

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

The highlights of the 8th Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

W dniach 7–9 marca 2014 roku w Zakopanem odbyła się VIII Ogólnopolska Konferencja po ASH stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 55. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2013 roku w Nowym Orleanie. Coroczne konferencje po ASH odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Tegoroczna edycja obejmowała 5 sesji tematycznych, w tym: choroby układu chłonnego; leczenie przeciwnowotworowe u osób w podeszłym wieku, zarządzanie powikłaniami chemioterapii, transplantologia, hematologia nienowotworowa; leczenie celowane w onkohematologii; zaburzenia hemostazy i transfuzjologia; nowotwory układu krwiotwórczego oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 55. Konferencji ASH.

Choroby układu chłonnego

Szczyk plazmocytowy

dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak

W czasie 55. Konferencji ASH przedstawiono łącznie 830 doniesień ustnych i plakatowych dotyczących biologii i terapii szczyka plazmocyтового (PCM, *plasma cell myeloma*) oraz pokrewnych nowotworów plazmocytowych. Ponad połowa prezentacji ustnych była poświęcona wczesnym i odległym wynikom leczenia według różnych schematów terapii skojarzonej opartych na nowych, ale już

zarejestrowanych lekach, szczególnie bortezomibie, lenalidomidzie, karfilzomibie i pomalidomidzie. Wiodącym tematem konferencji były zatem próby optymalizacji stosowanego obecnie leczenia, a więc między innymi wyboru najlepszych leków w terapii skojarzonej, miejsca i dawek poszczególnych leków w różnych fazach leczenia (terapia indukująca, konsolidująca i podtrzymująca), czasu leczenia oraz ewentualnego dostosowania terapii do grupy ryzyka. Przedstawiono również wiele danych na temat nowych leków pozostających w początkowych fazach badań klinicznych. Szczególnie obiecujące są skojarzenia tych leków z podstawowymi „platformami” terapii PCM, jakim stały się kombinacje lenalidomidu z deksametazonem (Ld) lub bortezomibu z deksametazonem (Vd). Ponadto zaprezentowano liczne dane dotyczące biologii PCM, w tym nowe cele dla terapii, heterogenności i ewolucji klonalnej oraz czynniki progresji bezobjawowych stadiów prekursorowych PCM, szczególnie tłącego się PCM (SMM, *smouldering myeloma*).

Najbardziej interesującym doniesieniem dotyczącym biologii PCM była praca ukazująca dalsze szczegóły mechanizmu działania leków immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*). W poprzednich latach udowodniono, że wszystkie IMiD (talidomid, lenalidomid i pomalidomid) wiążą białko cereblon (CRBN) stanowiące składnik kompleksu E3 ligazy ubikwityny. Przypuszczano więc, że IMiD działają poprzez zaburzenie ubikwitynacji określonych substratów, jednak nie były one znane. Obecnie w przełomowej pracy Kronke i wsp. wykazali, że wiązanie lenalidomidu do CRBN zwiększa

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

powinowactwo kompleksu E3 ligazy ubikwityny do dwóch czynników transkrypcyjnych IKZF1 (*Ikaros*) i IKZF3 (*Aiolos*). W efekcie następują zwiększona ubikwytynacja i po niej wybiórcza degradacja tych białek; IKZF1 i IKZF3 są bardzo istotnymi czynnikami transkrypcyjnymi dla końcowego różnicowania limfocyta B, a więc znaczne obniżenie ich aktywności prawdopodobnie odpowiada za cytotoksyczny efekt IMiD w stosunku do nowotworowych plazmacytów. Ponadto z wcześniejszych badań wiadomo, że IKZF3 jest represorem ekspresji interleukiny 2 (IL-2). Autorzy doniesienia rozwiązali więc również zagadkę immunomodulacyjnego działania IMiD polegającego na stymulacji uwolnienia IL-2 przez limfocyty T. Chociaż w pracy tej nie wyjaśniono wszystkich niejasności związanych z wielokierunkowymi efektami działania IMiD, to jest ona bardzo ważnym krokiem na drodze do opracowania bardziej celowanej terapii.

Odnosnie do biologii PCM warto również zwrócić uwagę na charakterystykę znaczenia pozaszpikowych guzów typu *plazmocytoza* (EMP, *extramedullary plasmacytoma*) w dobie nowych terapii. W analizie retrospektywnej hiszpańskiego badania PETHEMA/GEM05, w której porównywano trzy nowoczesne schematy indukujące przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), w tym VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) v. TD (talidomid, deksametazon) v. VBMCP/VBAD (naprzemienne cykle winkrystyna, karmustyna, melfalan, cyklofosfamid i prednizon oraz winkrystyna, karmustyna, doksorubicyna i deksametazon)/bortezomib, stwierdzono występowanie EMP u 66 (17%) pacjentów (streszczenie 653). Co istotne, chorzy z EMP stanowili źle rokującą grupę mimo podobnego odsetka negatywnych zmian cytogenetycznych, jak u pozostałych pacjentów. Inne wyniki dotyczące częstości EMP uzyskali autorzy z Kliniki Mayo. W retrospektywnej analizie 1051 pacjentów leczonych w latach 2001–2010 stwierdzono tylko 2,5% chorych z EMP w okresie rozpoznania (streszczenie 3141). Jednak również w tej pracy obecność EMP powodowała znaczne pogorszenie rokowania. Występowanie EMP jest obecnie jednym z kryteriów PCM bardzo wysokiego ryzyka (*ultra high risk*), a w związku z coraz częstszym stosowaniem nowoczesnych technik obrazowania przy rozpoznaniu wykrywalność takich zmian się zwiększa.

W zakresie terapii nowo rozpoznanego PCM największy postęp dotyczył leczenia chorych starszych, niekwalifikujących się do terapii dużymi

dawkami melfalanu wspomaganej auto-HSCT. Najważniejszym doniesieniem w tym zakresie, a według wielu ekspertów — również najważniejszym doniesieniem dotyczącym PCM na 55. Konferencji ASH, była prezentacja wyników randomizowanego badania III fazy FIRST (MM-020/IFM 07 01). W tym największym (n = 1623) i zarazem mającym klarowną konstrukcję badaniu porównano trzy schematy terapii: Ld stosowany do progresji choroby, Ld podawany przez 72 tygodnie (18 cykli) oraz standardowy schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowany przez 72 tygodnie (12 cykli). Przedstawione przez dr. Thierry'ego Facona z francuskiej grupy IFM (*Intergroupe Français du Myélome*) wyniki wskazują na przewagę leczenia Ld kontynuowanego do progresji, w tym uzyskano obniżenie ryzyka progresji o 28% (p = 0,00006) i istotne wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) (p = 0,016). Ponadto schemat Ld stosowany do progresji był dobrze tolerowany i nie powodował zwiększonej częstości wtórnych nowotworów (Ld — 0,4% v. MPT — 2,2%). Badanie to wyznacza nowy standard leczenia osób w tej grupie wiekowej, prawdopodobnie porównywalny pod względem aktywności z najlepszym dotychczas leczeniem według schematu VMP (*velcade*, melfalan, prednizon) (brakuje jednak bezpośredniego porównania). Badanie to będzie zapewne stanowiło podstawę do rejestracji lenalidomidu w terapii I linii. Dalszym uzasadnieniem stosowania dwulekowego schematu Ld są wstępne wyniki randomizowanego badania włoskiej grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Per Le Malattie Ematologiche Dell'adulto*) (streszczenie 536), w którym porównywano ten schemat do dwóch schematów trójlekowych zawierających lenalidomid i lek alkilujący. W tym badaniu nie wykazano przewagi schematów trójlekowych pod kątem odsetka odpowiedzi, przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) lub OS, natomiast ich stosowanie wiązało się z większą liczbą powikłań.

Bardzo istotne wydają się również wyniki mniejszego (n = 152) badania grupy GIMEMA dotyczące porównania dwulekowego schematu Vd ze schematami trójlekowymi zawierającymi bortezomib i lek alkilujący (MPV [melfalan, prednizon, bortezomib] i CPR [cyklofosfamid, prednizon, lenalidomid]) (streszczenie 540). Wykazano porównywalną aktywność i mniejszą toksyczność dwulekowego schematu Vd. Badania ukazujące dobrą skuteczność i tolerancję Ld i Vd poddają w wątpliwość konieczność użycia leku alkilującego w I linii leczenia u osób niekwalifikujących się do auto-HSCT. Szczególnie u pacjentów w podeszłym

wieku i/lub z obciążającymi chorobami towarzyszącymi zastosowanie zbyt intensywnego schematu może prowadzić do powikłań i konieczności zmniejszenia dawek leków (w tym bortezomibu), co jest powodem obniżonej skuteczności leczenia. Może to potwierdzać kolejna odległa analiza badania VISTA (VMP *v.* MP [melfalan, prednizon]) wykazująca, że u chorych, którzy otrzymali kumulatywną dawkę bortezomibu poniżej 39 mg/m², rokowanie jest gorsze, co wyraża się skróceniem OS o ponad 10 miesięcy ($p = 0,035$) (streszczenie 1968).

W zakresie leczenia I linii pacjentów z grupy kandydatów do auto-HSCT bardzo interesujące wydają się doniesienia na temat wysokiej aktywności i dobrej tolerancji schematów indukujących opartych na inhibitorach proteasomu drugiej generacji, szczególnie karfilzomibie i iksazomibie. Najbardziej zaawansowane są próby kliniczne z zastosowaniem karfilzomibu, wśród których dwa badania II fazy, w których stosowano skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem (streszczenie 538) i cyklofosfamidem i deksametazonem (streszczenie 685) wskazują na możliwość uzyskania całkowitych odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) u prawie 100% chorych i co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi (VGPR, *very good partial response*) u ponad 80% chorych. Równie obiecujące są wyniki badania II fazy, w którym skojarzono doustny inhibitor proteasomu drugiej generacji iksazomib (MLN9708) z lenalidomidem i deksametazonem.

Najgorętszym i wywołującym największe różnice zdań tematem pozostaje terapia podtrzymująca po auto-HSCT z wykorzystaniem lenalidomidu. Przedstawione na 55. Konferencji ASH odległe wyniki dwóch największych badań z podtrzymywaniem lenalidomidem po auto-HSCT wskazują zgodnie korzystny wpływ na PFS, ale nadal są rozbieżne pod kątem wpływu na OS. Natomiast metaanaliza wszystkich czterech przeprowadzonych dotychczas badań z podtrzymywaniem lenalidomidem (streszczenie 407) wskazuje na istotne wydłużenie PFS i trend w kierunku przedłużenia OS, ale również na wyższe ryzyko wtórnych nowotworów i innych powikłań, między innymi neutropenii. Z tych względów debata dotycząca celowości oraz sposobu stosowania leczenia podtrzymującego lenalidomidem po auto-HSCT pozostaje obecnie nierozstrzygnięta.

Wiele interesujących doniesień dotyczyło także leczenia nawrotowego/opornego PCM. Podczas konferencji przedstawiono wiele wyników badań przedklinicznych i klinicznych wczesnych faz nad wieloma lekami nowych generacji, z których część wykazuje znaczną aktywność u pacjentów

opornych na bortezomib i lenalidomid. Najciekawsze wydają się doniesienia dotyczące przeciwciał monoklonalnych, w tym szczególnie skierowanych przeciwko antygenowi CD38. Oprócz znanego już wcześniej daratumumabu przedstawiono pierwsze wyniki nowej cząsteczki SAR 650984 (streszczenie 284). W przeciwieństwie do innych przeciwciał monoklonalnych badanych w PCM, w tym najbardziej zaawansowanego w badaniach klinicznych elotuzumabu, przeciwciała anti-CD38 wykazują istotną aktywność w monoterapii. W badaniu I fazy z wykorzystaniem SAR 650984 stwierdzono 4 częściowe odpowiedzi i 1 stabilizację choroby wśród 27 chorych (streszczenie 284). Najbardziej uzasadnione wydaje się jednak kojarzenie przeciwciał monoklonalnych z lenalidomidem i deksametazonem. W badaniu I/II fazy, w którym oceniano daratumumab w kombinacji z Ld, wykazano 100% ORR i 50% VGPR w grupie pierwszych 6 włączonych pacjentów (streszczenie 1986). Przedstawiono również wstępne badania najnowszych cząsteczek, zarówno stanowiących nowe generacje znanych leków, jak i całkiem nowe klasy leków. Wśród nich z największym zainteresowaniem spotkały się prezentacje dotyczące ARRY-520 (streszczenia 285 i 1982) — leku z grupy inhibitorów wrzeciona kariokinetycznego oraz wybiórczego inhibitora deacetylazy histonów 6 — ACY-1215 (streszczenia 759 i 3190). Leki te powodują odpowiedzi u pewnego odsetka chorych opornych na wszystkie zarejestrowane terapie.

Innym bardzo dyskutowanym na ostatniej konferencji ASH tematem były próby reklasyfikacji SMM w celu wyłonienia grupy chorych obciążonych wysokim ryzykiem progresji, u których korzystne będzie wczesne włączenie terapii (tzw. wczesny PCM). Po upowszechnieniu w zeszłym roku pozytywnych wyników badania *Quiredex*, sugerującego przedłużenie OS dzięki wczesnemu leczeniu według schematu Ld, projektuje się obecnie wiele podobnych badań. Między innymi zaprezentowano korzystne wstępne wyniki badania II fazy, w którym zastosowano w tym wskazaniu 8 cykli bardzo aktywnej kombinacji karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu z przedłużoną do 2 lat fazą podtrzymywania lenalidomidem (streszczenie 1939). Wśród włączonych dotychczas 12 pacjentów większość uzyskała całkowitą remisję (CR), jednak bardziej interesujące będą odległe wyniki badania.

W związku z coraz powszechniejszym uzyskiwaniem CR — zarówno u kandydatów do auto-HSCT, jak i chorych starszych — coraz istotniejsze staje się monitorowanie choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Na 55. Konferencji ASH

przedstawiono wiele doniesień demonstrujących różne metody oceny MDR za pomocą cytometrii przepływowej, technik molekularnych i czynnościowych badań obrazowych. Wprowadzenie niektórych z tych metod do praktyki klinicznej w najbliższych latach wydaje się bardzo prawdopodobne.

W podsumowaniu doniesień z 55. Konferencji ASH można zauważyć, że obserwujemy ciągłą poprawę wyników leczenia w związku z optymalizacją obowiązujących strategii leczenia oraz rozwojem nowych aktywnych leków, z których kilka jest na etapie bliskim rejestracji. Z tego względu coraz silniejsze stają się nadzieje na możliwość wyleczenia PCM u części chorych. Należy jednak podkreślić, że optymizm dotyczy tylko chorych z grupy standardowego ryzyka (75% pacjentów). Istnieje natomiast powszechna świadomość, że chorzy z grupy bardzo wysokiego ryzyka (*ultra high risk*) odnoszą niewielką korzyść nawet z najbardziej aktywnych nowoczesnych terapii, w tym allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z ograniczonym kondycjonowaniem. Poprawa rokowania w tej grupie pacjentów jest obecnie najistotniejszym wyzwaniem dla badaczy.

Chłoniak Hodgkina

prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Z jednej strony zachowanie intensywności dawki cytostatyków uznaje się za niezbędny warunek skuteczności leczenia chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*). Z drugiej strony trudno określić optymalną dawkę leków, która pozwoliłaby zminimalizować toksyczność przy zachowaniu skuteczności. Von Treskow i wsp. przedstawili retrospektywną analizę wpływu zmniejszenia dawki bleomycyny i winkrystyny na wyniki leczenia zaawansowanych stadiów HL za pomocą protokołu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Oceniono grupę ponad 3000 pacjentów uczestniczących w badaniach HD12 i HD15. Bleomycynę przedwcześnie odstawiono u 10,5%, a winkrystynę — u 21,7% chorych. Redukcja dawek pozostałych leków wchodzących w skład protokołu BEACOPP nie przekraczała 1,5%. Bleomycynę i winkrystynę częściej odstawiano u chorych powyżej 50. roku życia. Nie wykazano negatywnego wpływu zmniejszenia dawki zarówno bleomycyny, jak i winkrystyny na PFS i OS (streszczenie 637). Ponadto grupa niemiecka przedstawiła dwa zmodyfikowane warianty protokołu BEACOPP, tj. bardziej konserwatywny wariant BVECAPP (brentuksymab

vedotin [BV], etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon), w którym BV zastąpił winkrystynę oraz zrezygnowano z bleomycyny, a także eksperymentalny wariant BVECADD (BV, etopozyd, doksorubicyna, dakarbazyna, deksametazon). W tym ostatnim protokole dodatkowo zastąpiono prokarbazynę dakarbazyną w celu ograniczenia toksyczności gonadalnej, zmniejszono dawkę etopozydu, obniżając tym samym ryzyko wtórnej białaczki, zwiększono dawkę doksorubicyny w celu utrzymania skuteczności oraz zastosowano skróconą dawkę deksametazonu zamiast 14-dniowej terapii prednizonem, co pozwalało uniknąć dodatkowej immunosupresji w czasie neutropenii. Oba cykle stosowano co 21 dni, łącznie 6 podań. Dotychczasowe, wstępne wyniki wskazują, że oba warianty są dobrze tolerowane, o podobnej skuteczności do BEACOPP (streszczenie 4344).

Odrębności w przebiegu HL u osób starszych były przedmiotem analizy na podstawie amerykańskiej bazy SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*). W bazie tej oceniono dane 2884 chorych w wieku 65 lat lub więcej. U pacjentów tych częściej niż u osób młodych choroba występuje w stadiach zaawansowanych, w lokalizacjach pozawęzłowych, a wśród podtypów histologicznych dominują LD (*lymphocyte depletion*) oraz MC (*mixed-cellularity*). Co najważniejsze, przeżycie jednoroczne pacjentów starszych było zdecydowanie gorsze, wynosiło 64% w porównaniu z 95,7% u chorych młodszych. Przeżycie to pogarszało się wraz z zaawansowanym wiekiem i wynosiło 73,9% w grupie wiekowej 65–74 lat, 56,3% w grupie 75–84 lat oraz 43,3% u chorych powyżej 85. roku życia. Dane te wskazują na wysoką toksyczność oraz mniejszą skuteczność standardowego leczenia i oznaczają konieczność ustalenia nowych metod terapeutycznych w tej populacji chorych (streszczenie 1742).

Pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią nawet do 30% chorych na HL. Schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) pozostaje standardem leczenia w tej populacji, chociaż terapia ta jest obciążona dużą toksycznością, między innymi włóknieniem płuc będącym następstwem stosowania bleomycyny. W niemieckim badaniu I fazy Boll i wsp. zastąpili bleomycynę lenalidomidem. U 25 chorych zastosowano 4–8 cykli według protokołu AVD-Rev (doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna, lenalidomid) z następową radioterapią (RT). Dawkę lenalidomidu zwiększano od 5 do 25 mg. Względna intensywność dawki wynosiła 91%. Toksyczność

ograniczająca dawkę, głównie hematologiczna, była wysoka (33–50%) i wiązała się ze zwiększaniem dawki lenalidomidu powyżej 20 mg. Odsetek ORR wynosił 79%, a jednoroczny PFS — 69%. Wyniki były jeszcze lepsze u chorych, u których stosowano lenalidomid w dawce 25 mg: ORR — 86%, a jednoroczny PFS — 91% (streszczenie 3054).

Innym sposobem ograniczenia toksyczności chemioterapii w grupie starszych chorych jest zastosowanie BV w monoterapii w leczeniu I linii. Przedstawiono wyniki badania II fazy, w którym jest planowane włączenie 30 chorych. Dotychczas BV podano w standardowej dawce 13 pacjentom, których mediana wieku wynosiła 75 lat. Uzyskano ORR 82% (n = 9), w tym CR — 64% (n = 7). Autorzy zwracają uwagę na dobrą tolerancję leczenia. Działania niepożądane w stopniu 1. i 2. to głównie neutropenia, polineuropatia oraz świąd skóry (streszczenie 4389).

Oprócz optymalizacji leczenia przeciwnowotworowego i poszukiwaniu nowych metod terapii, na 55. Konferencji ASH przedstawiono ważne doniesienia dotyczące właściwego prowadzenia chorych przed wdrożeniem terapii oraz po jej zakończeniu. O ile w przypadku chłoniaków agresywnych istnieje powszechna świadomość o konieczności jak najszybszego rozpoczęcia leczenia, o tyle w przypadku HL wdrożenie terapii może być niekiedy opóźnione. Opóźnienie to może wynikać z powodów administracyjnych, ale także być następstwem uznania tego chłoniaka za nowotwór o niewielkiej aktywności proliferacyjnej, a jednocześnie o wysokim wskaźniku wyleczalności. Wpływ czasu od ustalenia rozpoznania do rozpoczęcia leczenia na wyniki terapii był przedmiotem analizy badaczy kanadyjskich. Ocena danych 879 chorych wykazała, że opóźnienie rozpoczęcia terapii przekraczające 8 tygodni wpływa w istotny sposób na zmniejszenie odsetka 5-letnich przeżyć z 92% do 84%. Powyższe wyniki jednoznacznie wskazują na konieczność jak najszybszego podjęcia terapii po ustaleniu rozpoznania HL (streszczenie 4237).

Negatywne prognostycznie znaczenie izolowanej lokalizacji podprzeponowej HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Von Tresckow i wsp. przedstawili dane z badań HD13 i HD14 dedykowanych chorym we wczesnych stadiach HL. Częstość występowania izolowanych zmian węzłowych poniżej przepony wahała się, zależnie od badania, od 6% do 9,3%. Lokalizację podprzeponową częściej stwierdzano u pacjentów starszych z przewagą płci męskiej. W odniesieniu do skuteczności leczenia negatywny wpływ lokalizacji podprzeponowej obserwowano jedynie w podgrupach chorych podda-

nych mniej intensywnej chemioterapii (grupy eksperymentalne badań HD13 i HD14). Nie stwierdzono natomiast negatywnego wpływu tej lokalizacji u osób leczonych zgodnie z obecnymi standardami grupy niemieckiej, tj. ABVD × 2 z RT 20 Gy u chorych we wczesnych stadiach cechujących się korzystnym ryzykiem oraz BEACOPPesc (BEACOPP w dawkach eskalowanych) × 2 + ABVD × 2 z RT 30 Gy w grupie niekorzystnego ryzyka (streszczenie 4231).

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic Score*), zaproponowany w 1998 roku, wciąż pozostaje ważnym narzędziem do stratyfikacji chorych na zaawansowanego HL. Poprawa wyników leczenia HL sprawiła jednak, że w ostatnich latach kwestionuje się jego predykcyjne znaczenie. Badacze amerykańscy zaprezentowali nowy 3-czynnikowy wskaźnik prognostyczny (PS-3, *3-factor prognostic score*). Na podstawie prospektywnej analizy 854 chorych ustalono, że jedynie trzy czynniki ryzyka z oryginalnego IPS wpływają na PFS i OS: wiek ponad 45 lat, stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 10,5 g/dl oraz IV stadium kliniczne. Zależnie od liczby tych czynników określono cztery grupy ryzyka (brak czynników ryzyka, 1, 2 lub obecność 3 czynników ryzyka); 5-letni PFS wynosił, odpowiednio, 83%, 74%, 68% i 63%, a OS — 95%, 85%, 75% i 52% (streszczenie 4277).

Optymalny sposób monitorowania chorych po uzyskaniu pierwszej CR (CR1) pozostaje przedmiotem kontrowersji. Wielu klinicystów stosuje rutynowo powtarzane badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*). Ostatnio, ze względu na dużą czułość pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/CT w wykrywaniu progresji choroby, także ta metoda bywa stosowana w monitorowaniu remisji. Należy jednak podkreślić, że PET/CT nie jest rekomendowane w tym wskazaniu. Badacze z Izraela i Nowej Zelandii porównali historyczną grupę pacjentów (n = 305) w CR po leczeniu I linii, u których rutynowo wykonywano badania obrazowe co 6 miesięcy przez 2 lata oraz dodatkowe badania w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy choroby z grupą chorych w CR bez zmian resztkowych (n = 63), których monitorowano jedynie za pomocą oceny klinicznej (wywiadu i badania lekarskiego). W tej drugiej grupie pacjentów badania obrazowe wykonywano jedynie w przypadku podejrzenia wznowy; 5-letni OS wynosił 94%, a mediana czasu do nawrotu — 8,6 miesiąca. Odsetek nawrotów wynosił, odpowiednio, w grupie historycznej 9%, a w grupie badanej 13%; 5 letni PFS nie różnił się między badanymi grupami. W grupie historycz-

nej wykonano łącznie 1188 skanów (3,9/chorego), z tego 1084 w czasie rutynowej obserwacji, a 104 z powodu podejrzenia wznowy. Nawrót choroby na podstawie rutynowych badań obrazowych wykryto jedynie u 17 pacjentów, a u 8 — na podstawie objawów klinicznych. W badanej grupie wykonano tylko 38 skanów. Zatem w grupie historycznej wykrycie jednej wznowy wymagało wykonania 47,5 skanu, natomiast w grupie badanej wystarczyło do tego 4,7 skanu. Autorzy konkludują, że u chorych w CR1 bez zmian resztkowych powtarzanie rutynowych badań obrazowych nie przynosi korzyści klinicznych, a jest bardzo kosztowne. W tej grupie pacjentów wystarcza monitorowanie na systematycznych wizytach lekarskich (streszczenie 2995).

Innym negatywnym aspektem nadmiaru badań obrazowych jest wzmożona ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Uważa się, że dawka kumulacyjna przekraczająca 75 mSv wiąże się ze zwiększeniem o 7,3% ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów. Retrospektywna analiza niemal 500 chorych na chłoniaka wykazała, że mediana dawki promieniowania związanego z badaniami diagnostycznymi wynosi 69 mSv, ale jest ona wyższa u chorych poniżej 40. roku życia (89 mSv). Na dane te warto zwrócić uwagę szczególnie w kontekście młodych chorych z potencjalnie wyleczalną chorobą, jaką jest HL (streszczenie 557).

Gopar i wsp. przedstawili 3-letnią aktualizację kluczowego badania II fazy z zastosowaniem BV u chorych z nawrotowym/opornym HL. Mediana czasu wystąpienia nawrotu po auto-HSCT w badanej grupie wynosiła 6,5 miesiąca. Pacjenci otrzymali średnio 9 cykli BV, ORR wynosił 75%, a odsetek CR — 33%. Po trwającej 3 lata obserwacji spośród 102 chorych przy życiu pozostało 51 osób (50%). Mediana OS w całej grupie wynosiła 40,5%, a odsetek 3-letnich przeżyć — 54%. Zależnie od odpowiedzi na leczenie BV nie osiągnięto mediany przeżycia u pacjentów z CR; u chorych z częściową remisją (PR, *partial remission*) wynosiła ona 31,6 miesiąca, w przypadku choroby stabilnej (SD, *stable disease*) — 20,6 miesiąca, a w przypadku postaci progresywnej — jedynie 10,2 miesiąca. Spośród 51 chorych ocenianych po 3 latach obserwacji w CR bez leczenia pozostawało 14 osób (u 5 z nich wykonano konsolidację za pomocą allo-HSCT po leczeniu BV). Obecne wyniki tego badania wskazują, że mimo postępu, jakim jest wprowadzenie BV, rokowanie u chorych z HL w nawrocie po auto-HSCT nadal jest złe. Tym niemniej istnieje pewna grupa pacjentów, która może uzyskać długoletnie przeżycie po zastosowaniu BV (streszczenie 4382).

U chorych z nawrotowym/opornym HL uzyskanie negatywizacji PET/CT przed auto-HSCT należy do czynników korzystnych rokowniczo. Badacze amerykańscy ocenili skuteczność BV u 15 pacjentów głównie z opornym HL, u których terapia ratunkowa oparta na cisplatynie nie doprowadziła do CR potwierdzonej w PET/CT. Podanie BV pozwoliło na uzyskanie negatywizacji PET/CT u niemal połowy chorych — 47% (7/15), u 1 chorego osiągnięto PR. Zatem BV wydaje się skuteczną opcją u osób opornych na terapię ratunkową zawierającą cisplatynę przed auto-HSCT (streszczenie 2106).

