

Najważniejsze doniesienia z V Ogólnopolskiej Konferencji po-ASH (*American Society of Hematology*)

The highlights of the 5th Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

W dniach 4–6 marca 2011 roku w Zakopanem odbyła się V Ogólnopolska Konferencja po-ASH, stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 52. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2010 roku w Orlando. Coroczne Konferencje po-ASH odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Wzorem lat ubiegłych tegoroczna edycja obejmowała 4 sesje tematyczne, w tym choroby układu chłonnego, leczenie wspomagające i celowane, choroby układu krwiotwórczego, zaburzenia hemostazy oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 52. Konferencji ASH.

Choroby układu chłonnego

Szpiczak plazmocytowy dr n. med. Krzysztof Jamroziak

Ogromna liczba doniesień na temat patofizjologii i terapii szpiczaka plazmocyтового (PCM, *plasma cell myeloma*), prezentowanych na 52. konferencji ASH, wskazuje, że jest to obecnie jeden z głównych obszarów rozwoju hematologii. Do kluczowych tematów poruszanych w prezentacjach należały: 1) raporty z dużych badań klinicznych III fazy dotyczących nowych schematów leczenia indukującego, a szczególnie terapii podtrzymującej; 2) badania nad poprawą tolerancji i optymalizacją daw-

kowania nowych leków; 3) miejsce przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu; 4) długoterminowe wyniki leczenia następnymi generacjami leków; 5) nowe metody oceny zaawansowania i rokowania oraz 6) leczenie wspomagające, zwłaszcza rola bisfosfonianów.

Najistotniejszymi doniesieniami dotyczącymi terapii młodszych pacjentów były raporty z dwóch dużych randomizowanych badań III fazy porównujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po terapii dużymi dawkami melfalanu wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologic hematopoietic stem cell transplantation*). W badaniu francuskiej grupy (badanie IFM 2005 02) 307 pacjentów włączono do grupy poddanej leczeniu podtrzymującemu lenalidomidem, a 307 chorych do grupy przyjmującej placebo. Badanie przerwano po pierwszej analizie wyników z uwagi na ewidentną przewagę lenalidomidu (mediana czasu do progresji [PFS, *progression-free survival*] 42 v. 24 miesiące; $p < 10^{-8}$). W podobnie skonstruowanym badaniu amerykańskim (CALGB 100104), do którego zakwalifikowano łącznie 460 chorych, uzyskano 61-procentową redukcję ryzyka progresji lub zgonu u pacjentów otrzymujących lenalidomid. W obu badaniach leczenie podtrzymujące lenalidomidem było bardzo dobrze tolerowane, natomiast w dotychczasowej stosunkowo krótkiej obserwacji nie zanotowano różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Bardzo interesujący był również końcowy raport z dużego badania III fazy połą-

Adres do korespondencji: Krzysztof Warzocha, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

czonych grup HOVON i niemieckiej GMMN, w którym porównano grupę poddaną leczeniu indukującemu według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) i podtrzymywaniem po auto-HSCT bortezomibem z grupą, w której w leczeniu indukującym stosowano VAD (winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon), a w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT — talidomid. Wśród poddanych analizie 713 chorych stwierdzono istotną przewagę w grupie leczonej bortezomibem pod względem odsetka odpowiedzi po auto-HSCT, PFS i OS. Bortezomib był również mniej toksyczny w leczeniu podtrzymującym niż talidomid (odsetki wyłączenia z powodu toksyczności 9% *v.* 31%).

W terapii starszych chorych niekwalifikujących się do leczenia dużymi dawkami melfalanu z auto-HSCT raportowano utrzymywanie się korzystnych tendencji dłuższego PFS w badaniach z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem oraz bortezomibem i talidomidem, które stanowiły najważniejsze doniesienia na konferencji ASH w 2009 roku. Istotniejsze w tej grupie pacjentów wydawały się jednak zagadnienia związane z tolerancją i doбором dawkowania leków. W tym kontekście znaczny postęp stanowią nowe metody stosowania bortezomibu, umożliwiające redukcję toksyczności. W retrospektywnej analizie kilku badań klinicznych u chorych powyżej 65. roku życia, w których stosowano kombinacje melfalanu z prednizonem i bortezomibem (m. in. badanie *Vista*, łącznie 511 chorych), potwierdzono znaczne zmniejszenie częstości polineuropatii, przede wszystkim stopni 3.–4. (8% *v.* 28%; $p < 0,001$), w przypadku stosowania bortezomibu raz w tygodniu względem tradycyjnego dawkowania 2 razy w tygodniu. Dzięki mniejszej toksyczności, leczenie bortezomibem raz w tygodniu wiązało się z podaniem podobnej sumarycznej dawki leku i nie wpływało negatywnie na skuteczność ocenianą pod kątem odsetka całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*), całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), PFS i OS. Pozytywnym zaskoczeniem były również wyniki międzynarodowego badania randomizowanego MMY-3021, w którym porównywano podskórną i dożylną drogę podania bortezomibu u chorych z nawrotowym lub opornym PCM. Podczas analizy wyników leczenia u 222 chorych z 53 ośrodków stwierdzono znacznie mniejszy odsetek polineuropatii przy identycznej skuteczności. Może to oznaczać, że ten znacznie wygodniejszy i bezpieczniejszy sposób leczenia stanie się standardem w przyszłości.

Przedstawiono również interesujące obserwacje przedkliniczne i kliniczne wielu leków nowych

generacji, spośród których w niektórych wykazano znaczną skuteczność u pacjentów opornych na bortezomib i lenalidomid. Uwagę zwracała prezentacja wyników badania PX-171-003-A1, w którym stosowano monoterapię nowym inhibitorem proteasomu — karfilzomibem u 266 ciężko przeleczonych pacjentów z opornym/nawrotowym PCM. Odpowiedzi (przynajmniej częściowa [PR, *partial response*]) stwierdzono u 24% chorych z medianą czasu trwania 7,4 miesiąca. Co istotne, odsetek polineuropatii stopni 3.–4. wynosił poniżej 1%. Zaprezentowano również wstępne wyniki pierwszego badania z zastosowaniem karfilzomibu w I linii leczenia (w kombinacji z lenalidomidem i deksametazonem), w którym spośród ocenionych dotychczas 19 pacjentów 100% uzyskało przynajmniej PR, w tym 37% CR. Spośród wielu jeszcze nowszych leków szczególnie obiecujące wydają się wstępne obserwacje na temat leczenia elotuzumabem — humanizowanym przeciwciałem klasy IgG skierowanym przeciwko powszechnie występującej na komórkach szpiczaka glikoproteinie CS1, zwłaszcza w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

W zakresie leczenia z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) znacznym rozczarowaniem były wyniki dużego amerykańskiego badania randomizowanego (*Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102*), w którym porównano tandemowy auto-HSCT z kombinacją auto-HSCT i allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*). W badaniu wzięło udział ponad 700 chorych z 43 amerykańskich ośrodków hematologicznych. Zastosowanie RIC allo-HSCT nie wiązało się z przedłużeniem PFS lub OS zarówno w grupie standardowego, jak i wysokiego ryzyka nawrotu. Obserwowano również wyższą umieralność wczesną w grupie poddanej auto-HSCT z RIC allo-HSCT (12% *v.* 4%; $p < 0,001$), chociaż była ona znacznie niższa niż oczekiwana w przypadku transplantacji mieloablacyjnej. Obecnie należy więc sądzić, że nie ma wskazań do rutynowego allo-HSCT w leczeniu I linii szpiczaka, poza badaniami klinicznymi.

Istotny postęp dokonuje się również w aspekcie nowych technik oceny zaawansowania i rokowania oraz w leczeniu wspomagającym. W tym przypadku wyróżniała się włoska prospektywna obserwacja dotycząca prognostycznej roli badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) u 146 chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonym

auto-HSCT. Stwierdzono, że występowanie przed leczeniem 3 lub więcej aktywnych ognisk kostnych i/lub standaryzowanej wartości wychwytu (SUV, *standardized uptake value*) powyżej 3,9 wpływało negatywnie na odpowiedź na leczenie i czas przeżycia. Co ważniejsze, wynik badania PET/CT 3 miesiące po auto-HSCT miał również znaczenie prognostyczne. Innym ciekawym doniesieniem dotyczącym prognozowania był raport na temat nowej metody wykrywania białka monoklonalnego (metoda *HeavyLite*), pozwalającej na ilościową ocenę stosunku monoklonalnych immunoglobulin do poliklonalnych immunoglobulin tego samego izotypu. Wykazano większą czułość tej metody w stosunku do immunofiksacji, a także jej znaczenie prognostyczne przed i po auto-HSCT. Do niespodziewanych i bardzo istotnych obserwacji należą również wyniki randomizowanego porównania dwóch bisfosfonianów, kwasu zolendronowego stosowanego doustnie i klodronianu disodowego stosowanego dożylnie, które przeprowadzono w ramach dużego angielskiego badania MRC IX. W badaniu tym porównano różne schematy intensywnej i nieintensywnej chemioterapii I linii u blisko 2000 chorych na szpiczaka. Stwierdzono przewagę kwasu zolendronowego pod względem redukcji liczby incydentów kostnych, ale również pod względem odsetka odpowiedzi, PFS i OS. Zaskoczeniem był fakt, że pozytywny efekt działania kwasu zolendronowego był widoczny także u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby kostnej. Autorzy wiążą korzystny wpływ kwasu zolendronowego na przeżycie z wcześniej stwierdzonym efektem przeciwnowotworowym tego leku.

Podsumowując, mimo że w 2010 roku nie zanotowano przełomowych odkryć w zakresie patofizjologii i terapii szpiczaka, przedstawione prace stanowiły kontynuację ważnych tendencji rozwojowych z ostatnich lat, które z pewnością przyczynią się do poprawy wyników leczenia.

Chłoniak Hodgkina

dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Czynniki rokownicze

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzownym składnikiem racjonalnego postępowania przeciwnowotworowego. Podczas ostatniej konferencji ASH poddano rewizji dotychczas uznane wskaźniki prognostyczne dla wczesnych i zaawansowanych stadiów chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*). Coraz większe znaczenie zyskuje natomiast wczesna ocena za pomocą PET oraz nowe wskaźniki biologiczne związane z mikrośrodowiskiem zajętych chorobowo węzłów chłonnych.

Connors i wsp. zakwestionowali zasadność stosowania europejskich (GHSG [*German Hodgkin Lymphoma Study Group*]), EORTC [*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*] klasyfikacji wczesnych stadiów choroby na niskie i pośrednie/wysokie ryzyko. Retrospektywnej analizie poddano 416 chorych leczonych według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) ± radioterapia (RT) w Kolumbii Brytyjskiej. Pacjenci w stadium IIA z *bulky tumor* i IIB byli leczeni podobnie jak chorzy w stadiach zaawansowanych, czyli 6–8 cyklami ABVD. Odsetek nawrotów w tej grupie chorych był taki sam, jak w stadiach zaawansowanych i wynosił około 20% w przeciwieństwie do pacjentów w stadium IA, IIA, u których odsetek nawrotów wynosi około 5%. Zatem przebieg kliniczny choroby zaliczanej do stadiów wczesnych z obecnością niekorzystnych czynników ryzyka nie odbiega od przebiegu klinicznego stadiów zaawansowanych.

W zaawansowanych stadiach HL stosuje się międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPS, *International Prognostic Score*), na który składają się: wiek powyżej 45 lat, płeć męska, stadium IV, stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl, stężenie albumin poniżej 4 g/dl, leukocytoza powyżej 15 000/mm³, limfopenia poniżej 600/mm³ (lub < 8% w rozmazie krwi obwodowej). Jednak poprawa wyników leczenia, jaką osiągnięto w ciągu ostatnich kilkunastu lat, sprawiła, że różnice między poszczególnymi grupami ryzyka uległy zatarciu, co udowodnili Moccia i wsp. Praktyczne zastosowanie IPS wydaje się więc obecnie ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET. W 2007 roku Gallamini i wsp. wykazali, że w zaawansowanym HL badanie PET wykonane po 2 cyklach ABVD jest niezależnym od IPS czynnikiem prognostycznym. Zinzani i wsp. przedstawili analizę dotyczącą 304 chorych z HL *de novo* (147 z wczesnym i 157 z zaawansowanym stadium) leczonych ABVD. Badanie PET wykonywano przed leczeniem, po 2 cyklach (PET2) i po zakończeniu terapii. Odsetek CR w grupie PET2(+) był istotnie statystycznie niższy (24%) niż w grupie PET2(-) (92%). Wykazano także istotnie statystyczną korelację między wynikiem PET2 a 9-letnim PFS i OS.

Podjęmowane są próby modyfikowania postępowania terapeutycznego w zależności od wyniku PET. Przykładem jest badanie HD15 GHSG. Rola dodatkowych naświetlań u chorych z zaawansowanym HL po chemioterapii pozostaje kontrowersyjna. Jednym z celów tego badania było ograniczenie zastosowania RT u osób z chorobą resztkową. Spośród 2137 chorych uczestniczących w tym badaniu

wyodrębniono 728 pacjentów z chorobą resztkową, określoną jako guz o wielkości powyżej 2,5 cm, po leczeniu według schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). W tej grupie stwierdzono 74,2% PET(-) i 25,8% PET(+). W grupie PET(-) u 28 chorych wystąpił nawrót lub zastoso-
 wano RT, mimo negatywnego wyniku badania PET (8 chorych), co pozwoliło określić negatywną wartość predykcyjną (NPV, *negative predictive value*) PET na 94,6%. Trzyletni PFS od wykonania badania PET wynosił 92,1% w grupie PET(-) i 86,1% w grupie PET(+). Tylko 11% chorych poddano dodatkowej RT w porównaniu z 71% po BEACOPP w eskalowanych dawkach (BEACOPPesk) w poprzednim badaniu HD9. Nie stwierdzono natomiast różnic w PFS i OS w porównaniu z poprzednimi badaniami w zaawansowanym HL. Negatywna wartość predykcyjna badania PET wynosząca 0,95 wskazuje, że w przypadku obecności choroby resztkowej tylko chorzy PET(+) wymagają dodatkowej RT. Chorzy PET(-) po BEACOPP nie wymagają uzupełniającej RT. Wyniki tego badania wskazują, że planując terapię według wyników PET, można ograniczyć toksyczność bez zmniejszenia skuteczności leczenia.

Szerokie zastosowanie PET w prognozowaniu i planowaniu leczenia wymaga właściwej interpretacji badań i standaryzacji metod oceny wychwytu PET. Temu problemowi była poświęcona praca Gallaminiego i wsp. Badaniem objęto grupę 236 chorych w zaawansowanych stadiach (IIB-IVB) HL w badaniu grupy włoskiej (HD 0607). Badanie PET wykonywano przed rozpoczęciem terapii. Następnie po 2 cyklach ABVD chorych poddawano kolejnej ocenie PET (PET2). Wszystkie pozytywne skany PET2 oceniał panel ekspertów. Za pozytywny skan PET2 uznawano każdy z resztkowym wychwytem znakowanej glukozy poza fizjologicznymi okolicami gromadzenia znacznika. Wszystkie pozytywne PET2 były przesyłane wraz z wyjściowym PET na stworzoną w tym celu platformę internetową. Sześciu niezależnych badaczy oceniało ponownie skany według półilościowej 5-punktowej skali (*Deauville score*, 2009). Chorzy z PET2 (*score* 4 lub 5) otrzymywali BEACOPP lub BEACOPP w połączeniu z rytuksymabem (R-BEACOPP), chorzy z PET2 (*score* 1-3) kontynuowali ABVD. Chorych z *bulky tumor* poddawano RT na pola pierwotnie zajęte (IF-RT, *involved-field radiotherapy*). Dotychczas badanie PET2 wykonano u 199 pacjentów, w tym w 131 przypadkach (66%) jego wynik oceniono jako ujemny, a w 68 (33%) — jako pozytywny. Te 68 badań zostało przesłanych do oceny ekspertów, którzy

32 przypadki zakwalifikowali jako PET(+), a 36 — jako PET(-). W badaniach PET(+) stwierdzono 28 pojedynczych ognisk i 4 zmiany wieloogniskowe (wszystkie miały *score* 5). W 22 przypadkach wykazano pojedynczą zmianę w śródpiersiu, 4 w obwodowym węźle chłonnym i 2 w płucu. Ważną obserwacją jest fakt, że 89% przypadków z pojedynczą zmianą resztkową stanowią chorzy z *bulky tumor*. Wskaźnik zgodności między oceniającymi (przy założeniu, że idealna zgodność = 1) wynosił 0,82. Niższy poziom zgodności dotyczył badań z resztkowym wychwytem w lokalizacjach nietypowych dla HL (tkanka tłuszczowa, duże naczynia, jelita, migdałki podniebienne, zmiany zapalne w płucach). Konkludując: 1) poziom zgodności przy użyciu *Deauville score* dla PET2 jest wysoki; 2) ocena *on-line* PET2 jest łatwa do wykonania; 3) większość chorych z PET2(+) wykazuje śladowy wychwyty w miejscach *bulky tumor*, głównie w śródpiersiu.

W ostatnich latach podnosi się kwestię znaczenia komórek mikrośrodowiska w rozwoju nowotworów układu chłonnego. W ubiegłym roku Steidl i wsp. wykazali rokownicze znaczenie makrofagów CD68+ u chorych na HL. Autorzy ci udowodnili wyraźną korelację między odsetkiem komórek CD68+ w materiale biopsyjnym a PFS i OS. Mediana PFS u chorych z obecnością powyżej 25% komórek CD68+ wynosiła jedynie 2,7 roku. Mediany PFS nie osiągnięto u chorych z odsetkiem komórek CD68+ wynoszącym poniżej 5%. Obserwacje te dotyczyły zarówno chorych w stadiach wczesnych, jak i zaawansowanych.

Deau i wsp., badając wpływ mikrośrodowiska na przebieg kliniczny choroby, dokonali retrospektywnej analizy 59 chorych (18 z pierwotną opornością/wczesną wznową i 41, którzy odpowiedzieli na leczenie) na HL. Metodą immunohistochemiczną oceniali ekspresję c-kit jako markera nacieku mastocytów oraz ekspresję makrofagów CD68+ w korelacji z wynikami leczenia. Udowodnili oni, że oporny HL jest związany ze zwiększonym odsetkiem mastocytów w mikrośrodowisku. U chorych opornych stwierdzono mastocyty (c-kit+) w liczbie przekraczającej 6 w polu widzenia, natomiast u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, poniżej tej wartości ($p = 0,001$). Podobnie ekspresja komórek CD68+ była istotnie wyższa w grupie opornych na leczenie ($p = 0,0048$). Mastocyty i makrofagi mogą zwiększać oporność komórek Reed-Sternberga (R-S) na chemioterapię, zaś mikrośrodowisko stanowi potencjalny cel terapii HL. Inhibitory receptorów c-kit i dla makrofagowego czynnika wzrostu (M-CSF, *macrophage colony stimulating factor*) mogą przywrócić wrażliwość na chemioterapię w opornych postaciach HL.

Opracowany przez niemiecką grupę protokół BEACOPPesk w badaniu HD9 okazał się bardziej skuteczny niż ABVD. Jednak z uwagi na większą intensywność jest on jednocześnie bardziej toksyczny. Zwraca się szczególną uwagę na zwiększony odsetek wtórnych zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i ostrych białaczek szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*) spowodowanych leczeniem zgodnie z tym protokołem. Eichenauer i wsp. przedstawili retrospektywną analizę 11 891 chorych na HL w wieku 16–75 lat, leczonych od 1993 roku w dotychczasowych badaniach GHSG. Chorzy otrzymywali RT, chemioterapię oraz leczenie skojarzone. Mediana obserwacji wynosiła 70 miesięcy, a odsetek wtórnych MDS/AML — 0,8% (99 chorych). Trzynastu chorych wyłączone z powodu wystąpienia progresji/wznowy HL lub innego nowotworu przed wystąpieniem AML/MDS. Po analizie 86 chorych wykazano, że mediana czasu od leczenia HL do rozpoznania MDS/AML wynosiła 28,3 miesiąca. Mediana wieku chorych z wtórnymi MDS/AML była wyższa niż w całej grupie (41 v. 34 lat; $p = 0,0002$). Pięcioletnia skumulowana częstość występowania wtórnych MDS/AML była najwyższa w grupie chorych, którzy otrzymali co najmniej 4 cykle BEACOPPesk (1,5%), a najniższa — wśród chorych nieleczonych według tego schematu (0,3%). Mediana OS od rozpoznania wtórnego MDS/AML wynosiła 7,2 miesiąca. Zatem istnieje wyraźny związek między ekspozycją na BEACOPPesk a zwiększonym ryzykiem MDS/AML, przy czym ryzyko to zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów.

Grupa GHSG przedstawiła także wyniki badania HD14, które dotyczyło chorych we wczesnych stadiach HL z obecnością niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak: duży guz śródpiersia, lokalizacja pozawęzłowa, przyspieszony odczyn Biernackiego (OB), zajęcie co najmniej 3 grup węzłów chłonnych. Do badania włączono 1665 chorych w wieku 16–60 lat i poddano randomizacji do dwóch grup: A — leczonych 4 cyklami ABVD + 30 Gy na zajęte pola oraz B — leczonych 2 cyklami BEACOPPesk i 2 cyklami ABVD + 30 Gy na zajęte pola. Trzyletni odsetek wolny od niepowodzenia leczenia wynosił 87,6% w grupie A i 94,3% w grupie B. Odsetek niepowodzeń (progresja i wczesna wznowa) był wyższy w grupie leczonych ABVD i wynosił 5,9% w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej BEACOPPesk. Zgodność z protokołem oraz odsetek wtórnych nowotworów nie różniły się między grupami. Według GHSG wyniki tego badania upoważniają do stwierdzenia, że schemat 2 cykle BEACOPPesk + 2 cykle ABVD jest nowym standar-

dem leczenia wczesnych stadiów HL z niekorzystnymi czynnikami ryzyka.

Leczenie chorych z nieklasyczną postacią HL

Ten typ choroby we wczesnych stadiach jest zaliczany do korzystnych rokowniczo. Niektórzy autorzy uważają, że w związku z tym w przeciwieństwie do klasycznej postaci HL może być leczony samą RT. Badacze kanadyjscy wykazali jednak w grupie 89 chorych z wczesnym stadium nieklasycznej postaci chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*), że wprowadzenie do terapii ABVD zwiększyło odsetek 10-letnich przeżyć z 77,5% po samej RT do 97% po chemioterapii ± RT.

Z uwagi na obecność limfocytów B CD20+, NLPHL stanowi potencjalny cel dla terapii rytuksymabem. Fenale i wsp. zastosowali protokół R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, prednizon) ± RT u 63 chorych z NLPHL (39 — stadium I/II i 24 — stadium III/IV). Wyniki odniesiono do historycznej grupy kontrolnej. Pięcioletni PFS u chorych leczonych za pomocą R-CHOP wynosił 95%, a w grupie kontrolnej — 71%, nie były to jednak różnice znamienne statystycznie.

Leczenie chorych z HL w podeszłym wieku

Leczenie pacjentów z HL powyżej 65. roku życia pozostaje przedmiotem kontrowersji. Głównym problemem w tej grupie chorych jest toksyczność chemioterapii i związana z tym mniejsza intensywność leczenia, a w konsekwencji — gorsze niż u młodszych chorych wyniki leczenia.

Badacze niemieccy przedstawili wyniki dwóch badań klinicznych u 117 chorych we wczesnych stadiach HL o korzystnym i niekorzystnym ryzyku. Mediana wieku wynosiła 65 i 64 lata. Chorzy otrzymywali 4 cykle ABVD w badaniach HD10 (68 chorych) i HD11 (47 chorych). Do przerwania terapii doszło u 18% chorych w HD10 i 8% w HD11. Względna intensywność dawki była niższa niż u młodszych chorych z powodu opóźnienia cykli i redukcji dawki. Obserwowano wysoki odsetek toksyczności o stopniu III–IV według klasyfikacji WHO (*World Health Organization*) po 4 cyklach ABVD: 67% (HD10) i 69% (HD11), ORR wynosił 90% w HD10 i 92% w HD11 i był niższy niż u młodszych chorych. Odsetek zgonów wynosił odpowiednio 22% (HD10) i 37% (HD11), po medianie obserwacji wynoszącej 92 miesiące.

Głównymi przyczynami zgonu były: przyczyny sercowo-naczyniowe (7%), wtórne nowotwory (5%), progresja/wznowa choroby (5%), toksyczność zależna od leczenia (5%). Pięcioletni PFS

wynosił 79% w HD10 i 69% w HD11 w porównaniu z 96% (HD10) i 86% (HD11) u młodszych chorych. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że 4 cykle ABVD są skuteczne u starszych chorych z HL, jednak kosztem wysokiej toksyczności związanej z leczeniem.

Kolejnym badaniem dotyczącym terapii starszych chorych z HL było badanie Bolla i wsp. Przeprowadzono je u 59 chorych z medianą wieku wynoszącą 68 lat (60–75 lat). W 93% przypadków byli to chorzy w zaawansowanych stadiach choroby. Leczenie polegało na podaniu 6 cykli PVAG (prednizon, winblastyna, doksorubicyna, gemcytabina), jeśli uzyskano CR po 4 cyklach, lub 8 cykli PVA (prednizon, winblastyna, doksorubicyna), jeśli po 4 cyklach uzyskano jedynie PR. Brak CR po zakończeniu chemioterapii był wskazaniem do uzupełniającej RT. Toksyczność w stopniu III–IV według WHO wystąpiła u 43 chorych (75%), jednak tylko u 3 przerwano chemioterapię z jej powodu. Dziesięciu chorych (17%) poddano RT. Odsetki uzyskanych CR to 78%, a PR — 3%. W obserwacji 37-miesięcznej u 6 chorych (10%) wystąpiła progresja choroby, a u 9 (15%) wznowa. Dziesięciu chorych zmarło z powodu nawrotu/progresji HL, 2 w przebiegu wtórnego nowotworu (rak płuca, AML po 2 latach) i 5 chorych z innych przyczyn.

Nowe leki w HL

Skuteczność leczenia postaci nawrotowych i opornych HL, szczególnie w sytuacji niepowodzenia po wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT, pozostaje dalece niewystarczająca. Antygen CD30 jest obecny na powierzchni komórek R-S i w niektórych chłoniakach T-komórkowych. Dotychczasowe próby wykorzystania przeciwciał monoklonalnych w terapii HL były nieskuteczne. *Brentuximab vedotin* (SGN-35) jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD30 koniugowanym z aurystatyną E — substancją wiążącą się z tubuliną. Lek ten jest pierwszym z dotychczas badanych przeciwciał anti-CD30, które wykazuje skuteczność w terapii HL i chłoniaków T-komórkowych. Preparat zastosowano u 102 chorych z nawrotową/oporną postacią HL (m.in. po uprzednim auto-HSCT), uzyskując w 94% przypadków zmniejszenie masy guza. Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a CR — 34%. Mediana PFS wynosiła 25 tygodni; nie osiągnięto mediany OS. Biorąc pod uwagę charakterystykę kliniczną leczonej grupy, uzyskane wyniki są niezwykle obiecujące. W podobnej populacji 129 pacjentów po niepowodzeniu auto-HSCT zastosowano panobinostat, zwiększający acetylację białek biorących udział w ontogenezie, uży-

skując ORR rzędu 26%, jednak tylko 3% CR. Badacze niemieccy podawali lenalidomid w dawce standardowej u 45 chorych z nawrotową lub oporną postacią HL, uzyskując ORR na poziomie 28%, w tym 1 CR i 8 PR. Lek był dobrze tolerowany.

W podsumowaniu należy podkreślić, że przedstawione na konferencji ASH'2010 prace wskazują na coraz większe znaczenie PET w modyfikowaniu terapii u chorych z HL, a także na coraz większą rolę biologicznych czynników prognostycznych (makrofagi, mastocyty, limfocyty CD20) kosztem klinicznych wskaźników prognostycznych. Coraz większe nadzieje na poprawę wyników leczenia postaci nawrotowych/opornych HL wiąże się z przeciwciałami monoklonalnymi i lekami immunomodulującymi.

Chłoniaki nieziarnicze

dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha

W czasie konferencji ASH w 2010 roku zaprezentowano ponad 1000 doniesień obejmujących tematycznie chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Wybrane i omówione prace mają szczególne znaczenie ze względu na możliwość wykorzystania ich wyników w codziennej praktyce klinicznej.

Chłoniak grudkowy

W ostatnich latach trwają intensywne prace nad określeniem roli leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*). Salles i wsp. zaprezentowali aktualną analizę danych z badania PRIMA. To badanie III fazy zaplanowano, aby zbadać korzyść z 2-letniego leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych z FL (duża masa guza), którzy odpowiedzieli na jeden z trzech schematów immunochemioterapii I linii, w tym R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, prednizon), R-CHOP i R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron). Wyniki zaplanowanej prospektywnie analizy częściowej po obserwacji o medianie 24 miesięcy były pozytywne i wykazały istotną redukcję ryzyka progresji u chorych leczonych rytuksymabem. W trakcie ASH'2010 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa po kolejnym roku obserwacji i po ukończeniu przez wszystkich chorych okresu leczenia podtrzymującego/obserwacji. Do badania włączono 1217 chorych, a kompletne dane uzyskano w przypadku 1193 z nich. Mediana wieku wyniosła 56 lat (22–87 lat), 52% stanowili mężczyźni, u 90% chorych zaawansowanie oceniono na III–IV stopień według *Ann Arbor*, u 33% stwierdzono objawy ogólne choroby, u 55% zajęcie szpiku kostnego, u 4% chorych stan sprawności

według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) przekraczał 1, u 34% stwierdzono aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) powyżej normy, natomiast u 32% chorych osoczowe stężenie β_2 -mikroglobuliny wynosiło 3 mg/l lub więcej. Ostatecznie indeks FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) oceniono na 0–1 u 21% chorych, na 2 u 36% chorych i 3–5 u 43% badanej grupy. Większość chorych (74%) była leczona według schematu R-CHOP, 22% — według schematu R-CVP i 4% — według schematu R-FCM. Chorych stratyfikowano względem schematu immunochemioterapii oraz odpowiedzi na indukcję, CR/CR niepotwierdzona (CRu, *unconfirmed*) versus PR. Chorych randomizowano do obserwacji lub leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 8 tygodni przez 2 lata do progresji choroby. Obecna analiza obejmuje 1018 chorych, w tym 513 w grupie obserwowanej i 505 leczonych rytuksymabem. W chwili randomizacji stwierdzono CR u 39% chorych, CRu u 31% i PR u 29% chorych. Po medianie obserwacji wynoszącej 36 miesięcy 3-letni odsetek PFS wyniósł 60,3% w grupie kontrolnej i 78,6% w grupie eksperymentalnej ($p < 0,0001$; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 0,44–0,68). W analizie Coxa krótszy PFS był związany ze starszym wiekiem ($p = 0,0013$), płcią męską ($p = 0,013$), wyższym FLIPI ($p < 0,0001$) i indukcją za pomocą R-CVP ($p = 0,003$). W grupie leczonej rytuksymabem obserwowano istotną redukcję liczby chorych wymagających kolejnej linii leczenia (HR [*hazard ratio*] = 0,60, 95% CI = 0,47–0,76) czy kolejnej chemioterapii (HR = 0,62; 95% CI = 0,47–0,81). U 52% chorych z PR przy randomizacji stwierdzono konwersję do CR lub CRu po 2 latach leczenia podtrzymującego w porównaniu z 30% chorych w grupie poddanej obserwacji ($p = 0,0001$). U 361 z ocenionych 482 chorych (75%) z grupy leczonej rytuksymabem stwierdzono CR/CRu w porównaniu z 268 spośród 491 chorych (55%) w grupie obserwowanej ($p < 0,0001$).

Podobny temat poruszono w metaanalizie badań randomizowanych nad leczeniem podtrzymującym rytuksymabem u chorych z FL (abstrakt 1798). W 2007 roku badanie to objęło 985 chorych z FL z 5 randomizowanych badań. Aktualne wyniki objęły kolejnych 6 badań; dołączono także dane z odległych obserwacji wcześniej uwzględnionych badań. Chorych poddanych leczeniu podtrzymującemu cechowało istotnie dłuższe OS w porównaniu z grupą obserwowaną czy leczoną dopiero w chwili nawrotu (HR dla zgonu 0,75; 2283 chorych). Chorzy z nawrotem FL lub opornością (uprzednio leczeni) odnieśli istotną korzyść z leczenia podtrzy-

mującego (HR dla zgonu 0,72–0,91; 909 chorych). Odsetek PFS był wyższy w każdym z badań, a korzyść odnosili nie tylko chorzy po pierwszej indukcji remisji (HR 0,53; $n = 1374$), ale także po drugiej i kolejnej (HR 0,63; $n = 804$). Korzyść w zakresie PFS była niezależna od rodzaju indukcji: wyłącznie rytuksymab (HR 0,54; $n = 240$), wyłącznie chemioterapia (HR 0,49; $n = 308$), leczenie skojarzone rytuksymabem i chemioterapią (HR 0,58; $n = 1352$). Częstość działań niepożądanych związanych z infekcjami była wyższa u leczonych rytuksymabem. Autorzy sformułowali wniosek, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem poprawia PFS i kontrolę choroby u osób z FL po skutecznej indukcji remisji. Dołączenie danych z nowych badań nie zmieniło wyników metaanalizy z 2007 roku. Jednoznaczną korzyść w zakresie OS wykazano jedynie u chorych z nawrotem/opornością, natomiast korzyść z leczenia podtrzymującego w zakresie PFS dotyczy zarówno pierwszej, jak i drugiej oraz kolejnych remisji choroby.

W kolejnej pracy (abstrakt 1803) także oceniano wartość 2-letniej immunoterapii podtrzymującej rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na indukcyjną immunochemioterapię (R-CVP) w porównaniu z obserwacją. W tym celu przeanalizowano dane chorych leczonych z *British Columbia Cancer Agency*. Uzyskane dane pozwoliły na wyodrębnienie kohorty leczonej R-CVP i podtrzymująco przez 2 lata oraz drugiej, w której leczenie I linii zakończono po immunochemioterapii indukcyjnej. Wyniki badania wykazały, że 3-letni PFS był istotnie dłuższy u chorych odpowiadających na leczenie R-CVP i otrzymujących leczenie podtrzymujące (83% v. 62%; $p = 0,002$). Trzyletni OS był podobny w obu kohortach (93% v. 93%; $p = 0,985$). Ta analiza populacji potwierdza korzyść z leczenia podtrzymującego rytuksymabem po immunochemioterapii u chorych z nieleczonym FL. Immunochemioterapia indukująca według programu R-CVP z 2-letnim leczeniem podtrzymującym rytuksymabem jest dobrze tolerowana i pozwala osiągnąć poprawę przebiegu klinicznego. Natomiast u chorych opornych na R-CVP rokowanie jest bardzo złe i w tej grupie konieczne jest wypracowanie nowych metod terapeutycznych.

Odrębnym aspektem leczenia podtrzymującego rytuksymabem zajęli się badacze prezentujący wyniki randomizowanego badania III fazy SAKK35/03 (abstrakt 1802). Prospektywnie oceniono 270 chorych z FL nieleczonych, z nawrotem lub opornością na leczenie. W indukcji wszyscy otrzymali 4 cotygodniowe dawki rytuksymabu (375 mg/m²). U chorych uzyskujących PR lub CR przeprowadzono randomizację do krótkiego (grupa A, 4 dawki co 2 mie-

siące) lub wydłużonego leczenia podtrzymującego (grupa B, rytuksymab co 2 miesiące przez 5 lat lub do progresji choroby). Za główny punkt końcowy przyjęto przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*). Obecnie zaprezentowano analizę bezpieczeństwa leczenia, po medianie 3,3 roku od rozpoczęcia badania. Randomizacją objęto 165 chorych; 82 do grupy A i 83 do grupy B. Badacze ocenili, że leczenie podtrzymujące trwające ponad 2 lata jest bezpieczne. Jednak konieczna jest dalsza wnikliwa obserwacja chorych w trakcie przedłużonej immunoterapii. Rekrutację już zamknięto, ale część chorych jest nadal leczona.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

W kolejnym badaniu, LNH03-2B grupy GELA (*Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte*), zaprezentowano wyniki dotyczące intensyfikacji immunochemioterapii I linii u młodych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*). W 2 wcześniejszych badaniach przeprowadzonych przed erą rytuksymabu wykazano wyższość schematu ACVBP (dokso-rubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon) nad CHOP w DLBCL (*Blood* 2003; 102: 4284; *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1197). Grupa GELA rozpoczęła randomizowane badanie III fazy w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa R-ACVBP *versus* R-CHOP u młodych chorych z DLBCL. Do badania włączono chorych w wieku 18–59 lat z nieleczonym DLBCL i wartością indeksu aaIPI (*age adjusted International Prognostic Index*) równą 1. W grupie eksperymentalnej podawano: 4 cykle R-ACVBP co 2 tygodnie, dokanałowo metotreksat (15 mg 2. dnia cyklu) i granulocytarny czynnik wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) od 6. do 13. dnia cyklu. Następnie podawano konsolidację: 2 cykle metotreksatu (3 g/m²) z leukoworyną, 4 cykle rytuksymabu (375 mg/m²), etopozyd (300 mg/m²) i ifosfamid (1500 mg/m²) dnia 1. oraz 2 cykle arabinozydu cytozyny (100 mg/m² podskórnie) przez 4 dni. Cykle konsolidacji podawano co 14 dni. W grupie kontrolnej podawano standardowy 3-tygodniowy R-CHOP (łącznie 8 cykli) z metotreksatem dokanałowym w 1. dniu cyklu, przez pierwsze 4 cykle. Głównym punktem końcowym była ocena EFS. Drugorzędowo oceniano przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) u chorych w CR, OS, nawroty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz toksyczność. Randomizacją objęto 380 chorych, 379 z nich podano co najmniej 1 dawkę leczenia, w tym 196 w grupie leczonej za pomocą R-ACVBP, a 183 — w grupie leczonej za pomocą R-CHOP. Mediana wieku wyniosła 47 lat

(18–59 lat). Charakterystyka chorych między grupami była zrównoważona. W grupie otrzymującej R-ACVBP, ORR wyniósł 90,3%, a w grupie leczonej R-CHOP — 88,5% (p = 0,57). Odsetek CR + CRu to 82,7% dla R-ACVBP i 80,3% dla R-CHOP (p = 0,56). Mediana czasu obserwacji w chwili analizy wyniosła 44 miesiące. Odsetki 3-letniego EFS osiągnęły 80,9% w grupie R-ACVBP i 66,7% w grupie R-CHOP (p = 0,0035), PFS — 86,8% v. 73,4% (p = 0,0015), DFS — 91,3% v. 80,3% (p = 0,0019) i OS — 92,2% v. 83,8% (p = 0,0071). Chorzy leczeni R-ACVBP częściej doświadczali ciężkich działań niepożądanych (42% v. 15%). W grupie eksperymentalnej częściej stwierdzano toksyczność hematologiczną 3.–4. stopnia, częstsze były przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) (51% v. 7%) i krwinek płytkowych (kcp) (13% v. 1%) oraz epizody gorączki neutropenicznej (39% v. 9%). Odnotowano 3 zgony toksyczne (1,5%) w grupie leczonej R-ACVBP i 2 zgony (1,1%) w grupie leczonej R-CHOP. Badacze wysunęli wniosek, że w porównaniu ze standardowym R-CHOP intensyfikowana immunochemioterapia według schematu R-ACVBP istotnie poprawia EFS, PFS, DFS i OS, ze zwiększoną, ale łatwą do wyrównania toksycznością hematologiczną u młodych chorych z DLBCL.

Wartym uwagi doniesieniem dotyczącym leczenia chorych z DLBCL jest analiza badania MInT (*MabThera International Trial*) po 6 latach obserwacji. Młodych chorych o korzystnym rokowaniu randomizowano do leczenia CHOP lub podobnym schematem w połączeniu z rytuksymabem lub bez. Badanie zakończono wcześniej po udokumentowaniu przewagi immunochemioterapii, po obserwacji o medianie 34 miesięcy (*Lancet Oncology* 2006). Do badania włączono wcześniej nieleczonych chorych w wieku 18–60 lat z DLBCL niskiego ryzyka (aaIPI = 0–1, stadia II–IV wg Ann Arbor i I, ale *bulky tumor*). Chorych randomizowano do 6 cykli CHOP-like (wyłącznie chemioterapia) lub w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² 1. dnia cyklu. Radioterapię (w dawce 30–40 Gy) stosowano na masę *bulky tumor* i lokalizacje pozawęzłowe. W okresie od maja 2000 roku do października 2003 roku do badania włączono 823 chorych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 70 miesięcy (zakres 0,03–117 miesięcy) chorzy w grupie poddanej immunochemioterapii osiągnęli korzystniejsze 6-letnie odsetki EFS (74,0% v. 55,7%; p < 0,0001), PFS (79,9% v. 63,8%; p < 0,001) i OS (89,8% v. 80,0%; p = 0,001). Na EFS i OS niezależny wpływ miały: dodanie do chemioterapii rytuksymabu (p < 0,001), aaIPI (p < 0,001) i obecność *bulky tumor* (p = 0,004). Spośród badanych chorych wyod-

rebniono grupę bardzo niskiego ryzyka (aaPI = 0, bez *bulky tumor*). Wystąpiło 10 późnych (po 60 miesiącach) zdarzeń po samej chemioterapii (zakres 61,4–96,1 miesiąca), w tym 4 w podgrupie bardzo niskiego ryzyka, a wszystkich 8 późnych zdarzeń po immunochemioterapii (zakres 67,5–105,7 miesiąca) w podgrupie z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka. Dodanie rytuksymabu do CHOP-like istotnie poprawia przebieg kliniczny DLBCL u młodszych chorych o niskim ryzyku, z korzyścią w zakresie przeżycia utrzymującą się po 6 latach obserwacji. Jednak poza grupą bardzo dobrze rokującą, po upływie 5 lat od immunochemioterapii występują nawroty. Dlatego konieczne są dalsze badania nad optymalną intensywnością immunochemioterapii w podgrupie z czynnikami ryzyka.

Wartość radioimmunoterapii (RIT) w leczeniu konsolidującym po terapii I linii według schematu R-CHOP u starszych chorych z DLBCL wysokiego ryzyka była tematem kolejnego doniesienia (abstrakt 1793). Chorzy powyżej 60. roku życia z pośrednim wysokim (HI, *high-intermediate*) i wysokim (H, *high*) ryzykiem według aaPI osiągają 5-letnie OS odpowiednio w 37% i 21%. Leczenie R-CHOP w tej grupie nie pozwala osiągnąć zadowalających wyników. Przedstawione dane to wyniki badania II fazy nad leczeniem R-CHOP z następczą RIT (ibrutinomabem tiuksetanu sprzężonym z itrem-90), mającego na celu poprawienie powyższych wyników. Do badania włączono chorych w wieku ponad 60 lat, niekwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT, z ryzykiem HI lub H według aaPI. Chorzy otrzymali 6 cykli R-CHOP co 3 tygodnie (R-CHOP-21), z profilaktyką G-CSF i darbepoetyną alfa. Chorzy z CR/PR lub chorobą stabilną (SD, *stable disease*) po R-CHOP-21 otrzymali RIT w 6–9 tygodni po zakończeniu immunochemioterapii, w dawce 0,4 mCi/kg przy liczbie płytek krwi (PLT, *platelets*) we krwi obwodowej co najmniej 150 G/l lub 0,3 mCi/kg przy liczbie PLT w zakresie 100–149 G/l. Pierwszoplanowymi punktami końcowymi były PFS i OS w analizie *intent-to-treat* dla wszystkich chorych. Według założenia statystycznego RIT miało otrzymać 2/3 chorych, z mocą wykazania 2-procentowej poprawy PFS/OS po 2 latach. Ostatecznie 86% chorych otrzymało R-CHOP-21, z ORR wynoszącym 83%, w tym CR/CRu 75% i PR 8%. Do RIT zakwalifikowano 55 chorych, a u 44 z nich podano to leczenie. Przyczyny odstąpienia od RIT to: niska komórkowość szpiku (2 chorych), migotanie przedsionków/niewydolność serca (1 chory), nieprawidłowy wyjściowy wynik badań cytogenetycznych (2 chorych), wycofanie zgody (1 chory). Dawka RIT wyniosła 0,4 mCi/kg u 38 chorych

i 0,3 mCi/kg u 6 chorych. Ogólna tolerancja RIT była dość dobra, ze spodziewanymi nadirami hematologicznymi w tygodniach od 6. do 7. Toksyczność niehematologiczna 3. lub 4. stopnia podczas RIT obejmowała: gorączkę neutropeniczną, przejściowy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory powyżej 20%, złamanie kości biodrowej, kardiomiopatię poantracyklinową, podejrzenie krwawienia do OUN. Po RIT (n = 44), CR/CRu osiągnęło 86% chorych, a PR 2% z nich. Poprawę odpowiedzi, czyli konwersję PR do CR lub CRu do CR, stwierdzono u 7 chorych (16%). Mediana czasu obserwacji u chorych żyjących wyniosła 42 miesiące, nie osiągając mediany OS i PFS. Szacunkowa ocena OS i PFS po 42 miesiącach wyniosła u tych chorych odpowiednio 64% i 62%, w tym u chorych leczonych RIT (n = 44) 83,5% i 74,5%. Stwierdzono 2 nawroty choroby po ponad 12 miesiącach od zakończenia RIT.

W kolejnym doniesieniu zasługującym na uwagę zaprezentowano wyniki poszukiwania optymalnej dawki lenalidomidu w skojarzeniu z R-CHOP-21 (LR-CHOP) u starszych chorych z DLBCL (badanie REAL07). Na podstawie analizy części eksperymentu stwierdzono, że lenalidomid w dawkach 15 mg w dniach 1.–14. to maksymalna tolerowana dawka w schemacie LR-CHOP. Ten schemat uznano za bezpieczny i dobrze tolerowany u wcześniej nieleczonych starszych chorych z DLBCL. Toczące się badanie II fazy tego protokołu oceni skuteczność skojarzenia 15 mg lenalidomidu z R-CHOP-21.

Chłoniak z komórek płaszczka

Badacze z *European Mantle Cell Lymphoma Network* zaprezentowali (abstrakt 110) wyniki oceny arabinozydu cytozyny (Ara-C) w leczeniu I linii u młodych chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). W celu wykazania wyższości schematu z dużymi dawkami Ara-C grupa przeprowadziła badanie porównujące 6 cykli R-CHOP z mieloablacyjną radiochemioterapią (napromienianie całego ciała [TBI, *total body irradiation*] dawką 12 Gy, 2 × 60 mg/kg cyklofosfamidu) i auto-HSCT (grupa kontrolna A) wobec naprzemiennych cykli 3 × CHOP i 3 × DHAP (deksametazon, Ara-C, cisplatyna) z rytuksymabem, z następczym schematem mieloablacyjnym z wysokodawkowanym Ara-C (TBI w dawce 10 Gy, Ara-C 4 × 1,5 g/m², mel-falan 140 mg/m²) i auto-HSCT (grupa eksperymentalna B). Włączano chorych w wieku do 65 lat z nieleczonym MCL w stadium zaawansowania II–IV według Ann Arbor. Głównym punktem końcowym był czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*). Za niepowodzenie leczenia uzna-

wano stabilizację po indukcji, progresję i zgon niezależnie od przyczyny. Randomizacją objęto 497 chorych; do analizy włączono 391 z nich. Po indukcji ORR wyniósł 90% w grupie A i 94% w grupie B ($p = 0,19$), a odsetki CR i CR/CRu były istotnie wyższe w grupie B (odpowiednio 26% v. 39%; $p = 0,012$ i 41% v. 60%; $p = 0,0003$). Liczba chorych poddanych auto-HSCT była podobna (72% v. 73%), ORR po auto-HSCT były również podobne (97% v. 97% i 63% v. 65%). Po czasie obserwacji o medianie 27 miesięcy stwierdzono istotnie dłuższy TTF w grupie B (49 miesięcy v. nieosiągnięta; $p = 0,0384$). Odsetek CR po transplantacji był podobny w obu grupach, ale czas trwania remisji był dłuższy w grupie B (mediana 48 miesięcy v. nieosiągnięta; $p = 0,047$). Analiza OS nie ujawniła różnic, z odsetkami 3-letnich OS wynoszącymi odpowiednio 79% i 80% ($p = 0,74$). Toksyczność w obu grupach była podobna. Wysokodawkowany Ara-C w skojarzeniu z R-CHOP i auto-HSCT istotnie zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi i wydłuża TTF bez klinicznie istotnego zwiększenia toksyczności. Na tej podstawie badacze uznali, że standardem leczenia chorych do 65. roku życia z MCL powinna stać się indukcja z wysokodawkowanym Ara-C i auto-HSCT.

Chłoniaki T-komórkowe

Jedną z bardziej obiecujących z punktu widzenia praktyki klinicznej była praca Coiffiera i wsp., w której oceniano leczenie romidepsinem u chorych z opornymi i nawrotowymi chłoniakami z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*). Badanie to zaplanowano jako II fazy, otwarte, do jednej grupy włączono 131 chorych z potwierdzonym histopatologicznie PTCL. Chorzy musieli doświadczyć niepowodzenia co najmniej 1 linii leczenia systemowego. Włączano osoby z ogniskami mierzalnymi, w tym skórnymi. Romidepsin w dawce 14 mg/m^2 podawano w 4-godzinnych wlewach w dniach 1., 8., 15. w 28-dniowych cyklach. Podawano do 6 cykli, ale chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na terapię, mogli ją kontynuować do ponad 6 cykli. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano co 2 cykle. Leczenie było dobrze tolerowane, z łatwą do opanowania toksycznością. Wywnioskowano, że romidepsin jest aktywny w monoterapii u chorych z opornym/nawrotowym PTCL. Konieczne są dalsze badania nad lekiem w leczeniu I linii w skojarzeniu z chemioterapią.

Przewlekła białaczka limfocytowa prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Główne doniesienia na 52. Konferencji ASH dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL,

chronic lymphocytic leukemia) obejmowały zagadnienia związane z różnymi schematami immunochemioterapii stosowanymi w indukcji remisji, leczeniem podtrzymującym i/lub konsolidującym, problematyką allo-HSCT oraz indywidualnym podejściem terapeutycznym w szczególnych sytuacjach klinicznych.

Immunochemioterapia indukująca remisję

Remi i wsp. (abstrakt 698) przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy francuskiej grupy badawczej GOELAMS (*Groupe Ouest-Est D'etudes Des Leucémies Aigües Et Autres Maladies Du Sang*), w którym porównywano schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) z FCA (fludarabina, cyklofosfamid, alemtuzumab) u 178 chorych poniżej 65. roku życia. Badane grupy były zrównoważone pod względem wieku, stanu zaawansowania choroby, aberracji cytogenetycznych i stanu mutacji IgVH. W obu grupach podano 6 cykli leczenia, odpowiednio u 76,5% i 71,4% chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była przedłużająca się neutropenia (74,6% v. 79,6%), której odsetek narastał w miarę leczenia po FCA i pozostawał na tym samym poziomie po FCR. Randomizację przerwano po zrekrutowaniu 165 chorych z powodu toksyczności obserwowanej w grupie poddanej leczeniu FCA. Uzyskane odsetki odpowiedzi, w tym ORR (91% v. 85%), CR (70% v. 59%) i CR bez minimalnej choroby resztkowej (MRD(-), *minimal residual disease*) (40% v. 15%), nie wskazywały na przewagę skuteczności FCA wobec FCR.

Smolej i wsp. (abstrakt 2466) przedstawili wyniki badania z wykorzystaniem małych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w połączeniu z rytuksymabem (FCR *lite*) u 74 chorych z progresywną postacią CLL w podeszłym wieku (mediana wieku 70 lat) i/lub z towarzyszącymi chorobami. Schemat FCR *lite* 50% chorych otrzymało jako leczenie I linii, pozostali — w okresie nawrotu choroby. Użytko 70% ORR, w tym 35% CR. Nie przedstawiono danych dotyczących PFS i OS. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i 4. były: neutropenia (51%), małopłytkowość (13%), niedokrwistość (10%) oraz infekcje (13%). Trzech (4%) chorych zmarło po niepowodzeniu leczenia, w tym 2 z powodu zapalenia płuc i 1 z powodu zatorowości tętnicy płucnej.

Hillmen i wsp. (abstrakt 697) przedstawili końcowe wyniki badania II fazy z wykorzystaniem chlorbucylu w połączeniu z rytuksymabem u chorych w podeszłym wieku (mediana 70 lat) z progresywną i nieleczoną wcześniej CLL. Spośród 100 badanych chorych 12 zmarło. Działania niepożądane stwier-

dzono u 92 chorych (92%), w tym: nudności (n = 47), neutropenię (n = 39), zmęczenie (n = 26), biegunkę (n = 20), wymioty (n = 19), niedokrwistość (n = 18) i małopłytkowość (n = 18). Uzyskano 82% ORR, w tym 9% CR i 73% PR, który był o 16% wyższy niż uzyskany w historycznej grupie chorych leczonych tylko chlorambucylem (badanie CLL4). Mediana PFS wyniosła 23,5 miesiąca. Autorzy konkludują, że chlorambucyl i rytuksymab stanowią dobrą opcję terapeutyczną u chorych z CLL niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii.

Knauf i wsp. (abstract 2449) przedstawili wyniki badania porównującego skuteczność i toksyczność bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem u 319 chorych z CLL (Binet B/C, mediana wieku 64 lata). Uzyskane odsetki odpowiedzi wynosiły odpowiednio dla ORR 68% v. 31% (p < 0,0001) i dla CR 31% v. 2% (p < 0,0001). W analizie *intent-to-treat* mediana PFS wynosiła odpowiednio 21,2 v. 8,8 miesiąca (p < 0,0001), a mediana TTT (*time to next treatment*) 31,5 v. 10,1 miesiąca (p < 0,0001). Mediana OS nie różniła się istotnie między badanymi grupami, ale pacjenci uzyskujący CR (prawie wyłącznie po bendamustynie) uzyskali dłuższą medianę OS od pozostałych (nieosiągnięta v. 76,2 miesiąca; p = 0,002). Nie było różnic w obu badanych grupach w zakresie poczucia zdrowia fizycznego, społecznego i emocjonalnego oraz jakości życia ocenianej przez chorych ankietowo. Autorzy doniesienia wskazują na znaczną aktywność bendamustyny u chorych z CLL przy akceptowalnej toksyczności i sugerują, że cytostatyk ten powinien stanowić podstawową składową nowych protokołów leczenia w tej chorobie.

Leczenie podtrzymujące i/lub konsolidacja

Egle A. i wsp. (abstract 1380) przedstawili końcowe wyniki badania z wykorzystaniem leczenia podtrzymującego rytuksymabem u wcześniej nieleczonych 43 chorych z CLL (mediana wieku 60 lat), otrzymujących w indukcji schemat FCR i FR (fludarabina, rytuksymab). W badaniu po 3 cyklach FCR i 3 cyklach FR zastosowano rytuksymab w dawce podtrzymującej 375 mg/m² co 3 miesiące przez 2 lata. W wyniku indukcji uzyskano 69% CR, 21% PR i 9% SD, ale 10 chorych nie poddano ocenie z powodu: sepsy (n = 4), nietolerancji rytuksymabu (n = 1), hemolizy (n = 2) lub działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (n = 3). Po zakończeniu leczenia indukującego, 31 (72%) chorych otrzymało co najmniej 1 dawkę rytuksymabu w podtrzymywaniu, spośród których 74% ukończyło 8 cykli leczenia podtrzymującego. Przyczynami

przerwania leczenia podtrzymującego były: infekcje (13%), leukopenia (3%), progresja choroby (3%) i odmowa chorego (6%). W wyniku leczenia podtrzymującego u 5 spośród 31 chorych (16%) osiągnięto poprawę stanu remisji po indukcji, a u dodatkowych 7 chorych uległy normalizacji parametry we krwi obwodowej (cytopenie). Autorzy doniesienia wskazują na użyteczność leczenia podtrzymującego rytuksymabem w CLL, choć jednocześnie wskazują na stosunkowo niski odsetek chorych, u których takie leczenie można rozpocząć i zakończyć zgodnie z wcześniej przyjętym protokołem.

Garcia-Marco i wsp. (abstract 2448) przedstawili wyniki analizy etapowej leczenia podtrzymującego rytuksymabem (375 mg/m² co 2 miesiące przez 3 lata) chorych z CLL, uzyskujących odpowiedź kliniczną po wcześniejszej indukcji według programu FCR. Do badania zakwalifikowano 84 *physically fit* chorych (mediana wieku 59,5 roku), a obecną analizę oparto na wynikach uzyskanych u 79 pacjentów, u których możliwa była ocena MRD w szpiku. Ocena ta wykazała obecność: MRD(-) CR u 57% chorych, MRD(+) CR u 21,5%, MRD(-) PR u 7,6% i MRD(+) PR u 13,9% chorych. Spośród 75 chorych, którzy ukończyli indukcję, 70 otrzymało rytuksymab, w tym 37 (49,3%) ukończyło pełny rok leczenia podtrzymującego (6 cykli). U tych chorych odnotowano zwiększenie odsetka MRD(-) CR z 70,2% do 97,3%. Do najczęstszych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. według WHO należały neutropenia pomiędzy cyklami (16,7%) oraz infekcje (41,7%).

Bosch i wsp. (abstract 1382) przedstawili wstępne wyniki badania, bardzo podobnego do wcześniej omówionego, z tym że leczenie indukujące było prowadzone według protokołu R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid i mitoksantron). Obserwowana toksyczność dotyczyła przede wszystkim neutropenii (31,8%), małopłytkowości (3,4%), niedokrwistości (3,9%), hipogammaglobulinemii (38%) oraz infekcji i reaktywacji zakażeń *Herpes*. Z 28 chorych będących w MRD(-) CR po zakończonej indukcji 19 utrzymało ten stan do zakończenia leczenia podtrzymującego, u 5 odnotowano konwersję do CR MRD(+), a u 4 stwierdzono niepowodzenie leczenia. U 5 z 24 chorych będących w MRD(+) CR po zakończonej indukcji obserwowano konwersję do CR MRD(-) po leczeniu podtrzymującym. Autorzy doniesienia sugerują, że największą korzyść z leczenia podtrzymującego rytuksymabem uzyskują chorzy z MRD(+) CR po zakończeniu indukcji.

Foa R. i wsp. (abstract 2462) przedstawili analizę etapową badania II fazy u 54 chorych z CLL

w podeszłym wieku (mediana 70,5 roku), którzy otrzymali w indukcji chlorambucyl z rytuksymabem. Chorzy z odpowiedzią na leczenie indukujące byli randomizowani do obserwacji lub leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 2 miesiące przez 2 lata. Uzyskano 81,4% ORR, w tym CR 20,4%, PR 61%, SD 4% oraz progresję u 4% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia (31,5% chorych, 8,9% cykli) i małopłytkowość (14,8% chorych, 5,7% cykli), ale nie odnotowano żadnych poważnych infekcji. Planowane leczenie indukujące ukończyło 85,1% chorych. Ze względu na krótki czas obserwacji nie przedstawiono wyników leczenia podtrzymującego u tych chorych.

Shanafelt i wsp. (abstrakt 1379) przedstawili wyniki leczenia konsolidującego za pomocą lenalidomidu (w dawce początkowej 5 mg/d., a następnie 10 mg/d. przez 6 miesięcy) po 6 cyklach leczenia indukującego według programu PCR (pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab). Z 44 zakwalifikowanych do badania chorych, 38 (86%) ukończyło 6 zaplanowanych wcześniej cykli według schematu PCR. W wyniku leczenia indukującego uzyskano 98% ORR, w tym u 18 chorych CR (w tym 4 MRD(-) i 25 PR. Spośród tych chorych 34 poddano konsolidacji lenalidomidem, po której obserwowano hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. u 22 chorych (65%) i pozahematologiczne u 4 (12%). Po medianie obserwacji wynoszącej 16 miesięcy 42 spośród 44 pacjentów żyje, a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Tylko u 3 spośród tych chorych (7%) odnotowano progresję choroby. Autorzy konkludują, że zastosowanie w konsolidacji lenalidomidu poprawia jakość odpowiedzi i wydłuża czas do kolejnej linii leczenia u chorych z CLL.

Varghese i wsp. (abstrakt 60) przedstawili wyniki leczenia konsolidującego za pomocą alemtuzumabu (w dawce 30 mg podskórnie, 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni) u 47 chorych (mediana wieku 58 lat), które rozpoczynano 6–24 miesiące po zakończeniu leczenia indukującego opartego na schematach zawierających fludarabinę (1–3 linii leczenia). U chorych, u których uzyskano MRD(-) albo nie odpowiedzieli na leczenie, konsolidację przerywano po 6 tygodniach, a u pozostałych kontynuowano ją przez kolejnych 6 tygodni. Podawanie alemtuzumabu przerwano u 6 chorych przed ukończeniem 6 tygodni leczenia (głównie z powodu toksyczności), 32 pacjentów otrzymywało go przez 6–8 tygodni i tylko 9 chorych otrzymało zaplanowane wcześniej 12-tygodniowe leczenie. Po zakończeniu konsolidacji alemtuzumabem 13 spośród 23 (56%) chorych

z PR uzyskało CR, 7 (15%) pozostało MRD(+), a 39 spośród 47 (83%) uzyskało MRD(-) w szpiku. Po 6 miesiącach od zakończenia konsolidacji 16 spośród 39 (41%) chorych uzyskało MRD(-). Autorzy podkreślają, że konsolidacja za pomocą alemtuzumabu, chociaż wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przynosi korzyść u właściwie monitorowanych chorych. Wyniki tego badania będą przesłanką do rozpoczęcia próby randomizowanej (CLARET), porównującej leczenie konsolidujące alemtuzumabem i obserwację bez dalszego leczenia.

Stilgenbauer i wsp. (abstrakt 920) opublikowali wyniki etapowej analizy badania z wykorzystaniem podskórnie podawanego alemtuzumabu z doustnym deksametazonem i następczym leczeniem podtrzymującym alemtuzumabem (w dawce 30 mg/tydzień, co 14 dni przez 2 lata) *versus* allo-HSCT u chorych z CLL oporną na fludarabinę i/lub del17p-. Analizie poddano 80 chorych, u których w wyniku wcześniejszego leczenia uzyskano co najmniej SD. W badanej grupie było 31 chorych opornych na leczenie według schematów zawierających fludarabinę (FR, FC, FCR) lub podobnych (pentostatyna, kładrybina, bendamustyna), 31 wcześniej nieleczonych chorych z del17p- i 17 chorych z del17p- w okresie nawrotu choroby. Po 12 miesiącach szacowany OS wynosił 54% w grupie z opornością na leczenie oparte na schematach zawierających fludarabinę, 100% u wcześniej nieleczonych chorych z del17p- i 66% u chorych z del17p- w okresie nawrotu. Badanie jest na etapie dalszej rekrutacji chorych.

Rola allo-HSCT

Sorror i wsp. (abstrakt 2364) przedstawili wyniki analizy wpływu aberracji cytogenetycznych i wcześniejszego leczenia alemtuzumabem u chorych z CLL wysokiego ryzyka poddawanych procedurze allo-HSCT, poprzedzonej mieloablacją o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*). Do analizy włączono 136 chorych (mediana wieku 56 lat) po wcześniejszych wielu liniach chemioterapii (mediana 4), z których 12% było kondycjonowanych za pomocą TBI w dawce 2 Gy i 88% z wykorzystaniem TBI w dawce 2 Gy i fludarabiny w dawce 90 mg/m². W wyniku leczenia uzyskano 55% CR i 15% PR, a szacowane 5-letnie odsetki wynosiły odpowiednio: 32% dla NRM (*non-relapse mortality*), 36% dla progresji i/lub nawrotów choroby, 32% dla PFS i 41% dla OS. Spośród 138 analizowanych chorych 58 żyje, w tym 45 chorych jest w CR, 5 w PR, 5 w SD i 3 w okresie progresji lub nawrotu choroby. Czynniki wpływającymi na wzrost odsetka nawrotów po RIC allo-HSCT były:

zastosowanie alemtuzumabu w ciągu 12 miesięcy przed allo-HSCT (53% v. 31%; $p = 0,007$) i rozmiary węzłów chłonnych wynoszące co najmniej 5 cm (59% v. 28%; $p = 0,003$). Oba czynniki miały również graniczny wpływ na PFS (odpowiednio: HR: 1,55, $p = 0,09$; HR: 1,64, $p = 0,06$). Autorzy doniesienia podkreślają, że w analizie wielowariantowej czynnikami takimi nie były między innymi rodzaj dawcy, nieprawidłowości cytogenetyczne czy stan aktywności choroby przed allo-HSCT. Pacjenci z największym ryzykiem nawrotu choroby to chorzy otrzymujący alemtuzumab w ciągu 3 miesięcy poprzedzających RIC allo-HSCT.

Michallet i wsp. (abstrakt 3520) przedstawili wyniki dodania rytuksymabu (375 mg/m² w dniu -5. oraz w dniach +1. i +8.) do leczenia kondycjonującego (fludarabina 30 mg/m² w dniach od -4. do -2. i TBI w dawce 2 Gy w dniu 0) przed RIC allo-HSCT u 40 chorych z odpowiedzią na leczenie ratunkowe lub auto-HSCT. U 39 spośród 40 (98%) chorych uzyskano rekonstrukcję hematopoezy, w tym 79% uzyskało chimeryzm dawcy w 90. dniu. Po medianie obserwacji wynoszącej 28 miesięcy mediana OS nie została osiągnięta (szacunkowy odsetek po 5 latach wyniósł 55%), mediana EFS osiągnęła 30 miesięcy (szacunkowy odsetek po 5 latach wyniósł 46%), skumulowane ryzyko nawrotu po roku i 3 latach wyniosło odpowiednio 17% i 22%, skumulowane odsetki TRM (*transplant-related mortality*) po roku i 3 latach wyniosły 10% i 27%, a odsetek poważnych infekcji osiągnął 56%. Autorzy doniesienia podkreślili korzystny wpływ dodania rytuksymabu na zmniejszenie częstości nawrotów choroby zasadniczej i ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) w stopniu przekraczającym 1. ($p = 0,02$).

Zenz i wsp. (abstrakt 2357) zaprezentowali wyniki RIC allo-HSCT u 90 chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (obecność delekcji i/lub mutacji genu *TP53*). Uzyskane odsetki 4-letniego EFS wynosiły 46% w przypadku obecności mutacji *TP53* (38% z towarzyszącą del17p- i 44% bez towarzyszącej del17p-) oraz 38% bez mutacji *TP53*. Odsetki 4-letniego OS wynosiły 56% w przypadku mutacji *TP53* (50% z towarzyszącą del17p- i 56% bez towarzyszącej del17p-) oraz 66% bez mutacji *TP53*. W analizie wielowariantowej Coxa mutacje *TP53* nie miały wpływu na EFS. Autorzy konkludują, że RIC allo-HSCT umożliwia uzyskanie długotrwałego EFS u około 40% chorych z CLL przebiegającą z mutacją *TP53*, niezależnie od towarzyszącej del17p-, oraz że procedura ta może przełamać oporność komórek białaczkowych wynikającą z tej aberracji.

Szczególne sytuacje kliniczne

Moreno i wsp. (abstrakt 1366) przedstawili częstość występowania i znaczenie prognostyczne cytopenii autoimmunologicznych w przebiegu CLL. Analizie poddano 960 chorych leczonych w *Hospital Clínic of Barcelona* w latach 1980–2008. U 70 chorych (7%) rozpoznano cytopenie autoimmunologiczne, w tym u 49 niedokrwistość autoimmunohemolityczną (AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*), u 20 małopłytkowość immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenia*) i u 1 chorego współistnienie AIHA z ITP (zespół Evansa). Pojawienie się cytopenii autoimmunologicznych obserwowano przed rozpoznaniem CLL u 3 chorych, w chwili rozpoznania u 19 i w trakcie trwania choroby u 48 chorych. Ich wystąpienie korelowało z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, w tym z wysoką leukocytozą ($p = 0,004$), podwojeniem limfocytozy w czasie krótszym niż 12 miesięcy ($p = 0,01$), wysokim stężeniem β_2 -mikroglobuliny ($p = 0,02$) oraz ekspresją ZAP-70 ($p = 0,02$) i CD38 ($p = 0,07$). Nie miało ono związku z rodzajem zastosowanego leczenia, w tym zwłaszcza opartym na schematach zawierających fludarabinę (4%) *versus* leki alkilujące (5%). Czas przeżycia chorych z cytopeniami autoimmunologicznymi nie różnił się od pozostałych (mediana OS 8 lat v. 9 lat). Autorzy doniesienia podkreślają jednak istotne różnice w odsetkach odpowiedzi, w tym mediany OS ($p < 0,0001$), u 73 chorych z CLL (Binet C) zależnie od przyczyny towarzyszącej cytopenii, to znaczy autoimmunologicznej (7,4 roku) lub infiltracyjnej (3,7 roku).

Michallet i wsp. (abstrakt 2451) przedstawili wyniki leczenia cytopenii autoimmunologicznych w przebiegu CLL za pomocą schematu zawierającego rytuksymab, cyklofosfamid i deksametazon (RCD). U 48 chorych zastosowano schemat RCD do czasu uzyskania remisji (mediana 4 cykle, zakres 3–6), w tym u 26 (54%) chorych z AIHA, 9 (18,8%) z ITP, 8 (16,7%) z zespołem Evansa i u 5 (10,5%) chorych z czystoczerwonokrwinkową aplazją szpiku (PRCA, *pure red cell aplasia*). W wyniku leczenia uzyskano 89,5% ORR (83% CR), w tym 81% w przebiegu AIHA, 89% w ITP, 75% w zespole Evansa i 100% w PRCA. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 24 miesiące i była istotnie krótsza u chorych z zespołem Evansa ($p = 0,005$), cytopeniami rozpoznanymi po co najmniej 36 miesiącach od diagnozy CLL ($p = 0,035$) oraz u chorych, u których wystąpienie cytopenii autoimmunologicznej towarzyszyło progresji CLL. U 19 spośród 48 chorych (39,5%) stwierdzono nawrót cytopenii, w tym 23% z AIHA, 44,4% z ITP, 100% z zespołem Evansa i 20% z PRCA. Spośród tych chorych 8 po-

nownie otrzymało RCD i u 7 z nich (87,5%) uzyskano kolejną odpowiedź. Tolerancja leczenia za pomocą schematu RCD była bardzo dobra, w tym także u pacjentów w podeszłym wieku. W trakcie leczenia nie obserwowano gorączek neutropenicznych ani konieczności redukcji dawek leków lub wydłużenia okresów między kolejnymi cyklami.

Leczenie wspomagające i celowane

Hematologiczne i pozahematologiczne powikłania chemioterapii

dr n. med. Anna Czyż

Ostre białaczki

Leczenie ostrych białaczek oparte na intensywnej polichemioterapii cechuje znaczna toksyczność hematologiczna i narządowa. Badania, których celem jest poprawa wyników leczenia ostrych białaczek, polegają w głównej mierze na próbach dalszej intensyfikacji standardowej chemioterapii, co prowadzi do nasilenia działań niepożądanych. Względnie bezpieczne przeprowadzenie programów eskalowanej chemioterapii jest możliwe dzięki postępowi, jaki dokonał się w leczeniu wspomagającym. Zastosowanie czynników stymulujących granulopoezę (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) prowadzi do skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia ryzyka wczesnych zgonów z powodu infekcji. Postęp w transfuzjologii pozwala uniknąć ciężkich powikłań poprzetoczeniowych, jednocześnie zabezpieczając chorego przed konsekwencjami małopłytkowości i niedokrwistości. Intensyfikacja chemioterapii ostrych białaczek wymaga ściślego monitorowania działań niepożądanych i ich porównywania z działaniami obserwowanymi w przebiegu standardowego leczenia.

W części edukacyjnej konferencji ASH'2010 H. Fernandez zaprezentował pracę pogładową poświęconą nowym trendom w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), w której zarekomendował wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dotyczące leczenia wspomagającego (tab. 1). Zgodnie z zaleceniami NCCN, zapobieganie powikłaniom związanym z pancytopenią wywołaną leczeniem AML opiera się w głównej mierze na właściwym prowadzeniu leczenia preparatami krwiopochodnymi oraz na stosowaniu czynników wzrostu, to znaczy G-CSF lub czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). Zalecenia dotyczące przetaczania preparatów krwiopochodnych odpowiadają powszechnie stosowanej praktyce. Koncentrat krwinek czerwonych powinien być przetaczany chorym ze

stężeniem hemoglobiny poniżej 8 g/dl lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych niedokrwistości. Przetaczanie kkp jest zalecane u chorych z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub w przypadku wystąpienia aktywnego krwawienia. Wszystkie stosowane preparaty powinny być ubogoleukocytarne, dodatkowo naświetlane w przypadku przetaczania ich chorym z upośledzeniem układu odporności, czyli na przykład leczonym fludarabiną. Cytując zalecenia NCCN dotyczące przetaczania kkp, warto przytoczyć badanie holenderskie prezentowane na konferencji ASH, w którym porównano skuteczność standardowej strategii postępowania opartej na profilaktycznym przetaczaniu kkp u chorych na AML w okresie indukcji i konsolidacji remisji, u których liczba płytek obniża się poniżej 10 G/l, ze skutecznością strategii opartej na terapeutycznym przetaczaniu kkp jedynie u chorych, u których stwierdzono istotne klinicznie krwawienie, pojawienie się nowych wybroczyn na skórze lub istnieje podejrzenie krwawienia z przewodu pokarmowego. W grupie leczonej według strategii transfuzji terapeutycznych przetoczono dwukrotnie mniej jednostek kkp niż w grupie leczonej według strategii transfuzji profilaktycznych. Powikłania krwotoczne wystąpiły znamienne częściej w grupie transfuzji terapeutycznych, z istotnie wyższą częstością krwawień z przewodu pokarmowego, przy czym krwawienia te były możliwe do opanowania. Wykazano natomiast znamienne krótszy czas do wzrostu liczby płytek krwi powyżej 20 G/l i granulocytów powyżej 0,5 G/l po chemioterapii w grupie transfuzji terapeutycznych. Ponadto czas hospitalizacji chorych w grupie transfuzji terapeutycznych był krótszy o 9 dni od czasu hospitalizacji chorych z grupy transfuzji profilaktycznych. Autorzy stwierdzili, że ograniczenie przetoczeń kkp dzięki zastosowaniu strategii opartej na terapeutycznym przetaczaniu płytek krwi prowadzi do szybszego powrotu funkcji szpiku kostnego u chorych na AML poddawanych intensywnej chemioterapii.

W omawianej pracy H. Fernandez rekomenduje jako nowy standard leczenia indukującego remisję w AML eskalację dawki daunorubicyny (DNR) do 90 mg/m² dziennie, powołując się na wyniki badań, które wykazały, że taka intensyfikacja terapii nie wiąże się z istotnym nasileniem powikłań kardiologicznych. W randomizowanym badaniu grupy ECOG, opublikowanym przez Fernandezę i wsp. w 2009 roku, porównano skuteczność i toksyczność leczenia standardową dawką dobową DNR 45 mg/m² z leczeniem dawką dobową zwiększoną do 90 mg/m². W obu grupach badania DNR była podawana przez 3 dni równolegle z arabinozydem cytozyny (Ara-C)

Tabela 1. Ogólne zalecenia dotyczące leczenia wspomagającego w ostrych białaczkach szpikowych opracowane według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network v3.0* (www.nccn.org/professionals) oraz interpretacji Fernandez (ASH'2010 Educational Program)

Table 1. General recommendations of the supportive therapies used in acute myeloid leukemias according to the National Comprehensive Cancer Network v3.0 (www.nccn.org/professionals) with modifications of Fernandez (ASH'2010 Educational Program)

Czynniki stymulujące granulopoezę	Rozważenie zastosowania u starszych chorych po zakończeniu chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> • G-CSF (filgrastym) • GM-CSF (sargromostym)*
Preparaty krwiopochodne	Zakończenie leczenia minimum 7 dni przed oceną cytomorfologiczną rozmazu szpiku Wskazania do przetoczenia: <ul style="list-style-type: none"> • kkc → hemoglobina ≤ 8/dl lub niedokrwistość objawowa • kkp → płytki krwi < 10 G/l lub aktywne krwawienie Przetaczanie wyłącznie preparatów ubogoleukocytarnych Naświetlanie preparatów przeznaczonych dla chorych w stanie immunosupresji, np. leczonych fludarabiną, HSCT Rozważenie zastosowania leków chelatujących żelazo u chorych leczonych wielokrotnie przetoczeniami kkc Badanie w kierunku infekcji CMV u kandydatów do HSCT
Profilaktyka i leczenie zespołu rozpadu guza	Nawadnianie i alkalizacja moczu (alkalizacja przeciwwskazana u chorych z podwyższonym stężeniem fosforanów) Allopurinol Rasburykaza — w profilaktyce rozważyć u chorych z bardzo wysoką leukocytozą, w przypadku trudnej do opanowania hiperurykemii oraz u chorych z niewydolnością nerek; stosować w leczeniu rozwiniętego zespołu

*Lek zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — granulocytarny czynnik wzrostu; GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów; kkc — koncentrat krwinek czerwonych; kkp — koncentrat krwinek płytkowych; HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii

u chorych w wieku 17–60 lat. Eskalacja dawki DNR wiązała się z wyższym odsetkiem CR i wydłużonym czasem przeżycia, nie zaobserwowano natomiast wzrostu odsetka hematologicznych i pozahematologicznych działań niepożądanych, w tym incydentów sercowych. Odsetek zgonów w okresie remisji również nie różnił się między badanymi grupami i wyniósł 4,5% w grupie leczonej standardowymi dawkami DNR oraz 5,5% w grupie leczonej dawkami eskalowanymi. Zaobserwowano natomiast obniżenie frakcji wyrzutowej serca u 4 z 315 (1,3%) chorych w grupie leczonej dużymi dawkami DNR. W grupie leczonej dawkami standardowymi u żadnego z 318 chorych nie stwierdzono redukcji frakcji wyrzutowej. Odnotowana różnica między grupami pozostała na granicy znamienności statystycznej. Wykazana większa skuteczność zintensyfikowanego leczenia, przy niezmienionej istotnie jego toksyczności, uzasadnia propozycję standardowego stosowania zwiększonych dawek DNR w indukcji remisji AML u dorosłych.

Powikłania chemioterapii stosowanej u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i zasady leczenia wspomagającego w tej chorobie zostały omówione przez Marksa w części edukacyjnej konferencji ASH. Określenie „starsi chorzy” w tej pracy dotyczyło osób powyżej 30. roku życia. Zasady profilaktyki i leczenia

powikłań chemioterapii stosowanej w ALL, w tak rozumianej starszej grupie wiekowej, nie są dotychczas ujednolicone, a informacje autora dotyczące stosowanych zasad pochodzą z niedawno przeprowadzonego badania ankietowego przez grupę EWALL (*European Working Group on ALL*) wśród jej członków. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi chemioterapii poza infekcjami są zaburzenia krzepnięcia w trakcie leczenia L-asparaginazą (ASP), zaburzenia czynności wątroby oraz jałowa martwica kości. Zaburzenia krzepnięcia związane ze stosowaniem ASP przebiegają najczęściej pod postacią powikłań zakrzepowych. Nie ustalono dotychczas międzynarodowych, ogólnie obowiązujących zasad monitorowania układu krzepnięcia i profilaktyki powikłań w trakcie leczenia ASP, jednak powszechną praktyką jest regularne kontrolowanie parametrów koagulologicznych i przetaczanie świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu w celu ich normalizacji. Warto nadmienić, że w 2008 roku Piątkowska-Jakubas i wsp. opublikowali rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) dotyczące stosowania ASP u dorosłych chorych na ALL. W rekomendacjach tych za optymalny sposób profilaktyki powikłań zakrzepowych uznano podawanie antytrombiny w trakcie leczenia ASP. W przypadku braku możliwości zastosowania anty-

trombiny zalecono zastępcze przetaczanie świeżo mrożonego osocza. Innym częstym powikłaniem leczenia ALL są zaburzenia funkcji wątroby, które rozwijają się u około 10% chorych. W przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych odstawienie czasowe inhibitorów pompy protonowej, kotrimoksazolu lub leków przeciwgrzybiczych może prowadzić do ustąpienia zaburzeń. Znaczny wzrost stężenia bilirubiny stanowi poważny problem terapeutyczny, ponieważ konieczna jest redukcja dawek stosowanych leków lub opóźnienie ich podania. Kolejnym opisywanym u około 4% chorych na ALL działaniem niepożądanym leczenia jest jałowa martwica kości. Powikłanie to częściej występuje u młodych chorych. W badaniu UKALLXII oszacowano częstość występowania jałowej martwicy kości u ponad 1000 chorych na ALL leczonych według programu badawczego MRC (*Medical Research Council*) UKALLXII/ECOG2993. Częstość ta po 10 latach wyniosła 29% w grupie chorych w wieku poniżej 20 lat oraz 8% u chorych w wieku powyżej 20 lat. Za uznany czynnik usposabiający do wystąpienia jałowej martwicy kości uważa się TBI przed allo-HSCT, a także steroidoterapię po transplantacji stosowaną u chorych z GvHD. Zaskakującym wnioskiem płynącym z badania UKALLXII było stwierdzenie, że u chorych leczonych długotrwałą chemioterapią bez allo-HSCT ryzyko pojawienia się jałowej martwicy kości jest istotnie wyższe aniżeli u chorych poddanych transplantacji.

Postęp w leczeniu ALL u dorosłych, który nastąpił w ciągu ostatniej dekady wynika między innymi z intensyfikacji chemioterapii, której przeprowadzenie jest ułatwione dzięki wprowadzeniu profilaktycznego leczenia G-CSF. Zastosowanie G-CSF skróciło czas trwania ciężkiej neutropenii, zmniejszyło częstość występowania infekcji i zredukowało liczbę odstępstw od założeń protokołów intensywnej polichemioterapii, co wykazano w prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych. Analiza Giebla i wsp. przedstawiona na konferencji ASH'2010, obejmująca dane pochodzące z 5 prospektywnych badań prowadzonych we Francji, w Polsce, Szwecji, Austrii i Australii, wykazała ponadto związek między stosowaniem G-CSF w fazie indukcji i konsolidacji remisji a odległymi wynikami leczenia chorych na ALL. Wyniki leczenia 185 chorych, którzy otrzymywali profilaktycznie G-CSF porównano z wynikami uzyskanymi u 162 chorych, u których nie stosowano takiej profilaktyki. Stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania remisji u chorych, u których podawano G-CSF (33 miesiące *v.* 17 miesięcy; $p = 0,007$), a także wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od białaczki (38% *v.* 23%; $p = 0,01$).

Różnice w odległych wynikach leczenia były szczególnie wyraźne w grupie chorych na T-komórkową ALL (T-ALL). Autorzy wysunęli przypuszczenie, że poprawa wyników może wiązać się z rzadszymi odstępstwami od protokołów leczniczych dzięki zastosowaniu G-CSF.

Niemiecka grupa GMALL (*German Multicenter Study Group for Adult ALL*) przedstawiła wyniki badania, którego celem była optymalizacja leczenia ALL u dorosłych, polegająca na eskalacji dawki ASP w fazie indukcji i intensyfikacji remisji. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia analizowano u ponad 1220 chorych, w wieku 15–55 lat, leczonych w ponad 100 ośrodkach niemieckich. U 400 z tych chorych zwiększono dawkę pegylowanej ASP (PEG-ASP) z 1000 do 2000 j./m² w fazie indukcji i z 500 do 2000 j./m² w fazie intensyfikacji. W grupie leczonej eskalowanymi dawkami PEG-ASP uzyskano poprawę 3-letniego OS i czasu trwania remisji, zarówno wśród chorych w wieku 15–45 lat, jak i w wieku 45–55 lat. Analiza toksyczności obejmowała ocenę częstości występowania powikłań w stopniu III–IV w fazie indukcji i konsolidacji. Odsetek chorych, u których wystąpiły powikłania zakrzepowe, objawy nadwrażliwości, nietolerancja glukozy i wzrost aktywności enzymów wątrobowych, nie różnił się między badanymi grupami. Częściej natomiast stwierdzano wzrost stężenia bilirubiny w stopniu III/IV u chorych leczonych dużymi dawkami PEG-ASP, aniżeli u chorych leczonych dawkami standardowymi (16% *v.* 10%; $p = 0,004$). Wzrost ten wystąpił po 16 (mediana) dniach od podania pierwszej dawki PEG-ASP i prowadził do opóźnienia w realizacji programu chemioterapii. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że poza stosowaną dawką PEG-ASP również wiek powyżej 45 lat jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego powikłania. W podsumowaniu autorzy uznali za uzasadnione dalsze próby intensyfikacji leczenia PEG-ASP chorych na ALL. Podkreślili jednak, że jednym z celów kolejnych badań będzie znalezienie parametrów służących określeniu ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań toksycznych po podaniu PEG-ASP. Eskalacja dawek ASP stosowanych w leczeniu ALL wydaje się bezpieczniejsza w przypadku stosowania formy pegylowanej leku, ponieważ po leczeniu PEG-ASP rzadziej niż po leczeniu formą natywną pojawiają się poważne objawy toksyczne. Potwierdzają to wyniki badania Gustavo i wsp. z ośrodka onkohematologicznego w Baltimore. Przeanalizowali oni częstość występowania działań niepożądanych u 135 chorych leczonych z powodu ALL w ich ośrodku, z których 62% było leczonych formą natywną L-asparaginazy (L-ASP), a 38% otrzymało

PEG-ASP. Działania niepożądane w stopniu II–IV wystąpiły u 25% chorych w grupie leczonej L-ASP oraz u 13% chorych w grupie leczonej PEG-ASP ($p < 0,001$). Stosowanie L-ASP częściej wiązało się ze wzrostem aktywności aminotransferaz, alkalicznej fosfatazy i stężenia glukozy ($p < 0,005$). Obniżenie stężenia fibrynogenu odnotowano u 57% chorych leczonych L-ASP i u 30% leczonych PEG-ASP, różnica ta jednak nie była znamienna statystycznie ($p > 0,05$). Autorzy stwierdzili również, że odsetek działań niepożądanych był wyższy u starszych chorych, przy czym różnice były silniej wyrażone w grupie leczonej L-ASP. Wyniki obu omawianych prac powinny być brane pod uwagę przy planowaniu zmian programów chemioterapii w badaniach mających na celu optymalizację leczenia chorych na ALL.

Nowotwory układu chłonnego

Znaczna część schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu NHL i HL wiąże się z ponad 20-procentowym ryzykiem gorączki neutropenicznej (FN, *febrile neutropenia*), co zgodnie z wytycznymi europejskimi i amerykańskimi nakazuje zastosowanie czynników stymulujących granulopoezę w pierwotnej profilaktyce FN i powikłań z nią związanych. Lyman i wsp. przeprowadzili metaanalizę 16 randomizowanych badań klinicznych w celu oceny wpływu stosowania G-CSF w pierwotnej profilaktyce na przeżycie chorych na chłoniaki leczonych chemioterapią. Do analizy włączono dane ponad 2700 chorych, którym podawano chemioterapię wspomaganą G-CSF oraz dane podobnie dużej grupy chorych, u których w trakcie chemioterapii nie stosowano G-CSF. Wykazano redukcję o 4,8% bezwzględnego ryzyka zgonu w grupie leczonej G-CSF. Największą redukcję śmiertelności wykazano w 5 randomizowanych badaniach, w których stosowano strategię chemioterapii opartej na gęstości dawki cytostatyków. Korzystny efekt stosowania G-CSF był wykazany zarówno w 7 badaniach, które dotyczyły leczenia chorych w starszym wieku, jak i w pozostałych 9 badaniach, do których włączano chorych we wszystkich grupach wiekowych. W Europie w profilaktyce FN stosuje się filgrastym, lenograstym oraz pegfilgrastym. Aktualne wytyczne EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) dotyczące stosowania czynników stymulujących granulopoezę u chorych otrzymujących chemioterapię pozostawiają wybór postaci leku lekarzowi, co wynika z braku udokumentowanych różnic w ich skuteczności. Nagim i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę, której celem była ocena wpływu pierwotnej profilaktyki filgrastymem lub pegfilgrastymem na częstość hospitaliza-

cji chorych poddawanych chemioterapii z powodu NHL, raka piersi, płuc, jajnika lub jelita grubego. Analizą objęto blisko 4000 chorych leczonych w Stanach Zjednoczonych, u których podano ponad 13 000 cykli chemioterapii. W grupie chorych leczonych pegfilgrastymem wykazano zmniejszone ryzyko hospitalizacji związanej z neutropenią, jak również hospitalizacji ogółem. Średnie całkowite koszty leczenia jednym cyklem chemioterapii wspomaganą filgrastymem lub pegfilgrastymem były podobne (9581\$ *v.* 9881\$), ale w grupie leczonej filgrastymem koszty hospitalizacji były wyższe aniżeli w grupie leczonej pegfilgrastymem (2002USD *v.* 862USD; $p < 0,005$). Rozważania te wydają się ciekawe z punktu widzenia lekarza prowadzącego chemioterapię w warunkach dziennej hospitalizacji.

Poza wczesnymi powikłaniami hematologicznymi intensywne leczenie chłoniaków niesie ze sobą również ryzyko powikłań odległych w postaci wtórnych MDS i AML. Ryzyko to jest szczególnie wysokie w przypadku stosowania programów chemioterapii o zwiększonej intensywności. Niemiecka grupa GHSG przeprowadziła analizę częstości występowania tych powikłań, do której włączono dane ponad 11 000 chorych na HL leczonych w latach 1993–2009 w ramach badań prowadzonych przez GHSG. Chorych podzielono na 3 grupy: leczonych programami chemioterapii innymi niż BEACOPP, leczonych mniej niż 4 cyklami BEACOPP (BEACOPP-*esk*) oraz 4 lub więcej cyklami BEACOPP-*esk*. Skumulowane ryzyko wystąpienia wtórnego MDS lub AML po 5 latach wyniosło w tych grupach odpowiednio 0,3%, 0,5% oraz 1,5% ($p < 0,0001$). Mediana czasu przeżycia chorych, u których rozwinęło się to powikłanie, wyniosła zaledwie 7,2 miesiąca. Uzasadnia to próby deeskalacji intensywności chemioterapii stosowanej w HL poprzez zastosowanie wczesnej oceny za pomocą badania PET, w celu ograniczenia toksyczności prowadzonego leczenia przy zachowaniu jego wysokiej skuteczności.

Wśród powikłań pozahematologicznych chemioterapii stosowanej w leczeniu chłoniaków ważne miejsce zajmują kardiologiczne efekty działania antracyklin. Jurczak i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę występowania wczesnych i odległych powikłań kardiologicznych w populacji ponad 400 pacjentów leczonych chemioterapią według schematu CHOP lub podobną w 5 polskich ośrodkach onkohematologicznych. Mediana obserwacji chorych wyniosła 3 lata. Wykazano wyższą od opisywanej w literaturze częstość powikłań kardiologicznych. U 4,9% chorych pojawiły się objawy wczesnej toksyczności kardiologicznej, ponadto

11,7% chorych po zakończeniu chemioterapii wymagało leczenia z powodu zawału serca lub choroby niedokrwiennej serca. Wykazano również, że powikłania ze strony układu krążenia stanowiły drugą po progresji choroby przyczynę zgonów w poddanej analizie grupie chorych. Wysoka częstość powikłań kardiologicznych u chorych leczonych w Polsce według schematu CHOP nakłania w opinii autora do rozważenia celowości zastosowania liposomalnych postaci antracyklin jako alternatywnej, potencjalnie mniej toksycznej formy terapii u chorych z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Fridrik i wsp. przedstawili wstępne wyniki randomizowanego badania austriackiego, którego celem było porównanie toksyczności standardowej doksorubicyny z liposomalną postacią leku, stosowanych w ramach chemioterapii R-CHOP u chorych na DLBCL. W obu grupach do badania włączono 40 chorych, jednak w chwili analizy leczenie ukończono i oceniono jego wyniki jedynie u 44 pacjentów. Punktami końcowymi badania były frakcja wyrzutowa lewej komory serca oraz stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Redukcję frakcji wyrzutowej lewej komory o ponad 20% stwierdzono u 8,3% chorych w grupie leczonej liposomalną postacią doksorubicyny i u 25% chorych w grupie leczonej standardową postacią leku. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie. Odnotowano natomiast statystycznie wyższe stężenie NT-proBNP w grupie leczonej standardową doksorubicyną. Krótki czas obserwacji uniemożliwił ocenę częstości występowania i nasilenia przewlekłej niewydolności serca. Przedstawione wstępne wyniki nie pozwalają na sformułowanie ostatecznych wniosków dotyczących możliwości ograniczenia kardiotoxyczności programu R-CHOP poprzez zastąpienie standardowej doksorubicyny postacią liposomalną.

Podsumowanie

Profilaktyka i leczenie powikłań chemioterapii stosowanej u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego stanowią dzisiaj kluczowe elementy właściwego postępowania terapeutycznego. Przestrzeganie zasad leczenia wspomagającego umożliwia utrzymanie gęstości i intensywności dawki chemioterapii, a tym samym bezpośrednio rzutuje na skuteczność prowadzonej chemioterapii. Coraz lepsza znajomość czynników ryzyka wystąpienia powikłań po chemioterapii prowadzi do większej indywidualizacji leczenia, a ta z kolei może skutkować poprawą zarówno wczesnych, jak i odległych wyników terapii chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

Powikłania infekcyjne chemioterapii prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

Zakażenia i zagrażające życiu powikłania infekcyjne u chorych hematologicznych stanowią poważny problem zarówno diagnostyczny, jak i kliniczny oraz są bardzo często powodem opóźnień w stosowaniu chemioterapii. Zastosowanie odpowiedniej empirycznej antybiotykoterapii, zgodnej z sytuacją epidemiologiczną ośrodka, jest istotnym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych. Grupa włoska poddała retrospektywnej analizie epizody infekcyjne występujące u 210 chorych na ostre białaczki leczonych w latach 2004–2010 (abstrakt 2773). Chorzy otrzymali łącznie 1014 cykli chemioterapii (210 indukcji, 708 cykli konsolidujących i 96 cykli reindukujących). Zakażenia klinicznie udokumentowane obserwowano w trakcie 309 cykli chemioterapii (309/1014; 30,5%), a ich częstość była większa wśród chorych z opornymi lub nawrotowymi ostrymi białaczkami w porównaniu do chorych otrzymujących cykle indukujące lub konsolidujące (77,1% v. 41,9% v. 20,7%; $p < 0,0001$). Częstość zapaleń płuc była porównywalna w fazie leczenia indukującego i reindukującego (18,7% v. 17,6%) i istotnie wyższa niż u chorych w fazie leczenia konsolidującego (1,8%; $p < 0,0001$). Autorzy obserwowali 270 zakażeń udokumentowanych mikrobiologicznie (270/1014; 26,6%). Częstość bakteriemii była podobna w fazie leczenia indukującego i konsolidującego (20% i 15%; $p = 0,09$) i znacząco niższa niż u chorych w fazie reindukcji (54,2%; $p < 0,0001$). Z kolei częstość zakażeń grzybiczych była wyższa u chorych w fazie indukcji (6,9%) w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie konsolidujące i reindukujące (łącznie 1%; $p = 0,016$). Wśród patogenów dominowały bakterie Gram-ujemne (54,8%), bakterie Gram-dodatnie obserwowano w 32,6%, zakażenia mieszane w 10%, a grzyby w 2,6% przypadków. Zakażenia *Staphylococcus aureus* (9/270, 3,3%) i koagulazo-ujemnymi gronkowcami (43/270, 15,9%) były częstsze u chorych w fazie indukcji niż w fazie konsolidacji i reindukcji (6,9% v. 2%; $p = 0,059$ i 25% v. 12,6%; $p = 0,02$). Zakażenia *Escherichia coli* (92/270, 34,1%) były natomiast częstsze u chorych w fazie konsolidacji (52,5%) w porównaniu do chorych w fazie indukcji i reindukcji (25,7%; $p = 0,004$). Zgony stwierdzono u 19/210 chorych (9%), 6 w fazie indukcji i 13 w trakcie cykli reindukujących. W analizie jednowariancyjnej wykazano, że faza reindukcji ($p < 0,0001$), zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,002$) oraz *Staphylococcus aureus* ($p = 0,016$), izolowane lub współistniejące z innymi patogenami, były niekorzystnymi czynnikami w odniesieniu do ryzyka zgonu.

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI, *invasive fungal infections*) u chorych hematologicznych stanowią szczególnie trudne zagadnienie, gdyż często przebiegają skąpoobjawowo, ale towarzyszy im wysoka chorobowość i śmiertelność. Autorzy niemieccy porównali strategię profilaktycznego i empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u chorych na AML leczonych w ośrodkach onkologicznych, w których prowadzono intensywne prace remontowo-budowlane (abstrakt 1729). W analizie regresji logistycznej wykazano, że ciężka neutropenia, zły stan ogólny (ECOG), stosowanie antybiotykoterapii i wtórna AML są najważniejszymi czynnikami ryzyka rozwoju IFI. Stosowanie posakonazolu w pierwotnej profilaktyce zmniejszało o 86,6% ryzyko możliwego/prawdopodobnego/udowodnionego IFI oraz zmniejszało koszty wykonywanych badań obrazowych w porównaniu do chorych otrzymujących przeciwgrzybicze leczenie empiryczne ($p = 0,001$). Nie zaobserwowano natomiast wpływu pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej na zmniejszenie śmiertelności chorych, czas hospitalizacji i koszty stosowanego leczenia przeciwinfekcyjnego w porównaniu z grupą chorych otrzymujących jedynie leczenie empiryczne. W kolejnej interesującej pracy grupa autorów francuskich wykazała (abstrakt 1244), że stosowanie worykonazolu w leczeniu I linii u chorych po allo-HSCT, u których rozwinęła się inwazyjna aspergiloza płuc (IA) istotnie poprawia przeżycie w ciągu pierwszych 12 tygodni od rozpoznania IA, gdyż zmniejsza ryzyko zgonu o 70% (HR = 0,31; 95% CI = 0,16–0,60). Nie wykazano natomiast, aby worykonazol przedłużał całkowity czas przeżycia chorych. Autorzy zaobserwowali ponadto, że rozpoznanie IA u chorych po allo-HSCT jest silnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia chorych powyżej 24 miesięcy. Z kolei w innej pracy dotyczącej problematyki zakażeń grzybiczych autorzy badali, czy palenie papierosów wpływa na ryzyko infekcji grzybiczych i śmiertelność u biorców allo-HSCT (abstrakt 2321). Na podstawie analizy retrospektywnej 237 biorców allo-HSCT i 145 chorych na AML wykazano, że prawdopodobieństwo 4-letniego całkowitego przeżycia dla niepalących chorych wynosiło 42,3%, a dla palących tylko 26,4% ($p = 0,004$). W analizie wielowariantyjnej stwierdzono, że ryzyko zgonu dla palących wynosiło 1,56 (95% CI = 1,1–2,22; $p = 0,013$), a częstość udowodnionych/prawdopodobnych IFI u palących chorych na AML w porównaniu do chorych niepalących była statystycznie większa (16,3% v. 2,9%; $p < 0,001$).

W trakcie 52. Konferencji ASH wiele doniesień zjazdowych poświęcono infekcjom wirusowym, a w szczególności zakażeniu wirusem grypy A/H1N1. Autorzy hiszpańscy przeprowadzili prospektywną analizę 29 chorych zarażonych wirusem H1N1 w okresie od września do grudnia 2009 roku (abstrakt 1740). Wykazano, że dodatkowe powikłania ze strony układu oddechowego, takie jak zapalenie płuc stwierdzone przy rozpoznaniu lub w trakcie grypy A/H1N1, współistniejące infekcje układu oddechowego, wymagające między innymi mechanicznej wentylacji płuc, są czynnikami ryzyka zgonu u chorych hematologicznych z grypą A/H1N1. W innej pracy autorzy ze Stanów Zjednoczonych (abstrakt 1731) wykazali, że wśród chorych hematologicznych grypa A/H1N1 rozwija się przeważnie u ludzi starszych, otyłych i będących w umiarkowanej lub ciężkiej immunosupresji. Zaobserwowano ponadto, że opóźnienie leczenia oseltamiwirem jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia płuc (7 dni v. 1 dzień; $p = 0,002$) i zgonu (9 dni v. 1 dzień; $p = 0,003$). Wykazano również, że opóźnienie leczenia oseltamiwirem powyżej 72 godzin od pierwszych objawów grypy wiązało się z mniejszym prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia chorych ($p = 0,05$).

Od momentu stwierdzenia pandemii wirusem grypy A/H1N1 rozpoczęła się kampania na rzecz profilaktycznego szczepienia. Nie ma jednak dokładnych wytycznych odnośnie do szczepień u osób w immunosupresji. Autorzy angielscy przedstawili wyniki pracy nad bezpieczeństwem i skutecznością szczepionki przeciwko wirusowi grypy A/H1N1 u chorych hematologicznych (abstrakt 677). W tym celu przeprowadzili prospektywne badanie oceniające odpowiedź humoralną i komórkową na monowalentną, inaktywowaną szczepionkę (*influenza A/California/2009(H1N1)v-like strain surface antigen*) u 97 dorosłych chorych z nowotworami układu krwiotwórczego i biorców allo-HSCT oraz 25 osób z grupy kontrolnej. Chorzy otrzymywali szczepienie $2 \times i.m.$ w odstępie 21 dni, natomiast osoby zdrowe były szczepione $1 \times i.m.$ Wykazano, że w 21. dniu od pierwszej dawki szczepionki ochronne miano przeciwciał większe lub równe 1:32 było obserwowane u 100% osób z grupy kontrolnej, u 39% chorych na B-komórkowe chłoniaki, 46% biorców allo-HSCT i 85% chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*). Efekt dawki przypominającej podanej w 21. dniu powodował wzrost ochronnego miana przeciwciał do 68% w grupie chorych na chłoniaki, 73% u biorców allo-HSCT i 95% chorych na CML. Należy podkreślić, że chorzy na B-komórkowe chłonia-

ki, którzy otrzymywali szczepionkę w ciągu 6 miesięcy od leczenia rytuksymabem, nie osiągnęli ochronnego miana przeciwciał przeciwko wirusowi grypy A/H1N1. W badaniach odpowiedzi komórkowej wykazano, że w dniu 49., czyli po 2 dawkach szczepionki, występuje istotne statystycznie zwiększenie liczby specyficznych wobec wirusa H1N1 limfocytów T u biorców allo-HSCT (10/25; $p = 0,008$) i chorych na chłoniaki (10/28; $p = 0,008$), ale nie stwierdzono takiego wzrostu liczby limfocytów T u chorych na CML oraz w grupie kontrolnej. Autorzy sformułowali wniosek, że szczepienie przeciwko wirusowi grypy A/H1N1 jest bezpieczne i skuteczne u większości chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, a stosowany schemat 2 dawek w odstępach 21-dniowych jest wystarczający, aby wyindukować ochronne miano przeciwciał przeciwko wirusowi H1N1. W innej pracy badacze francuscy sprawdzili bezpieczeństwo i skuteczność adiuwantowej, monowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi grypy A/H1N1 u 70 dorosłych biorców allo-HSCT (abstrakt 1269). Autorzy wykazali, że szczepienie w schemacie 2 dawek w odstępach 21-dniowych pozwala na uzyskanie odpowiedzi immunologicznej u prawie wszystkich biorców allo-HSCT, którzy nie otrzymują leczenia immunosupresyjnego i u których nie ma objawów GvHD, a tylko u połowy chorych z GvHD lub leczonych immunosupresyjnie.

Molekularne cele w terapii chorób nowotworowych
prof. nadzw. dr hab. n. med.
Przemysław Juszczyński

Program naukowy i edukacyjny 52. Konferencji ASH, odbywającej się w 10. rocznicę opublikowania pierwszego draftu genomu człowieka, został zdominowany przez zagadnienia dotyczące mechanizmów funkcjonowania genomu i obfitował w bardzo ciekawe referaty na temat translacji badań podstawowych do praktyki klinicznej. Doskonałym wprowadzeniem do tej tematyki było wystąpienie dr. Erica D. Greena, dyrektora *National Human Genome Research Institute*, zatytułowane *Genomics in 2010: Fulfilling the Promise of a Sequenced Human Genome*. Wystąpienie dotyczyło kierunków rozwoju genomiki w kolejnych latach, która według autora będzie zmierzać ku zrozumieniu nie tylko struktury genomu, ale także jego funkcji w warunkach fizjologicznych i patologicznych. W ciągu ostatniej dekady dokonał się znaczny postęp w zrozumieniu roli struktury chromatyny, warunkującej dostępność DNA dla aparatu transkrypcyjnego. Kluczową rolę w tym procesie odgrywiają modyfikacje epige-

netyczne: modyfikacje kowalencyjne białek histonowych, metylacja DNA oraz mechanizmy pozycjonowania nukleosomów. Mechanizmy te wpływają na ekspresję genów poprzez utrzymanie otwartej, permissywnej struktury chromatyny, dostępnej dla czynników transkrypcyjnych. W warunkach fizjologicznych modyfikacje epigenetyczne stanowią ważny mechanizm odpowiedzialny za utrzymanie wielopotencjalności komórek macierzystych poprzez regulację aktywności genów regulujących różnicowanie. W sesji zatytułowanej *Epigenetic Regulation in Lymphoid Malignancies*, Steve Baylin, Kapil Bhalla i Susan Bates przedstawili to zagadnienie w odniesieniu do chorób nowotworowych układu chłonnego. Komórki nowotworowe wykazują wiele podobieństw w zakresie aktywności samych kompleksów enzymatycznych odpowiedzialnych za modyfikacje epigenetyczne, jak i samych modyfikacji, do embrionalnych komórek macierzystych/progenitorowych. Zatem zaburzona regulacja epigenetyczna w komórkach nowotworowych może warunkować ich podobieństwo do komórek macierzystych (*stemness*) i zwiększać potencjał ich odnawialności. Komórki nowotworowe wykazują ponadto różnice w stosunku do prawidłowych zróżnicowanych komórek im odpowiadających w zakresie modyfikacji epigenetycznych, wyłączających ekspresję nowotworowych genów supresorowych oraz antygenów związanych z nowotworem. Deregulacja epigenetyczna tych genów sprzyja zatem proliferacji i oporności na apoptozę oraz zmniejsza immunogenność komórek nowotworowych.

Enzymy warunkujące określone modyfikacje epigenetyczne mogą być również przedmiotem aberracji strukturalnych zmieniających ich aktywność. W pracy pt. *Genome-Wide Analysis Reveals Frequent Inactivating Mutations of Acetyltransferase Genes In B-Cell Lymphoma* (abstrakt 474) wykazano, że mutacje w genach acetylotransferaz histonowych *CREBBP* i *EP300* są częstym zjawiskiem, obserwowanym u 36% chorych z DLBCL i 40% z FL. Mutacje te występowały w sposób wzajemnie się wykluczający i powodowały utratę funkcji kodowanych białek. Mutacje genu innego enzymu, *EZH2*, warunkującego katalityczną aktywność metylotransferazy lizyny K27 histonu H3, są najczęstszym dotychczas opisanym zaburzeniem w chłoniakach GC-DLBCL (*germinal center-like*), a nadekspresję tego białka stwierdza się w limfocytach germinalnych po kontakcie z antygenem. W abstrakcie 804 Morin i wsp. wykazali, że gen *EZH2* może być celem aberrantnej hipermutacji somatycznej, co podkreśla patogenetyczną rolę tego zaburzenia. W abstrakcie 707 wykazano natomiast, że czę-

sto opisywana mutacja dotycząca Tyr⁶⁴¹ katalitycznej domeny *SET* genu *EZH2* powoduje zwiększoną aktywność tego enzymu w stosunku do użytego substratu, jakim były ptasie nukleosomy. Translacyjne zastosowanie tych obserwacji przedstawiono w abstrakcie 2488, w którym zbadano aktywność 3-deazaneplanocyny, zmniejszającej aktywność *EZH2* poprzez inhibicję hydrolazy S-adenozylhomocysteininy. Deazaneplanocyna *in vitro* hamuje aktywność *EZH2* i trimetylację H3K27, przywraca ekspresję białek p21 i p27, sprzyjając zahamowaniu cyklu komórkowego w liniach komórkowych i pierwotnych komórkach MCL pobranych od chorych.

Ze złożonością procesów modyfikacji epigenetycznych i mechanizmów za nie odpowiedzialnych kontrastuje liczba dostępnych w klinice leków, które te zaburzone procesy mogą modulować. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła do chwili obecnej 4 leki „epigenetyczne”: inhibitory DNA metylotransferaz (DNMT, *DNA methyltransferase*) — azacytydynę i decytabinę oraz inhibitory deacetylaz histonowych (HDACi, *histone deacetylase inhibitors*) — worinostat i romidepsynę. Co więcej, o ile znane są enzymy hamowane przez te leki, o tyle precyzyjny mechanizm ich działania wciąż nie jest w pełni scharakteryzowany. Mimo ubożego arsenału „epigenetycznego”, leki te stosowane w ramach określonych wskazań mogą być skuteczne nawet w monoterapii. Doktor Susan Baylin w swoim wystąpieniu pt. *Epigenetic Modulation and Therapy of Lymphoid Malignancies* zwróciła szczególną uwagę na wyjątkową wrażliwość skórnych i obwodowych chłoniaków T-komórkowych na HDACi. Profesor Coiffier przedstawił wyniki badania II fazy nad zastosowaniem romidepsyny w chłoniakach obwodowych T-komórkowych (abstrakt 114). Zastosowanie tego leku u chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia wiązało się z uzyskaniem około 26% odpowiedzi (CR + CRu oraz PR), a u dalszych 28% chorych uzyskano stabilizację choroby.

Inny lek z grupy HDACi, panobinostat, stosowano u chorych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) (abstrakt 419). W tym dużym badaniu II fazy udział wzięło 129 chorych z cHL z nawrotem/progresją choroby po auto-HSCT, po niepowodzeniu 2–7 (mediana 4) poprzednich linii leczenia. Spośród badanych chorych 78% otrzymało co najmniej jedną linię leczenia po auto-HSCT. Panobinostat stosowano doustnie w monoterapii, 3 razy w tygodniu po 40 mg w cyklach 21-dniowych. Redukcję masy guza obserwowano u 99/129 chorych (77%). Odsetek odpowiedzi ogółem wynosił 27% (5 CR, 30 PR), a u dalszych

71 chorych obserwowano stabilizację choroby. Zważywszy na wyjątkowo źle rokującą grupę chorych w tym badaniu, przedstawione wyniki mogą budzić duże nadzieje w zakresie zastosowania tego leku na wcześniejszych etapach leczenia. Co więcej, ta grupa leków wykazuje duży potencjał do zastosowań w kombinacjach — zarówno empirycznych, jak i racjonalnych, opartych na przesłankach biologicznych i bioinformatycznych. Leki z grupy HDACi mogą uwrażliwiać komórki chłoniakowe na działanie inhibitorów mTOR (abstrakty 436, 3964), zatem ich skojarzenie może mieć charakter synergistyczny.

W wykładach edukacyjnych sesji *Lymphoma: Translating Basic Science into Therapy* dr Thomas Witzig z *Mayo Clinic* w wykładzie pt. *Signal Transduction Pathway Therapy in Lymphoma* przedstawił mechanizmy sygnałowe warunkujące wzrost i hamujące apoptozę komórek chłoniakowych, które mogą być obiektem interwencji terapeutycznej oraz przedstawił przegląd i/lub wstępne wyniki trwających lub właśnie zakończonych badań klinicznych, w których testowano celowane inhibitory tych szlaków. Obecnie przyjęta strategia badań nowych leków zakłada, że potencjalny lek powinien wykazywać przynajmniej 20% odpowiedzi u chorych z oporną/nawrotową chorobą, mieć akceptowalny profil toksyczności, posiadać biomarker selekcionujący pacjentów wrażliwych na lek oraz potencjalnie powinien nadawać się do zastosowania w kombinacjach z innymi lekami. Przedstawiony przegląd skupił się na lekach spełniających powyższe kryteria oraz mających największe szanse, by wejść do praktyki klinicznej i dotyczył inhibitorów kinaz tyrozynowych, treoninowo-serynowych i lipidowych: SYK (R406, fostamatinib), BTK (PCI-32765, Pharmacyclics), PI3K/AKT/mTOR (CAL-101, Calistoga; ewerolimus, Novartis; temsirolimus, Wyeth) oraz PKC β (enzastauryna). Wszystkie te kinazy są aktywowane między innymi przez aktywność receptora B-komórkowego, co wskazuje na istotną rolę tego układu sygnałowego w komórkach chłoniakowych. Doktor Witzig wymienił szereg trwających lub ostatnio zakończonych badań klinicznych, które dowodzą aktywności wymienionych inhibitorów. W badaniu I/II fazy u chorych z nawrotowymi/pierwotnie opornymi DLBCL, u których zastosowano wysoko specyficzny, ATP-kompetycyjny inhibitor SYK w monoterapii (R406, fostamatinib), obserwowano dobrą tolerancję tego leku i 10–55% odpowiedzi. Najwyższy odsetek odpowiedzi obserwowano u chorych z CLL (ORR = 55%). Inną proksymalną kinazą aktywowaną przez receptor BCR jest BTK. Dostępny inhibitor tej kinazy jest aktualnie w trakcie badań w ramach 6 zarejestrowanych prób klinicznych.

Wstępne wyniki, przedstawione zarówno przez Fowler i wsp. na 52. Konferencji ASH (abstrakt 964), jak i przez Advani i wsp. na ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), wskazują, że inhibitor ten jest dobrze tolerowany i indukuje ogółem 49% odpowiedzi u chorych z DLBCL, FL, MCL i CLL. Również w tym przypadku najwyższy odsetek odpowiedzi obserwowano u chorych z CLL (69%).

Kolejnym szlakiem sygnałowym aktywowanym przez BCR jest szlak kinazy PKC β 1. Nadekspresja tej kinazy jest negatywnym czynnikiem rokowniczym u chorych z DLBCL, co może sugerować jej istotne znaczenie patogenetyczne. Selektywny inhibitor PKC β 1 — enzastauryna była stosowana w monoterapii u chorych z nawrotowymi i opornymi na leczenie DLBCL w I/II fazie badań. U 12/55 (22%) chorych obserwowano brak progresji choroby przez czas 2 cykli terapii, u dalszych 8 chorych przez co najmniej 4 cykle, a u 4 chorych długotrwałą remisję (32–64 miesiące). Te obiecujące wyniki stały się podstawą do rozpoczęcia wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy oceniającego rolę enzastauryny w terapii podtrzymującej u chorych z DLBCL, którzy ukończyli leczenie R-CHOP. W badaniu PRELUDE (*A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin*) zakończono rekrutację chorych i aktualnie oczekujemy wyników tego wyjątkowo ciekawego badania.

Szlak kinaz PI3K/mTOR oraz ich celowane inhibitory CAL-101, ewerolimus i temsirolimus stanowiły trzeci główny temat wystąpienia Witziga. Analogi rapamycyny, ewerolimus i temsirolimus były testowane w badaniach klinicznych u chorych z DLBCL, FL, CLL, MCL i cHL. Temsirolimus stosowany w monoterapii indukował 28% odpowiedzi u chorych z DLBCL, 22% w MCL i 11% odpowiedzi w CLL. W innym badaniu ewerolimus był stosowany u chorych z nawrotowymi/pierwotnie opornymi chłoniakami agresywnymi (DLBCL, MCL, FL — *grade III*). W tym badaniu całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł od 30% (DLBCL i FL) do 38% (FL — *grade III*). Mimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi indukowanego przez rapalogi, trwały one stosunkowo krótko — około 6 miesięcy. Przyczyną tak krótko trwających odpowiedzi może być fakt, że leki te jedynie hamują cykl komórkowy i proliferację, ale nie indukują apoptozy, zatem po zakończeniu leczenia komórki wracają do cyklu. Molekularną podstawą tego zjawiska jest aktywacja alternatywnych/kompensacyjnych mechanizmów sygnałowych zależnych od kinazy AKT, do których dochodzi w wyniku stosowania rapalogów. Obserwacje te sugerują, że celowane inhibi-

tory mTOR mogą stanowić bardzo elastyczną platformę dla skojarzeń różnych grup leków celowanych i/lub leków celowanych z klasycznymi. Aktualnie trwają badania nad stosowaniem rapalogów w leczeniu podtrzymującym DLBCL (www.clinicaltrials.gov, NCT00790036) lub w kombinacjach z chemioterapią i przeciwciałami monoklonalnymi (NCT00869999). Ewerolimus jest również badany w skojarzeniach z innymi „nowymi” lekami, na przykład z inhibitorami deacetylaz histonowych. W trakcie ASH przedstawiono wstępne wyniki badania I/II fazy nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania połączenia ewerolimus + panobinostat u chorych z nawrotowymi/opornymi chłoniakami B-komórkowymi (abstrakt 3964). U 10 spośród 11 chorych, którzy dotychczas wzięli udział w badaniu, obserwowano redukcję masy guza od 31% do 63%.

Reasumując, program naukowy i edukacyjny 52. Konferencji ASH w 10. rocznicę zsekwencjonowania genomu w znacznym stopniu dotyczył przedstawienia osiągnięć medycyny translacyjnej, które wynikają z tego faktu i początków poznawania mechanizmów funkcjonowania genomu, zwłaszcza w zakresie regulacji transkrypcji i transdukcji sygnału. Jesteśmy dziś świadkami niezwyklej wprost skali identyfikacji celów terapeutycznych i celowanych inhibitorów, z których niektóre wchodzi już do III fazy badań. Z naukowego punktu widzenia jest to bez wątpienia czas wyjątkowo fascynujący i budzący ogromne nadzieje na to, że przyniesie skuteczniejsze leki i ich kombinacje dla chorych z nowotworami układów krwiotwórczego i chłonnego.

Niedokrwistość i transfuzjologia kliniczna **dr n. med. Joanna Góra-Tybor**

Liczne prezentacje dotyczące niedokrwistości były poświęcone anemii osób starszych, uważanej za rosnący problem XXI wieku. Niedokrwistość w populacji ludzi starszych, powyżej 65. roku życia, dotyczy aż 10% badanych. W grupie pacjentów po 80. roku życia odsetek ten wzrasta do ponad 20%. Około 30% niedokrwistości ludzi starszych to tak zwana AUE (*anemia of unknown etiology*) — niedokrwistość o nieustalonej etiologii. Najprawdopodobniej na rozwój AUE wpływa wiele czynników, między innymi zwiększone stężenie cytokin prozapalnych, w tym czynnika martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny (IL)-6, IL-1 β , MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) i białek ostrej fazy, wtórne do chorób współistniejących lub związane ze zmianami układu immunologicznego typowymi dla wieku. Uważa się, że TNF α /IL-1 β /MIF przede wszystkim wywierają działanie hamujące na tworzenie kolonii erytroidalnych

(BFU-E — *burst forming units-erythroid* i CFU-E — *colony forming units-erythroid*), natomiast IL-6/hepcydyna są przyczyną zaburzeń utylizacji żelaza (mechanizm podobny jak w niedokrwistości zapalnej). Ponadto AUE charakteryzuje się zmniejszonym stężeniem erytropoetyny (EPO) i zmniejszoną wrażliwością komórek prekursorowych na jej działanie. Stwierdzono również, że krwiotwórcze komórki pnia (HSC, *hematopoietic stem cells*) ludzi starszych tworzą mniej kolonii w hodowli w metylocelulozie, a HSC pacjentów z AUE dodatkowo mniej kolonii erytroidalnych. Klinicznie AUE objawia się jako umiarkowane nasiloną niedokrwistość hipoproliferacyjna, normocytarna, normochromiczna. Leczenie przyczynowe nie jest ustalone, ale szybki rozwój badań mających na celu wyjaśnienie etiopatogenezy AUE z pewnością przyczyni się do ustalenia skutecznej terapii.

Doniesienia związane z działem tematycznym „Nauka podstawowa i praktyka kliniczna w transfuzjologii” dotyczyły przede wszystkim powikłań poprzetoczeniowych (praktyka) i hodowli krwi *ex vivo* (nauka, a wkrótce być może również praktyka kliniczna). Wśród powikłań poprzetoczeniowych najczęściej badań dotyczyło potransfuzyjnej ostrej niewydolności płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*). Jest ona najczęstszą przyczyną śmiertelności związanej z przetoczeniem produktów krwiopochodnych. Wśród hospitalizowanych pacjentów częstość tego powikłania wynosi 0,6–8%, a śmiertelność sięga 10%. Kluczową rolę w etiopatogenezie TRALI odgrywają neutrofile znajdujące się w płucach (ok. 30% wszystkich neutrofilów ustrojowych). Uważa się, że aktywacja neutrofilów, prowadząca do ich destrukcyjnego działania na tkankę płucną, przebiega w 2 etapach (*‘two hits model’*). Etap pierwszy, tak zwany *priming*, odbywa się przede wszystkim pod wpływem czynników zależnych od pacjenta, takich jak przebyte zabiegi operacyjne, infekcje, masywne transfuzje, terapia granulocytarnymi czynnikami wzrostu. W etapie drugim uczestniczą tak zwane modyfikatory odpowiedzi biologicznej (BRM, *biologic response modifiers*) obecne w przetaczanym składniku krwi. Do znanych BRM należą przeciwciała anty-HLA klasy I i II, przeciwciała przeciwko neutrofilom (anty-HNA1, 2, 3) oraz substancje powstające podczas przechowywania produktów krwiopochodnych (lipidy, rozpuszczalny ligand dla CD40, mikrocząstki powstające z erytrocytów i płytek krwi). Autorzy doniesień podkreślają rolę preparatyki produktów krwiopochodnych (stosowanie filtrów, skrócenie okresu przechowywania, ocena ryzyka związanego ze stosowaniem promieniowania UVB) w profilaktyce TRALI.

Od wielu lat trwają próby uzyskania w hodowli *ex vivo* komórek erytroidalnych, które mogłyby być użyte w zastępstwie tradycyjnej transfuzji krwi. Na potrzebę hodowli krwi *ex vivo* wpływa wiele czynników. Czynniki ze strony dawców to przede wszystkim identyfikacja potencjalnych nowych czynników infekcyjnych, a także brak dawców w przypadku katastrof czy klęsk żywiołowych. Lista czynników ze strony biorców obejmuje: większe zapotrzebowanie na krew (ograniczenie stosowania EPO, zwiększająca się częstość przeszczepień i skomplikowanych zabiegów operacyjnych), zaspokojenie potrzeb transfuzyjnych pacjentów z alloimmunizacją, z rzadkimi grupami krwi, a także chorych CMV (*cytomegalovirus*) ujemnych. Czynnikiem stymulującym rozwój hodowli krwi *ex vivo* jest także potencjalna toksyczność przechowywanej krwi. W ostatnich latach opracowano metody pozwalające na hodowlę erytrocytów z krwi pępowinowej, krwi dawców oraz zarodkowych komórek pnia. Niestety, wprowadzenie transfuzji wyhodowanych krwinek do praktyki klinicznej napotyka jeszcze wiele trudności. Doniesienia zjazdowe poświęcone hodowli krwi *ex vivo* dotyczą właśnie niektórych z nich. Są to przede wszystkim: ustalenie modelu zwierzęcego do testowania funkcjonalnej sprawności komórek erytroidalnych, a także zwiększenie liczby produkowanych komórek, przy jednoczesnym zmniejszeniu objętości podłoża koniecznego do hodowli. Mimo ogromnego postępu w zakresie metodyki hodowli krwi *ex vivo*, wydaje się, że w najbliższych latach wprowadzenie do praktyki klinicznej przetoczeń preparatów komórek erytroidalnych uzyskanych z hodowli jest mało realne.

Choroby układu krwiotwórczego

Zespoły mielodysplastyczne i aplazje szpiku dr n. med. Krzysztof Mądry

Jednym z najważniejszych badań ostatnich lat u chorych na MDS jest badanie AZA 00,1 opublikowane w 2009 roku w czasopiśmie *Lancet*. Wykazano w nim, że azacytydina w porównaniu z najlepszym leczeniem konwencjonalnym wydłuża niemal 2-krotnie przeżycie u chorych wyższego ryzyka według IPSS (*International Prognostic System Score*). W kolejnych latach otrzymujemy dalsze, bardziej szczegółowe dane z powyższego badania. Wykazano, że uzyskanie hematologicznej odpowiedzi, a przede wszystkim uzyskanie niezależności od przetoczeń kkcż koreluje z wydłużeniem przeżycia. Odsetek pacjentów z 2-letnim przeżyciem, którzy stali się niezależni od przetoczeń kkcż wynosił 73–93%, a pacjentów w dalszym ciągu wymagających

przetaczania kkcż 12–18%. Co ciekawe, wyniki były niezależne od wyjściowego stopnia zależności od przetoczeń kkcż (abstrakt 1856). Wyniki leczenia chorych na białaczkę mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*), zwłaszcza typu 2, są bardzo niekorzystne, średnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi około 12 miesięcy. Stosowanie azacytydyny w tej grupie prowadzi do wydłużenia przeżycia do 24–25 miesięcy, a połowa chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie (abstrakty 4023 i 4017). Wobec niekorzystnych wyników leczenia wtórnych MDS/AML dość obiecująco prezentują się również wyniki leczenia azacytydyną w tej grupie chorych. W 3 przedstawionych badaniach odsetki odpowiedzi wynosiły 38–60% (abstrakty 2911, 1852 i 2931). Czas przeżycia u chorych na MDS po niepowodzeniu terapii lekami demetylującymi bądź w przypadku wznowy wynosi średnio 6 miesięcy, przy zastosowaniu w II linii tylko leczenia paliatywnego 3,3 miesiąca, chemioterapii — 7,6 miesiąca, nowych leków w badaniach klinicznych — 13,2 miesiąca, a allo-HSCT — 16,3 miesiąca (abstrakt 443). Trzeba jednak pamiętać, że wyjściowo rokowanie u chorych wyższego ryzyka według IPSS (nieleczonych) jest bardzo niekorzystne; przeżycie u chorych z IPSS *intermediate-2* wynosi 1,2 roku, a u chorych z IPSS *high-risk* tylko 0,4 roku od momentu rozpoznania. W pracach przedstawionych na ASH odsetek odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu nowych leków u chorych z opornością/wznową po lekach demetylujących wynosił: 24–35% dla sapacytabiny, 31% dla klofarabiny, 18% dla gimatekanu, 17% dla worinostatu (abstrakty 1857, 1869, 1883, 2944 i 4003). Na 52. Konferencji ASH dość dużo uwagi poświęcono czynnikom prognostycznym u chorych na MDS. Corrales-Yepez i wsp. wykazali, że stężenie albumin w surowicy jest niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych na MDS (abstrakt 4001). Rokowanie pacjentów niższego ryzyka IPSS z liczbą płytek poniżej 50 G/l jest porównywalne do pacjentów wyższego ryzyka IPSS, niezależnie od liczby płytek (abstrakt 4021). Pojawiły się pierwsze doniesienia o wtórnym MDS/AML u chorych na szpiczaka plazmocytozowego leczonych lenalidomidem (abstrakt 1877).

Scheinberg i wsp. potwierdzili skuteczność stosowania alemtuzumabu u chorych na ciężką anemię aplastyczną (SAA, *severe aplastic anemia*) opornych na króliczą surowicę antytymocytarną (ATG) z cyklosporyną. Wyniki leczenia alemtuzumabem są porównywalne z wynikami leczenia króliczą ATG — 36% odpowiedzi w tej grupie pacjentów (abstrakt 1167). Na podstawie metaanalizy obejmującej 619 pacjentów z SAA Gurion i wsp. wykazali, że stoso-

wanie krwiotwórczych czynników wzrostu u chorych leczonych ATG, cyklosporyną, steroidami nie poprawia wyników leczenia (abstrakt 1164).

Ostre białaczki

dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Wyniki analiz rejestrowych wskazują, że na przestrzeni 30 lat prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby w przypadku AML zwiększyło się z około 10% do około 20%. Wciąż więc szansa na wyleczenie pacjentów z AML jest stosunkowo niewielka. Z drugiej strony, mediana wieku w tej grupie chorych wynosi 71 lat, co ogranicza możliwości stosowania intensywnej terapii przeciwnowotworowej.

Większość doniesień na zjeździe ASH odnosiła się do chorych powyżej 60. roku życia. W tej grupie wiekowej punktem wyjścia do planowania prospektywnych badań klinicznych jest odpowiednia stratyfikacja chorych. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (Budziszewska i wsp.) przedstawiła propozycję nowej klasyfikacji, opartej na 4 parametrach: wieku, stanie klinicznym, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności krytycznych dla życia narządów. Pozwala ona na wyodrębnienie 3 podgrup chorych: 1) *fit*, u których możliwe jest zastosowanie intensywnej chemioterapii, podobnej jak u chorych młodszych, 2) *unfit*, u których można zastosować terapię indukującą zmierzającą do uzyskania CR, jednak o zmniejszonej intensywności oraz 3) *frail*, gdzie możliwe jest wyłącznie stosowanie terapii wspomagającej o charakterze paliatywnym. W przedstawionej analizie powyższe podgrupy różniły się pod względem mediany przeżycia, która jednak nawet u pacjentów *fit* nie przekraczała 10 miesięcy.

Na zjeździe ASH przedstawiono wyniki wielu badań klinicznych, których celem było wykazanie poprawy rokowania u starszych pacjentów z AML poprzez modyfikację protokołów indukcji i konsolidacji. W badaniu III fazy Lancet i wsp. porównywali standardowe leczenie indukujące (DNR + arabinozyd cytozyny [Ara-C], 3 + 7) z terapią opartą na zastosowaniu postaci liposomowej zawierającej DNR i Ara-C. Nie wykazano korzyści wynikającej z tej modyfikacji w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych CR. W doniesieniu Serve i wsp. do indukcji 3 + 7 dodano sorafenib, inhibitor wielu kinaz tyrozynowych zaangażowanych w patogenezę AML, nie obserwując istotnych różnic pod względem częstości CR i OS. Grupa niemiecka (Tassara i wsp.) porównywała indukcję 3 + 7 + ATRA (*all-trans retinoic acid*) z tym samym zestawem leków uzupełnionym o kwas walproinowy — inhibitor deacetylacji histonów. Protokół 4-lekowy cechował się większą toksycznością,

skutkującą większą śmiertelnością i mniejszym odsetkiem CR. Zastosowanie gemtuzumabu ozogamycyny, przeciwciała anti-CD33 sprzężonego z toksyną, w skojarzeniu z Ara-C nie zwiększyło skuteczności w porównaniu z DNR + Ara-C (Brunnberg i wsp.) u chorych *fit*. Z kolei u chorych *unfit* dodanie gemtuzumabu ozogamycyny do małych dawek Ara-C pozwoliło na uzyskanie większego odsetka CR, co jednak nie przekładało się na OS (Burnett i wsp.).

O ile wyniki badań randomizowanych nie dały podstaw do zmiany standardu postępowania u chorych na AML w starszym wieku, o tyle przedstawiono wiele zachęcających wyników badań II fazy. Zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z DNR + Ara-C pozwoliło na uzyskanie 67% CR. Wysoki odsetek CR (61%) wykazano też przy skojarzeniu małych dawek Ara-C z kłofarabiną. W konsolidacji stosowano naprzemiennie kłofarabinę i decytabinę, osiągając medianę przeżycia równą 18 miesięcy. W grupie chorych z delecją 5q, obarczonych szczególnie złym rokowaniem, stosowano DNR + Ara-C w skojarzeniu z lenalidomidem. Odsetek CR wyniósł 50%, a OS po 2 latach — 30%. Lenalidomid w monoterapii proponowano u chorych *frail*, u których nie ma możliwości zastosowania jakiegokolwiek formy chemioterapii. U 6% uzyskano CR, a mediana OS wyniosła 15 miesięcy. Wyniki powyższych analiz dają nadzieję, że wprowadzenie nowych leków może poprawić rokowanie u chorych na AML, co jednak wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych. Być może celowe jest stosowanie terapii ukierunkowanej na określone podtypy AML, przy założeniu, że aktywność poszczególnych leków jest różna w zależności od rodzaju stwierdzanych zmian cytogenetycznych.

W latach 1980–2004 u chorych na ALL nastąpiła istotna poprawa rokowania. Wyniki na początku XXI wieku wciąż jednak pozostawały niesatysfakcjonujące, z prawdopodobieństwem wyleczenia rzędu 30%. Prezentacje badań na konferencji ASH sugerują, że w ostatnich latach nastąpił istotny postęp, wynikający z bardziej indywidualnego podejścia terapeutycznego. U młodszych chorych podejmuje się próby intensyfikacji chemioterapii z uzależnieniem wskazań do transplantacji komórek krwiotwórczych od stanu MRD. W analizie 2 kolejnych protokołów grupy PALG wykazano poprawę 3-letniego prawdopodobieństwa OS z 32% do 56% (Giebel i wsp.). Grupa północnowłoska wprowadziła do konsolidacji eskalowane i zależne od podtypu ALL dawki metotreksatu. Całkowite przeżycie po 1,5 roku wyniosło 79%, a przeżycie wolne od białaczki 66% (Bassan i wsp.). Z kolei w badaniu niemieckim znacząco zwiększono dawki asparaginazy, uzyskując 67% OS po 3 latach (Goekbuget i wsp.).

Dalszej poprawy wyników oczekuje się wraz z wprowadzeniem nowych leków, takich jak blinatumomab — bispecyficzne przeciwciała wiążące CD19 (antygen komórek ALL linii B) i jednocześnie CD3 (antygen limfocytów T). Angażuje ono efektorowe limfocyty T do niszczenia blastów białaczkowych. Blinatumomab zastosowano u 21 chorych z obecnością MRD po konsolidacji. Eradykację MRD uzyskano u 16/21 pacjentów. Z kolei doświadczenia PALG sugerują, że efektywność leczenia chorych na ALL z zajęciem OUN może zostać zwiększona przez wprowadzenie liposomowej postaci Ara-C w terapii dokanałowej.

Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia była uważana za szczególnie źle rokujący podtyp ALL. Terapia celowana z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej pozwoliła na poprawę wyników leczenia. Znalazło to potwierdzenie w analizie Fielding i wsp., w której wykazano zwiększenie prawdopodobieństwa OS u pacjentów leczonych w ramach badania UKLLXII/ECOG2993, obserwowane od momentu wprowadzenia do protokołu imatynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią.

Podsumowując, prezentacje na konferencji ASH w 2010 roku wskazują, że postęp w leczeniu ostrych białaczek wymaga indywidualizacji terapii z uwzględnieniem wieku, podtypu i szacowanego ryzyka nawrotu.

Przewlekła białaczka szpikowa prof. dr hab. n. med. Aleksander Skotnicki

Referatu nie nadesłano.

Nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL(-) dr n. med. Jacek Trelński

Najważniejsze doniesienia przedstawione na 52. Konferencji ASH dotyczące nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) BCR-ABL(-) odnosiły się do leczenia pierwotnej mielofibrozy (PMF, *primary myelofibrosis*), czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) oraz nadpłytkowości samoistnej (PT, *primary thrombocytemia*). Choroby te różnią się istotnie pod względem rokowania. Mediana czasu przeżycia pacjentów z PT i PV przekracza 15 lat i jest zbliżona do czasu przeżycia populacji ogólnej. Znacznie gorsze rokowanie (mediana czasu przeżycia około 6 lat) występuje u chorych na PMF. Dlatego potrzeba rozwoju nowych, bardziej skutecznych sposobów leczenia dotyczy w pierwszej kolejności chorych na PMF.

Kilka prezentowanych prac koncentrowało się na poszukiwaniach nowych czynników rokowniczych w PMF. Spośród nich należy wymienić pracę

przedstawioną przez Caramazza i wsp. (abstrakt 4122), w której wykazano, że występowanie niekorzystnego kariotypu [złożone zaburzenia kariotypu, jedna lub dwie anomalie spośród: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23] wiąże się z krótszą medianą czasu przeżycia chorych (2,0 v. 5,2 roku; $p < 0,0001$) i większym ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę (HR = 5,5; $p < 0,001$) w stosunku do chorych z korzystnym kariotypem [prawidłowy kariotyp, inne od ww. zaburzenia]. Z kolei Vaidaya i wsp. (abstrakt 3065) wykazali istotne znaczenie prognostyczne osoczowego stężenia IL-2R, IL-8, IL-15 i CXCL10. W analizie wielowariantowej zwiększone stężenie tych cytokin prozapalnych wiązało się ze znamienym skróceniem czasu przeżycia chorych na PMF. W przyszłości cytokiny te staną się być może nowym celem terapeutycznym.

W ostatnim czasie dokonał się istotny postęp w rozumieniu patogenezy MPN BCR-ABL(-). Wykrycie w 2005 roku mutacji *V617F* genu *JAK2* występującej u około 96% chorych na PV, 55% chorych na PT i 65% chorych na PMF stanowiło dowód klonalnego krwiotworzenia i stworzyło nadzieję na rozwój terapii celowanej wzorem CML. Wkrótce okazało się, że patogeneza molekularna MPN BCR-ABL(-) jest bardziej złożona niż w przypadku CML, a mutacja *V617F* genu *JAK2* nie reprezentuje prawdopodobnie pierwotnego defektu molekularnego. Jednak duża częstość występowania tej mutacji, a także obserwowana hiperaktywacja drogi sygnałowej JAK-STAT stanowiły racjonalny powód do podjęcia badań nad rozwojem i oceną skuteczności inhibitorów JAK2.

Wiele doniesień z 52. Konferencji ASH dotyczyło zastosowania inhibitorów JAK2 w terapii PMF, a także innych MPN BCR-ABL(-). Verstovsek i wsp. przedstawili wyniki badania II fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność INCB018424 (inhibitora JAK-1/2) w leczeniu chorych na PV i PT, opornych lub źle tolerujących hydroksymocznik (abstrakt 313). Mediana czasu leczenia wynosiła 15 miesięcy. U 97% chorych na PV uzyskano spadek hematokrytu poniżej 45% przy braku krwiopustów, a u 49% chorych na PT normalizację liczby płytek krwi. Ponadto w obu grupach obserwowano znaczące zmniejszenie wielkości śledziony oraz poprawę w zakresie objawów ogólnych. Działania niepożądane były powodem przerwania leczenia u 3 chorych na PV i 4 na PT, przy czym u żadnego z pacjentów nie obserwowano toksyczności 4. stopnia. Z innych prezentowanych badań dotyczących inhibitorów JAK2 należy wyróżnić pracę Pardanani i wsp. (abstrakt 460), w której u 36 chorych na PMF z grupy wysokiego ryzyka oceniano skuteczność i toksyczność CYT387 (inhibitora

JAK-1/2). Mediana czasu leczenia wynosiła 15 tygodni, a u 63% chorych z wyjściową hemoglobina poniżej 10 g/dl stwierdzono znaczącą poprawę w zakresie niedokrwistości, w tym u 41% całkowicie niezależnie od przetoczeń kkc. Ponadto obserwowano typowe dla inhibitorów JAK2 zmniejszenie wielkości śledziony (97%) oraz poprawę/ustąpienie objawów ogólnych. Lek ten charakteryzował się korzystnym profilem bezpieczeństwa pozahematologicznego, jednak u 8 chorych (22%) stwierdzono małopłytkowość (3. lub 4. stopnia). Należy podkreślić, że CYT387 jest pierwszym z dotychczas badanych inhibitorów JAK2, którego zastosowanie spowodowało znaczący wzrost stężenia hemoglobiny u chorych na PMF.

Z innych doniesień dotyczących leczenia PMF na uwagę zasługuje cykl prezentacji poświęconych lekom immunomodulującym. Begna i wsp. (abstrakt 4109) przedstawili wyniki leczenia pomalidomidem 58 chorych na PMF, spośród których 76% wymagało przetaczania kkc. Lek ten stosowano w dawce 0,5 mg/dobę. Poprawę w zakresie niedokrwistości stwierdzono u 10 chorych (17%), w tym u 9 niezależnie od przetoczeń. Odpowiedź występowała wyłącznie u chorych *JAK2V617F* dodatnich, częściej u pacjentów bez znaczącej splenomegalii, a czynnikiem prognostycznym dobrej reakcji na leczenie było występowanie bazofilii po miesiącu stosowania pomalidomidu. Dodatkowo u 58% chorych z wyjściową liczbą płytek krwi poniżej $100 \times 10^9/l$ obserwowano ponad 50-procentowy wzrost liczby płytek krwi. W innej pracy (abstrakt 4094) porównano skuteczność i toksyczność 3 schematów z zastosowaniem talidomidu (TAL) w leczeniu chorych na MF: 1) TAL + prednizon, 2) TAL + prednizon + doustny cyklofosfamid, 3) TAL + prednizon + ETAN (inhibitor $TNF\alpha$). Talidomid był stosowany w dawce 50 mg/dobę, a mediana czasu obserwacji wynosiła 36 miesięcy. Najlepsze wyniki leczenia (poprawa stężenia hemoglobiny i/lub liczby płytek — 23%, zmniejszenie splenomegalii — 14%) uzyskano w grupie chorych leczonych według schematu TAL + prednizon, przy czym u części chorych obserwowano stabilizację choroby nawet po zakończeniu leczenia.

Z innych prezentowanych badań dotyczących leczenia MPN BCR-ABL(-) należy wyróżnić doniesienia dotyczące terapii pegylovanym interferonem α -2A (PEG-INF- α -2A). Quintas-Cardama i wsp. przedstawili wyniki leczenia 44 chorych na PV oraz 40 chorych na PT z grupy wysokiego ryzyka zakrzepowego (abstrakt 461). Najczęściej PEG-INF- α -2A stosowano w II linii leczenia, w początkowej dawce 90 μ g/tydzień przez 8–62 miesięcy (mediana

40 miesięcy). Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 62 chorych (75%), a u kolejnych 4 (5%) obserwowano odpowiedź częściową. Powikłania prowadzące do zakończenia terapii wystąpiły u 13 chorych (15%). Najczęściej były to przewlekłe zmęczenie (n = 5) i depresja (n = 3). Należy podkreślić wysoki odsetek odpowiedzi molekularnych. U 54% spośród chorych *JAK2V617F* dodatnich stwierdzono ponad 20-procentową redukcję klonu nowotworowego (*allele mutational burden*), przy czym u 19% wystąpiła całkowita remisja molekularna, a u 28% uzyskano ponad 50-procentową redukcję klonu nowotworowego (częściowa remisja molekularna). Z kolei Ianotto i wsp. (abstrakt 4103) opisali 39 chorych z PMF leczonych PEG-INF- α -2A przez okres 3–42 miesięcy (mediana 18 miesięcy). Całkowitą normalizację stężenia hemoglobiny, leukocytozy oraz liczby płytek krwi uzyskano odpowiednio u 57%, 59% i 52% chorych. Dodatkowo u 56% chorych stwierdzono znaczne zmniejszenie wielkości śledziony (u 25% całkowita normalizacja), a u 57% ustąpienie objawów ogólnych. Należy podkreślić, że nowa forma interferonu- α , a także zastosowanie mniejszych dawek powodują lepszą niż w przypadku formy niepegylowanej tolerancję leczenia. Doniesienia wskazujące na korzystny profil bezpieczeństwa i wysoką skuteczność PEG-INF- α -2A w leczeniu chorych na MPN BCR-ABL(-) muszą być jednak potwierdzone na większych grupach chorych i w dłuższej perspektywie czasu. Wyniki rozpoczętego niedawno międzynarodowego randomizowanego badania III fazy, porównującego skuteczność i toksyczność PEG-INF- α -2A z hydroksymocznikiem w I linii leczenia u chorych na PT i PV mogą w przyszłości przyczynić się do zmiany standardów postępowania.

Zaburzenia hemostazy

Trombofilia i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

Rzadko występujące trombofilie a ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Heterozygotyczna mutacja Leiden genu czynnika V występuje w Polsce u około 5%, a heterozygotyczna mutacja G20210A genu protrombiny u około 2% całkowitej populacji. Postacie homozygotyczne obu mutacji wykrywa się znacznie rzadziej, odpowiednio u 0,02% i 0,014%, a podwójne heterozygoty u 0,1% populacji. Te rzadko występujące trombofilie cechują się 18–20-krotnie zwiększonym

ryzykiem pierwszego zachorowania na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*). Wyniki badania obejmującego największą z dotychczas zgromadzonych grup pacjentów z rzadko występującymi trombofiliami wykazały natomiast, że u nosicieli homozygotycznej postaci mutacji Leiden czynnika V/homozygotycznej mutacji G20210A genu protrombiny, a także podwójnych heterozygot tych mutacji ryzyko nawrotu VTE nie jest zwiększone. Wniosek ten może ułatwiać podejmowanie decyzji dotyczących czasu trwania wtórnej profilaktyki po przebyciu ostrego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

Czas trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest uznawana za chorobę przewlekłą, gdyż ryzyko nawrotu wynosi 12,9% po pierwszym roku, 22,8% po 5 latach, a 30,4% po 10 latach. Dlatego też, zgodnie z aktualnymi zaleceniami, po pierwszym epizodzie samoistnej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej powinno się stosować profilaktykę wtórną na stałe, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest małe, a monitorowanie leczenia doustnym antykoagulantem nie sprawia trudności (zalecenie klasy 1A). Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu profilaktyki należy podejmować po 3 miesiącach, gdyż przedłużenie profilaktyki do 6 lub 12 miesięcy nie zmniejsza ryzyka nawrotu po zakończeniu antykoagulacji. Decyzja ta powinna uwzględniać bilans powikłań zakrzepowo-zatorowych (8% na rok, w tym 0,3–1,0% zakończonych zgonem) i powikłań krwotocznych (2–6% na rok, w tym 0,2–0,6% śmiertelnych). Czynnikiem zwiększającym istotnie ryzyko zakrzepowe są: choroba nowotworowa, zespół antyfosfolipidowy, niedobór naturalnych antykoagulantów (antyprotrombiny, białka C, białka S), VTE w rodzinie. Ostatnio wykazano, że do nawrotów dochodzi znacznie częściej u pacjentów, u których stężenie dimeru-D badane miesiąc po zakończeniu stosowania doustnego antykoagulantu jest podwyższone. Pewne znaczenie rokownicze może mieć także obecność rezydualnej skrzepliny w żyłach głębokich. Zagrożenie powikłaniami krwotocznymi zwiększa się u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, z krwawieniami w wywiadzie, z nadciśnieniem, niedokrwistością i stężeniem kreatyniny powyżej 1,2 mg/dl. Przy podejmowaniu decyzji w sprawie czasu trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej należy oprócz tego wziąć pod uwagę preferencje pacjenta, a także jego styl życia i charakter pracy.

Powikłania zakrzepowe w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego

Zespół ekspertów opracował model oceny ryzyka zakrzepicy żyłnej u chorych na szpiczaka plazmocytoowego leczonych talidomidem albo lenalidomidem. Model ten uwzględnia rodzaj terapii, a także indywidualne czynniki ryzyka VTE. Profilaktyka heparyną drobnocząsteczkową lub warfaryną (INR 2,0–3,0) jest wskazana przy kojarzeniu inhibitorów angiogenezy z wysokodawkowanym deksametazonem lub doksorubicyną, a także w przypadkach polichemioterapii. Do czynników zwiększających indywidualne zagrożenie zakrzepowe należą: otyłość, przebyta VTE, centralny cewnik, stymulator, niewydolność serca, cukrzyca, ostre zakażenia, unieruchomienie, niewydolność nerek, zabiegi operacyjne, znieczulenie, urazy, trombofilia, leczenie EPO i nadlepkłość. Jeżeli u pacjenta występuje 0–1 czynnik ryzyka, eksperci polecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81–325 mg, a w pozostałych przypadkach heparynę drobnocząsteczkową albo warfarynę.

Nowe leki przeciwkrzepliwe

Do nowych leków przeciwkrzepliwych, najbardziej zaawansowanych w badaniach klinicznych należą bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban) oraz bezpośredni inhibitor trombiny (dabigatran). Z badania *EINSTEIN-Extension* wynika, że rywaroksaban w stałej dawce 20 mg/dobę stosowany doustnie bez kontroli laboratoryjnej przez średnio 190 dni zmniejszył o 82% w porównaniu z placebo ryzyko nawrotu VTE u chorych, którzy zakończyli 6- lub 12-miesięczne leczenie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego. Ryzyko klinicznie istotnych powikłań krwotocznych wyniosło 0,7%. Rywaroksaban wykazał też skuteczność porównywalną z warfaryną w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości obwodowej u chorych z migotaniem przedsionków. W grupie stosującej ten lek było przy tym mniej powikłań krwotocznych — śmiertelnych krwawień i krwawień wewnętrzczaskowych (badanie *ROCKET AF*).

Inny bezpośredni inhibitor czynnika Xa — apiksaban okazał się lekiem bardziej skutecznym w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w porównaniu z enoksaparyną w dużych operacjach ortopedycznych. Liczba powikłań krwotocznych była podobna (*ADVANCE 2 i 3*).

Stosowanie bezpośredniego inhibitora trombiny — dabigatranu w dawce 150 mg/dobę powodowało zmniejszenie częstości powikłań zatorowych w porównaniu z warfaryną, z podobnym odsetkiem powikłań krwotocznych (*RE-LY*). Lek ten w dawce

75 mg 2 × dziennie został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2010 roku do stosowania w profilaktyce przeciwzakrzepowej w udarze mózgu.

Inhibitory czynnika Xa i inhibitory trombiny będą wkrótce stanowić alternatywę dla doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K, szczególnie w przewlekłym leczeniu przeciwzakrzepowym. Będą one najbardziej przydatne u chorych z opornością na warfarynę i u pacjentów, u których monitorowanie leczenia doustnymi antykoagulantami sprawia trudności.

Małopłytkowe skazy krwotoczne

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Małopłytkowości należały do wiodących tematów z zakresu zaburzeń hemostazy prezentowanych na 52. Konferencji ASH. Najliczniejszą grupę stanowiły doniesienia dotyczące pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *immune thrombocytopenia*). Na uwagę zasługuje cykl prac poświęcony leczeniu ITP za pomocą agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R). Przedstawiono aktualne wyniki otwartego jednoramiennego badania *EXTENSION*, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu w długotrwałym leczeniu ITP (abstrakt 3687). Do badania włączono 292 dorosłych pacjentów leczonych romiplostymem wstrzykiwanym podskórnie co 7 dni przez okres 1–277 tygodni (mediana 78 tygodni). Mediana średniej tygodniowej dawki leku wynosiła 4 µg/kg, przy czym najczęściej stosowaną dawką romiplostymu było 2 µg/kg. Prawie wszyscy pacjenci (94,5%) odpowiedzieli wzrostem liczby płytek do wartości $50 \times 10^9/l$ lub wyższej, a w ponad 50% przypadków liczba płytek większa lub równa $50 \times 10^9/l$ utrzymywała się w czasie przekraczającym 90% kontrolnych wizyt. Leczenie romiplostymem pozwoliło na redukcję lub odstawienie leczenia towarzyszącego u 81% chorych. Działania niepożądane występowały u 98% chorych, ale w większości przypadków były łagodne i ich częstość nie wzrastała w czasie leczenia. Najczęściej raportowano bóle głowy, uczucie zmęczenia i zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Retikulinowe włóknienie szpiku stwierdzono w 11 przypadkach, ale nie miało ono znaczenia klinicznego. U 2 chorych wystąpiły przeciwciała neutralizujące działanie romiplostymu, które nie reagowały krzyżowo z endogenną trombopoetyną.

Przedstawiono również aktualne wyniki badania *EXTEND* (abstrakt 67). Analizie poddano 299 chorych leczonych eltrombopagiem przez 1–181 tygodni (mediana 100 tygodni). Średnia dobowo dawka leku wynosiła 51,5 mg/kg. Odpowiedź na leczenie (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$) uzyskano u 88%

pacjentów, w tym u 85% po splenektomii i u 89% z zachowaną śledzioną. Działania niepożądane wystąpiły u 88%, były zwykle łagodne, a do najczęstszych należały: bóle głowy, zapalenie jamy nosowagardłowej i infekcje górnych dróg oddechowych. Powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 5% badanych, ale nie stwierdzono ich związku ze zwiększoną liczbą płytek. Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych obserwowano u 10% pacjentów, ale we wszystkich przypadkach zmiany te były odwracalne i ustępowały w trakcie dalszego leczenia. U 159 pacjentów wykonano badanie histopatologiczne szpiku, jednak w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnego klinicznie włóknienia.

Należy zwrócić uwagę, że do prób klinicznych włączono kolejnego agonistę TPO-R do stosowania doustnego. Skuteczność i bezpieczeństwo E5501 oceniano w trwającym 6 miesięcy jednoramiennym badaniu (abstrakt 3695). Zakwalifikowano do niego 53 pacjentów opornych na co najmniej 1 linię leczenia, którzy ukończyli badanie randomizowane II fazy z E5501. Kryterium odpowiedzi na leczenie spełniło 76% badanych, a u 53% uzyskano odpowiedź długotrwałą.

Po raz pierwszy przedstawiono wyniki randomizowanego badania porównującego skuteczność prednizonu z dużymi dawkami deksametazonu (40 mg przez 4 dni) stosowanymi jako leki pierwszego wyboru u chorych z ITP (abstrakt 3687). Według nowych zaleceń prednizon pozostaje preferowanym lekiem pierwszego rzutu, chociaż w 2 dużych badaniach stwierdzono większy odsetek trwałych odpowiedzi po deksametazonie. Wyniki badania randomizowanego nie potwierdziły większej skuteczności deksametazonu niż prednizonu w I linii leczenia chorych na ITP. Na leczenie odpowiedziało 68% i 81% chorych leczonych odpowiednio deksametazonem i prednizonem. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 6 miesiącach u 33% pacjentów z grupy deksametazonu i u 45% chorych leczonych prednizonem. Wysoki odsetek długotrwałych odpowiedzi po prednizonie można tłumaczyć stosowaniem wyjściowej dawki leku (1 mg/kg) przez 4 do nawet 8 tygodni, którą następnie bardzo powoli zmniejszano. Z kolei pacjenci leczeni deksametazonem otrzymali tylko 1 lub 2 cykle, co mogło być powodem mniej korzystnych wyników w porównaniu z wcześniejszymi badaniami. Przedstawiono również interesującą analizę odległych wyników leczenia ITP rytuksymabem (abstrakt 72). Wykazano, że 5-letni okres wolny od nawrotu choroby po standardowej dawce rytuksymabu ($375 \text{ mg/m}^2 \times 4$) dotyczył tylko 21% dorosłych i 30% dzieci.

Mimo znacznych postępów w badaniach nad patogenezą ITP, nie została ona do końca wyjaśnio-

na. Nie wiadomo, dlaczego u niektórych chorych z bardzo niską liczbą płytek nie występują objawy skazy krwotocznej, a z drugiej strony — dlaczego u chorych na ITP powikłania zakrzepowo-zatorowe występują częściej niż w ogólnej populacji. Zjawisko to mogą częściowo tłumaczyć wyniki pracy Fontana i wsp. (abstrakt 2092). Stwierdzili oni zwiększenie stężenia mikrocząstek w osoczu chorych na ITP i związanej z nimi aktywności prokoagulacyjnej.

Kilka prac było poświęconych zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *trombotic thrombocytopenic purpura*). Na uwagę zasługuje praca przedstawiająca wyniki leczenia TTP za pomocą ARC1779, hamującego interakcję czynnika von Willebranda z glikoproteiną Ib płytek (abstrakt 726). W randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo oceniano wpływ ARC1779 na czas do odpowiedzi na wymianę osocza oraz na stężenie biomarkerów uszkodzenia narządów — troponiny I i S100B. W grupie leczonej ARC1779 mediana czasu do normalizacji liczby płytek wynosiła 6 dni u 6/7 chorych, podczas gdy u 2/2 chorych otrzymujących placebo nie uzyskano remisji w ciągu 2 tygodni leczenia wymianą osocza. Jednocześnie w grupie leczonej ARC1779 obserwowano szybszą normalizację markerów uszkodzenia narządów. Przedstawiono również wyniki badania II fazy dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w połączeniu z wymianą osocza i kortykosteroidami u 40 pacjentów z ostrym TTP (abstrakt 3699). Rytuksymab stosowano w standardowej dawce 375 mg/m^2 tygodnie przez 4 tygodnie. Wyniki porównywano z grupą historyczną leczoną wymianą osocza i lekami immunosupresyjnymi, ale bez rytuksymabu. Dołączenie rytuksymabu do leczenia TTP wiązało się z redukcją dni hospitalizacji (16,5 *v.* 20) i z mniejszą częstością nawrotu (10% *v.* 48%), natomiast nie miało wpływu na liczbę wymian osocza potrzebnych do uzyskania remisji. Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane i nie obserwowano istotnych klinicznie infekcji.

Kilka prac było poświęconych immunologicznej małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). Interesujące doniesienie dotyczyło „szybkiego” testu do wykrywania przeciwciał zależnych od heparyny (abstrakt 1442). Opiera się on na generacji mikrocząstek płytkowych we krwi pełnej od zdrowego dawcy zawierającej różne stężenia heparyny po jej inkubacji z osoczem ubogopłytkowym pacjenta. Mikrocząstki o właściwościach prokoagulacyjnych są następnie ilościowo oceniane za pomocą cytometrii przepływowowej. W porównaniu z testem uwalniania ^{14}C -serotoni-

ny metoda charakteryzuje się podobną czułością (78%) i większą swoistością (98%). Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące czynników ryzyka HIT u pacjentów hospitalizowanych otrzymujących heparynę niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową (abstrakt 3689). Największe ryzyko wystąpienia HIT dotyczyło pacjentów poddanych hemodializie, z chorobami autoimmunologicznymi, otrzymujących heparynę powyżej 5 dni i leczonych pełną dawką niefrakcjonowanej heparyny.

Osoczowe skazy krwotoczne **prof. nadzw. dr hab. n. med. Jerzy Windyga** **Profilaktyka w hemofilii powikłanej inhibitorem**

Inhibitor czynnika VIII (FVIII) jest najgroźniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii A, znacznie utrudniającym leczenie krwawień. W kilku badaniach wykazano, że pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem o wysokim mianie mają bardziej zaawansowaną artropatię hemofilową w porównaniu do swych rówieśników z hemofilią bez inhibitora. Badanie Pro-FEIBA jest pierwszym prospektywnym, randomizowanym badaniem typu *cross-over* oceniającym skuteczność aktywowanego koncentratu czynników zespołu protrombiny (aPCC) (FEIBA) w profilaktyce krwawień. Czas obserwacji w badaniu wynosił 15 miesięcy. Składało się ono z 3 faz: a) 6-miesięcznej profilaktyki (85 j./kg \pm 15%) 3 razy w tygodniu, ale nie w następujących po sobie dniach, b) 3-miesięcznego okresu *wash-out* oraz c) 6-miesięcznego okresu leczenia „na żądanie”. O rozpoczęciu badania od fazy profilaktyki lub od fazy leczenia „na żądanie” decydowała randomizacja. Badanie objęło 34 chorych na ciężką hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII o wysokim mianie, w wieku powyżej 2 lat, z czego 26 ukończyło badanie i zostało poddanych końcowej analizie. Liczba krwawień do stawów (średnio/6 miesięcy 4,2 *v.* 10,8) oraz liczba wszystkich krwawień (średnio/6 miesięcy 5,0 *v.* 13,1) były statystycznie istotnie mniejsze w okresie profilaktyki w porównaniu z okresem leczenia „na żądanie” ($p < 0,0001$). Kolejność randomizacji do profilaktyki i leczenia „na żądanie” nie miała wpływu na wyniki. Leczenie było dobrze tolerowane i zanotowano tylko jedno poważne działanie niepożądane związane z lekiem (odczyn uczuleniowy). W okresie obserwacji profilaktyka spowodowała zmniejszenie o 61% liczby krwawień do stawów i o 62% liczby wszystkich krwawień w porównaniu z okresem leczenia „na żądanie”.

Analog rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa)

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu II fazy z aktywną grupą kontrolną (ADEPT-1) oceniono bezpieczeństwo i skuteczność analogu rFVIIa (NN1731) podawanego w 1–3 dawkach (w odstępach 3 godz.) wahających się od 5 do 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *v.* rFVIIa podawanego 1–3-krotnie (w odstępach 3 godz.) w dawce 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ w leczeniu krwawień do stawów u pacjentów z hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem czynnika VIII/IX. Analog rFVIIa zawiera 3 punktowe mutacje w domenie proteazowej w pozycjach aminokwasów 158, 296 i 298, które wpływają stabilizująco na konformację aktywnej części. Badanie objęło 50 pacjentów, a analizie poddano 96 epizodów krwawień. NN1731 był dobrze tolerowany; nie zanotowano poważnych działań niepożądanych niezależnie od stosowanej dawki. U żadnego pacjenta nie wykryto alloprzeciwciał przeciwko badanemu leкови. Parametry farmakokinetyczne NN1731 u pacjentów z hemofilią i ostrym krwawieniem nie różniły się od parametrów farmakokinetycznych NN1731 opisanych uprzednio u zdrowych ochotników. Wstępna analiza statystyczna pozwoliła oszacować skuteczność NN1731 (w przedziale dawek 20–80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) w leczeniu krwawień do stawów na 98%.

Europejski rejestr nabytej hemofilii (EACH2)

W rejestrze znajduje się 501 pacjentów (w tym 266 kobiet) z nabytą hemofilią leczonych w 90 centrach 12 europejskich krajów. W chwili rozpoznania mediana wieku wynosiła 73,9 roku (13,8–104,5), mediana aktywności czynnika VIII — 2% (0–40), mediana miana inhibitora — 12,8 jB./ml (0,1–2800), zaś mediana stężenia hemoglobiny — 9,0 g/dl (3,0–15,7). Wystąpienie skazy krwotocznej było bezpośrednim powodem wykrycia nabytej hemofilii w 93,8% przypadków. Mediana liczby dni od pierwszych objawów skazy krwotocznej do ustalenia ostatecznego rozpoznania nabytej hemofilii wyniosła 1, choć w wybranych przypadkach opóźnienie w postawieniu prawidłowej diagnozy sięgało 12 dni. W 52% nabyta hemofilia miała charakter idiopatyczny, zaś w pozostałych przypadkach współistniały inne choroby, na przykład z autoimmunizacji, nowotwory złośliwe, zakażenia czy gammapatia monoklonalna. W rejestrze znalazły się 42 kobiety, u których nabyta hemofilia rozwinęła się w okresie porodu. Ponad 70% krwawień będących pierwszym

objawem nabytej hemofilii uznano za ciężkie, to znaczy zagrażały utratą życia lub kończyny, dotyczyły OUN, doprowadziły do anemizacji ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8 g/dl lub spowodowały spadek hemoglobiny o ponad 2 g/dl, lub wymagały transfuzji kkcw w liczbie powyżej 2 na dobę. Ponad 70% krwawień nie było związanych z urazem (samoistne). Najczęściej występowały rozległe podskórne wynaczynienia krwi (53% pacjentów), krwawienia zaotrzewnowe i krwiaki śródmięśniowe (łącznie u ok. 50% pacjentów). Częste były też krwotoki śluzówkowe (> 30%). Najczęściej w leczeniu krwawień wykorzystywano rFVIIa (ponad 50% przypadków), następnie aPCC (> 19% krwawień) i koncentraty czynnika VIII (18% przypadków). Nierzadko sięgano po antyfibrynolityki (18% krwawień), stosunkowo rzadko zaś korzystano z desmopresyny (6% krwawień). W blisko 77% przypadków krwawienia udało się zahamować leczeniem I linii. Czas leczenia przeciwkrwotocznego wahał się od 2 do 10 dni. Skuteczność rFVIIa i aPCC była podobna i wysoka (> 90%). Przeciętą pojedynczą dawką rFVIIa i aPCC wyniosła odpowiednio 90 µg/kg i 67 j./kg. Skuteczność koncentratów FVIII i desmopresyny oscylowała w granicach 70%. Nie zanotowano wielu działań niepożądanych leków hemostatycznych; co szczególnie istotne, nie było zbyt wielu powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów otrzymujących leki omijające inhibitor, czyli rFVIIa i aPCC. W leczeniu eliminującym inhibitor najczęściej stosowano kortykosteroidy i cyklofosfamid. Połączenie obu leków pozwoliło uzyskać remisję w 77% przypadków, podczas gdy monoterapia kortykosteroidem była skuteczna w 58% przypadków. Ponad 60-procentową skuteczność wykazał rytuksymab skojarzony z innym lekiem lub innymi lekami immunosupresyjnymi. Nawroty po skutecznym leczeniu immunosupresyjnym I linii z użyciem rytuksymabu wystąpiły u 4% pacjentów. Wśród pacjentów, u których remisję uzyskano po zastosowaniu kortykosteroidu w I linii leczenia, 14% doznało nawrotu. Śmiertelność wyniosła 19,2%, z czego 47,5% zgonów było ściśle związanych z chorobą podstawową, 19,7% wynikało z powikłań immunosupresji, 16,4% było spowodowanych krwawieniami i taki sam odsetek (16,4) był związany z innymi przyczynami. Pięcioletnie przeżycie osiągnęło 71,5% pacjentów, którzy wyeliminowali inhibitor i tylko 37,6% chorych z przetrwałym inhibitorem czynnika VIII.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH '2010 prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann

Wybranie najważniejszych doniesień spośród zaakceptowanych przez Komitet Naukowy 52. Kon-

ferencji ASH 4372 abstraktów jest zadaniem szalenie trudnym lub wręcz niemożliwym. Dlatego też, tak jak w ubiegłym roku, prof. Andrzej Hellmann wyróżnił 6 doniesień prezentowanych w ostatnim dniu Zjazdu, to jest 7 grudnia 2010 roku, podczas sesji *Late Breaking Abstract Session*. Są to doniesienia bardzo istotne i bardzo aktualne. Jeden z wybitnych hematologów amerykańskich określił je jako *the latest and the greatest*. Obejmują one spektrum najważniejszych działów hematologii, a co istotne, nie są umieszczone w materiałach zjazdowych.

Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study

Doktor Wendy Zondag z Uniwersytetu w Leiden przedstawił wyniki badania prowadzonego w 12 szpitalach w Holandii w latach 2008–2010. Celem badania było określenie kryteriów identyfikacji chorych z ostrą zatorowością płucną, którzy mogliby być poddani leczeniu ambulatoryjnemu (tzn. pobyt w szpitalu miałby nie przekraczać 24 godzin i służyłby szybkiej diagnostyce). Natomiast stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej prowadzone byłoby w warunkach domowych. Z leczenia domowego wykluczała: niestabilność hemodynamiczna, możliwość wykonania embolektomii lub leczenia trombolitycznego, powikłania krwotoczne, konieczność tlenoterapii, wystąpienie zakrzepicy mimo leczenia antykoagulacyjnego, wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) poniżej 30 ml/min, ciąża, HIT i niewydolność wątroby. Po wykluczeniu wymienionych sytuacji klinicznych autorzy doniesienia oceniają, że leczenie ambulatoryjne jest bezpieczne, a odsetek obserwowanych powikłań wynosił niespełna 4,3%.

5q(-) myelodysplastic syndrome, in one of 23 children lacking a known ribosomal gene mutation, masquerading as Diamond Blackfan anemia (DBA) and responding to lenalidomide

Doktor Adrianna Vlachos i wsp. z Uniwersytetu w Nowym Yorku za pomocą metody SNP (*single nucleotide polymorphisms*) badała mutację genu *RPS14* u 23 chorych z rejestru DBA, u których nie stwierdzono mutacji w obrębie 11 opisanych genów białek rybosomalnych (stanowiło to 40% chorych rejestru DBA). U 1 z 23 chorych stwierdzono mutację genu *RPS14*, która jest molekularnym wykładnikiem delecji stwierdzanej w zespole 5q(-). Chory ten, który przez 19 lat był zależny od transfuzji kkcw, odpowiedział na leczenie lenalidomidem (wzrost hemoglobiny z 8,4 g/% do 11,1 g/%). Być może wykrywanie mutacji genu *RPS14* za pomocą metody SNP powinno być szerzej stosowane u cho-

rych z MDS, u których nie udało się wykryć zespołu 5q(-) cytogenetyką klasyczną.

GATA-2 is a new predisposition gene for familial myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML)

Doktor Hamish Scott i wsp. z Adelajdy (Australia) opisali 4 rodziny, u których stwierdzono mutację genu *GATA-2*. Predysponuje ona do rodzinnego występowania białaczek, najczęściej w wieku młodzieńczym, zwykle przed 40. rokiem życia. Tak więc opisana mutacja jest trzecią — obok wcześniej opisanych mutacji genu *RUNX1* i genu *CEBPA* — mutacją świadczącą o zwiększonym ryzyku zachorowania. Należałoby się zastanowić, czy badanie tych mutacji nie powinno być składową *skriningu* przy ostatecznej kwalifikacji dawców przeszczepów rodzinnych.

Randomized trial of horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia

Doktor Phillip Scheinberg z Bethesdy przedstawił wyniki leczenia immunoablacyjnego w SAA. Badania przeprowadzono w latach 2005–2010 u 120 chorych, u których leczenie immunoablacyjne prowadzono z zastosowaniem surowicy pochodzenia końskiego lub króliczego (randomizacja 1:1). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź hematologiczna po 3 i 6 miesiącach. Mimo że obecnie powszechnie rekomendowana (zwłaszcza w Europie) jest globulina pochodzenia króliczego, uzyskane wyniki jednoznacznie wykazały przewagę globuliny pochodzenia końskiego (69% v. 35% odpowiedzi). Warto się zastanowić, czy nie należy powrócić do zasady stosowania w I rzucie leczenia globuliny pochodzenia końskiego.

Phenotypic correction of a mouse model of hemophilia B by in vivo genetic correction of F9 gene

Doktor Hojun Li i wsp. z Filadelfii przedstawili nową metodę inżynierii genetycznej wykorzystującą technikę domeny palców cynkowych, która w odróżnieniu od dotychczas stosowanych metod terapii genowej pozwala na korekcję genu *in situ*. W modelu mysim technika ta pozwoliła na uzyskanie poziomu czynnika IX w zakresie 2–7%. Wydaje się, że technika ta może być w przyszłości wykorzystana także w inżynierii genetycznej thalasseмии czy hemofilii A.

A randomized phase II trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): the SO325 Intergroup Trial

Profesor Jerald Radich z Seattle wraz innymi członkami grup badawczych SWOG, ECOG, CALBG, NCIC-CTG przedstawili wyniki niekomercyjnego badania klinicznego prowadzonego w latach 2006–2009 na 246 chorych z fazą przewlekłą CML, u których leczenie pierwszego rzutu prowadzono za pomocą dazatynibu 100 mg lub imatynibu 400 mg dziennie (randomizacja 1:1). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było uzyskanie całkowitej remisji molekularnej po 12 miesiącach (wg kryteriów 4 log oraz 4,5 log redukcji transkryptu BCR/ABL). Chociaż większą odpowiedź molekularną uzyskano zamiennie częściej w grupie chorych leczonych dazatynibem (59% v. 43%), to częstość całkowitej remisji molekularnej nie różniła się w sposób istotny. I tak przy kryterium redukcji 4 log wynosiła 27% v. 20%, a przy kryterium redukcji 4,5 log — 21% v. 14%. Interesujące będą wyniki po 18 i 24 miesiącach obserwacji.

Podsumowując, przedstawione doniesienia są bardzo interesujące i ważne. Należy pamiętać, że gdyby nie inicjatywa *Late-Breaking Abstract Submission Website Open* w dniach 21–28 października 2010 roku, z doniesieniami tymi mielibyśmy szansę zapoznać się dopiero na 53. *ASH Annual Meeting* w 2011 roku w *San Diego*.

Podsumowanie

W grudniu bieżącego roku czeka nas kolejna, 53. Konferencja ASH w *San Diego*, a po niej — VI Ogólnopolska Konferencja po-ASH, która odbędzie się w dniach 4–6 marca 2012 roku w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku, liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń.

Przy tej okazji pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację dotychczasowych edycji Konferencji po-ASH, a firmom farmaceutycznym — Amgen, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Celgene, AOP Orphan, Astellas, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Janssen-Cilag, Genzyme i Medagro — za pomoc finansową w ich przeprowadzeniu.