

Korszakváltás a gyermekkori szerzett csontvelő-elégtelenséggel járó kórképek kezelésében Magyarországon

Kállay Krisztián dr.¹ ■ Csomor Judit dr.² ■ Ádám Emma dr.¹
 Bödör Csaba dr.³ ■ Kassa Csaba dr.¹ ■ Simon Réka dr.⁴
 Kovács Gábor dr.⁵ ■ Péter György dr.⁶ ■ Ottóffy Gábor dr.⁷
 Bartyik Katalin dr.⁸ ■ Kiss Csongor dr.⁹ ■ Masát Péter dr.¹⁰
 Réti Marienn dr.¹ ■ Tóth Blanka dr.¹¹ ■ Kriván Gergely dr.¹

¹Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

³MTA–SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

⁴Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Heim Pál Gyermekkórház, Budapest

⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

⁸Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

⁹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

¹⁰Markusovszky Lajos Kórház, Szombathely

¹¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Budapest

Bevezetés: A gyermekkori szerzett csontvelő-elégtelenségek ritka, kezelés nélkül halálos betegségek. Egységes diagnosztikájukat és terápiájukat európai munkacsoport felügyeli. A munkacsoport bevezette a hypocellularis gyermekkori refrakter cytopenia entitást, melyet csökkentett intenzitású kondicionálással transzplantálva lényegesen jobb túlélési eredményeket kaptak.

Célkitűzés: A protokollhoz csatlakozás előtt és az azóta eltelt 5 évben kezelt betegek eredményeinek ismertetése.

Módszer: A 2013 és 2017 között eltelt 5 évben a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 8 központjában 55 gyermeket kezeltünk (súlyos aplasticus anaemia: 9, myelodysplasticus szindróma: 41, juvenilis myelomonocyter leukaemia: 5). Súlyos aplasticus anaemiában 7 esetben végeztünk összejt-transzplantációt, egy esetben antithymocytoglobulin-kezelést, egy beteg a diagnózis előtt meghalt. Myelodysplasiában 37 esetben végeztünk transzplantációt, 4 esetben a szoros megfigyelést választhattuk. E transzplantációk 54%-a (20 eset) csökkentett intenzitású kondicionálással történt. A juvenilis myelomonocyter leukaemiában szenvedő 5 betegnél transzplantáció történt.

Eredmények: A diagnózis és a kuratív kezelés között eltelt idő medián 92 (3–393) nap volt, súlyos aplasticus anaemia esetén 28 (3–327) nap. Akut graft versus host betegség II–IV. fokozatú súlyossággal 22,6%, III–IV. fokozatú súlyossággal 6,8%-ban jelentkezett, míg betegeink 11,2%-a krónikus graft versus host betegségben szenvedett. A súlyos aplasticus anaemiával kezelt 8 beteg mindegyike teljes remisszióban él (100%). A myelodysplasia miatt transzplantált betegek becsült túlélése 85,1%, juvenilis myelomonocyter leukaemiában 75%. A medián követési idő 30,4 (1,1–62,5) hónap volt. Jelen eredményeinket összevetettük az 1992 és 2012 között kezelt betegek eredményeivel. A túlélés az új szemlélet nyomán jelentősen javult, súlyos aplasticus anaemiában trendszerűen 70%-ról 100%-ra ($p = 0,133$), myelodysplasticus szindrómában szignifikánsan 31,3%-ról 85,1%-ra ($p = 0,000026$).

Következtetés: Paradigmaváltás történt a gyermekkori szerzett csontvelő-elégtelenségek kezelésében, a betegcsoport túlélése szignifikánsan növekedett.

Orv Hetil. 2018; 159(42): 1710–1719.

Kulcsszavak: myelodysplasticus szindróma, súlyos aplasticus anaemia, juvenilis myelomonocyter leukaemia, allogén vércépzősejt-transzplantáció, antithymocytoglobulin

Change in paradigm in the treatment of pediatric acquired bone marrow failure syndromes in Hungary

Introduction: Acquired bone marrow failures are rare but fatal diseases in childhood. Since 2013, Hungary has been participating as a full member in the work of the European Working Group on uniform diagnostics and therapy in patients with acquired bone marrow failure syndromes. Hypocellular refractory cytopenia of childhood has been emphasized as a frequent entity, transplanted by reduced intensity conditioning with excellent outcomes.

Aim: To analyse and compare the results of treatment before and after our joining.

Method: A total of 55 patients have been treated in the 8 centres of the Hungarian Pediatric Oncology Network during 5 years between 2013 and 2017 (severe aplastic anemia: 9, myelodysplastic syndrome: 41, juvenile myelomonocytic leukemia: 5 patients). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was performed in severe aplastic anemia in 7 cases, while antithymocyte globulin was administered in one case and one patient died before diagnosis. In patients with myelodysplastic syndromes, watch and wait strategy was applied in 4, while transplantation in 37 cases. Reduced intensity conditioning was used in 54 percent of these cases. Transplantation was the treatment of choice in all 5 patients with juvenile myelomonocytic leukemia.

Results: In the whole patient cohort, the time from diagnosis to treatment was median 92 (3–393) days, while in severe aplastic anemia median 28 (3–327) days only. Grade II–IV acute graft versus host disease occurred in 22.6%, grade III–IV in 6.8% and chronic in 11.2%. All the patients treated with severe aplastic anemia are alive and in complete remission (100%). The overall estimated survival rate is 85.1% in myelodysplastic syndrome, while 75% in juvenile myelomonocytic leukemia. The median follow-up was 30.4 (1.1–62.5) months. There was a remarkable increase in overall survival comparing the data before (1992–2012) and after (2013) joining the international group, 70% vs. 100% ($p = 0.133$) in severe aplastic anemia and 31.3% vs. 85.1% ($p = 0.000026$) in myelodysplastic syndrome.

Conclusion: Due to a change in the paradigm of the conditioning regimen in hypocellular refractory cytopenia of childhood, the overall survival rate has significantly increased.

Keywords: myelodysplastic syndrome, severe aplastic anemia, juvenile myelomonocytic leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, antithymocyte globulin

Kállay K, Csomor J, Ádám E, Bödör Cs, Kassa Cs, Simon R, Kovács G, Péter Gy, Ottóffy G, Bartyik K, Kiss Cs, Masát P, Réti M, Tóth B, Kriván G. [Change in paradigm in the treatment of pediatric acquired bone marrow failure syndromes in Hungary]. *Orv Hetil.* 2018; 159(42): 1710–1719.

