusio
 - Vénás: DVT, PE (gyakran **szokatlan helyen** jelentkeznek, pl. splanchnicusan vagy a sinus sagittalis superiorban)
- **Krónikus, gyógyíthatatlan** (de kezelhető) betegség. (az egyetlen potenciális gyógyító eljárás az allogén-HSCT lenne)
- Az átlagos túlélés 14 év (1,5-3 év kezelés nélkül)
- Átmehet **post-PV mielofibrózisba** (15 év alatt kb. 5-19%-ban) vagy **secunder AML-be** transzformálódhat (ritkán, idővel fokozódik a kockázata)

PV diagnosztikai kritériumai

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men or >16.0 g/dL in women or hematocrit >49% in men or >48% in women or red blood cell mass >25% above mean normal predicted value

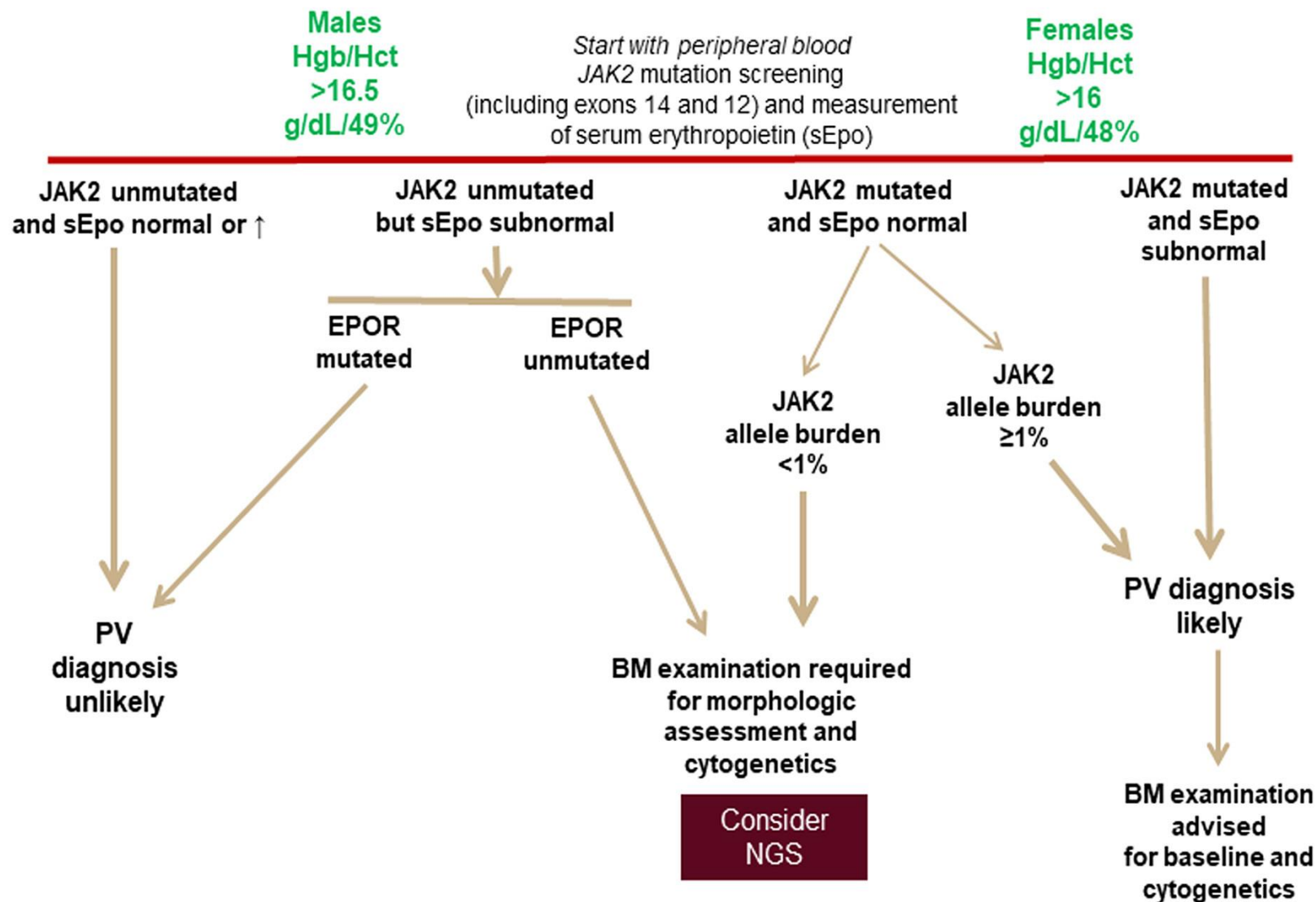
2. Bone marrow biopsy showing age-adjusted hypercellularity with trilineage proliferation (panmyelosis), including prominent erythroid, granulocytic, and increase in pleomorphic, mature megakaryocytes without atypia*

3. Presence of *JAK2* V617F or *JAK2* exon 12 mutation**

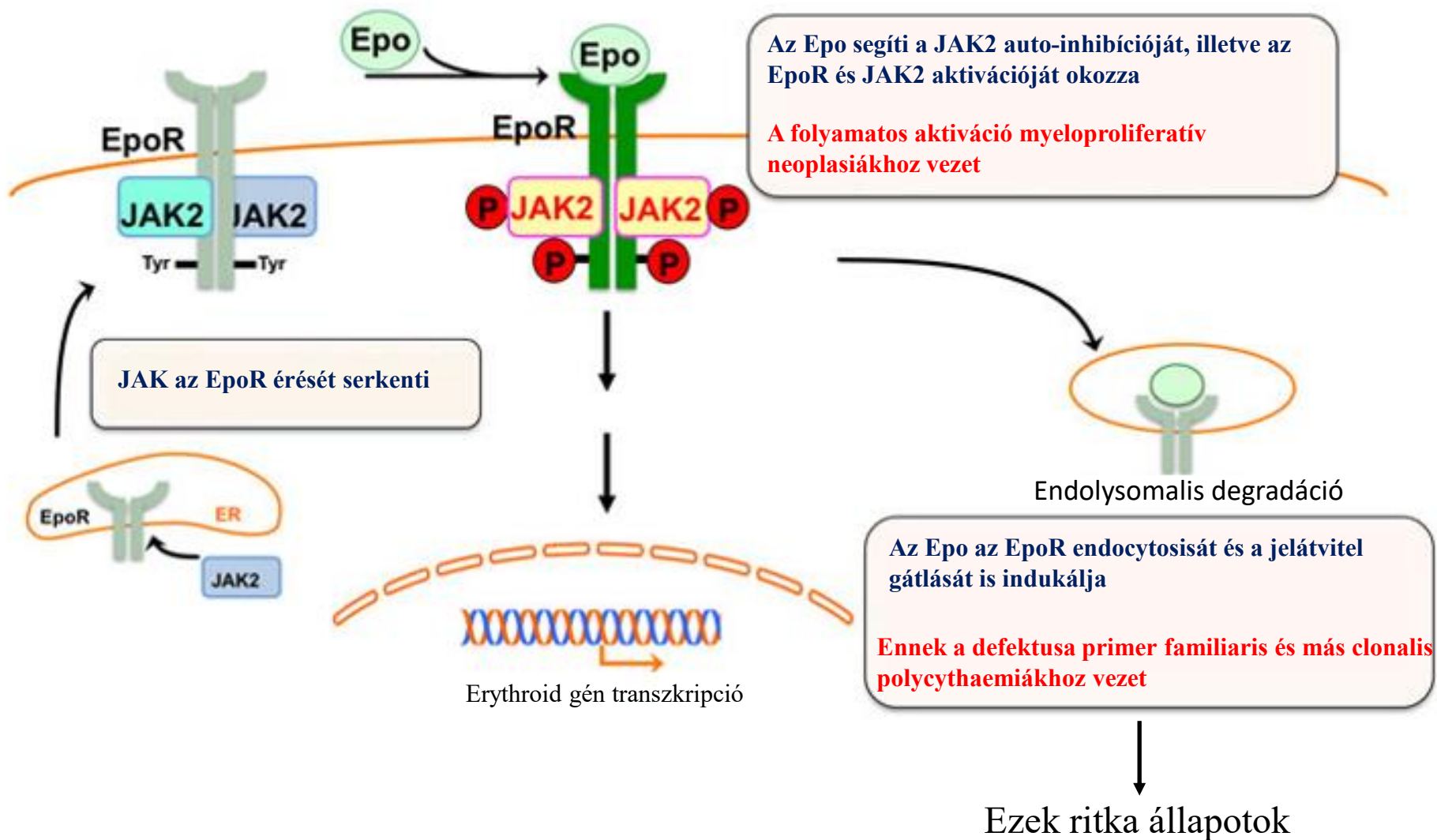
Minor criterion

1. Subnormal serum erythropoietin level

Diagnostic algorithm for polycythemia vera (PV)



Az EPO-receptor jelátvitel hibái



Secunder policitémia

- Emlékeztető: Hgb (135 g/l – 170 g/l férfiakban, ha alacsony = **anémia**, ha magas = **policitémia**)
- A secunder policitémia leggyakoribb okai:
 - Tüdőbetegségek, **chronicus hypoxia** (COPD, OSAS, dohányzás, magasan tengerszint feletti tartózkodás, CO mérgezés)
 - **Teljesítményfokozó szerek** (pl. EPO, testosteron)
 - Bizonyos **nem-hematológiai malignitások** (pl. agy, vese)
- A secunder polycythemiákban a szérum **EPO szint mindig emelkedett.**

Emlékeztető:

Oxigén kínálat = Perctérfogat × Vér oxigéntartalma

1 g Hgb 1,34 oxigént tud szállítani.

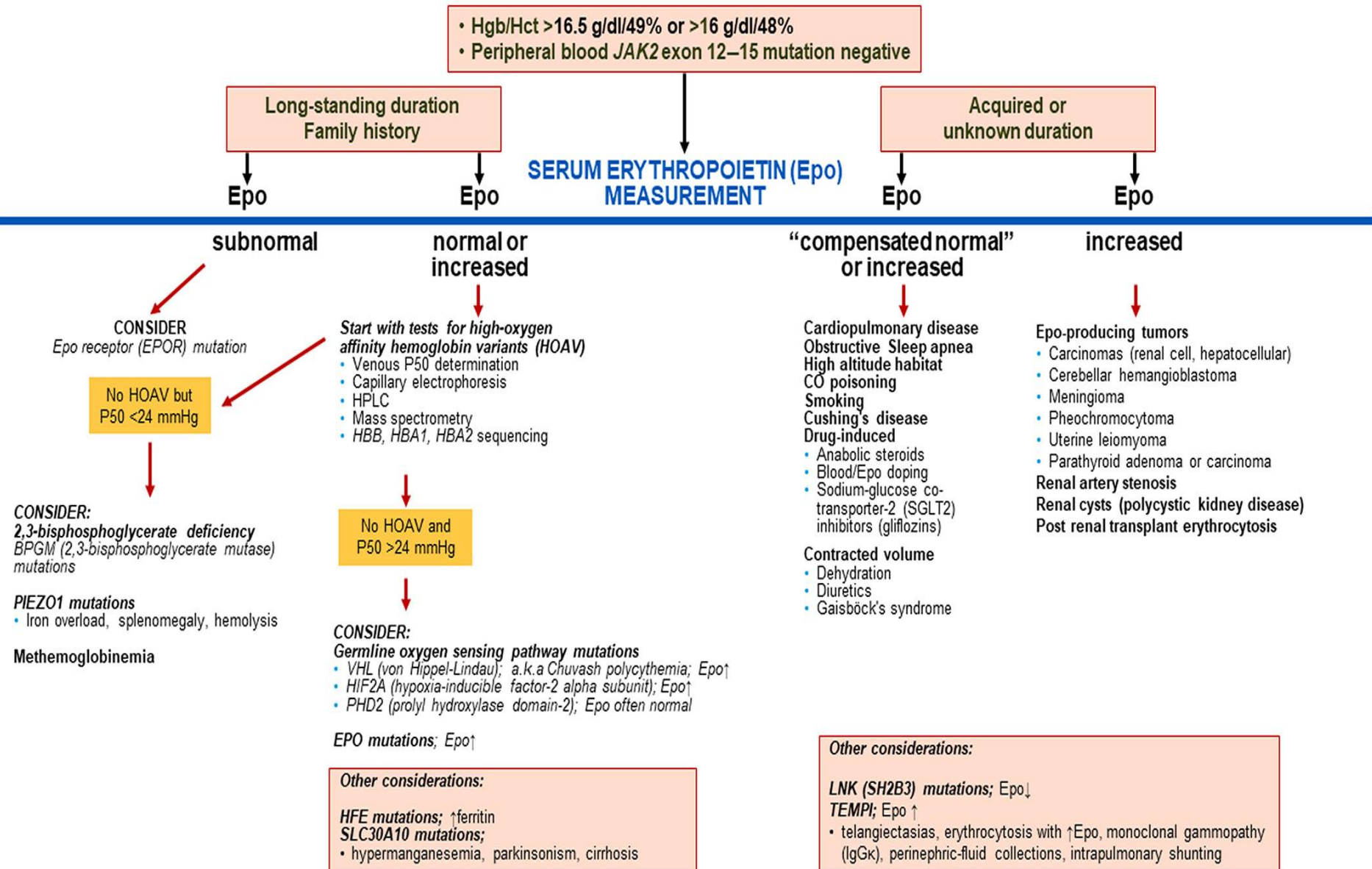
$$\text{Vér oxigéntartalma (ml)} = \underbrace{\text{Hgb} \left(\frac{\text{g}}{\text{dl}} \right) \times 1.34 \times \text{O}_2 \text{ saturatio}(\%) }_{\text{Hgb-hoz kötött oxigén}} + \underbrace{0.0032 \times PO_2}_{\text{Kötetlen oxigén a vérben}}$$

Hgb-hoz kötött oxigén

Kötetlen oxigén a vérben

Practical diagnostic algorithm for *JAK2* unmutated erythrocytosis

Diagnostic algorithm for *JAK2* unmutated erythrocytosis



Jelek és tünetek

- A tüneteket döntően a polycythemia okozta **hyperviscositas** és az abból eredő vérkeringési zavar okozza.
 - **Thromboembólia** (mind artériás, mind vénás oldalon)
 - **Neurológiai**: fejfájás, szédülés, látászavarok
 - **Bőr**: plethorás arc, végtagokon erythromelalgia
 - **Hepatosplenomegalia** (extramedullaris hematopoiesis)
 - **Pruritus, viszketés** (a hízósejtek és basophil granulocyták fokozott termelése miatt → hisztamin felszabadulás)



Plethorás arc

Erythromelalgia



A policitémia vera (PV) és post-PV mielofibrózis (post-PV MF) diagnosztikai kritériumai: ICC-WHO és ELN 2022

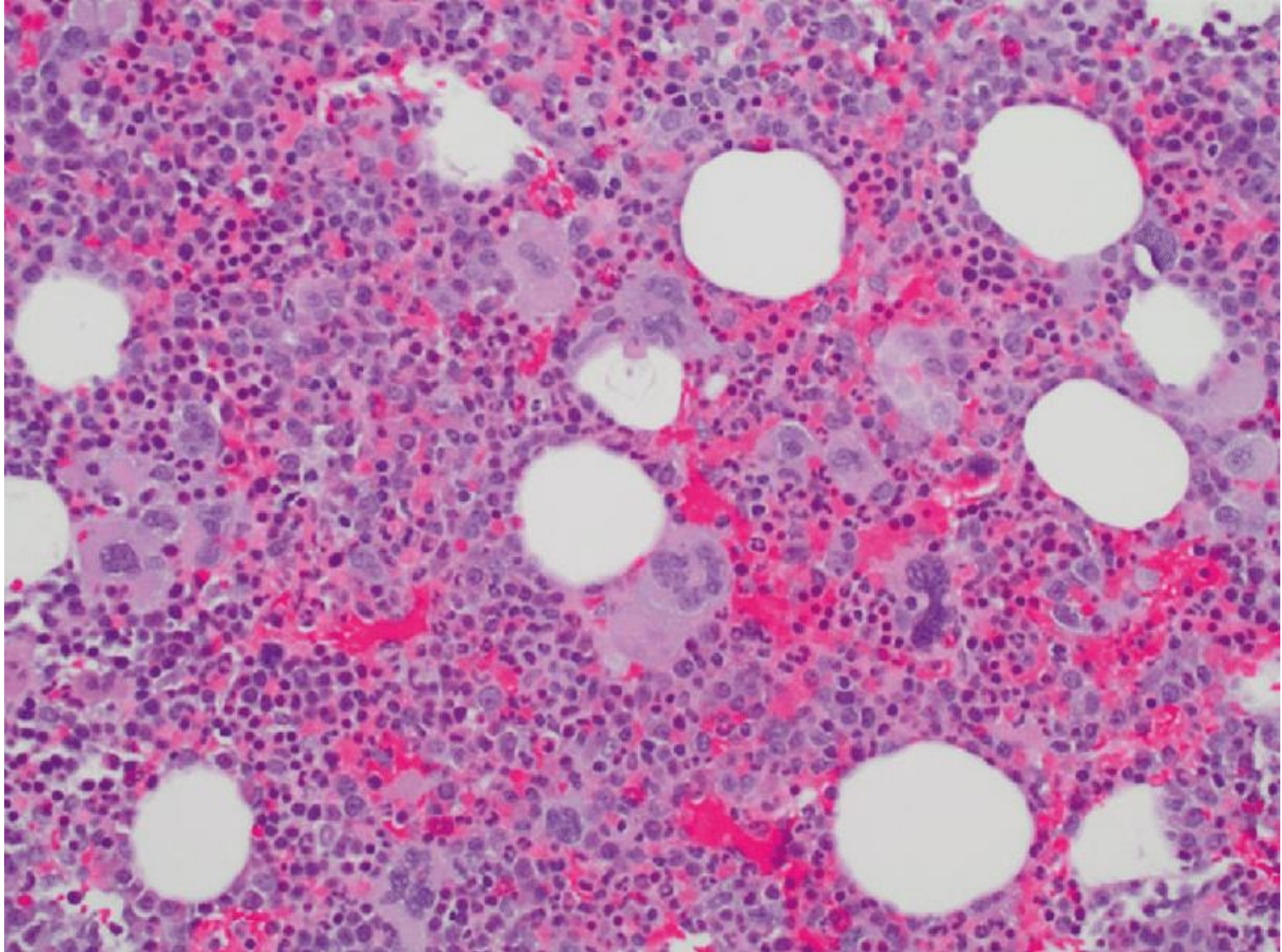
PV	Post-PV MF
<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elevated hemoglobin concentration or elevated hematocrit or increased red blood cell mass* 2. Presence of <i>JAK2</i> V617F or <i>JAK2</i> exon 12 mutation† 3. Bone marrow biopsy showing age-adjusted hypercellularity with trilineage proliferation (panmyelosis), including prominent erythroid, granulocytic, and increase in pleomorphic, mature megakaryocytes without atypia <p>Minor criterion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subnormal serum erythropoietin level 	<p>Required criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Previous established diagnosis of PV 2. Bone marrow fibrosis of grade 2 or 3 <p>Additional criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (ie, below the reference range given age, sex, and altitude considerations) or sustained loss of requirement of either phlebotomy (in the absence of cytoreductive therapy) or cytoreductive treatment for erythrocytosis 2. Leukoerythroblastosis 3. Increase in palpable splenomegaly of >5 cm from baseline or the development of a newly palpable splenomegaly 4. Development of any 2 (or all 3) of the following constitutional symptoms: >10% weight loss in 6 mo, night sweats, unexplained fever (>37.5°C)
<p>The diagnosis of PV requires either all 3 major criteria or the first 2 major criteria plus the minor criterion‡</p>	<p>The diagnosis of post-PV MF is established by all required criteria and at least 2 additional criteria</p>

