

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

The highlights of the 13th Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Wprowadzenie

1–2 marca 2019 roku w Krakowie odbyła się XIII Ogólnopolska Konferencja po ASH stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 60. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2018 roku w San Diego. Tegoroczna edycja obejmowała kilka sesji edukacyjnych i satelitarnych poświęconych nowotworom układów chłonnego i krwiotwórczego, leczeniu przeciwnowotworowemu u osób w podeszłym wieku, transplantologii, immunologii i zaburzeniom hemostazy oraz wykład dotyczący najważniejszych doniesień opublikowanych w trakcie 60. Konferencji ASH.

Szpiczak plazmocytowy

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak

W czasie 60. konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono łącznie 828 doniesień ustnych i plakatowych odnoszących się do różnorodnych aspektów etiopatogenezy, diagnostyki i terapii szpiczaka plazmocyтового (PCM, *plasma cell myeloma*). Wśród doniesień klinicznych zdecydowanie największe zainteresowanie budziły prezentacje dotyczące rozwoju nowych strategii immunoterapii. Do najbardziej dyskutowanych tematów z tego zakresu należy zaliczyć przede wszystkim terapie wykorzystujące modyfikowane limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CART, *chimeric antigen receptor T-cell*), testowane zwłaszcza u pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R, *relapsed/refractory*) PCM, ale również bardzo pozytywne

wyniki badań klinicznych służących ocenie schematów immunochemioterapii z zastosowaniem daratumumabu w leczeniu nowo rozpoznanego PCM. Dużą wagę przykładano również do skuteczności alternatywnych dla CART, potencjalnie bardziej dostępnych form immunoterapii, w tym szczególnie przeciwciał bispecyficznych (BiTe, *bispecific T-cell engager*). Istotnym zagadnieniem było także poszukiwanie nowych klas leków chemicznych, które byłyby aktywne u pacjentów opornych na inhibitory proteasomu (IP, *proteasome inhibitors*), leki immunomodulujące (IMiD, *immunomodulatory drugs*) i przeciwciała monoklonalne anty-CD38.

W zakresie rozwoju terapii pierwszej linii dominującym obecnie kierunkiem jest dołączanie do dotychczasowych schematów leczenia indukującego remisję przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 — daratumumabu. Tendencja ta pojawiła się kilka lat temu dzięki niezwykle korzystnym wynikom dużych randomizowanych badań klinicznych immunochemioterapii z zastosowaniem daratumumabem w R/R PCM, w tym szczególnie wynikiem badania POLLUX, w którym oceniano schemat DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) i badania CASTOR, w którym analizowano skuteczność schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon). Kolejnym etapem, dotyczącym już nowo rozpoznanego PCM, była prezentacja wyników randomizowanego badania III fazy ALCYONE na poprzedniej konferencji ASH. W badaniu tym udowodniono istotną przewagę schematu dara-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) nad standardowym schematem VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) w pierwszej

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

linii leczenia u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), co doprowadziło do rejestracji schematu w tym wskazania. Natomiast podczas ostatniej konferencji ASH, w czasie prestiżowej sesji *Late Breaking Abstracts* (LBA), przedstawiono wyniki podobnie skonstruowanego międzynarodowego badania klinicznego III fazy MAIA (streszczenie LBA-2). W badaniu tym, w grupie 737 dotychczas nieleczonych pacjentów, niekwalifikujących się do konsolidacji za pomocą auto-HSCT, porównano standardowy schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) z badanym schematem D-Rd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), przy czym leczenie według obu schematów kontynuowano do progresji choroby. Ogłoszone na konferencji ASH w 2018 roku wyniki analizy pośredniej, przeprowadzonej po medianie czasu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy, wykazały, że mediana czasu do progresji (PFS, *progression-free survival*) nie została osiągnięta w grupie leczonej według badanego schematu D-Rd, natomiast w grupie kontrolnej Rd wyniosła ona 31,9 miesiąca. Różnice te przekładają się na 44-procentowe obniżenie ryzyka nawrotu lub zgonu u chorych leczonych według schematu zawierającego daratumumab (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,56 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,43–0,73; $p < 0,0001$). Dołączenie daratumumabu było również związane ze zwiększeniem odsetka głębokich odpowiedzi, które osiągnęło 47,6% chorych leczonych zgodnie ze schematem D-Rd i 24,7% pacjentów leczonych według schematu Rd (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,75, 95% CI, 2,01–3,76; $p < 0,0001$). Podobnie jak w innych badaniach schemat z zastosowaniem daratumumabu był zasadniczo dobrze tolerowany, jednak wiązał się z wyższym ryzykiem neutropenii i zapaleń płuc 3.–4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria For Adverse Events*). Wyniki te z pewnością staną się podstawą rejestracji schematu D-Rd w pierwszej linii leczenia chorych niebędących kandydatami do auto-HSCT.

Badania nad dołączeniem przeciwciał monoklonalnych do podstawowych schematów chemioterapii indukującej remisję są prowadzone również w grupie młodszych chorych, jednak są one na wcześniejszym etapie realizacji. Podczas konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano między innymi aktualizację wyników „testowej” (*run-in*) kohorty 16 pacjentów leczonych w ramach badania II fazy GRIFFIN (streszczenie 151). W tym wieloośrodkowym badaniu klinicznym toczącym się

w Stanach Zjednoczonych pacjenci kwalifikujący się do auto-HSCT są losowo przydzielani do leczenia indukującego remisję według standardowego w tym kraju schematu VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub badanego schematu dara-VRd (VRd z dodatkiem daratumumabu). Głównym celem wstępnej analizy grupy 16 pierwszych chorych otrzymujących dara-VRd była ocena toksyczności. Wykazano, że schemat dara-VRd charakteryzuje się przewidywalnym i akceptowalnym profilem działań niepożądanych, ale również bardzo wysoką aktywnością. Wszyscy analizowani pacjenci ($n = 16$) osiągnęli co najmniej bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*), a odsetek głębokich odpowiedzi — rygorystycznych odpowiedzi całkowitych (sCR, *stringent complete response*) i CR — wyniósł 63%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3.–4. stopnia były: neutropenie, zapalenia płuc, małopłytkowość, limfopenie, gorączki neutropeniczne i hipofosfatemia.

Prezentacja wstępnych wyników dużego badania randomizowanego FORTE sugeruje, że pewną alternatywę dla obecnie testowanych schematów immunochemioterapii z zastosowaniem daratumumabu mogą stanowić klasyczne schematy chemioterapii zawierające najsilniejszy IP — karfilzomib (streszczenie 121). W badaniu FORTE w grupie 474 chorych kwalifikujących się do auto-HSCT porównano w sposób losowy (randomizacja 1:1:1) trzy strategie leczenia indukującego oparte na karfilzomibie, tj.: 4 cykle indukujące KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)–auto-HSCT–4 cykle konsolidujące KRd, 12 cykli KRd bez auto-HSCT oraz 4 cykle indukujące KCd (karfilzomib, cyklofosfamid, deksametazon)–auto-HSCT–4 cykle konsolidujące KCd. Wstępne wyniki tego badania wskazują, że schematy z zastosowaniem karfilzomibu, szczególnie KRd, pozwalają na uzyskanie bardzo głębokich odpowiedzi przed auto-HSCT u większości pacjentów (CR z ujemną MRD [*minimal residual disease*] na poziomie 10^{-5} u 58% pacjentów), przy czym skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem ma istotną przewagę nad połączeniem karfilzomibu z cyklofosfamidem. Co istotne, przedłużone leczenie indukujące KRd (12 miesięcy) bez auto-HSCT spowodowało podobny odsetek i głębokość odpowiedzi jak krótsze leczenie indukujące (4 cykle KRd) z następowym auto-HSCT i konsolidacją (4 cykle KRd). Ta ostatnia obserwacja może się stać oczekiwanym przez niektórych klinicystów i wielu pacjentów argumentem na rzecz opóźnionego wykonywania auto-HSCT — oczywiście pod warunkiem, że zostanie potwierdzona w dłuższej obserwacji.

W odniesieniu do leczenia pierwszej linii pacjentów kwalifikujących się do auto-HSCT warto również zwrócić uwagę na rozwój nowych metod leczenia podtrzymującego remisję po transplantacji. Obecnie w takiej sytuacji klinicznej standardem jest monoterapia lenalidomidem, która — jak udowodniono w kilku dużych badaniach klinicznych — powoduje około 50-procentowe obniżenie ryzyka progresji PCM. Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wyniki wieloośrodkowego badania III fazy (TOURMALINE-MM3), w którym porównywano leczenie podtrzymujące icksazomibem ze stowaniem placebo u chorych po auto-HSCT (streszczenie 301). Po medianie obserwacji trwającej 31 miesięcy stwierdzono 28-procentowe obniżenie ryzyka progresji lub zgonu w grupie chorych otrzymujących icksazomib w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (mediana PFS 26,5 v. 21,3 mies.; HR = 0,72; p = 0,002). Istotny efekt terapii był widoczny również w grupach pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym, a także u pacjentów otrzymujących wcześniej leki z grupy IP. Leczenie podtrzymujące icksazomibem stanowi więc alternatywę dla stosowania lenalidomidu, chociaż ze względu na doustną drogę podawania obu leków, a także udowodniony synergizm działania i dobrą tolerancję, optymalna wydaje się terapia skojarzona.

Znaczny postęp dokonał się w ostatnim roku również w grupie chorych z R/R PCM. W odniesieniu do znanych już terapii warto zwrócić uwagę na dwie rejestracje dokonane w 2018 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) — schematu kojarzącego elotuzumab z pomalidomidem i deksametazonem, a także schematu podawania karfilzomibu raz w tygodniu, w większej dawce 70 mg. Obie te opcje znacząco poszerzają możliwości leczenia chorych na PCM w krajach, w których leki te są łatwo dostępne.

Należy podkreślić, że prawdziwy przełom w terapii R/R PCM dokonuje się jednak na innym polu. Od kilku lat lawinowo wzrasta liczba prezentowanych wyników badań nad wykorzystaniem zaawansowanych metod immunoterapii. Największe nadzieje budzą próby kliniczne z użyciem z udziałem komórek T z ekspresją CAR (*chimeric antigen receptor*) — CAR-T. Chociaż pojawiają się badania nad CAR-T skierowanymi przeciwko innym antygenom na powierzchni plazmocytów, to nadal głównym celem takich terapii pozostaje antygen BCMA (*B-cell maturation antigen*). Na konferencji ASH w 2018 roku najbardziej oczekiwanym doniesieniem w tej dziedzinie była aktualizacja

wyników chińskiego badania I fazy LEGEND-2 (NCT03090659) u chorych na R/R PCM, w którym oceniano komórki CAR-T LCAR-B38M posiadające dwie domeny anty-BCMA (streszczenie 955). W tym badaniu u dotychczas leczonych 57 pacjentów wykazano obiecującą skuteczność oraz akceptowalną toksyczność tej metody leczenia. Uzyskano 88-procentowy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), z odsetkiem CR wynoszącym 74%; spośród 42 chorych, którzy osiągnęli CR, u 39 pacjentów również MRD była ujemna. Co istotne, obserwowano długą, jak na dotychczasowe doświadczenia z CAR-T, medianę czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 16 miesięcy, natomiast mediana PFS wyniosła 15 miesięcy, a mediana OS nie została osiągnięta; badanie jest kontynuowane (faza I/II).

Prezentowano również wiele innych doniesień dotyczących terapii CAR-T, między innymi wstępne wyniki badania nad komórkami bb21217, które są uważane za drugą generację w stosunku do wcześniej ocenianej terapii bb212 (streszczenie 488). Spośród 12 dotychczas leczonych pacjentów 10 osiągnęło odpowiedź co najmniej na poziomie VGPR. Należy podkreślić, że mimo pewnej optymalizacji terapii CAR-T wciąż wiążą się z poważnym ryzykiem powikłań. W tym badaniu zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine-release syndrome*) wystąpił u 8 (67%) pacjentów, a objawy neurotoksyczności obserwowano u 4 chorych.

W związku z poziomem komplikacji terapii CAR-T, ich małą dostępnością i wysokim kosztem leczenia trwa intensywny rozwój innych metod immunoterapii, w których wykorzystuje się jednak podobne cele na komórkach PCM. Największym zainteresowaniem na tym polu cieszyły się wyniki badania I fazy AMG420 służącego ocenie BiTE również skierowane przeciwko BCMA (streszczenie 1010). W ramach tego badania lek otrzymało dotychczas 35 chorych, co pozwoliło na ustalenie docelowej dawki 400 μ g/dobę, po której nie obserwowano ciężkich powikłań zależnych od terapii, natomiast u części chorych wystąpiły głębokie odpowiedzi (CR z ujemną MRD). Terapię tę uznaje się obecnie za jedną z najbardziej obiecujących.

Bardzo istotnym obszarem poszukiwań nowych terapii staje się obecnie tak zwany szpiczak potrójnie oporny, czyli chorzy, którzy utracili odpowiedź na 3 podstawowe grupy leków: IP, IMiDs i przeciwciała monoklonalne anty-CD38. Najbliższą rejestracji jest w tym obszarze inhibitor eksportu jądrowego selineksor. W trakcie konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano wyniki drugiej części badania STORM, w którym u chorych na PCM

opornego na bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab zastosowano kombinację selineksoru i niskich dawek deksametazonu (streszczenie 598). W pierwszej części badania STORM, do którego kwalifikowano pacjentów z opornością na 4 lub 5 leków stosowanych w terapii PCM uzyskano ORR na poziomie 21%. W prezentowanej na konferencji ASH w 2018 roku drugiej części badania STORM, w której leczono dodatkową kohortę 122 chorych opornych na 5 leków, potwierdzono aktywność selineksoru; ORR wyniósł 26,2%, w tym 6,5% VGPR i 2 sCR, a odsetek chorych wykazujących korzyść kliniczną osiągnął 39,3% i 79% chorych uzyskało co najmniej stabilizację choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,4 miesiąca, a mediana OS wyniosła 8 miesięcy. Wyniki te są godne uwagi biorąc pod uwagę leczoną w badaniu populację chorych obarczonych bardzo niekorzystnym rokowaniem. Do innych obiecujących leków niskocząsteczkowych, które wydają się przełamywać oporność u części chorych, należy inhibitor BCL2 — wenetoklaks, a także nowy, wysoce lipofilny lek alkilujący melufen (streszczenie 600).

Podsumowując, ogół doniesień klinicznych dotyczących PCM prezentowanych na konferencji ASH w 2018 roku dotyczył rozwoju naukowego różnych form immunoterapii komórkowej, przede wszystkim z wykorzystaniem kolejnych generacji CAR-T. Jednocześnie immunochemioterapia z przeciwciałami anti-CD38 — doskonała i poszerzana o kolejne wskazania i kombinacje lekowe — stała się już standardem postępowania w pierwszej i kolejnych liniach leczenia chorych na PCM.

Chłoniak Hodgkina

prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Terapia zależna od wczesnej oceny metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) staje się coraz częściej standardem postępowania w codziennej praktyce klinicznej. Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych, w których decyzje terapeutyczne u chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) podejmowano na podstawie wczesnej oceny PET.

Grupa SWOG (*the Southwest Oncology Group*) przedstawiła 5-letnią aktualizację badania S0816, w którym chorzy na zaawansowanego HL byli leczeni zależnie od wczesnej oceny PET po drugim cyklu (PET2) według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, deksametazon). Chorzy PET2(–) kontynuowali leczenie ABVD do 6 cykli, natomiast u chorych PET2(+) intensyfi-

kowano terapię, podając kolejnych 6 cykli według protokołu BEACOPP w dawkach eskalowanych (BEACOPP [bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon] *escalated*). W badaniu uczestniczyło 331 chorych, u 18% oceniono PET2 jako dodatni. Łącznie 5-letnie przeżycie całej grupy było wysokie i wynosiło 94%. Niemniej u niemal 25% chorych PET2(–) obserwowano wznowę choroby. Wtórne nowotwory stwierdzono u 14% chorych leczonych według schematu escBEACOPP i jedynie u 2% leczonych zgodnie ze schematem ABVD. Wyniki tego badania wskazują, że w przeciwieństwie do wcześniejszych obserwacji ryzyko wznowy u chorych z ujemnym wynikiem PET2 jest relatywnie wysokie. Leczenie według schematu escBEACOPP jest skuteczne, ale wiąże się z wysoką toksycznością. Autorzy konkludują, że konieczne są nowe metody pozwalające na ocenę ryzyka nawrotu (np. *tumor metabolic volume* w badaniu PET, biomarkery) oraz mniej toksyczne sposoby intensyfikacji leczenia u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (streszczenie 929).

Drugą ważną analizą dotyczącą chorych na HL we wczesnych stadiach nieobciążonych niekorzystnymi czynnikami ryzyka jest prezentacja badania HD16 grupy niemieckiej. Dotychczasowy standard postępowania u chorych w stadium I/II bez czynników ryzyka ustalono na podstawie badania HD10 i polega on na leczeniu skojarzonym 2 razy ABVD i radioterapii w dawce 20 Gy. W badaniu HD16 postanowiono odpowiedzieć na pytanie, czy chorzy we wczesnych stadiach cechujących się niskim ryzykiem, u których uzyskano negatywną ocenę PET pod 2 cyklami ABVD, wymagają dalszego leczenia, w tym radioterapii. W badaniu uczestniczyło 1150 pacjentów. W grupie kontrolnej chorych poddawano standardowemu leczeniu skojarzonemu niezależnie od wyniku PET2. W badanej grupie chorych leczono w zależności od wyniku PET. Radioterapię na zajęte pola stosowano tylko u chorych PET2(+); 5-letnie PFS było jednak istotnie statystycznie gorsze u pacjentów, których nie poddano napromienianiu w porównaniu z grupą poddaną leczeniu skojarzonemu (86,1% v. 93,4%). Wprawdzie nie obserwowano różnic pod względem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), jednak autorzy podkreślają, że odstępianie u chorych PET2(–) od radioterapii wiąże się z klinicznie istotną utratą skuteczności leczenia (streszczenie 925).

Jak wynika z dotychczasowych badań RAPID, EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) i ostatniego HD16 odstępianie od radioterapii we wczesnych stadiach HL wiąże

się z ryzykiem wznowy choroby. Interesującą propozycją zmniejszenia toksyczności związanej z napromienianiem u chorych na HL we wczesnych stadiach bez dużej masy guza było badanie II fazy, w którym zastosowano chemioimmunoterapię według protokołu BV-AD (brentuksymab vedotin, adriamycyna, dakarbazyna). U 34 chorych włączonych do tego badania uzyskano 100-procentową CR. Negatywizacja PET po 2 cyklach leczenia nastąpiła w 94% przypadkach. Mimo braku profilaktyki z zastosowaniem czynnika pobudzającego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) nie obserwowano przypadków gorączki neutropenicznej. Jeśli wyniki tego badania udałyby się powtórzyć w większej populacji, to należałoby uznać, że jest to niezwykle obiecująca propozycja leczenia, która pozwala nie tylko na odstąpienie od radioterapii, ale także od stosowania bleomycyny, winblastyny i G-CSF (streszczenie 1654).

Spośród nowych terapii przedstawionych na konferencji ASH w 2018 roku na uwagę zasługują dwa wstępne doniesienia o zastosowaniu modyfikowanych limfocytów CAR-T skierowanych przeciwko antygenowi CD30. W pierwszym badaniu po limfodeplekcji cyklofosfamidem i fludarabiną terapię komórkową zastosowano u 9 chorych na nawrotową/oporną postać HL (R/R HL, *relapsed/refractory HL*), spośród których 6 leczono uprzednio przeciwciałem anti-CD30 (brentuksymab vedotin). U 6 chorych uzyskano CR; nie obserwowano znaczącej toksyczności (streszczenie 680). W drugim badaniu CAR-T zastosowano u 18 chorych na R/R HL i chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) CD30+. Mediana uprzednich linii leczenia wynosiła 8,5. Podobnie jak w poprzednim badaniu zastosowano limfodeplekcję, ale z użyciem fludarabiny i bendamustyny. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 50%, w tym 43% CR. Mediana PFS wynosiła 129 dni. W 3 przypadkach obserwowano wystąpienie zespołu uwalniania cytokin (streszczenie 681).

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych, takich jak niwolumab, w leczeniu chorych na R/R HL po niepowodzeniu przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) czy terapii brentuksymabem vedotin umożliwia kontrolowanie choroby u pacjentów o wyjątkowo złym rokowaniu. Efektywność niwolumabu, ale również i toksyczność związana ze stymulacją układu odpornościowego sprawiają, że wielu klinicystów zadaje sobie pyta-

nie nad zasadnością wykonywania przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych skutecznie leczonych tym lekiem. Na te wątpliwości odpowiada retrospektywna analiza grupy francuskiej obejmująca 78 chorych na R/R HL leczonych niwolumabem w ramach programu wczesnego dostępu. Ogólny odsetek odpowiedzi w całej grupie wynosił 64%, w tym 37,3% CR. Mediana PFS wynosiła 12 miesięcy, nie osiągnięto mediany OS. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych wykonano u 17 chorych, spośród których 8 było w CR, 5 w PR, a pozostali w progresji choroby (PD, *progressive disease*); 6 chorych z PR lub PD przed allo-HSCT uzyskało CR po transplantacji. Następnie porównano wyniki leczenia chorych, którzy uzyskali PR/CR po leczeniu niwolumabem. Nie zaobserwowano wznowy u żadnego z 13 chorych poddanych przeszczepieniu, natomiast w grupie 35 pacjentów niepoddanych przeszczepieniu w 60% przypadków doszło do wznowy chłoniaka. U wszystkich pacjentów po transplantacji wystąpiła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) o różnym stopniu nasilenia. Dwóch chorych zmarło z powodu odpornej na steroidy GvHD. Powyższe wyniki wskazują, że u chorych leczonych niwolumabem allo-HSCT stanowi opcję terapeutyczną pozwalającą na długotrwałą kontrolę choroby (streszczenie 1638).

Chłoniak Hodgkina należy do nowotworów o dobrym rokowaniu, jednak problemem pozostają postaci nawrotowe i odporne, a na efektywność leczenia wpływa wiele czynników. Jednym z nich jest doświadczenie ośrodka prowadzącego leczenie. W pracy zaprezentowanej przez badaczy z *Mayo Clinic* przeanalizowano wyniki leczenia 47 633 chorych z 1310 ośrodków w Stanach Zjednoczonych w latach 2003–2014. Porównano wyniki leczenia w zależności od doświadczenia ośrodka, ustanawiając 4 grupy, tj. ośrodki leczące 10, 20, 30 lub 40 pacjentów rocznie. Różnice na korzyść najbardziej doświadczonych ośrodków wykazano już przy jednorocznym przeżyciu 87,7% w najmniej doświadczonych ośrodkach w porównaniu z 92,8% w najbardziej doświadczonych ośrodkach. Różnice między najmniej a najbardziej doświadczonymi centrami były jeszcze bardziej uderzające po dłuższej obserwacji — 12-letnie OS 63,4% w porównaniu z 76,1%. Biorąc pod uwagę powyższe dane i zważywszy na fakt, że HL jest rzadkim nowotworem, wydaje się, że leczenie tych chorych powinno się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach (streszczenie 2257).

Przewlekła białaczka limfocytowa dr n. med. Bartosz Puła

W trakcie konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano wiele interesujących doniesień na temat przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), jednak wśród nich dominowały prezentacje dotyczące dwóch leków dostępnych już w praktyce klinicznej. Pierwszym z nich jest ibrutynib, który dzięki przedstawieniu wyników 3 dużych randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano skuteczność jego stosowania z dotychczasowymi standardami leczenia opartymi na immunochemioterapii u do tej pory nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (TN-CLL, *treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia*), spowoduje być może konieczność aktualizacji wytycznych leczenia w tej grupie pacjentów. Drugim lekiem jest wenetoklaks, w przypadku którego wprawdzie zidentyfikowano pierwsze potencjalne mechanizmy oporności na leczenie, niemniej jego kombinacje z innymi lekami zdają się bardzo skuteczne w leczeniu TN-CLL, jak również postaci nawrotowej i odpornej CLL (R/R CLL, *relapsed/refractory CLL*).

W sesji *Late Breaking Abstracts* zaprezentowano wyniki randomizowanego badania III fazy 3 służącego porównaniu skuteczności leczenia opartego na ibrutynibie z immunochemioterapią według schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) uznawanej za dotychczasowy „złoty standard” leczenia w populacji młodych (< 65. rż.) chorych na TN-CLL (streszczenie LBA-4). Do badania ECOG-ACRIN *Cancer Research Group* kwalifikowano TN-CLL chorych poniżej 70. roku życia, jednak kryterium wykluczającym było stwierdzenie obecności źle rokującej delecji 17p. Ponadto do badania nie kwalifikowali się pacjenci stosujący leczenie przeciwwkrzepliwe, między innymi antagonistami witaminy K. Pacjentów (n = 529) poddawano randomizacji w stosunku 2:1 do badanej grupy (IR [ibrutynib, rytuksymab] — 354 pacjentów; ibrutynib 420 mg/d. do czasu progresji choroby oraz rytuksymab 50 mg/m² 1. dnia 2. cyklu, 325 mg/m² 2. dnia 2. cklu, 500 mg/m² 1. dnia 3.–7. cyklu) oraz grupy kontrolnej (FCR — 175 pacjentów; 6 cykli: fludarabina dożylnie [*i.v.*, *intravenous*] 25 mg/m² i cyklofosfamid 250 mg/m² 1.–3. dnia oraz rytuksymab 50 mg/m² 1. dnia 1. cyklu, 325 mg/m² 2. dnia 1. cyklu, 500 mg/m² 1. dnia 2.–6. cyklu). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS, natomiast drugorzędowym — OS. Przy medianie obserwacji wynoszącej 33,4 miesiąca nastąpiło 77 zdarzeń PFS oraz 14 zgonów. W analizowanym okresie obserwacji u chorych leczonych

według schematu IR w porównaniu z chorymi leczonymi według schematu FCR wykazano 65-procentowe obniżenie ryzyka progresji lub zgonu (HR = 0,352; 95% CI 0,223–0,558; p < 0,0001). Odnotowano również redukcję ryzyka zgonu na korzyść grupy badanej leczonej według schematu IR o blisko 84% (HR = 0,168; 95% CI 0,053–0,538; p = 0,0003). Warto zaznaczyć, że w obu grupach nie osiągnięto mediany OS. Wykazano ponadto, że schemat IR jest skuteczniejszy niż FCR niezależnie od wieku, płci, stanu sprawności ogólnej chorych, zaawansowania klinicznego choroby oraz statusu delecji 11q23 (locus genu *ATM*). Co warte szczególnej uwagi, w przypadku chorych z niezmutowanym statusem części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGVH, *immunoglobulin heavy variable chain*) receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) zaobserwowano istotną korzyść z leczenia zgodnie ze schematem IR (HR = 0,262; 95% CI 0,137–0,498; p < 0,0001), natomiast w grupie pacjentów ze zmutowanym statusem IGVH nie obserwowano różnic w odniesieniu do PFS (HR = 0,435; 95% CI 0,140–0,1350; p = 0,07). Zastosowanie schematu IR wiązało się również z lepszą tolerancją ogólną leczenia ze względu na mniejszą liczbę odnotowanych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (58% IR *v.* 72% FCR). Jak można się było spodziewać, schemat FCR w porównaniu ze schematem IR charakteryzował się istotnie wyższym odsetkiem występowania neutropenii 3. i 4. stopnia (44% *v.* 23%) oraz powikłań infekcyjnych (17,7% *v.* 7,1%).

Skuteczność leczenia według schematu IR w populacji starszych chorych na TN-CLL w odniesieniu do schematu BR (bendamustyna, rytuksymab) analizowano w badaniu III fazy *Alliance* A041202, którego wyniki przedstawiono na sesji plenarnej. Chorych na TN-CLL w wieku 65 lat i starszych objęto randomizacją w stosunku 1:1:1 do 3 grup: leczonej według schematu BR (grupa 1.), IR w monoterapii (grupa 2.) oraz według schematu IR–rytuksymab (grupa 3.). Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS, natomiast dodatkowo celem badania było wyjaśnienie, czy dodatnie rytuksymabu do IR poprawi wyniki leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie ze schematem BR w momencie stwierdzenia progresji choroby mogli przejść do grupy 2., w której stosowano schemat IR w monoterapii. Podobnie jak w poprzednio opisywanym badaniu do tego badania nie kwalifikowano pacjentów z ciężkimi chorobami potencjalnie zwiększającymi śmiertelność ani pacjentów stosujących leczenie przeciwwkrzepliwe. Ostatecznie randomizacji podda-

no 547 osób (grupa 1. — 183, grupa 2. — 182, grupa 3. — 182) z medianą wieku 71 lat, przy czym wysokie zaawansowanie choroby według Rai (III/IV) stwierdzono u 54% pacjentów, niezmetylowany status ZAP70 u 53% pacjentów, natomiast delecję 17p lub/ oraz delecję 11q określoną metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) odnotowano u 28% pacjentów. Łącznie w analizie PFS uwzględniono 525 (96%) chorych (grupa 1. — 176, grupa 2. — 178, grupa 3. — 171). Odsetek całkowitych odpowiedzi oraz całkowitych remisji (CR) wynosiły odpowiednio w grupie 1. — 81%/26%, grupie 2. — 93%/7% oraz grupie 3. — 94%/12%. Przy medianie obserwacji wynoszącej 32 miesiące mediana PFS w grupie 1. wynosiła 41 miesięcy, natomiast w grupach 2. i 3. nie została osiągnięta. Odsetek 2-letnich PFS wynosił odpowiednio 74%, 87% i 88% w kolejnych grupach leczenia. Ibrutinib — zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rytuksymabem — obniżał ryzyko progresji w porównaniu z leczeniem według schematu BR odpowiednio o 60% i 59%. Warto zaznaczyć, że w przypadku analizy chorych z delecją 17p, niezmutowanym statusem *IGVH* oraz niezmetylowanym promotorem ZAP70 mediana PFS oraz odsetki 2-letnich przeżyć wolnych od nawrotu były wyższe. Nie obserwowano natomiast znaczących różnic w grupie chorych ze zmutowanym *IGVH*. Łącznie 30 chorych z grupy leczonej według schematu BR przeszło do grupy leczonej IR (*cross over*). W żadnej z analizowanych grup nie osiągnięto mediany OS. Odsetek 2-letnich OS wynosił odpowiednio 95%, 90% i 94% w grupach 1., 2. i 3. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym stwierdzono u 428 spośród 537 (79,7%) analizowanych pacjentów — hematologiczne w stopniu 3. lub wyższym według CTCAE stwierdzano w grupach 1., 2. i 3. odpowiednio z częstością 61%, 41% i 38%, natomiast niehematologiczne z częstością 60%, 72% i 71%. Wśród powikłań niehematologicznych charakterystycznych dla IR w grupach 2. i 3. obserwowano odpowiednio nadciśnienie tętnicze (29% i 34%), infekcje (9% i 6%) oraz krwawienia (2% i 3%). W grupie 1. (BR) w stopniu 3. i wyższym najczęściej stwierdzano infekcje (15%), nadciśnienie tętnicze (14%) oraz gorączkę neutropeniczną (7%). Działania niepożądane skutkujące zgonem chorego obserwowano u 5 (2,8%), 14 (7,8%) i 14 (7,7%) pacjentów odpowiednio w grupach 1., 2. i 3., jednak nie były to różnice istotne statystycznie. U 2 (1,1%), 7 (3,9%) i 4 (2,2%) chorych przyczyny zgonu nie ustalono.

W randomizowanym badaniu III fazy 3 PCYC-1130 (iLLUMINATE) porównywano skuteczność leczenia IR w skojarzeniu z obinutuzumabem (IR-G) ze skutecznością immunochemioterapii według schematu Chl-G (chlorambucyl–obinutuzumab). Do badania kwalifikowano chorych na TN-CLL w wieku co najmniej 65 lat oraz młodszych pacjentów z chorobami współistniejącymi (wskaźnik CIRS [*Cumulative Illness Rating Scale*] > 6 pkt. lub klirens kreatyniny < 70 ml/min) lub obecnością delecji 17p/mutacji *TP53*. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było PFS. Również w tym badaniu pacjenci z grupy kontrolnej w przypadku progresji choroby mogli przejść do grupy poddanej leczeniu eksperymentalnemu. Leczenie IR kontynuowano do czasu progresji lub nietolerancji leczenia, natomiast w przypadku Chl-G podawano do 6 cykli leczenia. Do badanej grupy (IR-G) metodą losową przydzielono 113 chorych, natomiast do grupy kontrolnej (Chl-G) — 116 pacjentów. Przy medianie obserwacji wynoszącej 31,3 miesiąca odnotowano istotnie statystycznie dłuższe PFS w grupie poddanej leczeniu eksperymentalnemu (mediana nieosiągnięta, 95% CI 33,6 — nie do oszacowania) w porównaniu z grupą kontrolną (mediana 19 miesięcy, 95% CI 15,1–22,1 mies.; HR 0,23 z 95% CI 0,15–0,37; $p < 0,0001$). Odsetek chorych bez progresji choroby po 30 miesiącach w grupach badanej i kontrolnej wynosił odpowiednio 79% i 31%; ORR w badanej grupie wyniósł 88%, przy czym CR osiągnięto u 19% chorych, a negatywizację MRD w szpiku kostnym i krwi obwodowej stwierdzono u 35% pacjentów. Analogiczne wskaźniki w grupie kontrolnej były niższe i wynosiły odpowiednio 73%, 8% i 25%. Kolejnej linii leczenia wymagało jedynie 4% pacjentów leczonych IR-G w porównaniu z 44% pacjentów otrzymujących Chl-G. Aż 40% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało IR w monoterapii, czym można tłumaczyć brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS. Do najczęściej występujących powikłań w stopniu 3.–4. według CTCAE w grupie leczonej według schematu IR-G należały neutropenia, małopłytkowość, zapalenie płuc i migotanie przedsionków. Z kolei w grupie kontrolnej najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4. były neutropenia, małopłytkowość, reakcje związane z infuzją leku, niedokrwistość oraz gorączka neutropeniczna.

Wyniki przytoczonych badań wskazują na przewagę IR w odniesieniu do dotychczas rekomendowanych schematów immunochemioterapii w poszczególnych grupach chorych na TN-CLL. Warto jednak zaznaczyć fakt, że z udziału w badaniu

wykluczono pacjentów wymagających stałego leczenia przeciwwkrzepliwego, które z racji wieku chorych na CLL jest stosunkowo często stosowane. W tej grupie osób leczenie immunochemioterapią nadal wydaje się zasadne, zważywszy na profil działań niepożądanych i najprawdopodobniej zostanie wzięte pod uwagę w przyszłych wytycznych leczenia CLL.

Mimo wysokiej skuteczności IR prezentowanego w wielu badaniach istnieją również doniesienia z codziennej praktyki klinicznej, w przypadku których wyniki i tolerancja leczenia są zdecydowanie gorsze. Przykładem tego jest analiza (streszczenie 584) francuskiej grupy badawczej FILO (*French Innovative Leukemia Organization*). W ramach badania 204 chorych na R/R CLL otrzymało IR w monoterapii, jednak po 36 miesiącach obserwacji jedynie 63 (31%) kontynuowało terapię. W ramach badania analizie molekularnej poddano 57 pacjentów nadal leczonych IR (mediana czasu leczenia 3,5 roku). Żaden z pacjentów przy tak długim okresie leczenia nie osiągnął negatywizacji MRD we krwi obwodowej, a najlepszymi stwierdzonymi odpowiedziami były CR, częściowa remisja (PR, *partial response*) i częściowa remisja z limfocytozą (PR-L, *partial response with lymphocytosis*) uzyskane odpowiednio u 31%, 56% i 13% pacjentów. W analizowanej grupie pacjentów kontynuujących leczenie IR u 30 wykonano sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*), wykazując obecność mutacji *BTK* u 17 spośród 30 (57%) pacjentów oraz *PLCγ2* u 4 spośród 30 (13%) pacjentów. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 3,5 miesiąca od czasu dokonania analizy NGS leczenie IR zakończono u 12 z 57 (21%) pacjentów z powodu progresji CLL (n = 8), transformacji Richtera (n = 1), działań niepożądanych (n = 1), wstrząsu septycznego (n = 1) oraz nieznannej przyczyny (n = 1). Progresja nastąpiła u wszystkich pacjentów w czasie krótszym niż 6 miesięcy; u 11 spośród 12 (91,7%) pacjentów stwierdzono mutację *BTK*, natomiast mutację *PLCγ2* — u 2 chorych. Tylko w jednym przypadku nie stwierdzono mutacji w obu z powyższych genów. W tym badaniu jednoznacznie potwierdzono, że pojawienie się mutacji *BTK* lub *PLCγ2* jest związane z opornością na IR.

Mechanizm adaptacji komórek CLL do IR analizowali również Rossi i wsp. (streszczenie 585). Autorzy doniesienia wykazali, że monoterapia IR nie hamuje ewolucji klonalnej choroby, a komórki CLL adaptują się poprzez wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych, receptorów chemokinowych oraz receptorów BCR, których aktywność jest podtrzymana poprzez aktywację szlaku PI3K/AKT/ERK.

Ponadto w komórkach tych dochodzi do aktywacji translokacji białka NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) i jego aktywacji, co może tłumaczyć przeżywalność komórek mimo terapii IR. Z kolei brak zahamowania ewolucji klonalnej wskazuje na potencjalny mechanizm nabycia mutacji w genach związanych z opornością na leczenie IR (tj. *BTK* oraz *PLCγ2*), których nie stwierdza się w chwili rozpoczęcia leczenia.

Jedną z potencjalnych form terapii służących pogłębieniu odpowiedzi jest skojarzenie IR z innymi lekami. Na podstawie przedstawionych na konferencji ASH w 2018 roku wyników badań połączenie IR z wenetoklaksem wydaje się najbardziej zasadne. W badaniu fazy II TAP CLARITY (streszczenie 182) IR skojarzono z wenetoklaksem w celu pogłębienia odpowiedzi w grupie 50 chorych na R/R CLL. Chorzy początkowo byli leczeni IR w monoterapii w dawce 420 mg/dobę, a po 8 tygodniach leczenia włączano wenetoklaks w cotygodniowo zwiększanych dawkach (10 mg, 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg), z zamierzeniem osiągnięcia ostatecznej dawki leczniczej wynoszącej 400 mg. Punktem pierwszorzędowym badania była nieoznaczalna MRD (uMRD, *undetectable MRD*) we krwi i szpiku kostnym po 12 miesiącach terapii skojarzonej. Leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano nowych działań niepożądanych kombinacji IR z wenetoklaksem. Po 6 miesiącach uMRD osiągnęło 19 spośród 49 (39%) we krwi obwodowej oraz 12 spośród 49 (24%) w szpiku kostnym. Po 12 miesiącach terapii odpowiedź odnotowano u wszystkich chorych, przy czym odsetek CR lub całkowitych remisji bez pełnej regeneracji szpiku kostnego (CRi, *complete response with incomplete bone marrow recovery*) odnotowano u 23 z 40 (58%) pacjentów. Negatywizację MRD stwierdzono u 23 spośród 40 (58%) pacjentów we krwi obwodowej oraz u 17 spośród 41 (41%) w szpiku kostnym.

Wysoką skuteczność IR z wenetoklaksem odnotowano również w grupie 80 chorych na TN-CLL wysokiego ryzyka (stwierdzenie przynajmniej delekcji 17p lub mutacji *TP53*, delekcji 11q lub wiek > 65. rż.) w ramach badania II fazy (streszczenie 186). Pacjenci otrzymywali początkowo IR w dawce 420 mg/dobę przez 3 miesiące, a następnie dołączano wenetoklaks w cotygodniowo zwiększanej dawce do 400 mg/dobę. Leczenie skojarzone przewidziano na okres 24 miesięcy — w przypadku negatywizacji MRD w szpiku kostnym odstawiano IR oraz wenetoklaks, natomiast pacjentów z MRD(+) kwalifikowano do IR w monoterapii. Po 12 miesiącach terapii skojarzonej 23 spośród 25 (92%) chorych było w CR/CRi, przy czym u 17 z 25 (68%) stwierdzono

uMRD. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 9,8 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS ani OS. Nie obserwowano również progresji CLL, jednak u jednego pacjenta stwierdzono transformację Richtera. Jeden pacjent zmarł z powodu rozsia-nej kryptokokozy, jednak nie była ona powiązana z zastosowanym leczeniem. Dodanie obinutuzumabu do skojarzonego leczenia IR z wenetoklaksem, zarówno w przypadku TN-CLL, jak i RR-CLL, nie pogłębia znacząco odpowiedzi i w związku z tym nie wydaje się zasadne (streszczenie 693).

Ibrutinib łączono również z fludarabiną, cyklofosfamidem oraz obinutuzumabem (iFCG) u pacjentów w ramach badania II fazy u młodych chorych na TN-CLL (< 65. rz.) ze zmutowanym statusem IG VH, u których nie stwierdzono delecji 17p lub mutacji *TP53* (streszczenie 185). Punktem pierwszorzędownym było osiągnięcie CR/CRi z uMRD po 3 cyklach leczenia według schematu iFCG (cykle co 28 dni). W przypadku osiągnięcia zamierzonego punktu pacjenci otrzymywali IR z obinutuzumabem w cyklach 4.–6., a następnie IR w cyklach 7.–12. Pacjenci, u których nie uzyskano pierwszorzędownego punktu końcowego, otrzymywali IR z obinutuzumabem w cyklach 4.–12. Osiągnięcie uMRD (CR/CRi lub PR) po jednym roku leczenia warunkowało jego zakończenie, natomiast pacjenci MRD(+) mogli kontynuować monoterapię IR. Leczenie w chwili publikacji wyników rozpoczęto u 43 pacjentów, jednak jednego pacjenta wyłączono z badania z powodu niepożądanego reakcji w stopniu 3. na obinutuzumab oraz trombocytopenii w stopniu 4. Po 3 miesiącach leczenia u 42 analizowanych pacjentów stwierdzono odpowiedź (17 CR/CRi, 25 PR), a uMRD w szpiku kostnym wykazano u 38 spośród 42 (90%) pacjentów. Z czasem odpowiedzi uległy pogłębieniu — po 12 miesiącach terapii (n = 28) stwierdzono 86% CR/CRi i 100% uMRD. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 18,6 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS ani OS; u żadnego z pacjentów nie stwierdzono progresji choroby. Stwierdzono jeden zgon w przebiegu leczenia z powodu niewydolności krążenia u 26-letniego chorego. Charakterystyczne dla IR migotanie przedsionków wystąpiło u 7% pacjentów. Biorąc pod uwagę osiągnięte rezultaty, schemat iFCG pozwala na osiągnięcie CR z uMRD u zdecydowanej większości chorych.

Na konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano również potencjalne mechanizmy oporności na wenetoklaks. Wykazano między innymi, że amplifikacja 1q23 (streszczenie 893) może być związana z opornością na inhibitor BCL2. Ponadto w sesji *Late Breaking Abstracts* wskazano, że nabycie mutacji Gly101Val w *BCL2* skutkuje obniżeniem

zdolności wiązania się wenetoklaksu do BCL2 (ok. 180-krotnie) i osłabieniem jego klinicznej skuteczności (streszczenie LBA-7). Obecność mutacji wykryto u 7 z 15 chorych na R/R CLL, u których stwierdzono progresję CLL. Co ważne, obecność zmutowanego allelu w układzie heterozygotycznym stwierdzano po raz pierwszy między 19. a 42. miesiącem terapii wenetoklaksem oraz do 25 miesięcy od momentu spełniania kryteriów progresji choroby.

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych: postępy w metodologii i leczeniu wspomagającym **dr n. med. Małgorzata Sobczyk-Kruszelnicka**

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest uznaną metodą leczenia. Zarówno wskazania do transplantacji, jak i wybór typu procedury zależy od wielu czynników, takich jak rozpoznanie, stadium choroby, stan biologiczny pacjenta czy dostępność dawcy. Istotnymi elementami jej powodzenia są dobór leczenia kondycjonującego oraz immunosupresyjnego, a także zapobieganie i skuteczne leczenie wczesnych oraz późnych powikłań potransplantacyjnych. Początkowo w leczeniu kondycjonującym wykorzystywano połączenie cyklofosfamidu z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*). W kolejnych latach wprowadzono nowe schematy oparte na chemioterapii lub jej połączeniach z radioterapią. Mimo upływu lat wciąż nie ma ustalonego optymalnego leczenia wielu chorób, w tym także ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*). Celem analizy Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Acute Leukemia Group*) było porównanie połączenia fludarabiny z mieloablacyjną dawką busulfanu (BuFlu) lub z TBI w łącznej dawce 12 Gy (TBIFlu). Wskazuje ona na wysoką efektywność leczenia przy dobrej tolerancji obu schematów. Czas wolny od progresji wyniósł odpowiednio 60% w porównaniu z 70% (p = 0,53), a prawdopodobieństwo OS — 71% w porównaniu z 76% (p = 0,69) po 2 latach. Schemat oparty na napromienianiu wiąże się jednak z szybszym uzyskaniem wszczepu (p = 0,000007) oraz z tendencją do 30-procentowego obniżenia ryzyka nawrotu w porównaniu z 11% (p = 0,14) (streszczenie 3391).

Schemat mieloablacyjny z wykorzystaniem TBI wydaje się także optymalny w przypadku kondycjonowania przed haploidentycznym przeszczepieniem w ostrych białaczkach (streszczenie 3368). Choć w oryginalnym schemacie leczenia

wykorzystywano dawki niemieloablacyjne, to w ostatnich latach w przypadku pacjentów z ostrymi białaczkami i zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*) coraz częściej wykorzystuje się schematy mieloablacyjne lub o zredukowanej intensywności. Wybór schematów mieloablacyjnych jest związany z większym prawdopodobieństwem PFS pod warunkiem spodziewanej dobrej tolerancji leczenia. U pacjentów, u których takie leczenie nie jest możliwe z powodu obciążeń lub wieku, preferowanym schematem pozostaje leczenie oparte na TBI w dawce 2 Gy w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem, czyli oryginalny „schemat z Baltimore” (streszczenie 1015).

Dobre wyniki leczenia immunosupresyjnego cyklofosfamidem po transplantacji (postCy) od dawcy haploidentycznego spowodowały, że schemat ten jest coraz częściej stosowany także w przypadku przeszczepień od dawców niespokrewnionych i rodzinnych. Taka opcja jest korzystna szczególnie w przypadku przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego z niezgodnością w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*). Zastąpienie globuliny antytymocytarnej (ATG, *anti-thymocyte globulin*) schematem z postCy zmniejsza częstość występowania ciężkich postaci ostrej GvHD oraz zwiększa prawdopodobieństwo PFS (streszczenie 1016). Podobne wyniki uzyskano, zastępując w przeszczepieniach od zgodnych w układzie HLA dawców rodzinnych klasycznie stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego (cyklosporyna z metotreksatem) leczeniem z postCy. W tym przypadku nie zmniejszył się jednak odsetek pacjentów z postacią przewlekłą GvHD (streszczenie 3394). Wykazano, że w przypadku przeszczepienia haploidentycznego wystąpienie GvHD nie koreluje z efektem przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*) (streszczenie 4586).

Podawanie ATG chorym na AML obniża ryzyko wystąpienia zarówno postaci ostrej, jak i przewlekłej GvHD. W przypadku obecności MRD przed transplantacją nie zwiększa jednocześnie ryzyka nawrotu (streszczenie 248). Wprowadzenie nowych leków do terapii GvHD daje szansę na poprawę wyników leczenia. Podsumowanie badania REACH1 pokazuje, że zastosowanie ruksolitynibu w leczeniu ostrej postaci GvHD odpornej na steroidoterapię może być skuteczne. Uzyskano ORR na leczenie u 73%, a CR u 56% pacjentów. Dodatkowo takie postępowanie umożliwia zmniejszenie dawek steroidów, co ogranicza nasilenie objawów niepożądanych ich stosowania. Wyniki tego badania są

obietujące w odniesieniu zarówno do kolejnej fazy badania REACH 2 w postaci ostrej, jak i REACH 3 w postaci przewlekłej GvHD, które właśnie się toczą (streszczenie 601). Jednocześnie wciąż się wykorzystuje dostępne już szerzej metody leczenia GvHD. Jedną z nich jest ekstrakorporalna fototerapia, która wdrożona jako leczenie pierwszej linii wydaje się dawać dobre efekty terapeutyczne, szczególnie w skórnej postaci ostrej GvHD. Jej zastosowanie wkrótce po rozpoznaniu GvHD pozwala u części pacjentów uniknąć steroidoterapii, a także obniża ryzyko wystąpienia postaci steroidoopornej (streszczenie 2114). Jest to szczególnie istotne w aspekcie poprawy dostępności do tej procedury oraz jej finansowania w Polsce. Właściwe zaplanowanie opieki potransplantacyjnej pozwala na poprawę w diagnozowaniu i leczeniu jej powikłań.

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z przeszczepieniem (TA-TMA, *transplant-associated thrombotic microangiopathy*) nie należy do częstych powikłań transplantacji. Jej leczenie jest jednak trudne i obarczone wysokim ryzykiem niepowodzenia. Wiadomo, że jej wystąpienie wiąże się ze stosowaniem leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów szlaku mTOR oraz inhibitorów kalcyneuryny. Okazuje się, że istotne jest nie tylko samo ich zastosowanie, ale także wartości stężeń leków we krwi. Częste monitorowanie stężeń wraz z korektą dawkowania pozwalają obniżyć ryzyko wystąpienia TA-TMA (streszczenie 814). Innym rzadkim, jednakże poważnym, powikłaniem jest potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*). Wprowadzenie skali ryzyka jej wystąpienia pozwala na wyłonienie z populacji pacjentów po przeszczepieniu grupy wysokiego ryzyka. Umożliwia to lepsze zaplanowanie opieki potransplantacyjnej, w tym kontrolę reaktywacji wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) (streszczenie 250). Ocena laboratoryjna podstawowych parametrów w skali ESIX oraz w klasycznej skali HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) pozwala lepiej ocenić ryzyko wystąpienia ostrej postaci GvHD, ryzyka śmiertelności związanej z przeszczepieniem (TRM, *transplant-related mortality*), a także prawdopodobieństwa OS (streszczenie 2069).

Skrupulatna analiza przebiegu okresu potransplantacyjnego umożliwia przewidzenie także potencjalnych powikłań odległych. Jednym z nich jest późna toksyczność stosowanych leków. Chociaż, z jednej strony, rola foskarnetu w leczeniu nawrotowej reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i infekcji ludzkim herpeswirusem typu 6 (HHV-6, *human herpesvirus type 6*) pozostaje

niezaprzeczalna, to, z drugiej strony, jest on jednak niezależnym czynnikiem ryzyka przewlekłej choroby nerek. Dlatego, biorąc pod uwagę jego wartość w leczeniu przeciwwirusowym, pacjenci poddani leczeniu foskarnetem powinni podlegać ścisłej kontroli nefrologicznej (streszczenie 4594).

Jednym z tematów dyskusji, które pozostają otwarte, jest dawkowanie G-CSF u dawców z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Opublikowano pracę poświęconą analizie dużej grupy około 21 tys. dawców. Wykazano, że dostosowanie dawek G-CSF do aktualnej zamiast należnej masy ciała nie poprawia efektów mobilizacji. Wzrasta natomiast wtedy ryzyko powikłań, takich jak bóle kostne czy osłabienie. Ma to najpewniej związek z produkcją cytokin prozapalnych stymulujących szpik u osób ze zwiększonym BMI (streszczenie 193).

Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych: wskazania, wyniki leczenia

dr n. med. Tomasz Czerw

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) to uznana metoda terapii nowotworów oraz schorzeń nienowotworowych układu krwiotwórczego, a także niektórych chorób autoimmunizacyjnych. Dyskrazje plazmocytowe nadal są najczęstszym wskazaniem do wykonania auto-HSCT. Znaczenie tandemowej auto-HSCT w terapii PCM pozostaje kontrowersyjne. W trakcie konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano analizę danych pochodzących z 3 badań randomizowanych (wyniki odległe — 10-letni okres obserwacji) pod kątem roli tandemowej auto-HSCT. W konstrukcji badań zakładano stosowanie leczenia indukującego VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon; badania grup GIMEMA [*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne Dell' Adulto*] oraz PETHEMA [*Programa Espanol de Tratamientos en Hematologia*]) lub leczenia według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; grupa HOVON/GMMG [*Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/German-speaking Myeloma Multicenter Group*]), wykonanie pojedynczej auto-HSCT-1 lub tandemowej auto-HSCT-2, a następnie zastosowanie leczenia konsolidującego opartego na bortezomibie i/lub terapii podtrzymującej; auto-HSCT-1 wykonano u 501 chorych, natomiast auto-HSCT-2 u 408 pacjentów. Zastosowanie tandemowej auto-HSCT było niezależnym czynnikiem prognostycznym związanym z większym prawdopodobieństwem PFS i OS.

Największą korzyść ze stosowania tandemowej auto-HSCT odnieśli pacjenci z zaawansowaną chorobą w momencie rozpoznania (stadia II oraz III wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego [ISS, *International Staging System*]), obecnością niekorzystnych zmian cytogenetycznych oraz ci, u których nie uzyskiwano całkowitej odpowiedzi (streszczenie 124).

Wysokodawkowa terapia z auto-HSCT jest wykorzystywana w praktyce klinicznej także u chorych na nawrotową postać szpiczaka. Celem randomizowanego badania ReLapsE było porównanie leczenia reindukującego Rd (lenalidomid, deksametazon), wykonania auto-HSCT oraz stosowania leczenia podtrzymującego lenalidomidem, ze strategią opartą na stosowaniu Rd do czasu progresji choroby. U większości chorych w obu badanych grupach (> 90%) zastosowano wcześniej w pierwszej linii terapię z użyciem auto-HSCT. W analizie wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT [*intention-to-treat analysis*]) nie stwierdzono różnic pod względem odpowiedzi na leczenie ani prawdopodobieństwa PFS i OS. Jednak u blisko 30% chorych w grupie leczenia za pomocą auto-HSCT nie wykonano zaplanowanej transplantacji, a ponadto w tej grupie chorych stwierdzano znamienne większy odsetek niekorzystnych zmian cytogenetycznych. W analizie przeprowadzonej od czasu wykonania transplantacji (metoda *landmark analysis*) wykazano większe prawdopodobieństwo PFS i OS u chorych, u których wykonano auto-HSCT. (streszczenie 253).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych pozostaje opcją terapeutyczną dla podgrupy chorych na AML. Jest stosowna zwłaszcza u pacjentów z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka genetycznego oraz molekularnego. Na podstawie retrospektywnej analizy EBMT (*European Blood and Marrow Transplantation*) przedstawiono losy 405 chorych na AML *de novo* ze stwierdzanym wyjściowo prawidłowym kariotypem oraz znanym stanem mutacji *FLT3-ITD* oraz *NPM1* poddanych auto-HSCT w pierwszej remisji (CR1). Pacjenci z podgrupy *FLT3-ITD- /NPM1+* charakteryzowali się najlepszym rokowaniem (5-letnie prawdopodobieństwo PFS 62%, OS 74%). Niemniej prawdopodobieństwo nawrotu 5 lat po auto-HSCT wynosiło 35%. Prawdopodobieństwo PFS było istotnie mniejsze w pozostałych podgrupach chorych (w odniesieniu do podgrupy *FLT3-ITD- /NPM1+*): w przypadku *FLT3-ITD- /NPM1-* HR wynosił 2,39; w przypadku *FLT3+ /NPM1+* HR wynosił 2,24; w przypadku *FLT3+ /NPM1-* HR był równy 5,09 (streszczenie 609).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych znajduje również zastosowanie w leczeniu niektórych chorób autoimmunizacyjnych. Patel i Lim przedstawili wyniki metaanalizy 3 badań randomizowanych (ASSIST 2011, ASTIS 2014, SCOT 2018), w których porównywano leczenie za pomocą auto-HSCT ze standardową terapią pulsami cyklofosfamid u chorych na uogólnioną postać twardziny układowej. Analizie poddano 250 chorych obserwowanych przez okres do 8 lat. Stwierdzono istotną korzyść w odniesieniu do OS u pacjentów w grupie leczonej z użyciem auto-HSCT (streszczenie 612). Z kolei w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu EBMT (lata 2013–2015) odnotowano ograniczenie śmiertelności związanej z procedurą auto-HSCT u chorych na twardzinę układową (wyniosła ona 6,2%, historycznie 10%). Autorzy podkreślają znaczenie odpowiedniego czasu kwalifikacji chorych do auto-HSCT na podstawie zaawansowania narządowego choroby (płuca, serce, nerki), stosowania ATG w leczeniu kondycjonującym oraz wykonania pozytywnej selekcji komórek CD34(+) jako czynników wpływających na poprawę wyników transplantacji (streszczenie 3431).

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych potencjalnie pozwala na wyleczenie części chorych na chłoniaki, u których stwierdza się nawrót/progresję choroby po auto-HSCT. W przypadku braku dawcy zgodnego w układzie HLA można wykonać transplantację od dawcy haploidentycznego (haplo-HSCT). Bazbarachi i wsp. zaprezentowali retrospektywną analizę wyników 474 procedur haplo-HSCT wykonanych w latach 2010–2016 w ośrodkach zrzeszonych w EBMT. Zastosowanie krwi obwodowej w porównaniu ze szpikiem jako źródła komórek krwiotwórczych wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania wszczepu, ale jednocześnie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ostrej postaci GvHD. Odsetek prawdopodobieństwa PFS i OS ocenianych 2 lata po transplantacji wyniósł odpowiednio 57% i 72% w przypadku HL, 54% i 62% w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL, *peripheral T-cell lymphoma*), 35% i 35% w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), 52% i 61% w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) oraz 56% i 56% w przypadku chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). Czynniki niezależnie związanymi z mniejszym prawdopodobieństwem PFS i OS były: brak możliwości uzyskania CR chłoniaka przed haplo-HSCT, podtyp DLBCL, transplantacja od seropozytywnego w zakresie CMV (*cytomegalovirus*) dawcy dla seropozytywnego biorcy. (streszczenie 484).

Rokowanie u chorych na niedokrwistość aplastyczną, którzy nie odpowiadają na leczenie immunosupresyjne oraz nie mają zgodnego w układzie HLA dawcy do allo-HSCT, jest niekorzystne. Na podstawie rejestru EBMT przeprowadzono retrospektywną analizę wyników 36 procedur haplo-HSCT, po przygotowaniu niemieloablacyjnym oraz zastosowaniu cyklofosfamid po transplantacji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2 lata. Stwierdzono 74-procentowe prawdopodobieństwo OS oraz prawie 60-procentowe prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby oraz bez objawów GvHD. Autorzy wnioskują, że haplo-HSCT stanowi w tej grupie chorych, pobawionych innych opcji terapeutycznych, możliwą do zastosowania opcję leczniczą (streszczenie 486).

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych pozwala na uzyskanie wyleczenia chorych na AML oraz MDS. Korzyść ze stosowania allo-HSCT w grupie chorych starszych, powyżej 60. roku życia, pozostaje przedmiotem debaty, głównie ze względu na obawę przed istotnym ryzykiem śmiertelności związanej z procedurą (NRM, *non-relapse mortality*). Grupa ośrodków francuskich przedstawiła wyniki leczenia 521 kolejnych chorych na AML w wieku 60–70 lat. Do obserwacji kwalifikowano chorych na AML o pośrednim oraz wysokim ryzyku choroby według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*), którzy uzyskali CR1 po leczeniu indukującym remisję. U 199 z nich (38%) wykonano allo-HSCT. Mimo zwiększonego ryzyka NRM leczenie z zastosowaniem allo-HSCT było niezależnym czynnikiem predykcyjnym związanym z większym prawdopodobieństwem PFS i OS, głównie za sprawą obniżenia ryzyka nawrotu choroby. Korzyść tę obserwowano zarówno w grupie chorych o pośrednim, jak i wysokim ryzyku AML według ELN; 5-letnie prawdopodobieństwo PFS wyniosło 47% w grupie leczonych allo-HSCT oraz 14% w grupie niepoddanej tej procedurze ($p < 0,001$) (streszczenie 209).

Z kolei w wieloośrodkowym prospektywnym badaniu niemieckim oceniono leczenie 55–70-letnich chorych na MDS o wysokim stopniu ryzyka. Po leczeniu indukującym (4–6 cykli 5-azacytydyny [Aza]) i uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby porównano strategię kontynuacji terapii Aza z zastosowaniem allo-HSCT. Procedurę allo-HSCT wykonywano w przypadku dostępności zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego (zgodność 10/10 *loci* HLA), po przygotowaniu o zredukowanej intensywności opartym na busulfanie. Wykazano większe prawdopodobieństwo PFS i OS w przypadku wykonania allo-HSCT.

W trakcie leczenia indukującego z zastosowaniem Aza aż 43% chorych nie mogło kontynuować terapii, w tym zostać poddanych allo-HSCT, ze względu na progresję choroby, zgon lub stwierdzenie działań niepożądanych (streszczenie 208).

Zespoły mielodysplastyczne i nowotwory mieloproliferacyjne Philadelphia-ujemne
dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. nadzw.
Zespoły mielodysplastyczne

Wprowadzenie techniki NGS pozwoliło na wykrycie u części zdrowych osób klonalnej hematopoezy, tj. obecności klonów komórek z mutacjami typowymi dla MDS i AML, najczęściej mutacji *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*. Taką hematopoezę nazwano klonalną hematopoezą o nieokreślonym znaczeniu (CHIP, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*). Jest ona związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MDS/AML (0,5–1% rocznie), a jej częstość istotnie wzrasta z wiekiem. Wiele badań wskazuje również na zwiększone ryzyko zmian miażdżycowych w naczyniach i związanych z nimi powikłań u pacjentów z CHIP. Wydaje się, że komórkami odpowiedzialnymi za uszkodzenie miokardium i śródbłonna naczyń są naciekające te struktury klonalne monocytu. Powodują one aktywację procesów zapalnych, co skutkuje uszkodzeniem mięśnia sercowego i naczyń. Liczne doniesienia na konferencji ASH w 2018 roku dotyczyły tego tematu. Rauch i wsp. stwierdzili, że mutacje *DNMT3A* i *TET2* u myszy prowadzą do przyspieszonego rozwoju miażdżycy naczyń (streszczenie 745), natomiast Fang i wsp. obserwowali upośledzenie procesów naprawczych po zawale serca u myszy z mutacją *TET2* (streszczenie 2394). Stwierdzono również, że chorzy na MDS z mutacjami CHIP, zwłaszcza *DNMT3A*, są obarczeni wyższym ryzykiem zawału serca (streszczenie 1814), a MDS jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca (streszczenie 3539).

Oprócz CHIP do stanów zwiększających ryzyko rozwoju MDS należą: nieklonalna idiopatyczna cytopenia o nieokreślonym znaczeniu (ICUS, *non-clonal idiopathic cytopenias of undetermined significance*) charakteryzująca się obecnością cytopenii, bez stwierdzonych mutacji oraz klonalna cytopenia o nieokreślonym znaczeniu (CCUS, *non-clonal idiopathic cytopenias of undetermined significance*) charakteryzująca się obecnością zarówno cytopenii, jak i mutacji. Ponadto ryzyko rozwoju MDS zwiększają: aberrantny immunofenotyp, obecność przynajmniej jednej mutacji spośród następujących: *ASXL1*, *EZH2*, *JAK2*, *RUNX1*, *SRSF2*, *TET2*,

TP53 i aberrantny kariotyp. Kern i wsp. (streszczenie 795) stwierdzili, że mediana czasu do rozwoju MDS wynosi 6,5 miesiąca w przypadku obecności 2 wyżej wymienionych czynników w porównaniu z 57 miesiącami w przypadku braku takiego czynnika lub występowania jednego z nich.

Podstawowym problemem chorych na MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku według IPSS (*International Prognostic System Score*) jest niedokrwistość. W tej grupie chorych poprawa parametrów czerwonych i niezależenie od przetoczeń jest głównym celem terapeutycznym. Jednym z leków budzących duże nadzieje w leczeniu niedokrwistości w przebiegu MDS jest luspatercept — fuzyjne białko ze zmodyfikowanym receptorem aktywiny IIB-IgG Fc. Jego podstawowy mechanizm działania to hamowanie rodziny transformujących czynników *TGFβ* (*transforming growth factor beta*). Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wyniki badania MEDALIST, randomizowanego badania III fazy obejmującego 229 chorych na MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, ze zmodyfikowanym IPSS (IPSS-R, *IPSS-revised*) bardzo niskim, niskim, pośrednim oraz opornych/nietolerujących erytropoetyny i zależnych od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) (streszczenie 1). Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej luspatercept w dawce 1,0 mg/kg mc., podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*), 3 razy w tygodniu w porównaniu z placebo. Celem pierwszorzędowym badania było niezależenie od transfuzji kkcz na co najmniej 8 tygodni między 1. a 24. tygodniem leczenia. Do celów drugorzędowych należały: niezależenie od transfuzji kkcz na co najmniej 12 tygodni między 1. a 24. tygodniem leczenia, poprawa hematologiczna, czas trwania odpowiedzi. Cel pierwszorzędowy spełniło 37,9% pacjentów w grupie leczonej luspaterceptem i 13,2% w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,0001$). Podobnie, cele drugorzędowe spełniło istotnie więcej chorych leczonych luspaterceptem. Czas trwania odpowiedzi (niezależność od transfuzji) wyniósł 30,6 tygodnia w przypadku podawania luspaterceptu i 13,6 tygodnia w przypadku stosowania placebo. Lek był dobrze tolerowany; najczęstszymi objawami niepożądanymi 3.–4. stopnia były: niedokrwistość (6,5%), zmęczenie (4,6%) i omdlenia (4,6%).

Mutacja *TP53* jest powszechnie znanym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w wielu nowotworach. Jest ona obecna u 5–10% chorych na MDS/AML rozpoznanych *de novo* i u około 30% chorych na MDS/AML wtórne do wcześniej stosowanej terapii przeciwnowotworowej. Związek

o nazwie APR-246 indukuje apoptozę w komórkach z mutacją *TP53* poprzez odtworzenie „dzikiej” konformacji białka. Sallman i wsp. przeprowadzili badanie Ib/II fazy, w którym APR-246 łącznie z AZA zastosowano u 12 chorych na MDS/AML z obecnością mutacji *TP53*. U wszystkich 12 pacjentów obserwowano odpowiedź na terapię, u 9 — CR, u 8 — dodatkowo negatywny wynik badania metodą NGS w kierunku mutacji *TP53* (streszczenie 3091).

Mutacje *TET2* (*TET methylcytosine dioxygenase 2*) należą do najczęstszych w MDS; TET odpowiada za konwersję 5-metylcytosyny (5mC) do 5-hydroksymetylocytosyny (5hmC). Proces ten jest niezbędny do demetylacji DNA, a zatem mutacje *TET2* prowadzą do hipermetylacji DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że witamina C aktywuje demetylację DNA poprzez aktywację konwersji 5mC do 5hmC, a więc może odtwarzać utraconą funkcję *TET2*. Gilbert i wsp. (streszczenie 3079) u 20 chorych na MDS/AML leczonych AZA dodatkowo stosowali witaminę C w dawce 500 mg *p.o.* lub placebo. U 14 chorych stwierdzono deficyt witaminy C ($< 23 \mu\text{M}$). Wyjściowe stężenie 5hmC/5mC było istotnie niższe u 7 pacjentów z mutacją *TET2* ($p = 0,013$) i u pacjentów z głębokim niedoborem witaminy C ($< 11,4 \mu\text{M}$) ($p = 0,004$). U wszystkich osób poddanych suplementacji witaminy C *p.o.* doszło do normalizacji jej stężenia. Stężenie 5hmC/5mC było istotnie wyższe u pacjentów otrzymujących witaminę C w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ($p = 0,041$).

Na komórkach CD34+ chorych na MDS stwierdza się ekspresję PD-1, PD-L1, CTLA-4. Uzasadnione jest zatem podjęcie prób terapii inhibitorami punktów kontrolnych. Garcia-Manero i wsp. (streszczenie 465) zastosowali niwolumab ($n = 15$) lub ipilimumab ($n = 20$) u chorych na MDS po niepowodzeniu leczenia AZA. U żadnego chorego leczonego niwolumabem nie obserwowano odpowiedzi, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab u 5 stwierdzono odpowiedź na leczenie.

Nowotwory mieloproliferacyjne

Philadelphia-ujemne

W grupie nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) jest chorobą o najcięższym przebiegu, dlatego też allo-HSCT ma usankcjonowaną pozycję w jej leczeniu. Ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową decyzja o kwalifikacji pacjenta do allo-HSCT zawsze jest trudna, a dla jej ułatwienia powstało wiele wskaźników prognostycznych pozwalających oszacować czas

przeżycia. Gagelmann i wsp. na konferencji ASH w 2018 roku (streszczenie 689), na podstawię danych 361 chorych na MF poddanych allo-HSCT przedstawili *Myelofibrosis Transplant Scoring System* (MTSS), który uwzględnia, takie czynniki jak: leukocytoza powyżej 25 G/l, małopłytkowość poniżej 150 G/l, w skali Karnofskiego mniej niż 90, wiek ponad 57 lat, CMV serostatus biorcy/dawcy (-/+), obecność mutacji *ASXL1* — po 1 punkcie, *JAK2* + lub potrójnie negatywna i allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego nie w pełni zgodnego — po 2 punkty. Na tej podstawie wyróżniono cztery grupy ryzyka: niskie ryzyko (0–2 pkt.) — 5-letni OS po allo-HSCT 88%, pośrednie (3–4 pkt.) — 5-letni OS 71%, wysokie (5–6 pkt.) — 5-letni OS 50% i bardzo wysokie (7–9 pkt.) — 5-letni OS 20%.

Spśród nowych leków stosowanych u chorych na MF na uwagę zasługuje imetelstat — inhibitor telomerazy. Mascarenhas i wsp. stosowali imetelstat u 107 pacjentów z zaawansowaną MF oporną na ruksolitynib. Pierwszorzędownym celem badania było zmniejszenie śledziona o co najmniej 35% w ocenie rezonansu magnetycznego oraz zmniejszenie objawów ogólnych o 50% lub więcej. Imetelstat stosowano w dawce 4,7 mg/kg mc. lub 9,4 mg/kg mc. *i.v.*, 3 razy w tygodniu. Zmniejszenie śledziona o co najmniej 35% obserwowano u 10% pacjentów otrzymujących większą dawkę leku, u 37% śledziona zmniejszyła się o 10% lub więcej. U 32% chorych obserwowano co najmniej 50-procentowe ograniczenie objawów ogólnych. Obserwowano przede wszystkim toksyczność hematologiczną: małopłytkowość, niedokrwistość 3. i 4. stopnia u około 40% pacjentów. Mediana OS wyniosła 19,9 miesiąca u chorych leczonych mniejszą dawką imetelstatu i 29,9 miesiąca w grupie otrzymującej dawkę 9,4 mg/kg mc.

Na konferencji ASH przed 2 lata po raz pierwszy zaprezentowano wyniki randomizowanego badania PROUD, w którym porównywano skuteczność hydroksykarbamidu (HU, *hydroxyurea*) i ropeginterferonu (*Ropeg*[®]) w pierwszej linii leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*); *Ropeg*[®] jest nowym preparatem interferonu (IFN), o przedłużonym działaniu, stosowanym w iniekcjach *s.c.* co 2 tygodnie. Celem pierwszorzędownym badania była ocena skuteczności obu terapii pod względem częstości osiągniętych całkowitych odpowiedzi hematologicznych (CHR, *complete hematologic response*) — badanie typu *non-inferiority*. Po 12 miesiącach CHR osiągnęło 43,1% pacjentów w grupie leczonej IFN i 45,6% w grupie leczonej HU, a zatem *Ropeg*[®] spełnił kryterium *non-inferiority* względem HU. Tolerancja

preparatu *Ropeg*[®] była bardzo dobra, a w szczególności nie obserwowano zwiększonej częstości depresji, zaburzeń endokrynologicznych ani chorób układu sercowo-naczyniowego. W grupie chorych leczonych IFN stwierdzono istotnie mniej powikłań hematologicznych, takich jak niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia. Na konferencji ASH w 2018 roku Gisslinger i wsp. (streszczenie 579) przedstawili aktualizację wyników badania PROUD. Analizie poddano 95 pacjentów leczonych preparatem *Ropeg*[®] i 76 leczonych HU, którzy zakończyli trwający 36 miesięcy okres terapii. Po 36 miesiącach leczenia zaobserwowano wyraźną przewagę skuteczności preparatu *Ropeg*[®] nad HU. W grupach chorych leczonych preparatem *Ropeg*[®] i HU obserwowano odpowiednio 70,5% i 51,4% CHR ($p = 0,01$). Ponadto u istotnie większego odsetka chorych leczonych preparatem *Ropeg*[®] stwierdzano redukcję zmutowanego allele *JAK2* (66% *v.* 27%; $p < 0,0001$). Profil toksyczności preparatu *Ropeg*[®] pozostawał bardzo dobry. Hematologiczne objawy niepożądane — niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia — częściej występowały wśród pacjentów leczonych HU, zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej częściej obserwowano w grupie leczonej preparatem *Ropeg*[®]. Objawy typowe dla IFN, tj. depresja i zaburzenia endokrynologiczne, występowały u mniej niż 5% pacjentów leczonych preparatem *Ropeg*[®]. Podsumowując, należy podkreślić, że po 3 latach obserwacji preparat ten wykazuje większą skuteczność w zakresie odsetka uzyskiwanych CHR i zmniejszenia ilości zmutowanego allele *JAK2* w porównaniu z HU. Dłuższej obserwacji wymaga ocena częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych, wtórnych nowotworów i transformacji PV do MF i AML. Wyniki badania PROUD stały się podstawą rejestracji preparatem *Ropeg*[®] przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicine Agency*) do leczenia chorych na PV.

Przewlekła białaczka szpikowa **dr hab. n. med. Tomasz Sacha**

Wskaźnik rokowniczy ELTS (*EUTOS Long-Term Survival score*) zastosowany w grupie chorych w wieku ponad 65 lat lepiej niż wskaźnik Sokala charakteryzuje ich profil ryzyka. Pozwala bardziej precyzyjnie identyfikować trzy grupy chorych z różnymi szansami na osiągnięcie większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) oraz głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR⁴), a także grupy z różnym ryzykiem zgonu związanego z białaczką. Zastosowanie ELTS w grupie chorych po 65. roku życia pozwala na

identyfikację osób wymagających stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych II generacji (2GTKI, *second-generation tyrosine kinase inhibitors*) w pierwszej linii leczenia oraz chorych, u których wdrożenie takiego leczenia nie jest potrzebne i mogłoby się wiązać z narażeniem ich na ryzyko występowania działań niepożądanych typowych dla terapii 2GTKI (streszczenie 44).

Kilka ważnych klinicznych obserwacji poczyniono w ramach badania *real-life* przeprowadzonego w 68 włoskich ośrodkach hematologicznych, które obejmowało 1200 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej. Średnia wieku zachorowania na CML w tym badaniu wyniosła 58,5 roku (jest to średnia o kilkanaście lat większa niż w krajach rozwijających się), odsetek chorych w fazach akceleracji i kryzy blastycznej w chwili rozpoznania wyniósł odpowiednio 0,7% i 0,3% (jest niższy niż raportowany w ramach dotychczasowych badań epidemiologicznych), u 9,4% chorych w chwili rozpoznania wykrywano dodatkowe aberracje cytogenetyczne (*major i minor route* odpowiednio u 6,1% i 3,3% chorych), co podkreśla wagę konwencjonalnych badań cytogenetycznych wykonywanych w chwili rozpoznania. Spośród ocenianych 1200 chorych 607 otrzymywało jako leczenie pierwszego wyboru 2GTKI. U chorych leczonych od rozpoznania 2GTKI obserwowano większe odsetki uzyskiwanych odpowiedzi molekularnych (MMR i MR⁴) w każdym z ocenianych punktów czasowych. Przeprowadzono także analizę i porównanie krzywych przeżycia chorych leczonych imatynibem i 2GTKI od momentu rozpoznania. Po raz pierwszy w grupie chorych pośredniego ryzyka ocenianego przy użyciu wskaźnika ELTS wykazano statystycznie istotnie lepsze 4-letnie OS w przebiegu leczenia 2GTKI niż w przypadku terapii imatynibem. Podobny trend bez istotności statystycznej w różnicach obserwowano także w grupie chorych wysokiego ryzyka według wskaźnika ELTS (streszczenie 45).

Skuteczność 2GTKI u osób, u których chorobę rozpoznano w fazie akceleracji, oceniono w ramach wieloośrodkowego, retrospektywnego badania obserwacyjnego prowadzonego we Francji. Badanie objęło 66 chorych; u połowy z nich akcelerację rozpoznano na podstawie ewolucji klonalnej uwidocznionej w konwencjonalnym badaniu cytogenetycznym, natomiast u pozostałych do rozpoznania tej fazy choroby użyto kryteriów opracowanych ELN. Całkowite przeżycie osiągnięte w tej grupie chorych wyniosło 94,4% (95% CI: 88,4–100%) po 2 latach i 87,1% (95% CI: 73,5–100%) po 7 latach

obserwacji. Autorzy zestawiają uzyskane wyniki z danymi historycznymi dotyczącymi OS u chorych po allo-HSCT wykonanej u chorych w fazie akceleracji, które wynosiło 87,8% (95% CI: 77,8–97,8%) po 2 latach obserwacji. W podsumowaniu autorzy wysuwają wniosek, że wobec uzyskanych wyników allo-HSCT nie powinna być zalecaną metodą leczenia pierwszego wyboru u pacjentów, u których chorobę rozpoznano w fazie akceleracji CML (streszczenie 48).

Wyniki odstawienia inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) u 236 chorych leczonych w Hiszpanii przedstawiono po średnim okresie obserwacji 21,5 miesiąca (zakres 10–39). Kryterium odstawienia było leczenie TKI prowadzone przez przynajmniej 3 lata, osiągnięcie i utrzymanie bez przerwy przez przynajmniej 2 lata odpowiedzi molekularnej MR^{4,5} oraz brak allo-HSCT w wywiadzie. Kryterium powrotu do leczenia był wzrost poziomu transkryptu o przynajmniej 1 log lub utrata MMR. Średni czas leczenia TKI oraz średni czas pozostawania w odpowiedzi molekularnej MR^{4,5} przed odstawieniem w analizowanej grupie chorych wynosił odpowiednio 10,3 roku (zakres 7,75–12,5 roku) i 5,7 roku (zakres 3,3–8,3 roku). U 17 chorych (7%) powodem do zastosowania 2GTKI była oporność na imatynib (brak danych dotyczących definicji oporności). Odsetek chorych z uzyskaną i utrzymaną odpowiedzią wolną od konieczności ponownego wdrożenia leczenia (TFR, *treatment-free remission*) wyniósł 64% (95% CI: 55–72%) po 4 latach obserwacji. Do utraty uzyskanej odpowiedzi i ponownego wdrożenia leczenia dochodziło w 75% przypadków w pierwszych 6 miesiącach, a w 90% przypadków — w pierwszych 12 miesiącach od odstawienia. Zidentyfikowano dwa biomarkery predykcyjne utrzymania TFR: czas terapii TKI oraz czas pozostawania w odpowiedzi MR^{4,5}. Po 3 latach obserwacji odsetek chorych z utrzymanym TFR u pacjentów leczonych TKI co najmniej 5 lub mniej niż 5 lat wyniósł odpowiednio 59% i 30%, a wśród chorych z utrzymującą się odpowiedzią molekularną MR^{4,5} co najmniej 4 lata lub mniej niż 4 lata wyniósł odpowiednio 46% i 25%. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie odsetka TFR w grupach chorych, u których zastosowano 2GTKI z powodu nietolerancji lub oporności na imatynib. U żadnego z chorych po utracie odpowiedzi i powrocie do leczenia nie odnotowano przypadku progresji ani zgonu związanego z CML (streszczenie 132).

W badaniu grupy australijskiej poświęconym odstawieniu TKI po osiągnięciu trwałej i głębokiej odpowiedzi molekularnej obserwowano

większy odsetek jej utrat po zaprzestaniu leczenia wśród chorych z typem e13a2 transkryptu genu *BCR-ABL1*. Odsetek TFR u chorych z typami transkryptów e14a2 lub e13a2 po 12 miesiącach od odstawienia wyniósł odpowiednio 65% i 34% ($p = 0,008$). Należy jednak podkreślić, że osoby z transkrytem e14a2 pozostawały w głębokiej odpowiedzi molekularnej przed odstawieniem leczenia istotnie dłużej niż chorzy z transkrytem e13a2 (odpowiednio 4,1 roku i 3 lata), co może być istotnym czynnikiem wpływającym na uzyskane wyniki (streszczenie 1731).

W ramach wielośrodkowego badania przeprowadzonego we Włoszech analizowano korzyści płynące ze stosowania różnych dawek ponatynibu u chorych, u których lek ten stosowano z powodu nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie TKI. U 42 chorych stosowano początkowo dawkę 45 mg/dobę, którą następnie zmniejszono do 30 mg/dobę po osiągnięciu większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*). Dawkę 15 mg/dobę stosowano u 26 chorych. W obu grupach znajdowali się chorzy z opornością pierwotną, wtórną, nietolerancją oraz jednocześnie występującymi opornością i nietolerancją. Wyniki analiz wykazały, że chorzy, u których leczenie zmieniono na ponatynib z powodu nietolerancji lub wtórnej oporności na uprzednie leczenie innymi TKI odnoszą największą korzyść, gdy otrzymują ten lek w dawce 15 mg/dobę, natomiast pacjenci z pierwotną opornością lub z obecnymi mutacjami powinni być leczeni według strategii deeskalacji — początkowo dawką 45 mg/dobę, następnie 30 mg/dobę (streszczenie 1732).

Zaprezentowano wyniki badania I fazy nowego leku o roboczej nazwie PF-114. Jest to inhibitor kinaz tyrozynowych IV generacji strukturalnie zbliżony do ponatynibu, jednak bardziej selektywny wobec kinazy *BCR-ABL1*. Lek przebadano u 51 chorych, spośród których 90% otrzymało w uprzednim leczeniu przynajmniej dwa TKI, a 51% było leczonych trzema lub czterema inhibitorami. Zaobserwowano, że lek podawany w dawce mniejszej niż 400 mg/dobę (200 mg/d. i 300 mg/d.) wywołuje niewielką toksyczość hematologiczną i nieznaczną toksyczość w przewodzie pokarmowym, natomiast u większości chorych pojawiają się zmiany skórne o charakterze łuszczycy. Występowały one w 3. i 4. stopniu toksyczości u odpowiednio 94% i 63% pacjentów. Lek ten nie wywoływał zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Wstępna analiza skuteczności wykazała, że po 12 miesiącach podawania PF-114 50% chorych uzyskało MCyR, a 36% — MMR. Rozpoczęcie międzynarodowych badań II fazy zaplanowano na 2019 rok (streszczenie 790).

W Chinach opracowano nowy inhibitor kinaz tyrozynowych III generacji o nazwie HQP1351 (GZD824). Poza blokowaniem kinazy BCR-ABL1 lek wykazuje aktywność wobec kinaz KIT, BRAF, DDR1, PDGFR, FGFR, FLT3, RET, SRC, TIE1 i TIE2 oraz wobec większości mutacji domeny kinazy ABL (*T315I*, *E255K/V*, *G250E*, *H396P*, *m351T*, *Q252H* i *Y253F/H*). W ramach badania I fazy lek podawano 100 chorym na CML opornym na uprzednie leczenie TKI (86 w fazie przewlekłej i 14 w fazie akceleracji). Około 51% chorych otrzymywało wcześniej przynajmniej trzy TKI. U 76 chorych wykryto mutację domeny kinazy ABL, przy czym mutację *T315I* — u 63 chorych. W dawkach 30–50 mg/dobę lek wywoływał małopłytkowość w każdym stopniu u 46%, a w stopniu 3. lub 4. u 45% chorych. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi była hipertriglicerydemia i hiperpigmentacja skóry występujące w każdym lub 3.–4. stopniu toksyczności odpowiednio u 51% na 4% oraz u 35% na 0% chorych. Po 3 cyklach leczenia pacjentów w fazie przewlekłej dawką 50 mg/dobę całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*) i częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) uzyskano odpowiednio u 58% i 83% chorych. Powyższych odpowiedzi było więcej w grupie chorych z wykrytą mutacją *T315I* (CCyR — 75%, PCyR — 100%) niż u chorych bez tej mutacji (CCyR — 25%, PCyR — 50%). U chorych w fazie przewlekłej MMR uzyskano u 31% pacjentów. W grupie z mutacją *T315I* lub bez tej mutacji MMR osiągnęło odpowiednio u 47% i 4% chorych. W fazie akceleracji MMR u wszystkich chorych z mutacją *T315I* lub bez tej mutacji uzyskano odpowiednio u 8%, 11% i 0% chorych (streszczenie 791). Nowy allosteryczny inhibitor BCR-ABL1 — asciminib stosowano w ramach badania I fazy u chorych w fazie przewlekłej CML z mutacją *T315I*. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że asciminib podawany w dawce 2 razy 200 mg/dobę osiąga stężenie wystarczające do zahamowania wzrostu komórek Ba/F3 z ekspresją *T315I*. Asciminib podawano 32 chorym, spośród których 56% otrzymywało przynajmniej trzy TKI (w tym ponatynib). Wszystkie z 15 osób, które rozpoczynały leczenie bez CHR, uzyskały ją w toku leczenia asciminibem; CHR została utrzymana u 94,1% pozostałych chorych. Po 48 tygodniach obserwacji CCyR uzyskało 80% wszystkich chorych i 66,7% pacjentów rozpoczynających terapię bez PCyR. Odsetki kumulatywne odpowiedzi MMR, MR⁴ i MR^{4,5} po 21 miesiącach obserwacji wyniosły odpowiednio 36,7%, 19,4% i 16,1%. Odsetek MMR

zależał od uprzedniego stosowania ponatynibu i wynosił 61,5% u chorych nieleczonych uprzednio ponatynibem oraz 17,6% u osób z opornością lub nietolerancją ponatynibu w wywiadzie. Najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym było wywoływanie małopłytkowości (12,5% w każdym stopniu toksyczności, 0% i 9,4% w stopniach odpowiednio 3. lub 4.), a niehematologicznym — wywoływanie nudności (u 12,5% chorych w każdym stopniu toksyczności) (streszczenie 792).

Podsumowując, wskaźnik ELTS wydaje się najbardziej miarodajnym i pozwalającym najlepiej określać ryzyko narzędziem w dobie stosowania TKI. W badaniu *real-life* po raz pierwszy wykazano, że podawanie inhibitorów II generacji od momentu rozpoznania CML może się wiązać z wydłużeniem i poprawą OS w porównaniu z chorymi leczonymi od początku imatynibem. Inhibitory II generacji są na tyle skuteczne w leczeniu CML rozpoznanej w fazie akceleracji, że allo-HSCT nie powinna być zalecana jako metoda leczenia pierwszego rzutu u tych chorych. Dla utrzymania długotrwałej odpowiedzi, bez konieczności ponownego powrotu do leczenia po jego odstawieniu, kluczowe znaczenie ma czas trwania terapii TKI oraz czas utrzymywania się głębokiej odpowiedzi molekularnej. Wciąż powstają nowe leki, których zadaniem jest przełamanie oporności na dotychczas stosowane TKI (także tej związanej z wystąpieniem mutacji *T315I*), a także pogłębienie uzyskanej odpowiedzi molekularnej.

Ostra białaczka szpikowa
dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska,
prof. nadzw.

Doniesienia dotyczące ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) prezentowane na 60. konferencji ASH zostały zdominowane przez zagadnienia związane z zastosowaniem nowych leków, terapii celowanych i immunoterapii.

Postęp w poznaniu molekularnych mechanizmów leżących u podstaw AML zaowocował syntezą nowych leków, o celowanych mechanizmach działania, których aktywność kliniczna jest przedmiotem intensywnych badań. Przełomem było zarejestrowanie w 2017 roku czterech nowych leków (midostauryna, enasidenib, CPX-351 oraz gemtuzumab ozogamycyny) do leczenia chorych na AML. W 2018 roku zarejestrowano kolejne dwa nowe leki (VEN i iwosidenib), a wiele innych jest w trakcie badań klinicznych. W większości prezentowanych na konferencji ASH w 2018 roku doniesień przedstawiano wyniki wczesnych i zaawansowanych faz badań klinicznych z zastosowaniem

nowych cząsteczek w monoterapii lub w skojarzeniu ze standardową chemioterapią.

Wenetoklaks jest selektywnym inhibitorem BCL2. Wyniki badań wskazują, że nadmierna ekspresja antyapoptotycznego białka BCL2 w komórkach białaczkowych jest przyczyną oporności na chemioterapię u chorych na AML. Wei i wsp. (streszczenie 284) przedstawili zaktualizowane wyniki badania fazy Ib/II, w którym oceniono skuteczność i tolerancję leczenia VEN w dawce 600 mg/dobę w połączeniu z małymi dawkami arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, *low-dose Ara-C*), u chorych na AML powyżej 65. roku życia, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Analizą objęto 82 chorych; 49% chorych miało białaczkę wtórną do chorób układu krwiotwórczego (sAML, *secondary AML*). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,4 miesiąca. Pięćdziesiąt cztery procent chorych uzyskało CR lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematopoezy (CRh, *complete remission with partial hematologic recovery*), a u 32% stwierdzono CR bez obecności mierzalnej MRD. Odsetki CR i CRi u chorych z białaczką *de novo* były wyższe niż w przypadku sAML i wynosiły odpowiednio 71% i 35%. Najwyższy odsetek remisji (89%) obserwowano w AML z mutacją nukleofozminy 1 (*NPM1*) oraz mutacją *IDH1/2* (72%), a najniższy — w AML z mutacją *TP53* (30%) oraz *FLT3* (44%). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) w obu grupach wynosiła odpowiednio 11,6 w porównaniu z 8,1 miesiąca. Uniezależnienie od przetoczeń kkc i krwinek płytkowych (kkp) stwierdzono odpowiednio u 49% i 65% chorych. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.–4, należały cytopenie i gorączka neutropeniczna.

W kolejnym doniesieniu ustnym przedstawiono aktualizację wyników badania, w którym oceniano skuteczność i tolerancję skojarzonej terapii VEN w połączeniu z lekami hipometylującymi: AZA lub decytabiną (DEC) u 115 chorych w wieku co najmniej 65 lat z dotychczas nieleczoną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (streszczenie 285); VEN stosowano w dawce 400 mg/dobę w skojarzeniu z DEC w dawce 20 mg/m² *i.v.* w dniach 1.–5. lub AZA w dawce 75 mg/m² *i.v.* lub *s.c.* w dniach 1.–7. co 28 dni. Odsetek CR/CRi w odniesieniu do stosowania obu skojarzeń lekowych był wysoki i wynosił odpowiednio 70% (AZA + VEN) i 74% (DEC + VEN). Wysoki odsetek remisji (> 60%) obserwowano również w podgrupach chorych o niekorzystnym rokowaniu, w tym u chorych z niekorzystnym kariotypem, mutacją *TP53*

i mutacją *FLT3*. O wysokiej skuteczności tego leczenia świadczy również fakt, że u 45% chorych z CR/CRi nie stwierdzono obecności MRD ocenianej metodą cytometrii przepływowej.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z VEN obserwowanych u co najmniej 20% chorych należały cytopenie, gorączka neutropeniczna i zapalenie płuc. Warto podkreślić, że śmiertelność w ciągu pierwszych 60 dni leczenia była niska i nie przekraczała 10%. Obserwacje te wskazują, że połączenie VEN z lekami hipometylującymi lub LD-Ara-C charakteryzuje się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa. Na podstawie powyższych wyników FDA zarejestrowała VEN w skojarzeniu z HMA lub LD-Ara-C do leczenia AML u chorych starszych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.

W prospektywnym badaniu II fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia VEN z DEC stosowaną w 10-dniowym cyklu (VEN-DEC10) (streszczenie 286). Badaniem objęto chorych z AML i MDS, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, chorych z sAML oraz oporną/nawrotową AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*). W pierwszym cyklu leczenia VEN stosowano *p.o.* w dawce 400 mg *p.o.* w dniach 1.–28., a w kolejnych cyklach — w dniach 1.–21.; DEC w dawce 20 mg/m² *i.v.* przez 10 dni stosowano do czasu uzyskania CR/CRi, a następnie kontynuowano w 5-dniowych kursach leczenia. Analizą objęto pierwszych 48 chorych włączonych do badania. Stosowane leczenie pozwoliło uzyskać CR/CRi u 71% chorych, w tym u 49% MRD(–). Najwyższy odsetek CR/CRi obserwowano u chorych z nowo rozpoznaną AML (91%) i sAML (71%). Wysoki odsetek remisji (67%) stwierdzono również u chorych z mutacją *TP53*. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych podgrup. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.–4. należały cytopenie i gorączka neutropeniczna. Zespół lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) obserwowano u 2 (4%) chorych. Śmiertelność wczesna w ciągu 30 i 60 dni wynosiła odpowiednio 8% i 10%. Wstępne wyniki potwierdzają wysoką skuteczność i dobrą tolerancję VEN-DEC10 w leczeniu chorych na AML.

Wei i wsp. (streszczenie 333) przedstawili bardzo interesujące wstępne wyniki badania fazy Ib (CAVEAT), w którym oceniano optymalną dawkę, bezpieczeństwo i skuteczność VEN w skojarzeniu ze zmodyfikowaną intensywną chemioterapią u chorych powyżej 65 roku życia z dotychczas nieleczoną AML; VEN stosowano w 5 kohortach w dawkach odpowiednio 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg i 600 mg przez 14 dni w połączeniu z che-

mioteraapią indukującą 2 + 5 (idarubicyna [IDA] 12 mg/m² *i.v.* przez 2 dni i Ara-C 100 mg/m² *i.v.* przez 5 dni). Chorzy, którzy uzyskali CR, otrzymywali 4 cykle konsolidujące 1 + 2 w połączeniu z VEN przez 14 dni. Analizą objęto pierwszych 44 chorych włączonych do badania w wieku 63–80 lat (mediana 72 lata). Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym należały: gorączka neutropeniczna (56%), posocznica (32%), migotanie przedsionków (15%), biegunka (12%), nudności (10%), zlokalizowane infekcje (10%). U żadnego chorego nie obserwowano TLS, natomiast stwierdzono stopniowe wydłużanie czasu regeneracji układu płytkotwórczego wraz z każdym kolejnym kursem chemioterapii. Śmiertelność związana z leczeniem wynosiła 7%. Siedemdziesiąt jeden procent chorych uzyskało CR/CRi. Odsetek CR/CRi u chorych z białaczką *de novo* był wyższy niż w przypadku sAML (95% *v.* 42%). W podgrupach genetycznych najwyższy odsetek remisji obserwowano u chorych z mutacją *NPM1* (100%; *n* = 7), *RUNX1* (90%; *n* = 11), *RAS* (90%; *n* = 10) i *IDH* (89%; *n* = 9), a najniższy — u chorych z mutacją *TP53* (33%; *n* = 9). Autorzy konkludują, że VEN w dawce do 600 mg w połączeniu z chemioterapią 2 + 5 charakteryzuje się dobrą tolerancją i wysoką skutecznością u starszych chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Nabyte mutacje genu *FLT3*, takie jak wewnętrzna tandemowa duplikacja (*FLT3-ITD*, *internal tandem duplication*) części przybłonowej oraz mutacja w domenie kinazy tyrozynowej (*FLT3-TKD*), są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na AML. Na podstawie randomizowanego badania RATIFY, w którym wykazano, że dołączenie inhibitora kinazy *FLT3* (midostauryny) do standardowej chemioterapii wydłuża OS i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) u chorych na AML ze współistniejącą mutacją *FLT3*, FDA i Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowały midostaurynę (nieselektywny inhibitor *FLT3*) w skojarzeniu ze standardową chemioterapią do leczenia chorych na AML z mutacją *FLT3*. Obecnie w trakcie badań klinicznych jest wiele nowych, bardziej selektywnych niż midostauryna inhibitorów *FLT3*.

Quizartinib jest silnym, wysoce selektywnym, doustnym inhibitorem *FLT3-ITD* II generacji. Na konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano bardzo ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej wyniki randomizowanego badania III fazy (QuANTUM-R), w którym porównano skuteczność monoterapii quizartinibem ze standardową che-

mioteraapią u chorych na R/R AML (streszczenie 563). Dorosłych chorych z R/R AML i współistniejącą mutacją *FLT3-ITD* poddano randomizacji w stosunku 2:1 do ciągłej terapii quizartinibem w dawce 60 mg/dobę *p.o.* lub do jednej z trzech, wybranych wcześniej przez badaczy, standardowych opcji leczenia ratunkowego (SC, *standard of care*): FLAG-IDA (fludarabina, idarubicyna, Ara-C i G-CSF), MEC (mitoksantron, etopozyd, Ara-C) lub LD-Ara-C. Pierwotnym i wtórnym punktem końcowym badania były odpowiednio OS i EFS. Ogółem w badaniu randomizacją objęto 367 chorych, w tym 245 do grupy leczonej quizartinibem i 122 do grupy SC. Mediana czasu obserwacji wynosiła 23,5 miesiąca; OS i EFS chorych leczonych quizartinibem były znamienne dłuższe niż w grupie leczonej standardowo (odpowiednio: HR 0,76 [95% CI, 0,58–0,98; *p* = 0,0177] i HR 0,90 [95% CI, 0,70–1,16; *p* = 0,1071]). Podobnie zarówno odsetek CR, jak i czas trwania remisji były istotnie wyższe w grupie leczonej quizartinibem w porównaniu z poddanymi SC (odpowiednio 48% *v.* 27%; *p* = 0,0001 i 12,1 tygodnia *v.* 5,0 tygodni). Odsetek wykonanych allo-HSCT również był wyższy w grupie chorych leczonych quizartinibem niż w grupie leczonej standardowo (32% *v.* 12%; *p* ≤ 0,0001). Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych między badanymi grupami. Wydłużenie odstępu QTcF ponad 500 ms obserwowano u 3% chorych leczonych quizartinibem. Wyniki tego badania potwierdzają wyższą skuteczność quizartinibu nad standardowymi opcjami terapeutycznymi u chorych na R/R AML z mutacją *FLT3-ITD*, co może się w najbliższej przyszłości przełożyć na zmianę standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.

Krenolanib jest silnym, selektywnym inhibitorem *FLT3-ITD* i *FLT3-TKD*, który może być bezpiecznie stosowany w połączeniu ze standardowym leczeniem indukującym (7 + 3) i dużymi dawkami Ara-C w konsolidacji. Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wstępne wyniki badania, w którym oceniono skuteczność krenolanibu w połączeniu ze standardową chemioterapią w zależności od profilu genetycznego i współistnienia dodatkowych mutacji *NPM1*, *DNMT3A*, *WT1* i *RUNX* (streszczenie 1436). Analizą objęto 44 osoby w wieku nieprzekraczającym 60 lat chore na AML i z mutacją *FLT3*. Chorych poddano standardowemu leczeniu indukującemu 7 + 3 (Ara-C 100 mg/m² przez 7 dni w połączeniu z daunorubicyną [DNR] 90 mg/m² lub IDA 12 mg/m² przez 3 dni). Krenolanib w dawce 100 mg *p.o.*

3 razy/dobę włączano 24 godziny po zakończeniu indukcji i odstawiano na 3 dni przed kolejnym kursem chemioterapii. Chorzy w CR otrzymywali do 4 kursów leczenia konsolidującego z pośrednimi (1g/m² co 12 h w dniach 1., 3, 5.) lub dużymi (3 g/m² co 12 h w dniach 1., 3., 5.) dawkami Ara-C odpowiednio dla pacjentów w wieku poniżej 60 lat w skojarzeniu z krenolanibem stosowanym w sposób ciągły po zakończeniu konsolidacji. Chorych mających dawkę kwalifikowano do allo-HSCT. W leczeniu podtrzymującym stosowano krenolanib przez 12 miesięcy po zakończeniu konsolidacji lub po allo-HSCT. Wykazano, że dołączenie krenolanibu do standardowej chemioterapii wydłuża OS w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, w tym u chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu z tak zwaną potrójną mutacją (*FLT3-ITD*, *NPM1* i *DNMT3A*), „podwójną” mutacją (*FLT3-ITD* i *WT1*) oraz mutacjami *FLT3-ITD* lub *TKD* i *RUNX1*.

W innym badaniu I fazy oceniono tolerancję i skuteczność selektywnego podwójnego inhibitora *FLT3/AXL* — gilteritynibu w połączeniu ze standardową chemioterapią indukującą i konsolidującą u chorych z nowo rozpoznaną AML i mutacją *FLT3* (streszczenie 564). Gilteritynib stosowano *p.o.* w zwiększanych dawkach 40, 80, 120 lub 200 mg/dobę w dniach 4.–17. lub 8.–21. każdego cyklu indukującego 3 + 7 (IDA 12 mg/m² lub DNR 90 mg/m² i Ara-C 100 mg/m²). W leczeniu konsolidującym chorzy otrzymywali pośrednie dawki Ara-C (1,5 g/m² co 12 h w dniach 1., 3. i 5.) w skojarzeniu z gilteritynibem w dniach 1.–14. w dawce stosowanej w cyklu indukującym. Chorzy mający zgodnego dawkę i bez przeciwwskazań byli kwalifikowani do allo-HSCT. Po konsolidacji lub allo-HSCT kontynuowano podawanie gilteritynibu w leczeniu podtrzymującym w cyklach 28-dniowych do maksymalnie 26 kursów leczenia.

Analizą objęto 60 chorych w wieku od 23 do 77 lat (mediana wieku 59,5 roku). Dawką zalecaną do badania II fazy w przypadku obu schematów indukujących było 120 mg gilteritynibu na dobę. Ogólny odsetek CR w kohorcie chorych leczonych docelową dawką gilteritynibu 120 mg wynosił 100%, a w kohorcie leczonej dawką 80 mg/dobę lub większą — 88,9%. Nie osiągnięto mediany OS, a mediana przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiła 297 dni. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) należały gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, neutropenia, bakteriemia, posocznica i leukopenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały głów-

nie gorączkę neutropeniczną, niedrożność jelita cienkiego, zapalenie płuc, posocznice i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Wyniki tego badania wskazują, że połączenie gilteritynibu ze standardową chemioterapią jest bezpieczne, dobrze tolerowane i charakteryzuje się wysoką aktywnością u chorych na AML z mutacją *FLT3*.

Mutacje genów *IDH1* i *IDH2* stwierdza się u około 20 % chorych na AML. Wyniki badań wskazują, że mutacje te prowadzą do zwiększonej produkcji onkometabolitu (2HG, 2-hydroksyglutaranu), który hamuje demetylazę histonową i metylotransferazę TET, w wyniku czego dochodzi do zwiększonej metylacji DNA. Zwiększona metylacja DNA hamuje ekspresję nowotworowych genów supresorowych i zaburza różnicowanie komórek. Dlatego jedną z opcji leczenia chorych z mutacjami *IDH1/IDH2* jest stosowanie inhibitorów zmutozowanych form tych białek, które obniżają stężenie 2HG w komórce. Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono aktualizację wyników badania I fazy, w którym oceniano tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia iwosidenibu (inhibitora *IDH1*) oraz enasidenibu (inhibitora *IDH2*) ze standardową chemioterapią u chorych z mutacją odpowiednio *IDH1* i *IDH2* (streszczenie 560). W leczeniu indukującym stosowano chemioterapię według protokołu 3 + 7 (DNR 60 mg/m²/d. lub IDA 12 mg/m²/d. przez 3 dni i Ara-C 200 mg/m²/d. *i.v.* przez 7 dni). Iwosidenib stosowano *p.o.* w dawce 500 mg, a enasidenib w dawce 100 mg *p.o.* raz/dobę w sposób ciągły od pierwszego dnia chemioterapii indukującej, poprzez konsolidację, a następnie w leczeniu podtrzymującym do 2 lat od chwili rozpoczęcia leczenia. Chorzy kwalifikowani do allo-HSCT nie otrzymywali inhibitora *IDH* w leczeniu przeszczepowym. Analizą objęto 134 chorych, w tym 47 chorych z mutacją *IDH1* leczonych iwosidenibem (mediana wieku 63 lat, zakres 24–76) i 87 chorych z mutacją *IDH2* leczonych enasidenibem (mediana wieku 63 lat, zakres 27–77). Tolerancja chemioterapii skojarzonej z iwosidenibem lub enasidenibem była dobra. Ogólny odsetek CR w obu badanych grupach wynosił odpowiednio 78% i 68%. Wyższy odsetek CR obserwowano u chorych na AML *de novo* w porównaniu z sAML, zarówno w grupie leczonej iwosidenibem, jak i enasidenibem (odpowiednio 93% *v.* 46% i 73% *v.* 63%). U chorych pozostających w remisji klirens mutacji *IDH1* i *IDH2* oceniany metodą NGS stwierdzono odpowiednio u 41% i 30% osób, a negatywną MRD oznaczaną za pomocą wielokolorowej cytometrii przepływowej odpowiednio u 89% i 58% pacjentów. Na podstawie wstępnych wyników autorzy konkludują, że skoja-

czenie standardowej chemioterapii z inhibitorami IDH1/2 jest dobrze tolerowane i pozwala na szybkie uzyskanie remisji bez MRD u większości chorych. Jednoznaczne potwierdzenie klinicznej korzyści skojarzenia inhibitorów IDH1/2 ze standardowym leczeniem wymaga weryfikacji w prospektywnych randomizowanych badaniach III fazy.

W kolejnym doniesieniu Roboz i wsp. przedstawili wyniki subanalizy badania I fazy, w której oceniono tolerancję i skuteczność iwosidenibu u chorych w wieku 60 lat i starszych, z dotychczas nieleczoną AML i współistniejącą mutacją *IDH1*, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii (streszczenie 561). W fazie eskalacji iwosidenib stosowano w dawce 500 mg raz lub 2 razy/dobę w leczeniu ciągłym w cyklach 28-dniowych. Maksymalna dawka tolerowana (MTD, *maximal tolerated dose*) nie została osiągnięta. Dawkę 500 mg/dobę ustalono jako dawkę rekomendowaną do badania II fazy. Całkowity odsetek odpowiedzi obejmował CR, CRi, częściową remisję (PR, *partial remission*) i morfologiczny stan wolny od białaczki (MLFS, *morphologic leukemia-free state*). Spośród 258 chorych w badaniu I fazy, 34 chorych z dotychczas nieleczoną AML i mutacją *IDH1* otrzymało iwosidenib w dawce 500 mg/dobę. Mediana wieku w tej grupie wynosiła 76,5 roku (zakres 64–87); ORR wyniósł 58,8%, przy czym 41,2% chorych uzyskało CR/CRi. Mediana czasu trwania odpowiedzi i mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta. Trzydzieści osiem procent chorych niezależni się od przetoczeń kcz i kkp. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: biegunki, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, leukocytoza, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, małopłytkowość, zaparcia, hipomagnezemia i bezsenność. Zespół różnicowania obserwowano u 6 spośród 34 (17,6%) chorych, w tym u 3 (8,8%) chorych w stopniu 3. lub wyższym, wymagającym czasowego przerwania przyjmowania leku. Wyniki badania wskazują, że leczenie iwosidenibem jest dobrze tolerowane i prowadzi do uzyskania trwałych odpowiedzi u blisko 59% chorych w starszym wieku, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia.

Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono również niezwykle interesujące doniesienia dotyczące pierwszych prób zastosowania różnych metod immunoterapii w AML, w tym przeciwciał monoklonalnych, BiTe, bispecyficznych cząsteczek (DART, *dual affinity retargeting*), inhibitorów punktów kontroli immunologicznej oraz limfocytów CAR. Daver i wsp. (streszczenie 27) przedstawili wczesne wyniki zastosowania po raz pierwszy u chorych na AML nowego, humanizowanego prze-

ciwiała monoklonalnego anty-CD123 sprzężonego z lekiem alkilującym — pseudodimerem indolizobenzodiazepiny (IMGN632). Analizą objęto 12 chorych na R/R AML z ekspresją CD123, w wieku od 40 do 80 lat, którzy otrzymali zwiększone dawki od 0,015 mg/kg mc. do 0,18 mg/kg mc. IMGN632; CR/CRi stwierdzono u 4 (33,3%) chorych. Nie obserwowano toksyczności ograniczającej dawkę (DLT, *dose-limiting toxicity*). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, toksyczność hematologiczna i naczyniowa.

W kolejnym doniesieniu (streszczenie 764) przedstawiono wyniki stosowania flotetuzumabu (FLZ), CD123–CD3– bispecyficznej cząsteczki DART u chorych na R/R AML. Analizą objęto 27 chorych. Dawka FLZ rekomendowana do badań II fazy wynosiła 500 ng/kg mc./dobę w ciągłej infuzji dożylniej przez 7 dni. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 18 spośród 27 (67%), przy czym u 5 na 27 (19%) stwierdzono CR/CRi. Najczęstszym działaniem niepożądanym, obserwowanym u wszystkich chorych, była reakcja związana z infuzją/zespół uwalniania cytokin (IRR/CRS, *infusion-related reaction/cytokine release syndrome*). U 4 spośród 30 (13,3%) chorych IRR/CRS występowała w co najmniej 3. stopniu nasilenia. We wszystkich przypadkach IRR/CRS dobrze poddawała się standardowej terapii tocilizumabem (przeciwciało przeciwko receptorowi interleukiny 6).

Ravandi i wsp. (streszczenie 25) zaprezentowali interesujące wyniki badania I fazy z wykorzystaniem BiTe anty-CD33xCD3 (AMG 330) u chorych na R/R AML. Trzydziestu pięciu ciężko przeleczonych chorych na R/R AML włączonych do badania otrzymało AMG330 w zwiększanej dawce od 0,5 do 480 μ g/dobę w 12 kohortach. Większość chorych (89%) nie ukończyła planowanych 6 kursów leczenia z powodu progresji. Wśród częstych zdarzeń niepożądanych odnotowano: CRS (n = 11), gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc, leukopenię, małopłytkowość, krwiak podtwardówkowy; w przypadku stosowania docelowej dawki 480 μ g/dobę wystąpiły DLT w postaci CRS i migotania komór. Trzech chorych leczonych AMG 330 w dawce 240 μ g/dobę uzyskało CR, a jeden chory leczony dawką 120 μ g/dobę uzyskał CRi. Wstępne wyniki potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji oraz działanie przeciwbiałaczkowe AMG 330.

Interesujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji zastosowania limfocytów CAR-T skierowanych przeciwko antygenowi NKG2D (CYAD-01) przedstawił Sallman i wsp. (streszczenie 902); NKG2D CAR-T stosowano bez kondycjonowania

w zwiększanych dawkach w 3 kohortach: 3×10^8 , 1×10^9 i 3×10^9 komórek/iniekcję co 4 tygodnie u 12 chorych z nowotworami układu krwiotwórczego, w tym u 8 chorych na AML, 3 chorych na PCM i jednego chorego na MDS. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały: gorączkę, CRS, hipoksję, limfopenię, zmęczenie i nudności; CRS wystąpił u 5 chorych i szybko uległ rezolucji w wyniku stosowanego leczenia. U 3 spośród 7 chorych na R/R AML uzyskano odpowiedź na leczenie, w tym dwie CRi i jedną CRh. Wyniki te wskazują, że immunoterapia CYAD-01 bez wcześniejszego leczenia kondycjonującego ma dobrą tolerancję i wywołuje efekt przeciwbiałaczkowy u chorych na R/R AML. Niezbędne są dalsze badania w celu pogłębienia wiedzy nad bardziej powszechnym zastosowaniem tych nowoczesnych opcji terapeutycznych.

Ostra białaczka limfoblastyczna

dr hab. n. med. Anna Czyż

Podczas konferencji ASH w 2018 roku zaprezentowano wyniki blisko czterystu prac dotyczących biologii, diagnostyki i terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*). W obszarze klinicznym najważniejsze prace dotyczyły optymalizacji stosowania przeciwciał monoklonalnych u chorych na B-komórkową ALL (B-ALL), zarówno w leczeniu postaci opornych oraz nawrotowych (R/R, *refractory/relapsed*), jak i w terapii pierwszej linii. Przedstawiono również uaktualnione odległe wyniki badania BLAST (Gökbuget N. i wsp. *Blood* 2018), które potwierdzają znaczenie eradykacji MRD za pomocą immunoterapii przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) dla odległego przeżycia chorych na ALL. Prezentowano także prace, których wyniki mogą pozwolić na dalszą optymalizację leczenia ALL z obecnością chromosomu *Philadelphia* (Ph)/genu *BCR-ABL1* (ALL Ph+) TKI II i III generacji.

Przeciwciała monoklonalne w B-ALL

Prace dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na B-ALL dotyczyły przede wszystkim inotuzumabu ozogamycyny (INO) i blinatumomabu (BLIN). Skuteczność INO podawanego w skojarzeniu z chemioterapią oceniano u chorych na R/R ALL, a także w grupie starszych chorych z nowo rozpoznaną białaczką w badaniach II fazy prowadzonych w *MD Anderson Cancer Center* (MDACC). Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciała monoklonalnego-leku, składającym się z humanizowanego monoklonalnego przeciwciała anty-CD22, związanego

kowalencyjnie z pochodną kalicheamycyny, która jest związkiem o właściwościach cytotoksycznych. Ekspresję CD22 stwierdza się niemal we wszystkich przypadkach B-ALL i chociaż największą korzyść z leczenia INO odnoszą chorzy z ekspresją CD22 na ponad 90% blastów, to skuteczność leku potwierdzono również u chorych z mniejszą ekspresją antygeny CD22. Celem badania II fazy prezentowanego na konferencji ASH w 2018 roku przez Sasaki K. i wsp. (streszczenie nr 553) była ocena wyników leczenia INO w skojarzeniu z programem chemioterapii mini-hyper-CVD (zmniejszenie dawek cyklofosfamidu i deksametazonu o 50%, metotreksatu o 75%, pominięcie antracykliny oraz zmniejszenie dawki Ara-C do 4 podañ po 0,5 g/m²) u chorych na R/R B-ALL; początkowo INO stosowano w dawce 1,3–1,8 mg/m² 3. dnia cykli od 1. do 4., a następnie w dawce 1–1,3 mg/m² 3. dnia cykli od 5 do 7. Dodatkowo u chorych z ekspresją CD20 na blastach stosowano rytuksymab (R). Wszystkich chorych poddano dokanałowej profilaktyce zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Decyzja o przeprowadzeniu HSCT należała do lekarza prowadzącego. Po włączeniu do badania pierwszych 67 chorych wprowadzono poprawkę do protokołu, według której po 4 cyklach leczenia hyper-CVD z INO stosowano cztery cykle leczenia BLIN — bispecyficznym przeciwciałem wiążącym się z antygenem CD3 na limfocytach T i CD19 na komórkach białaczkowych; BLIN stosowano we wlewach 2-godzinnych przez 28 dni każdego 42-dniowego cyklu. Dawka INO była zmodyfikowana (zmniejszona i podzielona na 2 podania 2. i 8. dnia każdego cyklu). Celem sekwencyjnego leczenia chemioterapią hyper-CVD + INO i BLIN było zwiększenie skuteczności terapii i obniżenie ryzyka wystąpienia choroby wenookluzyjnej wątroby (VOD, *venoocclusive disease*) poprzez zmniejszenie dawki INO i wydłużenie okresu między ostatnią dawką INO a allo-HSCT. Do badania włączono łącznie 84 chorych, w tym 17 chorych leczonych BLIN, w wieku 9–87 lat (mediana 35 lat). Całkowitą remisję uzyskano u 80% chorych; w grupie chorych z CR u 80% stwierdzono ujemną MRD ocenianą metodą 6-kolorowej cytometrii przełykowej. U 9 chorych (11%) rozwinęła się VOD w okresie obserwacji. Częstość VOD zmalała po zmniejszeniu dawki INO i podzieleniu jej na dwa podania z 15% (9/61 chorych) do 0% (0/18). Szacowane OS i utrzymywanie się CR wyniosły odpowiednio 49% i 33% po 3 latach. Stwierdzono znamienne poprawę OS u chorych leczonych chemioterapią według programu R-mini-hyper-CVD w skojarzeniu z INO z BLIN lub bez tego leku w porównaniu z grupą historyczną

leczoną INO w monoterapii (mediana OS 14 miesięcy *v.* 6 miesięcy; $p = 0,001$). W podsumowaniu autorzy podkreślili, że wyniki badania wskazują na wysoką skuteczność programu hiper-CVD w skojarzeniu z INO ± BLIN oraz możliwość obniżenia ryzyka VOD poprzez frakcjonowanie dawki INO.

Grupa z MDACC przedstawiła również wyniki badania II fazy, którego celem była ocena skuteczności chemioterapii mini-hyper-CVD stosowanej w skojarzeniu z INO z BLIN lub bez tego leku w leczeniu pierwszej linii u starszych chorych na B-ALL (streszczenie 36). Grupa ta opublikowała wcześniej w „Lancet Oncology” wyniki badania II fazy potwierdzające skuteczność terapii hyper-CVD w skojarzeniu z INO u starszych chorych z nowo rozpoznaną B-ALL (Kantarjian H.M. i wsp. *Lancet. Oncol* 2018). Celem badania, którego wyniki przedstawiono na konferencji ASH w 2018 roku, była próba poprawy efektów leczenia poprzez dodanie to tego protokołu BLIN, według schematu podawania przedstawionego powyżej (streszczenie 553). Do badania włączono 58 chorych w wieku od 60 do 81 lat (mediana 68 lat), mediana ekspresji antygenu CD22 wynosiła 97%, a u 53% chorych stosowano dodatkowo R. Całkowitą remisję uzyskano u 98% chorych, a u 95% chorych stwierdzono ujemną MRD; śmiertelność związana z leczeniem po 60 dniach wyniosła zaledwie 3%. Odsetek VOD wyniósł 11% w grupie leczonej BLIN w skojarzeniu z frakcjonowanymi dawkami INO. Szacowane OS i utrzymywanie się CR wyniosły odpowiednio 54% i 77% po 3 latach. Trzyletnie OS było znacznie lepsze niż przeżycie chorych w grupie historycznej leczonej według programu hyper-CVAD z R (54% *v.* 32%; $p = 0,002$).

W 2018 roku rozszerzono wskazania rejestracyjne BLIN w Europie i Stanach Zjednoczonych, obejmujące zastosowanie leku u chorych na B-ALL w CR z wykrywalną MRD. Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono uaktualnione 3-letnie wyniki obserwacji chorych leczonych w badaniu BLAST (streszczenie 354), którego opublikowane wcześniejsze wyniki umożliwiły rejestrację leku w tym wskazaniu (Gokbuget N. i wsp. *Blood* 2018). Do badania BLAST włączono chorych na B-ALL w pierwszej lub kolejnej remisji po przynajmniej trzech intensywnych blokach chemioterapii, z wykrywalną MRD na poziomie przynajmniej 10^{-3} po 2 tygodniach od zakończenia ostatniego bloku chemioterapii (streszczenie 554). Chorzy byli leczeni BLIN podawanym w dawce $15 \text{ mcg/m}^2/\text{dobę}$ w ciągłej 4-tygodniowej infuzji, po której następowały 2 tygodnie przerwy w leczeniu. Stosowano maksymalnie do 4 cykli leczenia; MRD po każdym

cyklu oceniano metodą molekularną z czułością nie mniejszą niż 10^{-4} . Chorzy, którzy uzyskali ujemną MRD, mogli zostać poddani allo-HSCT już po pierwszym cyklu. Do badania włączono 116 chorych; OS oszacowano u 110 chorych, w tym 74 chorych, których poddano allo-HSCT. Mediana czasu obserwacji w prezentowanej analizie wyniosła 53 miesiące. Krzywa OS osiągnęła *plateau*, a mediana OS wyniosła 36,5 miesiąca. W grupie chorych z ujemną MRD po pierwszym cyklu leczenia ($n = 85$) mediana OS nie została osiągnięta, natomiast w grupie chorych z dodatnią MRD wyniosła 12,5 miesiąca ($p = 0,002$). W grupie chorych z dodatnią MRD, którzy byli poddani allo-HSCT, mediana OS wyniosła 16 miesięcy. Uaktualnione wyniki badania BLAST potwierdzają odległy, korzystny wpływ eradykacji MRD za pomocą immunoterapii BLIN na OS chorych na B-ALL.

Wyniki wieloośrodkowego badania SWOG (*Southwest Oncology Group*) 1318 dotyczyły natomiast grupy starszych chorych z nowo rozpoznaną B-ALL, których leczono BLIN w fazie indukcji i konsolidacji remisji (streszczenie 33). Przeciwciała stosowano w standardowych dawkach przez 1 do 2 cykli w fazie indukcji remisji, a następnie podawano 3 kolejne cykle leczenia BLIN jako fazę konsolidacji. W leczeniu podtrzymującym remisję stosowano program chemioterapii POMP (prednizon, winkrystyna, 6-merkaptopuryna, metotreksat) przez 18 miesięcy. Równoległe do leczenia systemowego stosowano dokanałowo metotreksat w profilaktyce zajęcia OUN; MRD oceniano metodą 8-kolorowej cytometrii przepływowej. Do badania włączono 31 chorych w wieku od 66 do 84 lat (mediana 75 lat). Nie odnotowano ani jednego przypadku zgonu w czasie pierwszych 28 dni leczenia; stwierdzono tylko jeden przypadek zespołu uwalniania cytokin i jeden przypadek neurotoksyczności 3. stopnia. Całkowitą remisję uzyskano u 66% chorych; u 95% z nich stwierdzono ujemną MRD. Szacowane OS i DFS wyniosły odpowiednio 65% i 56% po roku od zakończenia leczenia. Autorzy we wnioskach podkreślili wysoką skuteczność i bardzo dobrą tolerancję leczenia BLIN w grupie chorych na B-ALL w podeszłym wieku.

ALL z obecnością chromosomu Philadelphia/genu *BCR-ABL1*

Wprowadzenie do leczenia silnych TKI II i III generacji stwarza nadzieję na uzyskanie długotrwałych remisji u starszych chorych na ALL Ph(+), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Grupa CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) zaprezentowała wyniki

prospektywnego wieloośrodkowego badania II fazy *Alliance/CALGB 10 701* u dorosłych chorych na ALL Ph(+), którego celem była ocena skuteczności strategii leczenia zakładającej podanie w indukcji remisji dazatynibu w skojarzeniu z deksametazonem, a następnie w konsolidacji allo-HSCT poprzedzonego kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC-allo-HSCT, *reduced-intensity* allo-HSCT) lub auto-HSCT albo chemioterapię, a w ostatniej fazie — podtrzymywanie remisji za pomocą dazatynibu. Równolegle do leczenia systemowego stosowano dokanałową profilaktykę zajęcia OUN. Do leczenia włączono 64 chorych w wieku od 22 do 87 lat (mediana 60 lat); u 59% chorych stwierdzono transkrypt *BCR-ABL1* typu p190. Całkowitą remisję uzyskano u 97% chorych, w okresie indukcji nie doszło do żadnego zgonu. Przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórkom macierzystym przeprowadzono u 20 chorych, auto-HSCT u 7 chorych, a 9 chorych leczono chemioterapią w konsolidacji remisji. W leczeniu podtrzymującym remisję ponad 50% zaplanowanej dawki dazatynibu utrzymano u 72% chorych po allo-HSCT oraz u 80% chorych po auto-HSCT i chemioterapii. Szacowane OS i DFS wyniosły odpowiednio 55% i 43% po 3 latach; OS w grupach leczonych za pomocą allo-HSCT, auto-HSCT i chemioterapią wyniosło odpowiednio 75%, 71% i 55%. W żadnej z grup nie osiągnięto mediany czasu przeżycia. Całkowite przeżycie chorych z transkrytem p210 było gorsze niż chorych z transkrytem p190 (mediana: 16 miesięcy *v. nieosiągnięta*; $p = 0,04$), podobnie jak DFS (mediana: 10 miesięcy *v. 35* miesięcy; $p < 0,0001$). Wznowa choroby wystąpiła u 25% chorych po allo-HSCT, 43% po auto-HSCT i 37% leczonych chemioterapią. W 75% przypadkach wznowy szpikowej (6/8 przypadków) wykryto mutację *T315I* w obrębie domeny kinazowej *ABL1*. Uzyskane wyniki potwierdzają bardzo wysoki odsetek remisji u chorych leczonych dazatynibem z deksametazonem oraz wskazują na możliwość utrzymania remisji zarówno po allo-HSCT, jak i po auto-HSCT lub chemioterapii za pomocą dazatynibu stosowanego w leczeniu podtrzymującym remisję. Autorzy podkreślili natomiast, że uzyskane wyniki leczenia chorych z transkrytem p210 w badaniu *Alliance/CALGB 10701* są suboptymalne.

Znaczenie prognostyczne utajonego zajęcia OUN wykrywanego metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej

Na uwagę zasługują dwa doniesienia z sesji poświęconych czynnikom prognostycznym, w których przedstawiono wartość rokowniczą utajonego zajęcia

OUN wykrywanego w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego metodą cytometrii przepływowej. Włoska grupa GIMEMA przeprowadziła restrospektywną analizę wyników leczenia 221 dorosłych chorych na ALL leczonych według protokołów terapeutycznych GIMEMA/NILG, u których wykonano klasyczne badanie cytologiczne (CS, *cytological study*) płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej (MPFC, *multi-parameter flow cytometry*) (streszczenie 658). Na podstawie uzyskanych wyników chorych podzielono na trzy grupy: z dodatnim wynikiem zarówno CS, jak i MPFC (CS+ MPFC+), chorych z ujemnym wynikiem CS i dodatnim wynikiem badania MPFC (CS–MPFC+) oraz chorych bez cech zajęcia OUN w żadnym z powyższych badań (CS–WCP–). W analizie jednoczynnikowej dodatnie wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego korelowały z występowaniem wznowy choroby ($p = 0,004$). Szacowane OS u chorych CS+WCP+, CS–WCP+ i CS–WCP– wyniosło odpowiednio 6%, 17% i 46% po 4 latach ($p = 0,0007$). W analizie wieloczynnikowej potwierdzono, że zajęcie płynu mózgowo-rdzeniowego jest niezależnym czynnikiem ryzyka związanym z krótszym przeżyciem chorych (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,98; $p = 0,00001$).

Podobne wyniki uzyskano w pediatrycznym wieloośrodkowym prospektywnym badaniu skandynawskim, w którym dzieci chore na ALL leczono zgodnie z protokołem *Nordic Society of Pediatric Hematology* (NOPHO) (streszczenie 657). Do analizy włączono 669 dzieci, u których wykonano zarówno CS, jak i badanie MPFC. Wynik CS był dodatni u 13,1%, a MPFC u 25% dzieci przed rozpoczęciem leczenia. Podobnie jak w badaniu grupy GIMEMA obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym była niezależnym czynnikiem predykcyjnym wznowy ALL (w jakiegokolwiek lokalizacji), ze wskaźnikiem ryzyka w modelu regresji Coxa dla CS+/MPFC–, CS–/MPFC+ i CS+/MPFC+ wynoszącym odpowiednio 2,4 w porównaniu z 3,5 w porównaniu z 4,1. Wyniki tych dwóch badań potwierdzają, że zajęcie OUN kwalifikuje chorych na ALL do grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od metody wykrywania blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Podsumowanie

Wprowadzenie do leczenia chorych na B-ALL przeciwciał monoklonalnych umożliwi personalizację terapii na podstawie wieku chorego, ekspresji antygenów na blastach i obecności MRD po leczeniu pierwszej linii. Postęp w leczeniu wydaje się szczególnie znaczący w grupie starszych chorych

ze wznową i opornością dzięki wprowadzeniu do terapii INO i BLIN. Duże nadzieje wiąże są również z możliwościami, jakie niesie eradykacja MRD za pomocą BLIN przed HSCT. Prezentowane wyniki badań w ALL Ph(+) dostarczają kolejnych dowodów na istotną poprawę przeżycia chorych dzięki stosowaniu TKI w leczeniu podtrzymującym remisję, a także sugerują możliwość dalszej poprawy poprzez wprowadzenie do leczenia pierwszej linii TKI II generacji.

Wrodzone skazy krwotoczne

prof. dr hab. n med. Jacek Trelński

W trakcie 60. konferencji ASH w 2018 roku wiele uwagi poświęcono nowym perspektywom leczenia chorych na hemofilię. Trwają intensywne badania dotyczące terapii genowej, a także leczenia środkami poprawiającymi hemostazę, które nie są koncentratami czynników krzepnięcia (emicizumab, concizumab, fitusiran i inne). Spośród nich emicizumab, został już zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej (pod nazwą handlową *Hemlibra*[®]) do stosowania w rutynowej profilaktyce epizodów krwawień u osób z hemofilią typu A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. Ponadto na podstawie wyników prób klinicznych HAVEN 3 i HAVEN 4 lek ten oczekuje obecnie rejestracji u pacjentów z hemofilią A niepowikłaną inhibitorem. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że ze względu na wysoką skuteczność, a także sposób podawania emicizumab może stanowić prawdziwy przełom w leczeniu hemofilii, istotnie zwiększając jakość życia chorych. Nadzieje tę odzwierciedla 30 doniesień w formie plakatów i wystąpień ustnych, które zaprezentowano na Konferencji ASH w 2018 roku.

W streszczeniu 632 przedstawiono najnowszą analizę wyników badania HAVEN 2 (emicizumab u dzieci z hemofilią A powikłaną inhibitorem < 12. rż.). Wcześniejsze wyniki wskazywały, że dawkowanie raz na tydzień (QW) zapewnia dobrą kontrolę krwawień i jest dobrze tolerowane (Young i wsp. *Blood* 2017). Obecna analiza dotyczyła także dzieci, u których przeciwiało dawkowano raz na 2 tygodnie (Q2W) i raz na miesiąc (Q4W). Przed rozpoczęciem profilaktyki emicizumabem (≥ 52 tyg.) dzieci otrzymywały leki omijające inhibitor (BPA, *bypassing agents*) w schemacie na żądanie lub profilaktycznie, a dawka nasycająca emicizumabu wynosiła 3 mg/kg mc.. W badaniu oceniano skuteczność leczenia, między innymi poprzez analizę liczby krwawień przeliczaną na rok (ABR, *annualized bleeding rates*) w odniesieniu do wszystkich rodzajów krwawień, bezpieczeństwo terapii, a także występowanie przeciwiał skierowanych przeciw

emicizumabowi oraz farmakokinetykę leku w zależności od stosowanej dawki. Przeanalizowano łącznie 85 chorych, w tym 65 z grupy dawkowania QW i po 10 z grup Q2W i Q4W. Liczba krwawień wymagających leczenia w grupach QW, Q2W i Q4W wynosiła odpowiednio 0,3 (95% CI: 0,17–0,50), 0,2 (0,03–1,72) i 2,2 (0,69–6,81). Nie odnotowano żadnych leczonych krwawień u odpowiednio 50 spośród 65 (76,9%), 9 spośród 10 (90,0%) i 6 spośród 10 (60,0%) dzieci. We wszystkich grupach liczba leczonych krwawień na rok wynosiła nie więcej niż 3. Większość krwawień dotyczyła stawów, a 83,3% spośród nich była pourazowa. Wewnętrzna analiza 18 chorych, z grupy QW, którzy otrzymywali wcześniej BPA, w większości w schemacie profilaktycznym (15/18), wykazała 99% (95% CI: 97,7–99,4) obniżenie ryzyka wystąpienia krwawień wymagających leczenia u dzieci leczonych emicizumabem w porównaniu z wcześniejszą terapią za pomocą BPA. Emicizumab był dobrze tolerowany. Nie występowały powikłania zakrzepowe ani mikroangiopatia. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały infekcje nosogardła (37,5%) oraz różne objawy związane z miejscem wstrzyknięcia leku (29,5%). U 4 chorych wykryto przeciwciała skierowane przeciw emicizumabowi, w tym u 2 neutralizujące działanie leku. Było to powodem przerwania terapii u jednego z pacjentów. Terapeutyczne stężenia leku obserwowano we wszystkich trzech schematach dawkowania. Do czasu publikacji wykonano 21 mniejszych zabiegów chirurgicznych, w tym 14 procedur usunięcia portów centralnych. Autorzy wnioskują, że terapia emicizumabem jest skuteczna i dobrze tolerowana, mniej kłopotliwa (*s.c.*) i mniej inwazyjna (bez portów naczyniowych) od BPA, a ponadto istnieje możliwość elastycznego dawkowania.

W kolejnym streszczeniu (1187) badano preferencje dotyczące sposobu leczenia wśród chorych biorących udział w badaniach HAVEN 3 i HAVEN 4. Obie te próby kliniczne (HAVEN 3; NCT02847637; Mahlangu i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2018) i (HAVEN 4; NCT03020160; Pipe i wsp. *WFH* 2018) zawierały kwestionariusze zwalidowane do zbadania preferencji i satysfakcji związanej z leczeniem emicizumabem w stosunku do poprzednich terapii. Jednym z nich był kwestionariusz *Emi-Pref (Emicizumab Preference Survey)*, wypełniany w 17. tygodniu obu badań, kiedy chorzy uzyskali wystarczające doświadczenie związane z terapią preparatem *Hemlibra*[®], a jednocześnie zachowali żywą pamięć dotyczącą poprzednich sposobów leczenia. Kwestionariusz zawierał 2 pytania oraz możliwość swobodnej wypowiedzi. Satysfakcję

z leczenia emicizumabem oceniano również w badaniu HAVEN 3 za pomocą kwestionariusza SQ-ISHI (*Satisfaction Questionnaire — Intravenous Subcutaneous Hemophilia Injection*). Ten 16-punktowy kwestionariusz był wypełniany w czasie kwalifikacji do leczenia, a następnie w 21. lub 25. tygodniu leczenia. Kwestionariusz *EmiPref* wypełniło 95 spośród 134 chorych (71%) biorących udział w badaniu HAVEN 3; 89 chorych (94%) preferowało emicizumab w stosunku do poprzedniego leczenia, a jedynie 2 chorych (2%) wolało poprzednią terapię. Do najczęstszych przyczyn wybierania emicizumabu należały dogodność stosowania (rzadziej *s.c./latwiej*) i mniejsze obawy przed wystąpieniem krwawień, co odzwierciedla doskonałą skuteczność wykazaną w badaniu. W badaniu HAVEN 4 wszyscy wypełnili kwestionariusz *EmiPref* i wszyscy preferowali emicizumab w stosunku do poprzedniej terapii (te same argumenty oraz lepsza ogólna jakość życia). Także wyniki kwestionariusza SQ-ISHI wskazują na większą satysfakcję z leczenia emicizumabem w porównaniu z wcześniejszą terapią (90% chorych). Uzyskane wyniki są zapewne odzwierciedleniem wysokiej skuteczności, a także mniejszej kłopotliwości związanej z leczeniem preparatem *Hemlibra*[®]. Tak silne preferencje mogą się przełożyć na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich, co jest dużym problemem przy obecnej profilaktyce prowadzonej za pomocą FVIII czy BPA.

Jedno z istotnych wyzwań związanych z terapią emicizumabem to brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności terapii. Kilka streszczeń (2475, 1200, 3782) dotyczyło prób zastosowania różnych wariantów testów globalnych hemostazy. Interesujące jest także badanie nad zastosowaniem emicizumabu w 4 przypadkach nabytej hemofilii A (AHA, *acquired haemophilia A*), ponieważ dane przedkliniczne sugerują, że emicizumab może być także skuteczny w tym wskazaniu klinicznym (streszczenie 2476). Średni wiek chorych w tym badaniu wynosił 62,3 roku (50–78). Wyjściowa aktywność FVIII utrzymywała się na poziomie < 1%, a maksymalne średnie miano inhibitora wynosiło 54,3 j.B/ml (zakres 3,1–81,6). Trzech chorych miało poważne krwawienia (2 po zabiegach operacyjnych), wymagające przetoczenia kkcż i terapii hemostatycznej aktywowanym rekombinowanym ludzkim czynnikiem VII (rhFVIIa, *activated recombinant human factor VII*) przed włączeniem emicizumabu (średnia dobowo dawka 48 mg, zakres 24–72 mg/d.). Emicizumab podawano w dawce 3 mg/kg mc. *s.c.* raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1,5 mg/kg mc./tydzień. Aktywność czynnika VIII (FVIII, *factor VIII*) była monitorowana

metodami chromogennymi z odczynnikami pochodzenia ludzkiego (FVIII:chrom). Po włączeniu emicizumabu czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated prothrombin thromboplastin time*) znormalizował się już po 1–3 dniach od podania pierwszej dawki, a FVIII:chrom przekroczyła 10% po średnio 13 dniach (zakres 7–18 dni). Pełną skuteczność hemostatyczną uzyskano po 14 dniach (stabilne stężenie hemoglobiny, bez transfuzji kkcż, zmniejszenie wielkości krwawiaków). Terapię omijającą za pomocą preparatu *NovoSeven*[®] odstawiono po średnio 4 dniach (zakres 2–9 dni) od pierwszej iniekcji emicizumabu. U 2 chorych FVIII:chrom przekroczyła 50% (pełna remisja) po 24 i 42 dniach, a emicizumab odstawiono po medianie 4 kolejnych iniekcji (zakres 3–6, n = 3). U pozostałych chorych nie uzyskano CR do czasu zgłoszenia tego doniesienia. U kobiety w wieku 80 lat z licznymi chorobami towarzyszącymi i po dużej operacji brzusznej wystąpił łagodny udar mózgu (po 3. dawce emicizumabu, przy FVIII:chrom = = 10% i towarzyszącej terapii rhFVIIa z powodu zabiegu). Nie obserwowano działań niepożądanych związanych z terapią hemostatyczną u innych pacjentów. Wszyscy chorzy otrzymywali steroidy, a 3 także rytuksymab. Autorzy przekonują, że emicizumab może być skuteczny w terapii hemostatycznej także u chorych z AHA. Do ważnych zalet jego stosowania należy podawanie *s.c.* raz w tygodniu, a także możliwość zmniejszenia dawek leków immunosupresyjnych, ponieważ chorzy są chronieni przed krwawieniami. Należy jednak mieć na uwadze konieczność stosowania odpowiednich testów laboratoryjnych (testy chromogenne FVIII), a także unikanie w terapii krwawień aktywowanego koncentratu kompleksu protrombiny (APCC, *activated prothrombin complex concentrate*). Konieczne są dalsze badania służące porównaniu skuteczności emicizumabu z BPA, a także wieprzowym FVIII (*Obizur*[®]).

Celem innej pracy opublikowanej w formie streszczenia (3511) było oszacowanie klinicznych i ekonomicznych skutków terapii profilaktycznej emicizumabem w porównaniu z FVIII w okresie całego życia chorego z hemofilią A. W tym celu wykorzystano model matematyczny Markova. Hipotetyczna kohorta pacjentów z hemofilią A bez inhibitora została przypisana do profilaktyki emicizumabem lub FVIII od 1. roku życia na rok, 5 lat lub całe życie. W tym modelu pacjenci w obu grupach mogli otrzymywać FVIII w przypadku krwawień przebijających, obecności inhibitora, w trakcie immunotolerancji czy zabiegów ortopedycznych. Obliczono także koszty pośrednie

wynikające z absencji w pracy. Dane do modelu zaczerpnięto z badań HAVEN, danych z literatury medycznej oraz opinii ekspertów. Estymację opartą na cenach w Stanach Zjednoczonych z 2017 roku po uwzględnieniu wskaźnika inflacji. Uzyskane wyniki wskazują, że liczba leczonych krwawień i krwawień do stawów była mniejsza w przypadku stosowania emicizumabu we wszystkich horyzontach czasowych (emicizumab *v.* FVIII leczonych krwawień — rok: 1,5 *v.* 5,8; 5 lat: 7,4 *v.* 29,1; całe życie: 125,7 *v.* 444,0; krwawienia dostawowe — rok: 1,1 *v.* 3,6; 5 lat: 5,4 *v.* 17,8; całe życie: 92,2 *v.* 273,3). Średni wiek pojawienia się artropatii (*Pettersson score* ≥ 1) wynosił odpowiednio 12,9 w porównaniu z 5,4 roku. Całościowe koszty bezpośrednie i pośrednie były niższe w przypadku profilaktyki za pomocą emicizumabu niż za pomocą FVIII we wszystkich przedziałach czasowych (rok: 97 127 USD *v.* 312 020 USD; 5 lat: 603 057 USD *v.* 1 281 059 USD; całe życie: 15 373 443 USD *v.* 20 134 246 USD). We wnioskach autorzy podkreślają, że profilaktyka za pomocą emicizumabem daje lepsze efekty medyczne i jest tańsza od profilaktyki z użyciem FVIII.

Emicizumab będzie zapewne przełomem w terapii chorych na hemofilię A. Pozostaje jednak jeszcze wiele znaków zapytania, w tym sposób stosowania u chorych wcześniej nieleczonych, w czasie zabiegów operacyjnych czy w przypadku krwawień zagrażających życiu. Należy także ustalić optymalne dawki leków stosowanych łącznie z emicizumabem (np. BPA, FVIII, leki antyfibrynolityczne), a także rozwiązać kwestie monitorowania laboratoryjnego skuteczności leczenia.

Trombofilie i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe

Zachorowalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*) jest wśród pacjentów z aktywną chorobą nowotworową 4–8-krotnie większa niż w ogólnej populacji (Khorana A.A. *Hematology Am. Soc. Hematol. Edu. Program* 2012: 626–630). Według aktualnych zaleceń stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular weight heparin*) jest wskazane u chorych na nowotwory hospitalizowanych z powodu ostrych schorzeń i u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym (Khorana A.A. i wsp. *Thromb. Thrombolysis* 2016; Zawilska K. i wsp. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012; Wojtukiewicz M. i wsp. *Onkol.*

Prakt. Klin. 2016). Celem badania CASSINI było przeanalizowanie, czy zastosowanie doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulant*) — rywaroksabanu w dawce 10 mg/dobę skutecznie zapobiega wystąpieniu złożonego punktu końcowego, tj. zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) kończyn dolnych, zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) i śmierci spowodowanej VTE u 841 chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu złośliwego nowotworu. Okres obserwacji trwał do 180 dni. Do badania włączono 274 (32,6%) chorych na raka trzustki; 50,9% badanych stanowili mężczyźni. Złożony punkt końcowy wystąpił u 25 spośród 420 pacjentów (5,95%) otrzymujących rywaroksaban i 37 spośród 421 pacjentów (8,79%) z grupy przyjmujących placebo (HR 0,66; 95% CI 0,40–1,09, $p = 0,101$; NNT [*number needed to treat*] = 35), przy czym powikłanie to wystąpiło u 38,7% pacjentów po zakończeniu przyjmowania rywaroksabanu. W okresie leczenia powikłania zakrzepowe zarejestrowano u 11 pacjentów (2,62%) z grupy badanej i 27 (6,41%) z grupy kontrolnej (HR 0,40; 95% CI 0,20–0,80; $p = 0,007$; NNT = 26). Do poważnych krwawień doszło u 8 pacjentów (1,98%) przyjmujących rywaroksaban i u 4 (0,99%) z grupy otrzymującej placebo (HR 1,96; 95% CI 0,59–6,49; $p = 0,265$; NNH [*number needed to harm*] = 101). Kluczowe istotne małe krwawienia wystąpiły odpowiednio u 2,72% i 1,98% pacjentów. Z tego badania wynika wniosek, że podczas stosowania rywaroksabanu w zapobieganiu VTE u chorych na nowotwory złośliwe leczonych ambulatoryjnie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych uległo znacznej redukcji, bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień. W dalszym okresie obserwacji po zakończeniu stosowania rywaroksabanu nie stwierdzono różnic w zakresie częstości występowania VTE między obiema grupami (streszczenie LBA-1).

Leczenie VTE u chorych na nowotwory złośliwe stanowi trudny problem nie tylko ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu, lecz także z powodu zwiększonego ryzyka poważnych krwawień wynikającego z często występującej małopłytkowości, uszkodzenia śluzówek lub konieczności wykonywania inwazyjnych zabiegów. W aktualnych wytycznych przewidziano stosowanie u tych chorych LMWH *s.c.* przez 3–6 miesięcy (2–4,6). Trwają badania kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w zakrzepicy związanej z chorobą nowotworową. Jednym z nich jest próba kliniczna ADAM VTE, w której porównano wyniki leczenia VTE apiksabanem w dawce 10 mg 2 razy/dobę przez 7 dni, a następnie w dawce 5 mg 2 razy/

/dobę, ze standardowym leczeniem dalteparyną (200 j.m./kg mc. przez 1. miesiąc, a następnie 150 j.m./kg mc. raz/d.) przez 6 miesięcy. Do badania włączono 287 chorych, głównie z nowotworami jelita grubego, trzustki, płuc lub piersi, w tym u 65,5% rozpoznano chorobę rozsianą. Nawrót VTE wystąpił u 5 pacjentów (3,4%) z grupy leczonej apiksabanem i u 20 (14,1%) leczonych dalteparyną (HR 0,26; 95% CI 0,09–0,80; $p = 0,0182$). Poważne krwawienia zarejestrowano u 3 spośród 145 chorych (2,1%) leczonych dalteparyną, nie było ich w grupie leczonej rywaroksabanem. Nie stwierdzono różnic w zakresie śmiertelności i krwawień ocenianych zbiorczo (poważne plus klinicznie istotne małe krwawienia). Wyniki oceny jakości życia wypadły zdecydowanie na korzyść rywaroksabanu. Autorzy doniesienia wyciągają wniosek, że apiksaban jest lekiem skuteczniejszym niż dalteparyna w leczeniu VTE związanej z chorobą nowotworową; leczenie nim cechuje się małym zagrożeniem powikłaniami krwotocznymi i jest związane z lepszą jakością życia chorych (streszczenie 421).

Skuteczność i bezpieczeństwo NOAC u pacjentów w wieku co najmniej 80 lat

W prospektywnym rejestrze DESDEN NOAC prowadzonym w Niemczech oceniono 935 pacjentów w wieku co najmniej 80 lat, spośród których 52,1% otrzymywało rywaroksaban, 21,2% apiksaban, 17,6% edoksaban, a 9,1% dabigatran z powodu migotania przedsionków (80,4%) albo VTE (19,1% — 179 osób). Podczas obserwacji trwającej ponad 2,5 roku częstość nawrotu VTE wyniosła 0,4 na 100 pacjentolat (95% CI 0,2–0,7). Podobnie mała była częstość poważnych krwawień — 0,4 na 100 pacjentolat (95% CI 0,2–0,7). Około 20% pacjentów zmarło, głównie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Z pracy wynika wniosek, że u pacjentów w podeszłym wieku NOAC stosowane w leczeniu VTE są lekami skutecznymi i bezpiecznymi (streszczenie 422).

Ocena ryzyka wystąpienia VTE u chorych na PCM

Żylne powikłania zakrzepowe zagrażają chorym na PCM, szczególnie w początkowym okresie stosowania leków immunomodulujących — talidomidu, lenalidomidu, pomalidomidu — oraz wysoko dawkowanego deksametazonu, doksorubicyny, karfilzomibu, polichemioterapii lub erytropoetyny. Stosowanie leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce przeciwzakrzepowej może powodować powikłania krwotoczne, bywa też uciążliwe dla pacjentów.

Mniej powikłań i niedogodności wiąże się z przyjmowaniem w tym celu kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*), który jednak zale się tylko chorym cechującym się niskim ryzykiem zakrzepowym (≤ 1 czynnik ryzyka) (Ludwig H. i wsp. *Leukemia* <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0040-1>). W celu opracowania skali oceny ryzyka zakrzepowego oceniono częstość występowania VTE w pierwszych 180 dniach leczenia u 4448 chorych na PCM w Stanach Zjednoczonych. W tym czasie VTE rozpoznano u 53 chorych (5,7%), po średnim czasie leczenia 69 dni. Około 70% zakrzepic żylnych wystąpiło w pierwszych 3 miesiącach leczenia. Na podstawie analizy czynników ryzyka zakrzepowego opracowano IMPEDE VTE score, uwzględniający parametry zamieszczone w tabeli 1.

Analiza statystyczna wykazała dobry stopień dyskryminacji między grupami. Zastosowanie IMPEDE VTE score może ułatwić ocenę ryzyka wystąpienia VTE u chorych na szpiczaka PCM (streszczenie 141).

Wytyczne postępowania w VTE w 2018 roku

Wytyczne opracował wielodyscyplinarny zespół utworzony przez ASH we współpracy z *McMaster University GRADE Center* (Hamilton, Ontario, Kanada) pod kierunkiem prof. Adama Cukera. Zaprezentowano już między innymi wytyczne dotyczące diagnostyki VTE, profilaktyki przeciwzakrzepowej u hospitalizowanych i niehospitalizowanych chorych internistycznych, zasad optymalnego leczenia przeciwkrzepliwego, profilaktyki i leczenia VTE u dzieci i u kobiet w ciąży oraz wytyczne postępowania w małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). U chorych hospitalizowanych z ostrych przyczyn internistycznych jest wskazane stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą LMWH i to jedynie w trakcie pobytu w szpitalu. Stosowania NOAC w czasie hospitalizacji i w formie profilaktyki przedłużonej po wypisaniu ze szpitala się nie zaleca. Jeśli chory stosuje NOAC z innych powodów, to zalecenie może nie mieć zastosowania. U chorych niepoddanych profilaktyce farmakologicznej sugeruje się stosowanie profilaktyki mechanicznej — przerywanego ucisku pneumatycznego kończyn dolnych lub pończoch o stopniowanym ucisku. Nie zaleca się łącznego stosowania profilaktyki farmakologicznej i mechanicznej.

W przypadku długotrwałej (trwającej > 4 h) podróży u osób nieobciążonych czynnikami ryzyka VTE sugeruje się niestosowanie pończoch o stopniowanym ucisku, LMWH ani ASA w ramach

Tabela 1. IMPEDE VTE score

Table 1. IMPEDE VTE score

Czynnik	Punktacja	
Leki immunomodulujące	3	
BMI ≥ 25 kg/m ²	1	
Patologiczne złamanie miednicy/uda	2	
Erytropoetyna	1	
Dokсорubicyna	2	
Wysoko dawkowany deksametazon	4	
Niskodawkowany deksametazon	2	
Pochodzenie azjatyckie	-3	
Przebyta VTE	3	
Cewnik centralny	2	
Leczenie przeciwkrzepliwe	-5	
Profilaktyka przeciwzakrzepowa	-2	
Ryzyko VTE wg modelu IMPEDE VTE	Liczba punktów	Częstość wystąpienia VTE (%)
Małe	≤ 3	3,1
Pośrednie	4–6	7,5
Duże	≥ 7	13,3

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; VTE (*venous thromboembolism*) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

profilaktyki przeciwzakrzepowej. Natomiast u osób z istotnie podwyższonym ryzykiem rozwoju VTE (np. niedawny zabieg operacyjny, przebyty epizod VTE, kobiety w okresie połogu, aktywna choroba nowotworowa lub ≥ 2 czynniki ryzyka, w tym kombinacji powyższych z hormonalną terapią zastępczą, otyłością, ciążą) sugeruje się użycie pończoch o stopniowanym ucisku lub profilaktycznych dawek LMWH. Jeśli zastosowanie LMWH lub pończoch o stopniowanym ucisku nie jest możliwe, to pacjentom z tej grupy sugeruje się przyjmowanie ASA (Schünemann H.J. i wsp. *Blood Adv.* 2018).

Farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową podczas ciąży i w połogu u kobiet z wrodzoną trombofilią, które nie przebyły VTE, według zaleceń ASH z 2018 roku przedstawiono w tabeli 2. W tabeli 3 zawarto analogiczne wytyczne u chorych, które przebyły taki epizod (Bates S.M. i wsp. *Blood Adv.* 2018).

Skazy krwotoczne płytkowe

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Spośród skaz krwotocznych płytkowych najczęściej interesujących doniesień było poświęconych leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*). Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wyniki otwartego, jednoramiennego i długotrwa-

łego leczenia ITP (OLE, *open label extension study*) za pomocą fostamatynibu (streszczenie 536). Fostamatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej śledzionowej (SYK, *spleen tyrosine kinase*), który na podstawie wyników badań III fazy zarejestrowano do leczenia dorosłych chorych na przewlekłą ITP, z niedostateczną odpowiedzią na inne metody leczenia. W badaniu OLE brali udział pacjenci uczestniczący w badaniu III fazy, w tym otrzymujący placebo. W momencie analizy 43 spośród 123 pacjentów kontynuowało leczenie fostamatynibem. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,9 miesiąca. Głównymi przyczynami odstawienia leku były brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia i zdarzenia niepożądane. Spośród 27 pacjentów ze stabilną odpowiedzią płytkową 21 (78%) utrzymywało odpowiedź po 12 miesiącach, a 15 (56%) po 24 miesiącach leczenia. Fostamatynib był dobrze tolerowany; większość zdarzeń niepożądanych była łagodna i niezwiązana z badanym lekiem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były biegunka i nadciśnienie tętnicze.

W celu poprawy wyników pierwszej linii leczenia ITP są czynione próby kojarzenia glikokortykosteroidów z lekami o innym mechanizmie działania. Warto odnotowania są wyniki wielośrodkowego, jednoramiennego badania, w którym oceniano skuteczność stosowania dużych dawek

Tabela 2. Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa podczas ciąży i porożu u kobiet z wrodzoną trombofilią, które nie przeżyły żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) według zaleceń *American Society of Hematology* z 2018 roku

Sytuacja kliniczna		Zalecana profilaktyka
Rodzaj trombofilii	VTE w wywiadzie rodzinnym	Podczas ciąży
Niedobór białka C, białka S, heterozygota mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny	Niezależnie	Nie
Niedobór antytrombiny, homozygota mutacji genu protrombiny	Nie	Nie
Homozygota mutacji Leiden genu czynnika V, złożone trombofilie	Niezależnie	Tak
Niedobór antytrombiny	Tak	Tak
W porożu		
Niedobór antytrombiny	Tak	Tak
Niedobór antytrombiny, białka C, białka S, heterozygota mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny	Nie	Nie
Heterozygota mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny	Tak	Nie
Niedobór białka C, białka S	Tak	Tak
Homozygota mutacji Leiden genu czynnika V albo genu protrombiny, złożone trombofilie	Niezależnie	Tak

Tabela 3. Farmakologiczna profilaktyka przeciwzakrzepowa podczas ciąży i w porożu u kobiet z wrodzoną trombofilią, które przeżyły epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) według zaleceń *American Society of Hematology* z 2018 roku

Sytuacja kliniczna	Zalecana profilaktyka	
	Podczas ciąży	W porożu
Przeżyty 1 epizod VTE związany z przejściowym czynnikiem ryzyka (z wyjątkiem ciąży i stosowania estrogenów)	Nie	Tak
Przeżyty 1 epizod VTE związany z ciążą lub stosowaniem estrogenów	Tak	Tak
Przeżyty 1 epizod niesporokowanej VTE (obecnie bez przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego)	Tak	Tak

deksametazonu (HDD, *high-dose dexamethason*) w skojarzeniu z eltrombopagiem (streszczenie 733). Ponieważ deksametazon działa immunosupresyjnie i hamuje niszczenie płytek, a eltrombopag zwiększa produkcję płytek, jak również może przywracać immunotolerancję, to badacze wysunęli hipotezę, że leki te mogą działać synergistycznie. Do badania włączono 46 pacjentów z nowo rozpoznaną pierwotną ITP, z liczbą płytek poniżej 30 G/l lub poniżej 50 G/l w przypadku obecności istotnych krwawień. Pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni eltrombopag w dawce dobowej od 25 mg do 75 mg w zależności od liczby płytek. Deksametazon podawano przez 4 kolejne dni w dawce 40 mg/dobę. Stosowano od 1 do 3 kursów HDD w odstępach 4-tygodniowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była długotrwała odpowiedź płytkowa definiowana jako

utrzymywanie się liczby płytek ponad 50 G/l przez 6 miesięcy po zakończeniu 12-tygodniowej terapii. Długotrwałą remisję obserwowano u 56% chorych. W porównaniu z danymi historycznymi (25% długotrwałych remisji po HDD) wyniki tego badania wskazują na wysoką skuteczność skojarzenia eltrombopagu z HDD w pierwszej linii leczenia ITP.

Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA) należą do najbardziej skutecznych leków stosowanych w ITP. Jednak 20–40% pacjentów nie odpowiada na leczenie bądź nie utrzymuje odpowiedzi płytkowej na TPO-RA. Dotychczas nie udało się wyodrębnić czynników predykcyjnych odpowiedzi na te leki, dlatego warto zwrócić uwagę na doniesienie Al-Samkari i Kutera (streszczenie 734). Celem tej pracy było ustalenie zależności między stężeniem endogennej trombopoetyny (TPO) i odpowiedzią płytkową na

TPO-RA. Przeprowadzono retrospektywną analizę u 67 chorych na ITP leczonych eltrombopagiem lub romiplostymem. Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem endogennej TPO i odpowiedzią na leczenie. Wyliczono progowe stężenia endogennej TPO różnicujące pacjentów na dwie grupy — odpowiadających i nieodpowiadających na TPO-RA. Dla eltrombopagu wartość progową określono na 136 pg/ml, a dla romiplostymu na 209 pg/ml. U części pacjentów z wysokim stężeniem endogennej TPO odpowiedź na TPO-RA udało się przywrócić, kojarząc te leki z małymi dawkami prednizonu (10–15 mg/d.).

Jeszcze do niedawna uważano, że utrzymywanie się odpowiedzi płytkowej na TPO-RA wymaga przewlekłego stosowania tych leków. Potwierdzały to dane z randomizowanych badań II i III fazy. W ciągu 2 tygodni po odstawieniu leku liczba płytek wracała do wartości wyjściowej lub nawet obniżała się poniżej tej granicy. Jednak późniejsze obserwacje, zwłaszcza pochodzące z badań nad długotrwałym stosowaniem TPO-RA, wskazują, że część pacjentów utrzymuje odpowiedź płytkową po odstawieniu leku. Jak dotąd nie ustalono, u których chorych na ITP można uzyskać długotrwałą remisję. Temu zagadnieniu były poświęcone dwie prace prezentowane na konferencji ASH w 2018 roku. Newland i wsp. przeprowadzili wielowariancyjną analizę zintegrowanych danych pochodzących z 13 badań nad romiplostymem w leczeniu dorosłych chorych z ITP (streszczenie 735). Analiza wykazała, że tylko krótki czas trwania ITP przed włączeniem romiplostymu (≤ 12 mies.) jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym utrzymywania się remisji po odstawieniu leku. Nie stwierdzono zależności między przebyta splenektomią i krwawieniami a remisją. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez *Gimmema Group* oceniano skuteczność eltrombopagu w leczeniu drugiej linii u pacjentów z nowo rozpoznaną lub utrzymującą się ITP (streszczenie 1135). Badanie było podzielone na trzy okresy: leczenia eltrombopagiem (24 tyg.), zmniejszenia dawki i odstawienia leku (tygodnie 25.–32.), obserwacji (tygodnie 33.–52.). Po 6 miesiącach leczenia u 26 spośród 38 pacjentów stwierdzono remisję, w tym 14 CR. Remisja utrzymywała się po roku u 40% pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Chociaż TPO-RA i rytuksymab należą do najbardziej skutecznych leków w drugiej linii leczenia ITP, to ich dostępność jest ograniczona wysoką ceną i brakiem refundacji w wielu krajach, w tym w Polsce. Stąd bierze się ponowne zainteresowanie lekami, które stosowano w leczeniu ITP, ale ich skuteczność nie była dobrze udokumentowana.

Na konferencji ASH w 2018 roku przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ITP za pomocą dapsonu (streszczenie 737). Dapson jest stosowany w leczeniu ITP od końca lat 80. ubiegłego stulecia. Jest to lek tani i dobrze tolerowany, jednak jego szersze zastosowanie w ITP nie było możliwe ze względu na brak znajomości mechanizmu działania i danych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa. W ośrodku, z którego pochodzi praca, dapson jest standardowo stosowany w drugiej linii leczenia ITP. Do analizy zakwalifikowano 122 chorych na pierwotną ITP leczonych dapsonem przez co najmniej 15 dni. Mediana czasu leczenia wynosiła 6 miesięcy, a mediana okresu obserwacji 3,4 roku (od 1,3 miesiąca do 17,6 roku). Przed włączeniem leczenia u 22% chorych wykonano badania stężenia dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Dapson podawano w początkowej dawce 100 mg/dobę. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 66%, w tym 24% odpowiedzi całkowitych. Długotrwałe utrzymywanie się odpowiedzi płytkowych stwierdzono u 51% chorych. Niepowodzenie leczenia częściej obserwowano u osób po przebytej splenektomią i otrzymujących wcześniej trzy lub więcej linii leczenia; 61% osób opornych na dapson poddano splenektomii, natomiast w przypadku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, zabieg ten wykonano tylko u 16%. Działania niepożądane wystąpiły u 16% chorych. Najczęściej obserwowano niedokrwistość hemolityczną (5 osób) i objawową methemoglobinemię (5 osób).

Ocena aktywności płytkotwórczej szpiku kostnego może służyć do różnicowania przyczyn małopłytkowości. Zwiększona produkcja płytek występuje w małopłytkowościach związanych ze zwiększonym niszczeniem lub zużyciem płytek. Wykładnikiem potencjału płytkotwórczego szpiku jest frakcja niedojrzałych płytek (IPF%, *immature platelet fraction*). Lee Y. i wsp (streszczenie 128) analizowali przydatność IPF% w różnicowaniu małopłytkowości związanej ze zwiększonym niszczeniem/zużyciem płytek i małopłytkowości na tle zmniejszonej produkcji płytek w szpiku. Ponadto autorzy postanowili ocenić, czy IPF% można wykorzystać do prognozowania regeneracji układu płytkotwórczego po chemioterapii. Wskaźniki płytkowe, w tym IPF%, oznaczono u 105 zdrowych ochotników, 31 osób z niszczeniem/zużyciem płytek i u 34 pacjentów z małopłytkowością na tle zmniejszonej produkcji płytek w szpiku. Badania wykonano w analizatorze hematologicznym Sysmex XN-3000. Najwyższe wartości

IPF% obserwowano u osób z niszczeniem/zużyciem płytek. Stwierdzono również ujemną korelację między liczbą płytek i IPF% u osób z niszczeniem/zużyciem płytek. W grupie osób z małopłytkowością na tle zmniejszonej produkcji płytek w szpiku po chemioterapii wzrost IPF% poprzedzał na 5,5 dnia zwiększenie liczby płytek do 130 G/l. Z kolei zmniejszenie IPF% poprzedzało o 3–4 dni wzrost liczby płytek u pacjentów z niszczeniem/zużyciem płytek na tle ITP. Autorzy uważają, że IPF% jest przydatnym wskaźnikiem do różnicowania przyczyn małopłytkowości i może być wykorzystywany jako wczesny marker regeneracji układu płytkotwórczego po chemioterapii.

Spośród prac dotyczących zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) na szczególną uwagę zasługuje wielośrodkowe badanie korelacji genotypowo-fenotypowej we wrodzonej TTP (streszczenie 336). Wrodzona TTP (zespół Upshawa-Schulmana) to bardzo rzadko występująca choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, która charakteryzuje się ostrymi epizodami zakrzepowej mikroangiopatii. Przebieg kliniczny TTP jest heterogenny. Dotychczas zidentyfikowano około 150 mutacji genu *ADAMTS13* leżących u podłoża tej mikroangiopatii, natomiast nie ustalono wpływu rodzaju mutacji na obraz fenotypowy choroby. W prezentowanej pracy analizowano dane kliniczne i laboratoryjne 121 osób włączonych do międzynarodowego rejestru wrodzonej TTP w latach 2006–2017. W badanej kohorcie 54 pacjentów pochodziło z Europy, 52 z Azji, 13 z Ameryki i 2 z Afryki. U 84 osób stosowano profilaktykę świeżo mrożonym osoczem. W większości przypadków (76 osób) wykryto dwie różne heterozygotyczne mutacje genu *ADAMTS13*, a pozostałych 45 osób było nosicielami mutacji homozygotycznych. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:1, a mediana wieku przy rozpoznaniu choroby 25,8 roku (0–81,3 roku). Przed włączeniem do rejestru 27% pacjentów przeżyło tętnicze incydenty naczyniowe (zawał serca, udar niedokrwieny mózgu, przemijający napad niedokrwieny), a w wieku 50 lat u ponad połowy badanych wystąpił co najmniej jeden taki incydent. U 121 chorych wykryto 98 różnych mutacji genu *ADAMTS13*. Do najczęstszych należały mutacje zmiany sensu (57), nonsensowne (12) oraz delecje i insercje powodujące przesunięcie ramki odczytu (21). Nie stwierdzono korelacji między rodzajem mutacji a objawami klinicznymi i laboratoryjnymi, z wyjątkiem mutacji c.4143_4144dupA (exon 29; p.Glu1382Argfs*6). Ta mutacja występowała najczęściej i wykryto ją w 58 allelach. U nosicieli mutacji c.4143_4144dupA,

będących złożonymi heterozygotami, TTP rozpoznano w młodszym wieku (mediana 4,1 roku) niż u osób z mutacją homozygotyczną (mediana 23,3 roku). Te obserwacje mogą wskazywać na cięższy przebieg choroby u złożonych heterozygot.

Warte odnotowania jest doniesienie dotyczące choroby puli magazynowej płytek związanej z zaburzeniami ziarnistości gęstych (SPD, *δ-storage pool deficiency*) (streszczenie 1148). Jest to prawdopodobnie najczęściej występujący wrodzony defekt płytek krwi. Przebiega on zwykle pod postacią łagodnej skazy krwotocznej, chociaż spektrum objawów może być szerokie — od przypadków bezobjawowych do ciężkich krwawień. Faktyczna częstość występowania SPD pozostaje nieznana. Według niektórych autorów może ona występować równie często jak choroba von Willebranda. Ponieważ podłoże genetyczne izolowanego niedoboru ziarnistości gęstych pozostaje nieznane, to podstawą rozpoznania jest ocena liczby tych ziarnistości płytek w mikroskopie elektronowym. Jednak niektórzy badacze podważają wiarygodność rozpoznania SPD tylko na podstawie wyniku takiego badania, dlatego postanowiono ocenić przydatność mikroskopu elektronowego w diagnostyce tej skazy krwotocznej. Przeprowadzono retrospektywną analizę danych 291 dorosłych pacjentów poddanych badaniu płytek w mikroskopie elektronowym z powodu podejrzenia SPD. Badanych podzielono na dwie grupy. Do pierwszej zaliczono 207 osób z dodatnim wynikiem (< 3 ziarnistości gęstych/płytkę) w kierunku SPD. Drugą grupę (grupa odniesienia) stanowiło 87 osób z prawidłową liczbą ziarnistości gęstych w płytce. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania krwawień skórno-śluzówkowych ani pod względem wyników badań hemostazy obejmujących: liczbę płytek, czas okluzji w aparacie PFA-100, agregację płytek krwi, czas protrombinowy, APTT. W obu grupach u 20% badanych czas okluzji PFA-100 był przedłużony, a u 50% stwierdzono upośledzoną agregację płytek z co najmniej jednym agonistą. Wyniki badań wskazują, że liczba ziarnistości gęstych w płytkach nie koreluje z objawami skazy krwotocznej ani z czasem okluzji czy agregacją płytek krwi. Na tej podstawie autorzy pracy uważają, że badanie płytek w mikroskopie elektronowym nie wystarcza do rozpoznania SPD.

Podsumowanie

W grudniu 2019 roku czeka nas kolejna, 61. Konferencja ASH w San Diego, a po niej XIV Ogólnopolska Konferencja po ASH, która odbędzie

się 6–7 marca 2020 roku w Krakowie. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń. Przy tej okazji pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną, jak zawsze,

organizację XIII edycji Konferencji po ASH, a firmom farmaceutycznym, w tym sponsorom wiodącym (*Abbvie* i *Pfizer*) i wspierającym (*Alexion*, *Angelini*, *Astellas*, *Celgene*, *Janssen*, *Jazz Pharmaceuticals*, *Novartis*, *Novo Nordisk*, *Sandoz*, *Servier*, *Takeda*) — za pomoc finansową w ich przeprowadzeniu.