

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

The highlights of the 4th Polish Conference post-ASH (American Society of Hematology)

Przedruk z czasopisma *Hematologia* 2010; 1: 157–179

Wprowadzenie

W dniach 5–7 marca 2010 roku w Zakopanem odbyła się IV Ogólnopolska Konferencja po-ASH, stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 51. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2009 roku w Nowym Orleanie. Coroczne Konferencje po-ASH odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. Wzorem lat ubiegłych tegoroczna edycja obejmowała 4 sesje tematyczne, w tym choroby układu chłonnego, leczenie wspomagające, choroby układu krwiotwórczego i zaburzenia hemostazy oraz wykład przedstawiający najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 51. Konferencji ASH.

Choroby układu chłonnego

Przewlekła białaczka limfocytowa

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha

Według aktualnych wytycznych przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową (CD19+, CD5+, CD23+) trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. W różnicowaniu CLL należy brać pod uwagę przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) o wartości poniżej $5 \times 10^9/l$ i immunofenotypie podobnym do klasycznej postaci CLL (CD5+, CD23+) lub odmiennym (CD5+, CD23– lub CD5–, CD23–), ale przy nieobecności limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” i objawów ogólnych choroby. Zwraca się uwagę na częstą progresję MBL do CLL, w odsetku około 1–2% rocznie. Spośród znanych czynników rokowniczych CLL do najważniejszych wciąż zalicza się markery cytogene-

tyczne (del11q, del17p), molekularne (stan hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny) i immunofenotypowe (ekspresja CD38 i ZAP-70). U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, *progression-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*). Najlepsze wyniki w tym zakresie, u osób kwalifikujących się do immunochemioterapii, uzyskuje się dzięki zastosowaniu fludarabiny (F), cyklofosfamidu (C) i rytuksymabu (R).

W trakcie 51. Konferencji ASH Hallek i wsp. przedstawili aktualizację badania randomizowanego III fazy porównującego skuteczność i toksyczność schematu FC vs. FCR u 817 wcześniej nieleczonych chorych (abstrakt 535). Średnia liczba podanych kursów w ramieniu FCR wynosiła 5,2 vs. 4,8 FC ($p = 0,006$), w tym 74% (FCR) i 67% (FC) chorych otrzymało 6 pełnych cykli, ale tylko 60,3% i 57,1% z Binet C. Redukcja dawki przekraczająca 10% co najmniej w 1 kursie leczenia dotyczyła 43% chorych z FCR i 30% z FC. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) był istotnie wyższy w ramieniu FCR (95,1%) w porównaniu z FC (88,4%) ($p = 0,001$), w tym CR (44,1% vs. 21,8%; $p < 0,0001$). Mediana PFS była istotnie dłuższa w ramieniu FCR (51,8 miesiąca) w porównaniu z FC (32,8 miesiąca) ($p < 0,001$); 3-letni OS wynosił odpowiednio 84,1% vs. 79% ($p = 0,01$). Największą korzyść z leczenia FCR w odniesieniu do ORR, CR, PFS i OS obserwowano u osób w stopniu Binet A i B. W innym badaniu (abstrakt 3438) przeprowadzono subanalizę dotyczącą jakości życia u chorych leczonych FC i FCR. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące ogólnego poczucia zdrowia, sprawności motorycznej, emocjonalnej, społecznej, objawów chorobowych i/lub powikłań leczenia, w tym zmęczenia, bólu, nudności, wymiotów, duszności, zaburzeń łaknienia, snu, występowania biegunek i zaparć. Oceny dokonano u 763 (93%) osób, które wypełniły co najmniej 1 kwestionariusz po zakończeniu terapii. W obu porównywanych grupach (FCR vs. FC) nie było istotnych różnic w odniesieniu do badanych parametrów. W obu grupach stwierdzono

nieznaczny wzrost (5–10%) ogólnego poczucia zdrowia po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Autorzy stwierdzili, że lepsze wyniki terapii uzyskane za pomocą FCR nie przyczyniają się do poprawy jakości życia w stosunku do pacjentów leczonych FC. W kolejnym, retrospektywnym badaniu (abstrakt 3448) oceniano czynniki predykcyjne wystąpienia wtórnego nowotworu u 300 chorych z CLL leczonych FCR w *MD Anderson Cancer Center* w latach 1999–2003. Wśród badanych chorych u 46 osób stwierdzono drugi nowotwór przed leczeniem FCR i wykluczono je z analizy. Z pozostałych 254 pacjentów po medianie czasu obserwacji wynoszącej 76 miesięcy u 58 (23%) chorych wystąpił wtórny nowotwór, w tym 20 nowotworów hematologicznych, 18 nowotworów skóry, 15 guzów litych i 5 przypadków mnogich nowotworów. Parametrami predykcyjnymi wystąpienia wtórnego nowotworu w przebiegu CLL po leczeniu FCR były wyższy stopień infiltracji szpiku komórkami białaczkowymi ($p = 0,04$), niepowiększona śledziona ($p = 0,024$) i aberracje molekularne w zakresie chromosomu 17. ($p = 0,008$). Czas do pojawienia się wtórnego nowotworu był istotnie krótszy u osób z nieprawidłowościami genetycznymi w zakresie chromosomu 17. i 13. ($p = 0,0003$; $p = 0,0009$). Wyniki leczenia CLL za pomocą FCR w grupach chorych z wtórnym nowotworem lub bez niego nie różniły się istotnie. Ważną prezentacją (abstrakt 3432) była także metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych u nieleczonych wcześniej chorych z CLL w odniesieniu do ORR, CR, PFS i OS. Za pomocą statystycznej metody *Bayesian mixed treatment comparison* porównano wyniki leczenia uzyskane z udziałem FCR (abstrakt 535; $n = 817$) w porównaniu z wynikami uzyskanymi z badań FC vs. F (Catovsky i wsp. 2007 r.; $n = 777$), F vs. chlorambucyl (Rai i wsp. 2000 r.; $n = 509$), FC vs. F (Eichhorst i wsp. 2006 r.; $n = 362$), bendamustyna vs. chlorambucyl (Knauff i wsp. 2007 r.; $n = 305$), alemtuzumab vs. chlorambucyl (Hillmen i wsp. 2007 r.; $n = 294$), FC vs. F (Flinn i wsp. 2007 r.; $n = 278$), F vs. chlorambucyl (Eichhorst i wsp. 2007 r.; $n = 206$). Analiza wykazała, że schemat FCR jest najbardziej skutecznym schematem u wcześniej nieleczonych chorych z CLL w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych ORR i CR (wzrost od kilku do kilkudziesięciu razy) oraz PFS (wydłużenie mediany od kilku do kilkudziesięciu miesięcy).

Z innych prezentowanych badań dotyczących terapii I linii należy wyróżnić pracę Wierdy i wsp. (abstrakt 207), w której u 61 nieleczonych wcześniej chorych porównywano skuteczność i toksyczność schematu FC w połączeniu z ofatumumabem (OFC), humanizowaną postacią przeciwciała monoklonalnego anty-CD20, podawaną w dawce 500 mg vs. 1000 mg.

W obu badanych grupach leczenie 6 cyklami OFC ukończyło 71% i 57% pacjentów, w tym uzyskano odsetek ORR 77% vs. 73% i CR 32% vs. 50%. Częstość powikłań, w tym infekcji ($n = 4$ vs. $n = 7$), neutropenii

($n = 11$ vs. $n = 18$), niedokrwistości ($n = 2$ vs. $n = 6$), małopłytkowości ($n = 2$ vs. $n = 7$), hemolizy ($n = 2$ vs. $n = 1$), nie różniła się istotnie w badanych grupach. W dalszych badaniach prospektywnych zdecydowano się na zastosowanie ofatumumabu w dawce 1000 mg na dobę. Ważnym badaniem (abstrakt 538) było prospektywne porównanie u 178 chorych poniżej 65. roku życia leczonych we Francji i Belgii w latach 2007–2009 toksyczności i skuteczności schematu FCR vs. FC w połączeniu z alemtuzumabem (A). W obu grupach podano 6 cykli leczenia odpowiednio u 76,5% i 71,4% chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była przedłużająca się neutropenia (74,6% vs. 79,6%), której odsetek narastał w miarę leczenia po FCA i pozostawał na tym samym poziomie po FCR. Gorączki o nieznannej etiologii (FUO, *fever of unknown origin*) obserwowano u 13 vs. 27 pacjentów; odnotowano 7 zgonów, wszystkie w ramieniu z FCA. Rekrutację przerwano po zrandomizowaniu 165 chorych z powodu dużej toksyczności FCA. Całkowity odsetek odpowiedzi pośród pierwszych 100 zrandomizowanych chorych wynosił w ramieniu FCR 96,0% w porównaniu z 85% FCA ($p = 0,086$), w tym CR 78% vs. 58% ($p < 0,072$). Autorzy wskazują na konieczność zastosowania A w innych niż FC schematach chemioterapii w leczeniu I linii. Taką próbę podjęli Lin i wsp. (abstrakt 210), którzy u 102 pacjentów uzyskujących co najmniej stabilizację choroby po 6 cyklach FR jako konsolidację podawali A 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni (łącznie 18 dawek). Po indukcji (77% chorych otrzymało 6 planowanych cykli FR) uzyskano odsetki ORR i CR odpowiednio 90% i 29%, w tym negatywną chorobę resztkową (MRD, *minimal residual disease*) u 15% osób. Po konsolidacji A, którą otrzymało 58 (58%) pacjentów, w tym 42 (72%) chorych po 18 zaplanowanych wcześniej dawkach, odsetki ORR, CR i MRD wynosiły odpowiednio 91%, 66% i 50%. Dwuletnie odsetki PFS (76% vs. 70%) i OS (84% vs. 88%) nie różniły się istotnie między chorymi otrzymującymi A i bez konsolidacji. Zwrócono uwagę na częste powikłania infekcyjne immunoterapii mimo profilaktyki trimetoprimem/sulfametoksazonem i walacyklowirem, w tym odnotowano 5 zgonów w okresie konsolidacji u pacjentów będących w CR po leczeniu indukującym. Autorzy stwierdzają, że choć A zastosowany w konsolidacji zwiększa odsetki odpowiedzi na leczenie indukujące FR, to jednak przyczynia się do istotnego zwiększenia toksyczności, w tym u pacjentów będących w CR. Podobne odsetki odpowiedzi, okupione jednak częstymi powikłaniami infekcyjnymi, obserwowali Perikh i wsp. po zastosowaniu immunochemioterapii I linii CFAR. Ponadto odsetki uzyskanych ORR i CR nie zależały od stanu zaawansowania choroby według Rai, stanu mutacji IgVH, ekspresji ZAP70 i CD38, ale co ważniejsze PFS był istotnie krótszy u chorych z del17p i niezmutowaną postacią CLL. To może oznaczać, że schemat CFAR nie prowadzi do przełamania genetycznie

uwarunkowanego niekorzystnego przebiegu klinicznego CLL (abstrakt 208).

Z innych doniesień dotyczących chemio-, immunochemioterapii I linii wyróżnić należy pracę na temat schematów zawierających bendamustynę (B). Knauf i wsp. zrandomizowali 319 chorych do grupy otrzymującej 6 cykli B (100 mg/m², dzień 1.–2.) lub chlorambucyl (0,8 mg/kg mc., dzień 1. i 15.). Odsetek uzyskanych ORR wynosił 68% vs. 31% (p < 0,0001), mediana PFS — 21,6 miesiąca vs. 8,3 (p < 0,0001), OS nie został osiągnięty w grupie przyjmującej B vs. 65,4 miesiąca w grupie otrzymującej chlorambucyl. U chorych z objawami ogólnymi, którzy byli leczeni B, stwierdzono istotnie krótszy PFS niż u pacjentów bez tych objawów (17,7 vs. 30,4 miesiąca; p < 0,0001). Różnic takich nie obserwowano w grupie otrzymującej chlorambucyl (abstrakt 2367). W innym badaniu Fischer i wsp. oceniali u 117 chorych skuteczność i toksyczność schematu BR. Po podaniu 583 cykli odnotowano niewiele działań niepożądanych w stopniu 3.–4., w tym infekcji — 5,1%, neutropenii — 6,5%, małopłytkowości — 6,1%. Uzyskano wysoki odsetek ORR (90,9%), w tym 43% u chorych z del17p, CR 32,7%, MRD(–) we krwi obwodowej u 29/50 chorych i 7/25 w szpiku. Mediana PFS nie została osiągnięta (abstrakt 205). Na podstawie wyników tego badania niemiecka grupa do spraw CLL rozpoczęła niedawno randomizowaną próbę kliniczną porównującą w leczeniu I linii BR z FCR. U pacjentów w podeszłym wieku lub niekwalifikujących się do powyższych schematów immunochemioterapii korzystną opcją terapeutyczną może być skojarzone zastosowanie chlorambucylu z R (abstrakt 3428).

Prezentacje dotyczące leczenia CLL w progresji lub w nawrocie skupiały się przede wszystkim na immunochemioterapii z wykorzystaniem A. Engert i wsp. zrandomizowali 335 chorych z nawrotową postacią CLL do FA vs. F, z których 60% vs. 64% otrzymało 6 zaplanowanych wcześniej cykli leczenia. Mediana PFS w grupie FA była istotnie dłuższa niż w grupie F (29,6 vs. 20,7 miesiąca; p = 0,005) oraz wyższe były odsetki ORR (84,8% vs. 67,9%; p < 0,001) i CR (30,4% vs. 16,4%; p = 0,002). Na podstawie całkowitego czasu przeżycia po medianie obserwacji wynoszącej 17 miesięcy nie wykazano istotnych różnic i, co bardzo istotne, nie stwierdzono także różnic w zakresie częstości objawów niepożądanych w stopniu 3.–4. (abstrakt 537). W innym badaniu 56 chorych otrzymało 6 cykli FCA, z czego 4 pacjentów wykluczono z analizy z powodu nowotworu wtórnego (n = 1) lub zgonu w trakcie leczenia (n = 3). Działania niepożądane w stopniu 3.–4. to głównie małopłytkowość i neutropenia, ale także reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) (n = 5) i wirusa półpaśca (n = 1) oraz zapalenie płuc (n = 5, w tym 2 zakażenia kryptodlakowe) i FOU (n = 12). Całkowity odsetek odpowiedzi u pozostałych w analizie 52 cho-

rych wynosił 68%, w tym 17 CR (33%), 18 PR (35%), 8 (15%) stabilizacji i 9 (17%) progresji choroby. Odsetki uzyskanych odpowiedzi nie zależały od wyjściowych zaburzeń cytogenetycznych, ale od rodzaju wcześniejszej terapii (ORR 81% dla F vs. 63% dla FC) (abstrakt 209). Podobne odsetki odpowiedzi przy akceptowalnej toksyczności uzyskano także w grupie 80 pacjentów wcześniej intensywnie leczonych za pomocą immunochemioterapii CFAR (abstrakt 3431). Interesujące wyniki, wymagające jednak potwierdzenia przez inne grupy badawcze, uzyskali Xu i wsp. (abstrakt 3450). Autorzy przyjęli założenie, że uzupełnienie niedoborów dopełniacza wskutek przetoczenia świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) może zwiększyć efekt przeciwbiałaczkowy R. U 12 chorych z nawrotową postacią CLL, w tym leczonych wcześniej F i R, zastosowano 2 j. FFP, a następnie R w dawce 375 mg/m² w monoterapii co 1–2 tygodnie od 2 do 5 cykli. U wszystkich leczonych uzyskano szybką odpowiedź kliniczną i cytologiczną, ze zmniejszeniem leukocytozy, rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych i śledziony, a także zmniejszeniem stopnia małopłytkowości i niedokrwistości. Całkowitą remisję uzyskano u 4 (33%) osób, a PR — u 6 (50%) chorych. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane. Podobne odsetki ORR, ale przy dość licznych działaniach niepożądanych, uzyskano po zastosowaniu R w połączeniu z lenalidomidem (abstrakt 206).