*Diagnostic thresholds: hemoglobin: > 16.5 g/dL in men and > 16.0 g/dL in women; hematocrit: > 49% in men and > 48% in women; red blood cell mass: > 25% above mean normal predicted value.

†It is recommended to use highly sensitive assays for *JAK2* V617F (sensitivity level < 1%); in negative cases, consider searching for noncanonical or atypical *JAK2* mutations in exons 12 to 15.

‡A bone marrow biopsy may not be required in patients with sustained absolute erythrocytosis (hemoglobin concentrations of >18.5 g/dL in men or >16.5 g/dL in women and hematocrit values of >55.5% in men or >49.5% in women) and the presence of a *JAK2* V617F or *JAK2* exon 12 mutation.

Csontvelő szövettan PV-ben



Hypercellularis csontvelő erythroid és megakaryocytás hyperplasiával.

Current treatment approach in polycythemia vera

Current Treatment Approach in Polycythemia Vera

↓
Periodic phlebotomy to keep hematocrit <45% in all patients
+
Once-daily low-dose aspirin (40–100 mg) in all patients

Low-risk Disease

- No history of thrombosis
- Age ≤60 years

High-risk disease

- History of thrombosis or
- Age >60 years

Consider twice-daily aspirin in the presence of:

- CV risk factors
- Leukocytosis
- Microvascular symptoms

Consider pegylated IFN-α in the presence of:

- Frequent phlebotomies
- Severe pruritus
- Symptomatic splenomegaly
- Persistent symptoms

Women of reproductive age

Hydroxyurea (500 mg BID starting dose)

Arterial thrombosis history

Consider twice-daily aspirin

Venous thrombosis history

Add systemic anticoagulation

Hydroxyurea intolerant or resistant or not desired

Pegylated IFN-α

Busulfan JAK2 inhibitor

- JAK2 inhibitor preferred in the presence of symptoms reminiscent of post-PV MF
- Busulfan preferred in older patients

Kis rizikójú PV első vonalbeli kezelése

Kis rizikójú PV
(életkor <60 év, nem volt korábban thrombosisa)

- Acetilszalicilsav 100 mg/nap
- Phlebotomia a hematokrit <45% tartására
- Egyéb CV rizikófaktorok kezelése

Követés 3-6 havonta

Tünetmentes, nincs indikációja a
cytoreduktív kezelésnek

Acetilszalicilsav és sz.e.
phlebotomiák folytatása

Tünetes és indikált a
cytoreduktív kezelés

Hydroxyurea
VAGY
Peginterferon α

Progresszió post-PV
MF-be vagy AML-be

Secunder AML
kezelése

post-PV MF
kezelése

Komplett remisszió (CR) PV-ben

- **Nincs betegség-asszociált tünet vagy jel** (viszketés, hepatosplenomegalia, stb.)
- **Normális a perifériás vérkép** (hematokrit < 45% phelobotomiák nélkül, thrombocyta <400 G/L, leukocyta <10 G/L)
- **Nincs vérzéses vagy thrombotikus esemény**
- Csontvelő szövettan: **normocellular bone marrow**, normocellularis csontvelő, nincs trilinearis hyperplasia, nincs reticulin fibrosis

Progresszív betegség: Transzformáció **post-PV myelofibrosisba, MDS-be, vagy secunder acut myeloid leukemiába.**

Cytoreduktív kezelés indikációi PV-ben

- **Új trombotikus esemény vagy betegség-asszociált vérzés**
- **Phlebotomiák gyakori szükségessége, de a beteg nehezen tolerálja őket**
- **Splenomegalia**
- **Trombocitózis**
- **Leukocitózis**
- **Betegség-asszociált tünetek jelentkezése (fáradékonyság, éjszakai izzadás, pruritus, stb.)**

Magas rizikójú PV első vonalbeli kezelése

Magas rizikójú PV
(életkor >60 év és/vagy korábbi thrombosis)

- Acetilszalicilsav 100 mg/nap
- Phlebotomia a hematokrit <45% tartására
- Egyéb CV rizikófaktorok kezelése
- Hydroxyurea vagy Peginterferon $\alpha 2$

Követés 3-6 havonta

Nem megfelelő válasz
vagy válasz elvesztése

Hydroxyurea/Peginterferon α /Busulphan
VAGY
Ruxolitinib
VAGY
Klinikai vizsgálat

Megfelelő válasz

Kezelés folytatása

Progresszió post-PV
MF-be vagy AML-be

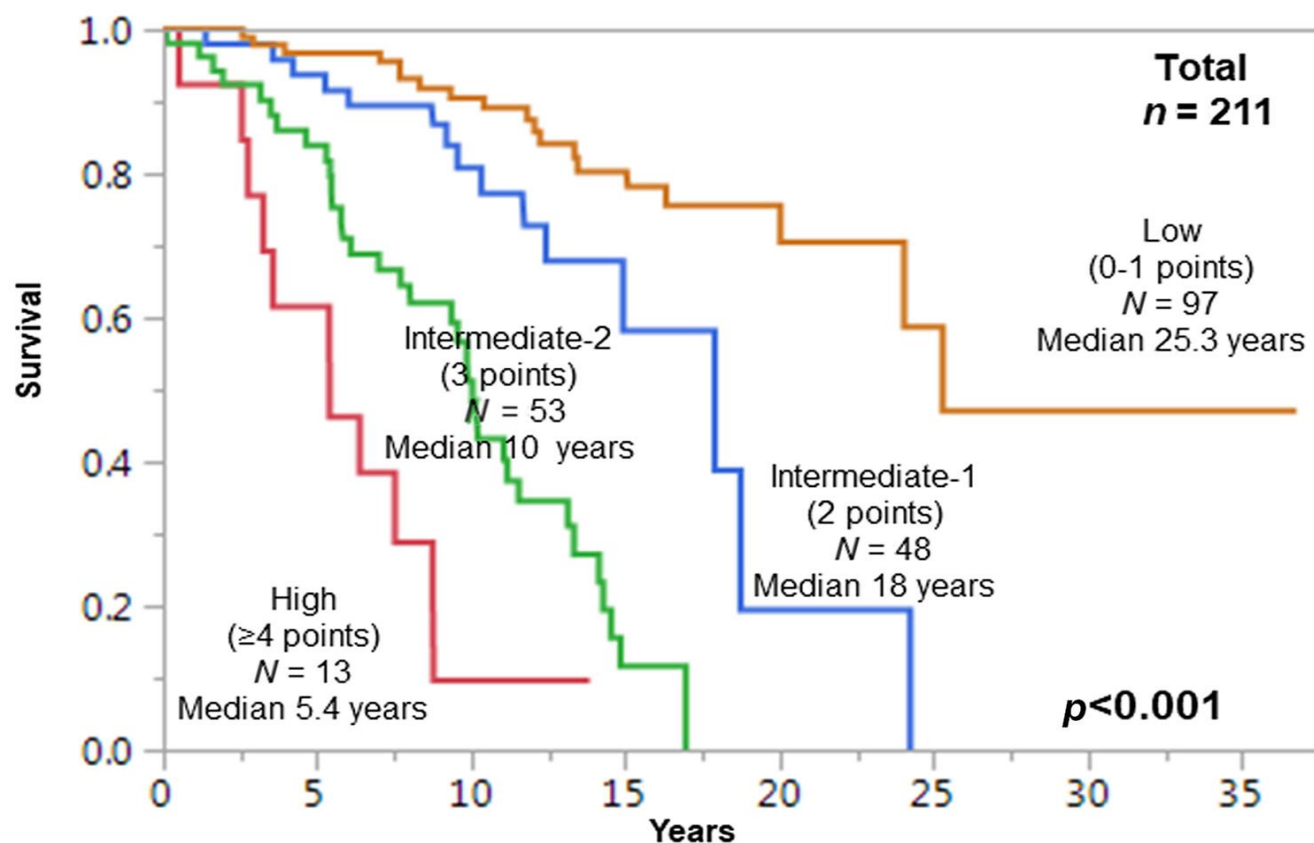
Secunder AML
kezelése

post-PV MF
kezelése

Mutation-enhanced international prognostic score (MIPSS-PV)

Risk factors:

age >60 years (2 points),
leukocyte count $\geq 11 \times 10^9/l$ (1 point), incidence 50%
abnormal karyotype (1 point), incidence 20%
SRSF2 mutations (2 points), incidence 3%



Esszenciális trombocitémia

- Fő jellemző: A trombociták klonális túltermelése a TPO-R (c-mpl) jelátvitel kóros aktivációjának következtében.
- A leggyakoribb MPN (incidenciája 2:100.000)
- Minden életkorban előfordul, de gyermekekben nagyon ritka.
- Az incidencia az életkorral növekszik. (átlag életkor a diagnóziskor 65 év)
- Nőkben gyakoribb. (férfi:nő arány 1:2)
- Fokozott rizikó mind arteriális, mind vénás trombózisra, illetve vérzéses eseményekre.
- Krónikus, gyógyíthatatlan (de kezelhető) betegség. (potenciálisan allogén-HSCT-vel gyógyítható).
- Átlagos túlélés kb. 20 év.
- Transzformálódhat post-ET mielofibrózisba (15 év alatt kb. 4-11%-ban) vagy secunder AML-be (ritka, a kockázat idővel növekszik)

Jelek és tünetek

- Az ET fő klinikai jellemzői az **occlusív vascularis események** és a **vérzések** szövődmények.
 - **Tromboembólia** (artériás és vénás)
 - **Neurológiai**: fejfájás, szédülés, látászavarok
 - **Bőr**: viszketés, bevérvések, subcutan hematomák, epistaxis, fogínyvérvések
 - **Gasztrointesztinális vérzés**
 - **Hepatosplenomegalia** (ritkább, mint PV-ben és PMF-ben)

MPN-ekben szokatlan helyeken alakulhatnak ki MVT-k



Vena portae thrombosis
(nyíl) hasi CT-n.

Az esszenciális trombotocitémia (ET) és post-ET mielofibrózs (post-ET MF) diagnosztikai kritériumai: ICC-WHO és ELN 2022

ET	Post-ET MF
<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$ 2. Bone marrow biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage, with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated staghorn-like nuclei, infrequently dense clusters*; no significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis; no relevant BM fibrosis† 3. Diagnostic criteria for <i>BCR::ABL1</i>-positive CML, PV, PMF, or other myeloid neoplasms are not met 4. <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation‡ <p>Minor criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presence of a clonal marker§ or absence of evidence of reactive thrombocytosis 	<p>Required criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Previous established diagnosis of ET 2. Bone marrow fibrosis of grade 2 or 3 <p>Additional criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (ie, below the reference range given age, sex, and altitude considerations) and a >2 g/dL decrease from baseline hemoglobin concentration 2. Leukoerythroblastosis 3. Increase in palpable splenomegaly of >5 cm from baseline or the development of a newly palpable splenomegaly 4. Elevated LDH level above the reference range 5. Development of any 2 (or all 3) of the following constitutional symptoms: $>10\%$ weight loss in 6 mo, night sweats, unexplained fever ($>37.5^\circ\text{C}$)
<p>The diagnosis of ET requires either all major criteria or the first 3 major criteria plus the minor criteria</p>	<p>The diagnosis of post-ET MF is established by all required criteria and at least 2 additional criteria</p>

*Three or more megakaryocytes lying adjacent without other BM cells in between; in most of these rare clusters ≤ 6 megakaryocytes may be observed, increase in huge clusters (>6 cells) accompanied by granulocytic proliferation is a morphological hallmark of pre-PMF (Table 5).

†Very rarely a minor increase in reticulin fibers may occur at initial diagnosis (grade 1).

‡It is recommended to use highly sensitive assays for *JAK2* V617F (sensitivity level $< 1\%$) and *CALR* and *MPL* (sensitivity level 1% to 3%); in negative cases, consider a search for noncanonical *JAK2* and *MPL* mutations.

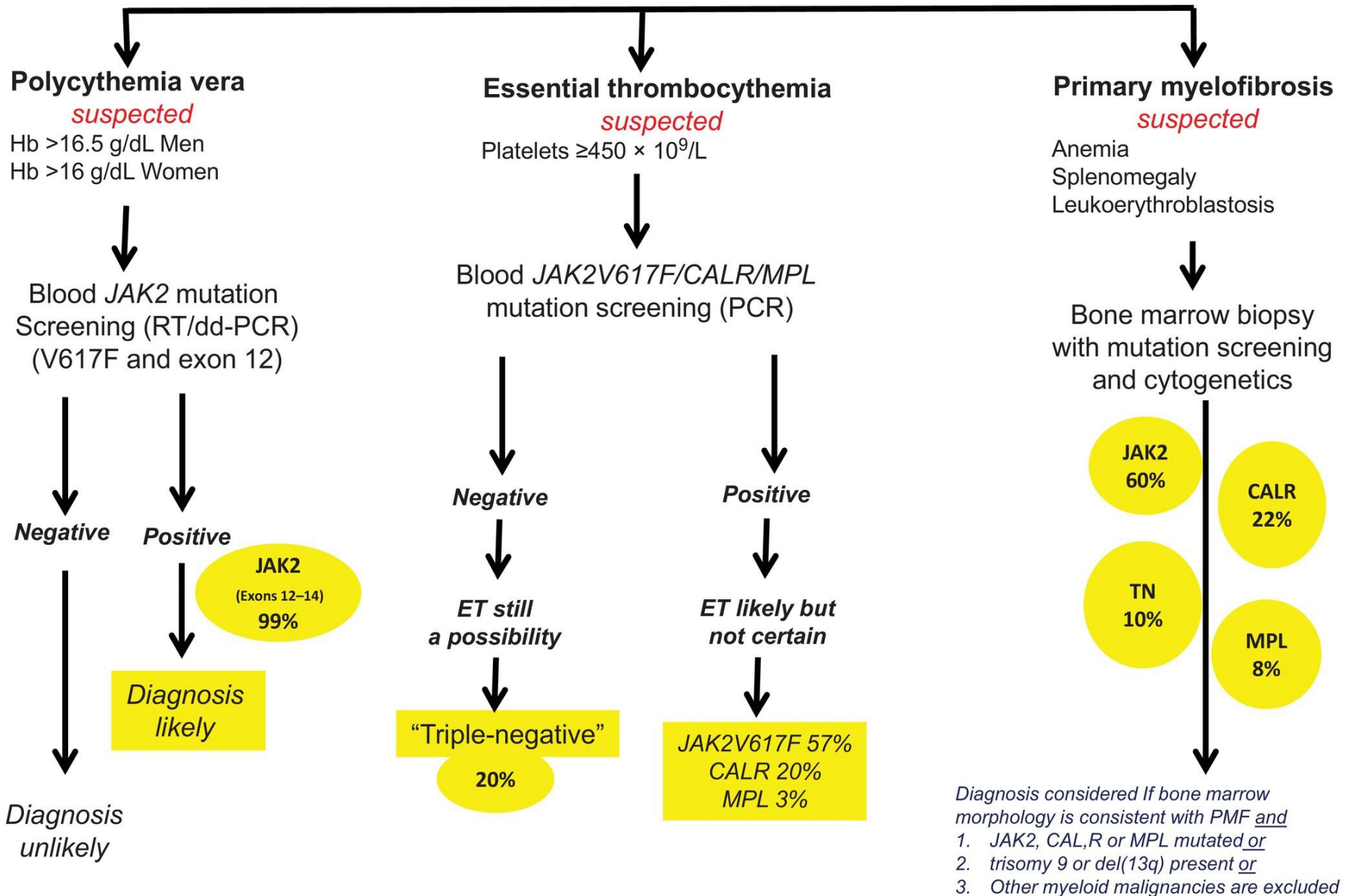
§Assessed by cytogenetics or sensitive NGS techniques.

||Reactive causes of thrombocytosis include a variety of underlying conditions like iron deficiency, chronic infection, chronic inflammatory disease, medication, neoplasia, or history of splenectomy.