Inną strategię prowadzącą do podobnego celu, jakim jest negatywizacja PET/CT przed auto-HSCT, wdrożyli badacze z *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. U chorych z niepowodzeniem po leczeniu I linii zastosowali BV jako terapię ratunkową. W przypadku CR (≤ 2 wg skali *Deauville*) pacjentów poddawano auto-HSCT. Pozostali chorzy byli leczeni według zintensyfikowanego protokołu ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) przed auto-HSCT. Spośród 28 ocenianych chorych, u których wykonano auto-HSCT, w 27 przypadkach uzyskano CR, a w 1 — PR przed transplantacją. W tym u 9 pacjentów do uzyskania CR zastosowano BV w monoterapii, u 17 — BV z następowym ICE, natomiast w 2 przypadkach z wysoką aktywnością PET (4 wg skali *Deauville*) konieczna była dodatkowo RT. Po trwającej 9,5 miesiąca obserwacji po auto-HSCT wznowa wystąpiła u 2 chorych, u których ponownie uzyskano CR i wykonano allo-HSCT. Wczesne zastosowanie BV w leczeniu nawrotu/oporności pozwala ograniczyć intensywność chemioterapii przed auto-HSCT (streszczenie 2099).

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem BV należą polineuropatia oraz cytopenie. Gandhi i wsp. przedstawili 8 przypadków zapalenia trzustki będących następstwem podawania BV w monoterapii. U żadnego z chorych nie stwierdzono obecności czynników ryzyka zapalenia trzustki, takich jak nadużywanie alkoholu czy choroby dróg żółciowych. Dwóch pacjentów zmarło w następstwie tego powikłania. Po ustąpieniu objawów zapalenia u kolejnych 2 kontynuowano leczenie BV, a u 1 wykonano auto-HSCT. W jednym przypadku obserwowano nawrót zapalenia trzustki. Jakkolwiek patomechanizm tego powikłania pozostaje nieznany, to wystąpienie bólów brzucha w trakcie leczenia BV powinno skłaniać klinicystę do oznaczenia aktywności amylazy i lipazy (streszczenie 4380).

Chłoniaki nie-Hodgkina B-komórkowe prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda

Najważniejsze doniesienia dotyczące chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) B-komórkowych prezentowane podczas 55. Konferencji ASH można podzielić na te dotyczące chłoniaków powolnych, w tym chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) i makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) oraz chłoniaków agresywnych, przede wszystkim chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaków z komórek B nieklasyfikowalnych o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) oraz DLBCL i HL, a także tak zwane *double/triple hit lymphoma*.

Podczas konferencji przedstawiono wyniki po trwającej 6 lat obserwacji (licząc od momentu randomizacji) badania PRIMA (streszczenie 509). Włączono do niego 1217 pacjentów z nieleczonym FL i dużą masą guza. W leczeniu indukującym chorzy otrzymywali immunochemioterapię według schematu R-CVP (rytuksymab, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizon) lub R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), a ci, którzy uzyskali CR lub PR, byli następnie poddani randomizacji do leczenia podtrzymującego rytuksymabem (R) w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym (*i.v.*, *intravenous*) co 2 miesiące przez 2 lata lub do obserwacji. Wykazano, że szacowany 6-letni PFS w grupie leczonej R wynosił 59,2%, a u chorych obserwowanych — 42,7% ($p < 0,0001$). Prawdopodobieństwo OS chorych z obu grup pozostawało takie samo, a szacowany 6-letni OS wynosił 87,4% *versus* 88,7%, odpowiednio u chorych leczonych R i obserwowanych. Wykazano, że leczenie podtrzymujące R nie wpływa na skuteczność późniejszego leczenia II linii. Częstość transformacji w DLBCL była podobna w obu grupach. Autorzy konkludują, że wyniki badania PRIMA, być może, zmienią powszechną opinię, że zaawansowany FL to nowotwór o pewnej progresji, gdyż po 6 latach obserwacji prawie 60% chorych nadal żyje bez progresji choroby.

Grupa badaczy hiszpańskich przedstawiła wyniki randomizowanego badania II fazy. W badaniu tym u chorych na FL, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu indukującym według schematu R-CHOP, stosowano leczenie konsolidujące ibritumomabem tiuksetanem w dawce 0,4 mCi/kg *i.v.* lub leczenie podtrzymujące R w dawce standardowej co 2 miesiące przez 2 lata (streszczenie 369). Po trwającej 3 lata obserwacji wykazano, że PFS jest istotnie

dłuższe w grupie leczonej R niż u chorych otrzymujących ibritumomab (86% *v.* 64%; $p = 0,001$). Toksyczność hematologiczną 3. lub 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w szczególności neutropenię i małopłytkowość, obserwowano istotnie częściej w grupie leczonej ibritumomabem.

Kolejne interesujące badanie dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa idelalisibu — doustnego, selektywnego inhibitora kinazy-delta fosfatydyloinozytoli-3 (PI3K δ), u chorych na indolentne NHL opornych na wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem R i leków alkilujących (streszczenie 85). Do badania włączono 125 chorych, którzy otrzymywali idelalisib w dawce 150 mg 2 razy/dobę do czasu stwierdzenia progresji lub toksyczności. Mediana czasu leczenia idelalisibem wynosiła 6,6 miesiąca. Przy medianie obserwacji 9,4 miesiąca mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 12,5 miesiąca, a mediana PFS — 11 miesięcy. Odsetek ORR wynosił 57%, w tym 6% CR, 50% PR i 1% tak zwanych mniejszych odpowiedzi (MR, *minor response*) w przypadku chorych na WM. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,9 miesiąca. Wśród najczęstszych objawów niepożądanych 3. lub 4. stopnia według WHO obserwowano biegunkę, natomiast do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, *serious adverse event*) zaliczono gorączkę, zapalenie płuc i biegunkę. Autorzy, podsumowując wyniki badania, stwierdzili, że idelalisib w monoterapii wydaje się wysoce skutecznym lekiem u chorych z opornością na R i leki alkilujące, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W ostatnich kilku latach wykazano, że u 90% chorych na WM występuje mutacja pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*), który jest zlokalizowany na chromosomie 3p22.2. Mutacja ta prowadzi do zamiany leucyny na prolinę w pozycji 265 (L265P). Mutacja L265P *MYD88* nie obserwuje się u chorych na PCM. Obecność wyżej wymienionej mutacji sprzyja rozwojowi WM poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które jest zaangażowana kinaza Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*). W badaniach *in vitro* dowiedziono, że ibrutinib — doustny inhibitor BTK — indukuje apoptozę komórek WM, które są obciążone mutacją w genie *MYD88*. Dodatkowo u około 1/3 chorych na WM zidentyfikowano mutację *WHIM-like* w genie *CXCR4*. Wykazano, że obecność tej mutacji i ekspresja *CXCR4* (receptor 4 dla chemokiny czynnika pochodzącego z komórek zrębu [*SDF-1*, *stromal cell-derived factor 1*]) zmniejsza wrażliwość komórek WM na ibrutynib.

Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wyniki badania II fazy, w którym stosowano ibrutynib w dawce 420 mg/dobę u 63 chorych z nawrotem lub opornością WM (streszczenie 251). Oceniono nie tylko bezpieczeństwo i skuteczność ibrutynibu, ale również wpływ mutacji L265P *MYD88* i *WHIM-like CXCR4* na wyniki leczenia. Obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie stężenia Hb ($p < 0,00001$), białka monoklonalnego IgM ($p < 0,00001$) oraz zmniejszenia nacieku w PCM ($p = 0,0006$). Ponadto stwierdzono, że ORR wynosił 83%, w tym 9,5% VGPR i 54% PR. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła tylko 4 tygodnie. Wśród objawów niepożądanych najczęściej obserwowano neutropenię i małopłytkowość. Obecność mutacji L265P *MYD88* nie wpływała na częstość uzyskiwanych odpowiedzi. Z kolei chorzy z mutacją *WHIM-like* w genie *CXCR4* rzadziej uzyskiwali VGPR i PR niż chorzy z dzikim allelem, co potwierdza wyniki badań *in vitro*, w których obecność mutacji *WHIM-like* i większa ekspresja *CXCR4* zmniejsza wrażliwość komórek WM na ibrutynib.

W ostatnich latach szybki rozwój wiedzy na temat biologii chłoniaków, roli receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) i szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych doprowadził do leczenia celowanego. Dziś już wiadomo, że chłoniaki DLBCL to heterogenna grupa nowotworów; wyróżnia się wśród nich jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i molekularne. Na podstawie badania profilu ekspresji genów wyodrębniono podtyp GCB pochodzący z komórek B ośrodków rozmnażania (GC, *germinal center*), podtyp z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B cell*) o profilu genów charakterystycznym dla aktywowanych *in vitro* limfocytów B lub komórek plazmatycznych prawdopodobnie wywodzący się z komórek, które przeszły przez GC grudek chłonnych, a których rozwój został zahamowany w trakcie plazmatycznego różnicowania, oraz podtyp 3 stanowiący około 15% DLBCL, nieodpowiadający profilem ekspresji genów wcześniejszym dwóm podtypom. W przypadku zastosowania standardowego leczenia według schematu R-CHOP chorzy z podtypem GCB rokują lepiej i PFS i OS są u nich dłuższe niż u chorych z podtypem ABC. Pojawia się jednak pytanie, czy przy obecnym stanie wiedzy na temat biologii DLBCL immunochemioterapia według chematu R-CHOP nie staje się powoli leczeniem suboptymalnym i czy nie należy w I linii leczenia sięgać po tak zwane leki celowane o nowych mechanizmach działania?

Na konferencji przedstawiono wyniki metaanalizy, w której przeanalizowano 3749 chorych z 8 badań randomizowanych i której celem była odpowiedź na pytanie, czy w odniesieniu do OS występuje przewaga schematów CHOP lub R-CHOP podawanych co 14 dni (CHOP-14, R-CHOP-14) *versus* co 21 dni (CHOP-21, R-CHOP-21) (streszczenie 1798). Wykazano, że ryzyko zgonu było o 26% niższe w grupie leczonej CHOP-14 w porównaniu z chorymi otrzymującymi CHOP-21, natomiast nie obserwowano różnicy istotnej statystycznie, porównując R-CHOP-14 i R-CHOP-21. Autorzy podkreślali również, że częstości zgonów związanych z leczeniem, ciężkich infekcji 3. i 4. stopnia według WHO oraz gorączek neutropenicznych były porównywalne w obu grupach chorych. Podsumowując powyższe wyniki, należy stwierdzić, że w przypadku stosowania immunochemioterapii standardem pozostaje R-CHOP-21.

Mimo stosowania R-CHOP w leczeniu I linii około 40% chorych na DLBCL ma nawrót choroby w ciągu pierwszych 2 lat. Na konferencji ASH przedstawiono bardzo interesujące wyniki badania fazy Ib, w którym ibrutynib stosowano w połączeniu z R-CHOP-21 w leczeniu I linii u chorych na DLBCL (streszczenie 852). Pierwszorzędownym celem badania było określenie dawki leku, a drugorzędownymi ocena bezpieczeństwa, ORR oraz farmakokinetyki i farmakodynamiki ibrutynibu. W pierwszej części badania u 17 chorych na DLBCL, FL i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) określono optymalną dawkę ibrutynibu. Ze względu na fakt, że nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki (MTD, *maximum tolerated dose*), w drugiej części badania u 16 chorych na DLBCL zastosowano ibrutynib w dawce 560 mg/dobę w połączeniu z R-CHOP-21. Nie obserwowano wpływu R-CHOP na farmakokinetykę ibrutynibu ani wpływu ibrutynibu na farmakokinetykę winkrystyny (substrat CYP3A4). Wśród zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) w stopniu 3. i 4. według WHO dominowały neutropenia (67%), małopłytkowość (21%) i niedokrwistość (18%). Jako SAE najczęściej raportowano gorączkę neutropeniczną (12%). Odpowiedź na leczenie oceniono u 22 chorych na DLBCL. Zwraca uwagę fakt, że ORR wynosił 100%, w tym 91% CR i 9% PR. Po przeanalizowaniu podtypów DLBCL według algorytmu Hansa zaobserwowano, że u wszystkich 4 chorych z podtypem *non*-GCB uzyskano CR, natomiast u 14 pacjentów z podtypem GCB w 86% przypadkach obserwowano CR. U pozostałych 4 chorych podtyp histopatologiczny był jeszcze w trakcie oceny, ale wszyscy 4 pacjenci

uzyskali CR. Wykazano więc, że dawka ibrutynibu 560 mg/dobę w połączeniu z R-CHOP-21 jest bezpieczna i skuteczna. Na podstawie tego badania zainicjowano badanie III fazy u nowo zdiagnozowanych chorych na DLBCL.

Lenalidomid jest kolejnym lekiem, który mógłby poprawić wyniki terapii I linii u chorych na DLBCL, wykazuje bowiem aktywność u chorych z nawrotem/opornością choroby oraz synergizm z R w badaniach *in vitro*. Do badania II fazy włączono 49 chorych w wieku 60–80 lat z rozpoznaniem DLBCL lub FL, którzy otrzymywali lenalidomid w dawce 15 mg/dobę w dniach 1.–14. każdego z 6 cykli R-CHOP-21 (streszczenie 850). Wykazano, że ORR wyniósł 92%, w tym obserwowano 86% CR i 6% PR. Przy medianie obserwacji równej 28 miesięcy szacowany 2-letni PFS wyniósł 80%, a 2-letni OS — 92%. Przeanalizowano również wyniki leczenia zależnie od podtypów GCB i *non*-GCB według algorytmu Hansa. Obserwowano podobne odsetki odpowiedzi oraz prawdopodobieństwo PFS i OS u chorych z podtypem GCB i *non*-GCB. Na podkreślenie zasługuje fakt, że nie wykazano także różnic statystycznych w odniesieniu do PFS i czasu wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) w zależności od grup ryzyka (pośrednie–niskie *v.* pośrednie–wysokie i wysokie) według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*). Toksyczność hematologiczna i pozahematologiczna były akceptowalne. Konieczne jest przeprowadzenie badania III fazy, w którym porównywano leczenie lenalidomidem stosowanym łącznie z R-CHOP-21 do terapii według schematu R-CHOP-21.

W klasyfikacji WHO z 2008 roku wyodrębniono nową jednostkę histokliniczną dla chłoniaków z komórek B, nieklasyfikowalnych o cechach pośrednich między DLBCL i BL oraz DLBCL i HL. Chłoniaki te nazywane są również chłoniakami szarej strefy (GZL, *gray zone lymphoma*). Rozpoznanie GZL dokonuje się wtedy, gdy chłoniak wykazuje morfologiczne i immunofenotypowe cechy pośrednie między dwoma jednostkami histopatologicznymi. Do tej pory nie ma opracowanych standardów dotyczących leczenia GZL, głównie z powodu ich rzadkiego występowania i dużej heterogenności. Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wyniki dotychczas największej, retrospektywnej analizy obejmującej chorych z rozpoznaniem GZL o cechach pośrednich między HL i DLBCL leczonych w latach 2001–2012 w 18 amerykańskich ośrodkach akademickich (streszczenie 847). Chłoniak ten charakteryzuje się zwykle zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia oraz lokalizacjami pozawęzłowymi.

Do analizy włączono 96 pacjentów. Jako leczenie I linii chorzy najczęściej otrzymywali R-CHOP, ABVD i R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna). Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 70%, w tym aż 58% chorych osiągnęło CR. U 27% pacjentów obserwowano pierwotną oporność. U chorych, którzy w leczeniu I linii byli poddani immunochemioterapii z zastosowaniem R, obserwowano jedynie tendencję ($p = 0,07$) do uzyskiwania częstszych remisji w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią. Nie obserwowano znaczących różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania poszczególnych schematów indukujących. Przy medianie obserwacji wynoszącej 25 miesięcy szacowany 2-letni PFS wyniósł 41%, a 2-letni OS — 84%. W analizie jednowariantowej PFS było statystycznie krótsze u pacjentów w stadium III/IV lub IV chłoniaka według klasyfikacji *Ann Arbor*, z wartością IPI 3–5, niedokrwistością i ≥ 2 –4 według ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*). Na krótsze OS wpływały stadium III i/lub IV chłoniaka, wartości IPI ≥ 3 i obecność objawów ogólnych choroby. Nie obserwowano różnic w zakresie PFS i OS, porównując chorych z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia i bez ich zajęcia. W analizie wielowariantowej na ryzyko progresji wpływała wysoka aktywność LDH, a na ryzyko zgonu — obecność objawów ogólnych, hipoalbuminemia i stadium IV choroby według klasyfikacji *Ann Arbor*.

Double hit lymphoma (DHL) to agresywne chłoniaki B-komórkowe z obecnością dwóch nieprawidłowych rearanzacji genowych — *MYC* i *BCL2* lub *BCL6*. Należy podkreślić, że DHL to nie jest odrębna jednostka histopatologiczna, tylko charakterystyczny genotyp, który może występować w chłoniakach B-komórkowych, głównie agresywnych, takich jak BL, *BL-like*, GZL, DLBCL, chłoniak/białaczka limfoblastyczna Tdt+, a także wyjątkowo rzadko w FL (w wyniku transformacji w chłoniaka agresywnego). Wyniki leczenia pacjentów z DHL są gorsze niż chorych z histologicznie podobnymi chłoniakami. Na konferencji przedstawiono retrospektywną analizę, w której oceniano rolę auto-HSCT jako leczenia konsolidującego u chorych na DHL (streszczenie 640). Do badania włączono 106 chorych leczonych w latach 2000–2012 w 15 ośrodkach. Jako leczenie indukujące chorzy otrzymywali immunochemioterapię według różnych schematów, takich jak R-CHOP, R-HYPER-CVAD (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), R-EPOCH, R-CODOX-M/IVAC (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, meto-

trekstat/ifosfamid, etopozyd, cytarabina [Ara-C]), R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd). U 77% chorych stwierdzono rearanżacje genu *MYC* i *BCL2*, rzadziej obserwowano aberracje w genach *MYC* i *BCL6* (10%), a w 12% przypadków obserwowano *triple hit lymphoma* (THL), czyli rearanżacje w obrębie genów *MYC*, *BCL2* i *BCL6*. Histopatologicznie rozpoznawano przede wszystkim DLBCL (53%), GZL (42%) i BL-like (5%). Mediana PFS i OS w całej grupie chorych wynosiła odpowiednio 8,8 miesiąca i 12 miesięcy. Chorzy, którzy otrzymywali w leczeniu indukującym immunochemioterapię według schematu R-EPOCH, uzyskali największy odsetek CR (67,8%) — statystycznie większy ($p = 0,01$) niż pacjenci leczeni według schematu R-CHOP (48,8%) i na granicy znaczącości statystycznej w porównaniu z innymi schematami indukującymi ($p = 0,07$). Pierwotną oporność obserwowano u 35% chorych, statystycznie rzadziej u chorych leczonych według schematu R-EPOCH zarówno w porównaniu z R-CHOP ($p = 0,005$), jak i w porównaniu z innymi schematami indukującymi ($p = 0,03$). Rodzaj stosowanego leczenia indukującego nie wpływał na prawdopodobieństwo OS. Chorych, którzy otrzymywali auto-HSCT jako leczenie konsolidujące, cechowały statystycznie dłuższe PFS i OS niż chorych bez auto-HSCT. Nie obserwowano jednak takich statystycznych różnic w odniesieniu do OS u chorych, którzy osiągnęli CR po pierwszym leczeniu indukującym. W analizie wielowariantowej jedynym, niezależnym czynnikiem wpływającym na wyższe ryzyko zgonu była pierwotna oporność choroby.

Kolejne interesujące badanie dotyczyło roli RT jako leczenia uzupełniającego u chorych na DHL (streszczenie 641). Analizą retrospektywną objęto 581 chorych z rozpoznaniem *de novo* DLBCL. Wśród nich było 59 (10,2%) pacjentów z rearanżacją genu *MYC*. U chorych na DLBCL *MYC+* częściej występowały *bulky tumor* i lokalizacje pozawęzłowe niż u chorych na DLBCL *MYC-*. U chorych na DLBCL *MYC+* obserwowano statystycznie krótsze PFS ($p = 0,0005$) i OS ($p = 0,0083$) w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Wśród 59 chorych na DLBCL *MYC+* tych, których po leczeniu indukującym R-CHOP poddano leczeniu uzupełniającemu RT, cechowały istotnie dłuższe PFS i OS niż pacjentów z DLBCL *MYC+*, których nie poddano RT (odpowiednio $p = 0,0043$ i $p = 0,0049$). Spośród chorych na DLBCL *MYC+* wyodrębniono tych z rearanżacją w genach *MYC* i *BCL2*. U pacjentów z DLBCL *MYC+BCL2+* również obserwowano korzyść z dodania uzupełniającej RT zarówno w odniesieniu do PFS ($p = 0,05$), jak i OS ($p = 0,017$) w porów-

naniu z chorymi, u których nie zastosowano RT. W analizie wielowariantowej RT pozostawała niezależnym czynnikiem prognostycznym dla ryzyka progresji ($p = 0,015$) i ryzyka zgonu ($p = 0,018$) u chorych na DLBCL *MYC+*. Podsumowując wyniki tej retrospektywnej analizy, wydaje się, że RT jest skutecznym leczeniem uzupełniającym u chorych na DLBCL *MYC+*, u których bardzo często występują *bulky tumor* i pozawęzłowe lokalizacje choroby.

Chłoniaki nie-Hodgkina T-komórkowe dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha

W 2013 roku 55. Konferencja ASH nie przyniosła przełomowych doniesień dotyczących T-komórkowych NHL, jednak wobec niedostatku zadowalających metod terapeutycznych w odniesieniu do tej grupy nowotworów trwają liczne próby poprawy wyników leczenia. Ze względu na zachęcające wyniki uzyskane po dodaniu etopozydu do CHOP (Schmitz i wsp. *Blood* 2010; 116: 3418–3425) u chorych na chłoniaki T-komórkowe anaplastyczne (ALCL, *anaplastic large-cell lymphoma*) ALK-, ALCL ALK+, chłoniaki z obwodowych komórek T niesklasyfikowane (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), AILT (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) i inne agresywne z komórek T, badacze ze Stanów Zjednoczonych (streszczenie 3044) przedstawili wyniki wieloośrodkowej analizy retrospektywnej. Celem badania II fazy była ocena skuteczności naprzemiennego chemioterapii według schematu CEOP (cykl A: 750 mg/m² cyklofosfamidu *i.v.* 1. dnia, 100 mg/m² etopozydu *i.v.* w dniach 1.–3. [lub 100 mg/m² *i.v.* 1. dnia i 200 mg/m² doustnie w dniach 2.–3.], 2 mg winkrystyny *i.v.* 1. dnia i 100 mg/dobę prednizonu w dniach 1.–5.) naprzemiennie z pralatreksatem (cykl B: 30 mg/m² *i.v.* w dniach 15., 22. i 29. z suplementacją witaminy B₁₂ i kwasu foliowego). Rutynowo stosowano profilaktykę gorączki neutropenicznej po cyklach A i B. Ocena obrazową przeprowadzano po cyklach 2B, 4B i 6B. Chorzy w remisji mogli być kwalifikowani do auto-HSCT po cyklu 4B, a decyzję podejmował lekarz prowadzący. Głównym celem statystycznym było osiągnięcie poprawy odsetka CR z 40% (w grupach historycznych leczonych CHOP) do 63% (CEOP-P) i ewentualnym auto-HSCT. U 6 chorych stwierdzono progresję chłoniaka po I cyklu, a u 4 chorych zakończono leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 70%, a odsetek CR — 45%. Roczny odsetek EFS wyniósł 48% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 28–64%), a OS — 70% (95% CI 47–84%).

Ponadto CR osiągnęło 6 chorych (18%) poddanych auto-HSCT (3 chorych w CR, 2 chorych w PR i 1 ze stabilizacją choroby). Stwierdzono, że z wydłużeniem EFS wiązały się: wiek poniżej 60. roku życia, brak objawów ogólnych, niski IPI (< 2), osiągnięcie CR i przebyte auto-HSCT.

Kolejne interesujące doniesienie (streszczenie 1084) pochodzi z *British Columbia Cancer Agency*, gdzie dokonano analizy retrospektywnych baz danych, wyszukując wszystkich chorych leczonych w I linii co najmniej 1 cyklem GDP (gemcytabina, deksametazon i cisplatyna), najczęściej naprzemiennie z CHOP, z powodu PTCL z wyłączeniem ALCL ALK+, pozawęzłowych chłoniaków z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*)/T, skórnych chłoniaków T-komórkowych i chłoniaka śledzionowo-wątrobowego. Zidentyfikowano 34 chorych (PTCL, NOS n = 19, ALCL ALK- n = 10 AILT n = 3, *enteropathy-type* n = 2) leczonych według schematów GDP/CHOP. Mediana wieku leczonych chorych wyniosła 58 lat; 65% stanowili mężczyźni. Większość chorych należała do grupy wysokiego ryzyka, przy czym stadium zaawansowania III lub IV według *Ann Arbor* dotyczyło 94%, aktywność LDH ponad normę — 62%, a wskaźnik ryzyka IPI ponad 3 — 65% (> 2 u 82% chorych). Mediana liczby zastosowanych cykli GDP wyniosła 3 (zakres 1–8). U 2 chorych leczenie wstępne konsolidowano w I remisji wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT, a u kolejnych 2 zastosowano uzupełniającą RT. W wyniku zastosowanego leczenia ORR wyniósł 82% (z CR u 62% chorych). Stosowanie GDP w I linii leczenia chorych na PTCL wiąże się, w opinii autorów, z wysokim ORR niezależnie od wskaźnika ryzyka według IPI. Po medianie czasu obserwacji wynoszącym 2,8 roku roczne OS oceniono na 78%, a 2-letni OS na 64%. Tolerancja GDP była dość dobra; nie odnotowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Wystąpiły 2 epizody gorączki neutropenicznej, zaś u 26% chorych konieczne było stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Wśród zdarzeń niepożądanych charakterystycznych u leczonych GDP wymieniono niewydolność nerek, ubytek słuchu i wysypkę. Postulowano, że naprzemiennie leczenie za pomocą GDP/CHOP może pozwolić uniknąć mechanizmów oporności na chemioterapię u chorych z grupy wysokiego ryzyka PTCL.

Kolejna retrospektywna analiza baz danych z *British Columbia Cancer Agency* (streszczenie 4345) dotyczy skuteczności chemioterapii we-

dług schematu GDP u chorych leczonych w II linii. Zidentyfikowano 51 osób leczonych w latach 2002–2012 z powodu nawrotu (n = 31, 61%) lub pierwotnej oporności (n = 20, 39%) w przebiegu PTCL NOS, n = 17 (33%), ALCL, n = 16 (31%) (ALK+ n = 4 [8%]; ALK- n = 10 [20%]; ALK nieznany n = 2 [4%]); AILT, n = 13 (25%), NK/T typ nosowy, n = 4 (8%); wątrobowo-śledzionowego, n = 1 (2%) i *subcutaneous panniculitis-like*, n = 2 (4%). Średnio podano po 3 cykle GDP (1–6). U 36 chorych (71%) zaplanowano przeprowadzenie HSCT po uzyskaniu odpowiedzi na GDP; byli to chorzy młodsi (< 60. rż.), w lepszym stanie sprawności (ECOG < 2), bez różnic w IPI. W sumie HSCT przeprowadzono u 26 chorych — odsetek wykonania transplantacji zaplanowanych wyniósł 72% (z czego 15 auto-HSCT i 11 allo-HSCT [w tym 2 niemieloablacyjne]). Chorzy poddawani allo-HSCT (v. auto-HSCT) byli częściej pierwotnie oporni na leczenie (p = 0,045). U 10 chorych nie wykonano wcześniej zaplanowanego HSCT — u 8 z powodu progresji choroby, dla 1 nie znaleziono dawcy, a 1 chory odmówił przeprowadzenia transplantacji. Oceniono, że ORR wyniósł 80%, w tym 47% CR. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 10,4 miesiąca 2-letnie PFS wyniosło 25%, a OS 43%, bez różnic dla poszczególnych podtypów histopatologicznych. U chorych, u których planowano HSCT, ORR wyniósł 83% (CR 58%); 2-letnie PFS 30%, a OS 50%. Chorzy z nawrotem (n = 22) rokowali lepiej niż oporni (n = 14) (2-letnie PFS 42,5% v. 9%; p = 0,0027) w całej grupie. Dwuletnie OS po HSCT wyniosło 53%. U chorych niepoddawanych konsolidacji za pomocą HSCT mediana PFS po GDP wyniosła 4,4 miesiąca, a mediana OS 6,8 miesiąca. W sumie autorzy wnioskuje, że GDP to schemat aktywny i dobrze tolerowany w nawrotach PTCL i zwiększa szansę długotrwałego przeżycia, zwłaszcza u chorych poddawanych HSCT.

U 58 chorych z opornością/nawrotami systemowego ALCL (72% ALK-) Pro i wsp. (streszczenie 1809) stosowali BV w ramach badania II fazy. W trakcie ostatniej konferencji ASH zaprezentowano wyniki leczenia po medianie obserwacji wynoszącej 33,4 miesiąca. Grupę stanowili chorzy z pierwotną opornością (brak CR lub nawrót w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia I linii) — 62% lub z nawrotem po HSCT — 26 chorych. W wyniku zastosowania badanego leku ORR uzyskano u 86% (50 z 58 chorych), w tym CR u 59% (34 z 58 chorych). Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 13,2 miesiąca w całej grupie, a w grupie z CR — 26,3 miesiąca. Mediana PFS wyniosła

14,6 miesiąca, natomiast mediany OS nie osiągnięto.

Konsorcjum badaczy ze Stanów Zjednoczonych (streszczenie 3032) przedstawiło wyniki analizy zgromadzonych przypadków T-komórkowego chłoniaka wątrobowo-śledzionowego. W bazach znaleziono danych 42 chorych, 24 mężczyzn i 18 kobiet, z medianą wieku 35 (17–79) lat; 62% stanowili chorzy rasy kaukaskiej, 19% — Azjaci, a 14% — Afroamerykanie. W chwili rozpoznania splenomegalię obserwowano u 39/42 (93%), hepatomegalię u 23/40 (58%), zajęcie szpiku u 32/39 (82%), a limfadenopatię u 12/40 chorych (30%). Niedokrwistość występowała u 30/37 (81%), leukopenia u 9/41 (22%), małopłytkowość u 33/41 (80%) chorych. Aktywność osoczowa enzymów wątrobowych przekraczała normę u 31/38 (82%) chorych. Wywiad leczenia immunosupresyjnego był dodatni u 13/42 (31%) chorych, w tym u 4 chorych za pomocą inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*). Wszystkich chorych leczono według schematów polichemioterapii, dzięki którym ORR w I linii uzyskano u 63% chorych, w tym CR u 44%. Z całej grupy 42 chorych 23 (55%) poddano auto-HSCT (n = 2) lub allo-HSCT (n = 19), a 2 — auto- i allo-HSCT. Trzydzieści jeden procent chorych pozostawało przy życiu. Wszyscy chorzy żyjący (poza 1) byli poddani allo-HSCT. Choć opisywana grupa chorych była niewielka, to zaprezentowane badanie jest, jak dotąd, największą kohortą analizowaną retrospektywnie z tym rzadkim podtypem chłoniaka. Autorzy oceniają, że mimo polichemioterapii w leczeniu chłoniaka wątrobowo-śledzionowego rokowanie jest niepomyślne. Sugerują także, że HSCT powinno się rozważyć u każdego chorego z uzyskaną odpowiedzią na leczenie I linii i konieczne jest poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych.

Duvic i wsp. przedstawili wyniki leczenia chorych na chłoniaki skórne CD30+ za pomocą BV (streszczenie 367). Do badania II fazy włączono 48 chorych, w tym z *lymphomatoid papulosis* (LyP), pierwotnie skórnym ALCL (ALCL) i CD30+ ziarniniakiem grzybiastym (MF, *mycosis fungoides*). W badaniu oceniono także korelację między ekspresją tkankową CD30, stężeniem CD30 w osoczu a odpowiedzią na leczenie. Do badania kwalifikowano chorych, u których stwierdzono potrzebę leczenia systemowego. Chorzy z CD30+ MF mogli być włączeni do badania już w stadium IB, nawet po pierwszej linii leczenia miejscowego lub systemowego. Podawano typową dawkę BV wynoszącą 1,8 mg/kg mc. co 21 dni. U chorych z PR utrzymano możliwość kontynuacji leczenia do 16 dawek. Me-

diana PFS wyniosła ponad 1,5 roku od pierwszej dawki. Nie było związku między stopniem ekspresji CD30 w zmianach skórnych a odpowiedzią. Natomiast poziom CD30 w osoczu chorych przed rozpoczęciem leczenia różnił się istotnie między grupą uzyskującą CR w porównaniu z pozostałymi (p = 0,036).

Reasumując, w I linii leczenia chorych na T-komórkowe NHL (postaci układowe) w obecnie prowadzonych próbach poprawy uzyskiwanych wyników za pomocą schematu CHOP badacze koncentrują się na dołączeniu etopozydu zamiast antracykliny (CEOP) oraz naprzemienie stosowanego pralatreksatu. Ciekawą koncepcją jest włączanie do leczenia I linii schematu GDP. W II linii leczenia chorych na ALCL dotychczasowe obserwacje potwierdzają skuteczność kliniczną BV, przy czym w odniesieniu do schemat GDP także jest udokumentowana skuteczność w tym wskazaniu, co przy istotnie niższych kosztach leczenia stanowi wartościową alternatywę. Ostatnia konferencja ASH nie przyniosła nowych doniesień w zakresie kwalifikacji chorych na T-komórkowe NHL do HSCT, choć właściwe zaplanowanie konsolidacji leczenia początkowego wydaje się bardzo ważne w tej grupie nowotworów.

Przewlekła białaczka limfocytowa **prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak**

Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wiele doniesień dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), które w najbliższych latach mogą zmienić obowiązujące obecnie standardy postępowania. Na sesji plenarnej dr Valentin Goede z Kolonii w imieniu Niemieckiej Grupy Badawczej CLL (GCLLSG, *German CLL Study Group*) przedstawił wyniki randomizowanego badania (CLL 11), w którym porównywano dwa programy immunochemioterapii z monoterapią chlorambucylem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze współistniejącymi innymi chorobami, niekwalifikujących się do leczenia immunochemioterapią analogami puryn. W badaniu tym skojarzono nowe przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab, GA-101) z chlorambucylem i rytuksymab z chlorambucylem. Wykazano, że immunochemioterapia za pomocą GA-101 umożliwiła uzyskanie większych odsetków ORR i CR oraz większego odsetka pacjentów bez choroby resztkowej (MRD-ujemnych) i dłuższego PFS w porównaniu z zastosowaniem terapii chlorambucylem skojarzonym z rytuksymabem lub samym chlorambucylem. Rytuksymab stosowany łącznie z chlorambucylem był, z kolei, bardziej skuteczny

niż monoterapia chlorambucylem. Jednak schemat GA-101 + chlorambucyl był bardziej toksyczny od dwóch pozostałych metod leczenia, zwłaszcza w zakresie reakcji związanej z infuzją przeciwciała i częstości występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (streszczenie 6).

Hillmen i wsp. przedstawili wyniki międzynarodowego randomizowanego badania COMPLEMENT 1, w którym porównano ludzkie przeciwciała monoklonalne anty-CD20, ofatumumab, stosowane łącznie z chlorambucylem z leczeniem samym chlorambucylem u chorych na CLL w starszym wieku i/lub ze współistniejącymi chorobami, wcześniej nieleczonych. Podobnie jak w badaniu CLL11, chorzy poddani immunochemioterapii uzyskali lepsze wyniki od tych poddanych monoterapii chlorambucylem w zakresie PFS, ORR, CR i odsetka chorych MRD-ujemnych (streszczenie 528).

Eichhorst i wsp. zaprezentowali wyniki wielośrodkowego niemieckiego badania CLL10, w którym u wcześniej nieleczonych chorych porównano immunochemioterapię według schematu RFC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) z immunochemioterapią według schematu BR (bendamustyna i rytuksymab). Odsetek ORR w obu grupach wynosił po 97,8%, a CR — odpowiednio — 47,4% i 38,1% ($p = 0,031$); PFS po 2 latach wynosiło 85% dla RFC i 78,2% dla BR ($p = 0,037$); czas przeżycia w obu grupach nie różnił się istotnie. Ciężkie objawy niepożądane, w tym neutropenia i infekcje, częściej występowały u chorych leczonych według schematu RFC (odpowiednio, 81% i 39%) niż BR (odpowiednio, 39% i 25%) (streszczenie 526).

Kolejnym ważnym badaniem było porównanie leczenia za pomocą RFC u źle rokujących chorych bez objawów w okresie Binet A i bezpośrednio po rozpoznaniu CLL z grupą chorych leczonych dopiero po wystąpieniu progresji. Do badania kwalifikowano chorych, u których stwierdzono przynajmniej dwa z czterech niekorzystnych czynników prognostycznych, w tym czas podwojenia limfocytów mniej niż 12 miesięcy, aktywność kinazy tymidynowej w surowicy ponad 10 j./l, obecność niezmutowanych genów immunoglobulinowych (*IGHV*) i niekorzystną cytogenetykę (trisomia 12, del 17p lub del 11q). Stwierdzono, że wczesne rozpoczęcie leczenia za pomocą RFC wydłuża PFS, ale nie wpływa na czas przeżycia (streszczenie 524).

W sesjach plakatowych przedstawiono kilka prac z udziałem polskich autorów. Zaprezentowano między innymi wyniki randomizowanego badania II fazy, w którym porównano skojarzone leczenie zmodyfikowaną cząsteczką anty-CD37 o nazwie otlertuzumab (TRU-016) w skojarzeniu z benda-

mustyną z terapią samą bendamustyną u wcześniej leczonych chorych na CLL. Wykazano większą skuteczność i podobną tolerancję terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią bendamustyną. Na sesji plakatowej przedstawiono również wstępne wyniki badania *Polish Adult Leukemia Group* (PALG) CLL4, w którym oceniano skuteczność leczenia według schematu RCC (rytuksymab, kładrybina, cyklofosfamid) w I linii. Po uzyskaniu odpowiedzi chorych poddano randomizacji do grupy poddanej terapii podtrzymującej rytuksymabem lub grupy kontrolnej. Odsetek odpowiedzi po zastosowaniu RCC wynosił 74%, w tym 22% CR i 52% PR. Odsetek infekcji 3. lub 4. stopnia w obu grupach nie różnił się istotnie. Kolejna praca dotyczyła roli autoreaktywnych limfocytów T w patogenezie CLL (streszczenia 1640, 2859, 2860).

Wiele doniesień ustnych i plakatów dotyczyło wyników badań klinicznych nad ibrutynibem i idelalisibem. Wyniki badań przedstawione przez Farooqui i wsp. wskazują, że ibrutynib jest równie skuteczny zarówno u chorych z delecją 17p, jak i u chorych bez tej delecji (streszczenie 673). Burger i wsp. przedstawili wyniki badań II fazy dotyczących skojarzonego leczenia ibrutynibem i rytuksymabem. Badanie to wskazuje, że terapia ta jest dobrze tolerowana i może zmniejszać stopień limfocytozy we wstępnej fazie leczenia w porównaniu z leczeniem samym ibrutynibem, a w konsekwencji zwiększać odsetek odpowiedzi (streszczenie 675). Brown i wsp. przedstawili końcowe wyniki badania I fazy skojarzonego leczenia ibrutynibem, rytuksymabem i bendamustyną, wykazując dobrą tolerancję i znaczną skuteczność tego schematu leczenia (streszczenie 525). Furman i wsp. zaprezentowali wstępne wyniki badania I fazy z zastosowaniem idelalisibu w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem u chorych z oporną lub nawrotową CLL. Odpowiedź uzyskano u 33 spośród 40 chorych (83%), a tolerancja takiego postępowania była dobra (streszczenie 4180). Coutre i wsp. przedstawili wyniki badań nad idelalisibem w I i II fazie z uwzględnieniem czynników prognostycznych (del 17p/mutacja *TP53*, mutacja *IgHV* i mutacja *NOTCH1*). Przeprowadzone analizy dowiodły, że idelalisib wykazuje znaczną aktywność terapeutyczną niezależnie od rozpatrywanych czynników rokowniczych (streszczenie 1632). Znaczną aktywność wykazała również kombinacja idelalisibu z bendamustyną i rytuksymabem (streszczenie 4176). Udowodniono także, że skojarzenie rytuksymabu i idelalisibu jest bardziej skuteczne niż monoterapia rytuksymabem w zakresie ORR, PFS i OS (streszczenie LBA-6).

Poza inhibitorami szlaków BCR duże zainteresowanie budzą inhibitory białka bcl-2. Z tej grupy związków obecnie największe znaczenie ma ABT-199 (GDC-0199). Seymour i wsp. przedstawili wyniki badania I fazy tego związku u chorych z oporną i nawrotową CLL (streszczenie 872). Odpowiedź uzyskano u 84% chorych, w tym CR u 20%. Podobne wyniki stwierdzono u chorych z del 17p (ORR 82%) i u chorych opornych na fludarabinę (ORR 78%).

Kilka prezentacji dotyczyło badań skuteczności immunoterapii limfocytami T z genetycznie modyfikowaną ekspresją receptora dla CD19. Uzyskane wyniki są bardzo obiecujące i wskazują na celowość prowadzenia dalszych badań w tym zakresie (streszczenia 873, 874, 4162).

Leczenie przeciwnowotworowe u osób w podeszłym wieku, zarządzanie powikłaniami chemioterapii, transplantologia, hematologia nienowotworowa

Zarządzanie powikłaniami i postępowanie u osób w podeszłym wieku *dr hab. n. med. Anna Czyż*

Leczenie nowotworów hematologicznych u chorych w podeszłym wieku niesie ze sobą wyzwania związane z właściwą oceną ryzyka wystąpienia poważnych powikłań indukowanych chemioterapią, zapobieganiem tym powikłaniom i ich leczeniem. Istotnym problemem w tej grupie wiekowej jest także próba utrzymania właściwej intensywności dawki zaplanowanej wcześniej chemioterapii, a także przeprowadzenia transplantacji komórek krwiotwórczych u wybranych chorych w celu uzyskania zadowalającej skuteczności przeciwnowotworowej prowadzonej terapii i satysfakcjonującego przeżycia odległego.

Wiele doniesień prezentowanych podczas 55. Konferencji ASH dotyczyło opracowania nowych lub udoskonalenia wcześniej stosowanych modeli prognostycznych u chorych w podeszłym wieku leczonych z powodu nowotworów układu chłonnego. U osób powyżej 60. roku życia chorych na DLBCL zmodyfikowano IPI, przesuując punkt odcięcia dla parametru wieku z 60. na 70. rok życia (E-IPI, *elderly* IPI). Wyniki walidacji E-IPI i jego wartość prognostyczną dla OS przedstawiono wcześniej na konferencji w Lugano (Advani i wsp., streszczenie 222). Na 55. Konferencji ASH przedstawiono natomiast wyniki wspólnej analizy grup badawczych *The US Intergroup, German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group*

i *Groupe d'Etude De Lymphoma d'Adultes*, której celem była próba zwiększenia wartości prognostycznej E-IPI poprzez wprowadzenie płci do modelu prognostycznego (streszczenie 624). Do analizy włączono 1079 chorych w wieku powyżej 60 lat, którzy byli leczeni w badaniach RICOVER-60, GELA 98-5 i E4494 według schematu R-CHOP. Po wprowadzeniu do E-IPI płci męskiej jako dodatkowego czynnika ryzyka (S-EIPI, *sex* E-IPI) chorych podzielono ze względu na liczbę niekorzystnych czynników rokowniczych na cztery grupy: grupę niskiego (0–1 czynników), pośrednio niskiego (2 czynniki), pośrednio wysokiego (3 czynniki) i wysokiego ryzyka (4–6 czynników). W analizie wieloczynnikowej wykazano niezależny od E-IPI wpływ płci męskiej na OS. Uwzględnienie płci męskiej spowodowało alokację 35% chorych do grup wyższego ryzyka. W grupach ryzyka według S-EIPI 5-letnie OS wyniosło odpowiednio 87%, 70%, 58% i 40%. Z jednej strony dodanie płci do E-IPI pozwoliło zidentyfikować wśród starszych chorych na DLBCL grupę o bardzo dobrym rokowaniu dotyczącym odległego przeżycia. Z drugiej strony obecność czterech lub większej liczby czynników ryzyka według S-EIPI pozwala wyodrębnić chorych, dla których należy poszukiwać nowych sposobów modyfikacji leczenia, ponieważ standardowa terapia według schematu R-CHOP nie zapewnia zadowalającego przeżycia w tak zdefiniowanej grupie wysokiego ryzyka.

Inny kliniczny model prognostyczny dla starszych chorych na DLBCL leczonych według schematu R-CHOP przedstawili autorzy z ośrodka hematologicznego w Rouen (streszczenie 901). Wykazali oni bowiem, że objawy związane z kacheksją, tj. zanik mięśni szkieletowych i zanik tkanki tłuszczowej wykazywane w badaniu CT oraz hipalbuminemia, pozwalają skonstruować wskaźnik prognostyczny, który umożliwi stratyfikację chorych do trzech grup ryzyka (0 v. 1 v. 2–3 niekorzystne czynniki). W analizie wieloczynnikowej pozostał on niezależnym od wieku, wartości IPI i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) czynnikiem prognostycznym. Objawy związane z kacheksją w bardziej dokładny sposób niż wartość BMI pozwoliły prognozować odległe przeżycie starszych chorych na DLBCL. W badaniu CT wykonanym po leczeniu według schematu R-CHOP stwierdzono ponadto, że parametry antropometryczne związane z masą mięśni szkieletowych poprawiły się u 25% chorych. Autorzy wnioskujeją zatem, że kacheksja w przebiegu DLBCL u starszych chorych jest procesem odwracalnym i jej leczenie powinno stanowić cel terapeutyczny realizowany

równoległe do prowadzonej chemioterapii. Innym interesującym doniesieniem związanym z nowo poznany czynnikiem ryzyka w nowotworach była praca Bittenbringa i wsp. (streszczenie 624), która dotyczyła wpływu obniżonego stężenia witaminy D u starszych chorych na DLBCL na wyniki leczenia według schematu CHOP-14 ± rytuksymab prowadzonego w ramach badania RICOVER-60. Wykazano, że niedobór witaminy D określany na podstawie stężenia 25-OH-witaminy D wiązał się z krótszymi EFS i OS. U chorych z niedoborem witaminy D 3-letnie OS wyniosło 70%, natomiast u chorych z jej prawidłowym stężeniem — 82%, a EFS, odpowiednio, 59% i 79%. Stężenie 25-OH-witaminy D pozostało niezależnym od IPI czynnikiem rokowniczym w analizie wielowariantowej OS ($p = 0,04$) oraz EFS ($p = 0,008$). W ostatnich latach gromadzone są dowody na rolę witaminy D w odpowiedzi immunologicznej, regulacji cyklu komórkowego i apoptozy. Mechanizmy wpływu witaminy D na te procesy nie są do końca poznane. Bittenbring i wsp. wykazali w cytowanym badaniu, że niedobór witaminy D zmniejsza indukowaną przez rytuksymab toksyczność komórkową oraz że suplementacja witaminy D odwraca to niekorzystne zjawisko. Autorzy wnioskują, że suplementacja witaminy D może poprawić wyniki terapii według schematu R-CHOP stosowanego u starszych chorych na DLBCL.

Inne ciekawe doniesienie na temat nowych laboratoryjnych czynników prognostycznych u chorych w podeszłym wieku z DLBCL dotyczy poszukiwania związku między parametrami gospodarki żelazowej a wynikami terapii według schematu R-CHOP prowadzonej w ramach prospektywnego badania klinicznego III fazy LNH 03-6B (streszczenie 102). W badaniu tym chorzy w wieku 60–80 lat byli poddani randomizacji do leczenia darbepoetyną w celu utrzymania stężenia Hb między 13 a 14 g/dl w porównaniu ze standardowym leczeniem niedokrwistości indukowanej chemioterapią z zastosowaniem przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) i czynników stymulujących erytropoezę (ESA, *erythroid-stimulating agents*). U chorych oznaczano stężenia żelaza, transferryny, stopnia wysycenia transferryny i ferrytyny na początku oraz po zakończeniu leczenia. W analizie wielowariantowej wykazano, że zarówno obniżone poniżej normy, jak i podwyższone stężenie ferrytyny wywiera wysoce znamienne, niezależny od innych standardowych czynników prognostycznych, niekorzystny wpływ na PFS i OS starszych chorych leczonych według schematu R-CHOP. W ramach prac tej grupy badawczej planowane jest przeprowadzenie badania III fazy, którego celem

będzie wykazanie skuteczności leczenia dożylnego preparatami karboksymaltozy żelazowej u chorych na DLBCL wymagających przetoczenia kkc z/lub stosowania ESA z powodu niedokrwistości.

Inny kierunek badań dotyczy prób ograniczenia toksyczności stosowanych chemioterapii u starszych chorych poprzez zastosowanie cytostatyków o potencjalnie korzystniejszym profilu działań niepożądanych w porównaniu z cytostatykami zawartymi w standardowych schematach leczniczych. W badaniu ośrodka *M.D. Anderson Cancer Center* oceniono wyniki leczenia według zmodyfikowanego schematu R-CHOP, w którym konwencjonalną winkrystynę zastąpiono liposomalną postacią leku (R-CHMP) u 60 wcześniej nieleczonych chorych na DLBCL. W grupie chorych powyżej 60. roku życia z wartością aaIPI (*age-adjusted IPI*) wynoszącą 2–3 uzyskano 92% CR, mediana PFS wyniosła 118 miesięcy, a 10-letnie OS — 50%. Jedynie u 2 chorych (3%) stwierdzono obwodową neuropatię 3. stopnia, a u żadnego z leczonych chorych nie obserwowano neuropatii 4. stopnia. Nowa liposomalna postać winkrystyny potencjalnie ma służyć zwiększeniu intensywności dawki chemioterapii u chorych na nowotwory wrażliwe na alkaloidy *vinca*, bez nasilenia toksyczności prowadzonego leczenia. Uzyskane wyniki sugerują, że będzie to możliwe. Autorzy donoszą o toczącym się obecnie prospektywnym badaniu służącym porównaniu skuteczności i toksyczności R-CHOP z R-CHMP u starszych chorych na DLBCL.

W kolejnym prospektywnym randomizowanym badaniu, którego celem była próba ograniczenia kardiotoxyczności terapii u chorych na DLBCL, porównano wyniki leczenia za pomocą CHOP ± R z wynikami terapii według schematu, w którym doksorubicynę zastąpiono epirubicyną w dawce 70 mg/m² (CEOP ± R) (streszczenie 623), opierając się na wynikach badań w raku piersi, w których wykazano mniejszy odsetek powikłań kardiologicznych u chorych leczonych epirubicyną. W celu oceny frakcji wyrzutowej lewej komory u chorych wykonywano badanie echokardiograficzne i angiokardiografię radioizotopową (MUGA, *multi-gated acquisition*) wyjściowo i po 4 cyklach leczenia. Punktami końcowymi w badaniu były dysfunkcja mięśnia sercowego, inne działania niepożądane oraz ORR, PFS i OS. Do badania włączono 398 chorych. Nie stwierdzono różnic w zakresie ryzyka wystąpienia wczesnych powikłań kardiologicznych między obu grupami badania ani w grupie chorych w podeszłym wieku (> 65. rż.), ani w grupie młodszych chorych. Podobnie nie wykazano różnic pod względem ORR, PFS i OS

między badanymi grupami. Jedyna znamienna statystycznie różnica dotyczyła mniejszego odsetka chorych w grupie leczonej za pomocą CEOP \pm R, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna (17% v. 24%; $p = 0,023$). Autorzy podkreślają jednak, że porównanie wpływu badanych antracyklin na wystąpienie późnych powikłań kardiologicznych wymaga dłuższego okresu obserwacji.

Interesującym doniesieniem dotyczącym bezpieczeństwa i skuteczności eskalacji terapii celowanej inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) stosowanym w I linii leczenia u starszych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) była subanaliza badania *The German CML-Study IV*, w której porównano toksyczność i odpowiedź na leczenie imatynibem w dawce 400 mg (IM 400) i 800 mg/dobę (IM 800) u chorych w wieku co najmniej 65 lat z wynikami uzyskanymi u młodszych chorych (streszczenie 632). Chorzy w podeszłym wieku tolerowali leczenie, podobnie jak chorzy poniżej 65. roku życia. Jedyne znalezione różnice między obu grupami wiekowymi dotyczyły częstszego występowania u starszych chorych powikłań dermatologicznych 3.–4. stopnia w grupie leczonej IM 400 (5,4% v. 0,4%) oraz infekcji stopnia 3.–4. w grupie leczonej IM 800 (8,3% v. 2,5%). Dodatkowo wykazano, że w grupie leczonej IM 400 starsi chorzy później uzyskiwali głęboką odpowiedź molekularną MR⁴ (*molecular response*) (54,4 v. 33,3 miesiąca; $p = 0,012$). Różnicy tej nie obserwowano w grupie leczonej IM 800.

Wśród doniesień dotyczących leczenia starszych chorych na nowotwory hematologiczne można również znaleźć liczne analizy poświęcone kryteriom kwalifikacji, bezpieczeństwu i wynikom HSCT przeprowadzanych w starszych grupach wiekowych. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym z *Dana-Farber/Harvard Cancer Center* poszukiwano czynników determinujących przeprowadzenie HSCT w zespołach mielodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*) pośredniego i wysokiego ryzyka u chorych w wieku co najmniej 60 lat (streszczenie 901). Stwierdzono, że prawdopodobieństwo przeprowadzenia HSCT w ciągu 9 miesięcy wyniosło 31% u 87 chorych włączonych do badania. Wykazano, że chorzy z wysokim IPSS (*International Prognostic System Score*), niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi oraz w wieku poniżej 70 lat częściej byli poddawani transplantacji. Nie stwierdzono natomiast, aby stan wydolności według ECOG oraz wartość wskaźnika jakości życia według EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) wpływały na

decyzję o wykonaniu HSCT. W kolejnym doniesieniu tego zespołu (streszczenie 731) wykazano, że wiek chorych na MDS nie determinuje wyników allo-HSCT przeprowadzonej po przygotowaniu o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*). W przeprowadzonej analizie wyników RIC allo-HSCT u 67 chorych w wieku powyżej 60 lat nie stwierdzono różnic w zakresie PFS i OS między młodszą (60–65 lat) i starszą (≥ 66 lat) grupą wiekową. Podobnie nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania ciężkiej postaci ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) i skumulowanego występowania przewlekłej GvHD między tak zdefiniowanymi grupami wiekowymi. Autorzy w podsumowaniu uzyskanych wyników podkreślają, że wiek nie powinien być obecnie czynnikiem ograniczającym wykonanie RIC allo-HSCT u starszych chorych na MDS, natomiast powinny być kontynuowane badania, których celem jest ograniczenie nawrotów choroby u starszych chorych z grupy wysokiego ryzyka według IPSS.

Kasamon i wsp. (streszczenie 731) przedstawili bardzo interesujące i zachęcające wyniki HSCT od dawców rodzinnych zgodnych pod względem haplotypu po przygotowaniu niemieloablacyjnym bez deplecji limfocytów T *ex vivo* u chorych w podeszłym wieku z zaawansowanymi nowotworami hematologicznymi. Najważniejszą modyfikacją tak przeprowadzonej transplantacji od dawców rodzinnych częściowo niezgodnych w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) jest podanie w ramach profilaktyki GvHD dużych dawek cyklofosfamidu w 3.–4. dobie po transplantacji. Mediana wieku w grupie 273 chorych włączonych do badania wyniosła 61 lat, a u 51% z nich stwierdzono wysoki wskaźnik chorób współwystępujących (HCT-CI [*hematopoietic cell transplant-co-morbidity index*] ≥ 3). Mimo tak zaawansowanego wieku chorych poddanych transplantacji haploidentycznej śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) po roku wyniosła zaledwie 14%. Odsetek ciężkiej postaci ostrej GvHD nie przekroczył 3%, a skumulowane ryzyko wystąpienia po roku przewlekłej GvHD wyniosło zaledwie 14%. Nie stwierdzono żadnego związku wieku z PFS ani OS, które sięgało 50% po 2 latach. Przedstawione wyniki otwierają drogę do wykonywania allo-HSCT od dawców rodzinnych częściowo niezgodnych w zakresie HLA również w grupie chorych w podeszłym wieku.