(Beérkezett: 2018. április 21.; elfogadva: 2018. május 30.)

Rövidítések

ANC = (absolute neutrophil count) abszolútneutrofil-szám; ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut respirációs distressz szindróma; ATG = antithymocytoglobulin; AUC = (area under the curve) görbe alatti terület; CMV = cytomegalovírus; ETT = Egészségügyi Tudományos Tanács; EWOG-MDS = (European Working Group of Myelodysplastic Syndromes in Childhood) Európai Gyermekkori Myelodysplasticus Szindróma Munkacsoport; EWOG-SAA = (European Working Group of Severe Aplastic Anemia in Childhood) Európai Gyermekkori Súlyos Aplasticus Anaemia Munkacsoport; GvHD = graft versus host disease; HLA = humán leukocytantigén; JMML = juvenilis myelomonocyter leukaemia; MDS = myelodysplasticus szindróma; MDS-EB = (myelodysplastic syndrome with excess blast) MDS blasttúlsúllyal; PNH = paroxysmalis nocturnal haemoglobinuria; PTLN = (post-transplantation lymphoproliferative disease) poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedés; RCC = refractory cytopenia of childhood; RIC = (reduced intensity conditioning) csökkentett intenzitású kondicionálás; SAA = (severe aplastic anemia) súlyos aplasticus anaemia; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor; TDM = therapeutic drug monitoring; TUKEB = Tudományos és Kutatásügyi Bizottság; VOD = (veno-occlusive disease) venoocclusív betegség; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A szerzett gyermekkori csontvelő-elégtelenséggel járó kórképek ritka, kezelés nélkül halálos betegségek. Magyarországon az összesített incidencia éppen eléri az évi 10 esetet. Ezek a betegségek a didaktikus besorolás alapján rendszerint a hematológiai kézikönyvek eltérő fejezeteiben kerülnek ismertetésre. Patomechanizmusuk, klinikai megjelenésük, diagnosztikájuk és kezelésük azonban sok hasonlóságot mutat [1]. Következésképp, e heterogén betegségek diagnosztikáját és terápiáját a hasonló biológiai lefolyásuk okán világszerte erre dedikált munkacsoportok felügyelik. Magyarország a jelen cikk első szerzőjének vezetésével 2013-ban csatlakozott teljes jogú aktív tagként az európai EWOG csoporthoz (European Working Group of Childhood Myelodysplastic Syndromes and Severe Aplastic Anemia, EWOG-MDS és EWOG-SAA). A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat minden központjában bevezettük az egységes referenciadiagnosztikát, és a betegeket azonos elvek szerint kezeljük. Jelen írásunkban a csatlakozás óta kezelt betegek eredményeit tekintjük át, együtt tárgyalva a leggyakoribb szerzett csontvelő-elégtelenséggel járó kórképeket: a súlyos aplasticus anaemiát, a gyermekkori myelodysplasti-

cus szindrómákat és a juvenilis myelomonocyter leukaemiát.

A súlyos aplasticus anaemia (severe aplastic anemia, SAA) immunmediált patomechanizmusú kórkép, amelyben a diszregulált immunválasz célpontja a csontvelői vérképző őssejt. Éves incidenciája 0,7–1,5/millió gyermek [2], ami Magyarországon évi 2–3 új beteget jelent. A betegség teljes csontvelő-aplasiát, következményes háromvonalas pancytopeniát jelent, mely hosszú távon az étellel összeegyeztethetetlen (neutropeniás fertőzések, vérzések a hemoszubsztitúció nehézségei miatt). Standard kezelése HLA-identikus testvérdonor esetén az allogén vérképzőőssejt-transzplantáció, alkalmas donor hiányában a kombinált immunszuppresszív terápia. Ez utóbbi a ló- vagy nyúl eredetű antithymocytoglobulin (ATG), a ciklosporin és a szteroidok alkalmazását jelenti. Ha még létezik csontvelői rezerv a kezelés időpontjában, az autoimmun T-sejt-klón apoptózisa után a csontvelő regenerálódhat. Jelenleg első vonalbeli kezelésként – jobb hatékonysága miatt – lóeredetű ATG-t használunk [3, 4]. Megfelelő terápiás választ az esetek nagyjából kétharmadában érünk el, azonban gyakori a visszaesés, ez esetben mentő kezelésként idegen donoros őssejt-transzplantáció jön szóba. Nem ritka a klonális evolúció, mely átmenetet jelent a myelodysplasticus szindrómákba. A transzplantáció végleges gyógyulást jelenthet; hosszú távú szövődménye a krónikus graft versus host betegség, valamint a kemoterápia okozta másodlagos malignitások.

A felnőttkorban domináns „high-grade” vagy „advanced” (előrehaladott) myelodysplasticus szindrómák (MDS) gyermekkorban ritkábban fordulnak elő. Jellemző az MDS blasttúlsúllyal (excess blast, MDS-EB), ezen belül MDS-EB1 5–9% közötti, MDS-EB2 10–19% közötti csontvelői blasttal [5]. Még ritkább a sideroblastos, 5q-MDS, a besorolhatatlan MDS/MPD betegségek és a szekunder MDS. Az öregkorban gyakran jellemző palliatív ellátás gyermekkorban nem választható, hanem a gyógyulásra törekedve myeloablatív (a csontvelői vérképzést teljesen elpusztító) kondicionálással előkészített vérképzőőssejt-transzplantációt végzünk [6]. A myeloablatív kondicionálásban alapszerként alkalmazott alkilálószerek (buszulfán, ciklofoszfamid, melfalan) fokozzák a transzplantációs mortalitást, gyakran okoznak venoocclusiv betegséget (VOD) vagy transzplantációhoz társult microangiopathiát [7]. A kezelést újabban személyre szabott gyógyszeradagolással tesszük tolerálhatóvá (az igen mérgező buszulfán alkilálószernak a szintmérés és a görbe alatti területszámítás utáni adagolásával therapeutic drug monitoring, TDM).