Jelenlegi prognosztikai modellek az ET túlélésére

Models	Variables	Risk categories			
		Low	Intermediate-1	Intermediate-2	High
AAA Triple A survival model	Age >70 years (4 points) Age 50–70 years (2 points) ANC $\geq 8 \times 10^9/L$ (1 point) ALC $< 1.7 \times 10^9/L$ (1 point)	(0–1 points) 47 years	(2–3 points) 20.7 years	(4 points) 13.5 years	(5–6 points) 8 years
IPSET International prognostic score for essential thrombocythemia	Age ≥ 60 years (2 points) WBC $\geq 11 \times 10^9/L$ (1 point) Thrombosis history (1 point)	(0 points) not reached	(1–2 points) 24.5 years		(3–4 points) 13.8 years
MIPSS-ET Mutation-enhanced international prognostic system for essential thrombocythemia	Age >60 years (4 points) Male gender (1 point) WBC $\geq 11 \times 10^9/L$ (1 point) Adverse mutations (2 points) (<i>SF3B1/SRSF2/U2AF1/TP53</i>)	(0–1 points) 34.4 years	(2–5 points) 14.1 years		(≥ 6 points) 7.9 years

Gyakorlati diagnosztikai algoritmus MPN-khoz



A trombózis rizikó stratifikációja ET-ben

Traditionally low risk

- Age ≤ 60 years and
- No thrombosis history

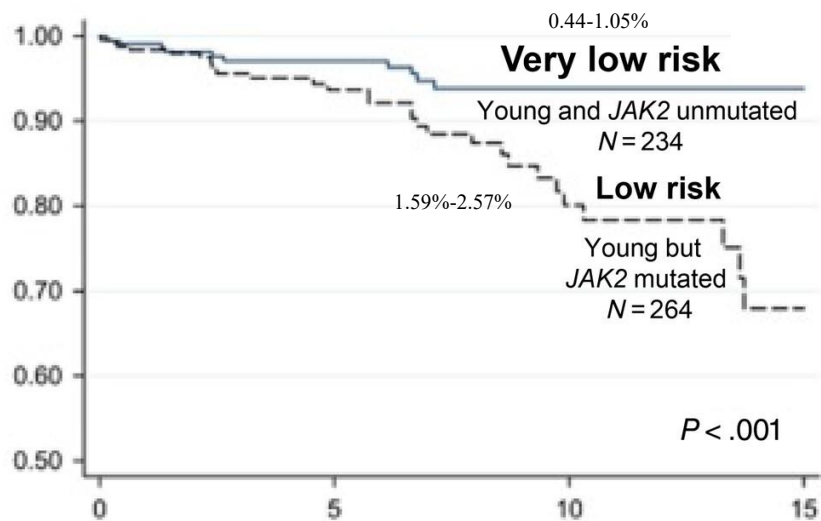
Traditionally high risk

- Age > 60 years or
- Presence of thrombosis history

Revised international prognostic score ET (IPSET)-thrombosis

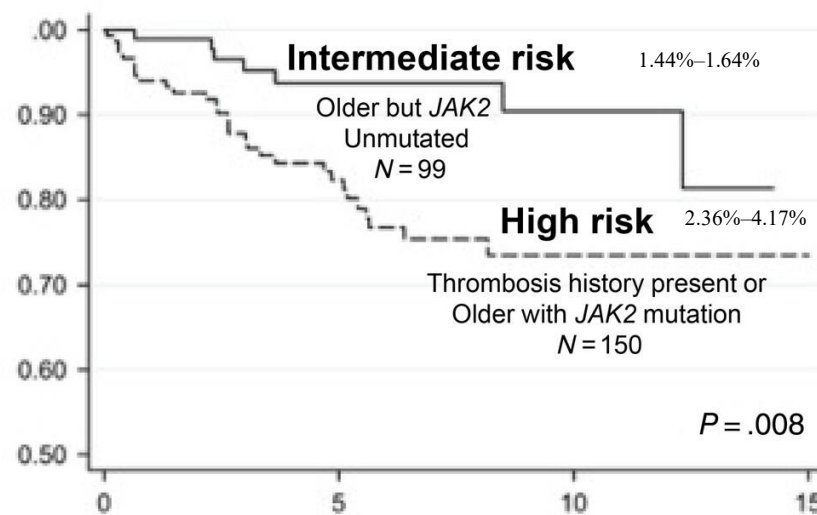


4-tiered



Thrombosis-free survival

Years



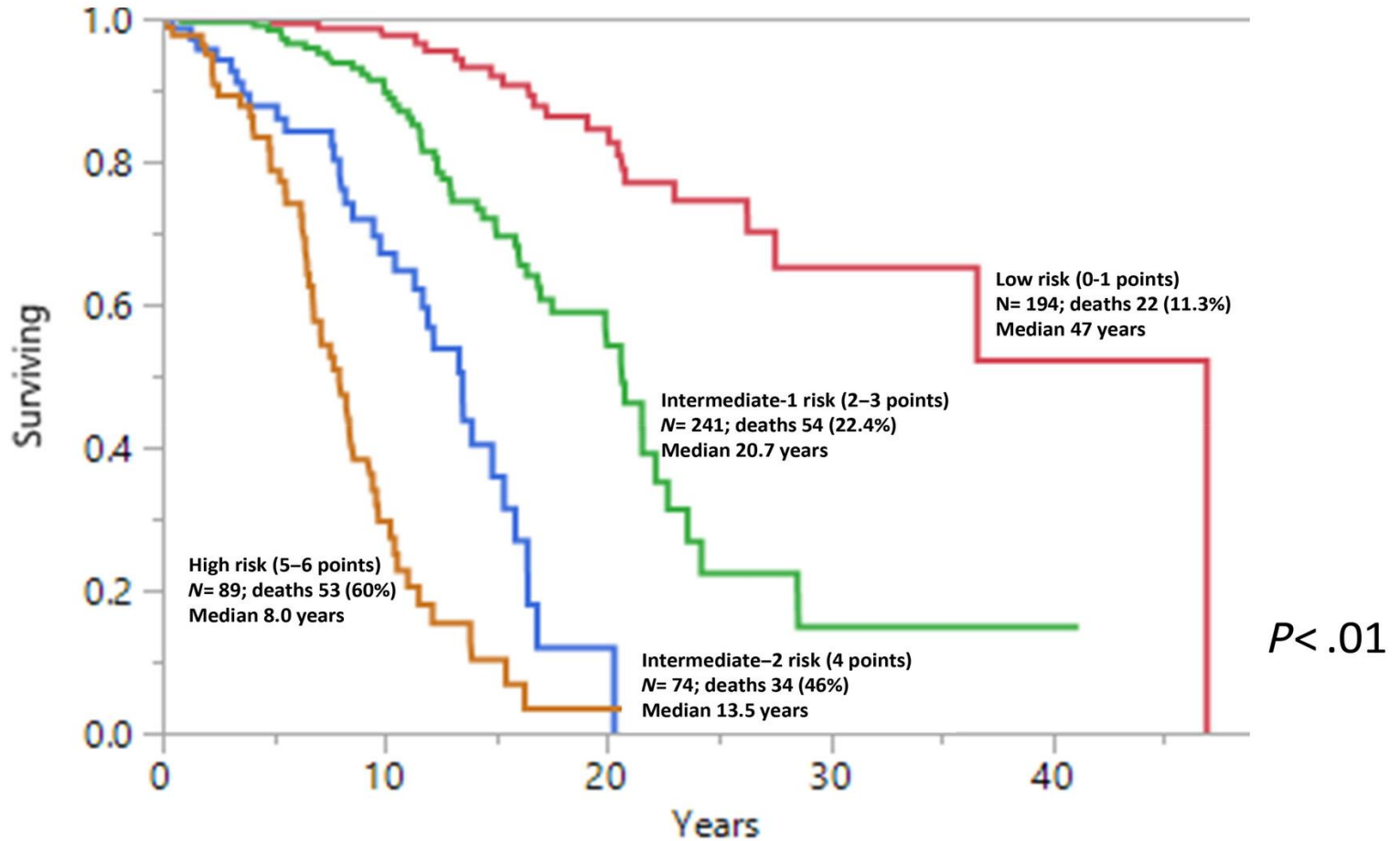
Triple A (AAA) túlélési modell ET-ban

Age >70 years = 4 points

Age 50–70 years = 2 points

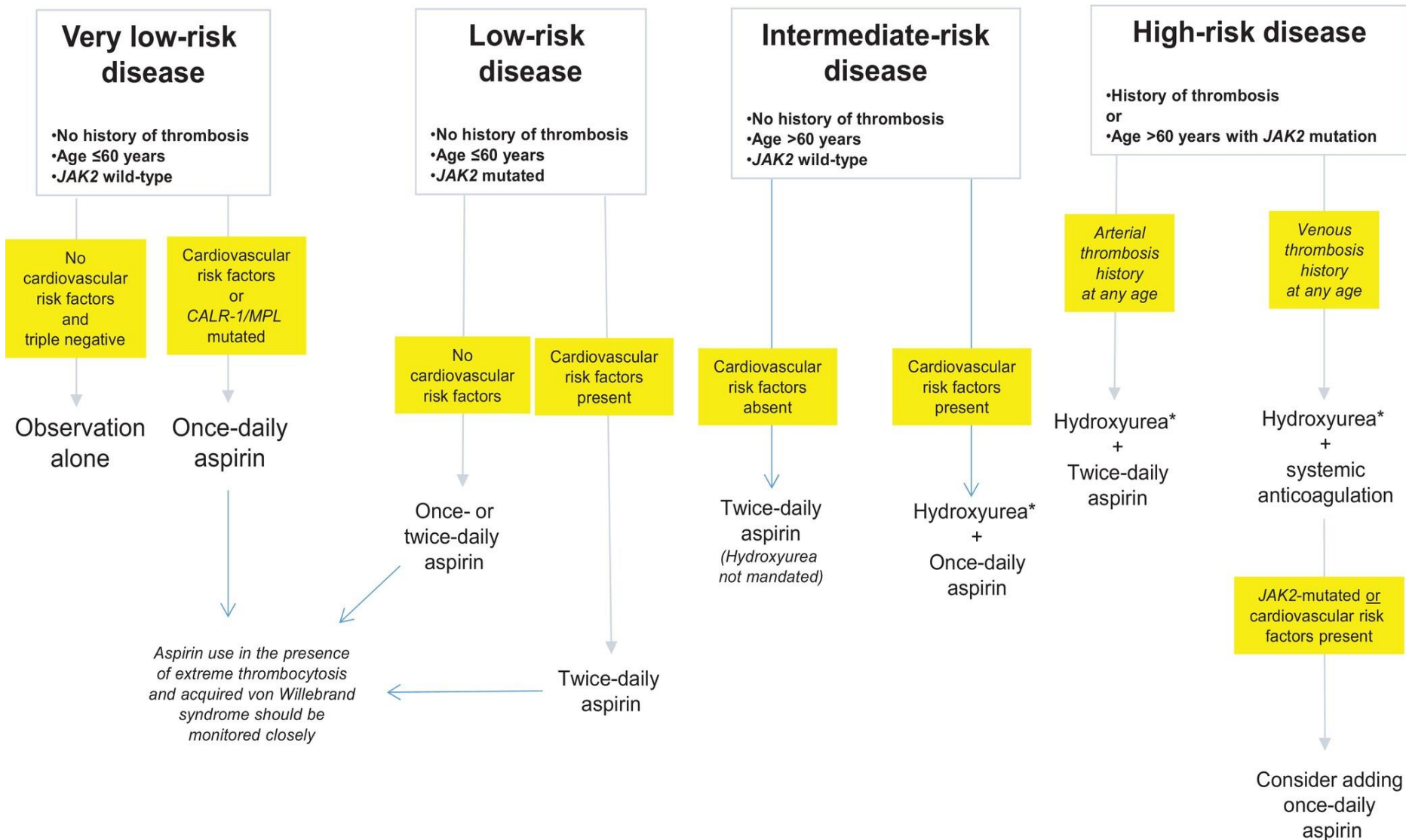
Absolute lymphocyte count $<1.7 \times 10^9/L$ = 1 point

Absolute neutrophil count $\geq 8 \times 10^9/L$ = 1 point



Abnormal karyotype and high-risk mutations (*TP53*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*) carried additional prognostic relevance

Jelenleg kezelési megközelítése ET-ban



Kis rizikójú ET első vonalbeli kezelése

Nagyon alacsony és alacsony rizikójú ET
(életkor <60 év, nincs korábbi thrombosis, JAK2 mutációval vagy anélkül)

- Acetilszalicilsav 100 mg/nap
- Egyéb CV rizikófaktorok kezelése

Követés 3-6 havonta

Tünetmentes, nincs indikációja a
cytoreduktív kezelésnek

Acetilszalicilsav folytatása

Tünetes és indikált a
cytoreduktív kezelés

Hydroxyurea
VAGY
Peginterferon α

Progresszió post-ET
MF-be vagy AML-be

Secunder AML
kezelése

post-ET MF
kezelése

Közepes rizikójú ET első vonalbeli kezelése

Közepes rizikójú ET
(életkor >60 év, nincs korábbi thrombosis, nincs JAK2 mutáció)

- Acetilszalicilsav 100 mg/nap
- Egyéb CV rizikófaktorok kezelése

Követés 3-6 havonta

**Tünetmentes, nincs indikációja a
cytoreduktív kezelésnek**

Acetilszalicilsav folytatása

**Tünetes és indikált a
cytoreduktív kezelés**

**Hydroxyurea
VAGY
Peginterferon α**

**Progresszió post-ET
MF-be vagy AML-be**

**Secunder AML
kezelése**

**post-ET MF
kezelése**

Magas rizikójú ET első vonalbeli kezelése

Magas rizikójú ET
(korábbi thrombosis és/vagy >60 éves életkor, JAK2 mutációval)

- Acetilszalicilsav 100 mg/nap
- Egyéb CV rizikófaktorok kezelése
- Hydroxyurea vagy Peginterferon $\alpha 2$

Követés 3-6 havonta

Nem megfelelő válasz
vagy válasz elvesztése

Első vonalbeli szerek cseréje
VAGY
Anagrelid
VAGY
Klinikai vizsgálat

Megfelelő válasz

Kezelés folytatása

Progresszió post-ET
MF-be vagy AML-be

Secunder AML
kezelése

post-ET MF
kezelése

Secunder trombocitémia (vagy reaktív trombocitózis)

- A thrombocyta szám bizonyos kórállapotokban másodlagosan növekedhet, pl.:
 - **Akut fertőzések**
 - **Krónikus gyulladás** (autoimmun betegségek, krónikus fertőzések, pl. TBC)
 - **Malignitások**
 - Hyposplenia (pl. splenectomia után)
 - Vashiányos anémia
- Secunder thrombocytæmiát a megnövekedett a máj fokozott TPO termelése okozza.
- A thrombocyta szám jellemzően <1000 G/l ilyenkor.
- A thrombocyta funkció nem károsodott (szemben az ET-vel).
- A secunder trombocitémia **nem jár fokozott trombólzis rizikóval** (szemben az ET-vel).
- A kiváltó ok kezelésével és megszűnésével a trombocita szám is rendeződik.

Primer mielofibrózis

- Fő jellemző: A **mieloid vonal clonális proliferációjával** járó, idővel **csontvelő fibrosishoz, citopéniákhoz és extramedullaris vérképzéshez** vezető betegség.
- **Két fázisa** van:
 - prePMF (sejtek túltermelése)
 - manifeszt PMF (angolul overt PMF, csontvelő elégtelenség)
- **Nem gyakori** betegség (incidenciája 1:100.000)
- Felnőttkorban fordul elő (többnyire középkorú, vagy idő betegekből)
- Az életkorral növekszik az incidenciája. (átlagéletkor a diagnóziskor 60 év)
- Férfiakban gyakoribb. (férfi:nő arány 1,5:1)
- **Fokozott rizikó mind arteriális, mind vénás trombózisra**
- **Progresszív betegség** (csontvelő elégtelenséghez vezet), az egyetlen potenciálisan kuratív kezelése az allogén HSCT.
- A JAK-asszociált MPN-ek (PV, ET, PMF) között a **legkedvezőtlenebb prognózisú** betegség.
- Az 5 éves összesített túlélés (OS) az USA-ban 39%.
- Transzformálódhat **secunder AML-be**. (AML képezi a halálokat kb. 31%-ban.)

Jelek és tünetek

- A **prePMF** a tünetek vonatkozásában az **ET-t utánozza** (fokozott thrombosis és vérzéses rizikó), idővel, a betegség **manifeszt PMF-be progrediál**, ekkor a **csontvelő elégtelenség**, cytopeniák, extramedullaris vérképzés dominálnak.
- Manifeszt PMF (overt PMF):
 - **Cytopeniák** (anaemia, thrombocytopenia, leukopenia) és az azokhoz társuló tünetek
 - **Dacrocyták** („könnycsepp sejtek” a vérkenetben)
 - **Hepatosplenomegalia** (teltségérzet, hasi feszülés, haddi fájdalom)
 - Láz, éjszakai izzadás
 - Csontfájdalom

Splenomegalia PMF-ben



Extrém fokú splenomegalia hasi CT-n egy PMF-es betegben.

Dacrocyták a vérkenetben



A könnyecsepp sejtek (dacrocyták) jellemzően myelofibrosisban (pl. PMF) fordulnak elő.

Primer mielofibrózis (PMF) diagnosztikai kritériumai: ICC-WHO és ELN 2022

PMF, early/prefibrotic stage (pre-PMF)	PMF, overt fibrotic stage
<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bone marrow biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia,* bone marrow fibrosis grade < 2, increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and (often) decreased erythropoiesis 2. <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation† or presence of another clonal marker‡ or absence of reactive bone marrow reticulin fibrosis§ 3. Diagnostic criteria for <i>BCR::ABL1</i>-positive CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms are not met 	<p>Major criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bone marrow biopsy showing megakaryocytic proliferation and atypia,* accompanied by reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3 2. <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation† or presence of another clonal marker‡ or absence of reactive myelofibrosis§ 3. Diagnostic criteria for ET, PV, <i>BCR::ABL1</i>-positive CML, myelodysplastic syndrome, or other myeloid neoplasms¶ are not met
<p>Minor criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ • Palpable splenomegaly • Lactate dehydrogenase level above the above the reference range 	<p>Minor criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ • Palpable splenomegaly • Lactate dehydrogenase level above the above the reference range • Leukoerythroblastosis
<p>The diagnosis of pre-PMF or overt PMF requires all 3 major criteria and at least 1 minor criterion confirmed in 2 consecutive determinations</p>	

*Morphology of megakaryocytes in pre-PMF and overt PMF usually demonstrates a higher degree of megakaryocytic atypia than in any other MPN subtype; distinctive features of megakaryocytes include small to giant megakaryocytes with a prevalence of severe maturation defects (cloud-like, hypolobulated, and hyperchromatic nuclei) and presence of abnormal large dense clusters (mostly > 6 megakaryocytes lying strictly adjacent).

†It is recommended to use highly sensitive assays for *JAK2* V617F (sensitivity level < 1%) and *CALR* and *MPL* (sensitivity level 1% to 3%); in negative cases, consider searching for noncanonical *JAK2* and *MPL* mutations.

‡Assessed by cytogenetics or sensitive NGS techniques; detection of mutations associated with myeloid neoplasms (eg, *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, and *TET2* mutations) supports the clonal nature of the disease.

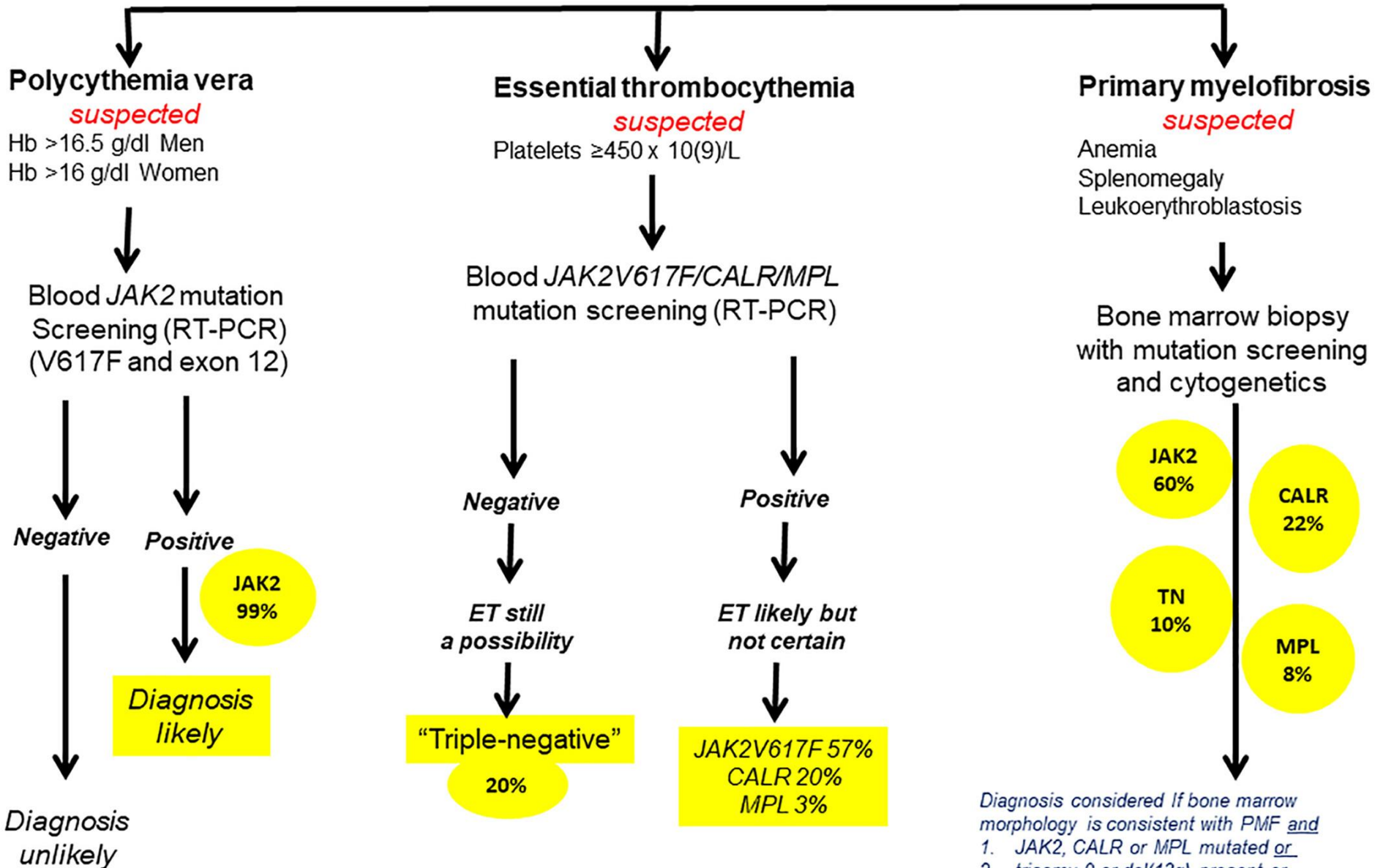
§Minimal reticulin fibrosis (grade 1) secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or another lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies.

¶Monocytosis can be present at diagnosis or develop during the course of PMF; in these cases, a history of MPN excludes CMML, whereas a higher variant allelic frequency for MPN-associated driver mutations is supporting the diagnosis of PMF with monocytosis rather than CMML.

International working group for myeloproliferative neoplasms research and treatment (IWG-MRT) recommended criteria for post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis

Post-polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF)	Post-essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF)
<p>4. Required: Prior documentation of ICC^a-defined PV</p> <p>5. Bone marrow fibrosis grade ≥ 2^b</p>	<p>1. Required: Prior documentation of ICC^a-defined ET</p> <p>2. Bone marrow fibrosis grade ≥ 2^b</p>
<p><i>Additional criteria (two required)</i></p> <p><i>Anemia or loss of phlebotomy requirement</i></p> <p><i>A leukoerythroblastic blood smear</i></p> <p><i>Increasing splenomegaly</i></p> <p><i>Development of constitutional symptoms</i></p>	<p><i>Additional criteria (two required)</i></p> <p><i>Anemia and ≥ 2 g/dl decrease in hemoglobin level</i></p> <p><i>A leukoerythroblastic blood smear</i></p> <p><i>Increasing splenomegaly</i></p> <p><i>Development of constitutional symptoms</i></p> <p><i>Increased serum lactate dehydrogenase</i></p>

Diagnosztikai algoritmus a *JAK2* mutáció prevalens MPN-khoz



Diagnosis considered if bone marrow morphology is consistent with PMF and

1. *JAK2*, *CALR* or *MPL* mutated or
2. trisomy 9 or del(13q) present or
3. Other myeloid malignancies are excluded

Rizikóbecslés PMF-ben

Kockázatbecslésre számos pontrendszert használnak (pl. DIPPS, DIPPS-Plus, MIPSS-70, MIPSS70+ version 2), ezek online elérhetőek és számolhatóak.

Mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system <70 years (MIPSS-70)

Kritérium	Points
Hemoglobin <100 g/L	1
Leukocyta >25 G/L	2
Thrombocyta <100 G/L	2
Keringő blast \geq 2%	1
Csontvelői fibrosis grádusa \geq 2	1
Állandó tünetek	1
CALR 1-es típusú, nem mutált gonotípusa	1
Magas molekuláris rizikójú mutáció (HMR)	1
\geq 2HMR mutáció	2

0-1: alacsony, 2-4: közepes, \geq 5 magas rizikójú

Rizikó adaptált kezelési megközelítés PMF-ban a mutáció- és karyotípus-erősített nemzetközi prognosztikai rendszer, 2.0 verzió

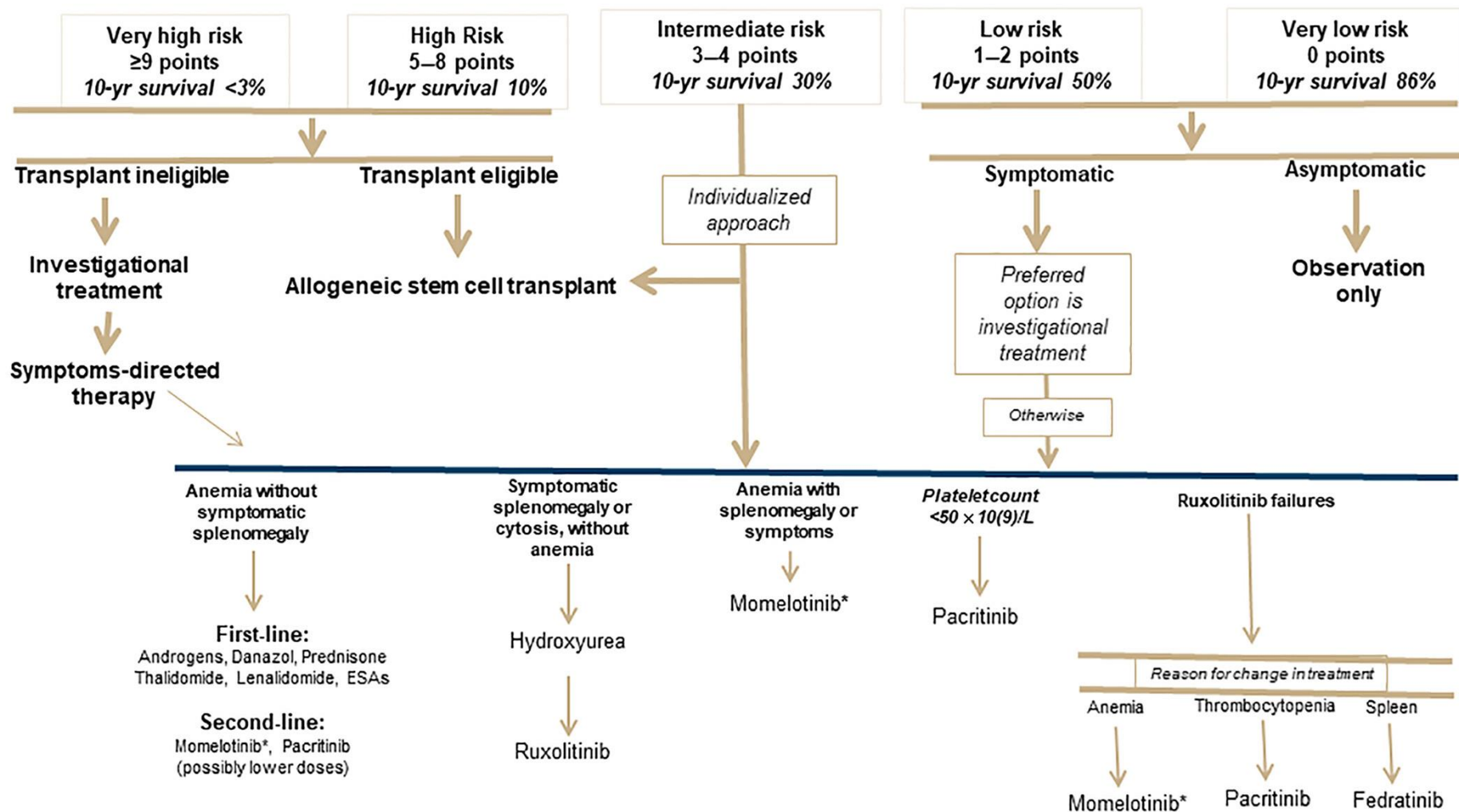
Mutation-enhanced international prognostic scoring system, version 2.0. (MIPSSv2)

Karyotype: Very high risk 4 points; unfavorable 3 points;

Mutations: ≥ 2 high risk mutations 3 points; one high risk mutation 2 points;

Type 1 CALR mutation: absent 2 points;

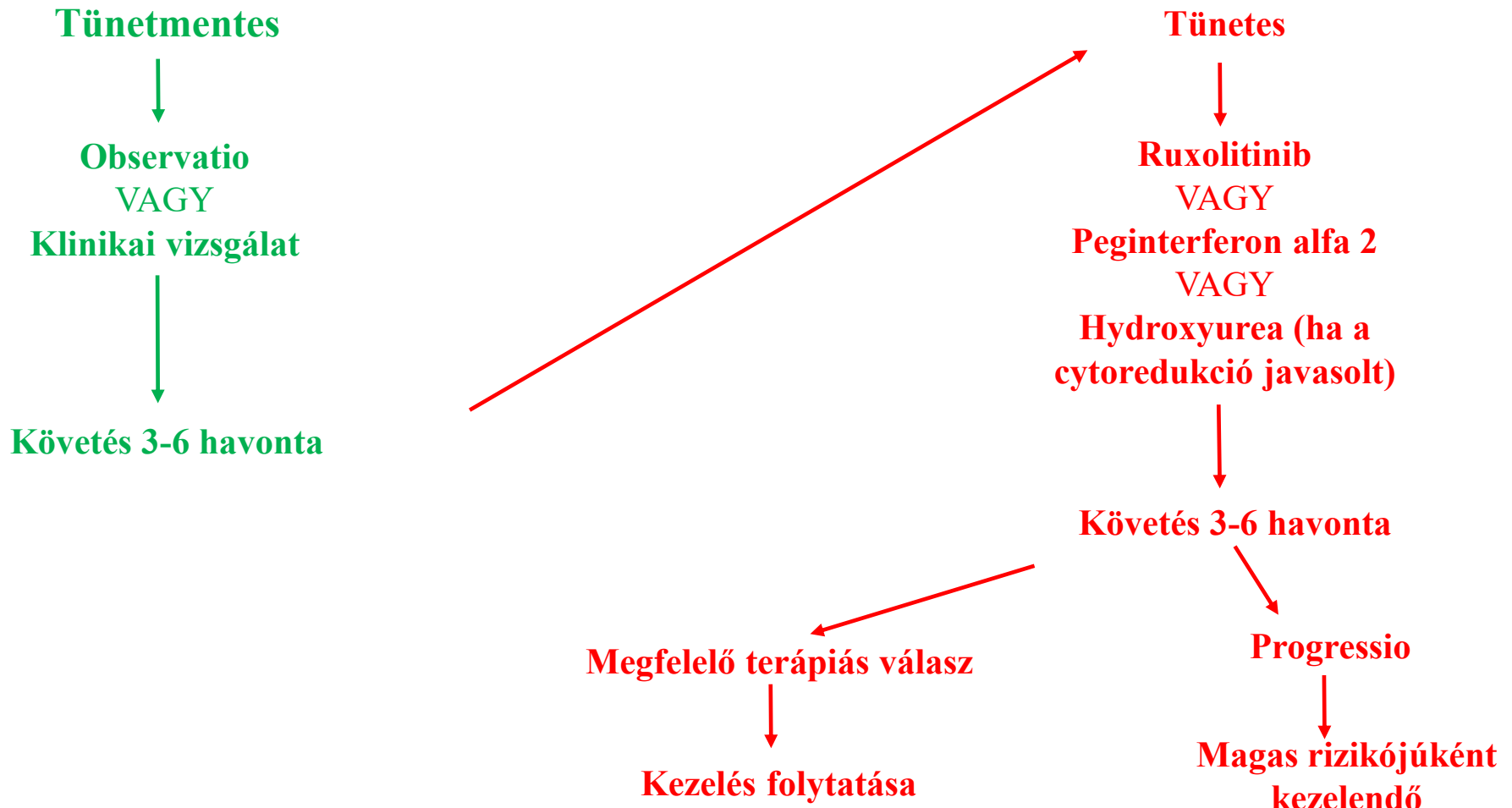
Clinical risk factors: constitutional symptoms 2 points; severe anemia 2 points; moderate anemia 1 point; $\geq 2\%$ circulating blasts 1 point



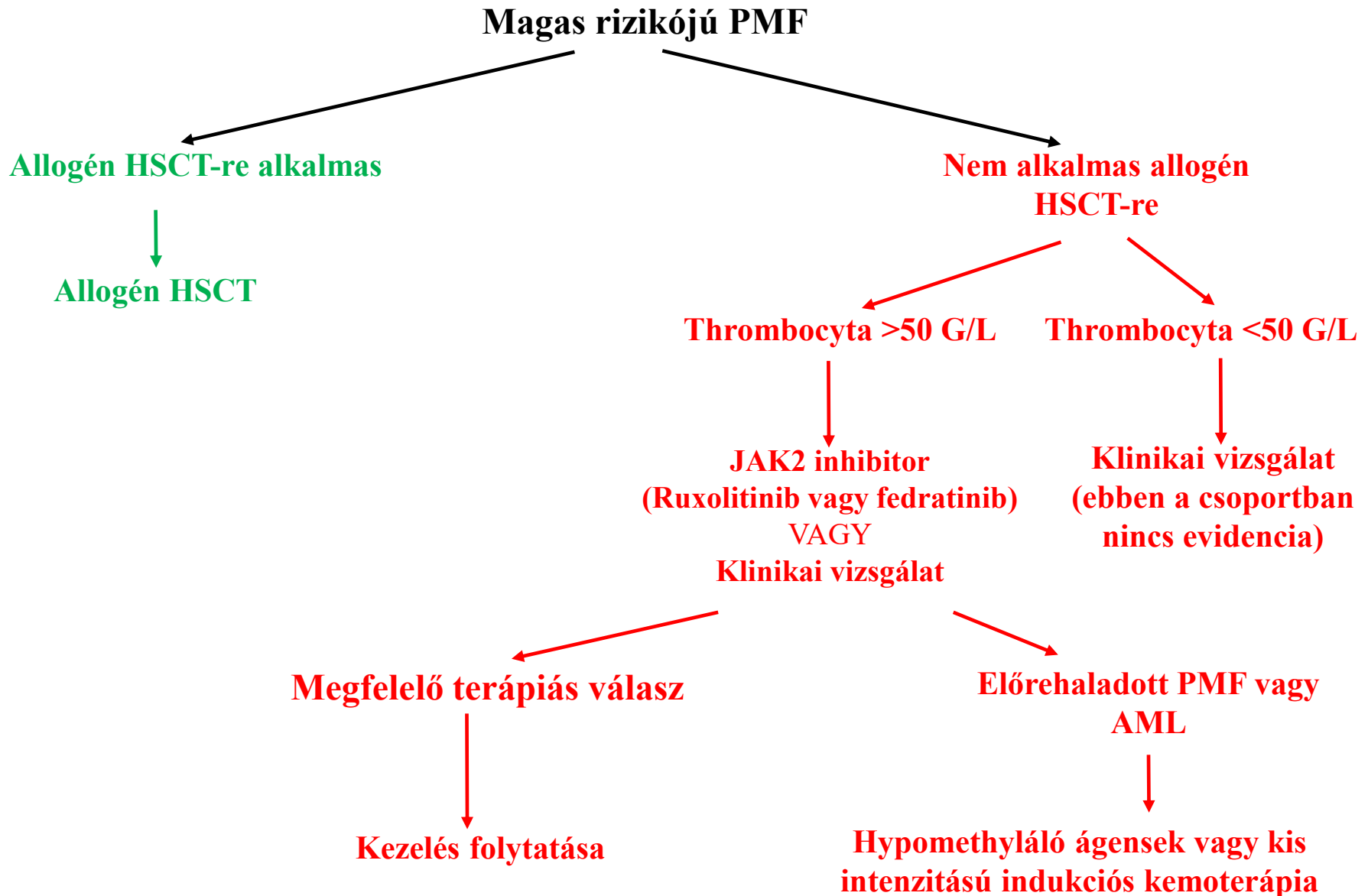
*Pending approval

Alacsony rizikójú PMF kezelése

Alacsony rizikójú PMF

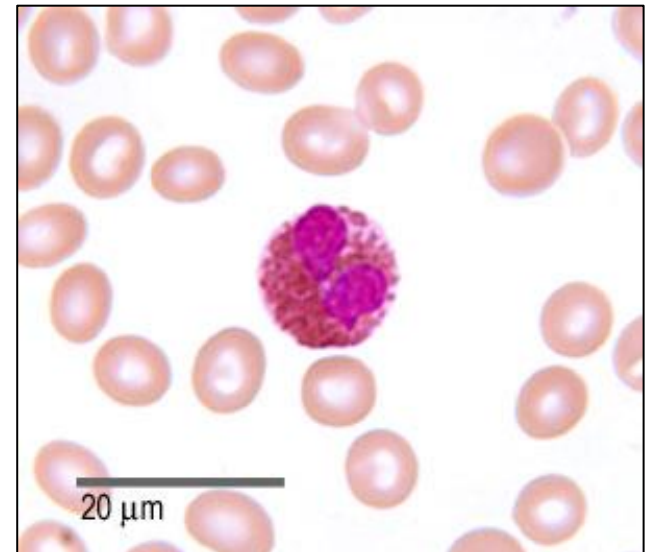


Magas rizikójú PMF kezelése



Eozinofília

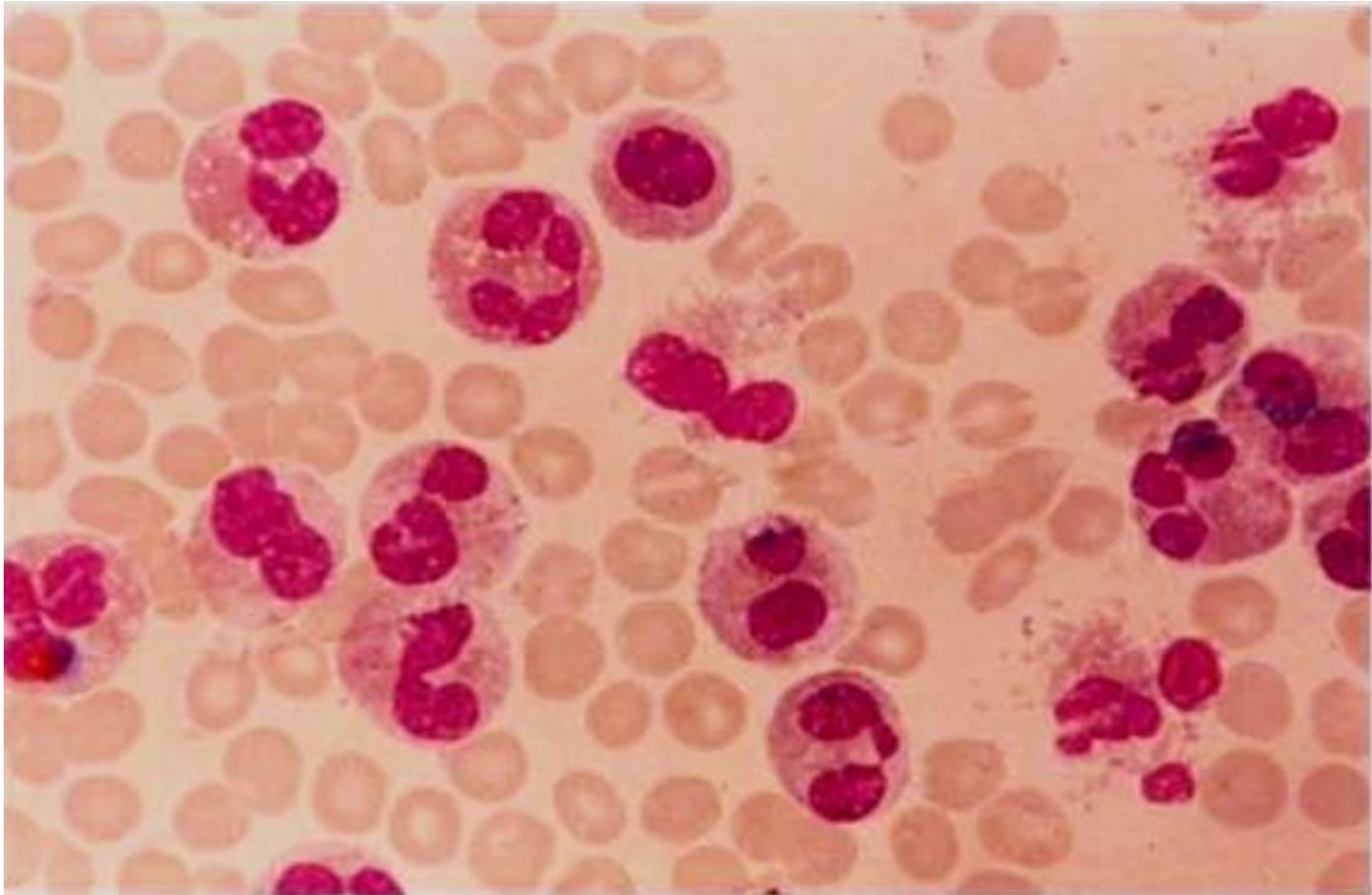
- Normális eozinofil szám a perifériás vérben kb. **0,05-0,5 G/L**. (Fvs 2-4%-a)
- Csontvelőben az eozinofilek termelését **citokinek** szabályozzák:
 - **IL-5, IL-3 és GM-CSF** a fő faktorok (egyben secunder eosinophiliáknál ezek mediálják a fokozott eosinophil termelést)
 - Primer formákban döntően **tirozin kináz** géneket érintő transzlokációk állnak mögötte (pl. PDGFR1A, PDFR1B, FGFR1)
- Kiváltó októl függetlenül is az eosinophilia **komoly célszerv károsodásokat okozhat!** → főleg **kardiális, légzőszervi**, ilyen irányba vizsgálni kell a beteget:
 - Cardialis: EKG, echocardiographia, troponin, mellkas Rtg.
 - Légzőszervi: Spirometria, mellkas CT
- Eozinofilek granulumaiban **toxicus fehérjék**:
 - Major basicus protein
 - Eozinofil peroxidase
- **Felszínen FcεR** → **IgE-t** tudnak megkötni
- **Élettani szerepük**: degranulációval **patogének elpusztítása**, főleg **paraziták** ellen aktívak.



Eozinofíliák okai

- **Primer eozinofília (klonális eltérések)**
 - **Mieloid és limfoid neopláziák PDGFRA, PDGFRB vagy FGFR1 génátrendeződéssel**
 - **Krónikus eozinofíliás leukémia (CEL, NOS)**
 - AML-Eo (pl. AML-M4eo)
 - CMMoL-Eo vagy AMMoL-Eo
- **Secunder eozinofília → sokkal gyakoribbak**
 - **Allergiás állapotok** (atopiás dermatitis, asthma)
 - Nem allergiás bőrgyógyászati betegségek (pl. Wells syndroma = eosinophil cellulitis)
 - Gyógyszer mellékhatás (pl. néhány antibiotikum, anticonvulsív szer)
 - **Infekciók (parazita fertőzések!)**
 - Gastrointestinalis kórképek (pl. eosinophil oesophagitis, coeliakia, IBD, acut pancreatitis)
 - Légzőszervi betegségek (pl. eosinophil pneumonia, Löffler syndroma)
 - Autoimmun vasculitisek (pl. polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndroma)
 - Szisztémás autoimmun betegségek (pl. SLE, RA)

Krónikus eozinofíliás leukémiaNOS perifériás vérkenetben



Eozinofília és eozinofil előalakok a perifériás vérben egy CEL-es betegben.

Eozinofília kivizsgálása

>1,5 G/L eozinofília a perifériás vérben



Egyértelmű secunder ok kizárható



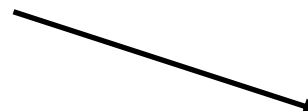
FIP1L1-PDGFRA transzlokáció vizsgálata perifériás vérből (RT-PCR vagy FISH)
Csontvelő aspiráció és core biopszia, cytogenetika, PCR



PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2
abnormalitás



Mieloid/limfoid neoplázia
eozinofíliával



Más, WHO által definiált
neoplázia eozinofíliával
(pl. AML-M4Eo, CEL-NOS, stb.)

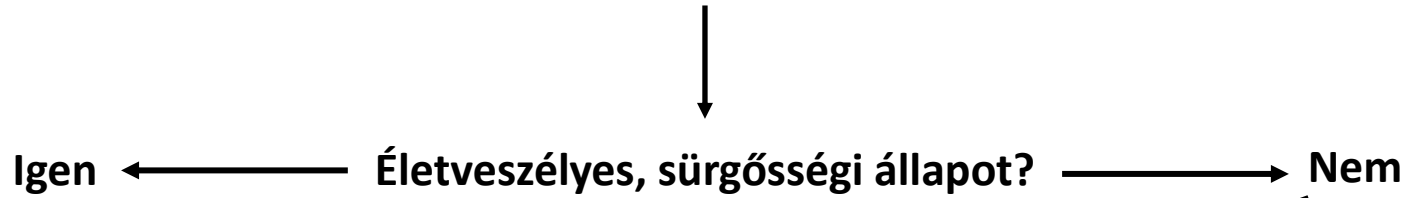


És T-sejt fenotípus is
normális

Idiopathiás hypereosinophiliás szindróma

Eozinofília kezelése

Hipereozinofília célszerv károsodással



Kortikoszteroid (1mg/kg/nap metilprednizolonnal ekvivalens)

Secunder eozinofília

Primer eozinofília

Van molekuláris célpont? (pl. PDGFRA)

Igen

Nem

**TKI (pl. imatinib)
vagy JAK2 inhibitor**

Az adott WHO definiált neoplasia kezelése

Krónikus mieloid leukémia

- Definíció: A **granulopoetikus elemek felszaporodásával** járó myeloproliferatív betegség, melynek patológiai hátterét a **t(9;22) transzlokáció (Philadelphia kromoszóma)** adja.
- Kezelés nélkül a betegség jellemzően **3 fázisra** osztható:
 - Krónikus fázis
 - Acceleráció
 - Blastos krízis
- **Nem gyakori** betegség (incidencia 0,7-1/100.000 fő, prevalencia 10-12/100.000)
- **Minden életkorban előfordul**, az átlagéletkor a diagnóziskor **57-60 év**. (A betegek >20%-a 70 év feletti, <5%-a 18 év alatti)
- Férfiakban gyakoribb (1,2-1,7:1 a férfi:nő arány)
- **Orvostudomány-történetileg is fontos** betegség, mert:
 - Első malignitás, melynél konkrét genetikai abnormailtást sikerült a betegség hátterében feltérképezni.
 - **Kezelése is sikertörténet** (1983-ban a krónikus fázisban diagnosztizáltak <15%-a volt életben 8 év után, manapság a fejlett világban a krónikus fázisban diagnosztizált betegek várható élettartama közelíti az átlagnépességét!)

CML tünetek és jelek

- A betegek többségét (kb. 90%) a **krónikus fázisban** diagnosztizálják, többségük **tünetmentes**, más okból készült vérkép alapján derül ki a betegség.
- A tünetek döntően már accelerált/blastos fázisban jelentkeznek és nem specifikusak CML-re:
 - Gyengeség, fáradékonyság
 - Láz, éjszakai izzadás
 - Petechiák, purpurák
 - Étvágytalanság, fogyás
 - **Hepatosplenomegalia** → teltségérzett, hasi diszkomfort
 - Visszatérő fertőzések
 - Csontfájdalom
- A vérképben jellemzően **leukocytosis** látható (kenetben a teljes érési sor jelen van a periférián), kezdetben normális vagy akár emelkedett thrombocyta számmal.

Diagnosztika

Anamnézis, fizikális vizsgálat (máj, lép!)

Laborvizsgálatok:

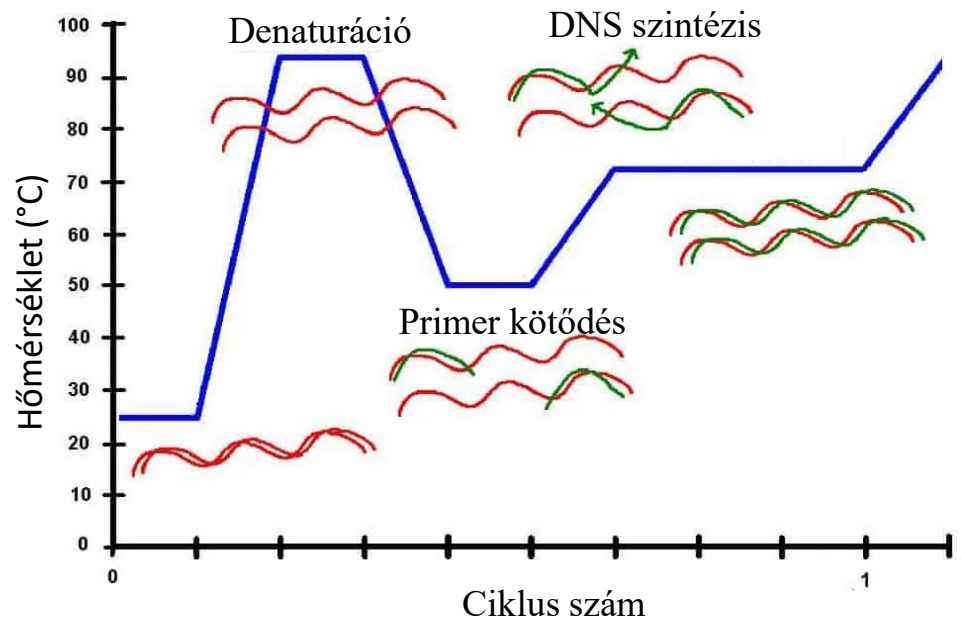
- Vérvkép, vérkenet
- Rutin laborok (máj, vesefunkció, hemosztázis, stb.)
- Vírus szerológia



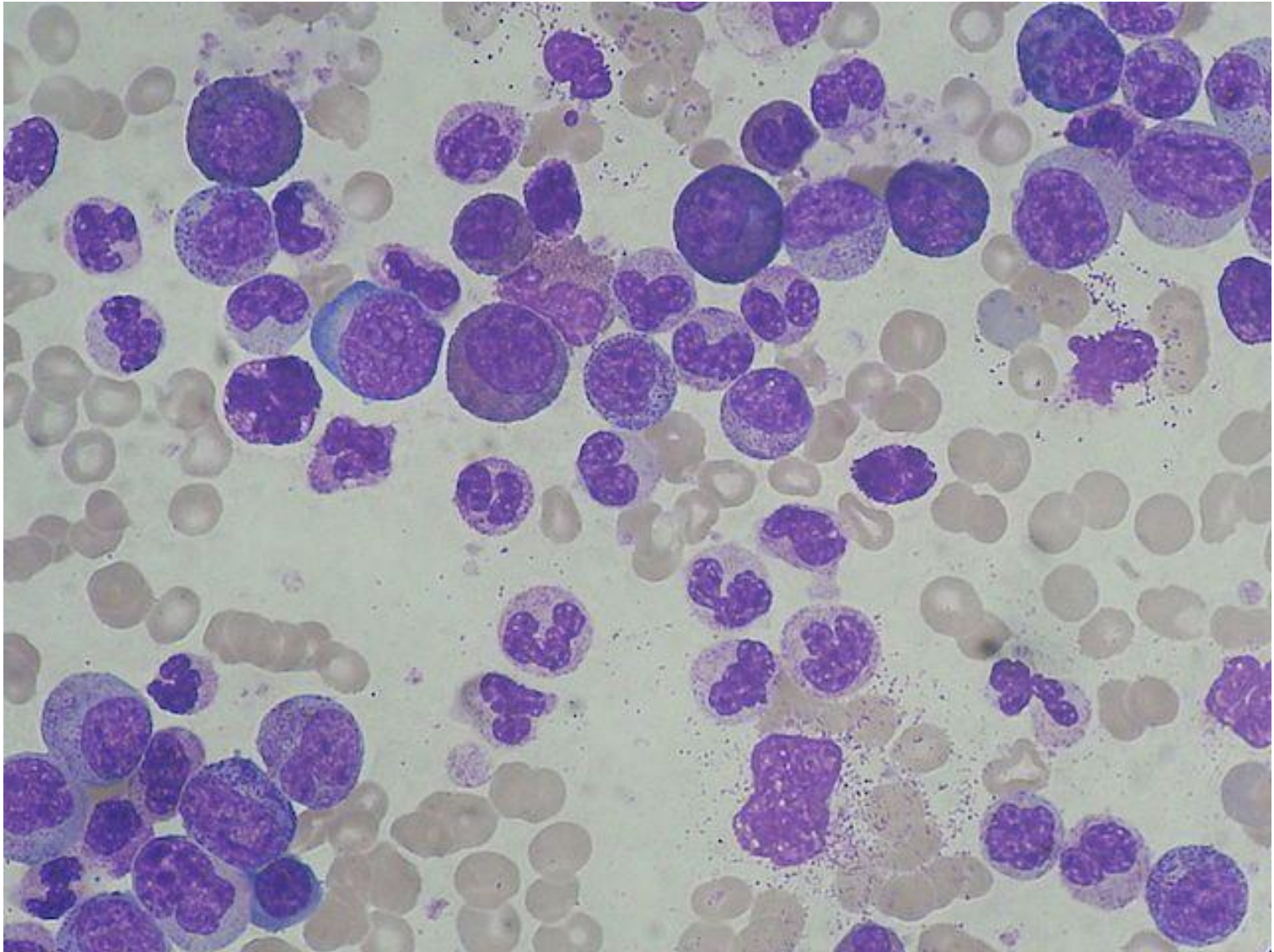
Csontvelő aspiráció → citológia és citogenetika (CBA = chromosome band analysis), FISH (csak, ha a CBA negatív), csontvelő core biopszia nem kell rutinszerűen

RT-PCR (BCR-ABL1 transzkript kimutatása és pontos típusának azonosítása a perifériás vérből)

EKG, echocardiographia

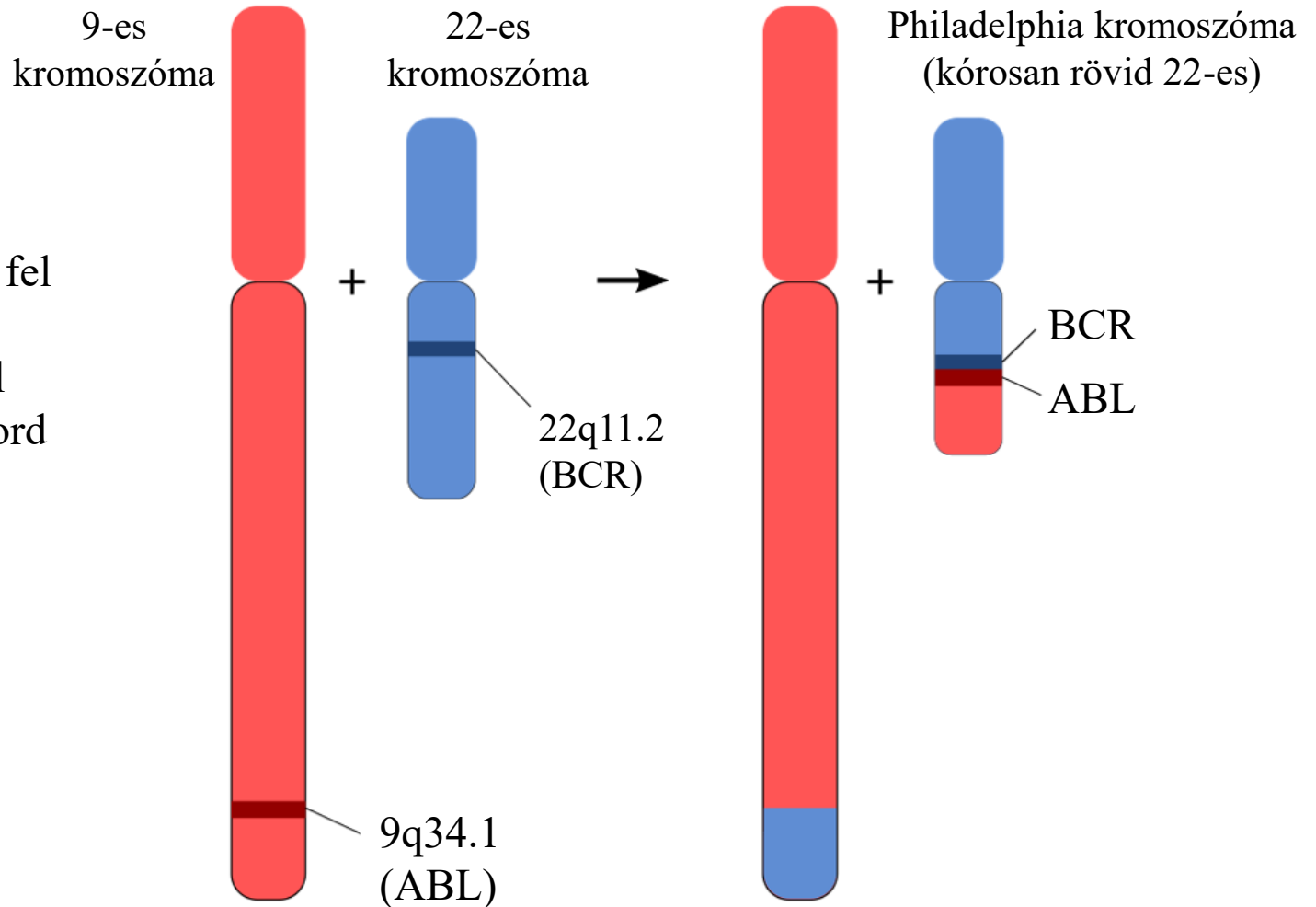


CML perifériás vérkenet



A vérképben a **teljes granulopoetikus érési sor** (mieloblast → érett neutrofil) megfigyelhető.

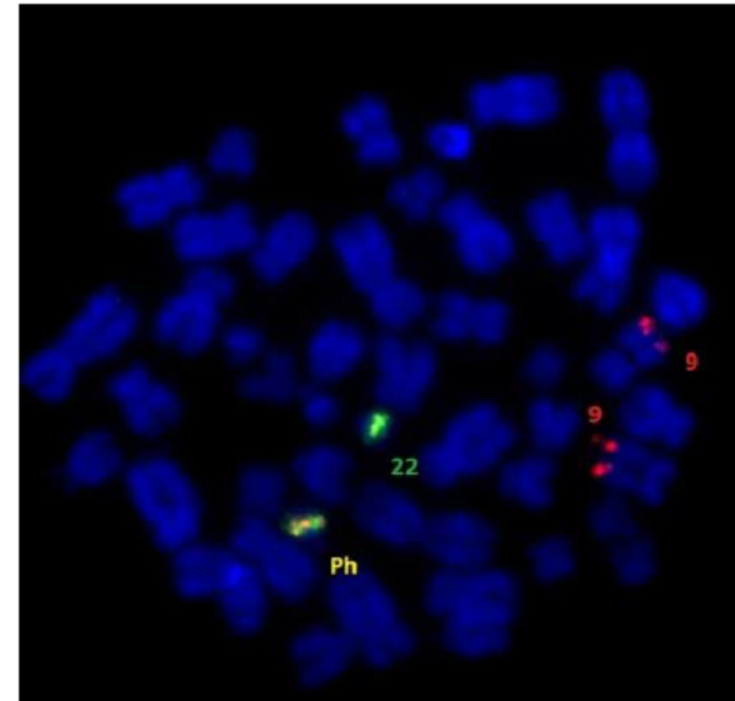
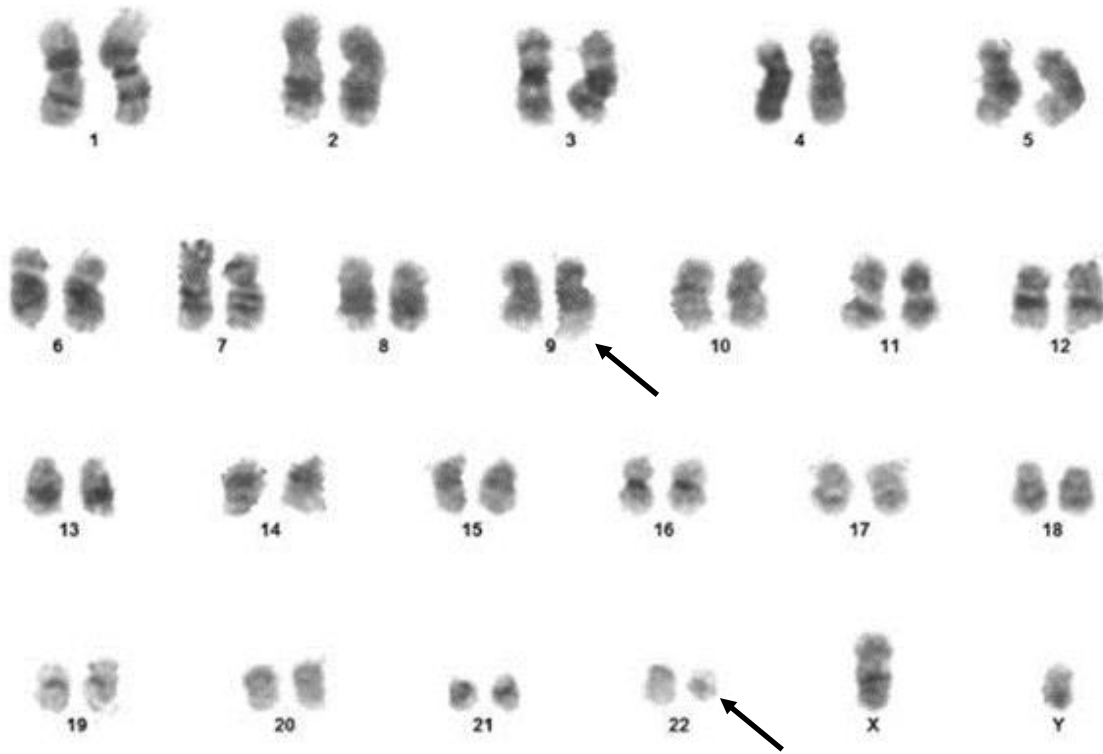
Philadelphia kromoszóma



1960-ban fedezték fel
Philadelphiában:

- Peter C. Nowell
- David Hungerford

Citogenetika



Philadelphia kromoszóma kimutatása CBA-val

t(9;22) kimutatása dual color FISH-el

Prognosztikai faktorok - Sokal

Sokal index számítása:

- $0,0116 \times (\text{életkor} - 43,4)$
- $+ 0,0345 \times (\text{lép mérete} - 7,51)$
- $+ 0,0887 \times (\text{blastok száma} - 2,1)$
- $+ 0,188 \times [(\text{trombocita}/700^2) - 0,563]$

Sokal index	Rizikó	10 éves összesített túlélés
<0,8	Kis rizikó	89%
0,8-1,2	Közepes rizikó	81%
>1,2	Magas rizikó	75%

Az ELTS az alábbi linken gyorsan, **online számítható**:

<https://www.mdcalc.com/sokal-index-chronic-myelogenous-leukemia-cml>

A Hochhaus, et al.: **European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.**
Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984.

Prognosztikai faktorok - ELTS

ELTS (EUTOS long-term survival score) számítása:

- $0,0025 \times \left(\frac{\text{életkor}}{10}\right)^3$
- + $0,0615 \times$ **lép mérete** (hány cm-el haladja meg a bordaívet)
- + $0,1052 \times$ **blastok száma** a perifériás vérben
- + $0,4104 \times \left(\frac{\text{trombocita}}{1000}\right)^{-0,5}$

ELTS érték	Rizikó	10 éves összesített túlélés
$\leq 1,568$	Kis rizikó	88%
1,568-2,2185	Közepes rizikó	79%
$\geq 2,2185$	Magas rizikó	68%

Az ELTS az alábbi linken gyorsan, **online számítható**:

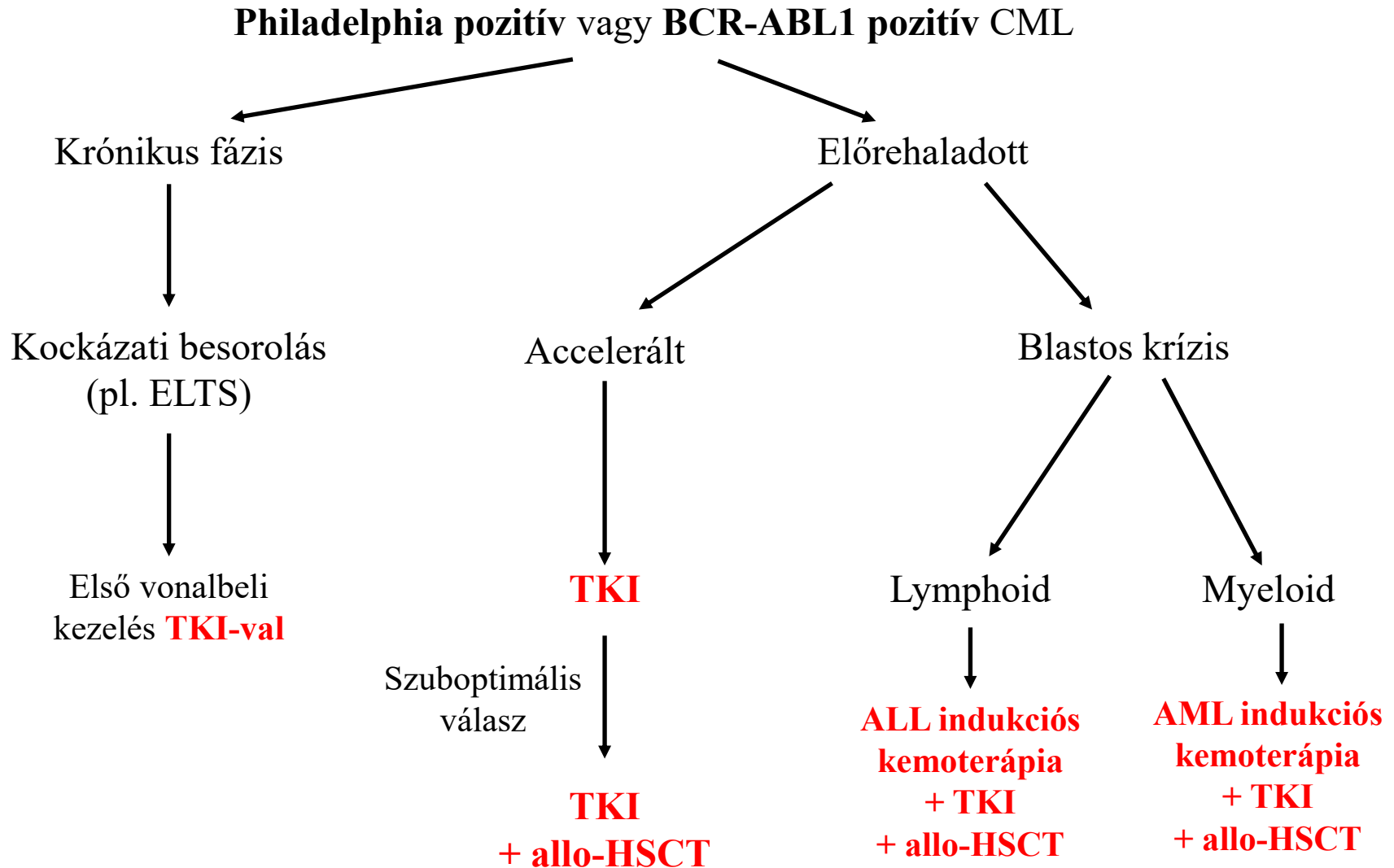
https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

A Hochhaus, et al.: **European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia.**
Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984.

