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

The most important presentations from the 3rd Polish Conference "po-ASH"

W dniach 6–8 marca 2009 r. odbyła się w Zakopanem III Ogólnopolska Konferencja „po-ASH", stanowiąca przegląd najważniejszych wydarzeń naukowych opublikowanych w trakcie 50. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów, która odbyła się w grudniu 2008 r. w San Francisco. Coroczne Konferencje „po-ASH" odbywają się z inicjatywy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Tegoroczna edycja obejmowała 4 sesje tematyczne, w tym choroby układu chłonnego, leczenie wspomagające, choroby układu krwiotwórczego i zaburzenia hemostazy wraz z transfuzjologią.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha z Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii przedstawił najważniejsze doniesienia dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Według aktualnych wytycznych definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej 5×10^9/L lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. W różnicowaniu CLL należy uwzględniać przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) o wartości poniżej 5×10^9/L i immunofenotypie komórkowym jak w CLL, ale przy braku limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia", ani objawów ogólnych choroby. Zwrócono uwagę na częstą progresję MBL do CLL: jest to odsetek około 1–2% rocznie. Spośród znanych czynników rokowniczych przebiegu klinicznego CLL do najważniejszych zalicza się nie tylko markery cytogenetyczne (delecja 11q i 17p), molekularne (stan hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny) i immunofenotypowe (CD38 i ZAP-70), ale także inne parametry kliniczno-laboratoryjne, w tym wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej (poniżej lub powyżej 30 G/l), czas podwojenia limfocytozy (poniżej lub powyżej 6 miesięcy), stężenia β_2-mikroglobuliny i rozpuszczalnego antygenu CD23 oraz aktywność kinazy tymidynowej i dehydrogenazy mleczowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu jej trwania i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*). Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się dzięki zastosowaniu chemioimmunoterapii z wykorzystaniem analogów purynowych, cyklofosfamidu i rytuksymabu. Wyniki badań retrospektywnych potwierdzono w prospektywnym badaniu randomizowanym III fazy przeprowadzonym przez grupę niemiecką, porównującym skuteczność i toksyczność schematu fludarabina/cyklofosfamid (FC) *vs.* Flu/Cy z rytuksymabem (FCR) u 817 wcześniej nieleczonych chorych. W całej grupie badanych chorych 74% pacjentów otrzymało 6 planowanych wcześniej cykli FCR i 67% pacjentów według schematu FC. Redukcja dawki chemioterapii w stopniu większym niż 10% była udziałem 43% chorych leczonych FCR i 30% otrzymujących FC. Całkowity odsetek odpowiedzi (OR, *overall response*) był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych FCR (95%) niż stosujących FC (88%) ($p = 0{,}001$), w tym także odsetek CR (52% *vs.* 27%, $p < 0{,}0001$). Czas do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) po 2 latach wynosił 76,6% w grupie pacjentów leczonych FCR, podczas gdy u chorych stosujących schemat FC — 62,3% ($p < 0{,}0001$). Ponadto zaobserwowano trend w kierunku wydłużenia OS u chorych leczonych FCR (91% *vs.* 88% po 2 latach, $p = 0{,}18$). Podkreślenia wymaga fakt, że największą korzyść z leczenia FCR w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych CR, OR i PFS odnieśli chorzy z mniej zaawansowaną chorobą, czyli w stopniu A według klasyfikacji Binet (Binet A) ($p = 0{,}01$) i Binet B ($p < 0{,}0001$). Mimo uzyskania remisji molekularnej u części chorych wyleczenie za pomocą chemioimmunoterapii, nawet wysokodawkowanej i wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-SCT, *autologous stem cell transplantation*), nie wydaje się możliwe. Jedyną metodą stwarzającą taką szansę, niestety możliwą do zastosowania tylko u niewielkiego odsetka chorych z CLL, jest allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*). Wysoki odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej (TRM, *treatment-related mortality*) po mieloablacyjnych transplantacjach ogranicza istotnie ich szersze

zastosowanie, dlatego obecny kierunek badań koncentruje się na wypracowaniu optymalnych schematów przygotowawczych o zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, *reduced-intensity conditioning*). W tym kontekście na uwagę zasługuje skuteczny i względnie mało toksyczny schemat kondycjonujący z wykorzystaniem fludarabiny (30 mg/m^2) w połączeniu z dożylną postacią busulfanu (0,8 mg/kg/d.) przez 4 dni. Należy jednak pamiętać o tym, że u części chorych z ograniczoną postacią choroby nie ma potrzeby rozpoczynania terapii cytostatycznej do czasu progresji choroby, a jednocześnie terapia ta powinna być bardzo ograniczona u pacjentów z zaawansowaną postacią CLL, ale w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym i z innymi chorobami towarzyszącymi. U tych chorych próbuje się stosować nowe metody leczenia, w tym lenalidomid, przeciwciała skierowane przeciwko antygenom obecnym na komórkach białaczkowych (HLA-DR, CD40, CD37, receptory TRAIL, DR4 i DR5, CD37), a także inhibitory kinazy cyklino-zależnej (flawopirydol).