A nemzetközi eloszlási adatok szerint a myelodysplasticus szindrómák összesített incidenciája Magyarországon évi 8–10 gyermek beteget kell, hogy jelentsen [2], ezek többségét nem az „advanced” MDS-ek adják. A súlyos aplasticus anaemiától és az előrehaladott MDS-ektől is határozottan megkülönböztethető a gyermekkori hypocellularis myelodysplasticus szindróma. Aplasticus

anaemia klinikai képében jelenik meg, sőt sokszor a szövettani kép is arra emlékeztet. Jellemzője a három sejtvonalas csontvelői elégtelenség. A súlyos, gyakran teljes neutropenia miatt bakteriális és gombafertőzések, thrombocytaszubsztitúció-refrakter állapot miatt súlyos vérzések és a sorozatos masszív transzfúziók miatt vastúlterhelés fenyegeti a gyermekek életét. Kezelés nélkül heteken, hónapokon belül halálos kórkép. A felnőttkori myeloid malignitásoktól eltérő patológiai és klinikai jellemzői miatt az EWOG a „refractory cytopenia of childhood” (RCC) provizorikus elnevezést javasolta, mely a WHO 2016-os klasszifikációjában meg is jelent [5, 8]. Ez az entitás a leggyakoribb gyermekkorban (előfordulása több, mint 50%), korábban mégis súlyos aplasticus anaemiaként (immunszuppresszió) vagy előrehaladott MDS-ként (myeloablatív transzplantáció) kezelték. Az előbbi esetben a szerényebb terápiás válasz miatt a sok infekciós szövődmény, az utóbbiban a túlzott kemoterápia okozta toxicitás állt a halálozás hátterében. A betegség biológiájához illesztett, redukált intenzitású kondicionálással végzett őssejt-transzplantáció áttörést hozott a gyermekek túlélésében [9].

A juvenilis myelomonocyter leukaemia ritka, dominánsan kiseddkorban jelentkező myeloproliferatív betegség. A betegség hátterében az áll, hogy különböző genetikai eltérések miatt (PTPN11, CBL, NRAS, KRAS, NF1) a myeloid progenitorok fokozott érzékenységet mutatnak a granulocytá-macrophag kolóniasztimuláló faktor fiziológiás hatásával szemben. Magyarországon évi 1–2 beteg fordul elő [2]. Kezelés nélkül halálos myeloproliferatív betegség, egyetlen gyógymódja a myeloablatív kondicionálást követő allogén vérképzőőssejt-transzplantáció.

Módszer

A 2013 és 2017 között eltelt 5 évben a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 8 központjában összesen 55 gyermeket (31 fiú, 24 lány) kezeltünk vagy ellenőriztünk rendszeresen egységes irányelvek szerint [10]. Súlyos aplasticus anaemiát 9 esetben, JMML-t 5 esetben, MDS-t 41 esetben gondoztunk. Ezek a számok megfelelnek a nemzetközi előfordulásnak, ezért nagy valószínűséggel kijelenthetjük, hogy a Hálózat keretein belül minden hazai eset felismerésre és kezelésre kerül [2]. A betegek diagnózisainak megoszlását és kezelési módszereiket az 1. táblázat összesíti.

Bevezettük a referenciapatológia és -genetika rendszerét, így elmondhatjuk, hogy Magyarországon minden csontvelő-elégtelen gyermek beteg hisztopatológiai, citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatát dedikált és akkreditált személy végzi. Az egységes diagnosztika a nemzetközi rendszerhez való csatlakozásunk feltétele volt [11–14]. A diagnosztika mellett a kezelés is egységes protokollok szerint történt minden magyar gyermek beteg esetén [6, 9, 15–17].

1. táblázat | A betegek diagnózisainak megoszlása és a kezelési módszerek

| Betegek | Diagnózis | Alcsoport/ Genetika | Terápiás ág | Donor | Előkészítő kezelés | | | | |
|--|--|---|----------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| Összesen 55 beteg; Nemek: 31 fiú 24 lány; Életkor: medián 9,5 év (0,6–17,6) | Súlyos aplasticus anaemia: 9 beteg | Klonális genetikai eltérést nem találtunk | Transzplantáció: 7 beteg | Egyező családi donor: 3 beteg | Ciklofoszfamid 50 mg/kg/nap; 4 napig | | | | |
| | | | | Egyező idegen donor: 2 beteg | Fludarabin 30 mg/m ² /nap; 4 napig Ciklofoszfamid 750 mg/m ² /nap; 4 napig ATG-Fresenius 15 mg/kg/nap; 4 napig | | | | |
| | | | | Haploidenticus donor: 2 beteg | Fludarabin 30 mg/m ² /nap; 4 napig Ciklofoszfamid 750 mg/m ² /nap; 4 napig ATG-Fresenius 15 mg/kg/nap; 4 napig | | | | |
| | | | | Anti-thymocytoglobulin: 1 beteg | – | ATGAM (Pfizer) 40 mg/kg/nap; 4 napig Metilprednizolon 1 mg/kg/nap; 15 napig, fokozatosan csökkentve a 30. napig GCS-F 5 µg/kg/nap; 30 napig Ciklosporin 3 mg/kg/nap, választól függően | | | |
| | | | | Halálozás diagnózis előtt: 1 beteg | – | (Thrombocytopeniás agyvérzés felvétele 3. napján, a diagnosztikus lelet post mortem érkezett) | | | |
| | | | | Myelodysplastikus szindróma: 41 beteg | Hypocellularis gyermekkori refrakter cytopenia: 24 beteg; (20q-: 2 beteg GATA2: 1 beteg 7-es monosomia: 1 beteg) | Szoros megfigye- lés: 4 beteg | – | (Abszolútneutrofil-szám 1 G/l felett, nincs vörösvértest vagy thrombocytasubstitúciós igény) | |
| | | | | | | | Transzplantáció: 20 beteg | Egyező családi donor: 6 beteg | Fludarabin 40 mg/m ² /nap; 4 napig Tiotepa 10 mg/kg/nap; 1 napig |
| | | | | | | | | Egyező idegen donor: 13 beteg | Fludarabin 40 mg/m ² /nap; 4 napig Tiotepa 10 mg/kg/nap; 1 napig ATG-Fresenius 15 mg/kg/nap; 3 napig |
| | | | | | | | Haploidenticus donor: 1 beteg | Fludarabin 40 mg/m ² /nap; 4 napig Tiotepa 10 mg/kg/nap; 1 napig | |
| | | | | Normocellularis gyermekkori refrakter cytopenia: 4 beteg; (7-es monosomia: 1 beteg 5q- és 7q-: 1 beteg) | Transzplantáció: 4 beteg | Egyező idegen donor: 4 beteg | Egyező idegen donor: 4 beteg | Treosulfán 14 mg/m ² /nap; 3 napig Tiotepa 8 mg/kg/nap; 1 napig Fludarabin 40 mg/m ² /nap; 4 napig ATG-Fresenius 15 mg/kg/nap; 3 napig | |
| | | | | | | | | | |
| Hypercellularis gyermekkori refrakter cytopenia: 2 beteg; (CEBPA: 1 beteg) | Transzplantáció: 2 beteg | Egyező idegen donor: 2 beteg | Egyező idegen donor: 2 beteg | Treosulfán 14 mg/m ² /nap; 3 napig Tiotepa 8 mg/kg/nap; 1 napig Fludarabin 40 mg/m ² /nap; 4 napig ATG-Fresenius 15 mg/kg/nap; 3 napig | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Myelodysplastikus szindróma blasttúlsúllyal (10% alatt): 5 beteg | Transzplantáció: 5 beteg | Egyező családi donor: 1 beteg | Egyező családi donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig | | | | | |
| | | | | Egyező idegen donor: 3 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig ATG-Fresenius 10 mg/kg/nap; 3 napig | | | | |
| | | | | | | Haploidenticus donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig | | |

1. táblázat folyt.

| Betegek | Diagnózis | Alcsoport/ Genetika | Terápiás ág | Donor | Előkészítő kezelés |
|---|--|---|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Összesen 55 beteg; | Myelodysplastic szindróma: 41 beteg | Myelodysplastic szindróma (20% alatt): 3 beteg; (TP53: 1 beteg 8-as trisomia: 1 beteg) | Transzplantáció: 3 beteg | Egyező idegen donor: 3 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig ATG-Fresenius 10 mg/kg/nap; 3 napig |
| Nemek: 31 fiú 24 lány; | | | | | |
| Életkor: medián 9,5 év (0,6–17,6) | | | | | |
| | | Myelodysplastic szindróma myeloproliferatív jegyekkel: 2 beteg | Transzplantáció: 2 beteg | Egyező családi donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig |
| | | | | Egyező idegen donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig ATG-Fresenius 10 mg/kg/nap; 3 napig |
| | | Szekunder myelodysplastic szindróma (neuroblastoma után): 1 beteg | Transzplantáció: 1 beteg | Egyező idegen donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig ATG-Fresenius 10 mg/kg/nap; 3 napig |
| | Juvenilis myelomonocy- ter leukaemia: 5 beteg | PTPN11: 2 beteg KRAS: 1 beteg NRAS: 1 beteg 7-es monosomia: 1 beteg | Transzplantáció: 5 beteg | Egyező családi donor: 1 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig |
| | | | | Egyező idegen donor: 4 beteg | Buszulfán 4 × 1 mg/kg/nap; 4 napig Ciklofoszfamid 60 mg/kg/nap; 2 napig Melfalan 140 mg/m ² /nap; 1 napig ATG-Fresenius 10 mg/kg/nap; 3 napig |

ATG = antithymocytoglobulin

A 49 betegnél (SAA 7, MDS 37, JMML 5) végzett átültetés után primer vagy szekunder graftelégtelenség miatt 7 esetben újabb transzplantációra kényszerültünk, így összesen 56 beavatkozásra került sor. A transzplantációk a két magyar gyermek transzplantációs centrumban történtek (Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Intektológiai Intézet, Budapest, 45 beteg; Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc, 4 beteg). Összejtőként 37 esetben csontvelőt, 14 esetben perifériás és 5 esetben köldökvérőssejteket használtunk.

A haploidenticus transzplantáció T-sejt-receptor (TCR) alfa-béta negatív és CD19-negatív immunmagnetikusszelekcióval történt CliniMACS Prodigy rendszeren (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Németország). A buszulfán adagolása farmakokinetikai modell alkalmazásával történik. Testsúlykilogramra számolt teszt dózis alkalmazása után mintavétel történik a 0., 2., 3., 4. és 6. órában, a mért koncentrációk alapján görbe alatti terület (AUC) kerül meghatározásra. A következő dózist ehhez igazítjuk, majd egy napig adagolás után újabb AUC-meghatározást végzünk. A konkurens egyéb gyógyszerek és a buszulfánt bontó enzim indukciója miatt ez az eredmény különbözik az előzőtől. A végleges

dózist a második mérés alapján állítjuk be, így biztosítható, hogy a beteg a precízen beállított tervezett kumulatív dózist kapja [18].

A venoocclusiv májbetegség (VOD) megelőzésére 12 mg/kg urazodezoxikólsavat és 100 NE/kg heparint, antimikrobás profilaxisként levofloxacint, pozakonazol és aciklovirt alkalmaztunk. Recipiens- vagy a donor-szeropozitivitás esetén az Epstein-Barr-vírus indukálta poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedés (PTLD) megelőzésére 200 mg/m² rituximabot kaptak a betegek.

A korábbi időszokról betegadatokat a Dél-pesti Centrumkórház (korábban: Egyesített Szent István és Szent László Kórház; még korábban: Szent László Kórház) betegadatbázisából voltak kinyerhetők. Az 1992 és 2012 közötti 20 évben MDS-sel 18 beteget (12 fiú, 6 lány), SAA diagnózisával 30 beteget (16 fiú, 14 lány), JMML-lel pedig 3 beteget (2 fiú, 1 lány) transzplantáltunk [19].

A gyermekek kezelése az elfogadott szakmai szabályok betartásával történt, az adatgyűjtéshez és a biológiai minták nemzetközi referenciacentrumba történő küldéséhez ETT-TUKEB és intézményi etikai bizottsági engedélyek álltak rendelkezésünkre [51822/2013/EKU(609/2013.)]. A statisztikai elemzéseket az IBM

SPSS szoftver 20-as verziójával végeztük. A megtapadás, túlélés és a GvHD megjelenés elemzésére a Kaplan–Meier-becslést használtuk, a görbe 0. napja mindig a transzplantáció időpontja. Szignifikanciaelemzésre a log-rank tesztet használtuk, a $p < 0,05$ alatti p -értéket tekintettük szignifikáns eltérésnek.

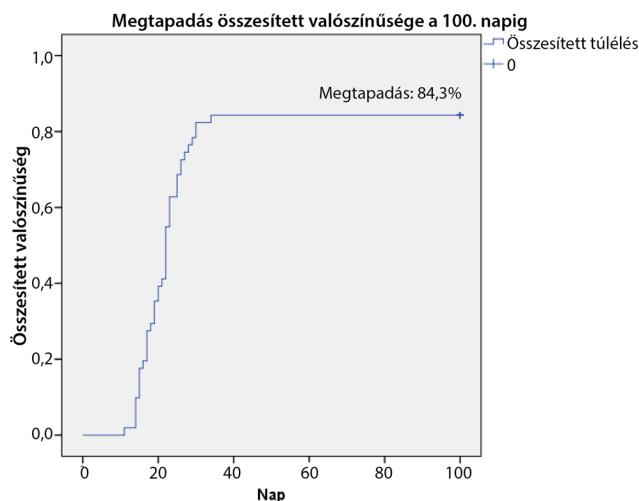
Eredmények

A kivizsgálás során paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) klónját találtuk 6 betegnél, mindegyikük a hypocellularis RCC-csoportba tartozott. Ezekben az esetekben sem a klinikai kép, sem a laborértékek nem utaltak klasszikus PNH-ra, a betegek egyetlen tünete a csontvelő-elégtelenség volt. A klón mérete kicsi volt, sosem haladta meg a 20%-ot, szemben a klasszikus felnőttkori PNH-val. A két entitás kapcsolata ismert, jelen tudásunk szerint kis mennyiségben a jelen lévő klón jó prognózist jelent MDS esetén [20].

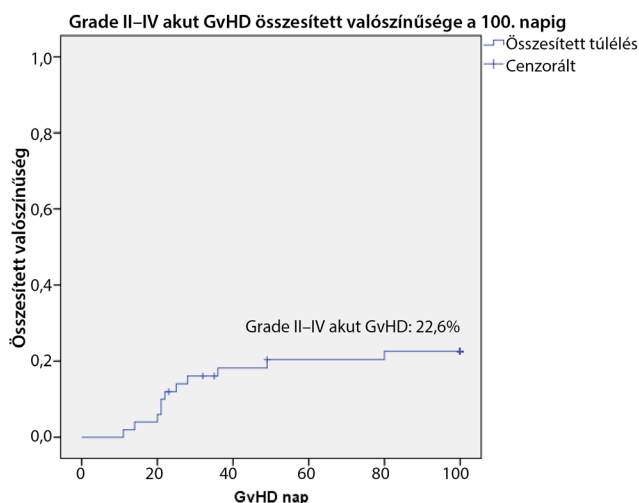
Nemzetközi együttműködés keretében munkacsoportunk korábban is foglalkozott myelodysplasticus szindrómák genetikai kutatásával [21]. Citogenetikai és molekuláris vizsgálatokkal 14 esetben találtunk predisponáló tényezőt (a leggyakrabban 7-es monosomiát, de 7q-, 5q-, 20q-, 8+ kromoszómaeltérések, CEBPA, TP53 és GATA2 molekuláris mutációk is előfordultak) [22, 23]. Minden JMML-es beteg mutációját megtaláltuk (KRAS, NRAS, PTPN11, -7). A genetikai eltérések alcsoportokkal való kapcsolatát az 1. táblázat jelzi.

A diagnózis és a kuratív kezelés (ATG, transzplantáció) között eltelt idő az összes beteg esetén medián 92 (3–393) nap volt, MDS esetén 92 (18–393), SAA esetén 28 (3–327) nap. A transzplantáció során alkalmazott első graft 84,3% százalékban tapadt meg; a 15,7%-os rejekciós ráta magas (1. ábra), de megfelel a csökkentett intenzitású (RIC) kondicionálások esetén szokásosan magas nemzetközileg is megfigyelt értékeknek [9]. Hét esetben kényszerültünk retranszplantációra, a graft mind a 7 esetben megtapadt, a megtapadás (engraftment) hiánya miatt nem vesztettünk el beteget. Akut graft versus host betegség II–IV. fokozatú súlyossággal 22,6%-ban (2. ábra), III–IV. fokozatú súlyossággal csak 6,8%-ban jelentkezett (3. ábra), míg betegeink 11,2%-a krónikus limitált GvHD tüneteivel lokális kezelés mellett jó életminőséggel él (4. ábra).

Súlyos aplasticus anaemiában egyetlen beteget vesztettünk el a diagnózis és a kuratív kezelés lehetősége előtt, thrombocytopeniás agyvérzésben. Az ATG-vel kezelt 1 beteg és a transzplantált 7 beteg mindegyike teljes remisszióban, normális hematológiai paraméterekkel él (5. ábra). A hypocellularis RCC miatt megfigyelt 4 beteg jelenleg stabil hematológiai paraméterekkel rendelkezik, szignifikáns infekció és hemoszupportáció nélkül panasz- és tünetmentes. Az MDS miatt transzplantált betegek Kaplan–Meier szerint becsült összesített túlélése 85,1%. Ezt tovább bontva, az RCC-s betegeké 92,1% (6. ábra), az előrehaladott MDS-é 66,7%. JMML-ben 1



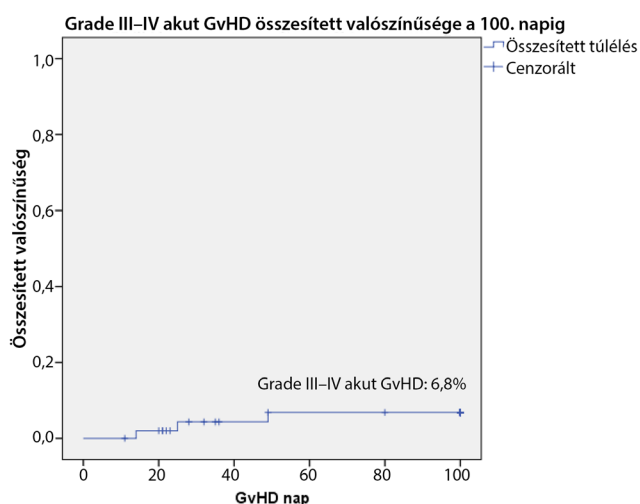
1. ábra | A megtapadás összesített valószínűsége a 0–100. napig



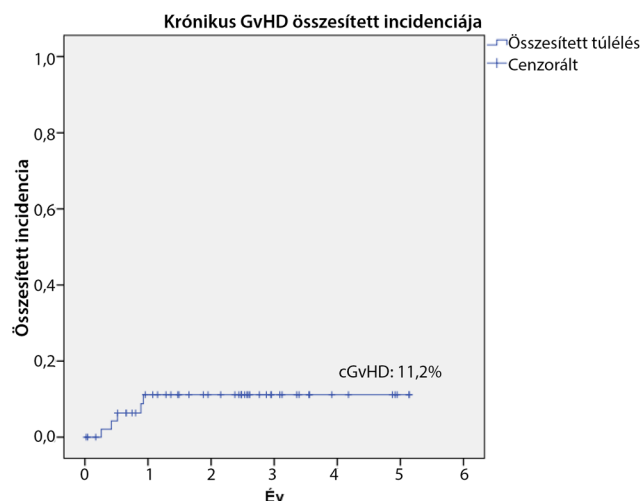
2. ábra | Grade II–IV akut GvHD összesített valószínűsége a 0–100. napig
GvHD = graft versus host betegség

beteget vesztettünk el, a becsült túlélés 75%. A medián követési idő 30,4 (1,1–62,5) hónap volt.

A halálozás elemzésekor kitűnik, hogy több beteg halt meg az alaptergység visszatérése (relapsus) miatt, mint a kezelés szövődésében. Egy betegünkönél Li–Fraumeni-szindróma (TP53-mutáció) miatt már a harmadik malignitásként jelentkezett az MDS-EB, majd a transzplantáció után peritonealis blastosisban vesztettük el. A korábbi neuroblastomát és autológ transzplantációt követő, szekunder MDS miatt transzplantált betegnél az újabb buszulfánkezelés letális kimenetelű VOD-ot okozott [24]. Myeloproliferatív jegeket is mutató betegünk terápiarefrakter akut myeloid leukaemiaként esett vissza. A súlyos aplasticus anaemia miatt korábban háromszor is ATG-kezelést kapott gyermekünkönél klonális evolúció következtében MDS jelentkezett; e beteget vérzéses JC/BK vírus okozta cystitis kapcsán, thrombocytopeniás agyvérzésben vesztettük el. JMML-ben szintén relapsus



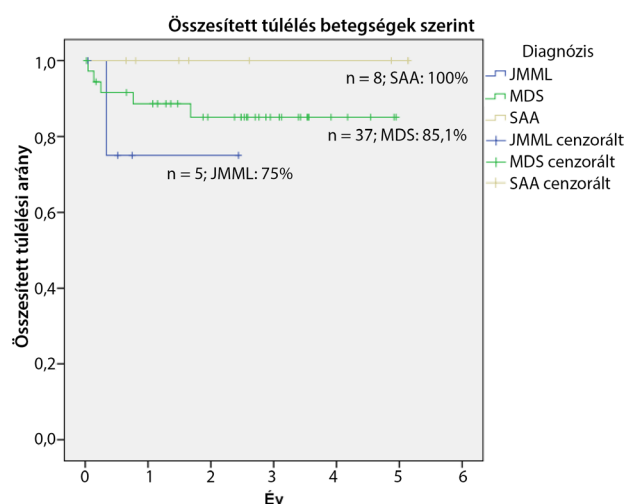
3. ábra | Grade III-IV akut GvHD összesített valószínűsége a 0–100. napig
GvHD = graft versus host betegség



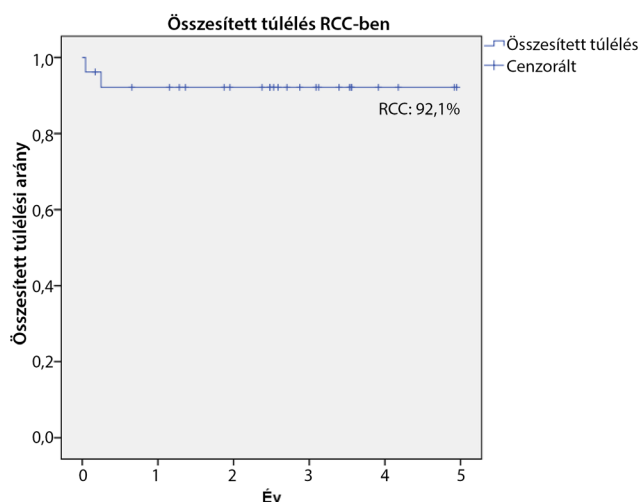
4. ábra | Krónikus GvHD összesített incidenciája a 0. naptól
GvHD = graft versus host betegség

miatt exitált betegünk. Hypocellularis RCC miatt mindössze egyetlen beteget veszítettünk el: e beteg alkalmas idegen donorral nem rendelkezett, a korábbi thrombocytapótlások következtében szülői HLA-molekulák elleni antitestekkel érkezett. A reménytelennek tűnő helyzetben végzett transzplantáció nem sikerült, összesen 3 graftot kapott, végül a megtapadással párhuzamosan jelentkező haemophagocytás lymphohistiocytosis okozta halálát.

Jelen túlélési görbéinket összevetettük az új protokollok bevezetése előtti eredményekkel. Megállapítottuk, hogy MDS esetén korábban nem relapsusban, hanem szinte kizárólag transzplantációs szövődményben veszítettük el betegeinket. A 18 betegből 11-et elvesztettünk

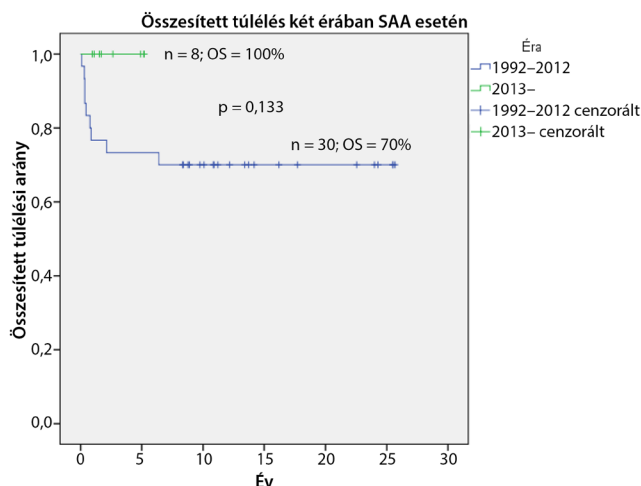


5. ábra | Összesített túlélés betegségek szerint
JMML = juvenilis myelomonocyter leukaemia; MDS = myelodysplasticus szindróma; SAA = súlyos aplasticus anaemia

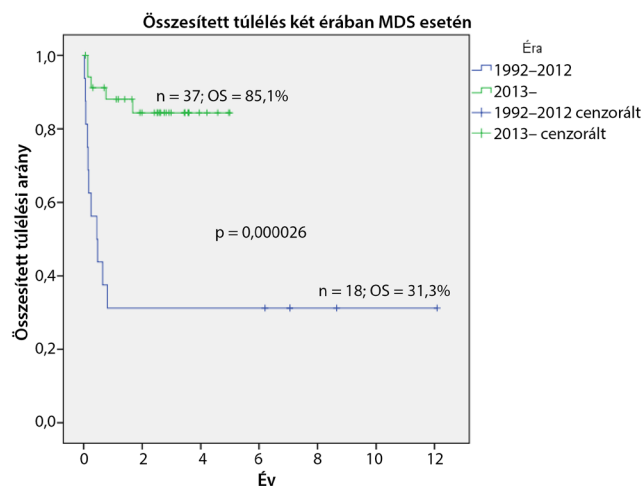


6. ábra | Összesített túlélés RCC-ben
RCC = refractory cytopenia of childhood

a következő szövődmények következtében: szepszis (2), sokszervi elégtelenség (1), nem megtapadás (1), ARDS (2), passenger lymphocyták szindróma (1), krónikus extenzív GvHD (1), akut GvHD (1) és diffúz alveolaris vérzés (1). Ennek oka elsősorban a kizárólagosan alkalmazott, nagy toxicitású, nem személyre szabott BuCyMel myeloablatív kondicionáló protokoll lehetett. Az SAA miatt transzplantált 30 betegből 7-et veszítettünk el [CMV pneumonitis (1), PTLD (1), aspergillosis (2), krónikus extenzív GvHD (1), haemorrhagiás shock (1), candidiasis (1)]. A túlélés az új szemlélet nyomán egyértelműen javult, súlyos aplasticus anaemiában trendszerűen 70%-ról 100%-ra ($p = 0,133$; 7. ábra), myelodysplasticus szindrómában szignifikánsan 31,3%-ról 85,1%-ra



7. ábra | Összesített túlélés két érában SAA esetén (1992–2012 vs. 2013–)
SAA = súlyos aplasticus anaemia



8. ábra | Összesített túlélés két érában MDS esetén (1992–2012 vs. 2013–)
MDS = myelodysplasticus szindróma

($p = 0,000026$; 8. ábra). JMML esetében az alacsony betegszám miatt összehasonlító elemzést nem végeztünk.

Megbeszélés

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat teljes jogú és aktív tagja az EWOG nemzetközi munkacsoportnak, a jelen cikk első szerzője az együttműködés nemzeti koordinátora. A változtatásokkal a hazai betegek számára a korszerű diagnosztika és terápia lehetőségét teremtettük meg. A referenciapatológia és -genetika bevezetésével lehetőség nyílt az egységes diagnosztikára, a nemzetközi regiszterben történő részvételre, megalapozott terápiás döntések hozatalára. Elmondhatjuk, hogy a protokollhoz történő csatlakozással drámaian megemelkedett az e betegségben szenvedő gyermekek túlélési aránya.

Ennek hátterében elsősorban a hypocellularis gyermekkori MDS (RCC) entitás elkülönítése, referenciacentrumban történő diagnosztizálása és a betegség biológiájához szabott redukált intenzitású kezelése áll. Az előző évtizedekben, a pontos diagnózis hiányában e betegeket súlyos aplasticus anaemiának tartva, ATG- és ciklosporinkezelésben részesítettük a pácienseket, ami elfogadható, de sokkal kisebb gyógyulási arányt eredményezett. A betegeket elsősorban a tartós neutropeniához és az immunszuppresszív kezeléshez társuló iatrogen infekciókban veszítettük el. A másik oldalon pedig szükség volt annak felismerésére, hogy a hypocellularis csontvelő rossz prognózist jelentő genetikai eltérés hiányában nem igényel myeloablátív kondicionálást, hiszen nagyon kevés a relapsus, viszont magas a transzplantációs halálozás [9]. A redukált intenzitású előkészítéssel transzplantált hypocellularis RCC-s betegeink egyetlen kivétellel meggyógyultak, a 92,1%-os összesített túlélési eredményünk eléri az EWOG nemzetközi, 84%-os értékét [9].

A súlyos aplasticus anaemiás betegeink a megkezdett kuratív kezelés után az elmúlt 5 évben mind meggyógyultak (az egyetlen beteg elvesztése a diagnózis előtt történt). Nagyon fontos adat ennek hátterében, hogy a diagnózis felmerülésének pillanatától (első csontvelővizsgálat) a gyógyító beavatkozásig mindösszesen medián 28 nap telt el. Ismert tény, hogy a terápiás kudarc oka elsősorban a kezelés halogatása, a csontvelői rezervkapacitás végső kimerülése. Éppen ezért a gyors és precíz diagnózis felállításában ismét hangsúlyoznunk kell a nemzeti referenciadiagnosztika és a transzplantációs központokban történő kezelés szerepét. Túlélési eredményük meghaladja más munkacsoportok 91,3%-os értékét [25].

Az ATG-kezelés gyógyító hatása késleltetett, és az idegdonor-keresés is hónapokat igénylő folyamat. Ezért két komoly infekcióval és/vagy vérzéssel érkező, HLA-identicus családi donorral nem rendelkező, nagyon súlyos aplasticus anaemiás betegünk sürgős transzplantációja esetén ezt nem volt módunk megvárni. Idegdonor-regiszterrel nem rendelkező távol-keleti országok haploidenticus szülői transzplantációt végeznek ebben az esetben [25–27]. Betegeink számára az utóbbi években előtérbe kerülő, TCR alfa-béta és CD19-negatív szelektált haploidenticus szülői graft nyújtotta a megoldást. Ezt a beavatkozást egyre gyakrabban végezzük más indikációkban is, további meggyőző eredmények esetén jelentősen kibővítheti a szóba jövő donorok számát, és lerövidítheti a transzplantációra való várakozás idejét [28].

Jó eredményeket értünk el az előrehaladott MDS-ek esetében is, a 66,7%-os összesített túlélés ebben a betegcsoportban is kiváló, eléri az EWOG csoport 63%-os értékét [6]. A terápiás kudarc oka többször a relapsus volt, és nem transzplantációs szövődmény. A korábbi időszak halálzáseiból ismert súlyos szervi toxicitások nem voltak jellemzők ezekre a betegeinkre. A különbséget vizs-

gálva az utóbbi néhány év innovatív lehetőségei között találtuk meg a magyarázatot. A buszulfán, mint alkiláló-szer, az egyik legrégebben alkalmazott kemoterápiás szer a vérképzőőssejt-transzplantációk kondicionálásában. Kiváló daganatellenes és myeloablátív tulajdonságai miatt optimális jelölt a csontvelő előkészítésére, azonban betegenként nagy egyéni változatosságot mutató metabolizmusa miatt súlyos mellékhatások okozója. Az utóbbi években dolgozták ki klinikai farmakokinetikai vizsgálatok szerinti adagolását [18]. A módszer bevezetése óta nem észlelünk súlyos nyálkahártya-károsodásokat, következményes véráramfertőzéseket és venoocclusiv betegséget (VOD-ot) sem, továbbá nem veszítettünk el beteget transzplantációs szövődmény miatt. A súlyos szövődmények nélkül végzett transzplantációkhoz hozzájárult a hatékony, pozakonazollal végzett fonalas gomba elleni profilaxis, a graft versus host betegség esetén adható mesenchymalisőssejt-terápia és a súlyos virális reaktivációkat kontrolláló, munkacsoportunk által is közzölt vírusspecifikus T-sejt-terápia [29].

Következtetés

Megállapíthatjuk, hogy a gyors referenciadiagnosztika és az egységes kezelési protokollok bevezetése paradigmaváltást jelentett a gyermekkori szerzett csontvelő-elégelenségek kezelésében. Elsősorban a hypocellularis myelodysplasticus szindróma redukált intenzitású kondicionálása, de a TCR alfa-béta negatív haploidenticus transzplantáció, a vírusspecifikus T-sejt-terápia és a buszulfán farmakokinetikai adagolásának bevezetése óta ennek a betegcsoportnak a túlélése szignifikánsan növekedett.

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

Szerzői munkamegosztás: K. K.: A tanulmány nemzeti koordinátora. Cs. J.: Referenciapatológus. Á. E.: Referenciacitogenetikus. B. Cs.: Referencia-molekulárgenetikus. K. Csaba, S. R., K. Gergely a transzplantációs központok munkatársai, a gyermekek transzplantációját végezték. K. Gábor, P. Gy., O. G., B. K., K. Csongor, M. P. a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat központjaiban vizsgálták és kezelték a betegeket. R. M. végezte az őssejtszelektációkat, T. B. a buszulfánszintméréseket. A közlemény megírásában minden szerző aktívan részt vett, a végleges változatot valamennyi szerző olvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek anyagi érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 84–89.
- [2] Starý J, Baumann I, Creutzig U, et al. Getting the numbers straight in pediatric MDS: distribution of subtypes after exclusion of down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 435–436.
- [3] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011; 365: 430–438.
- [4] Yoshimi A, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014; 99: 656–663.
- [5] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
- [6] Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011; 25: 455–462.
- [7] Horváth O, Prohászka Z, Kállay K, et al. Changes in diagnostic criteria of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. [Változások az őssejt-transzplantációhoz társult thromboticus microangiopathia diagnosztikus kritériumrendszerében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1043–1050. [Hungarian]
- [8] Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003; 17: 277–282.
- [9] Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 329–333.
- [10] Locatelli F, Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. *Blood* 2018; 131: 1406–1414.
- [11] Baumann I, Führer M, Behrendt S, et al. Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology* 2012; 61: 10–17.
- [12] Hasle H, Baumann I, Bergsträsser E, et al. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). *Leukemia* 2004; 18: 2008–2014.
- [13] Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, de Haas V, et al. Applicability of a reproducible flow cytometry scoring system in the diagnosis of refractory cytopenia of childhood. *Leukemia* 2013; 27: 1923–1925.
- [14] Yoshimi A, Niemeyer C, Baumann I, et al. High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood. *Br J Haematol.* 2013; 160: 109–111.
- [15] Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011; 154: 185–195.
- [16] Cseh AM, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Br J Haematol.* 2016; 172: 930–936.
- [17] Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Blood* 2015; 125: 2311–2313.

- [18] Long-Boyle JR, Savic R, Yan S, et al. Population pharmacokinetics of busulfan in pediatric and young adult patients undergoing hematopoietic cell transplant: a model-based dosing algorithm for personalized therapy and implementation into routine clinical use. *Ther Drug Monit.* 2015; 37: 236–245.
- [19] Bártai Á, Reményi P, Réti M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hungary. [Allogén vérképzőssejt-átültetés Magyarországon.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 291–297. [Hungarian]
- [20] Aalbers AM, van der Velden VH, Yoshimi A, et al. The clinical relevance of minor paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in refractory cytopenia of childhood: a prospective study by EWOG-MDS. *Leukemia* 2014; 28: 189–192.
- [21] Király PA, Kállay K, Marosvári D, et al. Clinical and genetic background of familial myelodysplasia and acute myeloid leukemia. [Familiáris myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia klinikai és genetikai háttere.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 283–289. [Hungarian]
- [22] Göhring G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood* 2010; 116: 3766–3769.
- [23] Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016; 127: 1387–1397.
- [24] Yoshimi A, Strahm B, Baumann I, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 425–429.
- [25] Choi YB, Yi ES, Lee JW, et al. Immunosuppressive therapy versus alternative donor hematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia who lack an HLA-matched familial donor. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 47–52.
- [26] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 381–387.
- [27] Zhu H, Luo RM, Luan Z, et al. Unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016; 174: 799–805.
- [28] Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017; 130: 677–685.
- [29] Kállay K, Kassa C, Réti M, et al. Early experience with CliniMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System in selection of virus-specific T cells from third-party donors for pediatric patients with severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunother.* 2018; 41: 158–163.

(Kállay Krisztián dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: kallay@dpckorhaz.hu)

MEGHÍVÓ

A Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére, amelyet az **Onkológiai Osztály** rendez.

Időpont: **2018. október 18.** (csütörtök) **14,30 óra**

A rendezvény helyszíne: Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.
„A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Üléselnök: *Prof. Dr. Berényi Marianne*

Előadások

| | |
|--|-----------|
| <i>Dr. Boér Katalin:</i> Immunterápiák az onkológiában | (30 perc) |
| <i>Dr. Haller István és Dr. Radovics Tibor:</i> Immunterápiák mellékhatásai | (40 perc) |
| <i>Dr. Farczádi Enikő:</i> Az immunterápia ritka mellékhatása – esetismertetés | (10 perc) |

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!

A cikk a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk nem kereskedelmi célból bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.