W podsumowaniu doniesień prezentowanych w czasie 55. Konferencji ASH dotyczących leczenia chorych w podeszłym wieku należy zauważyć, że

dokonał się postęp w zakresie stratyfikacji ryzyka w nowotworach układu chłonnego u chorych powyżej 60. roku życia. Możliwe jest coraz dokładniejsze identyfikowanie chorych, u których rokowanie dotyczące długoletniego przeżycia jest bardzo dobre i u których należy zatem zastosować równie intensywne leczenie, jak u młodszych pacjentów. Ponadto zidentyfikowano potencjalnie możliwe do skorygowania zaburzenia metaboliczne charakterystyczne dla podeszłego wieku, takie jak niedobór witaminy D lub żelaza, które wywierają niezależny niekorzystny wpływ na odległe wyniki leczenia nowotworów układu chłonnego. Wydaje się, że leczenie tych zaburzeń może wpłynąć na poprawę wyników chemioterapii u starszych chorych, co jest hipotezą badawczą weryfikowaną w toczących się obecnie próbach klinicznych. Ponadto przedstawione wyniki badań sugerują, że wprowadzenie nowych liposomalnych postaci cytostatyków umożliwi utrzymanie lub nawet zwiększenie dawki chemioterapii u chorych w starszym wieku, co może prowadzić do dalszej poprawy wyników leczenia tych chorych. Natomiast zaprezentowane wyniki HSCT u chorych w wieku powyżej 60 lat jasno wykazują, że wiek nie jest obecnie czynnikiem istotnie limitującym możliwość przeprowadzenia transplantacji.

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia wielu nowotworowych i nienowotworowych chorób układów krwiotwórczego i chłonnego. Mimo stałego rozwoju farmakoterapii liczba wykonywanych przeszczepień w kolejnych latach zwiększa się. Przyczyną tego mogą być poprawiające się wyniki leczenia z zastosowaniem HSCT oraz coraz większa dostępność tej metody dla chorych ze starszych grup wiekowych, do niedawna dyskwalifikowanych z powodu dużego ryzyka toksyczności. Powyższą tezę ilustruje doniesienie Schonland i wsp. (streszczenie 417), w którym przedstawiono wyniki auto-HSCT u chorych na amyloidozę. W analizie, którą objęto 1315 chorych w wieku 28–83 lat (mediana 56 lat), wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia po roku od zabiegu zwiększyło się z 65% w przypadku transplantacji wykonywanych w latach 1997–1999 do 91% w przypadku przeszczepień wykonanych w latach 2009–2010. Istotny wpływ na wyniki miało też doświadczenie ośrodka. W ośrodkach, w których uprzednio wykonano 30 lub mniej zabiegów auto-HSCT u chorych na PCM, OS po 1 roku wyniosło 68% wobec 86% w przypadku

ośrodków, w których wcześniej wykonano ponad 120 zabiegów. W innym doniesieniu Giebel i wsp. (streszczenie 2150) wykazali, że o wczesnej i późnej śmiertelności po allo-HSCT u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) decydują, oprócz doświadczenia ośrodka, czynniki socjoekonomiczne kraju, takie jak „wskaźnik rozwoju kraju” czy środki przeznaczone na opiekę zdrowotną. Wszystkie powyższe czynniki powinny być brane pod uwagę przy ustalaniu indywidualnych kwalifikacji do HSCT.

Podczas 55. Konferencji ASH przedstawiono ponadto wiele prac ukierunkowanych na doprecyzowanie wskazań do HSCT, a także dobór optymalnego postępowania poprzedzającego zabieg bądź odnoszącego się do okresu potransplantacyjnego. Przedstawiono je poniżej, uwzględniając główne grupy rozpoznń. U chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) najistotniejszym czynnikiem determinującym rokowanie i, co za tym idzie, wskazania do HSCT jest charakterystyka genetyczna i molekularna choroby. U pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL, *acute promyelocytic leukemia*) skuteczność leczenia w dawkach konwencjonalnych jest na tyle duża, że nie rozważa się u nich HSCT w I linii leczenia. Wskazania do transplantacji pojawiają się jednak u osób z nawrotową postacią choroby, u których uzyskano drugą CR. Do niedawna za standard w takiej sytuacji uważało się wykonanie allo-HSCT. Holter-Chakrabarty i wsp. (streszczenie 418) przedstawili jednak analizę wskazującą, że lepsze wyniki w tej grupie chorych można uzyskać z zastosowaniem auto-HSCT. Prawdopodobieństwo OS po 5 latach wyniosło w tym badaniu 75% po auto-HSCT w porównaniu z 54% po allo-HSCT ($p = 0,02$). Różnica ta wynikała przede wszystkim z mniejszej NRM (7% v. 31%; $p < 0,0001$) przy porównywalnej nawrotowości (30% v. 18%; $p = 0,4$). Wyniki tej pracy wskazują zatem, że auto-HSCT jest cenną opcją u chorych na APL w drugiej CR (CR2).

Przez długie lata wskazania do allo-HSCT u chorych na ALL bez obecności t(9;22) definowano na podstawie występowania czynników ryzyka, takich jak duża wyjściowa leukocytoza, długi czas do uzyskania CR, obecność niekorzystnych aberracji genetycznych czy zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Współcześnie coraz więcej grup roboczych wskazuje na stan MRD jako najistotniejszy czynnik rokowniczy, kwestionując znaczenie wymienionych wcześniej czynników. Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wyniki francuskiej grupy GRAALL, które potwierdzają znaczenie MRD w kontekście wskazań do allo-

-HSCT. Stosując analizę Mantel-Byar, wykazano, że wyniki leczenia chorych, u których poziom MRD wynosił mniej niż 10^{-4} były bardzo dobre niezależnie od tego, czy wykonano u nich allo-HSCT. Z kolei u chorych z poziomem MRD większym lub równym 10^{-4} zastosowanie allo-HSCT w CR1 wiązało się ze znamionym zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*). Wyniki te wskazują, że poziom MRD u chorych na ALL powinien decydować o wskazaniach do przeprowadzenia allo-HSCT.

U chorych na MDS z grupy dużego ryzyka istnieją dobrze udokumentowane wskazania do allo-HSCT. U tych chorych często stwierdza się jednak zwiększony odsetek komórek blastycznych we krwi i szpiku, co skłania do zastosowania wstępnej terapii cytoredukcyjnej przed transplantacją. Może ona polegać na zastosowaniu chemioterapii, leków hipometylujących bądź obu opcji. Oran i wsp. (streszczenie 305) przedstawili pracę, w której porównywano wyniki allo-HSCT zależnie od leczenia zastosowanego przed transplantacją. Stwierdzono tendencję do dłuższego EFS u chorych niepoddanych wcześniej żadnej formie leczenia cytoredukcyjnego (43%) w porównaniu z pacjentami, u których stosowano chemioterapię (31%), leki hipometylujące (31%) lub obie formy leczenia (32%). W analizie wielowariantowej leczenie poprzedzające nie wpływało na wyniki transplantacji. Powyższa obserwacja wskazuje, że u chorych na MDS z grupy dużego ryzyka allo-HSCT może być rozważana jako leczenie I linii.

Rokowanie u chorych na agresywne B-komórkowe NHL, a zwłaszcza DLBCL, uległo istotnej poprawie w związku z wprowadzeniem do terapii rytuksymabu. Wciąż jednak u znacznego odsetka chorych stwierdza się pierwotną oporność bądź dochodzi u nich do nawrotów. W takiej sytuacji istnieją wskazania do auto-HSCT poprzedzonej leczeniem systemowym II linii. Zaproponowano próbę zwiększenia skuteczności tej metody poprzez zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po transplantacji. Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wyniki randomizowanego badania NCIC LY.12, którego celem była weryfikacja słuszności powyższej koncepcji (streszczenie 155). Niestety, prawdopodobieństwo OS po 4 latach nie różniło się w grupie z podtrzymywaniem w porównaniu z grupą chorych poddanych obserwacji (69% vs 68%). Nie stwierdzono też znamiennej różnicy w odniesieniu do EFS (64% v. 51%; $p = 0,11$). W świetle powyższych wyników wydaje się, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem po auto-HSCT u chorych na DLBCL nie ma uzasadnienia.

Wyniki prospektywnych badań randomizowanych prowadzonych w ciągu ostatnich dwóch dekad wskazywały, że u chorych na FL zastosowanie auto-HSCT w formie konsolidacji przyczyniało się w zasadniczy sposób do wydłużenia PFS. Badania te prowadzono jednak przed wprowadzeniem immunoterapii rytuksymabem. Niemiecka grupa GLSG (streszczenie 419) przedstawiła wyniki analizy zbiorczej dwóch badań randomizowanych, w których auto-HSCT porównywano z leczeniem podtrzymującym interferonem. Wpływ auto-HSCT na EFS analizowano zależnie od stosowania rytuksymabu w leczeniu indukującym. Wykazano, że u chorych nieleczonych wcześniej rytuksymabem zastosowanie auto-HSCT w formie konsolidacji wiązało się ze znamionym wydłużeniem EFS ($p < 0,0001$). W grupie chorych uprzednio leczonych rytuksymabem wpływ ten natomiast nie był znamionny ($p = 0,11$). Autorzy wnioskowali, że w dobie leczenia rytuksymabem stosowanie auto-HSCT w konsolidacji I linii leczenia prawdopodobnie nie ma uzasadnienia klinicznego.

Standard postępowania u chorych na PCM w wieku poniżej 65. roku życia obejmuje leczenie indukujące z konsolidacją w formie auto-HSCT. W niektórych badaniach wykazano, że podwójna transplantacja daje korzystniejsze wyniki niż pojedynczy zabieg. Wnioski te są jednak kwestionowane w dobie stosowania leków immunomodulujących. Cavo i wsp. (streszczenie 767) przeprowadzili analizę obejmującą chorych, u których w leczeniu indukującym stosowano bortezomib. Była ona ukierunkowana na weryfikację znaczenia podwójnej HSCT zależnie od występowania różnych czynników ryzyka. Dowiedziono, że korzyść z podwójnego zabiegu w porównaniu z pojedynczym odnoszą chorzy obciążeni 1 lub 2 spośród następujących czynników ryzyka: brak całkowitej odpowiedzi po leczeniu indukującym, wyjściowy wskaźnik ISS (*International Staging System*) równy 3 oraz niekorzystny kariotyp tj. $t(4;14)$ albo $del(17p)$. W przypadku chorych obciążonych 2 z 3 wyżej wymienionych czynników ryzyka zastosowanie podwójnej transplantacji wiązało się z wydłużeniem PFS z 21 do 42 miesięcy ($p = 0,006$), a OS — z 31,5 do 67 miesięcy ($p < 0,001$). W dobie stosowania leków immunomodulujących podwójna procedura auto-HSCT pozostaje więc cenną opcją, przy czym, kwalifikując chorych, powinno się brać pod uwagę obecność przedstawionych wyżej czynników ryzyka.

Wskazania do HSCT w poszczególnych jednostkach chorobowych mogą się zmieniać wraz z rozwojem technik transplantacyjnych. Szczególną

nadzieję upatruje się w transplantacjach od dawców haploidentycznych, w przypadku których w ramach leczenia immunosupresyjnego po zabiegu stosuje się duże dawki cyklofosfamidu. Metoda ta staje się coraz bardziej popularna, a liczne doniesienia na 55. Konferencji ASH wskazują na bardzo dobre wyniki, konkurujące z przeszczepieniami od dawców niespokrewnionych czy nawet od zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa.

Hematologia nienowotworowa **dr hab. n. med. Jacek Treliński**

Po raz pierwszy w historii konferencji ASH tak dużo miejsca poświęcono związkom między hematologią a sportem. Bardzo interesująca praca dotyczyła zastosowania osocza bogatopłytkowego (PRP, *platelet-rich plasma*) w terapii urazów ścięgien i stawów będących konsekwencją uprawiania sportu, także amatorskiego, a niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego. W czasie ostatnich 10 lat dokonana się istotna zmiana w spojrzeniu na przyczynę patologii ścięgien i stawów związanych z przewlekłymi przeciążeniami i mikrourazami. Obecnie uważa się, że u podłoża tendinopatii leżą zwyrodnieniowe, a nie zapalne zmiany dotyczące struktury włókien kolagenowych tworzących ścięgna, a także nieprawidłowe ukrwienie okolicy przyczepu ścięgien. Podobnie zwyrodnienie chrząstki stawowej, błony maziowej oraz struktur kostnych stawu wiąże się przede wszystkim ze zmianami metabolicznymi w obrębie chondrocytów i komórkach kości, co prowadzi do przewagi procesów katabolicznych. W związku z tym, że dotychczas stosowane metody leczenia nie przynoszą długotrwałych efektów, poszukuje się nowych metod terapii skutkujących naprawą struktury kolagenu, zwiększeniem unaczynienia ścięgna czy odwróceniem procesów metabolicznych typowych dla przewlekłego degeneracyjnego uszkodzenia stawów (*osteoarthritis*). Do takich nowych intrygujących metod leczenia należy stosowanie PRP.

Terapia za pomocą PRP mieści się w modnej obecnie koncepcji ortobiologii, a więc działań medycznych służących wzmocnieniu naturalnych zdolności organizmu do naprawy i regeneracji, na przykład poprzez zastosowanie terapii komórkowej. Osocze bogatopłytkowe, zależnie od metody produkcji, zawiera 2–9 razy większą w stosunku do zwykłej krwi liczbę płytek w jednostce objętości ($\geq 1\ 000\ 000/\mu\text{l}$ v. $150\ 000\text{--}400\ 000\ \mu\text{l}$), a co za tym idzie — znacznie zwiększone stężenie płytkowych czynników wzrostowych, stymulujących regenerację różnych tkanek. Przygotowuje się je w czasie zaledwie kilkunastu minut, a następnie

wstrzykuje pod kontrolą ultrasonografii do uszkodzonego więzadła lub stawu. Do najważniejszych płytkowych czynników wzrostu zawartych w PRP należą: płytkopochodne czynniki wzrostu (*platelet-derived growth factor* AA [PDGF-AA], PDGF-AB, PDGF-BB), transformujące czynniki wzrostu (*transforming growth factor* B1 [TGF-B1], TGF-B2), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) oraz czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblastic growth factor*). Związki te stymulują replikację komórek, promują tworzenie komórek śródbłonna, fibroblastów, macierzy pozakomórkowej oraz nowych naczyń, a także wpływają na aktywność kolagenazy i metabolizm komórek kości. Leczenie za pomocą PRP budzi rosnące zainteresowanie opinii publicznej, co jest w dużej mierze związane z doniesieniami prasowymi o zastosowaniu tej metody przez znanych sportowców i celebrytów. Biorąc pod uwagę ogromny potencjalny krąg odbiorców, łatwość przygotowania, a także fakt, że metoda ta jest najczęściej stosowana poza systemem ubezpieczeń, w gabinetach prywatnych, istnieje obawa przed możliwymi nadużyciami. Dlatego istotne jest ustalenie dokładnych wskazań, korzyści i zagrożeń medycznych płynących z jej zastosowania.

W pracy przedstawionej na 55. Konferencji ASH dokładniej omówiono cztery randomizowane badania, w których oceniano skuteczność PRP w leczeniu tendinopatii. Wyniki trzech z nich wskazują na przewagę PRP nad metodami konwencjonalnymi. Peerbooms i wsp. przeanalizowali 100 chorych z tendinopatią okolicy nadkłykcia bocznej kości ramiennej (tzw. łokieć tenisisty), u których dolegliwości bólowe utrzymywały się przez co najmniej 6 miesięcy, a wcześniejsze metody leczenia nie przynosiły poprawy; 51 chorych otrzymało wstrzyknięcia PRP, natomiast 49 chorych wstrzyknięcia z kortykosteroidów. Po roku aż 73% chorych z grupy leczonej PRP i tylko 49% spośród chorych leczonych steroidami osiągnęło co najmniej 25-procentową redukcję objawów w skali DASH (*Disabilities of the Shoulder, Arm and Hand*), co było równoznaczne ze spełnieniem pierwszorzędowego celu badania. Co więcej, tylko grupa leczona PRP wykazywała dodatkową poprawę w czasie kolejnych 12 miesięcy obserwacji. Także Vetrano i wsp. stwierdzili lepsze wyniki w skali VISA-P (*Victorian Institute of Sport Assessment — Patellae*) po zastosowaniu PRP ($n = 23$) niż po terapii radialnymi falami uderzeniowymi (ESWT, *extra shock waves treatment*) ($n = 23$) u pacjentów z przewlekłą tendinopatią okolicy rzepki. Autorzy

tych badań konkludują, że PRP warto stosować w zaawansowanej tendinopatii, po wyczerpaniu konwencjonalnych metod leczenia. Jednak korzystny efekt działania PRP pojawia się zwykle dopiero po 3–6 miesiącach od czasu zabiegu, a proces gojenia może trwać nawet do 2 lat.

Dotychczasowe badania nad zastosowaniem PRP w przewlekłym zwyrodnieniowym uszkodzeniu stawów dotyczą wyłącznie stawu kolanowego. Na szczególną uwagę zasługuje praca Patela i wsp., w której autorzy opisali 150 chorych, spośród których u 52 zastosowano jedno podanie PRP (10 × wyjściowa liczba płytek), u 50 — dwa podania PRP (4 × wyjściowa liczba płytek), a u 48 — jedną iniekcję chlorku sodowego do stawu kolanowego. Do oceny, którą przeprowadzono po 6 tygodniach, a następnie po 3 i 6 miesiącach, użyto skali WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*) oraz Wizualnej Analogowej Skali (VAS, *Visual Analogue Scale*) bólu. Tylko u chorych leczonych PRP stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie wszystkich składowych skali WOMAC i skali bólu, przy czym najlepszy efekt uzyskano po 6 miesiącach od zabiegu w grupie chorych, którym podano jedną iniekcję PRP z większą liczbą płytek. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalne korzyści wynikające z zastosowania PRP w zapaleniu stawu kolanowego, chociaż do wyciągnięcia ostatecznych wniosków konieczne jest przeprowadzenie badań z udziałem większej liczby chorych.

W czasie 55. Konferencji ASH przedstawiono także pracę opisującą sposoby manipulowania krwią w celu poprawy wydolności organizmu. Praca ta, inspirowana ostatnimi wyznaczeniami znanych sportowców, odsłania metody działania Światowej Agencji ds. Zwalczenia Dopingu (WADA, *World Anti-Doping Agency*). Z danych WADA wynika, że do najczęściej stosowanych metod dopingu należą: przetoczenia krwi, podawanie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (rHuEPO, *recombinant human EPO*) pierwszej generacji, podawanie leków lub substancji aktywujących ekspresję genów dla EPO, podawanie hormonów stymulujących endogenną produkcję EPO (testosteron).

Obecnie w celu zwiększenia stężenia Hb rzadko już są wykorzystywane allogeniczne przetoczenia kcz. Wynika to z faktu, że nowoczesnymi metodami cytometrii przepływowej można przez stosunkowo długi czas (kilkanaście tygodni) wykryć nawet niewielkie ilości obcych krwinek czerwonych (< 5%). Natomiast autologiczne przetoczenia krwi są szeroko stosowaną metodą dopingu. Zwykle krew do autotransfuzji jest po-

bierana 4–5 tygodni przed zawodami, a następnie przetaczana kilka dni przed, a nawet w czasie trwania długich zawodów. Taki sposób wspomagania jest bardzo trudny do udowodnienia, a próby jego wykrycia opierają się na ocenie stężenia EPO i odsetka retikulocytów (wartości obu parametrów obniżają się po autotransfuzji), obecności w moczu cząstek plastiku z torebek do przechowywania krwi, a także wykryciu charakterystycznych uszkodzeń błony komórkowej erytrocytów związanych z przechowywaniem krwi. Nieuczciwi sportowcy stosują jednak różne sposoby maskujące, takie jak podawanie niewielkich dawek EPO lub na przykład usunięcie zaraz po przetoczeniu 25% podanej objętości krwi, co uniemożliwia ocenę zmian błony komórkowej erytrocytów.

Zeznania skruszonych sportowców wskazują, że podawanie rHuEPO pierwszej generacji jest obecnie jedną z najbardziej powszechnych form dopingu. Popularność rHuEPO pierwszej generacji wiąże się z krótszym niż w przypadku rHuEPO drugiej i trzeciej generacji okresem półtrwania, a co za tym idzie — krótszym oknem czasowym pozwalającym na wykrycie tych leków w moczu lub krwi. Chociaż formy rekombinowane charakteryzują się większą zasadowością niż endogenna EPO, co pozwala na ich identyfikację, to sportowcy stosują różne metody utrudniające ich wykrycie. Do takich wybiegów należą duża podaż wody do picia, infuzje dożylnych płynów, a nawet podawanie fosfolipidowych liposomów wiążących peptydy i białka, co ogranicza możliwości analizy laboratoryjnej. Problemy wynikające z manipulacji krwią doprowadziły w 2008 roku do opracowania przez WADA tak zwanego Paszportu Biologicznego Sportowca (ABP, *Athletes Biological Passport*), w którym zapisuje się różne parametry, w tym stężenie Hb i odsetek retikulocytów. Charakterystyczne zmiany w zachowaniu badanych zmiennych, zachodzące w długim czasie, powalają na wyeliminowanie oszukujących zawodników.

Do nowszych, bardziej wysublimowanych form dopingu należy stosowanie różnych środków farmakologicznych zwiększających efekt hipoksji na poziomie komórkowym. Prowadzi to między innymi do zwiększenia ekspresji czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*), a w konsekwencji — zwiększenia produkcji EPO. W przyszłości można, niestety, oczekiwać prób dopingu genetycznego polegającego na transferze genów zwiększających wydolność płuc, serca, mięśni, a także obniżających wrażliwość na ból.

Leczenie celowane w onkohematologii

Mechanizmy patogenetyczne

i cele terapeutyczne

w nowotworach układu chłonnego

prof. dr hab. n. med. Przemysław Juszczynski

Do wiodących tematów dotyczących mechanizmów patogenetycznych i terapii celowanych z nimi powiązanych w nowotworach układu chłonnego prezentowanych na 55. Konferencji ASH od kilku lat należą zaburzenia epigenetycznej regulacji działania genomu i sygnału BCR. Prace wyjaśniające zaburzenia regulacji epigenetycznej dotyczyły głównie białek modyfikujących strukturę chromatyny (*chromatin writers, chromatin erasers*). Modyfikacje te zmieniają biofizycznie stopień upakowania i dostępność chromatyny, ale by zaburzenia ilości, jakości i dystrybucji modyfikacji epigenetycznych DNA i białek histonowych przełożyły się na funkcjonowanie aparatu transkrypcyjnego, niezbędna jest obecność białek zdolnych do ich odczytania (*chromatin readers*). Białka te, poprzez obecność swoistych domen, wiążą się z modyfikacjami DNA i białek histonowych i rekrutują białka odpowiadające za transkrypcję. Do białek odczytujących ten kod histonowych modyfikacji epigenetycznych należą białka zawierające bromodomeny. Spośród 46 znanych białek tej rodziny podrodzina białek BET (*bromodomain and extra-terminal domain: BRD2, BRD3, BRD4*) jest szczególnie interesująca z punktu widzenia terapii celowanych. Białka te zawierają dwie bromodomeny na N-końcu, które odpowiadają za wiązanie hiperacetylowanych regionów promotorowych i sekwencji wzmacniających. Poprzez C-kończącą domenę białka BET rekrutują pozytywny czynnik b elongacji transkrypcji (P-TEFb, *positive transcription elongation factor b*), który fosforyluje polimerazę RNA II, co prowadzi do jej pełnej aktywacji. Białka BET wiążą się preferencyjnie z dużymi regionami chromatyny okupowanymi również przez białko *Mediator*, zwanymi superenhancerami. Superenhancery odpowiadają za wzmocnienie ekspresji czynników transkrypcyjnych kluczowych dla ukierunkowania różnicowania komórek i odpowiadających za ich tożsamość, ale również za ekspresję onkogenów.

Na 55. Konferencji ASH białka BET przedstawiono jako potencjalne cele terapeutyczne w wielu nowotworach układów chłonnego i krwiotwórczego. Inhibicja niektórych BRD4 wpływała cytostatycznie na te nowotwory, a przy szerokim spektrum aktywności charakteryzowała się niewielką toksycznością. Przedstawiono między innymi systematyczną analizę profilu i mechanizmów działania

inhibitorów BRD4 w DLBCL (streszczenie 3021). Inhibitory BRD4 wykazywały cytostatyczny wpływ na szeroki panel linii komórkowych DLBCL niezależnie od ich charakterystyki molekularnej (ABC *v.* GCB). Inhibitory BRD4 wpływały głównie na zahamowanie cyklu komórkowego w DLBCL i istotnie ograniczały wzrost komórek ksenotransplantowanych immunoniekompetentnym myszom. Wykazano, że BRD4 wiąże się bardzo asymetrycznie do genomu DLBCL; około 33% BRD4 lokalizowało się w obszarze 1,6% superenhancerów aktywnych genów. Do białek regulowanych przez superenhancery w DLBCL należą liczne onkogeny, między innymi *BCL6, OCA-B, PAX5, IRF8, MYC*. Zahamowanie BRD4 ich swoistymi inhibitorami (JQ1) prowadziło do globalnego zmniejszenia transkrypcji zależnej od superenhancerów, a w szczególności zmniejszenia ekspresji onkogenów zależnych od tych sekwencji; BRD4 wiąże się na przykład silnie z superenhancerami *loci* immunoglobulinowych, przez co inhibicja BRD4 zmniejsza ekspresję onkogenów translokowanych w obręb *IgH*. Reasumując, badania te wskazują, że BRD4 stanowi pomost między zaburzeniami epigenetycznymi a nadekspresją onkogenów w DLBCL, a zahamowanie aktywności BRD4 w DLBCL prowadzi do uniwersalnego zmniejszenia ich ekspresji. Obserwacje te tłumaczą szerokie spektrum aktywności inhibitorów bromodomen w nowotworach układów chłonnego i krwiotwórczego. W trakcie 55. Konferencji ASH przedstawiono również prace wskazujące na aktywność inhibitorów bromodomen w przedklinicznym modelu CLL (streszczenie 876), w PCM oraz w ostrych białaczkach (streszczenia 878 i 4218). Inhibitory bromodomen (JQ1, GSK525762, OTX015, CPI-0610) są obecnie w trakcie badań klinicznych I/II fazy dotyczących nowotworów hematologicznych i guzów litych.

Sygnał BCR i konsekwencje jego zahamowania stanowią drugi nurt badawczy szeroko dyskutowany w trakcie ostatniej konferencji ASH. W prezentowanych na poprzednich konferencjach streszczeniach i pracach z tej dziedziny wskazywano na molekularne podstawy wyzwania sygnału i mechanizmy jego transdukcji w nowotworach układu chłonnego oraz udokumentowano przedkliniczną i kliniczną aktywność inhibitorów kluczowych kinaz tego szlaku, w tym inhibitorów SYK (R406), BTK (ibrutinib), PI3Kδ (CAL-101). Kliniczna aktywność tych inhibitorów doprowadziła do rozpoczęcia wielu badań klinicznych z ich użyciem i do rejestracji inhibitora BTK przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2013 roku. Inhi-

bitory proksymalnych kinaz sygnału BCR powodują zahamowanie dystalnych szlaków sygnałowych (*phosphatidylinositol 3'-kinase-Akt* [PI3K-AKT], *mitogen-activated protein kinases-extracellular signal-regulated kinases* [MAPK-ERK], NFκB [*nuclear factor-kappa B*], jony wapniowe), a w konsekwencji — zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek. Podczas 55. Konferencji ASH przedstawiono prace dotyczące zagadnień potencjału terapeutycznego łączenia inhibitorów proksymalnych kinaz sygnału BCR z lekami o innym mechanizmie działania, w tym przeciwciałami monoklonalnymi, a także mechanizmu tych interakcji. Gołąb i wsp. przedstawili wyniki dotyczące interakcji między ekspresją antygenu CD20 i inhibitorami szlaku BCR (streszczenia 1838 i 4217); wykazano między innymi, że inhibitory kinaz Src (SYK, LYN) oraz kinaz BTK, PI3K i AKT zmniejszają ekspresję białka CD20 poprzez zmniejszenie transkrypcji genu. W wyniku zmniejszenia powierzchniowej ekspresji CD20 obserwowano słabszą wrażliwość komórek chłoniakowych na rytuksymab w wyniku mniejszej aktywacji układu dopełniacza. Podobne wnioski przedstawili Zoellner i wsp. (streszczenie 4420), którzy w swojej pracy badali *in vitro* działanie połączeń ibrutynibu lub CAL-101 z przeciwciałami anti-CD20 (rytuksymabem i obinutuzumabem). W żadnej z badanych kombinacji nie wykazano synergii w ich działaniu (wykazywano efekt addytywny lub antagonizm). Obserwacje te mogą mieć istotne konsekwencje dla projektowania przyszłych badań klinicznych, w których zostanie udokumentowane rzeczywiste znaczenie kliniczne tych interakcji.

Duże kontrowersje w kontekście tych wyników stanowi praca prezentowana w sesji LBA (LBA-6), pt. *A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)*". W tym wielośrodkowym badaniu III fazy wzięło udział 220 chorych z CLL, u których doszło do progresji w ciągu 24 miesięcy od zakończenia ostatniej linii leczenia. Chorych poddano randomizacji do dwóch grup — w pierwszej otrzymywali oni połączenie rytuksymabu z inhibitorem PI3Kδ, idelalisibem (CAL-101), a w drugiej — rytuksymab z placebo. W pierwszej pośredniej analizie wyników wykazano, że w grupie otrzymującej rytuksymab + placebo mediana czasu do progresji wyniosła 5,5 miesiąca, natomiast w grupie przyjmującej idelalisib + rytuksymab mediana nie osiągnięto. Przewagę połączenia rytuksymabu z idelalisibem odnotowano we wszystkich analizowanych punk-

tach końcowych. Ze względu na bardzo znaczną przewagę połączenia rytuksymabu z idelalisibem badanie zakończono po pierwszej analizie pośredniej. Chociaż połączenie rytuksymabu z idelalisibem było skuteczniejsze niż samo przeciwciało, to w badaniu nie oceniono skuteczności samego idelalisibu, zatem nie można przyjąć, że przewaga leczenia rytuksymabu z idelalisibem wynika z synergii między lekami stosowanymi w tej grupie. W kontekście badań przedklinicznych wskazujących na możliwy antagonizm między tymi lekami uznanie tego połączenia za racjonalne i zalecane byłoby zatem przedwczesne — zarówno z klinicznego, jak i ekonomicznego punktu widzenia. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną (95% odpowiedzi, niezależnie od stanu mutacji *TP53*) wykazywały również połączenia ibrutynibu z rytuksymabem u chorych z CLL (streszczenie 675). Również w tym przypadku nie można uznać, że takie połączenie jest bardziej skuteczne niż sam ibrutynib, zatem przyjęcie ostatecznych rozstrzygnięć musi nastąpić w wyniku randomizowanych badań klinicznych.

Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne w nowotworach układu krwiotwórczego **prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski**

W ostatnim czasie dokonał się istotny postęp w zakresie poznania mechanizmów odpowiedzialnych za transformację nowotworową komórek macierzystych szpiku. Stało się to możliwe dzięki analizie wyników badań z użyciem sekwencjonowania genomowego oraz ocenie profilu ekspresji genów komórek nowotworów układu krwiotwórczego. Dane te są podstawą do opracowywania nowych leków oraz oceny ich skuteczności na modelach *in vitro*, a następnie w badaniach klinicznych. Właśnie tym zagadnieniom były poświęcone doniesienia prezentowane na 55. Konferencji ASH. Jedno z nich dotyczyło oceny wrażliwości komórek nowotworowych pozyskanych od chorych z poszczególnymi podtypami AML w warunkach *ex vivo* za pomocą czynnościowego testu DSRT (*drug sensitivity and resistance testing*), profilowania genomowego oraz danych klinicznych (streszczenie 482). W pracy tej oceniono zależną od dawki aktywność przeciwnowotworową 306 leków. W celu identyfikacji leków oddziałujących na komórki AML silniej niż na komórki zdrowe opracowano wskaźnik wrażliwości na lek (*drug sensitivity scores*). W celu zidentyfikowania obecności zaburzeń molekularnych w komórkach AML potencjalnie powiązanych z wrażliwością na określone leki antyproliferacyjne

egzom i RNA poddano analizie ich sekwencje za pomocą sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Ocenie poddano 28 próbek pozyskanych od 18 chorych na AML. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą nienadzorowanego grupowania hierarchicznego (*unsupervised hierarchical clustering*). Na jej podstawie wyodrębniono 5 typów funkcjonalnych AML. Każdy z nich charakteryzował się odmiennym profilem wrażliwości na poszczególne grupy leków, w tym inhibitory BCL2 (m.in. *navitoclaks*; grupa 1.), inhibitory JAK (m.in. ruksolitynib; grupa 2.), inhibitory MEK (m.in. trametynib; grupy 2. i 4.), inhibitory PI3K/mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (m.in. temsirolimus; grupy 4. i 5.), szerokospektralne inhibitory kinaz tyrozynowych (m.in. dazatynib, grupa 3–5) oraz inhibitory FLT3 (m.in. quizartynib, sunitynib; grupa 5.). W porównaniu wrażliwości komórek AML na leki antyproliferacyjne z profilem genomu potwierdzono, że obecność mutacji *RAS* i *FLT3* jest powiązana odpowiednio z 4. i 5. podgrupą wrażliwości na leki. Jak przypuszczano, obecność mutacji aktywujących *FLT3* warunkowała wrażliwość komórek AML na inhibitory FLT3. W przypadkach tych komórki AML okazały się także wrażliwe na leki niedziałające na FLT3 (m.in. dazatynib). Obserwacja ta potwierdza potencjalnie korzystny efekt terapii skojarzonej inhibitorem FLT3 i dazatynibem w tych przypadkach. Przedstawione wyniki DSRT stały się podstawą do wyboru terapii u 8 chemoopornych chorych na AML. U 3 z nich uzyskano obiektywną odpowiedź, a u 4 z pozostałych 5 — odpowiedź znaczącą, ale niespełniającą kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*). W chwili progresji choroby komórki AML były odporne na uprzednio podane leki. Zauważono także znaczące zmiany w charakterystyce klonalnej komórek AML po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Potwierdzono również pojawienie się w komórkach AML nowych aberracji genomowych, których obecność może tłumaczyć oporność na stosowane leki (m.in. pojawienie się nowych genów fuzyjnych).

Podobnej tematyce było poświęcone doniesienie Ka Yee Yeung i wsp. (streszczenie 483). W celu zindywidualizowania terapii AML autorzy opracowali wysokowydajny test do oceny wrażliwości komórek AML na 160 leków o różnym mechanizmie działania. Środki te cechowała różnorodność oddziaływania na poszczególne szlaki komórkowe (45 z nich jest zatwierdzonych przez FDA, 115 pozostaje w trakcie badań). Ocenie poddano komórki AML wyizolowane z 30 próbek krwi/szpiku chorych oraz z 15 linii komórkowych.

Wrażliwość na poszczególne leki zależnie od dawki (8 stężeń) oceniono techniką luminescencji w próbkach poddanych 4-dniowej inkubacji. Jednocześnie określano profil ekspresji genów w ocenianych komórkach AML. W wyniku badań ustalono, że w przypadku 30 chorych przynajmniej kilka z ponad 50 badanych leków wywierało efekt cytotoksyczny. Jednocześnie zauważono dużą zmienność w zakresie wrażliwości blastów białaczkowych na oceniane leki. Wrażliwość ta miała charakter unikatowy i charakterystyczny dla poszczególnych chorych. Wszystkie próbki pozyskane od pacjentów cechowała wrażliwość na liczne testowane leki i to przy wartościach IC_{50} , mogących służyć prognozowaniu odpowiedzi także w warunkach klinicznych. U chorych, którzy w wyniku terapii uzyskali CR, potwierdzono istotny związek jej uzyskania z wynikami testu cytotoksyczności w odniesieniu do 7 leków często stosowanych w terapii AML, w tym mitoksantronu, klofarabiny, daunorubicyny, etopozydu i fludarabiny. W wieloparametrycznej analizie związku między wynikami testów cytotoksyczności *in vitro* a uzyskaniem CR stwierdzono, że zastosowanie kombinacji trzech z nich BAY 11-7085 (inhibitor fosforylacji $I\kappa B\alpha$ — inhibitor aktywacji szlaku $NF-\kappa B$), TPCA-1 (selektywny inhibitor $I\kappa B$ kinazy 2) oraz ON 01910.Na (wielokinazowy inhibitor kinazy PI3K) jest najbardziej powiązane z jej osiągnięciem. Istotną korelację między wynikami badań cytotoksyczności *in vitro* a uzyskaniem CR potwierdzono również w przypadku zastosowania mitoksantronu, flawopiridolu i fludarabiny. Związek ten był także widoczny między wrażliwością na klofarabinę a uzyskaniem CR, zarówno w przypadku nieleczonych wcześniej chorych, jak i w okresie wznowy. W opinii autorów doniesienia wyniki prezentowanych badań są dobrą podstawą do zaplanowania prób klinicznych dotyczących indywidualizacji terapii chorych na AML (ClinicalTrials.gov, identifier: NCT01872819).

Postuluje się, że u podłoża rozwoju AML/MDS leży nabycie przez komórki macierzyste/progenitorowe szpiku licznych defektów molekularnych prowadzących do powstawania przedbiałaczkowych komórek macierzystych (pre-LSC, *leukemia stem cells*), a także w pełni transformowanych LSC. Wydaje się, że w przypadku obu wymienionych typów komórek nowotworowych zastosowanie leczenia celowanego molekularnie mogłoby umożliwić eradykację klonu(ów) białaczkowych i wyleczenie chorego. Z tego powodu identyfikacja aberracji molekularnych/zaburzeń czynnościowych kluczowych dla przeżycia komórek białaczkowych jest niezwykle ważna. Umożliwia bowiem zastosowa-

nie leczenia celowanego molekularnie, a przez to — eliminację pre-LSC i LSC. Problematyka ta jest obecnie przedmiotem wielu badań. Jednym z nich była praca poświęcona próbie skutecznego zahamowania CXCR2, receptora dla interleukiny 8 (IL-8), która jest cytokiną prozapalną. Wykazano, że nadmierne przekazywanie sygnału poprzez IL-8–CXCR2 u chorych z guzami litymi prowadzi do nasilenia angiogenezy, sprzyja tworzeniu przerzutów oraz chemooporności. W prezentowanej pracy dzięki analizie profilu ekspresji genów dowiedziono, że gen dla CXCR2 ulega nadmiernej ekspresji także w komórkach CD34+ u chorych z MDS (streszczenie 484). Przeprowadzona przez autorów doniesienia analiza danych AML (n = 200) z TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) potwierdziła, że ekspresja CXCR2 jest czynnikiem predykcyjnym niekorzystnie wpływającym na rokowanie chorych z AML/MDS (mediana przeżycia 245 dni w przypadkach wysokiej ekspresji CXCR2 v. 607 dni w przypadku niskiej ekspresji CXCR2; p = 0,0182). Spostrzeżenie to stało się podstawą do zaplanowania badania służącego ocenie znaczenia szlaku IL-8–CXCR2 w AML. Okazało się, że w porównaniu z prawidłowymi komórkami CD34+ w komórkach białaczkowych linii komórkowych (THP-1, U937, KG-1, MOLM13, HL-60, K532) ekspresja CXCR2 jest znacząco wyższa. W przeprowadzonych badaniach czynnościowych z użyciem specyficznego inhibitora CXCR2 (SB-332235) wykazano, że zahamowanie CXCR2 prowadzi do istotnego zmniejszenia proliferacji komórek wszystkich 6 linii komórkowych w ciągu pierwszych 24 godzin po ekspozycji na lek. Inkubacja pierwotnych komórek AML/MDS z SB-332235, w porównaniu z komórkami zdrowymi CD34+, prowadzi do znaczącego zmniejszenia proliferacji komórek białaczkowych w ciągu pierwszych 24 godzin. Podobny wysoce selektywny efekt inhibicyjny na wzrost komórek białaczkowych potwierdzono w badaniach hodowlanych pierwotnych komórek MDS/AML (średnia liczba kolonii AML/MDS wynosiła 73 v. 313 w kontroli; p < 0,001).

Wydaje się, że leki celowane molekularnie można także stosować jako uzupełnienie klasycznych metod terapii. Ich podanie może nasilać i ukierunkowywać działanie leków cytostatycznych. Przykładem badania poświęconego temu zagadnieniu jest między innymi praca Eun Kyung Kim i wsp. (streszczenie 1289), w której oceniano efekt skojarzonego podania Ara-C i podwójnego inhibitora szlaku PI3K/AKT/mTOR–BEZ235 na komórki AML. Szlak PI3K/AKT/mTOR uczestniczy w przewodzeniu zintegrowanego sygnału z licznych receptorów dla kinaz tyrozynowych stymulującego

wzrost komórek, ich proliferację, a także przeżycie (w tym oporność na leki cytostatyczne). Ocenie poddano wpływ Ara-C, BEZ235 oraz kombinacji różnych stężeń Ara-C i BEZ235 na apoptozę i wzrost komórek kilku linii komórkowych AML (KG-1, MV 4-11, THP-1 oraz HL60). Okazało się, że BEZ235, przy podobnym IC₅₀, skutecznie hamował wzrost komórek wszystkich linii komórkowych AML. Działanie to dotyczyło także indukowania procesu apoptozy. Efekt ten nie był jednak znaczący nawet przy stężeniach inhibitora znacznie przekraczających IC₅₀. W celu potwierdzenia synergistycznego działania skojarzenia BEZ235 i Ara-C badania przeprowadzono na opornych na Ara-C liniach komórkowych AML (MV4-11 i THP-1). W ich wyniku potwierdzono efekt synergii między BEZ235 i Ara-C. Efekt ten zależał od dawki Ara-C i był bardziej wyraźny w przypadku eksponowania komórek AML na BEZ235 przed podaniem Ara-C (uczulenie komórek białaczkowych na apoptotyczny efekt Ara-C).

Podobnej tematyce było poświęcone doniesienie Sandhöfer i wsp. (streszczenie 818) oceniające efekt przeciwbiałaczkowy małowcząsteczkowych inhibitorów AKT (MK-2206) oraz podwójnego inhibitora PI3K i mTOR (BEZ-235) w modelach *in vitro* i *in vivo*. Ocenie poddano indukowaną podaniem leków apoptozę komórek białaczkowych metodą cytometryczną po podaniu *propidium iodide*. Podanie obu małowcząsteczkowych inhibitorów prowadziło do bardziej nasilonej apoptozy komórek białaczkowych niż podanie jedynie jednego z nich. Dowiedziono także, że komórki chorych z AML z obecną translokacją obejmującą *MLL* lub z częściową duplikacją tandemową w obrębie genu *MLL* (*MLL-PTD*) lub mutacjami aktywującymi wzrost komórek białaczkowych (*FLT3*, *RAS*) cechuje większa wrażliwość na działanie inhibitorów niż komórki innych typów molekularno-cytogenetycznych pozyskanych od ocenianych chorych na AML. Większą wrażliwość w tej podgrupie wykazywały także komórki ludzkich linii białaczkowych. W zakończeniu pracy autorzy stwierdzają, że podanie małowcząsteczkowych inhibitorów szlaku PI3K/AKT/mTOR może przynieść szczególną korzyść u pacjentów z obecną rearranacją *MLL* i mutacjami *FLT3* i *RAS*. Podkreślili także, że skojarzone podanie inhibitorów PI3K/mTOR ze środkami hamującymi szlaki ratunkowe, takie jak MAPK i JAK2/STAT5, lub z lekami wzmacniającymi proces indukowanej śmierci komórkowej może poprawić skuteczność terapii celowanej w AML.

Oceny wrażliwości komórek białaczkowych z obecnymi rearranacjami w obrębie genu *MLL*

dotyczyło również doniesienie Sakamoto i wsp. (streszczenie 3827). W pracy postanowiono odpowiedzieć na pytanie, czy obecność genów fuzyjnych z udziałem *MLL* (*MLL-AF9* oraz *MLL-AF4/AF5q31*) jest powiązana z efektem działania kwasu all-trans-retinowego (ATRA, *all-trans-retinoic acid*) na ludzkie i mysie komórki AML. Dodatkowo postanowiono ocenić poziom metylacji histonu H3K4me2 (koaktywator *RARα*) w komórkach ludzkich linii AML oraz podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy podanie inhibitora LSD1 (odwracalny inhibitor lizynospecyficznej demetylazy) wpływa na komórki linii AML odporne na ATRA z obecnym genem fuzyjnym obejmującym *MLL*. W badaniu oceniono 3 ludzkie linie komórkowe oraz dwie mysie linie białaczkowe transdukowane wektorem retowirusowym z ekspresją genów *MLL*. Wyniki badań potwierdziły, że obecność białka fuzyjnego *MLL* odpowiada za inaktywację szlaku kwasu retinowego, wrażliwość na ATRA jest powiązana z zawartością metylowanych histonów H3K4me2/H3 w obrębie promotora *RARα* oraz że nieodwracalny inhibitor LSD1 przywraca wrażliwość komórek na ATRA. Dodatkowym wynikiem przedstawianej pracy było potwierdzenie synergistycznego efektu przeciwbiałaczkowego ATRA w skojarzeniu z Ara-C w przypadkach komórek AML z obecną rearranżacją *MLL-AF9*. Spostrzeżenie to było podstawą wysunięcia przez autorów pracy hipotezy, że stosowanie ATRA może być cennym uzupełnieniem dotychczasowej metody terapii AML w przypadkach z obecną rearranżacją *MLL-AF9*.

Podobny był cel badania przeprowadzonego przez Zabkiewicz i wsp. dotyczącego zastosowania leczenia celowanego inhibitorem deacetylazy histonów (tefinostat, CHR-2845) w przypadkach AML wywodzącej się z prekursorów monocytoidalnych (streszczenie 1297). Tefinostat jest nowo opracowanym inhibitorem deacetylazy histonowej monocytów/makrofagów. Ocena skuteczności tego leku w warunkach *in vitro* określono w komórkach AML pobranych w chwili rozpoznania od 70 chorych. W jej wyniku zależną od dawki indukcję procesu apoptozy i istotny wpływ hamujący tefinostatu na wzrost komórek potwierdzono w przypadkach AML typu M4 i M5 według FAB (*French-American-British*). Efektów tych nie zaobserwowano po zastosowaniu analogu tefinostatu — CHR-8185, niemetabolizowanego przez hCE-1. Efektu hamującego wzrost komórek nie potwierdzono w odniesieniu do komórek szpiku prawidłowego ekspozowanych na toksyczne w przypadku AML dawki tefinostatu. Co ciekawe, podanie ekwiwa-

lentnych dawek niezależnego od hCE-1 analogu tefinostatu — CHR-8185 prowadziło do znaczącej cytotoksyczności w tych przypadkach. Dodatkowo w przeprowadzonych badaniach *in vitro* potwierdzono synergizm działania tefinostatu i Ara-C.

Podobnemu zagadnieniu poświęcono badanie przeprowadzone przez Fiskus i wsp., w którym oceniano wpływ na komórki ludzkiej AML skojarzonego podania antagonisty białka BRD4 z rodziny BET oraz inhibitora deacetylazy histonów (streszczenie 485). Białka z rodziny BET, w tym BRD4, poprzez wiązanie z acetylowanymi lizynami histonów pełnią rolę pomocniczą w procesie regulacji procesu transkrypcji w obrębie promotorów genów docelowych i wzmacniaczy procesu transkrypcji. Z tego powodu mają również ważne znaczenie w procesie regulacji ekspresji onkogenów, w tym *MYC* i *BCL-2*. W cytowanej pracy oceniono wpływ podania inhibitora deacetylazy histonów — panobinostatu na wrażliwość ludzkich komórek progenitorowych AML na działanie inhibitora białek z rodziny BET — JQ1. Okazało się, że podanie JQ1, w sposób zależny od dawki, zwiększa odsetek komórek w fazie G1 cyklu komórkowego, obniżając jednocześnie odsetek komórek w fazie S. Podanie inhibitora indukuje także apoptozę komórek prekursorowych AML z ekspresją zmutowanej NPM1c+ oraz z ectopową koekspresją FLT3-ITD. Podobny efekt podania JQ1 zaobserwowano także w przypadku komórek AML z ekspresją onkoproteiny fuzyjnej z udziałem *MLL*. Wyniki tych badań potwierdziły, że zastosowanie leczenia skojarzonego panobinostatem z JQ1 znacząco poprawia przeżycie myszy w porównaniu z myszami otrzymującymi jedynie JQ1 lub panobinostat. Według autorów doniesienia dane te mogą się stać przesłanką do zastosowania u chorych na AML terapii skojarzonej antagonistą BRD4 i panobinostatem.

Odrębną grupę doniesień stanowiły prace poświęcone terapii AML opornych na standardowe leczenie cytostatyczne z obecnymi mutacjami w obrębie genu *FLT3*. Jedną z takich prezentacji była praca Fraiman i wsp. (streszczenie 1284) dotycząca przełamania oporności komórek AML z obecną mutacją genu *FLT3* na etopozyd poprzez podanie rekombinowanego ligandu FLT3 — cytokiny krwiotwórczej o strukturze homologicznej do SCF (*stem cell factor*) i CSF-1 (*colony stimulating factor 1*). Ligand FLT3 cechuje synergia działania z innymi czynnikami wzrostu, stymulując proliferację i różnicowanie komórek progenitorowych krwi. W przypadku obecności mutacji aktywujących gen *FLT3* (*FLT3-ITD*, mutacje punktowe) przewodzenie sygnału dokomórkowego nie zależy od

obecności ligandu. Komórki AML z obecną mutacją *FLT3* o charakterze autoaktywującym okazały się odporne na apoptozę indukowaną podaniem etopozydu. Potwierdzono także, że przy niskich stężeniach ligandu *FLT3* większość komórek AML zatrzymuje cykl życiowy w fazie G2/M. Po podaniu ligandu *FLT3* dochodzi do zależnego od jego dawki zmniejszenia oporności komórek białaczkowych na etopozyd. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że przy dużych stężeniach ligandu *FLT3* interakcja z *FLT3/ITD* prowadzi do zależnej od substratu inhibicji kinazy, co skutkuje zanikiem indukowanej przez *FLT3-ITD* aktywacji proliferacji i zależnego od *FLT3-ITD* hamowania procesu apoptozy.

Przełamywaniem oporności na leczenie AML z obecną mutacją *FLT3-ITD* poświęcone było także doniesienie Takahashi i wsp. (streszczenie 2684). Badanie dotyczyło oceny skuteczności leczenia skojarzonego worinostatem, idarubicyną i Ara-C u chorych na AML z zaburzeniami molekularnymi w obrębie *FLT3*. W pierwszym etapie badania potwierdzono 100-procentową skuteczność wspomnianego leczenia skojarzonego u 11 chorych z AML *FLT3-ITD*. W kolejnym grupę badanych osób poszerzono o dwie dodatkowe podgrupy — chorych na AML dotychczas nieleczonych oraz pacjentów z nawrotową/oporną AML lub MDS wysokiego ryzyka z obecną aberracją *FLT3*. Stwierdzono, że skojarzenie worinostatu z idarubicyną i Ara-C umożliwia uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka chorych (88%) i przeprowadzenie HSCT u 46% z nich. Terapia była mniej skuteczna u osób z oporną/nawrotową postacią choroby (odsetek odpowiedzi 30%).

Zaburzenia hemostazy

Trombofilia i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

Zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*) jest chorobą wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciw białkom tworzącym kompleksy z fosfolipidami biorącymi udział w procesie krzepnięcia krwi, głównie przeciw beta₂-glikoproteinie I (β₂-GPI) związanej z kardioliną. Do przeciwciał antyfosfolipidowych, oprócz przeciwciał anty-β₂-GPI, należą antykoagulant toczeniowy (LAC, *lupus anticoagulant*) i przeciwciała antykardiolinowe (ACA, *anticardiolipin antibodies*). U niektórych chorych wykrywa się trzy rodzaje przeciwciał, u innych — dwa lub tylko jeden rodzaj. W przeciwieństwie do badań *in vitro*, w których uzyskuje się przedłużone przesiewowe czasy

krzepnięcia, autoprzeciwciała antyfosfolipidowe *in vivo* paradoksalnie zwiększają zagrożenie zakrzepowe. Najczęstszym powikłaniem (ok. 60%) jest żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*); u około 30% chorych dochodzi do zakrzepicy tętniczej, a u około 10% zakrzepica dotyczy układów żylnego i tętniczego. Zmiany zakrzepowe w naczyniach łożyska mogą się przyczyniać do niepowodzeń ciąży, w tym samoistnych poronień, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub opóźnienia wzrostu płodu. Ryzyko zakrzepowe związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych, zależnie od ich rodzaju, nie zostało dokładnie określone. Goldstein i wsp. na podstawie analizy przeprowadzonej w grupie ponad 20 000 pacjentów wykazali, że największe zagrożenie zakrzepowe stwarza obecność LAC. W ciągu 583 dni obserwacji powikłania zakrzepowe wystąpiły u 25,9% pacjentów z LAC, u 15% z innymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi ($p < 0,001$) i u 1,64% osób z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). Ryzyko względne zachorowania na zakrzepicę związane z obecnością LAC w stosunku do grupy kontrolnej wyniosło 14,75. Inne przeciwciała antyfosfolipidowe znacznie zwiększały ryzyko zakrzepowe, jednak w mniejszym stopniu niż LAC. Najmniejsze zagrożenie zakrzepowe wiązało się z obecnością ACA w klasie IgM (streszczenie 2366).

Ocena ryzyka nawrotu VTE u chorych na APS ma duże znaczenie w podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego po przebyciu ostrego incydentu zakrzepowego. Metaanaliza doniesień klinicznych wykazała, że z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych wiąże się zwiększone ryzyko nawrotu VTE. Szczególnie duże ryzyko nawrotu VTE dotyczy pacjentów, u których są wykrywalne trzy rodzaje przeciwciał antyfosfolipidowych (LAC + ACA + anty-β₂-GPI). W związku ze zwiększonym ryzykiem nawrotu VTE wszyscy chorzy z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych są kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli nie zagrażają im ciężkie powikłania krwotoczne (*ASH Edu. Program* 2013; 681–683).

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 brak specyficznego środka neutralizującego ich działanie

przeciwkrzepliwe, brak możliwości laboratoryjnego monitorowania w niektórych sytuacjach (krwawienie, przed pilnym zabiegiem operacyjnym), konieczność dobrej współpracy ze strony pacjenta (krótki czas działania leku) oraz wyższa cena niż warfaryny. W chorobie nowotworowej ryzyko VTE jest 6-krotnie zwiększone, a rozpoznanie zakrzepicy żyłnej wiąże się z 2–4-krotnym skróceniem czasu życia pacjentów w pierwszym roku. Brakuje danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych antykoagulantów w leczeniu VTE u chorych na nowotwory złośliwe, gdyż stanowili oni tylko 2,6–6% osób włączonych do dużych badań klinicznych. Przeprowadzona metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, która objęła 550 pacjentów, wykazała ich podobną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem enoksaparyną i warfaryną w leczeniu VTE w przypadku współistniejącej choroby nowotworowej. Ze względu na brak danych nie oceniono ryzyka powikłań krwotocznych (streszczenie 1150).

W badaniu HOKUSAI porównano skuteczność i bezpieczeństwo nowego inhibitora czynnika Xa — edoksabanu — z terapią standardową w leczeniu proksymalnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u 8292 pacjentów z chorobą nowotworową. Początkowo wszyscy pacjenci otrzymywali przez 5 dni heparynę drobnocząsteczkową, następnie poddano ich randomizacji do grupy leczonej edoksabanem (60 mg/d., dawkę zmniejszono do 30 mg/d. przy przesączaniu kłębuszkowym [GFR, *glomerular filtration rate*] 30–50 ml/min i u pacjentów o masie ciała < 60 kg) albo do grupy leczonej warfaryną z docelowym międzynarodowym wskaźnikiem znormalizowanym (INR, *international normalized ratio*) 2,0–3,0. Do badania włączono 771 pacjentów z zatorowością płucną i chorobą nowotworową (208 czynną, 563 przebytą); czas obserwacji wynosił 266 dni (180–360 dni). Do nawrotu zakrzepicy doszło u 14/378 pacjentów otrzymujących edoksaban (3,7%) i u 28/393 pacjentów leczonych warfaryną (7,1%). Istotnie kliniczne krwawienie wystąpiło u 47 pacjentów (12,4%) otrzymujących edoksaban i u 74 leczonych warfaryną (18,8%). W grupie pacjentów bez nowotworu nawrotu VTE doznały 103/3658 osoby (2,8%) otrzymujące edoksaban i podobny odsetek — 99/3629 pacjentów (2,7%) leczonych warfaryną. Klinicznie istotne powikłania krwotoczne występowały rzadziej w grupie przyjmującej edoksaban — odpowiednio u 7,7% i 9,1% chorych. Wyniki badania HOKUSAI wskazują na możliwość większej skuteczności i większego bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z warfa-

ryną w leczeniu pacjentów z VTE i współistniejącą chorobą nowotworową (streszczenie 211).

W badaniu EINSTEIN PE stosowanie riwaroksabanu u chorych z zatorowością płucną okazało się podobnie skuteczne, jak standardowe leczenie heparyną i warfaryną, przy czym odsetek powikłań krwotocznych był mniejszy. Na podstawie analizy rejestru NOAC wykazano, że w praktyce klinicznej średnia wieku 72 chorych z zatorowością płucną, których wyodrębniono spośród 2249 pacjentów włączonych do rejestru, była większa niż w badaniu EINSTEIN (67,3 v. 55,8 lat); 55,6% stanowiły kobiety, u 23,6% był to kolejny epizod zakrzepowy. Podczas obserwacji trwającej do 12 miesięcy do nawrotu VTE doszło tylko u 1 chorego i także 1 pacjent doznał udaru niedokrwiennego mózgu. Łagodne powikłania krwotoczne występowały często, ale „duże” krwawienia zarejestrowano tylko u 2 pacjentów. Leczenie przerwano u około 5% chorych. Trzech pacjentów zmarło z powodu chorób współistniejących; nie było zgonów z powodu VTE ani powikłań krwotocznych. Zdaniem autorów leczenie zatorowości płucnej riwaroksabanem jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane. Powikłania zakrzepowe i krwotoczne zdarzają się rzadko, głównie w początkowym okresie terapii (streszczenie 2380).

Mimo krótkiego okresu półtrwania problemem w niektórych sytuacjach klinicznych (np. krwotok wewnętrzny, uraz wielonarządowy, konieczność wykonania zabiegu operacyjnego w trybie pilnym) staje się szybkie zneutralizowanie działania nowych doustnych antykoagulantów, gdyż brakuje swoistego środka neutralizującego, który można by zastosować w przypadku wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Analiza niemieckiego rejestru NOAC obejmująca 2249 pacjentów, spośród których 77,3% otrzymywało riwaroksaban, 15,8% — dabigatran i 6,9% — apiksaban, ujawniła 1137 powikłań krwotocznych u 825 chorych. W większości (ok. 60%) były to małe krwawienia, głównie skórne i śluzówkowe. U 6,9% pacjentów wystąpiły „duże” krwawienia według definicji ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), najczęściej z przewodu pokarmowego (2,8%) i z układu moczowo-płciowego (0,6%). W 93% krwawień nie stosowano dodatkowego leczenia, poza uciskiem lub toczeniem kkc; 7% powikłań krwotocznych wymagało leczenia operacyjnego. Krwawiący pacjenci otrzymywali osocze świeżo mrożone, a koncentrat czynników zespołu protrombiny stosowano tylko u 1,3% chorych (24% „dużych” krwawień). Z powodu powikłań krwotocznych zmarło 6 pacjentów (0,5%) — 3 z powodu

krwawienia śródczaszkowego, 1 z krwawieniem z przewodu pokarmowego, 1 z krwawieniem do worka osierdziowego i 1 z powodu krwawień pourazowych. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że w codziennej praktyce lekarskiej „małe” powikłania krwotoczne, niewymagające intensywnego leczenia, zdarzają się często, a krwawienia zagrażające życiu są stosunkowo rzadkie (streszczenia 214).

W związku ze zwiększającą się liczbą chorych przewlekłe leczonych doustnymi inhibitorami czynnika Xa z powodu VTE, a także pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, ważnym problemem klinicznym jest opracowanie swoistego antidotum, przydatnego w razie wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych albo w przygotowaniu pacjenta do pilnego zabiegu operacyjnego. Andeksanet alfa (PRT064445) jest zmodyfikowaną rekombinowaną cząsteczką ludzkiego czynnika Xa, enzymatycznie nieczynną, ale zachowującą zdolność wiązania się z inhibitorami czynnika Xa, dzięki czemu „wychwytuje” cząsteczki inhibitora we krwi. Badanie II fazy przeprowadzono w dwóch 9-osobowych grupach zdrowych ochotników, którym w 6. dobie leczenia riwaroksabanem, w dawce 20 mg/dobę, podano dożylnie 210 mg albo 240 mg andeksanetu. Zaraz po podaniu tego leku stężenie riwaroksabanu zmalało odpowiednio o 20% i 53%, a po 2 godzinach było takie samo, jak w grupie kontrolnej. W sposób zależny od dawki zmniejszyły się również zmiany spowodowane przez riwaroksaban w zakresie długości czasów trombinowego, kaolinowo-kefalinowego i generacji trombiny. Nie stwierdzono zwiększenia w osoczu stężeń dimeru D, kompleksów trombina–antytrombina ani wzrostu stężenia fragmentów protrombiny F1+2. Aktywność inhibitora szlaku krzepnięcia aktywowanego czynnikiem tkankowym obniżyła się wskutek jego wiązania z andeksanetem. Infuzje andeksanetu były dobrze tolerowane; działania niepożądane ograniczyły się do łagodnych lub umiarkowanie ciężkich reakcji potransfuzyjnych u 3 badanych oraz bólów i zawrotów głowy u 2 osób. Z badania tego wynika, że andeksanet jest dobrze tolerowanym lekiem, odwracającym u osób zdrowych działanie riwaroksabanu. Stwarza to potencjalną możliwość zastosowania andeksanetu w leczeniu powikłań krwotocznych wynikających z leczenia inhibitorami czynnika Xa (streszczenie 3636).

Nabyte skazy krwotoczne

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Nabyte skazy krwotoczne należały do wiodących tematów z zakresu zaburzeń hemostazy prezentowanych na 55. Konferencji ASH. Wiele

interesujących doniesień dotyczyło leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *primary immune thrombocytopenia*). Na uwagę zasługuje randomizowane badanie, w którym porównywano skuteczność leczenia ITP za pomocą standardowej dawki prednizonu z deksametazonem stosowanym w 4-dniowych pulsach (streszczenie 325). Do badania włączono 26 pacjentów, wcześniej nieleczonych, spośród których 12 otrzymywało prednizon, a 14 deksametazon. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas trwania remisji (liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$). Przez pierwsze 7 dni wszyscy pacjenci otrzymywali prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę, a następnie byli poddani randomizacji do grupy leczonej prednizonem lub deksametazonem. Czas do uzyskania remisji nie różnił się w obu grupach, natomiast czas trwania remisji był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej deksametazon ($p = 0,0139$). Wyniki leczenia ITP dużymi dawkami deksametazonu przedstawili również autorzy hiszpańscy (streszczenie 1081). U 29 pacjentów z ITP stosowano deksametazon w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni (1–6 cykli) jako leczenie I linii. Utrzymującą się odpowiedź płytkową uzyskano u 83% pacjentów, w tym u 43% po pierwszym cyklu. Leczenie było dobrze tolerowane, a działania niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wystąpiły tylko u 13% pacjentów. Wykazano również, że podanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) razem z pierwszym cyklem deksametazonu może poprawić wyniki leczenia.

Na 55. Konferencji ASH przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania kontrolowanego placebo, w którym oceniano skuteczność rytuksymabu u pacjentów z ITP nieodpowiadających na glikokortykosteroidy (streszczenie 449). Do badania włączono 109 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość niepowodzeń leczenia definiowana jako konieczność wykonania splenektomii lub spełnienie kryteriów do splenektomii u osób z przeciwwskazaniami do zabiegu. Wykazano, że rytuksymab nie zmniejszał częstości występowania niepowodzeń leczenia, natomiast zwiększał odsetek CR w porównaniu z placebo.

Na uwagę zasługuje również praca dotycząca wpływu eradykacji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na przebieg umiarkowanej ITP (streszczenie 2324). Do badania włączono 26 pacjentów z utrzymującą się lub przewlekłą ITP i liczbą płytek $30\text{--}70 \times 10^9/l$. Całkowitą remisję (liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$) uzyskano u 63,2% pacjentów po skutecznej eradykacji *H. pylori*. Czas do osiągnięcia CR wynosił 2–8 tygodni (mediana 4 tyg.) od początku leczenia.

Kilkanaście prac było poświęconych agonistom receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonists*) w leczeniu ITP. Interesujące są trzy doniesienia o długotrwałej remisji ITP po odstawieniu TPO-RA. Bussel i wsp., na podstawie danych z 8 badań klinicznych z zastosowaniem romiplostymu, wyodrębnili grupę 27 pacjentów, u których utrzymywała się liczba płytek co najmniej $50 \times 10^9/l$ przez 26 tygodni lub dłużej po odstawieniu leczenia (streszczenie 328). Ta grupa pacjentów charakteryzowała się czasem trwania ITP krótszym niż 5 lat. Nie stwierdzono natomiast zależności utrzymywania się odpowiedzi płytkowej po odstawieniu romiplostymu od wieku, płci czy wcześniej wykonanej splenektomii. W innej pracy spośród 35 zakwalifikowanych do badania pacjentów u 8 uzyskano długotrwałą remisję po odstawieniu romiplostymu lub eltrombopagu (streszczenie 327). U wszystkich pacjentów występowała przewlekła postać ITP (czas trwania choroby 13–107 miesięcy, mediana 103 miesięcy) i otrzymali wcześniej 2–12 linii leczenia. Warto podkreślić, że 3 spośród 8 pacjentów poddano krótkotrwałemu (< 1 miesiąca) leczeniu za pomocą TPO-RA. W trzecim doniesieniu przedstawiono opisy 12 pacjentów (8 kobiet i 4 mężczyzn) z długotrwałe utrzymującą się odpowiedzią płytkową po odstawieniu eltrombopagu. Jednak w 5 przypadkach ITP nie spełniała kryterium przewlekłej postaci, a zatem nie można było wykluczyć samoistnych remisji. W obu pracach, ze względu na małą liczebność grup, nie udało się ustalić czynników predykcyjnych utrzymywania się długotrwałej odpowiedzi płytkowej po odstawieniu TPO-RA. W kolejnej pracy wykazano, że trwające 3 tygodnie leczenie za pomocą TPO-RA jest skuteczną i bezpieczną metodą przygotowania do splenektomii pacjentów z ITP oporną na glikokortykosteroidy (streszczenie 1086). Wyniki tej pracy otwierają nowe możliwości zastosowania TPO-RA w ITP.

Warte odnotowania jest również doniesienie na temat skuteczności i bezpieczeństwa skojarzonego leczenia ITP za pomocą cyklosporyny, romiplostymu i IVIg (streszczenie 1085). Leki te charakteryzują się różnym mechanizmem działania — romiplostym stymuluje produkcję płytek krwi, cyklosporyna hamuje aktywację komórek T, a IVIg blokują destrukcję płytek przez przeciwciała. Leczenie stosowano u 14 pacjentów z ciężką, oporną na inne metody leczenia ITP, w tym na monoterapię TPO-RA. Okazało się ono skuteczne w 71% przypadków, jednak u 8/14 chorych wystąpiły objawy niepożądane po cyklosporynie.

Spśród prac poświęconych nabytej hemofilii na wyróżnienie zasługuje wielośrodkowe badanie dotyczące czynników prognostycznych (streszczenie 205). Jego celem było wyodrębnienie czynników predykcyjnych remisji u chorych na nabytą hemofilię poddanych standardowej immunosupresji. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do uzyskania PR definiowanej jako aktywność czynnika VIII ponad 50% utrzymująca się co najmniej 24 godziny po zaprzestaniu leczenia koncentratami czynników krzepnięcia. Natomiast drugorzędowym punktem końcowym był czas do uzyskania CR określanej jako PR + brak inhibitora, przy zmniejszonej dawce kortykosteroidów poniżej 15 mg/dobę i odstawionych lekach immunosupresyjnych. Wykazano, że wyjściowa aktywność resztkowa czynnika VIII (< 1% v. > 1%) wpływała istotnie na czas do uzyskania PR i CR. Nie obserwowano natomiast zależności między mianem inhibitora a czasem do uzyskania PR i CR. Wyjściowa aktywność czynnika VIII oraz wiek i stan kliniczny według WHO okazały się niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla OS.

Interesujące doniesienie dotyczyło nabytego zespołu von Willebranda (AVWS, *acquired von Willebrand syndrome*) w przebiegu wad zastawkowych serca i kardiomiopatii przerostowej (streszczenie 335). Przyczyną AVWS w chorobach układu sercowo-naczyniowego jest utrata dużych multimetrów czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*) pod wpływem zaburzeń reologicznych. Podstawą diagnostyki AVWS jest badanie elektroforetyczne VWF z wizualną oceną utraty dużych multimetrów. Badanie to jest zarówno kosztowne, jak i subiektywne. Celem pracy była ocena przydatności rutynowych badań do oceny utraty dużych multimetrów i ryzyka krwawień w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Autorzy wykazali, że zarówno PFA-100, jak i współczynnik aktywności VWF/antygen VWF mogą zastąpić specjalistyczne badania multimetrów VWF w diagnostyce AVWS w chorobach kardiologicznych. Ponadto PFA-100 CADP wykazywał korelację z ryzykiem krwawień.

Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące zastosowania ekulizumabu w leczeniu zakrzepowej mikroangiopatii (TMA, *thrombotic microangiopathy*) indukowanej inhibitorem kalcyneuryny u pacjentów po przeszczepieniu narządów (streszczenie 1078). To groźne powikłanie charakteryzuje się wysoką śmiertelnością sięgającą 70% mimo stosowania wymiany osocza. Patomechanizm rozwoju TMA pod wpływem inhibitorów kalcyneuryny był dotychczas słabo poznany. W pracy przedstawiono opisy 7 pacjentów (5 po przeszczepieniu jelita cienkiego i 2 po przeszczepieniu wątroby), u których

rozpoznano TMA w czasie 3–13 miesięcy (mediana 11) po transplantacji. Zmniejszenie dawki inhibitora kalcyneuryny nie wpłynęło na parametry kliniczne ani laboratoryjne TMA. U wszystkich pacjentów zastosowano ekulizumab w standardowej dawce 1200 mg/tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 900 mg co 2 tygodnie. Analizowany okres leczenia wynosił 4–107 tygodni. Jednocześnie utrzymano leczenie immunosupresyjne (takrolimus), aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. U wszystkich pacjentów obserwowano całkowite ustąpienie klinicznych i laboratoryjnych objawów TMA. Liczba płytek powróciła do normy po 4. dawce ekulizumabu. Tak dobra odpowiedź na ten lek wskazuje na centralną rolę zaburzeń komplementu w rozwoju TMA po inhibitorach kalcyneuryny.

Wrodzone skazy krwotoczne **prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga**

Krwawienie wewnątrzczaszkowe (ICH, *intracranial hemorrhage*) jest jednym z najcięższych powikłań hemofilii. Szacowana śmiertelność w przebiegu ICH wynosi 20%. Ostatnio opublikowane przez *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dane wskazują, co prawda, że systematyczna profilaktyka z zastosowaniem koncentratów czynników krzepnięcia przyczyniła się do zmniejszenia częstości ICH wśród chorych na ciężką hemofilię, ale mimo to śmiertelność związana z krwawieniem o tym umiejscowieniu w dalszym ciągu oscyluje wokół 20%. W przeciwieństwie do uprzednio publikowanych danych nowe informacje CDC wskazują, że większość zgonów wywołanych ICH dotyczy pacjentów powyżej 20. roku życia, a nie dzieci. W trakcie 55. Konferencji ASH przedstawiono między innymi wyniki współczynnika śmiertelności dla ICH u dzieci chorych na hemofilię, hospitalizowanych w ośrodkach amerykańskich o 3. stopniu referencyjności (streszczenie 208). Było to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w 43 ośrodkach. Badanie objęło wyłącznie pacjentów płci męskiej z hemofilią A i B oraz hemofilią powikłaną inhibitorem w wieku poniżej 21 lat hospitalizowanych w okresie od 1 stycznia 2002 roku do 31 grudnia 2011 roku. W ciągu 10 lat, które objęło badanie, 3133 pacjentów z hemofilią A lub B hospitalizowano 8325 razy. W tej grupie 80% pacjentów miało hemofilię A, a 14,4% — hemofilię powikłaną inhibitorem. Współczynnik śmiertelności w całej kohorcie wyniósł 0,7% (21 zgonów). Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 265 chorych i było przyczyną 327 hospitalizacji (34 pacjentów doznało > 1 epizodu ICH). Mediana wieku w chwili wystąpienia ICH wyniosła 2,2 roku

(zakres 0,6–7,3 roku). Współczynnik śmiertelności z powodu ICH w badanej grupie wyniósł 1,8% (6 zgonów). Trzech pacjentów (50%), którzy zmarli w następstwie ICH, miało hemofilię powikłaną inhibitorem. Dwa czynniki zwiększały ryzyko zgonu w całej kohorcie, w tym ICH i obecność inhibitora. Wyniki tego badania wskazują, że ryzyko zgonu z powodu ICH w grupie dzieci z hemofilią wynosi 1,8% i jest ponad 10-krotnie niższe niż w uprzednio publikowanych danych. Najbardziej prawdopodobnymi przyczynami poprawy tego wskaźnika są upowszechnienie stosowania pierwotnej profilaktyki krwawień, lepsza dostępność koncentratów czynników krzepnięcia oraz bardziej intensywna strategia lecznicza w przypadku wysunięcia podejrzenia ICH u pacjenta z hemofilią.

Skrócenie czasu od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia leczenia indukującego tolerancję immunologiczną niezależnie od miana inhibitora może się przyczynić do zwiększenia szansy uzyskania tolerancji immunologicznej. Dane z piśmiennictwa wskazują, że indukowanie tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*) u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII kończy się powodzeniem (eradykacja inhibitora) w 60–80% przypadków. Pewne kontrowersje budzi kwestia optymalnego momentu rozpoczęcia ITI; większość ekspertów wskazuje, że szansę uzyskania tolerancji immunologicznej (IT, *immune tolerance*) zwiększa opóźnienie rozpoczęcia ITI do chwili zmniejszenia miana inhibitora poniżej 10 jednostek Bethesda/ml (jB./ml). Celem retrospektywnego badania (streszczenie 575) było sprawdzenie, czy skuteczność ITI zależy od czasu, jaki upłynął od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia leczenia eradykującego inhibitor. Badaniem objęto 58 pacjentów (55 z ciężką i 3 z umiarkowaną hemofilią A) poddanych leczeniu indukującemu IT. U 49 (84%) pacjentów zastosowanie ITI doprowadziło do uzyskania stanu IT (eliminacja inhibitora i skuteczność koncentratów czynnika VIII w leczeniu i profilaktyce krwawień), czyli całkowitej odpowiedzi na leczenie. Stan IT uzyskano u wszystkich 19 pacjentów z niskim mianem inhibitora (LR, *low responders*), czyli poniżej 5 jB./ml. U większości, bo u 15 spośród 19 pacjentów LR, leczenie eradykujące inhibitor wdrożono w ciągu miesiąca od jego wykrycia. Spośród 39 pacjentów z wysokim mianem inhibitora (HR, *high responders*), czyli co najmniej 5 jB./ml, 30 (77%) wyeliminowało inhibitor, 1 uzyskał częściową odpowiedź na leczenie (zmniejszenie miana inhibitora < 5 jB./ml i skuteczność koncentratów czynnika VIII w leczeniu krwawień), 1 kontynuował leczenie indukujące IT w chwili opracowy-

wania wyników, zaś u 7 pacjentów zanotowano niepowodzenie terapii (stosowanie ITI > 3 lat bez osiągnięcia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie). Spośród 39 pacjentów HR u 23 wdrożono ITI w ciągu miesiąca od wykrycia inhibitora (grupa 1.), u 5 wdrożono ITI w okresie 1–6 miesięcy od wykrycia inhibitora (grupa 2.), zaś u 11 — po upływie 6 miesięcy od wykrycia inhibitora (grupa 3). W grupie 1. 21/23 (91%) pacjentów uzyskało stan IT, u 1 zanotowano częściową odpowiedź na leczenie oraz także u 1 zanotowano niepowodzenie terapii. W grupie tej 8/10 (80%) pacjentów z mianem inhibitora poniżej 10 jB./ml w chwili rozpoczęcia ITI uzyskało stan IT, 1 uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a u 1 terapia zakończyła się niepowodzeniem. U wszystkich pozostałych 13 pacjentów z grupy pierwszej z mianem inhibitora co najmniej 10 jB./ml w chwili rozpoczęcia ITI uzyskano stan IT. W grupach drugiej i trzeciej wszyscy pacjenci rozpoczynali ITI z mianem inhibitora poniżej 10 jB./ml. W grupie 2. 2/5 (40%) pacjentów wyeliminowało inhibitor, u 1 — kontynuowano ITI w chwili analizowania wyników, a u 2 pacjentów zanotowano niepowodzenie terapii. W grupie trzeciej 7/11 (64%) pacjentów wyeliminowało inhibitor, natomiast u 4 (36%) zanotowano niepowodzenie terapii. Wyniki tego badania wskazują, że skrócenie czasu od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia leczenia indukującego IT — niezależnie od tego, czy miano inhibitora w chwili rozpoczęcia ITI wynosi powyżej czy poniżej 10 jB./ml — przyczynia się do zwiększenia szansy uzyskania IT.

Rola oznaczania propeptydu czynnika von Willebranda (ppVWF, *propeptide von Willebrand factor*) w procesie diagnostycznym choroby von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) typu 1 była tematem kolejnego doniesienia (streszczenie 331). Typ 1 jest najczęściej wykrywaną postacią VWD, której istotą jest częściowy niedobór VWF. Mechanizmy patogenetyczne VWD typu 1 to zmniejszona synteza VWF wynikająca z polimorfizmów w promotorze genu kodującego VWF, zmniejszona sekrecja VWF połączona z wewnątrzkomórkową retencją bądź degradacją VWF oraz zwiększony klirens VWF z krwiobiegu. Ten ostatni wariant oznacza się jako VWD typu 1C. Czynniki von Willebranda i jego propeptyd (VWFpp) są uwalniane do krwiobiegu w ekwimolarnych ilościach, ale znacznie różnią się pod względem okresu biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$ VWF — 8–12 h, $T_{1/2}$ VWFpp — 2–3 h). Zawartość VWF we krwi wyraża się jako stężenie jego antygeny (VWF:Ag). Zmniejszona zawartość VWFpp w krwiobiegu świadczy o zmniejszonej syntezie lub sekrecji VWF.

Zwiększony stosunek VWFpp/VWF:Ag świadczy o przyspieszonym klirensie VWF z krwiobiegu (typ 1C), natomiast w przypadku zmniejszenia sekrecji VWF z komórki stwierdza się prawidłowy stosunek VWFpp/VWF:Ag. Badaniem objęto 502 pacjentów z uprzednio rozpoznaną VWD typu 1. W 262 przypadkach potwierdzono rozpoznanie VWD typu 1 (VWF:Ag lub aktywność VWF mierzona jako aktywność kofaktora ristocetyny, VWF:RCo \leq 40 jm./dl). Spośród tych 262 pacjentów 58 (22%) spełniało kryteria VWD typu 1C (VWFpp/VWF:Ag \geq 3 i VWF:Ag \leq 30 jm./dl), zaś u 12 rozpoznano VWD typu 1 „ciężkiego” (VWF:Ag między 1 a 5 jm./dl i VWFpp/VWF:Ag < 3). U 16/58 pacjentów z VWD typu 1C przed wykonaniem oznaczeń VWFpp błędnie rozpoznawano różne podtypy VWD typu 2. U 7 pacjentów zweryfikowano uprzednie rozpoznanie VWD typu 3 na VWD typu 1 „ciężkiego”, ponieważ w osoczu wykryto VWF:Ag w stężeniu 2–6 jm./dl i VWFpp w stężeniu 14–66 jm./dl, a stosunek VWFpp/VWF:Ag był podwyższony i zawierał się w przedziale 4,2–33,0 (VWD typu 3 rozpoznawano wyłącznie u pacjentów z niewykrywalnym VWF:Ag i VWFpp). Większość przypadków VWD typu 1 „ciężkiego” spełniało kryteria typu 1C. U 76% pacjentów z zawartością antygeny 2–10 jm./dl rozpoznano VWD typu 1C; w pozostałych 24% przypadków stosunek VWFpp/VWF:Ag był prawidłowy, czyli wskazywał na zaburzoną sekrecję VWF z komórki. Chorobę von Willebranda typu 1C wykryto u 38% pacjentów z zawartością VWF:Ag wynoszącą 11–20 jm./dl i u 7% pacjentów z zawartością VWF:Ag w zakresie 21–30 jm./dl. U 43% pacjentów z VWD typu 1C zawartość VWFpp mieściła się poniżej dolnej granicy normy, co wskazuje na mieszany mechanizm VWD — zarówno zmniejszona sekrecja komórkowa, jak i przyspieszony klirens VWF z krwiobiegu. Autorzy badania zidentyfikowali także mutacje odpowiedzialne za wystąpienie VWD typu 1C — były one umiejscowione w domenach D3, A1 i D4 (mutacje odpowiedzialne za zmniejszoną sekrecję komórkową VWF były zlokalizowane w domenach D1, D2 i D3). Nie zanotowano różnic w zakresie nasilenia skazy krwotocznej między pacjentami z VWD typu 1C i pozostałymi wariantami VWD typu 1. Autorzy badania wskazują, że VWD typu 1C jest często spotykany u pacjentów z VWD typu 1 i zawartością antygeny VWF poniżej 20 jm./dl. Dzięki oznaczeniu VWFpp rozpoznanie tego podtypu jest łatwe. Odróżnienie typu 1C od innych wariantów VWD typu 1 ma duże znaczenie, ponieważ stosowanie desmopresyny u pacjentów z przyspieszonym klirensiem VWF z krwiobiegu

może być nieskuteczne, natomiast u pacjentów ze zmniejszoną sekrecją VWF z komórki takie leczenie najczęściej umożliwia osiągnięcie efektywnej hemostazy.

Nowotwory układu krwiotwórczego

Nowotwory mieloproliferacyjne i zespoły mielodysplastyczne

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor

Liczne doniesienia na 55. Konferencji ASH dotyczące MDS były poświęcone zmianom genetycznym w tej grupie chorób, a w szczególności ich znaczeniu rokowniczym. Nagata i wsp. (streszczenie 521), posługując się metodą NGS i hybrydyzacji genomowej, przeprowadzili analizę występowania mutacji i delecji w 104 genach o znanym związku z MDS. Badaniem objęto 944 pacjentów z różnymi podtypami MDS. Analiza wykazała, że spośród badanych genów 47 jest zmutowanych w stopniu istotnym statystycznie ($p < 0,01$). Tylko 6 genów (*TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* i *RUNX1*) było zmutowanych u ponad 10% pacjentów. Rzadziej występujące mutacje (2–10%) dotyczyły genów: *U2AF1*, *ZRSR2*, *STAG2*, *TP53*, *EZH2*, *CBL*, *JAK2*, *BCOR*, *IDH2*, *NRAS*, *MPL*, *NF1*, *ATM*, *IDH1*, *KRAS*, *PHF6*, *BRCC3*, *ETV6* i *LAMB4*. Analiza jednowariancyjna wykazała, że obecność mutacji w 25 spośród badanych genów wpływa istotnie na skrócenie OS. Ostatecznie autorzy wyselekcjonowali 14 genów, których zaburzenia wraz z wiekiem, płcią, liczbą krwinek białych, stężeniem Hb, liczbą płytek i IPSS stanowią podstawę nowego modelu prognostycznego (nazwanego przez autorów nowym modelem molekularnym). Zgodnie z nim wyróżnia się 4 grupy prognostyczne, różniące się istotnie pod względem OS — grupę niskiego, pośredniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, z 3-letnim OS wynoszącym odpowiednio 95,2%, 69,3%, 32,8% i 5,3% ($p < 0,001$).

Sebert i wsp. przeanalizowali dane dotyczące występowania aberracji cytogenetycznych u 931 pacjentów z MDS leczonych azacytydyną (streszczenie 389). Autorzy stwierdzili, że zmiany cytogenetyczne stwierdzane przed włączeniem leczenia nie pozwalają przewidzieć odpowiedzi na azacytydynę, z wyjątkiem +8 i del(5q), które wiążą się z wyższym odsetkiem CR oraz aberracją 3q26 związaną z niższym odsetkiem CR. Co ciekawe, u pacjentów, u których stosowanie azacytydyny spowodowało osiągnięcie odpowiedzi cytogenetycznej, nie wpływało to na efekt leczenia. Autorzy podkreślają jednak, że obecność aberracji

cytogenetycznych ma silny wpływ na OS, zwłaszcza obecność del(17p), -7/del(7q) i del(5q) była związana z istotnie krótszym OS.

Mimo wprowadzenia do terapii MDS nowych skutecznych leków, takich jak leki demetylujące (azacytydyna i decytabina) i leki immunomodulujące (lenalidomid), efekty terapii, zwłaszcza u chorych z MDS pośredniego i wysokiego ryzyka według IPSS, są niezadowolające. Nadal zatem są podejmowane próby wprowadzenia nowych skuteczniejszych terapii. Silverman i wsp. przedstawili wyniki badania II fazy z łącznym zastosowaniem inhibitora deacetylazy histonów (worinostatu) i azacytydyny (streszczenie 386). Do badania włączono 39 pacjentów z MDS o różnym stopniu ryzyka według IPSS. U 23 spośród 33 ocenionych chorych obserwowano odpowiedź (70%), w tym 10 CR, 4 CR bez normalizacji parametrów krwi, 9 popraw hematologicznych i 5 stabilizacji choroby.

Innym badaniem połączeniem leków było zastosowanie klofarabiny i małych dawek Ara-C, u chorych z MDS opornych na wcześniej stosowane terapie demetylujące (streszczenie 1525). U 24 ocenionych pacjentów odsetek odpowiedzi wynosił 50%, w tym 33% CR. Mediana OS wyniosła 4,8 miesiąca (zakres 0,5–13,5 miesiąca). Garcia-Manero i wsp. przedstawili wyniki badania I fazy nowego inhibitora p38 MAPK i Tie2 — ARRY614 (streszczenie 387). W czasie dokonywania analizy do badania włączono 62 pacjentów z MDS. Tolerancja leczenia była akceptowalna; poprawę hematologiczną w zakresie liczby płytek obserwowano u 20%, zaś w zakresie liczby neutrofilów — u 30% pacjentów.

Bardzo liczne doniesienia na sesjach poświęconych przewlekłym nowotworom mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) dotyczyły mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*). Duże zainteresowanie wzbudza znaczenie mutacji innych niż *JAK2* V617F i *MPL* W515L/K. Guglielmelli i wsp. przeanalizowali wpływ liczby mutacji (*ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2* i *SRSF2*) obecnych u indywidualnego pacjenta z MF na OS i czas przeżycia wolny od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) (streszczenie 105). Analizą objęto dwie kohorty pacjentów liczące 490 i 262 chorych. W obu badanych grupach około 30% pacjentów miało przynajmniej jedną badaną mutację. Pacjentów z mutacją cechowało istotnie krótsze OS niż chorych bez mutacji (80,7 v. 148,9 miesiąca). Obecność 2 lub więcej mutacji dodatkowo istotnie skracała OS (29,5 miesiąca). Analiza wielowariancyjna uwzględniająca wpływ IPSS wykazała, że obecność 2 lub więcej mutacji jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla OS. Co więcej, jest ona istotna we wszystkich

grupach prognostycznych. Obecność mutacji wpływa również na skrócenie LFS; LFS u pacjentów bez mutacji, z 1 mutacją i z co najmniej 2 mutacjami wynosiło odpowiednio 323,2 miesiąca, 133,9 miesiąca i 76,9 miesiąca. Można sądzić, że ocena wybranych mutacji stanie się w bliskiej przyszłości niezbędnym elementem diagnostyki MF.

Ci sami autorzy analizowali wpływ obecności mutacji (*EZH2*, *ASXL1*, *TET2*, *IDH1/2*, *CBL*, *SRSF2*, *SOCS1*, *SOCS2*, *SOCS3*, *SH2B3*) na skuteczność ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (streszczenie 107). Analiza nie wykazała różnic w zakresie odsetka pacjentów ze zmniejszeniem śledziony poniżej 35% w grupie chorych bez mutacji ani w grupie pacjentów z mutacjami. Obecność mutacji wpływała na skrócenie OS w grupie poddanej najlepszej dostępnej terapii (BAT, *best available therapy*), natomiast terapia ruksolitynibem niwelowała te różnice. Prawdopodobieństwo przeżycia w 114. tygodniu w grupie chorych leczonych BAT wynosiło 71% w przypadku pacjentów bez mutacji i 58% w przypadku pacjentów z mutacją. Natomiast w grupie leczonej ruksolitynibem odsetki te wynosiły odpowiednio 79% i 85%.

Verstovsek i wsp. przedstawili 3-letnią aktualizację badania COMFORT-I (randomizowane badanie III fazy, w którym porównywano skuteczność ruksolitynibu *v.* placebo u chorych na MF w pośrednim II i wysokim stopniu zaawansowania). Po 3 latach trwania badania spośród 155 pacjentów od początku leczonych ruksolitynibem 77 nadal przyjmuje lek. Natomiast spośród 154 chorych poddanych randomizacji do grupy otrzymującej placebo 111 przeszło do grupy leczonej ruksolitynibem. Po 24 tygodniach leczenia u pacjentów otrzymujących ruksolitynib obserwowano średnie zmniejszenie objętości śledziony (SV, *spleen volume*) o 31,6%. Odpowiedź ta okazała się trwała — w 144. tygodniu terapii średnia redukcja SV wynosiła 34,1%. W grupie leczonej od początku ruksolitynibem odnotowano 42 zgony, a w grupie przyjmującej placebo — 54 zgony; OS było istotnie dłuższe u chorych leczonych ruksolitynibem ($p = 0,067$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ruksolitynibu były niedokrwistość (3.–4. stopnia u ok. 40% pacjentów) i małopłytkowość (3.–4. stopnia u ok. 10% pacjentów). Należy podkreślić, że cytopenie te były najbardziej nasilone w trakcie pierwszych 8–12 tygodni terapii, a następnie obserwowano stabilizację liczby płytek krwi i stopniową poprawę parametrów czerwonych krwinek.

Tefferi i wsp. prezentowali rozczarowujące wyniki badania III fazy, w którym porównywano skuteczność pomalidomidu (0,5 mg/d.) z place-

bo w grupie 252 pacjentów z MF zależnych od przetoczeń kkc (streszczenie 394). Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano uniezależnienie od przetoczeń, był jednakowy w obu grupach — leczonej pomalidomidem i otrzymującej placebo. Bardziej zachęcające okazały się wyniki badania, w którym oceniano skuteczność inhibitorów JAK1 i JAK2, momelotynibu (MMB, GS-0387, CYT387), u 120 pacjentów z MF (streszczenie 108). U 40% chorych odnotowano istotne zmniejszenie SV, natomiast aż u 68% pacjentów wymagających transfuzji kkc stwierdzono uniezależnienie od przetoczeń. Inne leki, w przypadku których w badaniach II fazy wykazano znaczną skuteczność u chorych z MF, to między innymi pakritynib (podwójny inhibitor JAK2/FLT3), imelstat (inhibitor telomerazy), INCB039110 (inhibitor JAK1) oraz BMS-911543 i LY2784544 (selektywne inhibitory JAK2) (streszczenia 395, 662, 663, 664, 665).

Bardzo interesujące doniesienie dotyczyło podnoszonego ostatnio problemu tak zwanej utajonej czerwienicy prawdziwej (mPV, *masked polycythemia vera*) (streszczenie 1581). Dotyczy ona pacjentów, u których występują kliniczne cechy PV, stwierdza się mutację *JAK2* oraz obraz histopatologiczny szpiku typowy dla PV, natomiast wartości Hb mieszczą się nieco poniżej wymaganych w kryteriach WHO ($> 16,5$ g/dl u kobiet, $> 18,5$ g/dl u mężczyzn). Autorzy doniesienia analizowali przebieg choroby u 397 pacjentów z mutacją *JAK2* i morfologią szpiku typową dla PV. Spośród nich 257 (65%) spełniało kryteria WHO z 2008 roku dla PV, natomiast pozostałych 140 (35%) zaklasyfikowano jako mPV ze względu na niższe stężenia Hb w chwili diagnozy (16,5–18,5 g/dl u mężczyzn; 15,0–16,5 g/dl u kobiet). Okazało się, że pacjentów z mPV cechuje istotnie krótsze OS niż chorych spełniających kryteria WHO ($p = 0,011$). Liczba zgonów w ciągu roku była prawie 2-krotnie wyższa w tej grupie pacjentów, przede wszystkim z powodu częstszej transformacji choroby do MF lub AML. Autorzy uważają, że mPV jest nie tyle wczesną postacią PV, co odmiennym typem MPN.

Pieri i wsp. prezentowali interesujące doniesienie poświęcone powikłaniom zakrzepowym w obrębie żył jamy brzusznej u chorych z MPN (streszczenie 1582). Należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia zakrzepicy o takiej lokalizacji (żyła wrotna, żyła śledzionowa, żyły krezki, zespół Budd-Chiari) zawsze należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku MPN, ponieważ u 30–40% pacjentów jest ona pozytywna. Autorzy przeanalizowali dane dotyczące 475 pacjentów

z MPN i zakrzepicą żyły wrotnej, kręzkowej lub śledzionowej (75,2%) lub zespołem Budd-Chiari (24,8%). Wśród chorych było 38,1% (n = 181) pacjentów z nadpłytkowością samoistną (ET, *essential thrombocythemia*), 34,9% (n = 166) z PV, 16,2% (n = 77) z MF i 10,8% (n = 51) z niesklasyfikowanym MPN. Wśród chorych przeważały kobiety (n = 292). U 229 pacjentów (48%) rozpoznanie MPN i zakrzepicy było jednocześnie, u 104 (22%) zakrzepica poprzedzała rozpoznanie MPN (mediana 40 miesięcy, zakres 5–335), natomiast u 129 (27%) wystąpiła u pacjentów z rozpoznanym wcześniej MPN (mediana 79 miesięcy, zakres 5–394). Badanie mutacji *JAK2* V617F wykonano u 361 pacjentów i okazało się pozytywne u 99% chorych na PV, 84,7% z ET, 88,1% z pierwotną mielofibrozą (PMF, *primary MF*) i 92,9% z niesklasyfikowanym MPN. W badaniu tym potwierdzono istotne znaczenie mutacji *JAK2* V617F jako czynnika ryzyka zakrzepicy żył jamy brzusznej.

Przewlekła białaczka szpikowa **prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann**

Doniesienia dotyczące CML na 55. Konferencji ASH przedstawiono w ramach 6 oddzielnych sesji naukowych (w sumie 36 ustnych prezentacji) oraz na 4 sesjach plakatowych (w sumie 136 plakatów). Świadczy to o stałym postępie w zakresie poznawania biologii tej białaczki, ale przede wszystkim o doskonaleniu terapii, której końcowym efektem ma być doprowadzenie do głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR⁴, MR^{4,5}) z możliwością zaprzestania leczenia (TFR, *treatment-free remission*). Na pytania związane z tym ostatnim zagadnieniem mogą odpowiedzieć autorzy szeroko prowadzonych badań klinicznych, zarówno sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny, jak i niesponsorowanych. Ich aktualizacja przedstawiana co roku na konferencji ASH cieszy się dużym zainteresowaniem, ponieważ przynosi odpowiedzi na pytania zawarte we wcześniej postawionych tezach badawczych.

W swoim doniesieniu Saglio i wsp. (streszczenie 92) przedstawili aktualizację badania ENEST-nd po 5 latach. W badaniach tych potwierdzono większą częstość osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) w grupie leczonej nilotynibem w porównaniu ze stosowaniem imatynibu (77% v. 60%) oraz MR^{4,5} (54% v. 31%). Trzeba jednak zaznaczyć, że częstość powikłań sercowo-naczyniowych była większa u chorych leczonych nilotynibem. Zdarzenia te miały również miejsce w 5. roku terapii.

W ramach sesji plakatowej Giles i wsp. (streszczenie 4030) przedstawili aktualizację wyników

badania ENEST-st, w którym uczestniczyły również polskie ośrodki hematologiczne. Po 24 miesiącach MR⁴ osiągnęło 55% leczonych, natomiast MR^{4,5} — 39% leczonych. Warto nadmienić, że gorsze odpowiedzi obserwowano u chorych z wysokim wskaźnikiem ryzyka według Sokala i według *Eutos*. W ramach badania ENEST-st badacze z Holandii (streszczenie 649) prowadzili także subanalizę, której zadaniem była ocena predykcyjnej roli LSC badanych u 48 chorych przed włączeniem nilotynibu, po miesiącu i po 3 miesiącach leczenia. Komórki macierzyste selekcjonowano jako CD34(+) i CD38(-) oraz badano metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). Liczba LSC korelowała z parametrami, takimi jak leukocytoza, wielkość śledziony czy ilość transkryptu *BCR/ABL1*. Po 3 miesiącach stwierdzono znaczną redukcję LSC, co zaprzecza tezie, że TKI nie działają na LSC.

Interesujące wyniki odnoszące się do aktualizacji francuskiego badania STIM-1 po 6 latach (streszczenie 255) przedstawili Mahon i wsp. Wyniki te wykazały, że obserwowane wznovy molekularne nie występowały po upływie 7 miesięcy od odstawienia imatynibu. Wszyscy chorzy, u których nastąpiła wznowa, ponownie odpowiedzieli na wdrożone leczenie. Ci sami autorzy przedstawili także wyniki badania STIM-2 (streszczenie 654) po 24 miesiącach. Te z kolei wyniki wskazują, że odsetek chorych bez wznovy molekularnej jest bliski 60%. Równocześnie rezultaty tego badania przeczą tezie, że trwała możliwość TFR dotyczy jedynie chorych uprzednio leczonych interferonem. Wart odnotowania jest też fakt, że oba badania — STIM 1 i 2 — przyniosły oszczędność 8,6 mln euro.

Ciekawym głosem w dyskusji o możliwości zaprzestania leczenia było doniesienie autorów fińskich uczestniczących w badaniu EURO-SKI dotyczącym określenia liczby i funkcji komórek NK w momencie odstawienia leczenia za pomocą TKI. Okazało się, że u chorych, u których doszło do wznovy molekularnej, liczba komórek NK była znamienne niższa, a ich aktywność — obniżona (streszczenie 379).

Ważnym doniesieniem były 2-letnie wyniki badania PACE przedstawione przez Cortesa i wsp. (streszczenie 650), dotyczące stosowania ponatynibu u chorych nietolerujących lub opornych na TKI, lub z mutacją *T315I* (29% chorych); 46% chorych w fazie przewlekłej CML uzyskało całkowitą odpowiedź molekularną (CCyR, *complete cytogenetic response*), 29% — MMR, a 18% — MR⁴. W oddzielnie analizowanej grupie chorych z mutacją *T315I* wyniki były lepsze; wyżej wymienione odsetki

wynosiły, odpowiednio, 69%, 56% i 36%. Niepokój budzi odsetek ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza naczyniowych w obrębie OUN (aż 15%). W nawiązaniu do powikłań naczyniowych obserwowanych w trakcie stosowania TKI warte uwagi było doniesienie z Austrii (streszczenie 257) dotyczące mechanizmów promiażdżycowego działania nilotynibu. Na podstawie badań *in vitro* autorzy postulują, że nilotynib promuje ekspresję molekuł adhezyjnych i hamuje angiogenezę. Najciekawszą tezą, jest stwierdzenie zmniejszenia liczby mastocytów, co powoduje zahamowanie endogennej heparyny.

Wartym odnotowania jest także doniesienie przedstawione przez Cortesa i wsp. (streszczenie 643) dotyczące aktualizacji badania DASISION. Po 5 latach obserwacji MMR po 60 miesiącach osiągnęło 76% chorych otrzymujących dazatynib w porównaniu z 63% otrzymujących imatynib, a odsetki głębokich odpowiedzi wynosiły, odpowiednio, 53% *versus* 42% (MR⁴) i 37% *versus* 30% (MR^{4,5}).

Ostre białaczki

dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska

Na 55. Konferencji ASH zaprezentowano obiecujące wyniki badań z wykorzystaniem nowych przeciwciał monoklonalnych oraz limfocytów T uzyskanych za pomocą inżynierii genetycznej w leczeniu odpornej i nawrotowej ALL. Za pomocą technik rekombinacji DNA i wektorów lentiwirusowych modyfikuje się cytotoksyczne limfocyty T pochodzące od chorych z białaczką, poprzez „wprowadzenie” tak zwanych chimericznych receptorów antygenowych (CAR, *chimeric antigen receptor*) skierowanych przeciwko antygenom komórek białaczkowych. Celem CAR jest rozpoznanie komórek nowotworowych, a następnie ich eliminacja poprzez uruchomienie celowanej cytotoksycznej reakcji limfocytów T. Devila i wsp. (streszczenie 69) przedstawili wstępne wyniki badania I fazy, w którym u chorych z oporną i nawrotową (R-R, *relapsed/refractory*) ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B (B-ALL, *B cell acute lymphoblastic leukemia*) zastosowano limfocyty T z CAR (CART). Pobrane od chorych metodą leukaferazy limfocyty T poddawano modyfikacji genetycznej z CAR wiążącym domenę anti-CD19 (CTL019), a następnie ponownie przetaczano w dawce 3×10^6 komórek CART/kg mc. w skojarzeniu z chemioterapią. Dotychczas do badania włączono 13 chorych, w tym 11 z R-R B-ALL. U 2 chorych limfocyty T pobrano i zabezpieczono w czasie pierwszej CR i wykorzystano do leczenia nawrotu. Mediana wieku badanych wynosiła 42 lata (23–74 lat);

u 3/13 chorych występowała ALL z obecnością chromosomu Ph (ALL Ph+). U wszystkich chorych, z wyjątkiem 1, niezależnie od stopnia nacieczenia szpiku komórkami białaczkowymi w chwili nawrotu, uzyskano wymaganą liczbę limfocytów T. W czasie infuzji komórek u 7/13 chorych stwierdzono zajęcie szpiku kostego przekraczające 5% (5–70%). U pozostałych 6 chorych, mimo remisji hematologicznej, była obecna MRD. Leczenie było dość dobrze tolerowane; jedynie u 6 chorych obserwowano toksyczność pod postacią gorączki (> 40 °C), spadku ciśnienia, hipoksji, zmian zachowania lub drgawek. Objawy niepożądane utrzymywały się do około 7 dni i ustąpiły po leczeniu steroidami lub tocilizumabem (przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla IL-6). Nasilenie objawów niepożądanych ściśle korelowało z masą guza nowotworowego. U chorych w CR MRD+ nie obserwowano objawów niepożądanych. W wyniku stosowanego leczenia u 10/12 chorych uzyskano remisję i eliminację MRD. U 5 z nich przed leczeniem występowała choroba aktywna (> 5% blastów w szpiku). Czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania remisji MRD(–) wynosił 7–14 dni. Wyniki badania wskazują, że celowana immunoterapia za pomocą CTL019 charakteryzuje się dobrą tolerancją, akceptowalną toksycznością i wysoką skutecznością w leczeniu chorych na R-R B-ALL.

Podobne wyniki zaprezentowały dwie grupy pediatryczne. Grupp i wsp. (streszczenie 67) przedstawili odległe wyniki leczenia 20 chorych (16 dzieci i 4 dorosłych z R-R B-ALL CD19+); 11/20 chorych leczono w nawrocie po allo-HSCT. Wszyscy chorzy co najmniej 6 miesięcy wcześniej przebyli allo-HSCT bez objawów GvHD i nie wymagali leczenia immunosupresyjnego. Docelowa dawka komórek u dzieci wynosiła 10^7 – 10^8 /kg mc. przy skuteczności transdukcji na poziomie 11–45%, natomiast u dorosłych — 5×10^9 i była przetwarzana w ciągu 3 kolejnych dni. Tydzień przed infuzją komórek 17/20 chorych otrzymało cyklofosfamid w celu zmniejszenia liczby komórek nowotworowych. Średnia dawka przetoczonych komórek CTL019 wynosiła $3,7 \times 10^6$ /kg mc. ($0,7$ – 18×10^6 /kg mc.). Nie obserwowano toksyczności związanej z infuzją w stopniu 3 i/lub wyższym. Jednak u 5 chorych wystąpiła gorączka w ciągu 24 godzin od infuzji, która uniemożliwiła podanie kolejnej zaplanowanej porcji komórek CTL019; 14 chorych (82%) uzyskało CR, u 3 nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, natomiast pozostałych 3 chorych było jeszcze przed oceną odpowiedzi na leczenie. Przy medianie czasu obserwacji 2,6 miesiąca (1,2–15 miesięcy) 11/17 ocenionych chorych

nadal pozostaje w CR, natomiast u 3 osób wystąpił nawrót białaczki średnio po miesiącu. U wszystkich chorych, którzy zareagowali na leczenie, w okresie najwyższej ekspansji limfocytów T, wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) objawiający się gorączką, bólami mięśniowymi, nudnościami i brakiem apetytu. W pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego i/lub hipoksję. Objawom tym towarzyszył znamieny wzrost wartości IL-6 i interferonu gamma ($IFN\gamma$) (> 1000 -krotny w porównaniu z wartościami sprzed infuzji), oraz receptorów IL-2 (IL-2R), przy umiarkowanym wzroście stężeń $TNF\alpha$ i IL-2. Z powodu towarzyszącego CRS, niestabilności hemodynamicznej i/lub oddechowej 7/20 chorych wymagało leczenia tocilizumabem, dodatkowo u 4 chorych stosowanym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, jeszcze przez 1–15 miesięcy po infuzji metodą cytometrii przepływowej lub technikami molekularnymi stwierdzano obecność CART. Przetrwalej obecności CTL019 towarzyszyła pełna aplazja limfocytów B. Stosowane w tym okresie leczenie wspomagające IVIg stanowiło skuteczną profilaktykę powikłań infekcyjnych.

W badaniu Lee i wsp. (streszczenie 68) CTL019 zastosowano w leczeniu 8 chorych (7 B-ALL i 1 z B-komórkowym NHL); 4/8 chorych było uprzednio leczonych za pomocą allo-HSCT. W leczeniu przygotowującym przed infuzją chorzy otrzymywali fludarabinę ($25 \text{ mg/m}^2/\text{d}$. w dniach -4., -3., -2.) i cyklofosfamid ($900 \text{ mg/m}^2/\text{d}$. w dniu -2.); 5/8 (62,5%) chorych uzyskało CR, w tym 3 — CR MRD(-). Efekt przeciwbiałczkowy wystąpił również u 2 chorych, którzy otrzymali suboptymalną dawkę komórek; CTL019 obserwowano we krwi (0,1–38%) i szpiku kostnym (0,1–5%) u wszystkich chorych, którzy zareagowali na leczenie. U 3 chorych stwierdzono także obecność CTL019 w płynie mózgowo-rdzeniowym (0,3–17%), a u 1 chorego z NHL — w płynie z jamy opłucnej (13%). U 1 chorego z zajęciem OUN po infuzji CTL019 obserwowano całkowitą eliminację komórek białczkowych z płynu mózgowo-rdzeniowego (potwierdzoną za pomocą cytometrii przepływowej), mimo braku terapii dokanałowej; CTL019 utrzymywały się w ustroju przez średnio 55 dni. Podobnie jak w poprzednich badaniach tolerancja leczenia była dobra. Jedynie u 2 chorych wystąpiły objawy CRS (gorączka i obniżenie ciśnienia tętniczego), które ustąpiły po leczeniu objawowym w skojarzeniu z tocilizumabem. U żadnego chorego po allo-HSCT nie obserwowano objawów GvHD mimo przeszczepienia aktywowanych limfocytów T dawcy.

Podsumowując, prezentowane wyżej doniesienia wskazują, że zmodyfikowane genetycznie cytotoksyczne limfocyty T ulegają *in vivo* gwałtownej ekspansji i wykazują istotne i długotrwałe działanie przeciwbiałczkowe zarówno w szpiku kostnym, jak i w tkankach pozaszpikowych. Leczenie jest dobrze tolerowane, a główna toksyczność manifestuje się objawami CRS i jest odwracalna po leczeniu objawowym i/lub za pomocą tocilizumabu. U chorych po allo-HSCT infuzja CTL019 nie nasila objawów GvHD. Leczenie za pomocą CTL019 stanowi obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na R-R B-ALL, w tym również u chorych w nawrocie po allo-HSCT.

Qin i wsp. (streszczenie 1431) przedstawili wstępne wyniki badań *in vitro*, w których wykazano istotne i długotrwałe działanie przeciwbiałczkowe nowej generacji CART skierowanych przeciwko atygenowi CD22. Kantarjian i wsp. (streszczenie 2664) przedstawili wyniki leczenia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (HuMax-CD20; ofatumumab) w skojarzeniu z HYPER-CVAD u 19 chorych z nowo rozpoznaną ALL CD20+. U 11 (58%) chorych stwierdzono ekspresję CD20 powyżej 20%, u 1 (5%) ekspresja CD20 mieściła się w przedziale 10–20%, a u 7 (37%) osób wynosiła poniżej 10%. Wszyscy z wyjątkiem jednego chorego uzyskali CR (94%) po 1 cyklu leczenia; 1 chory zmarł z powodu wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej w 21. dobie 1. cyklu. U żadnego pozostającego w remisji chorego metodą cytometrii przepływowej nie stwierdzono obecności MRD; 12/18 chorych (67%) uzyskało negatywizację MRD po 1 cyklu leczenia. Średni czas regeneracji granulocytów i płytek w 1. cyklu wynosił, odpowiednio, 19 i 23 dni, a w kolejnych cyklach leczenia, odpowiednio — 16 i 22 dni. Do najczęstszych objawów toksyczności w stopniu 3. lub wyższym należały wzrost wartości prób wątrobowych (37%), podwyższenie stężenia bilirubiny (26%), incydenty zakrzepowe (5%) i neuropatia (5%). Gorączkę neutropeniczną w czasie leczenia indukującego i konsolidacji obserwowano, odpowiednio, u 76% i 65% chorych. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 8 miesięcy wszyscy chorzy pozostawali w CR. U 1 chorego, ze względu na wysokie ryzyko cytogenetyczne, po 3. cyklu leczenia wykonano allo-HSCT. Przeżycie 1 roku w remisji i OS wynosiły, odpowiednio, 100% i 95%. Autorzy konkludują, że skojarzenie HYPER-CVAD z ofatumumabem jest bezpieczną i wysoce skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na ALL CD20+.

Główne doniesienia dotyczące AML prezentowane na 55. Konferencji ASH obejmowały

zagadnienia związane z poszukiwaniem możliwości poprawy wyników standardowej chemioterapii z wykorzystaniem nowych leków, a także określaniem nowych czynników prognostycznych. Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO; mylotarg) w leczeniu AML budzi w ostatnich latach wiele kontrowersji, głównie z powodu sprzecznych dotychczas publikowanych wyników badań. Hills i wsp. (streszczenie 356) przedstawili wyniki metaanalizy 5 dużych randomizowanych badań, w których GO stosowano w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą. W metaanalizie uwzględniono dane poszczególnych pacjentów leczonych w badaniu grupy amerykańskiej (SWOG-0106), francuskiej (ALFA-0701), w dwóch badaniach grupy brytyjskiej (UK MRC/NCRI AML15 & 16) oraz badaniu grupy GOELAMS (AML2006IR), którego wyników jeszcze nie opublikowano. Łącznie analizą objęto 3339 chorych w wieku do 84 lat. Wykazano, że dołączenie GO do standardowej chemioterapii indukującej nie wpływa na odsetek CR, natomiast nieznacznie zwiększa ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 30 dni leczenia ($p = 0,08$). Jednak w grupie chorych leczonych za pomocą GO stwierdzono wydłużenie OS ($p = 0,01$), głównie w wyniku znaczącej redukcji odsetka nawrotów ($p = 0,00006$). Nie obserwowano istotnego różnicowania między poszczególnymi badaniami, choć istnieją sugestie wskazujące na nieznacznie wyższą śmiertelność wczesną u chorych leczonych większymi dawkami GO. Wpływ GO na OS nie zależał ani od wieku, ani od stanu mutacji *FLT3-ITD*. Głównymi beneficjentami leczenia skojarzonego byli chorzy z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. U chorych z grupy wysokiego ryzyka leczenie skojarzone z zastosowaniem GO nie wpływało na poprawę OS. Wyniki zaprezentowanej metaanalizy wskazują, że dołączenie GO do standardowej terapii indukującej wydłuża OS u większości chorych na AML, a w szczególności u chorych z białaczkami z grupy CBF (*core binding factor*) oraz że korzyść ta przewyższa ewentualne ryzyko wczesnej śmiertelności.

Do białaczek z grupy CBF (CBF-AML) zalicza się dwa podtypy AML o dobrze poznanej biologii, charakterystycznym obrazie klinicznym, znacznej wrażliwości na duże dawki Ara-C (HD-Ara-C, *high dose Ara-C*) i dobrym rokowaniu. Ocena czynników determinujących odległe wyniki leczenia CBF-AML była przedmiotem analizy brytyjskiej grupy MRC. Burnett i wsp. (streszczenie 358) podsumowali wyniki leczenia chorych w badaniach MRC AML10, 12, 15 oraz NCRI AML17 w ciągu ostatnich 25 lat. Analizą objęto 896 chorych z CBF-

-AML między 6. a 60. rokiem życia. W analizie wielowariantowej wykazano, że dołączenie GO do standardowej terapii indukującej ($p < 0,0001$), stan ogólny ($p = 0,001$), wiek ($p = 0,001$) oraz logarytm wielkości leukocytozy ($p = 0,002$) wpływały istotnie na poprawę odległych wyników leczenia. Natomiast rok, w którym dokonano rozpoznania CBF-AML, nie był istotnym czynnikiem w analizie. Autorzy konkludują, że wydłużenie OS w kolejnych latach należy raczej wiązać z wprowadzaniem nowych leków niż poprawą leczenia wspomagającego w ciągu lat. Zastosowanie GO w indukcji było również najsilniejszym czynnikiem determinującym dłuższe przeżycie od momentu uzyskania CR ($p < 0,0001$).

Do czynników prognostycznych dla RFS zaliczono logarytm leukocytozy w chwili rozpoznania ($p < 0,0001$), schemat FLAG-IDA (fludarabina, Ara-C, idarubicyna, granulocytarny czynnik wzrostu) w indukcji ($p < 0,0001$) i zastosowanie HD-Ara-C w leczeniu konsolidującym ($p = 0,02$). Analiza wyników leczenia 176 chorych, u których w indukcji zastosowano chemioterapię skojarzoną z GO, a w konsolidacji — HD-Ara-C, wykazała, że 5-letnie OS wynosiło 89%. Obserwacje te wskazują, że wprowadzenie do indukcji GO i utrzymanie w konsolidacji HD-Ara-C miało największy wpływ na poprawę wyników leczenia CBF-AML w ciągu ostatnich 25 lat.

Wyniki badań molekularnych wskazują, że obecność mutacji *c-KIT* u chorych z CBF-AML jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i koreluje z wyższym odsetkiem nawrotów. Z punktu widzenia praktyki klinicznej bardzo interesujące były wyniki prospektywnego badania II fazy grupy CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*), w którym oceniono skuteczność i toksyczność standardowej chemioterapii w skojarzeniu z inhibitorem *c-KIT* — dazatynibem (streszczenie 357). Leczeniem objęto 61 chorych z nowo rozpoznaną, potwierdzoną molekularnie CBF-AML. Chorych poddano standardowemu leczeniu indukującemu 3 + 7 (60 mg/m²/d. DNR w dniach 1.–3. i 200 mg/m²/d. Ara-C w dniach 1.–7.), a następnie, od 8. do 21. doby, stosowano dazatynib doustnie w dawce 100 mg/dobę. Chorzy z przetrwałą białaczką po 1. cyklu chemioterapii (> 5% blastów w szpiku w 21. dniu) otrzymywali dodatkowo 2. cykl indukujący 3 + 5 z zastosowaniem 100 mg/dobę dazatynibu w dniach 6.–19. Chorzy, którzy uzyskali CR, otrzymywali 4 kursy konsolidujące z zastosowaniem dużych (< 60. rż.) lub pośrednich (≥ 60. rż.) dawek Ara-C. Dodatkowo, bezpośrednio po każdym kursie chemioterapii konsolidującej, chorzy otrzymywali

przez 21 dni 100 mg/dobę dazatynibu. Od kwietnia 2011 roku do stycznia 2013 roku włączono do badania 61 chorych z CBF-AML w wieku 19–85 lat (mediana 51 lat). U 65% chorych rozpoznano białaczkę *CBFB/MYH11*, natomiast u pozostałych 35% chorych — AML *RUNX1/RUNX1T1*. Ocenę toksyczności leczenia przeprowadzono u 55 chorych. Do najczęstszych objawów niepożądanych 4. stopnia należały: posocznica (n = 5), ostra niewydolność nerek (n = 3), niewydolność oddechowa (n = 3). Toksyczność 5. stopnia obejmowała niewydolność oddechową (n = 1) i posocznicę (n = 2). Dwoch chorych zmarło w okresie indukcji (oba w starszym wieku), a 1 — w czasie konsolidacji; 97% chorych przeżyło 30 dni, w tym 98% poniżej 60. roku życia z AML i 93% w wieku 60 lub więcej lat z AML. Całkowitą remisję uzyskało 54/59 chorych (92%). Odsetek CR u chorych młodszych był wyższy niż w starszej grupie wiekowej (96% v. 80%). Przy medianie czasu obserwacji 11,2 miesiąca nawrót stwierdzono jedynie u 2 starszych chorych (> 60. rż.). Prawdopodobieństwo przeżycia roku bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) i OS wynosiło, odpowiednio, 90% i 87% i było wyższe w grupie młodszych chorych (odpowiednio 97% DFS i 95% OS) niż w populacji starszej (odpowiednio 63% DFS i 62% OS). Autorzy konkludują, że skojarzenie standardowej chemioterapii z dazatynibem jest dobrze tolerowane (w tym również przez chorych starszych), a wstępne wyniki są co najmniej porównywalne z wynikami historycznej grupy kontrolnej. Charakterystyka molekularna (obecność lub brak mutacji *c-KIT*) i jej wpływ na wyniki leczenia będą przedmiotem odrębnej analizy.

W innym badaniu Seymour i wsp. (streszczenie 1444) ocenili skuteczność leczenia indukującego niezawierającego antracyklin u chorych z CBF-AML. Analizą objęto 52 chorych z nowo rozpozaną CBF-AML, leczonych w australijskich ośrodkach hematologicznych od lutego 2005 roku do czerwca 2009 roku. W leczeniu indukującym stosowano fludarabinę (F) w dawce 30 mg/m²/dobę z Ara-C w dawce 2 g/m²/dobę podawanych dożylnie przez 5 kolejnych dni (FA). Chorzy, którzy uzyskali CR, otrzymywali 6 cykli leczenia konsolidującego — 3 cykle HD-Ara-C (2 g/m² co 12 h w dniach 1., 3. i 5.), a następnie trzy 4-dniowe cykle FA. Chorych w CR1 nie kwalifikowano do allo-HSCT. Metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym w ściśle określonych punktach czasowych co 3 miesiące przez 2 kolejne lata obserwacji monitorowano obecność specyficznych transkryptów genów fuzyjnych. Pierwotnym punktem końcowym było przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS,

failure-free survival) w ciągu 2 i 4 lat. U 22/52 chorych rozpoznano AML z t(8;21) i/lub *AML1-ETO*, a u 30/52 chorych — AML z inv(16)/t(16;16) i/lub *CBFB-MYH11*. W wyniku stosowanego leczenia 48 chorych (92%) uzyskało CR. Spośród 4 chorych, którzy nie uzyskali CR, u 2 stwierdzono PR z resztkową masą komórek białaczkowych na poziomie 6% i 7%, u 1 chorego — przetrwałe nacieki pozaszpikowe, a tylko 1 chory miał białaczkę oporną na leczenie. U 13 chorych (3 z *AML1-ETO* i 10 z *CBFB-MYH11*) wystąpił nawrót choroby po średnio 12,4 miesiąca; 3 chorych zmarło w CR z powodu powikłań infekcyjnych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 4,6 roku FFS w ciągu 2 i 4 lat wyniosły, odpowiednio, 62% i 60%, a OS, odpowiednio — 83% i 78%; u 10/13 chorych, u których stwierdzono nawrót białaczki, wykonano allo-HSCT w CR2, co wskazuje na wysoką skuteczność leczenia II linii; OS i PFS w obu podtypach CBF-AML było porównywalne; OS w analizowanej grupie chorych leczonych w indukcji FA nie różniło się znamienne od przeżycia chorych z CBF-AML leczonych w poprzednim badaniu klinicznym za pomocą indukcji z antracykliną (idarubicyna/Ara-C/etopozyd). Obecność MRD w remisji korelowała z ryzykiem nawrotu choroby. U 10/13 chorych pojawienie się transkryptu *AML1-ETO* lub *CBFB-MYH11* na poziomie ponad 250 kopii we krwi lub w szpiku wyprzedziło pełnoobjawowy nawrót białaczki średnio o 13 tygodni. Status mutacji *c-KIT* nie wpływał istotnie na LFS.

Wyniki leczenia AML u starszych chorych nie zmieniły się istotnie i nadal są niezadowolające. Gorsze rokowanie wynika z odmiennej biologii AML u tych chorych, a także współistnienia innych osobniczo zależnych czynników. Delecja 5q (del5q) jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w AML i MDS ze zwiększoną liczbą blastów. Wyniki badań wskazują, że jedynie 20–30% chorych z AML i MDS z towarzyszącą del5q (izolowaną lub skojarzoną z innymi aberracjami cytogenetycznymi) uzyskuje CR w wyniku standardowej chemioterapii indukującej. Ades i wsp. (streszczenie 620) przedstawili wyniki leczenia za pomocą standardowej chemioterapii skojarzonej z lenalidomidem u chorych z AML i MDS wysokiego ryzyka z towarzyszącą delecją 5q. Do badania włączono 82 chorych w wieku 58–72 lat. Przydzielano ich kolejno do 3 kohort. Pierwsza grupa (n = 31) otrzymywała w leczeniu indukującym 200 mg/m² Ara-C przez 7 dni i 45 mg/m² DNR przez 3 dni w skojarzeniu z 10 mg lenalidomidu doustnie w dniach 1.–21. Druga grupa (n = 32) przyjmowała indukcję 3 + 7 z większą dawką DNR

(60 mg/m²) w skojarzeniu z 10 mg lenalidomidu. W 3. grupie (n = 19) zastosowano indukację z DNR (60 mg/m²) w skojarzeniu z większymi dawkami lenalidomidu (25 mg doustnie w dniach 1.–21.). Chorzy, którzy uzyskali CR, otrzymywali 6 cykli leczenia konsolidującego (120 mg/m² Ara-C przez 5 dni w połączeniu z DNR i lenalidomidem w dawkach zastosowanych uprzednio w leczeniu indukującym), a następnie lenalidomid w dawce 10 lub 25 mg do progresji; 79% chorych miało złożony kariotyp (średnio 7 aberracji cytogenetycznych), u 10% stwierdzono izolowaną del5q, natomiast u pozostałych 11% chorych del5q towarzyszyła jedna dodatkowa aberracja cytogenetyczna; ORR wynosił 61%, w tym 46% CR, 5% CR bez normalizacji parametrów krwi i 10% PR i był porównywalny we wszystkich 3 grupach (61% v. 62% v. 58%). Odpowiedź cytogenetyczną obserwowano u 59% chorych (w tym 44% całkowitych i 15% częściowych). Najwyższy odsetek odpowiedzi cytogenetycznych stwierdzono u chorych z izolowaną del5q (75%), natomiast u chorych ze złożonym kariotypem wynosił on 56%. Blisko 19% chorych zmarło w ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia; 15 chorych zakwalifikowano do allo-HSCT. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi u 72% osób wystąpił nawrót choroby. Mediany DFS i OS wynosiły, odpowiednio, 5,8 i 7,1 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia roku wynosiło 26,6%. Wysoka leukocytoza, wysoki odsetek blastów w szpiku i zły stan ogólny miały istotne znaczenie predykcyjne dla krótszego OS w analizie jednowariantowej, natomiast w analizie wielowariantowej jedynie wysoki odsetek blastów w szpiku był znamienny. Co ciekawe, ani złożoność kariotypu, ani schemat leczenia nie wpływały na OS. Autorzy wnioskują, że dołączenie lenalidomidu do standardowej chemioterapii indukującej nie zwiększa istotnie toksyczności hematologicznej i może być stosowane u starszych chorych z AML i/lub MDS wyższego ryzyka z del5q. Jednak czas trwania odpowiedzi w analizowanej grupie pacjentów był krótki i u większości dochodziło do nawrotu choroby.

W innym badaniu grupy brytyjskiej (streszczenie 622) oceniano toksyczność i skuteczność selektywnego inhibitora FLT3 (AC220; quizartynib) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą ADE (Ara-C/DNR/etopozyd) u chorych powyżej 60. roku życia z AML. Do badania włączono 55 chorych w wieku 62–87 lat (mediana 69 lat). Odpowiedź na leczenie oceniono u 48 chorych, w tym 4 z obecnością mutacji *FLT3*; 13 leczonych chorych otrzymało AC220 w dawce 60 mg doustnie przez 7 dni. U 3 kobiet obserwowano toksyczność

4. stopnia, w tym zawał serca (1 osoba), hipokaliemię (1 osoba) i zapalenie błon śluzowych (1 osoba). W następnej grupie chorych AC220 stosowano w dawce 60 mg doustnie przez 14 dni. Toksyczność 3. stopnia obserwowano u 4 chorych (u 3 — wydłużenie odstępu QT i u 1 — utratę apetytu). W kolejnych grupach zastosowano mniejszą dawkę AC200 (40 mg doustnie przez 7 lub 14 dni), uzyskując lepszą tolerancję leczenia; 5 chorych zmarło we wczesnym okresie z powodu powikłań; 32/55 chorych (60%) uzyskało CR. Mediana czasu do regeneracji granulocytów ($> 1,0 \times 10^9/l$) i płytek ($> 100 \times 10^9/l$) wynosiła, odpowiednio, 28 i 22 dni. Żaden chory nie był zakwalifikowany do allo-HSCT. Mediana OS wynosiła 15 miesięcy. Wyniki badania wskazują, że AC220 w dawce 40 mg doustnie przez 14 dni jest dobrze tolerowany i można go stosować w badaniach III fazy.

W odniesieniu do starszych chorych (> 60. rz.), którzy nie kwalifikują się do standardowego leczenia indukującego, nie ma jednoznacznych standardów postępowania leczniczego. Kadia i wsp. (streszczenie 5011) przedstawili wyniki badania II fazy, w którym oceniono skuteczność i toksyczność małych dawek Ara-C w skojarzeniu z kładrybiną stosowanych naprzemiennie z decytabiną u starszych chorych z nowo rozpoznaną AML. Do badania włączono 45 chorych w wieku 60–85 lat (mediana 69 lat). W grupie tej 44% chorych miało białaczkę wtórną lub zależną od wcześniejszej chemioterapii. Ocenę odpowiedzi przeprowadzono u 36 osób. U 21 chorych (58%) uzyskano CR, u 1 chorego (3%) — CR bez normalizacji parametrów krwi, a u 2 chorych (6%) — PR; ORR wynosił 67%, CCyR uzyskano u 38% chorych z obecnymi aberracjami kariotypu w chwili rozpoznania. Ponadto wszyscy chorzy z mutacją *FLT3* (n = 5) uzyskali CR. U 52% chorych w CR nie wykazano MRD metodą cytometryczną. Prawdopodobieństwo przeżycia roku wynosiło 51%. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane. Nie stwierdzono wczesnych zgonów (w ciągu 4 tygodni od chwili rozpoczęcia leczenia). Ponadto nie obserwowano toksyczności niehematologicznej 3. i 4. stopnia związanej z leczeniem. Spośród umiarkowanych i łagodnych działań niepożądanych najczęściej obserwowano podwyższenie stężenia bilirubiny, zaparcia, nudności/wymioty, zapalenie błon śluzowych, biegunkę i zaczerwienienie skóry.

W innym badaniu II fazy Visani i wsp. (streszczenie 496) przedstawili wyniki leczenia AML u chorych powyżej 70. roku życia za pomocą Ara-C (10 mg/m² podskórnie [s.c., *subcutaneous*] co 12 h w dniach 1–15 co 6 tygodni) w połączeniu z małymi dawkami lenalidomidu (10 mg/d. w dniach 1.–21.).

Do badania włączono 45 chorych (mediana wieku 76 lat, zakres 70–85), którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii; 18 chorych (40%) należało do grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego. U wszystkich chorych przeprowadzono ocenę profilu ekspresji genów i miRNA w celu identyfikacji potencjalnych biomarkerów związanych z wrażliwością na leczenie. Śmiertelność wczesna związana z leczeniem wynosiła 17%; 37 chorych ukończyło co najmniej 1 cykl terapii i kwalifikowało się do oceny skuteczności leczenia; CR uzyskano u 43% ocenionych chorych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy 9/16 chorych nadal pozostaje w CR. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie było warunkiem dłuższego OS. Autorzy wyodrębnili 114 genów i miRNA (istotnych dla procesu angiogenezy, cyklu komórkowego i odpowiedzi immunologicznej) związanych z prawdopodobieństwem uzyskania CR.

W AML, podobnie jak w ALL, podejmowane są również próby opracowania limfocytów CAR, które mogłyby być zastosowane w terapii. Niezwykle ciekawe z perspektywy rozwoju nowych metod terapeutycznych są wyniki przedstawione przez Gill i wsp. (streszczenie 143), którzy *in vitro* i *in vivo* oceniali bezpieczeństwo i możliwość stosowania CART o swoistości anty-CD123 (CART123) w leczeniu AML. CD123 jest antygenem obecnym na powierzchni większości pierwotnych komórek białaczkowych w AML, a w mniejszym stopniu — również na młodych, prawidłowych komórkach prekursorowych układu krwiotwórczego. W badaniach *in vitro* wykazano, że inkubacja komórek CART123 z blastami białaczkowymi prowadzi do specyficznej proliferacji CART123, niszczenia komórek białaczkowych i gwałtownej produkcji cytokin zapalnych, takich jak: IFN α , IFN γ , RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), makrofagowe białko zapalne 1 β (MIP-1 β) i IL-2. W badaniu na modelu zwierzęcym potwierdzono, że podanie CART123 myszom NOD-SCID-IL2R $\gamma_c^{-/-}$ z przeszczepioną linią komórkową AML MOLM14, powoduje eliminację komórek białaczkowych i wydłuża przeżycie w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne wyniki uzyskano w populacji myszy transdukowanych genami dla ludzkiego SCF, IL-3 i GM-CSF (NSGS *mice*). Jednak u myszy z wszczepionymi prawidłowymi komórkami CD34+ przedłużona (28-dniowa) terapia CART123 powodowała całkowitą eradykację ludzkich komórek szpiku kostego. Autorzy po raz pierwszy wykazali na modelu my-

sim, że specyficzne ludzkie CART123 eliminują zarówno komórki AML, jak i prawidłowe komórki układu krwiotwórczego. Autorzy konkludują, że CART123 mogą być przydatne w leczeniu AML, na przykład jako nowa, skuteczna metoda leczenia kondycjonującego przed allo-HSCT.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH'2013

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Wybranie najważniejszych doniesień spośród zaakceptowanych przez Komitet Naukowy 55. Konferencji ASH jest zadaniem trudnym. Biorąc jednak pod uwagę aspekt teoretyczny i kliniczny, w tym aplikacyjny prowadzonych badań, na szczególne wyróżnienie zasługują wyniki badań nad patogenezą MPN. Dwa doniesienia w sesji LBA (streszczenia LBA-1 i LBA-2) rzucają światło na genetyczne tło ET i PMF z niezmutowanymi genami *JAK2* lub *MPL* w oparciu o sekwencjonowanie całego eksomu/genomu u chorych na MPN i porównanie wyżej wymienionych z wynikami próbek pobranych od innych chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, narządów litych i zdrowych dawców.

U większości pacjentów z PV stwierdza się obecność mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2* (*Janus kinase 2*; 9p24); u 96% dotyczą one eksonu 14 (mutacja V617F), zaś u 3% eksonu 12. Kinaza *JAK2* należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i jest elementem szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, prowadzącego do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Mutacje kinazy *JAK2* prowadzą do jej konstytutywnej aktywacji. Mutację *JAK2* V617F stwierdza się również u około 50% pacjentów z ET, kolejnych 3–5% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji genu *MPL* (*myeloproliferative leukemia virus oncogene*; 1p34) W515L/K w receptorze dla trombopoetyny.

W 2013 roku dwie niezależne grupy badawcze (Klampfl i wsp. oraz Nangalia i wsp.) zidentyfikowały mutacje somatyczne nowego onkogenu *CALR* (*calreticulin*), kodującego białko, kalretikulinę, występujące u około 80% pacjentów z ET i MF niebędących nosicielami mutacji *JAK2* i *MPL*. Białko *CALR* jest wysoce konserwatywnym białkiem zaangażowanym w różnorodne procesy istotne dla funkcjonowania komórki, takie jak proliferacja i apoptoza. Kalretikulina zlokalizowana w retikulum endoplazmatycznym kontroluje prawidłowe składanie glikoprotein i moduluje homeostazę wapniową. Nangalia i wsp. (streszczenie LBA-2) zidentyfikowali mutacje *CALR* u 26/31 pacjentów

z ET/MF bez mutacji *JAK* czy *MPL* (84%) oraz nie stwierdzili jego obecności u żadnego ze 120 chorych z mutacją *JAK* lub *MPL*. Wszystkie mutacje dotyczyły eksonu 9; najczęściej stwierdzano dwa warianty mutacji *CALR* — L367fs*46 (delecja 52-bp) i K385fs*47 (insercja 5-bp). W dalszych badaniach obejmujących sekwencjonowanie genomu i eksomu potwierdzono obecność mutacji *CALR* u 110/158 pacjentów z MPN *BCR-ABL1*(-) bez mutacji *JAK2* lub *MPL* (70%), w tym u 80/112 chorych na ET (71%), 18/32 chorych na PMF (56%) i 12/14 pacjentów z progresją ET do MF (86%). U żadnego spośród 511 chorych na MPN z mutacją *JAK2* lub *MPL* nie stwierdzono mutacji *CALR*. Mutacji *CALR* nie znaleziono u żadnego chorego z nowotworami układu chłonnego, narządów litych, a także w zdrowej grupie kontrolnej. Wykazano, że mutacje *CALR* występują zarówno w krwiotwórczych komórkach pnia (bez antygenów liniowych, CD34+CD38-CD45RA-), mieloidalnych komórkach progenitorowych (bez antygenów liniowych, CD90-CD10-FLK2+CD45RA-), granulocytarno-makrofagowych komórkach progenitorowych (bez antygenów liniowych, CD34+CD38+CD90-CD10-FLK2+CD45RA+), jak i erytroidalno-megakariocytowych komórkach progenitorowych (bez antygenów liniowych, CD34+CD38+CD90-CD10-FLK2-CD45RA-).

Podobne wyniki opublikowali Klampfl i wsp. (streszczenie LBA-1). Potwierdzono, że mutacje *CALR* dotyczą wyłącznie eksonu 9, pod postacią delecji, insercji lub mutacji złożonych. Najczęściej występują mutacje *CALR* typu 1 (52-bp delecje) i typu 2 (5-bp insercje), a pozostałe aberracje (typ 3–36) są rzadkie. Bez względu na rodzaj mutacji *CALR* (typ 1 *v.* 2 *v.* 3–36) w każdym przypadku dochodziło do przesunięcia ramki odczytu, która prowadziła do zmiany C-końcowej sekwencji białka z utratą motywu KDEL (*endoplasmic reticulum retention signal*). Zmiana C-końcowej sekwencji *CALR* i utrata motywu KDEL wiążą się między innymi ze zmianą polaryzacji białka w kierunku (+), zwiększeniem zasadowości i utratą większości miejsc wiążących jony Ca^{2+} , zmianą subkomórkowej lokalizacji zmutowanego białka *CALR*, jego zwiększoną fosforylacją i aktywacją jego szlaku sygnałowego JAK-STAT. Ponadto stwierdzono, że aktywacja szlaku sygnałowego JAK-STAT w komórkach krwiotwórczych *CALR*-mutated prowadzi do zwiększenia ich klonalnego potencjału proliferacyjnego, a komórki mysiej linii Ba/F3 zależnej

od IL-3 po transfekcji zmutowanym genem *CALR* wykazują wzrost niezależny od cytokiny, związany najprawdopodobniej z konstytutywną aktywacją szlaku STAT.

W obu badaniach (streszczenia LBA-1 i LBA-2) wykazano także ważne implikacje kliniczne dla występowania mutacji *CALR* u chorych na PMF i ET. W przypadku PMF występowanie mutacji wiązało się z niższymi wartościami leukocytozy ($p = 0,03$), większą liczbą płytek ($p < 0,001$) i dłuższym OS ($p < 0,001$). U chorych na ET występowanie mutacji wiązało się natomiast z niższymi wartościami leukocytozy ($p < 0,001$), niższymi wartościami Hb ($p < 0,001$), większą liczbą płytek ($p < 0,001$), dłuższym OS ($p < 0,04$) i niższym ryzykiem zakrzepicy ($p = 0,003$).

W podsumowaniu obu doniesień należy stwierdzić, że *CALR* jest nowo odkrytym onkogenem występującym w zmutowanej postaci u 70–84% chorych na ET i PMF (przebiegających bez mutacji *JAK2* i *MPL*). Przebieg kliniczny MPN z mutacjami *CALR* charakteryzują zwiększona produkcja płytek krwi przy niższym ryzyku powikłań zakrzepowych oraz mniej agresywny przebieg kliniczny niż w przypadku występowania mutacji *JAK2/MPL*. Zmiana sekwencji aminokwasowej i właściwości fizykochemicznych C-końcowej części zmutowanego białka *CALR* czyni go epitopem specyficznym dla ET/PMF, co można wykorzystać do celów diagnostycznych i terapeutycznych. Badania mutacji *CALR* mogą mieć istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej ET z nadpłytkowością wtórną (nowe kryteria WHO) oraz dla poprawy wskaźników rokowniczych u chorych na ET i PMF.

Podsumowanie

W grudniu bieżącego roku czeka nas kolejna 56. Konferencja ASH w San Francisco, a po niej — IX Ogólnopolska Konferencja po ASH w dniach 6–8 marca 2015 roku w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń. Przy tej sposobności pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację tegorocznej konferencji po ASH, a firmom farmaceutycznym *Amgen*, *Celgene*, *Sandoz*, *Adamed*, *Astellas*, *GlaxoSmithKline*, *Janssen*, *Mundipharma*, *Novartis*, *Novo Nordisk*, *Roche*, *Takeda*, *Valeant* za pomoc finansową w ich przeprowadzeniu.