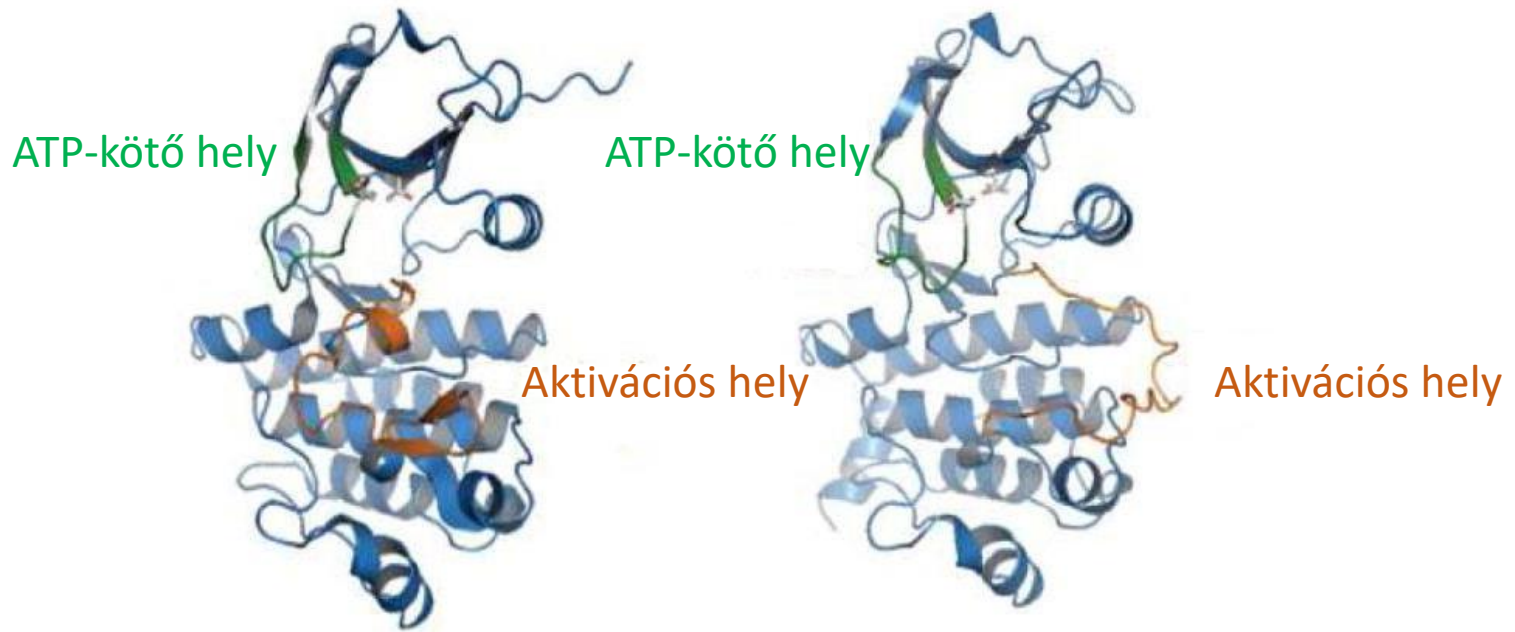
Blastos krízis

- Definíció: a vérben/csontvelőben lévő **blastok számától függően** ($\geq 20\%$ WHO, $\geq 30\%$ ELN)
- Manapság jóval ritkább megjelenési forma.
- Tünettan az akut leukémiáknál tanultakkal azonos.
- **Túlélése meglehetősen rossz**, többnyire < 1 év.
- Immunfenotípus alapján a blastos krízis megjelenési formái:
 - **Limfoid** blastos krízis (30%-ban)
 - Leginkább **pre-B-sejtekre jellemző immunfenotípussal** bíró betegség (pl. pre-B ALL)
 - **Mieloid** blastos krízis (70%-ban)
 - Mint secunder AML értelmezhető, túlélése kedvezőtlenebb, mint a lymphoid krízisnél
- Kezelése függ a megelőző kezelésektől (feltéve, hogy nem egyből blastos krízisben diagnosztizálják a CML-t), de többnyire az **akut leukémiák indukciós kezelési protokolljait követik** TKI-val kiegészítve, majd remisszió esetén **allogén-HSCT** szükséges.

CML kezelése



TKI típusai



ABL1 inaktív konformáció

ABL1 aktív konformáció

II-es típusú TKI-k:

- Dasatinib



Inaktív ABL stabilizálása

I-es típusú TKI-k:

- Imatinib
- Nilotinib
- Ponatinib



ATP kompetíció

Terápiás válaszok CML-ben

Komplett hematológiai válasz (CHR)	Cytogenetikai válasz (Ph+sejtek aránya alapján)	Molekuláris válasz (RT-PCR alapján)
Leukocita <10 G/L	Teljes: 0%	Komplett: BCR-ABL1 transzkriptum nem kimutatható
Trombocita <450 G/L	Parciális: 1-35%	Major: BCR-ABL1 transzkriptum $\leq 0,1\%$
Vérben nincsenek éretlen előalakok (myeloblastok, promyelocyták, myelocyták) és a basophil sejtek <5%	Minor: 36-65%	
Nincs tapintható splenomegalia	Minimális: 66-95%	
	Nincs: >95%	

Ha 3 hónapnyi kezelés után nincs CHR, vagy később azt a beteg elveszíti, az egyértelműen terápiás kudarcként értékelendő.

CML molekuláris válasz célértékek

	Optimális	Veszélyeztetett	Terápiás kudarc
Kiinduláskor	-	Magas ELTS rizikó, további kromoszóma eltérés	-
3 hónap	≤10%	>10%	>10%, ha 1-3 hónap között kiderül
6 hónap	≤1%	1-10%	>10%
12 hónap	≤0,1%	0,1-1%	>1%
Később bármikor	≤0,1%	<ul style="list-style-type: none"> >0,1-1% A MMR (≤0,1%) elvesztése 	<ul style="list-style-type: none"> >1% TKI rezisztenciát okozó mutációk További kromoszóma eltérés megjelenése
TFR-ben lévő beteg	Minimum ≤0,01% (MR⁴)	Az MR ⁴ (≤0,01%) elvesztése	A MMR (≤0,1%) elvesztése

Ha az MMR-t 36-48 hónap alatt sem sikerül elérni, akkor mindenképpen a TKI lecserélése javasolt.

BCR-ABL1 RT-PCR

- Mértéke: a **BCR-ABL1 transzkriptumok aránya az ABL1** (vagy más normális referencia gén) **transzkriptumokhoz képest**, pl.:
- 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032%, 0,001% = 2, 3, 4, 4,5, 5 log csökkenés

A molekuláris válasz megítélésének kritériumai

	MMR	MR ⁴	MR ^{4,5}	MR ⁵
Minimum referencia ABL1 transzkriptum	10.000	10.000	32.000	100.000
BCR-ABL1 transzkriptumok aránya	≤0,1%	≤0,01%	≤0,0032%	≤0,001%

Krónikus fázisú CML első vonalbeli kezelése

- A kezelés célja ma már nem csak a **túlélés meghosszabbítása** (ez a jó életminőség mellett alapvető cél), hanem az **élethosszig tartó kezelés nélküli tartós remisszió** (TFR: treatment-free remission) elérése.
- Utóbbihoz feltétel a minél előbb elért és **minél mélyebb (min. MR⁴) molekuláris válasz**.
- Elsőként **tirozin-kináz inhibitor (TKI)** kezelés megkezdése javasolt, melyre első vonalban jelenleg 4 törzskönyvezett szer közül lehet választani (EMA és FDA):
 - **Imatinib** → első generációs TKI
 - **Dasatinib**
 - **Nilotinib**
 - **Bosutinib**
- **Kis molekulák, per os** szedhetők.
- Racionális gyógyszerfejlesztés eredményei, **nem teljesen szelektív tirozin-kináz gátlók**, pl.:
 - Az imatinib gátolja az **ABL1**, c-Kit, PDGF-R és inzulin receptor működését. CML-ben értelemszerűen az ABL1 (Abelson tyrosine kinase) gátlása előnyös.

A frontline TKI terápia kiválasztása

Az egyes TKI-k frontline terápiaként való kiválasztása több szemponttól függ:

- a terápia célja,
- a beteg életkora és társbetegségei,
- a vizsgált TKI költsége és megfizethetősége,
- a CML rizikó profilja

A CML-terápia 2 fő célja a **túlélés normalizálása**, esetleg a tartós DMR (MR4 vagy MR4.5 2-5+ évnél hosszabb ideig tartó) elérése, valamint a **TFR státusz elérése**.

Bár több TKI áll rendelkezésre az újonnan diagnosztizált CML-CP kezelésére, mindegyiknek külön toxicitási profilja van, amelyet figyelembe kell venni a terápia kiválasztásakor.

A legtöbb TKI észszerűen jól tolerálható a toxicitás kialakulása következtében alkalmazott dózismódosítással, megfelelő monitorozással és szupportív kezeléssel.

Kezelés-mentes remisszió (TFR)

- A betegek jelentős részében **elérhető DMR** (MR⁴, MR^{4,5} vagy MR⁵) TKI-val.
- A **tartós TKI kezelés költséges, mellékhatásokkal jár**, ezért rég óta felmerült, hogy a tartósan DMR-ben lévő betegeknél elhagyható-e?
- Sok vizsgálat történt, sok jelenleg is folyamatban van, néhány megállapítás:
 - a TKI elhagyását követően a betegek **kb. 50%-ában molekuláris relapszus** jelenik meg (80%-ban az első 6-8 hónapban)
 - A TKI újbóli bevezetésével a relabált betegek **>90%-ában visszaállhat** a gyógyszerelhagyást megelőző molekuláris válasz.
- Fentiek figyelembevételével jelenleg a **TFR fontos terápiás célkitűzés**, de TKI **elhagyás kritériumai** még kidolgozás alatt állnak, az ELN ajánlása alapján:
 - **Minimum feltétel:**
 - Első vonalbeli TKI kezelés (vagy második vonal, ha intolerancia miatt történt váltás)
 - Típusos e13a2 vagy e14a2 BCR-ABL1 transzkriptumok
 - **>5 évnyi TKI kezelés**
 - **>2 éve DMR (min. MR⁴)** → ideális esetben >2 év MR^{4,5} vagy >3 év MR⁴
 - Nem volt korábbi kezelési kudarc
- Csak ott lehet TKI kezelést leállítani, ahol az azt követő **rendszeres BCR-ABL1 RT-PCR** kivitelezhető.

Chronic Myeloid Leukemia: the Long and Winding Road to Cure



Conclusion: Despite the tremendous success of TKIs, the CML story is not finished, and therapeutic development continues at multiple levels.

Cruz-Rodriguez and Deininger. DOI: 10.1182/blood.2024026312

Krónikus limfocitás leukémia (CLL)

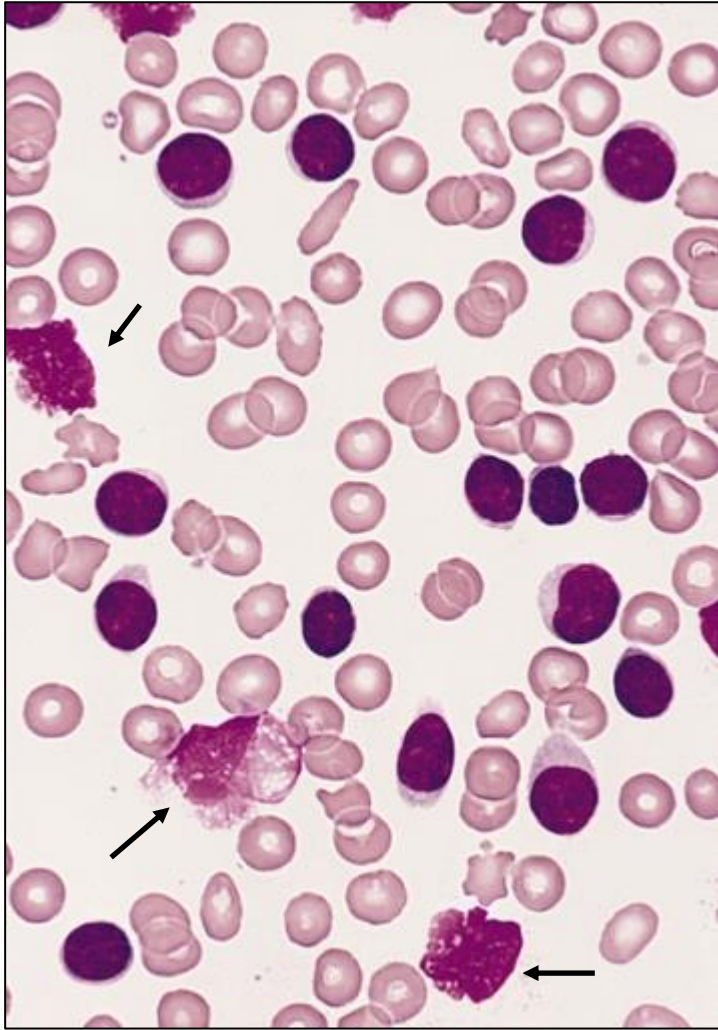
- WHO definíció: **kis limfocitás limfóma leukémiás** manifesztációval (ha csontvelő érintettség és leukémia nincs → SLL = kis lymphocytás lymphoma)
- **B-sejt eredetű!** (Nincs T-sejtes CLL, csak T prolymphocytás leukemia = T-PLL)
- B2 eredetű, de a pontos kiindulási alcsoport nem ismert és a mai napig vitatott. (MZB? Memória B-sejt? Többféle sejtből is kiindulhat?)
- **Időskori betegség, gyermekekben extrém ritka.** (ebből adódóan gyermekkorban diagnosztikai kihívás is, amikor előfordul)
- **Indolens betegség,** krónikus lefolyású, többnyire lassan progrediáló betegség, a betegek egy jelentős részében akár évtizedekig nem igényel kezelést
- Gyógyíthatatlan? (az új terápiák megjelenésével ez már vitatott megállapítás)

Hallek M, et al.: iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.

Chiorazzi N, et al.: Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1781-91.

Demir HA, et al.: Chronic lymphocytic leukemia in a child: a challenging diagnosis in pediatric oncology practice. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):933-5.

Diagnózis



Többnyire tünetmentes, más okból végzett vérvétel kapcsán derül ki a betegség. (kb. 60%-ban)

Limfocitózis: abszolút lymphocyta szám (ALC) $\geq 5000/\mu\text{L}$ legalább 3 hónapig (normális: $1000\text{-}4800/\mu\text{L}$)
Extrém magas is lehet ($>400.000/\mu\text{L}$).

Diagnosztikus kritérium: $\geq 5000/\mu\text{l}$ monoklonális, CLL-re jellemző immunfenotípusú **B-sejt** a perifériás vérben **legalább 3 hónapon keresztül** (ÁRAMLÁSI CITOMETRIA)

Prolimfociták előfordulhatnak a perifériás vérben ($>10\%$ prolimfocita = kedvezőtlen prognózis)

Csontvelő mintavétel: Nem szükséges a diagnózishoz, citopéniák jelentkezésekor hasznos lehet.

CLL-es beteg perifériás vérkenete (Wright-Giemsa): lymphocytosis (kicsi, érett lymphocyták), meglehetősen sérülékenyek → Gumprecht sejt/Grumpecht rög (nyilak)

CLL tünetek

- **A betegek többsége tünetmentes a diagnóziskor.**
- **Fő tünetek:**
 - Fájdalmatlan, generalizált **lymphadenomegalia**
 - **Hepato/splenomegalia**
 - **B-tünetek** (fogyás, láz, éjszakai izzadás, gyengeség)
 - Anémia → vérszegénység általános tünetei
 - Trombocitopénia → petechiák, purpurák, nyálkahártya vérzések
 - **Immundeficiencia** → visszatérő fertőzések, secunder malignitások kockázata
 - Autoimmun jelenségek (leggyakrabban AIHA, ITP)

Nyaki lymphadenomegalia CT-n egy CLL-es betegben



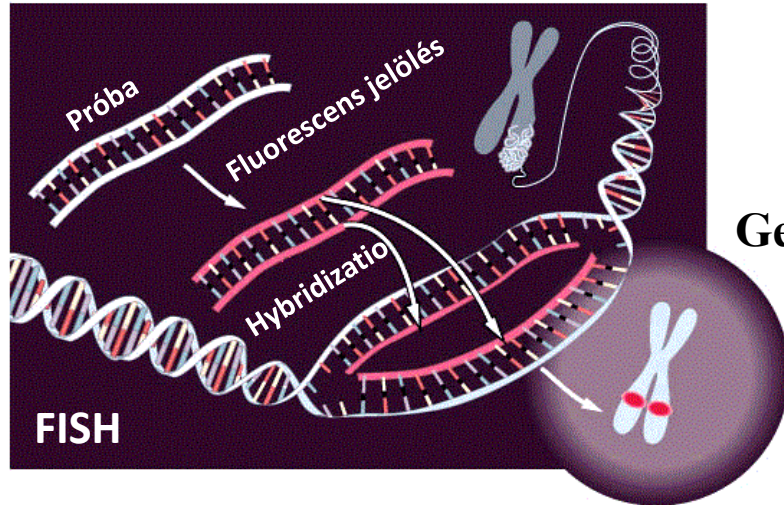
Laboratóriumi vizsgálatok

Rutin laborok (diagnózis+állapot felmérés):

- **Vérkép + retikulocita, vérkenet**
- Máj- és vesefunkció
- LDH, ALP, bilirubin
- $\beta 2$ microglobulin
- Szérum immunglobulin szintek
- Vírus szerológia (HBV, HCV, HIV, CMV)
- Direkt antiglobulin teszt (Coombs teszt)



Áramlási citometria: perifériás vér → DIAGNÓZIS



Genetika (FISH, szekvenálás):

- **del(17p)** → p53 gén deléció
- **IgHV mutációs analízis**
- Karyotipizálás, pl. del(13q14), del(11q), 12 trisomia, stb.

Áramlási citometria

2018 ERIC/ESCCA ajánlás

Antigén	CLL (negatív kontrollhoz)	Pozitív kontroll (normális vérsejtek)	Negatív kontroll (normális vérsejtek)
CD19	POZITÍV (>95%)	CD20+ B-sejtek	CD3+ T-sejtek
CD5	POZITÍV (>20%)	CD3+ B-sejtek	CD19+ B-sejtek
CD23	POZITÍV (>20%)	CD23+ B-sejtek	CD3+ T-sejtek
CD20	GYENGE*	CD19+ B-sejtek	CD3+ T-sejtek
Igκ and Igλ	GYENGE*	CD20+ B-sejtek	CD3+ T-sejtek

***Gyenge: Az átlagos fluoreszcencia intenzitás legalább 20%, de gyengébb, mint a normális B-sejtekben detektált.**

- Egyéb gyakran használt markerek: FMC7, CD79b, CD10, CD22
- CLL immunfenotipizáláshoz más pontrendszereket (pl. Matutes score) is használnak.

Rawstron AC, 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 Jan;94(1):121-128.

Moreau EJ, et al.: **Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b).** *Am J Clin Pathol.* 1997 Oct;108(4):378-82.

Stádiumai

CLL Stádium besorolás

Rai stádium	Kritérium
0.	Limfocitózis a perifériás vérben $>10,000/\mu\text{l}$, $>30\%$ limfocita a csontvelőben
I.	Lymphadenomegalia
II.	Hepato/splenomegalia
III.	Anémia (Hgb <110 g/L)
IV.	Trombocitopénia (Tct $<100,000$ G/L)
Binet stádium	Kritérium
A	Nincs anémia, nincs trombocitopénia, <3 érintett nyirok régió*
B	Nincs anémia, nincs trombocitopénia, 3 vagy több érintett nyirok régió*
C	Anémia (Hgb <100 g/L) és/vagy trombocitopénia (Tct $<100,000$ G/L)

*Nyirok régiók: fej-nyak (beleértve a Waldeyer gyűrűt is), axillaris, inguinalis nyirokcsomók, máj, lép

Rizikó besorolás

2016 CLL International Prognostic Index = CLL-IPI

Kritérium	Pontok
Életkor >65 év	+1
Binet C/D vagy Rai I-IV	+1
Szérum $\beta 2$ microglobulin >3,5 mg/L	+2
Nem-mutált IGHV	+2
TP53 mutáció/deléción	+4
Elért pontok	Várható 5 éves túlélés
0-1 (alacsony rizikójú)	93,2%
2-3 (közepes rizikójú)	79,3%
4-6 (magas rizikójú)	63,3%
7-10 (nagyon magas rizikójú)	23,3%



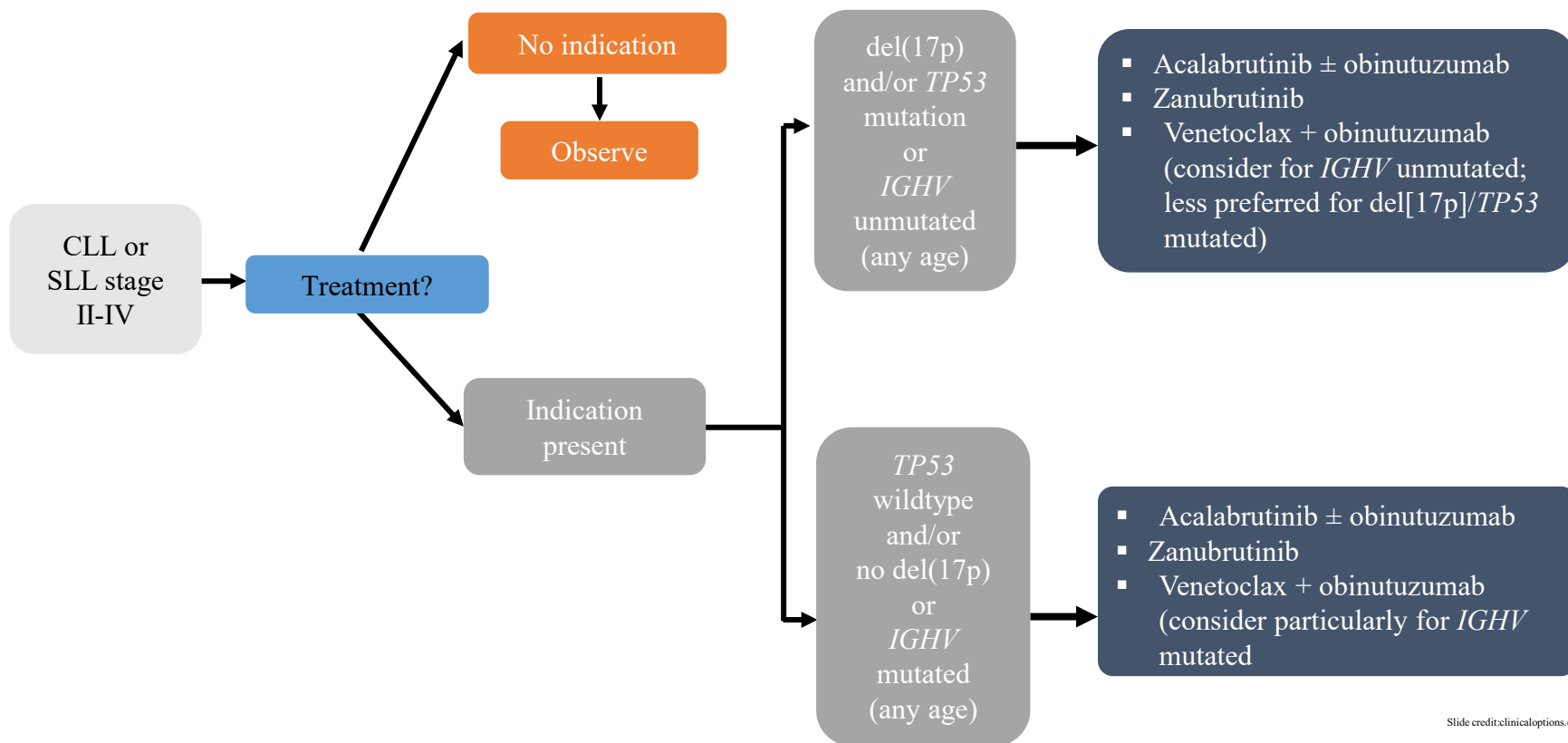
Különböző ingyen is elérhető online kalkulátorokkal vagy telefonos applikációkkal gyorsan számolható, pl.: Calculate by QxMD®

International CLL-IPI working group: An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):779-790.

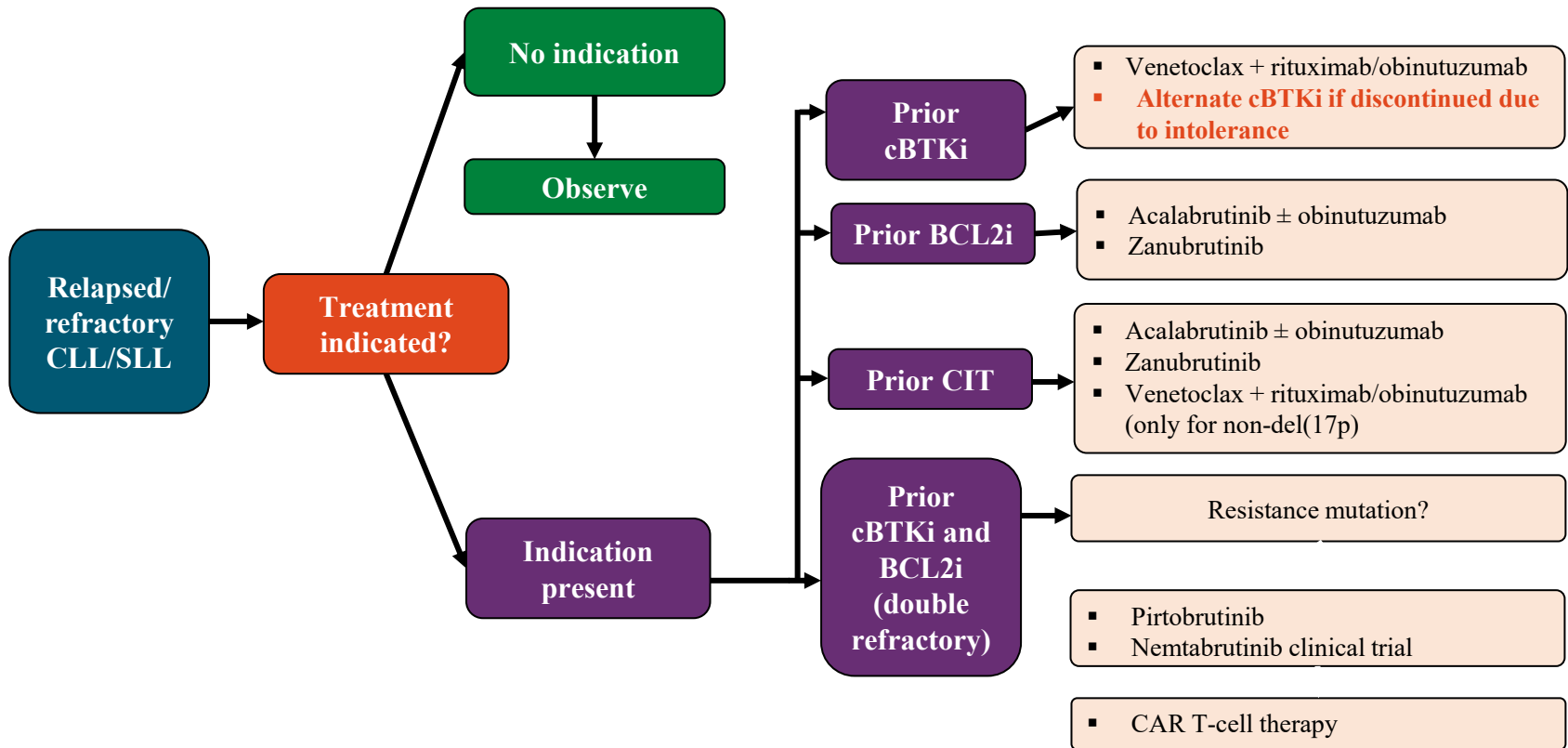
CLL kezelési indikációk

- A tünetmentes, korai stádiumú (Rai 0-I) betegek nem igényelnek kezelést, a rendszeres hematológiai kontroll vizsgálatuk elegendő.
- Az inaktív, korai stádiumú betegség azonnali kezelése nem javítja az összesített túlélést!
- Kezelés az alábbi esetekben szükséges:
 - Előrehaladott stádiumú betegség (Rai III-IV vagy Binet C-D)
 - Aktív betegség (alábbiak közül legalább egy teljesül):
 - Csontvelő elégtelenség, anaemia, trombocytopenia
 - Tüneteket okozó splenomegalia, ha a lép >6 cm-rel meghaladja a bal bordaívet
 - Progresszív lymphocytosis (>50% emelkedés 2 hónap alatt, vagy a lymphocyta kettőződési idő [LDT] <6 hónap)
 - Extranodalis manifesztáció okozta tünetek (pl. bőr, tüdő, vese, stb.)
 - Steroidokkal nem kezelhető autoimmun manifesztációk (pl. AIHA, ITP, stb.)
 - B-tünetek jelenléte (legalább egy):
 - >10% fogyás 6 hónap alatt
 - Gyengeség (ECOG 2 vagy rosszabb)
 - >38 °C láz legalább 2 hétig, melyet nem infekció okoz
 - Éjszakai izzadás >1 hónapig, melyet nem infekció okoz

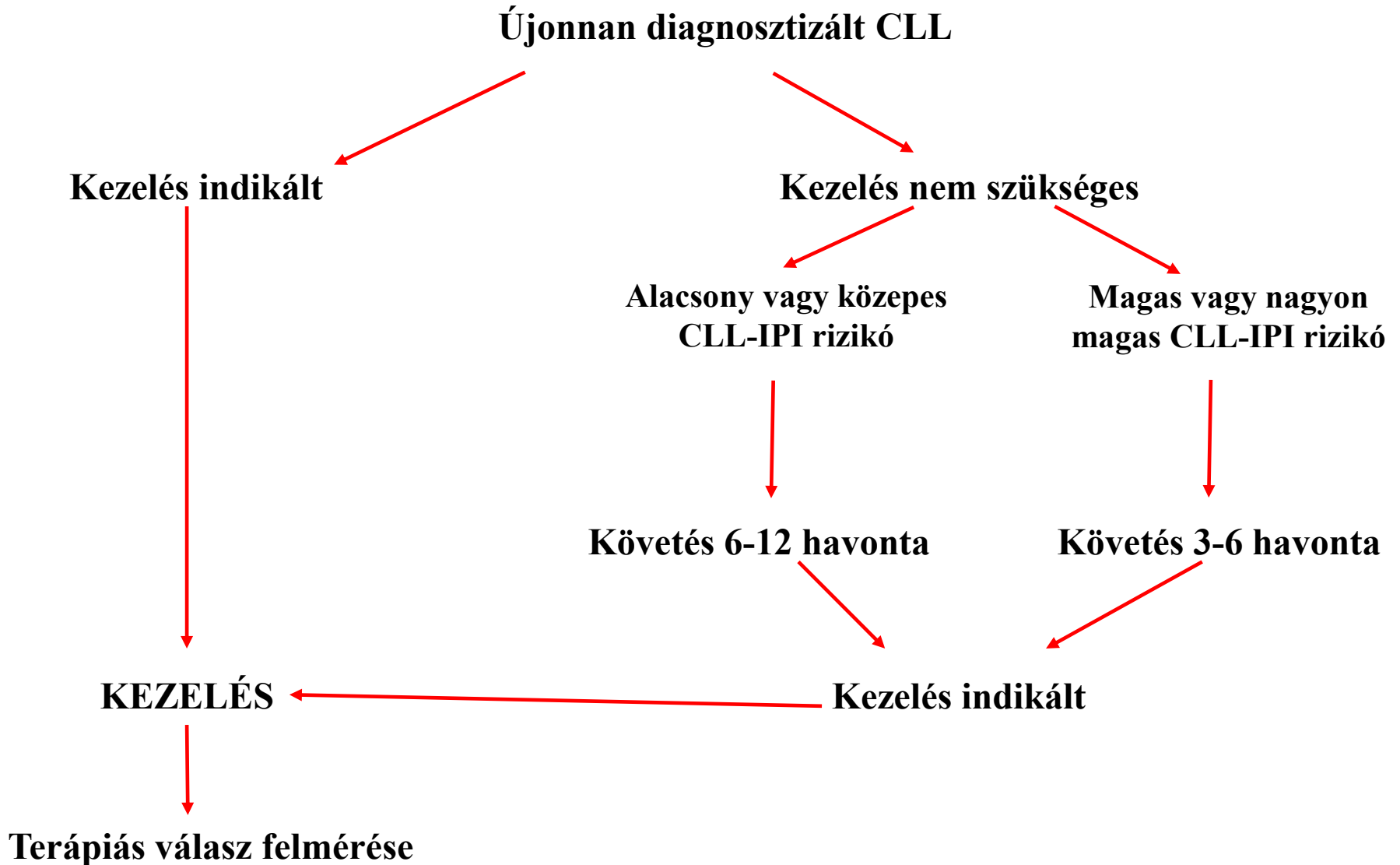
Szakértők által javasolt algoritmus a CLL frontbéli terápiához



Szakértői algoritmus: Relabált/ferakter CLL terápia



CLL követése





Pécsi Tudományegyetem
1367



Köszönöm a figyelmet!