

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

The highlights of the 9th Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

W dniach 5–7 marca 2015 roku odbyła się w Zakopanem IX Ogólnopolska Konferencja po ASH stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 56 Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2014 roku w San Francisco. 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, transplantologię, hematologię nienowotworową; leczenie celowane w onkohematologii; zaburzenia hemostazy; nowotwory układu krwiotwórczego oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 56. Konferencji ASH.

Szczyk plasmocytowy

dr hab. n. med. Krzysztof Jamrozik

Podczas 56. Konferencji ASH przedstawiono ponad 500 doniesień ustnych i plakatowych prezentujących nowe odkrycia dotyczące biologii oraz diagnostyki i leczenia chorych na szpiczaka plasmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) i pokrewne nowotwory plasmocytowe. Podobnie jak w ostatnich latach większa część doniesień klinicznych koncentrowała się na próbach doskonalenia schematów chemioterapii kojarzących klasyczne i nowsze leki oraz poszukiwania dla nich optymal-

nego miejsca w terapii indukującej, konsolidującej i podtrzymującej remisję. Tym razem nieco mniej liczne były prace na temat całkowicie nowych cząsteczek będących w początkowych fazach badań przedklinicznych i klinicznych. Warto podkreślić, że patogenezę i postępy w terapii PCM były również tematem prestiżowego wykładu imienia Hama i Wassermana, wygłoszonego przez dr. San Miguela z Hiszpanii, co podkreśla istotne znaczenie tej dziedziny we współczesnej hematoonkologii. Spośród poświęconych PCM sesji edukacyjnych szczególnie wartościowa praktycznie była prezentacja dr. Moreau z Francji na temat aktualnego miejsca terapii dużymi dawkami melfalanu wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Na podstawie wstępnych analiz kilku trwających obecnie badań randomizowanych 3. fazy dr Moreau wykazał, że auto-HSCT powinno być standardowym postępowaniem w I linii leczenia u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do tej procedury, również w dobie nowoczesnej chemioterapii opartej na inhibitorach proteasomu i lekach immunomodulujących (IMiD, *immunomodulatory drugs*).

Bezpośrednio przed konferencją ASH opublikowano aktualizację kryteriów diagnostycznych PCM według Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Working Group*). Z tego względu bardziej szczegółowe podsumowanie doniesień z Konferencji ASH w zakresie PCM warto rozpocząć od prezentacji odległych wyników badania QUIREDEX, w którym

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

porównywano schemat Ld (lenalidomid, małe dawki deksametazonu) oraz placebo u chorych na tęczy PCM o wysokim ryzyku progresji (streszczenie 3465). Na podstawie długoletniej obserwacji (mediana > 5 lat) prawdopodobieństwo przeżycia 7 lat ocenia się obecnie na 94% w grupie chorych leczonych według schematu Ld oraz tylko 64% w grupie otrzymującej placebo. Wyniki te stanowią przekonujące uzasadnienie dla wczesnego rozpoczęcia leczenia u chorych na tęczy PCM wysokiego ryzyka, zgodnie z tym co zaproponowano w nowych kryteriach IMWG.

W zakresie leczenia I linii kandydatów do auto-HSCT istotne znaczenie miała prezentacja wyników retrospektywnego porównania schematów indukujących VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) oraz VCD (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon) (streszczenie 197). W tej analizie porównano grupy chorych pochodzące z dwóch różnych europejskich badań randomizowanych (schemat VTD — badanie GIMEMA MMY-3006; schemat VCD — badanie EMN-02) odpowiednio zrównoważone pod kątem wieku, płci i czynników rokowniczych. W prezentacji wykazano, że schemat VTD powoduje istotnie wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych (ORR, *overall survival rate*) — 93% *versus* 84% ($p < 0,001$) — a także znamienne wyższy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, *complete response*) — 19% *versus* 7% ($p < 0,0001$). Powikłania hematologiczne 3. i 4. stopnia były częstsze u chorych leczonych za pomocą VCD, jednak schemat VTD wiązał się ze zwiększonym ryzykiem polineuropatii 3. lub 4. stopnia (7% *v.* 2%). Można więc wnioskować, że schemat VTD jest obecnie optymalnym leczeniem indukującym remisję przed auto-HSCT.

Inne bardzo przydatne klinicznie badanie (DSMM XIII) dotyczyło celowości wykonywania auto-HSCT u osób w granicznym do transplantacji wieku 60–75 lat (streszczenie 3969). W tym wielośrodkowym, randomizowanym badaniu 3. fazy porównano leczenie kontynuowane według schematu Ld oraz terapię składającą się z 3 cykli indukujących Ld, tandemowej terapii wysokodawkowanej z auto-HSCT (dawka melfalanu 140 mg/m^2) i podtrzymywania lenalidomidem w monoterapii. W prezentowanej wczesnej analizie nie stwierdzono różnic w ORR, głębokości odpowiedzi, długości czasu do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) ani czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) chorych. Jednak istotniejsze prawdopodobnie będą bardziej odległe wyniki tego badania.

W zakresie leczenia podtrzymującego remisję po auto-HSCT bardzo interesujące obserwacje do-

tyczyły badania 2. fazy służącego ocenie indukcji remisji za pomocą kombinacji nowego, doustnego inhibitora proteasomu — iksazomibu (MLN9708), lenalidomidu i deksametazonu z następowym leczeniem podtrzymującym iksazomibem (streszczenie 82). Na konferencji ASH przedstawiono część wyników tego badania odnoszących się do fazy leczenia podtrzymującego. U 48% pacjentów uzyskano pogłębienie odpowiedzi podczas podtrzymywania iksazomibem. Co istotne, jedynie 10% chorych wymagało zmniejszenia dawki leku z powodu działań niepożądanych. Te wstępne obserwacje wskazują, że iksazomib i prawdopodobnie inne doustne inhibitory proteasomu (np. oprozomib) mogą być atrakcyjną opcją leczenia podtrzymującego w przyszłości.

W leczeniu osób starszych jednym z bardziej aktualnych tematów były próby obiektywizacji oceny geriatrycznej i jej znaczenie rokownicze. Larocca i wsp (streszczenie 4740) przedstawili propozycję nowego wskaźnika prognostycznego opartego na kombinacji różnych popularnych skal geriatrycznych oraz wskaźnika chorób towarzyszących. W pracy wykazano silny i niezależny od stadium zaawansowania klinicznego wpływ tego wskaźnika na OS chorych na PCM. Ponadto zaprezentowano wyniki dużego badania randomizowanego GEM-2010MAS65, w którym sekwencyjne leczenie za pomocą 9 cykli MPV (melfalan, prednizon, bortezomib) i następnie 9 cykli Ld porównano z leczeniem, w którym schematy te stosowano naprzemiennie co miesiąc przez 18 miesięcy (streszczenie 178). Ideą tego badania było sprawdzenie, czy naprzemiennie stosowanie inhibitora proteasomu i leku immunomodulującego może doprowadzić do supresji różnych subklonów PCM i uzyskania bardziej długotrwałych remisji bez jednoczesnego wzrostu toksyczności. W dotychczasowej obserwacji nie stwierdzono jednak różnic w zakresie ORR, PFS i OS między obiema grupami badania, co sugeruje brak przewagi leczenia naprzemiennego.

Najbardziej istotnym doniesieniem dotyczącym nawrotowego/opornego PCM, a według wielu ekspertów — również najważniejszym doniesieniem klinicznym na temat PCM na ostatniej konferencji ASH, była prezentacja wyników badania ASPIRE (streszczenie 79) W badaniu tym porównano terapię według schematu KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) oraz standardowe leczenie za pomocą schematu Ld w grupie 792 chorych z nawrotem PCM po 1–3 liniach leczenia. Wykazano istotną przewagę KRd pod kątem ORR (87 *v.* 67%) i PFS (26,3 *v.* 17,6 miesiąca), a także trend do przedłużenia OS. Korzyść z leczenia KRd

zanotowano we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów. Co istotne, schemat KRd charakteryzował się również bardzo dobrą tolerancją.

Obok nowych inhibitorów proteasomu oraz IMiD, do najbardziej obiecujących leków u chorych na PCM należą przeciwciała monoklonalne. Cząsteczki te są obecnie testowane głównie w postaciach nawrotowych/opornych, ale w przyszłości z dużym prawdopodobieństwem staną się również uzupełnieniem terapii pierwszego rzutu. Obecnie w tej klasie leków największe nadzieje budzą przeciwciała anti-CD38, wśród których najbardziej zaawansowane w rozwoju klinicznym są daratumumab i SAR650984. W aktualizacji raportowanego poprzednio badania fazy 1/2, w którym oceniano skojarzenie daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem, uzyskano 75% odpowiedzi klinicznych wśród dotychczas ocenionych 20 chorych z nawrotowym/opornym PCM (streszczenie 653). Przedstawiono również interesujące badanie fazy 1b, w którym daratumumab kojarzono ze standardowymi schematami terapii stosowanymi obecnie w różnych fazach leczenia, między innymi z VD, VTD i pomalidomidem z deksametazonem (streszczenie 653). Wstępne wyniki badania sugerują, że dołączenie daratumumabu zwiększa skuteczność tych schematów bez dodatkowych, nieprzewidzianych działań niepożądanych. Zaprezentowano również zaktualizowane wyniki pierwszego badania klinicznego z zastosowaniem przeciwciała SAR650984 (badanie fazy 1b). Skojarzenie SAR650984 w dawkach 3 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. z lenalidomidem i deksametazonem zastosowano dotychczas u 31 ciężko przeleczonych pacjentów. Uzyskano ORR 65% i medianę PFS wynoszącą 6,2 miesiąca (streszczenie 83). Interesujący jest fakt, że skuteczność przeciwciała anti-CD38 można stosunkowo łatwo poprawić farmakologicznie. W ciekawej prezentacji plakatowej na liniach komórkowych i myszach wykazano, że przedleczenie kwasem all-transretinowym (ATRA, *all trans-retinoic acid*) indukuje ekspresję CD38 i zwiększa aktywność daratumumabu (streszczenie 2096).

Innym przeciwciałem monoklonalnym zaprojektowanym do terapii chorych na PCM, którego badania kliniczne są bardzo zaawansowane, jest elotuzumab, skierowany przeciwko glikoproteinie SLAMF7. Na konferencji ASH w 2014 roku przedstawiono ostateczne wyniki badania 2. fazy, w którym są testowane dwie dawki elotuzumabu — 10 i 20 mg/kg mc., w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (streszczenie 302). Choć elotuzumab w monoterapii wykazuje minimalne

działanie przeciwszpiczakowe, to wydaje się zwiększać aktywność Ld, przy czym w bardziej obiecującej kombinacji (elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc.) stwierdzono satysfakcjonujący ORR równy 92% i PFS wynoszące 32,5 miesiąca.

Przedstawiono również doniesienia dotyczące całkiem nowych leków o potencjalnej aktywności przeciwszpiczakowej. Do bardziej interesujących należały między innymi ulocuplumab oraz inhibitor kinaz PIM LGH447. W prezentacji plakatowej dotyczącej kombinacji ulocuplumabu (BMS-936564), nowego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi chemokinowemu CXCR-4, z lenalidomidem i deksametazonem, stwierdzono 50% odpowiedzi klinicznych w nawrotowej postaci PCM, którzy otrzymali wcześniej średnio 4 linie chemioterapii (streszczenie 3483). W badaniu 1. fazy obiecującego inhibitora kinaz PIM LGH447 scharakteryzowano profil toksyczności leku (głównie cytopenie) oraz ustalono maksymalną dawkę tolerowaną na 500 mg/dobę (streszczenie 301). Zaprezentowano także próby wprowadzenia do terapii leków, które znalazły już swoje miejsce w leczeniu innych nowotworów hematologicznych. Wstępne wyniki wskazują na pewną aktywność ibrutinibu w monoterapii, w skojarzeniu z deksametazonem oraz karfilzomibem (streszczenie 3). W badaniu przedklinicznym wykazano również, że kombinacja ruksolitynibu z lenalidomidem i deksametazonem hamuje proliferację szpichakowych linii komórkowych (streszczenie 2114).

Na ostatniej Konferencji ASH zaprezentowano również kilka interesujących doniesień dotyczących amyloidozy AL. Największe znaczenie praktyczne miały dwie prezentacje kliniczne na temat leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem bortezomibu. Przede wszystkim zaprezentowano wstępne wyniki badania randomizowanego 3. fazy służącego porównaniu skojarzenia BMDex (bortezomib/melfalan deksametazon) ze standardowym leczeniem według schematu MDex (melfalanem, deksametazonem) (streszczenie 35). Zanutowano trend do wyższego ORR w grupie leczonej bortezomibem (76% v. 58%; $p = 0,16$), a także istotnie więcej odpowiedzi w ocenie po 3 cyklach chemioterapii ($p = 0,03$), co świadczy o większej aktywności schematu BMDex. Dodaniu bortezomibu towarzyszyło jednak więcej działań niepożądanych; PFS i OS jak dotychczas nie wykazują różnic, konieczny jest jednak dłuższy czas obserwacji. Drugim ważnym doniesieniem o zbliżonej tematyce są wyniki europejskiego badania retrospektywnego służącego ocenie schematu CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) w I linii chemioterapii

amyloidozy AL (streszczenie 305). W badaniu uwzględniono wyniki leczenia 230 chorych z lat 2006–2013. Stwierdzono ORR równy 62%, w tym CR wynoszące 21%, bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*) u 22% oraz medianę PFS wynoszącą 11 miesięcy. Autorzy obu prac sugerują, że dołączenie bortezomibu do terapii pierwszorazowej powoduje szybszą i głębszą odpowiedź kliniczną, szczególnie u chorych z niskim stopniem zaawansowania i bez istotnego zajęcia serca. Jednocześnie należy uwzględnić zwiększone ryzyko toksyczności.

Chłoniak Hodgkina

prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Brentuksymab vedotin (BV) jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — auristatyną E jedynometylowaną. Lek ten zarejestrowano w Europie do stosowania u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) po auto-HSCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy auto-HSCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Na konferencji ASH '2014 przedstawiono kolejne próby leczenia skojarzonego — chemioimmunoterapii z zastosowaniem BV, ale także monoterapii tym przeciwciałem na różnych etapach leczenia i w różnych populacjach chorych na HL.

Brentuksymab vedotin w leczeniu I linii

Standardem postępowania w terapii wczesnych stadiów HL jest skojarzenie chemio- i radioterapii (RT, *radiotherapy*). Taki sposób leczenia pozwala na wyleczenie około 90% pacjentów. Dlatego obecne badania kliniczne u chorych we wczesnych stadiach HL skupiają się na ograniczeniu toksyczności przy zachowaniu wysokiej skuteczności. Mimo zmniejszenia dawki i wielkości napromienianego pola utrzymują się obawy dotyczące niekorzystnych następstw RT. Postępowanie eliminujące RT zaproponowali Park i wsp., którzy u chorych we wczesnych stadiach HL po leczeniu według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) zastosowali leczenie konsolidujące za pomocą 6 cykli BV. Liczba zastosowanych cykli ABVD była uwarunkowana obecnością czynników ryzyka i/lub wynikiem wczesnej oceny za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). Spośród 10 chorych, którzy zrealizowali pełny protokół leczenia, niepowodzenie terapii (oporność) zanotowano w jednym przypadku. Badanie to, jakkolwiek mające charakter pilotażowy, wskazuje na potencjalne możliwości

wykorzystania BV w leczeniu konsolidującym zamiast RT (streszczenie 4431).

Znakomite wyniki leczenia I linii u chorych na HL za pomocą polichemioterapii nie dotyczą starszych chorych. W retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), obejmującej starszych pacjentów z HL leczonych głównie według schematu ABVD, wykazano, że mediana PFS w grupie wiekowej 60–69 lat wynosi 22 miesiące, natomiast u chorych w wieku 70 i więcej lat — jedynie 16 miesięcy. Przeżycie to jest jeszcze krótsze u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, u których mediana PFS wynosi jedynie 9 miesięcy (streszczenie 1737). Toksyczność ABVD w tej populacji sprawia, że konieczne jest nowe podejście do leczenia starszych pacjentów. Forero-Tores i wsp. przedstawili wstępne wyniki zastosowania BV w monoterapii i w skojarzeniu z dakarbazyną u pacjentów powyżej 60. roku życia (streszczenie 294). W monoterapii lek podano 27 chorym (mediana wieku 78 lat), uzyskując CR u 70%, a PR u 22%. Mediana PFS wynosiła 10,5 miesiąca. Głównym działaniem niepożądanym była neuropatia, która w stopniu 3. wystąpiła u 9 chorych. Działania niepożądane były przyczyną przerwania terapii u 10 pacjentów. Autorzy ci przedstawili też bardzo wczesne wyniki leczenia skojarzonego BV z dakarbazyną, w których uzyskali ogólny ORR równy 93%, jednak krótki czas obserwacji nie pozwala na pełną ocenę skuteczności tego zestawienia. Odsetek odpowiedzi i PFS przedstawione w tej publikacji nie wydają się znacząco lepsze od uzyskiwanych za pomocą chemioterapii. Wyniki tego badania wskazują jednak, że BV w monoterapii może stanowić alternatywę terapeutyczną u pacjentów z HL w podeszłym wieku, szczególnie z przeciwwskazaniami do chemioterapii. Należy wszakże pamiętać o znacznej neurotoksyczności związanej ze stosowaniem BV w tej populacji chorych.

Brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na nawrotową lub oporną postać HL

Mimo wysokiego odsetka wyleczeń, u 10–30% chorych na HL występuje wznowa lub pierwotna oporność na leczenie I linii. Obecnie standardem postępowania u tych chorych jest chemioterapia ratunkowa drugiego rzutu i chemioterapia wysokodawkowana wspomagana auto-HSCT. Mimo dość wysokiego ORR, skuteczność schematów ratunkowych opartych na cisplatynie lub gemcytabinie w uzyskaniu CR waha się od 19% do 54%. Ich toksyczność jest podobna — głównie hematologiczna

oraz ze strony przewodu pokarmowego. Chen i wsp. zastosowali do 4 cykli BV w monoterapii u chorych z nawrotem/opornością po I linii leczenia; 34 chorych z grupy wysokiego ryzyka (86% z *bulky disease*) opornych lub z nawrotem, który nastąpił szybciej niż po 12 miesiącach otrzymało BV w standardowej dawce. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 67%, a CR 36%. Większość pacjentów poddano auto-HSCT, tym niemniej 48% chorych otrzymało dodatkową chemioterapię (streszczenie 501). W dalszym etapie badacze planują zwiększenie dawki BV z 1,8 mg/kg mc. do 2,4 mg/kg mc. u chorych, którzy nie uzyskali CR po 2 pierwszych cyklach BV. W badaniu tym potwierdzono skuteczność BV w terapii nawrotowych/opornych postaci HL, zaś jego walorem jest fakt, że połowa chorych może być poddana procedurze przeszczepowej bez zastosowania uprzedniej toksycznej chemioterapii ratunkowej.

La Casce i wsp. przedstawili wyniki badania z zastosowaniem BV w skojarzeniu z bendamustyną u chorych z HL z nawrotem/opornością po leczeniu I linii (streszczenie 293). Oba te leki stosowane w monoterapii wykazują znaczną aktywność w terapii postaci nawrotowych, pozwalając na uzyskanie 34% CR dla BV i 33% dla bendamustyny. Leczenie skojarzone (do 6 cykli BV w dawce 1,8 mg/kg mc z bendamustyną w dawce 90 mg/m² w dniach 1., 2.) zastosowano u 54 młodych chorych (mediana wieku 37 lat), z których u połowy rozpoznano pierwotną oporność, a u kolejnych 10 pacjentów remisja trwała krócej niż 12 miesięcy. Po leczeniu indukującym protokół dopuszczał wykonanie auto-HSCT (od 2. cyklu) lub leczenie podtrzymujące BV do 16 infuzji. Mediana podanych cykli wynosiła 2 (1–6). Ze względu na wysoki odsetek działań niepożądanych związanych z infuzją zastosowano premedykację kortykosteroidami i lekami przeciwhistaminowymi. Ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 96%, w tym CR aż 83%; nie uzyskano mediany PFS. Co istotne, większość CR uzyskano już po 2 cyklach leczenia. U wszystkich planowanych chorych uzyskano materiał przeszczepowy, a auto-HSCT poddano 33 pacjentów. Rezultaty tego badania należy określić jako znakomite — odsetek CR przewyższa wszystkie dotychczas uzyskane wyniki. Sami autorzy podkreślają jednak, że konieczny jest dłuższy okres obserwacji, aby określić trwałość odpowiedzi; BV z bendamustyną może się okazać najlepszym schematem ratunkowym dla chorych z nawrotem po I linii leczenia. Należy podkreślić niewielką toksyczność narządową tego schematu i możliwość jego stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Warto także zauważyć, że

u większości chorych remisję uzyskano już po 2 cyklach leczenia, co ma znaczenie w kontekście wysokiej ceny BV. Dane z tego badania sugerują, że podanie BV z chemioterapią u chorych z nawrotem/opornych na wcześniejszym etapie leczenia (jeszcze przed ewentualnym auto-HSCT) może być korzystne zarówno ze względów klinicznych, jak i farmakoekonomicznych.

Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT pozwala na wyleczenie około 50% chorych z nawrotem/opornością w przebiegu HL. Nerozwiniętym problemem klinicznym pozostaje leczenie wznowy po auto-HSCT. Badanie AETHERA jest randomizowaną próbą kliniczną, w której BV zastosowano w leczeniu podtrzymującym u chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu po auto-HSCT. Do badania zakwalifikowano 329 pacjentów obarczonych przynajmniej jednym z trzech czynników ryzyka: oporność na leczenie I linii, wznowa wcześniej niż 12 miesięcy po leczeniu I linii, wznowa po 12 miesiącach lub później z lokalizacją pozawęzłową. Warunkiem włączenia do badania było uzyskanie co najmniej stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) po chemioterapii ratunkowej przed auto-HSCT. Po transplantacji chorzy otrzymywali BV w dawce 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub placebo; łącznie do 16 cykli. Chorzy z progresją choroby otrzymujący placebo mogli następnie być leczeni BV. Mediana podanych cykli BV w tym badaniu wynosiła 15, a głównym powodem przerwania terapii była progresja choroby (28%). Świadczy to o dobrej tolerancji leczenia. Wśród działań niepożądanych, które obserwowano u 19% chorych, dominowała polineuropatia. Po 2-letniej obserwacji PFS w niezależnej ocenie wynosił 63% w grupie leczonej BV i był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (51%). Nie stwierdzono różnic w zakresie OS, należy jednak podkreślić, że 85% chorych w grupie przyjmującej placebo otrzymało następnie BV w leczeniu progresji. Biorąc pod uwagę fakt, że zastosowanie BV po auto-HSCT zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat, autorzy badania sugerują, że leczenie podtrzymujące BV może się stać standardem postępowania u chorych z grupy wysokiego ryzyka poddanych auto-HSCT (streszczenie 673).

Rola układu ligando-receptorowego szlaku programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed-cell death 1*)

Układ ligando-receptorowy między receptorem PD-1 oraz ligandami PD-L1 i PD-L2 stanowi element regulujący, ograniczający odpowiedź T-komórkową przeciwko nowotworowi. Ligandy,

wiążąc się i aktywując receptor PD-1, prowadzą do odwracalnego zahamowania aktywacji i proliferacji limfocytów T. Ekspresja tych ligandów przez komórki nowotworowe aktywuje szlak PD-1, a tym samym umożliwia rozwój nowotworu przy braku adekwatnej odpowiedzi układu odpornościowego. Przeciwciała anty PD-1 przywracają aktywność limfocytów T, zwiększając tym samym odpowiedź immunologiczną. Zastosowane w guzach litych umożliwiły uzyskanie trwałych odpowiedzi klinicznych przy akceptowalnej toksyczności. Kliniczną korzyść z zablokowania szlaku PD-1 obserwowano także w chłoniakach nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Cechą charakterystyczną obrazu histologicznego HL jest wzmożona, ale nieskuteczna proliferacja komórek układu odpornościowego otaczających nowotworowe komórki Reed-Sternberga (R-S). W komórkach R-S wykazano zwiększoną ekspresję ligandów PD-L1 i PD-L2, co wynika między innymi z amplifikacji chromosomu 9p24.1 — aberracji częściej w podtypie włóknienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*), a w niektórych przypadkach — także z zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*).

Niwolumab jest humanizowanym przeciwciałem IgG4 skierowanym przeciwko PD-1. W badaniu 1. fazy lek zastosowano u 23 chorych z nawrotowym/opornym HL; 87% chorych otrzymało co najmniej 3 linie terapii, 78% leczono uprzednio BV i także 78% poddano wcześniej auto-HSCT. U niemal wszystkich chorych stwierdzono podtyp NS. Lek był dobrze tolerowany. Działania niepożądane 3. stopnia związane z terapią obserwowano jedynie u 5 chorych (22%). Nie obserwowano powikłań 4. ani 5. stopnia. Z powodu działań niepożądanych leku terapię przerwano jedynie u 2 chorych. Zaskakująco pozytywna okazała się ocena skuteczności terapii. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 87%, w tym CR uzyskano u 4 chorych (17%), częściową remisję (PR, *partial remission*) — u 16 pacjentów (70%), a SD — u kolejnych 3 osób (13%). U 5 chorych wykonano następnie przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), a u 1 auto-HSCT. Przy medianie obserwacji równej 24 tygodnie PFS wynosiło 86% (streszczenie 289).

Podobne badanie 1. fazy dotyczyło innego przeciwciała przeciwko PD-1 — pembrolizumabu. Przedstawiono wstępne dane z badania KEYNOTE-013 dotyczące leczenia 15 młodych chorych (mediana wieku 28 lat) z nawrotowym/opornym HL. Mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 4, wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni BV, a 67%

poddano wcześniej auto-HSCT. Leczenie było dobrze tolerowane; nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Zła tolerancja leczenia spowodowała przerwanie terapii tylko u 1 pacjenta. Również w tym badaniu obserwowano zaskakująco wysoką efektywność przeciwciała; ORR wyniósł 53%, w tym u 3 chorych uzyskano CR (20%), a u kolejnych 5 — PR (33%) (streszczenie 290).

Skuteczność przeciwciał przeciwko PD-1 w terapii nawrotowego/opornego HL otwiera nowe możliwości leczenia tej niewielkiej, ale niekorzystnej rokowniczo grupy chorych. Niezwykle ciekawym i obiecującym kierunkiem byłoby zastosowanie leczenia skojarzonego BV i przeciwciałami przeciwko PD-1, co w przyszłości pozwoliłoby uniknąć toksyczności związanej z chemioterapią bez szkody dla efektywności przeciwnowotworowej.

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

Najważniejsze doniesienia dotyczące B-komórkowych NHL prezentowane podczas 56. Konferencji ASH można podzielić na dotyczące chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) oraz chłoniaków agresywnych, przede wszystkim chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Podczas konferencji przedstawiono wyniki badania GAUDI (streszczenie 1743), w którym chorych z nowo rozpoznany FL kwalifikowano do leczenia indukującego, na które składało się 6–8 cykli G-CHOP (obinutuzumab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub 4–6 cykli GB (obinutuzumab, bendamustyna). Chorzy, którzy uzyskali co najmniej PR, byli poddawani leczeniu podtrzymującemu obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 3 miesiące przez maksymalnie 2 lata lub krócej, jeśli obserwowano progresję choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego, a drugorzędowymi — PFS i odsetki uzyskiwanych remisji. Z całej grupy (41 pacjentów w grupie leczonej GB i 41 w grupie leczonej G-CHOP) leczenie podtrzymujące otrzymało 72 chorych. Główne działania niepożądane 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), obserwowane w trakcie leczenia podtrzymującego, dotyczyły infekcji i cytopenii. W grupie leczonej GB było 17% infekcji, a w grupie leczonej według schematu G-CHOP — 14%; cytopenie odnotowano jedynie w grupie leczonej GB (17%), w tym głównie neutropenie (14%). Po leczeniu indukującym CR uzyskało 37% chorych

z grupy leczonej GB i 35% z grupy leczonej według schematu G-CHOP. Po zakończeniu leczenia podtrzymującego odsetki CR zwiększyły się do 61% i 70%, odpowiednio, w grupach leczonych G-B i G-CHOP; po 32 miesiącach 92% chorych z grupy otrzymującej GB i 84% z grupy leczonej według schematu G-CHOP pozostawało bez progresji choroby. Mediana PFS dla całej grupy nie została osiągnięta. Autorzy konkludują, że w badaniu GAUDI, w porównaniu z wynikami 3-letnich obserwacji z badania PRIMA, odnotowano poprawę PFS, a częstości uzyskiwanych CR po leczeniu podtrzymującym były podobne.

Grupa badaczy niemieckich przedstawiła wyniki 8-letniej obserwacji randomizowanego badania 3. fazy służącego porównaniu skuteczności immunochemioterapii według schematu RB (rytuksymab, bendamustyna) do schematu RF (rytuksymab, fludarabina) u pacjentów z nawrotem chłoniaka indolentnego, w tym FL lub MCL (streszczenie 145). Oceniono 219 chorych (114 w grupie leczonej RB i 105 w grupie leczonej RF), których mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres 38–87 lat). Randomizację rozpoczęto w 2003 roku, a w 2006 roku wprowadzono poprawkę do protokołu polegającą na możliwości podawania leczenia podtrzymującego rytuksymabem chorym, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu indukującym. Leczenie podtrzymujące otrzymało łącznie 40 chorych. U chorych leczonych RB statystycznie większy był ORR, w tym również CR, niż u chorych leczonych RF (ORR 83,5% *v.* 52,5%; $p < 0,0001$; CR 38,5% *v.* 16,2%; $p = 0,0004$). Przy medianie obserwacji wynoszącej 96 miesięcy mediana PFS i OS były istotnie większe w grupie leczonej RB niż w otrzymującej RF (PFS 34 *v.* 12 miesięcy; $p < 0,0001$; OS 110 *v.* 49 miesięcy; $p = 0,01$). W grupie 40 chorych, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące, wykazano większe prawdopodobieństwo PFS ($p < 0,0001$) i OS ($p = 0,0003$) w porównaniu z chorymi obserwowanymi, ale analizowana grupa nie była liczna, a chorych nie poddano randomizacji do leczenia podtrzymującego lub obserwacji, dlatego na podstawie powyższych wyników nie można sformułować ostatecznego wniosku. Toksyczność hematologiczna leczenia w obu grupach była porównywalna; podobnie częstość ciężkich objawów niepożądanych (SAE, *serious adverse events*) i wtórnych nowotworów. Wyniki powyższego badania wskazują, że u chorych z nawrotem chłoniaka indolentnego lub MCL schemat RB jest bardziej skuteczny w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS niż schemat RF.

Francuska grupa badawcza LYSA (streszczenie 146) przedstawiła wyniki etapowej ana-

lizy randomizowanego badania 3. fazy (LyMa), w którym 299 nieleczonych pacjentów z MCL otrzymywało w leczeniu indukującym 4 cykle R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny). Chorzy, którzy uzyskali co najmniej PR, otrzymywali leczenie kondycjonujące według schematu R-BEAM (rytuksymab, karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomagane auto-HSCT. Łącznie tej procedurze poddano 257 (86%) chorych. Dwustu trzydziestu ośmiu pacjentów, którzy uzyskali co najmniej PR, po auto-HSCT poddano randomizacji do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem rytuksymabu (375 mg/m² co 2 miesiące przez 3 lata) lub do obserwacji. Przy medianie obserwacji 29,7 miesiąca prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) było statystycznie większe w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem niż u chorych jedynie obserwowanych ($p = 0,015$); nie zaobserwowano natomiast różnic w zakresie OS. Autorzy, podsumowując wyniki badania, stwierdzili, że badanie LyMa — być może — wyłoni nowy standard leczenia młodych pacjentów z MCL, u których, podobnie jak w populacji osób starszych, rytuksymab zastosowany w leczeniu podtrzymującym wydłuży czas do kolejnej progresji/nawrotu choroby.

W Europie uznanym standardem leczenia indukującego u starszych chorych na MCL jest 8 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni i leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Wyniki tego leczenia pozostają jednak suboptymalne, gdyż jedynie 30–35% chorych osiąga CR. Na Konferencji ASH grupa LYSA przedstawiła końcowe wyniki badania 2. fazy (streszczenie 148), w którym 74 chorych powyżej 65. roku życia otrzymywało leczenie indukujące według schematu RiBVD (rytuksymab, bendamustyna, bortezomib, deksametazon). Celem badania była poprawa mediany PFS o co najmniej 6 miesięcy w porównaniu z 18-miesięczną medianą PFS uzyskiwaną po leczeniu R-CHOP bez leczenia podtrzymującego. Po 6 cyklach immunochemioterapii ORR wyniósł 83%, w tym 74% chorych uzyskało CR lub niepotwierdzoną CR (CRu, CR *unconfirmed*). Szacowane 2-letnie PFS osiągnęło 69%, a 2-letni OS — 80% chorych. W analizie wielowariantyjnej niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla PFS i OS był niski/pośredni *versus* wysoki MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) i uzyskanie całkowitej remisji molekularnej (CMR, *complete molecular remission*) po 6 cyklach leczenia. Toksyczność 3.–4. stopnia według WHO obejmowała głównie toksyczność hematologiczną, tj. neutropenię (51% chorych)

i małopłytkowość (36% chorych). Gorączkę neutropeniczną (FN, *febrile neutropenia*) obserwowano jedynie u 5% pacjentów. Spośród pozahematologicznych działań niepożądanych najczęściej występowały: osłabienie (19%), polineuropatia (14%), powikłania kardiologiczne (7%). Autorzy konkludują, że u starszych chorych na MCL schemat RiBVD jest wysoce skuteczny w I linii leczenia i wykazuje umiarkowaną toksyczność

Kolejne interesujące wyniki leczenia indukującego u chorych na MCL przedstawili Ruan i wsp. (streszczenie 625). U 38 chorych, których mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres 42–86 lat), zastosowano schemat RL (rytuksymab, lenalidomid), a więc leczenie niezawierające klasycznych leków cytostatycznych. W fazie indukcji lenalidomid podawano w dawce 20 mg/dobę w schemacie 21-dniowym przez 12 cykli 28-dniowych, ze zwiększeniem dawki do 25 mg, jeśli tolerancja leku była dobra. Rytuksymab stosowano w standardowej dawce 4 razy co tydzień, a następnie 1 podanie 1. dnia cyklu od 4. do 12. cyklu. Leczenie podtrzymujące rozpoczynano od 13. cyklu, w którym lenalidomid podawano w dawce 15 mg/dobę przez 21 dni, a rytuksymab — 1. dnia każdego cyklu. Leczenie prowadzono do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; aż 89% chorych uzyskało ORR, w tym 58% CR. Przy medianie obserwacji wynoszącej 26 miesięcy szacowane 2-letnie PFS osiągnęło 84,6%, a 2-letnie OS — 92,4% chorych. Wśród działań niepożądanych 3.–4. stopnia według WHO obserwowanych w trakcie leczenia indukującego i podtrzymującego najczęściej występowały: neutropenia (50%), wysypka skórna (26%), małopłytkowość (13%), niedokrwistość (11%), objawy tak zwanego *tumor flare syndrome* (11%), zapalenie płuc (8%), osłabienie (8%). Podsumowując wyniki tego badania, należy stwierdzić, że schemat RL pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka CR u nieleczonych chorych na MCL i jest atrakcyjną opcją leczenia w szczególności dla pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania konwencjonalnej chemioterapii.

Na konferencji zaprezentowano również wyniki wielośrodkowego badania 2. fazy MCL-002 (SPRINT) u chorych z maksymalnie trzecim nawrotem lub opornym MCL, którzy nie kwalifikowali się do auto-HSCT (streszczenie 626). Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do leczenia lenalidomidem w dawce 25 mg/dobę przez 21 dni w 28-dniowych cyklach lub do klasycznej chemioterapii, na którą składała się, według wyboru badacza, monoterapia chlorambucylem, arabinozydem cytozyny, rytuksymabem, gemcyta-

biną lub fludarabiną. Lenalidomid otrzymało 167, a klasyczną chemioterapię — 83 chorych. Pacjenci, którzy w trakcie chemioterapii mieli progresję choroby (39 chorych), mogli przejść do grupy leczonej lenalidomidem. Przy medianie obserwacji wynoszącej 15,9 miesiąca ryzyko progresji/nawrotu MCL było o 39% mniejsze w grupie chorych leczonych lenalidomidem w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią. Nie obserwowano różnic w zakresie OS, należy jednak zwrócić uwagę na to, że u 47% chorych z powodu progresji leczenie zmieniono na lenalidomid. Chorzy leczeni lenalidomidem statystycznie częściej uzyskiwali ORR (40% v. 11%; $p < 0,001$), w tym CR (5% v. 0%; $p = 0,04$) w porównaniu z chorymi leczonymi klasyczną chemioterapią. Pacjenci otrzymujący lenalidomid częściej wymagali zmniejszenia dawki (41% v. 17%); częściej obserwowano u nich neutropenię (44% v. 34%) i gorączkę neutropeniczną (6% v. 2%). Tylko w grupie leczonej lenalidomidem wystąpiły powikłania zakrzepowozatorowe (2%) i objawy *tumor flare syndrome* (10%). Częstość wtórnych nowotworów była porównywalna w obu grupach. Wyniki badania SPRINT wskazują, że lenalidomid w monoterapii jest skutecznym leczeniem o akceptowalnej toksyczności u chorych z nawrotem lub opornym MCL.

Korzyść z uzupełniającej radioterapii na zajęte obszary (IF-RT, *involved-field radiotherapy*) w ograniczonej postaci DLBCL (I i II wg klasyfikacji *Ann Arbor*) pozostaje kontrowersyjna. W okresie przed wprowadzeniem do leczenia rytuksymabu wyniki 4 randomizowanych badań (ECOG 1484, SWOG 8736, GELA 93-1 i 93-4) nie określiły jednoznacznie potencjalnej korzyści z uzupełniającej RT w ograniczonej postaci DLBCL. Na Konferencji ASH w 2014 roku francuska grupa LYSA przedstawiła wyniki randomizowanego badania 3. fazy (streszczenie 393), do którego włączono 313 chorych na DLBCL w ograniczonym stadium, ale bez masy *bulky* (masa węzłowa nie mogła mieć wymiarów > 7 cm). Chorzy byli stratyfikowani według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) do grupy z IPI równym 0 i IPI co najmniej 1. Pacjenci z IPI równym 0 otrzymywali 4 cykle R-CHOP, a chorzy z IPI 1 lub więcej — 6 cykli R-CHOP. Pacjenci, u których wynik badania PET był negatywny, zostali poddani randomizacji do uzupełniającej IF-RT lub do obserwacji. Chorzy, którzy po 4 cyklach R-CHOP uzyskali PR w badaniu PET-CT, otrzymywali jeszcze 2 dodatkowe cykle R-CHOP i obowiązkowo IF-RT. Po zakończeniu leczenia nie obserwowano różnic w zakresie częstości uzyskiwanych CR w grupie leczonej według

schematów R-CHOP i R-CHOP + IF-RT (93% v. 95%). Spośród 43 chorych, którzy osiągnęli PR po 4 cyklach R-CHOP, u 40 (93%) odnotowano CR. Przy medianie obserwacji wynoszącej 51 miesięcy nie stwierdzono różnic statystycznych między chorymi z grup R-CHOP i R-CHOP + IF-RT w zakresie EFS (5-letni EFS osiągnęło 87% v. 91% chorych; $p = 0,1$) i OS (5-letni OS osiągnęło 90% v. 95% chorych; $p = 0,3$). Autorzy konkludują, że chorzy na DLBCL w stadium ograniczonym i bez masy *bulky*, którzy po 4 lub 6 cyklach R-CHOP osiągają CR metaboliczną, nie odnoszą korzyści z uzupełniającej IF-RT. Procedura IF-RT powinna być zarezerwowana dla tych chorych, którzy uzyskują PR po R-CHOP, a dodanie u nich 2 cykli R-CHOP i IF-RT prowadzi do podobnych wyników jak u chorych, którzy osiągają CR po leczeniu indukującym.

U 5–15% chorych na DLBCL stwierdza się rearanżacje genu *MYC*, której towarzyszy zwykle złożony kariotyp, translokacje *MYC* z *IGL* lub innymi genami (*BCL6*, *BCL11A*, *PAX5*, *ICAROS49*). Z kolei u pacjentów z chłoniakami z komórek B, nieklasyfikowalnymi o cechach pośrednich między DLBCL i chłoniakiem Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) rearanżacje *MYC* obserwuje się u 30–50% chorych, a w 20% przypadków towarzyszą im rearanżacje *BCL2* i/lub *BCL6*. U takich chorych zwykle występują IV stopień klinicznego zaawansowania choroby i lokalizacje pozawęzłowe, w tym zajęcie szpiku kostnego czy ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Na Konferencji ASH w 2014 roku przedstawiono wstępne wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego badania (streszczenie 395) służącego ocenie prognostycznego znaczenia rearanżacji genu *MYC* u chorych z nowo rozpoznany DLBCL lub B-NHL nieklasyfikowalnym (DLBCL/BL). Do badania włączono 52 chorych, którzy w leczeniu I linii otrzymywali 6 cykli DA-EPOCH-R (*dose-adjusted* etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab). U wszystkich chorych obecna była rearanżacja *MYC* stwierdzana w badaniu metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) bądź w klasycznej cytogenetyce. Mediana wieku chorych wynosiła 61 lat (zakres 29–80 lat), u 73% pacjentów występowało III lub IV stadium zaawansowania według klasyfikacji z *Ann Arbor*, a u 65% odnotowano IPI w granicach 3–5. Przy medianie obserwacji wynoszącej 14 miesięcy 2-letnie PFS osiągało prawie 80% chorych. Dodatkowo u 14 (45%) spośród 31 chorych metodą molekularną stwierdzono

rearanżację *BCL2*, a nadekspresję *BCL2*, metodą immunohistochemiczną (IHC, *immunohistochemical*), obserwowano u 24 z 43 (56%) ocenionych chorych. Chorych z nadekspresją *BCL2* (metoda IHC) cechowało krótsze prawdopodobieństwo PFS niż chorych bez ekspresji *BCL2* ($p = 0,04$). Różnica ta nie osiągała znamienności statystycznej przy ocenie rearanżacji *BCL2* metodą molekularną, co może wynikać ze zbyt małej liczby analizowanych chorych. Wczesne wyniki wskazują na wysoką skuteczność schematu DA-EPOCH-R u chorych z nowo rozpoznany DLBCL z rearanżacją *MYC*. Konieczne są dłuższe obserwacje oraz ocena rearanżacji genu *BCL2* u większej liczby chorych.

Czuczman i wsp. przedstawili wyniki wieloośrodkowego badania 2./3. fazy, w którym chorych z nawrotem lub opornością DLBCL po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, niekwalifikujących się do auto-HSCT, poddano randomizacji do leczenia lenalidomidem lub do monoterapii gemcytabiną, rytuksymabem, etopozydem lub oksaliplatyną według wyboru badacza (streszczenie 628). Lenalidomid stosowano w dawce 25 mg/dobę przez 21 dni w 28-dniowych cyklach. Leczenie prowadzono do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, którzy w trakcie chemioterapii mieli progresję choroby (29 chorych), mogli przejść do grupy leczonej lenalidomidem. Podtyp DLBCL oceniano centralnie metodą IHC zgodnie z algorytmem Hansa (GCB [*germinal center B-cell*] v. *non-GCB*) oraz metodą mikromacierzy (ocena profilu ekspresji genów), na podstawie której wyróżniono podtyp GCB lub ABC (*activated B-cell*). W grupie leczonej lenalidomidem ORR wynosił 28%, a w grupie otrzymującej leki standardowe — 12% ($p = 0,08$). Chorych leczonych lenalidomidem cechowało większe prawdopodobieństwo PFS niż pacjentów z grupy standardowego leczenia (mediana 13,6 v. 7,9 tygodnia; $p = 0,04$). Należy podkreślić, że różnica ta miała większą istotność statystyczną u chorych z podtypem *non-GCB* (mediana PFS: 15,1 v. 7,1 tygodnia; $p = 0,02$). Prawdopodobieństwo OS nie różniło się u chorych leczonych lenalidomidem od osób z grupy otrzymującej standardową chemioterapię, ale w podtypie ABC zaznaczała się tendencja do dłuższego OS u chorych leczonych lenalidomidem (mediana OS: 108 v. 18,6 tygodni; $p = 0,1$). Podsumowując wyniki tego badania, można stwierdzić, że lenalidomid jest aktywnym lekiem u ciężko przeleczonych chorych na DLBCL, w szczególności z podtypem *non-GCB*. Konieczne są dalsze badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu

w połączeniu z immunochemioterapią u chorych na DLBCL.

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

Konferencja ASH w 2014 roku przyniosła niewiele wyników badań u chorych na T-komórkowe NHL. Horwitz i wsp. (streszczenie 803) przedstawili wyniki badania służącego ocenie bezpieczeństwa, maksymalnej tolerowanej dawki, farmakokinetyki, farmakodynamiki i aktywności klinicznej duwelisibu (IPI-145). Duwelisib jest inhibitorem izoform δ i γ kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*), których ekspresja jest szczególnie wysoka w leukocytach. We wcześniejszych badaniach udowodniono, że duwelisib hamuje przeżycie komórek chłoniakowych B i T poprzez bezpośrednie działanie wobec nich, a także poprzez zaburzanie interakcji nowotworu z mikrośrodowiskiem. Duwelisib podawano w dawce dobowej 8–100 mg w dwóch dawkach podzielonych, w cyklach 28-dniowych. Farmakodynamikę oceniano, wykonując wczesną ocenę PET u części chorych, a także poprzez ocenę panelu cytokin, chemokin i metaloproteinaz macierzy. Do badania włączono 36 chorych z nawrotem chłoniaka, w tym 17 ze skórnymi T-komórkowymi NHL i 16 z chłoniakami z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*). Mediana wieku chorych wyniosła 64 lata (zakres 34–86 lat), a mediana liczby poprzednich linii leczenia — 4 (zakres 1–11). Ocenę skuteczności przeprowadzono u 31 chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi w grupie PTCL wyniósł 47% (7/15, w tym 2 CR i 5 PR), a w grupie chłoniaków skórnych — 38% (6/16, 6 PR). Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesiąca, mediana OS — 36,4 tygodnia dla PTCL, a w grupie chłoniaków skórnych jej nie osiągnięto. Podano 0,5–12,5 cyklu leczenia (mediana 3,1 cyklu), przy czym u 42% chorych leczenie trwało co najmniej 4 cykle (16 tygodni). Osiem dni od początku leczenia obserwowano modulację osoczowych stężeń cytokin i chemokin istotnych dla migracji leukocytów. Natomiast zmniejszenie standaryzowanej wartości wychwytu (SUV, *standardized uptake value*) stwierdzono u 6 z 11 ocenionych w PET chorych 22. dnia cyklu 1. (u wszystkich z redukcją SUV podano dawkę dobową ≥ 60 mg). U 79% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, z czego najczęściej wzrost aktywności aminotransferaz ($n = 12$; 36%), wysypka ($n = 7$; 21%) i neutropenia ($n = 5$; 15%). Autorzy wywnioskowali, że duwelisib wykazał aktywność kliniczną u istotnie przeleczonych chorych z nawrotową postacią T-komórkowych

NHL przy akceptowalnym profilu toksyczności. Uzasadnia to dalsze badania nad optymalną dawką i skojarzeniem leku w tej grupie chorych.

Jehan i wsp. (streszczenie 504) ocenili skojarzenie romidepsyny ze schematem CHOP w I linii leczenia chorych na PTCL. W badaniu oceniono 37 chorych — 17 z chłoniakiem z komórek T angioimmunoblastycznym (ATL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*), 13 z chłoniakiem z obwodowych komórek T, inaczej niesklasyfikowanym (PTCL-NOS PTCL *not otherwise specified*), 3 z chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) bez translokacji ALK i 4 z innymi podtypami PTCL. Po 30 miesiącach obserwacji szacowany roczny PFS wyniósł 57% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 39–71), a szacowany roczny OS — 82% (95% CI 65–91). Na podstawie przeprowadzonego badania uznano, że romidepsyna może być bezpiecznie kojarzona ze schematem CHOP, z typową toksycznością hematologiczną. Obserwowano epizody kardiologiczne, jednak badacze podważają ich związek z leczeniem romidepsyną. Z powyższych powodów proponuje się przeprowadzenie badania 3. fazy w tej grupie chorych.

Pro i wsp. (streszczenie 1742) przeprowadzili analizę skuteczności leczenia romidepsyną w monoterapii u 130 chorych w fazie nawrotu lub oporności PTCL; było to otwarte badanie 2. fazy. Autorzy postawili sobie za cel ocenę tego postępowania w podgrupie chorych z ATL. Głównym punktem końcowym był odsetek chorych z CR/CRu zgodnie z kryteriami IWG (*International Working Group*) z 2006 roku; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę odsetka chorych z CR/CRu w ocenie badacza, ORR, czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) i inne typowe punkty oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Romidepsynę podawano w dniach 1., 8. i 15. w 28-dniowych cyklach, w dawce 14 mg/m²/podanie. Do badania włączono 130 chorych z PTCL, w tym 27 chorych z ATL. U 5 spośród 10 chorych na ATL z opornością na poprzednie leczenie uzyskano odpowiedź obiektywną, a u 4 — CR/CRu; u 5 spośród 9 z tych chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się co najmniej 12 miesięcy (stosowano leczenie podtrzymujące). U chorych na ATL mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 52 dni (zakres 50–107 dni), mediana DOR nie została osiągnięta (zakres od < 1 do > 56 miesięcy), mediana PFS — 5,3 miesiąca (zakres 1,0–57,9 miesiąca), a mediana OS — 18,1 miesiąca (zakres 2,0–58,1 miesiąca). Romidepsyna pozwala osiągnąć szybkie, całkowite i trwałe remisje u chorych z nawrotem lub

opornością w przebiegu ATL. Profil toksyczności nie odbiega od wcześniej znanego dla romidepsyny u żadnego z chorych.

Konsolidacja remisji wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT to uznana strategii postępowania u chorych na PTCL, natomiast optymalny moment przeprowadzenia transplantacji (I linia *v.* nawrót) pozostaje dyskusyjny. Ponadto w piśmiennictwie jest niewiele danych dotyczących przeżyć odległych u tak leczonych chorych, a pojedyncze doniesienia przemawiają przeciwko skuteczności auto-HSCT. Grupa badaczy amerykańskich (streszczenie 1200) dokonała analizy retrospektywnej w jednej instytucji, która dotyczyła kohorty 78 chorych na PTCL, poddanych auto-HSCT w latach 1996–2013. U 26 chorych rozpoznano PTCL, u 19 — ALCL bez translokacji ALK, u 13 — ALCL z translokacją ALK, u 16 — ATL i u 4 — pozawęzłowego chłoniaka z komórek naturalnej toksyczności (NK, *natural killer*)/T typu nosowego. W badanej kohorcie (89% rasy kaukaskiej) 62% stanowili mężczyźni; w stanie sprawności co najmniej 90% w skali Karnofsky'ego było 84% chorych, u 26% stwierdzono zajęcie szpiku kostnego. W badanej grupie 76% chorych było wcześniej poddanych co najmniej dwóm liniom chemioterapii. W ramach leczenia mieloablacyjnego przed auto-HSCT 99% chorych podano busulfan, cyklofosfamid i etopozyd; auto-HSCT przeprowadzono u 35% jako konsolidację remisji, a u 65% chorych dopiero w nawrocie chłoniaka. U 31% chorych osiągnięto CR po auto-HSCT; 5-letni odsetek nawrotu (RR, *recurrence rate*) w pierwszej CR (CR1), w drugiej CR (CR2) i w pierwszej PR (PR1) wyniósł odpowiednio 22%, 53% i 66%. Stwierdzono natomiast, że aktywność chłoniaka w chwili przeprowadzania auto-HSCT i odpowiedź na leczenie mają zasadnicze znaczenie dla rokowania odległego. Zaobserwowano *plateau* dla RR po 8 latach od auto-HSCT, co — według badaczy — oznacza trwałe remisje; nawrót chłoniaka był przyczyną 76% zgonów, natomiast 10-letni RR, przeżycie wolne od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) i OS wynosiły odpowiednio 64%, 25% i 31%. Analiza wielowariancyjna wykazała, że aktywność choroby (RFS: współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 2,27; $p = 0,023$; OS: HR 4,75; $p = 0,006$) i zajęcie szpiku (RFS: HR 3,10; $p = 0,019$; OS: HR 2,94; $p = 0,018$) mają niezależny wpływ na RFS i OS. Aktywność choroby przed auto-HSCT pozostała predykcyjna dla nawrotu (HR 2,12; 95% CI 1,05–4,27; $p = 0,035$). Podsumowując, w badaniu wykazano, że u chorych na PTCL (z długą obser-

wacją po auto-HSCT) konsolidacja CR1 za pomocą auto-HSCT skutkuje niższym odsetkiem nawrotów, poprawą RFS i wydłużeniem OS.

Badacze z Francji (streszczenie 1217) przeprowadzili w latach 2004–2012 badanie u 49 nieleczonych wcześniej chorych na PTCL polegające na zastosowaniu allo-HSCT w CR1. Zgodnie z hipotezą tego eksperymentu skoro allo-HSCT pozwala osiągać trwałe remisje u chorych na PTCL, to zastosowanie tej metody w CR1 może się przyczynić do dalszej poprawy rokowania. Dla 42 chorych znaleziono dawcę zgodnego w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*): spokrewnionego dla 15, niespokrewnionego dla 20 i z krwi pępowinowej u 7 chorych. Po chemioterapii indukującej osiągnięto CR u 17 chorych i łącznie 29 (60%) chorych poddano allo-HSCT po leczeniu indukującym remisję; niewykonanie allo-HSCT u pozostałych chorych było spowodowane progresją lub niewystarczającą odpowiedzią po chemioterapii I linii. W całej grupie 2-letni OS wyniósł 59% (CI 95%; 47–75). U osób poddanych allo-HSCT roczny i 2-letni OS wyniósł odpowiednio 76% (CI 95%; 62–93) i 72,5% (CI 95%; 58–91). Aktywność chłoniaka w chwili allo-HSCT była silnie predykcyjna dla PFS i OS. Toksyczność allo-HSCT okazała się niska — oceniona po roku od procedury wyniosła 8,2% (CI 95%; 0–18,5). W grupie niepoddanej allo-HSCT (20 chorych) 2-letni PFS nie przekroczył 30%. Badacze uznali zastosowaną opcję leczenia za skuteczną i bezpieczną, ale ponieważ grupa chorych była niewielka, to rola allo-HSCT w PTCL po chemioterapii I linii wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych.

Grupa badaczy włoskich (streszczenie 2574) również postawiła sobie pytanie, czy w PTCL allo-HSCT ma wyższą wartość w CR1 czy dopiero w nawrocie chłoniaka. Dokonano w tym celu analizy obserwacji odległych (mediana obserwacji 60 miesięcy) u 72 chorych na PTCL poddanych allo-HSCT po I linii leczenia (allo1) ($n = 23$) lub w chemiowrażliwym nawrocie (allo2) ($n = 49$). Podtypy histopatologiczne w badanej grupie obejmowały: 20 chorych na PTCL-NOS, 2 chorych na ALCL i inny podtyp T-komórkowego NHL w grupie allo1 oraz 18 chorych na PTCL-NOS, 11 chorych na ALCL, 8 chorych na ATL i 12 innych podtypów w grupie allo2. Komórki macierzyste uzyskano od dawcy spokrewnionego zgodnego w układzie HLA ($n = 39$: $n = 13$ allo1 i $n = 26$ allo2; $p = 0,80$), niespokrewnionego zgodnego lub nie ($n = 25$: $n = 10$ allo1 i $n = 15$ allo2; $p = 0,30$) i haploidentycznego dawcy rodzinnego ($n = 8$, tylko

allo2). Procedurze allo-HSCT poddawano jedynie chorych z chłoniakiem chemiowrażliwym, w tym 45 osób w CR (63%) (n = 20 allo1, n = 25 allo2; p = 0,003); 27 w PR (37%) (n = 3 allo1, n = 24 allo2; p = 0,003); w grupie allo2 37 chorych (75%) miało pierwszy nawrót, a 12 — drugi nawrót choroby. W grupie allo1, po 59 miesiącach obserwacji, 15 z 23 chorych żyje w CR (65%), 4 (17%) zmarło z powodu progresji chłoniaka, 3 z innych powodów (13%) i 1 z powodu zawału serca. W grupie allo2, po 64 miesiącach obserwacji, 31 z 49 chorych żyje (63%) (29 w CR), 11 (22%) zmarło z powodu progresji, a 6 (12%) z innych przyczyn, w tym 1 osoba z powodu drugiego nowotworu. Stwierdzono, że 5-letni odsetek nawrotu to odpowiednio 18% i 38% w grupach allo1 i allo2 (p = 0,11); w grupie allo1 5-letnie RFS wyniosło 80%, PFS — 60%, a OS — 62%, w grupie allo2 zaś 5-letnie RFS wyniosło 61%, PFS — 47%, a OS — 59%; różnice nie były istotne statystycznie. Istotnie dłuższe PFS osiągnęli chorzy poddani allo-HSCT po I linii leczenia niż chorzy z grupy z drugim nawrotem (5-letni PFS 61% v. 16%; p = 0,0044); nie obserwowano istotnych różnic w zakresie PFS dla allo-HSCT po I linii wobec pierwszego nawrotu (5-letni PFS 61% v. 57%; p = 0,92). Autorzy podsumowali, że mimo ograniczeń liczebności grupy to pierwsza taka analiza, która wykazała, że allo-HSCT nie powinno być wykonywane jako konsolidacja CR1/PR1 poza protokołami badań klinicznych. Natomiast allo-HSCT pozostaje wysoce skuteczną opcją leczenia u chorych z pierwszym chemiowrażliwym nawrotem.

Chłoniak enteropatyczny T-komórkowy (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*) to rzadki chłoniak silnie związany z celiakią; nie są dostępne wyniki badań dużych populacji chorych z tym podtypem NHL. Przeprowadzono analizę bazy danych w Stanach Zjednoczonych w celu określenia częstości zachorowań w populacjach różnych ras, przebiegu klinicznego i rokowania (streszczenie 1631). W latach 2000–2010 zachorowalność na EATL w Stanach Zjednoczonych wyniosła 0,111. Wykazano, że osoby pochodzące z regionu Azji/Pacyfiku charakteryzuje wyższa zachorowalność (0,236) niż osoby innych ras (rasa kaukaska 0,101; rasa czarna 0,107; Indianie amerykańscy/rdzenna ludność Alaski 0,128). Jest to o tyle niespodziewane, że celiakia, uważana za związaną z ATL, najczęściej występuje u osób rasy kaukaskiej. W latach 1998–2011 w Stanach Zjednoczonych stwierdzono NHL u 515 026 chorych, w tym u 337 (0,07%) EATL. Mediana wieku chorych na EATL wyniosła 64 lata (20–90+), przy czym 60% stanowili mężczyźni. Zaawansowanie kliniczne

określono na I (26,7%), II (16,3%), III (3,3%), IV (29,1%) lub nieznane (24,6%). Mediana OS całej kohorty wyniosła jedynie 5,9 miesiąca. Mediana OS u zdiagnozowanych w latach 2003–2006 jest dłuższa niż u zdiagnozowanych wcześniej (mediana OS 6,6 v. 2,6 miesiąca; p = 0,034). Osoby pochodzące z regionu Azji/Pacyfiku cechuje gorsze rokowanie niż osoby pozostałych ras (p = 0,031). Niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla OS były wiek ponad 60 lat (HR 1,49; 95% CI: 1,05–2,10), pochodzenie z regionu Azji/Pacyfiku (HR 2,27; 95% CI: 1,08–4,76), III/IV stopień zaawansowania (HR 3,03; 95% CI: 2,00–4,59) i rozpoznanie ustalone przed 2003 rokiem (HR 1,59; 95% CI 1,10–2,28). Całość analizy wskazuje na najczęstsze zachorowania na EATL i gorsze rokowanie w populacji pochodzącej z regionu Azji/Pacyfiku, w której celiakia występuje rzadziej. Przeżycie całkowite u chorych na EATL poprawiło się, ale wciąż pozostaje krótkie.

Optymalne leczenie chorych na zlokalizowaną postać pozawęzłowego chłoniaka NK/T typu nosowego nie zostało jednoznacznie ustalone, dlatego Michot i wsp. (streszczenie 1707) przeprowadzili w Instytucie *Gustave Roussy* we Francji analizę kohorty chorych leczonych jednoczasową chemioterapią ze zmodyfikowanym schematem 2 razy ESHAP-28 (75 mg/m²/d. etopozydu w dniach 1.–3., 20 mg/m²/d. cisplatyny w dniach 1.–5., 1 g/m²/d. arabinozydu cytozyny w dniach 1.–2., 20 mg deksametazonu w dniach 1.–4. co 28 dni) podawanym w trakcie 2 miesięcznych cykli radioterapii (40–52,2 Gy). Ze względu na właściwości radiouczulające zmodyfikowano podawanie cisplatyny z 4 na 5 dni. U chorych z odpowiedzią po leczeniu skojarzonym zaplanowano podanie dodatkowych 3 cykli ESHAP-28. Odpowiedź oceniono według *International Harmonization Project Response Criteria* z 2007 roku z oceną po zakończeniu leczenia, a potem co 6 miesięcy. W latach 2004–2013 włączono 11 chorych (mediana wieku wyniosła 63 lata, zakres 15–86 lat) — 8 w stadium IE i 3 w stadium IIE. Wszystkim chorym podano zaplanowaną chemioterapię, a mediana dodatkowych cykli ESHAP wyniosła 2 (0–3); u 73% chorych podano mniej cykli niż planowano. Przyczynami zmniejszenia liczby cykli dodatkowych ESHAP-28 były toksyczność hematologiczna (n = 7) i niewystarczająca odpowiedź (n = 1); toksyczność hematologiczna w stopniu 3.–4. obserwowano u 10 spośród 11 chorych, a zapalenie błon śluzowych — u 5 z 11 chorych. Całkowitą remisję osiągnięto u 91% chorych; po medianie obserwacji wynoszącej 44 miesięcy 3 chorych zmarło (po 4,7 i 12 miesiącach od leczenia) w przebiegu nawrotu chłoniaka. W przypadku

właściwego postępowania, w odniesieniu do typowej toksyczności skojarzonej chemioterapii w opisanym schemacie, ta opcja terapeutyczna wykazuje wysoką skuteczność u chorych z postacią zlokalizowaną chłoniaka NK/T typu nosowego.

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

Podczas 56. Konferencji ASH przedstawiono kilkadziesiąt streszczeń, zarówno w formie ustnych doniesień, jak i sesji plakatowych. Doktor Thompson z *MD Anderson Cancer Center* wykazał, że u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) leczonych ibrutynibem złożony kariotyp jest najbardziej obciążającym czynnikiem prognostycznym, gorszym od izolowanej delecji chromosomu 17 lub mutacji *TP53* (streszczenie 22). W kolejnym doniesieniu dr Kovacs i wsp. (streszczenie 23) z niemieckiej grupy badawczej (GCLLSG, *German CLL Study Group*) analizowali rokownicze znaczenie eliminacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) na podstawie dwóch dużych randomizowanych badań CLL8 i CLL10. Autorzy stwierdzili najdłuższe PFS i OS u chorych, którzy uzyskali MRD-negatywną CR. Ta sama grupa przedstawiła ostateczne wyniki badania CLL10, wykazując większą skuteczność protokołu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) w porównaniu BR (bendamustyna, rytuksymab). U chorych leczonych FCR odsetek CR wynosił 39,7%, a u chorych leczonych BR — 30,8%. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 55,2 i 41,7 miesiąca. Różnice w PFS traciły jednak znamienność statystyczną u chorych powyżej 65. roku życia. Ponadto protokół BR był mniej toksyczny niż FCR (streszczenie 9).

W kolejnym ustnym doniesieniu Sharman i wsp. (streszczenie 330) zaprezentowali ostateczną analizę rejestracyjnego badania idelalisibu (*Zydelig*[®]) w połączeniu z rytuksymabem *versus* rytuksymab w monoterapii u chorych z nawrotową CLL. Potwierdzono, że terapia skojarzona jest bardziej skuteczna niż monoterapia rytuksymabem niezależnie od takich czynników prognostycznych, jak mutacja *IGHV*, del 17p, mutacje *TP53* czy del11q. W sesji plakatowej Zelenec i wsp. prezentowali wyniki monoterapii idelalisibem u wcześniej leczonych chorych po 65. roku życia (streszczenie 1986). Odsetek odpowiedzi wynosił 81%, lecz wszystkie były tylko odpowiedziami częściowymi. Zaprezentowano również wyniki skojarzonego leczenia idelalisibem i BR oraz idelalisibem, chlorambucylem i rytuksymabem (streszczenie 3343).

Podczas konferencji ASH '2014 zaprezentowano także wyniki leczenia podtrzymującego rytuksymabem, ofatumumabem i lenalidomidem. W badaniu PROLONG van Oers i wsp. przedstawili w doniesieniu ustnym wyniki tego badania. Mediana PFS u chorych otrzymujących ofatumumab wynosiła 29,4 miesiąca, a u otrzymujących placebo — 15,2 miesiąca (streszczenie 21); dotychczas nie wykazano jednak różnic w zakresie OS. Grupa niemiecka przedstawiła natomiast wstępne wyniki leczenia podtrzymującego lenalidomidem, stwierdzając dobrą tolerancję takiego postępowania (streszczenie 4699). W kolejnym doniesieniu przedstawiono wyniki leczenia chorych na CLL lenalidomidem skojarzonym z rytuksymabem w I linii (streszczenie 1988) i u chorych wcześniej leczonych w skojarzeniu z ibrutynibem (streszczenie 1987). W kilku doniesieniach przedstawiono wyniki badań nad nowymi inhibitorami kinaz, w tym nowym inhibitorem kinazy Brutona — ONO-4059 (streszczenie 3328) i nowym inhibitorem PI3K δ/γ — duwelisibem (IPI-145) (streszczenia 3334 i 3335). Porter i wsp. omówili natomiast stan randomizowanego badania CART nad różnymi dawkami tych komórek (streszczenie 1982).

W podsumowaniu należy podkreślić, że na 56. Konferencji ASH przedstawiono wyniki prac kształtujących obecne standardy w leczeniu chorych na CLL. Na podstawie wyników z dwóch randomizowanych badań wykazano duże znaczenie prognostyczne eliminacji choroby resztkowej. Potwierdzono istotną rolę immunochemioterapii FCR lub BR w leczeniu I linii, zwłaszcza młodszych pacjentów. Przedstawiono kolejne badania dotyczące ibrutynibu, idelalisibu i ABT-199, w których potwierdzono dużą skuteczność tych leków u chorych na CLL, w tym również z delecją 17p.

Leczenie przeciwnowotworowe — zarządzenie powikłaniami i postępowanie u osób w starszym wieku **dr hab. n. med. Anna Czyż**

Jednym z kluczowych elementów leczenia wspomagającego u chorych poddawanych chemioterapii jest zapobieganie powikłaniom infekcyjnym. W czasie ostatniej Konferencji ASH przedstawiono, jak co roku, wiele prac poświęconych temu zagadnieniu. Kolejny raz potwierdzono korzystny wpływ czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) na częstość występowania FN indukowanej chemioterapią. Wang Li i wsp. (streszczenie 4850) przeprowadzili metaanalizę wyników 30 randomizowanych badań klinicznych, których celem była

ocena skuteczności stosowania G-CSF w pierwotnej profilaktyce FN u chorych na NHL lub guzy lite. Wykazano, że ryzyko wystąpienia FN we wszystkich cyklach chemioterapii ulega znaczącemu obniżeniu dzięki zastosowaniu filgrastymu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,42), pegfilgrastymu (OR = 0,25), lenograstymu (OR = 0,34) lub lipegfilgrastymu (OR = 0,35) w porównaniu z placebo lub brakiem pierwotnej profilaktyki. Ponadto stwierdzono również, że pegfilgrastym jest skuteczniejszy w obniżaniu ryzyka FN niż filgrastym (OR = 0,61). Dwa inne doniesienia dotyczyły skuteczności przetaczania koncentratu granulocytów w zapobieganiu i leczeniu powikłań infekcyjnych u chorych z ciężką neutropenią indukowaną chemioterapią. W badaniu 2. fazy przeprowadzonym w *MD Anderson Cancer Center* chorym na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) w okresie ciężkiej neutropenii wywołanej chemioterapią indukującą remisję przetaczano co 3–4 dni allogeniczne leukocyty w liczbie 4×10^{10} lub większej. Do badania włączono 21 chorych, których mediana wieku wyniosła 67 lat. Nie stwierdzono ani jednego zgonu związanego z chemioterapią, a przeżycie ogółem po 6 tygodniach wyniosło 100% mimo wysokiej mediany wieku chorych włączonych do badania i długiego czasu do rekonstrukcji granulopoezy (mediana 38 dni). Autorzy wywnioskowali, że profilaktyczne przetaczanie allogenicznych leukocytów zmniejsza śmiertelność związaną z chemioterapią indukującą remisję AML i planują kontynuację badania w celu włączenia do badania kolejnych 30 chorych.

W randomizowanym badaniu amerykańskim, prezentowanym przez Price i wsp. (streszczenie 597), oceniano skuteczność stosowania koncentratu granulocytów w leczeniu zakażeń u chorych z ciężką neutropenią. Do badania włączono 114 chorych z ciężką neutropenią i prawdopodobnym lub udokumentowanym inwazyjnym zakażeniem o etiologii grzybiczej lub bakteryjnej. Chorzy byli przydzielani losowo do grupy leczonej farmakologicznie (przeciwbakteryjnie i/lub przeciwgrzybiczo) lub do grupy, w której dodatkowo codziennie przetaczano granulocyty pozyskane od allogenicznych dawców stymulowanych G-CSF i deksametazonem. Autorom nie udało się, niestety, wykazać skuteczności przetaczania granulocytów w leczeniu zakażeń. Nie wykazano różnic w zakresie OS i odpowiedzi na leczenie zakażenia między badanymi grupami. Stwierdzono jedynie, że w grupie, w której stosowano przetoczenia granulocytów, odsetek odpowiedzi na leczenie był większy w przypadku stosowania koncentratów zawierających ponad

50×10^9 granulocytów w porównaniu z przetoczeniem koncentratów, w których liczba granulocytów była niższa od 5×10^9 (58% v. 11%; $p = 0,04$). Autorzy zwracają jednak uwagę, że rekrutacja do badania była znacznie mniejsza od przewidzianej, co utrudnia jednoznaczną interpretację uzyskanych wyników.

Ciekawym doniesieniem dotyczącym leczenia rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) u chorych na AML była praca japońska prezentowana przez Takezako i wsp. (streszczenie 2875). Autorzy retrospektywnie porównali skuteczność heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) i rekombinowanej ludzkiej trombomoduliny (rTM, *recombinant human thrombomodulin*) w leczeniu DIC. Zidentyfikowano 88 chorych (mediana wieku 60 lat) na AML, u których rozpoznano DIC, z których 30 leczono dalteparyną, a 58 — rTM. Czas leczenia tego powikłania za pomocą rTM był znacząco krótszy niż LMWH (6 dni v. 15 dni; $p < 0,0001$). Również OS było istotnie dłuższe w grupie leczonej rTM ($p = 0,0425$). Wyniki retrospektywnej analizy skłaniają autorów do przeprowadzenia randomizowanego badania, którego celem będzie potwierdzenie przewagi rTM nad LMWH w leczeniu DIC.

Ważnym kierunkiem badań nad optymalizacją leczenia przeciwnowotworowego u starszych osób są próby ograniczenia toksyczności chemioterapii poprzez zastąpienie konwencjonalnych cytostatyków przez cytostatyki o potencjalnie korzystniejszym profilu działań niepożądanych. W randomizowanym wielośrodkowym badaniu niemieckim OPTIMAL>60 porównano skuteczność i bezpieczeństwo konwencjonalnej winkrystyny (Vcr) z postacią liposomalną leku (VLip) (streszczenie 4420). Chorzy na DLBCL byli leczeni 6–8 cyklami chemioterapii CHOP-R (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, rytuksymab) lub 6–8 cyklami chemioterapii, w których Vcr zastąpiono przez VLip podawaną w dawce 2 mg/m^2 , bez ograniczenia maksymalnej dawki jednorazowej. Do badania włączono 105 wcześniej nieleczonych chorych w wieku powyżej 60 lat. W grupie chorych leczonych VLip mediana sumarycznej zastosowanej dawki leku była niemal 2-krotnie większa niż w grupie leczonej Vcr ($10,09 \text{ mg/m}^2$ v. $5,42 \text{ mg/m}^2$; $p < 0,001$). Mimo podania większej dawki VLip toksyczność leczenia nie różniła się istotnie między badanymi grupami, zarówno pod względem mediany, jak i maksymalnego stopnia nasilenia objawów neurotoksycznych. Wprowadzenie do leczenia postaci VLip ma służyć zwiększeniu inten-

sywności i gęstości dawki chemioterapii u chorych na DLBCL, a tym samym — poprawie odległych wyników leczenia. W ocenie autorów doniesienia dotychczas uzyskane wyniki uzasadniają kontynuację badania OPTIMAL>60 w celu rekrutacji docelowej liczby 864 chorych. Tak duża grupa badana pozwoli na ocenę wpływu podwojenia dawki leku na PFS u starszych chorych na DLBCL leczonych chemioterapią opartą na schemacie CHOP-R.

Celem innego prospektywnego randomizowanego badania 3. fazy była próba ograniczenia kardiotoksyczności terapii opartej na antracyklinach u chorych na DLBCL. W badaniu porównano wyniki leczenia 6 cyklami chemioterapii CHOP ± R z wynikami chemioterapii, w której doksorubicynę zastąpiono epirubicyną w dawce 70 mg/m² (CEOP [cyklofosamid, epirubicyna, winkrystyna, prednizon] ± R) (streszczenie 3041). W celu oceny kardiotoksyczności leczenia badano frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) oraz stężenie troponiny T (TnT) wyjściowo i po 4 cyklach leczenia. Do badania włączono 348 chorych. Mediana obserwacji w badaniu osiągnęła 27 miesięcy. Nie wykazano różnic pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie i PFS między grupami chorych leczonych w dwóch porównywanych grupach badania. Natomiast analiza wyników oznaczania stężenia czułego biomarkera uszkodzenia mięśnia sercowego, jakim jest TnT, wykazała różnice między badanymi grupami. W ocenie po 4 cyklach chemioterapii CHOP ± R podwyższone stężenie TnT stwierdzono aż u 42% chorych, a po CEOP ± R — jedynie u 20,4% chorych. Różnica ta była znamienna statystycznie ($p = 0,001$). Nie wykazano natomiast różnicy w spadku LVEF po CHOP ± R i CEOP ± R. Stwierdzono jedynie, że w grupie chorych, u których po 4 cyklu leczenia stężenie TnT było podwyższone, spadek LVEF był istotnie większy niż w grupie ze stabilnym stężeniem biomarkera. Autorzy podkreślają, że ocena związku między podwyższonym stężeniem TnT w trakcie chemioterapii a późniejszym wystąpieniem klinicznie istotnych objawów kardiomiopatii wymaga dłuższego okresu obserwacji.

Innym sposobem zmniejszenia częstości występowania powikłań kardiotoksycznych u chorych na chłoniaki leczonych antracyklinami jest wydłużenie czasu dożylnego (*i.v., intravenous*) podawania leku. W badaniu autorów z *Memorial Sloan Kettering Center* (streszczenie 4450) analizowano retrospektywnie wyniki chemioterapii EPOCH ± R u 54 starszych chorych (mediana wieku 70 lat) na NHL (głównie DLBCL). Na podstawie wyników wcześniejszego badania 2. fazy (Wilson W.H.

J. Clin. Oncol. 2008) postuluje się, że zastosowanie doksorubicyny w ciągłym wlewie ma korzystnie wpływać na częstość powikłań u starszych chorych leczonych według schematu EPOCH. W badaniu Owensa i wsp. u 2 chorych wystąpiły objawy kardiomiopatii związanej z antracyklinami, ale śmiertelność związana z leczeniem wyniosła zaledwie 4% (2 chorych), a OS po 18 miesiącach — 78%. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że uzyskane wyniki wskazują na względne bezpieczeństwo i wysoką skuteczność schematu EPOCH u starszych chorych na NHL.

Grupa badawcza z Włoch podjęła natomiast próbę poprawy wyników i ograniczenia kardiotoksyczności leczenia starszych chorych na HL poprzez modyfikację chemioterapii ABVD (streszczenie 1732). W badaniu 2. fazy w I linii leczenia chorych na HL w wieku powyżej 60 lat lub młodszych, ale ze współistniejącą chorobą serca, zastosowano chemioterapię opartą na schemacie ABVD, w którym konwencjonalną doksorubicynę zastąpiono niepegylowaną postacią liposomalną leku (MBVD). W badaniu zaplanowano podanie 3 cykli chemioterapii MBVD we wczesnym stadium choroby (I–IIA) lub 6 cykli w stadium zaawansowanym (IIB–IV). Do badania włączono 47 chorych w wieku 46–84 lat (mediana 75 lat). Trzynastu z 34 chorych (38%) w zaawansowanym stadium choroby przerwało leczenie, większość z powodu toksyczności związanej z terapią. Niepożądane objawy hematologiczne 3.–4. stopnia wystąpiły u 51%, a ciężkie infekcje — u 6% chorych. Ostre objawy kardiotoksyczne stwierdzono u 1 chorego, który zmarł z tego powodu. Dodatkowo 1 chory zmarł na zawał serca w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Odsetek CR w grupie chorych w zaawansowanym stadium choroby wyniósł zaledwie 68%, a PFS po 30 miesiącach osiągnęło jedynie 34% chorych. Te niepomyślne wyniki leczenia starszych chorych na HL według protokołu MBVD nie odbiegają od wyników leczenia ABVD w doniesieniach innych grup badawczych. W retrospektywnym badaniu (streszczenie 1737) PLRG podsumowano wyniki leczenia 246 chorych (mediana wieku 60 lat) na HL w stadium III–IV, z których większość leczono chemioterapią opartą na schemacie ABVD. Mediana OS wyniosła 39,5 miesiąca, a PFS — 21 miesięcy. Autorzy tego badania, podobnie jak Salvi F i wsp., wnioskuje, że u chorych na HL w starszym wieku lub ze współistniejącymi chorobami serca chemioterapia oparta na schemacie ABVD wiąże się ze zbyt wysoką toksycznością, dlatego konieczne są dalsze poszukiwania optymalnego sposobu leczenia tej grupy chorych.

Występowanie późnych powikłań kardiologicznego leczenia przeciwnowotworowego ma istotny wpływ na odległe wyniki leczenia chorych na chłoniaki. Zwiększoną późną zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) u chorych po chemioterapii potwierdzono w badaniu autorów z *City of Hope* w Kalifornii, którzy przeanalizowali częstość występowania i czynniki ryzyka wystąpienia CVD u 2993 osób wcześniej leczonych z powodu NHL, CLL lub PCM (streszczenie 857). Do badania włączono chorych, którzy w chwili rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej mieli 40 lub więcej lat i porównano częstość występowania CVD z częstością w kohorcie 6272 osób bez choroby nowotworowej. Skumulowane ryzyko wystąpienia CVD u chorych na nowotwory układu chłonnego było znacznie wyższe niż w grupie bez choroby nowotworowej. Po 8 latach od rozpoznania ryzyko to wyniosło 17% u chorych na NHL, 19% u chorych na CLL i 21% u chorych na PCM. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CVD poza nowotworem układu chłonnego były nadciśnienie tętnicze i cukrzyca. Właściwa kontrola i leczenie tych chorób współistniejących może zatem istotnie wpłynąć na częstość powikłań sercowo-naczyniowych u starszych chorych poddawanych chemioterapii, a w następstwie poprawić odległe wyniki leczenia przeciwnowotworowego.

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych **dr n. med. Kazimierz Hałaburda**

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych było przedmiotem 126 doniesień prezentowanych w formie ustnej (231 sesji, łącznie > 30 h) oraz około 600 w formie plakatowej. Prezentacje dotyczyły problematyki nauk podstawowych, badań przedklinicznych, immunoterapii, kolekcji i przetwarzania komórek krwiotwórczych, a przede wszystkim wyników przeszczepiania w warunkach klinicznych. Największe zainteresowanie wzbudzały prace dotyczące wyników transplantacji od dawców haploidentycznych, wykonywanych bez usuwania z przeszczepu limfocytów T. Liczba tego rodzaju przeszczepień zwiększa się dynamicznie z roku na rok; w 2013 roku było niemal 1400 procedur w rejestrze *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). W dalszym ciągu jednak przeszczepień haploidentycznych nie ma w zaleceniach tej ani innych organizacji — na przykład *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR). Dlatego tak ważne jest określenie ich miejsca w procesie leczenia chorych.

Analiza Ciurea i wsp. (streszczenie 679) dotyczyła porównania prawdopodobieństwa 2-letniego OS u chorych z rejestru CIBMTR poddanych transplantacjom od dawców niespokrewnionych (n = 1982) i haploidentycznych (n = 192). Mimo istnienia pewnych różnic między grupami okazało się, że wyniki są bardzo zbliżone, zarówno u chorych poddanych kondycjonowaniu mieloablacyjnemu, jak i o zredukowanej intensywności. McCurdy oraz Luznik i wsp. (streszczenie 730) porównali efekty przeszczepienia u chorych z nowotworami hematologicznymi wysokiego ryzyka w trzech grupach: od dawców rodzinnych zgodnych w HLA (n = 193), niespokrewnionych (n = 119) oraz haploidentycznych (n = 270). U wszystkich chorych jako profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) stosowano dożylny cyklofosfamid (PTCy, *post-transplant cyclophosphamide*) w dobach +3. i +4. po transplantacji, a po przeszczepieniu haploidentycznym — także takrolimus i mykofenolan mofetilu. Należy wspomnieć, że to właśnie Luznik był prekursorem klinicznego zastosowania PTCy jako profilaktyki GvHD w haplotransplantacjach; 3-letnie prawdopodobieństwo OS, śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) oraz przeżycia wolnego bez choroby (DFS, *disease-free survival*) nie różniły się istotnie między grupami. Należy podkreślić, że u chorych poddawanych przeszczepieniom haploidentycznym stosowano kondycjonowanie niemieloablacyjne, natomiast pozostali pacjenci otrzymywali leczenie o pełnej intensywności. Na korzyść przeszczepień haploidentycznych przemawiał fakt istotnie rzadszego występowania GvHD — zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej.

Ciekawe doniesienie zaprezentowali Solomon i wsp. (streszczenie 428) z ośrodka w Atlancie. Wprawdzie analizowana przez niego grupa chorych nie była zbyt liczna (n = 30), ale chorych poddano kondycjonowaniu z pełnodawkowym napromienieniem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) oraz otrzymywali przeszczepienie komórek z krwi obwodowej dawców haploidentycznych. Takie postępowanie dotychczas opisywano jedynie w pojedynczych przypadkach. Na uwagę zasługuje fakt, że wśród 16 chorych w grupie niskiego/pośredniego ryzyka związanego z chorobą zasadniczą prawdopodobieństwo OS po 2 latach wyniosło 100%. Wskazuje to na bezpieczeństwo i bardzo dużą skuteczność przedstawionej procedury.

Kolejna interesująca analiza dokonana przez Ruggeri i wsp. (streszczenie 1227) dotyczyła porównania wyników transplantacji haploiden-

tycznych (n = 518) i krwi pępowinowej (n = 928) z rejestrów EBMT/EUROCORD; 2-letnie prawdopodobieństwo DFS, NRM oraz nawrotów było bardzo podobne w grupach chorych poddawanych przeszczepieniu w okresie CR1, CR2 oraz w bardziej zaawansowanej chorobie. Po transplantacji haploidentycznej statystycznie większe okazało się prawdopodobieństwo wszczepienia granulocytów.

Ryzyko związane z brakiem wszczepienia po transplantacji komórek krwiotwórczych pochodzących z krwi pępowinowej można zminimalizować, jak wykazali badacze z Seattle (streszczenie 46). Dokonali tego dzięki zastosowaniu „produktu przemysłowego”, jakim w tym przypadku była niezgodna w HLA krew pępowinowa poddana ekspansji *in vitro* w obecności ligandu NOTCH i zamrożona. Przetoczenie takiej krwi pępowinowej 4 godziny po właściwej transplantacji prowadziło do szybszego i pełniejszego wszczepienia, jednocześnie zapobiegając NRM oraz ciężkim postaciom GvHD w porównaniu z tradycyjną metodą przeszczepiania krwi pępowinowej.

Podsumowując doniesienia dotyczące alternatywnych źródeł komórek krwiotwórczych, należy stwierdzić, że przeszczepienia haploidentyczne „szturmem” wdarły się w praktykę kliniczną i daleko wykroczyły poza fazę eksperymentalną. Już w tej chwili ich rola jest co najmniej tak ważna, jak przeszczepianie komórek z krwi pępowinowej, a publikowane wyniki plasują tę technikę przeszczepiania blisko transplantacji od dawców niespokrewnionych.

Interesujące doniesienie dotyczące allo-HSCT w AML zaprezentował Esteve i wsp. (streszczenie 324). Na podstawie analizy 630 chorych z białaczką pośredniego ryzyka cytogenetycznego według ELN (*European LeukemiaNet*) oraz brakiem mutacji *FLT3*, *NPM1* i *CEBPA* (biallelicznej) stwierdzono, że najlepszym sposobem leczenia w tej grupie chorych po uzyskaniu CR jest allo-HSCT; procedura wykazuje istotną przewagę nad chemioterapią oraz auto-HSCT, a wyniki potwierdzono zarówno w odniesieniu do dawców rodzinnych, jak i niespokrewnionych. W dotychczasowych zaleceniach EBMT u chorych z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego transplantację od zgodnego dawcy niespokrewnionego traktowano jedynie jako opcję kliniczną. W świetle powyższej analizy należy traktować allo-HSCT jako postępowanie standardowe i prawdopodobnie w najbliższej przyszłości można się spodziewać zmiany zaleceń EBMT. Seftel i wsp. (streszczenie 319) byli autorami retrospektywnego badania w ALL bez chromosomu Filadelfia (Ph⁻, *Philadelphia negative*),

które wpisuje się w wyraźny trend obserwowany od kilku lat. Wykazali oni, że u dorosłych chorych (n = 108) leczonych intensywną chemioterapią (IC, *intensive chemotherapy*) opartą na schematach pediatrycznych prawdopodobieństwo wyleczenia jest statystycznie istotnie większe i dłuższe jest OS niż u poddawanych allo-HSCT (n = 422). Warto przy tym zaznaczyć, że większy odsetek chorych na ALL wysokiego ryzyka w postaci białaczki z komórek T oraz z translokacją t(4;11) obserwowano w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią. Jest to zatem kolejne doniesienie, które wskazuje, że allo-HSCT w ALL powinny być wykonywane wyłącznie w ściśle określonych przypadkach.

Wśród ciekawych doniesień podczas ostatniej Konferencji ASH znalazły się także opracowania dotyczące zakażenia cytomegalowirusem (CMV, *cytomegalovirus*). Brytyjska analiza ponad 1200 chorych (streszczenie 1207) wykazała znaczenie zgodności dawcy i biorcy pod względem nosicielstwa CMV w transplantacjach od dawców niespokrewnionych. Brak tej zgodności skutkował znacznie niższym prawdopodobieństwem przeżycia po przeszczepieniu. W ostatnim czasie ukazały się publikacje świadczące o korzystnym wpływie reaktywacji CMV po allo-HSCT na ryzyko nawrotu AML. Cichocki i wsp. (streszczenie 668), analizując dane 674 przeszczepień, stwierdzili, że wpływ taki istotnie można zauważyć, ale jedynie po transplantacjach z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Co więcej, jednoznacznie powiązано efekt ochronny z ekspansją krążących adaptacyjnych komórek NK wywołujących efekt przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*). Prowadziło to do istotnego obniżenia ryzyka nawrotu AML w ciągu pierwszych 12 miesięcy po allo-HSCT. Dodatkowe informacje związane z tym zjawiskiem u chorych poddanych przeszczepowi od dawców niespokrewnionych (288 chorych w CR1 lub CR2) przedstawili Stein i wsp. (streszczenie 669). Według ich doniesienia podstawowe znaczenie (obok kategorii ryzyka cytogenetycznego AML) ma genotyp KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptor*) dawcy. Ochronny efekt reaktywacji CMV na ryzyko wczesnego nawrotu wiązał się z aktywującym genotypem KIR dawcy B/X oraz obecnością genu aktywującego *2DS1*. W przypadku genotypu dawcy A/A nie obserwowano korzystnego wpływu reaktywacji CMV na ryzyko nawrotu AML.

Wśród opracowań dotyczących transplantacji w chłoniakach istotne informacje znalazły się między innymi w analizie Bachanovej i wsp. (streszczenie 670). Podobnie jak ma to miejsce w AML,

wykazali oni znaczenie genotypu aktywującego KIR dawcy B/X w transplantacjach od dawców niespokrewnionych. Chorych, którzy otrzymywali przeszczepienia od takich dawców, jeśli zgodność w HLA na poziomie allelicznym wynosiła 10/10, cechowało niższe ryzyko nawrotu i wyższe prawdopodobieństwo PFS. Te dwa ostatnie doniesienia wskazują, że coraz lepiej jest poznawana istotna rola genotypu KIR dawcy i, być może, będzie on w niedalekiej przyszłości brany pod uwagę w procedurze doboru.

Kolejna ważna informacja została przedstawiona przez grupę hiszpańską (streszczenie 675) — dotyczyła chorych na FL poddanych auto-HSCT. Analizowano grupę 640 chorych z medianą obserwacji ponad 12 lat od transplantacji. Przed przeszczepieniem 1/3 chorych była leczona rytuksymabem. U pacjentów poddanych auto-HSCT w okresie CR1 (n = 200) zaobserwowano *plateau* przeżycia na poziomie 74% po 15 latach od przeszczepienia, co sugeruje, że znaczą część chorych można uznać za wyleczonych. Stwierdzono także, że w grupie chorych poddanych transplantacji w CR1 wcześniejsze stosowanie rytuksymabu nie miało istotnego wpływu na OS i PFS.

Smith i wsp. (streszczenie 676) przedstawili ważne z klinicznego punktu widzenia doniesienie dotyczące chorych z opornym i nawrotowym HL poddanych tandemowemu auto-HSCT. Do badania włączono 89 chorych, z których 82 poddano procedurze podwójnego przeszczepienia w odstępie 28–60 dni, po kondycjonowaniu melfalanem (I przeszczepienie) oraz według schematu CBV (cyklofosfamid, BCNU, etopozyd) lub TBI/etopozyd/cyklofosfamid (II przeszczepienie). Takie postępowanie pozwoliło osiągnąć 2-letnie PFS wynoszące 63%. U chorych z nawrotem po podwójnym auto-HSCT stosowano następnie BV lub allo-HSCT, dzięki czemu osiągnięto niezwykle wysokie 2-letnie OS wynoszące dla całej grupy 91%.

Powyższe doniesienia, wybrane spośród wielu, są dowodem na znaczący postęp, jaki się dokonał w przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w ostatnich latach. Obok rozwoju terapii celowanych do poprawy rokowania chorych cierpiących na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego istotnie przyczynia się doskonalenie metod transplantacji komórek krwiotwórczych.

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

W czasie 56. Konferencji ASH wiele uwagi poświęcono nowym perspektywom leczenia przeciwkrzepliwego, co jest ściśle związane z postępowaniem

w rozumieniu patofizjologii zakrzepicy. Ostatnie lata przyniosły wiele doniesień zmieniających dotychczasowy pogląd o znikomej roli czynników kontaktu (m.in. czynnika krzepnięcia XI, XII, prekalkreiny) w inicjowaniu i podtrzymywaniu procesów prowadzących do rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*), a także zakrzepicy tętniczej, w różnych sytuacjach klinicznych. Wyniki badań na zwierzętach, przeprowadzone na modelach doświadczalnych zakrzepicy, wskazują, że zmniejszenie aktywności czynników XI i XII krzepnięcia prowadzi do znaczącego zmniejszenia odsetka powikłań zakrzepowych, bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka krwawień, co wynika zapewne z mniejszego znaczenia czynników kontaktu w procesach prawidłowej hemostazy. W przypadku zastosowania środków o takim mechanizmie działania istnieje zatem nadzieja na rozdzielenie efektu przeciwkrzepliwego (na zakrzep) od wpływu na procesy fizjologicznej hemostazy, co może przynieść przełom w leczeniu antykoagulacyjnym. Należy podkreślić, że właściwie wszystkie dotychczas stosowane leki przeciwkrzepliwe (heparyna, antagoniści witaminy K, nowe doustne leki przeciwkrzepliwe) — choć bardzo skuteczne w zapobieganiu i leczeniu powikłań zakrzepowych — charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawień, gdyż są skierowane przeciwko kluczowym dla procesów hemostazy czynnikom krzepnięcia (trombina, czynnik X).

Najbardziej interesujące doniesienie, nawiązujące do omówionego wyżej kierunku badań, przedstawione później na sesji *Best of ASH*, dotyczyło oceny skuteczności antysensowych oligonukleotydów (FXI-ASO) w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej. Zasada działania FXI-ASO (ISIS 416858) polega na specyficznym wiązaniu się w wątrobie z przekąźnikowym RNA (mRNA) dla czynnika krzepnięcia XI, co skutkuje jego degradacją, a w konsekwencji zmniejszoną syntezą białka i obniżoną aktywnością czynnika XI w osoczu. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek FXI-ASO (200 mg i 300 mg podskórnie [*s.c.*, *subcutaneous*]) ze standardową dawką enoksaparyny (40 mg *s.c.*) u chorych poddanych zabiegowi alloplastyki stawu kolanowego. U wszystkich chorych wykonywano obowiązkowo, w dniach 8.–12. po zabiegu, obustronną wenografię, a pacjenci byli obserwowani pod kątem działań niepożądanych do czasu 100 dni od operacji. Oligonukleotydy FXI-ASO stosowano w postaci zastrzyków *s.c.*, w kilku dawkach, przy czym pierwszą dawkę podawano 36 dni przed zabiegiem, a ostatnie dwie dawki — w dniu operacji oraz

3 dni po zabiegu. Aktywność czynnika XI w dniu zabiegu wynosiła odpowiednio $0,38 \pm 0,01$ j./ml, $0,20 \pm 0,01$ j./ml i $0,93 \pm 0,02$ j./ml w grupie chorych otrzymujących 200 mg FXI-ASO, 300 mg FXI-ASO i 40 mg enoksaparyny (dla przypomnienia — prawidłowa aktywność czynnika XI w osoczu to 0,5–1,5 j./ml). Zakrzepica żylna wystąpiła u 27% chorych otrzymujących 200 mg FXI-ASO, 4% chorych otrzymujących 300 mg FXI-ASO oraz 30% pacjentów leczonych enoksaparyną, powikłania krwotoczne w poszczególnych grupach zaś dotyczyły — odpowiednio — 3%, 3% i 8% pacjentów.

Przedstawione wyniki potwierdzają rolę czynnika XI w patogenezie zakrzepicy żyłnej związanej z zabiegiem operacyjnym, co prowadzi do zakwestionowania dotychczasowego poglądu o kluczowej roli czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) w rozwoju tych powikłań. W aspekcie statystycznym dawka 200 mg FXI-ASO okazała się nie gorsza, a dawka 300 mg FXI-ASO — lepsza ($p < 0,001$) od standardowej dawki enoksaparyny w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej w badanej sytuacji klinicznej. Należy podkreślić, że tak wysokiej skuteczności FXI-ASO towarzyszyło niższe niż w przypadku enoksaparyny ryzyko krwawień.

W materiałach edukacyjnych Konferencji ASH w 2014 roku przedstawiono także inne sposoby hamowania aktywności czynników kontaktu, które są intensywnie testowane na zwierzętach. Należą do nich między innymi: przeciwciała monoklonalne blokujące aktywację czynników XI i XII krzepnięcia, allosteryczne inhibitory zmieniające konformację miejsca aktywnego czynnika XI krzepnięcia, naturalne inhibitory nieodwracalnie hamujące miejsce aktywne czynników XI i XII krzepnięcia.

W najbliższym czasie można się spodziewać badań w dużych grupach chorych, sprawdzających przydatność FXI-ASO w profilaktyce VTE związanej z innymi zabiegami ortopedycznymi. Inne potencjalne wskazania obejmują między innymi: profilaktykę przeciwzakrzepową po zabiegach neurochirurgicznych czy innych procedurach związanych z wysokim ryzykiem krwawienia po standardowych antykoagulantach, pierwotną i wtórną profilaktykę udarów niedokrwiennych oraz zakrzepicy żyłnej, profilaktykę u chorych z migotaniem przedsionków z przeciwwskazaniami do przyjmowania antagonistów witaminy K. Można zakładać, że ze względu na zwiększoną aktywację układu wewnątrzpochnego krzepnięcia szczególne korzyści odniosą chorzy z wszczepionymi sztucznymi powierzchniami (zastawki mechaniczne, protezy naczyniowe), a także pacjenci poddawani procedurze krążenia pozaustrojowego. Wreszcie, jeśli potwierdzi się korzystny

profil bezpieczeństwa w zakresie krwawień, leki te mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby wieńcowej czy miażdżycy zarostowej tętnic, w skojarzeniu z lekami przeciwplatekcyjnymi, co może przynieść poprawę wyników leczenia tych chorób. Należy podkreślić, że ze względu na sposób działania FXI-ASO nie nadają się do zastosowania w sytuacjach wymagających uzyskania natychmiastowego efektu antykoagulacyjnego.

Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne

w nowotworach układu chłonnego

prof. dr hab. n. med. Przemysław Juszczyński

Patogenetyczny wpływ mikrośrodowiska w nowotworach układu chłonnego był ważnym wątkiem naukowego i edukacyjnego programu Konferencji ASH w 2014 roku. Mikrośrodowisko nie jest jedynie biernym „podścieliskiem” dla komórek nowotworowych, ale stanowi ważny element struktury nowotworu wspierający proliferację komórek nowotworowych i działający antyapoptotycznie.

Najbardziej jaskrawym przykładem powiązań między mikrośrodowiskiem a komórkami nowotworowymi jest klasyczna postać HL (cHL, *classical HL*). Nowotwór ten charakteryzuje się obecnością nielicznych nowotworowych komórek R-S otoczonych przez naciek limfocytów T, B, granulocytów, makrofagów, komórek plazmatycznych, eozynofili, komórek tłuszczowych i fibroblastów. Szczególnymi cechami tego nacieku są jego immunosupresyjny charakter oraz złożona sieć bilateralnych powiązań między jej elementami i komórkami R-S. Komórki R-S, poprzez wydzielane chemokiny, cytokiny, indukują infiltrację innych komórek nacieku, które zwrótnie wspierają ich proliferację. Wydzielane przez komórki R-S białka immunomodulujące bezpośrednio wpływają na polaryzację nacieku T-komórkowego w kierunku immunosupresyjnych limfocytów Th2 i T-regulatorowych (Treg) i wyłączają skuteczną odpowiedź immunologiczną. Do substancji immunomodulujących wydzielanych przez komórki R-S należą cytokiny profilu Th2 (interleukina 4 [IL-4], IL-6, IL-13, IL-10), chemokiny, czynnik wzrostu nowotworów β (TGF- β , *tumor growth factor* β), galektyna 1 oraz ligandy receptora PD-1 (*programmed death*) — PD-L1 i PD-L2. Wskutek wiązania obecnego na powierzchni limfocyta T receptora PD-1 przez jeden z jego ligandów receptor PD-1 rekrutuje fosfatazę SHP2. Fosfataza ta defosforyluje białka kompleksu receptora T-komórkowego (CD3 δ , ZAP70, PKC θ), a w konsekwencji powoduje wyłączenie sygnału przekazywanego do wnętrza limfocyta przez ten receptor;

PD-L1 hamuje ponadto kostymulacyjny sygnał z receptora CD28 limfocyta T poprzez kompetycyjne wiązanie ligandu CD28, białka CD80 (B7-1). W konsekwencji tych zjawisk ekspresja PD-L1 prowadzi do zmniejszonej proliferacji w odpowiedzi na antygen, zmniejszonej produkcji interferonu gamma (IFN γ), zaburzeń degranulacji i obniżonej cytotoxyczności, określanych wspólnie mianem zjawiska „wyczerpania” (*T-cell exhaustion*). Zjawisko to może w znacznym stopniu ograniczać skuteczność odpowiedzi immunologicznej gospodarza na obecność nowotworu. Nadekspresja PD-L1 w cHL wynika ze strukturalnej amplifikacji *locus* tego genu w obrębie regionu 9p24, obecnej zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach R-S. Wskutek tej strukturalnej aberracji dochodzi również do koamplifikacji sąsiadującego z PD-L1 genu kinazy JAK2. Aktywność tej kinazy dodatkowo wzmacnia ekspresję PD-L1 poprzez fosforylację czynników transkrypcyjnych rodziny STAT, wiążących się bezpośrednio w obrębie regionu promotorowego PD-L1. Limfocyty T nacieku komórkowego cHL wykazywały profil ekspresji genów charakterystyczny dla aktywacji receptora PD-1, a neutralizujące przeciwciała dla PD-1 przywracały prawidłową produkcję IFN γ w tych komórkach. Z badań tych wynika, że blokada interakcji między PD-1 a PD-L1/PD-L2 może stanowić mechanizm wzmacniający zależną od limfocytów T odpowiedź immunologiczną u chorych na cHL.

Na minionej Konferencji ASH przedstawiono wyniki badań klinicznych 1. fazy u chorych na cHL z użyciem przeciwciał blokujących interakcję PD-1 i jego ligandów (streszczenia 289, 290 i 291). W streszczeniu 289 przedstawiono wyniki stosowania niwolumabu (przeciwciała anty PD-1) w grupie 23 chorych z HL opornym na leczenie lub z nawrotem HL. Spośród badanych chorych 87% przeżyło przynajmniej 3 linie leczenia, 78% przeżyło auto-HSCT, a 78% otrzymywało wcześniej BV. Interwencja polegała na podawaniu niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie do progresji lub wystąpienia objawów toksyczności. W badaniu oceniono bezpieczeństwo stosowania niwolumabu, odpowiedź na leczenie i ekspresję potencjalnych biomarkerów. Działania niepożądane związane z podawaniem niwolumabu wystąpiły u 78% chorych (wysypka, małopłytkowość, biegunka, nudności, świąd, gorączka). Działania niepożądane 3. stopnia odnotowano u 22% chorych. Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 20 spośród 23 chorych (87%), w tym u 4 chorych (17%) — CR, u 16 chorych (70%) — PR, a u 3 chorych (13%) — SD. U 18 chorych, u których doszło do nawrotu

po leczeniu BV, obiektywne odpowiedzi na leczenie odnotowano u 16 chorych (89%) — u 1 chorego z CR (6%) i 15 u chorych z PR (83%); PFS w 24. tygodniu badania oceniono u 11 chorych (12 chorych wyłączono z badania z powodu zakwalifikowania do auto-HSCT, objawów toksyczności lub progresji choroby) i wyniósł on 86%. Mediana OS nie została osiągnięta. U 10 chorych, u których był dostępny materiał biopsyjny z tkanki guza, przeprowadzono analizę FISH *locus* PD-L1/PD-L2 (9p24), stwierdzając amplifikację (3–15 kopii) *locus*. U wszystkich chorych stwierdzono również wysoką ekspresję PD-L1/PD-L2 w komórkach R-S w badaniu immunohistochemicznym (IHC). W amplifikowanym *locus* 9p24 lokalizuje się również gen kinazy JAK2, której amplifikacje powodują aktywację czynników transkrypcyjnych STAT i dodatkowo wpływają na zwiększenie ekspresji PD-L1/PD-L2. Aktywność STAT3 obserwowano u wszystkich ocenionych chorych, co dowodzi, że zjawiska leżące u podłoża nadekspresji PD-L1/2 w cHL mogą stanowić klinicznie dostępny biomarker.

Wyniki innego badania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności strategii terapeutycznych ukierunkowanych na blokadę PD-1 u chorych na cHL zaprezentowano w streszczeniu 290. Raport dotyczył grupy 15 chorych o podobnej charakterystyce klinicznej (wszyscy przebyli leczenie BV). W badaniu stosowano inne przeciwciała skierowane przeciw PD-1 — pembrolizumab. W 12. tygodniu podawania leku 3 chorych przerwało leczenie z powodu progresji, u 3 chorych (20%) stwierdzono CR, a u 5 (33%) chorych — PR. W badaniach tych potwierdzono, że przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na wyłączenie immunologicznego punktu kontrolnego PD-1/PD-L1/2 u chorych na cHL są stosunkowo dobrze tolerowane i wykazują aktywność kliniczną.

Punkt kontrolny PD-1/PD-L1/2 budzi duże zainteresowanie również w innych nowotworach układu chłonnego. Ekspresja ligandów tego układu dotyczy między innymi komórek CLL. W streszczeniu 716 badacze wskazują na mechanizm zależny od TLR7 (*Toll-like receptor 7*), prowadzący do nadekspresji PD-L1/2 w komórkach CLL. Powierzchniowa ekspresja PD-L1 na splenocytach myszy kontrolnych i myszy TCL1 ulegała znacznemu podwyższeniu wskutek działania niektórych mikroRNA (miRs-21, miR-29, miR-150 i miR-155) oraz swoistych agonistów TLR7 i TLR9. Wydzielane przez komórki białaczkowe mikroRNA mogą zatem pełnić funkcję immunomodulacyjną, łącząc układ odporności wrodzonej i adaptacyjnej; poprzez aktywację receptorów TLR wpływają na zwiększenie ekspresji

białek odpowiedzialnych za indukcję tolerancji/wyczerpanie limfocytów T. Poza patogenetycznym znaczeniem tych obserwacji badania te wskazują na terapeutyczny potencjał antagonistów TLR.

Ważnym doniesieniem z tego zakresu była również praca Chapuy i wsp. (streszczenie 74); badanie dotyczyło odrębności genetycznych u chorych z agresywnymi chłoniakami z komórek B zlokalizowanymi w tak zwanych miejscach uprzywilejowania immunologicznego — pierwotnymi chłoniakami OUN i pierwotnymi chłoniakami jądra. Wykazano, że u ponad 40% chorych z pierwotnym chłoniakiem jądra występują amplifikacje 9p24 (PD-L1/2). Do nadekspresji ligandu PD-L2 może również prowadzić opisana po raz pierwszy translokacja t(3;9) *TBL1XR1-PD-L2*. Skutkiem tej rearanzacji jest fizyczne zbliżenie regionu regulatorowego *TBL1XR1* do 2 eksonu genu *PDCD1LG2*, w którym zlokalizowany jest kodon start rozpoczynający translację pełnego białka PD-L2. Komórki z tą translokacją charakteryzowały się szczególnie wysoką ekspresją powierzchniową PD-L2. Badania te identyfikują mechanizmy sprzyjające immunologicznemu uprzywilejowaniu komórek chłoniakowych zlokalizowanych w OUN i jądrze, które mogą być celem interwencji terapeutycznej.

Wpływ mikrośrodowiska na biologię cHL wynika ze stanu funkcjonalnego jego komórkowych składników, międzykomórkowych oddziaływań w jego obrębie, ale również z odsetka komórek, które mogą kształtować biologiczne zachowanie nowotworu jako całości. W poprzednich latach wykazano, że odsetek makrofagów przekraczający 5% komórkowości nacieku u chorych na cHL wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Istotną prognostyczną rolę odsetka makrofagów w nacieku wykazano również w FL. Makrofagi pełnią istotną rolę biologiczną w patogenezie tych nowotworów poprzez wpływ na chemiooporność, angiogenezę i działanie immunosupresyjnie. Z tego względu komórki te stanowią racjonalny cel terapeutyczny, a przeciwciała blokujące receptor czynnika wzrostu makrofagów pozostają w trakcie badań klinicznych, między innymi w raku piersi i raku prostaty. W pełni ludzkie przeciwciało IgG1 blokujące ten receptor (IMC-CS4) badano w modelu *in vitro* z użyciem komórek FL (streszczenie 498).

Na związki komórek nowotworowych z ich mikrośrodowiskiem wskazują również badania dotyczące mechanizmów aktywacji receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) w nowotworach układu chłonnego. Obok mechanizmów strukturalnych (mutacji) powodujących aktywację szlaków transdukcji sygnału zależnych od BCR coraz więcej

danych wskazuje na udział antygenów (autoantygenów) i parafizjologicznych mechanizmów funkcjonalnych zależnych od mikrośrodowiska. Sygnał aktywowanego receptora wpływa na ekspresję i czynność receptorów chemokinowych pozwalających utrzymać kontakt komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem węzłowym. Badania kliniczne, a także doświadczenie wynikające z praktyki stosowania ibrutynibu wskazują na przejściową limfocytozę pojawiającą się krótko po podaniu leku, równoległe ze zmniejszeniem objętości mas węzłowych. Zjawisko to łączono dotychczas tylko ze spadkiem powierzchniowej ekspresji receptora dla chemokiny CXCL13 (SDF1), CXCR4. W streszczeniu 1936 wykazano, że ibrutynib nie tylko zmniejsza migrację, ale wpływa również na adhezję poprzez zmniejszenie ekspresji cząstek CD49d (integryna $\alpha 4\beta 1$) i LFA1 oraz zahamowanie aktywacji integryn (BTK-PKC- $\alpha 4\beta 1$). Ibrutynib zatem uwalnia komórki już przylegające do macierzy międzykomórkowej, a nie tylko zapobiega migracji.

Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne

w nowotworach układu krwiotwórczego

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski

W ostatnim czasie dokonał się istotny postęp w poznaniu mechanizmów uczestniczących w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*). Dotyczy to zarówno poznania zaburzeń epigenetycznych, jak i czynników wpływających na przekazywanie sygnału szlakiem JAK/STAT, RAS/RAF/MEK, kinaz PIM, czy PI3K/mTOR. Okazało się również, że niezwykle ważną rolę w rozwoju tej choroby odgrywa przekazywanie sygnału szlakiem trombopoetyna (TPO)–receptor dla trombopoetyny (TPO-R). W środowisku niszy szpikowej TPO jest niezbędna do podtrzymywania przeżycia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*). Ostatnio wykazano, że w przypadku komórek z wysoką ekspresją JAK2 (np. w megakariocytach lub uzyskanych metodami inżynierii genetycznej komórkach linii komórkowych) TPO wywiera efekt antyproliferacyjny oraz stymulujący stan uśpienia komórek progenitorowych. Zablockowanie TPO-R w komórkach progenitorowych MPN może znieść wspomniany efekt antyproliferacyjny w odniesieniu do megakariocytów, wymuszając tym samym ich proliferację. W szczegółowych badaniach biochemicznych potwierdzono, że TPO aktywuje proces fosforylacji tyrozyn i aktywację transkrypcji STAT2 oraz kompleksu zawierającego STAT2, STAT1 i IRF-9; TPO wywołuje także aktywację

STAT2 *in vivo* w płytkach chorych na małopłytkowość samoistną leczonych TPO lub agonistami TPO, a także w ludzkich megakariocytach wywodzących się z komórek CD34+. W badaniach z użyciem komórek pierwotnych pozyskanych od myszy *knockout* w odniesieniu do genów dla receptora IFN typu I, TYK2 (*tyrosine kinase 2*) lub STAT1 wykazano, że TPO wywołuje aktywację STAT2 jedynie poprzez TPO-R. Efekt ten jest niezależny od współdziałania IFNAR1 (*interferon-alpha/beta receptor alpha chain 1*), IFNAR2 (*interferon-alpha/beta receptor alpha chain 2*) czy też TYK2. Xiaoli Wang i wsp. (streszczenie 819) w badaniach w warunkach hodowli *in vitro* śledzionowych komórek CD34+, pozyskanych od chorych na pierwotną mielofibrozę (PMF, *primary myelofibrosis*), inkubowanych w obecności czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*) i różnych stężeń TPO, wykazali, że cytokina promuje proliferację HSC dla PMF, a także megakariocytów i komórek mieloidalnych. Potwierdzeniem tego spostrzeżenia było wykazanie, że podanie LCP4 (białkowego inhibitora wysoce efektywnie hamującego indukowaną TPO proliferację i różnicowanie komórek CD34+) prowadzi do znaczącego obniżenia całkowitej liczby komórek PMF, PMF HSC/HPC (CD34+Lin-), niedojrzałych megakariocytów (CD34+CD41a+), dojrzałych megakariocytów (CD41a+CD34-CD15-), komórek mieloidalnych (CD15+CD34-CD41a-), a także kolonii krwiotwórczych linii megakariocytowej, granulocytarno-makrofagowej i erytroidalnej w porównaniu z hodowlą jedynie w obecności SCF lub TPO. Okazało się także, że efekt inhibicyjny zależy od dawki LCP4; po 7 dniach hodowli JAK2V617F+ komórek PMF CD34+ pozyskanych od 4 pacjentów (zawartość allelu JAK2V617F 78–90%) w obecności LCP4 dochodzi do zmniejszenia liczby HSC JAK2V617F+ o 9–20%, a komórek homozygotycznych JAK2V617F — o 1–20%. W opinii autorów doniesienia podanie LCP4 upośledza tworzenie HSC dla PMF, nie prowadząc jednak do ich eliminacji.

Poznaniu mechanizmów biochemicznych tego zjawiska była poświęcona kolejna praca przedstawiona przez Constantinescu i wsp. (streszczenie 820), którzy z użyciem linii komórkowych o różnej ekspresji JAK2 wykazali, że efekt działania TPO jest dwójaki. Przy niskim poziomie ekspresji JAK2, TPO inicjuje przekazywanie sygnału głównie poprzez STAT5, STAT3 oraz STAT1. W przypadku wysokiej ekspresji JAK2 (porównywalnej do tej w komórkach UT7 lub wczesnych megakariocytach) TPO prowadzi nie tylko do aktywacji STAT5, STAT3, STAT1, ale także STAT2, STAT1 oraz

IRF9. Dominuje jednak przekazywanie sygnału poprzez STAT2, co prowadzi do hamowania procesu proliferacji. Efekt ten może być wyhamowany przez podanie shRNA specyficznego dla STAT2 lub poprzez wprowadzenie mutacji w obrębie sekwencji kodujących dystalne tyrozyny receptora. Rolę STAT2 w regulacji procesów trombopoety potwierdziły wyniki badań na myszach STAT2-/- . Wykazano w nich, że aktywacja STAT2 poprzez TPO jest istotna dla utrzymania stanu równowagi w zakresie liczby płytek. Także w badaniach rekonstrukcyjnych krwi tworzenia po podaniu 5-fluorouracylu potwierdzono, że STAT2 jest negatywnym regulatorem stymulującego wpływu TPO na mielopoetę. W wyniku badań interakcji TPO i TPO-R autorzy zidentyfikowali dwie postaci czynnościowe TPO-R. Forma *coiled coil* TPOR-I (cc-TPOR-I) odtwarza klasyczny efekt stymulujący TPO na tworzenie płytek *in vivo* poprzez STAT5, STAT3 oraz STAT1. Znacznie silniejsza aktywacja STAT2 jest wynikiem stymulacji innej dimerycznej konformacji receptora cc-TPOR-IV. Okazało się także, że zwiększenie stężenia białka JAK2 w komórkach krwiotwórczych prowadzi do stabilizacji dimeru TPO-aktywowany TPO-R, co wydaje się odpowiadać konformacji cc-TPOR-IV. Według autorów doniesienia zależnie od stężenia białka JAK2 zmienia się struktura TPO-R, warunkując klasyczny efekt proliferacyjny JAK lub efekt przypominający działanie antyproliferacyjne innej cytokiny — IFN. Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły na wysunięcie hipotezy, że indukowany przez TPO szlak sygnałowy odgrywa ważną rolę w patogenezie MPN. Wyniki tych badań wydają się także tłumaczyć korzystny wpływ leczenia za pomocą IFN na zawartość allelu JAK2 V617F u chorych na MPN.

Innym ciekawym zagadnieniem dotyczącym patogenezy MPN jest rola kinaz PIM. Kinazy te należą do kinaz serynowo-treoninowych chroniących komórki krwiotwórcze przed apoptozą. Odgrywają one także rolę regulatorową w zakresie kontroli ich wzrostu. Kinazy PIM są konstytutywnie aktywne. Ich aktywność jest regulowana przez ekspresję białek, co z kolei jest kontrolowane przez ekspresję genu *PIM* oraz stabilność białka PIM. W warunkach prawidłowych ekspresja genu *PIMI* jest indukowana poprzez szlak JAK2/STAT5 w odpowiedzi na zewnątrzkomórkową stymulację przez krwiotwórczy czynnik wzrostu; *PIMI* jest bezpośrednim celem transkrypcyjnym STAT5. Z tego powodu kinazy PIM wydają się atrakcyjnym celem terapeutycznym u chorych na MPN. Lambert i wsp. (streszczenie 4575) postanowili ocenić wpływ jednoczesnego podania inhibitora kinaz PIM (SGI-1776 oraz

AZD1208) oraz inhibitora kinaz Janus 1 i 2 (ruksolitynib) na wzrost w warunkach hodowli *in vitro* komórek linii komórkowych MPN zależnych od *JAK2V617F* (HEL, SET2, UKE1 i BaF3/*JAK2-V617F*), opornych na ruksolitynib, a także komórek pozyskanych od chorych na MPN. Wyniki tych badań potwierdziły, że wysokie stężenie SGI-1776 (10 μ M) hamuje wzrost i żywotność komórek modelowych MPN. Co więcej, skojarzenie 3 μ M SGI-1776 z małą dawką ruksolitynibu znacząco zwiększa stopień zahamowania wzrostu i odsetek martwych komórek HEL oraz SET2. Podobny efekt wywołuje podanie silniejszego i bardziej selektywnego inhibitora — AZD1208. Okazało się także, że ruksolitynib hamuje ekspresję *PIM* w komórkach MPN. Jest ona natomiast zachowana w komórkach MPN opornych na ruksolitynib. Co ciekawe, małe dawki SGI-1776 lub AZD1208 (100 nM) przywracają wrażliwość komórek MPN opornych na ruksolitynib na lek. W porównaniu z monoterapią leczenie skojarzone AZD1208 i ruksolitynibem okazuje się silniej hamować tworzenie kolonii z komórek pierwotnych szpiku pozyskanych od chorych na MPN.

Kolejnym atrakcyjnym celem terapeutycznym u chorych na MPN wydaje się szlak PI3K/mTOR. Należy pamiętać, że stymulacja receptora integrynowego powiązanego z JAK prowadzi także do aktywacji szlaku PI3K/mTOR. Durrant i wsp. (streszczenie 710) postanowili ocenić w ramach badania 2. fazy wpływ stosowania inhibitora PI3K (buparlisibu) u chorych na mielofibrozę o pośrednim lub wysokim ryzyku niepomyślnego przebiegu choroby, ze splenomegalią w badaniu przedmiotowym co najmniej 5 cm poniżej łuku żeberowego i obecnością objawów ogólnych. Ocenie poddano dwie grupy chorych: nieleczonych w I linii terapii inhibitorem JAK (grupa A) oraz chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorem JAK (grupa B). Drugoplanowym celem badania było określenie optymalnych dawek poszczególnych leków stosowanych w terapii skojarzonej (ruksolitynib [mg/2 razy/d.]/buparlisib [mg/raz/d.] odpowiednio 10/60, 15/60, 15/80, 20/80, 20/100). W badaniu oceniono 15 chorych w grupie A oraz 8 chorych w grupie B. Średni czas trwania terapii wyniósł odpowiednio 11,3 (zakres 2,3–48,4) oraz 19,0 tygodni (zakres 0,6–50,9). Pierwotną przyczyną przerwania terapii był brak jej skuteczności (10% w grupie A) oraz wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią (15% w grupie B) lub inne powody. W grupie A odnotowano 1 zgon z powodu perforacji wrzodu żołądka (niezwiązany ze stosowaniem badanych leków). W wyniku prze-

prowadzonych badań stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony w badaniu przedmiotowym o co najmniej 50% u 70% chorych leczonych w grupie A oraz u 54% pacjentów poddanych terapii w grupie B. U 7 z nich odnotowano ustąpienie splenomegalii (u 6 w grupie A, u 1 w grupie B). U wszystkich chorych uprzednio leczonych inhibitorem JAK (w tym u 5 bez redukcji splenomegalii) odnotowano zmniejszenie wielkości śledziony w trakcie leczenia skojarzonego. Farmakokinetyka buparlisibu w trakcie leczenia skojarzonego okazała się porównywalna do obserwowanej w przypadku stosowania monoterapii. We wnioskach z przeprowadzonego badania autorzy podkreślili, że skojarzenie ruksolitynibu i buparlisibu jest dobrze tolerowane. Cechuje je duża dynamika odpowiedzi, nawet u chorych po niepowodzeniu uprzedniej terapii inhibitorem JAK. Jednocześnie do badań 2. fazy zarekomendowali stosowanie ruksolitynibu w dawce 15 mg 2 razy/dobę oraz buparlisibu w dawce 60 mg raz/dobę.

Trombofilia i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska
Nowe poglądy na patogenezę zakrzepicy
— rola czynników XII i XI

Obecnie wiadomo, że kluczową rolę w inicjowaniu krzepnięcia *in vivo* odgrywa szlak TF (dawniej nazywany szlakiem zewnątrzpo pochodnym), generujący w krótkim czasie małe ilości trombiny (inicjacja krzepnięcia). Po utworzeniu małej ilości trombiny kompleks czynnik Xa–czynnik VIIa–TF jest szybko inaktywowany przez swoisty inhibitor zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). Ilość powstającej na tym etapie aktywacji krzepnięcia trombiny jest za mała, aby spowodować utworzenie stabilnej fibryny, ale wystarcza do aktywacji płytek krwi, oddzielenia czynnika VIII od czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), aktywacji czynników V i VIII oraz aktywacji czynnika XI, co prowadzi do powstania dużych ilości trombiny (tzw. wybuch trombinowy) i do powstania sprawnego czopu hemostatycznego (propagacja krzepnięcia). Fizjologicznym aktywatorem czynnika XI nie jest czynnik XIIa, lecz trombina powstała w zewnątrzpo pochodnym szlaku krzepnięcia.

W nowych badaniach wykazano, że w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej tworzy się skrzep płytkowy, który ma niejednorodną strukturę — składa się z wewnętrznej warstwy w pełni zagregowanych płytek i z zewnętrznej otoczki

lużno przylegających płytek, które zachowują swój dyskooidalny kształt. Otoczka ta jest niestabilna i podatna na zmiany lokalnych warunków reologicznych. Stabilizacja i propagacja zakrzepu zachodzi pod wpływem trombiny generowanej przez czynnik XII, który ulega aktywacji przez polifosforany uwalniane z ziarnistości gęstych płytek. Dowiedziono ponadto, że polifosforany przyspieszają aktywację przez trombinę czynnika XI i czynnika V i wzmacniają strukturę skrzepu. Wiążą się one z histonem H4, który zwrotnie aktywuje płytki. Wykazano skuteczne działanie przeciwzakrzepowe w doświadczalnej zakrzepicy żyłnej i tętniczej antysensowego nukleotydu (*Blood* 2010; 116: 4684–4692), specyficznego nieodwracalnego inhibitora czynnika XIa (*Arteriosc. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 388–392), inhibitora czynnika XIIa (*Circulation* 2010; 121: 1510–1517) oraz inhibitora polifosforanów płytkowych. Istotą tej koncepcji jest teoretyczna możliwość uzyskania leku przeciwzakrzepowego, który nie będzie powodował powikłań krwotocznych, gdyż nie będzie hamował tworzenia się pierwotnego czopu płytkowego, a tylko zapobiegnie narastaniu i propagacji zakrzepu.

Właściwości takie wydaje się wykazywać antysensowy oligonukleotyd ISIS 416858 (FXI-ASO), który ogranicza ekspresję mRNA ludzkiego czynnika XI w wątrobie. Lek ten okazał się skutecznym i bezpiecznym w zapobieganiu VTE po alloplastyce stawu kolanowego u ludzi (streszczenie LBA-1). Do badania poddano randomizacji 300 pacjentów — porównano grupy otrzymujące FXI-ASO w dawce 200 albo 300 mg — 9 iniekcji *i.s.* od 36. dnia przed zabiegiem do 3. dnia po zabiegu, z grupą pacjentów, u których stosowano 40 mg enoksaparyny raz/dobę *i.s.* przez minimum 8 dni po zabiegu. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie wyników obustronnej wenografii w 8.–12. dniu po zabiegu i analizy występowania objawowej VTE. U pacjentów otrzymujących FXI-ASO stwierdzono przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, prawidłowy czas protrombinowy, proporcjonalne do dawki zmniejszenie aktywności czynnika XI w okresie okołooperacyjnym i prawidłową aktywności pozostałych czynników szklaku wewnątrzpodrodowego krzepnięcia. Powikłania zakrzepowe wystąpiły u 30,4% pacjentów leczonych warfaryną, u 26,9% otrzymujących FXI-ASO w dawce 200 mg oraz tylko u 4,2% pacjentów, u których stosowano FXI-ASO w dawce 300 mg ($p < 0,0001$ w stosunku do warfaryny). Częstość klinicznie istotnych powikłań

krwotocznych i konieczności toczenia preparatów krwi we wszystkich grupach była podobna. Z tego badania wynika wniosek, że czynnik XI odgrywa istotną rolę w patogenezie pooperacyjnej zakrzepicy żyłnej, a farmakologiczne obniżenie jego aktywności bardzo skutecznie zapobiega pooperacyjnym powikłaniom zakrzepowym, wydaje się przy tym bezpieczne (konieczne potwierdzenie w dalszych badaniach); FXI-ASO może być skuteczny w zapobieganiu i leczeniu przewlekłych stanów zakrzepowych. Wniosek ogólny to hipoteza, że obniżenie aktywności czynnika XI umożliwi oddzielenie procesów hemostazy i zakrzepicy.

Heparyna drobnocząsteczkowa czy warfaryna w leczeniu zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory?

Celem badania CATCH było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa 6-miesięcznego leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low molecular weight heparin*) — tinzaparyną (175 j.m./kg mc./d.) z leczeniem warfaryną (docelowy międzynarodowy wskaźnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*] 2–3, po „zakładce” z tinzaparyny 175 j.m./kg mc/d. przez 5–10 dni), chorych z proksymalną zakrzepicą żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i/lub zatorowością płucną (PE, *pulmonary embolism*) w przebiegu choroby nowotworowej (nowotwory ginekologiczne 23%, jelita grubego 13%, płuca 12%, piersi 9%; nowotwory hematologiczne 10%). Podczas randomizacji u 55% pacjentów wykryto przerzuty nowotworowe, a 44% przebyło już leczenie (chemioterapię, leczenie operacyjne i/lub RT). W grupie 449 pacjentów leczonych tinzaparyną do nawrotu DVT doszło u 6,9%, a w grupie 451 pacjentów otrzymujących warfarynę — u 10% (HR 0,65 [95% CI 0,41–1,03; $p = 0,07$]). Objawową DVT stwierdzano znacznie rzadziej u pacjentów otrzymujących tinzaparynę (u 2,7%) niż u leczonych warfaryną (5,3%) (HR 0,48 [95% CI 0,24–0,96]; $p = 0,04$). Zakończona zgonem PE wystąpiła u 17 pacjentów (3,8%) w obu grupach. Częstość „dużych” powikłań krwotocznych była podobna, lecz znacznie mniej pacjentów leczonych tinzaparyną zgłaszało klinicznie istotne „mniejsze” krwawienia — odpowiednio 11% i 16% pacjentów ($p = 0,03$). Nie stwierdzono różnic w 6-miesięcznym czasie przeżycia — odpowiednio 59% i 60%. Z badania wynika wniosek, że stosowanie tinzaparyny, w porównaniu ze stosowaniem warfaryny, pozwoliło zmniejszyć liczbę przypadków objawowej DVT i zredukować liczbę klinicznie istotnych „małych” krwawień (streszczenie LBA-2).

Czy jest uzasadnione przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego do 2 lat po pierwszym epizodzie samoistnej PE?

Wyniki badania PADIS PE

Grupę 371 pacjentów po przebytej samoistnej PE podzielono na 2 podgrupy, z których jedna otrzymywała warfarynę (docelowy INR 2–3) przez 6 miesięcy, potem placebo, a drugą przez 2 lata leczenia warfaryną. Po zakończeniu leczenia obserwacja trwała jeszcze średnio przez dodatkowe 2 lata. W okresie 18 miesięcy przedłużonego leczenia warfaryną złożony punkt końcowy — nawrotowa VTE i „duże” krwawienie — wystąpił u 3,3% leczonych warfaryną i u 13,5% pacjentów otrzymujących placebo (HR 0,23; 95% CI 0,09–0,55; $p = 0,0004$). Podczas całego 41-miesięcznego średniego okresu obserwacji do nawrotu VTE po zakończeniu leczenia doszło jednak aż u 17,9% pacjentów leczonych warfaryną i u 22,1% otrzymujących placebo. W tym okresie „duże” powikłania krwotoczne zarejestrowano u 3,5% pacjentów z podgrupy leczonej warfaryną i u 2,5% pacjentów z podgrupy przyjmującej placebo. Z badania wynika wniosek, że przedłużenie leczenia warfaryną do 2 lat po pierwszym epizodzie samoistnej PE znamienne zmniejsza częstość nawrotów zakrzepicy, jednak to korzystne działanie zanika po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego (streszczenie LBA-3).

Jakie są skutki zaprzestania leczenia przeciwkrzepliwego po drugim epizodzie samoistnej VTE?

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami po drugim epizodzie samoistnej VTE należy przewlekle stosować leczenie przeciwkrzepliwie. Jest jednak stale się zwiększająca grupa pacjentów, u których leczenie przeciwkrzepliwie wiąże się z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych, na przykład z powodu podeszłego wieku, nadciśnienia tętniczego, niewydolności nerek, chorób wątroby, chorób przewodu pokarmowego, przyjmowania leków przeciwplatek, skłonności do upadków. Ryzyko nawrotu VTE jest najwyższe w pierwszych 3 miesiącach po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego. Celem pracy było sprawdzenie, jakie jest zagrożenie nawrotem zakrzepicy po zaprzestaniu leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów, u których drugi epizod VTE wystąpił po roku od zakończenia 12-miesięcznego leczenia pierwszego epizodu i też był leczony przez 12 miesięcy. Po przerwaniu leczenia przeciwkrzepliwego częstość wystąpienia trzeciego epizodu objawowej VTE była znacznie większa i wynosiła 9,4/100 pacjentolat (95% CI 6,1–14) w porównaniu z pacjentami leczonymi

przewlekle, u których wynosiła 1,2/100 pacjentolat (95% CI 0,33–3,1). W ciągu roku od zaprzestania leczenia trzeci nawrót zakrzepicy rozpoznano u 15%, a po 5 latach — u 33% pacjentów. Ryzyko nawrotu było 2,8-krotnie wyższe u pacjentów z zakrzepicą samoistną niż u osób z zakrzepicą związaną z przemijającym czynnikiem ryzyka. Autorzy stwierdzili, że tak duże ryzyko nawrotu, które znacznie przewyższa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych (2,7/100 pacjentolat), uzasadnia stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego na stałe u wszystkich pacjentów po przebyciu 2 epizodów samoistnej VTE (streszczenie 591).

Nabyte skazy krwotoczne

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Wiele interesujących doniesień na Konferencji ASH w 2014 roku dotyczyło nabytych skaz krwotocznych. Większość z nich była tematycznie związana z pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ITP, *primary immune thrombocytopenia*), która jest najczęstszą chorobą z tej grupy. Mimo znacznych postępów w badaniach nad patogenezą ITP nie jest ona do końca wyjaśniona, jak również nie są znane mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leczenie. Dwa ważne doniesienia dotyczyły procesu desjalicacji płytek u chorych na ITP. Usuwanie kwasu sjałowego z glikoprotein płytkowych prowadzi do ekspozycji na ich powierzchni β -galaktozy, umożliwiając wiązanie płytek z receptorami na makrofagach wątrobowych i hepatocytach, gdzie zachodzi ich niszczenie. Qiu i wsp. badali stopień desjalicacji płytek u chorych na ITP oraz wpływ na ten proces przeciwciał przeciwplatek i cytotoksycznych limfocytów T (streszczenie 463). Autorzy ci wykazali, że pozabawienie płytek kwasu sjałowego jest związane z działaniem cytotoksycznych limfocytów T i może być ważnym mechanizmem prowadzącym do małopłytkowości w ITP. Z kolei Li i wsp. badali na myszach i na ludzkich płytkach wpływ przeciwciał anti-GPIIb i anti-GPIIb/IIIa na proces desjalicacji płytek (streszczenie 467). Dowiedli, że tylko przeciwciała anti-GPIIb aktywowały mysie płytki, powodując desjalicację tych komórek. Natomiast część ludzkich płytek była aktywowana i pozbawiana kwasu sjałowego zarówno przez przeciwciała anti-GPIIb, jak i anti-GPIIb/IIIa. Jednak działanie anti-GPIIb/IIIa było zależne, a anti-GPIIb — niezależne od receptora Fc γ R1a na płytkach. W dalszej części pracy badacze udowodnili, że usuwanie aktywowanych przez anti-GPIIb i pozbawionych kwasu sjałowego mysich płytek odbywa się przez receptory Ashwell-Morell na hepatocytach. Te

odkrycia mogą doprowadzić do wprowadzenia nowych metod leczenia w opornych postaciach ITP. W innej zasługującej na uwagę pracy wykazano na modelu zwierzęcym, że niektóre z przeciwciał anti-GPIIb/IIIa (N-końcowe przeciwciała AN51) indukują agregację płytek zależną od integraliny α IIb β 3, fagocytozę i szybkie usuwanie płytek przez wątrobę w mechanizmie niezależnym od receptorów Fc na makrofagach (streszczenie 466).

Wiele interesujących doniesień dotyczyło leczenia chorych na ITP. Warte odnotowania są wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania (streszczenie 1455) służącego porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa standardowych dawek prednizonu z wysokodawkowanym deksametazonem. Do badania włączono 182 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ITP i liczbą płytek poniżej 30 G/l, w tym 92 do grupy leczonej deksametazonem i 90 do grupy leczonej prednizonem. Deksametazon stosowano w dawce 40 mg/dobę przez 4 dni. Jeśli liczba płytek nie wzrosła w ciągu 10 dni powyżej 30 G/l lub zmniejszyła się poniżej 30 G/l, to podawano kolejny kurs leczenia. Prednizon (1 mg/kg mc.) stosowano nie dłużej niż 4 tygodnie. Następnie podawanie leku szybko ograniczono, pozostawiając dawkę podtrzymującą (< 15 mg/d.). W przypadku braku odpowiedzi prednizon odstawiano. Odpowiedź płytkowa wystąpiła u 84,8% pacjentów z grupy leczonej deksametazonem i u 74,4% leczonych prednizonem ($p = 0,099$). W grupie leczonej deksametazonem większy był odsetek CR (52,2% *v.* 28,9%) i krótszy czas do odpowiedzi płytkowej ($3,21 \pm 1,35$ dni *v.* $5,97 \pm 4,28$ dnia). Natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy między dwoma badanymi grupami w zakresie częstości występowania długotrwałych (> 6 miesięcy) odpowiedzi (39,5% *v.* 49,3%). W obu grupach leczenie było dobrze tolerowane z nielicznymi działaniami niepożądanymi. Autorzy uważają, że — ze względu na krótszy czas do odpowiedzi i większy odsetek CR — deksametazon (1–2 kursy) powinien być preferowaną metodą leczenia pierwszego wyboru w ITP.

Kilkanaście doniesień dotyczyło agonistów receptora TPO. W prezentowanych pracach dowiedziono, że eltrombopag i romiplostym wykazują podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa u dzieci z ITP, jak u dorosłych pacjentów (streszczenia 1450 i 4184); romiplostym skutecznie zwiększa liczbę płytek przed zabiegiem operacyjnym u pacjentów z ITP i chorobami wątroby (streszczenie 1459); leczenie romiplostymem pacjentów z ITP rozpoznaną nie dawniej niż przed 6 miesiącami prowadzi do ponad 90% odpowiedzi, a CR po odstawieniu leku utrzymuje się u ponad 30% pacjentów

(streszczenie 2775); kolagenowe włóknienie szpiku podczas 3-letniego leczenia romiplostymem występuje bardzo rzadko — u 2 na 131 pacjentów (streszczenie 2774); nawet do 50% pacjentów z ITP i CR w czasie leczenia eltrombopagiem może zachować odpowiedź płytkową po jego odstawieniu (streszczenie 1465); podtrzymująca dawka eltrombopagu (25 mg co 3 dni) może skutecznie utrzymywać odpowiedź płytkową u pacjentów, którzy wcześniej uzyskali CR podczas stosowania standardowej dawki tego agonisty (streszczenie 2788); pacjenci oporni na romiplostym mogą odpowiedzieć na leczenie eltrombopagiem (streszczenie 2790).

Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące powikłań po splenektomii (streszczenie 232). Autorzy przeprowadzili porównanie między grupami 70 pacjentów z ITP poddanych splenektomii i 70 pacjentów leczonych farmakologicznie dobranych pod względem wieku, płci i czasu trwania choroby. Mediana okresu obserwacji wynosiła 189 miesięcy (120–528 miesięcy); 61 pacjentów (87%) odpowiedziało na splenektomię, ale tylko u 34 (48,5%) odpowiedź płytkowa utrzymywała się w końcowym okresie obserwacji. Częstość wszystkich incydentów zakrzepowo-zatorowych była znamienne większa w grupie po splenektomii. Czterech pacjentów z tej grupy miało zakrzepicę żyły wrotnej. Incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u 9 pacjentów po splenektomii i tylko u 2 z grupy leczonej zachowawczo. Przebyta splenektomia wiązała się z częstszymi infekcjami, zwłaszcza o ciężkim przebiegu, które wymagały hospitalizacji. W 13 przypadkach powodem hospitalizacji było zapalenie płuc, a w 5 — posocznica, która była przyczyną zgonu 3 chorych. W grupie pacjentów z zachowaną śledzioną nie było przypadków posocznicy. Śmiertelność między grupami nie różniła się znamienne. W grupie poddanej splenektomii nastąpiło 14 zgonów, przy czym zmarło 10 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na usunięcie śledziony. Wyniki analizy wskazują na konieczność długotrwałej obserwacji pacjentów po splenektomii ze względu na zwiększone ryzyko powikłań.

Kilka interesujących doniesień dotyczyło zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). Peyvandi i wsp. przedstawili wyniki badania TITAN, w którym porównywano skuteczność kaplacizumabu oraz placebo w leczeniu chorych na TTP (streszczenie 229). Kaplacizumab jest cząsteczką, która wiąże się z domeną A1 vWF i blokuje interakcje z GPIIb-IX-V, zapobiegając aglutynacji płytek typowej dla TTP. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do normalizacji liczby płytek. Randomizację

prowadzono przed pierwszą wymianą osocza lub po niej. Kaplacizumab podawano raz dziennie — pierwszą dawkę *i.v.*, a następne *s.c.* po zabiegu wymiany osocza. Leczenie kontynuowano przez 30 dni po zakończeniu wymiany osocza. Dołączenie kaplacizumabu do standardowego leczenia TTP wiązało się ze skróceniem o około 40% czasu do normalizacji liczby płytek i ze zwiększeniem odsetka CR (81% *v.* 46%).

Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące mechanizmów działania przeciwciał przeciwko ADAMTS13 (streszczenie 468). Autorzy stwierdzili obecność przeciwciał IgG skierowanych przeciwko domenie *spacer* w 28 z 43 próbek od pacjentów z TTP, które neutralizowały aktywność ADAMTS13. W pozostałych 15 próbkach nie stwierdzono przeciwciał hamujących aktywność tej metaloproteinazy. Metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) potwierdzono bardzo niskie stężenie antygeny ADAMTS13 i jednocześnie wykryto obecność nieneutralizujących przeciwciał przeciwko C-końcowej domenie enzymu. Na tej podstawie autorzy uważają, że ważnym mechanizmem patogenetycznym TTP jest zwiększone usuwanie z krwi krążącej ADAMTS13, w którym istotną rolę pełnią przeciwciała przeciwko C-końcowej domenie metaloproteinazy. Wreszcie warto zwrócić uwagę na doniesienie o skutecznym leczeniu TTP odpornej na wymianę osocza, kortykosteroidy i rytuksymab, za pomocą ekulizumabu (streszczenie 2794). Wskazano w nim na powiązania patogenetyczne między TTP i atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Warte odnotowania są również doniesienia dotyczące nabytego zespołu von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*). Po raz pierwszy charakterystykę AvWS przeprowadzono w przebiegu nowotworów z komórek B; zespół rozpoznano u 4,1% badanych pacjentów (streszczenie 1509). Najczęściej występował w przebiegu gammopatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu i charakteryzował się zmianami jakościowymi vWF. W żadnym przypadku nie wykryto przeciwciał przeciwko vWF, natomiast stwierdzono jego przyspieszone usuwanie z krwi krążącej. W innym doniesieniu wykazano, że utrata dużych multimetrów vWF często występuje u chorych z umiarkowaną lub ciężką stenozą aorty (streszczenie 1517). Stopień zwężenia aorty korelował ze współczynnikiem aktywności vWF/antygen vWF, współczynnikiem multimetrów vWF i wiązaniem kolagenu przez vWF (vWF:CBA). Nie stwierdzono zależności między występowaniem krwawień a współczynnikiem vWF:CBA/antygen vWF.

Na uwagę zasługuje wielośrodkowa retrospektywna analiza przypadków nabytej hemofilii A w Londynie w latach 2009–2012 (streszczenie 1512). Obejmowała ona dane demograficzne, etiologię, charakterystykę krwawień, rodzaj leczenia immunosupresyjnego i leki przeciwkrwotoczne użyte do zahamowania pierwszego krwawienia. W analizowanym okresie zidentyfikowano 65 chorych na nabytą hemofilię w wieku 57–85 lat (wiek średni 78). U 50% chorych skaza krwotoczna wystąpiła samoistnie, a najczęstszą przyczyną wtórnej postaci była choroba nowotworowa. W czasie rozpoznania średnie stężenie czynnika VIII wynosiło 2 jm./dl, a miano inhibitora — 13 jB./ml. Krwawienia z wielu miejsc wystąpiły u 48 z 65 pacjentów, w tym krwawienia zagrażające życiu — u 18 osób; 50% chorych było leczonych aPCC (*activated prothrombin complex concentrate*), 19 pacjentów otrzymywało aPCC i rekombinowany aktywny czynnik VII, a 9% było leczonych kwasem traneksamowym lub desmopresyną. W celu eliminacji inhibitora stosowano prednizolon w monoterapii lub z cyklofosfamidem. Większy odsetek remisji obserwowano po leczeniu skojarzonym (21/22 *v.* 29/33), natomiast nie było różnic pod względem czasu do uzyskania remisji, czasu trwania remisji i częstości nawrotów. Wysokie miano inhibitora wiązało się z ryzykiem nawrotu i dłuższym czasem do uzyskania remisji.

Wrodzone skazy krwotoczne
prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga
Pacjenci z łagodną hemofilią A
i rozbieżnymi wynikami oznaczeń
aktywności czynnika VIII: test generacji
trombiny i nasilenie skazy krwotocznej
(streszczenie 2844)

Łagodną hemofilię A (MHA, *mild hemophilia A*) definiuje aktywność czynnika VIII (FVIII, *factor VIII*) w osoczu mieszcząca się w przedziale 6–40 jm./dl. Aktywność tę można mierzyć metodą koagulacyjną jednostopniową (OS, *one-stage*) lub dwustopniową (TS, *two-stage*) lub z użyciem substratu chromogennego (CSA, *chromogenic substrate assay*). Celem opisywanego badania było określenie, jak często występuje rozbieżność między pomiarem FVIII metodą OS *versus* CSA oraz odpowiedź na pytania: 1) z którą spośród dwóch badanych metod pomiaru FVIII ściślej koreluje wynik pomiaru generacji trombiny (TGA, *thrombin generation assay*) oraz 2) czy wynik TGA koreluje z nasileniem krwawień w przebiegu MHA. Badaniem objęto 134 pacjentów w wieku 1–81 lat (mediana 40) reprezentujących 116 rodzin. Rozpoznanie MHA

Tabela 1. Nowe (zmodyfikowane) koncentraty czynników krzepnięcia

Czynnik krzepnięcia	Modyfikacja	Korzyść kliniczna/status wg www.clinicaltrials.gov
FIX		
rFIX-Fc	Białko fuzyjne z FcIG	Rejestracja poza Europą (m.in. w Stanach Zjednoczonych). $T_{1/2}$ wydłużony 3–5-krotnie
rFIX-FP	Białko fuzyjne z albuminą	Zakończona 3. faza badań klinicznych. $T_{1/2}$ wydłużony 3–5-krotnie
N9-GP	40 kDa PEG połączony z peptydem aktywacyjnym	Zakończona 3. faza badań klinicznych. $T_{1/2}$ wydłużony > 5-krotnie
FVIII		
rFVIII-Fc	Białko fuzyjne z FcIG	Rejestracja poza Europą (m.in. w Stanach Zjednoczonych). $T_{1/2}$ wydłużony 1,8-krotnie
BAX855	20 kDa PEG dołączony do nieswoistej lizyny w FL-FVIII	W 3. fazie badań klinicznych. $T_{1/2}$ wydłużony 1,5-krotnie
BAY94-9027	60 kDa PEG dołączony do cysteiny	Zakończona 3. faza badań klinicznych. $T_{1/2}$ wydłużony 1,7-krotnie
N8-GP	40 kDa PEG dołączony do 21 aa domeny B	W 3. fazie badań klinicznych. $T_{1/2}$ wydłużony 1,5-krotnie
rhFVIII-S.C.	Pojedynczy łańcuch FVIII	W 3. fazie badań klinicznych. Zwiększone powinowactwo do czynnika von Willebranda
rFVIII-huCL	Produkcja w ludzkich liniach komórkowych	W 3. fazie badań klinicznych. Zachowana glikozylacja natywnego ludzkiego FVIII
FVIIa		
rFVIIa-FP	Białko fuzyjne z ludzką albuminą	W 3. fazie badań klinicznych
rFVIIa-RB	Białko syntetyzowane przez transgeniczne króliki	Zwiększona aktywność swoista. $T_{1/2}$ wydłużony 3–4-krotnie

FIX (*factor IX*) — czynnik IX; FcIG — efralococog alfa; $T_{1/2}$ — okres półtrwania; FVIII (*factor VIII*) — czynnik VIII; PEG — polietylogluken; aa — aminokwasy; kDa — kilodalton; FVIIa (*factor VIIa*) — czynnik VIIa

ustalono uprzednio na podstawie oznaczenia FVIII metodą OS. Zebrano informacje na temat przebiegu skazy krwotocznej. Oznaczono FVIII metodą OS, CSA oraz wykonano badania TGA i określono mutację sprawczą w genie kodującym FVIII (F8). U 36 pacjentów (26%) wyniki oznaczeń FVIII były rozbieżne: 1) FVIII:OS/FVIII:CSA poniżej 0,5 wystąpiło u 2 pacjentów; 2) FVIII:OS/FVIII:CSA ponad 2,0 stwierdzono u 34 chorych. Pacjenci ze współczynnikiem FVIII:OS/CSA poniżej 0,5 byli braćmi z mutacją sprawczą Arg1689His oraz zbliżonymi wynikami badań: FVIII:OS 31 i 34 jm./dl, FVIII:CSA 70 i 85 jm./dl oraz maksymalna wartość TGA (pTGA, *peak* TGA) 163 i 173 nM. Jeden z pacjentów miał w przeszłości krwawienia wywołane urazami (w tym po ekstrakcji zębów), zaś drugi nigdy nie doznał powikłań krwotocznych, choć przechodził między innymi zabieg ekstrakcji zębów. Wśród 34 chorych ze współczynnikiem FVIII:OS/FVIII:CSA ponad 2,0 u 8 (24%) FVIII:OS przekraczała 40 jm./dl, w tym u 6 z wywiadem nadmiernych krwawień i u 2 z negatywnym wywiadem krwawień, którzy byli braćmi z bardzo podobnymi wynikami badań (FVIII:OS 24–28 jm./dl, FVIII:CSA 9 jm./dl u obu, pTGA 106–116 nm). U 98 pacjentów niewykazujących istotnych różnic w zakresie

aktywności FVIII oznaczanej obiema metodami mediana współczynnika FVIII:OS/FVIII:CSA wyniosła 1,45 (IQR 1,26–1,65); tylko 4 (4%) pacjentów z tej grupy nigdy nie doznało powikłań krwotocznych. Członkowie 3 rodzin znaleźli się zarówno w grupie z rozbieżnymi, jak i ze zgodnymi wartościami wskaźnika FVIII:OS/FVIII:CSA. Wyniki tego badania wskazują, że u około 30% pacjentów z MHA wyniki oznaczeń aktywności FVIII metodą OS i CSA są rozbieżne. Co więcej, 20% pacjentów nie spełnia kryterium rozpoznania MHA na podstawie wartości FVIII:OS. Wyniki oznaczeń TGA lepiej korelują z wynikami FVIII:CSA i fenotypem krwotocznym. Konieczne są dalsze badania w celu określenia algorytmu diagnostycznego MHA.

Koncentraty zmodyfikowanych czynników krzepnięcia krwi (sesja edukacyjna „Praktyczne aspekty hemofilii”)

Prace nad czynnikami krzepnięcia o przedłużonym działaniu trwają od kilku lat. Korzyść z wytworzenia takich czynników jest oczywista — możliwość zmniejszenia częstości wstrzyknięć *i.v.* w długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką hemofilią A i B (tab. 1).

W 2014 roku w kilku krajach (Stany Zjednoczone, Kanada, Australia, Japonia) zarejestrowano dwa koncentraty o przedłużonym czasie działania; jednym jest rekombinowany czynnik VIII połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (rFVIII-Fc, *recombinant factor VIII fusion to FcIG* [efralocotocog alfa]), drugim zaś rekombinowany czynnik IX połączony z fragmentem Fc immunoglobuliny G (rFIX-Fc, *recombinant factor IX fusion to FcIG* [eftrenonacog alfa]). Rejestrację obu leków poprzedziły intensywne badania kliniczne, w których udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo obu koncentratów w profilaktyce i leczeniu krwawień u młodocianych i dorosłych chorych na hemofilię A i B. Rejestracja obu leków w Europie musi być poprzedzona przeprowadzeniem badań klinicznych w grupie uprzednio leczonych pacjentów pediatrycznych. Takiego wymogu nie stawia między innymi amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), dlatego dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych leki nie są jeszcze dostępne w Europie. W tabeli 1 przedstawiono nowe koncentraty czynników krzepnięcia, które już dopuszczono do obrotu, oraz te, które prawdopodobnie w najbliższych latach zostaną wprowadzone do praktyki klinicznej.

Szczególnie obiecujące są wyniki uzyskane u pacjentów z hemofilią B. W przypadku podawania rFIX-Fc w dawce 20 j.m./kg mc. co 7 dni lub 40 j.m./kg mc. co 10 dni albo 100 j.m./kg mc. co 14 dni u wielu pacjentów z ciężką hemofilią B udaje się stale utrzymywać aktywność FIX w osoczu powyżej 1 j.m./dl, czyli „przekształcić” ciężką hemofilię w umiarkowaną, dla której charakterystyczny jest brak samoistnych krwawień. Innymi słowy, u tych pacjentów jest szansa zmniejszenia liczby wstrzyknięć *i.v.* FIX w długoterminowej profilaktyce krwawień o 50–80% przy zachowaniu co najmniej tej samej skuteczności, co obecnie związana ze stosowanymi koncentratami wstrzykiwanymi 2 razy w tygodniu. Mniej spektakularne wyniki dla rFVIII-Fc tłumaczy się wiązaniem wstrzykniętego FVIII z vWF, który determinuje tempo klirensu FVIII (zarówno endo- jak i egzogenne). W badaniach klinicznych wykazano ponadto, że nowo zarejestrowane koncentraty są skuteczne i bezpieczne w osłonie hemostatycznej zabiegów chirurgicznych, a docelowa aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w okresie okołoperacyjnym powinna być taka sama jak przy stosowaniu standardowych koncentratów FVIII i FIX. Do monitorowania aktywności rFIX-Fc FDA zaleca stosowanie testów koagulacyjnych z użyciem kwasu elagowego, zaś do monitorowania rFVIII-Fc — odpowiednich testów chromogennych i koagulacyjnych.

Ostra białaczka szpikowa i nowotwory mieloproliferacyjne dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor Ostra białaczka limfoblastyczna

Wyniki leczenia dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) u dorosłych są niezadowolające. Odległe przeżycia sięgają zaledwie 30%, a w przypadku wznowy choroby drugą remisję udaje się osiągnąć tylko u około 50% chorych. W ostatnich latach duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem do leczenia ALL terapii opartych na mechanizmach immunologicznych, takich jak przeciwciała bispecyficzne, przeciwciała skonjugowane z cytostatykami oraz limfocyty CAR (*chimeric antigen receptors*).

Gökbuget i wsp. (streszczenie 379) przedstawili wyniki badania BLAST z zastosowaniem blinatumumabu u dorosłych pacjentów z ALL będących w hematologicznej CR, ale z dodatnią chorobą resztkową (MRD+). Blinatumumab jest bispecyficznym przeciwciałem wiążącym jednocześnie antygen na komórkach nowotworowych (CD19) i cytotoksyczny limfocyt T (CD3), co skutkuje lizą komórek CD19+. Badanie BLAST to badanie 2. fazy, którym objęto 113 chorych na ALL pozostających w CR, z MRD co najmniej 10^{-3} . Punktem pierwszorzędowym badania była negatywizacja MRD — MRD(–) — po 1 cyklu blinatumumabu (definiowana jako brak amplifikacji przy czułości $\geq 10^{-4}$). Blinatumumab podawano w ciągłej infuzji *i.v.*, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dobę}$ przez 28 dni/cykl, do maksymalnej liczby 4 cykli. Wszyscy pacjenci MRD(–) mieli być planowo poddani allo-HSCT po 1 cyklu terapii; mediana obserwacji wynosiła 12 miesięcy. U większości chorych (80%) obserwowano MRD(–) po 1. cyklu leczenia; 28% pacjentów wymagało przerw w terapii, a 11% — trwałego odstawienia leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszymi z nich były objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze) oraz objawy ze strony OUN, takie jak: drżenia, drgawki, afazja, encefalopatia. Objawy neurologiczne były istotne klinicznie, ale większość występowała w 1. i 2. stopniu według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Zugmaier i wsp. (streszczenie 2287) przedstawili aktualizację wyników badania z zastosowaniem blinatumumabu u dorosłych pacjentów z ALL opornych na chemioterapię lub ze wznową choroby; mediana obserwacji wynosiła 30,2 miesiąca. Spośród 36 pacjentów objętych badaniem ORR obserwowano u 25 (69%), w tym u 15 (42%) CR, a u 10 (28%) CR z niepełną regeneracją hematologiczną (CRh). U większości chorych (88%) z CR i CRh obserwowano MRD(–). U 13 chorych w CR

lub CRh wykonano allo-HSCT. Po 29,7 miesiącu obserwacji 10 pacjentów (28%) żyło, w tym 7 po allo-HSCT; mediana OS wynosiła 12,9 miesiąca. W grudniu 2014 roku FDA zarejestrowała blinatumab do leczenia chorych na oporne i nawrotowe postaci ALL B-komórkowej (ALL-B) Ph(-).

Kolejne badanie z zastosowaniem immunoterapii u chorych na ALL dotyczyło limfocytów CART, tj. limfocytów T z chimerycznym receptorem rozpoznającym CAR; CAR jest genetycznie rekombinowanym receptorem zawierającym fragment przeciwciała anty-CD19 sprzężony z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi limfocytów T (CD3 i CD137). Zmodyfikowane *ex vivo* cytotoksyczne limfocyty T ulegają *in vivo* ekspansji i wykazują istotne i długotrwałe działanie przeciwbiałaczkowe zarówno w szpiku kostnym, jak i w tkankach pozaszpikowych. Gruppo i wsp. (streszczenie 380) zastosowali infuzję namnożonych *ex vivo* limfocytów CAR skierowanych przeciwko antygenowi CD19 u 39 dzieci z ALL, ze wznową lub chorobą oporną na chemioterapię (badanie 1/2a fazy); 69% pacjentów było uprzednio poddanych allo-HSCT. Mediana obserwacji wynosiła 6 miesięcy (zakres 1,5–31,0); u 92% pacjentów obserwowano CR, a u 10 chorych (26%) doszło do wznowy choroby po trwającej miesiąc remisji (u 5 pacjentów wznowa obejmowała klon CD19-). U wszystkich chorych z dobrą odpowiedzią na terapię obserwowano wysoką wartość poziom CART (do 12 miesięcy po infuzji). Terapia za pomocą CART wiązała się z istotną toksycznością. Do najczęstszych działań niepożądanych należał zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) objawiający się gorączką, obniżeniem ciśnienia tętniczego, DIC, zespołem niewydolności oddechowej, niewydolnością wielonarządową. Prawdopodobieństwo wystąpienia CRS zwiększała wyjściowo duża masa nowotworu; podstawą terapii są steroidy i tocilizumab (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla interleukiny 6). Do innych częstych działań niepożądanych należała neurotoksyczność manifestująca się takimi objawami, jak: splątanie, afazja, drgawki; obserwowano również zespół aktywacji makrofagów. U wszystkich pacjentów z odpowiedzią na terapię obserwowano długotrwałą aplazję limfocytów B wymagającą substytucji immunoglobulin.

Przeciwciałem o znacznej skuteczności w ALL jest inotuzumab ozogamycyny. Jest to przeciwciało anty-CD22 skoniugowane z cytotoksyną — kalicheamycyną. Kompleks przeciwciało–antygen jest wchłaniany do wnętrza komórki; cytotoksyna jest uwalniana i ulega związaniu z DNA, indukując

dwuniciowe pęknięcia DNA i powodując apoptozę komórek nowotworowych. Jabbour i wsp. (streszczenie 794) przedstawili wstępne wyniki badania 2. fazy z łącznym zastosowaniem inotuzumabu i chemioterapii w grupie 28 starszych pacjentów (mediana wieku 68 lat) z nowo rozpoznaną ALL; ORR obserwowano u 96% pacjentów, w tym u 78% CR i u 18% CRp (CR bez pełnej regeneracji płytek). U wszystkich pacjentów z CR i CRp obserwowano MRD(-) w badaniu fenotypowym. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano żadnego wczesnego zgonu. Najczęstszym działaniem niepożądanym była małopłytkowość, u 79% pacjentów obserwowano obniżenie liczby płytek utrzymujące się dłużej niż 6 tygodni. Po medianie obserwacji wynoszącej 15 miesięcy 7 pacjentów (26%) zmarło, w tym 3 z powodu progresji choroby; PFS i OS po roku wynosiły odpowiednio 88% i 81%, a mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. Podsumowując, należy podkreślić, że wszystkie wspomniane metody immunoterapii wykazują dużą skuteczność u intensywnie przeleczonych chorych na ALL. Można się spodziewać lepszych efektów w przypadku zastosowania w mniej zaawansowanych stadiach choroby. Należy jednak pamiętać o specyficznym profilu działań niepożądanych leków z tej grupy, przede wszystkim o CRS i neurotoksyczności.

Nowotwory mieloproliferacyjne Ph(-)

W ostatnich latach wiedza dotycząca zmian molekularnych istotnych dla patogenezy MPN Ph(-) uległa ogromnemu poszerzeniu. Ma to istotne znaczenie nie tylko dla rozpoznania tych nowotworów, ale także dla prognozowania i terapii. U większości pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) stwierdza się obecność mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej JAK2 (*Janus kinase 2*; 9p24), u 96% dotyczą one eksonu 14 (mutacja V617F), a u 3% eksonu 12. Mutację JAK2 V617F stwierdza się również u około 50% pacjentów z nadpłytkowością samoistną (ET, *essential thrombocytemia*), kolejnych 3–5% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji genu *MPL* (*myeloproliferative leukemia virus oncogene*; 1p34) W515L/K w receptorze dla TPO. U chorych na PMF mutację JAK2 V617F stwierdza się u 40–50% pacjentów, a 5–10% chorych charakteryzuje się mutacją *MPL* W515L/K. W 2013 roku dwie niezależne grupy badawcze zidentyfikowały mutacje somatyczne nowego onkogenu *CALR* (kodującego białko kalretikulinę), występujące u około 80% pacjentów z ET i PMF niebędących nosicielami mutacji JAK2 i MPL. Ponadto w patogenezie PMF istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy

epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*; częstość 10–35%, *EZH2*; częstość 7–10%), metylacji DNA (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), splicingu mRNA (*SRFS2*, *SRF3B1*) oraz procesach naprawy DNA (*TP53*).

Na Konferencji ASH w 2014 roku zaprezentowano liczne doniesienia dotyczące wpływu poszczególnych rodzajów mutacji na rokowanie pacjentów z PMF. Vannucchi i wsp. (streszczenie 405) przedstawili propozycję wskaźnika prognostycznego uwzględniającego obecności mutacji (MIPSS, *mutation-enhanced international prognostic scoring system*). Badaniem objęto dwie kohorty chorych na PMF — 588 pacjentów z grupy włoskiej i 398 pacjentów z *Mayo Clinic*. U chorych oznaczono mutacje *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *EZH2*, *ASXL1*, *IDH1/2* i *SRSF2*. Analiza wielowariancyjna wykazała, że czynnikami wpływającymi istotnie na OS są: wiek ponad 60 lat (1,5 pkt.), objawy ogólne (0,5 pkt.), stężenie hemoglobiny poniżej 100 g/L (0,5 pkt.), liczba płytek poniżej 200 G/l (1,0 pkt.), nieobecność mutacji *JAK*, *CALR* i *MPL* (1,5 pkt.), obecność *JAK2* lub *MPL* (0,5 pkt.), obecność *ASXL1* (0,5 pkt.), obecność *SRSF2* (0,5 pkt.). Na tej podstawie autorzy wyróżnili 4 grupy ryzyka: 1) niskie (0–0,5 pkt., mediana OS w obu kohortach 17,6 i 26,4 roku); 2) pośrednie-1 (1–1,5 pkt., mediana OS 7,8 i 9,7 roku); 3) pośrednie-2 (2–3,5 pkt., mediana OS 4,3 i 6,4 roku); 4) wysokie (≥ 4 pkt., mediana OS 1,6 i 1,9 roku).

Tefferi i wsp. (streszczenie 406) przedstawili również propozycje systemu prognostycznego uwzględniającego jednocześnie obecności mutacji i zmian w kariotypie u pacjentów z PMF (GPSS, *genetic international prognostic scoring system*). Analizą objęto 964 chorych, u których było dostępne badanie kariotypu i oznaczenie mutacji *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2* i *EZH2*. Zgodnie ze skalą ryzyka cytogenetycznego DIPSS-plus (*Dynamic International Prognostic Scoring System-plus*) 37% pacjentów cechowało ryzyko bardzo wysokie i wysokie ryzyko cytogenetyczne, 37% — ryzyko pośrednie-2, 15% — ryzyko pośrednie-1, a 11% — niskie ryzyko. Czynniki o istotnym negatywnym wpływie na przeżycie okazały się: bardzo wysokie ryzyko cytogenetyczne (3 pkt.), wysokie ryzyko cytogenetyczne (1 pkt.), nieobecność mutacji *JAK2/CALR/MPL* (2 pkt.), obecność *JAK2* (2 pkt.), obecność *MPL* (2 pkt.), typ 2 mutacji *CALR* (2 pkt.), mutacja *ASXL1* (1 pkt.), mutacja *SRSF2* (1 pkt.). Autorzy wyróżnili 4 grupy ryzyka genetycznego: 1) niskie (0 pkt., mediana OS > 17,9 roku); 2) pośrednie-1 (1–2 pkt., mediana

OS 9 lat); pośrednie-2 (3–4 pkt., mediana OS 5 lat); wysokie (≥ 5 pkt., mediana OS 2,2 roku).

Liczne doniesienia prezentowane na Konferencji ASH '2014 poświęcono nowym lekom lub kombinacjom leków stosowanym u chorych na PMF. Tefferi i wsp (streszczenie 634) prezentowali wyniki badania 2. fazy z zastosowaniem inhibitora telomerazy — imetelstatu u 33 pacjentów z PMF obciążonych ryzykiem wysokim lub pośrednim-2; mediana obserwacji wynosiła 11 miesięcy. Terapię przerwało 22 chorych (66%) — 18 z powodu braku odpowiedzi lub progresji, a pozostali w związku z wystąpieniem działań niepożądanych. Do najczęstszych takich objawów 3. i 4. stopnia według CTCAE należały niedokrwistość (27%), małopłytkowość (21%) i neutropenia (18%). U 7 chorych (21,2%) uzyskano odpowiedź na leczenie, u 4 — CR i u 3 — PR. U wszystkich pacjentów z CR obserwowano istotne zmniejszenie włóknienia w szpiku. Po medianie obserwacji 9,9 miesiąca 6 pacjentów nadal pozostawało w remisji. U 4 spośród 13 chorych zależnych od transfuzji obserwowano poprawę parametrów czerwonych krwinek.

Liczne prezentowane badania 1. i 2. fazy dotyczyły zastosowania kombinacji inhibitora JAK — ruxolitynibu z lekiem o innym mechanizmie działania, na przykład inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu — buparlisibem (streszczenie 710), inhibitorem deacetylazy histonów — panobinstatem (streszczenie 711) czy inhibitorem szlaku *Hedgehog* — sonidegibem (streszczenie 712). We wszystkich badaniach obserwowano istotną skuteczność terapii przy akceptowalnej skuteczności. Można mieć nadzieję, że wraz z postępem wiedzy dotyczącej zmian molekularnych istotnych dla patogenezy PMF dostępne staną się terapie, które w sposób celowany zahamują rozwój procesu nowotworowego.

Przewlekła białaczka szpikowa

dr hab. n. med. Tomasz Sacha

Autorzy prac dotyczących przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*), prezentowanych podczas 56. Konferencji ASH, koncentrowali się wokół czterech głównych zagadnień: skuteczności leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) oraz możliwości przełamania oporności na dotychczas stosowane leczenie, możliwości zaprzestania leczenia, zastosowania nowych technologii badań molekularnych w monitorowaniu wyników leczenia CML oraz obserwacji płynących z rejestrów CML.

Przedstawione wyniki 5-letniej obserwacji w przebiegu badania DASISION obejmującego

519 chorych na CML, u których w I linii leczenia stosowano po randomizacji imatynib w dawce 400 mg/dobę lub dazatynib w dawce 100 mg/dobę, wskazują, że pierwotny punkt końcowy, jakim było uzyskanie potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) po 12 miesiącach leczenia, osiągnęło 77% chorych otrzymujących dazatynib i 66% pacjentów leczonych imatynibem ($p = 0,007$). Wśród chorych otrzymujących dazatynib odnotowano większy skumulowany odsetek uzyskiwanej większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) (76%) niż u pacjentów leczonych imatynibem (64%) ($p = 0,0022$). Analogicznie, odsetek uzyskiwanej głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^{4,5}) był istotnie statystycznie większy u chorych leczonych dazatynibem (42%) niż u pacjentów otrzymujących imatynib (33%) ($p = 0,025$). Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w zakresie odsetków 5-letniego OS i 5-letniego PFS w grupach pacjentów leczonych dazatynibem (odpowiednio 91% i 85%) w porównaniu z chorymi leczonymi imatynibem (90% i 86%). Zaobserwowano natomiast zależność między odsetkami uzyskiwanych 5-letnich przeżyć, tj. OS, PFS i wolnego od transformacji (TFS, *transformation-free survival*) do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej a osiągnięciem redukcji liczby transkryptu *BCR/ABL1* do mniej niż 10% po pierwszych 3 miesiącach leczenia — były one w tej grupie chorych istotnie statystycznie większe niż w grupie bez redukcji do mniej niż 10%, niezależnie od przyjmowanego TKI, i wynosiły odpowiednio u chorych leczonych dazatynibem 94%, 89% i 97% oraz 81%, 72% i 83%, a u chorych otrzymujących imatynib — 95%, 93%, 97% oraz 81%, 72%, i 80%. Odsetek progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej po 5 latach obserwacji u chorych bez redukcji liczby transkryptu po 3 miesiącach leczenia do mniej niż 10% wyniósł 14% u otrzymujących dazatynib i 15% u leczonych imatynibem, a u chorych z obniżeniem do poniżej 10% wynosił 3% niezależnie od przyjmowanego leku. Dazatynib lepiej niż imatynib zapobiegał progresji (jej odsetek wynosił odpowiednio 4,6% i 7,3%). Wysięki płucnowe pojawiły się u 28% chorych otrzymujących dazatynib i u 1% pacjentów leczonych imatynibem. Naciek płucny wystąpiło u 12 chorych w grupie leczonej dazatynibem i u 1 pacjenta otrzymującego imatynib (streszczenie 156).

Podobnie jak w cytowanym wyżej badaniu większe odsetki odpowiedzi molekularnej po roku leczenia u chorych otrzymujących dazatynib i porównywalne odsetki OS i PFS (po średnim okresie obserwacji 34 miesiące) u chorych leczonych

dazatynibem lub imatynibem uzyskano w badaniu SPIRIT2 (streszczenie 517). U chorych kontynuujących leczenie I linii ponatynibem w ramach badania EPIC, do którego rekrutację wstrzymano z powodu zwiększenia odsetka zakrzepicy tętniczej, także odnotowano większe odsetki uzyskiwanych odpowiedzi molekularnych (MMR, MR⁴ i MR^{4,5}) oraz redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* do mniej niż 10% u chorych otrzymujących ponatynib niż u pacjentów leczonych imatynibem (streszczenie 519). Po 6 latach obserwacji w przebiegu badania ENESTnd skumulowany odsetek uzyskiwanej MMR wynosił 79% i 77% u chorych otrzymujących nilotynib w dawce odpowiednio 2 × 400 mg/dobę lub 2 × 300 mg/dobę i był istotnie wyższy niż w grupie chorych leczonych imatynibem (61%) ($p < 0,001$). Odsetek uzyskiwanej MR^{4,5} był istotnie statystycznie większy u chorych leczonych nilotynibem (56% i 55% odpowiednio dla dawki 2 × 300 mg/d. lub 2 × 400 mg/d.) niż u pacjentów otrzymujących imatynib (33%) ($p = 0,001$). Nilotynib lepiej niż imatynib zapobiegał progresji CML do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej; jej odsetek wynosił odpowiednio 3,9% i 2,1% dla nilotynibu w dawce 2 × 300 mg/dobę lub 2 × 400 mg/dobę oraz 7,4% u chorych leczonych imatynibem. Powikłania sercowo-naczyniowe wystąpiły u 15,9% chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg/dobę, u 10% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 2 × 300 mg/dobę i u 2,5% chorych otrzymujących imatynib (streszczenie 4541). Podsumowując, przedstawione podczas Konferencji ASH '2014 wyniki leczenia I linii chorych na CML za pomocą TKI 2. generacji (dazatynib, nilotynib, bosutynib) można zaobserwować, że w porównaniu z imatynibem umożliwiają one uzyskanie szybszej i głębszej odpowiedzi molekularnej u większej liczby pacjentów i że każdy z nich cechuje dobrze określona toksyczność, którą należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia danym preparatem. Pełnią one zasadniczą rolę u chorych nieodpowiadających optymalnie na leczenie imatynibem oraz u chorych, dla których osiągnięcie głębokiej remisji molekularnej i możliwość zaprzestania leczenia ma istotne znaczenie.

Z powodu kontrowersji powstałych wokół rekomendacji ELN z 2013 roku, dotyczących leczenia chorych na CML i nieumieszczenia braku uzyskania MMR jako kryterium niepowodzenia leczenia, u 1228 chorych przeprowadzono analizę zależności między czasem do uzyskania MMR w toku leczenia TKI a odsetkiem przeżyć wolnych od niepowodzenia leczenia (FFS, *failure-free survival*) i PFS. Z powyższej analizy wynika, że czas

do osiągnięcia MMR nie powinien być dłuższy niż 2,34 roku oraz że u chorych, którzy uzyskali MMR, ryzyko progresji jest istotnie niższe (streszczenie 155). Inne opracowanie dostarcza argumentów na rzecz modyfikacji leczenia już po 3 miesiącach terapii u chorych, którzy nie uzyskali redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* do mniej niż 10%. Czułość wyniku ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wykazującego brak takiej redukcji po 3 miesiącach leczenia i możliwość przewidywania progresji CML wynosi 41,1% (specyficzność 74,6%), czułość tej samej analizy wykonanej po 6 miesiącach leczenia zmniejsza się do 18,2% (specyficzność 93,8%). Redukcja ilości transkryptu *BCR/ABL1* o 0,5 logarytmu po 3 miesiącach leczenia u konkretnego pacjenta ma podobną czułość w przewidywaniu progresji i specyficzność, jak brak redukcji do mniej niż 10%. Z przeprowadzonych analiz wynika, że modyfikacja leczenia po 6. miesiącu (odroczenie decyzji o zmianie od 3 do 6 miesiąca) może zapobiec mniejszej liczbie progresji i wpłynąć niekorzystnie na rokowanie (streszczenie 156).

Nowym markerem molekularnym, który pomaga wcześniej zidentyfikować grupę chorych o gorszym rokowaniu wymagających modyfikacji leczenia, jest ocena czasu potrzebnego do uzyskania przynajmniej 50% redukcji ilości transkryptu (HT, *halving time*). W grupie chorych z HT 11 dni lub krótszym uzyskiwano większe odsetki MMR po 12 miesiącach leczenia, MR^{4,5} oraz FFS. W analizie wielo- i jednowariantowej jedynie wskaźnik rokowniczy Sokala i HT były parametrami niezależnie prognozującymi możliwość uzyskania MMR, MR^{4,5} i FFS. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka według Sokala z HT 11 dni lub krótszym mieli równie wysokie szanse na uzyskanie MMR, MR^{4,5} i FFS jak pacjenci z grupy niskiego ryzyka, natomiast pacjenci z grup pośredniego i niskiego ryzyka według Sokala z HT ponad 29 dni uzyskiwali MMR, MR^{4,5} i FFS w mniejszym odsetku (streszczenie 816).

Trwają badania nad cząsteczkami, które w monoterapii lub w skojarzeniu z TKI mogłyby przełamać mechanizmy rozwijającej się oporności i doprowadzić do eliminacji białaczkowych komórek macierzystych z genem *BCR/ABL1*, także tych pozostających w uśpieniu. Przedstawiono pierwsze zachęcające wyniki nowego allosterycznego inhibitora (ABL001) jednocześnie blokującego miejsce wiązania adenosynotrifosforanu i końca N-myrystylowego cząsteczki *BCR/ABL1*; ABL001 hamuje rozrost komórek CML i ALL Ph(+) poprzez od-

blokowanie mechanizmów hamujących aktywność *BCR/ABL1*; nie wpływa na prawidłowe komórki. Na ksenograficznym modelu mysim (KCL-22) wykazano aktywność ABL001 w niskim stężeniu wobec wszystkich klinicznie istotnych mutacji (w tym *T315I*); wykazuje działanie synergistyczne z nilotynibem. Rozpoczęto badanie kliniczne 1. fazy u chorych na CML i ALL Ph(+) (streszczenie 398).

Inną badaną obecnie substancją zdolną do przełamania oporności na TKI i eliminacji uśpionych białaczkowych komórek macierzystych jest cząsteczka o nazwie C82 — modulator interakcji β -kateniny i białka CBP. Aktywność szlaku zależnego od aktywacji WNT/ β -katenina ma znaczenie w oporności na TKI i w mediowanej przez mikrośrodowisko ochronie białaczkowych komórek macierzystych (LSC, *leukemia stem cells*) i komórek progenitorowych CML. W skojarzeniu z TKI C82 wywoływał nasilenie apoptozy, znacząco zahamowanie hodowli LSC i komórek progenitorowych hodowanych osobno i z prawidłowymi komórkami podścieliska, a także zahamowanie proliferacji komórek macierzystych — uśpionych oraz aktywnych. Rozpoczyna się badanie kliniczne 1. fazy u chorych z zaawansowaną postacią CML (streszczenie. 401). Podstawą do badań kolejnych cząsteczek jest podkreślana rola mikrośrodowiska w wywoływaniu oporności i ochronie LSC przed wpływem inhibitorów. Trwają badania z użyciem między innymi QLT0267 — specyficznego inhibitora kinazy ILK (*integrin-linked kinase*) (streszczenie 402), testowane są przeciwciała monoklonalne anti-CD44 pełniące rolę inhibitora drogi WNT/ β -katenina (streszczenie 511) i cząsteczka ABT-199 (GDC-0199) + TKI odblokowująca zahamowaną apoptozę i aktywna w skojarzeniu z TKI wobec komórek kryzy blastycznej CML i LSC (także tych pozostających w uśpieniu) (streszczenie 512).

Analiza przeprowadzona po 2 latach badania EURO-SKI wskazuje, że 6-miesięczne RFS nawrotu molekularnego definiowanego jako utrata MMR po odstawieniu leczenia przy użyciu TKI uzyskało 61% chorych. Czas trwania leczenia TKI oraz długotrwałość głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR⁴) przed momentem odstawienia miały istotne znaczenie dla możliwości utrzymania odpowiedzi molekularnej; RFS nawrotu molekularnego u chorych leczonych TKI dłużej lub krócej niż 8 lat wynosiło odpowiednio 74% i 53%, a u chorych z MR⁴ trwającą dłużej niż lub krócej niż 5 lat wynosiło odpowiednio 68% i 54% (streszczenie 151). Dodatkowo u chorych bez utraty MMR stwierdzono większy odsetek komórek NK i bardziej cytotoksyczny ich fenotyp

(więcej komórek CD57+ i CD16+; mniej komórek CD62L+) (streszczenie 812).

Wiele prac poświęcono wykrywaniu mutacji domeny kinazowej genu *ABL* za pomocą sekwencjonowania nowej generacji lub tak zwanego głębokiego sekwencjonowania. W większości z nich koncentrowano się na wykrywaniu mutacji o niskiej ekspresji. Użyteczność kliniczna wyników uzyskiwanych tą metodą o wysokiej czułości jest jednak wciąż nieokreślona. W jednym z badań większość mutacji związanych z opornością na TKI wykryto metodą głębokiego sekwencjonowania średnio 3 miesiące wcześniej niż rutynowo stosowaną obecnie metodą sekwencjonowania Sangera. Większość chorych w chwili wykrycia mutacji spełniała kryteria „warunków ostrzeżenia” zdefiniowanych zgodnie z rekomendacjami ELN z 2013 roku. Autorka pracy sugeruje, że stwierdzenie „warunków ostrzeżenia” u chorego leczonego TKI może się stać wskazaniem do przeprowadzenia badania mutacji wyżej wspomnianymi nowymi metodami sekwencjonowania (streszczenie 815).

W przewidywaniu utrzymania odpowiedzi molekularnej po odstawieniu leczenia pomocne są nowe technologie. W badaniu ISAV wykorzystano technologię cyfrowej polimerazowej reakcji łańcuchowej (dPCR, *digital polymerase chain reaction*), której czułość sięga 10^{-7} . Spośród 82 chorych, u których wynik badania dPCR w kierunku genu *BCR/ABL1* był negatywny, do nawrotu molekularnego nie doszło u 52 (76,6%) chorych. Znaczenie dla ryzyka utraty MMR miał także wiek chorych. Do utraty MMR doszło u 90% chorych w wieku poniżej 45 lat, u 37,5% chorych w wieku między 45 a 65 lat i jedynie u 27,5% pacjentów 65. roku życia. Analiza Kapłana-Meiera wskazuje, że prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od leczenia u chorych w wieku powyżej 45 lat z ujemnym wynikiem badania dPCR wynosi około 60%, natomiast do utraty MMR dochodzi u wszystkich chorych w wieku poniżej 45 lat z dodatnim wynikiem badania dPCR (streszczenie 813).

Dane zebrane w ramach rejestru EUTOS dotyczące zapadalności na CML w Europie wskazują, że roczna zapadalność na 100 tys. populacji wynosi od 0,72 w Polsce do 1,39 we Włoszech; średnia roczna zapadalność we wszystkich 20 krajach Europy wynosi 1,02 (0,90 kobiety i 1,14 mężczyźni), standaryzowany wskaźnik zachorowalności wynosi od 0,72 w Wielkiej Brytanii do 1,29 we Włoszech, a średnia roczna zapadalność standaryzowana wynosi 0,99 (0,86 kobiety i 1,12 mężczyźni). Roczna zapadalność w grupie wiekowej 18–40 lat wynosi 0,52 (0,42 kobiety i 0,61 mężczyźni) i wzrasta

z wiekiem; roczna zapadalność w grupie wiekowej powyżej 70 lat wynosi 1,61 (1,26 kobiety i 2,18 mężczyźni). W prowadzonym rejestrze ciąży u pacjentek leczonych TKI koordynowanym przez GIMEMA zarejestrowano ich 71, przy czym 2 trwają, 6 zakończono aborcją do 12. tygodnia ciąży (w 2 przypadkach były to spontaniczne poronienia). Powikłania ciąży odnotowano u 7 pacjentek (streszczenie 1806).

Wyniki badania problemu występowania wtórnych nowotworów u chorych poddanych terapii za pomocą TKI, przeprowadzonego na podstawie analizy szwedzkiego rejestru nowotworów obejmującej 868 chorych na CML obserwowanych w latach 2002–2011, wskazują, że standaryzowany wskaźnik zapadalności (SIR, *standardized incidence ratio*), który wyliczono jako stosunek liczby przypadków obserwowanych do liczby przypadków spodziewanych, w ogólnej populacji chorych wynosi 1,5 (95% CI: 1,13–1,99). Jest wyższy u kobiet niż u mężczyzn (wynosi odpowiednio 1,8 i 1,3) oraz u chorych w wieku poniżej 60 lat niż u osób powyżej 60 lat (odpowiednio 1,9 i 1,5). Istotnie statystycznie różnice między liczbą przypadków obserwowanych oraz spodziewanych stwierdzono w odniesieniu do nowotworów przewodu pokarmowego, nosa i gardła (streszczenie 154).

Ostre białaczki szpikowe i zespoły mielodysplastyczne *dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska*

Główne doniesienia dotyczące AML i MDS prezentowane na 56. Konferencji ASH obejmowały zagadnienia związane z poszukiwaniem możliwości poprawy wyników standardowej chemioterapii i wykorzystaniem nowych leków, a także oznaczaniem nowych czynników prognostycznych.

Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest podtypem AML o odmiennej biologii, obrazie klinicznym i z dużą szansą na wyleczenie. Rokowanie w tej białaczce uległo znacznej poprawie po wprowadzeniu do jej leczenia ATRA i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*); ATRA z idarubicyną (schemat AIDA) jest obecnie „złotym standardem” leczenia indukującego. Wstępne wyniki wskazywały, że w nowo rozpoznanym APL niskiego i pośredniego ryzyka (liczba krwinek białych [WBC, *white blood cells*] < 10 G/L) wyniki leczenia ATO + ATRA są co najmniej porównywalne z wynikami standardowej chemioterapii według protokołu AIDA. Platzbecker i wsp. (streszczenie 12) przedstawili

ostateczne wyniki randomizowanego badania grupy włosko-niemieckiej (APL0406), w którym porównywano ATO w skojarzeniu z ATRA ze standardowym leczeniem indukującym AIDA u chorych na APL z grup niskiego i pośredniego ryzyka (WBC < 10 G/L). W grupie leczonej eksperymentalnie chorzy otrzymywali ATO w dawce 0,15/kg mc. + 45 mg/m²/dobę ATRA aż do czasu uzyskania CR, a następnie ATO 5 dni w tygodniu, przez 28 kolejnych dni co 4 tygodnie (4 cykle) i ATRA przez 2 tygodnie co 28 dni (7 cykli). Ostateczną ocenę wyników leczenia przeprowadzono u 254 chorych; CR uzyskano u 122 z 122 chorych (100%) w grupie leczonej ATO *versus* 128 z 132 (97%) w grupie leczonej AIDA (p = 0,12). W grupie leczonej AIDA 4 chorych zmarło z powodu powikłań chemioterapii; mediana czasu obserwacji 31 miesięcy (zakres 0,07–50,4). Ostateczną ocenę wyników leczenia przeprowadzono u 154 chorych; CR uzyskano łącznie u 150 (97,4%) chorych, w tym u 75 z 75 (100%) w grupie leczonej ATO *versus* 75 z 79 (95%) w grupie leczonej AIDA (p = 0,12). Przy medianie czasu obserwacji 36 miesięcy (zakres 1–76) 2-letnie EFS wynosiło odpowiednio 98% i 84,9% (p = 0,0002). Skumulowane ryzyko nawrotu (CIR, *cumulative incidence of relapse*) w grupie leczonej ATO wynosiło 1,1%, a w grupie leczonej AIDA — 9,4% (p = 0,005). Całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych ATO było lepsze niż u chorych leczonych standardowo (99,1% *v.* 94,4%; p = 0,01). Ostateczne wyniki badania wskazują na przewagę leczenia skojarzonego ATO + ATRA nad standardowym leczeniem indukującym u chorych na APL niskiego i pośredniego ryzyka.

Zhu i wsp. (streszczenie 282) przedstawili wyniki retrospektywnej analizy, w której ocenili odległą toksyczność terapii ATO + ATRA u chorych na APL. Ocenie poddano 217 chorych z nowo rozpoznaną APL, których poddano leczeniu skojarzonemu ATO + ATRA w latach 2001–2010; 199 spośród 217 chorych uzyskało CR (91,7%), 10-letni EFS, OS, DFS i CIR wynosiły odpowiednio 78,0%, 86,3%, 87,0% i 12,0%. Wykazano, że wysoka leukocytoza była jedynym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla czasu trwania CR; w grupie chorych niskiego i pośredniego ryzyka stwierdzono wyższe EFS (82,1% *v.* 63,9%; p = 0,016), DFS (90,6% *v.* 73,1%; p = 0,008) i niższy CIR (8,0% *v.* 26,9%; p = 0,003) w porównaniu z chorymi z wysoką leukocytozą (WBC > 10 G/L). Szczegółowa ocena stanu zdrowia (w tym ocena retencji ATO w osoczu i moczu oraz jego obecność we włosach i paznokciach), jakości życia i odległych powikłań była możliwa u 112 chorych. W grupie tej

nie obserwowano odległych powikłań związanych z terapią ATO + ATRA, z wyjątkiem wyższej, w porównaniu z populacją osób zdrowych, częstości łagodnej (G1) dysfunkcji wątroby (15,2%; p < 0,001) i stłuszczenia wątroby (42,9%; p < 0,001). Stężenie arsenu w osoczu i moczu obniżało się do wartości niewykrywalnych tuż po zakończeniu leczenia, natomiast stężenie arsenu we włosach i paznokciach normalizowało się dopiero po około 6 miesiącach od zakończenia terapii. Wyniki te wskazują na brak długotrwałej retencji arsenu w organizmie chorych po leczeniu za pomocą ATO. Autorzy konkludują, że leczenie według protokołu ATO + ATRA umożliwia długie przeżycie, bez istotnych odległych komplikacji, z dobrą jakością życia i minimalną retencją arsenu w tkankach.

Ostra białaczka szpikowa u chorych poniżej 60. roku życia

Wyniki dotychczas publikowanych badań wskazują, że zwiększenie w leczeniu indukującym dawki daunorubicyny (DNR) do 90 mg/m² pozwala na uzyskanie wyższego odsetka CR i dłuższego OS w porównaniu z konwencjonalnie stosowaną dawką DNR 45 mg/m². Burnett i wsp. (streszczenie 7) przedstawili wyniki prospektywnego, randomizowanego badania grupy MRC (UK NCRI AML17), w którym porównano skuteczność i toksyczność DNR w dawce 90 mg/m² *versus* 60 mg/m² w leczeniu indukującym u chorych z nowo rozpoznaną AML. Analizą objęto 1206 chorych w wieku 16–72 lat (mediana 53 lata); u 84% chorych rozpoznano AML *de novo*, u 10% — wtórną AML, a 6% chorych było leczonych z powodu MDS wysokiego ryzyka (MDS-HR, *MDS high-risk*). Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, ryzyka cytogenetycznego i molekularnego. Odsetek CR w obu grupach był porównywalny (DNR — 81% *v.* DNR — 84%; p = 0,1). U chorych leczonych większymi dawkami DNR obserwowano trend w kierunku wyższej śmiertelności wczesnej (ED, *early death*) do 30. doby od rozpoczęcia leczenia (6% *v.* 4%; p = 0,09) i istotnie wyższą ED w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia (10% *v.* 5% p = 0,001). Główną przyczyną zgonów były infekcje (25 *v.* 11), infekcje i krwawienie (1 *v.* 3), krwawienia (5 *v.* 3), oporna choroba (14 *v.* 2), toksyczność płucna (2 *v.* 4), powikłania kardiologiczne (1 *v.* 2) i inne (5 *v.* 1). W grupie leczonej DNR w większych dawkach nie obserwowano istotnej różnicy pod względem RFS (52% *v.* 50%; p = 0,6) oraz CIR (37% *v.* 41%; p = 0,9); OS w obu grupach było porównywalne. Nie obserwowano również korzyści ze zwiększenia dawki DNR w podgrupach definiowanych na

podstawie ryzyka cytogenetycznego, wieku (> 60 . v. < 60 . rż.), WBC (< 10 v. > 10 G/L) lub liczby płytek (> 50 v. < 50 G/L). Toksyczność hematologiczna, w tym czas regeneracji hematopoezy, i niehematologiczna były porównywalne w obu grupach. Obserwacje te wskazują, że zwiększenie dawki DNR z 60 mg/m^2 do 90 mg/m^2 w leczeniu indukującym nie wiąże się z poprawą OS u chorych z nowo rozpoznaną AML.

Na Konferencji ASH w 2014 roku przedstawiono również wyniki wielu badań klinicznych, których założeniem była poprawa wczesnych i odległych wyników leczenia poprzez modyfikację dotychczasowych protokołów chemioterapii indukującej. Do białaczek grupy CBF (*core binding factor*) (CBF-AML) zalicza się dwa podtypy AML o dobrze poznanej biologii, charakterystycznym obrazie klinicznym, dużej wrażliwości na arabinozyd cytozyny (Ara-C) w dużych dawkach (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*) i dobrym rokowaniu. Wyniki badań molekularnych wskazują, że obecność mutacji c-KIT lub nadmiernej ekspresji 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 2. fazy grupy CALGB, w którym oceniono skuteczność i toksyczność standardowej chemioterapii w skojarzeniu z inhibitorem c-KIT — dazatynibem (streszczenie 8). Leczeniem objęto 61 chorych z nowo rozpoznaną, potwierdzoną molekularnie CBF-AML. Chorzy otrzymywali standardowe leczenie indukujące $7 + 3$ (Ara-C $200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$. w dniach 1.–7. i DNR $60 \text{ mg/m}^2/\text{d}$. w dniach 1.–3.) a następnie od 8. do 21. doby dazatynib doustnie w dawce 100 mg/dobę . Chorzy z przetrwałą białaczką po pierwszym cyklu chemioterapii ($> 5\%$ blastów w szpiku 21. dnia) otrzymywali dodatkowo 2. cykl indukujący $5 + 3$ z dazatynibem w dawce 100 mg/dobę w dniach 6.–19. Chorzy, którzy uzyskali CR, otrzymywali 4 kursy konsolidujące z dużymi (< 60 . rż.) lub pośrednimi (≥ 60 . rż.) dawkami Ara-C. Dodatkowo, bezpośrednio po każdym kursie chemioterapii konsolidującej, chorzy otrzymywali dazatynib w dawce 100 mg/dobę przez 21 dni. Od kwietnia 2011 do stycznia 2013 roku do badania włączono 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 działań niepożądanych związanych z dazatynibem należały nudności, hepatotoksyczność i wysięk w jamach opłucnowych.

Dwóch 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 co najmniej 60 lat z AML. Całkowitą remisję uzyskało 54 z 59 chorych (92%); odsetek CR u młodszych chorych był wyższy niż w starszej grupie wiekowej (96% v. 80%). Przy medianie czasu obserwacji 21,3 miesiąca (zakres 1,8–32,3 miesiąca) nawrót stwierdzono jedynie u 2 starszych chorych (> 60 . rż.). Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat bez objawów choroby i OS wynosiło odpowiednio 72% i 87% i było wyższe w grupie młodszych chorych (74% i 96%) niż w starszej populacji (65% i 61%). Autorzy konkludują, że skojarzenie standardowej chemioterapii z dazatynibem jest dobrze tolerowane (również przez starszych chorych), a wstępne wyniki są co najmniej porównywalne z wynikami historycznej grupy kontrolnej. Wyniki leczenia skojarzonego u chorych z mutacją c-KIT są porównywalne do wyników grupy bez mutacji c-KIT, co pośrednio wskazuje, że dołączenie dazatynibu przelamuje niekorzystny wpływ/działanie mutacji c-KIT w CBF-AML.

W innym badaniu prezentowanym na sesji plenarnej Röllig i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego randomizowanego badania SORAML, w którym oceniono skuteczność i toksyczność dołączenia inhibitora wielu kinaz tyrozynowych — sorafenibu — do standardowego leczenia indukującego i konsolidującego u chorych na AML poniżej 60. roku życia. Analizą objęto 276 chorych w wieku 18–60 lat leczonych od marca 2009 do października 2011 roku. Wszyscy chorzy otrzymywali 2 cykle indukujące z DNR w dawce 60 mg/m^2 w dniach 3.–5. z Ara-C w dawce 100 mg/m^2 w ciągłym wlewie *i.v.* przez 7 dni, a następnie 3 cykle konsolidujące z HD-Ara-C. W przypadku braku odpowiedzi na 1. cykl stosowano reindukcję według protokołu HAM (Ara-C w dawce 3 g/m^2 co 12 h w dniach 1.–3. + mitoksantron w dawce 10 mg/m^2 w dniach 3.–5.). Wszyscy chorzy z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego byli kwalifikowani do allo-HSCT. Chorych poddano randomizacji do grupy leczenia skojarzonego z sorafenibem w dawce 800 mg/dobę lub terapii standardowej z placebo; oba stosowano od 10. do 19. doby każdego cyklu indukującego lub HAM i od 8. doby każdego cyklu konsolidującego oraz odstawiano 3 dni przed rozpoczęciem kolejnego kursu konsolidacji. Dodatkowo, po zakończeniu konsolidacji, chorzy otrzymywali sorafenib lub placebo w leczeniu podtrzymującym przez kolejne 12 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowym był EFS; spośród 276 włączonych

chorych 134 otrzymało leczenie z sorafenibem i 133 placebo. U 17% chorych stwierdzono obecność mutacji *FLT3*-ITD. Odsetek CR w obu grupach był porównywalny (59% w grupie przyjmującej placebo i 60% w grupie leczonej sorafenibem; $p = 0,764$). Po medianie czasu obserwacji 36 miesięcy mediana EFS u chorych leczonych sorafenibem była istotnie większa niż w grupie przyjmującej placebo (20,5 *v.* 9,2 miesiąca); 3-letnie EFS również było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (40% *v.* 22%; $p = 0,013$). W grupie przyjmującej placebo mediana RFS wynosiła 23 miesiące, natomiast w grupie badanej RFS nie osiągnęło wartości mediany, co przełożyło się na istotną różnicę RFS (38% — placebo *v.* 56% — sorafenib; $p = 0,017$); w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS. W grupie leczonej terapią skojarzoną obserwowano wyższe 3-letnie OS (63%) w porównaniu z grupą kontrolną (56%), jednak różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. W grupie 46 chorych z mutacją *FLT3*-ITD nie obserwowano różnicy w zakresie EFS, a jedynie trend w kierunku dłuższych RFS i OS u chorych leczonych sorafenibem. Leczenie było dobrze tolerowane; do najczęstszych działań niepożądanych w co najmniej 3. stopniu należały gorączka (40%), infekcje (22%) i powikłania krwotoczne (2%). Jedynie gorączka, powikłania krwotoczne i zespół „rąk i stóp” występowały częściej w grupie leczonej sorafenibem. Autorzy konkludują, że dołączenie sorafenibu do standardowej terapii zwiększa skuteczność stosowanego leczenia i istotnie wydłuża EFS i RFS, natomiast nie poprawia OS.

W badaniu 1. fazy Fathi i wsp. (streszczenie 119) ocenili tolerancję chemioterapii 3 + 7 (idarubicyna 12 mg/m² w dniach 1.–3. + Ara-C 200 mg/m² w dniach 1.–7.) w skojarzeniu z inhibitorem kinazy Aurora — alisertibem. Alisertib stosowano od 8. doby cyklu, 2 razy/dobę przez 7 kolejnych dni; w 3 kohortach chorych stopniowo zwiększano dawkę od 10 mg, 20 mg do 30 mg 2 razy/dobę. Po konsolidacji alisertib stosowano dodatkowo w leczeniu podtrzymującym, w poprzednio wylosowanej dawce przez 7 dni, w cyklach 21-dniowych do progresji. Do badania włączono 14 chorych ($n = 3$, dawka 10 mg 2×/d.; $n = 7$, dawka 20 mg 2×/d.; $n = 4$, dawka 30 mg 2×/d.). Alisertib był dobrze tolerowany; 11 spośród 12 ocenionych chorych (92%) uzyskało CR. Żaden pacjent nie zmarł w przebiegu badania, a u 1 stwierdzono nawrót choroby. Wyniki analizy wskazują, że alisertib jest dobrze tolerowany i może być bezpiecznie kojarzony ze standardową chemioterapią.

U chorych poniżej 60. roku życia odsetek CR po zastosowaniu standardowej chemioterapii

indukującej „3 + 7” (antybiotyk antracyklinowy w skojarzeniu z Ara-C) wynosi 75–80%, natomiast u ponad połowy chorych dochodzi do nawrotu w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu. Celem leczenia poremisyjnego jest eradykacja MRD, a zwłaszcza chemioopornych LSC, które są głównym źródłem nawrotu. Odkrycie białaczkowej komórki macierzystej stworzyło podstawy dla lepszego zrozumienia biologii AML. Wstępne badania wskazują, że LSC charakteryzują się niskim potencjałem proliferacyjnym i w konsekwencji większą niż pozostałe komórki białaczkowe opornością na chemioterapię. Przypuszcza się, że eliminacja LSC jest warunkiem uzyskania trwałej remisji i wyleczenia chorych na AML. Wyniki najnowszych badań wskazują, że LSC charakteryzuje między innymi nadmierna ekspresja CD123 (łańcuch α receptora IL-3). Smith i wsp. (streszczenie 120) przedstawili wyniki badania 1. fazy, w którym oceniono bezpieczeństwo, farmakokinetykę i immunogenność humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anti-CD123 (CSL362) w leczeniu poremisyjnym chorych na AML. Do badania włączono chorych na AML CD123+ w CR obarczonych wysokim ryzykiem nawrotu (ocenianym na podstawie przebiegu choroby, badań cytogenetycznych i molekularnych oraz oceny MRD), którzy nie są kandydatami do allo-HSCT; CSL362 stosowano *i.v.* w 3-godzinny wlew co 14 dni (łącznie 6 dawek). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w 16. tygodniu leczenia, a ocenę odpowiedzi — w 24. tygodniu terapii. Kolejne kohorty chorych (3–6-osobowe) otrzymywały przeciwciało w stopniowo zwiększanych dawkach 0,3–9,0 mg/kg mc. Analizą objęto 25 chorych (mediana wieku 66 lat; zakres 32–83 lat). Łącznie podano 118 infuzji CSL362; 15 chorych otrzymało wszystkie zaplanowane 6 dawek. U 6 chorych wystąpił nawrót w trakcie leczenia, 1 chorego wyłączono z badania z powodu ciężkich działań niepożądanych związanych z infuzją, a pozostałych 3 chorych nadal kontynuuje terapię. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z CSL362, należały: reakcje związane z infuzją (12 chorych), wzrost wartości białka C-reaktywnego (3 chorych), nadciśnienie tętnicze lub niedociśnienie (3 chorych). W większości przypadków działania niepożądane związane z infuzją były dobrze kontrolowane za pomocą leczenia wspomagającego, między innymi glikokortykosteroidami. W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy lub dłuższym od pierwszej dawki leku 10 spośród 20 ocenianych chorych pozostawało w CR; mediana czasu utrzymywania się CR wynosiła ponad 34 tygodni. U 3 spośród 6 chorych z obecną MRD obserwowano

jej eliminację. W badaniach dodatkowych po każdej dawce przeciwciała obserwowano szybkie wysycenie przeciwciałem antygenów CD123 na powierzchni monocytów. Przy dawkach CSL362 co najmniej 3,0 mg/kg mc. wysycenie receptorów utrzymywało się przez ponad 15 dni. W surowicy po 1 dawce obserwowano również gwałtowny wzrost stężenia cytokin, które normalizowało się w ciągu 7 dni. Wyniki badania wskazują, że CSL362 jest dobrze tolerowany i może być bezpiecznie podawany chorym na AML w CR o wysokim ryzyku nawrotu. Większe dawki CSL362 — 3,0 mg/kg mc. lub więcej — powodują trwale wysycenie CD123 na komórkach i będą stosowane w zaplanowanych badaniach 2. fazy.

Prawidłowe krwiotwórcze komórki macierzyste i LSC rezydują w szpiku kostnym w tak zwanych niszach hematopoetycznych (HN, *hematopoietic niche*). Badania *in vitro* wskazują, że interakcja z białkami HN chroni LSC przed toksycznym działaniem cytostatyków, a także pośredniczy w nabywaniu nowych mechanizmów oporności na chemioterapię. Ostatnie doniesienia wskazują, że oddziaływanie między SDF-1 (CXCL12) a receptorem CXCR4 odgrywa kluczową rolę w obrębie mikrośrodowiska szpiku kostnego i w istotny sposób przyczynia się do rozwoju mechanizmów oporności na chemioterapię w populacji LSC. Aktywacja receptora CXCR4 na powierzchni LSC skutkuje ich migracją i osiedlaniem w obrębie HN, nasileniem adhezji i zahamowaniem dojrzewania. Udowodniono, że zablokowanie CXCR4 prowadzi do mobilizacji LSC do krwi obwodowej (PB, *peripheral blood*). Ponadto wykazano, że ekspresja CXCR4 na blastach białaczkowych jest znamienne wyższa niż na HSC i jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Powyższe dane wskazują, że ingerencja w szlak sygnałowy SDF-1/CXCR4 może prowadzić do sensytyzacji i eradykacji LSC poprzez zaburzenie protekcyjnego wpływu mikrośrodowiska szpiku.

Na Konferencji ASH w 2014 roku przedstawiono dwa doniesienia, w których oceniano wpływ leków ingerujących w interakcje CXCR4–CXCL12. W jednym z badań (streszczenie 950) dowiedziano, że cząstka białkowa BL-8040, która jest antagonistą receptora CXCR4, indukuje mobilizację komórek białaczkowych do krążenia i ich apoptozę u chorych na oporną/nawrotową postać AML. Chorzy otrzymywali BL-8040 *s.c.* raz dziennie w monoterapii przez 1–2 dni, a następnie w skojarzeniu z Ara-C (1,5 g/m² u chorych ≥ 60. rż.; 3 g/m² u chorych ≤ 60. rż.) przez 5 kolejnych dni. Badania metodą cytometrii przepływową wykazały, że już dwa podania BL-8040 wystarczają do istotnej mobi-

lizacji blastów białaczkowych (CD45+*low*/CD34+/*CD117*+/*HLA-DR*+) ze szpiku do PB. U 9 chorych obserwowano ponad 5-krotny wzrost liczby blastów w PB, któremu towarzyszyło gwałtowne zmniejszenie liczby blastów w szpiku.

W innym doniesieniu Becker i wsp. (streszczenie 386) przedstawili wyniki badania 1. fazy służącego ocenie toksyczności skojarzonej chemioterapii reindukującej z ulokuplumabem (humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-CXCR4). Ulokuplumab stosowano w zwiększanych dawkach (0,3; 1; 3 lub 10 mg/kg mc.) 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie raz w tygodniu (3 dawki), począwszy od 1. dnia cyklu; leczenie było dobrze tolerowane. Nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę w monoterapii. Odsetek CR wynosił 51%; wyższy (70%) stwierdzono u osób z późnym nawrotem choroby (CR1 > 6 miesięcy) niż u pacjentów opornych lub z krótkim okresem (≤6 miesięcy) utrzymywania się CR1 (30%). U 4 chorych remisję białaczki stwierdzono już po podaniu 1. dawki ulokuplumabu w monoterapii. Jedynym działaniem niepożądanym ulokuplumabu w monoterapii była łagodna, przemijająca małopłytkowość. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego był porównywalny do obserwowanego w przypadku samej chemioterapii. Obserwowano trend w kierunku lepszej odpowiedzi klinicznej u chorych z wyższą ekspresją CXCR4 na powierzchni komórek białaczkowych.

Ostra białaczka szpikowa u chorych powyżej 60. roku życia

Wyniki leczenia chorych na AML w starszym wieku nie zmieniły się istotnie i nadal są niezadowolające. Gorsze rokowanie wynika w tym przypadku z odmiennej biologii AML, a także współistnienia innych osobniczo zależnych czynników. Seymour i wsp. (streszczenie 10) przedstawili wyniki prospektywnego, randomizowanego badania 3. fazy AZA-AML-001, w którym porównano skuteczność azacytydyny (AZA) i standardowego leczenia, w tym: IC, małych dawek Ara-C (LD-Ara-C, *low-dose Ara-C*) i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*) u starszych chorych, z odsetkiem blastów w szpiku ponad 30%. Wykazano, że leczenie AZA o 4 miesiące wydłuża medianę OS w porównaniu z leczeniem standardowym (10,4 *v.* 6,5 miesiąca; *p* = 0,1009) u chorych po 65. roku życia. W prezentowanej subanalizie porównano skuteczność i toksyczność takiego postępowania w podgrupie chorych na AML z towarzyszącymi morfologicznymi cechami dysplazji w szpiku (AML-MDC, *AML-morphologic*

dysplastic changes). Spośród 488 chorych leczonych w badaniu AZA-AML-001 u 158 (32,4%) rozpoznano AML-MDC i włączono do analizy; 75 chorych otrzymało leczenie AZA, a 83 — leczenie standardowe, w tym IC (n = 13), LD-Ara-C (n = 50) i BSC (n = 20). Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, ryzyka cytogenetycznego i stanu ogólnego. Populacja chorych w wieku co najmniej 75 lat i chorych z poprzedzającym MDS była większa w grupie leczonej AZA niż w grupie leczonej konwencjonalnie (odpowiednio 47% v. 37% i 59% v. 48%). W analizowanej grupie AML-MDC leczenie AZA wiązało się z 2-krotnym wydłużeniem mediany OS (12,7 miesiąca) w porównaniu z leczeniem standardowym (6,3 miesiąca; p = 0,0357); prawdopodobieństwo przeżycia roku w grupie leczonej AZA także było wyższe (50,7% v. 33,8%). Odsetek CR u chorych leczonych AZA również był wyższy niż w grupie leczonej standardowo (26,7% v. 19,3%), jednak różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej. Toksyczność hematologiczna 3. i 4. stopnia w obu grupach była porównywalna. Autorzy konkludują, że leczenie AZA 2-krotnie wydłuża medianę OS u starszych chorych na AML z cechami mielodysplazji, co wskazuje, że leczenie to jest korzystniejszą opcją I linii terapii w tej niekorzystnej rokowniczo podgrupie chorych i stanowi atrakcyjną alternatywę dla LD-Ara-C.

W innej subanalizie badania AZA-AML-001 Döhner i wsp. porównali wyniki leczenia za pomocą AZA i standardowej terapii w podgrupach ryzyka cytogenetycznego (streszczenie 621). Autorzy wykazali, że u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego mediana OS w grupie leczonej AZA jest istotnie większa niż u chorych leczonych konwencjonalnie (odpowiednio 6,4 v. 3,2 miesiąca; p = 0,019). W grupie pośredniego ryzyka cytogenetycznego mediana OS w grupie leczonej AZA również była wyższa, lecz różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej (13,0 v. 10,1 miesiąca; p = 0,41). Prawdopodobieństwo przeżycia roku u chorych leczonych AZA również było 2-krotnie większe (30,9% v. 14,0%). Wyniki te potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną AZA u chorych cechujących się niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym.

Podobne wyniki przedstawiła grupa hiszpańska (streszczenie 945). W retrospektywnej subanalizie badania ALMA dotyczącej 39 chorych obarczonych niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym kariotyp złożony (CK, *complex karyotype*) i monosomalny (MK, *monosomal karyotype*) stwierdzono u 18 pacjentów (46%). W wyniku leczenia AZA 28,2% chorych uzyskało CR; mediana OS wynosiła 7 miesięcy, a prawdopodobień-

stwo przeżycia roku — 29,8%. Nie obserwowano istotnej różnicy w zakresie OS u chorych na AML z MK i CK. Wyższa leukocytoza (WBC > 10 G/l) w chwili rozpoznania była jedynym czynnikiem predykcyjnym krótszego OS w analizowanej grupie chorych.

Borthakur i wsp. zaprezentowali wstępne wyniki badania 1./2. fazy, w którym stosowano skojarzone leczenie AZA z selektywnym inhibitorem kinazy FLT3 — quizartinibem u chorych na AML ze współistniejącą mutacją *FLT3* (streszczenie 388). W protokole leczniczym stosowano AZA w dawce 75 mg/m² przez 7 dni lub LD-Ara-C (20 mg s.c. 2 x/d. przez 10 dni) łącznie z quizartinibem w dawce 60 mg (poziom dawki 1) lub 90 mg/dobę (poziom dawki 2) przyjmowanym doustnie w sposób ciągły. Do badania włączono 26 chorych (faza I = 12, faza II = 14); 18 chorych otrzymało AZA, a 8 — LD-Ara-C. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 18 (69%) chorych, w tym u 5 w grupie leczonej LD-Ara-C (63%) i 13 (72%) w grupie leczonej AZA. W podgrupie chorych z mutacją *FLT3*-ITD (n = 22) odsetek odpowiedzi był wyższy i wynosił 82%. Dwóch chorych zmarło z powodu powikłań leczenia (krwawienie z przewodu pokarmowego i zapalenie płuc). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w stopniu 3.–4. należały: hipokaliemia (n = 15), hipofosfatemia (n = 5), hiponatremia (n = 4), hipokalcemia (n = 4), hiperbilirubinemia (n = 3), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 1), hipernatremia (n = 1) hiperglikemia (n = 1), obniżenie ciśnienia tętniczego (n = 1), wydłużenie odstępu QT (n = 1). Wstępne obserwacje wskazują, że skojarzenia quizartinibu z AZA lub LD-Ara-C jest wysoce aktywne u chorych na AML/MDS/przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*) z mutacją *FLT3*-ITD.

Zespoły mielodysplastyczne

W badaniach klinicznych wykazano, że leki demetylujące są wysoce skuteczne u chorych na MDS wysokiego ryzyka i stanowią alternatywę dla intensywnych strategii terapeutycznych. Wprawdzie nie umożliwiają wyleczenia choroby, jednak poprzez modyfikację profilu metylacji genów modyfikują przebieg choroby i stwarzają szansę na wydłużenie OS. Tolerancja jest bardzo dobra, co sprawia, że są one atrakcyjną opcją terapeutyczną, zwłaszcza u osób w starszym wieku z chorobami współistniejącymi. Jednak w przypadku oporności lub nawrotu w czasie terapii lekami demetylującymi rokowanie jest niekorzystne, a średni czas przeżycia nie przekracza 6 miesięcy.

Garcia-Manero i wsp. (streszczenie 163) przedstawili wyniki leczenia inhibitorem PI3K (rigosertibem) chorych na MDS wysokiego ryzyka, u których doszło do niepowodzenia terapii lekami demetylującymi. Analizą objęto 299 chorych; u 37% przyczyną niepowodzenia leczenia była progresja w czasie terapii, u 25% — brak odpowiedzi na leczenie, a u pozostałych 38% — nawrót po leczeniu. Rigosertib podawano w ciągłym wlewie *i.v.*, w dawce 1800 mg/dobę przez 72 h co 2 tygodnie przez pierwsze 4 miesiące, a następnie, co 4 tygodnie. Grupa kontrolna otrzymywała placebo. W wyniku stosowanego leczenia w grupie leczonej rigosertibem obserwowano umiarkowaną poprawę OS (8,2 miesiąca *v.* 5,9 miesiąca w grupie leczonej BSC). Rigosertib charakteryzowała większa aktywność kliniczna w podgrupie chorych z pierwotną opornością na leki demetylujące. Mediana OS u chorych leczonych rigosertibem była istotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej (8,6 *v.* 5,3 miesiąca; $p = 0,040$).

W innym badaniu (streszczenie 529) ten sam autor przedstawił wstępne wyniki randomizowanego badania 2. fazy, w którym oceniano skuteczność i toksyczność nowego leku demetylującego (SGI-110) u chorych z MDS pośredniego i wysokiego ryzyka lub chorych na CMML. W badaniu porównano skuteczność i toksyczność dawki 60 mg/m² z maksymalną dawką tolerowaną (90 mg/m²). Lek stosowano *s.c.* przez 5 dni w cyklach 28-dniowych. W czasie prowadzenia analizy 38 z 102 (37%) chorych było jeszcze w trakcie leczenia; odsetek odpowiedzi w obu grupach był porównywalny (19% *v.* 22%), podobnie jak uniezależnienie od przetoczeń koncentratów krwiopochodnych (32% *v.* 24%) i toksyczność. Śmiertelność wczesna w pierwszych 8 tygodniach wynosiła 3% i była porównywalna w obu grupach. W podsumowaniu autorzy twierdzą, że SGI-110 jest nowym lekiem demetylującym o dobrej tolerancji i obiecującej aktywności biologicznej, zwłaszcza u chorych uprzednio leczonych AZA lub decytabiną.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH w 2014 roku

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha

Wybranie najważniejszych doniesień spośród zaakceptowanych przez Komitet Naukowy 56. Konferencji ASH jest zadaniem trudnym. Biorąc jednak pod uwagę aspekty teoretyczny i kliniczny, w tym aplikacyjny prowadzonych badań, na szczególne wyróżnienie zasługują wyniki badań nad immunoterapią chorych na cHL. Unikatowa charakterystyka histopatologiczna tej postaci HL była od wielu lat przyczyną spekulacji na temat roli mikrośrodowi-

ska w patogenezie tego nowotworu. W badaniach z ostatnich lat scharakteryzowano mikrośrodowisko cHL jako biologicznie aktywną oraz integralną część masy nowotworu, co pozwoliło zrozumieć biologiczne podłoże architektониki guza, a także poznać wzajemną sieć powiązań między komórkami R-S i elementami ich podścieliska. Mechanizmy warunkujące zdolność wpływania komórek R-S na zmianę charakteru mikrośrodowiska, które zapewnia im immunologiczne uprzywilejowanie i bezpośrednio wspiera ich wzrost, stają się dziś podstawą do opracowywania nowych strategii leczniczych, które — poprzez zachwianie tych interakcji — mają szansę stać się elementem nowoczesnej terapii HL.

Obraz morfologiczny i architektоника nacieków komórkowych w cHL są szczególną cechą wyróżniającą ten nowotwór wśród innych nowotworów układu chłonnego; komórki R-S stanowią zdecydowaną mniejszość nacieku nowotworowego (ok. 1%), a główną masę tworzą w nim komórki reaktywne i łącznotkankowy zrąb. Komórki R-S nie wykazują ekspresji liniowo-swoistych markerów powierzchniowych ani programu transkrypcyjnego pozwalającego zidentyfikować ich histogenezę, w związku z czym ich pochodzenie i biologiczna charakterystyka przez wiele lat pozostawały niejasne. Uważa się, że komórki R-S wywodzą się z limfocytów B, w których wskutek aktywnej edycji genów immunoglobulinowych w procesie somatycznej hipermutacji w przebiegu reakcji germinalnej doszło do wprowadzenia kodonów nonsensownych terminujących syntezę funkcjonalnego łańcucha białkowego lub mutacji zmniejszających ich powinowactwo do antygeny. Utrata ekspresji BCR lub zmniejszenie jego powinowactwa do antygeny powoduje utratę jego tonicznej, antyapoptotycznej aktywności. Typową cechą takich preapoptotycznych limfocytów B ulegających transformacji w kierunku komórek R-S jest globalna zmiana charakterystyki genetycznej i transkrypcyjnej typowej dla komórek B, określana mianem „utrata tożsamości”. Kluczowym elementem tego zjawiska jest utrata ekspresji lub funkcjonalna inaktywacja czynników transkrypcyjnych warunkujących różnicowanie w kierunku limfocytów B. Wskutek utraty tożsamości B-komórkowej komórki R-S z jednej strony nabywają zdolność do ucieczki od fizjologicznych mechanizmów homeostatycznych eliminujących limfocyty z obniżonym powinowactwem BCR, a z drugiej charakteryzują się dużą plastycznością w zakresie aktywacji alternatywnych mechanizmów antyapoptotycznych, do których należy przede wszystkim niepoddająca się fizjologicznej regulacji, konstytutywna aktywność

czynników transkrypcyjnych NF κ B, STAT3, STAT5a/b, STAT6 i AP1. Mechanizmem, który może sprzyjać aktywacji wyżej wymienionych czynników transkrypcyjnych, jest infekcja EBV i ekspresja kodowanych przez wirusa latentnych białek błonowych LMP1 i LMP2A, które uaktywniają komórkowe szlaki przekazywania sygnału, prowadzące do ich aktywacji. Konstytutywną aktywność czynników transkrypcyjnych trudno również tłumaczyć wyłącznie poprzez zaburzenia strukturalne dotyczące genów je kodujących lub modyfikujących ich aktywność, w tym amplifikacje *c-REL*, *JAK2*, delecje *TNFAIP3*, ponieważ ich aktywność zależy nie tylko od „dawki genu”, ale przede wszystkim od stanu fosforylacji i/lub lokalizacji wewnątrzkomórkowej, zależnych od mechanizmów receptorowych.

Mechanizmem, który może mieć dominujące znaczenie w aktywacji tych antyapoptotycznych czynników transkrypcyjnych, są interakcje z komórkami mikrośrodowiska. Za takim scenariuszem przemawiają obserwacje wskazujące, że mimo genetycznego przeprogramowania i utraty ekspresji wielu markerów B-komórkowych komórki R-S zachowują funkcje związane z prezentacją antygeny i interakcjami z limfocytami T. Wydaje się, że zachowanie tej funkcji w komórkach R-S wynika z presji selekcyjnej faworyzującej te komórki, w których kontakt z komórkami mikrośrodowiska uaktywnia alternatywne mechanizmy antyapoptotyczne. Dysproporcja między liczbą komórek nowotworowych i reaktywnych oraz nieefektywna odpowiedź immunologiczna w cHL sugerują również, że komórki R-S wykazują immunosupresyjne mechanizmy skutecznie ją hamujące. Na istnienie lokalnych mechanizmów warunkujących ucieczkę komórek R-S spod immunologicznego nadzoru gospodarza wskazuje również niezdolność do eradykacji EBV(+) komórek R-S, ponieważ infekcja tym wirusem u immunokompetentnych osób zwykle poddaje się skutecznemu ograniczeniu przez cytotoksyczne, EBV-swoiste limfocyty T CD8+. Szczegółowe poznanie mechanizmów regulujących powstawanie nacieku komórkowego w cHL oraz charakterystyka tych mechanizmów na poziomie immunologicznym i molekularnym stała się podstawą do opracowania strategii leczniczych swoście je hamujących, które po raz pierwszy zaprezentowano na Konferencji ASH w 2014 roku (streszczenia 289, 290).

Taką strategią okazała się inaktywacja limfocytów T — poprzez ich zmniejszoną proliferację, zmniejszoną produkcję IFN γ , zaburzenia degranulacji i obniżoną cytotoksyczność określanych wspólnie jako zjawisko „wyczerpania” (*T-cell exhaustion*) — wskutek wiązania ligandów znajdujących się na powierzchni komórek R-S do receptora PD-1 na limfocytach T. Nadekspresja ligandów dla PD-1 (PD-L1 i PD-L2) w cHL wynika ze strukturalnej amplifikacji *locus* tych genów w obrębie regionu 9p24, obecnej zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach R-S. Wskutek tej strukturalnej aberracji dochodzi również do koamplifikacji sąsiadującego z nimi genu kinazy JAK2. Aktywność tej kinazy dodatkowo wzmacnia ekspresję PD-L1 poprzez fosforylację czynników transkrypcyjnych rodziny STAT, wiążących się bezpośrednio w obrębie regionu promotorowego PD-L1. U ciężko przeleczonych chorych na nawrotową postać cHL zastosowanie w monoterapii przeciwciał blokujących receptory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) spowodowało u większości odpowiedź kliniczną, w tym możliwe było uzyskanie CR. Badania te wskazują, że blokada interakcji między receptorem PD-1 a ligandami PD-L1 i/lub PD-L2 może stanowić dodatkowy mechanizm wzmacniający T-zależną odpowiedź immunologiczną u chorych na cHL. Identyfikacja klinicznie użytecznych biomarkerów, które pozwolą na zindywidualizowany dobór terapii i monitorowanie jej skuteczności, to kolejne kroki ku w pełni spersonalizowanej terapii HL.

Podsumowanie

W grudniu bieżącego roku czeka nas kolejna, 57. Konferencja ASH w Orlando, a po niej X Ogólnopolska Konferencja po ASH w dniach 4–6 marca 2016 roku w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku, liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o uczestnictwie decyduje kolejność zgłoszeń. Przy tej okazji pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację tegorocznej konferencji po ASH, a firmom farmaceutycznym *Novartis*, *Sandoz*, *Amgen*, *Celgene*, *Adamed*, *Astellas*, *Novo Nordisk*, *Roche*, *Sanofi*, *Takeda*, *Teva*, *Valeant*, *Janssen* za pomoc finansową w jej przeprowadzeniu.