Wykład dotyczący chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) wygłosił dr hab. med. Tomasz Wróbel z Kliniki Hematologii Akademii Medycznej (AM) we Wrocławiu. Zwrócono uwagę, że mimo stałej poprawy wyników leczenia HL, jaką obserwuje się w ciągu ostatnich dziesięcioleci, optymalne postępowanie terapeutyczne wciąż pozostaje przedmiotem kontrowersji. Najważniejsze problemy to relatywnie wysoki (30%) odsetek nawrotów w stadiach zaawansowanych oraz późna toksyczność związana z leczeniem, w tym przede wszystkim wtórne nowotwory i toksyczność płucno-sercowa. W związku z tym wciąż poszukuje się nowych parametrów rokowniczych, które pomogłyby w optymalizacji stopnia intensywności leczenia. Analiza polimorfizmu genów dla cytokin, które wykazywały znaczenie rokownicze w chłoniakach nieziarniczych (IL-10, TNF-α, IL-6, IL-1B, IL-1RN, INF-γ, CCL17) wykazała, że nie mają one takiego znaczenia w przebiegu HL. Coraz większe znaczenie predykcyjne przypisuje się natomiast komórkom podścieliska otaczającym komórki Reed-Sternberga (RS). Stwierdzono, że u chorych, u których leczenie I linii było nieskuteczne, populacja limfocytów B jest zmniejszona, natomiast w okresie nawrotu, mniej liczebna populacja komórek NK wiąże się z gorszymi wynikami ratunkowego auto-SCT. Wykazano także, że wzmożona ekspresja VEGF w komórkach RS lub w makrofagach i macierzy zewnątrzkomórkowej ułatwia progresję HL i wiąże się ze skróceniem PFS. Większe prawdopodobieństwo wznowy choroby stwierdzono także u pacjentów, u których wykazano niską ekspresję inhibitora genu JAK2 (miR-135a). Bardzo wiele doniesień poświęcono wczesnemu zastosowaniu badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *possitron emission tomgraphy*) w prognozowaniu oraz ukierunkowaniu leczenia HL. W dwóch badaniach oceniających prognostyczne znaczenie PET po 2 cyklach chemioterapii wykazano, że czas wolny od niepowodzenia leczenia w grupie chorych PET(–) jest 2-krotnie dłuższy niż PET(+). Zwrócono jednak uwagę na to, że wyniki badania PET powinno się oceniać w połączeniu z wynikami tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Rokowanie u chorych, u których stwierdzono PET(–) i CT(+), było gorsze niż u pacjentów z wynikiem PET(–) i CT(–). Podjęto także próby modyfikowania leczenia w zależności od wyników wczesnego PET, ale jest zbyt wcześnie na to, aby ocenić skuteczność takiego postępowania. Niemiecka grupa *German Hodgkin Lymphoma Study Group* (GHLSG) przedstawiła wyniki leczenia wczesnych stadiów HL z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Porównywano leczenie standardowe: 4 cykle ABVD + IFRT z 2 × escBEACOPP + 2 × ABVDD + 30 Gy IFRT, uzyskując poprawę wyników w grupie stosującej leczenie eksperymentalne. Innym ważnym doniesieniem były wyniki badania HD12, w którym wykazano, iż w zaawansowanym HL możliwa jest deeskalacja dawki BEACOPP (4 × escBEACOPP + 4 × basBEACOPP) oraz rezygnacja z radioterapii bez pogorszenia wyników leczenia. W badaniach grup włoskiej i brytyjskiej nie wykazano natomiast przewagi intensywnego protokołu Stanford V nad ABVD. Analiza retrospektywna włoskiej grupy *Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo* (GITMO) wykazała także, że RIC allo-SCT w leczeniu nawrotów choroby pozwala na osiągnięcie znacząco lepszego PFS i OS w porównaniu z konwencjonalną chemio- i/lub radioterapią. Ponadto przedstawiono wyniki badań pilotażowych z zastosowaniem radioimmunoterapii (^{90}Y-daclizumab anty-CD25 oraz ^{131}I-tositumomab), bortezomibu w skojarzeniu z protokołem ICE, rytuksymabu w połączeniu z gemcytabiną, oksaliplatyną, ifosfamidem i czynnikiem pobudzającym wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) oraz lenalidomidu w monoterapii w leczenia nawrotowych postaci HL. Wstępne wyniki tych badań są obiecujące.

Wykład dotyczący chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) wygłosiła dr med. Ewa Kalinka-Warzocha z Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi. Zwrócono uwagę przede wszystkim na problemy terapeutyczne w poszczególnych podtypach histopatologicznych NHL, w tym także na rolę rytuksymabu w węzłowych i pozawęzłowych postaciach chłoniaka wielokomórkowego rozlanego (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Do badania Gutiérrez-García i wsp. włączono kohortę 230 chorych leczonych w latach 1997–2006, w tym 148 z pier-

wotną lokalizacją węzłową (N) i 82 z pozawęzłową (EN), ale bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U 87 chorych określono podtyp immunofenotypowy metodą Hansa (CD10, BCL6 i MUM1), w tym podtyp GCB (*germinal center B-cell-like*) stwierdzono u 41% chorych i non-GCB w 59% przypadków. Spośród badanych 119 chorych leczono jedynie chemioterapią z zastosowaniem antracyklin, a 111 pacjentom podano ponadto rytuksymab. Nie stwierdzono zależności pomiędzy podtypem GCB *vs*. non-GCB a pierwotną lokalizacją chłoniaka. Niekorzystnymi czynnikami dla OS w całej grupie były wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Score*) [ryzyko względne (RR, *relative risk*): 2,5; p < 0,001], pierwotna lokalizacja węzłowa (RR: 1,6; p = 0,04) i brak leczenia rytuksymabem (RR: 1,9; p = 0,002). W podgrupie N wartość prognostyczną utrzymały IPI i brak leczenia rytuksymabem, a w grupie EN jedynie IPI wpływało na OS. Podtyp immunofenotypowy GCB/non-GCB nie był predykcyjny dla odpowiedzi na immunochemioterapię. W pracy Millera i wsp. oceniano natomiast wartość radioimmunoterapii w leczeniu ograniczonych postaci DLBCL wysokiego ryzyka u 40 chorych poddanych wcześniej leczeniu z zastosowaniem 3 cykli według schematu CHOP z następczą radioterapią obejmującą wyjściowo zajęte grupy węzłów chłonnych (IFRT, *involved field radiation therapy*). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 24 miesiące odsetek 2-letniego PFS wyniósł 91%, a 2-letniego OS 95%. Wnioskowano, że konsolidacja remisji uzyskanej dzięki zastosowaniu 3 × CHOP z IFRT pozwala na uzyskanie korzystniejszego PFS i OS u tak leczonych chorych w porównaniu z grupami historycznymi. Mazza i wsp. wykazali, że rola intensyfikacji dawki cyklofosfamidu i doksorubicyny u chorych leczonych CHOP z powodu pierwotnego chłoniaka śródpiersia (PMBCL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*) pozwala osiągnąć wyniki podobne do uzyskanych w grupach historycznych, leczonych schematem MACOP-B, uznanym za referencyjny. Subanaliza badania *Mabthera International Trial Group* (MInT) pozwoliła natomiast na wykazanie, że u młodych chorych z PMBCL dodanie rytuksymabu do 6 cykli CHOP-pochodnych zwiększa odsetek odpowiedzi oraz wydłuża PFS w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie chemioterapię. W innym doniesieniu wykazano istotne wydłużenie PFS (81,7% *vs*. 66,4%, p = 0,039) i OS (94,1% *vs*. 74,3%, p = 0,005) u chorych z DLBCL leczonych z zachowaną względną intensywnością dawki (RDI, *relative dose intensity*) ≥ 80% *vs*. < 80%. W analizie regresji Coxa stwierdzono, że RDI ≥ 80% [iloraz szans (OR, *odds ratio*): 2,495, p = 0,040], IPI 0–2 (OR: 3,459, p = 0,006) i leczenie rytuksymabem (OR: 3,554, p = 0,005) okazały się niezależnymi czynnikami prognostycznymi dla OS. Wśród powodów redukowania RDI toksyczność hematologiczna i gorączka neutropeniczna były najczęstszymi przyczynami zmniejszenia intensywności dawki (OR: 2,550, p = 0,007). W tym kontekście profilaktyczne stosowanie G-CSF zmniejszyło istotnie powikłania neutropenii i pozwoliło na istotne zwiększenie intensywności dawki (OR: 0,436, p = 0,007). Obserwacja Cabanillas i wsp. wykazała natomiast, że u chorych z DLBCL największą wartość prognostyczną ma badanie PET wykonane przed rozpoczęciem leczenia. Wystandaryzowana wartość wychwytu (SUV, *standardized uptake value*) < 12 w PET wykonanym w tym czasie wiązała się z istotnie krótszym czasem przeżycia bez niepowodzenia leczenia. W badaniu Koo i wsp. wskazano na istotność właściwej diagnostyki infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) u chorych z chłoniakami poddawanymi chemio-, a zwłaszcza chemioimmunoterapii. Ze względu na istotne ryzyko reaktywacji autorzy sugerują, że anty-HBc powinno się badać w każdym przypadku, niezależnie od wykrycia HBV DNA. Buske i wsp. udowodnili, że u chorych leczonych z powodu chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) terapia R-CHOP w porównaniu z CHOP pozwala na uzyskanie wyższego OR (97% *vs*. 91%, p = 0,005), 5-letniego odsetka przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (65% *vs*. 32%, p < 0,0001) i 5-letniego OS (R-CHOP 90% *vs.* CHOP 84%, p = 0,0493). Przewaga R-CHOP w zakresie czasu trwania odpowiedzi dotyczyła jedynie chorych niepoddanych późniejszemu auto-SCT. W obserwacji przeprowadzonej przez Van Oers i wsp. wykazano natomiast, że u chorych z FL leczenie indukujące remisję R-CHOP wiązało się z podobnym odsetkiem częściowych remisji (PR, *partial remission*) (57% *vs*. 56%), ale wyższym odsetkiem CR (16% *vs*. 29%; p = 0,0001) niż CHOP. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem spowodowało wydłużenie mediany PFS do 3,7 roku, podczas gdy u chorych objętych jedynie obserwacją wynosiła ona 1,3 roku (p < 0,0001; HR: 0,55). Korzyść z leczenia podtrzymującego odnieśli zarówno chorzy wcześniej leczeni CHOP i R-CHOP, przy czym w grupie chorych stosujących leczenie podtrzymujące odnotowano istotnie więcej infekcji (9,7% *vs*. 2,4%, p = 0,01). Potwierdzono ponadto wysokie odsetki odpowiedzi uzyskiwane u chorych < 65 rż. z chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*) leczonych z zastosowaniem schematu R-HyperCVAD (7-letni PFS: 52% i OS: 68%). Natomiast Rummel i wsp. wykazali, że u chorych z FL i MCL rytuksymab podawany z bendamustyną pozwala osiągnąć podobną skuteczność jak R-CHOP, przy istotnie mniejszej toksyczności.

Wykład dotyczący szpiczaka plazmocytowego wygłosił prof. dr hab. med. Dariusz Wołowiec z Kliniki Hematologii AM we Wrocławiu. Najistotniejsze doniesienia poświęcono optymalizacji leczenia indukującego remisję u chorych, których można zakwalifikować do auto-SCT i u chorych, których nie można zakwalifikować do procedury transplantacyjnej, optymalizacji leczenia około- i poprzeszczepowego, roli zaburzeń cytogenetycznych jako czynników rokowniczych oraz leczeniu postaci opornych i nawrotowych. Podstawą leczenia indukującego remisję pozostały cztery grupy leków, w tym kortykosteroidy, leki alkilujące, immunomodulatory oraz inhibitory proteasomu. U chorych, u których uzyskano co najmniej PR i których stan biologiczny na to pozwala, należy rozważyć konsolidację odpowiedzi za pomocą auto-SCT. Wykazano, że jakość odpowiedzi na leczenie indukujące, w szczególności uzyskanie CR, ma znaczenie nie tylko dla długości PFS, ale także OS. Stwierdzono, że modyfikacje schematów referencyjnych stosowanych w leczeniu indukującym przed auto-SCT, w szczególności polegające na zamianie winkrystyny na talidomid (TAD) lub bortezomib (PAD) w klasycznym schemacie VAD oraz na dodaniu bortezomibu do tradycyjnego schematu TD (VTD), pozwalają poprawić jakość odpowiedzi, w szczególności zwiększyć odsetek CR. Nie wykazano jednak w sposób jednoznaczny, że modyfikacje takie prowadzą do wydłużenia OS. Wysoki odsetek OR, a w szczególności CR i bardzo dobrych PR, uzyskano w badaniach I/II fazy kojarzących kortykosteroidy, leki alkilujące (cyklofosfamid), immunomodulatory (talidomid, lenalidomid) oraz inhibitor proteasomu (bortezomib). Nie udało się natomiast wykazać przewagi sekwencyjnego przeszczepienia autologicznego i allogenicznego w stosunku do pojedynczego auto-SCT z leczeniem podtrzymującym talidomidem. Część opublikowanych badań nie potwierdziła też obciążającego znaczenia rokowniczego takich aberracji chromosomowych, jak hipodiploidia, del (13/13q), del(17p13), PCLI ≥ 3% lub t(4;14)/t(16;16) po leczeniu indukującym z zastosowaniem aktualnie rekomendowanych schematów. Zaobserwowano natomiast, że talidomid w leczeniu podtrzymującym może mieć niekorzystny wpływ na OS u chorych z delecją 17p. Zwrócono także uwagę na potencjalne znaczenie rokownicze wykrywania choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) za pomocą wielokolorowej cytometrii przepływowej. Wyniki badania opublikowanego przez Paiva i wsp. wskazują, że ujemny wynik MRD i wiek chorego są jedynymi niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla OS. Badania nad leczeniem indukującym u chorych, których nie można zakwalifikować do auto-SCT, przede wszystkim chorych starszych, wykazały dużą skuteczność skojarzenia bortezomibu ze schematem MP, w tym także w zakresie OS. Opublikowano również obiecujące wyniki badań I i II fazy nad skutecznością leczenia postaci opornych i/lub nawrotowych szpiczaka za pomocą schematów kojarzących lek alkilujący, kortykosteroid, immunomodulator oraz inhibitor proteasomu, a także z zastosowaniem nowych leków, takich jak nowe immunomodulatory (pomalidomid), nowe inhibitory proteasomu (karfilzomib), inhibitory wewnątrzkomórkowych szlaków przewodzenia sygnałów (perifosyna) czy inhibitor deacetylazy histonu (worinostat).

W sesji dotyczącej leczenia wspomagającego wygłoszono 3 wykłady, w tym prelekcję na temat hematologicznych powikłaniach chemioterapii, którą zaprezentowała prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak z Kliniki Hematologii AM we Wrocławiu, wykład na temat pozahematologicznych powikłaniach chemioterapii wygłoszony przez dr med. Elżbietę Kisiel z Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii i prezentację na temat uwarunkowań przeszczepienia komórek krwiotwórczych przedstawiony przez prof. dr. hab. med. Andrzeja Lange z Dolnośląskiego Centrum Przeszczepiania Szpiku we Wrocławiu. Podkreślono, że nieprzestrzeganie zaleceń producenta odnośnie stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę (ESA, *erythropoietic stimulating agents*) przyczyniło się do zwiększenia powikłań i skrócenia czasu przeżycia chorych z niedokrwistością w przebiegu nowotworów. Metaanaliza dokonana na podstawie 17 badań z udziałem 3788 chorych, w tym 566 leczonych za pomocą ESA i 488 pacjentów niestosujących takiego leczenia, nie wykazała zwiększenia umieralności wśród otrzymujących ESA, o ile rozpoczynano terapię, gdy stężenia hemoglobiny (Hb) wynosiły < 10 g/dl. Inna metaanaliza 53 badań przeprowadzona przez Bohlius i wsp. objęła 13 933 chorych na nowotwory, w tym u 10 441 badanych zastosowano chemioterapię. Nie wykazano wpływu wieku, płci, wstępnego stężenia Hb i hematokrytu, rodzaju i stadium choroby, sposobu leczenia i podawania ESA. W największym prospektywnym kontrolowanym placebo badaniu randomizowanym przeprowadzonym przez Engert i wsp. uczestniczyło 1329 chorych z zawansowanym HL. Nie stwierdzono różnicy pod względem czasu przeżycia, progresji choroby, liczby zgonów, powikłań zakrzepowych-zatorowych i natężenia zmęczenia. Beduin i wsp. wykazali ponadto, że uzupełnienie leczenia darbepoetyną (DA) o dożylne podanie żelaza w dawce 200 mg w jednej z 3 porównywanych grup chorych po auto-SCT z powodu nowotworów układu chłonnego skutkowało najbardziej efektywną (u 92% chorych), najszybszą (32. dzień) i uzyskaną przy użyciu najmniejszej dawki odnową układu czerwonokrwinkowego, przy czym nie stwierdzono różnic w zakresie powikłań zatorowo-zakrze-

powych u tak leczonych chorych. Wyniki zastosowania DA u 44 chorych na zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) o małym i pośrednim-1 ryzyku według Międzynarodowego Systemu Rokowniczego (IPSS, *International Prognostic System Score*) w badaniu ARAMYS przedstawili Villegas i wsp. Darbepoetynę włączano przy stężeniu Hb < < 11 g/dl i odstawiano przy Hb > 12 g/dl, średnie stężenie endogennej erytropoetyny (EPO) wynosiło 122,1 IU/ml. Odpowiedź na leczenie po 8 tygodniach uzyskano u 31 spośród 44 chorych (70,5%), wyższe odsetki odpowiedzi uzyskano u chorych z niższym stężeniem endogennej EPO. Wskazano ponadto na fakt, że zastosowanie lenalidomidu przed auto-SCT u chorych na szpiczaka plazmocytowego powoduje nie tylko mielosupresję, ale także słabszą mobilizację komórek macierzystych z krwi obwodowej. Dodanie cyklofosfamidu do G-CSF wpłynęło na poprawę skuteczności mobilizacji komórek krwiotwórczych w tym wskazaniu klinicznym. Zwrócono także uwagę na konieczność stosowania profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych talidomidem lub lenalidomidem. W tym celu zaleca się zredukowanie dawek glikokortykosteroidów wchodzących w skład programów chemioterapii oraz podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego, drobnocząsteczkowej heparyny lub doustnych antykoagulantów. Wykazano ponadto, że immunologiczna małopłytkowść występująca u około 2% chorych z CLL, w tym u 25% dość szybko od rozpoznania choroby zasadniczej i u 1/3 z towarzyszącą niedokrwistością autoimmunohemolityczną (zespół Evansa), pogarsza rokowanie białaczki (OS po 5 latach — 64%, po 10 latach — 42%). Do czynników sprzyjających jej wystąpieniu w przebiegu CLL zalicza się dużą liczbę krwinek białych, dodatni wynik testu Coombsa, ZAP70+, ale nie CD38. Leczenie z zastosowaniem glikokortykosteroidów lub dożylnych preparatów immunoglobulin jest skuteczne u około 50–60% chorych, a oporność występuje u 20%. W tym przypadku zaleca się cotygodniowe podawanie winkrystyny w dawce 1 mg przez 4–6 tygodni lub rytuksymabu w dawce 100 mg/m^2/tydzień przez 4 tygodnie, a w przypadku dalszej nieskuteczności leczenia zaleca się przeprowadzenie splenektomii.

W zakresie tematyki obejmującej pozahematologiczne powikłania chemioterapii zwrócono uwagę między innymi na czynniki predykcyjne wystąpienia zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). W wieloośrodkowej pracy retrospektywnej obserwacją objęto 772 chorych. Zespół lizy guza wystąpił w 130 przypadkach (17%), z czego 12% spełniało jedynie kryteria laboratoryjne (LTLS, *laboratory tumor lysis syndrome*) i w 5% stwierdzono także kliniczny TLS (CTLS, *clinical tumor lysis syndrome*). Istotne, że w 25% przypadków TLS wystąpił jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii. Czynnikami predykcyjnymi wystąpienia TLS były wyjściowa wartość leukocytozy > 25 G/l, stężenie kwasu moczowego > > 7,5 mg%, zwiększona aktywność LDH, a także obecność hepatosplenomegalii i podtypu AML 4–5 według *French-American-British* [FAB (*classification of leukemia*)]. Odsetek zgonów chorych z TLS w przebiegu AML wyniósł 2%, w tym u 79% chorych z CTLS, a najczęstszymi ich przyczynami były krwotoki, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca oraz infekcje. W kolejnym badaniu randomizowanym III fazy w grupie 280 chorych z nowotworami hematologicznymi porównywano skuteczność leczenia hyperurykemii za pomocą razburykazy *vs*. razburykazy w połączeniu z allopurinolem *vs*. allopurinolem. Odsetek odpowiedzi (normalizacja stężenia kwasu moczowego) był najwyższy (87% *vs*. 78,3% *vs*. 65,9%), a czas do uzyskania normalizacji stężenia kwasu moczowego najkrótszy (4,1 godziny) w grupie chorych leczonych razburykazą. Autorzy wyróżnili liczne czynniki predykcyjne wystąpienia TLS, w tym zależne od nowotworu (duża masa guza, wysoki indeks proliferacji, duża wrażliwość na chemioterapię, zaawansowane stadium choroby, rozpoznanie białaczki, chłoniaki naciekające nerki), stanu pacjenta (hiperleukocytoza, niewydolność nerek, odwodnienie, inne współistniejące choroby, stosowanie przeciwciał monoklonalnych) i wskaźników biochemicznych (wysokie stężenie kwasu moczowego, fosforanów, kreatyniny, duża aktywności LDH i niskie pH moczu). W innym badaniu przeprowadzonym w grupie chorych leczonych z zastosowaniem lenalidomidu z powodu pierwotnie opornej lub nawrotowej postaci CLL stwierdzono wysoki odsetek TLS, obejmujący 5 spośród 18 leczonych chorych. Kolejne doniesienia dotyczyły powikłań niehematologicznych u chorych w starszym wieku ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych w ramach prospektywnego badania klinicznego grupy HOVON (MP *vs.* MPT). Chociaż odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie leczonej MPT, to częstość działań niepożądanych w stopniu 2, 3, 4 według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *Word Health Organization*) była także większa (60% *vs*. 88%), zwłaszcza w zakresie objawów neurologicznych. W innym badaniu odnotowano także istotną neurotoksyczność po leczeniu bortezomibem w połączeniu ze schematem R-COP (8 cykli) chorych z niedawno rozpoznanym FL. Objawy neurologiczne w stopniu 1 według WHO wystąpiły u 54% chorych, w stopniu 2 — u 25% i w stopniu 3 — u 4%. Po raz kolejny zwrócono uwagę na konieczność stosowania profilaktyki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych nowymi programami che-

mioterapii, w tym lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem. Odnotowano także, że wystąpienie zakrzepicy żylnej u tych chorych wiązało się z częstszym występowaniem innych powikłań, w tym niedokrwienia mięśnia sercowego, hiperglikemii oraz infekcji. Wykazano ponadto, że zmniejszenie dawki deksametazonu stosowanego w połączeniu z lenalidomidem nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań chemioterapii, w tym przede wszystkim zakrzepowo-zatorowych, ale może prowadzić także do jej większej skuteczności. Zapalenie błon śluzowych jest jednym z ważniejszych powikłań pozahematologicznych po leczeniu chemio- i radioterapią. Jak dotąd jedynym preparatem o udokumentowanej skuteczności u pacjentów leczonych wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-SCT jest rekombinowany czynnik wzrostu dla keratynocytów (Palifermin). Potwierdzono wcześniejsze doniesienia, że jego zastosowanie przed chemioterapią mieloablacyjną zmniejsza częstość występowania i stopień nasilenia zapalenia błon śluzowych oraz konieczność zastosowania narkotycznych leków przeciwbólowych, ale nie ma wpływu na odsetek występowania immunologicznej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft versus host disease*), wtórnych nowotworów i czas przeżycia chorych. Ocenie poddano także skuteczność i tolerancję liposomalnej doksorubicyny (Myocet) w leczeniu starszych chorych z NHL i współistniejącymi chorobami układu krążenia. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 9 miesięcy nie stwierdzono toksyczności kardiologicznej, a toksyczność hematologiczna była porównywalna z obserwowaną w przebiegu leczenia konwencjonalną antracykliną.

W ostatnim czasie odnotowano istotny postęp w zakresie zrozumienia immunologicznych podstaw optymalnego doboru macierzystych komórek krwiotwórczych do allo-SCT. Podkreślono, że najważniejszymi czynnikami warunkującymi niepowodzenie allo-SCT jest brak optymalnego doboru HLA i wiek biorcy powyżej 50 rż. Uważa się ponadto, że szpik jako materiał transplantacyjny wiąże się z większym niż macierzyste komórki krwiotwórcze pobrane z krwi obwodowej ryzykiem niepowodzenia przyjęcia się przeszczepu. Zwrócono uwagę na bardzo duże znaczenie kliniczne uwarunkowań kondycjonowania w powodzeniu transplantacji, czyli wyboru schematu mieloablacyjnego poprzedzającego przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, tak aby minimalizując efekt immunologiczny GVHD, inicjować zarazem kontrolowany mechanizm immunologiczny skierowany przeciwko resztkowym komórkom nowotworowym (GVL, *graft versus leukemia*). Naoyuki i wsp. udowodnili, że zastosowanie fludarabiny (125–180 mg/m^2) i dożylnej postaci busulfanu (6,4–12,8 mg/kg), jako uwarunkowanie przeszczepienia komórek z krwi pępowinowej, zapewnia przyjęcie się przeszczepu i dobrą kontrolę choroby podstawowej. W profilaktyce ostrej postaci GVHD (aGVHD, *acute graft versus host disease*) zastąpienie metotreksatu przez mykofenolan mofetilu nie tylko nie zmniejszyło efektywności profilaktyki aGVHD, ale wiązało się także ze zmniejszeniem toksyczności narządowej, w tym przede wszystkim śluzówkowej. Podobnie zastosowanie surowicy antytymocytarnej (5–10 mg/kg mc.) jest efektywne w profilaktyce aGvHD, nie zmniejszając szansy wystąpienia GVL i bez zwiększenia ryzyka infekcji. W kondycjonowaniu przed allo-SCT w przebiegu FL, MCL i CLL zwrócono uwagę na możliwość dwustopniowego uwarunkowania, w którym pierwszy etap polega na podaniu znakowanego Y90-przeciwciała anty-CD20 (Zevalin), a następnie fludarabiny i napromieniowania w dawce 2 Gy. Zdaniem Bethge i wsp. radioimmunoterapia nie zwiększała toksyczności procedury, a ostateczny wynik odpowiedzi przeciwnowotworowej był zachęcający. Andritsos i wsp. wykazali ponadto, że w przebiegu CLL u 50% chorych po przeszczepieniu z uwarunkowaniem RIC nie występują cechy choroby resztkowej. Procedura jest bardziej efektywna, jeżeli wykona się ją u chorych bez cech choroby resztkowej. Zwrócono również uwagę na problem immunoterapii po allo-SCT. Wykazano, że zastosowanie infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) przed upływem 5 miesięcy od allo-SCT i przeszczepieniu preparatu pozbawionego limfocytów T wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia aGVHD. Wydaje się uzasadnione, aby w takim przypadku zastosować preparat zawierający limfocyty T w liczbie nieprzekraczającej 5×10^5/kg mc.

Sesję naukową poświęconą chorobom układu krwiotwórczego otworzył wykład prof. dr hab. med. Jadwigi Dwilewicz-Trojaczek z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego (UM) w Warszawie, która przedstawiła zagadnienia dotyczące MDS. Potwierdzono, że niższe stężenia Hb we krwi obwodowej oraz większe zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych są obciążającymi czynnikami rokowniczymi przebiegu klinicznego choroby u pacjentów z grupy niskiego i pośredniego ryzyka według IPSS. Nieprawidłowości w zakresie chromosomu 7 i złożone aberracje cytogenetyczne wskazują na wysokie ryzyko niekorzystnego przebiegu klinicznego choroby i konieczność zastosowania bardziej intensywnego leczenia, w tym leków demetylujących DNA (decytabiny i azacytydyny) oraz allo-SCT, podczas gdy zespół 5q- wskazuje raczej na potrzebę terapii wspomagającej z zastosowaniem preparatów stymulujących erytropoezę i lenalidomidu. W jednym badaniu obserwacyjnym zwrócono jednak uwagę na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia transformacji

MDS (5q-) w ostrą białaczkę szpikową po leczeniu lenalidomidem.

Prof. dr hab. med. Jerzy Hołowiecki z Oddziału Transplantacji Szpiku Centrum Onkologii, Oddziału w Gliwicach przedstawił najnowsze doniesienia z zakresu ostrych białaczek szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*). Wskazano na aktualizację klasyfikacji tej grupy nowotworów według podziału zaproponowanego przez WHO. W około 55–75% przypadków AML można obecnie określić tło cytogenetyczne, w tym t(5;17), (8;21), inv16, t(6;9), t(9;11), inv3 lub t(3;3), t(1;21), a także AML przebiegające z mutacjami w zakresie genów NPM1 i CEPBA. Ich zróżnicowanie na poziomie molekularnym ma znaczenie nie tylko klasyfikacyjne, ale także praktyczne, w tym dla wyboru optymalnej terapii celowanej.

Prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann z Kliniki Hematologii AM w Gdańsku przedstawił zagadnienia dotyczące przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*). Za bardzo ważne doniesienie uznano aktualizację wyników badania randomizowanego *International Randomized Study of Interferon plus Ara-C vs. STI571 in Chronic Myeloid Leukemia* (IRIS). Długotrwała obserwacja pacjentów u których uzyskano odpowiedź na leczenie imatynibem wykazuje narastanie odpowiedzi molekularnej wraz z czasem prowadzonego leczenia. Większa odpowiedź molekularna (MMR, *major molecular response*), czyli ilość transkryptu BCR/ABL < 0,1% po 6–7 latach wystąpiła u 85% chorych. Mimo tego wciąż odnotowuje się zdarzenia progresji choroby do fazy akceleracji czy kryzy blastycznej po 7 latach (0,4%). Dlatego też po osiągnięciu pełnej remisji cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) można zaniechać badań cytogenetycznych i stan odpowiedzi na leczenie monitorować ilościowym PCR. Jeżeli u chorego po osiągnięciu MMR wykazuje się 10-krotny wzrost ilości transkryptu BCR/ABL, to istnieje realna szansa utraty odpowiedzi. U takich chorych należy wykonać badania mutacji BCR/ABL i w zależności od wyniku zmienić dotychczasowe leczenie. Kilkukrotne zwiększenie ilości transkryptu (< 10-krotne) nie powinno budzić większych obaw. Podkreślono także znaczenie aktualizacji badania TOPS, która po 12 miesiącach wykazała, że największą wartość ma oznaczenie stężenia imatynibu po 1 miesiącu leczenia. Za optymalne stężenie leku uważa się przedział 1165–3180 ng/ml. Daje ono po 12 miesiącach 58-procentową szansę uzyskania MMR. Za ważną uznano ponadto aktualizację wyników leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych II generacji, w tym dasatynibu i nilotynibu po 24 miesiącach leczenia pierwszego rzutu. Wyniki wskazują na 80- i 91-procentowe odsetki CCyR, co jest wynikiem znamiennie lepszym niż uzyskuje się, stosując standardowe leczenie pierwszego rzutu (imatynib w dawce 400 mg) i nieco lepsze niż w przypadku leczenia imatynibem w wysokich dawkach (800 mg). Istotna była również aktualizacja badania START po 24 miesiącach stosowania dasatynibu w leczeniu standardowym drugiego rzutu. Odsetek uzyskanych CCyR wynosił 51%, a 2-letni PFS 94%. W innym badaniu wykazano, że w drugim roku leczenia drugiego rzutu z zastosowaniem nilotynibu u 42% chorych uzyskano CCyR, a OS w 18. miesiącu leczenia wyniósł 91%. Za istotne uznano także doniesienie dotyczące stosowania imatynibu u chorych powyżej 75 rż. Wykazano, że w tej grupie chorych powinno się rekomendować dawkę 300 mg dziennie. Inne doniesienie dowodzi także, że nilotynib u chorych po 65 rż. ma podobną skuteczność jak u młodszych pacjentów, a objawy toksyczne nie były istotnie częstsze.

Dr med. Joanna Góra-Tybor z Kliniki Hematologii UM w Łodzi przedstawiła najnowsze doniesienia dotyczące biologii, diagnostyki i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL negatywnych. Wskazano na znaczną heterogenność tych zespołów chorobowych, ale na podobne mechanizmy patogenetyczne prowadzące do ich powstawania. Nadal nie jest całkowicie jasne, dlaczego ta sama mutacja genu JAK2 wywołuje choroby o różnym fenotypie. Uważa się, że istotny wpływ na fenotyp choroby ma liczba kopii zmutowanego allela V617F. Zależy ona od stopnia dominacji klonu z mutacją oraz genotypu komórek heterozygotycznych *vs.* homozygotycznych. Stwierdzono, że w przypadku czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, a zwłaszcza mielofibrozy, zachodzi zjawisko utraty heterozygotyczności i w ten sposób w komórkach nowotworowych zwiększa się liczba kopii zmutowanego allela. Chromosomalna niestabilność komórek nowotworów mieloproliferacyjnych nie jest związana wyłącznie z mutacją JAK2. U wielu pacjentów występują dodatkowe aberracje w klonie V617F ujemnym. Wykrycie mutacji JAK2 obudziło nadzieje zastosowania w terapii skutecznych inhibitorów tej kinazy. Zastosowanie inhibitorów wiąże się jednak z ryzykiem ciężkich powikłań hematologicznych na skutek ich małej specyficzności, a także promowania klonu JAK2V617F ujemnego, który może być odpowiedzialny za transformację blastyczną. Liczne cząsteczki, wykazujące aktywność hamującą kinazę JAK2, są na etapie prób klinicznych I i II fazy. Próby te dotyczą przede wszystkim chorych z mielofibrozą ze względu na złe rokowanie tej choroby i homozygotyczność komórek nowotworowych. Wstępne wyniki prób dotyczących cząsteczek TG 101348, XL019, CEP701 wskazują na ich stosunkowo małą toksyczność oraz skuteczność w zakresie zmniejszenia objawów ogólnych, wielkości śledziony oraz zapotrzebowania na przetoczenia

koncentratu krwinek czerwonych. Na uwagę zasługują także wyniki badania ANAHYDRET porównującego skuteczność anagrelidu i hydroksykarbamidu u chorych z nadpłytkowością samoistną. W obu grupach obserwowano podobny odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Terapia anagrelidem wiązała się z mniejszą toksycznością hematologiczną, natomiast lek ten częściej powodował powikłania ze strony układu krążenia. Wyniki badania ANAHYDRET wskazują, że anagrelid może być rozważany jako leczenie z wyboru u chorych z nadpłytkowością samoistną. Obserwowany w innym badaniu (PT1-MRC) wyższy odsetek powikłań krwotocznych w grupie chorych leczonych anagrelidem mógł wiązać się z równoczesną terapią kwasem acetylosalicylowym i brakiem precyzyjnego rozpoznania choroby, odbiegającego od kryteriów zaproponowanych przez WHO.

Sesję dotyczącą zaburzeń hemostazy i transfuzjologii otwierał wykład dr hab. med. Magdaleny Łętowskiej z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii. W zakresie nowych strategii zastosowania koncentratów krwinek płytkowych przedstawiono wstępne wyniki badania PLADO oceniającego optymalną dawkę płytek w koncentracie krwinek płytkowych. Wstępne wnioski tego badania pozwalają stwierdzić, że profilaktyczne przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych należy rozpoczynać, gdy liczba płytek we krwi obwodowej spada $\leq$ 10 G/l i wystarczająca jest dawka $1{,}1 \times 10^{11}/m^2$ płytek w koncentracie (obecny standard $3{,}0 \times 10^{11}$). Wstępne badania Wandta i wsp. wykazały, że u chorych z nowotworowymi chorobami układu krwiotwórczego leczonych chemioterapią i auto-SCT wystarczające jest lecznicze przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych, czyli wtedy, gdy występują objawy skazy krwotocznej i/lub czynnej infekcji. Zwrócono także uwagę na rolę tlenku azotu w transfuzjologii klinicznej, który nie tylko należy do najbardziej aktywnych substancji rozszerzających naczynia i hamujących agregację płytek, ale ma istotne znaczenie w procesie degradacji erytrocytów w czasie przechowywania koncentratu krwinek czerwonych. Choć obecnie nie ma przekonywujących dowodów na to, że należy skrócić termin przechowywania koncentratu krwinek czerwonych, to należy jednak przeprowadzić dalsze badania nad skutkiem zmian zachodzących w czasie przechowywania go na fizjologiczne i biochemiczne procesy w organizmie biorcy.

Prof. dr hab. med. Krystyna Zawilska z Kliniki Hematologii UM w Poznaniu przedstawiła najnowsze doniesienia z zakresu trombofilii i żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Do nowych czynników powodujących wrodzoną skłonność do zakrzepicy (trombofilii) zaliczono dysfibrynogenemię, obniżoną aktywność fibrynolityczną, wzrost aktywności czynnika IX i XI oraz polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genach kodujących antytrombinę (*SERPINC1*), glikoproteinę VI, oraz w genie *CYP4V2*. Polimorfizmy te zwiększają ryzyko zakrzepowe 1,15-1,29-krotnie, ale cechuje je duża częstość występowania patogennych alleli, co istotnie zwiększa zagrożenie zakrzepowe w populacji. Zwrócono uwagę, że dawkowanie pochodnych kumaryny (acenokumarolu i warfaryny) ma charakter indywidualny. Przy stałej dawce warfaryny wynoszącej 5 mg tylko u około 50% chorych wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *intermantional normalized ratio*) zawiera się w granicach terapeutycznych, co może być przyczyną powikłań krwotocznych lub zakrzepicy. Wynika to z częstej obecności polimorfizmów genetycznych lub mutacji wywierających wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę tych leków. Warfaryna jest metabolizowana w wątrobie przez enzymy układu cytochromu P450 (głównie *CYP2C9*) i wydalana z moczem. Gen *CYP2C9* jest silnie polimorficzny, nosicielstwo alleli *CYP2C9*2* lub *CYP2C9*3* wiąże się z obniżeniem aktywności enzymu, co powoduje wolniejsze tempo metabolizmu warfaryny (wydłużenie okresu półtrwania) i przyczynia się do zmniejszenia efektywnej dawki leku. Wykazano, że u nosicieli alleli *CYP2C9*2* lub *CYP2C9*3* efektywna dawka leku jest 6-krotnie mniejsza niż u nosicieli allela *CYP2C9 *1*. Czynniki krzepnięcia II, VII, IX, X oraz białko C i białko S znajdują się w osoczu w formie nieaktywnych proenzymów, a posttranslacyjna karboksylacja reszt glutaminianowych warunkuje możliwość ich późniejszej aktywacji w kaskadzie krzepnięcia krwi. Do tego procesu jest niezbędna witamina K w formie hydrochinonu. Podczas procesu karboksylacji hydrochinon witaminy K oddaje proton i przechodzi w nieaktywną formę epoksydu. Epoksyd musi ulec redukcji do hydrochinonu witaminy K w reakcji katalizowanej przez reduktazę *VKORC1* (*vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*), aby cykl witaminy K uległ zamknięciu. Pochodne kumaryny łączą się z miejscem aktywnym enzymu i blokują jego działanie. Obecność polimorfizmu w sekwencji genu *VKORC1*2* powoduje obniżenie ekspresji genu (do ok. 30% u homozygot AA), jest to tak zwany haplotyp małej dawki kumaryn. Nosicielstwo haplotypu *VKORC1*3* lub *VKORC1*4* wiąże się natomiast z częściową opornością na pochodne kumaryny. Niektóre mutacje genu *VKORC1* powodują całkowitą oporność, a u ich nosicieli nie udaje się osiągnąć terapeutycznej wartości INR pomimo podawania nawet 45 mg warfaryny/dobę. Ustalenie farmakogenetycznego profilu zaleca się szczególnie u pacjentów, u których występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych, a wyniki testów genetycznych (mikromacierz *CYP2C9*

i *VKORC1*) pozwalają na dobranie bezpiecznej dawki leku na początku leczenia. Spośród 5000 pacjentów leczonych warfaryną z docelową wartością INR 2,0–3,0 (> 65% w wieku > 60 lat) u około 30% stwierdzono homozygotyczną postać mutacji *VKORC1*2* A/A, a u około 20% — mutacje *CYP2C9*. W badanej grupie u 33,9% pacjentów konieczne było zastosowanie małej dawki (< 21 mg/tydzień), a u 12,4% chorych — zwiększonej dawki (> 49 mg/tydzień). Ustalanie dawki na podstawie danych farmakogenetycznych umożliwiło szybsze uzyskanie terapeutycznej wartości INR i zmniejszylo liczbę pacjentów z INR > 4,0, grożącym wystąpieniem powikłań krwotocznych. Przedstawiono także doniesienia dotyczące zastosowania nowych leków przeciwkrzepliwych, w tym inhibitory czynnika Xa działające za pośrednictwem antytrombiny lub bezpośrednio na czynnik Xa oraz bezpośrednie inhibitory trombiny. Długodziałająca pochodna fondaparynuksu (idraparynuks) ze względu na brak możliwości szybkiej inaktywacji działania została zastąpiona przez formę biotynylowaną. Aktywność anty-Xa biotynylowanego idraparynuksu może być szybko neutralizowana przez dożylne podanie awidyny. W badaniu EQUINOX skuteczność biotynylowanej postaci w 6-miesięcznym leczeniu zakrzepicy żył głębokich okazała się taka sama jak idraparynuksu. Trwają badania nad bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa — apiksabanem. Nowymi lekami zarejestrowanymi już w Unii Europejskiej w profilaktyce przeciwzakrzepowej w dużych operacjach ortopedycznych są bezpośredni inhibitor czynnika Xa — rywaroksaban (Xarelto) i bezpośredni inhibitor trombiny — eteksylan dabigatranu (Pradaxa).

Prof. dr hab. med. Krzysztof Chojnowski z Kliniki Hematologii UM w Łodzi przedstawił najważniejsze doniesienia na temat małopłytkowości samoistnej (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*), które dotyczyły przede wszystkim zastosowania w jej leczeniu płytkotwórczych czynników wzrostu II generacji. Przedstawiono wstępne wyniki długoterminowego leczenia z zastosowaniem romiplostymu. Celem tego otwartego, jednoramiennego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności leku oraz dobór optymalnej dawki przy przewlekłym leczeniu. Wstępne wyniki, oparte na analizie obejmującej 142 chorych (okres obserwacji do 3 lat), wykazały, że u 87% chorych uzyskano odpowiedź na leczenie (wzrost płytek ≥ 50 G/l i podwojenie wyjściowej liczby płytek), a u 78% chorych odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 10 tygodni. Liczba krwawień istotnie zmniejszyła się w czasie leczenia, u 84% chorych można było zredukować lub odstawić leczenie towarzyszące. Lek był dobrze tolerowany. Nie potwierdziły się obawy dotyczące immunogenności romiplostymu. Tylko u jednego chorego wystąpiły przeciwciała neutralizujące, które nie reagowały z endogenną trombopoetyną i samoistnie ustąpiły. Włóknienie retikulinowe szpiku, przebiegające bezobjawowo, obserwowano u 8 chorych. Kilka prezentowanych prac dotyczyło stosowania w leczeniu ITP eltrombopagu — niepeptydowego agonisty receptora cMpl. Wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania, kontrolowanego placebo wykazały, że 6-miesięczna terapia eltrombopagiem znamiennie zwiększa liczbę płytek, zmniejsza częstość i nasilenie epizodów krwotocznych, pozwala na odstawienie lub redukcję leczenia towarzyszącego w większości przypadków i ogranicza stosowanie leczenia ratunkowego. Eltrombopag był dobrze tolerowany, a jego profil bezpieczeństwa był zbliżony do placebo. Przedstawiono również wstępne wyniki długotrwałego leczenia ITP za pomocą eltrombopagu, które potwierdzają wcześniejsze obserwacje o skuteczności i bezpieczeństwie tej metody terapii. Wyniki badań nad długoterminowym, przewlekłym stosowaniem romiplostymu i eltrombopagu w ITP wskazują, że w przyszłości mogą być one wykorzystywane jako leczenie drugiej linii zamiast splenektomii. Badacze włoscy przedstawili także wyniki randomizowanego badania porównującego skuteczność leczenia pierwszorzutowego ITP za pomocą deksametazonu w monoterapii *vs*. deksametazon w skojarzeniu z rytuksymabem. Za pomocą leczenia skojarzonego uzyskano znamiennie wyższy odsetek trwałych odpowiedzi (85% *vs*. 39%).

Ostatnim wykładem sesji dotyczącej zaburzeń hemostazy i transfuzjologii, a zarazem zamykającym III Ogólnopolską Konferencję „po-ASH" była prezentacja dr. hab. med. Jerzego Windygi z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii dotycząca hemofilii. Do najważniejszych doniesień w tym zakresie zaliczono wytyczne postępowania u chorych na hemofilię, u których współistnieją choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardio-vascular disease*), w tym zawał serca, stabilna i niestabilna choroba niedokrwienna serca, udar niedokrwienny mózgu, a także migotanie przedsionków oraz postępy w biotechnologii czynników krzepnięcia. Przedstawione prace jednoznacznie wskazują, że hemofilia, nawet w ciężkiej postaci, nie chroni przed chorobą niedokrwienną serca. Obalono zatem mit, że u pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi epizody CVD występują rzadziej niż w ogólnej populacji. Badacze niemieccy opisali natomiast największą kohortę pacjentów z hemofilią i chorobą von Willebranda poddanych inwazyjnym zabiegom kardiowaskularnym, takim jak koronarografia i przezskórna interwencja wieńcowa. Wyniki tej pracy wskazują, że stosowanie leków przeciwkrzepliwych i antyagregacyjnych wydaje się bezpieczną strategią terapeutyczną w tej grupie chorych, choć u pacjentów z ciężką postacią hemofilii i choroby von Wil-

lebranda konieczna jest równoczesna substytucja niedoborowego czynnika krzepnięcia. W zakresie postępów biotechnologii czynników krzepnięcia krwi największe nadzieje na najbliższą przyszłość wiąże się z rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia o przedłużonym działaniu. Najbardziej zaawansowane są prace nad czynnikiem VIII z „doczepionym" polietylenoglikolem (PEG), czynnikiem VIII związanym z pegylowanymi liposomami oraz nad pegylowanym rekombinowanym aktywnym czynnikiem VII. Wprowadzenie tych cząstek do lecznictwa oznaczałoby istotną poprawę komfortu życia chorych na hemofilię, którzy nie musieliby już tak często otrzymywać bolesnych zastrzyków dożylnych.

Krzysztof Warzocha

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl