

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

The highlights of the 7th Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

W dniach 1–3 marca 2013 roku w Zakopanem odbyła się VII Ogólnopolska Konferencja po ASH stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 54. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2012 roku w Atlancie. Coroczne Konferencje po ASH odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Wzorem lat ubiegłych, tegoroczna edycja obejmowała 4 sesje tematyczne, w tym: choroby układu chłonnego; transplantologię i leczenie wspomagające; choroby układu krwiotwórczego; zaburzenia hemostazy i transfuzjologię oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 54. Konferencji ASH.

Choroby układu chłonnego

Szpiczak plazmocytowy **dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak**

Podczas 54. Konferencji ASH przedstawiono ponad 700 doniesień ustnych i plakatuowych na temat biologii, diagnostyki, oceny ryzyka i rokowania oraz nowych metod leczenia szpiczaka plazmocytozowego (PCM, *plasma cell myeloma*). W tym roku brakowało przełomowych odkryć, tym niemniej prezentowane doniesienia świadczą o ciągłym postępie, który przekłada się na poprawę rokowania chorych na PCM. Spośród dominujących obecnie tematów, nad którymi dyskutowano również w czasie sesji edukacyjnych, należy wyróżnić: 1) znaczenie ewolucji i konkurencji klonalnej w obrębie

PCM oraz 2) potrzebę odmiennego podejścia terapeutycznego, a także osobnych badań klinicznych u pacjentów z grup standardowego i wysokiego ryzyka nawrotu.

W zakresie biologii szpiczaka i czynników rokowniczych PCM największą wagę wydają się mieć zapoczątkowane w poprzednim roku badania dotyczące cereblonu jako potencjalnego biomarkera odpowiedzi na leki immunomodulujące (IMiD, *immunomodulatory drug*) (streszczenia 194, 1807, 1820, 3973 i 4043). Wiązanie cereblonu przez leki z klasy IMiD hamuje kompleks E3 ligazy ubikwityny, co w efekcie prowadzi do akumulacji bliżej nieznanych dotychczas białek, pośrednio lub bezpośrednio odpowiedzialnych za obserwowane efekty IMiD. Podczas Konferencji zaprezentowano dane kliniczne wskazujące, że niska ekspresja cereblonu na poziomie RNA lub/i białka koreluje z gorszą odpowiedzią na lenalidomid i pomalidomid, co może umożliwić indywidualizację terapii (streszczenie 194, 324). Jednak, wobec stwierdzenia alternatywnych wariantów składania RNA, niskiej swoistości dostępnych obecnie przeciwciał dla cereblonu oraz możliwości istnienia innych receptorów dla IMiD, konieczne są dalsze badania oraz standaryzacja metod detekcji cereblonu.

Całkowicie nowym i interesującym tematem były natomiast badania komórek szpiczakowych krążących we krwi obwodowej (streszczenie 726). Stwierdzono między innymi, że komórki te stanowią subklon PCM o niskiej aktywności proliferacyjnej i mniejszej częstości anomalii cytogenetycznych, który może jednak stanowić potencjalny mechanizm przerzutowania PCM do innych regionów szpiku. Analizowano również

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

możliwość wykorzystania tych komórek do monitorowania przebiegu choroby za pomocą cytometrii przepływowej lub bardziej czułych metod molekularnych. Istotnym doniesieniem z dziedziny oceny rokowania było potwierdzenie przez francuską grupę IFM (*Intergroupe Français du Myélome*) w dużej analizie retrospektywnej niezależnego niekorzystnego znaczenia prognostycznego delekcji 1p22 i 1p32 (streszczenie 933). Informacja ta ma bezpośrednie znaczenie kliniczne i może się wkrótce przyczynić do rozszerzenia definicji wysokiego ryzyka cytogenetycznego.

W dziedzinie terapii pierwszej linii u pacjentów młodszych kwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej wspomagananej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) najbardziej obiecujące były doniesienia na temat wysokiej aktywności i dobrej tolerancji (szczególnie niskiej neurotoksyczności) schematów indukujących zawierających nową generację inhibitorów proteasomu. Najbardziej zaawansowane są próby kliniczne z zastosowaniem karfilzomibem, wśród których liczne badania II fazy, w których karfilzomib kojarzono z innymi lekami (glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, IMiD), wskazują na możliwość uzyskania około 75% co najmniej bardzo dobrych częściowych odpowiedzi (VGPR, *very good partial response*), w tym około 20% odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) (streszczenia 333, 445, 730, 732). Jeszcze bardziej interesujące są wyniki badania II fazy, w którym nowy doustny inhibitor proteasomu MLN9708 kojarzono z lenalidomidem i deksametazonem (streszczenia 332). Ten całkowicie doustny schemat indukujący pozwolił na osiągnięcie odsetka odpowiedzi na poziomie 92%, w tym 55% głębokich odpowiedzi (przynajmniej VGPR) oraz charakteryzował się niską toksycznością i nie wpływał negatywnie na możliwość mobilizacji komórek krwiotwórczych do auto-HSCT.

Wśród doniesień dotyczących leczenia osób starszych niekwalifikujących się do auto-HSCT (wiek > 65 rż.) największe zainteresowanie budziły odległe wyniki włoskiego badania randomizowanego, w którym porównywano standardowy obecnie w tej grupie chorych schemat VMP (*velcade*, melfalan, prednizon) z podobnym schematem rozszerzonym o talidomid (VMPT) i leczenie podtrzymujące talidomidem i bortezomibem (VMPT + VT). Wykazano, że schemat VMPT + VT wiąże się nie tylko z dłuższym czasem do progresji, co było wiadome już wcześniej, ale także z istotnym statystycznie i klinicznie przedłużeniem czasu przeżycia

(OS, *overall survival*). Autorzy sugerują, że mimo zwiększonej toksyczności schemat ten może się stać nowym standardem, szczególnie w grupie wiekowej 65–75 lat, w której osiągnięto najlepsze wyniki (streszczenie nr 200).

Nadal największym wyzwaniem pozostaje jednak leczenie nawrotowego/opornego PCM. Podczas Konferencji ASH przedstawiono wiele interesujących obserwacji przedklinicznych i klinicznych dotyczących wielu leków nowych generacji, z których niektóre wykazują znaczną skuteczność u pacjentów opornych, również na bortezomib i lenalidomid. Spośród znanych już dość dobrze nowych leków najbardziej zaawansowane wydają się badania nad różnymi schematami terapii opartych na pomalidomidzie należącym do nowej generacji IMiD. Wśród wielu interesujących prezentacji uwagę zwracało badanie I/II fazy całkowicie nowego skojarzenia pomalidomidu z karfilzomibem i deksametazonem, które powodowało wystąpienie około 50% długotrwałych odpowiedzi u ciężko przeleczonych chorych z nawrotowym/opornym PCM (streszczenie 74). Obiecujące dane przedstawiono także w odniesieniu do skojarzenia bendamustyny z bortezomibem i deksametazonem (streszczenie 943).

Wstępnie zaprezentowano również badania zupełnie nowych cząsteczek. Wśród nich z największym zainteresowaniem spotkały się prezentacje dotyczące dinacyklibu — nowego inhibitora kinaz zależnych od cyklin oraz ARRY-520, leku z całym nową grupą inhibitorów wrzeciona kariokinetycznego (streszczenie 75, 449). We wstępnych badaniach I fazy obserwowano pojedyncze głębokie odpowiedzi u ciężko przeleczonych chorych opornych na wiele schematów, w tym bortezomib i lenalidomid. Ponadto nie ustają poszukiwania przeciwciała monoklonalnego do leczenia PCM, które odniosłoby podobny sukces do rytuksymabu w leczeniu CD20-dodatnich chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Zaprezentowano wiele badań takich przeciwciał, w tym szczególnie: elotuzumab, tabalumab, lorvotuzumab i daratumumab. Najbardziej zaawansowane są prace nad elotuzumabem — humanizowanym przeciwciałem klasy IgG skierowanym przeciwko powszechnie występującej na komórkach PCM glikoproteinie CS1. Szczególnie obiecujący wydaje się schemat kojarzący elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. z lenalidomidem i deksametazonem, który powodował 92% odpowiedzi i ponad 2-letni czas do progresji u chorych z opornym/nawrotowym PCM, przy bardzo dobrej tolerancji (streszczenie 202). Jeżeli wyniki te uda się potwierdzić w trwających obecnie badaniach klinicznych III fazy (*Eloqu-*

ent-1 i *Eloquent-2*), to elotuzumab ma szansę stać się podstawą immunochemioterapii w PCM. Należy zaznaczyć, że elotuzumab praktycznie nie wykazuje działania przeciwszpizakowego w monoterapii, w przeciwieństwie do zupełnie nowego przeciwciała monoklonalnego — daratumumabu, które jest skierowane przeciwko białku CD38 (streszczenie 73). Daratumumab testowano w badaniu I fazy z dużymi obawami, ponieważ ekspresja CD38 jest powszechna na wielu typach komórek. Lek okazał się jednak dobrze tolerowany, a co więcej — u wielu chorych wykazano znaczną redukcję ilości białka monoklonalnego i nacieku plazmocytozy w szpiku. Wstępnie wydaje się więc, że w przyszłości daratumumab może mieć nawet istotniejsze znaczenie niż elotuzumab.

Ważne miejsce w doniesieniach zjazdowych zajmowały również analizy dotyczące powikłań PCM, które mogą wpływać na redukcję OS niezależnie od progresji choroby podstawowej. Od kilku lat intensywnie badany jest problem wtórnych nowotworów, szczególnie w kontekście leczenia podtrzymującego lenalidomidem. Usmani i wsp. (streszczenie 324) przedstawili obserwacje na temat związku leczenia podtrzymującego lenalidomidem w ramach programu *Total Therapy 3* z podwyższonym ryzykiem aberracji cytogenetycznych, które mogą poprzedzać rozwój wtórnych zespołów mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Jednakże przedstawiono również wyniki dwóch dużych badania epidemiologicznych, przeprowadzonego w Szwecji oraz w *Mayo Clinic* w Stanach Zjednoczonych (streszczenie 1805, 934), w których wykazano, że nowotwory plazmatyczne już na etapie gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) lub tlącego się PCM wiążą się ze zwiększonym ryzykiem MDS i ostrych białaczek. Prawdopodobnie w trakcie przyszłych konferencji ASH usłyszymy o mechanizmach i czynnikach rokowniczych leżących u podstaw tych procesów. Przedstawiono również pierwszą obszerną analizę powikłań infekcyjnych w PCM na podstawie danych ze Szwedzkiego Rejestru Nowotworowego (streszczenie 653). Dowiedziano w niej, że chorych na PCM cechuje wielokrotnie wyższe ryzyko infekcji zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych w porównaniu z populacją kontrolną. Co zaskakujące, ryzyko to jest najwyższe w pierwszym roku leczenia i w ostatnich latach wzrosło, co może się wiązać z wprowadzeniem nowych leków do terapii PCM.

W podsumowaniu głównych doniesień z 54. Konferencji ASH należy zauważyć, że — mimo

braku przełomowych badań w tym roku — można obserwować ciągłą poprawę strategii leczenia i związaną z tym poprawę rokowania. Bezpośrednim dowodem na zwiększającą się długość życia pacjentów z PCM są wyniki retrospektywnej analizy przebiegu PCM w grupie ponad 1000 chorych leczonych w znanym ośrodku amerykańskim *Mayo Clinic* w latach 2001–2010 (streszczenie 653). Autorzy tej pracy wykazali, że OS chorych leczonych w latach 2006–2010 był istotnie dłuższy niż w pierwszej połowie dekady, osiągając imponującą medianę 7,3 roku. Co najistotniejsze, poprawa OS dotyczyła głównie starszych pacjentów, którzy dotychczas wydawali się odnosić mniejszą korzyść z nowoczesnych terapii. Mimo braku możliwości wyleczenia u większości pacjentów, w przeważającej grupie chorych PCM staje się chorobą przewlekłą, w przypadku której większą wagę trzeba przywiązywać do odległych powikłań (m.in. wtórne nowotwory, infekcje, polineuropatia), mogących stanowić niezależne od progresji PCM przyczyny zgonu lub znacznie obniżyć jakość życia chorych.

Chłoniak Hodgkina

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

Planując leczenie chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) we wczesnym stadium (I lub IIA bez dużej masy guza [*bulky*]), klinicysta staje przed wyborem dwóch opcji terapeutycznych: leczenia skojarzonego — chemioterapii ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i radioterapii na zajęte pola (IFRT, *involved fields radiotherapy*), za którymi przemawiają między innymi wyniki badań niemieckich HD10 i HD11 lub samej chemioterapii ABVD. Przeciwnicy radioterapii podkreślają jej odległe niekorzystne skutki, co jest szczególnie istotne w grupie chorych o bardzo dobrym rokowaniu. Natomiast zwolennicy wskazują na lepszą kontrolę choroby, w tym dłuższy czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) oraz zmniejszającą się toksyczność napromieniania od subtotalnej radioterapii węzłów z lat 90. XX wieku do stosowanego obecnie napromieniania na zajęte pola lub zajętych węzłów. Jak dotąd, leczenia skojarzonego ABVD + IFRT w porównaniu z ABVD nie poddano badaniom randomizowanym. Aby pośrednio zgłębić to zagadnienie, Hay i wsp. przeprowadzili analizę porównawczą wymienionych wyżej badań, dokonując retrospektywnej selekcji pacjentów w taki sposób, aby spełniali kryteria włączenia zarówno do HD6, jak i do HD10/HD11. Łącznie analizowano 406 chorych. Największą korzyść z IFRT odnieśli pacjenci, którzy nie uzyskali

CR po dwóch cyklach ABVD. Zarówno czas do progresji (TTP, *time to progression*), jak i PFS był dłuższy u osób poddanych terapii skojarzonej. Nie wykazano natomiast różnic w zakresie OS (streszczenie 541).

Koncepcja terapii zależnej od wczesnej odpowiedzi opiera się na danych, z których wynika, że chorzy z ujemnym wynikiem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) po drugim cyklu chemioterapii należą do grupy korzystnego ryzyka. W brytyjskim badaniu RAPID (*Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation*) u chorych w stadium I lub IIA bez *bulky* w śródpiersiu, po trzech cyklach ABVD, wykonywano badanie PET. Pacjenci PET(+) otrzymywali czwarty cykl ABVD i radioterapię (IFRT), natomiast pacjenci PET(-) byli poddawani randomizacji do dwóch grup, z których jedna otrzymywała IFRT (30 Gy), a w drugiej nie prowadzono dalszego leczenia poza wyjściowymi trzema cyklami ABVD. Odsetek 3-letniego PFS był nieco wyższy u chorych PET(-) poddanych radioterapii — 93,8% wobec 90,7% w grupie bez dalszego leczenia. Jednak różnica ta mieściła się w wyjściowym statystycznym założeniu 7-procentowego marginesu między badanymi grupami. Jednocześnie nieleczeni chorzy PET(-), u których doszło do wznowy, byli skutecznie leczeni radio- lub chemioradioterapią. Jedynie 4 spośród 20 pacjentów w tej grupie było poddanych auto-HSCT. Autorzy konkludują, że w stadium IA/IIA HL radioterapia nie jest konieczna u 75% chorych, u których uzyskano negatywną PET po trzech cyklach ABVD. Warto jednak podkreślić, że przedstawione dane mają wstępny charakter ze względu na krótki okres obserwacji oraz relatywnie niewielką liczebność badanych grup. Ponadto kluczowe znaczenie w terapii zależnej od wczesnego wyniku PET ma wiarygodna ocena tego badania według skali *Deauville*. W przypadku badania RAPID analizy obrazów PET w czasie rzeczywistym dokonywano w jednym centralnym ośrodku, co jest trudne do uzyskania poza próbą kliniczną. Wyniki tego badania zatem, jakkolwiek bardzo obiecujące, nie mogą jeszcze znaleźć zastosowania w codziennej praktyce klinicznej (streszczenie 547).

Odmienne od powyższych wyniki przedstawiono natomiast we wczesnej analizie badania, które dotyczy podobnej, jak w RAPID, populacji pacjentów leczonych zależnie od wyniku PET pod drugim cyklem ABVD. Wykazano, że nawet wśród chorych PET2(-) ryzyko wczesnej wznowy u osób niepoddanych napromienianiu jest znacząco wyższe niż w grupie otrzymujących leczenie skojarzone. Należy jednak zauważyć, że w tym badaniu nie

dokonano centralnej oceny obrazowania PET, a odsetek pacjentów PET2(+) wynosił jedynie 14% w porównaniu z 25% w badaniu RAPID, co mogłoby wskazywać na większy odsetek fałszywie ujemnych wyników badań (streszczenie 549).

Kolejną pracą poświęconą terapii zależnej od wczesnego badania PET było HD 0607 — badanie grupy włoskiej. Objęło ono 446 chorych w stadium IIB–IVB HL. Pacjenci PET2(+) otrzymywali 4 cykle eskalowanych dawek BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) i 4 cykle BEACOPP w standardowych dawkach, a randomizacja dotyczyła podania rytuksymabu (R-BEACOPP). Natomiast pacjenci PET2(-) otrzymywali kolejne 4 cykle ABVD. W tej grupie chorzy, którzy uzyskali remisję po łącznie 6 cyklach ABVD, byli poddawani randomizacji do radioterapii na wyjściową dużą masę guza lub nie otrzymywali dalszego leczenia. Wszystkie badania PET2 określane jako „nienegatywne” (*non-negative*) centralnie analizowało 6 ekspertów, oceniając je w 5-punktowej skali *Deauville*. Spośród 189/446 skanów PET2, określonych lokalnie jako „nienegatywne” po centralnej weryfikacji, 92 uznano za pozytywne, a 97 za negatywne. Zatem ostatecznie odsetek PET2(+) wynosił 20%. W grupie PET2(+) najczęściej resztkowy wychwyty stwierdzano w śródpiersiu (60 przypadków). Oceny skuteczności leczenia dokonano u 221 chorych z 2-letnim okresem obserwacji. W tym czasie odsetek całkowitych remisji (CR) wynosił 81% u leczonych BEACOPP/R-BEACOPP i 91% w grupie ABVD ± RT. Odsetek 1-rocznego PFS był niższy w grupie PET2(+) niż w grupie PET2(-) i wynosił odpowiednio 80,5% i 97,3%. Wyniki tego badania po raz kolejny wskazują na znaczenie centralnej oceny przez doświadczonych ekspertów przy użyciu skali *Deauville* wątpliwych wyników PET. Ponadto wstępne dane dotyczące skuteczności leczenia wskazują, że intensyfikacja BEACOPP u chorych z dodatnim PET po dwóch cyklach ABVD nie niweluje niekorzystnego rokowania w tej grupie chorych (streszczenie 550).

Od wielu lat wybór optymalnego protokołu chemioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem dyskusji. Grupa niemiecka zaleca stosowanie eskalowanego BEACOPP, wskazując na podstawie swoich badań, że protokół ten pozwala wyleczyć duży odsetek pacjentów i obniża ryzyko nawrotów. Wielu ekspertów zwraca jednak uwagę na toksyczność takiego postępowania i związanego z nim ryzyka wtórnych nowotworów, w tym białaczek i MDS. Dlatego w wielu ośrodkach protokół ABVD pozostaje standardem leczenia jako

kompromis między skutecznością a toksycnością. Zwolennicy ABVD argumentują, że krótszy PFS niż w przypadku stosowania BEACOPP w dawkach eskalowanych może być skompensowany skutecznym leczeniem drugiej linii. W konsekwencji OS dla obu protokołów jest podobny. Z uwagi na brak wiarygodnych badań randomizowanych, w których porównano by BEACOPP w eskalowanych dawkach z ABVD w odniesieniu do OS. Borchmann i wsp. dokonali metaanalizy obejmującej ponad 10 tysięcy pacjentów z 14 badań klinicznych z zastosowaniem różnych cykli chemioterapii, wykazując, że zastosowanie 6 cykli BEACOPP w dawkach eskalowanych lub 8 cykli BEACOPP podawanych co 14 dni istotnie obniża ryzyko zgonu w porównaniu z ABVD. Przewaga 8 cykli BEACOPP w dawkach eskalowanych nad ABVD, jakkolwiek mniejsza, była również znacząca statystycznie. Mimo ograniczeń związanych z faktem, że niektóre protokoły oceniano w pojedynczych badaniach, autorzy wnioskują, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL zarówno 6 cykli BEACOPP w dawkach eskalowanych, jak i 8 cykli BEACOPP podawanych co 14 dni wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS (streszczenie 551).

Niewykluczone jednak, że w najbliższej przyszłości, wzorem postępowania w NHL, leczenie zaawansowanych postaci HL będzie oparte na immunochemioterapii. W badaniu I fazy Ansell i wsp. zastosowali przeciwciało anti-CD30 skoniugowane z auristatyną (brentuksymab vedotin) w skojarzeniu z ABVD lub AVD w leczeniu pierwszej linii u chorych z zaawansowanym HL. Skojarzenie brentuksymabu z ABVD okazało się zbyt toksyczne głównie z powodu powikłań płucnych (44%, w tym 2 zgony), co sugeruje kumulację toksycności brentuksymabu i bleomycyny. Było ono natomiast dobrze tolerowane w skojarzeniu z AVD. Częstość powikłań neurologicznych o niewielkim nasileniu była podobna w obu grupach i przekraczała 70%. W grupie AVD + brentuksymab odsetek CR wynosił 96%. Planowane jest badanie III fazy, w którym zostanie porównane leczenie ABVD z AVD w skojarzeniu z brentuksymabem (streszczenie 798).

Przedstawiono także kilka doniesień poświęconych czynnikom prognostycznym u chorych z nawrotową/oporną postacią HL. Rokownicze znaczenie negatywizacji PET po leczeniu ratunkowym przed auto-HSCT już wielokrotnie udowodniono. Moskowitz i wsp. wzięli pod uwagę parametr delta SUV, który stanowił odsetkową różnicę między maksymalnym SUV przed leczeniem ratunkowym a maksymalnym SUV przed auto-HSCT. Autorzy Ci wykazali, że zmniejszenie delta SUV o 63% wiąże

się z równie korzystnym rokowaniem, jak pełna negatywizacja PET przed auto-HSCT (streszczenie 2015).

Natomiast badacze niemieccy poddali analizie czynniki prognostyczne oraz wyniki leczenia niemal 150 chorych, u których wystąpił nawrót bądź oporność po wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT. Analiza wielowariantowa wykazała, że do klinicznych niekorzystnych czynników rokowniczych należy stadium kliniczne w czasie wznowy oraz obecność objawów B. Rokowanie w tej grupie chorych jest wyjątkowo złe, gdyż nawet u pacjentów w stadium I/II bez objawów B 5-letnie przeżycie wynosi jedynie 33% (streszczenie 2633).

Sobol i wsp., przedstawiając wyniki leczenia chorych w nawrocie po auto-HSCT poddanych allotransplantacji z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności, podkreślili niekorzystne znaczenie obecności choroby resztkowej. Obecność zmian o wielkości ponad 2 cm przed przeszczepieniem wiązała się z istotnym skróceniem PFS i OS niezależnie od chemiowrażliwości (streszczenie 3131).

Wiele prac poświęcono zastosowaniu brentuksymabu w leczeniu nawrotowych i opornych postaci HL. Mediana przeżycia w nawrocie po auto-HSCT wynosi około 2,4 roku, ze szczególnie złym rokowaniem u chorych w nawrocie w pierwszym roku po przeszczepieniu. Chen i wsp. przedstawili aktualizację wyników badania II fazy z zastosowaniem brentuksymabu po 2,5-letniej obserwacji. U 102 chorych w nawrocie po auto-HSCT zastosowano średnio 9 cykli brentuksymabu, uzyskując ogólny odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) 75%, w tym 33% CR. Odsetek przeżyć po 24 miesiącach wynosił 65%. Przeprowadzono także analizę mediany przeżycia zależnie od odpowiedzi na leczenie; nie osiągnięto mediany u chorych w CR, u pacjentów w częściowej remisji (PR, *partial remission*) wynosiła ona 31,6 miesiąca, dla choroby stabilnej (SD, *stable disease*) — 20,6 miesiąca, a u pacjentów z chorobą w progresji — 10,2 miesiąca. Co interesujące, nie wykazano różnic w zakresie OS u chorych leczonych brentuksymabem z wczesną i późną wznową po auto-HSCT. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leczenia były: neuropatia czuciowa, nudności, zmęczenie, neutropenia i biegunka (streszczenie 3689).

Aby ocenić wpływ brentuksymabu na OS, opisaną wyżej populację 102 chorych porównano z 756 pacjentami z sześciu badań klinicznych z okresu przed wprowadzeniem brentuksymabu. Całkowite przeżycie chorych leczonych brentuksymabem było statystycznie istotnie dłuższe niż

historycznej grupy kontrolnej (91,49 v. 27,99 miesięcy), a poprawa ta nie zależała od czasu wystąpienia wznowy po auto-HSCT (streszczenie 3701).

Połączenie selektywnego działania przeciwcłoniakowego i właściwości immunomodulujących brentuksymabu wykorzystali badacze niemieccy, którzy zastosowali ten lek w skojarzeniu z infuzją limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u 4 chorych z nawrotowym HL. We wszystkich przypadkach uzyskano znaczącą odpowiedź kliniczną i metaboliczną potwierdzoną w badaniu PET. Ponadto po leczeniu obserwowano aktywację limfocytów T o fenotypie Th17 (streszczenie 4213).

Spośród nowych leków badanych w terapii nawrotowych/opornych postaci HL bendamustynę stosowano u 69 chorych we wznowie/oporności po auto-HSCT lub po auto- i allo-HSCT, uzyskując 25% CR i 33% PR, z medianą czasu odpowiedzi 5,1 miesiąca. Ciężką toksyczność hematologiczną po bendamustynie obserwowano u 29% chorych. Na podstawie wyników uzyskanych w tej tak niekorzystnej rokowniczo grupie chorych lek ten wydaje się aktywny w HL i, być może, warto byłoby go zastosować we wcześniejszych liniach leczenia lub w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem (streszczenie 3652).

Innym badanym lekiem jest inhibitor mTOR (ewerolimus), który zastosowano u 57 chorych w nawrocie po auto-HSCT lub chemioterapii zawierającej gemcytabinę, winorelbinę lub winblastynę. Ewerolimus stosowano w monoterapii w dawce 10 mg/dobę do czasu progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Uzyskano 8,8% CR i 33,3% PR. Mediana PFS wynosiła 9 miesięcy (streszczenie 2740).

Chłoniaki nie-Hodgkina

dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha

Chłoniaki indolentne

Streszczenie 901 autorstwa Fowlera i wsp. dotyczyło wyników leczenia indukującego u nieleczonych wcześniej chorych z chłoniakami indolentnymi w III lub IV stopniu zaawansowania według *Ann Arbor*, w stanie ogólnym 0–2 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), bez neutropenii poniżej 1500/mm³ ani małopłytkowości mniejszej niż 100 000/mm³. Leczenie pierwszej linii w badanej grupie składało się z lenalidomidu w dawce 20 mg/dobę w dniach 1.–21. każdego cyklu oraz z rytuksymabu w dawce 375 mg/m² 1. dnia 28-dniowego cyklu przez 6 cykli; zakładano moż-

liwość przedłużenia terapii do 12 cykli u chorych, którzy odnosili korzyść kliniczną po 6 cyklach. Zakładano ocenę skuteczności po 4, 6, 9 i 12 miesiącach terapii. Głównym punktem końcowym była ocena ORR, a cele drugorzędowe obejmowały między innymi ocenę odsetków PR, CR, PFS i OS. Badacze stwierdzili, że ORR wyniósł 80% (27% CR i 53% PR) u chorych z chłoniakiem z małych limfocytów (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), odpowiednio 89% (67% CR i 22% PR) u chorych z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) oraz odpowiednio 98% (87% CR i 11% PR) u chorych z chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*). Ponadto, badając odpowiedź molekularną u chorych z FL, stwierdzono, że pogłębia się ona w czasie. Przed leczeniem stwierdzano bowiem obecność markerowej translokacji z komórek krwi obwodowej lub szpiku kostnego u 41% chorych z FL, po 3 cyklach leczenia — odsetek dodatnich wyników zmniejszył się do 11%, a po 6 cyklach — do 5%. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia chłoniaków indolentnych stanowi wartościową opcję terapeutyczną.

Chłoniak z komórek płaszczka

Hermine i wsp. przedstawili (streszczenie 151) wyniki badania *MCL Network Trial*, którego celem było porównanie dwóch rodzajów leczenia systemowego w indukcji pierwszej remisji u chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) z konsolidacją wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W grupie eksperymentalnej chorym podawano naprzemiennie 3 cykle R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon) i 3 cykle R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna) z mieloablacją wysokodawkowanym arabinozydem cytozyny i melfalanem oraz napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*). W grupie standardowej chorym podawano 6 cykli R-CHOP z mieloablacją za pomocą TBI i wysokodawkowanego cyklofosfamidu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 53 miesiące. Stwierdzono znacznie dłuższą medianę czasu do niepowodzenia leczenia w grupie R-CHOP/R-DHAP ($p = 0,0382$). Po 36 miesiącach odsetek chorych wolnych od niepowodzenia wyniósł 77% wobec 60% w grupie leczonej R-CHOP, a po 60 miesiącach odsetki wyniosły, odpowiednio, 63% wobec 40%. Jednocześnie analiza niepowodzeń wskazała na 44 nawroty wśród 232 chorych leczonych R-CHOP/R-DHAP i na 88 nawrotów wśród 233 chorych leczonych

R-CHOP. Chorzy leczeni R-DHAP/R-CHOP osiągnęli znamienne dłuższy OS ($p = 0,0485$) i korzyść ta odnosiła się do wszystkich podgrup ryzyka według MIPI (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*). Analiza toksyczności wskazała na częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie R-DHAP/R-CHOP, w tym hematologicznych (leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna) i innych (wzrost stężenia kreatyniny, zmęczenie typu *fatigue*, nudności, wymioty, zmniejszenie masy ciała). Natomiast w grupie R-CHOP istotnie częściej stwierdzano zaparcia i toksyczność wątrobową.

Streszczenie 902 autorstwa Flinn i wsp. dotyczyło wyników badania BRIGHT. Włączano do niego nieleczonych chorych z MCL i chłoniakami indolentnymi (447 chorych), poddając randomizacji do leczenia bendamustyną z rytuksymabem (BR) lub R-CHOP/R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). Celem badania była analiza typu *non-inferiority* według schematu BR względem chemioterapii standardowej. Analiza odsetków odpowiedzi wskazała na pozytywny wynik analizy *non-inferiority* ($p = 0,0225$) bez potwierdzenia wyższości schematu BR nad leczeniem standardowym ($p = 0,1269$). Subanaliza badania BRIGHT potwierdziła *non-inferiority* i przewagę schematu BR nad R-CHOP/R-CVP (odpowiednio $p = 0,017$ i $0,018$), ale nie w grupie chłoniaków indolentnych.

Na ostatniej Konferencji ASH pojawiło się także kilka doniesień, w których oceniano skuteczność ibrutynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*)) — leku hamującego aktywację komórek chłoniakowych przez stymulację receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Wang i wsp. (streszczenie 904) przedstawili wyniki leczenia ibrutynibem chorych z MCL, wcześniej leczonych (1–5 linii przebytej terapii), w dawce 560 mg/dobę codziennie w 28-dniowych cyklach do progresji lub nietolerancji. Uzyskano ORR 68%, w tym 46% PR i 22% CR. Zaobserwowano także pogłębianie się odpowiedzi w trakcie terapii; po czasie obserwacji 3,7 miesiąca odsetki wyniosły: PR 53% i CR 16%, a po 14,7 miesiąca, odpowiednio, PR 35% i CR 39%. Toksyczność ibrutynibu obejmowała niepożądane działania hematologiczne i niehematologiczne, w tym: biegunkę, zmęczenie typu *fatigue*, nudności, infekcje układu oddechowego i duszność. Najczęstszymi zdarzeniami o stopniu nasilenia ponad 2 były zapalenie płuc, tkanki łącznej, układu moczowego, a nawet posocznica oraz występujące u około 2% chorych powikłania krwotoczne.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Skuteczność ibrutynibu w dawce 560 mg/dobę badano także u chorych nawrotowym i opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) (Wilson i wsp., streszczenie 686) w grupie 70 chorych. Stwierdzono ORR 40% u chorych z podtypem DLBCL z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*), z czego 8% CR i 32% PR, ale w podgrupie z podtypem DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell like*) odsetki te wyniosły, odpowiednio, jedynie ORR 5,3%, CR 0% i PR 5,3%, co potwierdza mechanizm działania leku.

Konferencja ASH przyniosła także ogłoszenie wyników badania MAIN (streszczenie 58). Badanie III fazy prowadzono u nieleczonych chorych z DLBCL CD20(+) i prawidłową funkcją serca. Chorych poddano randomizacji do leczenia R-CHOP skojarzonym z bewacyzumabem w dawce 15 mg/dobę 1. dnia cyklu lub z placebo. Analiza przeżycia nie wykazała istotnych różnic w zakresie PFS ani OS. Natomiast analiza bezpieczeństwa ujawniła zwiększoną toksyczność w grupie eksperymentalnej, zwłaszcza w zakresie: perforacji przewodu pokarmowego, upośledzonego gojenia ran, nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, zatorów tętnicznych, krwawień, niewydolności serca, zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii i tworzenia przetok przelykowo-tchawiczych.

Interesujące dane przyniosły dwie analizy dotyczące chorych z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia (PMBCL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*). W jednej z prac (streszczenie 1612) oceniano wpływ dołączenia rytuksymabu do CHOP w subpopulacji chorych z PMBCL włączonych do badania MINT (*Mabthera International Trial*). Analiza przeżycia wskazuje, że prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń i PFS było istotnie wyższe u chorych z PMBCL leczonych R-CHOP. Ponadto autorzy podkreślali, że bez rytuksymabu odsetek progresji okazał się istotnie wyższy w PMBCL niż w innych podtypach DLBCL (25% *v.* 9,8%; $p = 0,023$).

Nad wpływem skojarzenia z rytuksymabem skupili się także Savage i wsp. (streszczenie 303) w badaniu z *British Columbia*, w którym w analizie retrospektywnej oceniano wyniki leczenia CHOP wobec R-CHOP u chorych z PMBCL. Podobnie jak wyżej opisana praca to doniesienie wskazało na poprawę wskaźników przeżycia (PFS i OS). W grupie lezonej R-CHOP rzadziej obserwowano progresję choroby, co jest zgodne z wynikami subanalizy badania MINT.

Chłoniaki z komórek T i komórek naturalnej cytotoksyczności

D'Amore i wsp. (streszczenie 57) przedstawili wyniki etapowej analizy badania ACT-1. Chorzy z nieleczonym chłoniakiem z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*) byli poddani randomizacji do leczenia 14-dniowym schematem CHOP z lub bez alemtuzumabu. Obecnie przedstawione dane wskazują na wysoką toksyczność kumulacyjnej dawki alemtuzumabu 360 mg. Na skutek analizy toksyczności i bezpieczeństwa wprowadzono poprawkę protokołu umożliwiającą podanie alemtuzumabu w dawce nieprzekraczającej 120 mg. Pozwoliło to znacznie zmniejszyć liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych z 3,25 do 0,67 zdarzenia/chorego.

Fanale i wsp. (streszczenie 60) przedstawili wyniki leczenia skojarzonego brentuksymabem vedotin z chemioterapią CHOP-pochodną u chorych z chłoniakami z komórek T i naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*). W pracy przedstawiono wyniki badania I fazy, ale mimo to trudno nie zauważyć, że w tej grupie 26 źle rokujących chorych ORR wyniósł 100%, z czego 100% w podgrupie chorych z chłoniakami z komórek T i NK. Ocena toksyczności wskazuje na możliwość wystąpienia nudności, obwodowej polineuropatii czuciowej, biegunki, zmęczenia typu *fatigue* i wypadania włosów. Polineuropatia obwodowa była skutecznie opanowywana dzięki wydłużaniu odstępów między cyklami lub zmniejszaniu dawek leków.

Coiffier i wsp. (streszczenie 3641) przedstawili wyniki badania nad skutecznością romidepsyny u chorych z chłoniakami z komórek T i NK. Po 22,3 miesiącu obserwacji stwierdzono, że PFS i OS były dłuższe u chorych, którzy osiągnęli CR w porównaniu z całą badaną populacją; mediana PFS w grupie z CR wynosiła 29 wobec 4 miesiące, a mediana OS nie została osiągnięta wobec 11,3 miesiąca u pozostałych chorych.

Przewlekła białaczka limfocytowa prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

Najważniejsze doniesienia dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) prezentowane podczas 54. Konferencji ASH obejmowały zagadnienia dotyczące zastosowania nowych inhibitorów kinaz tyrozynowych, *follow-up* badania CLL8, pierwszej linii leczenia u chorych w wieku 65 lat i starszych oraz leczenia pacjentów z opornością lub nawrotem CLL.

W ostatnich kilku latach wykazano, że aktywacja BCR odgrywa kluczową rolę w patogenezie i progresji CLL. Sygnał przekazywany z BCR

aktywuje szereg kinaz tyrozynowych, takich jak kinazy LYN, SYK (*spleen tyrosine kinase*), PI3K δ (*phosphatidylinositol-3-kinase delta*) i BTK promujących wzrost, proliferację, dojrzewanie oraz przeżycie komórek B. Najważniejsze doniesienia dotyczyły badań klinicznych z zastosowaniem doustnych inhibitorów PI3K δ i BTK. Cząsteczka CAL-101 (idelalisib) jest selektywnym inhibitorem izoformy PI3K δ , która stosowana w monoterapii w dawce 100 mg 2 razy/dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) wykazuje wysoką skuteczność u ciężko przeleczonych chorych na CLL. Przedstawiono wyniki badania fazy Ib, w którym idelalisib w dawce 100 lub 150 mg 2 razy/dobę *p.o.* stosowano w skojarzeniu z rytuksymabem (grupa 1.), bendamustyną (grupa 2.) lub rytuksymabem i bendamustyną (grupa 3.) u 52 chorych z oporną/nawrotową CLL (streszczenie 191). Łączny odsetek odpowiedzi był wysoki i wynosił odpowiednio 79%, 78%, 87%. Wyjściowo u większości chorych masa węzłowa była duża i w tym zakresie również obserwowano bardzo dobre odpowiedzi na leczenie. Węzły chłonne szybko ulegały zmniejszeniu u 90%, 78% i 87% chorych w odpowiednich grupach. W czasie 2-letniej obserwacji mediana PFS, czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) i OS nie zostały osiągnięte. Idelalisib jest więc aktywnym lekiem w terapii skojarzonej; nie obserwowano większej toksyczności leczenia skojarzonego, a objawy niepożądane (AE, *adverse events*) 3. lub 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) stwierdzono u 10% chorych (głównie neutropenie, zapalenia płuc, wzrost wartości transaminaz).

Kolejnym, ważnym doniesieniem były wyniki badania fazy Ib/II z zastosowaniem ibrutynibu (inhibitor BTK) w monoterapii u 116 chorych nieleczonych oraz z nawrotem/opornością (streszczenie 189). Pacjentów podzielono na trzy grupy: nieleczonych w wieku 65 lat i starszych, z nawrotem lub opornością oraz wysokiego ryzyka (del[17p] lub z nawrotem w czasie < 24 miesiące po immunochemioterapii pierwszej linii). Ibrutynib stosowano w dawce 420 mg/dobę lub 840 mg/dobę *p.o.* Odsetki ORR były wysokie u chorych nieleczonych i nie różniły się statystycznie od uzyskanych u chorych z nawrotem/opornością lub z grupy wysokiego ryzyka i wynosiły odpowiednio 68% i 71%. Szacowany 26-miesięczny PFS osiągnęło 96% chorych nieleczonych w wieku co najmniej 65 lat i 75% chorych z nawrotem/opornością lub z grupy wysokiego ryzyka. Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,026$). Należy podkreślić, że w grupie chorych z nawrotem/opornością z delecją

lub bez delecji 17p nie osiągnięto mediany PFS w 22. miesiącu obserwacji. Podobne były wyniki dla OS. Szacowany 26-miesięczny OS osiągnęło 96% chorych nieleczonych w wieku co najmniej 65 lat i 83% chorych z nawrotem/opornością lub z grupy wysokiego ryzyka. Różnica ta była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,09$).

W przypadku stosowania inhibitorów BCR obserwuje się charakterystyczne zjawisko tak zwanej redystrybucji limfocytów, polegające na przemijającym wzroście limfocytozy w pierwszych tygodniach leczenia przy jednoczesnym zmniejszaniu się wymiarów węzłów chłonnych i śledziony. Limfocytoza może nawet 5-krotnie przekroczyć wartość wyjściową, ale zwykle ustępuje po kilku miesiącach leczenia. W powyższym badaniu zaobserwowano, że przemijająca limfocytoza indukowana lekiem ustępowała szybciej (mediana 6,2 v. 14,8 miesięcy) i częściej (86% v. 55%) u chorych z niezmutowanym regionem zmiennym genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (UM IGHV, *unmutated immunoglobulin heavy chain variable region gene*) w porównaniu z pacjentami ze zmutowanym M (*mutated*) IGHV. Obserwowane AE były głównie poniżej 2. stopnia według WHO i obejmowały: biegunkę (54%), zmęczenie (29%), infekcje górnych dróg oddechowych (29%), wysypkę (28%), nudności (26%) i bóle stawów (25%).

W kolejnym badaniu II fazy stosowano ibrutinib w dawce 420 mg/dobę w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m² 1., 8., 15. i 22. dnia cyklu oraz 1. dnia w cyklach 2.–6. (streszczenie 187). Do badania włączono 40 chorych na CLL wysokiego ryzyka (del[17p] lub mutacje TP53) z PFS krótszym niż 36 miesięcy po FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub nawrotem CLL z obecnością del(11q). Odsetek ORR wyniósł 83%, a przy 4-miesięcznej medianie obserwacji 37 na 40 chorych kontynuowało leczenie bez progresji choroby. Leczenie było dobrze tolerowane; AE 3. lub 4. stopnia obserwowano u 13 chorych (neutropenia, zmęczenie, zapalenie płuc, bezsenność, bóle kości) i w większości przypadków nie były związane ze stosowanym leczeniem. Przemijający wzrost limfocytozy występował wcześniej i trwał krócej niż w przypadku monoterapii ibrutinibem.

W przedstawionym na Konferencji ASH *follow-up* badania CLL8 (streszczenie 435), przy medianie obserwacji 5,9 roku, mediana OS w grupie chorych leczonych FCR nie została osiągnięta, a u pacjentów leczonych FC (fludarabina, cyklofosfamid) wynosiła 86 miesięcy (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,7; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,5–0,9; $p = 0,001$).

Autorzy przeanalizowali również częstość występowania wtórnych nowotworów u chorych poddanych randomizacji. Zaobserwowano, że średni czas do wystąpienia nowotworu wynosił 2,4 roku od zakończenia leczenia indukującego, przy czym nie było różnic w częstości występowania wtórnych nowotworów w grupie FCR w porównaniu z FC (9,9% v. 12,1%; $p = 0,4$). Częstość występowania nowotworów litych określono na 5,7%, zespołu Richtera — na 4,1%, a MDS lub ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) — na 1,5%. Późne neutropenie (2 miesiące po zakończeniu leczenia) 3. lub 4. stopnia według WHO występowały głównie w okresie roku po zakończeniu leczenia, statystycznie częściej u chorych leczonych FCR w porównaniu z leczonymi FC (16,6% v. 8,8%; $p = 0,007$). Nie obserwowano jednak większej częstości MDS lub AML w grupie leczonej według protokołu FCR.

Grupa badaczy niemieckich analizowała również wpływ mutacji w genach TP53, NOTCH1, SF3B1 na odległe wyniki leczenia 573 chorych z badania CLL8 (streszczenie 433). Częstość występowania wyżej wymienionych mutacji była następująca: TP53 — 11,5%, NOTCH1 — 10%, SF3B1 — 18,4%. W analizie wielowariancyjnej wykazano, że spośród analizowanych mutacji tylko obecność del(17p) i mutacji TP53 zachowywały niezależne znaczenie rokownicze w odniesieniu do OS. Z kolei analiza jednowariancyjna dla PFS, uwzględniająca rodzaj mutacji i stosowanej chemioterapii, dowiodła, że dodanie rytuksymabu nie przynosi korzyści tylko u chorych z mutacją NOTCH1. W pozostałych podgrupach (obecność lub brak mutacji TP53, obecność lub brak mutacji SF3B1, brak mutacji NOTCH1) obserwowano istotne statystycznie wydłużenie PFS u chorych leczonych FCR w porównaniu z pacjentami leczonymi FC.

W odniesieniu do chorych w wieku 65 lat i starszych przedstawiono dwa interesujące badania z zastosowaniem analogów purynowych w leczeniu pierwszej linii. Do wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy (LLC 2007 SA) włączono 200 nieleczonych chorych tak zwanych *fit* (≤ 6 pkt. w CIRS [*Cumulative Illness Rating Scale*], klirens kreatyniny > 60 ml/min, ≤ 1 pkt. w ECOG) (streszczenie 434). Wszyscy chorzy jako leczenie indukujące otrzymali 4 cykle według schematu aFCR (*abbreviated FCR*) ze zintensyfikowanymi dawkami rytuksymabu (fludarabina 40 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–3., cyklofosfamid 250 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–3., rytuksymab 375 mg/m² *i.v.* 1. dnia i 500 mg/m² 14. dnia cyklu

pierwszego; 500 mg/m² 1. i 14. dnia cyklu drugiego; 500 mg/m²/d. cykli trzeciego i czwartego). Chorzy, którzy uzyskali CR lub PR, byli następnie poddani randomizacji do leczenia podtrzymującego z rytuksymabem lub obserwacji. Na Konferencji ASH przedstawiono wstępne wyniki badania po zakończeniu leczenia indukującego, przed randomizacją. Łącznie 167 (86%) chorych otrzymało 4 pełne cykle aFCR; ORR wyniósł 96,3%, w tym: CR — 19,7%, niepełna CR (CRi, *CR incomplete*) — 13,3%, PR — 63,3%. Sześciu (3%) chorych zmarło — wszyscy z powodu infekcji. Na prawdopodobieństwo uzyskania minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) negatywnie wpływały obecność del(11q) (OR [*odds ratio*] 0,27; 95% CI: 0,08–0,93; *p* = 0,0385) oraz płeć męska (OR = 0,37; 95% CI: 0,16–0,83; *p* = 0,167). Neutropenie 3. lub 4. stopnia według WHO obserwowano u 40–50% chorych, ale rzadko wiązały się z ciężkimi infekcjami.

Z kolei badacze australijscy przedstawili wyniki wieloośrodkowego badania III fazy (OFOCIR, *Randomised Dose De-Escalation Safety Study of Oral Fludarabine, ± Oral Cyclophosphamide and Intravenous Rituximab*), w którym chorych poddano randomizacji do trzech schematów leczenia: FR5 (fludarabina 24 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–5., rytuksymab 375 mg/m² dożylnie [*i.v., intravenous*] 1. dnia cyklu pierwszego i 500 mg/m² 1. dnia w cyklach 2.–6.), FCR3 (fludarabina 24 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–3., cyklofosfamid 150 mg/m² w dniach 1.–3., rytuksymab 375 mg/m² 1. dnia cyklu pierwszego i 500 mg/m² 1. dnia w cyklach 2.–6.) lub FCR5 (fludarabina 24 mg/m² *p.o.* w dniach 1.–5., cyklofosfamid 150 mg/m² w dniach 1.–5., rytuksymab 375 mg/m² 1. dnia cyklu pierwszego i 500 mg/m² 1. dnia w cyklach 2.–6.) (streszczenie 436). Łącznie randomizacją objęto 120 nieleczonych chorych w wieku 65 i więcej lat w dobrym stanie ogólnym, czyli tak zwanych *fit*. Po 6 cyklach leczenia ORR we wszystkich trzech grupach był bardzo wysoki i wynosił 92,3%. Toksyczność 3. lub 4. stopnia według WHO nie zależała ani od liczby punktów w skali CIRS (0–6) czy od wieku chorych i występowała u 30–50% pacjentów.

Inne interesujące badanie przedstawiane na Konferencji ASH dotyczyło zastosowania ofatumumabu w monoterapii u 77 nieleczonych chorych na CLL lub SLL, którzy byli w wieku 65 i więcej lat lub młodszy, ale nie wyrazili zgody lub występowały u nich przeciwwskazania do leczenia zgodnie ze schematami opartymi na fludarabinie (streszczenie 719). Ofatumumab stosowano według następującego schematu: 1. tydzień — 300 mg ofatumumabu *i.v.*, 2.–8. tydzień — 2000 mg (grupa 1.) lub 1000 mg

(grupa 2.) co tydzień, w 16. tygodniu ocena odpowiedzi, a następnie, od 20. tygodnia, leczenie podtrzymujące ofatumumabem w dawce 2000 mg (grupa 1.) lub 1000 mg (grupa 2.) co 2 miesiące przez 2 lata. Odsetki ORR były wyższe u chorych z grupy 1 w porównaniu z grupą 2 (86% *v.* 58%; *p* = 0,008). Wykazano ponadto, że ORR był podobny u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego oraz u chorych z innymi aberracjami cytogenetycznymi (33% *v.* 51%; *p* = 0,35).

Mimo że dokonał się duży postęp w leczeniu chorych na CLL, to u większości pacjentów dochodzi do nawrotu choroby. Zgodnie z zaleceniami ESMO (*European Society for Medical Oncology*) powtarzanie pierwszej linii terapii rekomenduje się tylko u tych chorych, u których dochodzi do nawrotu po czasie dłuższym niż 24 miesiące od zakończenia leczenia indukującego. Takiego podejścia dotychczas nie potwierdzono w badaniach klinicznych, jak również nie wiadomo, jaki schemat leczenia wybrać dla chorego we wczesnym nawrocie lub z oporną CLL. W tym zakresie na uwagę zasługują dwa badania niemieckiej grupy GCLLSG (*German CLL Study Group*). W pierwszym przedstawiono wyniki metaanalizy 1558 chorych leczonych w 5 prospektywnych badaniach klinicznych (CLL4, CLL5, CLL8, CLL2L, CLL2M) grupy GCLLSG (streszczenie 3936). Leczenia drugiej linii wymagało 704 (45,2%) chorych, u których zastosowano różne schematy immuno- i/lub chemioterapii: FC (11%), BR (11%), fludarabinę (F, 9%), B ± steroidy (9%), R-CHOP (8%), chlorambucyl (Ch1) ± steroidy (8%), FCR (8%), alemtuzumab ± steroidy (6%), inne (5%). Zaobserwowano, że leczenie oparte na schematach zawierających przeciwciała monoklonalne (MoAbs, *monoclonal antibodies*) wydłuża 5-letnie OS w porównaniu ze schematami bez MoAbs (76% *v.* 64%; *p* < 0,001), ale nie jest istotne, do której linii leczenia dodano MoAbs (1 linia *v.* ≥ 2 linie). Spośród chorych wymagających leczenia drugiej linii 315 (20%) pacjentów otrzymało to leczenie w czasie krótszym niż 24 miesiące od zakończenia leczenia pierwszej linii. Chorych podzielono na trzy grupy: grupa 1. otrzymywała MoAbs ± 1–2 cytostatyki, grupa 2. była leczona monoterapią bez MoAbs, zaś w grupie 3. stosowano 3 lub więcej cytostatyków ± antracykliny. Zaobserwowano, że najdłuższy czas wolny od leczenia (TFS, *treatment-free survival*) cechował chorych z grupy 1. w porównaniu z grupami 2. i 3. (24,5 *v.* 18,7 *v.s.* 16,4 miesiąca; *p* = 0,009). Podobnie przedstawiało się OS: 78,3 *versus* 58,2 *versus* 42 miesiące (*p* = 0,012), odpowiednio, w grupach 1., 2. i 3. Autorzy uważają,

że u chorych z wczesnym nawrotem standardowa immunochemioterapia, czy alemtuzumab w monoterapii są bardziej skuteczne niż polichemioterapia oparta na 3 lub więcej cytostatykach ± antracykliny.

Celem kolejnego badania (CLL20) grupy GCLLSG była odpowiedź na pytanie, czy dodanie deksametazonu w dużych dawkach do alemtuzumabu u chorych z grupy ultrawysokiego ryzyka (UHR, *ultra-high risk*) może zwiększyć odsetek uzyskiwanych odpowiedzi (streszczenie 716). Do badania włączono 131 chorych, których podzielono na trzy grupy: nieleczonych z del(17p) (grupa 1., n = 42 chorych), z nawrotem i obecnością del(17p) (grupa 2., n = 28 chorych), opornych na wcześniejsze leczenie analogami zasad purynowych (grupa 3., n = 61 chorych). Wszyscy pacjenci otrzymywali alemtuzumab w dawce 30 mg podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) 3 razy co tydzień oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę *p.o.* w dniach 1.–4. i 15.–18. Cykle powtarzano co 28 dni, maksymalnie stosując do 12 cykli. Następnie chorzy otrzymywali konsolidację za pomocą allo-HSCT lub podtrzymywanie alemtuzumabem w dawce 30 mg *s.c.* co 2 tygodnie przez 2 lata. Przy medianie obserwacji 21 miesięcy ORR w poszczególnych grupach wynosił 98%, 79% i 70%, CR — 19%, 4% i 3%, PFS — 38, 10,3 i 11,6 miesiąca, a OS — powyżej 36 miesięcy, 21,3 oraz 17,3 miesiąca. Leczenie konsolidujące allo-HSCT otrzymało 27% chorych (mediana wieku 57,5 roku), natomiast leczenie podtrzymujące — 37% pacjentów (mediana czasu leczenia 34 tygodni). Głównymi przyczynami niekwalifikowania chorych do allo-HSCT czy leczenia podtrzymującego były infekcje (12%), progresja CLL (10%) i toksyczność leczenia (10%). W trakcie leczenia indukującego często obserwowano AE 3. lub 4. stopnia według WHO, takie jak: neutropenia (46%), małopłytkowość (42%), niedokrwistość (30%). W poszczególnych grupach chorych rozkład powikłań infekcyjnych 3. lub 4. stopnia przedstawiał się następująco: infekcje — 24% (grupa 1.), 29% (grupa 2.), 38% (grupa 3.); infekcje CMV (*cytomegalovirus*) — 55% (grupa 1.), 33% (grupa 2.), 43% (grupa 3.). Wydaje się, że schemat alemtuzumab z deksametazonem pozwala na uzyskanie względnie wysokich ORR i CR oraz wstępne, obiecujące wyniki w odniesieniu do PFS i OS. Dla porównania, chorych z del(17p) leczonych według schematu FCR w badaniu CLL8 cechowały ORR — 68%, CR — 5% i mediana PFS — 11,3 miesiąca.

Z kolei grupa francuska przedstawiła wyniki retrospektywnej analizy 117 chorych z nawrotem po FCR (streszczenie 1796). Wszyscy pacjenci byli z grupy wysokiego ryzyka (HR, *high risk*), którą

zdefiniowano jako obecność del(17p) lub mutacji *TP53*, podwyższonego stężenia beta₂-mikroglobuliny, niezmutowanego *IGHV*, złożonego kariotypu, oporności (progresja w trakcie leczenia F lub w ciągu 6 miesięcy), PFS krótszy niż 24 miesiące po FCR lub z grupy UHR, u których czas do kolejnego leczenia (TTNT, *time to next treatment*) był krótszy niż 24–36 miesięcy i jednocześnie występowała del(17p) lub mutacja *TP53*. U chorych stosowano w drugiej linii leczenia następujące schematy: BR (40,2%), alemtuzumab ± chemioterapię/deksametazon (18,8%), R-CHOP (12,8%), FCR (12%) i inne (R-alkilator [5,1%], R-DHAP [3,4%], R-metyloprednizolon [2,6%], leki w badaniach klinicznych [5,1%]). Łączny ORR wynosił 78,4% (CR 13,8%, PR 64,6%), mediana PFS — 12 miesięcy, mediana TTNT — 14 miesięcy, a mediana OS — 36 miesięcy. Wykazano, że na krótszy OS negatywnie wpływały złożony kariotyp (p = 0,04), PFS krótszy niż 24 miesiące (p = 0,028) oraz obecność del(17p) (p = 0,1). Stosowanie schematu BR zamiennie wydłużało OS w porównaniu z leczeniem alemtuzumabem lub CHOP (p = 0,01).

Wielu chorych na CLL jest w starszym wieku i obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi, dlatego przeznaczone dla nich schematy chemioterapii oparte na fludarabinie mogą się wiązać z dużą toksycznością. U takich chorych można bezpiecznie stosować bendamustynę lub Chl, a wcześniejsze badania wskazują na korzystne połączenie tych cytostatyków z rytuksymabem. Dlatego celem randomizowanego, wieloośrodkowego badania fazy IIIb (MaBL) było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch schematów leczenia BR i R-Chl (streszczenie 2744). Do badania zakwalifikowano 358 chorych do leczenia pierwszej lub drugiej linii, u których występowały przeciwwskazania do chemioterapii z zastosowaniem fludarabiny. Autorzy podkreślają, że badana grupa była bardzo zbliżona do populacji chorych z codziennej praktyki klinicznej, gdyż mediana wieku dla wszystkich pacjentów wynosiła 74 lata (75 lat dla BR i 73 lata dla R-Chl) i u ponad 95% chorych były obecne schorzenia towarzyszące. Na Konferencji ASH przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej 126 chorych. W obu grupach obserwowano podobne, wysokie odsetki ORR (87,9% *v.* 80,9%), ale w grupie leczonej BR odnotowano wyższy odsetek CR niż u chorych leczonych R-Chl (24,1% *v.* 10,3%; p = 0,033). Bezpieczeństwo leczenia było podobne w obu grupach.

W innym badaniu przeanalizowano, czy leczenie podtrzymujące lenalidomidem, który jest aktywny w monoterapii u chorych na CLL, może poprawić PFS u chorych leczonych schematem BR (stresz-

czeniu 3647). Chorym z nawrotem lub opornością CLL/SLL podawano 6 cykli BR (bendamustyna 90 mg/m² 1. i 2. dnia, rytuksymab 375 mg/m² 1. dnia). Chorzy, którzy uzyskali CR, PR lub minimalną odpowiedź, otrzymywali następnie lenalidomid w dawce 5 mg/dobę (możliwa eskalacja dawki do 10 mg/d.) w 28-dniowych cyklach, do maksymalnie 12 cykli. Uzyskany ORR wynosił 65% (CR 18%, PR 47%), mediana PFS wynosiła 24,3 miesiący. Zaobserwowano ponadto, że nie było różnic w ORR dla całej grupy w porównaniu do chorych z niekorzystnymi anomaliami cytogenetycznymi (65% v. 55%). Nie wykazano także różnic w odniesieniu do PFS czy OS w zależności od obecności lub braku del(11q) lub del(17p). Wyniki tego badania wskazują, że obserwowana poprawa mediany PFS w porównaniu do grup historycznych, może wynikać z korzyści z zastosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym.

Podsumowując najważniejsze doniesienia dotyczące CLL, należy podkreślić bardzo dobre wyniki leczenia z zastosowaniem nowych inhibitorów kinazy tyrozynowych, które wykazują skuteczność zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z rytuksymabem i/lub bendamustyną. Schemat FCR w pierwszej linii leczenia jest nadal standardem, co potwierdzają 6-letnie obserwacje. Należy zauważyć, że nie obserwowano większej częstości wtórnych nowotworów i MDS/AML wśród chorych leczonych FCR w porównaniu z FC. U chorych w wieku co najmniej 65 lat tak zwanych *fit* obiecujące wyniki daje aFCR i FCR5, ale schemat BR cechuje się również wysokimi odsetkami ORR/CR. U chorych z nawrotem/opornością schemat BR jest skuteczny nawet u pacjentów z grupy HR. Schemat alemtuzumab z deksametazonem daje wysokie odsetki ORR/CR u chorych z grupy UHR. Konieczne jest jednak precyzyjne zdefiniowanie grupy HR i UHR w momencie nawrotu po FCR oraz prospektywne porównanie u tych chorych różnych opcji leczenia.

Transplantologia oraz leczenie wspomagające i celowane

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

Jednym z elementów służących optymalizacji nowoczesnej terapii przeciwnowotworowej jest odpowiednie oszacowanie ryzyka wystąpienia powikłań związanych z planowaną chemio- i radioterapią, wdrożenie skutecznej profilaktyki zapobiegającej ich wystąpieniu oraz właściwe leczenie wczesnych i późnych objawów niepożądanych, jeżeli się pojawią. Zagadnienia związane z tymi

aspektami terapii przeciwnowotworowej były przedmiotem wielu ciekawych doniesień zaprezentowanych podczas ostatniej Konferencji ASH.

Jednym z najczęściej stwierdzanych wczesnych powikłań chemioterapii u chorych na nowotwory jest gorączka neutropeniczna (FN, *febrile neutropenia*). Częstość występowania, czynniki ryzyka i kalkulacja kosztów leczenia FN były celem kilku interesujących badań. Chun i wsp. przedstawili retrospektywną analizę dotyczącą chorych na NHL leczonych chemioterapią w latach 2000–2009 w ośrodku *Kaiser Permanente Southern California* (streszczenie 3671). Celem analizy było poszukiwanie zależności między wystąpieniem FN a współwystępowaniem przewlekłych schorzeń, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby wątroby, nerek, choroby metaboliczne, autoimmunologiczne, niedokrwistości, infekcja ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) i wcześniejszy inny nowotwór. Z badania wykluczono chorych, którzy w pierwotnej profilaktyce otrzymywali czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*), chorych leczonych według programów chemoterapii o dużej gęstości dawki oraz chorych poddanych HSCT. Wystąpienie FN oceniano po pierwszym cyklu chemioterapii. Analizą objęto 2480 chorych na NHL w wieku (mediana) 63 lat, spośród których 60% było leczonych według schematu R-CHOP. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 238 (9,5%) chorych po pierwszym cyklu chemioterapii. Istotnie wyższe ryzyko wystąpienia FN wiązało się ze współwystępowaniem niedokrwistości (HR 1,6), infekcji HIV (HR 3,0) i chorób reumatologicznych (HR 2,1). Dodatkowo u pacjentów z chorobami nerek oraz chorobą wrzodową dwunastnicy stwierdzono granicznie znamienne statystycznie zwiększone ryzyko FN. Uzyskane wyniki autorzy podsumowali stwierdzeniem, że wybrane współistniejące choroby przewlekłe u chorych na NHL mogą istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia FN już w pierwszym cyklu chemioterapii.

Gorączka neutropeniczna jest związana ze szczególnie wysokim ryzykiem ciężkich powikłań infekcyjnych i śmierci chorych poddawanych chemioterapii z powodu ostrych białaczek. U tych osób rekomenduje się stosowanie fluorchinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej (ECIL 2005). Uzasadnieniem dla obowiązujących rekomendacji są wyniki randomizowanych badań, w których potwierdzono skuteczność fluorchinolonów w zapobieganiu FN w tej grupie chorych, a ponadto przeprowadzone metaanalizy pozwalają przypusz-

czać, że stosowanie fluorochinolonów wiąże się z obniżeniem ryzyka zgonu. Tego zagadnienia dotyczyła jednoosobowa retrospektywna analiza, której celem była ocena wpływu stosowania fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej na częstość występowania FN, bakteriemii, fungemii, wstrząsu septycznego, infekcji *Clostridium difficile* i śmiertelności u 84 chorych na AML i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) w okresie chemioterapii indukującej remisję (streszczenie 2077). U 36 chorych z tej grupy, którym podawano fluorchinolony, stwierdzono znamienne niższe ryzyko wystąpienia FN (HR 0,21; $p = 0,03$) niż grupie 47 chorych, u których profilaktyki nie stosowano. Ponadto stosowanie fluorchinolonów wiązało się z opóźnieniem pojawienia się gorączki ($p = 0,09$). Bakteriemię wykazano jedynie u 8% chorych w grupie, którą objęto profilaktyką przeciwbakteryjną. W grupie chorych pozbawionych profilaktyki odsetek bakteriemii był wyższy, jednak z uwagi na stosunkowo małą liczbę pacjentów w obu grupach badania różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Badanie, mimo ograniczeń wynikających z jego retrospektywnego charakteru, dostarcza kolejnych argumentów na rzecz stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej opartej na fluorochinolonach u chorych poddawanych chemioterapii z powodu ostrych białaczek.

Bardzo ważnym doniesieniem związanym z pozahematologicznymi powikłaniami terapii przeciwnowotworowej jest raport z badania dotyczącego leczenia chorych na zaawansowane postacie HL za pomocą chemioterapii skojarzonej z brentuksymabem vedotin (streszczenie 798). W badaniu I fazy brentuksymab vedotin skojarzono w terapii pierwszej linii ze standardowym protokołem chemioterapii ABVD (25 chorych) oraz ze zmodyfikowanym protokołem AVD (doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna) (26 chorych) (*ClinicalTrials.gov* NCT01060904). W grupie leczonej ABVD u 11 z 25 chorych stwierdzono wystąpienie powikłań płucnych, w tym śródmiąższowego zapalenia płuc. Dwóch chorych z tej grupy zmarło w przebiegu tych powikłań. W grupie leczonej AVD u żadnego z chorych nie obserwowano objawów toksyczności płucnej. Wyniki prezentowanego badania I fazy wskazują, że nie można rekomendować kojarzenia brentuksymabu z protokołami chemioterapii, które zawierają w swoim składzie bleomycynę. W planowanym badaniu III fazy brentuksymab w skojarzeniu z AVD będzie porównywany ze standardową chemioterapią ABVD.

Do późnych poważnych pozahematologicznych powikłań narządowych leczenia nowotworów

należy zaliczyć zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych poddanych radioterapii mózgu. Niezbędnym elementem leczenia pacjentów na ALL jest profilaktyka zajęcia OUN w przebiegu choroby. Jednym ze sposobów tej profilaktyki jest radioterapia. W ostatnich latach u części chorych rezygnuje się z tej metody zapobiegania zajęcia OUN ze względu na późne konsekwencje radioterapii. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku leczenia dzieci *St. Jude Children's Research Hospital* w Memphis podjęto próbę oceny zaburzeń funkcji OUN u dorosłych chorych, którzy w dzieciństwie chorowali na ALL i z tego powodu poddano ich radioterapii (streszczenie 664). Do badania włączono 265 osób w wieku 26–54 lat (mediana 30 lat), w tym 15–46 leczonych wcześniej radioterapią OUN w dawce 18 Gy ($n = 127$) lub 24 Gy ($n = 138$). W ramach badania przeprowadzono testy w celu oceny zdolności poznawczych (BSCE, *Brief Cognitive Status Exam*) oraz pamięci krótko- i długotrwałej. Wykonano także badania obrazowe z zastosowaniem rezonansu magnetycznego. W grupie dorosłych leczonych w dzieciństwie radioterapią OUN w dawce 18 Gy stwierdzono zaburzenia funkcji poznawczych, jednak pogorszenie wyników testu BSCE nie osiągnęło znamienności statystycznej (9%; $p = 0,11$). Stwierdzone w grupie poddanej radioterapii OUN w dawce 24 Gy zaburzenia funkcji poznawczych wiązały się ze znamienym pogorszeniem wyników testu BSCE (18%; $p < 0,001$). Ponadto w tej grupie chorych wykazano również istotne zaburzenia pamięci krótko- i długotrwałej oraz przedwczesną demencję (we wczesnym stadium) z pojawieniem się jej objawów już w wieku 36 lat (mediana). Dowiedziono, że pamięć długotrwała typu narracyjnego chorych leczonych dawką 24 Gy odpowiada pamięci 70-letnich osób w populacji ogólnej. U osób z zaburzeniami pamięci wykazano również nieprawidłowości w obrazie rezonansu magnetycznego. Mimo potwierdzenia zależności od dawki radioterapii zaburzeń funkcji OUN nie stwierdzono zaburzeń funkcjonowania społecznego chorych wyrażonych wskaźnikiem zatrudnienia.

Innym późnym powikłaniem leczenia chorób nowotworowych, które w istotny sposób rzutuje na jakość życia młodych chorych, jest pogorszenie czynności gonad, a także trwałe lub czasowe zaburzenia płodności. Opublikowano stosunkowo wiele prac, których celem było monitorowanie czynności gonad i płodności chorych leczonych z powodu HL. Dostępne dane dotyczące zaburzeń czynności gonad dotyczące chorych poddawanych chemioterapii z powodu NHL są bardziej ograni-

czone. Celem wielośrodkowego badania niemieckiego prezentowanego przez Meissner J. i wsp. (streszczenie 632) była ocena płodności młodych chorych na agresywne NHL, którzy uzyskali remisję po leczeniu za pomocą protokołu R-CHOP z etopozydem (R-CHOEP) w ramach badania MINT lub badania *German DSHNHL NHLB1* w latach 1995–2003. Badaniem objęto 31 kobiet i 33 mężczyzn w wieku 18–40 lat (mediana 32 lata). Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 11 lat. Dwadzieścia pięć osób z tej grupy (12 kobiet, 13 mężczyzn) podejmowało aktywne próby poczęcia dziecka. Ostatecznie u 18 osób (9 kobiet, 9 mężczyzn) próba ta zakończyła się powodzeniem. Przebieg wszystkich ciąż był niepowikłany i urodziło się 25 zdrowych dzieci. Interwał między zakończeniem leczenia i urodzeniem pierwszego dziecka wahał się od 21 do 146 (mediana 58) miesięcy u kobiet i od 25 do 106 (mediana 60) miesięcy u mężczyzn. Wiek chorych, w przypadku których poczęcie dziecka się powiodło, był nieznacznie niższy niż chorych, którym się to nie udało (mediana wieku kobiet 25 v. 30 lat, mediana wieku mężczyzn 28 v. 34,5 roku). Tylko jedna kobieta równolegle do chemioterapii otrzymywała leczenie agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). Chora ta urodziła dwoje dzieci po zakończeniu leczenia. Odsetek bezdzietnych osób w badanej grupie nie różnił się znamienne statystycznie od odsetka osób bezdzietnych w ogólnej populacji w Niemczech (16,1% v. 26,0% wśród kobiet $p = 0,15$; 45,7% v. 33,8% wśród mężczyzn $p = 0,07$). W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że prowadzenie leczenia według protokołu CHOEP nie wydaje się znamienne upośledzać płodności chorych w porównaniu z populacją ogólną. Warto uzupełnić spostrzeżenia autorów przypomnieniem wyników pracy grupy *German Hodgkin Study Group* prezentowanej podczas Konferencji ASH w 2011 roku (streszczenie 432), która dotyczyła badania czynności gonad i płodności u chorych na HL. Autorzy w analizie wieloczynnikowej wykazali, że stosowanie analogów GnRH równolegle do chemioterapii stanowi niezależny czynnik prognostyczny dla zachowania płodności u kobiet, co jest ważnym spostrzeżeniem o istotnym znaczeniu klinicznym.

Do poważnych późnych powikłań chemio- i radioterapii należy również rozwój drugiego nowotworu. Zagadnienie to jest stosunkowo dobrze opisane i udokumentowane u chorych leczonych z powodu HL. Natomiast na tegorocznej Konferencji przedstawiono prace dotyczące problemu pojawienia się drugiego nowotworu u chorych na

PCM poddanych wysokodawkowej chemioterapii i auto-HSCT, u chorych na CLL leczonych według schematu FCR oraz u dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu ALL. W badaniu Ravała i wsp. (streszczenie 591) analizą objęto dane 3784 chorych na PCM poddanych auto-HSCT w latach 1990–2010 w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Mediana obserwacji wyniosła 52 miesiące. Stwierdzono, że skumulowane występowanie drugiego nowotworu po 7 latach wyniosło 2,48%, w tym AML/MDS — 1,3%. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu w analizie wielowariantowej była otyłość (HR 1,89 dla wskaźnika masy ciała [BMI, *body mass index*] $> 30 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,0047$) i starszy wiek chorych (HR 10,53 dla wieku 60–69 lat; $p = 0,0195$). W porównaniu z populacją ogólną, dobraną pod względem wieku i płci, zaobserwowano częstsze występowanie AML/MDS, czerniaka i innych nowotworów skóry w badanej grupie. Autorzy stwierdzili ponadto, że leczenie podtrzymujące lenalidomidem po auto-HSCT, które stosowano u 9% chorych, oraz talidomidem, które stosowano u 18% chorych, nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu w badanej grupie. W pracy autorów z *MD Anderson Cancer Center* oceniano charakterystykę, częstość występowania i wyniki leczenia drugiego nowotworu u 235 chorych na CLL leczonych w latach 2004–2010 według schematu FCR (streszczenie 2900). Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 3,3 roku. Drugi nowotwór rozwinął się u 39 na 235 chorych w okresie po zakończeniu leczenia FCR, w tym u 11 na 39 chorych (28%) z AML/MDS, u 12 na 39 (31%) z nowotworem skóry oraz u 6 na 39 (15%) z rakiem prostaty. Mediana przeżycia u chorych z drugim nowotworem wyniosła 3,8 roku, natomiast w grupie chorych, u których po leczeniu nie doszło do rozwoju drugiego nowotworu, mediana przeżycia nie została osiągnięta ($p < 0,05$). Ponadto w badanej grupie u 24 (17%) spośród 235 chorych stwierdzono transformację Richtera. Autorzy w podsumowaniu stwierdzili, że wysoki odsetek pacjentów, u których doszło do rozwoju raka prostaty, skóry i transformacji Richtera nakazuje kontynuację badań dotyczących ryzyka rozwoju nowotworów po leczeniu według schematu FCR. Podobną analizę dotyczącą charakterystyki wtórnych nowotworów u dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu ALL przeprowadziło 18 grup badawczych z Europy, Azji i Stanów Zjednoczonych (streszczenie 661). W badaniu analizowano czynniki ryzyka i wyniki terapii nowotworów, które zdiagnozowano u 642 chorych leczonych w latach 1980–2007 w ra-

mach różnych projektów badawczych dotyczących ALL. Wśród rozpoznanych nowotworów najczęściej stwierdzano AML (n = 186), guzy mózgu (n = 138) i chłoniaki (n = 81). Mediana czasu, po którym dochodziło do rozwoju drugiego nowotworu, wyniosła 4,8 roku. Nowotwory hematologiczne rozwijały się wcześniej, bo już po 2,9 roku. Wśród chorych z guzem mózgu zdecydowana większość (97/138) była wcześniej poddana radioterapii OUN w trakcie leczenia ALL. Pięcioletnie przeżycia chorych z wtórną AML i guzem mózgu (innym niż oponiak) były najgorsze w omawianej grupie chorych z drugim nowotworem i wyniosły w obu przypadkach zaledwie 18%. Przeżycia chorych na inne nowotwory były podobne do przeżycia obserwowanego w grupach z pierwotnym nowotworem tego samego typu. Badanie to dostarczyło kolejnych argumentów na rzecz ograniczenia zastosowania napromieniania OUN u chorych na ALL.

Podsumowując wyniki badań prezentowanych podczas ostatniej Konferencji ASH dotyczących powikłań hematologicznych i pozahematologicznych terapii przeciwnowotworowej, należy zauważyć, że na podstawie systematycznie prowadzonych prospektywnych i retrospektywnych analiz coraz dokładniej można oszacować ryzyko zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań chemio- i radioterapii. Pozwala to na podejmowanie racjonalnych decyzji dotyczących aktywnej profilaktyki, jaka jest stosowana na przykład w zapobieganiu neutropenii wywołanej chemioterapią i powikłaniom infekcyjnym z nią związanym. Jeżeli taka aktywna profilaktyka nie jest możliwa, to w wyborze optymalnego sposobu leczenia nowotworu hematologicznego, z uwzględnieniem między innymi wieku chorego i schorzeń współistniejących, może pomóc wiedza na temat czynników ryzyka rozwoju powikłań.

Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne w onkohematologii

prof. nadzw. dr hab. n. med.

Przemysław Juszczynski

Jednym z głównych wiodących tematów naukowych konferencji ASH są od kilku lat przyczyny i konsekwencje zaburzeń epigenetycznej regulacji działania genomu. Drugi ważny temat naukowy ASH to wielkoskalowe badania zaburzeń strukturalnych genomu komórek nowotworowych i identyfikacja genetycznych aberracji sprawczych i wtórnych. Podczas Konferencji ASH, która odbyła się w Atlancie w grudniu ubiegłego roku, przedstawiono wiele doniesień poszerzających rozumienie patogenezy chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego. Niektóre ze

zidentyfikowanych mechanizmów stanowią potencjalne cele terapeutyczne.

W trakcie Konferencji zaprezentowano streszczenia dotyczące konsekwencji mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej 1/2 (*IDH1/2*, *isocitrate dehydrogenase 1/2*). Mutacje tego enzymu dotyczą około 20% chorych z AML. Dehydrogenaza izocytrynianowa katalizuje dekarboksylację izocytrynianu do alfa-ketoglutaranu (α -KG), stanowiącego pośredni metabolit cyklu kwasów trikarboksylowych (cyklu Krebsa), ale również wpływającego na aktywność wielu innych enzymów, w tym demetylujących białka histonowe i DNA. Mutacje *IDH1/2* prowadzą do zaistnienia neomorficznej aktywności enzymatycznej polegającej na zdolności zmutowanych enzymów do produkcji 2-hydroksyglutaranu (2-HG). Powstanie tego „onkometabolitu” zaburza funkcjonowanie szlaków, w których w prawidłowych warunkach bierze udział α -KG. Do najlepiej scharakteryzowanych zaburzeń spowodowanych obecnością 2-HG należy zahamowanie aktywności hydroksylazy 5-metylocytozyny TET1/2 oraz demetylaz histonowych, między innymi KDM2a. Zburzenia te prowadzą do zaburzeń regulacji epigenetycznej w blastach białaczkowych z mutacjami *IDH1/2* i hipermetylacji DNA i histonów. Podczas Konferencji zaprezentowano prace (streszczenia 1433, 2481), w których oceniano rokownicze znaczenie osoczowych stężeń 2-HG. W pierwszej z wymienionych prezentacji zbadano grupę 699 chorych z nowotworami układu krwiotwórczego, w tym 405 z AML, u których osoczowe stężenia 2-HG oceniano za pomocą spektrometrii mas. Wysokie stężenia 2-HG występowały tylko u chorych z AML i wiązały się z występowaniem mutacji *IDH1/2* oraz hipermetylacją DNA w blastach. W analizach jedno- i wielowariancyjnych podwyższone stężenie 2-HG stanowiło najbardziej istotny negatywny czynnik predykcyjny dla osiągnięcia CR oraz wydłużenia czasu wolnego od niepomyślnych zdarzeń (EFS, *event-free survival*) i OS. W drugiej pracy osoczowe stężenia 2-HG oceniono u 233 chorych. Stężenia te również były znacząco podwyższone u chorych z mutacjami *IDH1/2* w stosunku do chorych bez takich mutacji. W przeprowadzonej analizie stężenie 700 ng/ml stanowiło punkt odcięcia różnicujący chorych z mutacjami *IDH1/2* od chorych bez takich mutacji (czułość 86,9%; swoistość 90,7%). Utrzymujące się podwyższone stężenia 2-HG u chorych w CR stanowiły również czynnik większego ryzyka nawrotu i krótszego OS. Obserwacje te mogą wskazywać, że podwyższone stężenie 2-HG może być markerem choroby resztkowej u chorych z AML i mutacjami *IDH1/2*.

Biochemiczne konsekwencje mutacji w *IDH1/2*, polegające na uzyskaniu przez enzym nieobecnej w prawidłowych komórkach zdolności do produkcji „onkometabolitu” odpowiedzialnego między innymi za następujące w komórkach zmiany epigenetyczne, wskazują, że ta wynikająca z mutacji nowa aktywność enzymatyczna może być racjonalnym celem interwencji terapeutycznej. W pracy *Mutation selective IDH inhibitors mediate histone and DNA methylation changes* (streszczenie 3509) przedstawiono wstępną charakterystykę selektywnego inhibitora zmutowanej cząstki *IDH1/2*, który hamuje produkcję 2-HG *in vitro* i w mysim modelu ksenotransplantacyjnym oraz zmniejsza hipermetylację DNA i histonów.

Innym enzymem, który wpływa na epigenetyczną regulację ekspresji genów, jest *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*). Mutacje tego enzymu w DLBCL i FL, prowadzące do zwiększenia jego aktywności i hipermetylacji lizyny 27 histonu H3 (H3K27), opisano po raz pierwszy na Konferencji ASH w 2010 roku. W trakcie minionej Konferencji przedstawiono pogłębioną analizę dotyczącą mutacji *EZH2* w FL (streszczenie 545). W badaniu przeprowadzono sekwencjonowanie (*massive parallel sequencing*) wszystkich 27 eksonów *EZH2* u 50 chorych z FL; mutacje dotyczyły 3 kodonów: Y646, A682 i A692. Badanie rozszerzono, wykonując sekwencjonowanie dotyczące tylko zmutowanych obszarów u 367 chorych z FL. Mutacje *EZH2* występowały znacznie częściej niż to przedstawiano w pierwszych doniesieniach i dotyczyły ogółem 29% chorych. Miały charakter subklonalny i występowały w 2–61% komórek nowotworowych.

Mutacje *EZH2* w DLBCL prowadzą do hipermetylacji między innymi *locus* białka wiążącego tioredoksynę (TXNIP, *thioredoxin interacting protein*). Wskutek zahamowania *EZH2* i reekspresji TXNIP dochodzi do zahamowania funkcji tioredoksyny, zmniejszenia tolerancji komórek na endogenne stres oksydacyjny i ich apoptozy (streszczenie 1305). Mutacje *EZH2* były również związane ze zwiększeniem aktywności szlaku NFκB (*nuclear factor kappa B*). Podobnie jak w przypadku *IDH1/2* z mutacjami, aktywność *EZH2* zmieniona przez mutacje może stanowić racjonalny cel terapeutyczny. W trakcie Konferencji przedstawiono wstępną charakterystykę biochemiczną i biologiczną celowanego inhibitora *EZH2* (streszczenie 3712). Inhibitor działa poprzez kompetycyjne zablokowanie wiązania S-adenozylometioniny do cząstki *EZH2* i wykazuje znacznie mniejsze powinowactwo do *EZH1* i innych metylotransferaz.

Związek E7438 powodował ograniczenie stopnia metylacji H3K27 i apoptozę komórek ze zmutowanym genem *EZH2*. Inhibitor hamował również wzrost guzów z mutacją *EZH2* u myszy.

Ważnym doniesieniem minionej Konferencji była praca przedstawiona przez Makishima i wsp. jako drugie streszczenie plenarne pt. *Somatic mutations in Schinzel-Giedion syndrome gene SETBP1 determine progression in myeloid malignancies*. Gen *SETBP1* koduje białko jądrowe o masie 170 kDa, którego mutacje germinalne prowadzą do zespołu Schinzel-Giedion (SGS, *Schinzel-Giedion syndrome*) — rzadkiej choroby wrodzonej charakteryzującej się zaburzeniami w układzie kostnym, mięśni szkieletowych i miokardium oraz częstszym występowaniem nowotworów neuroepitelialnych. W układzie krwiotwórczym *SETBP1* zwiększa odnawialność komórek macierzystych poprzez aktywację czynników transkrypcyjnych *Hoxa9* i *Hoxa10*. W trakcie sesji plenarnej przedstawiono wyniki sekwencjonowania całego genomu u 20 chorych z nowotworami mieloidalnymi, u których stwierdzono nowe mutacje w *SETBP1* u 2 chorych z MDS typu RAEB (*refractory anemia with excess of blasts*). Mutacje miały charakter somatyczny — nie występowały w komórkach CD3+ krwi obwodowej. Po rozszerzeniu badania i wykonaniu sekwencjonowania *SETBP1* w grupie 734 chorych z MDS, AML i nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) stwierdzono ogółem 52 mutacje występujące w 5% przewlekłej białaczki mielomonocytovej (24/156), 5% wtórnej AML (16/106) oraz u 7% chorych z fazą blastyczną przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*). Mutacje *SETBP1* były częstsze u starszych chorych, częściej towarzyszyły delecjom chromosomu 7q i wiązały się z krótszym czasem przeżycia chorych. U 11 chorych z wtórną AML dostępny był materiał sprzed progresji (chorzy z MDS). Na podstawie analizy porównawczej materiału sprzed i po transformacji MDS do AML wykazano, że wszystkie mutacje *SETBP1* zostały nabyte na etapie progresji. W innej pracy (streszczenie LBA-2 [*late breaking abstract-2*]) pt. *Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia abrogate an ubiquitination site and dysregulate SETBP1 protein levels* Gambacorti-Passerini i wsp. wykazali, że mutacje tego genu stanowią częstą cechę atypowej przewlekłej białaczki szpikowej (aCML, *atypical CML*). Mutacje te stwierdzano u 17 na 70 chorych na aCML (24,3%; 95% CI: 16–35%) i wiązały się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby.

Badania dotyczące aberracji strukturalnych prowadzone na poziomie całego genomu pozwalają na identyfikację nowych nieprawidłowości oraz śledzenie klonalnej ewolucji w komórkach nowotworowych. Dostarczają one również ogromnej liczby danych, których uporządkowanie i zrozumienie może wskazać nowe fakty dotyczące patogenezы chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego. W pracy zatytułowanej *A structural basis for p53-deficiency, deregulated cell cycle and unfavorable outcome in diffuse large B-cell lymphoma* (streszczenie 1534) Chapuy i wsp. przedstawili wyniki analizy badań zmian strukturalnych (amplifikacje, delecje, utraty heterozygotyczności) prowadzonych za pomocą mikromacierzy polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) u chorych z chłoniakami DLBCL. Mimo znacznie rzadszych niż w nowotworach litych mutacji dotyczących genów *TP53* i *RB1*, u chorych z DLBCL funkcjonowanie szlaku p53 i regulacja cyklu komórkowego mogą być zmienione w wyniku zaburzeń innych białek regulujących oba szlaki — na przykład amplifikacje *MDM2*, *MDM4*, *COP1*, *BCL2* czy delecje *ARF* oraz nieprawidłowości strukturalne w obrębie genów cyklin i kinaz zależnych od cyklin. Ogółem inaktywacja p53 i deregulacja cyklu komórkowego wynikająca z tych złożonych mechanizmów występuje u 66% chorych z DLBCL. U pacjentów, u których obserwowano takie złożone aberracje, obserwowano znacznie bardziej agresywny przebieg choroby niż u osób bez tych zaburzeń. Obserwacje te mają również konsekwencje terapeutyczne. Zastosowanie paninhibitora kinaz zależnych od cyklin — flawopirydolu — hamowało wzrost i indukowało apoptozę w komórkach ze zmianami w obrębie obu szlaków. Flawopirydol hamował również wzrost chłoniaków DLBCL ksenotransplantowanych immunoniekompetentnym myszom.

Reasumując, na Konferencji ASH w 2012 roku przedstawiono streszczenia dotyczące przyczyn i konsekwencji deregulacji epigenetycznej w chorobach nowotworowych układów chłonnego i krwiotwórczego, które rozwijają i uzupełniają doniesienia z poprzednich konferencji. Zaprezentowano również liczne streszczenia badań z zastosowaniem wielkoskalowych technik oceny zmian w obrębie całego genomu, wskazujące na występowanie nowych, wcześniej nieopisywanych, aberracji strukturalnych wpływających na patogenezę i klonalną ewolucję chorób nowotworowych układów krwiotwórczego i chłonnego. Przedstawiono również wyniki badań porządkujących zidentyfikowane zaburzenia i przyporządkowujące je określonym zmienionym funkcjom biologicznym. Przedstawio-

ne wyniki badań stanowią nie tylko istotne rozszerzenie wiedzy i rozumienia biologii tych chorób, ale również oś dla celowanych interwencji terapeutycznych uderzających w zmienione funkcje.

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

prof. nadzw. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Mimo intensywnych prac nad wdrożeniem terapii celowanych HSCT pozostaje uznana metodą leczenia wielu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego. Co więcej, liczba transplantacji zwiększa się w kolejnych latach. Wynika to z uniwersalności metody, która oprócz możliwości zastosowania radio-/chemioterapii w dawkach mieloablacyjnych niesie możliwość wystąpienia immunologicznego efektu przeszczep przeciw nowotworowi (GvT, *graft-versus-tumor*). Jednocześnie rozszerzają się wskazania do transplantacji i przesuwa się górna granica wieku pacjentów, którym leczenie to można zaoferować (streszczenia 230, 231). Zwiększa się też dostępność i poprawiają się wyniki od dawców niespokrewnionych (streszczenie 234). W doniesieniach dotyczących transplantacji ze zredukowaną intensywnością kondycjonowania (streszczenie 961), w tym w grupie chorych na MDS (streszczenie 355), wykazano porównywalne wyniki allo-HSCT od zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytanych (HLA, *human leukocyte antigen*) rodzeństwa i dawcy niespokrewnionego.

Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) przeprowadziła obejmującą 48 111 allo-HSCT analizę mierzącą do ustalenia związku wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby przeszczep–przeciw–gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) z prawdopodobieństwem nawrotu, co jest jednym z dowodów występowania reakcji GvT (streszczenie 469). Najsilniejszy związek wykazano dla CML i ALL. Pośredni efekt obserwowano w odniesieniu do chłoniaków i MDS, a najslabszy, choć znamieny statystycznie — dla AML i dyskrazji plazmocytowych.

Współcześnie ostre białaczki są najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT, a chłoniaki, w tym PCM, do auto-HSCT. Proporcje te ulegają jednak pewnym zmianom, pojawiają się ponadto nowe, dotąd słabo reprezentowane, wskazania. W analizie EBMT wykazano, że u chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) wyniki auto-HSCT uległy znacznej poprawie, a prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od białaczki w erze stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) sięga

54% (streszczenie 233). Również grupa amerykańska w badaniu CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 10001 wykazała, że wyniki auto- i allo-HSCT są w tej populacji chorych porównywalne (streszczenie 816). Jednakże w wielu doniesieniach akcentowano znaczenie allo-HSCT w leczeniu chorych na chłoniaki, w tym DLBCL (streszczenie 473) i MCL (streszczenie 815). Zwiększające się znaczenie ma auto-HSCT w leczeniu pierwotnej amyloidozy (streszczenia 599, 750). Wyniki w tym wskazaniu poprawiają się i są obecnie lepsze niż u chorych na PCM (streszczenie 600). Zwiększa się również rola auto-HSCT w leczeniu chorób z autoagresji, a zwłaszcza twardziny układowej. W międzynarodowym badaniu ASTIS wykazano przewagę tej metody nad pulsacyjnym stosowaniem cyklofosfamidu (streszczenie 964).

Do rozwoju transplantologii przyczynia się wdrażanie nowych metod przygotowania mieloablacyjnego i leczenia powikłań potransplantacyjnych. W dwóch doniesieniach przedstawiono zachęcające wyniki kondycjonowania z zastosowaniem napromieniania szpiku całego ciała w miejsce TBI u chorych na AML (streszczenia 218, 222]. W leczeniu ostrej GvHD coraz większą rolę odgrywa infuzja komórek mezenchymalnych (streszczenie 743). Z kolei stosowanie azacytydyny może się przyczynić do obniżenia ryzyka przewlekłej GvHD (streszczenie 742). Istotny postęp dotyczy też protokołów mobilizacji komórek krwiotwórczych do auto-HSCT. Wykazano, że skuteczność pośrednich dawek cytarabiny (Ara-C) w skojarzeniu z G-CSF jest 4-krotnie większa niż najczęściej stosowany cyklofosfamid + G-CSF (streszczenie 4131).

Trwa dyskusja nad optymalizacją już uznanych metod kondycjonowania. W retrospektywnym badaniu amerykańskim dowiedziano, że stosowanie dożylniej formy busulfanu może się przyczynić do poprawy wyników allo-HSCT u chorych na AML w porównaniu z TBI (streszczenie 217). Obserwacji tej nie potwierdziła jednak w podobnej analizie grupa japońska (streszczenie 1922). Z kolei u chorych na ALL z lini T jednoznacznie wykazano przewagę kondycjonowania z zastosowaniem napromieniania w porównaniu z dużymi dawkami chemioterapii (streszczenie 356).

Decyzja odnośnie do wskazań do HSCT i wyboru optymalnej procedury transplantacyjnej powinna zależeć nie tylko od wyników prospektywnych i retrospektywnych badań międzynarodowych, ale także od własnych doświadczeń ośrodka dokonującego przeszczepienia. Znaczenie tego czynnika udowodniono w analizie amerykańskich ośrodków pediatrycznych (streszczenie 762).

Choroby układu krwiotwórczego

Nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL(-) dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor

Spośród streszczeń poświęconych MPN Ph(-), prezentowanych na Konferencji ASH 2012, najwięcej dotyczyło mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*). Przedstawiono aktualizację wyników badań *Comfort I* i *Comfort II* (streszczenia 800, 801). Oba randomizowane badania III fazy dotyczą skuteczności inhibitora JAK 1 i JAK 2 — ruksolitynibu — u pacjentów z MF, a ich wyniki stanowiły podstawę zaaprobowania leku w Stanach Zjednoczonych (listopad 2011 r.) i Europie (sierpień 2012 r.). Do obu badań włączono chorych z MF, z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka według IPSS (*International Prognostic System Score*), porównując ruksolitynib z placebo (*Comfort I*) lub najlepszą dostępną terapią (*Comfort II*). W obu badaniach w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem obserwowano istotną redukcję rozmiarów śledziony, a także zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych u około 50% chorych. Najczęstszymi hematologicznymi objawami niepożądanymi były niedokrwistość i małopłytkowość. W przebiegu dłuższej obserwacji pacjentów otrzymujących ruksolitynib zmniejszyła się liczba chorych wymagających przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kcz), a liczba nowych chorych, u których obserwowano niedokrwistość i małopłytkowość 3/4 stopnia, była niewielka. W obu badaniach wykazano dłuższy OS w grupie leczonej ruksolitynibem. Jest to obserwacja warta podkreślenia, tym bardziej że większość pacjentów z grupy otrzymującej placebo lub najlepszą dostępną terapię przeszło z czasem do grupy leczonej ruksolitynibem (*crossover*).

Spośród nowych leków stosowanych u pacjentów z MF zwraca uwagę CYT387 inhibitor JAK1 i JAK2 (streszczenie 178). Badaniem I/II fazy objęto 166 pacjentów z MF, z grupy pośredniego i dużego ryzyka; 45% spośród nich wykazywało zależność od przetoczeń kcz. U około połowy pacjentów obserwowano szybkie i znaczne zmniejszenie rozmiaru śledziony, zaś 55% chorych zależnych od transfuzji kcz uniezależniło się od przetoczeń. Lek był dobrze tolerowany; najczęstszymi obserwowanymi objawami niepożądanymi III i IV stopnia były małopłytkowość i zwiększone stężenie lipazy. Tylko 5% pacjentów wymagało odstawienia leku z powodu nietolerancji.

Kolejny lek w II fazie badań u pacjentów z MF to wybiórczy inhibitor JAK2 — SAR302503 (streszczenie 2837). Spośród 33 poddanych ocenie chorych u około połowy obserwowano zmniejszenie

śledzony i ustąpienie objawów ogólnych. Niestety, u znacznego odsetka pacjentów (30–50% zależnie od stosowanej dawki) inhibitor powodował niedokrwistość III i IV stopnia. Najczęstszymi niehematologicznymi objawami niepożądanymi III/IV stopnia, obserwowanymi u około 10% pacjentów, były nudności, wymioty i biegunka.

Dwie bardzo interesujące prezentacje dotyczyły czynników prognostycznych u pacjentów z MF. Wskaźnik prognostyczny powszechnie stosowany u chorych z MF to zaproponowany w 2009 roku IPSS, uwzględniający wiek pacjenta ponad 65 lat, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, liczbę leukocytów powyżej 25 G/l, obecność we krwi obwodowej co najmniej 1% blastów i obecność objawów ogólnych. Jego modyfikacją jest dynamiczny IPSS (DIPSS) umożliwiający ocenę pacjenta nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w dowolnym momencie trwania choroby. Najnowszą modyfikacją jest DIPSS plus, który oprócz wymienionych obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje kccz, liczbę płytek krwi poniżej 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp. Dwa doniesienia prezentowane na Konferencji ASH dotyczyły roli mutacji somatycznych (innych niż JAK2 V617F i MPL W515/K) jako czynników rokowniczych niezależnych od skali DIPSS plus. Lasho (streszczenie 430) badał znaczenie rokownicze mutacji *IDH1/2*, *SRSF2* i *ASXL1* u 397 chorych na pierwotną mielofibrozę (PMF, *primary MF*), które stwierdzono odpowiednio u 5,4%, 14,4% oraz 31,2% pacjentów. Obecność wszystkich badanych mutacji wpływała na skrócenie OS, a mutacje *IDH1/2* i *SRSF2* dodatkowo wpływały na skrócenie czasu przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*). Pacjentów, u których nie stwierdzono żadnej mutacji, cechowały istotnie dłuższy OS (niezależnie od DIPSS plus) ($p = 0,03$) i LFS (niezależnie od kariotypu) ($p = 0,004$). Różnice te były szczególnie wyraźne u pacjentów z grup niskiego i pośredniego ryzyka według DIPSS, co może mieć bardzo istotne implikacje kliniczne, na przykład przy kwalifikacji do allo-HSCT.

W grupie 429 pacjentów z PMF ocenianych przez Guglielmelli i wsp. (streszczenie 431) częstość badanych mutacji somatycznych była następująca: *JAK2V617F* — 59,8%; *MPLW515* — 14%; *EZH2* — 5%; *ASXL1* — 21,3%; *TET2* — 9,5%; *IDH1-2* — 2,4%; *DNMT3A* — 5,6%; *CBL* — 4,3%; *SRSF2* — 8,4%. Stwierdzono, że obecność mutacji *ASXL1* wpływa na skrócenie OS (HR 2,02; $p < 0,001$) niezależnie od IPSS (HR 2,40; $p < 0,001$). Ponadto zarówno mutacja *ASXL1*, jak i *IDH1/2* zwiększa ryzyko transformacji białczkowej PMF.

Wśród doniesień dotyczących terapii czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) na uwagę zasługuje streszczenie 804, prezentujące wyniki zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV wykazujących oporność na hydroksymocznik lub jego nietolerancję. Spośród 34 ocenionych chorych w 24. tygodniu obserwowano odpowiedź (wg kryteriów *European LeukemiaNet*) u 97% pacjentów, a u 74% z nich trwała ona nadal w 144. tygodniu badania. U połowy spośród 25 pacjentów ze splenomegalią obserwowano zmniejszenie śledziony o 50% w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. U większości chorych ustąpiły objawy ogólne (świąd, poty nocne, bóle kostne). Lek był dobrze tolerowany. Najczęstszymi obserwowanymi hematologicznymi objawami niepożądanymi były małopłytkowość i niedokrwistość, występujące u większości pacjentów w stopniu 1. i łatwo dające się opanować dzięki zmniejszeniu dawki leku.

Baerlocher i wsp. przedstawili doniesienie (streszczenie 179) dotyczące zastosowania imetelstatu u pacjentów z nadpłytkowością samoistną (ET, *essential thrombocytopenia*). Imetelstat to pierwszy wprowadzony do badań klinicznych lek z grupy inhibitorów telomerazy. W badaniach *in vitro* imetelstat hamował wzrost jednostek tworzących kolonie megakariocytów (CFU-Meg, *megakaryocyte colony forming unit*) pochodzących od pacjentów z ET, nie wywierał natomiast wpływu na CFU-Meg od zdrowych osób. W referowanym badaniu 16 chorych na ET, opornych na 1–2 dotychczasowe terapie, otrzymywało imetelstat w dawce 7,5 mg/kg mc. lub 9,4 mg/kg mc. *i.v.* na tydzień. U wszystkich leczonych obserwowano odpowiedź hematologiczną, po medianie czasu 6 tygodni. Pacjenci pozostają w trakcie leczenia podtrzymującego, w dawce zależnej od liczby płytek. Tolerancja leku była dobra; najczęściej obserwowane objawy niepożądane wykazywały niewielkie nasilenie i dotyczyły przewodu pokarmowego. Wśród 5 pacjentów z mutacją *JAK2 V617F* stwierdzono zmniejszenie ilości allele średnio o 82% (zakres 59–94%).

Ostre białaczki i zespoły mielodysplastyczne **dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska** **Ostra białaczka szpikowa**

Główne doniesienia dotyczące AML prezentowane na 54. Konferencji ASH obejmowały zagadnienia związane z: 1) poszukiwaniem nowych możliwości poprawy wyników standardowego leczenia indukującego; 2) poszukiwaniem nowych markerów molekularnych i czynników progno-

stycznych; 3) wykorzystaniem nowych leków i terapii celowanej.

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest podtypem AML o odmiennej biologii, obrazie klinicznym i z dużą szansą na wyleczenie. Rokowanie w tej białaczce uległo znacznej poprawie po wprowadzeniu do jej leczenia kwasu all-transretinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*). Standardowe leczenie indukujące ATRA i antracykliną jest obecnie „złotym standardem” leczenia APL i stwarza szansę na wyleczenie u około 70% chorych, ATO jest natomiast lekiem z wyboru w leczeniu nawrotu APL. Lo-Coco i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego, randomizowanego badania III fazy (APL0406), w którym porównywano ATO w skojarzeniu z ATRA ze standardowym leczeniem indukującym AIDA (ATRA + idarubicyna [IDA]) u chorych na APL z grup niskiego i pośredniego ryzyka (liczba krwinek białych [WBC, *white blood cells*] < 10 G/L) (streszczenie 6). W grupie eksperymentalnej chorzy otrzymywali ATO w dawce 0,15/kg mc. + ATRA 45 mg/m²/dobę aż do czasu uzyskania CR, a następnie ATO 5 dni w tygodniu, przez 28 kolejnych dni co 4 tygodnie (4 cykle) i ATRA przez 2 tygodnie co 28 dni (7 cykli). Wstępną ocenę wyników leczenia przeprowadzono u 154 chorych; CR uzyskano łącznie u 150 (97,4%) chorych, w tym u 75 na 75 (100%) w grupie leczonej ATO w porównaniu z 75 na 79 (95%) w grupie leczonej AIDA (p = 0,12). Przy medianie czasu obserwacji 31 miesięcy (zakres 0,07–50,4) 2-letnie EFS wynosiło odpowiednio 97% i 86,7% (p = 0,03). Całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych ATO było lepsze niż u chorych leczonych standardowo (98,7% v. 91,1%; p = 0,03). Toksyczność niehematologiczna w obu grupach była porównywalna, natomiast gorączkę, przedłużoną neutropenię (>15 dni) i małopłytkowość częściej obserwowano w grupie leczonej AIDA (p < 0,001). Podsumowując, w nowo rozpoznanym APL niskiego i pośredniego ryzyka (WBC < 10 G/L) wyniki leczenia ATO + ATRA są co najmniej porównywalne ze standardową chemioterapią według schematu AIDA.

W kolejnym badaniu Zhu i wsp. porównali skuteczność leczenia indukującego nowym związkiem arsenu *Realgar-Indigo naturalis formula* (RIF) w skojarzeniu z ATRA z terapią ATO + ATRA (streszczenie 140). Badanie przeprowadzono u 242 chorych z nowo rozpoznaną APL; 121 chorych poddano randomizacji do grupy leczonej RIF (60 mg/kg mc./d.), a pozostałych 121 chorych do grupy leczonej ATO (0,15 mg/kg mc.). Po uzy-

skaniu CR chorzy otrzymywali 3 cykle leczenia konsolidującego z antracykliną i Ara-C, a następnie 8 naprzemiennych cykli leczenia podtrzymującego ATRA + RIF lub ATO. Odsetki CR (99,1% v. 97,2%; p = 0,62), przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) (98,9% v. 97,64%; p = 0,6) i OS w ciągu 3 lat (99,1% v. 96,6%; p = 0,18) w obu badanych grupach były porównywalne. Toksyczność hematologiczna i niehematologiczna nie różniła się istotnie w badanych grupach. Średnie osoczowe stężenie arsenu było wyższe w grupie leczonej ATO niż w grupie leczonej RIF (56,3 v. 23,6 µg/l; p = 0,0002). Wyniki badania wskazują, że nowe pochodne arsenu są co najmniej tak samo skuteczne, jak ATO w leczeniu APL.

U chorych poniżej 60. roku życia odsetek CR po zastosowaniu standardowej chemioterapii indukującej „3 + 7” (antracyklina w skojarzeniu z Ara-C) wynosi 60–80%. Na Konferencji ASH przedstawiono wyniki wielu badań klinicznych, których założeniem była poprawa wczesnych i odległych wyników leczenia poprzez modyfikację dotychczasowych protokołów chemioterapii indukującej. Z punktu widzenia praktyki klinicznej bardzo interesujące były wyniki badania II fazy z *MD Anderson Cancer Center*, w którym oceniono skuteczność i toksyczność standardowego leczenia indukującego (IDA + Ara-C) w skojarzeniu z klofarabiną (Clo, *clofarabine*) u chorych z AML poniżej 60. roku życia (streszczenie 43). Badaniem objęto 59 chorych na AML w wieku 18–60 lat. Pierwszych 30 chorych otrzymało chemioterapię w następujących dawkach: Clo 22,5 mg/m² i.v. w dniach 1.–5., IDA 6 mg/m² w dniach 1.–3. i Ara-C 0,75 g/m² w dniach 1.–5. U kolejnych chorych powyższy schemat zastosowano w zmodyfikowanych dawkach: Clo 20 mg/m² w dniach 1.–5., IDA 10 mg/m² w dniach 1.–3. i Ara-C 1 g/m² w dniach 1.–5. W przypadku braku remisji po jednym cyklu chorzy otrzymywali kolejny cykl. Ocenę przeprowadzono u pierwszych 57 chorych, z których 7 (74%) uzyskało CR, a 3 (5%) — CR z niecałkowitą regeneracją płytek (CRp, *CR platelets*) po jednym cyklu indukującym. Kolejnych 6 osób uzyskało CR/CRp po drugim cyklu indukującym. Łączny odsetek remisji po jednym lub dwóch kursach leczenia wynosił 89% i jest jednym z najwyższych opisywanych w piśmiennictwie. Toksyczność obejmowała głównie: nudności (47%), zaczerwienienie skóry (39%), biegunkę (25%), wzrost stężeń aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) i aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) (23%) oraz bilirubiny (12%). Autorzy konkludują, że schemat CIA (Clo + IDA + Ara-C)

jest wysoce skutecznym i dobrze tolerowanym protokołem leczenia indukującego u chorych na AML poniżej 60. roku życia.

Jin i wsp. (streszczenie 45) przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym oceniono wpływ dołączenia homoharringtoniny do standardowej chemioterapii daunorubicyną + Ara-C (HAD) lub aklarubicyną + Ara-C (HAA) na wyniki leczenia AML u 620 chorych poniżej 60. roku życia. Odsetek CR po jednym cyklu w grupach leczonych homoharringtoniną (HAA i HAD) był istotnie wyższy niż w kontrolnej grupie leczonej DA (odpowiednio: 67,5% v. 54,0%; $p = 0,005$; 64,9% v. 54,0%; $p = 0,026$). Toksyczność we wszystkich grupach była porównywalna, jednak ryzyko wczesnego zgonu związanego z leczeniem (TRD, *treatment-related death*) w grupie leczonej HAA i HAD było wyższe niż w grupie leczonej DA (odpowiednio: 5,8% v. 1,0%; $p = 0,007$; 6,6% v. 1,0%; $p = 0,003$). W porównaniu ze standardową indukcją w grupie leczonej HAA obserwowano istotną poprawę 3-letniego EFS (35,4 v. 23,1%; $p = 0,002$). Leczenie HAA wiązało się z poprawą OS ($p = 0,014$) i czasu do nawrotu choroby ($p = 0,022$) jedynie w podgrupie chorych cechujących się korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym.

W randomizowanym badaniu grupy niemieckiej (streszczenie 412) Schlenk i wsp. ocenili aktywność kliniczną azacytydyny (AZA) w połączeniu z intensywną chemioterapią indukującą oraz w podtrzymywaniu u chorych na AML poniżej 60. roku życia bez aberracji *PML-RARA*, *CBFB-MYH11*, *RUNX1-RUNX1T1* oraz mutacji *NPM1* czy aktywujących mutacji *FLT3*. Chorych poddano randomizacji do jednej z 4 grup leczenia indukującego: 1. — standardowej chemioterapii ICE (IDA 12 mg/m² w dniach 1., 3. i 5. + Ara-C 100 mg/m² w dniach 1.–7. + vepezid [Vep] 100 mg/m² w dniach 1., 2. i 3.); 2. — AZA przed (AZA 100 mg/m² przezskórnie [s.c., *subcutaneous*] w dniach 1.–5., IDA 12 mg/m² w dniach 6., 8. i 10., Vep 100 mg/m² w dniach 6., 7. i 8.); 3. — AZA łącznie (AZA 100 mg/m², w dniach 1.–5., IDA 12 mg/m² w dniach 1., 3. i 5., Vep 100 mg/m² w dniach 1., 2. i 3.); 4. — AZA po (IDA 12 mg/m² w dniach 1., 3. i 5.; Vep 100 mg/m² w dniach 1., 2. i 3.; AZA 100 mg/m² w dniach 4.–8.). Po 2 cyklach leczenia indukującego chorych w CR kwalifikowano do allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego albo, w przypadku braku dawcy, do trzech kursów konsolidacji z zastosowaniem Ara-C, a następnie podtrzymywania za pomocą AZA. Po pierwszej części badania zakończono rekrutację do

grup 2. i 3. ze względu na niski odsetek CR. W grupach 1. i 4. natomiast rekrutację kontynuowano do 100 chorych w każdym z nich. Wstępne wyniki wskazują, że skuteczność chemioterapii według protokołu „AZA po” jest porównywalna ze standardowym leczeniem ICE (CR 52% v. 59%; $p = 0,39$). Nie obserwowano również różnicy w zakresie OS w analizowanych grupach.

Decytabina była przedmiotem kolejnego doniesienia (streszczenie 1517). Gorei wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania II fazy u 20 dzieci z dotychczas nieleczoną AML. Chorzy otrzymywali standardową indukcję ADE lub ADE poprzedzoną primingiem z decytabiny (D-ADE) bezpośrednio przed cyklem. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie D-ADE jest dobrze tolerowane, ale cechuje się większą toksycznością ze strony przewodu pokarmowego. We wstępnej ocenie odsetki CR/CRi w obu grupach były porównywalne.

U chorych w starszym wieku (> 60. rż.), którzy nie kwalifikują się do standardowego leczenia indukującego, nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania leczniczego. Burnett i wsp. (streszczenie 889) przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność Clo z małymi dawkami Ara-C (LD-Ara-C, *low dose Ara-C*) u 406 chorych powyżej 50. roku życia (mediana wieku 74 lata). Klofarabinę stosowano *i.v.* w dawce 20 mg/m² w dniach 1.–5., LD-Ara-C w dawce 20 mg *s.c.* co 12 godzin w dniach 1.–10.; CR/CRi uzyskano u 28% chorych. Śmiertelność w ciągu 30 i 60 dni po leczeniu była większa w grupie leczonej Clo niż w leczonej LD-Ara-C (odpowiednio: 18 v. 13% i 32% v. 26%). Mimo wyższego odsetka CR w grupie leczonej Clo nie obserwowano istotnej różnicy w zakresie OS w obu analizowanych grupach. Brak różnic wynikał z dłuższego OS w grupie leczonej LD-Ara-C u chorych, którzy nie uzyskali CR i/lub z nawrotem. Autorzy konkludują, że wprowadzenie Clo zwiększa odsetek odpowiedzi w porównaniu z LD-Ara-C, ale nie wpływa na wydłużenie OS. Obserwacje te wskazują, że uzyskanie CR nie jest dobrym predyktorem wydłużenia OS u starszych chorych leczonych mniej intensywnie.

W innym badaniu II fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo AZA oraz lenalidomidu (LEN) u 42 chorych z nowo rozpoznaną AML (> 60. rż.), którzy nie byli kandydatami do intensywnego leczenia (streszczenie 3575). Chorzy otrzymywali AZA w standardowej dawce 75 mg/m² przez 7 dni, a następnie od 8. do 21. doby LEN w eskalowanej dawce. Leczenie powtarzano co 42 dni do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksycz-

ności. Do badania włączono 41 chorych. Łączny odsetek odpowiedzi wynosił 41% (w tym 29% CR/CRi). Średni czas do CR/CRi wynosił 12 tygodni. Mediana OS u wszystkich chorych wynosiła 20 tygodni i u respondentów była istotnie dłuższa niż u chorych, którzy nie zareagowali na leczenie (69 v. 15 tygodni; $p < 0,01$).

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 białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen activated protein kinase*), dających sygnały do niekontrolowanej proliferacji komórek. Wewnętrzne tandemowe duplikacje są niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Szczególnie niekorzystne rokowanie opisywano u chorych z dużą ilością zmutowanego allelu *FLT3-ITD*. Stosowane w ramach badań klinicznych inhibitory kinazy FLT3, takie jak midostaurin (PKC-412), lestaurtynib (CEP-701), sunitynib (SU11248) czy sorafenib (Bay-43-9006), wykazują umiarkowaną aktywność przeciwbiałaczkową w monoterapii, a duże randomizowane badanie służące ocenie skuteczności midostaurinu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zbliża się do końca rekrutacji. Obecnie wielkie nadzieje na leczenie AML z *FLT3-ITD* są związane z inhibitorami drugiej generacji. W badaniu I fazy wykazano wysoką skuteczność quizartinibu (AC220) w monoterapii u chorych z oporną i nawrotową AML z *FLT3-ITD*.

Lewis i wsp. oraz Cortes i wsp. przedstawili ostateczne wyniki badania II fazy, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność AC220 u chorych z oporną i nawrotową AML z *FLT3-ITD*. Wyniki leczenia oceniano w dwóch grupach chorych: 1. — w starszym wieku (> 60 . rż.) z nawrotem lub z opornością na co najmniej jedną linię leczenia ($n = 133$) (streszczenie 48); 2. — młodszych chorych (≤ 60 . rż.) z opornością lub nawrotem po dwóch liniach leczenia lub po HSCT ($n = 137$) (streszczenie 673). Łączny odsetek CR w grupie chorych młodszych wynosił 41% i był wyższy u chorych z mutacją *FLT3-ITD*(+) niż w grupie *FLT3-ITD*(-) (44% v. 34%). Należy podkreślić, że 27 na 57 (48%) chorych *FLT3-ITD*(+) opornych na co najmniej jedną linię leczenia uzyskało CR; 34% chorych zakwalifikowano do allo-HSCT. Do

najczęstszych objawów niepożądanych należały: nudności, wymioty, zmęczenie, wydłużenie odstępu QT, brak apetytu, gorączka, neutropenia i zaburzenia smaku. Spośród 51 pacjentów 19 wyłączono z badania z powodu progresji choroby. U chorych starszych łączny odsetek CR wynosił 47% i również był wyższy u osób z mutacją *FLT3-ITD*(+) niż w grupie *FLT3-ITD*(-) (54% v. 32%). Około 40% chorych opornych na co najmniej jedną linię leczenia uzyskało CR.

Smith i wsp. (streszczenie 674) przedstawili wyniki badań *in vitro*, w których dowiedli, że mutacja aktywująca *FLT3-AL D835* warunkuje pierwotną lub wtórną (nabytą w trakcie leczenia) oporność na AC220. W kolejnych doniesieniach Smith i wsp. (streszczenie 141) oraz Galanisi i wsp. (streszczenie 1341) przedstawili wyniki badań potwierdzające aktywność krenolanibu — nowego inhibitora FLT3, w mutacji aktywującej *FLT3-AL D835*. Gao i wsp. (streszczenie 3591) wykazali, że połączenie krenolanibu z sorafenibem wywiera synergistyczne działanie proapoptotyczne w AML z mutacją *FLT3* oporną na inhibitory FLT3-ITD.

Ostra białaczka limfoblastyczna

Na Konferencji ASH zaprezentowano obiecujące wyniki badań nad dwoma różnymi przeciwciałami monoklonalnymi w leczeniu opornej i nawrotowej ALL (R-R ALL, *refractory relapsed ALL*). Topp i wsp. (streszczenie 670) przedstawili wyniki leczenia za pomocą bispecyficznego przeciwciała monoklonalnego anty-CD19 aktywującego limfocyty T u 36 chorych z R-R ALL. Łączny odsetek CR wynosił 72%; 92% respondentów uzyskało remisję molekularną na poziomie 10^{-4} . Mediana OS wynosiła 9 miesięcy. W grupie 13 chorych, którzy w dalszym leczeniu poremisyjnym otrzymali allo-HSCT, u 1 wystąpił nawrót choroby z klonu komórek CD19(-). Natomiast w grupie niepoddanej transplantacji nawrót choroby stwierdzono u 8 spośród 13 chorych. Leczenie było dobrze tolerowane. Odwracalną toksyczność neurologiczną pod postacią encefalopatii i drgawek obserwowano u 6 chorych. Do innych najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należały: gorączka (70%), bóle głowy (39%), drżenie rąk (30%) i zmęczenie (30%).

W badaniu O'Brian i wsp. (streszczenie 671) porównano wyniki leczenia R-R ALL za pomocą przeciwciała monoklonalnego anty-CD22 sprzężonego z kalichecyną (IO, inotuzumab ozogamicyny) stosowanego w jednej dawce (grupa A) lub w cotygodniowych podaniach (grupa B). W schemacie tygodniowym ($n = 24$) łączny odse-

tek CR wynosił 53%, a w schemacie jednorazowym ($n = 49$) — 57%. Mediana OS wynosiła 5,4 miesiąca. Spośród 28 ocenionych chorych u 68% nie stwierdzono MRD metodą immunofenotypową. U chorych, którzy w leczeniu poremisyjnym otrzymali allo-HSCT, chorobę żylną-okluzyjną (VOD, *veno-occlusive disease*) obserwowano u 23% (grupa A) i 11% (grupa B). Skuteczność obu schematów podawania leku była porównywalna, natomiast łączna toksyczność była nieco niższa w grupie B.

Zespoły mielodysplastyczne

Bally i wsp. (streszczenie 1706) ocenili prognostyczne znaczenie mutacji *TP53* w grupie 72 chorych na MDS wysokiego ryzyka leczonych AZA. Obecność mutacji *TP53* stwierdzono u 40% chorych, a u 31% była ona dodatkowo skojarzona ze złożonym kariotypem. U chorych z mutacją *TP53* oraz bez mutacji ORR (41% *v.* 57%; $p = 0,227$) oraz odsetek CR (21% *v.* 42%; $p = 0,073$) nie różniły się znamienne. W wielowariantowej analizie wykazano, że obecność mutacji *TP53* jest niezależnym czynnikiem prognostycznym krótszego OS u chorych na MDS wysokiego ryzyka (13 *v.* 21 miesięcy; $p = 0,0022$).

Caceres i wsp. (streszczenie 920) przeanalizowali mechanizmy oporności na LEN u chorych na MDS 5(q-). W pierwszej fazie badania w doświadczeniach *in vitro* wykazali, że mutacja *TP53* jest w istotnym stopniu odpowiedzialna za rozwój oporności na LEN, a inhibitor TP53 (cenersen) istotnie poprawia ilość BFU-E (*burst-forming unit-erythrocyte*) i CFU-E (*colony-forming unit-erythrocyte*) w próbkach szpiku pozyskanych od chorych na MDS 5(q-). Wykazano ponadto, że zwiększenie liczby CFU-E jest proporcjonalne do stopnia supresji TP53. W drugiej części eksperymentu zastosowano deksametazon w dawce 20 mg/tydz. u 8 chorych na MDS 5(q-) opornych na LEN. U 5 spośród 8 chorych uzyskano uniezależnienie od przetoczeń kkc. Autorzy konkludują, że supresja TP53 umożliwia efektywne odtworzenie erytropoezy u chorych na MDS 5(q-).

Angelucci i wsp. (streszczenie 452) ocenili skuteczność leczenia chelatującego u 152 chorych na MDS z niskim IPSS, zależnych od przetoczeń kkc. Deferazyroks stosowano w dawce 20 mg/kg mc./dobę przez 12 miesięcy. Niestety, jedynie 45% pacjentów ukończyło pełny cykl leczenia, a 25% wyłączono z badania z powodu progresji choroby. W trakcie badania średnie stężenie ferrytyny zmniejszyło się istotnie z wyjściowego

1966 ng/ml (1416–2998) do 1475 ng/ml (915–2010) ($p < 0,0001$). Obserwowano również istotne zmniejszenie zapotrzebowania na kkc, w tym u 24 chorych pełne uniezależnienie od przetoczeń.

W bardzo interesującym z punktu widzenia praktyki klinicznej badaniu Oliva i wsp. (streszczenie 923) ocenili skuteczność eltrombopagu (niebiałkowego agonisty receptora trombopoetyny) u 69 chorych na MDS niskiego i pośredniego 1 ryzyka z małopłytkowością poniżej 30 G/L. Eltrombopag stosowano w początkowej dawce 50 mg. W grupie chorych leczonych eltrombopagiem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, obserwowano znamienne wzrost liczby płytek, zarówno po 4, jak i po 8 tygodniach leczenia (odpowiednio: 68 G/L i 114 G/L). Toksyczność leczenia była umiarkowana.

Przewlekła białaczka szpikowa

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski

Problematyka związana z CML była jedną z wiodących w tematyce Konferencji ASH i znalazła odzwierciedlenie w 153 streszczeniach doniesień. Prezentowane zagadnienia dotyczyły: zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych, czynników i systemów prognostycznych, oceny dynamiki i jakości odpowiedzi na TKI pierwszej, drugiej i trzeciej generacji stosowanych w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, analizy związku między stopniem redukcji ilości kopii onkogenu *BCR-ABL* w 3. i 6. miesiącu terapii a OS, PFS i transformacją z fazy przewlekłej (CP, *chronic phase*) CML do fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*) lub kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) oraz oceny związku między odpowiedzią na TKI a typem i ilością transkryptu *BCR-ABL* stwierdzonym w chwili rozpoznania choroby. Dużo uwagi poświęcono także problematyce wczesnej zamiany u chorych leczonych imatynibem (IM) z odpowiedzią suboptymalną lub opornością na terapię inhibitorami drugiej generacji. Skupiono jednocześnie uwagę na czynnikach konstytucjonalnych, które mogą wpływać na opóźnioną odpowiedź na IM. Niezależnie oceniono wyniki badań nad możliwością przerwania terapii za pomocą TKI u chorych z całkowitą remisją molekularną (CMR, *complete molecular remission*) utrzymującą się długotrwale. Kolejną grupę stanowiły prace poświęcone ocenie toksyczności wczesnej oraz odległej stosowania TKI, a także doniesienia poświęcone częstości występowania kolejnych nowotworów u chorych na CML leczonych TKI. Zwrócono także uwagę na możliwość reaktywacji infekcji wirusowych po zastosowaniu TKI.

Zaburzenia molekularne i cytogenetyczne w CML

Niestabilność genomowa komórek macierzystych Ph(+) jest ciągle przedmiotem badań. Wiadomo, że w białaczkowych komórkach macierzystych i komórkach progenitorowych dochodzi do akumulacji wolnych rodników (ROS, *reactive oxygen species*), co skutkuje masywnymi oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA. W warunkach prawidłowych zmiany te są naprawiane w mechanizmie wycięcia (BER, *base excision repair*), a jeśli nie zostaną usunięte i prowadzą do powstawania nieprawidłowych wiązań w obrębie DNA, to muszą zostać skorygowane w mechanizmie usuwania niezgodności (MMR, *mismatch repair*). Ponieważ w komórkach CML w CP dochodzi do zahamowania MMR, to kluczową rolę w zapobieganiu akumulowaniu się mutacji punktowych odgrywa mechanizm BER. Słupianek i wsp. (streszczenie 520) potwierdzili, że w transformowanych liniach komórkowych *BCR-ABL1* oraz w komórkach CML CD34+ dochodzi do zahamowania dwóch kluczowych glikozylaz odpowiedzialnych za wycinanie uracylu: glikozylazy uracyl-DNA UNG2 i glikozylazy 8-oksoguaninowej (OGG1). Efekt ten był jeszcze bardziej wyraźny w komórkach CML w BP. Autorzy potwierdzili także, że efekt ten jest specyficzny dla kinazy BCR-ABL. Konkluzją pracy jest stwierdzenie, że zahamowanie UNG2 i OGG1, z towarzyszącą zredukowaną aktywnością MMR, prowadzi do akumulacji mutacji *BCR-ABL1* i oporności na TKI, w tym także innych mutacji punktowych mogących ułatwiać progresję CML. Objawy niestabilności genomowej widoczne są także w trakcie leczenia TKI. Bolton i wsp. (streszczenie 909) wykazali, że w ludzkich komórkach progenitorowych Lin-CD34+CD38-, a także w populacji „śpiących” komórek macierzystych dochodzi do akumulacji dużej ilości ROS, co skutkuje uszkodzeniami DNA oraz pęknięciami podwójnej nici DNA. W modelu mysim ilość ROS jest wprost proporcjonalna do ekspresji kinazy BCR-ABL1 w transdukowanych ludzkich komórkach krwiotwórczych CD34+. W komórkach Lin-c-Kit+Sca-1+ podwyższoną generację ROS potwierdzono także w opornych na TKI mysich białaczkowych komórkach macierzystych, długoterminowych i krótkoterminowych hodowlach mysich białaczkowych komórek CD34-Flt3- i CD34+Flt3-, a także progenitorach wielopotencjalnych CD34+Flt-3+. Wysoki poziom ROS był powiązany z nieprawidłową ekspresją genów regulujących metabolizm ROS. Mysie białaczkowe komórki macierzyste, włączając subpopulację komórek „śpiących”, wykazywały wysoki poziom

oksydatywnych uszkodzeń DNA. Uszkodzenia mają heterogeny charakter i przypominają sporadycznie występujące w nieekspozowanych na TKI komórkach CML w CP. Defekty te dotyczyły mutacji kinazy BCR-ABL1 (opornych na TKI), delecji genów *Irf1*, *Trp53* i dodatkowo genów *Zfp423* i *Idh1* powiązanych ze wznową CML oraz progresją do BP. Autorzy potwierdzili także, że w mysim modelu CML CP stosowanie IM nie zapobiega akumulacji aberracji genomowych. Jednocześnie zasugerowali, że niestabilność genomowa jest uwarunkowana przez mechanizm niezależny od kinazy BCR-ABL1. Potwierdzeniem tej hipotezy było wykazanie, że w ludzkich komórkach krwiotwórczych CD34+ z ekspresją „martwego” mutantu kinazy BCR-ABL1 (K1172R) nie dochodzi do wzrostu generacji ROS. Także wyniki pracy Menezes i wsp. (streszczenie 1415) potwierdziły ewolucję klonalną choroby u pacjenta z progresją choroby z CP do BP w trakcie leczenia IM. Analiza taka była możliwa dzięki zastosowaniu metody sekwencjonowania całego egzomu w różnych fazach choroby u jednego pacjenta. W jej wyniku, po odrzuceniu wariantów obecnych w prawidłowym DNA, wykazano obecność aż 3123, 7678 i 3306 pojedynczych substytucji nukleotydowych, odpowiednio w CP, całkowitej remisji hematologicznej (CHR, *complete hematologic remission*) i BP. Substytucje nukleotydowe dotyczyły genów zaangażowanych w patogenezę CML (takich jak *ASXL1* i *TP53*) oraz innych (*UB2G2*, *ZEB2* i *IKZF3*). Okazało się także, że jedynie odpowiednio 7%, 42% i 6% zmutowanych genów znajdowano wyłącznie w CP, CHR i BP. Na podstawie tego stwierdzenia autorzy doniesienia konkludują, że liczba i rodzaj mutacji w różnych fazach choroby w trakcie leczenia IM są podobne w CP oraz BP.

Problematyce znaczenia obecności translokacji zrównoważonych i niezrównoważonych było poświęcone doniesienie Fabarius i wsp. (streszczenie 913). Analizie poddano 1346 z 1544 chorych poddanych randomizacji do 5-ramiennego badania klinicznego. W chwili rozpoznania u 87% chorych stwierdzono obecność jedynie typowej t(9;22)(q34;q11), a u 6% translokacji wariantowej t(v;22). U 64 z 75 chorych z t(v;22) w kolejną translokację był zaangażowany jedynie jeden chromosom, u 8 — dwa, u 2 — trzy, a u 1 — cztery inne chromosomy. U 97 chorych (7%) wykazano obecność dodatkowych aberracji chromosomowych (ACA, *additional chromosomal aberrations*), w tym u 3% -Y oraz 4% ACA typu *minor* lub *major*. U 36 z 56 chorych (2,7%) potwierdzono kariotyp niezrównoważony, a u 17 (1,3%) — kariotyp zrównoważony z obecnością translokacji wzajemnych.

Szczegółowa ocena po średnio 5,6 roku obserwacji wykazała, że u chorych z CML z niezrównoważonym kariotypem PFS ($p < 0,001$) i OS ($p < 0,001$) były krótsze niż u chorych z obecnością jedynie translokacji standardowej lub zrównoważonego kariotypu. Obserwacje te stały się podstawą wysunięcia wniosku, że nie tylko obecność ACA typu *major* [+8, i(17)(q10), +19, +der(22)t(9;22)(q34;q11)] w chwili rozpoznania, ale także kariotypu niezrównoważonego identyfikuje pacjentów rokujących niekorzystnie w zakresie PFS oraz OS. Z tego powodu w tej grupie chorych powinno się rozważyć zastosowanie bardziej intensywnych form terapii, w tym leczenia z pomocą TKI drugiej generacji lub allo-HSCT.

Obecności zaburzeń cytogenetycznych i molekularnych u chorych na CML leczonych TKI dotyczyło doniesienie Schnittger i wsp. (streszczenie 2775). Analizę przeprowadzono w grupie 44 chorych, w tym u 29 leczonych IM, u 7 leczonych dazatynibem (Daza) i u 8 nilotynibem (Nilo), u których potwierdzono obecność klonalnych zaburzeń hematopoezy w klonie Ph(-). Średni czas od rozpoczęcia terapii za pomocą TKI do czasu wykonania analizy wyniósł 26 miesięcy (zakres 5–78). Klon Ph(-) charakteryzował się obecnością +8 ($n = 19$), -Y ($n = 7$), -7 ($n = 4$), +9 ($n = 2$), w jednym przypadku +8 i del(20q), w jednym przypadku jednej z aberracji +6; +11; +14; +19; -X; del(4)(p14p15); del(13)(q14q31); t(11;14)(q22;q31), del(20)(q11q13); t(7;18)(q11;q23); ider(13)(q10)del(13)(q14q21); der(7;11)ins(7;11)(p14;p11q25)t(7;11)(p22;p11). Ilość kopii *BCR-ABL1* w skali międzynarodowej w czasie przeprowadzania analizy wynosiła 0–3,1 (mediana 0,183). Analizę obecności mutacji przeprowadzono w odniesieniu do następujących genów: *ASXL1*, *RUNX1*, *MLL-PTD*, *NRAS* oraz *JAK2*. U 10 z 44 analizowanych pacjentów (22,7%) potwierdzono, że jeden ($n = 8$) lub dwa ($n = 2$) z analizowanych genów były zmutowane. U 9 spośród 10 ocenianych pacjentów dokonano retrospektywnej oceny obecności mutacji w chwili rozpoznania choroby. Okazało się, że aż 10 z 11 wykazanych defektów, podobnie jak w przypadku aberracji w klonie Ph(-), pojawiło się w trakcie leczenia. Autorzy podkreślili, że spektrum stwierdzanych aberracji cytogenetycznych i mutacji genowych (*ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *MLL-PTD*) jest podobne do stwierdzanych u chorych na MDS oraz AML.

Przydatność nowych i „starych” czynników prognostycznych

U części chorych na CML stwierdza się oporność na leczenie TKI. W dużej części przypadków,

i to niezależnie od fazy choroby, oporność ta nie zależy od obecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL*. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za oporność niemutacyjną okazały się być defekty prowadzące do zmiany sekwencji genu *BIM*, kodującego proapoptotyczne białko BIM — kluczowe w procesie odpowiedzi na TKI u chorych na CML. Ocenie znaczenia rokowniczego defektów genu *BIM* była poświęcona praca Mahon i wsp. (streszczenie 1683). Ocenie poddano 72 chorych na CML leczonych IM, w tym 40 z objawami oporności na lek. W 20 przypadkach odnotowano progresję choroby do AP lub BP w trakcie trwania badania. Ocena molekularna nie potwierdziła obecności mutacji w obrębie sekwencji kodującej *BIM*, skutkującej substytucją aminokwasową. Potwierdzono natomiast obecność substytucji nukleotydowej c465C>T (rs724710) w regionie kodującym aktywną domenę *BH3*. Potwierdzono także silną zależność między obecnością allelu T i wysokim ryzykiem według wskaźnika Sokala ($p = 0,0065$). Częstość występowania allelu T okazała się wyższa u chorych na CML niż częstość wykazana dla lokalnej populacji zdrowych dawców ($p = 0,0049$). Podobną zależność potwierdzono także dla związku allelu T z częstością mutacji KD *BCR-ABL* ($p < 0,001$). Związku tego nie potwierdzono w odniesieniu do obecności ACA. Obecność allelu T okazała się powiązana także ze znacząco dłuższym czasem do osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej (MMoLR, *major molecular response*). Stwierdzenia te stały się podstawą do sugestii, że ocena obecności c465C>T genu *BIM* może być przydatna w przewidywaniu przebiegu choroby u chorych na CML leczonych IM.

Podobnej tematyce było poświęcone doniesienie Alonso-Dominguez i wsp. (streszczenie 875). Autorzy pracy postanowili zidentyfikować czynniki biologiczne odpowiedzialne za niepowodzenie terapii IM u chorych na CML. Jej częstość według różnych doniesień wynosi 23–32%. W tym celu oceniono ekspresję 29 genów zaangażowanych w patogenezę CML. Ich ekspresję odniesiono i znormalizowano w stosunku do ekspresji 3 genów kontrolnych (*GUSB*, *B2M* and *18S*). Pomiaru ekspresji dokonano, stosując technologię TLDA (*TaqMan Low Density Array*). Wyniki walidowano w niezależnej grupie 56 chorych uczestniczących w badaniu SPIRIT-1. Analiza ta potwierdziła, że jedynie ekspresja *PTCHI* (inhibitor białka *Smoothened*, w szlaku sygnałowym *Hedgehog* [Hh]) oraz *XIAP* (powiązany z chromosomem X inhibitor apoptozy) była znacząco różna w obu grupach chorych. W badanej grupie chorych potwierdzono także

zależność między ekspresją *PTCHI* a przeżyciem wolnym od stwierdzenia niepowodzenia terapii za pomocą IM, odsetkiem uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR, *complete cytogenetic response*) i OS. Podobne zależności obserwowano w odniesieniu do ekspresji *XIAP*. Okazało się także, że średnia ekspresja *PTCHI* była znacząco wyższa w próbkach pobranych w okresie remisji od stwierdzanej w chwili rozpoznania choroby. Dane te potwierdzają aktualne hipotezy na temat znaczenia szlaku sygnałowego Hh w patogenezie CML. Według autorów doniesienia pomiar ekspresji mógłby być przydatny w identyfikacji chorych wymagających leczenia za pomocą TKI drugiej generacji lub wymagających zastosowania alternatywnych sposobów terapii, w tym inhibitorów *Smoothened*.

Niezależnie od poszukiwania nowych czynników identyfikujących pacjentów o niekorzystnym rokowaniu ocenie podlegają także uznane systemy prognostyczne. Stało się to szczególnie istotne w związku z wprowadzeniem wskaźnika EUTOS — nowego systemu prognostycznego przeznaczonego dla pacjentów leczonych TKI. W pracy Seung-Ah Yahng i wsp. dokonano porównania przydatności wskaźnika Sokala, Hasforda oraz EUTOS w przewidywaniu odległego rokowania u chorych na CML (streszczenie 2794) u 255 spośród 380 chorych leczonych IM w pierwszej linii terapii w ramach jednego ośrodka. Okazało się, że u chorych z grupy wysokiego ryzyka wszystkie trzy systemy prognostyczne dobrze „przepowiadają” szansę uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i OS. W przypadku użycia EUTOS są one jednak najmniej. U pacjentów z grup niskiego lub pośredniego ryzyka, niezależnie od użytego systemu prognostycznego, po 12 miesiącach terapii IM ponad 90% chorych uzyskuje CCyR. Konkluzją doniesienia było stwierdzenie, że nadal powinno się poszukiwać czynników predykcyjnych, które pozwolą na lepszą ocenę ryzyka niepomyślnego przebiegu leczenia za pomocą TKI w grupie chorych niskiego i pośredniego ryzyka ocenionego w oparciu o konwencjonalne modele rokownicze.

Ocena dynamiki i jakości odpowiedzi po zastosowaniu TKI

Analiza odpowiedzi na TKI wykazała, że u chorych leczonych IM z obecnym typem e13a2 (b2a2) odsetek uzyskiwanych odpowiedzi jest wyższy. Podobnej analizy nie przeprowadzono dotychczas w odniesieniu do TKI drugiej generacji zastosowanych w pierwszej linii leczenia chorych na CML. Romo i wsp. (streszczenie 3781), na podstawie

oceny odpowiedzi u 204 chorych na CML w CP za pomocą Nilo i Daza, dowiedli, że niezależnie od stwierdzanego typu transkryptu (b3a2 lub b2a2) w chwili rozpoznania 3-letni OS wyniósł 100%. W przypadku chorych z transkrytem b3a2 całkowita częstość MMolR była jednak wyższa (91,5 v. 75%). Odnotowano także trend do wydłużenia EFS ocenionego po 3 latach terapii (99 v. 93%). Wyniki te okazały się podobne do uzyskanych wcześniej w odniesieniu do IM. Do przeciwnych wniosków doprowadziła analiza przeprowadzona przez Castagnetti i wsp. (streszczenie 1680). W pracy poddano ocenie 215 pacjentów leczonych Nilo w ramach dwóch badań wielośrodkowych II fazy. Chorych z obecnymi oboma typami transkryptu b2a2 oraz b3a2 wykluczono z analizy. Końcowej ocenie poddano 201 spośród 215 pacjentów, w tym 81 (40%) z transkrytem e13a2 i 120 (60%) z transkrytem e14a2. Minimalny okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy. Po 12 miesiącach terapii nie wykazano wpływu typu transkryptu na odsetek uzyskiwanych MMolR i CCyR. Czas do uzyskania MMolR był jednak dłuższy w przypadku chorych z transkrytem e13a2 (6 v. 3 miesiące; $p = 0,04$). Również ocena FFS, PFS i OS nie wykazała różnic między dwoma grupami chorych. Równie duże zainteresowanie budzi zależność między ilością kopii transkryptu *BCR-ABL* a rokowaniem u chorych na CML. Vigneri i wsp. (streszczenie 2790) ocenili zależność między ilością kopii transkryptu *BCR-ABL* we krwi obwodowej w chwili rozpoznania choroby a wynikiem terapii za pomocą IM podawanego w dawce 400 mg/dobę. Grupę badaną stanowiło 230 chorych z nowo rozpoznaną CML. Ocenę przeprowadzono, stosując reakcję łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) i geny referencyjne *GUS* i *ABL*. Mediana czasu obserwacji wyniosła 42 miesiące. Przewidywaną skumulowaną częstość CHR, CCyR i MMolR określono na 97,9%, 89,5% i 64,7%, a 5-letni OS, przeżycie wolne od transformacji oraz przeżycie wolne od niepowodzenia oceniono na 93,8%, 97,8% oraz 76%. Okazało się, że w przypadku oceny ilości *BCR-ABL/GUS* poziom transkryptu był wyraźnie różny w trzech grupach pacjentów (z odpowiedzią optymalną v. suboptymalną, $p = 0,0002$; optymalną v. opornością, $p < 0,0001$; suboptymalną v. opornością, $p < 0,0001$). Ustalono, że poziom transkryptu *BCR-ABL/GUS* w chwili rozpoznania poniżej lub powyżej 16,46% różnicuje chorych niskiego i wysokiego ryzyka niepowodzenia terapii za pomocą IM. Podobnej oceny dotyczyła praca Hanfstein i wsp. (streszczenie 3761). Autorzy ci

ocenili wartość prognostyczną oceny ilości kopii transkryptu *BCR-ABL/GUS* w chwili rozpoznania, po 3 miesiącach oraz indywidualną redukcję ilości transkryptu *BCR-ABL/GUS* po 3 miesiącach leczenia. Oceniano 337 chorych leczonych w ramach *German CML Study IV*. Wykluczono z niej 56 chorych, u których IM był włączony przed pobraniem próbek. Ocenie końcowej poddano 281 leczonych IM w dawce 400 mg/dobę (n = 76), IM w dawce 800 mg/dobę (n = 110), IM w dawce 400 mg/dobę z IFN alfa (n = 84) i LD Ara-C (n=11). Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,8 roku (zakres 1–10). W analizie tej oceniano zależność między ilością transkryptu *BCR-ABL* a OS i PFS. W opinii autorów doniesienia ilość transkryptu *BCR-ABL* w chwili rozpoznania choroby nie ma znaczenia prognostycznego. Przeciwnie; po 3 miesiącach terapii i zastosowaniu wartości *cut-off* na poziomie 10% *BCR-ABL* według międzynarodowej skali IS (*International Scale*) możliwe jest określenie przeżycia w grupie chorych na CML. Do oceny tej konieczne jest jednak zastosowanie *ABL* lub *GUS* jako genów kontrolnych.

Neelakantan i wsp. (streszczenie 68) postanowili odpowiedzieć na pytanie, czy określenie poziomu transkryptu *BCR-ABL* po 3 i 6 miesiącach terapii za pomocą TKI poprawia wartość prognostyczną oceny przeprowadzonej jedynie po 3 miesiącach. Analizy dokonano w grupie dorosłych chorych na CML w CP leczonych IM w dawce 400 mg/dobę w pierwszej linii terapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 69 miesięcy (zakres 17–131). W czasie obserwacji 118 pacjentów przerwało przyjmowanie IM i otrzymało Nilo (n = 37), Daza (n = 72) lub poddano ich allo-HSCT (n = 9). Ilość transkryptu *BCR-ABL* mierzono co 6–12 tygodni, stosując RQ-PCR i gen kontrolny *ABL*. Okazało się, że ocena ilości transkryptu po 6 miesiącach ma małą wartość prognostyczną. Wykazano bowiem, że 11% chorych, którzy osiągnęli cel terapeutyczny po 3 miesiącach (transkrypt < 9,8%), a nie osiągnęli celu leczenia po 6 miesiącach (< 1,67%), uzyskali podobne OS i PFS jak chorzy, którzy osiągnęli oba cele. W podsumowaniu autorzy doniesienia stwierdzili, że ocena ilości kopii transkryptu po 3 miesiącach terapii jest wystarczająca. Dodatkowa ocena ilości kopii *BCR-ABL* po 6 miesiącach może polepszyć wartość predykcyjną jedynie u 2% pacjentów.

Przeciwnie wnioski sformułowali Castagnett i wsp. (streszczenie 1678). W pracy tej przyjęto, że poziom transkryptu *BCR-ABL* według IS ponad 10% po 3 miesiącach i ponad 1% po 6 miesiącach terapii identyfikuje chorych z grupy wysokiego ryzyka. W ramach oceny przeanalizowano odpowiedź

na TKI w grupie 559 chorych. W wyniku analizy stwierdzono, że odsetek chorych z poziomem transkryptu *BCR-ABL* ponad 10% po 3 i 6 miesiącach jest niski. W 3. i 6. miesiącu ilość *BCR-ABL* na poziomie 1% jest wiarygodnym wskaźnikiem „przepowiadającym” odpowiedź i dobry przebieg choroby. Poziom transkryptu przekraczający 10% identyfikuje niewielką grupę pacjentów z gorszą odpowiedzią, ale nie pozwala na określenie odległego przebiegu choroby. W pracy podkreślono jednak, że poziom transkryptu *BCR-ABL* ponad 1% w 3. i 6. miesiącu terapii powinien stanowić ostrzeżenie i wymuszać częstszą kontrolę. W tych przypadkach powinna być rozważona zmiana na leczenie za pomocą TKI drugiej generacji.

Podobnej tematyce było poświęcone doniesienie Jain i wsp. (streszczenie 70). W tej pracy, w oparciu o analizę 489 chorych w CP CML, wykazano, że wczesna (po 3 i 6 miesiącach) odpowiedź molekularna i cytogenetyczna „przepowiada” znacząco dłuższe EFS i OS. Wart podkreślenia jest fakt, że zależność tę potwierdzono w odniesieniu do 4 różnych podejść terapeutycznych (IM, duże dawki IM, Daza, Nilo). Również Gugliotta i wsp. przedstawili wyniki potwierdzające, że odpowiedź cytogenetyczna i molekularna po 3 miesiącach leczenia Nilo u chorych na CML we wczesnej CP jest powiązana z lepszym rokowaniem (streszczenie 2797). Prognostyczny poziom transkryptu *BCR-ABL* po 3 miesiącach terapii potwierdzono także w doniesieniu Kim i wsp. (streszczenie 2777) dotyczącym oceny przebiegu klinicznego choroby u osób leczonych TKI drugiej generacji po uprzednim niepowodzeniu terapii za pomocą IM. Także w tym przypadku odpowiedź na terapię u chorych z redukcją ilości transkryptu *BCR-ABL* poniżej 1% po 3 miesiącach leczenia wiązała się z wyższymi odsetkami CCyR po 12 miesiącach terapii, MMolR po 18 miesiącach leczenia oraz niższym ryzykiem niepowodzenia leczenia, dłuższymi PFS oraz OS.

Odrębnym zagadnieniem, którego dotyczyło wiele doniesień, była ocena związku przebiegu klinicznego CML zależnie od głębokości uzyskanej odpowiedzi molekularnej. Falchi i wsp. (streszczenie 164) oceniali wyniki terapii u 495 chorych z CML uczestniczących w badaniach klinicznych i przyjmujących IM w dawce 400 mg/dobę (IM400), 800 mg/dobę (IM800), Nilo lub Daza. Do potrzeb oceny przyjęto następujące kryteria odpowiedzi molekularnej MMolR, MMolR⁴, MMolR^{4,5} i niewykrywalny transkrypt (UND, *undetected*), co odpowiada poziomowi transkryptu *ABL/BCR-ABL* według IS: 0,1% lub mniej, 0,01% lub mniej, 0,0032% lub mniej, a w przypadku UND redukcji

minimum 4,5-log. Okazało się, że większość chorych we wczesnej CP CML leczonych TKI uzyskuje odpowiedź molekularną, a u znaczącego odsetka z nich transkrypt jest niewykrywalny. Osiągnięcie MMoIR lub więcej po 18 lub po 24 miesiącach leczenia jest powiązane ze znacząco wyższymi 6-letnimi odsetkami OS, TFS i EFS.

Głębokość i szybkość uzyskania odpowiedzi molekularnej wydaje się uzależniona od dawki stosowanych TKI. Tematyce tej była poświęcona praca Hehlmann i wsp. (streszczenie 67). W badaniu oceniono wyniki terapii w grupie 1551 chorych w CP CML, z których ocenie końcowej poddano 1525. Mediana wieku grupy badanej wyniosła 52 lata; 88% chorych zaliczono do grupy niskiego ryzyka według EUTOS, a 12% — do grupy wysokiego ryzyka; 113 chorych poddano allo-HSCT, a 246 osób otrzymało TKI drugiej generacji. W badanej populacji 152 chorych zmarło, w tym 90 z powodu CML lub nieznannej przyczyny. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 67,5 miesiąca 6-letni OS wyniósł 88,2%, a PFS — 85,6%; odsetki CCR, MMoIR, MMoIR⁴ i MMoIR^{4,5} uzyskiwano znacząco szybciej przy optymalizacji stosowanej dawki IM (400 v. 800 mg). Nie obserwowano znaczących różnic w odsetkach uzyskiwanych remisji między leczonymi IM w dawce 400 mg a leczonymi IM w dawce 400 mg + IFN i IM w dawce 400 mg + Ara-C, przy czym u chorych leczonych IM po niepowodzeniu terapii IFN odpowiedzi uzyskiwano wolniej. Po 4 latach terapii częstość CCyR w przypadku IM400, IM400 + IFN, IM400 + Ara-C, IM400 po IFN i IM800 wynosiła, odpowiednio: 80%, 75%, 73%, 59% i 80%; odsetek MMoIR — 84%, 77%, 82%, 61% i 88%, a odsetek MMoIR⁴ — 57%, 55%, 55%, 40% oraz 65%. Odsetek uzyskanych MMoIR^{4,5} wyniósł, odpowiednio: 40%, 42%, 42%, 28% i 52%. Odpowiedź MMoIR⁴ uzyskano po medianie terapii 27 miesięcy w przypadku IM w dawce 800 mg oraz 41,5 miesięcy w przypadku IM w dawce 400 mg. Odpowiedź MMoIR^{4,5} uzyskano po medianie czasu terapii 41,5 miesiąca w przypadku IM w dawce 800 mg oraz 63 miesięcy u chorych otrzymujących IM w dawce 400 mg. Według opinii autorów w badaniu tym potwierdzono, że optymalizacja dawki IM umożliwia szybsze uzyskanie MMoIR^{4,5} w porównaniu ze standardową dawką IM (400 mg/d.). Co więcej, po 3 latach leczenia szybkie uzyskanie MMoIR⁴ i MMoIR^{4,5} przekłada się na wyraźną przewagę w przeżyciu chorych.

Wczesna zmiana TKI

Odrębną grupę publikacji stanowiły prace na temat wczesnej interwencji terapeutycznej

w przypadku niepowodzenia leczenia. Hughes i wsp. (streszczenie 694) przedstawili wyniki oceny skuteczności zmiany leczenia z IM na Nilo u chorych z CCyR, u których po upływie 2 lat terapii stwierdzano obecność *BCR-ABL* w ilościowej ocenie transkryptu *BCR-ABL* za pomocą RQ-PCR. W badaniu tym pacjentów (n = 207) poddano randomizacji do zmiany na Nilo w dawce 400 mg 2 razy/dobę (n = 104) lub kontynuowania tej samej dawki IM (400 lub 600 mg) raz na dobę (n = 103). Oceniono odsetek uzyskiwanych MMoIR, MMoIR⁴ (*BCR-ABL* ≤ 0,01% [IS]), MMoIR^{4,5} (*BCR-ABL* ≤ 0,0032% [IS]) oraz niewykrywalnego transkryptu *BCR-ABL* za pomocą RQ-PCR o czułości co najmniej 4,5-log. Wśród chorych leczonych zgodnie z regułą *intent-to-treat* po 24 miesiącach terapii u znacząco większej liczby pacjentów leczonych Nilo transkrypt *BCR-ABL* był niewykrywalny (32,7% przyjmujących Nilo v. 16,5% przyjmujących IM; p = 0,005). Różnica między obu grupami wzrosła z 12,4% w pierwszym roku do 16,2% w drugim roku obserwacji. Mediana czasu do uzyskania MMoIR^{4,5} i niewykrywalnego *BCR-ABL* była także znacząco krótsza u leczonych Nilo niż w przypadku stosowania IM (odpowiednio p = 0,005 i 0,003). Także skumulowany odsetek MMoIR^{4,5} i niewykrywalnego *BCR-ABL* był znacząco wyższy i narastał w czasie u chorych otrzymujących Nilo. Należy dodać, że w ciągu 24 miesięcy obserwacji w badaniu tym żaden z chorych nie uległ progresji do AP lub BP. Korzyść z wczesnej zmiany leczenia potwierdzili także DeAngelo i wsp. (streszczenie 2792). W badaniu tym potwierdzono możliwość uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej oraz zapobieżenia progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby u chorych na CML w CP leczonych TKI drugiej generacji z powodu nieuzyskania CCyR po 12 miesiącach terapii za pomocą IM.

Do odmiennych wniosków doprowadziła ocena przeprowadzona przez Yeung i wsp. (streszczenie 3771) dokonana u chorych leczonych w ramach badania TIDEL II (*Therapeutic Intensification in De Novo Leukemia II*). W badaniu tym oceniono wyniki leczenia za pomocą IM u chorych w CP CML w odniesieniu do częstości uzyskiwanych odpowiedzi molekularnych, ryzyka zgonu oraz progresji do BP. W badaniu TIDEL II uczestniczyło 210 chorych. Wszyscy rozpoczynali leczenie od IM w dawce 600 mg/dobę, z eskalacją dawki do 800 mg/dobę, jeśli osoczowe stężenie IM wynosiło poniżej 1000 ng/ml. Chorych kwalifikowano do odpowiednich grup terapeutycznych zależnie od osiągniętej odpowiedzi molekularnej: *BCR-ABL* mniejszego lub równego 10%, mniejszego

lub równego 1% i mniejszego lub równego 0,1% według IS, odpowiednio po 3, 6 i 12 miesiącach terapii. W przypadku nieosiągnięcia celów leczenia dawkę IM zwiększano do 800 mg/dobę. U pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa molekularna lub już otrzymywali IM w dawce 800 mg/dobę, leczenie zmieniano niezwłocznie na Nilo w dawce 400 mg 2 razy/dobę. W przypadku braku odpowiedzi molekularnej leczenie zmieniano na Nilo. Także pacjentów z toksycznością IM III/IV stopnia lub przetrwałą II stopnia kwalifikowano do dalszego leczenia Nilo. W badaniu tym u niewielkiej liczby pacjentów, u których leczenie zmieniono na Nilo, potwierdzono spadek ilości transkryptu *BCR-ABL*. Leczenie nie prowadziło także do głębokiej odpowiedzi molekularnej. U 12% chorych, u których po 3 miesiącach nie uzyskano spadku ilości transkryptu *BCR-ABL* do 10% lub mniej, potwierdzono zwiększone ryzyko transformacji do BP. U osób z wymienionej grupy nie udawało się również uzyskać głębokiej odpowiedzi molekularnej nawet po intensyfikacji leczenia za pomocą TKI przeprowadzonej wcześniej, bo już po 3. miesiącu terapii.

Leczenie skojarzone a odsetek głębokich odpowiedzi molekularnych

Łączne zastosowanie IM i pegylowanego interferonu alfa 2a (Peg-IFN) znacząco zwiększa odsetek uzyskiwanych odpowiedzi molekularnych u chorych z nowo rozpoznaną CML w CP. Okazało się także, że zastosowanie TKI drugiej generacji, w tym Nilo, znacznie częściej prowadzi do odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych niż w przypadku leczenia skojarzonego z zastosowaniem IM. Nicolini i wsp. (streszczenie 166) przedstawili wstępne wyniki badania II fazy, w którym oceniano skuteczność łącznego stosowania Nilo oraz Peg-IFN u chorych z nowo rozpoznaną CML. Badanie miało charakter dwuetapowy. W pierwszym pacjenci otrzymywali przez miesiąc Peg-IFN (\pm hydroksymocznik) w dawce 90 mg/tydz., a w następnym — Nilo w dawce 300 mg 2 razy/dobę + Peg-IFN w dawce 45 mg/tydz. przez co najmniej rok. Pierwotnym punktem końcowym badania był odsetek potwierdzonych 2-krotnie odpowiedzi MMoIR^{4,5} po roku leczenia. Odsetek CCyR po 3, 6 i 12 miesiącach terapii skojarzonej (tj. 2, 5, 8 i 11 miesiącach stosowania TKI drugiej generacji) wyniósł odpowiednio 47%, 71% i 100%. Odsetek odpowiedzi molekularnych po roku oceniono na: MMoIR — 27%, MMoIR⁴ — 36%, MMoIR^{4,5} oraz transkrypt niewykrywalny na 21%.

Zaprzestanie terapii TKI u chorych w głębokiej remisji molekularnej

Zagadnienie to nabrało szczególnego znaczenia z powodu bardzo wysokich kosztów terapii coraz większej liczby chorych. Wynika to głównie ze znacznego przedłużenia OS u chorych na CML, a tym samym stałego wzrostu liczby pacjentów będących w trakcie leczenia. Równie ważne jest uniknięcie długotrwałej ekspozycji na lek i ewentualne uniknięcie późnych objawów niepożądanych związanych z terapią. Matsuki i wsp. (streszczenie 2788) opisali grupę 41 chorych pozostających w ciągłej remisji molekularnej choroby (zdefiniowanej jako brak transkryptu *BCR-ABL* w ocenie ilościowej i jakościowej komórek szpiku) przez okres nie krótszy niż 2 lat. Terapię za pomocą IM lub innego TKI wznawiano, gdy ilość transkryptu we krwi obwodowej w ocenie ilościowej PCR przekraczała 100 kopii. Mediana wieku badanej grupy wyniosła 54 lata (zakres 28–83). Mediana czasu leczenia IM wyniosła 98 miesięcy (zakres 24–126), a mediana czasu utrzymywania się całkowitej remisji molekularnej (CMoIR, *complete molecular response*) — 49,5 miesiąca (zakres 24–106). Mediana czasu obserwacji w chwili dokonywania oceny wyniosła 15,5 miesiąca (zakres 2–18). Leczenie wznowiono u 18 chorych (45%), w tym u 5 ponownie za pomocą IM, a u 13 — za pomocą Daza. Wszyscy z wyjątkiem jednego chorego ponownie uzyskali CMoIR po wznowieniu terapii za pomocą TKI. W ocenianej grupie długi czas trwania CMoIR okazał się istotnym czynnikiem trwałego utrzymania CMoIR.

Losy chorych na CML po niepowodzeniu terapii IM i TKI drugiej generacji w drugiej linii leczenia

Ocenie przebiegu CML po odstawieniu TKI drugiej generacji u chorych, u których poprzedzająca terapia IM zakończyła się niepowodzeniem, poświęcone było badanie przedstawione przez Garcia-Gutierrez i wsp. (streszczenie 3764) w imieniu *CML Spanish National Registry*. Ocenie poddano 105 spośród 487 chorych leczonych IM w pierwszej linii terapii. Powodem zmiany leczenia w tych przypadkach było niepowodzenie terapii (53%), nietolerancja leku (33%) i odpowiedź suboptymalna (14%). U ocenianych chorych ryzyko niskie, pośrednie oraz wysokie niepomyślnego przebiegu choroby występowało odpowiednio u 40%, 47% i 13% osób; 33% badanych otrzymywało w terapii poprzedzającej INF alfa. Po medianie okresu obserwacji średnio 85,59 miesiąca (zakres 8,93–130)

skumulowana częstość CCyR oraz MMolR wyniosła odpowiednio 65% i 49%. U 52 (49%) pacjentów leczenie przerwano z powodu jego niepowodzenia. Z tej grupy 31 pacjentów rozpoczęło trzecią linię leczenia inhibitorem trzeciej generacji, co stanowiło 29% ogółu chorych leczonych drugą linią terapii i 78% pacjentów, którzy przerwali leczenie. Powodem włączenia trzeciej linii terapii były: u 55% chorych — niepowodzenie terapii, a u 44% — nietolerancja leczenia. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 9 miesięcy prawdopodobieństwo uzyskania CHR i CCyR wyniosło odpowiednio 93% i 30%. Odpowiedzi zależały od przyczyny zmiany terapii; skumulowana częstość CCyR wyniosła 18% oraz 50%, odpowiednio, u chorych z opornością oraz z nietolerancją terapii ($p = 0,031$). W grupach tych przeżycie wolne od transformacji i OS wyniosły odpowiednio 61% *versus* 76% oraz 72% *versus* 88%. W podsumowaniu autorzy pracy, na podstawie zgromadzonych w rejestrze danych, potwierdzili, że TKI drugiej generacji u chorych z opornością i nietolerancją IM przynosi istotną korzyść. Wyniki zastosowania TKI u chorych opornych na TKI drugiej generacji stosowane w drugiej linii leczenia nie są zachęcające, z mniejszą niż 20-procentową szansą na uzyskanie CCyR. W tej szczególnej grupie pacjentów należy rozważyć allo-HSCT lub zastosowanie nowych leków w ramach prób klinicznych.

Wtórne nowotwory u chorych długotrwale leczonych TKI

Jest to jeden z tematów, który nie doczekał się jednoznacznego opracowania. Kyo i wsp. (streszczenie 3767) przedstawili dane dotyczące występowania nowotworów u 173 chorych w CP CML leczonych TKI przez co najmniej rok. Mediana wieku przy rozpoczęciu terapii TKI wyniosła 57 (zakres 19–92) lat; 72 chorych (42%) miało ponad 60 lat. Mediana czasu trwania leczenia TKI wyniosła 68 (12–128) miesięcy. Przed wystąpieniem CML obecność innego nowotworu potwierdzono u 11 osób. Przed podaniem TKI stosowano jedynie hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) u 3 pacjentów, HU + interferon alfa (IFN alfa) — u 47, tylko IFN alfa — u 7, chemioterapię jak w AML + IFN alfa u 2 i chemioterapię + IFN alfa u 1 chorego. Leczenie pierwszej linii za pomocą TKI zastosowano u 113 osób. U części chorych zmieniono leczenie na Nilo z powodu nieuzyskania CMolR, a także na Daza w celu konsolidacji CMolR. W chwili oceny 42 chorych otrzymywało jedynie IM, u 46 zmieniono terapię z IM na Nilo, a u 85 — z IM na Nilo i Daza. U 1 chorego zastosowano allo-HSCT.

Spośród 173 chorych CMolR uzyskano w 72 przypadkach, a MMolR — w 84. U 15 uzyskano jedynie CCyR. Oporność na TKI stwierdzono u 2 chorych. Obecnie 22 pacjentów utrzymuje CMolR przez 6 do 111 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania TKI, a u 19 (11%) stwierdzono obecność drugiego nowotworu. Wśród tych 19 mediana wieku w chwili stwierdzenia nowotworu wyniosła 70 lat (zakres 31–85), 15 chorych (79%) przekroczyło 60. rok życia. Mediana czasu od rozpoczęcia stosowania TKI do stwierdzenia innego nowotworu wyniosła 38 miesięcy (zakres 10–117). W 5 przypadkach zmiany dotyczyły pęcherza moczowego, w 3 — żołądka, w 3 — odbytu, w 2 — jelita grubego, w 2 — płuc, zaś u pojedynczych pacjentów — przełyku, wyrostka robaczkowego, prostaty i trzustki. U chorych tych stosowano: w 13 przypadkach tylko IM, w 4 IM i Nilo, a w 2 IM, Nilo i Daza. Poprzedzające leczenie HU + IFN alfa stosowano w 8, a monoterapię IFN alfa u 1 pacjenta. W podsumowaniu autorzy sugerują, że zwiększona częstość pojawiania się wtórnych nowotworów wynika z zaawansowanego wieku osób leczonych TKI. Postulują jednocześnie potrzebę zainicjowania badań nad oceną związku między stosowaniem TKI a rozwojem raka pęcherza moczowego.

Podobnej tematyki dotyczyła praca Miranda i wsp. (streszczenie 3746) zrealizowana na podstawie danych *German CML Study IV*. Ocenie poddano przebieg leczenia TKI u 1525 osób. Przed rozpoczęciem terapii za pomocą TKI u 43 chorych potwierdzono wystąpienie 49 różnych nowotworów. W przypadku nawrotu nowotworu w ciągu 5 lat od rozpoznania przypadek wykluczano z dalszej analizy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 67,5 miesiąca. Wystąpienie 67 wtórnych nowotworów potwierdzono u 64 osób (61 leczonych TKI oraz 3 otrzymujących INF alfa). U 12 z tych osób do rozwoju nowotworu doszło przed rozpoznaniem CML. W 5 przypadkach stwierdzono obecność przerzutów lub nawrót nowotworu (zakres 5–19 lat od momentu rozpoznania pierwszego nowotworu). Mediana czasu do stwierdzenia wtórnego nowotworu wyniosła 2,5 roku (zakres 0,1–8,3 roku). Zmiany nowotworowe dotyczyły: prostaty ($n = 9$), jelita grubego ($n = 6$), płuc ($n = 6$), skóry ($n = 5$), piersi ($n = 5$), trzustki ($n = 4$), nerki ($n = 4$), głowy i szyi ($n = 2$), dróg żółciowych ($n = 2$), a w pojedynczych przypadkach — przełyku, żołądka, zastawki, macicy, mózgu oraz niezidentyfikowanej tkanki, a także były to zmiany o typie chłoniaka nie-Hodgkina ($n = 10$), czerniaka ($n = 5$) i mięsaka ($n = 2$). Analiza częstości wtórnych nowotworów w ocenianej grupie chorych na CML, po dopasowaniu do

odpowiednio dobranej wiekowo grupy kontrolnej, potwierdziła nieznacznie zwiększoną częstość ich występowania.

Leczenie TKI a reaktywacja infekcji wirusowych

Według danych z piśmiennictwa u pojedynczych chorych na CML leczonych TKI dochodzi do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*). Jak dotąd nie wiadomo jednak, czy jest to związane ze stosowaniem IM czy też TKI drugiej generacji. Wiadomo natomiast, że w większości przypadków do infekcji HBV dochodzi u pacjentów z wykrywalnym antygenem powierzchniowym (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*). Kim i wsp. (streszczenie 3738) przedstawili dane z 8 ośrodków leczenia CML dotyczące 702 chorych. Odsetek chorych HBsAg(+) w chwili rozpoznania CML określono na 6,1% (43/702). Spośród 43 chorych HBsAg(+) 9 objęto leczeniem profilaktycznym. Częstość reaktywacji określono na 34,9% (15/43). U chorych poddanych leczeniu profilaktycznemu nie odnotowano reaktywacji HBV. Mediana wieku u chorych z reaktywacją HBV wynosiła 47 lat (zakres 22–63); reaktywację obserwowano 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Do reaktywacji HBV doszło u 12 osób otrzymujących IM, u 2 leczonych Daza i u 1 chorego przyjmującego Nilo. Mediana czasu do reaktywacji wynosiła 9,3 miesiąca (zakres 2,3–68,8 miesiąca). Żaden z pacjentów nie zmarł z powodu reaktywacji HBV, 1 chory wymagał jednak przeszczepienia wątroby z powodu jej niewydolności. Czynniki powiązane z reaktywacją HBV okazały się leczenie profilaktyczne i poziom DNA w chwili rozpoznania. Wnioskiem z przeprowadzonych badań była sugestia, aby u chorych na CML HBV(+) stosować profilaktycznie leczenie przeciwwirusowe, a także wzmocnić kontrolę kliniczną i laboratoryjną przebiegu procesu leczenia za pomocą TKI.

Zaburzenia hemostazy i transfuzjologia

Transfuzjologia

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

Mikroangiopatie zakrzepowe

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w rozpoznawaniu i leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych, w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) i zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). W czasie ostatniej Konferencji ASH tej grupie chorych poświęcono sesję edukacyjną oraz wiele prezentacji ustnych

i plakatowych. Zakrzepowa plamica małopłytkowa może mieć charakter wrodzony (zespół Upshaw-Schulmana [USS, *Upshaw-Schulman Syndrome*]) albo nabyty (aTTP, *acquired TTP*) dotyczący ponad 99% wszystkich pacjentów z TTP. Wśród nabytych postaci TTP wyróżnia się idiopatyczną (ok. 60% wszystkich chorych) i wtórną (ok. 40% chorych). Przyczyną powstania USS jest mutacja w genie proteazy *ADAMTS13* — enzymu należącego do rodziny metaloproteaz, tnącego multimer czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*). Zmniejszenie lub brak aktywności tego enzymu prowadzi do obecności w osoczu wielkocząsteczkowych multimerów vWF, które — wiążąc się z glikoproteinami płytek — tworzą agregaty płytkowe czopujące drobne naczynia krwionośne. Dotychczas wykryto ponad 140 mutacji w tym genie: 60% typu *missens*, 20% stanowiły małe delecje i insercje, mutacje *nonsense* i mutacje w miejscu splicingu. U chorych tych występuje ciężki niedobór *ADAMTS13* (aktywność 5–10%). Na świecie jest zarejestrowanych około 150 pacjentów; u 50% pierwszy atak choroby występuje w pierwszych latach życia, natomiast u pozostałych 50% — zwykle między 20. i 40. rokiem życia. Zapobieganie atakom choroby polega na przetaczaniu świeżo mrożonego osocza w odstępach 2–3-tygodniowych. W ostatnich latach prowadzone są prace nad rekombinowanym ludzkim *ADAMTS13*, który ma znaleźć zastosowanie w leczeniu chorych na USS. Jest to białko o ciężarze właściwym 173 kDa, produkowane przez komórki jajnika chomika chińskiego, poddane dwustopniowej inaktywacji wirusów; sekwencja aminokwasowa wykazuje 98% homologii z sekwencją ludzkiego osoczowego *ADAMTS13*. W procesie produkcyjnym nie stosuje się białek pochodzenia zwierzęcego ani ludzkiego. W jego cząsteczce wprowadzono następujące modyfikacje potranslacyjne — 7 miejsc O-glikozylacji i N-glikozylacji, O-fukozylacji, C-mannozytacji. W badaniach przedklinicznych i klinicznych serii leku wykazano 100% zgodność we wszystkich wykonanych testach. Rottensteiner i wsp. dokonali oceny degradacji multimerów aWF, badając zdolność wiązania kolagenu przez vWF i aktywność kofaktora ristocetyny oraz analizę multimerów. Autorzy potwierdzili aktywność proteolityczną r*ADAMTS13* (streszczenia 2235).

Idiopatyczna TTP jest spowodowana wiązaniem *ADAMTS13* przez autoprzeciwciała klasy IgG, głównie IgG4. U 10–15% chorych mają one charakter przeciwciał niewiążących. Stwierdzono genetyczną predyspozycję do powstawania patologicznych przeciwciał związaną z obecnością

HLA DRB1*11; opisano wystąpienie przeciwciał u dwóch jednojajowych bliźniaczek. Ponadto stwierdzono, że 11% pacjentów z nabytą TTP jest heterozygotycznymi nosicielami zmutowanego genu. Uważa się, że pewną rolę w powstawaniu autoprzeciwciał odgrywają limfocyty pomocnicze T. Choroba występuje z częstością 4,5 przypadków na milion osób, natomiast postać ciężka (aktywność ADAMTS13 < 10%) z częstością 1,72 przypadku na milion. W tej postaci choroby u 94–97% pacjentów stwierdza się aktywność ADAMTS13 poniżej 10%, u około 80% pacjentów — obniżenie aktywności ADAMTS13 poniżej 5%, zaś inhibitor wykrywa się u 44–56% pacjentów. Leczeniem z wyboru są zabiegi leczniczej wymiany osocza (TPE, *therapeutic plasma exchange*). Leczeniem wspomagającym jest stosowanie kortykosteroidów, leków immunosupresyjnych: cyklofosfamidu, azatiopryny, winkrystyny. Obecnie u chorych opornych na leczenie stosuje się rytuksymab (ASH Edu. Program 2012: 604–609).

Wtórna TTP stanowi około 40% wszystkich przypadków aTTP. Może wystąpić w przebiegu chorób nowotworowych, infekcji HIV, zakażeń bakteryjnych, chorób autoimmunologicznych, nocnej napadowej hemoglobinurii, ciąży, u chorych po HSCT, u chorych przyjmujących niektóre leki, między innymi antyagregacyjne, immunosupresyjne, chininę czy statyny. Mechanizm powstawania choroby nie jest do końca poznany. W tej grupie pacjentów stwierdza się obniżenie aktywności ADAMTS13, chociaż nie tak znaczne, jak w idiopatycznej postaci TTP, a inhibitor może być niewykrywany. Prawdopodobnie w etiologii tej postaci TTP, w części przypadków, odgrywa rolę uszkodzenie śródbłonna naczyniowego (ASH Edu. Program 2012: 604–609).

Ze względu na rzadkość występowania TTP na świecie rejestry przypadków tej choroby są prowadzone lokalnie i jest ich niewiele. Najbardziej znany to *Oklahoma TTP-HUS Registry* założony w 1989 roku, w którym do 2011 roku zarejestrowano 427 pacjentów (ASH Edu. Program 2012: 604–609). Aktywność ADAMTS13 zaczęto oznaczać w 1995 roku; badaniom poddano próbki pobrane od 311 chorych. Stwierdzono aktywność ADAMTS13 poniżej 10% u 70 (23%) chorych, w tym u 56 kobiet i 14 mężczyzn (średnia wieku 40 lat; zakres 9–71 lat). Po rozpoczęciu leczenia za pomocą TPE (n = 302) uzyskano znakomity efekt kliniczny i zwiększenie odsetka długoletniego przeżycia z 10% do 78%. Stosowanie TPE wiązało się z wystąpieniem powikłań u 72 (24%) chorych. Rytuksymab stosowano u 10 chorych z grupy 70 z aktywnością ADAMTS13 poniżej 10%. W analizowa-

nej grupie chorych obserwowano znaczny stopień ryzyka nawrotu w ciągu 7,5 roku wynoszący 43%. W Korei rejestr pacjentów z TTP jest prowadzony od 2005 roku. Do końca 2012 roku zarejestrowano w nim 131 pacjentów, z których 82% odpowiedziało na leczenie; remisję obserwowano u 70% chorych, a śmiertelność wynosiła 23% w grupie pacjentów z aktywnością ADAMTS13 poniżej 10% (streszczenie 2188). W rejestrze prowadzonym w szpitalu klinicznym Uniwersytetu Wschodniej Karoliny w latach 2001–2012 zarejestrowano 101 pacjentów. Występowanie TTP było częstsze u kobiet i u pacjentów rasy czarnej, przy czym 80 pacjentów miało samoistną TTP, zaś 21 — wtórną postać choroby (streszczenie 2200). Nabyta postać TTP bardzo rzadko występuje u dzieci. Muthurajah i wsp. dokonali przeglądu piśmiennictwa, które ukazało się w latach 1996–2012 i w 22 publikacjach znaleźli opisy 53 dzieci z aTTP (streszczenie 2196). W tym samym okresie w *Oklahoma TTP-HUS Registry* zarejestrowano tylko jeden przypadek aTTP u dziecka. Na tej podstawie autorzy obliczyli, że zapadalność na aTTP u dzieci wynosi 0,10/10⁶/rok, a u wszystkich pacjentów z ciężkim niedoborem ADAMTS13 — 1,74/10⁶/rok. Chaturvedi i wsp. poddali analizie dane 100 pacjentów zarejestrowanych w latach 2000–2012 w rejestrze *Cleveland Clinic*. Za niekorzystne czynniki prognostyczne uznali: wiek powyżej 60 lat, ciężkie objawy neurologiczne przy przyjęciu i utrzymującą się wysoką aktywność LDH mimo wdrożenia leczenia TPE (streszczenie 3325).

Lecznicza wymiana osocza

Słowo „afereza” wywodzi się z języka greckiego; składa się z dwóch wyrazów: *'apo'*, czyli w przybliżeniu „od”, i *'hairesis'*, czyli „zabieranie”. Całość oznacza zatem usunięcie czegoś lub rozdzielenie. Zabiegi aferezy stosuje się u dawców, by otrzymać określony składnik krwi, oraz u chorych, u których w celach leczniczych należy usunąć określony składnik krwi. W przypadku usuwania składników komórkowych krwi mówi się o cytaferizie, a jeśli zabieg dotyczy usunięcia określonej objętości osocza bez przetaczania płynu, to określa się go mianem plazmaferazy. Jeśli natomiast zabieg polega na usunięciu dużej objętości osocza (zwykle 1–1,5 całkowitej jego objętości z zastosowaniem płynu zastępczego), to wtedy jest mowa o leczniczej wymianie osocza. Szczególnym rodzajem plazmaferazy jest selektywna afereza, na przykład lipoproteiny niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), w której podczas zabiegu dochodzi do oczyszczenia osocza z LDL. Wytyczne dotyczące stosowania leczniczej

aferezy w różnych stanach klinicznych opracowano na podstawie rekomendacji organizacji eksperckich i podlegają okresowej aktualizacji z uwzględnieniem najnowszych wyników badań klinicznych i aktualnego stanu wiedzy (ASH Edu. Program 2012: 7–12).

Obecnie najczęściej stosuje się wytyczne ASFA (*American Society for Apheresis*), publikowane co 3 lata w *Journal of Clinical Apheresis* (ostatnia publikacja w 2010 r.). Zgodnie z tymi wytycznymi wskazania do stosowania aferezy podzielono na cztery kategorie. Do kategorii I zalicza się takie choroby, w których afereza jest stosowana jako terapia pierwszego rzutu, samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia. W chorobach umieszczonych w kategorii II afereza jest terapią drugiego rzutu, stosowaną samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia, zaś w kategorii III optymalne zastosowania aferezy nie są ustalone, a decyzje należy podejmować indywidualnie. W odniesieniu do chorób umieszczonych w kategorii IV opublikowano dowody świadczące o braku skuteczności lub wręcz szkodliwości aferezy. Do chorób zaliczanych do kategorii I należą przede wszystkim: hipercholesterolemia rodzinna, ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (zespół Guillain-Barré) i TTP, a także: poliradikuloneuropatia przewlekła zapalna demielinizacyjna, zespół nadmiernej lepkości i polineuropatie w gammapatiach monoklonalnych, hiperleukocytoza, krioglobulinemia, chłoniak skórny T-komórkowy; ziarniniak grzybiasty; zespół Sézary'ego, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ASH Edu. Program 2012: 7–12).

Wpływ czasu przechowywania kkcż na czas przeżycia chorych na nowotwory

Kekre i wsp. poddali analizie chorych na nowotwory leczonych w *Ottawa Regional Cancer Center* w latach 2000–2005; z grupy 27 591 wszystkich pacjentów wyodrębniono badaną grupę, stanowiącą 1929 (7%) osób, którym w ciągu pierwszego roku od rozpoznania przetoczono średnio 3,42 j. kkcż, przy czym 1335 (69,2%) chorym przetaczano jedną kategorię kkcż. Koncentraty krwinek czerwonych podzielono na 3 kategorie zależnie od terminu ważności: „świeży kkcż” poniżej 14 dni, „pośredni kkcż” 14–28 dni i „stary kkcż” ponad 28. W wyniku przeprowadzonej analizy autorzy stwierdzili, że czas przechowywania kkcż nie wpływał na ogólny czas przeżycia chorych na nowotwory. W analizie wielowariantowej krótszy czas przeżycia charakteryzował grupę chorych z rakiem płuc, leczonych chemioterapią/radioterapią, poddanych zabiegowi chirurgicznemu, u których wystąpił nawrót choro-

by. W analizie wielowariantowej ani liczba przetoczonych jednostek kkcż, ani czas przechowywania kkcż nie wpływały u na czas przeżycia chorych (streszczenie 1184).

Czy profilaktyczne przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kcp) jest korzystniejsze od leczniczego u pacjentów z chorobami onkohematologicznymi z głęboką małopłytkowością?

W związku z tym, że nadal niejasno określone są korzyści wynikające z profilaktycznego przetaczania kcp w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, w Anglii i Australii przeprowadzono randomizowane, otwarte badanie równoważności o akronimie TOPPS (*Transfusion of Prophylactic Platelets*). Jego celem było sprawdzenie, czy niezastosowanie profilaktycznego przetaczania kcp (tj. przetaczanie tylko w przypadku krwawień, zabiegów lub wynikające z ostrożności lekarza) jest równie skuteczne, jak profilaktyczne stosowanie kcp w grupie chorych, u których liczba płytek zmniejsza się poniżej 10 G/l. Badaną grupę stanowiło 598 chorych (300, którym nie przetaczano profilaktycznie kcp oraz 298, którym profilaktycznie kcp przetaczano), leczonych w 14 szpitalach Anglii i Australii. Pierwotny punkt końcowy stanowiła liczba chorych z klinicznie istotnym krwawieniem (≥ 2 wg WHO), które wystąpiło do 30 dni od randomizacji; margines równoważności definiowano jako 15-procentową różnicę w proporcji pacjentów, którzy osiągnęli pierwotny punkt końcowy. Pacjenci byli kwalifikowani do poszczególnych grup w systemie komputerowym: w grupie profilaktycznej przetaczano kcp, gdy liczba płytek wynosiła poniżej 10 G/l; w obu grupach przetaczano kcp, gdy pojawiło się krwawienie, przed zabiegiem operacyjnym, a także wtedy, gdy lekarz decydował o przetoczeniu z własnej ostrożności. Okazało się, że te dwie metody postępowania nie są równoważne. U pacjentów, którym nie przetaczano profilaktycznie kcp, wystąpiło więcej krwawień według klasyfikacji WHO ≥ 2 (151/300 tj. 50%), krwawienia trwały dłużej, a ponadto pierwsze krwawienie pojawiało się wcześniej. Należy jednak podkreślić, że u 43% chorych (128/298), którym przetaczano profilaktycznie kcp, także pojawiły się krwawienia (streszczenie 1).

W jaki sposób można wyprodukować erytrocyty?

Od wielu lat w różnych ośrodkach naukowych na świecie prowadzono badania nad „sztuczną

krwią”. Dotyczyły one syntetycznych nośników tlenu (preparaty związków perfluorokarbonowych), roztworów hemoglobiny ludzkiej i zwierzęcej wolnej od zrębu komórkowego oraz tak zwanych sztucznych krwinek czerwonych — nowej generacji preparatów krwiopochodnych zawierających hemoglobinę i niektóre enzymy — mikrokapsulek lipidowych (liposomów) lub nanokapsulek z polimerów podlegających biodegradacji. Badania te nie przyniosły do tej pory żadnych wymiernych korzyści, a wiązały się z ogromnymi kosztami.

Na początku tego wieku naukowcy z ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Francji i Japonii rozpoczęli badania nad możliwością produkowania erytrocytów na skalę przemysłową. Jeden z kierunków badań dotyczy otrzymywania *in vitro* erytrocytów z ludzkich krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*), drugi — z ludzkich indukowanych wielopotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, *induced pluripotent stem cells*).

Źródłem HSC mogą być szpik kostny i krew pępowinowa (KP) oraz płodowa wątroba. Okazało się, że HSC pochodzące z płodowej wątroby poddają się ekspansji 100 razy lepiej niż HSC pochodzące z KP, ale dojrzewają w znacznie mniejszym stopniu. Dlatego dalsze badania prowadzone są nad otrzymywaniem krwinek czerwonych z KP lub szpiku. Do tej pory w hodowlach z 1 komórki CD34+ z krwi pełnej otrzymano $1,0\text{--}2,5 \times 10^5$ erytrocytów, a z 1 komórki CD34+ pochodzącej ze szpiku — $2,5 \times 10^4$ erytrocytów. Naukowcy uważają, że z jednostki KP, teoretycznie, można by otrzymać odpowiednio 10–50 j. kkc. Niestety, hodowlane erytrocyty nadal posiadają jądro i zawierają przede wszystkim embrionalną i płodową hemoglobinę.

Komórkę można przeprogramować, umieszczając jej jądra w komórce jajowej lub łącząc komórkę somatyczną z embrionalną komórką macierzystą. Ogromne znaczenie dla badań nad przeprogramowaniem komórek miały prace Briggsa, Kinga, a następnie Gurдона, którzy do oocytów żaby wszczepiali jądra z różnicujących się lub w pełni zróżnicowanych komórek. Badania te w efekcie doprowadziły do opracowania metod klonowania zwierząt. W 2006 roku Takahashi i Yamanaka opublikowali wyniki doświadczeń, w których po raz pierwszy przekształcono fibroblast w komórkę wielopotencjalną, tj. taką, z której może powstać każdy typ komórek, różnicując się do każdego z trzech listków zarodkowych (*Cell* 2006; 126: 663–676). Prace te dały początek wielu badaniom nad iPSC, które w 2012 roku wyróżniono Nagrodą Nobla dla Shinyi Yamanaki i Johna Gordona. Niestety, dostęp-

ność KP — tego najbardziej wydajnego źródła HSC do produkcji erytrocytów — jest ograniczona. Wydaje się, że proces technologiczny, w którym z iPSC będą produkowane erytrocyty, mógłby stanowić ich nieograniczone źródło. Jednak zanim będzie można wyprodukować erytrocyty w bioreaktorach, należy rozwiązać wiele zasadniczych problemów. Należą do nich przede wszystkim: wybór typu komórki wyjściowej, metody przeprogramowania (bezpieczeństwo i efekt kliniczny), optymalizacja metod różnicowania do stadium dojrzałego erytrocytu i określenie warunków dobrej praktyki medycznej (GMP, *good medical practice*) dla produkcji przemysłowej.

Trombofilia i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska
Czynniki ryzyka nawrotu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową

Wprowadzono skalę oceny ryzyka nawrotu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów z chorobą nowotworową na podstawie płci, pierwotnej lokalizacji nowotworu, jego stopnia zaawansowania i poprzednio przebytej VTE. Retrospektywne badanie kohortowe objęło 353 pacjentów, którzy przebyli VTE w okresie od 2006 do 2011 roku. W badanej grupie 83% chorych otrzymywało heparynę drobnocząsteczkową, pozostali — warfarynę. Do nawrotu VTE w ciągu pierwszych 6 miesięcy od ostrego incydentu zakrzepowego doszło u 12,4% chorych, przy czym nie było istotnej różnicy zależnej od rodzaju stosowanego leku przeciwkrzepliwego (streszczenie 394). Jest to niezgodne z wynikami badania CLOT, w którym wykazano znamienne mniejszy odsetek nawrotów VTE u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych przez pierwszych 6 miesięcy heparyną drobnocząsteczkową w porównaniu z leczonymi warfaryną. Walidacja proponowanej skali ryzyka nawrotu wypadła korzystnie — nawrót VTE wystąpił u 5,8% chorych z grupy małego ryzyka i u 21,4% osób zakwalifikowanych do grupy dużego ryzyka nawrotu.

Profilaktyka przeciwzakrzepowa u otyłych pacjentów

Otyłość należy do czynników ryzyka VTE. Do badania włączono 3928 hospitalizowanych pacjentów z BMI co najmniej 40 kg/m^2 lub o masie ciała ponad 100 kg. Wykazano, że zwiększone dawki heparyn (7500 j.m. heparyny niefrakcjonowanej $3 \times/\text{d.}$ albo 40 mg enoksaparyny $2 \times/\text{d. s.c.}$) zmniejsz-

szyły o połowę częstość zachorowań na VTE w porównaniu ze standardową profilaktyką (0,77% v. 1,48%; 95% CI 0,27–1,00; $p = 0,05$), nie zwiększając częstości powikłań krwotocznych. Większe dawki heparyn powinny być stosowane u pacjentów ze skrajną otyłością (streszczenie 2268).

Czy diagnozowanie trombofilii wpływa na decyzję o czasie leczenia VTE w praktyce klinicznej?

Trombofilia to wrodzone lub nabyte zaburzenia mechanizmu hemostazy usposabiające do wystąpienia zakrzepicy żyłnej albo tętniczej. Do najlepiej poznanych przyczyn trombofilii należy niedobór naturalnych antykoagulantów, który występuje w populacji ogólnej 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% osób — oraz polimorfizm *G20210A* genu protrombiny — u 0,7–4% osób.

Ze względu na dużą częstość nawrotów (12,9% po roku, 16,6% po 2 latach, 22,8% po 5 latach, 33,3% po 10 latach) samoistną VTE można uznać za chorobę przewlekłą. Badanie przeprowadzono u 881 pacjentów w celu oceny wpływu wykrycia trombofilii na decyzję o czasie trwania leczenia przeciwzakrzepowego po pierwszym epizodzie samoistnej VTE. Trombofilie wrodzoną lub nabytą wykryto u 26,2%. Najczęściej była to heterozygotyczna postać mutacji Leiden genu czynnika V (16%). Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzono u 4,8%, heterozygotyczną postać mutacji *20210 A* genu protrombiny u 4,0%, a niedobory naturalnych antykoagulantów u 0,59–1,66%. Tylko u około 13% pacjentów rozpoznanie trombofilii przyczyniło się do przedłużenia leczenia przeciwkrzepliowego do więcej niż 6 miesięcy. Po 2008 roku u 46% pacjentów decyzję tę podjęto na podstawie kryteriów klinicznych nawrotu VTE wynikających z badania REVERSE (płeć męska, brak czynnika wywołującego zakrzepicę, zwiększone stężenie dimeru D miesiąc po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliowego). U pacjentów z trombofilie odsetek nawrotów był większy (OR 1,71, 95% CI 1,20–2,44; $p < 0,01$) w porównaniu z grupą bez trombofilii, a przedłużenie leczenia przeciwkrzepliowego do ponad 6 miesięcy powodowało 75-procentowe obniżenie ryzyka nawrotu VTE (OR 0,25, 99% CI 0,12–0,55; $p < 0,001$). Z badania wynika wniosek, że w praktyce klinicznej diagnozowanie trombofilii w mniejszym stopniu decyduje o czasie trwania leczenia przeciwkrzepliowego niż kliniczna ocena ryzyka nawrotu, może się jednak przyczynić do

indywidualizacji leczenia u poszczególnych pacjentów (streszczenie 1158).

Zapobieganie zespołowi pozakrzepowemu po przebyciu zakrzepicy żył głębokich

Zespół pozakrzepowy jest często występującym i trudnym do leczenia odległym powikłaniem zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*). Wieloośrodkowe, największe, jak dotąd, randomizowane badanie, kontrolowane stosowaniem placebo, objęło 800 pacjentów z proksymalną trwającą średnio 4 dni DVT z 24 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Pacjenci z badanej grupy ($n = 397$) przez 2 lata nosili podkolanówki o stopniowanym ucisku II klasy (30–40 mm Hg), pozostali ($n = 406$) zaś podobnie wyglądające podkolanówki bez ucisku. Po 750 dniach u 14,8% pacjentów z grupy badanej i u 12,3% pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono cechy zespołu pozakrzepowego podobnego stopnia w skali Villalta. Podobna w obu grupach była także liczba nawrotów zakrzepicy, śmiertelność i liczba owrzodzeń podudzi. Z badania wynika wniosek, że stosowanie podkolanówek o stopniowanym ucisku przez 2 lata u chorych z proksymalną DVT nie zmniejsza częstości ani nasilenia zespołu pozakrzepowego, nie zapobiega też nawrotom zakrzepicy (streszczenie 393).

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe

Przez ponad 60 lat antykoagulanty z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol) były jedynymi dostępnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Niedawno wprowadzone nowe doustne antykoagulanty z grupy inhibitorów trombiny (dabigatran) i inhibitory czynnika Xa (riwaroksaban i apiksaban) znalazły już szerokie zastosowanie w profilaktyce i leczeniu VTE. Ich zaletami w porównaniu z warfaryną są: szybki początek i koniec działania, możliwość podawania w stałej dawce bez kontroli laboratoryjnej, niezależność od rodzaju stosowanej diety, nieliczne interakcje lekowe. Wadami tych leków są natomiast brak specyficznego środka neutralizującego ich działanie przeciwkrzepliwe, brak możliwości laboratoryjnego monitorowania w niektórych sytuacjach (krwawienie, konieczność pilnego zabiegu operacyjnego), konieczność dobrej współpracy ze strony pacjenta (krótki czas działania leku) oraz większa cena niż cena warfaryny.

Zakończono badania kliniczne III fazy dotyczące skuteczności wszystkich trzech leków u pacjentów z VTE (RECOVER, EINSTEIN, AMPLIFY). Z badań tych, którymi objęto ponad 25 000 pacjentów, wynika, że nowe doustne leki przeciwkrzepliwe wykazują podobną skuteczność

i bezpieczeństwo, jak warfaryna i że istnieje możliwość uniknięcia konieczności stosowania heparyny w ostrym okresie VTE (ASH Edu. Program 2012: 536–540). Nie jest natomiast znana skuteczność nowych leków w zakrzepicy u pacjentów z chorobą nowotworową. Nie zbadano także dotąd, czy w długotrwałej terapii można zmniejszyć intensywność leczenia przeciwkrzepliwego. Na część z tych pytań starano się dać odpowiedź w licznych doniesieniach przedstawionych podczas Konferencji ASH. Na sesji *late-breaking abstracts* (LBA) przedstawiono wyniki badania AMPLIFY-Extension służącego ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przez 12 miesięcy dwóch dawek apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg 2 ×/d.) w porównaniu z placebo u 2486 pacjentów, którzy zakończyli trwające 6 lub 12 miesięcy standardowe leczenie przeciwkrzepliwie. Głównym punktem końcowym był nawrót objawowej VTE lub zgon. Wykazano, że odsetek nawrotów objawowej VTE był o 80% mniejszy u pacjentów leczonych apiksabanem (3,8% i 4,2% v. 11,6%), bez zwiększenia odsetka istotnych klinicznie powikłań krwotocznych. Stosowanie mniejszej dawki apiksabanu powodowało mniej „małych” powikłań krwotocznych. Można sądzić, że apiksaban w dawce 2,5 mg 2 razy/dobę znajduje zastosowanie w długotrwałym leczeniu VTE (streszczenie LBA-1).

W badaniu RE-SONATE, dotyczącym stosowania dabigatranu w dawce 150 mg 2 razy/dobę w przedłużeniu leczenia przeciwzakrzepowego po 6–18 miesiącach stosowania warfaryny, wykazano 92-procentowe obniżenie względnego ryzyka objawowego nawrotu zakrzepicy, przy małym ryzyku powikłań krwotocznych. Schulman i wsp. przedstawili wyniki dalszej rocznej obserwacji 1323 włączonych do badania RE-SONATE pacjentów. Korzystny efekt stosowania dabigatranu był widoczny po roku (7,8% w grupie badanej, 11,6% w grupie kontrolnej; $p = 0,0261$), jednak duża częstość nawrotów zakrzepicy sugeruje konieczność jeszcze dłuższego leczenia przeciwkrzepliwego po przebyciu ostrego incydentu VTE (streszczenie 21).

Analiza trwającego 180 dni leczenia VTE riwaroksabanem w praktyce klinicznej u 105 kolejnych pacjentów wykazała dobrą skuteczność leku i małe ryzyko powikłań krwotocznych. U żadnego pacjenta nie doszło do nawrotu VTE; zarejestrowano 5 poważnych krwawień, w tym 1 zgon z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego. Tylko 8 pacjentów (7,8%) zamieniło riwaroksaban na inny lek przeciwkrzepliwym (NOAC *registry*) (streszczenie 1159).

Mimo krótkiego okresu półtrwania problemem w niektórych sytuacjach klinicznych (np. krwotok wewnątrzczaszkowy, uraz wielonarządowy, konieczność wykonania zabiegu operacyjnego w trybie pilnym) staje się szybkie zneutralizowanie działania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych. Przedstawiono humanizowane przeciwciała skierowane przeciw dabigatranowi, które odwracało działanie tego leku u małp. Efekt był natychmiastowy, zależał od dawki i wynikał ze związania leku z przeciwciałem. Dane te posłużą przeprowadzeniu badań klinicznych u ludzi (streszczenie 22).

Rekombinowaną ludzką rozpuszczalną trombomodulinę (ART-123) zastosowano u pacjentów z sepsą i podejrzeniem wewnątrznaczyniowego wykrzepiania w ramach badania klinicznego fazy IIB. Trombomodulina hamuje prozakrzepowe działanie trombiny i zwiększa miejscową aktywację białka C. Do badania włączono 750 pacjentów w 230 ośrodkach intensywnej terapii w Stanach Zjednoczonych. Spośród badanych 350 pacjentów oprócz standardowego leczenia otrzymywało ART-123 w dawce 0,06 mg/kg mc./dobę *i.v.* przez 6 dni, w grupie kontrolnej natomiast stosowano placebo. Różnica w zakresie śmiertelności po 28 dniach (17,8% v. 21,6%) nie była istotna statystycznie. W grupie badanej były natomiast niższe stężenia dimeru D, peptydu F1+2 i kompleksów TAT. Mimo jednoczesnego leczenia heparyną nie dochodziło do nasilenia krwawień. Nie stwierdzono powikłań zakrzepowych ani nowych zakażeń. Największą korzyść ze stosowania ART-123 odnieśli pacjenci z niewydolnością przynajmniej jednego narządu i z wyjściową wartością międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) ponad 1,4. Wyniki te stanowią podstawę do przeprowadzenia badania klinicznego fazy III (streszczenie 24).

Małopłytkowe skazy krwotoczne

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Małopłytkowe skazy krwotoczne należały do ważnych tematów prezentowanych na Konferencji ASH w 2012 roku. Większość prac z tego zakresu dotyczyła pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *primary immune thrombocytopenia*). Można je podzielić na kilka grup tematycznych, takich jak: etiopatogeneza ITP, mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leczenie, powikłania ITP, nowe metody leczenia, agoniści receptora trombo-poetyny w leczeniu ITP u dorosłych i u dzieci.

Nowy potencjalny mechanizm zaburzeń produkcji płytek w ITP przedstawili Riviere i wsp. (streszczenie 624). Wysunęli oni hipotezę, że

u pacjentów z utrzymującą się lub przewlekłą ITP (PC-ITP, *protracted chronic ITP*), u których nie wykrywa się przeciwciał przeciw płytkowych, małopłytkowość jest związana z defektem wewnątrzkomórkowym, a nie z uszkodzeniem megakariocytów przez czynniki zewnętrzne. Za takim mechanizmem może przemawiać dobra odpowiedź na leczenie agonistą receptora trombopoetyny (aTPO-R) u pacjentów z ITP niezależnie od obecności przeciwciał przeciw płytkowych. Badania przeprowadzono u 9 pacjentów z PC-ITP, u których nie wykryto przeciwciał przeciw płytkowych i u 4 pacjentów z ostrą ITP (A-ITP, *acute ITP*), a grupę kontrolną stanowiło 9 zdrowych dawców. W pracy oceniano *in vitro* różnicowanie i dojrzewanie megakariocytów z izolowanych komórek CD34+ poddanych działaniu aTPO-R. Nie stwierdzono różnic między PC-ITP, A-ITP i kontrolą w zakresie proliferacji, ploiddii i dojrzewania megakariocytów. Wykazano natomiast istotnie zmniejszone wytwarzanie płytek przez dojrzałe megakariocyty od pacjentów z PC-ITP w porównaniu z megakariocytami od pacjentów z A-ITP i od zdrowych dawców.

Bardzo interesująca praca dotyczyła odkrycia nowego mechanizmu usuwania z krążenia płytek opłaszczonych przeciwciałami (streszczenie 265). Autorzy wykazali na mysim modelu, że przeciwciała przeciw płytkowe skierowane przeciwko GPIIb alfa powodują desializację tego receptora z następową aktywacją i apoptozą płytek. Podobnego efektu nie wywoływały najczęściej występujące w ITP przeciwciała anty-GPIIb/IIIa. Wcześniejsze zablokowanie receptorów Ashwell-Morell zmniejszało klirens płytek przy jednocześnie zwiększonej aktywności receptorów MAC-1. Mechanizm usuwania płytek poprzez receptory zlokalizowane na hepatocytach i makrofagach wątroby tłumaczy, dlaczego pacjenci z ITP i przeciwciałami anty-GPIIb alfa są oporni na kortykosteroidy i dożylnie immunoglobuliny. Wyniki przedstawionych badań mogą utorować drogę do wprowadzenia do leczenia ITP nowej grupy leków — inhibitorów neuraminidazy.

Na Konferencji prezentowano prace dotyczące nowych metod leczenia ITP. W dwóch interesujących doniesieniach z dwóch różnych ośrodków w Chinach przedstawiono wyniki leczenia ITP za pomocą ATRA, który był już wcześniej stosowany w chorobach autoimmunologicznych ze względu na swoje właściwości immunomodulujące. W pierwszej pracy przeprowadzono retrospektywną analizę wyników leczenia ATRA 35 pacjentów z oporną na inne metody terapii ITP (streszczenie 3338). Wszyscy pacjenci otrzymywali ATRA w dawce 3 razy 10 mg/dobę w monoterapii lub w skojarze-

niu z innymi lekami (danazol, metylprednizon, cyklosporyna). Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 25 chorych. Wystąpiła ona w ciągu 3–16 tygodni terapii (mediana 8 tygodni). Maksymalna liczba płytek po ATRA wynosiła 57–227 G/l. U 15 pacjentów remisja utrzymuje się ponad 24 miesiące, w tym u 5 mimo odstawienia leków. U pozostałych 10 pacjentów, przyjmujących zmniejszone dawki leków (ATRA ± lek towarzyszący), liczba płytek powyżej 30 G/l pozostaje stabilna.

W drugiej pracy podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmów działania ATRA w ITP (streszczenie 3335); 35 pacjentów otrzymywało ATRA w dawce dobowej 3 razy 10 mg w skojarzeniu z prednizonem. Odpowiedź płytkową obserwowano u 19 chorych, w tym w 10 przypadkach uzyskano całkowitą remisję. W grupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, średnia liczba płytek wzrosła z 34 ± 13 G/l do 106 ± 29 G/l. Leczenie ATRA z prednizonem prowadziło do zwiększenia liczby limfocytów Treg oraz zwiększenia ekspresji Foxp3 i stężeń interleukiny 10 i TGF beta. Kolejny nowy lek, którego skuteczność w ITP jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych, to rozpuszczalny receptor Fc gamma IIb (SM101). Na Konferencji ASH w 2012 roku przedstawiono wyniki randomizowanych badań fazy Ib, kontrolowanych placebo, z eskalacją dawki leku (streszczenie 3388). Do próby zakwalifikowano 36 chorych na przewlekłą ITP. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z 6 grup różniących się dawką leku (0,3–12,0 mg/kg mc./tydz.). W każdej z grup 4 osoby otrzymywały SM101, a dwie placebo. Lek był dobrze tolerowany niezależnie od zastosowanej dawki i u żadnego z badanych pacjentów nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane. Pacjenci, którzy otrzymali SM101 w dawce 12 mg/kg mc./tydz., odpowiedzieli wzrostem liczby płytek powyżej 50 G/l, który utrzymywał się co najmniej przez 3 miesiące po ostatniej dawce leku.

Nadal gromadzone są doświadczenia w leczeniu ITP za pomocą aTPO-R. Przedstawiono wyniki długotrwałego leczenia romiplostymem opornej przewlekłej ITP u dzieci (badanie EXTENSION II) (streszczenie 621). Do badania zakwalifikowano 12 dzieci z przewlekłą oporną ITP, w wieku od 3 do 12 lat, które wcześniej uczestniczyły w badaniu EXTENSION I. W pierwszorzędownym punkcie końcowym oceniano częstość zdarzeń niepożądanych. Romiplostym stosowano w dawce końcowej z poprzedniego badania, którą następnie dostosowywano do liczby płytek. Tygodniowa dawka maksymalna nie mogła przekraczać $10 \mu\text{g/kg mc.}$ W momencie analizy leczenie prowadzono średnio przez 119 tygodni,

(do 2,5 roku). Mediana średniej dawki tygodniowej wynosiła 5,2 μg , przy czym dawka zmniejszyła się w trakcie leczenia z 8,0 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{tydz.}$ w pierwszym tygodniu do 4,0 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{tydz.}$ w 116. tygodniu. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z lekiem; wszyscy pacjenci odpowiadzieli na leczenie (liczba płytek > 50 G/l) i utrzymywała się u nich liczba płytek między 50 a 200 G/l w czasie wszystkich wizyt kontrolnych, z wyjątkiem tygodni 3. i 76. Należy jednak podkreślić, że nie badano szpiku w celu oceny włóknienia po romiplostymie. Wyniki prezentowanych badań wskazują, że romiplostym skutecznie zwiększa i utrzymuje liczbę płytek na poziomie hemostatycznym u dzieci z oporną ITP bez istotnej toksyczności.

Na Konferencji ASH przedstawiono również pośrednie wyniki dwóch badań obserwacyjnych dotyczących długotrwałego leczenia romiplostymem przewlekłej ITP (streszczenie 3316, 2185). Potwierdzają one wyniki wcześniejszych badań. Romiplostym pozwalał na długotrwałe utrzymywanie liczby płytek powyżej 50 G/l i znamienne zmniejszał poważne krwawienia 3. i 4. stopnia według WHO. Badacze włoscy wykazali, że badanie czasu przeżycia płytek pozwala na identyfikację pacjentów, u których można odstawić romiplostym i którzy prawdopodobnie zostali wyleczeni, na co wskazują 2-letnie obserwacje po zaprzestaniu leczenia (streszczenie 1099).

Przedstawiono wyniki badania EXTEND dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania eltrombopagu w ITP (streszczenie 2198). Obecne obserwacje sięgają ponad 5 lat, w tym 176 pacjentów leczono przez co najmniej 2 lata. Odpowiedź na leczenie stwierdzono u 85%, a u 62% pacjentów liczba płytek wynosiła 50 G/l lub więcej na co najmniej 50% wizyt kontrolnych. Mediana liczby płytek utrzymywała się na poziomie 50 G/l lub więcej, począwszy od 2. tygodnia. Klinicznie istotne krwawienia (2.–4. stopień wg WHO) zmniejszyły się z wyjściowych 17% do 4%, 5%, 0% i 0%, odpowiednio, w tygodniach 52., 104., 156. i 208. Zarówno odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak i objawów hepatotoksyczności nie zwiększył się w czasie badania. W żadnej z biopsji szpiku nie stwierdzono istotnego klinicznie włóknienia. W kolejnej pracy wykazano, że u około 1/3 pacjentów z ITP może się utrzymywać trwała odpowiedź płytkowa po odstawieniu eltrombopagu. Korzystnym czynnikiem rokowniczym wskazującym na możliwość trwałej odpowiedzi był niski odsetek niedojrzałych płytek (streszczenie 1085).

Spośród prac dotyczących powikłań ITP na wyróżnienie zasługuje doniesienie o procesach

zakrzepowo-zatorowych (streszczenie 2187). Przedstawiono metaanalizę 5 badań obserwacyjnych opublikowanych w latach 2010–2012, w których pacjenci z ITP nie byli leczeni aTPO-R. Względne ryzyko VTE było prawie 2-krotnie wyższe, a ryzyko zakrzepicy tętniczej o 50% wyższe niż w porównywalnej populacji bez ITP. Należy również wyróżnić pracę dotyczącą umieralności w populacji osób z ITP rozpoznaną w Danii w latach 1973–1995 (streszczenie 619). Pacjentów podzielono na 5 kohort w zależności od efektów leczenia. Wskaźnik umieralności osób z ITP w stosunku do populacji ogólnej wyniósł 1,4. Umieralność nie różniła się istotnie od cechującej populację ogólną w grupie pacjentów z remisją, natomiast była największa w grupie pacjentów leczonych, ale bez remisji.

Wiele prac prezentowanych na Konferencji ASH w 2012 roku poświęcono zakrzepowym mikroangiopatiom. Na uwagę zasługują dwa doniesienia dotyczące aktywacji dopełniacza w TTP. W pierwszej pracy oznaczano stężenie biomarkerów aktywacji dopełniacza na drodze wspólnej (C3a, C5a, C5b-9) i alternatywnej (czynnik Bb) u 42 pacjentów z ostrą nabytą TTP (streszczenie 488). Wszystkich pacjentów leczono wymianą osocza, przy czym u 30 uzyskano całkowitą remisję, natomiast 12 chorych zmarło. Stwierdzono znamienne większe wartości markerów aktywacji dopełniacza przed leczeniem w grupie osób, które nie odpowiedziały na wymianę osocza. Stężenia markerów zmniejszyło się znamienne po wymianie osocza u osób, które uzyskały remisję, natomiast nie zmieniły się istotnie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. W drugiej pracy wykazano, że aktywacja alternatywnej drogi dopełniacza może odgrywać istotną rolę w patogenezie różnych mikroangiopatii zakrzepowych, w tym nabytej TTP (streszczenie 3342). W badaniach *in vitro* udowodniono, że może ona prowadzić do uszkodzenia i apoptozy komórek śródbłonna, czemu w części przypadków zapobiegało podanie ekulizumabu. Inne interesujące doniesienie dotyczyło roli rytuksymabu w leczeniu TTP (streszczenie 3318). Autorzy dowiedli, że rytuksymab nie zapobiega nawrotowi choroby. Na uwagę zasługuje również analiza 100 przypadków dobrze udokumentowanej TTP leczonych w czasie 12 lat w jednym ośrodku (streszczenie 3325). Autorzy wyodrębnili niekorzystne czynniki prognostyczne, do których zaliczono wiek powyżej 60 lat, utrzymujące się wysokie stężenie LDH po 1–2 cyklach wymiany osocza i ciężkie objawy neurologiczne w chwili rozpoznania choroby. Interesujące doniesienie dotyczyło zastosowania ekulizumabu

w leczeniu atypowego HUS (aHUS) (streszczenie 2085). W badaniu wielośrodkowym wykazano, że ekulizumab prowadzi do poprawy hematologicznej i wydolności nerek oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leczenie wymianą osocza u pacjentów z aHUS, niezależnie od obecności mutacji genetycznej i przeciwciał przeciwko czynnikowi H. Na tej podstawie autorzy uważają, że ekulizumab powinien być włączony do leczenia aHUS już w momencie rozpoznania klinicznego, bez potrzeby oczekiwania na wyniki badań genetycznych.

Na uwagę zasługują również dwie prace dotyczące przedklinicznego zastosowania rekombinowanego ludzkiego ADAMTS13 (rADAMTS13). Na modelu mysim dowiedziono, że profilaktyczne podanie rADAMTS13 zapobiega rozwojowi TTP indukowanej wysoką dawką vWF zawierającego znaczną ilość ultradużych multimerów (streszczenie 2216). Z kolei w badaniach na szczurach, królikach i małpach udowodniono, że rADAMTS13 jest lekiem dobrze tolerowanym, bez istotnej toksyczności nawet w przypadku stosowania największych dawek (streszczenie 3381). Można zatem oczekiwać, że rADAMTS13 zastąpi w niedalekiej przyszłości świeżo mrożone osocze w leczeniu mikroangiopatii zakrzepowych związanych z niską aktywnością tej metaloproteiny.

Osoczone skazy krwotoczne

prof. nadzw. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

Zaburzenia hemostazy w chorobach wątroby

(Sesja edukacyjna *Everyday bleeding disorder*

ASH Edu. Program 2012: 168–173)

W wątrobie syntetyzowane są niemal wszystkie czynniki krzepnięcia krwi, inhibitory krzepnięcia, jak również składniki układu fibrynolizy. W wątrobie przebiega także proces oczyszczania krwi z produktów degradacji fibryny, aktywnych czynników krzepnięcia krwi i aktywatorów fibrynolizy. Wynikiem istotnego uszkodzenia wątroby jest skłonność do krwawień. Jednakże w ostatnich latach zwrócono uwagę, że pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby mają także zwiększoną skłonność do powikłań zakrzepowych. Postępująca utrata miąższu wątroby wiąże się ze zmniejszeniem zawartości w osoczu wszystkich czynników krzepnięcia, z wyjątkiem vWF, który jest syntetyzowany w komórkach śródbłonna i megakariocytach, oraz FVIII, którego aktywność może nawet wzrastać. Przyczyną zmniejszonej syntezy czynnika VII i pozostałych czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX) jest nie tylko ubytek miąższu wątroby, ale także często współistniejący niedobór witaminy K. Wynikiem zaawansowanej choroby wątroby jest także

niedobór dwóch inhibitorów krzepnięcia zależnych od witaminy K — białek C i S oraz niezależnej od witaminy K antytrombiny. Zawartość fibrynogenu w osoczu zmniejsza się dopiero w zaawansowanej marskości. Natomiast nierzadko obserwuje się dysfibrinogemnię, o której świadczy wydłużony czas trombinowy (TT, *thrombin time*) przy prawidłowym lub nieznacznie zmniejszonym stężeniu fibrynogenu. Dysfibrinogemia w przebiegu chorób wątroby jest odpowiedzialna za skłonność do krwawień.

Główną przyczyną małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby są splenomegalia i hipersplenizm, rozwijające się w przebiegu nadciśnienia w układzie żyły wrotnej. Z jednej strony obserwowaną w przebiegu przewlekłych chorób wątroby aktywację fibrynolizy tłumaczy się zmniejszeniem syntezy alfa₂-antyplazminy i inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*). Z drugiej strony wynikiem przewlekłych chorób wątroby może być niedobór głównej składowej układu fibrynolizy — plazminogenu.

Najczęstszym powikłaniem krwotocznym u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u którego podłoża — bardziej niż zaburzenia hemostazy — leżą zmiany miejscowe w postaci zapalenia błony śluzowej żołądka, wrzodu żołądka i żyłaków przełyku. Ostatnio wykazano, że u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby częściej niż u osób zdrowych rozwijają się powikłania zakrzepowo-zatorowe. W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że generowanie trombiny w osoczu pacjentów z ciężką chorobą wątroby wcale nie jest zmniejszone w stosunku do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Obserwacje te zdają się podważać obowiązującą w ostatnich dekadach teorię o prokrwotocznych zmianach w układzie hemostazy u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby. Testy przesiewowe hemostazy pozwalają ocenić jedynie stopień zagrożenia powikłaniami krwotocznymi, nie mówiąc nic o stopniu zagrożenia powikłaniami zakrzepowymi. Prawie zawsze oznaczany czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) jest często wydłużony u pacjenta z przewlekłą chorobą wątroby i wydłużenie to jest interpretowane jako zagrożenie powikłaniami krwotocznymi. Z kolei prawie nigdy nie oznacza się w tej grupie pacjentów aktywności FVIII i vWF, których zawartość jest zazwyczaj bardzo zwiększona u pacjentów z uszkodzeniem wątroby; jest to mechanizm kompensujący niedobory czynników krzepnięcia odpowiedzialnych za wydłużenie PT. Świadomość

ograniczeń diagnostycznych w opisywanej sytuacji ma duże znaczenie przy podejmowaniu rozsądnych decyzji klinicznych.

Leczenie hemostatyczne u pacjentów z zawaśowaną chorobą wątroby musi być indywidualizowane. Decydujące znaczenie ma obraz kliniczny. Jeśli wyniki badań laboratoryjnych są satysfakcjonujące, ale przebieg kliniczny wskazuje na wyraźną skłonność do krwawień, to należy włączyć leczenie hemostatyczne. Jeżeli natomiast sytuacja jest odwrotna, to można przyjąć postawę *watch and waiting*. Profilaktyczne przetaczanie składników krwi jest uzasadnione wyłącznie w przypadku konieczności przygotowania pacjenta do zabiegu inwazyjnego lub operacji chirurgicznej.

Rekombinowany pozbawiony domeny B wieprzowy czynnik VIII (OBI-1)

Bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu nabytej hemofilii A. Wyniki wstępne (streszczenie 2224)

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję FVIII i prowadzące do zmniejszenia aktywności FVIII w osoczu chorego. W większości przypadków nabyta hemofilia A objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną, która w ciągu kilku tygodni może prowadzić do zgonu nawet 22% pacjentów. Strategia postępowania z chorym na nabytą hemofilię obejmuje dwa główne cele: doraźny, którym jest leczenie i profilaktyka krwawień, oraz długofalowy, polegający na eliminacji inhibitora. Najlepszym sposobem leczenia krwawień w przebiegu AHA jest stosowanie koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*). Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od FVIII. Największą wadą obu leków jest brak możliwości laboratoryjnej kontroli ich skuteczności. Pozbawionym domeny B rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII wykazującym małą reaktywność krzyżową z przeciwciałami przeciwko ludzkiemu FVIII jest OBI-1. Przewaga OBI-1 nad rFVIIa i aPCC polega na tym, że jego skuteczność może być monitorowana dzięki oznaczeniu aktywności czynnika VIII (FVIII:C, *factor VIII coagulation activity*) w osoczu pacjenta.

W badaniu klinicznym 2/3 fazy oceniono skuteczność OBI-1 w leczeniu ciężkich krwawień u 15 pacjentów z AHA powyżej 18. roku życia; OBI-1 podawano w dawce 200 j./kg mc. co 2–3 go-

dziny. Dodatkowe iniekcje w maksymalnej dawce poniżej 400 j./kg wstrzykiwano co 2–3 godziny w celu osiągnięcia zaplanowanej docelowej aktywności FVIII w osoczu. Punktem końcowym było zatrzymanie krwawienia w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. We wszystkich przypadkach osiągnięto zamierzony punkt końcowy. Wystąpiło sześć poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym 4 zgony po zakończeniu stosowania OBI-1. Zdarzenia niepożądane nie wiązały się z badanym lekiem. U 2 pacjentów wykryto przeciwciała przeciwko OBI-1, które jednak nie utrudniły leczenia krwawień. Wyniki badania wskazują, że OBI-1 skutecznie hamuje ciężkie krwawienia u pacjentów z AHA.

Terapia genowa w hemofilii: czy już osiągalna? (Sesja edukacyjna *Everyday bleeding disorders*. ASH Edu. Program 2012: 375–381)

Nowa strategia ominięcia obecności przeciwciał przeciwko AAV u pacjentów z hemofilią poddawanych terapii genowej (streszczenie 2050)

W grudniu 2011 roku ukazały się wyniki najważniejszej, jak dotąd, próby klinicznej, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii genowej w hemofilii B [N. Engl. J. Med. 2011; 365: 2357–2365]. Autorzy zastosowali nowy wektor na bazie adenopodobnego wirusa (AAV, *adenovirus-associated virus*) typu 8 (AAV8) u 6 pacjentów z ciężką hemofilią B. W testach przedklinicznych badacze dowiedli, że wysoki poziom transdukcji można osiągnąć po wstrzyknięciu nowego wektora niosącego gen ludzkiego czynnika IX (AAV8-FIX) do żyły obwodowej i że nie jest konieczne podawanie AAV8-FIX do tętnicy wątrobowej (co było niezbędne w pierwszej próbie klinicznej prowadzonej przed laty i zakończonej niepowodzeniem; wówczas zastosowano inny wektor — AAV2). Pacjenci otrzymali trzy różne dawki AAV8-FIX. Z badania wykluczono osoby z obecnymi przeciwciałami przeciwko AAV8.

Wszyscy pacjenci bardzo dobrze znieśli infuzję wektora. Nie stwierdzono działań niepożądanych. U 4 pierwszych pacjentów (dwie pierwsze kohorty) zaobserwowano zwiększenie aktywności koagulacyjnej czynnika IX (FIX:C) do 1–3 jm./dl. Pacjenci z ostatniej kohorty zanotowali wzrost FIX:C do, odpowiednio, 8 i 6 jm./dl. Jednakże u 1 chorego wystąpił istotny wzrost stężenia aminotransferaz (> 200 jm./l), który wymógł zastosowanie kortykosteroidów (60 mg prednizolonu). Kortykosteroidy pozwoliły unormować stężenie aminotransferaz, ale wartość FIX:C zmniejszyła się do 2 jm./dl. U kolejnego pacjenta także zaobserwowano wzrost stężenia aminotransferaz, ale znacznie mniejszy

niż u poprzedniego chorego. Bardzo szybko włączone kortkosteroidy pozwoliły znormalizować aminotransferazy, a FIX:C ustabilizował się na poziomie 6 jm./dl. Testy laboratoryjne (IFN gamma ELISPOT) przeprowadzone u obu pacjentów wykazały, że przyczyną wzrostu stężenia aminotransferaz i obniżenia FIX:C była odpowiedź immunologiczna ustroju przeciwko białkom kapsydowym wektora wirusowego. Odpowiedź ta zależy od klonu komórek T CD8+ swoistych dla kapsydu AAV. Po transdukcji hepatocytu peptydy kapsydu są eksponowane na powierzchni komórki przez MHC klasy I, dzięki czemu są rozpoznawane przez komórki T CD8+ swoiste dla kapsydu, co wyzwala mechanizm eliminacji transdukowanego hepatocytu. Ponadto wektor jest także wychwytywany przez komórki prezentujące antygen, które z kolei prezentują go w kompleksie z MHC klasy II, prowadząc do aktywacji komórek pomocniczych CD4+ i produkcji cytokin.

Niepodważalnym osiągnięciem Nathwaniego i wsp. jest wykazanie, że kilkutygodniowe podawanie prednizolonu w dawce 60 mg jest w stanie wygasić tę odpowiedź immunologiczną ustroju i przywrócić ekspresję transdukowanego genu. Dalsze wysiłki badaczy będą zmierzały do potwierdzenia obserwacji Nathwaniego i wsp. oraz rozszerzenia wskazań do terapii genowej hemofilii B o pacjentów zakażonych HIV i HCV oraz tych, u których wykryto przeciwciała przeciwko AAV. W tym ostatnim przypadku rozwiązaniem może być zastosowanie pustych kapsydów AAV2, które chronią kapsydy AAV8 zawierające gen kodujący FIX, poprzez związanie obecnych w krwiobiegu pacjenta przeciwciał przeciwko AAV. Kolejnym krokiem w rozwoju badań nad terapią genową powinno być zapoczątkowanie prób klinicznych u pacjentów z hemofilią A.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH'2012

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Wybranie najważniejszych doniesień spośród zaakceptowanych przez Komitet Naukowy 54. Konferencji ASH jest zadaniem trudnym i bardzo subiektywnym. Biorąc jednak pod uwagę aspekty teoretyczny i kliniczny, na szczególne wyróżnienie zasługują wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem brentuksymabu vedotin w leczeniu chorych na HL i chłoniaki T-komórkowe oraz potencjalnym wykorzystaniem inhibitorów szlaku BCR, zwłaszcza BTK, w leczeniu chorych na NHL i CLL.

Brentuksymab vedotin to przeciwciało monoklonalne przyłączone do monometylo-aurystatyny

E — cząsteczki cytotoksycznej — powodujące śmierć komórek CD30+. W badaniach rejestracyjnych u chorych z HL 75% pacjentów (76 ze 102 osób) z nawrotem choroby po auto-HSCT uzyskało w wyniku zastosowania brentuksymabu PR lub CR (33%). Dane uzyskane od innych 40 chorych na HL ze stwierdzoną opornością na co najmniej dwie linie leczenia, u których nie można było przeprowadzić auto-HSCT, wykazały odpowiedź na leczenie u 55% leczonych chorych, w tym CR uzyskano u 23% (9 z 40 osób). Wśród 58 chorych z układową postacią chłoniaka anaplastycznego (sALCL, *systemic anaplastic large cell lymphoma*) 86% (50 z 58 osób) uzyskało PR lub CR (59%). W badaniach tych podkreślano addycyjną toksyczność brentuksymabu w skojarzeniu z bleomycyną w zakresie powikłań płucnych. Wyniki nowych badań klinicznych przedstawione na Konferencji ASH w 2012 roku w zasadzie potwierdzają te obserwacje. Jest to o tyle ważne, że preparat *Adcetris*[®] został zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) warunkowo. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, w szczególności dotyczące długotrwałych efektów jego działania, takie jak czas odpowiedzi i przeżycia, które są potrzebne do potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku.

Chen i wsp. przedstawili aktualizację wyników badania rejestracyjnego z zastosowaniem brentuksymabu u chorych na HL po 2,5-letniej obserwacji. U 102 chorych w nawrocie po auto-HSCT zastosowano średnio 9 cykli brentuksymabu; odsetek przeżyć po 24 miesiącach wynosił 65%. U chorych z CR (33%) nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, a u pacjentów w PR wynosiła ona 31,6 miesiąca. Nie wykazano różnic w zakresie OS u chorych z wczesną i późną wznową po auto-HSCT (streszczenie 3689). W metaanalizie, w której porównywano OS między wyżej wymienioną populacją 102 chorych i 756 chorymi z HL z sześciu innych badań klinicznych, wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych brentuksymabem był istotnie dłuższy niż w historycznej grupie kontrolnej (91,49 v. 27,99 miesiąca) (streszczenie 3701). Skojarzenie brentuksymabu z chemioterapią pierwszej linii według schematu ABVD okazało się zbyt toksyczne, głównie z powodu powikłań płucnych, co potwierdza kumulacyjną toksyczność brentuksymabu i bleomycyny. Planowane jest badanie III fazy porównujące ABVD z AVD w skojarzeniu z brentuksymabem (streszczenie 798). Na Konferencji ASH w 2012 roku przedstawiono także wyniki leczenia brentuksymabem u 26 chorych

na chłoniaki z komórek T CD30+ w skojarzeniu z chemioterapią CHOP-like. W tej źle rokującej grupie chorych uzyskany ORR wyniósł 100% (streszczenie 60).

Na Konferencji ASH w 2012 roku pojawiło się kilka doniesień oceniających skuteczność ibrutynibu — inhibitora BTK hamującego toniczną stymulację szlaku sygnałowego BCR. U intensywnie leczonych wcześniej chorych na MCL ibrutynib pozwolił na uzyskanie 46% PR i 22% CR, w tym zaobserwowano pogłębianie się odpowiedzi w trakcie terapii (streszczenie 904). Skuteczność ibrutynibu badano także u 70 chorych z nawrotowym i opornym DLBCL. Stwierdzono 40% ORR (CR 8% i PR 32%) u chorych z podtypem ABC i tylko 5,3% (CR 0% i PR 5,3%) u chorych z podtypem GCB (streszczenie 686). To badanie jest kolejnym utrzymującym w mocy prognostyczne znaczenie typowania molekularnego w DLBCL oraz potwierdzającym istnienie różnych mechanizmów patogenetycznych w tej grupie nowotworów. Kolejnym, ważnym doniesieniem były wyniki badania z zastosowaniem ibrutynibu u chorych na CLL. Odsetki ORR były wysokie u chorych nieleczonych; szacowany 26-miesięczny PFS i OS osiągnęło 96% chorych powyżej 65. roku życia. W grupie pacjentów z nawrotem lub opornością odsetki PFS i OS wynosiły odpowiednio 75% i 83% (streszczenie 189). W kolejnym badaniu u 40 chorych na CLL wysokiego ryzyka, w tym z del[17p] lub mutacjami *TP53* i progresją choroby po FCR, stosowano ibrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem. Odsetek ORR wyniósł 83%, a przy 4-miesięcznej medianie obserwacji 37 z 40 chorych kontynuowało leczenie bez progresji choroby (streszczenie 187). Przemijający wzrost limfocytozy charakterystyczny dla BTK — wynikający z redystrybucji limfocytów do krwi obwodowej przy jednoczesnym zmniejszaniu się wymiarów węzłów chłonnych i śle-

dziony — występował wcześniej i trwał krócej niż w przypadku monoterapii ibrutynibem (streszczenia 187, 189). Zjawisko to ma charakter przemijający i zwykle ustępuje po kilku miesiącach leczenia. Występuje częściej i ustępuje szybciej u chorych na CLL z niezmutowanym regionem zmiennym genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin w porównaniu z chorymi ze zmutowanym genem IGHV (streszczenie 189).

Przedstawione wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem brentuksymabu vedotin oraz ibrutynibu na Konferencji ASH w 2012 roku potwierdzają wcześniejsze oczekiwania, zgodnie z którymi w dalszej perspektywie poprawy rokowania u chorych na nowotwory układu chłonnego należy oczekiwać w realizacji strategii opartych na lepszym poznaniu mechanizmów patogenetycznych choroby. Ich racjonalne wykorzystanie, zwłaszcza we właściwej sekwencji z uznanymi już metodami terapii przeciwnowotworowej, niewątpliwie przyczyni się do poprawy skuteczności działań terapeutycznych.

Podsumowanie

W grudniu tego roku czeka nas kolejna 55. Konferencja ASH w Nowym Orleanie, a po niej VIII Ogólnopolska Konferencja po ASH w dniach 7–9 marca 2014 roku w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku możliwa liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń. Przy tej sposobności pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację tegorocznej konferencji po ASH, a firmom farmaceutycznym *Amgen, Celgene, Sandoz, CSL Behring, Janssen, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Takeda* — za pomoc finansową w jej przeprowadzeniu.