

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

The highlights of the 6th Polish Conference post-ASH (American Society of Hematology)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

W dniach 2–4 marca 2012 roku w Zakopanem odbyła się VI Ogólnopolska Konferencja po-ASH, stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 53. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2011 roku w *San Diego*. Coroczne konferencje po-ASH odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Wzorem lat ubiegłych tegoroczna edycja obejmowała cztery sesje tematyczne, w tym: choroby układu chłonnego, transplantologię i leczenie wspomagające, choroby układu krwiotwórczego, zaburzenia hemostazy i transfuzjologię oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 53. Konferencji ASH.

Choroby układu chłonnego

Szpiczak plazmocytowy dr n. med. Krzysztof Jamroziak

Ostatnia konferencja ASH była rekordowa pod względem liczby zaprezentowanych doniesień na temat patofizjologii, diagnostyki i terapii szpiczaka plazmocyтового (PCM, *plasma cell myeloma*), których było aż 712. Domeny, w których zanotowano największy postęp, to przede wszystkim molekularne badania przedkliniczne, służące identyfikacji nowych celów terapii i potencjalnie indywidualizacji leczenia PCM, oraz wczesne fazy badań klinicz-

nych nad nowymi obiecującymi lekami przeciwszpiczakowymi.

W opinii wielu ekspertów najważniejszym tematem tej konferencji w dziedzinie PCM było odkrycie kluczowej roli cereblonu w mechanizmie działania leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drug*). Cereblon jest, jak dotychczas, mało znanym białkiem tworzącym wraz z innymi składowymi (DDB1, Cul4A i Rbx1) kompleks E3 ligazy ubikwityny katalizujący ubikwitinację białek, co kieruje je na drogę degradacji przez proteasom. W 2010 roku grupa badaczy japońskich z Tokijskiego Instytutu Technologii opublikowała w czasopiśmie *Science* niezwykle ważny artykuł udowadniający, że cereblon jest miejscem wiązania talidomidu i pośredniczy w teratogenności tego leku. Na ostatniej konferencji ASH zespół badaczy amerykańskich wykazał w serii przekonujących eksperymentów, że wiązanie IMiD (również lenalidomidu i pomalidomidu) z cereblonem zaburza powstawanie kompleksu E3 ligazy ubikwityny i że jest to prawdopodobnie główny, a być może jedyny, mechanizm warunkujący różnorodne efekty działania IMiD. Między innymi wykazano na liniach komórkowych PCM, że wyłączenie w komórce genu dla cereblonu uniemożliwia działanie IMiD oraz że niska ekspresja cereblonu jest powszechnym mechanizmem oporności na lenalidomid. Zgodnie z tymi obserwacjami *in vitro* grupa badaczy austriackich udowodniła retrospektywnie związek wysokiej ekspresji cereblonu z dobrą

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

odpowiedzią na lenalidomid w grupie pacjentów poddanych terapii tym lekiem.

Odkrycie roli cereblonu otwiera niezwykle pole do dalszych badań, które mogą prowadzić między innymi do indywidualizacji leczenia za pomocą IMiD lub zapobiegania oporności na nie, na przykład poprzez indukcję cereblonu. Co ważniejsze, jest to droga do opracowania nowych, być może bardziej skutecznych i mniej toksycznych, leków, dla których bezpośrednim celem będzie cereblon lub inne składowe kompleksu E3 ligazy ubikwityny.

Pozostałe najważniejsze doniesienia dotyczyły badań klinicznych. Przedstawiono wstępne wyniki wieloośrodkowego, hiszpańsko-portugalskiego randomizowanego badania QUIREDEX, które stanowi przełom w koncepcji indywidualizacji leczenia bezobjawowych postaci PCM. Celem tego badania jest ocena skuteczności i działań niepożądanych skojarzenia lenalidomidu i deksametazonu u pacjentów z tłącym się PCM, obciążonym wysokim ryzykiem progresji do postaci objawowej. W grupie kontrolnej stosowano obserwację bez leczenia, co jest obecnie postępowaniem z wyboru w takiej sytuacji klinicznej. Wstępne wyniki w grupie ocenionych 50 pacjentów wskazują, że podawanie lenalidomidu z deksametazonem i następnie podtrzymywanie lenalidomidem umożliwia nie tylko uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi i opóźnienie progresji tłącego się PCM, ale również przedłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*); OS po 3 latach od włączenia do badania wynosiło 93% *versus* 76% ($p = 0,04$). Ponadto terapia była stosunkowo dobrze tolerowana. Jednak przed ewentualną zmianą standardu postępowania u chorych na tłącego się PCM niewątpliwie konieczna jest dłuższa obserwacja.

W zakresie leczenia młodszych pacjentów, kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej, wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), największe zainteresowanie budziły raporty wskazujące na przydatność nowych technik obrazowych w ocenie choroby resztkowej i ryzyka progresji. W bardzo interesującym włoskim badaniu, zaprezentowanym przez Zamagniego i wsp., w przekonujący sposób udowodniono rokownicze znaczenie wyniku pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) w prospektywnym badaniu obejmującym grupę 192 intensywnie leczonych młodszych chorych na PCM. Stwierdzono, że dodatni wynik badania PET/CT 3 miesiące po zabiegu auto-HSCT jest niezależnym czynnikiem ryzyka krótszego czasu do progresji choroby (PFS, *pro-*

gression-free survival) i krótszego OS. Natomiast Hillengas i wsp., w retrospektywnej analizie 100 chorych, stwierdzili, że liczba zmian ogniskowych stwierdzonych przed i po auto-HSCT wykazuje statystycznie istotny związek z PFS, a także OS. Wydaje się więc, że nowoczesne techniki obrazowe mogą być przydatne do selekcji chorych wymagających dodatkowej intensyfikacji leczenia, na przykład konsolidacji lub terapii podtrzymującej.

Natomiast najbardziej istotne dla terapii starszych pacjentów (> 65. rż.), niekwalifikujących się do auto-HSCT, były analizy badań III fazy porównujące dawny standard MP (melfalan z prednizolem) z jego nowszymi wersjami, tj. z dodaniem bortezomibu lub lenalidomidu. San Miguel i wsp. z Salamanki przedstawili odległe wyniki dużego randomizowanego badania VISTA, porównującego schemat MP ze schematem MPV (MP + bortezomib). Po ponad 5-letnim okresie obserwacji utrzymuje się zdecydowana przewaga schematu MPV nad MP, przy czym różnica w zakresie OS wynosi aż 13,3 miesiąca. Należy zaznaczyć, że jest to wynik bardzo korzystny, ponieważ w ostatnio opublikowanej metaanalizie sześciu badań, porównujących schemat MPT (MP + talidomid) ze schematem MP, wykazano różnice w OS tylko w zakresie około 6 miesięcy, a w zaprezentowanych przez Palumbo i wsp. wynikach randomizowanego badania MP *versus* MPR (MP i lenalidomid) i MPR-R (MPR i lenalidomid w podtrzymywaniu) nie wykazano dotychczas różnic w OS między ocenianymi schematami. Dodatkowe analizy badania VISTA wskazują, że podanie bortezomibu w kolejnych nawrotach nie prowadzi już do tak dobrych wyników, a więc kluczowe jest stosowanie tego schematu w pierwszej linii. Natomiast, w kontekście badania MP *versus* MPR *versus* MPR-R, wykazano największą korzyść z dołączenia leczenia podtrzymującego lenalidomidem w grupie chorych w wieku 65–75 lat.

Przedstawiono również wiele interesujących obserwacji przedklinicznych i klinicznych dotyczących wielu leków nowych generacji, z których niektóre cechuje znaczna skuteczność u pacjentów opornych na leczenie, również bortezomibem i lenalidomidem. Do bardzo obiecujących grup nowych leków należą: II generacja inhibitorów proteasomu (karfilzomib, marizomib i MLN9708), III generacja IMiD (pomalidomid), inhibitory deacetyazy histonów (panobinostat i vorinostat) oraz przeciwciała monoklonalne (szczególnie elotuzumab, siltuksymab, daratumumab). Wśród wielu interesujących prezentacji uwagę zwracało wystąpienie Jakubowika i wsp., którzy omówili wyniki badania I/II fazy dotyczącego skojarzenia karfilzomibu, lenalidomi-

du i deksametazonu (CRd) w pierwszej linii terapii PCM. Zaobserwowano imponujące odsetki głębokich odpowiedzi po 12 cyklach leczenia; 79% badanych osiągnęło odpowiedzi na poziomie remisji całkowitej (CR, *complete remission*)/niepełnej remisji całkowitej (nCR, *near complete remission*)/rygorystycznej remisji całkowitej (sCR, *stringent complete remission*). Wyniki te wydają się korzystniejsze niż wcześniej obserwowane dla podobnych skojarzeń z bortezomibem i, co bardzo istotne, karfilzomib powoduje znacznie niższe ryzyko polineuropatii. Z uwagi na tak korzystne wyniki karfilzomib ma zostać wkrótce zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych. Obiecującą skuteczność i niskie ryzyko polineuropatii zarejestrowano również we wstępnych badaniach pierwszego doustnego inhibitora proteasomu — MLN9708.

Natomiast wyniki dwóch dużych badań II fazy, dotyczących skojarzenia inhibitorów deacetylazy histonów, panobinostat (badanie PANORAMA 2) i vorinostat (badanie VANTAGE-095), sugerują, że skojarzenie tych leków z bortezomibem pozwala na przełamanie oporności na bortezomib, jednak tylko u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów. Interesująca prezentacja wskazuje również na wysoką skuteczność skojarzenia bendamustyny z lenalidomidem i deksametazonem.

Wielkie nadzieje wiąże się również z rozwojem przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu PCM. Od kilku lat szczególnie obiecujące wydają się obserwacje dotyczące leczenia elotuzumabem, humanizowanym przeciwciałem klasy IgG skierowanym przeciwko powszechnie występującej na komórkach szpiczaka glikoproteinie CS1. Na ostatniej konferencji ASH zaprezentowano wstępne wyniki skojarzonego leczenia elotuzumabem w dwóch dawkach (10 mg/kg mc. i 20 mg/kg mc.) z lenalidomidem i deksametazonem. Skuteczność tego skojarzenia u chorych opornych/z nawrotami, którzy dotychczas otrzymali do 3 linii terapii, jest bardzo wysoka (odsetek przynajmniej częściowych odpowiedzi [PR, *partial response*] 82%), a toksyczność relatywnie niska. Elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. jest obecnie testowany w III fazie badań klinicznych i dzięki korzystnym wynikom może zostać wkrótce zarejestrowany. Podsumowując, na podstawie doniesień przedstawionych na ostatnim kongresie ASH można zauważyć, że w obecnym rozwoju badań związanych z leczeniem PCM dominują dwa kierunki. Po pierwsze, trwają intensywne poszukiwania nowych celów terapeutycznych, nowych terapii oraz nowych markerów rokowniczych, które w przyszłości pozwoliłyby na przełamanie oporności na dotychczas stosowane leki oraz na indywidu-

alizację leczenia. Po drugie, dzięki znacznym już okresom obserwacji w dużych badaniach III fazy nad schematami opartymi na talidomidzie, lenalidomidzie lub/i bortezomibie, możliwa staje się optymalizacja leczenia z włączeniem odpowiednich leków/schematów do ogólnie zaakceptowanej strategii leczenia PCM, opartej na fazach indukcji, konsolidacji i podtrzymywania.

Chłoniak Hodgkina

prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Porównanie chemio- oraz radioterapii (RT) ± chemioterapii w leczeniu wczesnych stadiów chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) było przedmiotem amerykańsko-kanadyjskiego badania NCIC CTG/ECOG. Dane przedstawione na Konferencji ASH '2011 stanowiły aktualizację po 12 latach obserwacji badania, którego wyniki pierwotnie opublikowano w 2005 roku w *Journal of Clinical Oncology*. Pacjenci z HL w stadium I–IIA byli randomizowani do grupy poddanej wyłącznie chemioterapii lub do grupy leczonej naświetlaniami ± chemioterapią. Przed randomizacją chorych stratyfikowano do grup niskiego i wysokiego ryzyka według takich czynników ryzyka, jak: typ histologiczny LP lub NS, wiek poniżej 40. roku życia, odczyn Bierackiego (OB) poniżej 50 i zajęcie trzech lub mniej grup węzłów chłonnych. W grupie poddanej RT chorzy niskiego ryzyka otrzymywali jedynie subtotalne napromienianie węzłów chłonnych (STNI, *subtotal nodal irradiation*), a chorzy wysokiego ryzyka — 2 razy ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) + STNI. W grupie bez RT wszyscy chorzy, niezależnie od odpowiedzi, otrzymywali 4–6 cykli ABVD. Całkowite przeżycie w obserwacji 12-letniej było najwyższe w grupie leczonej jedynie ABVD i wynosiło 94%, w porównaniu z 87% w grupie osób poddanych RT. Przewaga ta wynika głównie z mniejszej liczby późnych następstw leczenia, takich jak wtórne nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe. Rezultaty tego badania wskazują na późną toksyczność RT, należy jednak zwrócić uwagę, że współcześnie w leczeniu wczesnych stadiów HL stosuje się mniej radykalne techniki napromieniania, takie jak radioterapia na zajęte pola (*involved field irradiation*) czy radioterapia na zajęte węzły chłonne (*involved nodal irradiation*).

Intensywna chemioterapia, złożona z 8 cykli według schematu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w eskalowanych dawkach (BEACOPPesk) z RT zmian resztkowych, okazała się skutecznym, lecz toksycznym sposobem leczenia zaawansowanych postaci HL. Badacze z nie-

mieckiej grupy GHSB (*German Hodgkin Study Group*) podjęli randomizowaną próbę, oznaczoną skrótem HD15, mającą na celu zmniejszenie toksyczności chemioterapii BEACOPP przy zachowaniu jej efektywności. Jednocześnie celem tego badania było ograniczenie stosowania RT na zmiany resztkowe zależnie od wyniku badania PET. Do badania włączono 2182 z zaawansowanym HL. W zależności od zastosowanego schematu i liczby cykli chorzy byli randomizowani do trzech grup: 8 razy BEACOPPesk (8Besk), 6 razy BEACOPPesk (6Besk) oraz 8 razy BEACOPP14 (8B14). Po zakończeniu chemioterapii chorych z masą resztkową powyżej 2,5 cm oceniano za pomocą PET. Tylko osoby PET+ otrzymywały dodatkowo RT w dawce 30 Gy. W obserwacji 48-miesięcznej doszło do 53 zgonów (7,5%) w grupie 8Besk, 33 (4,6%) w grupie 6Besk i 37 (5,2%) w grupie 8B14. Wyższy odsetek zgonów w grupie 8Besk był następstwem głównie toksyczności chemioterapii (15 *v.* 6 *v.* 6) i wtórnych nowotworów (13 *v.* 5 *v.* 8). Łącznie stwierdzono 72 wtórne nowotwory, w tym 29 ostrych białaczek i zespołów mielodysplastycznych: 19 (2,7%) po 8Besk, 2 (0,3%) po 6Besk i 8 (1,1%) po 8B14. Zarówno 5-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFTF, *freedom from treatment failure*), jak i 5-letnie OS były statystycznie najwyższe w grupie 6Besk i wynosiły odpowiednio 89,3% i 95,3%. Interesującą, a zarazem sprzeczną z cytowanymi poniżej wynikami badania włoskiego (Maggioni i wsp.), jest obserwacja, że PFS u chorych z CR nie różniło się istotnie od PFS u chorych w PR, ale PET– wynosił odpowiednio 92,6% i 92,1%. W obecnym badaniu HD15 na podstawie oceny PET po chemioterapii stwierdzono, że tylko 11% chorych otrzymało uzupełniającą radioterapię, w porównaniu z 71% chorych w poprzednim badaniu HD9. Autorzy w podsumowaniu stwierdzili, że u chorych z zaawansowanym HL zastosowanie 6 razy BEACOPPesk z uzupełniającą RT w zależności od wyniku PET jest bardziej skuteczne i mniej toksyczne niż 8 cykli BEACOPPesk.

Badacze włoscy przedstawili retrospektywną analizę 105 chorych z HL, z PET– po leczeniu pierwszej linii lub chemioterapii ratunkowej. Oprócz PET u pacjentów wykonano także CT. W badanej grupie u 76 osób w CT stwierdzono masę resztkową przekraczającą 2 cm. Chorych tych określono jako CT+. Przeżycie 5-letnie wolne od choroby (DFS, *disease free survival*) u chorych PET–/CT+ wynosiło 68,7%, w porównaniu z 89,4% u pacjentów PET–/CT–. Różnica ta była jeszcze bardziej wyraźna, gdy za graniczny wymiar masy resztkowej przyjęto 4 cm. Wskaźnik DFS wynosił 50% u chorych

z masą powyżej 4 cm, wobec 82% u osób z guzem mniejszym niż 4 cm. Wyniki tego badania wskazują, że w erze PET ocena masy resztkowej za pomocą CT nadal ma znaczenie kliniczne, a u pacjentów z chorobą resztkową należy rozważyć RT jako leczenie konsolidujące.

Megachemioterapia z auto-HSCT jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci HL. Jednak jest ona skuteczna jedynie u około 50% chorych. Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotami/opornymi przed auto-HSCT zalicza się między innymi: wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, III/IV stadium według *Ann Arbor* w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. W ostatnich latach podkreśla się ważną rolę PET w prognozowaniu i ocenie skuteczności leczenia zarówno pierwszej linii, jak i po chemioterapii ratunkowej. Celem badaczy włoskich i francuskich była ocena predykcyjnej wartości PET przed auto-HSCT oraz porównanie efektywności pojedynczego i podwójnego auto-HSCT u chorych z nawrotowym/opornym HL. Analizie poddano 111 chorych, którzy uzyskali przynajmniej PR w ocenie PET po 1 linii chemioterapii ratunkowej. U 85 pacjentów (77%) uzyskano CR potwierdzoną w PET (grupa PET–), a u 26 (23%) — PR (grupa PET+). Wykazano istotne statystycznie różnice w 5-letnim PFS (79% *v.* 23%; $p < 0,001$), a także w OS (90% *v.* 55%; $p = 0,001$) między grupami PET– i PET+. Różnice te były znamienne niezależnie od wyżej wymienionych negatywnych klinicznych czynników rokowniczych. W grupie PET+ podwójny auto-HSCT znacząco poprawił 5-letni PFS z 0% do 43% ($p = 0,034$) w porównaniu z pojedynczym auto-HSCT. Analiza wielowariantowa wykazała, że status PET oraz podwójny auto-HSCT istotnie wpływają na PFS, a status PET wpływa także na OS. Wyniki tego badania wskazują na istotne rokownicze znaczenie PET przed auto-HSCT. Ocena PET pozwala na zidentyfikowanie chorych obciążonych wysokim ryzykiem. Tandemowy auto-HSCT poprawia wyniki leczenia nawrotów, szczególnie u chorych PET+. Inym sposobem postępowania u chorych wysokiego ryzyka, czyli PET+ po chemioterapii ratunkowej, jest odstępianie od auto-HSCT na rzecz allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Badacze brytyjscy wykonali taką procedurę z kondycjonowaniem BEAM (BCNU, etopozyd, arabinozyd cytozyny [Ara-C], melfalan) z alemtuzumabem u 25 chorych. Śmiertelność około-przeszczepowa wyniosła 8%, a wznowa dotyczyła tylko 16%; 4 pacjentów, z powodu nawrotu, otrzymało infuzję limfocytów dawcy (DLI, *donor lympho-*

cyte infusion) z dobrą odpowiedzią; 3-letnie OS i PFS wynosiły odpowiednio 88% i 71%.

Znaczący postęp, jaki się dokonał w leczeniu HL, dotyczy głównie osób młodych. U osób powyżej 60. roku życia, które stanowią około 20% populacji chorych z HL, rokowanie nadal jest bardzo złe. W tej grupie często występuje oporność lub nawrót choroby. Badacze niemieccy przeprowadzili analizę kliniczną 115 pacjentów w wieku 60–75 lat z nawrotową/oporną postacią HL. Aż 35% z analizowanych chorych nie zrealizowało planowego leczenia pierwszej linii z powodu toksyczności lub progresji choroby. Mediana czasu między leczeniem pierwszej linii a wystąpieniem pierwszej progresji/wznowy wynosiła 26 miesięcy. Połowę pacjentów poddano intensywnemu leczeniu cytostatycznym wznowy według schematu ABVD lub BEACOPP, lub ASCT. W tej grupie uzyskano 55% CR, a mediana przeżycia od wystąpienia progresji/wznowy wyniosła 24 miesiące, przy czym przeżycie u chorych poddanych auto-HSCT było niższe niż u leczonych konwencjonalną chemioterapią. W grupie chorych poddanych leczeniu paliatywnemu (monoterapia cytostatykiem i/lub RT) mediana przeżycia od progresji/wznowy wynosiła jedynie 6 miesięcy. Ogółem w ciągu obserwacji zmarło 99 spośród 115 analizowanych pacjentów (55% z powodu progresji HL, a 11% z powodu toksyczności związanej z leczeniem). Mediana przeżycia od wystąpienia progresji/wznowy w całej grupie wynosiła zaledwie 11 miesięcy. Jak wynika z tej analizy, rokowanie w nawrotowej/opornej postaci HL u osób starszych jest bardzo złe. Dane te wskazują na konieczność poszukiwania nowych, efektywnych terapii obarczonych mniejszą niż dotąd toksycznością.

Brentuksymab vedotin jest obiecującym przeciwciałem anti-CD30, skoniugowanym z auritatyną, stosowanym w leczeniu HL i chłoniaków T-komórkowych CD30(+). W badaniu II fazy lek ten podano w monoterapii nawrotowej/opornej postaci HL, uzyskując 75% odpowiedzi, w tym 34% CR. Younes i wsp. przedstawili wyniki badania I fazy, w którym analizowano bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową brentuksymabu w skojarzeniu z ABVD lub z AVD (adriamycyna, winblastyna, dakarbazy-na) u chorych z rozpoznaniem *de novo* zaawansowanym HL. Leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Osiągnięto maksymalną zaplanowaną dawkę 1,2 mg/kg mc. Wśród działań niepożądanych dominowały toksyczność hematologiczna oraz neuropatia i zmęczenie. W grupie otrzymujących brentuksymab z ABVD (25 chorych) toksyczność płucna, będąca powodem odstawienia bleomycyny, wystąpiła u 40% chorych. Oceny PET po 2. cyklu leczenia

dokonano u 37 chorych, spośród których u 36 uzyskano wynik ujemny. Jak dotychczas, wszyscy pacjenci z grupy ABVD, którzy zakończyli leczenie, osiągnęli CR. Jednak autorzy nie zalecają kojarzenia brentuksymabu z bleomycyną z uwagi na wyższą niż w historycznej grupie kontrolnej, leczonej według samego schematu ABVD, toksyczność płucną. Powikłań płucnych nie obserwowano w grupie leczonej brentuksymabem z AVD.

Chłoniaki nieziarnicze dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha Chłoniak grudkowy

Podczas ostatniej konferencji ASH w kilku aspektach poruszono temat leczenia chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). Były to między innymi rola radioimmunoterapii, rola leczenia podtrzymującego oraz poprawa wyników leczenia rytuksymabem. W pracy zaprezentowanej przez Pica i wsp. oceniano wartość leczenia pierwszej linii tiuksetanem ibritumomabu, skoniugowanym z itrem-90 u 50 chorych (przy czym u 48% stwierdzono zajęcie szpiku kostnego). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 93%, w tym 82% CR i 77% całkowitych remisji molekularnych (CMR, *complete molecular remission*). Neutropenia 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wystąpiła u 35% chorych, a małopłytkowość 3.–4. stopnia według WHO — u 25% leczonych. Autorzy wyciągnęli wniosek, że powyższa opcja leczenia pierwszej linii jest skuteczna.

Fowler i wsp. przedstawili wyniki leczenia pierwszej linii według schematu R-FND (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon) z następczym podaniem tiuksetanu ibritumomabu skoniugowanego z itrem-90 i leczeniem podtrzymującym rytuksymabem u 47 chorych z FLIPI większym lub równym 3. Choć wyniki w zakresie PFS i OS były zachęcające, to wystąpienie zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) u aż 3 z tych chorych powinno skłonić do stosowania takiej terapii jedynie u tych osób, u których trwała odpowiedź na jedną z opcji standardowych jest mało prawdopodobna.

W badaniu SWOG0016 porównano leczenie pierwszej linii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) u 554 chorych z FL w stadium zaawansowanym z terapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) z następczym podaniem tositumomambu skoniugowanego z jodem-131. Stwierdzono trend na korzyść grupy eksperymentalnej w zakresie PFS, ale nie wykazano tej zależności

dla OS. Działania niepożądane nie różniły się istotnie między grupami, choć u leczonych radioimmunoterapią częstość ostrych białaczek szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*)/MDS była ponad 2-krotnie wyższa (2,7% v. 1,1%).

Autorzy badania RESORT porównali wartość leczenia podtrzymującego rytuksymabem z ponowną immunoterapią włączoną dopiero w chwili nawrotu u 274 chorych z małą masą guza, którzy po leczeniu pierwszej linii rytuksymabem w monoterapii osiągnęli odpowiedź. Parametrem w ocenie tych dwóch podejść był czas do pierwszego leczenia cytostatykami. Leczenie podtrzymujące pozwoliło wydłużyć ten czas ($p = 0,0027$), ale za cenę 3-krotnie większego zużycia rytuksymabu. Ostatecznie leczenie podtrzymujące i ponowne leczenie rytuksymabem w chwili nawrotu uznano w tej populacji za równoważne.

Coiffier i wsp. zaprezentowali subanalizę badania LYM3001, w którym wcześniej wykazano, że skojarzenie bortezomibu z rytuksymabem w kolejnej linii leczenia FL wydłuża znamienne PFS w porównaniu z monoterapią przeciwciałem monoklonalnym ($p = 0,039$). Teraz badacze wykazali, że w subpopulacji chorych (33% całej grupy) z obecnością markerów predykcyjnych odpowiedzi na bortezomib (ekspresja $< 50\%$ CD68 na powierzchni makrofagów w utkanie chłoniaka oraz allele C/G genu podjednostki beta proteasomu) PFS jest znacząco dłuższy u chorych leczonych bortezomibem z rytuksymabem ($p < 0,0001$). Różnicy takiej nie stwierdzono natomiast w podgrupie chorych bez pozytywnych markerów predykcyjnych. Powyższa subanaliza jest, być może, krokiem do identyfikacji chorych mogących odnieść korzyść z leczenia bortezomibem.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Winter i wsp. przedstawili wyniki badań nad ustaleniem predykcyjnego indeksu opartego na ocenie profilu ekspresji genów u chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) leczonych według schematów CHOP i R-CHOP w badaniu E4494. Spośród 632 chorych biorących udział w tej próbie około 10 lat wcześniej do pełnej oceny profilu ekspresji genów zakwalifikowano 183. Modele utworzono z genów, których poziom ekspresji (poniżej v. powyżej mediany) wiązał się z najwyższymi ilorazami szans dla predykcji przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS, *failure-free survival*) i OS. W wyniku tej analizy wyłoniono sześć genów dla CHOP i pięć genów dla R-CHOP (powtarzał się jedynie *LMO2*), których ekspresja znamienne korelowała z FFS i OS, niezależnie od IPI (*International Prognostic Index*).

Visco i wsp. przeprowadzili analizę, oceniając znaczenie ekspresji *BCL2* (ocenianej immunohistochemicznie) oraz zaburzenia genu *BCL2* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* u 438 chorych leczonych według schematu R-CHOP z powodu DLBCL *de novo*. Badano także profil ekspresji genów oraz korelację powyższych cech z PFS i OS. Stwierdzono, że $t(14;18)(q32;q21)$ wystąpiła u 18,7% chorych (częściej w podtypie GCB; $p < 0,00001$), a zwiększenie materiału genetycznego w *BCL2* — u 14,3% chorych (częściej w podtypie ABC; $p = 0,0004$). Wystąpienie $t(14;18)(q32;q21)$ u chorych z GCB korelowało z gorszym rokowaniem (podobnym do rokowania w podgrupie ABC), niezależnie od IPI, natomiast stwierdzenie tej translokacji u chorych z ABC nie wpływało na przebieg kliniczny. Chorzy z chłoniakiem z ekspresją *BCL2* ($> 60\%$ osób) osiągnęli krótsze PFS w podgrupie GCB ($p = 0,03$), ale nie w ABC ($p = 0,54$).

Keane i wsp. przedstawili wyniki oceny wpływu koekspresji białek LMO2 i BCL6 u chorych z DLBCL, leczonych według schematu R-CHOP. Badacze stwierdzili, że koekspresja LMO2/BCL6 koreluje z fenotypem GCB ($p = 0,0004$). Wykazano także, że koekspresja LMO2/BCL6 wiąże się z dłuższym OS. Na podstawie tej analizy wywnioskowano, że koekspresja LMO2/BCL6 jest niezależnym od IPI czynnikiem prognostycznym u chorych na DLBCL, leczonych według schematu R-CHOP i czynnikiem predykcyjnym u chorych z podtypem GCB.

Thomson i wsp. po raz kolejny potwierdzili w prospektywnej obserwacji kohorty 1164 chorych, leczonych z powodu chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), że kardiotoksyczność chemioterapii i RT występuje u 1% na rok. Znamienne częściej niż w populacji ogólnej występują zaburzenia rytmu (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 2,68; $p = 0,04$) i niewydolność serca (HR = 5,30; $p = 0,008$).

Chłoniak z komórek płaszczka

Kluin-Nelemans i wsp. przedstawili wyniki badania klinicznego, porównującego skuteczność R-CHOP i R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) (1. randomizacja) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem z terapią interferonem α (INF α) (2. randomizacja) w terapii pierwszej linii u starszych chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). Wyniki tego badania wykazały, że leczenie według schematu R-CHOP jest skuteczniejsze niż R-FC (wyższy odsetek odpowiedzi), a ponadto leczenie R-CHOP jest mniej toksyczne. Natomiast leczenie podtrzymują-

ce rytuksymabem 2-krotnie wydłuża okres pierwszej remisji i wydłuża OS u chorych leczonych R-CHOP, ale nie R-FC. Odsetek 4-letniego OS u chorych poddanych terapii R-CHOP i podtrzymująco rytuksymabem wyniósł 87%. Z tego powodu autorzy sugerują, by taką sekwencję leczenia u starszych chorych z MCL uznać za nowy „złoty standard” i terapię referencyjną dla kolejnych badanych strategii.

Chłoniaki T-komórkowe

W ostatnich latach szczególnym zainteresowaniem cieszy się występowanie nowotworów u kobiet z implantami piersi, w tym chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T (T-ALCL, *T-cell anaplastic large cell lymphoma*). Temu zagadnieniu poświęcono duńskie badanie kohorty wszystkich kobiet, którym w latach 1973–2009 wszczepiono implanty piersi. Zidentyfikowano 18 356 kobiet operowanych ze wskazań kosmetycznych i rekonstrukcyjnych po leczeniu operacyjnym raka piersi. U żadnej z nich nie wystąpił T-ALCL piersi. Jednak bardzo rzadkie występowanie tego nowotworu w populacji ogólnej (3/100 mln osobolet) powoduje, że nie wyklucza to związku T-ALCL z przebytych wszczepieniem implantów piersi.

Natomiast badacze z Kalifornii postanowili przeanalizować ALK-ujemne T-ALCL piersi u chorych po wszczepieniu implantów piersi, sugerując, że stanowią osobną jednostkę chorobową z najczęściej indolentnym przebiegiem klinicznym. W tym celu wyhodowano trzy linie komórkowe pochodzące z tkanki nowotworowej od kobiet, u których rozpoznano tego chłoniaka. W każdej z linii potwierdzono atypię jąder komórkowych z częściową lub całkowitą trisomią, nieobecność translokacji NPM-ALK, silnie dodatnie odczyny CD30, panT, CD56, HLA-DR, CD80, CD86, CD25 i CD122 oraz monoklonalną rearanżację genów TCR (*T-cell receptor*). Nie stwierdzono natomiast wbudowania materiału genetycznego wirusów onkogennych (EBV, HTLV1/2). Analiza ekspresji genów wykazała wzmożoną ekspresję protoonkogenów i surwiwiny oraz obniżoną ekspresję genów proapoptotycznych w porównaniu z limfocytami T osób zdrowych. Stosując cytostatyki wchodzące w skład CHOP i metotreksat na badane linie komórkowe, stwierdzono, że winblastyna i doksorubicyna są skuteczne względem wszystkich badanych linii komórkowych, natomiast cyklofosfamid pozostawał nieskuteczny.

Nowe leki

Tradycyjnie już coroczna konferencja ASH stanowi forum do prezentowania wyników badań nad nowymi lekami od najwcześniejszych faz. Wybrane

w niniejszym streszczeniu trzy przykłady obejmują niemal pewnych kandydatów do rejestracji w leczeniu chłoniaków.

Inhibitory kinazy Aurora A działają przeciwnowotworowo poprzez zaburzanie procesu mitozy. Friedberg i wsp. przeprowadzili badanie II fazy leku z tej grupy, alisertibu, u 48 chorych z chłoniakami (w tym DLBCL, MCL, chłoniakiem T-komórkowym [TCL, *T-cell lymphoma*], chłoniakiem Burkitta), u których mediana wieku wyniosła 68 lat. Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres 1–11). Najczęstsze zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia obejmowały: neutropenię (63%), w tym gorączkę neutropeniczną (15%), małopłytkowość (31%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (15%) i *fatigue* (6%). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 32%, w tym u 20% chorych z DLBCL, u 23% z MCL, u 40% z chłoniakami stransformowanymi, u 100% z chłoniakiem Burkitta i u 57% z TCL.

Kolejnym nowym lekiem o udokumentowanej skuteczności u chorych z chłoniakami jest brentuksymab vedotin — koniugat przeciwciała anty CD30 z monometylem auristatyny E. Przeciwciało wiąże się z receptorem CD30, dzięki czemu lek jest internalizowany do komórki chłoniakowej, gdzie następnie uwalniana jest substancja aktywna, niszcząca mikrotubule. Advani i wsp. przedstawili wyniki badania II fazy nad skutecznością brentuksymabu vedotin u chorych z opornym/nawrotowym ALCL. Stwierdzono, że odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 86%, z CR u 59%, której mediana trwania wynosi obecnie 13,2 miesiąca. Najczęstsze zdarzenia niepożądane objęły: obwodową neuropatię czuciową, *fatigue*, nudności, biegunki, neutropenię, bóle mięśniowe, gorączkę, wymioty, zaparcia, infekcje górnych dróg oddechowych, wyłysienie i wysypkę. Większość z tych objawów miała niewielkie nasilenie i ustępowała pod wpływem standardowych interwencji. Na podstawie powyższych wyników planuje się badania III fazy nad skutecznością brentuksymabu vedotin w chłoniakach CD30-pozytywnych, a także badania nad zastosowaniem tego leku w terapii pierwszej linii.

Leczenie chłoniaków u kobiet w ciąży

Zagadnienie leczenia chorych na chłoniaki w czasie ciąży wciąż pozostaje trudne do zbadania. Przeprowadzenie jakichkolwiek eksperymentów medycznych jest niemożliwe z przyczyn etycznych. Ponadto u kobiet w ciąży chłoniaki występują rzadko. Evens i wsp. zebrali dane dotyczące 88 chorych w ciąży leczonych z powodu chłoniaków, w latach 1998–2011, w 9 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. U 52% wystąpiły NHL, w tym u 83% — chłoni-

niaki B-komórkowe (BCL, *B-cell lymphoma*), głównie DLBCL, a u 17% — TCL, głównie ALCL; stadium zaawansowane stwierdzono u 63% chorych. U 48% stwierdzono HL, głównie podtyp NS, w tym u 46% w stadium zaawansowanym. U żadnej z chorych nie stosowano antymetabolitów, natomiast schematy immunochemioterapii były podobne do stosowanych w populacji ogólnej. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że standardowa chemioterapia i RT w II lub III trymestrze ciąży stwarza minimalne ryzyko dla matki i płodu. Odsetki 3-letniego PFS wyniosły 79% (73% w BCL, 50% w TCL i 90% w HL), a 3-letniego OS — 89% (82% w BCL, 90% w TCL i 95% w HL).

Przewlekła białaczka limfocytowa dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos

Przedstawiane podczas 53. Konferencji ASH wyniki dotyczące leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) łączą osiągnięcia opisujące istotny wpływ mikrośrodowiska prowadzącego sygnał przeżyciowy limfocytom białaczkowym z nowymi opcjami terapii.

Sygnał przeżyciowy przekazywany przez receptory odpowiedzialne za migrację, między innymi CD38 i CXCR4, aktywuje receptor B-komórkowy (BCR, *B-cell receptor*). Innym mechanizmem aktywacji BCR może być stymulacja autoantygenem. Aktywacja BCR może odpowiadać za proliferację w węzłach chłonnych oraz zahamowanie apoptozy we krwi obwodowej. Celem ostatnich badań klinicznych było stosowanie inhibitorów kinaz przekazujących sygnał płynący z BCR. Najważniejsze doniesienia ASH dotyczyły wyników badań doustnego inhibitora kinazy Brutona (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*) — PCI32765. Do badania kwalifikowano chorych na CLL w dwóch grupach: wcześniej nieleczonych w wieku powyżej 65 lat oraz opornych na leczenie według schematów zawierających fludarabinę po co najmniej dwóch liniach leczenia. Większość chorych, tj. 72%, wykazywała co najmniej jeden niekorzystny czynnik rokowniczy w postaci niezmutowanych genów *IGVH* (57%), *del17p* (31%) lub/i *del11q* (33%). Na leczenie odpowiedziało 82% chorych i tylko u 8% zaprzestano terapii po czasie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Przedstawiono również niezwykle entuzjastyczne wyniki leczenia kolejnym inhibitorem kinazy 3-fosfatydylinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*) (CAL-101, GS-1101), zaangażowanej w przekazywanie sygnału przez BCR. Wyniki badania I fazy wskazują na dużą skuteczność leczenia skojarzonego z bendamustyną lub/i rytuksymabem w grupie chorych opornych i z nawrotami. Dodanie

doustnego inhibitora CAL-101 do bendamustyny lub rytuksymabu oraz do schematu zawierającego oba te leki nie zwiększało toksyczności leczenia.

Podsumowując, wydaje się, że po raz pierwszy określenie patomechanizmu CLL zostanie wykorzystane praktycznie i grupa leków hamujących przekazywanie sygnału przez BCR już niedługo będzie nową opcją terapeutyczną dla chorych na CLL.

Transplantologia i leczenie wspomagające

Hematologiczne i pozahematologiczne powikłania chemioterapii dr n. med. Anna Czyż

Współcześnie stosowane intensywne programy chemioterapii wiążą się z częstym występowaniem wczesnych i późnych powikłań, zarówno hematologicznych, jak i narządowych. Ich wystąpienie może prowadzić do czasowego lub trwałego pogorszenia jakości życia chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, a także wpływać na śmiertelność związaną z leczeniem i odległe przeżycie po chemioterapii.

Poprawa wyników leczenia nowotworów hematologicznych coraz częściej opiera się na indywidualizacji leczenia, które wymaga między innymi odpowiedniego oszacowania ryzyka wystąpienia powikłań związanych z planowaną chemioterapią. Przewidywanie wystąpienia tych powikłań, profilaktyka oraz ich leczenie są przedmiotem wielu badań, których wyniki prezentowane na ostatniej konferencji ASH mogą pomóc w wyborze optymalnego programu chemioterapii z uwzględnieniem wieku i stanu ogólnego pacjenta oraz chorób współistniejących, a także zapobiec wystąpieniu przynajmniej części z powikłań u chorych aktywnie leczonych przeciwnowotworowo.

U większości chorych poddawanych intensywnej polichemioterapii dochodzi do wczesnych powikłań hematologicznych prowadzonego leczenia, pod postacią neutropenii i małopłytkowości. Profilaktyka i leczenie tych powikłań były tematem kilku ciekawych doniesień.

W 2004 roku Lyman i wsp. opublikowali w *Journal of Clinical Oncology* dużą retrospektywną analizę wyników leczenia chorych na agresywny NHL, w której wykazali, że stosowanie granulocytarne-go czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) w pierwotnej profilaktyce wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania gorączki neutropenicznej oraz było niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla utrzymania względnej intensywności dawki (RDI, *relative dose intensity*) chemioterapii większej lub równej 85%.

Podczas konferencji ASH '2011 Lyman i wsp. przedstawili retrospektywną analizę zmian, jakie zaszły w leczeniu wspomagającym chorych na agresywne NHL linii B, poddawanych chemioterapii w Stanach Zjednoczonych, w okresie po opublikowaniu omówionej wyżej pracy z 2004 roku, oraz porównali intensywność prowadzonej obecnie chemioterapii z intensywnością leczenia w badaniu historycznym (streszczenie 2670). Analiza objęła dane 500 chorych w wieku 18–90 (mediana 64) lat. Większość chorych (90,8%) leczono według schematu R-CHOP-21. Średnia RDI w przeprowadzonym leczeniu według schematu CHOP-21 $\pm$ R wyniosła 87,6%. Intensywność zastosowanej chemioterapii w prezentowanej obecnie analizie była istotnie większa niż w badaniu, którego wyniki opublikowano w 2004 roku, co wyrażało się wzrostem odsetka przeprowadzonych chemioterapii, dla których RDI była równa lub przekraczała 85% (71% w obecnym badaniu *v.* 52% w badaniu historycznym). Stwierdzono również zmniejszenie odsetka występowania gorączki neutropenicznej w obecnej analizie względem historycznego badania (12% *v.* 20,9%). Zastosowanie G-CSF w pierwotnej profilaktyce wzrosło do 75% w obecnym badaniu w porównaniu z 12% w badaniu historycznym, z częstszym obecnie stosowaniem pegfilgrastimu (78,6% chorych) niż filgrastimu. Mimo tych korzystnych zmian odsetek cykli chemioterapii, w których zmniejszono dawkę cytostatyków lub opóźniono ich podanie, pozostał stosunkowo wysoki i wyniósł odpowiednio 20,6% i 26,4%.

Kolejnym badaniem zaprezentowanym na konferencji ASH '2011, które potwierdza celowość stosowania G-CSF u chorych na nowotwory układu chłonnego, poddawanych chemioterapii w celu skrócenia okresu neutropenii i ograniczenia toksyczności prowadzonego leczenia, jest praca Bouvet i wsp. z Francji (streszczenie 1798). Autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę dotyczącą stosowania G-CSF u 101 chorych na CLL, w wieku 60 (21–83) lat, w dobrym stanie ogólnym (*fit*), poddanych immunochemioterapii według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) w leczeniu pierwszej linii. W analizie wyodrębniono trzy grupy chorych: grupę 1., w której nie stosowano G-CSF, grupę 2., w której G-CSF (pegfilgrastym) podawano w pierwotnej profilaktyce neutropenii po pierwszym i każdym kolejnym cyklu FCR, i grupę 3., w której G-CSF stosowano jedynie we wtórnej profilaktyce, po wystąpieniu przynajmniej jednego epizodu neutropenii 4. stopnia według WHO. Zastosowanie G-CSF w pierwotnej profilaktyce w grupie 2. istotnie zmniejszyło częstość występowania neutropenii 3.–4. stopnia według WHO (37% w grupie 2.

v. 67% w grupach 1. i 3.; $p = 0,02$). W tej grupie zaobserwowano również trend w kierunku zmniejszenia częstości stosowania antybiotyków z powodu gorączki (14% *v.* 38%; $p = 0,06$). Konieczność modyfikacji dawki cytostatyków ($> 10\%$) wystąpiła u 26% chorych otrzymujących profilaktycznie G-CSF i u 33% chorych, którym nie podawano G-CSF w profilaktyce, jednak stosowanie pegfilgrastymu nie zapobiegło obniżeniu RDI przekraczającemu 20% (8,6% *v.* 13,3%; $p = 0,56$). W omawianej analizie nie wykazano również, aby stosowanie G-CSF wpływało znamienne na OS i PFS u chorych na CLL w dobrym stanie ogólnym. Autorzy planują przeprowadzenie podobnej analizy u chorych w starszej grupie wiekowej i w gorszym stanie ogólnym.

Małopłytkowość to, poza neutropenią, jedno z najczęstszych wczesnych powikłań hematologicznych po chemioterapii. Ciężka małopłytkowość, rozwijająca się w wyniku mielosupresyjnego działania chemioterapii, stanowi typowe wskazanie do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (kpk). Określenie granicznej liczby płytek krwi (PLT, *platelets*), poniżej której należy przetaczać kpk chorym poddawany intensywnej terapii przeciwnowotworowej, tak aby skutecznie zapobiegać powikłaniom krwotocznym, jednocześnie bez zbędnego narażania ich na powikłania poprzetoczeniowe, było przedmiotem wielu opublikowanych wcześniej badań. Obecnie powszechnie akceptuje się zalecenie profilaktycznego przetaczania kpk jedynie chorym, u których liczba PLT w wyniku stosowanej chemioterapii obniża się poniżej 10 G/L, o ile nie występują dodatkowe czynniki ryzyka powikłań krwotocznych, które mogą uzasadniać utrzymywanie większej liczby PLT. Stopień zgodności praktyki klinicznej w tym zakresie z powszechnie obowiązującymi rekomendacjami różnych grup eksperckich i towarzystw naukowych był przedmiotem interesującej analizy Rioux-Masse i wsp., zaprezentowanej w postaci doniesienia plakatowego (streszczenie 1260). Badanie objęło 74 chorych na nowotwory hematologiczne, w tym osoby poddawane wyłącznie chemioterapii oraz leczone za pomocą auto-HSCT lub allo-HSCT. Jak wynika z przeprowadzonej analizy, u aż 62% (46/74) chorych kpk przetaczano profilaktycznie mimo wyższej od 10 G/L liczby PLT. Decyzję taką podjęto w odniesieniu do 25% chorych leczonych wyłącznie chemioterapią, 40% poddawanych auto-HSCT i 79% poddawanych allo-HSCT. Decyzję o przetoczeniu kpk najczęściej podejmowano z powodu pojawienia się nieistotnej klinicznie skazy śluzówko-skórnej 1. stopnia według WHO (62% chorych). Co ciekawe, decyzja o przetoczeniu kpk często nie zapadała

w przypadku chorych z krwawieniami z dróg moczowo-płciowych, mimo wystąpienia skazy 2. stopnia według WHO (57% chorych). W związku ze stwierdzonymi w praktyce klinicznej częstymi odstępstwami od opublikowanych i przyjętych rekomendacji autorzy pracy w swoich wnioskach postulują konieczność walidacji obecnych wskazań do profilaktycznego przetoczenia kkp, które powinny uwzględniać czynniki ryzyka powikłań krwotocznych zależne od pacjenta, choroby i sposobu leczenia.

Należy pamiętać, że przetaczanie kkp może prowadzić do alloimmunizacji ludzkimi antygenami leukocytarnymi (HLA, *human leukocyte antigens*) lub antygenami płytkowymi. Powikłanie to stwierdza się u ponad 20% chorych, najczęściej kobiet, poddawanych intensywnej chemioterapii z powodu nowotworów hematologicznych. Prowadzi do oporności na przetaczane kkp, zwiększa ryzyko krwawień i utrudnia prowadzenie aktywnego leczenia choroby nowotworowej. Najczęściej w takich sytuacjach przetacza się kkp z zachowaniem zgodności lub częściowej zgodności w zakresie HLA I klasy, jednak u chorych z rzadkimi haplotypami HLA może być to trudne, a nawet niemożliwe. Gerber i wsp. przedstawili ciekawe doświadczenia z ośrodków szwajcarskich w przetaczaniu autologicznych płytek krwi, poddanych krioprezervacji u chorych na nowotwory hematologiczne, u których stwierdzono alloimmunizację po przetoczeniach kkp. U 9 kobiet w wieku 30–69 lat (mediana 50 lat), po uprzednio przebytych 2 (zakres 1–4) ciążach, leczonych intensywną chemioterapią z powodu ostrej białaczki lub chłoniaka, w okresie regeneracji krwiotworzenia po chemioterapii przeprowadzono 1–5 (mediana 2,5) trombaferez, w wyniku których pobrano 4–8 (mediana 6) kkp. W jednym koncentracie uzyskano $0,8\text{--}2,9$ (mediana 1,7) $\times 10^{11}$ PLT. Komórki PLT napromieniono dawką 50 Gy, zawieszono w medium zawierającym 10% DMSO (*dimethyl sulfoxide*) i poddano kontrolowanemu komputerowo zamrożeniu w ciekłym azocie. U 9 chorych przeprowadzono 36 przetoczeń autologicznych płytek krwi, rozmrażając preparaty przy łóżku chorego w łaźni wodnej. Skorygowany wskaźnik wzrostu liczby PLT wyniósł 5,2 po godzinie od przetoczenia i 4,7 po 18–24 godzinach. Nie zaobserwowano objawów toksyczności związanej z przetoczeniem DMSO. Autorzy zaprezentowali własne doświadczenia związane z przetaczaniem autologicznych krwinek płytkowych jako ważną alternatywę terapeutyczną u chorych poddawanych chemioterapii z alloimmunizacją po przetoczeniach kkp i z rzadkim fenotypem HLA.

Do wczesnych i częstych pozahematologicznych powikłań chemioterapii, które w istotny spo-

sób wpływają na jakość życia chorych, należą nudności i wymioty. Standardowe zapobieganie wymiotom i leczenie wymiotów po chemioterapii obejmuje stosowanie antagonistów receptorów 5-HT₃ w skojarzeniu z deksametazonem. Postępowanie to zwykle dobrze zabezpiecza chorych przed wymiotami ostrymi, natomiast jest mniej skuteczne w zapobieganiu i leczeniu wymiotów opóźnionych. Aprepitant, antagonist receptoru NK1 substancji P, w leczeniu skojarzonym z antagonistami receptora 5-HT₃ i deksametazonem skutecznie zapobiega ostrym i opóźnionym wymiotom po chemioterapii o umiarkowanym i wysokim potencjale emetogennym. Ponieważ jednak aprepitant jest inhibitorem układu cytochromu P-450, głównie poprzez wpływ na mikrosom CYP 3A4, może on wpływać na metabolizm cytostatyków, w tym cyklofosfamidu. Nie jest dotychczas jasne, czy stosowanie aprepitantu może istotnie klinicznie wpływać na farmakokinetykę cytostatyków u chorych poddawanych chemioterapii. W sesji plakatowej Vadhan-raj i wsp. z MD Anderson Cancer Center zaprezentowali wyniki randomizowanego badania dotyczącego farmakokinetyki cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu oraz ich aktywnych metabolitów u 18 chorych leczonych według schematu R-CHOP (streszczenie 1613). Porównywano stężenia cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu oraz ich aktywnych metabolitów oznaczone w różnych punktach czasowych u chorych, którzy otrzymywali aprepitant, ze stężeniami oznaczonymi u chorych, u których go nie stosowano. Wykazano, że średnia geometryczna pola powierzchni pod krzywą (AUC, *area under curve*) zależności stężenia od czasu dla aktywnego metabolitu CP (4-OH-CP) nie różniła się istotnie między dwiema badanymi grupami, podobnie jak AUC dla prednizonu. Zaobserwowano jedynie nieznaczny wzrost stężenia cyklofosfamidu wraz ze spadkiem stężenia toksycznego metabolitu CP (2-deCl-CP) oraz nieznaczny wzrost stężenia prednizonu w grupie leczonej aprepitantem. Stwierdzono, że podawanie aprepitantu chorym leczonym R-CHOP powoduje nieznaczne zmiany stężenia stosowanych w ramach tego schematu leków i ich metabolitów, przy czym zmiany te nie wydają się istotne klinicznie.

Do istotnych, poważnych powikłań narządowych występujących u chorych na nowotwory, leczonych według schematów chemioterapii zawierających bleomycynę, należy zaliczyć toksyczność płucną, która według różnych opracowań u osób leczonych tym cytostatykiem pojawia się z częstością 0–46%. Sun i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę obejmującą 235 chorych na HL, leczonych chemioterapią według schematu ABVD

w kanadyjskich ośrodkach hematologicznych (streszczenie 3643). Toksyczność płucną związaną z bleomycyną zaobserwowano u 11% chorych. Objawy toksyczności pojawiły się po 4 miesiącach (mediana) od rozpoczęcia leczenia ABVD. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej związanej ze stosowaniem bleomycyny jest wiek 45 lat i więcej oraz stosowanie G-CSF. W przypadku stwierdzenia toksyczności płucnej przerwanie leczenia bleomycyną nie wpływało na odsetki uzyskanych CR oraz 5-letniego OS i PFS. Podobne spostrzeżenie poczynili Evans i wsp. w badaniu obejmującym 95 chorych w starszym wieku (mediana 67 lat) z HL. Celem badania była analiza czynników rokowniczych wpływających na OS i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event free survival*) (streszczenie 2625). W tej grupie chorych objawy toksyczności płucnej związanej ze stosowaniem bleomycyny wystąpiły u 32% chorych. Toksyczność tę obserwowano u 37% chorych, u których stosowano G-CSF, natomiast nie stwierdzono jej u żadnego z chorych, którym G-CSF nie podawano ($p = 0,041$).

Późnym niehematologicznym powikłaniem, które istotnie rzutuje na jakość życia młodych chorych leczonych chemioterapią, jest trwała utrata czynności gonad i płodności. Problem ten wiąże się ściśle z eskalacją intensywności stosowanych współcześnie programów polichemioterapii i jest tematem wielu prowadzonych obecnie badań. Indywidualizacja intensywności leczenia, oparta na określonych czynnikach rokowniczych, może prowadzić do bezpiecznej deeskalacji chemioterapii u części chorych, co zapobiega między innymi utracie przez nich płodności. Celem prospektywnego badania prowadzonego w Izraelu była próba indywidualizacji intensywności leczenia według schematu BEACOPP u chorych na HL, której oczekiwanym skutkiem miało być zachowanie wysokiej skuteczności chemioterapii przy ograniczeniu jej niekorzystnego wpływu na płodność chorych (streszczenie 1564). Intensywność chemioterapii indywidualizowano na podstawie wyjściowej wartości IPS (*International Prognostic Score*) oraz odpowiedzi na leczenie po dwóch cyklach BEACOPP, określanej na podstawie badania PET/CT lub badania z użyciem Ga⁶⁷. Chorych z wyjściowym IPS powyżej 3 leczono dwoma cyklami BEACOPPesk, zaś pozostali otrzymywali dwa cykle standardowego BEACOPP. Decyzję dotyczącą intensywności pozostałych czterech cykli BEACOPP opierano na wynikach badań obrazujących aktywność choroby po dwóch cyklach leczenia. Badaniem objęto 124 chorych na HL, w tym 38 kobiet poniżej 40. roku życia, u których oceniono funkcję jajników po zakończeniu

leczenia. U 26 z nich równolegle do chemioterapii przez 6 miesięcy stosowano triptorelinę, agonistę hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). Odsetki CR, 10-letniego OS i PFS w całej grupie wyniosły odpowiednio 97%, 87% i 99%. W grupie 38 kobiet w wieku poniżej 40 lat wolnych od progresji choroby pozostało 36, zaś u 34 z nich stwierdzono zachowaną czynność jajników. W okresie prowadzonej obserwacji 19 kobiet z tej grupy zaszło w ciążę i urodziło 23 dzieci. Warto podkreślić, że 6 z 19 chorych, które urodziły zdrowe dzieci, było leczonych 6 cyklami BEACOPPesk. W podsumowaniu wyników badania autorzy podkreślili, że indywidualizacja intensywności leczenia według schematu BEACOPP zapewnia dobre, odległe wyniki leczenia HL i pozwala zachować płodność u większości młodych kobiet leczonych równocześnie agonistą GnRH.

Badanie czynności gonad i płodności u chorych na HL przeprowadzili także niemieccy badacze (streszczenie 432). Do badania włączono grupę 579 kobiet w wieku 18–40 lat oraz grupę 593 mężczyzn w wieku 18–50 lat, z wczesną postacią HL i obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych, leczonych czterema cyklami ABVD (grupa A) lub dwoma cyklami BEACOPPesk i dwoma cyklami ABVD (grupa B „2+2”). Odsetek prawidłowych krwawień miesięcznych u kobiet z grup A i B był podobny (87% i 83%, odpowiednio), natomiast parametry hormonalne — hormon folikulotropowy (*follicle-stimulating hormone*) i hormon anty-Müllerowski (AMH *anti-Müllerian hormone*) — wykazywały lepiej zachowaną funkcję jajników w grupie A, tj. leczonej wyłącznie ABVD. Odsetek ciąż był jednak wyższy w grupie B, leczonej „2+2”, niż w grupie A (26% v. 15%; $p = 0,043$). Odsetek ten nie różnił się od odsetka charakterystycznego dla niemieckiej populacji ogólnej. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że stosowanie analogów GnRH stanowi niezależny czynnik prognostyczny dla zachowania płodności u kobiet. W grupie mężczyzn częstość zachowania czynności gonad i częstość posiadania dzieci po zakończeniu leczenia była wyższa w grupie A, leczonej wyłącznie ABVD, jednak objawy hipogonadyzmu i obniżone stężenie testosteronu stwierdzano podobnie często w obu grupach. W podsumowaniu autorzy stwierdzili wyższą toksyczność programu „2+2” dla gonad, ale także możliwość zachowania płodności przez kobiety po zastosowaniu schematu BEACOPPesk, szczególnie w przypadku przyjmowania analogów GnRH.

Podsumowując wyniki badań prezentowanych na ostatniej konferencji ASH, dotyczących powikłań hematologicznych i innych niż hematologiczne che-

mioterapii stosowanej u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, należy podkreślić konieczność indywidualizacji leczenia, między innymi z wykorzystaniem wiedzy dotyczącej czynników ryzyka wystąpienia tych powikłań. Indywidualizacja leczenia powinna dotyczyć zarówno intensywności samej chemioterapii, jak i wyboru optymalnego dla chorego sposobu leczenia wspomagającego. Zmniejszenie częstości występowania poważnych powikłań chemioterapii powoduje poprawę jakości życia pacjentów, a także może wpływać na odległe wyniki prowadzonego leczenia.

Infekcyjne powikłania chemioterapii **prof. nadzw. dr hab. n. med. Ewa Lech-** **-Marañda**

Podczas 53. Konferencji ASH wiele interesujących prac dotyczyło infekcji wirusowych, a w szczególności — rozwijających się u chorych po allo-HSCT. Zakażenia wirusowe należą do częstych i niebezpiecznych powikłań infekcyjnych u chorych po allo-HSCT, a w ich patogenezie najważniejszą rolę odgrywa wirus cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) z rodziny *Herpesviridae*.

Jednym z tematów poruszanych w wykładzie edukacyjnym, zatytułowanym *Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future*, było zagadnienie profilaktyki i leczenia wyprzedzającego. Stosowanie profilaktyki przeciw zakażeniu CMV u chorych po allo-HSCT wciąż jest zagadnieniem otwartym. Chociaż w wielu badaniach klinicznych wykazano potencjalne korzyści z wprowadzenia takiej strategii postępowania, to leki przeciwwirusowe nie są pozbawione potencjału wywoływania objawów niepożądanych, a korzyści z ich stosowania nie przekładają się na zmniejszenie częstości występowania choroby CMV czy wydłużenie przeżycia chorych. Dlatego w wielu ośrodkach nie rekomenduje się takiego postępowania u chorych po allo-HSCT, z wyjątkiem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby CMV, tj. biorców przeszczepów od dawców niespokrewnionych, dawców nie w pełni zgodnych w zakresie HLA oraz biorców krwi pępowinowej. Na konferencji ASH zacytowano wyniki randomizowanego badania III fazy, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo, w którym w grupie 681 chorych po allo-HSCT porównano profilaktykę maribawirem stosowaną doustnie w dawce 100 mg 2 razy/dobę z placebo (Marty F.M. i wsp. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11: 284–292). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była częstość występowania choroby CMV w ciągu 6 miesięcy po allo-HSCT. Okazało się, że po 6 mie-

siącach częstość tej choroby była porównywalna w obu grupach (4,4% w grupie leczonej maribawirem v. 4,8% w grupie przyjmującej placebo; $p = 0,79$). Na podstawie tego badania autorzy wywnioskowali, że profilaktyka maribawirem, w porównaniu z placebo, nie zmniejsza ryzyka choroby CMV, ale jednocześnie podkreślili, że definicja punktu końcowego w tym badaniu mogła być niewystarczająca do wykazania takiej różnicy względem stosowanego przeciwwirusowego leczenia wyprzedzającego.

Strategia leczenia wyprzedzającego jest wysoce skuteczna w leczeniu zakażenia CMV. Powodzenie tej terapii w dużej mierze zależy od obecności wirusa we krwi i jego wczesnego wykrycia, jeszcze przed rozwinięciem się choroby CMV. Leczenie wyprzedzające zwykle rozpoczyna się w momencie wykrycia antygenemii pp65, DNA lub mRNA (kodującego białko pp67) wirusa. W monitorowaniu wirerii coraz powszechniej stosuje się metodę ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*), która jest bardzo czuła i pozwala na śledzenie zmian w liczbie kopii wirusa. Z przeprowadzonych wcześniej badań wiadomo, że wyjściowa liczba kopii DNA CMV i szybkość jej narastania są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby CMV, a także zgonu związanego z przeszczepem (TRM, *transplant-related mortality*).

Jedną z najcięższych postaci choroby CMV, oprócz śródmiąższowego zapalenia płuc, jest zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (GI-CMV-D, *gastrointestinal CMV disease*). U około 25% pacjentów z GI-CMV-D, za pomocą badania antygenemii pp65 lub DNA metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z krwi obwodowej, nie udaje się wykryć wirusa, a jedyne potwierdzenie choroby można uzyskać w badaniu histopatologicznego materiału z biopsji jelita. Autorzy z Południowej Korei (streszczenie nr 492) przeanalizowali częstość występowania oraz rokowanie u chorych z GI-CMV-D i jelitową postacią choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*). Do prospektywnego badania włączono 392 chorych po allo-HSCT, którzy byli leczeni od stycznia 2008 roku do grudnia 2010 roku. U wszystkich chorych liczbę kopii DNA CMV monitorowano metodą RQ-PCR, a w przypadku istotnego wzrostu liczby kopii DNA CMV poddawano ich przeciwwirusowemu leczeniu wyprzedzającemu. U 114 (29%) chorych obserwowano objawy jelitowej GvHD, a u 103 spośród tych osób wykonano badanie endoskopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego. U wszystkich chorych badania endoskopowe wyko-

nywano w przypadku pojawienia się objawów jelitowej GvHD, a u części pacjentów również w trakcie jej trwania, jeśli nie obserwowano poprawy po stosowaniu glikokortykosteroidów. U 60 ze 103 (58%) chorych w badaniu histopatologicznym potwierdzono cechy jelitowej GvHD, a u 26 ze 103 (25%) pacjentów obserwowano GI-CMV-D. Autorzy podkreślali, że u 8 z 26 (30%) chorych nie stwierdzono histopatologicznych cech jelitowej GvHD. Mediana czasu do rozpoznania GI-CMV-D wynosiła 56 dni po allo-HSCT, a choroba rozwijała się u pacjentów mimo leczenia wyprzedzającego, opartego na monitorowaniu DNA CMV metodą RQ-PCR. Leczenie przeciwwirusowe włączono u 26 chorych, uzyskując ustąpienie GI-CMV-D tylko u 14 (54%). W analizie wielowariancyjnej wykazano, że wiek powyżej 30 lat, nie w pełni zgodny w zakresie HLA dawca oraz ostra GvHD III–IV stopnia lub ciężka przewlekła GvHD były niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju GI-CMV-D. Zaobserwowano, że chorych z jelitową postacią GvHD i jednocześnie z GI-CMV-D cechowało mniejsze prawdopodobieństwo OS niż osoby z jelitową postacią GvHD (36,2% *v.* 79,3%; $p = 0,002$). Autorzy uważają, że u chorych z jelitową postacią GvHD należy wykonywać badania histopatologiczne w kierunku GI-CMV-D — w szczególności przy braku poprawy po leczeniu immunosupresyjnym, a także u chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Istotnym zagadnieniem omawianym na konferencji ASH była tak zwana późna choroba CMV. Dotyczy ona 4–15% seropozytywnych wobec CMV biorców allo-HSCT i wiąże się ze złym rokowaniem. Większość przypadków tej choroby obserwuje się między 4. a 12. miesiącem po allo-HSCT. Czynniki ryzyka rozwoju późnej choroby CMV są: zakażenie lub choroba CMV w czasie pierwszych 3 miesięcy po allo-HSCT, mała liczba limfocytów CD4+, niewykrywalne specyficzne wobec CMV limfocyty T CD8+, wystąpienie GvHD, przeszczep z deplecją limfocytów T, przeszczepienie z wykorzystaniem krwi pępowinowej oraz stosowanie leków skierowanych przeciw limfocytom T. U takich chorych monitorowanie wirerii CMV należy prowadzić po 100 dniach od allo-HSCT. Jeśli liczba kopii DNA CMV przekracza 1000 kopii/ml, to należy włączyć leczenie wyprzedzające walgancyklowirem w dawce 900 mg 2 razy/dobę i utrzymać takie dawkowanie aż do obniżenia się liczby kopii DNA CMV, ale nie krócej niż przez tydzień. Następnie można zmniejszyć dawkę walgancyklowiru do 900 mg raz/dobę i prowadzić leczenie wyprzedzające do czasu, gdy DNA CMV będzie niewykrywalne. Trwają również badania nad stosowaniem profilaktyki przeciwwirusowej u chorych z grupy wysokiego ryzyka

rozwoju późnej choroby CMV. Niektórzy autorzy zalecają profilaktycznie walgancyklowir w dawce 900 mg raz/dobę, ale z uwagi na toksyczność leku wymagane jest monitorowanie parametrów nerkowych i morfologii. Stosowanie profilaktyki nie zwalnia z konieczności monitorowania stanu wirerii CMV. Należy jednak podkreślić, że strategia leczenia profilaktycznego nie jest poparta randomizowanymi badaniami klinicznymi.

Ważnym zagadnieniem omawianym na konferencji było postępowanie u chorych, u których stwierdza się zakażenie lub chorobę CMV przed planowanym zabiegiem allo-HSCT. U takich chorych ryzyko choroby CMV i ryzyko wczesnego zgonu po allo-HSCT jest zwiększone, nawet jeśli przed przeszczepieniem choroba CMV była łagodna i odpowiadała na leczenie przeciwwirusowe. Sytuacja ta najczęściej dotyczy pacjentów, u których stosowano alemtuzumab lub inne silne leki immunosupresyjne. U chorych leczonych alemtuzumabem, którzy jednocześnie są kandydatami do allo-HSCT, rekomenduje się profilaktyczne stosowanie walgancyklowiru, monitorowanie wirerii metodą RQ-PCR i ewentualne leczenie wyprzedzające w okresie przedtransplantacyjnym, chociaż brakuje badań klinicznych, w których oceniono by takie postępowanie.

Kolejnym zagadnieniem poruszonym w kontekście zakażenia CMV była oporność na leki przeciwwirusowe. U chorych po allo-HSCT oporność obserwuje się rzadko i może się ona rozwinąć po każdym leku, ale w praktyce jest najczęstsza po gancyklowirze i walgancyklowirze, bo są to leki stosowane w leczeniu pierwszej linii u około 90% chorych po allo-HSCT. Rozwinięcie się oporności można podejrzewać wtedy, gdy liczba kopii DNA wirusa wzrasta w czasie dłuższym niż 2 tygodnie w trakcie stosowania leków przeciwwirusowych. W praktyce w czasie pierwszych 3 miesięcy po allo-HSCT zjawisko to obserwuje się rzadko. Należy jednak pamiętać, że u około 1/3 chorych w trakcie leczenia wyprzedzającego może narastać miano wirerii, ale wynika to przede wszystkim ze stosowanego jednocześnie leczenia immunosupresyjnego, a nie z rozwoju oporności na lek przeciwwirusowy. Inna sytuacja występuje u chorego, którego przed allo-HSCT leczono gancyklowirem lub u którego dochodzi do rozwoju późnej choroby CMV. Jeżeli podejrzewa się oporność na leczenie przeciwwirusowe, należy wykonać genotypowanie wirusa i określić obecność mutacji. Najczęściej spotyka się mutacje w obrębie genu kodującego kinazę UL97 lub genu kodującego polimerazę DNA wirusa. W przypadku stwierdzenia oporności rekomenduje się zmianę gancyklowiru na foscarnet lub ewentual-

nie na cidofovir (jeśli nie ma mutacji w genie kodującym polimerazę DNA wirusa, ponieważ może wystąpić krzyżowa oporność z gancyklowirem). Można również zastosować leczenie skojarzone, na przykład gancyklowirem i foskarnetem, ale nie ma badań, w których wykazano by poprawę skuteczności przy takim połączeniu, a skumulowana toksyczność może być przeszkodą w stosowaniu takiego leczenia. Niektórzy rekomendują zwiększenie dawki gancyklowiru do 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach czy modyfikację leków immunosupresyjnych, polegającą na przykład na zastosowaniu sirolimusu, który hamuje replikację CMV w komórkach gospodarza. W trakcie badań przedklinicznych i klinicznych są również leki takie, jak artesunat, leflunomid, lipidowy cidofovir (CMX-001) i nienukleozydowy inhibitor — AIC-246. Należy jednak podkreślić, że żaden z wyżej wymienionych nie był dotychczas zweryfikowany w badaniach klinicznych, zarówno pod kątem skuteczności, jak i toksyczności.

Interesującą pracę, dotyczącą występowania określonych genotypów wirusa CMV i ich związku z ostrą GvHD i rozwojem choroby CMV u biorców allo-HSCT, zaprezentowali autorzy z Brazylii (streszczenie 1958). Do badania włączono 63 pacjentów po allo-HSCT. U 49 z 63 (78%) chorych stwierdzono aktywne zakażenie CMV, a mediana czasu rozwinienia się zakażenia wynosiła 38 dni. Wiremię CMV monitorowano antygenem pp65 i/lub z użyciem *nested*-PCR oraz RQ-PCR dla DNA CMV. Amplifikację genu *UL55* kodującego glikoproteinę B (gB) przeprowadzono metodą *nested*-PCR, a następnie produkt amplifikacji poddano trawieniu enzymami restrykcyjnymi *Hinf*I i *Rsa*I w celu określenia czterech genotypów (gB1, gB2, gB3 i gB4). Autorzy wykazali, że u chorych po allo-HSCT najczęściej obserwowano genotyp gB1 CMV (39%), a występowanie genotypu gB3 CMV korelowało z ostrą GvHD II–IV stopnia, GI-CMV-D i krótszym OS.

Przetrwale zakażenie CMV u chorych po allo-HSCT najczęściej obserwuje się w przypadku braku aktywności specyficznych wobec CMV limfocytów T CD8+. W badaniach przedklinicznych wykazano, że utrata funkcji limfocytów T CD8+ wiąże się między innymi ze zwiększoną ekspresją cząsteczki PD1 (*programmed death 1*), a zablokowanie interakcji receptora PD1 z ligandem PD-L1 (*programmed death ligand 1*) prowadzi do aktywacji specyficznych, przeciwnowotworowych limfocytów T i osłabienia zjawiska *tumor escape*. Badacze japońscy, w formie ustnej prezentacji, przedstawili pracę (streszczenie 360), w której wykazali, że u chorych po allo-HSCT dochodzi do zahamowania funkcji specyficznych wobec CMV limfocytów T CD8+

i zwiększonej ekspresji PD1 na tych limfocytach. Zablokowanie PD1/PD-L1 prowadzi do prawie 4-krotnego zwiększenia liczby specyficznych wobec CMV limfocytów T. Autorzy udowodnili, że zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) w surowicy krwi u chorych po allo-HSCT może być związane z utratą funkcji limfocytów CD8+ specyficznych wobec CMV, a zablokowanie interakcji między IL-6 i jej receptorem (IL-6R) za pomocą przeciwciała monoklonalnego może przywrócić aktywność specyficznych wobec CMV limfocytów CD8+ i przyczynić się do większej efektywności adoptywnej immunoterapii z wykorzystaniem limfocytów T dawcy.

Adoptywna immunoterapia z użyciem specyficznych wobec CMV limfocytów T CD8+ wydaje się skuteczną strategią w zapobieganiu i leczeniu reaktywacji CMV u chorych po allo-HSCT. Zagadnienie to przedstawili między innymi badacze amerykańscy (streszczenie 4033). Do badania włączono 7 chorych po allo-HSCT z przetrwałym lub opornym na leczenie zakażeniem CMV. Limfocyty dawców stymulowano w czasie 1–2 tygodni mieszaniną białek CMV, takich jak pp65 (pełna cząsteczka) oraz IE1. U 5 (71%) biorców w czasie 4–6 tygodni po infuzji specyficznych wobec CMV limfocytów dawcy uzyskano aktywne wobec CMV limfocyty T CD8+. U 2 (29%) biorców nie obserwowano odpowiedzi immunologicznej, prawdopodobnie z powodu niskiej żywotności limfocytów po rozmrożeniu w pierwszym przypadku oraz przemijającej i niskiej antygenemii pp65 u drugiego biorcy, u którego w czasie infuzji limfocytów stosowano jednocześnie cyklosporynę i glikokortykosteroidy. Autorzy podsumowali swoje badanie stwierdzeniem, że infuzja specyficznych wobec CMV limfocytów dawcy może prowadzić do rekonstrukcji przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej u biorcy bez zaostrożenia GvHD.

Terapia celowana w onkohematologii

prof. nadzw. dr hab. n. med.

Przemysław Juszczynski

Najważniejsze doniesienia z konferencji ASH '2011, dotyczące terapii celowanych i translacji badań podstawowych do praktyki klinicznej w onkohematologii, dotyczyły strategii terapeutycznych hamujących transdukcję sygnału BCR w nowotworach układu chłonnego oraz nowych inhibitorów deregulowanych mechanizmów epigenetycznych.

Doniesienia dotyczące patomechanizmów związanych z sygnałem zależnym od BCR w nowotworach z dojrzałych komórek B oraz kluczowych kinaz odpowiedzialnych za transdukcję i amplifikację tego sygnału stanowiły jeden z ważniejszych

tematów konferencji w latach ubiegłych. Scharakteryzowano wówczas mechanizmy wyzwalające aktywność szlaku w części chłoniaków oraz zdefiniowano *in vitro* konsekwencje inhibicji kinaz SYK (*spleen tyrosine kinase*) i BTK. W roku 2011 przedstawiono wiele streszczeń będących kontynuacją i kliniczną translacją tych badań. Dotyczyły one prognostycznego znaczenia aktywności tego szlaku oraz pierwszych wyników badań I/II fazy nad inhibitorami kinaz SYK, BTK oraz PI3K δ w CLL, MCL oraz DLBCL.

Źródła aktywności kinaz SYK i BTK w CLL, będące biologiczną podstawą do zastosowania ich swoistych inhibitorów, zostały szczegółowo przedstawione w wykładzie programu edukacyjnego oraz odpowiadającym mu opracowaniu Burgera zatytułowanym *Nurture vs nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia*. Obok natywnego źródła sygnału, zależnego od BCR, aktywność tych kinaz w CLL wyzwalają kontakty z komórkami opiekuńczymi (*nurse-like cells*), foliularnymi komórkami dendrytycznymi oraz komórkami stromalnymi szpiku wskutek interakcji CD31–CD38 oraz integrzyn i chemokin z ich receptorami. Z tego względu komórki CLL w lokalizacji węzłowej charakteryzują się wysoką ekspresją genów kaskady BCR oraz aktywacją jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (NF κ B, *nuclear factor κ B*). W doniesieniu *BCR responsiveness is associated with time to first treatment (TTFT) in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): results from a Single Cell Network Profiling (SCNP) Verification Study* Cessano i wsp. wykazali, że u wcześniej nieleczonych chorych na CLL o stopniu zaawansowania A według Bineta większa amplituda aktywacji pERK i NF κ B, w odpowiedzi na stymulację BCR *in vitro*, wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym choroby i istotnie krótszym czasem do pierwszego leczenia. Obserwacje te, sugerujące że chorzy z grupy wyższego ryzyka mogą odnosić większą korzyść z zastosowania celowanych inhibitorów szlaku BCR, znajdują potwierdzenie we wczesnych wynikach badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów SYK, BTK i PI3K δ . W trakcie konferencji przedstawiono aktualizację obserwacji dotyczących zastosowania inhibitora BTK — PCI-32765 u chorych na CLL (O'Brien S.: *The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 induces durable responses in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): follow-up of a phase Ib/II study*). W prezentacji przedstawiono wyniki stosowania PCI-32765 u chorych z nawrotem lub CLL oporną na więcej niż dwie linie leczenia. U 72% chorych z tej grupy stwierdzono obecność przynajmniej jednego genetycznego

niekorzystnego czynnika rokowniczego (del(17p) u 31%, del(11q) u 33%, niezmutowany *IgHV* u 57%). PCI-32765 stosowano doustnie raz na dobę, w cyklach co 28 dni, do progresji, w dawce 420 lub 840 mg. Mediana poprzedzających linii leczenia w grupie chorych otrzymujących ten lek w dawce 420 mg wyniosła 3 (zakres 2–10), a u chorych leczonych dawką 840 mg — 5 (zakres 1–12). Tolerancja leczenia była dobra. Odsetek odpowiedzi (całkowity odsetek odpowiedzi [ORR, *overall response rate*] = PR + CR) u chorych otrzymujących PCI-32765 w dawce 420 mg wyniósł 70%, a w grupie leczonej dawką 840 mg — 44%. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi nie zależał od molekularnych czynników rokowniczych. Dodatkowo u 19% i 35% chorych odpowiednio z grup leczonych dawkami 420 i 840 mg, wystąpiła odpowiedź węzłowa, wyrażona jako większa niż 50-procentowa redukcja pakietu. Sześciomiesięczny PFS wyniósł 92% w grupie leczonej dawką 420 mg i 90% w grupie leczonej dawką 840 mg. Obserwacje te wskazują, że u chorych z nawrotem/oporną na leczenie CLL postępowanie oparte na inhibicji kinazy BTK jest bezpieczne i skutkuje wysokim odsetkiem 6-miesięcznych okresów wolnych od progresji.

Patogenetyczne znaczenie aktywności kinazy BTK i potencjalny efekt terapeutyczny jej wyłączenia scharakteryzowano również w komórkach MCL (m.in. streszczenie 3688). Wyniki zastosowania inhibitora BTK — PCI-32765 u chorych z tym typem chłoniaka przedstawiono w streszczeniu 442: *The Bruton's tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 is highly active as single-agent therapy in previously-treated mantle cell lymphoma (MCL): preliminary results of a phase II trial*. W doniesieniu przedstawiono wyniki zastosowania tego inhibitora u 48 chorych z opornym na leczenie MCL lub nawrotem choroby. Mediana wieku chorych wyniosła 67 lat (zakres 62–72 lat). PCI-32765 stosowano w monoterapii, w dawce 560 mg (cykle co 28 dni), do progresji, z dobrą tolerancją leczenia. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 67%, przy czym był on wyższy w grupie chorych, którzy wcześniej otrzymywali bortezomib (75%). Aktywność inhibitora BTK wykazano również w małym badaniu dotyczącym chorych na DLBCL: *The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 modulates chronic active BCR signaling and induces tumor regression in relapsed/refractory ABC DLBCL*. Chociaż przedstawione wyniki mają charakter bardzo wczesnego doniesienia (tylko 8 chorych), to wskazują na potencjalną skuteczność takiego postępowania. Całkowite remisje stwierdzono u 2 chorych, stabilizację choroby — u 3, a progresję choroby — u kolejnych 3 chorych.

Na konferencji ASH '2011 pojawiło się również wiele doniesień dotyczących klinicznych skutków zaburzeń epigenetycznych. Potwierdzono wcześniejsze doniesienia o niekorzystnym prognostycznym znaczeniu mutacji *DNMT3A* u chorych na AML, zwłaszcza z prawidłową cytogenetyką i towarzyszącymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka molekularnego (*FLT3-ITD*, *NPM1-wt*, *CEBPA-wt*) (streszczenia 409 i 415). Mutacje *DNMT3A*, izolowane lub współistniejące z innymi mutacjami dotyczącymi genów enzymów katalizujących modyfikacje epigenetyczne (w tym *ASXL1*, *TET2*), mogą ponadto stanowić biomarker predykcji dla wyższego odsetka odpowiedzi na leki hipometylujące — azacytydynę i decytabinę u chorych z MDS (streszczenie 461). Podobny związek obserwowano u starszych chorych na AML, u których mutacje *DNMT3a*, zwłaszcza ze współistniejącymi mutacjami *NPM1*, wiązały się z wyższym odsetkiem CR uzyskiwanych po leczeniu decytabiną (streszczenie 944).

Konferencja ASH '2011 przyniosła również bardzo ważne doniesienia dotyczące celowanych strategii terapeutycznych modulujących deregulowane mechanizmy epigenetyczne zależne od białek fuzyjnych z udziałem MLL. Obecność translokacji *MLL* jest bardzo źle rokującym czynnikiem rokowniczym w białaczkach u dzieci i dorosłych. Białko to powoduje deregulację ekspresji genów poprzez asocjacje z chromatyną i trimetylację lizyny 79 histonu H3. Na konferencji zaprezentowano wiele prac, które wskazują na potencjalne strategie interwencji hamujące aktywność deregulowanego kompleksu MLL. Ponieważ wszystkie białka fuzyjne, wywodzące się z translokacji *MLL*, zachowują N-terminalną domenę interakcji z białkami MEN1 (*multiple endocrine neoplasia 1*) i LEDGF (*lens epithelium derived growth factor*), niezbędnymi onkofaktorami MLL, zahamowanie tych interakcji może wyłączać aktywność MLL. W streszczeniach 2497 oraz 2500 przedstawiono wyniki wielkoskalowego skriningu i otrzymanie związków hamujących te interakcje. Otrzymane substancje specyficznie hamują ekspresję genów deregulowanych aktywnością kompleksu MLL (*HXA9*, *MEIS1*) i indukują apoptozę komórek z obecnością tej rearanżacji. Inną strategię wyłączenia aktywności kompleksu MLL przedstawiono w streszczeniu 55: *Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia*. Białka fuzyjne wywodzące się z translokacji *MLL* wiążą się z chromatyną za pośrednictwem kompleksów PAF (*polymerase associated factor*) i SEC (*super elongation complex*) i związanych z nimi białek adaptorowych wiążących acetylolizynę (bromodomeny BRD2/BRD3/BRD4).

W streszczeniu przedstawiono charakterystykę inhibitora bromodomen — I-BET 151, który hamuje wiązanie białek fuzyjnych MLL z chromatyną i wykazuje obiecującą aktywność *in vitro* oraz w mysich modelach białaczek indukowanych MLL-AF4 i MLL-AF9. Inhibitor ten wykazywał również aktywność w stosunku do ludzkich komórek z rearanżacją *MLL* oraz znacząco zmniejszał potencjał klonogenności izolowanych pierwotnych macierzystych komórek białaczkowych. Podobną aktywność wykazywał inny inhibitor bromodomen — związek JQ1.

Reasumując, na konferencji ASH '2011 ugruntowano rolę kinaz SYK, BTK i PI3Kδ jako racjonalnych celów terapeutycznych w chorobach rozrostowych układu chłonnego oraz przedstawiono pierwsze obiecujące wyniki badań I/II fazy z zastosowaniem ich celowanych inhibitorów. Przedstawiono również nowe doniesienia pogłębiające wiedzę o epigenetycznych mechanizmach regulujących funkcję genomu w onkohematologii oraz przedstawiono pierwsze doniesienia wykorzystujące tę wiedzę do opracowania celowanych inhibitorów deregulowanych mechanizmów.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest uznaną metodą leczenia wielu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. Szczegółowe wskazania, a także wybór dawcy i sposobu przygotowania, zależą od rozpoznania, podtypu i stadium choroby.

Najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT jest AML. Jest to jednak bardzo heterogenna jednostka, zróżnicowana pod względem cech genetycznych, które wpływają na rokowanie, w tym wyniki przeszczepienia. Szczególnie złym rokowaniem są obciążeni chorzy ze złożonymi zmianami cytogenetycznymi. Na konferencji ASH Brand-Nijenhuis i wsp. przedstawili jednak dane wskazujące, że większe znaczenie prognostyczne dla wyników HSCT ma obecność kariotypu monosomalnego. W przypadku braku tej cechy obecność złożonych zmian cytogenetycznych nie wpływa istotnie na rokowanie. Inną cechą dużego ryzyka jest obecność rearanżacji genu *MLL*, tj. translokacji angażujących chromosom 11q23. Pigneux i wsp. wykazali, że wyniki transplantacji zależą od rodzaju translokacji i są szczególnie złe dla t(6;11) i t(10;11), ale znacznie lepsze w przypadku t(9;11) i t(11;19). Wyniki innej analizy wskazują natomiast, że grupą odnoszącą szczególną

korzystać z faktu posiadania zgodnego w zakresie HLA dawcy są chorzy z prawidłowym kariotypem i mutacją genu *NPM1*. Z kolei przedstawione na sesji plenarnej wyniki badań klinicznych grupy holendersko-belgijsko-szwajcarskiej (HOVON/SAKK) wskazują, że wykonanie allo-HSCT w pierwszej remisy przyczynia się do zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia u chorych na AML w wieku 40–60 lat, przy czym największą korzyść wykazano dla transplantacji ze zredukowaną intensywnością kondycjonowania. Kwestia rodzaju przygotowania była przedmiotem kilku doniesień zjazdowych. Grupa niemiecka zaprezentowała szczególnie dobre wyniki transplantacji z przygotowaniem opartym na napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w dawce 8 Gy w skojarzeniu z fludarabiną u chorych na AML w pierwszej remisy, niekwalifikujących się do bardziej intensywnego leczenia. Nagler i wsp. przedstawili analizę wskazującą, że w przypadku dużego zaawansowania choroby przygotowanie z zastosowaniem dożylnego busulfanu może być bardziej skuteczne niż TBI. Shimoni i wsp. porównali retrospektywnie kondycjonowanie oparte na stosowaniu dożylnego busulfanu i treosulfanu, nie wykazując istotnych różnic.

Najczęstszym wskazaniem do auto-HSCT są nowotwory układu chłonnego. W przypadku PCM zastosowanie transplantacji w pierwszej linii leczenia należy do standardu postępowania. Zamagni i wsp. wykazali, że wyniki auto-HSCT w tym wskazaniu ściśle zależą od stanu remisji definiowanego na podstawie klasycznych kryteriów, ale także na podstawie badania PET. Natomiast Ladetto i wsp. wykazali znaczenie prognostyczne minimalnej choroby resztkowej badanej metodami biologii molekularnej. W analizie Achmed i wsp. wyniki auto-HSCT były gorsze w przypadku występowania zaburzeń cytogenetycznych, niesklasyfikowanych uprzednio jako zmiany dużego ryzyka. Alternatywnym postępowaniem u chorych na PCM jest zastosowanie allo-HSCT z przygotowaniem niemieloblastycznym, poprzedzonego auto-HSCT. Kroger i wsp. wykazali, że uzyskanie długotrwałej remisji molekularnej po takiej terapii może być równoznaczne z wyleczeniem. Z kolei Freytes i wsp. przedstawili dane wskazujące na korzystny wpływ na przeżycie transplantacji w układzie auto-allo w porównaniu z tandemową auto-HSCT.

Auto-HSCT jest często stosowane w leczeniu NHL w przypadku oporności lub nawrotu choroby. Skuteczność takiego postępowania w odniesieniu do przeżycia wynosi około 50%. El-Najjar i wsp. dowiedli, że może ona zależeć od rodzaju przygotowania i że u chorych na FL korzystniejsze wyniki osiąga

się, stosując TBI. U pacjentów z chłoniakami cenną alternatywą może być allo-HSCT, którego wyniki, wraz z wprowadzeniem protokołów kondycjonowania o zmniejszonej intensywności, istotnie się poprawiły. McClune i wsp. raportowali 3-letnie prawdopodobieństwo OS u chorych na chłoniaki w wieku 55 lat rzędu 40%. Z kolei Khouri i wsp. wykazali 78-procentowe prawdopodobieństwo OS po 10 latach od allo-HSCT u chorych na FL. W przypadku DLBCL wyniki allo-HSCT są gorsze, z długoletnim OS nieprzekraczającym 30%. U chorych na chłoniaka pozawęzłowego z komórek T/NK, typu nosowego lepsze wyniki uzyskano, stosując auto- niż allo-HSCT.

Doniesienia przedstawione na konferencji ASH '2011 potwierdzają konieczność bardzo indywidualnego podejścia terapeutycznego u chorych na białaczkę i chłoniaki. Dotyczy to zarówno ustalenia wskazań do HSCT, jak i wyboru odpowiedniego protokołu transplantacyjnego.

Choroby układu krwiotwórczego

Zespoły mielodysplastyczne i nowotwory mieloproliferacyjne *BCR-ABL(-)*

dr hab. n. med. Jacek Treliński

Zespoły mielodysplastyczne

Coraz lepsze poznanie mechanizmów molekularnych, leżących u podłoża rozwoju MDS, przyczyniło się do wprowadzenia w ostatnich latach nowych sposobów terapii. Do leków budzących szczególnie zainteresowanie należą środki hipometylujące — azacytydyna i decytabina, stosowane przede wszystkim u chorych z grupy wyższego ryzyka według Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (IPSS, *International Prognostic System Score*), a także lenalidomid — IMiD skuteczny w leczeniu chorych z delecją długiego ramienia chromosomu 5 z grupy niższego ryzyka według IPSS. Trwają badania zmierzające do poprawy skuteczności wyżej wymienionych leków, między innymi poprzez modyfikacje dawki, a także zmianę schematów ich podawania. Podejmuje się również próby skojarzenia środków hipometylujących z inhibitorami deacetylazy histonowej (np. vorinostatem, kwasem walproinowym) oraz z lenalidomidem.

W trakcie 53. Konferencji ASH Sekeres i wsp. (streszczenie 607) przedstawili wyniki końcowe badania II fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność skojarzonej terapii azacytydyną (75 mg/m² przez 5 dni) z lenalidomidem (10 mg/d. przez 28 dni) u 36 chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka (IPSS > 1,5 lub WHO > 5% mieloblastów). Chorzy otrzymali 5 cykli leczenia (mediana), które

było stosunkowo dobrze tolerowane. U 14 z 35 (40%) chorych zakwalifikowanych do oceny stwierdzono CR, a u 11 (31%) — poprawę hematologiczną, niekiedy w dwóch lub trzech liniach hematopoetycznych. Chorych obserwowano przez 2–60 miesięcy (mediana 15 miesięcy), a OS liczone od rozpoczęcia badania klinicznego wśród pacjentów z CR wynosiło 7–55 miesięcy (mediana 27 miesięcy). Autorzy zapowiedzieli rozpoczęcie randomizowanych badań w celu porównania skuteczności powyższego schematu z azacytydyną stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Wśród badań dotyczących leczenia zespołów MDS z grupy niższego ryzyka według IPSS i z towarzyszącą del(5q) należy wyróżnić pracę Bally i wsp. (streszczenie 2786), w której u 13 chorych opornych na leczenie lenalidomidem zastosowano terapię azacytydyną w typowej dawce (75 mg/m² przez 7 dni). W badaniu podano 1–23 cykli leczenia azacytydyną (mediana 6), uzyskując CR oraz poprawę hematologiczną według kryteriów IWG z 2006 roku u 5 pacjentów (46%). Wszyscy chorzy z odpowiedzią na leczenie uzyskali uniezależnienie od transfuzji krwi, a ze względu na zaawansowany wiek (68–86 lat) nie byli kwalifikowani do allo-HSCT. Czas przeżycia w grupie chorych bez odpowiedzi wynosił 8,7 miesiąca (mediana) i był krótszy niż w grupie chorych z odpowiedzią na leczenie. Wyniki te wskazują na potencjalną skuteczność azacytydyny w leczeniu chorych z niskim IPSS i del(5q) opornych na lenalidomid i niekwalifikujących się do allo-HSCT.

Kilka prezentowanych prac dotyczyło poszukiwania nowych czynników rokowniczych w MDS. Spośród nich należy wymienić pracę przedstawioną przez Quintas-Cardama i wsp. (streszczenie 967), w której omówiono czynniki wpływające na czas przeżycia 279 chorych na wtórne MDS do wcześniejszego leczenia chemioterapią i/lub RT (t-MDS, *therapy related MDS*). Warto podkreślić, że dotychczasowe modele prognostyczne (IPSS; WPSS, *WHO-based Prognostic Scoring System*) były opracowane przede wszystkim w oparciu o grupy chorych z MDS *de novo*. W analizie wielowariantowej wyodrębniono siedem następujących czynników związanych z krótszym przeżyciem: wiek (≥ 65 lat *v.* < 65 lat; HR = 1,63), stan ogólny według ECOG (2–4 *v.* 0–1; HR = 1,86), anomalie cytogenetyczne (–7 i/lub złożone zaburzenia *v.* inne; HR = 2,47), typ MDS według WHO (RARs, RAEB-1/2 *v.* inne; HR = 1,92), stężenie hemoglobiny (Hb) (< 11 g/dl *v.* $\geq 11,0$ g/dl; HR = 2,24), liczba PLT (< 50 G/l *v.* ≥ 50 G/l; HR = 2,01), zależność od transfuzji (tak *v.* nie; HR = 1,59). Po podzieleniu chorych na trzy

grupy prognostyczne: dobrą (0–2 czynniki), pośrednią (3–4 czynniki) i złą (5–7 czynników); mediana czasu przeżycia w poszczególnych grupach wyniosła odpowiednio 34, 12 i 5 miesięcy. Przedstawiony model pozwolił także na określenie rocznego prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia free survival*) (dobre rokowanie — 96%, pośrednie rokowanie — 84%, złe rokowanie — 72%; $p = 0,001$). Biorąc pod uwagę często obserwowaną w t-MDS oporność na standardową terapię i wysoki odsetek transformacji do AML, opisany model prognostyczny może się przyczynić do opracowania strategii leczniczych dostosowanych do oczekiwanego czasu przeżycia chorych.

Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

Najważniejsze doniesienia przedstawione na 53. Konferencji ASH dotyczyły leczenia tak zwanych klasycznych przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych (CMN, *chronic myeloproliferative neoplasms*) BCR-ABL(–), a w szczególności mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*) i czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*). Do najbardziej interesujących należały trzy prace (streszczenia 278, 279, 793) dotyczące zastosowania ruksolitynibu (selektywnego inhibitora JAK-1/2, znanego wcześniej jako INCB018424) w leczeniu MF. W dwóch pierwszych przedstawiono wyniki badań randomizowanych, porównujących skuteczność ruksolitynibu (155 chorych) z placebo (154 chorych) (badanie COMFORT-1) i ruksolitynibu (146 chorych) z najlepszą możliwą terapią (NMT) (73 chorych) (badanie COMFORT-2), natomiast w trzeciej pracy porównano OS między chorymi leczonymi ruksolitynibem (107 chorych) a historyczną grupą kontrolną (310 chorych).

Celem analizy przeprowadzonej przez Verstovseka i wsp. (streszczenie 278) była ocena wpływu ruksolitynibu na wielkość śledziony oraz obecność objawów konstytucyjnych w różnych podgrupach chorych biorących udział w badaniu COMFORT-1. Do oceny wielkości śledziony użyto rezonansu magnetycznego, natomiast nasilenie objawów ogólnych oceniano na podstawie wyników uzyskanych z użyciem kwestionariusza MFSAF (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*). W grupie chorych leczonych ruksolitynibem stwierdzono około 30-procentową redukcję wielkości śledziony i około 46-procentową redukcję nasilenia objawów ogólnych. Korzystny efekt terapii występował niezależnie od typu MF (PMF *v.* post PV MF *v.* post ET MF), wieku (≤ 65 lat *v.* ≥ 65 lat), grupy IPSS (pośrednia-2 *v.* wysokiego ryzyka), obecności lub braku mutacji JAK2V617F, stężenia Hb (≥ 10 g/dl *v.* < 10 g/dl),

wielkości śledziony (≤ 10 cm *v.* > 10 cm) czy wyjściowego nasilenia objawów ogólnych. Dodatkowo analiza OS (mediana czasu obserwacji 52 tygodnie dla ruksolitynibu i 51 tygodni dla placebo) wykazała znaczącą różnicę na korzyść ruksolitynibu ($p = 0,03$). Z kolei Harrison i wsp. (streszczenie 279) przedstawili analizę wyników badania COMFORT 2 pod kątem równej lub większej o 35% redukcji wielkości śledziony w poszczególnych podgrupach chorych na MF leczonych ruksolitynibem lub otrzymujących NMT. U żadnego z chorych leczonych NMT nie uzyskano założonej redukcji wielkości śledziony, a ruksolitynib był bardziej skuteczny niż NMT we wszystkich analizowanych podgrupach (takich samych jak w poprzednim badaniu).

Na szczególną uwagę zasługuje praca Verstovseka i wsp. (streszczenie 793), w której wykazano znacząco dłuższe OS ($p = 0,022$) u chorych leczonych ruksolitynibem niż w historycznej grupie kontrolnej o charakterystyce pacjentów podobnej do osób z grupy leczonej ruksolitynibem. W czasie 33- i 22-miesięcznej obserwacji zmarło odpowiednio 33 ze 107 (30,8%) chorych leczonych ruksolitynibem i 189 z 310 (60,9%) chorych z grupy kontrolnej. W analizie wielowariantowej leczenie ruksolitynibem było jednym z czterech czynników związanych z dłuższym OS ($p = 0,02$). Autorzy sugerują, że ruksolitynib może opóźnić progresję choroby u pacjentów w zaawansowanych stadiach klinicznych.

Należy jednak pamiętać, że potencjalne korzyści wynikające z zastosowania ruksolitynibu są, niestety, okupione częstszym w stosunku do placebo występowaniem znaczącej klinicznie niedokrwistości (31% *v.* 13,9%) i małopłytkowości (34,2% *v.* 9,3%). Ponadto długotrwałe leczenie ruksolitynibem wiąże się z bardzo wysokim odsetkiem przypadków odstawienia terapii (92% po medianie 9,2 miesiąca), a także możliwością wystąpienia „zespołu z odstawienia”, który przejawia się ostrym nawrotem dolegliwości ogólnych, pogłębieniem cytopenii, gwałtownym powiększeniem śledziony, a niekiedy dekompensacją krążenia i wstrząsem.

Dodatkowo w czasie konferencji Deshpahande i wsp. (streszczenie 125) przedstawili liczne mutacje warunkujące oporność na ruksolitynib, a także krzyżową oporność na inne inhibitory kinazy JAK2 będące trakcie badań klinicznych: lestaurytinib (CEP-701), AZD1480, TG101348 czy CYT-387.

Wśród innych doniesień na uwagę zasługuje praca Turlure i wsp. (streszczenie 280), w której oceniono skuteczność pegylowanego interferonu α -2a (PEG-INF α -2a) w terapii 40 chorych z PV. Lek ten stosowano w pierwszej lub drugiej linii leczenia,

mediana czasu leczenia wynosiła około 4 lat, a okres obserwacji — 6,4 roku. W momencie ostatniej oceny 32 z 34 chorych spełniało kryteria odpowiedzi hematologicznej, w tym 82% kryteria CR. Dodatkowo, aż 29% chorych pozostawało w remisji hematologicznej mimo zakończenia terapii PEG-INF α -2a i niestosowania innych leków immunosupresyjnych w okresie od 3+ do 64+ miesięcy (mediana 28+ miesięcy) od zakończenia terapii. Ponadto u 83% chorych stwierdzono odpowiedź molekularną (w odniesieniu do klonu V617F+), w tym u 28% chorych CMR. Należy podkreślić, że u żadnego chorego nie wystąpiły incydenty naczyniowe, zaś u niektórych stwierdzono remisję histologiczną. Nie stwierdzono także nowych zaskakujących objawów niepożądanych, związanych z długotrwałym stosowaniem PEG-INF α -2a, a działania niepożądane były przyczyną przerwania terapii u 8 (23%) chorych. Wydaje się, że w kontekście wysokiego odsetka odpowiedzi hematologicznych i molekularnych oraz stosunkowo dobrego profilu bezpieczeństwa leczenia PEG-INF α -2a może być w przyszłości ważną opcją terapeutyczną dla pacjentów z PV.

Ostre białaczki

dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska

Ostra białaczka szpikowa

Główne doniesienia dotyczące AML prezentowane na 53. Konferencji ASH obejmowały zagadnienia związane z: 1) podsumowaniem wyników dużych badań klinicznych dotyczących leczenia indukującego i konsolidującego; 2) miejscem HSCT w leczeniu; 3) wpływem aberracji genetycznych na decyzje terapeutyczne; 4) poszukiwaniem nowych markerów molekularnych i czynników prognostycznych oraz 5) wykorzystaniem nowych leków i terapii celowanej.

Podsumowanie wyników dużych badań klinicznych dotyczących nowych schematów leczenia indukującego i konsolidującego

U chorych poniżej 60. roku życia odsetek CR po zastosowaniu standardowej chemioterapii indukującej „3 + 7” (antybiotyk antracyklinowy w skojarzeniu z Ara-C) wynosi 60–80%, a 5-letni DFS obserwuje się u 40–50% chorych. Natomiast wyniki leczenia u chorych powyżej 60. roku życia nadal są niezadowolające (odsetek CR $< 60\%$, 3-letni DFS $< 10\%$, mediana OS < 12 miesięcy). Na konferencji ASH '2011 przedstawiono wyniki wielu badań klinicznych, których założeniem była poprawa wczesnych i odległych wyników leczenia poprzez modyfikacje dotychczasowych protokołów chemioterapii indukującej i konsolidującej.

Z punktu widzenia praktyki klinicznej bardzo interesujące były ostateczne wyniki randomizowanego badania III fazy grup EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) i GIMEMA (Gruppo Italiano Per Le Malattie Ematologiche Dell'adulto) (AML-12), w którym porównywano duże (HD, *high dose*) i standardowe (SD, *standard dose*) dawki Ara-C w leczeniu indukującym oraz oceniano skuteczność immunoterapii za pomocą interleukiny 2 (IL-2) w leczeniu podtrzymującym (streszczenie 257). W pierwszym etapie badania porównano skuteczność i toksyczność HD-Ara-C (3 g/m² co 12 h przez 4 dni) oraz SD-Ara-C (100 mg/m² przez 10 dni), stosowanych w skojarzeniu z daunorubicyną (50 mg/m² przez 3 dni) i etopozydem (50 mg/m² przez 5 dni), u dotychczas nieleczonych chorych na AML, poniżej 60. roku życia. U chorych w CR dodatkowo stosowano jeden cykl leczenia konsolidującego (Ara-C 500 mg/m² co 12 h przez 6 dni), a następnie, zależnie od wieku i dostępności dawcy, byli kwalifikowani do allo- lub auto-HSCT. Chorych zakwalifikowanych do auto-HSCT ponownie randomizowano do grupy poddanej lub nie immunoterapii za pomocą IL-2 w leczeniu podtrzymującym po transplantacji. Analizie poddano 1942 chorych, w tym 969 z grupy leczonej SD-Ara-C oraz 973 z grupy leczonej HD-Ara-C. Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, płci, stanu ogólnego, parametrów morfologii krwi, cytogenetyki i klasyfikacji FAB (*French-American-British*). Mediana czasu obserwacji wynosiła 6 lat. Po jednym lub dwóch cyklach leczenia indukującego 1430 chorych (73,6%) uzyskało CR. W grupie leczonej HD-Ara-C obserwowano znamienne wyższy odsetek CR (78,7% v. 71,9%; p = 0,002). Odsetek wczesnych zgonów w czasie indukcji był porównywalny (odpowiednio 7,5% v. 8,9%). Podobnie toksyczność hematologiczna i niehematologiczna w obu grupach była porównywalna, z wyjątkiem zapalenia spojówek, które częściej obserwowano u chorych leczonych HD-Ara-C. U chorych młodszych (≤ 45. rz.) znamienne wyższy odsetek 6-letnich OS obserwowano w grupie HD-Ara-C (51,9% v. 43,4% odpowiednio; p = 0,009). Zależności tej nie stwierdzono u starszych chorych (> 45 rz.), wśród których niższy odsetek nawrotów w grupie leczonej HD-Ara-C (45,5% v. 49,4%) był zrównoważony przez wyższy odsetek zgonów w CR (18,4% v. 13,2%).

Delaunay i wsp. (streszczenie 79) przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy francuskiej grupy badawczej GOLEAMS AML 2006 IR Study, w którym oceniono wpływ dołączenia gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do standardowej che-

mioteraapii na wyniki leczenia AML u 254 chorych poniżej 60. roku życia z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Gemtuzumab ozogamycyny w dawce 6 mg/m² stosowano w cyklu indukującym (3 + 7) i pierwszym cyklu konsolidującym (mitoksantron + pośrednie dawki Ara-C). Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, leukocytozy, odsetka blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, klasyfikacji cytologicznej według FAB, cytogenetyki (prawidłowa v. nieprawidłowa) oraz klasyfikacji molekularnej według Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) (korzystna v. pośrednia-1 v. pośrednia-2). Odsetek CR (GO 91,6% v. 86,5%) i wczesnych zgonów (GO 10% v. 4,5%) nie różnił się istotnie w obu grupach. W grupie z dołączoną GO znamienne częściej obserwowano hepatotoksyczność 3.–4. stopnia według WHO (23% v. 13%; p = 0,031), w tym 4 przypadki choroby okluzyjnej wątrobowych naczyń żylnych. Porównywalne odsetki OS (GO 53% v. 46%) oraz 3-letniego EFS (GO 51% v. 33%) nie potwierdziły przewagi chemioterapii skojarzonej z GO. Dołączenie GO do standardowej chemioterapii wpływało na poprawę EFS jedynie w podgrupie chorych, którzy nie zostali poddani allo-HSCT (53,7% v. 27%; p = 0,013).

Burnett i wsp. (streszczenie 582) przedstawili wyniki randomizowanego badania grupy brytyjskiej i duńskiej (UK NCRI AML16), w którym oceniono wpływ dołączenia GO do standardowej chemioterapii indukującej u starszych chorych (> 50. rz.). Randomizacji do podwójnej indukcji daunorubicyną i Ara-C lub daunorubicyną i kłofarabiną w skojarzeniu z GO (3 mg/m²) lub bez niego w pierwszym dniu każdego cyklu poddano 1115 chorych na AML w wieku 51–84 lat (mediana 67). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 69%, w tym 60% CR i 9% CR z niepełną regeneracją hematopoezy (CRI). Odpowiedź po jednym cyklu chemioterapii uzyskało 52% chorych. W czasie pierwszego kursu leczenia nieznacznie większą toksyczność obserwowano w grupie z dodaną GO, głównie pod postacią nudności, uszkodzenia błon śluzowych jamy ustnej oraz większego zapotrzebowania na kkp i dożylny antybiotyk. W czasie drugiego kursu indukującego toksyczność w obu leczonych grupach była porównywalna. W okresie 2 lat obserwowano niższy (GO 61% v. 70%; p = 0,004) skumulowany odsetek nawrotów (CIR, *cumulative incidence of relapse*), wyższy (28% v. 23%; p = 0,03) odsetek przeżyć bez nawrotów oraz wyższy odsetek OS (35% v. 29%; p = 0,04) w grupie z dołączoną GO. Wyniki leczenia skojarzonego z GO były lepsze u chorych z AML *de novo* i obarczonych pośrednim ryzykiem cytogenetycznym niż w grupie z „wtórną” AML i niekorzystnym kariotypem.

Autorzy wnioskują, że dołączenie GO do standardowej chemioterapii indukującej nie zwiększa istotnie toksyczności leczenia, umożliwia natomiast lepszą kontrolę choroby, co przekłada się na poprawę OS.

Ocena wpływu lintuzumabu (humanizowanego przeciwciała anty-CD33) na poprawę OS u chorych powyżej 60. roku życia była przedmiotem kolejnego doniesienia (streszczenie 3613). Lancet i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania II fazy u 211 chorych z AML, którzy nie kwalifikowali się do standardowej chemioterapii indukującej i otrzymywali małe dawki Ara-C (LD, *low dose*). Lek ten stosowano podskórnie w dawce 20 mg co 12 godzin przez 10 dni w 28-dniowych cyklach. Pacjenci byli randomizowani do grupy leczonej lintuzumabem (600 mg) lub otrzymującej placebo, podawanych dożylnie w dniach 1., 8., 15., 22. cyklu pierwszego oraz w dniach 1. i 15. w kolejnych cyklach. U wszystkich włączonych do badania chorych była udokumentowana wysoka (mediana 95%) ekspresja antygenu CD33 na powierzchni komórek białaczkowych. Średnio chorzy otrzymali cztery cykle leczenia w grupie leczonej lintuzumabem i trzy cykle w grupie otrzymującej placebo. Skojarzenie lintuzumabu z LD-Ara-C nie wpływało istotnie na poprawę OS w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (4,7 v. 5,1 miesiąca). Toksyczność hematologiczna i niehematologiczna w obu grupach była porównywalna, z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją, które częściej obserwowano w grupie leczonej lintuzumabem.

Znaczenie aberracji genetycznych w biologii AML i ich wpływ na decyzje terapeutyczne

W sesji edukacyjnej *Acute myeloid leukemia* Hartmut Döhner i Verena Gaidzik przedstawili wiele aberracji genetycznych, które odgrywają istotną rolę w biologii AML. Markery te nie tylko pozwalają definiować odrębne jednostki kliniczno-patogenetyczne, lecz także mają istotne znaczenie rokownicze oraz coraz częściej zasadniczo wpływają na wybór określonej strategii terapeutycznej (tzw. leczenie dostosowane do czynników ryzyka). Oprócz znanych genów fuzyjnych (*RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *MLLT3-MLL*, *DEK-NUP214*) wiele innych mutacji somatycznych związanych z białaczką (m.in. *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEB-PA*, *c-KIT*) ma znaczenie w praktyce klinicznej i determinuje kierunki rozwoju nowych badań.

Gen *FLT3* koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Nabyte mutacje genu *FLT3* stwierdza się u 30–35% chorych na

AML. Do najczęściej spotykanych mutacji genu *FLT3* należy wewnętrzna tandemowa duplikacja (*FLT3-ITD*, *internal tandem duplication*) części przybłonowej. Jej rezultatem jest stałe pobudzenie szlaków kinazy MAPK (*mitogen activated protein kinase*), fałszywie dających sygnały do niekontrolowanej proliferacji komórek. Wewnętrzne tandemowe duplikacje są niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla czasu trwania CR (CCR, *continuous CR*), CIR i OS. Szczególnie niekorzystne rokowanie opisywano u chorych z dużą masą zmutowanego allelu *FLT3-ITD*. Istnieją dane, że allo-HSCT w CR1 poprawia rokowanie u chorych z mutacją *FLT3-ITD*. Stosowane w ramach badań klinicznych inhibitory kinazy FLT3, takie jak midostaurin (PKC-412), lestaurynib (CEP-701), sunitynib (SU11248) czy sorafenib (Bay-43-9006), wykazują umiarkowaną aktywność przeciwbiałaczkową w monoterapii, a duże randomizowane badanie oceniające skuteczność midostaurinu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zbliża się do końca rekrutacji. Obecnie wielkie nadzieje na leczenie AML z *FLT3-ITD* są związane z inhibitorami II generacji. W badaniu I fazy wykazano wysoką skuteczność quizartinibu (AC220) w monoterapii u chorych z oporną i nawrotową AML z *FLT3-ITD*.

Cortes i wsp. (streszczenie 2576) przedstawili wstępne wyniki badania II fazy oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność AC220 u 62 chorych z oporną i nawrotową AML z *FLT3-ITD*. Wyniki leczenia oceniano w dwóch grupach chorych: 1) u starszych chorych (> 60. rż.) z nawrotem lub z opornością na co najmniej jedną linię leczenia; 2) u młodszych chorych (≤ 60. rż.) z opornością lub nawrotem po dwóch liniach leczenia lub po HSCT. Skuteczność leczenia była możliwa do oceny u 53 z 62 chorych. Łączny odsetek CR (CRc = CR + CRp + CIRi) wynosił 45%. U 24% uzyskano PR. Należy podkreślić, że 16 z 26 (62%) chorych opornych na co najmniej jedną linię leczenia uzyskało CRc, a 5 z 26 (19%) — PR. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmęczenie, wydłużenie odstępu QT, brak apetytu, gorączka, neutropenia i zaburzenia smaku. Spośród 51 chorych 19 wyłączono z badania z powodu progresji choroby.

Mutacja genu nukleofosminy *NPM1^{mut}* (*NPM1*, *nucleophosmin member 1*) jest najczęstszą mutacją w AML, stwierdzaną u 25–35% chorych i aż u 45–65% pacjentów z prawidłowym kariotypem (CN-AML, *cytogenetically normal AML*). Obecność *NPM1^{mut}* koreluje z pewnymi cechami biologicznymi i klinicznymi, takimi jak: płeć żeńska, wysoka liczba blastów w szpiku, wysokie leukocytoza i PLT,

wysoka aktywność dyhydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy oraz brak ekspresji CD34 na komórkach białaczkowych. Izolowana mutacja *NPM1* (genotyp *NPM1*^{mut}/*FLT3*-ITD⁻) jest korzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z CN-AML i koreluje z wyższym odsetkiem CR, dłuższym RFS i OS porównywalnym z obserwowanymi w białaczkach z grupy CBF (*core binding factor*). Chorzy CN-AML i *NPM1*^{mut}/*FLT3*-ITD⁻ często nie odnoszą korzyści z allo-HSCT w CR1. Ponadto mutacja *NPM1* definiuje grupę starszych chorych z AML, u których warto zastosować intensywne leczenie konsolidujące.

Obserwacje te potwierdzono również w prezentowanym na ASH doniesieniu Sperra i wsp. (streszczenie 2504). Autorzy przeanalizowali czynniki prognostyczne dla OS w grupie 192 chorych powyżej 60. roku życia (mediana 70,5 roku) z nowo rozpoznaną AML, którzy zostali poddani standardowemu leczeniu indukującemu według schematu ADE (Ara-C, daunorubicyna, etopozyd), a następnie 1–4 konsolidacji z ID-Ara-C. Kariotyp i obecność *NPM1*^{mut} miały największą wartość predykcyjną dla CCR w analizie jedno- i wielowariantowej. Po 5 latach 31,3% chorych z *NPM1*^{mut} i prawidłowym lub niemonosomalnym kariotypem oraz 25% chorych z CBF-AML nadal pozostawało w CCR.

Jedną z bardziej obiecujących z punktu widzenia praktyki klinicznej była praca Schlenka i wsp. (streszczenie 80), w której przedstawiono wyniki randomizowanego badania niemieckiej grupy AMLSG (*AML Study Group*). W badaniu oceniono wpływ dołączenia kwasu all-trans retinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) do standardowej chemioterapii indukującej i konsolidującej na wyniki leczenia u 1112 chorych z AML w wieku 60 lat lub mniej. W leczeniu indukującym chorzy otrzymywali dwa cykle ICE (idarubicyna, cytarabina, etopozyd), a w konsolidacji — trzy cykle HD-Ara-C (18 g/m²/cykl). Chorzy z białaczką wysokiego ryzyka (niekorzystna cytogenetyka lub brak CR po leczeniu indukującym) byli kwalifikowani do allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego. W indukcji ATRA stosowano w dawce 45 mg/m² w dniach 6.–8., a następnie w dawce 15 mg/m² w dniach 9.–21., natomiast w konsolidacji — w jednej dawce 15 mg/m² od 6. do 28. doby cyklu. W grupie otrzymującej ATRA obserwowano znamienny wzrost odsetka CR (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,2; *p* = 0,05) u chorych z mutacją *NPM1*^{mut}, niezależnie od statusu mutacji *FLT3-ITD*. Nie obserwowano podobnej zależności u chorych bez mutacji *NPM1* (*NPM1*^{wt}). Całkowite przeżycie chorych leczonych ATRA było znamienne dłuższe niż w grupie kontrolnej

(*p* = 0,02). Autorzy składowali, że dołączenie ATRA do standardowej chemioterapii wiąże się nie tylko z poprawą odpowiedzi na leczenie i EFS u chorych z *NPM1*^{mut}, lecz także poprawą OS u chorych na AML poniżej 60. roku życia.

Gen *CEBPA* (CCAAT/*enhancer-binding protein α*) koduje jądrowy czynnik transkrypcyjny z rodziny bZIP (*basic region leucine zipper*), istotny w regulacji granulopoezy. Dotychczas poznano dwa typy mutacji *CEBPA*: mutacje w obrębie C-końca, które uniemożliwiają wiązanie z DNA, oraz nonsensowe mutacje N-końca, prowadzące do syntezy niekompletnego białka. Mutacji *CEBPA* w AML często towarzyszą pewne cechy kliniczne, takie jak: wysoki odsetek blastów we krwi obwodowej, niska liczba PLT oraz rzadsze zajęcie węzłów chłonnych i narządów pozaszpikowych w momencie rozpoznania. Wyniki badań wskazują, że jedynie obecność podwójnej mutacji *CEBPA*^{dm} jest korzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego i wiąże się z dłuższymi DFS i OS, porównywalnymi do obserwowanych u chorych z AML *NPM1*(+)/*FLT3*-ITD(-). Podobnie jak w przypadku obecności genotypu *NPM1*^{mut}/*FLT3*-ITD⁻, chorzy z *CEBPA*^{dm} nie odnoszą korzyści z allo-HSCT w CR1.

Nowe czynniki prognostyczne oraz nowe strategie lecznicze

W sesji edukacyjnej *Acute myeloid leukemia* dr Gail J. Roboz, w wykładzie pt. *Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia*, przedstawiła współczesne standardy leczenia AML oraz nowe strategie terapeutyczne, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości eliminacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Obecność przetrwałych aberracji cytogenetycznych i/lub molekularnych po leczeniu indukującym jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w AML. U chorych z AML bez oznaczalnych aberracji genetycznych obecność MRD stwierdzona za pomocą wielokolorowej cytometrii przepływowej również koreluje z gorszym rokowaniem. Intensyfikacja terapii na podstawie oceny MRD istotnie wpływała na poprawę wyników leczenia AML u dzieci. Prowadzone są badania nad praktycznym znaczeniem modyfikowania terapii w zależności od statusu MRD u dorosłych.

Odkrycie białaczkowej komórki macierzystej (LSC, *leukemic stem cell*) było podstawą zrozumienia biologii AML. Wstępne badania wskazują, że LSC charakteryzują się odmiennym immunofenotypem (CD34+, CD38-, CD123+, CLL-1+), który odróżnia je od prawidłowych macierzystych komó-

rek pnia (HSC, *hematopoietic stem cell*) i komórek progenitorowych (PSC, *progenitor stem cell*). Białaczkowe komórki macierzyste stanowią 0,1–1% blastów w AML i są spotykane z częstością mniejszą niż $1:10^5$ – $1:10^6$ komórek szpiku kostnego. Podobnie jak prawidłowa HSC, LSC charakteryzuje się niskim potencjałem proliferacyjnym i w konsekwencji większą niż pozostała masa komórek białaczkowych opornością na chemioterapię. Wiele badań wskazuje, że eliminacja LSC jest warunkiem uzyskania trwałej remisji i wyleczenia AML. Figueire do Pontes i wsp. (streszczenie 1470) przedstawili badanie, w którym oceniono przydatność monitorowania ilościowego LSC do oceny MRD. U 37 chorych na AML liczbę LSC w szpiku kostnym oznaczano metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej w chwili rozpoznania oraz monitorowano klirens LSC po leczeniu indukującym. Białaczkowe komórki pnia charakteryzowano na podstawie fenotypu CD34+/CD38–/CD123+. Znamienne wyższą liczbę LSC stwierdzono u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego i z mutacją *FLT3-ITD*. Dodatnia korelacja między ilościową oceną LSC i komórek o fenotypie aberrantnym wskazuje, że oznaczanie LSC może być przydatne w monitorowaniu MRD, w szczególności u chorych CN-AML, którzy nie mają typowego markera molekularnego lub fenotypu aberrantnego.

Przewlekła białaczka szpikowa dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor

Na konferencji ASH '2011 szczególną uwagę zwrócono na: wyniki badań nad zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) II generacji jako leków pierwszej linii u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*), problem oporności na standardowe leczenie z uwzględnieniem terapii chorych z mutacją T315I, następstwa niestabilności genetycznej dla przebiegu choroby oraz możliwości odstawienia terapii TKI po osiągnięciu CMR.

W czasie wieloletniej obserwacji pacjentów leczonych imatynibem (IM) od momentu rozpoznania CML stało się jasne, że osiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) i większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) chroni chorych przed progresją do bardziej zaawansowanych faz białaczki — akceleracji (AP, *accelerated phase*) i blastycznej (BP, *blast phase*). Dlatego istotnym celem terapii CML jest jak najszybsze osiągnięcie obu rodzajów odpowiedzi. W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, porównującym nilotynib z IM

(ENESTed, *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML patients*) oraz dazatynib z IM (DASISION, *Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*) u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*), dowiedziano wysokiej skuteczności nilotynibu i dazatynibu w tej grupie chorych. W obu badaniach obserwowano większy odsetek odpowiedzi molekularnych (MMR i CMR), badanych w kolejnych punktach czasowych. Na konferencji ASH '2011 przedstawiono aktualizację wyników badania ENESTed po 36 miesiącach obserwacji. U pacjentów leczonych nilotynibem nadal obserwuje się wyższe odsetki MMR, CMR⁴ (*BCR-ABL* < 0,01), CMR^{4,5} (*BCR-ABL* < 0,0032) we wszystkich grupach zaawansowania choroby według wskaźnika Sokala, a także istotną redukcję ryzyka progresji do zaawansowanych faz CML. Od czasu aktualizacji badania po 24 miesiącach u żadnego pacjenta nie wystąpiła progresja do AP/BP.

Na konferencji ASH '2011 nie przedstawiano aktualizacji wyników badania DASISION, natomiast prezentowano jego subanalizę pod względem istotności poziomu transkryptu *BCR-ABL* po 3 miesiącach terapii TKI. Stwierdzono, że poziom transkryptu poniżej 0,1% charakteryzuje grupę chorych ze szczególnie dużym prawdopodobieństwem osiągnięcia MMR — 88%. W grupie leczonej dazatynibem taki poziom transkryptu obserwowano u istotnie większego odsetka chorych (48% v. 14% w grupie leczonej IM). Pacjentów, u których poziom transkryptu po 3 miesiącach terapii był mniejszy niż 10% (84% w grupie leczonej dazatynibem i 64% w grupie leczonej IM), cechowało istotnie wyższe skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia CCyR po 24 miesiącach, a także dłuższe PFS i OS.

Trzecim TKI II generacji, którego aktywność zbadano w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z nowo rozpoznaną CML, jest bosutynib (SKI-606, *Wyeth*). Randomizowanym badaniem III fazy (BELA) objęto 502 chorych włączonych do grupy leczonej 500 mg raz/dobę bosutynibu lub 400 mg raz/dobę IM. Na konferencji ASH przedstawiono wyniki 24-miesięcznej obserwacji pacjentów w badaniu BELA. Stwierdzono, że w grupie pacjentów leczonych bosutynibem uzyskano istotnie więcej MMR niż u chorych otrzymujących IM (54% v. 44%; $p < 0,05$). Bosutynib był lekiem dobrze tolerowanym pod względem hematologicznych działań niepożądanych (tylko u 10% pacjentów obserwowano neutropenię, a u 14% małopłytkowość 3.–4. stopnia wg WHO), natomiast u aż 70% pacjentów powoduje biegunkę (najczęściej tylko w początkowym okresie leczenia). Działania niepożądane były przy-

czyną odstawienia leku u 22% pacjentów leczonych bosutynibem i 6% chorych otrzymujących IM.

Istotnym problemem w terapii pacjentów z CML jest wystąpienie mutacji T315I odpornej na wszystkie zarejestrowane dotychczas TKI. Mutacja ta dotyczy regionu bezpośrednio odpowiedzialnego za wiązanie IM, a podstawienie treoniny w pozycji 315 izoleucyną uniemożliwia powstanie stabilizującego wiązania wodorowego z grupą aminową inhibitora. Jednym z bardziej obiecujących leków w terapii pacjentów z mutacją T315I jest TKI III generacji — ponatynib (AP24534, *Ariad Pharmaceuticals*). Analiza krystalograficzna kompleksu AP24534 z domeną myśiej kinazy ABLT315I wykazała, że lek ten, podobnie do IM, wiąże się z nieaktywną formą kinazy, ale jednocześnie skutecznie wiąże się z izoleucyną w pozycji 315, dzięki tworzeniu wiązań van der Waalsa. Na konferencji ASH '2011 przedstawiono wyniki badania II fazy, oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność ponatynibu u pacjentów z CML oporną na terapię co najmniej dwoma TKI (CP, AP i BP), a także u chorych na CML i z obecnością mutacji T315I. Stwierdzono, że ponatynib wykazuje znaczną aktywność w tej grupie pacjentów. Spośród chorych na CML w CP i z obecnością mutacji T315I CHR CCyR i MMR obserwowano odpowiednio u 86%, 58% i 33% pacjentów. Ponatynib był lekiem dobrze tolerowanym — objawy niepożądane 3.–4. stopnia według WHO, które wystąpiły u ponad 10% pacjentów, obejmowały małopłytkowość (25%) i neutropenię (14%).

Wyrazem niestabilności genetycznej komórek CML jest obecność dodatkowych aberracji chromosomalnych i mutacji kinazy *BCR-ABL*. Na konferencji ASH '2011 prezentowano pracę grupy niemieckiej, w której analizowano wpływ dodatkowych aberracji chromosomalnych (ACA, *additional chromosome aberrations*), stwierdzanych w momencie rozpoznania CML, na przebieg terapii. Spośród 1151 chorych u 1003 (87%) stwierdzono typową translokację t(9;22)(q34;q11), u 69 pacjentów — translokację wariantową t(v;22), a u 79 (6,9%) — ACA. Spośród chorych z ACA u 38 (3,3%) stwierdzono utratę chromosomu Y. U pozostałych 41 pacjentów z ACA (3,6%) obserwowano inne aberracje: u 16 (1,4%) — tak zwane aberracje *major-route* (dodatkowy chromosom Philadelphia [Ph], trisomia 8, izochromosom 17q i trisomia 19), a u 25 — tak zwane *minor-route* (wszystkie pozostałe). Mediana obserwacji wynosiła 5,3 roku. Bardzo istotną klinicznie obserwacją jest stwierdzenie negatywnego wpływu *major-route* ACA na przebieg choroby — czas do CCyR, MMR, PFS i OS. U pacjentów z typową translokacją t(9;22), translokacją wariantową

t(v;22), utratą chromosomu Y, *minor-route* ACA i *major-route* ACA 5-letnie PFS wynosiło odpowiednio: 90%, 81%, 88%, 96%, 50%, natomiast 5-letnie OS: 92%, 87%, 91%, 96% i 53%. U pacjentów z *major-route* ACA czas do osiągnięcia CCR i MMR był istotnie dłuższy, a PFS i OS — krótszy ($p < 0,001$) niż u chorych z typową translokacją t(9;22). Autorzy potwierdzili wcześniejsze obserwacje dotyczące braku negatywnego wpływu na rokowanie translokacji wariantowej t(v;22), [der(9)] oraz utraty chromosomu Y. Również obecność aberracji *minor-route* nie wpływała na przebieg choroby.

U chorych na CML wykazujących oporność na IM standardowo wykonuje się badanie mutacji kinazy *BCR-ABL*. Badanie to najczęściej przeprowadza się metodą bezpośredniego sekwencjonowania, co pozwala wykryć klon obecny w 10–20% komórek. Badacze z *Department of Genetics and Molecular Pathology, Centre for Cancer Biology, Pathology, Adelaide* z Australii postanowili sprawdzić, czy obecność subklonów mutacji wykrytych bardzo czułą metodą spektrometrii mas (wykrywa subklony obejmujące 0,05–0,5% komórek) ma znaczenie kliniczne.

Stan mutacji zbadano u 220 pacjentów opornych na IM leczonych nilotynibem lub dazatynibem. Metodą sekwencjonowania mutacje wykryto u 128 chorych. U 64 pacjentów metoda spektrometrii mas pozwoliła na wykrycie dalszych 132 mutacji, spośród których 50 wykazywało oporność na nilotynib i/lub dazatynib. U 84% chorych, u których wykryto subklon z mutacją oporną na dany inhibitor, terapia tym inhibitorem powodowała szybką proliferację opornego klonu, który stawał się wykrywalny za pomocą sekwencjonowania. Stwierdzono, że CCyR była istotnie rzadziej osiągana przez pacjentów z obecnością opornych mutacji niż przez chorych z obecnością mutacji wrażliwych lub bez mutacji. Wyniki te opublikowano w *Journal of Clinical Oncology* (2011; 29: 4250–4259).

Na konferencji ASH '2011 zaprezentowano natomiast pracę dotyczącą znaczenia klinicznego liczby mutacji występujących u danego chorego. Z tej analizy wyeliminowano pacjentów z obecnością mutacji opornych na nilotynib i/lub dazatynib (45 chorych). Spośród pozostałych 175 mnogie mutacje stwierdzono u 19% chorych przy użyciu spektrometrii mas i tylko u 9% za pomocą sekwencjonowania. Wykazano, że w porównaniu z obecnością 0/1 mutacji obecność 2 lub więcej mutacji wiąże się z mniejszym odsetkiem CCyR (50% v. 21%; $p = 0,003$), mniejszym odsetkiem MMR (31% v. 6%; $p = 0,005$), a także zwiększoną częstością powstawania nowych opornych mutacji (25% v. 56%; $p = 0,0009$).

Na konferencji ASH '2011 zaprezentowano aktualizację wyników badania STIM (*Stop Imatynib*) oceniającego efekt odstawienia IM u pacjentów z CML w CP, którzy od co najmniej 2 lat pozostają w CMR. Prawdopodobieństwo pozostania w CMR w 24. i 36. miesiącu po zakończeniu terapii IM wynosi 39%. Do większości wznów dochodzi w ciągu pierwszych 7 miesięcy po odstawieniu leku. Obserwowano tylko 3 „późne wznowy” (19.–22. miesiąc). Stwierdzono, że u chorych obciążonych wysokim ryzykiem według skali Sokala i u których okres terapii IM był krótszy, ryzyko wznowy było wyższe. U pacjentów z niskim ryzykiem Sokala i u których okres terapii IM przekraczał 5 lat, prawdopodobieństwo pozostania w CCR po 24 miesiącach wynosiło 68%. Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono wznowę, dobrze zareagowali na ponowne leczenie IM i osiągnęli CMR.

Wszystkie ustne prezentacje na konferencji ASH '2011 związane z biologią CML dotyczyły LSC — szlaków odpowiedzialnych za ich aktywację i prób ich zahamowania. Świadczy to o ogromnych nadziejach pokładanych w możliwości wyleczenia CML, być może za pomocą terapii skojarzonej — TKI i cząsteczki skutecznie eliminującej LSC.

Zaburzenia hemostazy i transfuzjologia

Trombofilia i żylna choroba

zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

U których pacjentów warto diagnozować wrodzoną trombofilie?

Trombofilia są nazywane wrodzone lub nabyte zaburzenia mechanizmu hemostazy usposabiające do wystąpienia zakrzepicy żyłnej albo tętniczej. Do najlepiej poznanych przyczyn trombofilii należy niedobór naturalnych antykoagulantów, który w populacji ogólnej występuje rzadko: niedobór antytrombiny — u 0,02%, niedobór białka C — u 0,2%, a niedobór białka S — u 0,03–0,13% osób. Częściej diagnozowana jest heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V — u 3–7% oraz polimorfizm *G20210A* genu protrombiny — u 0,7–4% osób (wykład edukacyjny Middeldorp C.: *Is thrombophilia testing useful?*).

Ryzyko względne zachorowania na pierwszy epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów z heterozygotyczną postacią czynnika V Leiden lub polimorfizmem *G20210A* genu protrombiny jest stosunkowo małe i wynosi odpowiednio 3–5 i 2–3. Natomiast niedobór naturalnych antykoagulantów zwiększa to

ryzyko nawet 10-krotnie, zaś u kobiet dodatkowo zagraża wystąpieniem powikłań ciąży. Bezwzględne roczne ryzyko zachorowania na VTE w niedoborze naturalnych antykoagulantów wynosi 1,5 (96-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,7–2,8); jest także znacznie zwiększone w homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V, wynosząc 1,8 (95% CI 0,1–4,0). U pacjentów z heterozygotyczną postacią mutacji Leiden genu czynnika V lub z polimorfizmem *G20210A* genu protrombiny bezwzględne ryzyko zachorowania na pierwszy epizod VTE jest niewielkie — wynosi odpowiednio 0,5 (95% CI 0,1–1,3) i 0,4 (95% CI 0,1–1,1) na rok.

Ze względu na dużą częstość nawrotów (12,9% po roku; 16,6% po 2 latach; 22,8% po 5 latach; 33,4% po 10 latach) VTE można uznać za chorobę przewlekłą. Wrodzona trombofilia tylko nieznacznie zwiększa ryzyko nawrotu VTE. Według nowych zaleceń po pierwszym epizodzie samoistnej proksymalnej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej należy stosować stałe leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. Leczenie to powinno trwać 3 miesiące, jeżeli ryzyko powikłań krwotocznych jest duże. Wykazano, że przedłużenie leczenia do 6 lub 12 miesięcy nie zmniejsza ryzyka nawrotu po zaprzestaniu antykoagulacji. Po przebyciu dwóch incydentów samoistnej VTE wskazane jest stałe leczenie przeciwzakrzepowe.

Badań w kierunku wrodzonej trombofilii nie powinno się wykonywać rutynowo ze względu na ich duży koszt, z racji braku wpływu uzyskanego wyniku na sposób leczenia w większości przypadków, a także z powodu aspektów psychologicznych, między innymi poczucia zagrożenia u zdiagnozowanego pacjenta i zwiększenia kosztu ubezpieczeń. Decyzję w sprawie wykonania badań w kierunku trombofilii i ewentualnego przedłużenia leczenia przeciwzakrzepowego należy każdorazowo przedyskutować z pacjentem, uwzględniając ryzyko nawrotu i ryzyko powikłań krwotocznych podczas przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego. Ze względu na zwiększone ryzyko pierwszego zachorowania, nawrotu VTE i powikłań ciąży badania w kierunku trombofilii powinno się z kolei przeprowadzać u kobiet bez objawów w wieku rozrodczym stosujących antykoncepcję, z rodzin obciążonych niedoborem naturalnych antykoagulantów (antytrombiny, białka C lub białka S) lub nosicielstwem homozygotycznej postaci mutacji Leiden genu czynnika V (wykład edukacyjny Middeldorp C.: *Is thrombophilia testing useful?*).

Ocena ryzyka poważnego krwawienia w przypadku stosowania leczenia przeciwkrzepliwego

Czynniki ryzyka: wiek powyżej 70 lat, przebyte krwawienie, nowotwór złośliwy, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, małopłytkowość, przebyte udar mózgu, cukrzyca, niedokrwistość, zmniejszona sprawność fizyczna, częste upadki, niedawno przebyte zabieg operacyjny, nadużywanie alkoholu, leczenie przeciwplatekowe, zła kontrola leczenia przeciwkrzepliwego.

Szacowane bezwzględne ryzyko poważnego krwawienia: bez czynników ryzyka — małe, 1 czynnik ryzyka — umiarkowane, 2 lub więcej czynników ryzyka — duże.

Ocena ryzyka nawrotu po pierwszym incydencie samoistnej VTE — współczynnik DASH

Przeprowadzono metaanalizę siedmiu badań klinicznych, do których włączono 1818 pacjentów po pierwszym epizodzie samoistnej VTE leczonych przez 3 miesiące i dłużej antagonistą witaminy K. Oceniono częstość nawrotu w zależności od współczynnika DASH (*D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy*), który obliczono następująco: D — nieprawidłowy wynik stężenia dimeru-D po zakończeniu antykoagulacji: +2 punkty, A — wiek 50 lat lub mniej: +1 punkt, S — płeć męska: +1 punkt, H — u kobiet stosowanie doustnej antykoncepcji przy zachorowaniu: -2 punkty. W grupie chorych ze współczynnikiem DASH równym punktowi lub mniej roczny odsetek nawrotów wyniósł 3,1% (95% CI 2,3–3,9), przy współczynniku 2 punkty — 6,4% (95% CI 4,8–7,9), a w grupie ze współczynnikiem równym lub większym niż 3 punkty w ciągu roku stwierdzono nawrót u aż 12,3% pacjentów (95% CI 9,9–14,7%). Z tego badania wynika wniosek, że u pacjentów ze współczynnikiem DASH równym punktowi lub mniejszym można zaprzestać leczenia pierwszego epizodu VTE po 3–6 miesiącach (51,6% pacjentów), zaś u pacjentów ze współczynnikiem DASH równym 3 punkty lub więcej wskazana jest antykoagulacja na stałe (streszczenie 544).

Czy kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko nawrotu po pierwszym epizodzie VTE?

Badaniem WARFASA (*the Warfarin and Aspirin study*) — randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z grupą kontrolną — objęto 402 pacjentów, którzy przebyli pierwszy incydent samoistnej VTE i byli leczeni doustnym antykoagulantem przez 6–12 miesięcy. Następnie badana grupa otrzymywała 100 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) na dobę przez 22 tygodnie, zaś grupie kontrolnej po-

dawano placebo. Po zakończeniu leczenia do nawrotu doszło u 22 chorych (5,7%/rok) w grupie leczonej ASA i u 27 chorych z grupy przyjmującej placebo (10,7%) (HR 0,54; 95% CI 0,32–0,91). Po 24 miesiącach obserwacji uzyskano podobne wyniki. Klinicznie istotne krwawienie wystąpiło tylko u 1 pacjenta w obu grupach, a odsetek „małych” krwawień w obu grupach był zbliżony. Można więc sądzić, że ASA w dawce 100 mg/dobę znajdzie zastosowanie u pacjentów po przebyciu pierwszego incydentu VTE i zakończeniu 6–12-miesięcznego leczenia doustnym antykoagulantem, gdyż powoduje zmniejszenie o około 40% częstości nawrotu VTE w porównaniu z placebo, bez zwiększenia odsetka klinicznie istotnych powikłań krwotocznych (streszczenie 543).

Małopłytkowość poheparynowa — postępy w diagnostyce i leczeniu

Małopłytkowość poheparynowa (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*) jest najczęściej występującym immunohematologicznym powikłaniem polekowym i wiąże się z 20–40-krotnym zwiększeniem ryzyka zakrzepicy żylniej lub tętniczej. Zespół ten wywołują przeciwciała klasy IgG (HIT-IgG) skierowane przeciw immunogennym neoepitopom powstałym na cząsteczkach czynnika płytkowego 4 (PF4, *platelet factor 4*) po utworzeniu kompleksu PF4 z ujemnie naładowanymi glikozoaminoglikanami, na przykład z heparyną.

Do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia HIT Warkentin opracował wskaźnik „4T” (*Thrombocytopenia, Thrombosis, Timing* [zależność czasowa w stosunku do stosowania heparyny], *in the absence of Their explanations* [brak innych przyczyn małopłytkowości i zakrzepicy]). Wykazano, że wskaźnik ten umożliwia wyodrębnienie chorych obarczonych małym ryzykiem HIT, u których nie jest konieczne oznaczanie HIT-IgG, gdyż w grupie, w której nie stwierdzono „4T”, u żadnego chorego nie wystąpiły kliniczne objawy HIT. Ustalono następujące kryteria rozpoznania HIT: 1) obniżenie liczby PLT w przebiegu stosowania heparyny o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej, średnio do 60 G/l; 2) odstęp czasu przynajmniej 5 dni między początkiem podawania heparyny a pojawieniem się małopłytkowości — przeciwciała przeciwko kompleksowi PF4-heparyna tworzą się zwykle 5.–10. dnia po rozpoczęciu leczenia heparyną, przy czym odstęp ten może być krótszy, jeśli chory przyjmował heparynę w ciągu ostatnich około 100 dni (dotyczy to 25–30% przypadków HIT); 3) wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości; 4) obecność heparynozależnych przeciwciał przeciw-

płytkowych (HIT-IgG); 5) ustąpienie małopłytkowości po zaprzestaniu stosowania heparyny.

Obecność HIT-IgG można wykrywać metodami czynnościowymi lub oznaczać ich stężenie metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunoabsorbent assay*). Do metod czynnościowych należą: test agregacji płytek krwi zdrowego dawcy po dodaniu surowicy chorego i heparyny (HIPA, *heparin-induced platelet aggregation*) oraz test uwalniania ^{14}C -serotoniny z płytek krwi zdrowego dawcy pod wpływem surowicy chorego i heparyny (SRA, *serotonin release assay*).

Z nowych badań wynika, że tylko około 10% przeciwciał antyPF4–heparyna wykrywanych metodą ELISA aktywuje PLT i tylko u 7–11% pacjentów z dodatnim wynikiem testu ELISA wynik testu SRA jest dodatni. W związku z tym należy przyjąć, że ujemny wynik testu ELISA wyklucza HIT, dodatni wynik testu ma małą wartość diagnostyczną (z wyjątkiem silnie dodatnich, tj. $> 2,0$ j. OD), a optymalną metodą potwierdzającą rozpoznanie HIT jest przeprowadzenie testu SRA.

Lekami zarejestrowanymi do leczenia HIT są bezpośrednie inhibitory trombiny (lepirudyna, argatroban) oraz inhibitor czynnika Xa — danaparoid. Leki te są trudno dostępne, ich stosowanie jest trudne do monitorowania, a ponadto dość często powodują powikłania krwotoczne. Inhibitory trombiny przyczyniają się do hamowania aktywacji przeciwzakrzepowego układu białka C. Argatroban powoduje przedłużenie czasu protrombinowego, a zwiększony w związku z tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany nie odzwierciedla efektu stosowanych w dalszym etapie leczenia antagonistów witaminy K. Dlatego w leczeniu HIT w ostatnich latach znalazł zastosowanie pośredni inhibitor czynnika Xa — fondaparynuks. Przedstawiono metaanalizę czterech badań klinicznych, które objęły 52 chorych z rozpoznaniem HIT, w tym 36 z HIT powikłaną zakrzepicą. Rozpoznanie u wszystkich pacjentów włączonych do badań ustalono na podstawie wyniku testu ELISA; tylko w jednym ośrodku dodatkowo wykonywano test SRA. Fondaparynuks stosowano w dawce 7,5 mg/dobę, podskórnie. Wyniki leczenia należy ocenić jako bardzo dobre, gdyż u żadnego chorego nie doszło do nowej zakrzepicy, tylko u 3 pacjentów trzeba było wykonać amputacje w obrębie kończyn, a klinicznie istotne krwawienie wystąpiło u 1 chorego (wykład edukacyjny Warkentin T.E.: *How I diagnose and manage HIT?*). Z przedstawionej metaanalizy wynika wniosek, że fondaparynuks jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu HIT.

Małopłytkowe skazy krwotoczne prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Małopłytkowe skazy krwotoczne należały do wiodących tematów z zakresu zaburzeń hemostazy prezentowanych na konferencji ASH. Najwięcej doniesień dotyczyło pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) i zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). Największy postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w leczeniu ITP, wiąże się z wprowadzeniem do terapii tej choroby agonistów receptora trombopoetyny (TPO-R, *thrombopoietin receptor*). Nadal trwają badania, w których mają być określone skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia ITP za pomocą leków z tej grupy. Temu zagadnieniu, jak również zastosowaniu agonistów TPO-R w leczeniu innych małopłytkowości, poświęcono wiele doniesień prezentowanych na Konferencji ASH '2011.

Przedstawiono aktualne wyniki badania EXTEND. Analizie poddano w nim 301 chorych leczonych eltrombopagiem przez 0,3–237 tygodni (mediana 121). Odpowiedź na leczenie (liczba PLT ≥ 50 G/l) uzyskano u 88% pacjentów, w tym u 85% po splenektomii i u 89% z zachowaną śledzioną. Incydenty istotnych klinicznie krwawień zmniejszyły się z 16% przed leczeniem do 3%, 5% i 0% odpowiednio w 52., 104. i 156. tygodniu leczenia. Leczenie było dobrze tolerowane, a do najczęstszych objawów niepożądanych należały bóle głowy i zapalenie górnych dróg oddechowych. U 19 pacjentów wystąpiło 25 incydentów zakrzepowo-zatorowych, jednak nie stwierdzono zależności między zwiększoną liczbą PLT a tymi incydentami.

W oddzielnym doniesieniu przedstawiono wyniki badania histopatologicznego szpiku w czasie leczenia eltrombopagiem. Ocenie poddano 156 próbek szpiku pobranych od 102 pacjentów. Zwiększone włóknienie retikulinowe stwierdzono tylko w 4 próbkach (od 3 pacjentów), a w 3 z nich były obecne włókna kolagenowe. Jednak u żadnego z tych 3 pacjentów nie wystąpiły kliniczne objawy mielofibrozy.

Analizowano również bezpieczeństwo i skuteczność stosowania eltrombopagu w grupie chorych powyżej 65. roku życia. Nie wykazano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa i skuteczności eltrombopagu zależnie od wieku. Autorzy stwierdzili trend do lepszej odpowiedzi płytkowej i częstszego występowania pozakrwotocznych zdarzeń niepożądanych, w tym zakrzepicy, w grupie osób starszych.

Odrębna analiza dotyczyła wpływu wcześniej stosowanych linii leczenia ITP na skuteczność eltrombopagu. Okazało się, że nawet pacjenci poddani

wcześniej co najmniej czterem różnym liniom leczenia zachowywali odpowiedź na agonistę TPO-R.

Po raz pierwszy porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ITP agonistą TPO-R (romiplostymem) z rytuksymabem. Oba leki charakteryzowały się podobnym, korzystnym profilem bezpieczeństwa, natomiast romiplostym okazał się bardziej skuteczny. Bussel i wsp. opisali 9 pacjentów z ITP, biorących udział w badaniu EXTENSION, u których uzyskano remisję w czasie leczenia romiplostymem i która utrzymywała się mimo odstawienia leku. Analiza tych przypadków nie pozwoliła na określenie czynników umożliwiających identyfikację pacjentów zdolnych do utrzymywania hemostatycznej liczby PLT po odstawieniu agonisty TPO-R.

Kilka prac dotyczyło leczenia agonistami TPO-R wtórnej małopłytkowości immunologicznej. W otwartym, wieloośrodkowym badaniu ENABLE1 oceniano skuteczność eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości związanej z infekcją wirusem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Do badania zakwalifikowano 716 chorych na pozapalną marskość wątroby z liczbą PLT poniżej 75 G/l, którzy byli wstępnie kwalifikowani do leczenia przeciwwirusowego. Eltrombopag stosowano w początkowej dawce dobowej 25 mg, (możliwość zwiększenia do 100 mg/d.) przez 9 tygodni lub do wzrostu liczby PLT do 90 G/l lub więcej, umożliwiającej włączenie leczenia INF α i rybawiryną. U 95% pacjentów uzyskano progową dla leczenia antywirusowego wartość PLT, a średni czas do uzyskania odpowiedzi płytkowej wynosił 2 tygodnie. Leczenie eltrombopagiem było dobrze tolerowane i mało toksyczne. Na konferencji przedstawiono po raz pierwszy wstępne wyniki leczenia immunologicznej małopłytkowości związanej z infekcją ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) agonistami TPO-R. Pięciu chorych z oporną małopłytkowością otrzymywało romiplostym w początkowej dawce 1 μ g/kg m.c./tydzień. W jednym przypadku leczenie zmieniono na eltrombopag. U 4 chorych uzyskano długotrwałą odpowiedź płytkową.

Na uwagę zasługuje praca dotycząca zastosowania rekombinowanego poliklonalnego przeciwciała anty D — rozrolimupabu w leczeniu ITP. Randomizowane badanie II fazy przeprowadzono w kilkunastu krajach, z wiodącym udziałem ośrodków polskich. Rozrolimupab zawiera mieszaninę 25 specyficznych dla RhD ludzkich monoklonalnych przeciwciał. Do badania włączono 61 dorosłych chorych na ITP z liczbą PLT poniżej 30 G/l, z grupą krwi RhD+, którzy nie przebyli splenektomii. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena zdarzeń niepożądanych, a zwłaszcza hemolizy, obniżenia stę-

żenia Hb i objawów zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego po podaniu pojedynczej dawki rozrolimupabu. W drugorzędowym punkcie końcowym oceniano skuteczność tego leku z wyborem jego najskuteczniejszej dawki do badań III fazy. Jako odpowiedź na leczenie przyjęto liczbę PLT powyżej 30 G/l i jednoczesny wzrost liczby PLT o co najmniej 20 G/l w stosunku do wyniku sprzed leczenia. Najbardziej skuteczna dawka rozrolimupabu, charakteryzująca się jednocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa, wynosiła 300 μ g/kg mc. Po jednorazowym jej podaniu odpowiedź płytkową uzyskano u 61,5% badanych, w tym u połowy z nich w ciągu 24 godzin od podania leku. Wzrost liczby PLT utrzymywał się średnio przez 2 tygodnie.

Mimo znacznych postępów w badaniach nad patogenezą ITP nie jest ona do końca wyjaśniona, jak również nie są znane mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leczenie. Basciano i wsp. wykazali, że polimorfizm genu *TUBB1*, powodujący zastąpienie argininy przez histydynę w pozycji 307 cząsteczki H β -1 tubuliny, wiąże się z większym odsetkiem niepowodzeń leczenia ITP metodami standardowymi. Nie wpływał natomiast na wyniki leczenia ITP agonistami TPO-R.

Chociaż wprowadzenie wymiany osocza do leczenia TTP znacznie poprawiło rokowanie, to śmiertelność w tej chorobie jest nadal wysoka i wynosi 10–20%. Z tego punktu widzenia bardzo ważnym problemem jest określenie czynników prognostycznych i wyselekcjonowanie grupy pacjentów z TTP o niekorzystnym rokowaniu. Liu i wsp. wykazali, że wskaźnik początkowej odpowiedzi płytkowej — PRR3 (oznaczany w ciągu 3 pierwszych dni leczenia wymianą osocza) jest niezależnym czynnikiem rokowniczym. Szacowany wskaźnik przeżycia po 1, 3 i 12 miesiącach leczenia u pacjentów z PRR3 poniżej 5 G/l/dobę wynosił odpowiednio 74,7%, 64,8% i 58,9%, natomiast w grupie pacjentów z PRR3 powyżej 5 G/l/dobę wynosił 100% w każdym z badanych punktów czasowych. Według autorów pacjenci z PRR3 mniej niż 5 G/l/dobę powinni być leczeni intensywniej, z uwzględnieniem innych, poza wymianą osocza, metod terapii. Z kolei Benhamou i wsp. opracowali predykcyjny model ryzyka zgonu pacjentów z nabytą TTP, uwzględniający wiek, objawy neurologiczne i aktywność LDH.

Metodami inżynierii genetycznej zidentyfikowano dwa nowe warianty metaloproteiny ADAMTS 13, które charakteryzują się wysoką aktywnością w stosunku do czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*), a jednocześnie są odporne na działanie autoprzeciwciał anty-ADAMTS 13. Otwiera to nowe możliwości leczenia nabytej postaci TTP.

Na uwagę zasługują dwa doniesienia dotyczące wrodzonych małopłytkowości. Przedstawiono wyniki badań nad klinicznymi i molekularnymi aspektami zespołu Bernarda-Souliera (BSS, *Bernard-Soulier syndrome*). Ponieważ jest to choroba niezwykle rzadka, utworzono międzynarodowe konsorcjum, które zebrало przypadki BSS z różnych części świata ze 165 niespokrewnionych ze sobą rodzin. Analizę kliniczną i molekularną przeprowadzono w grupie 65 pacjentów pochodzących z różnych rodzin. Najczęściej mutacje dotyczyły genów *GP9* (23) i *GP1BB* (29). Średni wiek pacjenta w czasie rozpoznania choroby wynosił 18 lat. U 26 chorych wcześniej rozpoznano ITP i byli nieskutecznie leczonych kortykosteroidami i dożylnymi immunoglobulinami, a w kilku przypadkach wykonano splenektomię. Ponad 50% pacjentów miało ciężką skazę krwotoczną (3. i 4. stopień wg WHO). Średnia liczba PLT wynosiła 45 G/l, a oznaczona metodą Fonio — 64 G/l. Agregacja PLT indukowana rybocytyną była nieobecna lub upośledzona (< 22% normy) we wszystkich przypadkach. Zmniejszoną ekspresję GPIb/IX/V stwierdzono u wszystkich pacjentów. Ekspresja GPIb α była często niewykrywalna w przypadku mutacji *GP1BA*, natomiast w przypadku mutacji *GP1BB* i *GP9* sięgała odpowiednio 8% i 17%. Ekspresja GPIX wynosiła 14%, 8% i 25% w mutacjach *GP9*, *GP1BB* i *GP1BA*. Najwyższe wartości, przekraczające 30% niezależnie od rodzaju mutacji, stwierdzono dla GPV.

Badacze włoscy przedstawili analizę kliniczno-laboratoryjną 103 przypadków wrodzonej makrotrombocytopenii, związanej z monoalleliczną mutacją genu *GPIBA* (c.515 C>T). Jest ona przyczyną zamiany alaniny na walinę w pozycji 156 (Ala156Val) GPIb α i nazwano ją mutacją *Bolzano*. Ta niedawno wykryta mutacja odpowiada łagodnej postaci BSS, dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący. Jest najczęstszą przyczyną wrodzonej małopłytkowości we Włoszech. Przebieg skazy krwotocznej jest zwykle łagodny, choć mogą występować samoistne krwawienia wymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Liczba PLT jest zmniejszona w niedużym stopniu (103 ± 32 G/l) z obecnością dużych PLT (MPV $15 \pm 1,7$ fl). Ekspresja GPIb/IX/V jest zmniejszona o 50% w stosunku do prawidłowych PLT, agregacja z rybocytyną jest upośledzona w 22% przypadków, a stężenie trombopoetyny we krwi — 2-krotnie zwiększone. Brakuje doniesień o występowaniu mutacji *Bolzano* w innych krajach.

Osoczone skazy krwotoczne **prof. nadzw. dr hab. n. med. Jerzy Windyga** Analiza kosztów związanych z profilaktycznym stosowaniem koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII o wysokim mianie (streszczenie 4187)

W niedawno opublikowanych wynikach badania Pro-FEIBA (Leissinger i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1684–1692) wykazano, że podawanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce 85 j./kg mc. 3 razy w tygodniu, w nienastępujących po sobie dniach, w sposób statystycznie znaczący zmniejsza liczbę wszystkich krwawień oraz krwawień do stawów (w tym *target-joints*) u pacjentów z ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII (FVIII, *factor VIII*) o wysokim mianie, w porównaniu z leczeniem według zasady „na żądanie”. W czasie ostatniej Konferencji ASH '2011 w *San Diego* przedstawiono analizę kosztów związanych z profilaktycznym podawaniem aPCC w powyższym wskazaniu. Koszt 6-miesięcznej profilaktyki u jednego pacjenta wyniósł 493 633 USD w porównaniu z 205 549 USD wydanych w ciągu 6 miesięcy stosowania aPCC w terapii „na żądanie”. Koszt uniknięcia jednego krwawienia oszacowano na 35 565 USD (585 USD/kg mc.). W grupie pacjentów, którzy najlepiej odpowiedzieli na leczenie profilaktyczne (≥ 50 -proc. redukcja liczby krwawień w porównaniu z okresem stosowania aPCC wg zasady „na żądanie”), koszt uniknięcia jednego krwawienia oszacowano na 27 282 USD (449 USD/kg mc.). Należy podkreślić, że w powyższej analizie nie brano pod uwagę kosztów związanych z hospitalizacją, absencją w pracy lub szkole, wystąpieniem ciężkich krwawień, które mogą prowadzić do szybkiej progresji artropatii, a nawet zgonu (1 pacjent zmarł w okresie leczenia „na żądanie” z powodu samoistnego krwotoku śródczaszkowego), a ponadto nie wyceniono korzystnego wpływu profilaktyki na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów (HRQoL, *health related quality of life*). Wyniki omawianej pracy wskazują, że profilaktyczne stosowanie aPCC może być najbardziej opłacalne u pacjentów dobrze odpowiadających na taką formę leczenia (redukcja liczby krwawień > 50% w porównaniu ze stosowaniem aPCC wg zasady „na żądanie”) oraz u dzieci (mała masa ciała), u których będzie możliwe zatrzymanie postępu artropatii.

Mała częstość powikłań zakrzepowych u pacjentów z hemofilią poddawanych operacjom chirurgicznym i procedurom inwazyjnym (streszczenie 4221)

Amerykańscy badacze z ośrodka w *Cleveland* przeprowadzili retrospektywną analizę przebiegu 58 różnych operacji chirurgicznych i inwazyjnych procedur, jakim poddano 38 pacjentów z hemofilią A i B. Celem analizy była odpowiedź na pytanie, w jakim stopniu pacjenci z hemofilią są narażeni na wystąpienie zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) w okresie okołoperacyjnym. Wiek pacjentów w chwili operacji wynosił od 9 miesięcy do 85 lat. Na hemofilię A (aktywność FVIII 1–31 jm./dl) chorowało 27 (71%), zaś 11 miało hemofilię B (2–36 jm./dl). Więcej niż jeden zabieg przeżyło 13 pacjentów. Najczęściej, bo w 15 przypadkach, wykonano operacje ortopedyczne, w 10 przypadkach były to operacje kardiochirurgiczne, także w 10 — operacje w obrębie jamy brzusznej, w 5 — operacje neurochirurgiczne, zaś w pozostałych 18 — między innymi operacje naczyniowe oraz w obrębie głowy i szyi. Z analizy wykluczono chorych, u których przyczyną operacji było krwawienie. Leczenie substytucyjne trwało 1–19 dni (mediana 8). Mediana nadiru aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w okresie substytucji wyniosła 97 jm./dl. Jeden pacjent otrzymywał podskórne wstrzyknięcia heparyny w celu profilaktyki DVT, które rozpoczęto w 2. dniu po operacji głowy/szyi. Nie zaobserwowano u niego powikłań zakrzepowo-zatorowych ani krwotocznych. Sześciu pacjentów otrzymywało po operacji (5 — kardiochirurgiczne, 1 — udrażnianie tętnicy szyjnej) ASA w celu prewencji zakrzepicy tętniczej, zaś 2 z nich doznało powikłań krwotocznych (u obu łagodna małopłytkowość). Jeden pacjent doznał przemijającego niedokrwienia mózgu w 1. dobie po całkowitej wymianie stawu kolanowego. Tylko u 1 osoby DVT rozwinęła się po operacji. Był to 72-letni chory z umiarkowaną hemofilią B, który przeżył operację na otwartym sercu (pomostowanie aortalno-wieńcowe jednej tętnicy oraz korekcja zastawki mitralnej). Pacjent ten miał pozytywny osobisty wywiad DVT (zakrzepica żyły nerkowej w trakcie substytucji czynnika IX 2 lata wcześniej). W trakcie obecnej operacji nadir aktywności czynnika IX w osoczu utrzymywano około 100 jm./dl. W 5. dobie po zabiegu doszło do zakrzepicy żyły szyjnej (cewnik w żyłę centralną w miejscu zakrzepicy). Zastosowano heparynę (następnie antyvitaminę K), podając równocześnie koncentrat czynnika IX. Zdaniem autorów pracy chorzy na hemofilie poddawani operacjom chirurgicznym są w minimalnym stopniu narażeni na powikłania zakrzepowo-zatorowe i dlatego nie można im rutynowo zalecać farmakologicznej trombotylaktyki. Wyjątkiem są pacjenci z pozytywnym wywiadem zakrzepowo-zatorowym związanym z intensywnym leczeniem substytucyjnym.

gicznym są w minimalnym stopniu narażeni na powikłania zakrzepowo-zatorowe i dlatego nie można im rutynowo zalecać farmakologicznej trombotylaktyki. Wyjątkiem są pacjenci z pozytywnym wywiadem zakrzepowo-zatorowym związanym z intensywnym leczeniem substytucyjnym.

Badanie II fazy oceniające biologiczne działanie rekombinowanej ludzkiej interleukiny 11 u pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A oraz łagodną chorobą von Willebranda, u których stosowanie desmopresyny jest przeciwwskazane lub nieskuteczne (streszczenie 3308)

Oceniano bezpieczeństwo i biologiczne działanie rekombinowanej ludzkiej interleukiny 11 (rhIL-11, *recombinant human interleukin 11*), podawanej pacjentom z łagodną chorobą von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) typu 1 lub 2 oraz chorym na umiarkowaną i łagodną hemofilią A, u których stosowanie desmopresyny (DDAVP, *Desamino-8-D-arginine vasopressin*) nie zwiększało zawartości FVIII i VWF w osoczu lub wywoływało reakcję nietolerancji. Badaną substancję podawano podskórnie w dawce 25 µg/kg mc./dobę przez 4 kolejne dni. W chwili rozpoczynania badania pacjenci nie mogli zgłaszać żadnych krwawień. Czwartego dnia, 30 minut po wstrzyknięciu ostatniej dawki rhIL-11, jednorazowo podano dożylnie DDAVP w dawce 0,3 µg/kg mc., pod warunkiem że jej stosowanie nie było przeciwwskazane (warunku tego nie spełniła 1 pacjentka z VWD). Do badania włączono 6 pacjentów: 2 z VWD typu 1, 1 z VWD typu 2B (wyściowa aktywność kofaktora ristocetyny VWF:RCo w tej grupie chorych zawierała się w przedziale 10–20 jm./dl) i 3 z łagodną hemofilią A (wyściowa zawartość FVIII 8–12 jm./dl). W tabeli 1 przedstawiono uzyskane wyniki. Czwartego dnia u pacjentów z VWD uzyskano 1,2-krotny wzrost wartości VWF:RCo, 1,6-krotny wzrost wartości VWF:Ag i 1,3-krotny wzrost aktywności koagulacyjnej FVIII (FVIII:C). Wstrzyknięcie DDAVP (pacjenci 1. i 3.) spowodowało 2-, 1,7- i 2,6-krotny wzrost wartości, odpowiednio VWF:RCo, VWF:Ag i FVIII:C. Z kolei w grupie pacjentów z hemofilią A 4. dnia zaobserwowano 1,8-krotny wzrost wartości VWF:RCo, 1,8-krotny wzrost wartości VWF:Ag i 1,5-krotny wzrost wartości FVIII:C. Wstrzyknięcie DDAVP 4. dnia wywołało 1,5-krotny wzrost wartości VWF:RCo, 1,7-krotny wzrost wartości VWF:Ag i 2,8-krotny wzrost wartości FVIII:C. Lek nie wywołał istotnych działań niepożądanych. W opinii badaczy rhIL-11 może znaleźć praktyczne zastosowanie w leczeniu wybranych krwawień u chorych na łagodną i umiarkowaną hemofilię A oraz u pacjentów z VWD typu 1 i 2.

Tabela 1. Zawartość czynnika von Willebranda i czynnika VIII u 6 pacjentów z chorobą von Willebranda lub łagodną hemofilią A po podaniu rekombinowanej ludzkiej interleukiny 11

Table 1. Plasma levels of von Willebrand factor and factor VIII in 6 patients with von Willebrand disease or mild hemophilia A after recombinant human interleukin 11 administration

Pacjenci: wiek/płeć	Rozpoznanie	VWF:RCO [jm./dl]			VWF:Ag [jm./dl]			FVIII:C [jm./dl]		
		Przed	Dzień 4.	DDAVP	Przed	Dzień 4.	DDAVP	Przed	Dzień 4.	DDAVP
1. 25/K	VWD 1	12 ± 0	21 ± 9	45 ± 26	12 ± 5	25 ± 6*	49 ± 16	37 ± 18	10 ± 6	125 ± 36*
2. 22/K	VWD 2B	12 ± 0	12 ± 0	ND	25 ± 3	35 ± 18	ND	37 ± 12	86 ± 13*	ND
3. 25/K	VWD 1	12 ± 0	12 ± 0	32 ± 0*	4 ± 0	6 ± 0*	26 ± 15	7 ± 0	5 ± 0*	54 ± 34
4. 25/M	Hemofilia A	78 ± 5	121 ± 25	227 ± 11*	81 ± 7	139 ± 3*	207 ± 6*	10 ± 0	19 ± 0*	78 ± 12*
5. 31/M	Hemofilia A	73 ± 3	151 ± 43	191 ± 25	80 ± 6	171 ± 9*	222 ± 20*	25 ± 1	37 ± 1	74 ± 4*
6. 51/M	Hemofilia A	112 ± 42	208 ± 0*	324 ± 60	135 ± 3	235 ± 13*	273 ± 44*	7 ± 0	8 ± 0*	24 ± 8*

*p < 0,001; *p < 0,01; K — kobieta; M — mężczyzna; VWD (von Willebrand disease) — choroba von Willebranda; DDAVP (Desamino-8-D-arginine vasopressin) — desmopresyna; VWF:RCO (von Willebrand factor ristocetin cofactor activity) — aktywność koagulatora ristocetyny; VWF:Ag (von Willebrand factor antigen) — antygen czynnika von Willebranda; FVIII:C (factor VIII coagulation activity) — aktywność koagulacyjna czynnika VIII; ND — nie dotyczy

Transfuzjologia

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

W czasie obrad 53. Konferencji ASH problemom transfuzjologicznym poświęcono sesję edukacyjną, wystąpienia ustne i prezentacje plakatowe. Poniżej przedstawiono wybrane zagadnienia.

Hematologia i transfuzjologia w Afryce Subsaharyjskiej

W 2011 roku liczba ludności na świecie wynosiła 6,9 mld, a liczba pobranych jednostek krwi — około 93 mln, z czego 50% (46,5 mln donacji) pobrano w krajach wysoko uprzemysłowionych, zamieszkałych przez 15% światowej populacji, a 4,3% (4 mln j. krwi) — w Afryce, którą zamieszkuje 12% populacji świata. Wskaźnikiem dostępności krwi dla chorych jest liczba donacji na 1000 mieszkańców. W krajach o wysokim dochodzie wskaźnik ten wynosi 36,4 (13,3–64,6), w krajach o średnim dochodzie — 11,6 (1,65–36,2), natomiast w krajach o niskim dochodzie — 2,8 (0,4–8,2). Do tej ostatniej grupy należą kraje Afryki. W rejonie Afryki Subsaharyjskiej żyje 773 mln ludzi i zapotrzebowanie na krew wynosi obecnie około 8 mln j./rok. Potrzeby znacznie przewyższają tam możliwości zaopatrzenia w krew. W 2011 roku samym tylko chorym z ciężką niedokrwistością w przebiegu malarii (Hb < 5g/dl) należało przetoczyć 3 mln j. krwi. Trzeba pamiętać, że malaria jest najczęstszą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 5. roku życia (ok. 1 mln/rok), a 60% tych zgonów następuje właśnie w wyniku braku dostępu do krwi. Wśród chorób nowotworowych na 5. miejscu pod względem częstości występowania są NHL.

W tym rejonie świata brak krwi wynika z wielu przyczyn, a jedną z najważniejszych jest zakażenie mieszkańców czynnikami chorobotwórczymi przenoszonymi drogą krwi. W regionie Afryki Subsaharyjskiej 5–10% zakażeń HIV, wirusem wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i HCV następuje drogą przetoczenia krwi. Ryzyko zakażenia wynosi 1/1000 przetoczonych j. krwi dla HIV, 4,3/1000 j. krwi dla HBV i 2,5/1000 j. dla HCV. Gdyby udało się pokryć roczne zapotrzebowanie na krew, to co roku odnotowano by 28 595 nowych zakażeń HBV, 16 625 zakażeń HCV i 6650 zakażeń HIV. W 2009 roku w samym tylko Burkina-Faso dodatnie markery przynajmniej jednego z tych wirusów stwierdzono w 31,4% donacjach (J.P. Allain). Doktor Hume, kanadyjska lekarka zatrudniona w jednym ze szpitali w Ugandzie, przedstawiła możliwości leczenia krwią w tym kraju zamieszkałym przez 33 mln ludzi. Na 100 000 mieszkańców przypada 5 lekarzy, a do zabezpieczenia pacjentów potrzeba 170 000 j. krwi/rok, tj. 5 j./1000. W związku z tym, że około

5% populacji Ugandy jest zakażonej HIV, przetoczenia krwi u dzieci z niedokrwistością wykonuje się przy stężeniu Hb 3,85 g/dl.

Wybrane powikłania poprzetoczeniowe

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI, *transfusion related acute lung injury*) występuje z częstością 1:1300–1:5000 przetoczeń. U 70–89% chorych mogą je wywołać przeciwciała przeciw antygenom układu HLA lub HNA: anty-HLA klasy II, anty-HNA (głównie HNA-3a), anty-HLA klasy I (głównie HLA-A2), anty-HLA klasy I + II obecne we krwi dawcy lub rzadziej biorcy oraz obecność czynników powodujących aktywację leukocytów, na przykład biologicznie aktywnych lipidów w przetaczanym składniku krwi. Do składników krwi, które mogą wywołać TRALI, należą świeżo mrożone osocze, kkp (otrzymywany metodą konwencjonalną i z aferezy), krioprecypitat, krew pełna i kkc. W czasie sesji plakatowych przedstawiono wyniki prac dotyczących zapobiegania TRALI. Bayat i wsp. przedstawili wyniki badań nad bezpośrednim wpływem przeciwciał przeciw HNA-3a przetoczonych ze składnikiem krwi na zachowanie integralności śródbłónki naczyń płucnych w badaniach *in vitro* i *in vivo*, Silliman prowadził prace nad filtrami usuwającymi ponad 98% IgG, zaś Semple i wsp. stwierdzili, że przetoczenie IVIg zapobiega TRALI poprzez bezpośrednio hamowanie aktywacji neutrofilów biorcy.

Jeśli liczba PLT po 2–3 przetoczeniach kkp nie wzrasta powyżej 10 G/l, to należy rozpoznać oporność na przetaczanie kkp. Oporność występuje u około 34% pacjentów onkohematologicznych i może mieć charakter immunologiczny (mówi się wtedy o alloimmunizacji). Sharpe i wsp. stwierdzili, że alloimmunizacja w badanej grupie pacjentów z opornością w 42% przypadków jest spowodowana obecnością przeciwciał anty-HLA (kobiety stanowiły 64%). Jackman wykazała, że przetaczanie inaktywowanych kkp metodą Mirasol PRT zapobiega alloimmunizacji, a Gilson i wsp. dowiedli, że celowane blokowanie stymulacji limfocytów T stanowi obiecujący mechanizm hamowania alloprzeciwciał.

Mikrocząstki (MP, *microparticles*) powstają w czasie przechowywania krwi i wykazują wiele niekorzystnych działań, do których należą między innymi aktywność prozapalna, prokoagulacyjna i immunomodulacyjna. Jy i wsp. wykazali, że od 1. dnia przechowywania w kkc pojawiają się: mikrocząstki pochodzące z erytrocytów (RMP, *red cell-derived MP*), od 10. dnia — mikrocząstki pochodzące z płytek krwi (PMP, *platelet-derived MP*), a od 20. dnia — mikrocząstki pochodzące z leukocytów (LMP, *leucocyte-derived MP*). Zubożenie kkc w leukocyty

zmniejsza liczbę RMP o 20–40%, a PMP i LMP — do 0 i tym samym obniża markery aktywności prokoagulacyjnej i prozapalnej MP o 40–60%.

Nowe białka w leczeniu skaz krwotocznych

W czasie sesji ustnych i plakatowych przedstawiono wyniki badań nad nowymi białkami, które w przyszłości mogą znaleźć kliniczne zastosowanie w leczeniu chorych z niedoborami czynników krzepnięcia. Do białek tych należą: rekombinowany czynnik VIIa o przedłużonym działaniu, rekombinowany czynnik VIII otrzymany z ludzkich linii komórkowych, rekombinowany czynnik VIIIFc — białko fuzyjne, cząsteczki czynnika VIII o przedłużonym działaniu (pegylacja), rekombinowany wieprzowy czynnik VIII, rekombinowany owczy czynnik VIII, rekombinowany czynnik IX, rekombinowany VWF, a także nowe białka zapobiegające krwawieniom poprzez blokowanie inhibitora drogi krzepnięcia zależnej od czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), takie jak aptamery i przeciwciała monoklonalne.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH '2011

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Wybranie najważniejszych doniesień spośród zaakceptowanych przez Komitet Naukowy 53. Konferencji ASH jest zadaniem trudnym i bardzo subiektywnym. Biorąc jednak pod uwagę aspekty teoretyczny i kliniczny, w tym aplikacyjny prowadzonych badań, na szczególne wyróżnienie zasługują wyniki badań nad molekularną patogenezą CML, które przybliżają nas do wyleczenia tej choroby.

Zastosowanie TKI w leczeniu chorych na CML jest niewątpliwie jednym z najbardziej spektakularnych sukcesów współczesnej hematologii. Pozwalają one skutecznie kontrolować chorobę u większości chorych, jednak nie jest jasne, czy ich zastosowanie może prowadzić do wyleczenia. Na 53. Konferencji ASH przedstawiono liczne doniesienia, w których analizowano ten problem i w przyszłości mogą wytyczyć nowe kierunki w postępowaniu z chorymi na CML.

W świetle aktualnej wiedzy przyczyną nawrotów CML po odstawieniu TKI jest populacja LSC, charakteryzujących się innymi właściwościami biologicznymi niż komórki potomne. Białaczkowe komórki macierzyste, podobnie jak ich odpowiedniki w prawidłowej hematopoizie, wykazują zdolność do samoodnowy, klonogenność i przez większość swojego trwania są nieaktywne podziałowo. W odróżnieniu od komórek „potomnych” białaczkowe LSC

są odporne na działanie IM. Za ich odmienną charakterystykę biologiczną odpowiadają inne układy sygnałowe, których poznanie i scharakteryzowanie może umożliwić interwencję terapeutyczną niszczącą LSC. Do lepiej poznanych i scharakteryzowanych szlaków, które utrzymują samoodnawialność i klonogenność LSC, należą między innymi układy związane z czynnikami transkrypcyjnymi FOXO, BCL6, PML oraz szlakami WNT/b-catenin i *Hedgehog* (Hh).

Kinetyka poziomu transkryptu *BCR-ABL1* u chorych leczonych IM wskazuje, że jego spadek u chorych odpowiadających na leczenie ma charakter dwufazowy. Pierwszy, szybki etap odpowiada eradykacji komórek potomnych CML, natomiast drugi, powolny etap spadku odpowiada utrzymującej się populacji komórek macierzystych i progenitorowych. W tym etapie długi bezobjawowy okres choroby kontrolowanej przez TKI może prowadzić do „wyczerpania” potencjału samoodnawialności LSC i w konsekwencji do ich naturalnej eliminacji. Dodatkowo niski lub nieoznaczalny poziom transkryptu, odpowiadający niewielkiej populacji LSC, może stanowić próg kontroli immunologicznej, poniżej którego układ odpornościowy jest w stanie eradykować chorobę.

Z tych założeń wypłynęły przesłanki do badania STIM. W tym badaniu analizowano konsekwencje odstawienia TKI w ściśle wyselekcjonowanej populacji 100 chorych z CMR trwającą co najmniej 2 lata. Na 53. Konferencji ASH przedstawiono uaktualnione wyniki obserwacji i analizy farmakoekonomicznej takiego postępowania (streszczenie 603). Mediana czasu obserwacji wyniosła 30 miesięcy. Po odstawieniu IM nawrót wystąpił u 61 chorych; prawdopodobieństwo utrzymania CMR w 24. i 36. miesiącu wyniosło 39% (95% CI 29–48). Wszyscy chorzy, u których nastąpił nawrót po odstawieniu IM, odpowiedzieli na ponowne włączenie leczenia. Spośród 61 chorych z nawrotem 56 wróciło do CMR po ponownym wprowadzeniu IM. Spośród 5 chorych, którzy nie powrócili do CMR, u 4 poziom transkryptu *BCR-ABL1* bez leczenia wynosił 0,15% (0,05–0,3), a u 1 chorego wzrósł do 6,6%. Głównym czynnikiem predykcyjnym nawrotu w analizie wielowariancyjnej był wskaźnik Sokala (grupa niskiego *v.* pośredniego *v.* wysokiego ryzyka; $p = 0,0009$) oraz czas leczenia IM (< 60 mies. *v.* ≥ 60 mies.; $p = 0,0183$). Całkowite oszczędności wynikające z odstawienia IM u chorych w badanej grupie wyniosły 4 mln euro. Ważnym uzupełnieniem tego badania był streszczenie 641, w którym wykazano, że spadek poziomu transkryptu *BCR-ABL1* jest wolniejszy w LSC niż w komórkach potomnych. U cho-

rych wykazujących oporność lub nietolerujących IM włączenie TKI II generacji powodowało szybszą redukcję transkryptu *BCR-ABL1*, także w komórkach LSC (CD34+ CD38–) w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Badania te wskazują, że TKI II generacji mogą skuteczniej eliminować LSC na wczesnych etapach choroby.

Na 53. Konferencji ASH przedstawiono również wiele prac, w których badano molekularne szlaki przekazywania sygnału kształtujące biologiczną charakterystykę LSC w CML. Czynniki transkrypcyjne rodziny FOXO (*Forhead box O*) pełnią kluczową rolę w utrzymaniu potencjału samoodnawialności i klonogenności komórek LSC. W pracy pt. *BCL6-mediated repression of p53 is critical for leukemia stem cell survival in chronic myeloid leukemia* (streszczenie 446) scharakteryzowano zależny od FOXO, potencjalnie poddający się interwencji terapeutycznej mechanizm wpływający na oporność LSC na IM. Czynniki transkrypcyjne FOXO indukują ekspresję BCL6, który poprzez represję ARF i TP53 wpływa na opóźnione starzenie się komórek i oporność na apoptozę. U myszy z wyłączonym genem BCL6, LSC ulegają szybkiemu wyczerpaniu i zanikowi, a izolowane LSC całkowicie tracą *in vitro* potencjał klonogenności. Białaczkowe komórki macierzyste od zwierząt BCL6^{-/-} były również znacznie wrażliwsze na IM niż komórki BCL6^{+/+}. Ponieważ funkcję BCL6 jako represora transkrypcji w modelach eksperymentalnych można blokować farmakologicznie za pomocą peptydów (BPI, *BCL-6 peptide inhibitor*), w pracy zbadano potencjał inicjowania CML przez ludzką linię komórkową KCL-22 wszczepianą immunoniekompetentnym myszom, którym podawano BPI lub dimetylsulfoksyd. U zwierząt, którym po ksenotransplantacji podawano BPI, rozwój białaczki był zahamowany lub znacznie opóźniony w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej. Białko hamujące BCL-6 wykazywało również aktywność w stosunku do ludzkich LSC (CD34+ CD38–) izolowanych od chorych na CML. Wyniki tego badania wskazują, że strategie terapeutyczne ukierunkowane na czynnik transkrypcyjny BCL6 mogą uzupełniać leczenie TKI poprzez obniżenie potencjału LSC i ich uwrażliwienie na TKI. Należy jednak podkreślić, że obecnie nie ma klinicznie dostępnych inhibitorów BCL6, zatem strategia ta ma, jak dotąd, charakter eksperymentalny.

Pokrewną strategię leczniczą może stanowić inhibicja deacetyazy SIRT1 (*sirtuin-1*). Reguluje ona stopień acetylacji i aktywność wielu czynników transkrypcyjnych, między innymi BCL6 i TP53. W pracy pt. *Pharmacological inhibition of the stress-related deacetylase SIRT1 enhances eradication of*

CML stem cells (streszczenie nr 448) wykazano, że ekspresja SIRT1 jest wyższa w komórkach LSC w CML niż w prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. Wyłączenie SIRT1 za pomocą shRNA lub inhibicja farmakologiczna niskocząsteczkowym związkiem indukowała spontaniczną apoptozę i uwrażliwiała komórki LSC na IM. Efekt ten w znacznej mierze zależał od TP53, ponieważ wyłączenie go znosiło efekt inhibitora SIRT1 na żywotność komórek LSC. U zwierząt inhibitor SIRT1 istotnie zmniejszał potencjał klonogenności LSC. Praca ta jest istotnym uzupełnieniem wyników doniesienia na temat roli osi FOXO–BCL6–TP53 w biologii LSC i wskazuje, że strategia oparta na inhibicji SIRT1, prowadząca do aktywacji TP53 w LSC, może w skojarzeniu z TKI być skutecznym postępowaniem eliminującym LSC.

W trakcie 53. Konferencji ASH przedstawiono także wyniki badania dotyczącego klinicznie dostępnego inhibitora szlaku Hh, pochodnej cyklopaminy PF-04449913 (streszczenie 424). Inhibitor ten, poprzez wiązanie błonowego białka *Smoothed*, regulującego aktywność Hh, wpływa na zahamowanie całego szlaku. W modelu przedklinicznym, w którym immunoniekompetentnym myszom wszczepiano ludzkie komórki LSC uzyskane od chorych na CML, PF-04449913 istotnie redukował liczbę CD34+ komórek opornych na IM. W przedstawionym badaniu I fazy PF-04449913 był dobrze tolerowany, a do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały zaburzenia smaku i wyłysienie. Do badania włączono 5 chorych na CML, w tym

1 z mutacją T315I w BP. Chory ten uzyskał większą odpowiedź cytogenetyczną w 115. dniu leczenia. Trwa badanie fazy Ib, w którym jest oceniane połączenie PF-04449913 z bosutynibem i dazatynibem.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że przyszłe strategie terapeutyczne oparte na sekwencyjnym zastosowaniu TKI oraz inhibitorów szlaków metabolicznych istotnych dla potencjału klonogenności i samoodnawialności LSC mogą się przyczynić do poprawy wyników leczenia chorych na CML, w tym także do uzyskania wyleczenia u chorych, którzy za pomocą wstępnego leczenia TKI uzyskują CMR.

Podsumowanie

W grudniu bieżącego roku czeka nas kolejna, 54. Konferencja ASH w Atlancie, a po niej — 1–3 marca 2013 roku — VII Ogólnopolska Konferencja po-ASH w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku, liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń.

Podziękowania

Pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację tegorocznej konferencji po-ASH, a firmom farmaceutycznym: *Amgen, Celgene, Sandoz, Genzyme, Janssen Cilag, Eusa Pharma, Mundipharma, Novartis, Medagro, Novo Nordisk Roche, Teva* — za pomoc finansową w ich przeprowadzeniu.