Z doniesień dotyczących nowych strategii i/lub leków stosowanych w CLL na uwagę zasługuje cykl prezentacji poświęconych roli autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), zwłaszcza w kontekście korzyści, jakie wynikają z uzyskania eradykacji MRD w wyniku leczenia I linii. W badaniu Kwok i wsp. uzyskanie MRD(–) w szpiku, zwłaszcza w wyniku leczenia I linii, było niezależnym od wieku, zaawansowania klinicznego i rodzaju zastosowanego leczenia markerem predykcyjnym dłuższego PFS i OS. U 58 chorych z MRD(–) w porównaniu z 34 osobami z MRD(+) po leczeniu I linii osiągnięto 5-letni odsetek PFS 89% vs. 0% i OS 95% vs. 53% (abstrakt 540). W tym kontekście wyniki badania przeprowadzonego przez Sutton i wsp. wydają się bardzo obiecujące (abstrakt 878). Autorzy poddali 241 wcześniej nieleczonych chorych poniżej 66. roku życia wstępnemu leczeniu 3 cyklami mini-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), a następnie 3 cyklami F. Pacjentów uzyskujących CR randomizowano do obserwacji vs. auto-HSCT, a chorzy bez CR otrzymywali DHAP (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny) i bez względu na odpowiedź — do auto-HSCT lub 3 kolejnych cykli FC. Leczenie początkowe zastosowano u 236 chorych, z których CR uzyskało 43,6% (ORR 89,8%). Całkowity 3-letni czas przeżycia u 199 z 236 zrandomizowanych chorych wyniósł 90,9%, w tym u 105 osób

uzyskano CR po leczeniu wstępnym i wykonano u nich auto-HSCT (n = 53) lub jedynie poddano obserwacji (n = 52). Trzyletni odsetek czasu bez niepomyślnych zdarzeń (EFS, *event free survival*) u tych chorych wyniósł odpowiednio 78,7% i 31,3% (p < 0,00001), bez różnic w zakresie OS. Ponadto 94 ze 199 zrandomizowanych chorych nie uzyskało CR po leczeniu wstępnym i otrzymało DHAP, a następnie auto-HSCT (n = 46) lub poddano ich jedynie obserwacji (n = 48). Trzyletni odsetek EFS dla tych chorych wyniósł odpowiednio 46,5% i 43,2%; nie stwierdzono różnic w zakresie OS. Dla całej badanej grupy chorych jedynym czynnikiem prognostycznym w zakresie EFS (p = 0,0001) i OS (p = 0,04) była obecność del17p. Równie obiecujące wyniki po zastosowaniu auto-HSCT jako konsolidacji leczenia I linii, po której uzyskano CR lub bardzo dobrą częściową odpowiedź, zanotowano w grupie EBMT (abstrakt 877). U 223 zrandomizowanych chorych mediana PFS wyniosła 43 miesiące w grupie *wait and watch* i nie została osiągnięta po auto-HSCT. Odsetki 5-letnich PFS wyniosły 48% i 65% (p = 0,005), a OS — 92% i 91%. Nie obserwowano istotnych różnic śmiertelności zależnej od leczenia w obu badanych ramionach.

Z nowych leków na uwagę zasługują niestosowane wcześniej w CLL przeciwciała monoklonalne, w tym przede wszystkim RO5072759 (GA101) — humanizowane glikozyłowane przeciwciało anty-CD20. *In vitro* wykazuje ono większą bezpośrednią i zależną od przeciwciała aktywność cytotoksyczną w porównaniu z R (abstrakt 2365, abstrakt 2379) oraz znaczną aktywność przeciwbiałaczkową przy dobrej tolerancji we wczesnych próbach klinicznych (abstrakt 884). Z innych przeciwciał monoklonalnych o potencjalnym znaczeniu klinicznym należy wymienić anty-CD37 (abstrakt 3424), anty-CD23 (abstrakt 2371), anty-CD19 (abstrakt 3425) i anty-CD22 (abstrakt 3429). Niewątpliwym niedosytem, jaki pozostawiła po sobie 51. Konferencja ASH w zakresie CLL, to brak nowych doniesień na temat roli allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd terapii stwarzającej potencjalną szansę wyleczenia chorych z tą postacią białaczki.

Chłoniak Hodgkina

dr hab. med. Jan Maciej Zaucha

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) należy do jednego z najlepiej rokujących nowotworów. Analiza wyników leczenia przeprowadzona wśród 6136 szwedzkich chorych w latach 1973–2005 przedstawiona w pracy Sjöberg i wsp. (abstrakt 1553) wskazuje na stałą ich poprawę, przede wszystkim u młodszych chorych i kobiet. Starszy wiek i płeć męska pozostają istotnymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi. Sposoby leczenia nie były przedmiotem analizy. Doniesienie kanadyjskie

(abstrakt 1554) również dowodzi poprawy wyników terapii HL prowadzonej w latach 1990–2008 w prowincji Kolumbii Brytyjskiej chemioterapią według schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i daktarbazyna) i/lub radioterapią. Porównano je z wynikami opublikowanymi przez Hasenclevera, opracowanymi na podstawie danych zebranych u chorych leczonych do 1992 roku. Pięcioletnie odsetki PFS i OS wynosiły odpowiednio 79% oraz 91% i były lepsze o około 10% od wyników opublikowanych przez Hasenclevera we wszystkich podgrupach międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPS, *International Prognostic Score*). Mimo wykazanej poprawy wyników leczenia IPS pozostaje nadal ważnym wskaźnikiem prognostycznym. Jednak różnice w przeżyciu między poszczególnymi grupami, według autorów tego doniesienia, nie są na tyle duże, aby uzasadniały stosowanie odmiennej terapii dla poszczególnych podgrup IPS.

Poznanie biologii HL jest utrudnione ze względu na niewielki udział komórek nowotworowych w masie guza. Próbę przezwyciężenia tego problemu podjęli Tiaacci i wsp. (abstrakt 266), resekując za pomocą mikrolasera z zamrożonych skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną komórki nowotworowe, z których wyizolowano mRNA. W komórkach Reed-Sternberga (RS) wykazano unikalny profil ekspresji genowej zbliżony w podtypach mieszanokomórkowym i bogatym w limfocyty do profilu komórek RS w typie guzkowym, a w podtypie stwardnienia guzkowego i ubogiego w limfocyty — do komórek występujących w pierwotnym chłoniaku śródpiersia z dużych komórek B. Porównanie z profilem prawidłowych komórek B wykazało brak podobieństwa do profilu genowego komórek centrum rozrodczego lub plazmocytów, jedynie pewną zgodność stwierdzono z profilem genowym komórek CD30+ w ośrodkach rozmnażania oraz komórek CD30+ występujących poza nimi. Podobną strategię postępowania przyjęli Steidl i wsp. (abstrakt 268), wykazując związek niepowodzenia terapii z nadmierną ekspresją genów biorących udział w aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB, kompleksu i proliferacji komórek progenitorowych. Amplifikację regionu 9p24 obejmującego gen JAK2 stwierdza się niemal u 50% pacjentów z klasyczną postacią HL. Celem pracy van Roosbroeck i wsp. (abstrakt 140) była analiza t(4;9)(q21;p24) znalezionej u chorego z podtypem stwardnienia guzkowego HL. Partnerem fuzji genu JAK2 (egzon 17) okazał się gen SEC31A (egzon 24) z chromosomu 4. Powstałe białko fuzyjne wykazywało zdolność transformacji, działając jako stale aktywowana kinaza tyrozynowa.

Kilka prac dotyczyło poszukiwań nowych czynników rokowniczych i predykcyjnych, których zastosowanie uzasadniałoby zmianę leczenia lub intensywniejsze leczenie w I linii. Spośród nich należy wymienić zmiany stężenia TARC (*thymus and activation related chemoki-*

ne), które według Diepstra i wsp. (abstrakt 3663) korelują z masą guza i odpowiedzią na leczenie, również z tą ocenianą w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) (abstrakt 1557). Badacze hiszpańscy (abstrakt 1561) donosili o niekorzystnej prognostycznej roli dodatniej ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w komórkach RS. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez nawrotu HL u chorych bez ekspresji VEGF wynosiło 80% w porównaniu z 28% u osób z silną ekspresją w materiale tkankowym z biopsji uzyskanych w momencie rozpoznania. Mestre i wsp. (abstrakt 1560) dowodzili natomiast niekorzystnego rokowania pacjentów z dodatnią ekspresją cyklooksygenazy 2 (COX2, *cyclooxygenase 2*), u których PFS i OS wynosiły odpowiednio 61% i 73% wobec 79% i 91% u chorych bez ekspresji COX2. Próbę uwzględnienia innych aktywnych czynników w ocenie ryzyka HL podjęła inna grupa hiszpańska (abstrakt 3660), tworząc molekularny wskaźnik ryzyka. Analizowali oni ekspresję wielu różnych genów uczestniczących w przekazywaniu sygnałów nowotworzenia. Do finalnej analizy wybrano 11 genów, w tym gen *bcl2*, których ekspresja identyfikowała chorych o lepszym i gorszym rokowaniu. Użyteczność kliniczna wspomnianych wyżej markerów wymagałaby potwierdzenia.

Większe znaczenie praktyczne w przewidywaniu wyników terapii ma badanie PET w połączeniu z tomografią komputerową (CT, *computed tomography*) (PET/CT). Dotyczy to zarówno badań wykonywanych w trakcie standardowej chemioterapii ABVD, jak i przed auto-HSCT. Grupy *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i *Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) przedstawiły (abstrakt 97) wstępne wyniki badania H10, do którego włączono chorych z wczesną postacią HL, zarówno z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, jak i bez nich. Chorzy w grupach eksperymentalnych rozpoczynali leczenie chemioterapią ABVD i w przypadku dodatniego wyniku badania PET po II cyklu ABVD terapię intensyfikowano do cyklu BEACOPP-eskalowany. Do badania, zamkniętego w styczniu 2010 roku, włączono ponad 1000 osób. Dodatni wynik wczesnego badania PET uzyskano u chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka i obciążonych nimi odpowiednio u 14% i u 24%. Zgodność w ocenie wyników badań PET dokonywanych przez panel 6 niezależnych ekspertów w ciągu 72 godzin wynosiła 85%. Trzy inne badania (abstrakt 1548, abstrakt 3417 i abstrakt 3707) dotyczyły roli badania PET po zakończonej chemioterapii ratunkowej wykonywanej przed auto-HSCT. Wynik badania PET pozwalał określić ryzyko wznowy choroby po zabiegu: u chorych z negatywnym badaniem przed auto-HSCT wynosiło ono około 20–30%, natomiast z pozytywnym — 70–80%. Zagadnienie, czy stosować rutynowo badanie PET po

zakończonej terapii w celu wczesnego wykrycia wznowy, było przedmiotem doniesienia Maeda i wsp. (abstrakt 1563). Przedstawione wyniki wskazują, że dodatni PET po uzyskaniu wczesniej CR potwierdzonej przez negatywne badanie PET ma niską wartość prognostyczną (47%). Wprawdzie rutynowe monitorowanie wyników leczenia HL za pomocą PET pozwala na wcześniejsze wykrycie bezobjawowych wznów, nie ma jednak danych wskazujących, że przekłada się to na lepsze wyniki leczenia takich pacjentów. Nie zaleca się rutynowego stosowania PET po auto-HSCT. Przemawiają za tym wyniki retrospektywnej pracy przedstawionej w doniesieniu Basciano i wsp. (abstrakt 1558). Wprawdzie bezobjawową wznowę wykryto u około 40% chorych, nie przełożyło się to jednak na lepsze rokowanie tej grupie osób w porównaniu z grupą, w której wznowę podejrzewano klinicznie.

Z prac dotyczących leczenia HL na omówienie zasługuje 6 doniesień. Dwa z nich prezentowane przez niemiecką grupę badawczą dotyczyły leczenia chorych z wczesną postacią HL. W pierwszym Engert i wsp. (abstrakt 716) przedstawili wyniki badania HD10, do którego kwalifikowano chorych bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Zastosowanie 2 cykli ABVD oraz radioterapii (RT, *radiotherapy*) wyjściowo zajętych zmian w dawce 20 Gy okazało się równie efektywne jak 4 cykle ABVD z RT 20 Gy lub 30 Gy. Leczenie to uznano w Niemczech za nowy standard postępowania u chorych z wczesną postacią HL bez niekorzystnych czynników rokowniczych. W drugiej pracy Borchmann i wsp. (abstrakt 717) podsumowali wyniki badania HD11, do którego kwalifikowano chorych (n = 1395) z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Okazało się, że zastosowanie 4 cykli BEACOPP w standardowych dawkach wraz z RT wyjściowo zajętych zmian w dawce 20 Gy lub 30 Gy nie było skuteczniejsze od 4 cykli ABVD z RT w dawce 30 Gy. Gorsze PFS uzyskano jedynie w ramieniu z 4 cyklami ABVD i RT w dawce 20 Gy. Należy pamiętać, że w Niemczech nowym standardem leczenia będzie być może zastosowanie 2 cykli BEACOPP-eskalowany i 2 cykli ABVD z RT w dawce 20 Gy wyjściowo zajętych zmian, co sugeruje wstępna analiza wyników badania HD14. W trzecim doniesieniu Russo i wsp. (abstrakt 715) przedstawili wyniki prospektywnego badania II fazy zastosowania ABVD w dawkach zagęszczonych (co 10 dni) lub zagęszczonych i dużych (adriamycyna w 4 pierwszych cyklach w dawce 70 mg/m²). Do badania włączono 70 pacjentów, spośród których 24 chorych z postacią pośrednią HL leczono ABVD w dawkach zagęszczonych, natomiast pozostałe osoby z zaawansowanym HL — ABVD w dawkach dużych i zagęszczonych. Tolerancja obydwu sposobów leczenia była dobra. Całkowitą remisję uzyskano u 69 (98,6%) chorych, spośród których u 3 doszło do wznowy potwierdzonej histopatologicznie. Jednak minimalny

okres obserwacji wynosił jedynie 12 miesięcy. W czwartej pracy Copeland i wsp. (abstrakt 1680) podsumowali zastosowanie R w połączeniu z ABVD u chorych z nowo rozpoznany zaawansowanym HL. Pięcioletnie PFS chorych leczonych R-ABVD okazało się statystycznie znacząco lepsze (87%) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną ABVD. Kolejne doniesienie (abstrakt 23) dotyczyło zastosowania panobinostatenu po auto-HSCT u chorych z nawrotowym/opornym HL. Panobinostat hamuje wiele deacetylaz modyfikujących epigenetyczne i nieepigenetyczne drogi nowotworzenia. Lek ten wykazywał wysoką aktywność w badaniach I fazy. Do badania włączono 129 chorych; u 40% z nich nie stwierdzono odpowiedzi na ostatnią linię terapii. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 4. W momencie publikacji ponad 60% pacjentów pozostawało w badaniu. Odpowiedź po doustnym leczeniu lub stabilizację uzyskano u niemal 90% chorych, z czego u 1,5% uzyskano CR, a u 16% — PR. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 6 tygodni. Leczenie było dobrze tolerowane, najważniejszym działaniem niepożądanym była odwracalna trombocytopenia. Interesujący jest fakt, że odpowiedź na leczenie korelowała ze stopniem trombocytopenii.

Dla chorych z opornym/nawrotowym HL nadal ważną opcją leczniczą pozostaje allo-HSCT. Dowodzi tego praca Suredy i wsp. (abstrakt 658), w której przedstawiono wyniki prospektywnego wieloośrodkowego badania oceniającego zastosowanie allo-HSCT po zredukowanym postępowaniu przygotowawczym (F: 150 mg/m² i melfalan: 140 mg/m²). Do badania włączono 88 chorych, z czego allo-HSCT przeprowadzono u 78 osób, w tym 70% od dawcy rodzinnego. Trzyletni PFS po medianie 38 (12–69) miesięcy obserwacji wynosił 25% i był lepszy u osób z chemiowrażliwą chorobą. Typ dawcy nie miał znaczenia dla PFS. Wznowa choroby była główną przyczyną niepowodzeń.

Chłoniaki nieziarnicze

dr med. Ewa Kalinka-Warzocha

Konferencja ASH '2009 nie przyniosła przełomowych wyników badań w zakresie chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Warto odnotować 10-letnią obserwację w ramach badania GELA LNH98.5 B. Coiffier i wsp., które było fundamentem do zmiany standardu leczenia chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) schematem CHOP + rytuksymab (R-CHOP). Obecnie przedstawiona aktualizacja wyników wykazuje, że korzyść z dodania R do CHOP utrzymuje się po 10 latach obserwacji i przekłada się w grupie chorych w podeszłym wieku na 40-procentowe przeżycie po tym czasie. Nerozwiązany problemem stają się zarówno wczesne, jak i późne nawroty, które każą myśleć

o nowych strategiach terapeutycznych. Zwrócono także uwagę na fakt, że w dobrze rokującej grupie chorych z DLBCL o niskim stopniu zaawansowania klinicznego dodanie R do CHOP nie poprawia PFS ani OS. Hochberg i wsp. proponują przeprowadzenie badań klinicznych rozstrzygających wpływ R na wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Natomiast Mochia i wsp. przeanalizowali wyniki leczenia I linii schematem R-CEOP (etopozyd w miejsce doksorubicyny) u osób zarejestrowanych w bazie danych *British Columbia Cancer Agency* i porównali je z wynikami uzyskanymi u chorych o podobnej charakterystyce leczonych standardowo R-CHOP. Pięcioletnie PFS było podobne u chorych leczonych R-CEOP i R-CHOP i wynosiło odpowiednio 57% vs. 62% ($p = 0,21$). Pięcioletni OS był niższy u chorych leczonych R-CEOP (49% vs. 64%; $p = 0,02$), co odzwierciedla choroby towarzyszące w tej populacji. Pięcioletni PFS i OS były podobne u chorych leczonych od początku R-CEOP i tych, u których zmieniono R-CHOP na R-CEOP (odpowiednio: $p = 0,49$ i $p = 0,77$). Wywnioskowano, że część pacjentów z DLBCL niekwalifikującą się do leczenia antracyklinami można wyleczyć za pomocą immunochemioterapii R-CEOP. Schemat ten jest dobrze tolerowany, nawet przez osoby obciążone współistniejącymi chorobami internistycznymi. Co więcej, przebieg kliniczny u tak leczonych chorych wydaje się podobny do przebiegu w populacji leczonej R-CHOP.

LaCasce i wsp. z wiodących ośrodków amerykańskich dokumentują natomiast konieczność intensywnego leczenia I linii w chłoniaku z komórek płaszczka. Udokumentowano po raz kolejny, że R-CHOP jest leczeniem suboptymalnym względem R-hiper-CVAD. Natomiast konsolidacja indukcji R-CHOP chemioterapią wysokodawkową wspomaganą auto-HSCT pozwala osiągnąć wyniki porównywalne z R-hiper-CVAD. Kahl i wsp. zbadali skuteczność leczenia I linii z udziałem bortezomibu (VcR-CVAD) z terapią podtrzymującą R. Stosowanie VcR-CVAD pozwoliło osiągnąć wysoki ORR (96%) i CR (75%). Nie stwierdzono neuropatii obwodowej (zmniejszona dawka winkrystyny) ani innej poważnej toksyczności. Do określenia PFS i OS wymaga się dłuższej obserwacji.

Zaprezentowano także wyniki niemieckiego, randomizowanego badania HD2000 McClanahan i wsp., w którym wykazano brak różnic w zakresie skuteczności PFS i OS między grupami chorych z chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*), którzy otrzymali różną sumaryczną dawkę R z chemioterapią — 6 cyklami CHOP w leczeniu I linii. Postawiono tezę, że w tej grupie pacjentów korzyść wynikająca ze zwiększonej liczby dawek R pozostaje niepewna.

Na szczególną uwagę zasługuje jeden z wykładów edukacyjnych autorstwa Bernsteina i Buracka, dotyczący chłoniaków transformowanych (TL, *transformed*

lymphoma) — rozpoznania, które w zasadzie wyklucza chorych z udziału w badaniach klinicznych. Dlatego podstawą obecnej wiedzy na ten temat są prospektywne dane kohortowe dotyczące populacji chorych z FL pochodzące z 3 grup badawczych — *Vancouver*, Szpitala *St. Bartholomew* i *National Cancer Institute*. Zdefiniowano pojęcie TL jako chłoniaków DLCBL i chłoniaków Burkitta czy Burkitto-podobnych powstałych u chorych z FL G1–2 lub G3, natomiast zwyczajowo nie uznaje się progresji FL G1–G2 do G3 za TL. Opisuje się także rzadkie transformacje do HL czy nowotworów z komórek dendrytycznych. Dane z rejestrów pokazują, że transformację należy podejrzewać, gdy wzrasta aktywność dyhydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), obserwuje się szybką progresję jednej z grup węzłowych, nowe nietypowe lokalizacje pozawęzłowe, nowo występujące objawy ogólne czy hiperkalcemię. Podkreślono, że podejrzenie transformacji wymaga weryfikacji histopatologicznej, a transformacja najczęściej występuje jedynie w części zajętych przez FL obszarów. Bardzo pomocne w kwalifikacji do biopsji jest badanie PET/CT. Autorzy zalecają pobierać materiał z lokalizacji, w których jest najwyższa wystandaryzowana wartość wychwytu (SUV, *standardized uptake value*). W prezentacji zastanawiano się, jak częstym zjawiskiem jest transformacja histologiczna. W materiale autopsyjnym *National Cancer Institute* u chorych z FL transformację stwierdzano nawet u 70%. Czy zatem zjawisko to jest wpisane w naturalny przebieg FL? W grupie chorych z *St. Bartholomew* transformację zaobserwowano u 17%, 28% i 37% chorych z FL, po odpowiednio 5, 10 i 15 latach. W grupie z *Vancouver* wykazano, że skumulowane ryzyko transformacji FL wynosi 3% rocznie przez co najmniej 15 lat, co odpowiada ryzyku 30% po 10 latach. Postawiono zatem kolejne ważne pytanie: czy rozpoznając FL i przyjmując strategię *watch and wait*, nie naraża się chorych na wyższe ryzyko transformacji. Dane nie do końca są spójne, ale uznano ostatecznie, że taka strategia nie wpływa na ryzyko transformacji. Bardzo oczekiwane w tej grupie pacjentów są dane dotyczące stosowania R przy braku ewidentnych wskazań do leczenia I linii u tych osób. Dane są zgodne w zakresie rokowania u chorych z TL: mediana OS po transformacji wynosi 1–2 lata, a większość pacjentów umiera z powodu chłoniaka. Dziesięcioletni OS u chorych z FL bez TL wynosi 75%, a u osób z transformacją w przebiegu naturalnym FL — jedynie 36%. Nie przeprowadzono badań randomizowanych potwierdzających strategię terapeutyczną, ale uważa się, że jeśli chory nie otrzymywał chemioterapii lub antracyklin, należy zastosować R-CHOP, gdyż korzyści z dodania R są podobne jak w DLBCL *de novo*. Jeśli pacjent osiągnie CR po R-CHOP, należy rozważyć konsolidację radioimmunoterapią lub chemioterapią wysokodawkowaną, wspomaganą auto-HSCT. Pozostawienie tych metod do czasu nawrotu jest także

uzasadnione. Jeśli transformacja obejmuje nieliczne pola węzłowe, chorzy odnoszą korzyść z napromieniania pól wyjściowo zajętych po zakończeniu R-CHOP. Jeżeli pacjenta leczono antracyklinami przed transformacją, można podać R-ICE + chemioterapię wysokodawkowaną wspomaganą auto-HSCT lub jedynie radioimmunoterapię (w przypadku zmian nieprzekraczających 5 cm średnicy).

Z powodu bardzo wysokiej toksyczności zastosowanie allo-HSCT zaleca się ograniczyć jedynie do badań klinicznych.

Szpiczak plazmocytowy

dr med. Krzysztof Jamroziak

Liczne ważne doniesienia przedstawione na 51. Konferencji ASH potwierdziły, że w ostatnich latach dokonuje się dynamiczny rozwój terapii szpiczaka plazmocytozowego (MP, *myeloma plasmocyticum*). Należy podkreślić, że postęp ten jest głównie konsekwencją wprowadzenia w ostatniej dekadzie dwóch nowych klas leków, czyli leków immunomodulujących — talidomidu i następnie lenalidomidu, oraz pierwszego leku z grupy inhibitorów proteasomu — bortezomibu. Większość najistotniejszych doniesień klinicznych dotyczyła poszukiwania optymalnego miejsca w terapii MP dla tych leków, w tym określenia dawkowania i rodzaju terapii skojarzonej we wszystkich fazach leczenia — indukcji remisji, mobilizacji komórek macierzystych i kondycjonowania, konsolidacji i podtrzymywania remisji oraz leczenia nawrotu choroby.

W kontekście terapii chorych młodszych, będących potencjalnymi kandydatami do wysokodawkowanej terapii wspomaganą auto-HSCT, szczególnie zainteresowanie budziły obiecujące wyniki nowych, intensywnych 3- lub 4-lekowych schematów indukujących, opartych na skojarzeniu bortezomibu i lenalidomidu oraz dodatkowo innych klasycznych dla terapii MP leków, takich jak deksametazon, pegylowana doksorubicyna i cyklofosfamid. W kilku badaniach I/II fazy przeprowadzonych w znanych ośrodkach amerykańskich obserwowano doskonałą skuteczność tych schematów wyrażającą się uzyskiwaniem 90–100% odpowiedzi na leczenie i 30–40% CR. Wstępne wyniki sugerują również, że schematy te mogą przełamywać niekorzystny wpływ negatywnych czynników rokowniczych, w tym anomalii cytogenetycznych, takich jak t(4;14) i del17p, jednak wymaga to weryfikacji przeprowadzonych wśród większych grup chorych i przy dłuższym czasie obserwacji. Nowe schematy charakteryzowały się zwiększoną toksycznością, szczególnie mielotoksycznością, ale były zasadniczo dobrze tolerowane. W badaniu II fazy EVOLUTION zaobserwowano jednak 2 zgony z powodu niewydolności nerek potencjalnie związanej z terapią schematem VDCR (bortezomib, lenalidomid,

cyklofosfamid, deksametazon), co wymaga dalszej uważnej obserwacji.

W dobie bardzo wysokiej skuteczności nowych leków pojawia się coraz silniejsza tendencja zarówno ze strony chorych, jak i ich lekarzy do odraczania auto-HSCT do czasu progresji po leczeniu indukującym. Argumentem popierającym takie postępowanie mogłyby być wyniki retrospektywnej analizy przeprowadzonej wśród dużej grupy chorych leczonych następującymi schematami: talidomid z deksametazonem i lenalidomid z deksametazonem w *Mayo Clinic*, sugerujące, że wykonanie auto-HSCT w nawrocie MP skutkuje podobnym czasem przeżycia w porównaniu z wczesnym auto-HSCT. Podobny wynik uzyskano dużo wcześniej w randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród chorych leczonych klasycznymi lekami. Trwają również badania nad poprawą wyników auto-HSCT, między innymi za pomocą stosowania nowych leków w okresie „okołoprzeszczepowym”. Wstępne wyniki randomizowanego badania nordyckiej grupy szpiczakowej wskazują, że bortezomib stosowany jako konsolidacja 3 miesiące po wykonaniu auto-HSCT wiąże się ze zwiększeniem odsetka CR oraz dłuższym PFS.

W leczeniu starszych pacjentów, niebędących kandydatami do auto-HSCT, najistotniejsze doniesienia dotyczyły wykazania w trzech badaniach randomizowanych, że leczenie podtrzymujące za pomocą nowych leków (lenalidomid lub bortezomib w połączeniu z talidomidem/prednizonem) jest bezpieczne, zwiększa odsetek CR po indukcji i przedłuża czas remisji. W jednym z tych badań wykazano również, że terapia schematem MPR (lenalidomid, melfalan, prednizon) i podtrzymywanie za pomocą lenalidomidu prowadzi do dłuższego przeżycia wolnego od progresji niż cykl MP (melfalan, prednizon) bez leczenia podtrzymującego. Natomiast w innym badaniu grupy hiszpańskiej stwierdzono, że leczenie VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) z podtrzymywaniem VT (bortezomib, talidomid) wiąże się z dłuższym czasem do progresji w stosunku do indukcji VTP (bortezomib, talidomid, prednizon) z podtrzymywaniem VP (bortezomib, prednizon). W zakresie terapii indukującej u starszych chorych Kapoor i wsp. z *Mayo Clinic* wykazali definitywnie, na podstawie metaanalizy pięciu randomizowanych badań, wyższość schematu MPT (melfalan, prednizon, talidomid) nad schematem MP pod względem uzyskiwanych ORR, PFS i OS.

W kontekście terapii szpiczaka opornego na leczenie i nawrotowego zaprezentowano obiecujące wyniki badań przedklinicznych i klinicznych I/II fazy wielu nowych leków, przy czym najbardziej zaawansowane są badania nowego inhibitora proteasomu — karfilzomibu, oraz nowego leku immunomodulującego — pomalidomidu. Co ważne, wykazano, że leki te są częściowo skuteczne także u osób z opornością na lenalidomid i bortezomib. Lacy i wsp. stwierdzili w badaniu II fazy, że 11/34 (32%)

pacjentów opornych na lenalidomid osiąga przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie kombinacją pomalidomidu i deksametazonu. Natomiast Siegel i inni badacze z *Multiple Myeloma Research Consortium* obserwowali przynajmniej częściową remisję po leczeniu karfilzomibem u 6/34 (18%) chorych opornych na bortezomib. Wśród wielu jeszcze nowszych leków szczególnie obiecujące wydają się wstępne obserwacje na temat terapii elotuzumabem, humanizowanym przeciwciałem klasy IgG skierowanym przeciwko powszechnie występującej na komórkach szpiczakowych glikoproteinie CS1.

Ponadto wstępne wyniki bardzo ważnego wieloosrodkowego randomizowanego badania QUIREDEX grupy hiszpańskiej wskazują, że leczenie szpiczaka tłęcego się o wysokim ryzyku progresji za pomocą kombinacji lenalidomidu z deksametazonem jest dobrze tolerowane i wydłuża czas do progresji do pełnoobjawowego szpiczaka w stosunku do placebo. Ponieważ dotychczasowym standardem leczenia szpiczaka tłęcego była obserwacja, badanie to, szczególnie po potwierdzeniu wyników przez innych badaczy, może być podstawą do zmiany wytycznych.

Leczenie wspomagające

Hematologiczne i pozahematologiczne powikłania chemioterapii

dr hab. med. Tomasz Wróbel

Neutropenia, będąca następstwem chemioterapii, niesie ze sobą ryzyko powikłań infekcyjnych oraz, z powodu konieczności modyfikacji dawek cytostatyków, może wpływać na zmniejszenie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. W badaniu obserwacyjnym IMPACT oceniano częstość i ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej (FN, *febrile neutropenia*) oraz profilaktyczne zastosowanie granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) w populacji ponad 1000 chorych z DLBCL leczonych R-CHOP-21 lub R-CHOP-14. W grupie chorych otrzymujących R-CHOP-21 z ryzykiem FN co najmniej 20-procentowym według EORTC G-CSF w pierwotnej profilaktyce stosowano jedynie u około połowy pacjentów. Natomiast u leczonych silnie mielosupresyjnym zestawem R-CHOP-14 16% chorych nie otrzymało profilaktycznie czynnika wzrostu. U około 30% osób wystąpiła konieczność nieplanowanej hospitalizacji związanej z FN. Autorzy podkreślają fakt, że u ponad 30% pacjentów nie uzyskano względnej intensywności dawki cytostatyków większej lub równej 90%.

Odmienne wyniki dotyczące profilaktycznego zastosowania G-CSF uzyskano u chorych z HL leczonych ABVD, bez zajęcia szpiku i bez chorób współistniejących. Porównując prospektywnie grupę 17 pacjentów,

u których nie stosowano profilaktyki G-CSF, z grupą historyczną otrzymującą czynnik wzrostu, nie wykazano statystycznie istotnych różnic pod względem częstości wystąpienia FN ani opóźnienia kolejnych cykli chemioterapii w obu grupach. W grupie bez pierwotnej profilaktyki, z oczywistych względów, koszt G-CSF był znacząco niższy.

Problem neutropenii związanej z nowymi lekami immunomodulującymi został przestawiony przez Lonial i wsp., którzy badali częstość i czas trwania neutropenii u chorych z nawrotowym MP leczonym lenalidomidem i deksametazonem. Autorzy analizowali populację pacjentów z dwóch badań klinicznych, których wyniki opublikowano w 2007 roku w *New England Journal of Medicine*. Neutropenia 3.–4. stopnia dotyczyła niemal 40% chorych, z tego u ponad połowy występowała podczas pierwszych 6 miesięcy terapii lenalidomidem. Jednocześnie częstość występowania FN była bardzo niska (3,1%). Podobnie jedynie w 3% przypadków neutropenia była powodem przerwania kuracji lenalidomidem.

Zaburzenia odporności w następstwie immunochemioterapii mogą także wynikać ze zmniejszenia produkcji przeciwciał. Bedognetti i wsp. wykazali, że u chorych leczonych R, szczególnie w skojarzeniu z F, ponad 6 miesięcy po zakończeniu terapii utrzymuje się deplecja limfocytów B CD27(+). Konsekwencją tego jest brak odpowiedzi immunologicznej na szczepienie przeciwko wirusowi grypy. Wyniki tego badania stawiają pod znakiem zapytania sens prowadzenia szczepień przeciwko grypie po immunochemioterapii zawierającej R.

W ostatnich latach jest podnoszony problem bezpieczeństwa i skuteczności rekombinowanej erytropoetyny (EPO, *erythropoetin*) w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory. Temu zagadnieniu została poświęcona praca grupy GELA. Chorych z DLBCL, leczonych R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, randomizowano do grupy otrzymującej profilaktycznie darbopoetynę (DA) w celu utrzymania stężenia hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) w zakresie 13–15 g/dl lub do grupy leczonej konwencjonalnie w przypadku wystąpienia niedokrwistości. Wstępna analiza wyników wykazała, że o ile średnie stężenie Hb w grupie leczonej profilaktycznie DA jest wyższe niż w grupie leczonej konwencjonalnie, o tyle nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do odsetka CR, 2-letnich EFS, PFS i OS. Nie wykazano także różnic w częstości działań niepożądanych, z wyjątkiem nieco częstszej zakrzepicy żyłnej w grupie otrzymującej DA. Wyniki tego badania wskazują na bezpieczeństwo stosowania DA, jednak autorzy podkreślają, że przedstawione dane mają jedynie charakter wstępny.

W 2008 roku opublikowano w *Journal of Clinical Oncology* dwa duże badania randomizowane, w których wykazano, że podawanie dożylnych preparatów żelaza (Fe) zwiększa skuteczność leczenia EPO niedokrwistości spowodowanej chemioterapią. Ten korzystny efekt był

niezależny od wyjściowego poziomu rezerw Fe w organizmie chorych. Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone przez *Mayo Clinic Cancer Research Consortium* obejmujące około 500 chorych przyniosło wyniki odmienne od cytowanych powyżej. Pacjentów otrzymujących EPO z powodu niedokrwistości związanej z chemioterapią randomizowano do trzech grup, w których podawano Fe dożylnie, doustnie albo doustnie placebo. Badanie przerwano z powodu zwiększonego odsetka działań niepożądanych w grupie otrzymującej dożylną postać Fe. Jednocześnie nie wykazano statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie stężeń Hb, zapotrzebowania na transfuzje ani w ocenie jakości życia.

Niewydolność nerek u chorych z rozpoznaniem *de novo* MP stanowi poważny problem terapeutyczny. Retrospektywna analiza 82 pacjentów z MP i towarzyszącą niewydolnością nerek wykazała, że najwyższy odsetek chorych z poprawą funkcji tego narządu oraz najszybszą odpowiedzią kliniczną występuje w grupie leczonych bortezomibem z deksametazonem. Nie stwierdzono natomiast różnic między chorymi leczonymi konwencjonalnie (MD, VAD) a pacjentami poddanymi kuracji talidomidem lub lenalidomidem z deksametazonem. W obydwu tych grupach poprawa funkcji nerek, jak i czas do wycofania się ich niewydolności, były znacząco dłuższe niż po zastosowaniu bortezomibu z deksametazonem. W podsumowaniu autorzy postulują, że bortezomib z deksametazonem powinien być preferowanym zestawem w terapii chorych na MP z towarzyszącą niewydolnością nerek.

Terapia ostrej białaczki opiera się nie tylko na chemioterapii, ale także na stosowaniu leczenia wspomagającego, w tym antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych itp. Polekowej niewydolności nerek u chorych leczonych z powodu ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) wysokiego ryzyka poświęcono retrospektywną analizę 537 chorych z *MD Anderson Cancer Center*. Do oceny funkcji nerek autorzy użyli skali RIFLE (R = *risk*, I = *injury*, F = *failure*, L = *loss of kidney function*, E = *end-stage kidney disease*). Uszkodzenie nerek według przedstawionej skali stwierdzono u około 30% chorych. Na podstawie analizy statystycznej określono następujące czynniki ryzyka powstania niewydolności nerek: starszy wiek, podwyższone wyjściowe stężenie bilirubiny, pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej i mechaniczna wentylacja, stosowanie leków wazopresyjnych, kontrastów dożylnych, wankomycyny, aminoglikozydów, amfoterycyny B, diuretyków, obecność infekcji przy rozpoczęciu chemioterapii, leczenie dużymi dawkami arabinozydu cytozyny (AraC) w połączeniu z innym lekiem, z wyjątkiem fludarabiny. Autorzy podkreślają, że u chorych na ostre białaczki nawet niewielkiego stopnia pogorszenie funkcji nerek według skali RIFLE

wiąże się z istotnym wzrostem wczesnej śmiertelności. Postępowanie polegające na unikaniu stosowania takich leków, jak diuretyki, amfoterycyna B czy wankomycyna, może potencjalnie zmniejszyć częstość występowania niewydolności nerek.

Powikłania infekcyjne chemioterapii

dr med. Elżbieta Kisiel

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI, *invasive fungal infections*) wiążą się ze wzrostem śmiertelności u chorych poddanych leczeniu mieloablacyjnemu. Profilaktyka stosowana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zmniejsza częstość IFI, choć korzyści wynikające z takiego postępowania zależą w dużej mierze od lokalnej polityki lekowej, a więc spektrum powszechnie używanych leków przeciwgrzybiczych i częstości ich stosowania. Wieloośrodkowe badanie, prowadzone w ramach *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia*, miało na celu identyfikację czynników ryzyka IFI w grupie 249 chorych poddanych auto- bądź allo-HSCT i ocenę skuteczności stosowanej profilaktyki. Pacjenci otrzymywali leki przeciwgrzybicze od pierwszego dnia schematu kondycjonującego do momentu normalizacji liczby granulocytów. Inwazyjne zakażenie grzybicze stwierdzono u 19% pacjentów poddanych allo-HSCT vs. 2,2% w grupie otrzymującej auto-HSCT. Czynnikiem ryzyka IFI były długie okresy stosowania kortykosteroidów oraz stosowane w kondycjonowaniu leki powodujące supresję limfocytów T, w tym alemtuzumab i fludarabina.

Skuteczność ośmiu różnych schematów lekowych w profilaktyce IFI u chorych z AML i MDS należących do grupy wysokiego ryzyka ($n = 730$) porównano w pracy z *MD Anderson Cancer Center*. W wyniku tych obserwacji autorzy wskazują na wरिकonazol stosowany doustnie jako najbezpieczniejszy, skuteczny i wygodny dla pacjenta lek podawany w profilaktyce IFI. Wyniki badania porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego w profilaktyce IFI posakonazolu i wरिकonazolu przedstawili Wetzstein i wsp. Obserwację prowadzono wśród populacji chorych z AML i MDS należących do grupy wysokiego ryzyka. Częstość występowania IFI oraz działań niepożądanych były bardzo podobne w obu grupach i nie wykazywały znamienych statystycznie różnic. Interesujące dane przedstawiono także w obszernym, retrospektywnym badaniu niemieckim. Porównując okresy 1995–2001 i 2002–2006, stwierdzono istotny spadek śmiertelności związanej z IFI oraz wydłużenie czasu przeżycia chorych z AML, ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i NHL — odpowiednio 57% vs. 29% i 54 dni vs. 229 dni. Jest to, zdaniem autorów, wynik powszechnie stosowanej profilaktyki, leczenia wyprzedzającego oraz wprowadzenia do terapii nowych leków przeciwgrzybiczych.

Wobec coraz szerszych wskazań do leczenia R zwraca uwagę, oparta na modelu zwierzęcym, praca Meyera i wsp. Przeprowadzone przez badaczy doświadczenia udowodniły brak działania R w środowisku azoli. Przyczyną takiego zjawiska jest, według autorów, defekt syntezy ergosterolu spowodowany działaniem itrakonazolu, a co za tym idzie — deficyt raftów lipidowych, niezbędnych do transportu molekuł CD20.

Trzy kolejno przedstawiane prace dotyczyły reaktywacji wirusów u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. W grupie 34 pacjentów z wariantem Hodgkinowskim zespołu Richtera aż u 70% stwierdzono reaktywację wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Autorzy są zdania, że właśnie EBV odpowiada za transformację chłoniaków o małej złośliwości do HL. Wieloośrodkowa, retrospektywna praca szwedzka podnosi znaczenie zakażenia norowirusem u chorych z AML i MDS należących do grupy wysokiego ryzyka. Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa jest rzadką i zazwyczaj śmiertelną chorobą wirusową wywoływaną przez poliomawirus. Chociaż częstość występowania przeciwciał przeciwko temu wirusowi sięga 86% populacji, na encefalopatię zapadają wyłącznie chorzy z immunosupresją. Udowodniono, że znacznie częściej występuje ona u osób leczonych immunochemioterapią z udziałem R.

Mimo postępu w leczeniu przeciwgrzybiczym i przeciwbakteryjnym zakażenia przy przedłużającej się neutropenii wiążą się z dużą śmiertelnością. Przetaczanie koncentratu granulocytów, choć potencjalnie korzystne, jest nadal przedmiotem kontrowersji. Badając grupę 112 chorych (AML, NHL) z przedłużającą się FN, u których zastosowano transfuzję granulocytów, stwierdzono, że jest ona dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną. Obciążające czynniki rokownicze dla pacjentów leczonych tą metodą to, według autorów, wiek powyżej 65 lat i przebyta transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

prof. dr hab. med. Andrzej Lange

Alemtuzumab ($0,2 \text{ mg/kg mc.} \times 5 \text{ dni}$), F ($30 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ dni}$) i C ($300 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ dni}$) jako uwarunkowanie przeszczepienia w anemii aplastycznej (AA, *aplastic anemia*) wiązało się z 93- i 85-procentowym 3-letnim przeżyciem u chorych po przeszczepie odpowiednio od dawcy rodzinnego i niespokrewnionego (abstrakt 1084). W kolejnej pracy (abstrakt 1148) zwrócono uwagę, że A powoduje istotne obniżenie liczby limfocytów CD3, CD4 i CD8 we wczesnym okresie potransplantacyjnym, a upośledzenie liczbowe limfocytów CD4+ ($< 200/\mu\text{l}$) utrzymuje się ponad 6 miesięcy. Surowica antytymocytarna (ATG, *antitymocyte globulin*) z napromieniowaniem węzłów chłonnych (TLI, *total lymph node*

irradiation) wiąże się z bardziej łagodnymi następstwami immunologicznymi. Dlatego uważa się, że zastosowanie uwarunkowania z A w przeszczepieniach od dawców niespokrewnionych (A: 20 mg/m²/d. przez 2 dni, F: 30 mg/m²/d. przez 5 dni i melfalan: 70 mg/m²/d. przez 2 dni) zmniejsza ryzyko ostrej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD, *acute graft versus host disease*), ale istotnie zwiększa ryzyko zagrażających życiu infekcji (abstrakt 2230). Zastosowanie króliczego ATG w dawce 7,5 lub 10 mg/kg mc. podanych w 3 podzielonych dawkach (w dniach: -3 do -1), jako składowa uwarunkowania mieloablacyjnego, powoduje istotną redukcję aGvHD, co ma korzystny wpływ na ogólny stan kompetencji immunologicznej chorych (abstrakt 2234).

Cytotoksyczna część uwarunkowania z podawaniem dożylnym busulfanu (130–145 mg/m²/d.) i F (40 mg/m²/d. przez 4 dni) miała swoje korzystne zastosowanie u chorych z AML, a badanie chimeryzmu potransplantacyjnego 90 dni po przeszczepie stanowiło dogodny wskaźnik prognostyczny (abstrakt 2290). Wykazano również, że śmiertelność związana z przeszczepieniem była niższa u chorych otrzymujących busulfan (BU) dożylny i C (0,44) niż w przypadku stosowania BU doustnie w połączeniu z C, ale podawanie w układzie C-BU jest najkorzystniejsze (abstrakt 2268). U chorych z AML zastosowanie przeszczepienia komórek krwiotwórczych było korzystne, jeśli wykonano je w pierwszej CR, a pacjenci należeli do pośredniej lub wyższej grupy ryzyka (abstrakt 2281). U starszych chorych z AML lub ALL należących do grupy wysokiego ryzyka podskórne podawanie A (43 mg przez 3 dni, w dniach -11, -10, -9) z F i BU (AML) lub C ± R (ALL) z profilaktycznym stosowaniem limfocytów dawcy wiązało się z korzystnym przebiegiem potransplantacyjnym (abstrakt 2272). Stwierdzono ponadto, że ekspresja CCR5 na krążących komórkach dendrytycznych po HSCT zwiastuje wystąpienie umiarkowanej i ciężkiej postaci aGvHD (abstrakt 2251). Beklometazon w dawce 8 mg na dobę, podawany w podzielonych 6-godzinnych porcjach, jest skutecznym lekiem w jelitowej postaci aGvHD po przeszczepieniu krwi pępowinowej (abstrakt 1153). U chorych ze steroidooporną przewlekłą postacią GvHD podawanie R w dawce 375 mg/m²/tydzień przez 4 kolejne tygodnie jest najbardziej efektywnym sposobem leczenia w skórnych zmianach twardzinopodobnych (abstrakt 2232).

Ryzyko powikłań infekcyjnych CMV po HSCT wiąże się z małą liczbą limfocytów T, brakiem naturalnej odporności i brakiem różnicowania się komórek pamięci immunologicznej do komórek efektorowych (abstrakt 1165). Ryzyko zakażeń grzybiczych wzrasta po stosowaniu prednizonu w dawce powyżej 7,5 mg na dobę przez co najmniej 3 tygodnie, w przypadku reakcji GvHD, stosowania A lub F w uwarunkowaniu przeszczepienia i w razie konieczności żywienia pozajelitowego (abstrakt 1136). Stwierdzono też, że w przypadku CMV stosowa-

nie leczenia wyprzedzającego doustnym walgancyklowirem u chorych z masą ciała powyżej 50 kg (900 mg/12 h przez 14 dni, a następnie 900 mg/d. przez kolejne 14 dni) jest równie skuteczne, a toksyczność podobna jak w przypadku zastosowania dożylnego gancyklowiru.

Stwierdzono, że allo-HSCT od rodzinnych bądź niespokrewnionych dawców w HL (abstrakt 2293) ma swoje uzasadnienie u chorych ze wznową po auto-HSCT (śmiertelność niezwiązana ze wznową wynosiła 21,1% po 24 miesiącach, a 2-letni PFS — 42%). Istotnym czynnikiem prognostycznym po allo-HSCT (abstrakt 2222) była dobra i wczesna rekonstrukcja immunologiczna. Liczba komórek T (CD4+) po 6 i 12 miesiącach stanowiła niezależny czynnik rokowniczy dla OS (p = 0,013; p = 0,007) i PFS (p = 0,059; p = 0,043).

Choroby układu krwiotwórczego

Zespoły mielodysplastyczne i aplazje szpiku

dr med. Sebastian Grosicki

Zespół mielodysplastyczny to klonalne zaburzenie hematopoetycznej komórki macierzystej uniemożliwiające różnicowanie i dojrzewanie komórek, przejawiające się jedno-, dwu- lub trójliniową cytopenią i najczęściej bogatokomórkowym szpikiem. Jest to grupa blisko związanych ze sobą jednostek chorobowych, w których proces tworzenia krwinek jest zakłócony przez niezdolność niedojrzałych komórek do prawidłowego wzrostu i rozwoju. Definicje i klasyfikacja chorób zaliczanych do MDS stale ewoluują od momentu, gdy Luzatto w 1907 roku zdefiniował ją jako anemię pseudoaplastyczną. Następnie używano określeń „choroba di Guglielmo”, „oporna niedokrwistość”, „niedokrwistość przedbiałaczkowa”, „idiopatyczna nabyta niedokrwistość syderopeniczna”, „tłąca się ostra białaczka” czy „stan przedbiałaczkowy”. W 1976 roku powstała, a w 1982 roku modyfikowano pierwszą klasyfikację dla MDS według FAB (*French-American-British*), opartą na kryteriach morfologicznych. Istotniejsze jednak okazały się kolejne edycje klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), które uwzględniają również cechy cytogenetyczne. W ostatniej 4. edycji opublikowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) klasyfikacji WHO nowotworów z układu krwiotwórczego i chłonnego z 2008 roku określono 11 kategorii MDS. Bardzo ważnym jej elementem są odporne cytopenie z jednoliniową dysplazją, które podzielono na oporną neutropenię, oporną trombocytopenię oraz oporną niedokrwistość. Zrezygnowano z wyróżnienia odpornej cytopenii z wieloliniową dysplazją. Rozróżniono ponadto oporną dziecięcą cytopenię. Połączono w jedną grupę wtórne mielodysplazje i ostrą białaczkę

szpikową, niezależnie od przyczyny. Nie zdefiniowano aplastycznego MDS, jak również MDS z włóknieniem.

W opracowaniu podkreślono potrzebę łączenia aberracji cytogenetycznych i molekularnych z cechami morfologicznymi MDS. Bardzo istotne jest stałe badanie i definiowanie znaczenia prognostycznego aberracji genetycznych na wzór AML. Klasyfikacja rokownicza według *International Prognostic System Score* (IPSS) z 1997 roku zawierała tylko 5 głównych związanych z MDS aberracji, w tym del(20q), del(5q), nieprawidłowości chromosomu 7, utratę chromosomu Y i złożony kariotyp (≥ 3 zmian). Obecnie podkreśla się także konieczność jednoznacznego zdefiniowania idiopatycznej cytopenii o nieokreślonym znaczeniu klinicznym oraz jej wyraźnego różnicowania z MDS oraz innymi przyczynami cytopenii.

W trakcie 51. Konferencji ASH zwrócono uwagę na konieczność usystematyzowania różnych sposobów postępowania terapeutycznego w MDS w zależności od grupy rokowania i wieku chorego. U chorych należących do grupy niskiego ryzyka zaleca się stosowanie czynników wzrostu, w tym czynników stymulujących erytropoezę (EPO, DA) (abstrakt 3812, abstrakt 1765) i granulopoezę (filgrastim, sargramostim, pegfilgrastim) (abstrakt 3206). W tej grupie chorych wykazano też kliniczną korzyść dodawania romiplostimu do leczenia złożonego z decytabiny i lenalidomidu, w tym liczbowy wzrost liczby płytek krwi na początku każdego cyklu leczenia, zmniejszenie częstości transfuzji koncentratu krwinek płytkowych i zmniejszenie liczby krwawień w porównaniu z placebo (abstrakt 1769, abstrakt 1770, abstrakt 2765). Podkreślono znaczenie lenalidomidu u chorych z MDS bez odpowiedzi na EPO i/lub del(5q) (abstrakt 944, abstrakt 1770, abstrakt 2763). Pojawiły się także doniesienia o skuteczności ezatiostatatu — syntetycznego trójpeptydowego analogu glutationu. Wykazano, że stymuluje on wieloliniowe różnicowanie się komórek blastycznych w monocyty, granulocyty i erytrocyty, ale równocześnie blokuje nieefektywną mielopoezę. U chorych z grupy wysokiego ryzyka (RAEB -1, -2; IPSS $\geq 1,5$) podkreślono natomiast znaczenie kliniczne inhibitorów metylacji DNA, w tym azacytydyny i decytabiny (abstrakt 844, abstrakt 117, abstrakt 2790, abstrakt 1769). W tej grupie osób próbuje się również stosować klofarabinę w monoterapii lub z małymi dawkami AraC (abstrakt 118).

W terapii ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anemia*) są doskonalone techniki leczenia za pomocą allo-HSCT. Analizowano między innymi wpływ liczby przeszczepionych komórek jądrzastych na przeżycie i wszczep po przeszczepieniu krwi pępowinowej na podstawie danych grupy EBMT (abstrakt 3201). Bacigaluppo i wsp. na podstawie analizy przeszczepień od dawców alternatywnych podkreślili poprawę wyników w ostatnim okresie i wskazali na

korzyść wykonania przeszczepienia w ciągu 2 lat od rozpoznania SAA (abstrakt 1207). Omówiono także analizę wyników przeszczepień od HLA-identycznego rodzeństwa, nie wykazując różnicy w przeżyciu i wynikach transplantacji przy obecności antygenów HLA DR15 (abstrakt 2280). Tichelli i wsp. przedstawili analizę użycia G-CSF w połączeniu ze standardową immunosupresją (ATG i cyklosporyna) na podstawie analizy danych z EBMT, wykazując wzrost wartości granulocytów i zmniejszenie częstości infekcji, ale bez wpływu na wyniki odległe (abstrakt 496). Zwrócono również uwagę na niekorzystne rokowanie złożonego kariotypu i trisomii 1q w hipoplastycznej postaci MDS, które pozwalają ponadto na różnicowanie tej jednostki chorobowej z AA (abstrakt 3199).

Ostre białaczki

dr hab. med. Sebastian Giebel

Ostatnia dekada przyniosła znaczny postęp w zrozumieniu patogenezy ostrych białaczek, uświadamiając jednocześnie bardzo dużą heterogenność tej grupy chorób. Znalazło to odzwierciedlenie w opublikowanej w 2008 roku klasyfikacji WHO, w której wyróżnia się ponad 30 podtypów ostrych białaczek, definiowanych na podstawie cech genetycznych i cytomorfologicznych. Fakt ten czyni niemożliwym opracowanie jednolitej, skutecznej terapii celowanej, jak to ma miejsce w innych bardziej homogennych jednostkach chorobowych. Konieczna jest zatem optymalizacja podstawowych protokołów chemioterapii, wspólnych dla dużych grup pacjentów z ostrymi białaczkami i jednocześnie zindywidualizowane podejście uwzględniające konkretne aberracje genetyczne o udowodnionym znaczeniu w patogenezie choroby lub cechy fenotypowe mogące być celem immunoterapii. W trakcie konferencji ASH'2009 przedstawiono ponadto prace wskazujące na celowość dostosowania intensywności leczenia do szacowanego ryzyka nawrotu choroby, co dotyczy zwłaszcza wskazań do allo-HSCT. Postulowano też konieczność indywidualizacji terapii w zależności od wieku i stanu biologicznego pacjenta.

Standardem leczenia indukującego AML jest stosowanie daunorubicyny (DNR) w skojarzeniu z AraC (3 + 7), przy czym dawki tych leków różnią się w protokołach poszczególnych grup badawczych. W badaniu ECOG 1900 porównano dwa sposoby dawkowania DNR: 45 mg/m²/dobę i 90 mg/m²/dobę w 1.–3. dniach leczenia indukującego w skojarzeniu z AraC 100 mg/m²/dobę w 1.–7. dniu, u chorych poniżej 60. roku życia. Eskalacja dawki DNR wiązała się z większym odsetkiem CR oraz wydłużeniem mediany czasu przeżycia o 14 miesięcy u chorych w grupie standardowego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego, lecz nie w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Jakkolwiek autorzy postulowali

rozważanie stosowania DNR $3 \times 90 \text{ mg/m}^2 + \text{AraC}$ $7 \times 100 \text{ mg/m}^2$ jako nowego standardu leczenia indukującego AML, w dyskusji podniesiono konieczność dalszych porównań uwzględniających DNR w dawce $60 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ i AraC $200 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$. Alternatywą dla eskalacji dawek w protokole 3 + 7 jest dołączenie trzeciego leku o synergistycznym lub komplementarnym mechanizmie działania.

W badaniu grupy PALG protokół 3 + 7 stosowano w skojarzeniu z kladrybiną (DAC), F (DAF) lub bez dodania analogu puryn (DA). Wykazano, że dodanie kladrybiny wiąże się z większą szansą uzyskania CR, a także większym prawdopodobieństwem przeżycia. Grupa brytyjska przeprowadziła badanie, w którym niezależnie porównywano DA (3 + 10) z leczeniem ADE (3 + 8 + etopozyd) oraz FLAG-Ida z ADE. Stwierdzono większą częstość CR u chorych leczonych ADE w porównaniu z DA oraz większe 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) w ramieniu FLAG-Ida w porównaniu z ADE. W randomizowanym badaniu SWOG S0106 pacjenci otrzymywali DNR+Ara-C ± gemtuzumab ozogamycin (immunotoksynę o swoistości anty-CD33). Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do odsetka CR, LFS i OS. Stosowanie gemtuzumabu wiązało się natomiast z istotnie większą toksycznością.

Midostaurin jest niespecyficznym inhibitorem kinaz tyrozynowych, hamującym między innymi zmutowaną i niezmutowaną formę FLT3. Preparat ten w skojarzeniu z terapią opartą na indukcji 3 + 7 poddano badaniu fazy 1b, w którym testowano różne sposoby dawkowania. Spośród 40 chorych, którzy otrzymywali lek w dawce 50 mg na dobę, odsetek CR wyniósł 80%, a prawdopodobieństwo OS po 2 latach — 60%. Wyniki były lepsze u osób z mutacją FLT3. Wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej FLT3 jest lestaurtinib. Jego skuteczność analizowano w badaniu III fazy u pacjentów z nawrotem AML. Otrzymywali oni chemioterapię reindukującą z lestaurtinibem lub bez niego. Wyniki leczenia w obu ramionach były jednak porównywalne.

U chorych powyżej 60. roku życia stosowanie intensywnej chemioterapii indukującej i konsolidującej jest często niemożliwe ze względu na duże ryzyko powikłań. W tej grupie szczególnie istotne jest stosowanie leków cechujących się dużą aktywnością przeciwbiałaczkową przy ograniczonej toksyczności narządowej. W badaniu II fazy analizowano skuteczność leczenia indukującego opartego na stosowaniu klofarabiny — analogu nukleozydów deoksyadenozynowych — w skojarzeniu z małymi dawkami AraC. Odsetek CR wyniósł 59%.

W innym badaniu klofarabinę podawano w monoterapii u chorych w wieku powyżej 60 lat z obecnością dodatkowych czynników obciążających rokowanie. Całkowitą remisję uzyskano u 38% pacjentów, w tym u 33% w wieku powyżej 70 lat. Sapacytabina jest ana-

logiem nukleozydów stosowanym w postaci doustnej. W badaniu z eskalacją dawek (200 mg/d. vs. 300 mg/d. vs. 400 mg/d.), którym objęto osoby powyżej 70. roku życia, odsetek odpowiedzi w poszczególnych ramionach wyniósł 25–45%, a prawdopodobieństwo OS po roku — 10–35%. Innym lekiem o udowodnionej skuteczności przeciwbiałaczkowej jest lenalidomid. Przyjmowany w monoterapii przez chorych z medianą wieku 71 lat pozwolił na uzyskanie odsetka remisji rzędu 30%.

Leczenie indukujące u pacjentów dorosłych z ALL wiąże się z około 90-procentową szansą uzyskania CR. Głównym źródłem niepowodzeń u tych chorych jest nawrót choroby. Zapobieganie wznowie polega na intensywnej terapii konsolidującej i transplantacji komórek krwiotwórczych, przy czym oba etapy leczenia wiążą się z dużym ryzykiem śmiertelnych powikłań. W opublikowanym w 2008 roku badaniu MRC UKALL XII/ECOG 2993, obejmującym największą do tej pory populację chorych, wykazano, że posiadanie zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego wiąże się z większym prawdopodobieństwem przeżycia, przy czym korzyść ta dotyczy w większym stopniu pacjentów z grupy standardowego ryzyka, definiowanego głównie na podstawie tak zwanych klasycznych kryteriów. Jednocześnie wykazano, że auto-HSCT stosowana zamiast intensywnej konsolidacji opartej wyłącznie na chemioterapii wiąże się z większym ryzykiem nawrotu. Prezentacje na zjeździe ASH '2009 wskazują na konieczność bardziej precyzyjnego zdefiniowania grup ryzyka wznowy. W analizie francuskiej grupy GRAALL dotyczącej chorych na Ph(-) ALL wykazano znaczenie prognostyczne stanu MRD, badanej metodami molekularnymi po zakończeniu leczenia indukującego. U osób z ujemnym wynikiem badania MRD 3-letnie prawdopodobieństwo LFS wyniosło 80% (24% pacjentów otrzymało allo-HSCT) wobec 40% (47% leczonych allo-HSCT) u chorych z wykrywalną MRD. W badaniu hiszpańskiej grupy PETHEMA w grupie wysokiego ryzyka ALL procedury allo-HSCT nie proponowano osobom z poziomem MRD w szpiku poniżej 0,1% po indukcji i poniżej 0,05% po konsolidacji. Czteroletnie prawdopodobieństwo OS u tych chorych wyniosło 77%. Pacjenci z niskim poziomem MRD po konsolidacji mogą być kandydatami do auto-HSCT. W retrospektywnej analizie Europejskiej Grupy do spraw ALL u Dorosłych (EWALL, *European Working Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) wykazano, że status MRD w momencie auto-HSCT jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym, a u chorych należących do grupy wysokiego ryzyka z poziomem MRD poniżej 0,1% 5-letnie prawdopodobieństwo LFS wynosi 57%.

Odległe wyniki leczenia ALL mogą zależeć od efektywności terapii indukującej i konsolidującej w zakresie eradykacji MRD. U młodych dorosłych jest możliwe zastosowanie protokołów przypominających pod wzglę-

dem intensywności schematy stosowane w pediatrii. Wykonalność tej strategii była przedmiotem badania II fazy HOVON-70, obejmującego chorych na Ph(-) ALL poniżej 40. roku życia. Protokół leczenia wyróżniał się stosowaniem szczególnie dużych dawek metotreksatu (5 g/m²) i L-asparaginazy. Prawdopodobieństwo OS i LFS po 26 miesiącach wyniosło odpowiednio 70% i 68%. Alternatywą dla eskalacji dawek tradycyjnych chemioterapeutyków jest zastosowanie nowych leków, z większą swoistością niszczących komórki białaczkowe. Przykładem takiego podejścia może być stosowanie R w skojarzeniu z protokołem hiper-CVAD. U tak zwanych chorych dorastających (wiek 16–20 lat) taka terapia pozwoliła na uzyskanie 3-letniego prawdopodobieństwa OS rzędu 75%. Zachęcające wyniki dotyczą również zastosowania A w ramach konsolidacji. Zgodnie z rezultatami badania CALGB 10102 pozwala on zmniejszyć poziom MRD o 1 logarytm. Leczenie jest jednak obciążone dużym ryzykiem powikłań infekcyjnych. Nową formą immunoterapii jest stosowanie przeciwciał bispecyficznych, których przykładem jest blinatumomab. Jedna z jego domen wiąże się z CD19 na komórkach docelowych, a druga angażuje limfocyty T poprzez wiązanie z CD3. W badaniu II fazy zastosowanie tego preparatu w monoterapii pozwoliło na uzyskanie remisji molekularnej u 13 na 16 chorych z obecnością MRD w fazie remisji hematologicznej.

Odrębnego podejścia terapeutycznego wymagają chorzy z ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+). W tej grupie obowiązkowym postępowaniem jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, zazwyczaj w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie dążenie do allo-HSCT. W badaniu JALSG Ph+ ALL202 schemat ten pozwolił na uzyskanie CR u 97% chorych, a 3-letnie prawdopodobieństwo OS wyniosło 56%. Było ono wyższe u osób poddanych allo-HSCT (75%). W badaniu NILG 09/00 odsetek CR wyniósł 92%, a 5-letnie OS — 38%. Dalsza poprawa wyników leczenia jest spodziewana przy zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) II generacji. Wstępne wyniki leczenia dazatynibem w skojarzeniu z protokołem hiper-CVAD wskazują na możliwość uzyskania całkowitej remisji molekularnej u większości pacjentów.

Leczenie chorych na ostre białaczki musi mieć charakter zindywidualizowany. Przy wyborze formy terapii należy uwzględniać cechy biologiczne choroby, w tym obecność aberracji chromosomalnych, mutacji genowych, fenotypu, a także obecność czynników ryzyka nawrotu, w tym, zwłaszcza w przypadku ALL, poziom MRD w różnych okresach terapii oraz wiek i stan biologiczny pacjenta. Rozwój różnych form terapii celowanej, racjonalne wykorzystanie transplantacji komórek krwiotwórczych oraz opracowanie efektywnych protokołów leczenia o małej toksyczności dają szansę na istotną poprawę rokowania chorych na ostre białaczki.

Przewlekła białaczka szpikowa

dr med. Joanna Góra-Tybor

Wiele doniesień z 51. Konferencji ASH dotyczących przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) poruszało temat terapii I rzutu u chorych w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Uaktualnione wyniki badania IRIS wskazują na wysoką skuteczność imatinibu (IM) w standardowej dawce 400 mg na dobę. Po 8 latach obserwacji 304 pacjentów (55%) nadal otrzymuje IM. Przewidywany EFS, czas bez progresji do fazy akceleracji i kryzy blastycznej (AP/BP, *accelerated phase/blastic phase*) oraz OS wynoszą odpowiednio 81%, 92% i 85%. W 8. roku badania tylko u jednej osoby obserwowano progresję do AP/BP. Z upływem czasu wzrasta odsetek chorych osiągających większą remisję molekularną (MMR, *major molecular response*) — obecnie wynosi ona 86%.

Trwają poszukiwania leku I rzutu, który przy podobnym do IM profilu toksyczności wykaże większą skuteczność. Na szczególną uwagę zasługuje ENESTnd — randomizowane, otwarte badanie III fazy, obejmujące 846 chorych, porównujące skuteczność IM i nilotynibu jako leków I linii u pacjentów z nowo rozpoznaną CML-CP. Wyniki badania wskazują na istotnie większą skuteczność nilotynibu, przy bardzo dobrej tolerancji leku. W grupie osób leczonych nilotynibem obserwowano większy odsetek całkowitych remisji cytogenetycznych (CCyR, *complete cytogenetic response*) i MMR w 12. miesiącu terapii oraz mniejsze ryzyko progresji choroby. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy sugerują możliwość stosowania nilotynibu jako standardowej terapii w leczeniu I rzutu u pacjentów z CML-CP. Również wyniki badań II fazy wskazują na dużą skuteczność TKI II generacji: nilotynibu (GIMEMA, *Gruppo Italiano Maligne Ematologiche Dell'Adulto*; MD Anderson Cancer Center) i dazatynibu (MD Anderson Cancer Center) jako leków I rzutu w fazie przewlekłej CML. W porównaniu z historyczną grupą kontrolną leczoną IM w dawce 400 mg u pacjentów otrzymujących TKI II generacji obserwuje się szybsze odpowiedzi i wyższy odsetek MMR.

Wyniki badania SPIRIT wskazują na większą skuteczność skojarzonego leczenia IM i pegylowanym interferonem α (PEG-IFN α) w porównaniu z leczeniem IM (w dawce 400 mg lub 600 mg) oraz IM w skojarzeniu z AraC. W grupie leczonej IM+PEG-IFN α obserwowano najwyższy odsetek MMR — 71% po 24 miesiącach leczenia. Natomiast wyniki badań niemieckiej grupy dotyczące skuteczności IM w dawce 800 mg na dobę w porównaniu z IM 400 mg na dobę stosowanym pojedynczo lub w skojarzeniu z IFN α wskazują na większą skuteczność dużej dawki IM. U pacjentów otrzymujących IM w dawce 800 mg na dobę obserwowano wyższe odsetki MMR i krótszy czas do uzyskania odpowiedzi.

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy TOPs porównywano skuteczność standar-

dowej dawki IM 400 mg na dobę z 800 mg na dobę. Po 24 miesiącach obserwacji nie stwierdzono różnic między ramionami pod względem CCyR, EFS, PFS i OS. Wykazano jednak zależność odpowiedzi od stosowanej dawki leku: wyższe odsetki odpowiedzi obserwowano u pacjentów przyjmujących IM w dawce 600 mg lub większej, niższe — u chorych wymagających co najmniej 2-krotnego przerwania terapii, na okres powyżej 5 dni.

Nadal pozostaje otwarte pytanie o możliwość odstawienia IM u chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*). Badanie francuskiej grupy *Stop Imatinib* (STIM) objęło 69 pacjentów z CMR uzyskaną w trakcie terapii IM (34 spośród nich wcześniej otrzymywało IFN α). Po odstawieniu IM u 37 chorych doszło do wznowy molekularnej w ciągu 6 miesięcy, a u 2 osób — w okresie późniejszym. Po medianie obserwacji wynoszącej 17 miesięcy CMR obserwuje się nadal u 30 chorych. Prawdopodobieństwo pozostania w remisji molekularnej po 12 miesiącach wynosi 45%. Większe prawdopodobieństwo pozostania w remisji mają pacjenci płci męskiej, z niskim ryzykiem według Sokala i ze zwiększoną liczbą komórek NK we krwi obwodowej. Nie stwierdzono zależności między wcześniejszą terapią IFN α a stabilnością CMR. Autorzy sugerują możliwość odstawienia IM u chorych z CMR pod warunkiem ścisłego monitorowania ilości transkryptu BCR-ABL. Zaobserwowano, że w przypadku utraty CMR ponowne włączenie IM u wszystkich pacjentów spowodowało jej odzyskanie.

Spośród nowych leków stosowanych u pacjentów z CML wykazujących oporność na IM oraz TKI II generacji na uwagę zasługuje omacetaksyna (półsyntetyczna homoharringtonina) mająca zdolność hamowania syntezy białek. W badaniach II/III fazy prowadzonych u pacjentów z obecnością mutacji T315I lub wykazujących oporność na co najmniej dwa TKI stwierdzono znaczną skuteczność omacetaksyny przy akceptowalnym profilu toksyczności leku. Inna grupa leków wykazujących aktywność u chorych z mutacją T315I to inhibitory kinaz serynowo-treoninowych z rodziny Aurora. Wykazano, że zwiększona ekspresja tej rodziny kinaz w komórkach nowotworowych wiąże się z amplifikacją genów, niestabilnością genetyczną i niskim zróżnicowaniem cytologicznym komórek. Wstępne badania kliniczne z zastosowaniem danusertibu (PHA-739358), inhibitora kinazy A, B i C potwierdziły skuteczność leku u pacjentów z Ph(+) ALL i CML, przebiegających z mutacją T315I.

Nowotwory mieloproliferacyjne BCR-ABL
negatywne

prof. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

W 2008 roku WHO wprowadziła wiele zmian do klasyfikacji przewlekłych chorób mieloproliferacyjnych

(CMPD, *chronic myeloproliferative disorders*), nazwanych w nowej klasyfikacji przewlekłymi nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN, *myeloproliferative neoplasms*). Stało się to możliwe dzięki zrozumieniu związku między obecnością określonych zaburzeń molekularnych a wystąpieniem objawów charakterystycznych dla poszczególnych postaci MPN. Kluczowe znaczenie w tym zakresie miało odkrycie mutacji V617F egzonu 14 genu JAK2, defektu specyficznego dla nowotworów mieloidalnych, którego obecność potwierdzono u 95% chorych z czerwienią prawdziwą i około 50% pacjentów z nadpłytkowością samoistną oraz pierwotną mielofibrozą. Dane z ASH '2009 potwierdzają, że większość MPN ma charakter ewolucyjny, co znajduje odzwierciedlenie między innymi w jednoczesnym występowaniu u tego samego chorego komórek progenitorowych JAK2 V617F(+) i komórek z mutacjami egzonu 12 genu JAK2 oraz w obecności w przypadkach MPN JAK2(-) innych defektów sprzyjających mieloproliferacji, w tym mutacji genu receptora dla trombopoetyny — MPL W515K/L.

Różnice między poszczególnymi postaciami MPN dokumentują także dane dotyczące profilu ekspresji mikroRNA, polimorfizmów jednonukleotydowych oraz aberracji cytogenetycznych *de novo* u osób z MPN w fazie przełomu blastycznego. Także zdefiniowanie niektórych postaci MPN, w tym zespołu hipereozynofilowego (HES, *hypereosinophilic syndrome*), przewlekłej białaczki eozynofilowej, niewyszczególnionej inaczej (CEL-NOC, *chronic eosinophilic leukemia — not otherwise categorized*) oraz nowotworów mieloproliferacyjnych powiązanych z eozynofilią i zaburzeniami struktury genu PDGFRA (powstałymi w wyniku del(4)(q12) lub t(4;10)(q12;p11)), PDGFRB (jako rezultat translokacji z udziałem 5q31-33) czy też FGFR1 (w wyniku translokacji z punktem złamania 8p11-13), wprowadza nową jakość do diagnostyki różnicowej.

Na szczególną uwagę zasługuje stwierdzenie, że w HES, w odróżnieniu od CEL-NOS, nieobecne są cechy klonalnej proliferacji oraz że poszczególne postaci molekularne nowotworów powiązanych z eozynofilią charakteryzuje patologiczna, wysoka komórkowa aktywność kinazy tyrozynowej będąca wynikiem obecności genów fuzyjnych powstałych z udziałem PDGFRA, PDGFRB lub FGFR1. Ich wykazanie powinno być połączone z podjęciem próby leczenia za pomocą TKI. Niepowodzenie terapii w tych przypadkach może się wiązać z obecnością mutacji istotnie zmniejszających wrażliwość poszczególnych kinaz na TKI, w tym między innymi mutacji T674I w obrębie domeny wiążącej ATP genu PDGFRA (oporność na IM, wrażliwa na PKC412, sorafenib — inhibitor BRAF1 i VEGFR, nilotynib), D842T genu FIP1L1-PDGFRB (oporność na sorafenib, IM, dazatynib, PKC412) czy też defektu tandemowego S601P i L629P genu PDG-FRA (oporność na IM).

Zaburzenia hemostazy

Trombofilie

prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak

Do pewnych przyczyn trombofilii obok niedoborów antytrombiny, białka C i białka S należy mutacja genów dla czynnika V Leiden (FVL, *factor V Leiden*) i genu protrombiny. U rasy kaukaskiej FVL stanowi najczęstszą przyczynę wrodzonej trombofilii (ok. 5%), natomiast w Afryce i Azji występuje on bardzo rzadko. Grupa badaczy holenderskich przeprowadziła badanie płodności u 19 mężczyzn z FVL oraz w populacji 961 mężczyzn, u których oceniano płodność w okresie od stycznia 2000 roku do lipca 2007 roku (w tej grupie FVL potwierdzono u 37 badanych). Stwierdzono, że u nosicieli mutacji FVL istotnie większa była całkowita liczba plemników oraz ich żywotność. Po raz pierwszy na świecie powiązано częstość występowania FVL u rasy kaukaskiej ze zwiększoną liczbą plemników.

Grupa badaczy brazylijskich oceniła aktywność metaloproteiny ADAMTS13 w grupie 56 chorych ze zwiększoną aktywnością czynnika krzepnięcia krwi VIII (FVIII > 180 j./dl) lub czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*) (VWF > 165 j./dl), u których we wcześniejszych badaniach potwierdzono częstsze występowanie zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*). Czynnikiem von Willebranda ochrania FVIII w krążeniu przed proteolityczną degradacją przez białko C. Zwiększone stężenie VWF przyczynia się do wzrostu stężenia FVIII, co zwiększa ryzyko zakrzepicy. Średni wiek pacjentów, wśród których było 39 kobiet, wynosił 37,5 roku; grupę krwi inną niż „0” miało 46 chorych. Doustne środki antykoncepcyjne stosowały 34 kobiety, u 10 osób występowała trombofilia, a 3 pacjentów miało przeciwciała antyfosfolipidowe; wykluczono współistnienie choroby nerek, wątroby i choroby nowotworowej. Średnia aktywność ADAMTS13 w grupie z DVT była istotnie mniejsza niż w grupie kontrolnej (112,9% vs. 149,9%). Zarówno średnia aktywność VWF, jak i jego antygeny (VW:Ag) były istotnie większe w grupie badanej niż w kontrolnej. Występowała odwrotna korelacja między aktywnością ADAMTS13 a VWF.

Częstość zakrzepicy u dzieci wynosi 2,6/100 000. W wieloośrodkowym badaniu międzynarodowym u 1698 chorych, spośród których u 1291 osób wystąpił niedokrwienny udar mózgu (AIS, *acute ischemic stroke*), a u 407 — zakrzepica zatoki żyłnej mózgu (CSVT, *central sinus vein thrombosis*), przeanalizowano częstość trombofilii. Grupę kontrolną stanowiło 2913 chorych (od wieku niemowlęcego do 18. rż.). Zakrzepicę częściej obserwowano u osób obciążonych trombofilią, równie często w postaci AIS, jak i CSVT. Czynnikiem V Leiden występował częściej niż mutacja

genu protrombiny i mutacja C677T genu MTHFR. Stwierdzano też niedobór białka C, zespół antyfosfolipidowy i zwiększenie lipoproteiny (a). Niedobór antytrombiny występował częściej u chorych z zakrzepicą niż u zdrowych (1,5% vs. 0,06%; $p < 0,001$), podobnie — choć w mniejszym stopniu — niedobór białka S (1,6% vs. 0,4%; $p = 0,003$). Potwierdzono, że u dzieci wrodzona trombofilia stanowi czynnik obciążający, przyczyniając się do zwiększenia częstości zakrzepicy. Ocena przebiegu i nawrotowości zakrzepicy wymaga dalszych badań.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska

W patogenezie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) zwrócono uwagę na rolę tak zwanych mikrocząstek, które są fragmentami (< 1 μm) błon płytek krwi, leukocytów i komórek śródbłonna, uwalnianymi pod wpływem różnych czynników, między innymi podczas aktywacji komórek i apoptozy. Mikrocząstki zawierają głównie białka i lipidy — czynnik tkankowy, fosfatydyloserynę, antygeny powierzchniowe, a na ich powierzchni zachodzi generacja trombiny. Wykazano, że u chorych na VTE stężenie w osoczu mikrocząstek pochodzących z płytek krwi i mikrocząstek zawierających czynnik tkankowy jest znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Stężenie obu rodzajów mikrocząstek w grupie chorych na VTE było wyższe u pacjentów z trombofilią niż u pozostałych chorych ($p = 0,002$). U osób ze stężeniem mikrocząstek w osoczu powyżej 95 percentyli bez trombofilii ryzyko nawrotu VTE jest 2–3-krotnie większe, a przy współistnieniu trombofilii wzrasta ono 9-krotnie (abstrakt 3987). Mikrocząstki pochodzenia płytkowego tworzą kompleksy z β_2 -glikoproteiną I (β_2 -GPI) — białkiem osocza wiążącym się z ujemnie naładowanymi fosfolipidami. Wykazano, że kompleksy te ulegają fagocytozie przez makrofagi. Autoprzeciwciała izolowane od chorych z zespołem antyfosfolipidowym hamowały fagocytozę mikrocząstek, co może się przyczyniać do zwiększenia ryzyka zakrzepicy (abstrakt 145).

W zakresie dotyczącym nowych czynników ryzyka w badaniu ARIC przeprowadzonym z udziałem 10 505 osób w wieku 45–64 lat i średnim czasem obserwacji 8,3 roku wykazano, że zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) jest niezależnym czynnikiem ryzyka VTE. Zapalenie można uznać za stan prozakrzepowy, a zakrzepica tętnicza i żylna mają wspólne czynniki ryzyka. Należą do nich podwyższone stężenie fibrynogenu, aktywność czynnika VIII i stężenie CRP. Stwierdzono również, że statyny zmniejszają ryzyko zachorowania na VTE.

Wiele doniesień poświęcono żylnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu leczenia

szpiczaka. Badanie GIMEMA objęło 991 nowo rozpoznanych chorych, leczonych według schematów terapeutycznych VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), TD, VMPT (bortezomib, melfalan, prednizon, talidomid). Pacjenci otrzymywali w profilaktyce przeciwzakrzepowej 40 mg enoksaparyny, 100 mg kwasu acetylosalicylowego lub 1,25 mg na dobę warfaryny. Grupie kontrolnej podawano VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych we wszystkich grupach wyniósł poniżej 10% i nie wykazywał statystycznie istotnych różnic między grupami. Wszystkie 3 badane metody profilaktyki przeciwzakrzepowej wykazują porównywalną skuteczność u chorych z MP (abstrakt 492). Bortezomib nie zwiększa ryzyka zakrzepicy, a w terapii skojarzonej z inhibitorami angiogenezy może nawet wywierać ochronne działanie przeciwzakrzepowe (abstrakt 1873).

Do nowych leków przeciwkrzepliwych stosowanych w profilaktyce i leczeniu VTE należą inhibitory czynnika Xa działające za pośrednictwem antytrombiny lub bezpośrednio na czynnik Xa oraz bezpośrednie inhibitory trombiny. Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej do profilaktyki przeciwzakrzepowej w dużych operacjach ortopedycznych i dostępnymi w Polsce jest bezpośredni inhibitor czynnika Xa — rywaroksaban (Xarelto) i bezpośredni inhibitor trombiny — eteksylan dabigatranu (Pradaxa). W przedłużeniu badania EINSTEIN wykazano, że rywaroksaban podawany w stałej dawce 20 mg na dobę *p.o.* przez średnio 190 dni zmniejsza o 82% w porównaniu z placebo ryzyko nawrotu VTE u chorych, którzy zakończyli 6- lub 12-miesięczne leczenie ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego. Ryzyko klinicznie istotnych powikłań krwotocznych wyniosło 0,7%. Odsetek nawrotów VTE wyniósł odpowiednio 2,4% i 2,2%. Lek był dobrze tolerowany, a odsetek klinicznie istotnych powikłań krwotocznych był porównywalny i wynosił 1,6% w grupie otrzymującej dabigatran i 1,9% w grupie przyjmującej warfarynę (abstrakt 1). Dabigatran we wtórnej profilaktyce VTE może zastąpić warfarynę, która jest jednym z najmniej bezpiecznych leków.

W badaniu CALISTO, które przeprowadzono w grupie 3002 chorych na zakrzepicę żył powierzchownych, wykazano, że u osób leczonych fondaparynuksem w dawce 2,5 mg na dobę *s.c.* przez średnio 45 dni odsetek powikłań zakrzepowych (zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, poszerzenia obszaru zakrzepicy i nawrotów) wyniósł łącznie 0,9%, a w grupie kontrolnej — 5,9% ($p < 0,001$). Zatorowość płucna wystąpiła u 0,3% pacjentów z grupy kontrolnej i u żadnej osoby z grupy leczonej fondaparynuksem (abstrakt 171). Jest to pierwsze wieloośrodkowe badanie kliniczne, które objęło tak dużą grupę chorych na zakrzepicę żył powierzchownych.

Małopłytkowe skazy krwotoczne

prof. dr hab. med. Krzysztof Chojnowski

Najważniejsze doniesienia dotyczyły leczenia pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) za pomocą agonistów receptora trombopoetyny (cMPL). Przedstawiono aktualne wyniki otwartego jednoramiennego badania EXTENSION, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo romiplostymu w długotrwałym leczeniu ITP. Do badania włączono 291 dorosłych pacjentów, leczonych romiplostymem wstrzykiwanym podskórnie raz w tygodniu w dawce utrzymującej liczbę płytek w zakresie $50\text{--}200 \times 10^9/l$. Czas trwania leczenia u analizowanych chorych wyniósł 1–244 tygodni (mediana 48 tyg.). Prawie wszyscy pacjenci (94%) odpowiedzieli wzrostem liczby płytek równym lub powyżej $50 \times 10^9/l$, a w ponad 50% przypadków liczba płytek wynosiła $50 \times 10^9/l$ lub więcej i utrzymywała się powyżej 95% podczas kontrolnych wizyt. Leczenie romiplostymem pozwoliło na redukcję lub odstawienie leczenia towarzyszącego u 78% chorych. Działania niepożądane występowały u 92% chorych, ale były łagodne, a ich częstość nie wzrastała podczas terapii. Najczęściej raportowano bóle głowy i zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Retikulinowe włóknienie szpiku stwierdzono w 9 przypadkach, jednak nie miało ono znaczenia klinicznego. Skuteczność romiplostymu porównywano w randomizowanym badaniu z innymi standardowymi metodami leczenia ITP. W dwóch pierwszorzędowych punktach końcowych oceniano częstość wykonywanej splenektomii i niepowodzeń w terapii (liczba płytek $\leq 20 \times 10^9/l$ przez 4 kolejne tygodnie, duże krwawienie, zmiana leczenia z powodu działań niepożądanych lub krwawień). Skuteczność romiplostymu była większa w obu analizowanych punktach końcowych. Splenektomię wykonano u 9% chorych otrzymujących romiplostym i u 36% pacjentów poddanych standardowej terapii, a częstość niepowodzeń wynosiła odpowiednio 12% i 30%.

Przedstawiono również wyniki randomizowanego badania I/II fazy dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania romiplostymu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u dzieci. Badaniami objęto 22 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 18 lat, z ciężką, trwającą ponad 6 miesięcy ITP. Pacjentów randomizowano do grup, w których zastosowano romiplostym (17 osób) lub placebo (5 osób). Leczenie prowadzono przez 12 tygodni. Początkowa dawka romiplostymu wynosiła $1 \mu\text{g/kg mc./tydzień}$ i była dostosowywana co 2 tygodnie do liczby płytek. Kryterium odpowiedzi na terapię (liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$ lub wzrost $> 20 \times 10^9/l$ przez 2 kolejne tygodnie) spełniło 88% pacjentów przyjmujących romiplostym i 0% w grupie stosującej placebo. Działania niepożądane były łagodne i nie różniły się istotnie w obu grupach. Nie stwierdzono obecności

przeciwiał neutralizujących działanie romiplostymu lub trombopoetyny. Wyniki tego badania wskazują, że romiplostym jest lekiem dobrze tolerowanym i skutecznym u pacjentów pediatrycznych z ITP.

Kilka prezentowanych prac dotyczyło stosowania w ITP eltrombopagu — niepeptydowego agonisty receptora cMpl. Przedstawiono aktualne wyniki trwającego badania EXTEND. Analizie poddano 299 chorych leczonych eltrombopagiem przez 2–861 dni. Odpowiedź na terapię (liczba płytek $\geq 50 \times 10^9/l$) uzyskano u 86% pacjentów, w tym u 89% po splenektomii i u 82% z zachowaną śledzioną. U chorych leczonych przez co najmniej 6 lub 12 miesięcy liczba płytek była co najmniej 2-krotnie większa od wyjściowej i jednocześnie większa lub równa $50 \times 10^9/l$, odpowiednio u 69% i 71% pacjentów. Terapia była dobrze tolerowana, a do najczęstszych działań niepożądanych należały bóle głowy i infekcje górnych dróg oddechowych. U 89 pacjentów wykonano badanie histopatologiczne szpiku, jednak w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnego klinicznie włóknienia. Nie potwierdziły się obawy, że odstawienie eltrombopagu prowadzi do pogłębienia wyjściowej małopłytkowości. W badaniach obejmujących 369 pacjentów, którzy zakończyli udział w 3 randomizowanych badaniach, obserwowano przejściowe zmniejszenie liczby płytek poniżej wartości sprzed terapii u 8% chorych leczonych eltrombopagiem i u 8% osób otrzymujących placebo. Skuteczność i dobrą tolerancję terapii ITP eltrombopagiem potwierdzono w badaniach japońskich. Jednocześnie wykazano, że w populacji japońskiej są skuteczne mniejsze dawki leku. Średnia dobową dawka eltrombopagu potrzebna do utrzymywania hemostatycznej liczby płytek wynosiła 29,6 mg i była znacznie mniejsza niż w populacji nieazjatyckiej, co prawdopodobnie wiąże się z innym, genetycznie uwarunkowanym metabolizmem leku.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania eltrombopagu na wzrost komórek CLL. Eltrombopag, w odróżnieniu od rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny (rhTPO, *recombinant human thrombopoietin*), hamował proliferację linii komórkowych CML, T-komórkowej ALL, szpiczaka i chłoniaka immunoblastycznego. Różnice w działaniu na proliferację komórek można tłumaczyć innym miejscem wiązania z receptorem cMPL eltrombopagu w stosunku do rhTPO. Wyniki badań *in vitro* otwierają możliwości stosowania eltrombopagu w leczeniu małopłytkowości immunologicznej w przebiegu CLL, jak również małopłytkowości związanej z chemioterapią białaczek i chłoniaków.

Na uwagę zasługuje praca przedstawiająca wyniki długotrwałej obserwacji pacjentów z ITP leczonych w I linii deksametazonem lub deksametazonem z rytuksymabem. Analizie poddano 53 spośród 80 pacjentów, którzy 6 miesięcy po terapii spełniali kryteria odpowiedzi

(liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$). Okres obserwacji wynosił 8–40 miesięcy (mediana 20 miesięcy). Deksametazon podawano 13 pacjentom, deksametazon i R — 26 chorym, a 14 osobom — to samo skojarzenie leków, ale po nieskutecznej terapii kortykosteroidami. Odsetek nawrotów wynosił w poszczególnych grupach 23% (3/13), 23% (6/26) i 14% (2/14). Prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez 30 miesięcy wynosiło odpowiednio 77%, 71% i 85%. Konieczność włączenia dodatkowego leczenia ITP dotyczyła odpowiednio 33%, 29% i 36% pacjentów. Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w występowaniu działań niepożądanych. Wyniki badań wskazują, że nie ma istotnej różnicy w późnej toksyczności i częstości odległych nawrotów między chorymi leczonymi deksametazonem w monoterapii i w skojarzeniu z R.

Po raz pierwszy przedstawiono wyniki leczenia ITP małymi dawkami weltużumabu, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Wśród 25 pacjentów opornych na I linię leczenia stosowano dożylnie lub podskórnie dwie dawki (80 mg, 120 mg lub 200 mg *i.v.*, 80 mg, 160 mg lub 320 mg *s.c.*) weltużumabu w odstępach 2-tygodniowych. U 62% chorych uzyskano odpowiedź na leczenie, a u 29% — CR. W kolejnym badaniu potwierdzono wstępne dane o korzystnym działaniu hydroksychlorochiny u osób z małopłytkowością w przebiegu toczenia rumieniowatego. Lek ten może prowadzić do całkowitej lub częściowej remisji u około 60% chorych z oporną na kortykosteroidy małopłytkowością i obecnymi przeciwciałami przeciwiądrowymi.

Splenektomia jest jedyną metodą leczenia ITP związaną z wysokim prawdopodobieństwem wyleczenia. Jednak odsetek niepowodzeń po splenektomii sięga 30–40%, a nie ma wiarygodnych metod pozwalających przewidzieć jej efekt. Z tego punktu widzenia interesujące są wyniki analizy rejestru Zjednoczonego Królestwa. Wykazano znaczenie badania przeżycia autologicznych płytek krwi znakowanych In^{111} w prognozowaniu odpowiedzi na splenektomię u chorych na ITP. Pacjenci z wątrobowym i mieszanym (wątrobowo-śledzionowym) typem sekwestracji płytek należeli do grupy wysokiego ryzyka niepowodzeń po splenektomii.

Mimo znacznych postępów w badaniach nad patogenezą ITP nie jest ona do końca wyjaśniona, jak również nie są znane mechanizmy odpowiedzialne za oporność na leczenie. Przeciwciała przeciwplytkowe są skierowane przeciwko dwóm głównym antygenom — GPIIb/IIIa i GPIb. Wykazano, że ITP związana z przeciwciałami anty-GPIb jest częściej oporna na leczenie kortykosteroidami i dożylnymi immunoglobulinami. Natomiast w retrospektywnej analizie obejmującej 778 pacjentów z ITP stwierdzono, że stężenie IgA w surowicy może być jednym z czynników determinujących odpowiedź na leczenie. U osób ze stężeniami IgA powyżej średniej odnotowano większy odsetek niepowodzeń po

standardowym leczeniu I linii, ale jednocześnie lepszą odpowiedź na splenektomię.

Osoczowe skazy krwotoczne

dr hab. med. Jerzy Windyga

Choroba von Willebranda (VWD, *von Willebrand disease*) jest najczęściej występującą wrodzoną skazą krwotoczną, dziedziczną autosomalnie, której przyczyną jest niedobór lub upośledzenie funkcji glikoproteiny osoczowej — czynnika von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*). Czynniki ten występuje w krwiobiegu w postaci multimerów o małej, średniej i dużej wielkości i spełnia dwie funkcje biologiczne, w tym uczestniczy w adhezji płytek krwi do macierzy podśródbłonkowej w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej, a także wiąże i chroni FVIII przed proteolityczną degradacją przez aktywne białko C. Choroba von Willebranda klasyfikuje się na trzy typy, z których typ 1 i 3 oznaczają odpowiednio częściowy lub całkowity niedobór VWF, zaś typ 2 wskazuje na defekt funkcji tego czynnika. Częstość występowania VWD oszacowano przed 20 laty na 1% ogólnej populacji, ale ostatnio wykazano, że jedynie u około 10% osób z obniżoną zawartością VWF występuje skłonność do nadmiernych krwawień, zatem częstość występowania objawowej VWD oscyluje wokół 0,1%. W ostatnich latach opublikowano wyniki dużych badań nad podłożem genetycznym i objawami krwotocznymi w łagodnie przebiegającym typie 1 VWD, które istotnie zmieniły percepcję tej choroby. Okazało się, że u wielu osób ze zmniejszoną zawartością VWF, i to nawet poniżej 30–40 jμg./dl, nie stwierdza się w ogóle objawów skazy krwotocznej. W 3 badaniach przeprowadzonych w Unii Europejskiej, Wielkiej Brytanii i Kanadzie wykazano, że najczęściej występującymi mutacjami u osób z VWD typu 1 są mutacje zmiany sensu, które prowadzą do zaburzeń śródkomórkowego transportu jednostek VWF lub przyspieszają klirens VWF z krwiobiegu. Mutacje sprawcze wykrywano u większości chorych z zawartością VWF poniżej 20 jμg./dl, ale jedynie u 40% osób, u których stężenie było mniejsze niż 40 jμg./dl. Ponadto jedynie w 25–32% przypadków udaje się wykazać dziedziczenie zmniejszonej zawartości VWF. Zatem zmniejszone stężenie VWF zaczyna być postrzegane raczej jako czynnik ryzyka krwawień niż jako wyznacznik choroby. Innymi słowy, wykazanie zmniejszonej zawartości VWF w osoczu nie wystarczy do rozpoznania VWD. Oczywiście wyjątkiem jest VWD typu 3, w którym stwierdza się całkowity brak VWF wywołany dość często mutacją typu *null* w obu allelach VWF. Na jakich kryteriach powinno opierać się zatem rozpoznanie łagodnej postaci VWD? Przede wszystkim należy przeprowadzić testy laboratoryjne obejmujące oznaczenie antygeny (VWF:Ag) i aktywności kofaktora ristocetyny (VWF:RCO), VWF oraz FVIII. Konieczne

jest również przeanalizowanie objawów krwotocznych przy użyciu punktowej skali, która została zwalidowana w niedawno przeprowadzonych badaniach klinicznych. Wreszcie należy ustalić, czy oprócz badanego pacjenta u pozostałych członków rodziny rozpoznano VWD. Spełnienie 2 spośród 3 wymienionych kryteriów uprawnia do rozpoznania VWD, przy czym za graniczną wartość VWF przyjmuje się 40 jμg./dl, a za znamienne pozytywny wywiad krwotoczny — powyżej 3 punktów w przypadku mężczyzn i powyżej 5 punktów w przypadku kobiet. Prawdopodobieństwo rozpoznania VWD wzrasta wraz ze zmniejszeniem stężenia VWF, zwiększeniem liczby punktów przyznawanych za nasilenie objawów skazy krwotocznej i zwiększeniem liczby członków rodziny obciążonych VWD. Model statystyczny, który potwierdził wiarygodność powyższych kryteriów rozpoznawania VWD, opiera się na teorii statystycznej Bayesa. W przypadku VWD typu 2N wystarczy wykazać jedynie zmniejszoną aktywność FVIII i autosomalny sposób dziedziczenia. Punktowa skala oceny skłonności do krwawień nie ma zastosowania w przypadku dzieci, których układ hemostazy zazwyczaj nie jest narażony na powikłania krwotoczne w takim stopniu jak układ hemostazy dorosłych (abstrakt 1292, abstrakt 1293).

Inhibitor FVIII jest najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii A, występującym u około 15% chorych na ciężką postać tej skazy krwotocznej. Inhibitor pojawia się w ponad 50% przypadków po pierwszych kilku–kilkunastu ekspozycjach na koncentrat FVIII. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia inhibitora jest mutacja całkowicie znosząca syntezę FVIII (tzw. mutacja *null*). Jednak, obok podłoża genetycznego, także czynniki pozagenetyczne odgrywają rolę w powstawaniu inhibitora FVIII. Teoretycznie ich modyfikacja mogłaby przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia inhibitora. Badacze niemieccy (abstrakt 221) przedstawili pracę, której celem było wykazanie, że odpowiednia modyfikacja pierwotnej profilaktyki u chorych na ciężką hemofilię A prowadzi do wytworzenia tolerancji wobec FVIII i zmniejsza ryzyko wytworzenia inhibitora. Auerswald i wsp. zaproponowali, by przez pierwsze 20–50 dni ekspozycji koncentrat FVIII podawać w małej dawce 250 jμg. na tydzień, przy czym warunkiem rozpoczęcia profilaktyki nie było wystąpienie pierwszego krwawienia do stawu lub ukończenie 1. roku życia, lecz dostęp dożylny umożliwiający realizację programu profilaktyki bez zakładania portu naczyniowego. Zdaniem autorów tego badania zakładanie portu naczyniowego w osłonie dużych dawek FVIII czy też intensywna jego substytucja w okresie pierwszego krwawienia do stawu stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wytworzenia inhibitora w mechanizmie tak zwanych sygnałów zagrożenia (*danger signals*) dla układu odpornościowego. Grupa badana liczyła 26 pacjentów, zaś grupa kontrolna — 30 chorych na ciężką hemofilię A. Grupe

kontrolną objęto klasycznym programem profilaktyki pierwotnej 40–50 j.m./kg mc. 3 × w tygodniu, natomiast grupę badaną — klasycznym programem profilaktyki po osiągnięciu 50. dnia ekspozycji na FVIII. Punktem końcowym badania była częstość wytworzonego inhibitora po 100 dniach ekspozycji na FVIII. Grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem mutacji sprawczych hemofilii i parametrami demograficznymi. U 1 pacjenta z grupy badanej (3,8%) i 14 z grupy kontrolnej (47%) wytworzył się inhibitor FVIII ($p = 0,0003$; OR = 0,048, 95% CI: 0,001–0,372). Wyniki tego badania wskazują, że nowy program pierwotnej profilaktyki hemofilii A może przyczynić się do zmniejszenia częstości powstawania inhibitora FVIII poprzez ograniczenie liczby/nasilenia sygnałów zagrożenia stymulujących układ odpornościowy w okresie pierwszych 20–50 ekspozycji na koncentrat FVIII. Dodatkowe korzyści, wynikające z nowo zaproponowanego programu profilaktyki, to ograniczenie wskazań do wszczepiania portów naczyniowych, większa wygoda dla pacjentów i rodziców oraz zmniejszenie kosztów profilaktyki. Wyniki przedstawionego badania muszą być potwierdzone przez większe, prospektywne próby kliniczne.

Najważniejsze doniesienia naukowe ASH

prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann

Wybranie najważniejszych spośród ponad 4000 doniesień ustnych i plakatowych prezentowanych na 51. Konferencji ASH w Nowym Orleanie było zadaniem bardzo trudnym albo wręcz niemożliwym. Dlatego prof. Andrzej Hellmann, Prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, uznał za celowe wyróżnienie 6 referatów, które zostały wygłoszone podczas sesji *Late Breaking Hematology News*. Zostały one wybrane przez Komitet Naukowy konferencji spośród 31 nadesłanych w listopadzie 2009 roku streszczeń (*late breaking window*), przy czym zasadniczy termin nadsyłania pozostałych prac obowiązywał do 18 sierpnia 2009 roku. Dotyczą one bardzo aktualnych zagadnień i reprezentują różne dziedziny hematologii, takie jak onkohematologia, koagulologia, hematologia molekularna czy transfuzjologia. Dodatkowym uzasadnieniem do przedstawienia tych właśnie doniesień jest fakt, że nie są one zawarte w suplementcie *Blood* (2009; 114: 22) ani na płycie CD.

Pierwsze doniesienie (*late breaking abstrakt 1*) — *Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed CML in chronic phase* — przedstawili Saglio i wsp. Dotyczyło ono zakończonego międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego pod nazwą ENEST. Do badania zrekrutowano 846 pacjentów, których randomizowano do grup leczonych odpowiednio: nilotinibem w dawce 2 × 300 mg ($n = 282$) (grupa I), nilotinibem — 2 × 400 mg

($n = 281$) (grupa II) bądź IM — 400 mg ($n = 283$) (grupa III). Wyznaczony pierwszorzędowy punkt końcowy badania zakładał osiągnięcie MMR po 12 miesiącach. Punkt końcowy został osiągnięty odpowiednio przez 44%, 43% i 22% osób. Progresa do fazy akceleracji bądź kryzy blastycznej wystąpiła u 0,7% ($n = 2$) chorych w grupie I, u 0,4% osób w grupie II ($n = 1$) oraz u 3,9% ($n = 11$) chorych w grupie III. Wyniki badań sugerują, że nilotinib stosowany w dawce 2 × 300 mg mógłby stanowić optymalne leczenie w I linii terapii CML.

Drugie doniesienie (*late breaking abstrakt 2*) zatytułowane *Once daily oral Rivaroxaban versus placebo in long-term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism*, przedstawione przez Bullera i wsp., dotyczyło zakończonego badania EINSTEIN. W badaniu tym grupę 1197 chorych po incydencie żylny-zakrzepowym i po 6–12 miesiącach leczenia antagonistami witaminy K randomizowano i 602 pacjentów otrzymało rywaroksaban 1 tabl. × 20 mg (inhibitor czynnika Xa), a 594 osobom podano placebo. W grupie przyjmującej badany lek stwierdzono 82-procentową redukcję ryzyka nawrotu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Na podstawie tej analizy stwierdzono, że rywaroksaban jest lekiem skutecznym, bezpiecznym i wygodnym (nie wymaga oznaczenia INR) w profilaktyce VTE.

Trzecie doniesienie (*late breaking abstrakt 3*) — *IDH1 mutations are detected in 9,3% of all AML and are strongly associated with intermediate risk karyotype and unfavourable prognosis* — zostało przedstawione przez Schnittger i wsp. W pracy tej metodą sekwencjonowania przebadano 999 chorych z rozpoznaniem AML. U osób z prawidłowym kariotypem mutacja genu IDH1 występowała częściej (10,1%). Jednocześnie stwierdzono, że obecność mutacji stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że w kwalifikacji do allo-HSCT po osiągnięciu pierwszej remisji u chorych z prawidłowym kariotypem w momencie rozpoznania powinno się uwzględnić obecność mutacji IDH1.

Czwarte doniesienie (*late breaking abstrakt 4*), zatytułowane *The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is encoded by an amino acid substitution in choline transporter-like protein 2 (CTL2)*, które przedstawili Curtis i wsp., dotyczyło dramatycznego powikłania, jakie zdarza się po transfuzji, a mianowicie ostrej poprzetoczeniowej niewydolności płuc (TRALI, *transfusion-related acute lung injury*). Badania ostatnich lat wykazały, że powikłanie to zdarza się, jeżeli przetoczony preparat krwi zawiera przeciwciała przeciw antygenowi HNA3a. Przeciwciała te mogą występować u osobników cechujących się polimorfizmem genu CTL2 typu AA. Dotyczy to około 4–5% populacji, u 64% populacji występuje polimorfizm GG, a u 38% — GA. Nosiciele ci mają antygen HNA3a, a więc nie zawierają przeciwciał anty-HNA3a. Ponieważ

metody immunologiczne jako narzędzie wykrywania przeciwciał zawodzą, autorzy sugerują stosowanie *screeningu* molekularnego (PCR, *polymerase chain reaction*) w celu wykluczenia osobników AA genu CTL-2 jako dawców preparatów krwiopochodnych.

Kolejne doniesienie (*late breaking* abstrakt 5) przedstawione przez Anderson i wsp. dotyczyło *Complexity of clonal architecture in childhood ALL*. Metodą multipleksowej analizy FISH (*fluorescence in-situ hybridization*) przebadano 30 dzieci z ALL z prekursorowej komórki B z obecnością genu fuzyjnego ETV6/RUNX1 na obecność w tej samej komórce delekcji genów ETV6, CDKN2A i PAX5. Na podstawie wyników tych badań wykazano, że w momencie rozpoznania stwierdza się obecność co najmniej 4 subklonów komórkowych. Proporcje między poszczególnymi subklonami zmieniają się w zależności od fazy choroby. Wyniki tego doniesienia potwierdzają ewolucyjny charakter rozwoju białaczek, co pewnie dotyczy również innych nowotworów. Ten ciekawy aspekt biologii białaczek był również tematem tegorocznego wykładu Ham-Wasserman, którym został uhonorowany prof. Mel Greaves z Londynu, będący głównym autorem omawianego doniesienia. W związku z przypadającą w 2009 roku 200. rocznicą urodzin Karola Darwina i 150. rocznicą ogłoszenia przez niego dzieła *O powstawaniu gatunków drogą doboru naturalnego* prof. Greaves podkreślił analogię zmienności subklonów białaczkowych do opisanej przez Darwina teorii zmienności gatunków.

Ostatnie doniesienie (*late breaking* abstrakt 6), przedstawione przez Carsona i wsp., dotyczyło *Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair*. W pracy tej omówiono wyniki badania FOCUS, które obejmowało chorych w wieku 51–103 lat operowanych z powodu złamań w obrębie stawu biodrowego i z obciążeniami sercowo-naczyniowymi. Chorych randomizowano do dwóch grup. W pierwszej grupie w przebiegu pooperacyjnym przetaczano koncentrat krwinek czerwonych przy obniżeniu stężenia hemoglobiny poniżej 10,0 g%, a w drugiej — dopiero przy obniżeniu poniżej 8,0 g%. Podczas 60-dniowej obserwacji nie wykazano różnic w zakresie częstości zgonów ani w przebiegu leczenia rehabilitacyjnego. Wniosek,

jaki się nasuwa z tych badań, sugeruje, że wskazania do transfuzji należy ustalać na podstawie objawów klinicznych, a nie laboratoryjnych.

Podsumowanie

Należy mieć nadzieję, że najbliższe miesiące pozwolą na publikację chociaż części omówionych powyżej wyników badań w ich pełnej wersji. Będą one podstawą do aktualizacji zaleceń diagnostycznych i leczniczych w poszczególnych chorobach hematologicznych. Okazją do ich zaprezentowania będzie Konferencja Edukacyjna czasopisma „Hematologia”, która odbędzie się w dniach 10–12 września 2010 roku w Gdańsku. W bieżącym numerze „Hematologii” znajdziecie Państwo komunikat dotyczący tego wydarzenia, na które już teraz gorąco zapraszam.

W grudniu bieżącego roku czeka nas także kolejna, 52. Konferencja ASH w Orlando, a po niej — V Ogólnopolska Konferencja po-ASH, która odbędzie się w dniach 4–6 marca 2011 roku w Zakopanem. Wszystkich zainteresowanych zapraszam do wzięcia w niej udziału. Jak co roku, liczba uczestników jest ograniczona, dlatego o zakwalifikowaniu decyduje kolejność zgłoszeń.

Przy tej okazji pragnę podziękować agencji BATUMI za bardzo sprawną organizację dotychczasowych edycji Konferencji po-ASH, a firmom farmaceutycznym — Amgen, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Celgene, AOP Orphan, Astellas, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Janssen-Cilag, Genzyme i Medagro — za pomoc w ich przeprowadzeniu.

Krzysztof Warzocha

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl