

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

## The highlights of the 11<sup>th</sup> Polish Conference post-ASH (*American Society of Hematology*)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Wprowadzenie

W dniach 3–5 marca 2017 roku odbyła się w Zakopanem XI Ogólnopolska Konferencja po ASH stanowiąca przegląd najważniejszych doniesień naukowych opublikowanych w trakcie 58. Konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologów (ASH, *American Society of Hematology*) w grudniu 2016 roku w San Diego. Tegoroczna edycja obejmowała 5 sesji tematycznych, w tym nowotwory układu chłonnego, leczenie wspomagające i transplantologię, zaburzenia hemostazy, nowotwory układu krwiotwórczego oraz wykład obejmujący najważniejsze doniesienia opublikowane w trakcie 58. Konferencji ASH. Wzorem poprzedniej edycji sesjom edukacyjnym towarzyszyły sesje satelitarne, w tym z zakresu mielofibrozy, szpiczaka plazmocytozowego (PCM, *plasma cell myeloma*) i biosimilarów w hematologii.

**Szpiczak plazmocytozowy**  
**dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak,**  
**prof. nadzw.**

W czasie 58. Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono ponad 850 doniesień ustnych i plakatowych dotyczących postępów w rozumieniu biologii oraz rozwoju diagnostyki i PCM. Najbardziej zauważalną tendencją w prezentacjach klinicznych było zwiększające się znaczenie immunoterapii, co najlepiej demonstrowały doskonałe wyniki randomizowanych badań III fazy dotyczących schematów opartych na przeciwciele monoklonalnym anti-CD38, daratumumabie. Duże zainteresowanie budziły również raporty z wczesnych badań klinicz-

nych kilku nowych leków, które charakteryzują się odmiennymi od dotychczas poznanych mechanizmami działania oraz wykazują aktywność u części chorych opornych na wszystkie stosowane obecnie w PCM terapie. Znaczna liczba doniesień była także poświęcona zagadnieniom związanym z oceną i znaczeniem biologicznym i klinicznym minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Warto podkreślić, że temat ten zyskał dodatkowo na znaczeniu w związku z publikacją kilka miesięcy przed Konferencją ASH w 2016 roku nowych kryteriów IMWG (*International Myeloma Working Group*) dotyczących odpowiedzi na leczenie, w których uwzględniono ocenę MRD (Kumar i wsp., *Lancet Oncology* 2016).

Najistotniejszymi doniesieniami w zakresie leczenia chorych kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu, wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), były raporty z dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych — europejskiego EMN02/HO95MM i amerykańskiego StaMINA. Ze względu na istniejące kontrowersje w odniesieniu do różnych metod konsolidacji odpowiedzi po auto-HSCT wyniki tych badań były bardzo oczekiwane. Niestety, ich rezultaty okazały się rozbieżne. W badaniu EMN02/HO95MM prowadzonym przez EMN (*European Myeloma Network*) w grupie 1510 chorych z nowo rozpoznanym PCM zastosowano leczenie indukujące w postaci 4 kursów VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon). Następnie chorych poddano randomizacji do intensyfikacji za pomocą

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

4 kursów VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) lub auto-HSCT (przeszczepienie pojedyncze lub tandemowe zależnie od standardu obowiązującego w danym ośrodku), a w kolejnym etapie wykonywano dodatkową randomizację do konsolidacji za pomocą 2 kursów RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub obserwacji (streszczenie 242). W końcowej fazie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące lenalidomidem. W prezentowanej na Konferencji ASH analizie wyników tego badania wykazano, że zarówno auto-HSCT (iloraz hazardu 0,53 w grupie wysokiego ryzyka i 0,78 w grupie standardowego ryzyka cytogenetycznego), jak i leczenie konsolidujące 2 kursami VRD (iloraz hazardu 0,78 w całej populacji chorych) powodują istotne przedłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). Co interesujące, korzyść z tych procedur wydaje się największa w grupie chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Ponadto w niezależnym doniesieniu (streszczenie 731) udowodniono, że procedura tandemowego auto-HSCT prowadzi do poprawy PFS w porównaniu z pojedynczym auto-HSCT (PFS po 3 latach 73% v. 60%;  $p = 0,03$ ). W badaniu EMN02/HO95MM nie zaobserwowano dotychczas różnic pod względem czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), co może jednak wynikać ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. Przeciwnie rezultaty uzyskano natomiast w amerykańskim badaniu StaMINA (streszczenie LBA [*late-breaking abstract*]-1). W tym badaniu 758 pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na dowolne leczenie indukujące (najczęściej za pomocą schematu RVD) włączano losowo do trzech grup: 1) z pojedynczym auto-HSCT i podtrzymywaniem lenalidomidem, 2) z pojedynczym auto-HSCT, dodatkową konsolidacją za pomocą 4 cykli VRD i podtrzymywaniem lenalidomidem lub 3) z tandemowym auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem. Po medianie obserwacji równej 38 miesiącom nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie PFS i OS, przy czym PFS w poszczególnych grupach badania wynosiło, odpowiednio, 52,2; 56,7 i 56,5 miesiąca. Nie wykazano również istotnych różnic PFS i OS, gdy analizę ograniczono do poszczególnych grup ryzyka cytogenetycznego. Przyczyny odmiennych wyników badań EMN02/HO95MM i StaMINA nie są jasne. Jednak w licznych dyskusjach na ten temat powszechnie podnoszono argument, że w badaniu StaMINA znaczna część chorych (ok. 30%) zakwalifikowanych do intensywniejszego leczenia (tandemowy auto-HSCT lub pojedynczy auto-HSCT z dodatkową konsolidacją VRD) nie otrzymała pełnej terapii.

W kontekście roli leczenia konsolidującego interesujące były również wyniki dwóch niezależnych jednoramiennych badań II fazy, w których schemat KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) stosowano w indukcji i następnie konsolidacji po auto-HSCT. W pierwszym badaniu, w wyniku przedłużonego leczenia konsolidującego składającego się z 18 cykli KRd, uzyskano eradykację MRD aż u 71% chorych, przy czym 86% pacjentów pozostawało wolnymi od progresji po 3 latach obserwacji (streszczenie 6750). Tolerancja leczenia była dobra. W drugim z tych badań (streszczenie 1142) zastosowano konsolidację 4 cyklami KRd. Uzyskano podobnie wysoki odsetek chorych MRD-ujemnych po zakończeniu konsolidacji (68%), jednak leczenie wiązało się z istotną liczbą powikłań zakrzepowozatorowych i sercowo-naczyniowych, w tym 2 epizody zakończyły się zgonem pacjentów. Należy więc stwierdzić, że ostatnia Konferencja ASH nie przyniosła rozstrzygnięcia w zakresie celowości i rodzaju dodatkowej intensyfikacji leczenia po auto-HSCT.

Natomiast zasadność leczenia podtrzymującego lenalidomidem została już powszechnie uznana, co potwierdzają niedawne rejestracje tej terapii zarówno przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*), jak i amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Dodatkowym argumentem na rzecz podtrzymywania lenalidomidem były przedstawione na Konferencji ASH wyniki angielskiego badania *Myeloma XI*, do którego włączono ponad 1500 chorych, w tym kandydatów do auto-HSCT i pacjentów niekwalifikujących się do tej procedury (streszczenie 1143). Po 27 miesiącach obserwacji stwierdzono podwojenie PFS u chorych otrzymujących lenalidomid (36 v. 18 miesięcy;  $p \leq 0,0001$ ), przy czym korzyść odnosili chorzy z grup standardowego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Co istotne, stosowanie lenalidomidu wiązało się tylko z nieznacznym (iloraz hazardu 1,78), i uważanym za nieistotny klinicznie, wzrostem ryzyka pierwotnych wtórnych nowotworów. W tej samej prezentacji ukazano brak różnic w zakresie częstości i profilu mutacji nowych zmian genetycznych u chorych, u których doszło do nawrotu podczas leczenia podtrzymującego lenalidomidem i obserwacji bez leczenia (streszczenie 1143).

Konferencja ASH w 2016 roku nie obfitowała natomiast w ważne doniesienia dotyczące terapii pierwszej linii chorych, którzy nie kwalifikują się do auto-HSCT. Godną uwagi była przede wszystkim końcowa analiza badania FIRST, w którym porównywano 3 schematy leczenia — lenalidomidem

z deksametazonem (Rd) do progresji choroby, Rd przez 18 miesięcy oraz standardowy schemat MPT (melfalan, talidomid, prednizon) (streszczenie 241). W badaniu dowiedziono, że terapie Rd do progresji i Rd przez 18 miesięcy wykazują podobną przewagę pod kątem przedłużenia OS nad schematem MPT, jednak u pacjentów otrzymujących Rd do progresji PFS jest istotnie dłuższy niż u chorych leczonych przez 18 miesięcy. W prezentowanej analizie udowodniono, że grupą chorych, która uzyskała największą korzyść w odniesieniu do PFS, są pacjenci osiągający głęboką odpowiedź (bardzo dobrą częściową odpowiedź [VGPR, *very good partial response*] lub odpowiedź całkowitą [CR, *complete response*]) po 18 miesiącach terapii (PFS 69,5 v. 39,9 miesiąca, iloraz szans 0,42). Wynik ten mógłby więc teoretycznie pozwolić na indywidualizację sposobu leczenia według schematu Rd.

W obszarze nawrotowego/opornego PCM największe zainteresowanie budziły wyniki randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których oceniano trójlekowe schematy zawierające daratumumab — POLLUX i CASTOR. W badaniu POLLUX porównywano skojarzenie daratumumab–lenalidomid–deksametazon ze standardowym schematem Rd u pacjentów z opornym/nawrotowym PCM, którzy otrzymali dotychczas 1–3 linii chemioterapii (streszczenie 1151). Po medianie obserwacji wynoszącej 17,3 miesiąca stwierdzono bardzo istotne obniżenie ryzyka progresji u chorych leczonych według schematu z daratumumabem (iloraz hazardu 0,37, 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,28–0,50;  $p < 0,0001$ ). Analogicznie skonstruowane badanie CASTOR oceniało aktywność i tolerancję kombinacji daratumumab–bortezomib–deksametazon względem standardowego schematu bortezomib–deksametazon (Vd) w podobnej populacji chorych (streszczenie 1150). Również w tym badaniu, po medianie obserwacji 13 miesięcy, uzyskano znaczne przedłużenie PFS wyrażające się ilorazem hazardu 0,33 (95% CI 0,26–0,43;  $p < 0,0001$ ). Co istotne, w obu badaniach stwierdzono również bardzo wysokie, nie obserwowane dotychczas u chorych z nawrotowym/opornym PCM, odsetki głębokich odpowiedzi na wszystkich przyjętych poziomach oceny MRD ( $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ) (streszczenie 264). Jest bardzo prawdopodobne, że przy dłuższym okresie obserwacji oba schematy z daratumumabem wykażą również poprawę OS. Z tych powodów skojarzenia daratumumabu z Rd i Vd są obecnie powszechnie uważane za optymalną terapię w nawrotowym/opornym PCM.

Wśród innych strategii immunoterapii testowanych u chorych z opornym/nawrotowym PCM

najciekawsze były prezentacje dotyczące modyfikowanych limfocytów T (CAR T) skierowanych przeciwko nowemu, bardzo obiecującemu celowi terapii — antygenowi BCMA (*B-cell maturation antigen*). W jednym z takich wczesnych badań klinicznych komórki CAR T skierowane przeciwko BCMA podano 14 chorym w dawkach eskalowanych (streszczenie 1147). Obserwowano istotną aktywność kliniczną, jednak leczenie było związane z występowaniem zespołu uwalniania cytokin i poważnej neurotoksyczności u części chorych. Inną interesującą strategią immunoterapii było skojarzenie pembrolizumabu z pomalidomidem i deksametazonem, które pozwoliło na uzyskanie mediany PFS równej 17,4 miesiąca w bardzo odpornej populacji chorych (streszczenie 490).

Oprócz terapii immunologicznych w obszarze nawrotowego/opornego PCM zainteresowanie budziły również próby stosowania nowych, małowadzących inhibitorów szlaków sygnałowych. Do najciekawszych leków prezentowanych na ostatniej konferencji ASH należały wenetoklaks, selineksor i nelfinawir. Wenetoklaks, zarejestrowany obecnie do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), jest inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL2. Na konferencji ASH prezentowano wyniki dwóch badań klinicznych I fazy z zastosowaniem wenetoklaksu — w monoterapii (streszczenie 977) i w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (streszczenie 975). W pierwszym badaniu monoterapię wenetoklaksem zastosowano w bardzo źle rokującej grupie 66 chorych po medianie 5 linii chemioterapii, w której 61% pacjentów było podwójnie opornych na lenalidomid i bortezomib. W badaniu ustalono maksymalną tolerowaną dawkę (MTD, *maximal tolerated dose*) wenetoklaksu w monoterapii jako 1200 mg/dobę. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 21%, ale wśród pacjentów z t(11;14), którzy charakteryzują się korzystnym stosunkiem ekspresji BCL2:BCL-X<sub>L</sub>, MCL1, uzyskano aż 40% odpowiedzi. Do głównych objawów niepożądanych stopnia 3.–4. należały małopłytkowość (26%), neutropenia (21%) oraz powikłania infekcyjne. W drugim badaniu, poświęconym testowi skojarzenia wenetoklaksu z bortezomibem i deksametazonem, uzyskano odpowiedź u 68% pacjentów po wielu liniach terapii (streszczenie 975).

Kolejnym interesującym nowym lekiem jest selineksor — inhibitor eksportu jądrowego wielu antyjonogenów, między innymi TP53. Podczas konferencji ASH przedstawiono trzy doniesienia z badań klinicznych selineksoru w PCM, w tym w skojarzeniu z deksametazonem oraz z inhibitorami

proteasomu, bortezomibem i karfilzomibem. W badaniu 2. fazy STORM kombinacja selineksoru i deksametazonu pozwoliła na uzyskanie odsetka odpowiedzi 21% i mediany czasu odpowiedzi 5 miesięcy w bardzo źle rokującej grupie 79 chorych, spośród których 48 było opornych na cztery nowoczesne leki przeciwszpizakowe (lenalidomid, bortezomib, pomalidomid i karfilzomib) (streszczenie 491). Do głównych działań niepożądanych obserwowanych w tym badaniu należały małopłytkowość, objawy gastrologiczne i osłabienie. Przedstawiono również bardzo interesujące badanie z zastosowaniem nelfinawiru — inhibitora proteazy ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), który wykazuje synergizm z bortezomibem. W niekomercyjnym badaniu II fazy szwajcarskiej grupy SAKK (*Swiss Group for Clinical Cancer Research*) nelfinawir w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zastosowano u 34 chorych opornych na inhibitory proteasomu (streszczenie 487). Uzyskano całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) 65%, przy czym mediana czasu do następnej terapii była zbliżona do 4 miesięcy. Tolerancja leczenia była dość dobra; obserwowano głównie cytopenie i powikłania infekcyjne. Należy się więc spodziewać, że zastosowanie tych nowych leków na wcześniejszych etapach terapii i w optymalnych kombinacjach pozwoli w przyszłości na dalszą poprawę rokowania w PCM.

### Chłoniaki agresywne

**prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda**

Podczas 58. Konferencji ASH w 2016 roku francuska grupa badawcza LYSA (*Lymphoma Study Association*)/Goelams (streszczenie 145) przedstawiła końcowe wyniki randomizowanego badania III fazy (LyMa), w którym 299 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL, *mantle cell lymphoma*) otrzymywało w leczeniu pierwszej linii 4 cykle R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny). Dwustu siedemdziesięciu siedmiu chorych ukończyło pełne leczenie indukujące. Odsetek całkowitych remisji (CR) i niepotwierdzonych CR (CRu, *CR unconfirmed*) po leczeniu R-DHAP wyniósł 77,3%, a ORR — 89,3%. Dwudziestu chorych nie osiągnęło co najmniej częściowej remisji (PR, *partial remission*) i otrzymało dodatkowo 4 cykle R-CHOP-14 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Łącznie 257 chorych, w tym 12 pacjentów, którzy otrzymali R-DHAP/R-CHOP-14, poddano leczeniu kondycjonującemu według schematu R-BEAM (rytuksymab, karmustyna, etopozyd,

arabinozyd cytozyny, melfalan) wspomaganemu auto-HSCT. Dwustu czterdziestu pacjentów, którzy uzyskali co najmniej PR po auto-HSCT, objęto randomizacją do leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące przez 3 lata (RM, *rituximab maintenance*) lub do obserwacji. Mediany obserwacji od włączenia do badania i od randomizacji wyniosły, odpowiednio, 54,4 miesiąca i 50,2 miesiąca. Mediany czasów przeżycia PFS i OS, licząc od włączenia do badania, nie zostały osiągnięte, a 4-letnie PFS i 4-letnie OS osiągnęły, odpowiednio, 67,8% (95% CI 62,1–72,8) i 78% (95% CI 72,8–82,3) chorych. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), licząc od randomizacji, nie została osiągnięta w obu badanych grupach, a 4-letnie EFS wynosiło 61,4% (95% CI 51,3–69,9) w grupie bez RM w porównaniu z 78,9% (95% CI 69,6–85,6) wśród chorych otrzymujących RM ( $p = 0,0012$ ). Czas trwania EFS był istotnie dłuższy w grupie RM, a ryzyko zdarzenia (*event*) było niższe o 54,3% (HR [*hazard ratio*] 0,457; 95% CI 0,28–0,74;  $p = 0,0016$ ). Mediany PFS i OS, licząc od randomizacji, nie zostały osiągnięte, a 4-letnie PFS i 4-letnie OS były większe wśród chorych otrzymujących RM niż u pacjentów bez RM i wynosiły, odpowiednio, 82,2% *versus* 64,6% ( $p = 0,0005$ ) oraz 88,7% *versus* 81,4% ( $p = 0,0413$ ). U chorych leczonych RM obserwowano zmniejszenie ryzyka progresji o 60% (HR = 0,4; 95% CI 0,23–0,68;  $p = 0,0007$ ) oraz ryzyka zgonu o 50% (HR = 0,5; 95% CI 0,25–0,98;  $p = 0,0454$ ). Wyniki badania LyMa po raz pierwszy wskazują, że RM stosowane u chorych na MCL po auto-HSCT istotnie wydłuża EFS, PFS i OS. Zastosowanie w leczeniu indukującym 4 cykli R-DHAP z auto-HSCT i następnie RM (co 2 miesiące przez 3 lata) jest nowym standardem terapii u młodych chorych na MCL.

Kolejne interesujące badanie, zaprezentowane przez francuską grupę LYSA, dotyczyło końcowej analizy międzynarodowego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, randomizowanego badania III fazy (REMARC) służącego porównaniu leczenia podtrzymującego lenalidomidem (LEN) względem placebo (PBO) u starszych (60–80 lat) chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w stadium 3b lub indolentnego chłoniaka stransformowanego (streszczenie 471). Siedmiuset osiemdziesięciu czterech chorych otrzymało w leczeniu pierwszej linii immunochemioterapię, tj. 6 lub 8 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14. Pacjentów, którzy uzyskali CR ( $n = 495$ ) lub PR ( $n = 152$ ), poddano następnie randomizacji w stosunku 1:1

do grupy leczonej LEN w dawce 25 mg/dobę przez 21 dni w 28-dniowych cyklach stosowanych przez 2 lata lub otrzymującej PBO. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS, a drugorzędowymi celami były bezpieczeństwo, odsetek chorych, którzy z PR uzyskali konwersję do CR w trakcie leczenia podtrzymującego, oraz OS. Przy 40-miesięcznej medianie obserwacji mediana PFS nie została osiągnięta wśród chorych leczonych LEN, a w grupie otrzymującej PBO wynosiła 58,8 miesiąca (HR 0,708, 95% CI 0,537–0,933;  $p = 0,0135$ ). Zaobserwowano ponadto, że LEN istotnie wydłużył PFS u chorych w wieku 70 i więcej lat (HR 0,653; 95% CI 0,439–0,970), u chorych, którzy uzyskali z CR po leczeniu R-CHOP (HR 0,722; 95% CI 0,521–0,999), oraz u pacjentów, u których wynik badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) przy randomizacji do badania był dodatni (HR 0,592; 95% CI 0,365–0,959). U chorych z podtypem GCB (*germinal center B-cell like*) DLBCL leczonych LEN obserwowano tendencję do wydłużonego PFS w porównaniu z chorymi otrzymującymi PBO ( $p = 0,0742$ ). Nie wykazano natomiast różnic w zakresie PFS w uzależnieniu od narodowości chorych, płci i grupy ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*). Przy 52-miesięcznej medianie obserwacji nie stwierdzono różnic w zakresie OS między chorymi otrzymującymi LEN lub PBO (HR 1,218; 95% CI 0,861–1,721;  $p = 0,264$ ). Zaobserwowano także podobne odsetki konwersji z PR do CR w okresie leczenia podtrzymującego u chorych, którzy po leczeniu R-CHOP osiągnęli PR; CR uzyskało 23 z 69 chorych (33%) otrzymujących LEN w porównaniu z 24 z 83 (29%) pacjentów otrzymujących PBO ( $p = 0,557$ ). Mediany czasu uzyskania konwersji wynosiły, odpowiednio, 5,9 miesiąca (zakres 3,9–26,5) i 5,6 miesiąca (zakres 3,2–24,8). Toksyczność 3. lub 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) występująca w trakcie leczenia podtrzymującego była większa w grupie leczonej LEN niż w stosującej PBO, w tym występowały: neutropenia (56% *v.* 22%), małopłytkowość (3% *v.* 1%), wysypka skórna (5% *v.* 1%), infekcje (8% *v.* 6%). Z powodu toksyczności leczenie podtrzymujące odstawiono u 59% chorych przyjmujących LEN i 40% pacjentów przyjmujących PBO ( $p < 0,001$ ), a mediana liczby cykli z LEN wyniosła 15, z PBO natomiast 25 ( $p < 0,001$ ). Wtórne nowotwory obserwowano u 33 chorych z grupy leczonej LEN i 42 pacjentów przyjmujących PBO. Badanie REMARC jest pierwszym badaniem, w którym wykazano

poprawę w zakresie PFS po leczeniu podtrzymującym lekiem immunomodulującym u chorych na DLBCL uzyskujących co najmniej PR po leczeniu indukującym za pomocą R-CHOP.

Na 58. Konferencji ASH przedstawiono także wyniki randomizowanego badania III fazy prowadzonego przez grupę CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*), do którego włączono 465 pacjentów z DLBCL w stadium II–IV i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B (PMBCL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*) w stadium I według klasyfikacji z Ann Arbor (streszczenie 469). Chorych objęto randomizacją do leczenia DA-EPOCH-R (dostosowane dawki etopozydu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny oraz prednizon i rytyksymab) lub R-CHOP. Przesłanką do przeprowadzenia tego badania były wyniki badania II fazy Wilson i wsp. (*Haematologica* 2012; 97: 758–765), w którym wykazano, że w przypadku zastosowania immunochemioterapii DA-EPOCH-R 4-letnie PFS osiąga 81% chorych, a 4-letnie OS — 84% pacjentów. Zaobserwowano ponadto, że u chorych z podtypem GCB PFS wynosiło 100%, a z podtypem *non-GCB* — 67%. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania III fazy było EFS, a cele drugorzędowe stanowiły ORR, OS i bezpieczeństwo. W wynikach badania wykazano, że prawdopodobieństwo EFS i OS było porównywalne w obu badanych grupach, a ORR były takie same i wynosiły 89% w każdej z grup. Subanaliza podgrup chorych młodszych i starszych nie ujawniła różnic w zakresie EFS, ale u chorych z pośrednim–wysokim i wysokim IPI obserwowano dłuższe EFS w przypadku stosowania DA-EPOCH-R niż w przypadku stosowania R-CHOP, a u chorych z niskim i pośrednim–niskim IPI zaobserwowano odwrotną zależność. Toksyczność hematologiczna oraz pozahematologiczna (głównie polineuropatia) w stopniach 3.–5. według WHO była częstsza wśród chorych leczonych DA-EPOCH-R niż u pacjentów otrzymujących R-CHOP. Podsumowując, należy stwierdzić, że w badaniu nie wykazano przewagi schematu DA-EPOCH-R nad R-CHOP. Nie analizowano jednak podgrupy chorych na PMBCL i DLBCL MYC(+) ze względu na zbyt małą liczbę chorych, a analiza odległych wyników leczenia w zależności od podtypu molekularnego DLBCL jeszcze trwa.

Kolejne randomizowane badanie III fazy (badanie GOYA) służyło porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa schematu G-CHOP (obinutuzumab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) z R-CHOP jako pierwszej linii leczenia u chorych na DLBCL (streszczenie 470). Powodem zainicjowania tego badania był fakt, że

35–40% chorych ma nawrót po leczeniu R-CHOP, co spowodowało próbę wzmocnienia efektu immunoterapii poprzez zastosowanie obinutuzumabu — przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 klasy II ze zmodyfikowanym, metodą glikoinżynierii, fragmentem Fc immunoglobuliny, dzięki czemu są silniej indukowane bezpośrednia śmierć komórki i mechanizm cytotoksyczności zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*). Do badania włączono w sumie 1418 chorych (706 do grupy leczonej G-CHOP i 712 do grupy leczonej R-CHOP) z IPI co najmniej 2 lub IPI 1 z wyjątkiem wieku albo IPI 2 z masą *bulky*. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS, a drugorzędowymi celami — między innymi OS, EFS, okres remisji (DoR, *duration of response*), ORR i bezpieczeństwo. Nie wykazano różnic w zakresie PFS między obiema grupami. Nie było też różnic istotnych statystycznie w zakresie OS czy ORR. W grupie leczonej G-CHOP częściej obserwowano objawy niepożądane (AE, *adverse events*) w stopniu co najmniej 3. według WHO, w tym neutropenię i gorączkę neutropeniczną, niż w grupie leczonej R-CHOP. U chorych otrzymujących G-CHOP częściej występowały również AE prowadzące do czasowego przerwania leczenia niż u pacjentów leczonych R-CHOP (48% *v.* 26,6%). W badaniu nie wykazano przewagi G-CHOP nad R-CHOP w leczeniu pierwszej linii u chorych na DLBCL. Trwają dalsze analizy w celu porównania skuteczności obu schematów immunochemioterapii zależnie od podgrup DLBCL, między innymi podtypu molekularnego.

## Chłoniaki indolentne

**dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha**

### Obinutuzumab

Cheson i wsp. (streszczenie 615) przedstawili kolejną analizę GADOLIN — otwartego, randomizowanego badania 3. fazy, służącego porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukującego bendamustyną (B) z obinutuzumabem (O), z następczą terapią podtrzymującą O (grupa O–B) wobec indukcji B (grupa B) u chorych z chłoniakami indolentnymi (iNHL, *indolent non-Hodgkin lymphoma*) opornymi na rytuksymab. Chorzy otrzymywali bądź O w dawce 1000 mg *i.v.* (dni [d] 1., 8. i 15. cyklu [C] 1, i d1 w C2–6) plus B 90 mg/m<sup>2</sup>/dobę dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) (d1 i 2 w C1–6), bądź B w monoterapii (120 mg/m<sup>2</sup>/d *i.v.*, d1 i 2 w C1–6) w 28-dniowych cyklach. Po indukcji w grupie O–B, u chorych bez progresji, stosowano terapię podtrzymującą O (1000 mg *i.v.* co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji). Pierwotna analiza wykazała (n = 396; me-

diana czasu obserwacji 21 miesięcy) dłuższe PFS w grupie O–B (n = 194; nie osiągnięto mediany) niż w grupie B (n = 202; mediana 14,9 miesiąca), z 45-procentową redukcją ryzyka progresji lub zgonu (HR 0,55; 95% CI 0,40–0,74; p = 0,0001). Kolejna analiza badania GADOLIN prezentowana w czasie Konferencji ASH 2016 obejmuje 413 chorych, w tym 335 chorych na FL. Po obserwacji o medianie 31,8 miesiąca PFS w ocenie badacza wyniosło 25,8 miesiąca w grupie O–B i 14,1 miesiąca w grupie B, z 43-procentową redukcją ryzyka progresji lub zgonu (HR 0,57; 95% CI 0,44–0,73; p < 0,0001). Odsetek zgonów w grupie O–B (25,5%) był niższy niż w grupie B (34,9%), a HR dla OS wyniósł 0,67, z 33-procentowym obniżeniem ryzyka zgonu (95% CI 0,47–0,96; p = 0,0269). W grupie chorych na FL mediana PFS wyniosła 25,3 *versus* 14,0 miesiąca (HR 0,52; 95% CI 0,39–0,69; p < 0,0001) odpowiednio w grupie O–B względem B, mediany OS w grupie O–B nie osiągnięto, a w grupie B wyniosła 53,9 miesiąca (HR 0,58; 95% CI 0,39–0,86; p = 0,0061). W grupie O–B stwierdzono więcej działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia wobec grupy B (odpowiednio 72,5% *v.* 65,5%). W podsumowaniu należy stwierdzić, że w kolejnej analizie badania GADOLIN potwierdzono wcześniej obserwowaną korzyść leczenia O–B względem B w zakresie PFS u chorych z opornym na rytuksymab iNHL i wykazano istotną poprawę w zakresie OS w grupie O–B.

Marcus i wsp. (streszczenie 6) przedstawili wyniki otwartego randomizowanego badania III fazy GALLIUM. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia chemioterapii według schematu CHOP, CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub B w skojarzeniu z O w dawce 1000 mg na podanie 1., 8. i 15. dnia każdego cyklu ze skojarzeniem z rytuksymabem (R) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> na podanie 1. dnia każdego cyklu u nieleczonych wcześniej chorych na FL ze wskazaniami do rozpoczęcia terapii. Chorych, u których po takim leczeniu indukującym uzyskano CR lub PR, poddawano leczeniu podtrzymującemu tym samym przeciwciałem, co w indukcji, podawanym co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby. W badaniu osiągnięto główny punkt końcowy, którym było wydłużenie PFS w ocenie badacza u chorych leczonych O. Po czasie obserwacji o medianie 34,5 miesiąca leczenie O pozwoliło na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu (HR = 0,66; 95% CI 0,51–0,85; p = 0,0012). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia u leczonych O były neutropenia (43,9%), leukopenia (8,6%), gorączka neutropeniczna (6,1%), a ich częstość

była nieznacznie wyższa niż u leczonych R. Autorzy badania wnioskują, że O powinien zająć miejsce R w leczeniu pierwszej linii u chorych na FL.

### Rytuksymab

Davies i wsp. (streszczenie 1103) zaprezentowali wyniki badania SABRINA, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podskórnej formy rytuksymabu (SR, *subcutaneous rituximab*) w dawce 1400 mg ze skutecznością i bezpieczeństwem postaci dożylniej (IVR, *intravenous rituximab*) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z chemioterapią, z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem u chorych na FL. W 2015 roku raportowano równoważne dane farmakokinetyczne obu postaci (Davies i wsp. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 343–52; Davies i wsp. *Haematologica* 2015; 100: P687). Obecna analiza dotyczy aktualizacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w tym ORR, po zakończeniu indukcji i PFS oraz OS oraz EFS po 37-miesięcznej obserwacji. Stwierdzono, że ORR, PFS i OS były porównywalne w obu grupach, podobnie jak częstość zdarzeń niepożądanych związanych z deplecją limfocytów B. Stwierdzono natomiast wyższy odsetek miejscowych reakcji w miejscu infuzji w grupie leczonej SR względem leczonej IVR (23% v. 2%), w tym najczęściej występowały zaczerwienienie i ból w miejscu iniekcji oraz wysypka, wszystkie o niewielkim nasileniu. W podsumowaniu autorzy wnioskują, że przy równoważności skuteczności i bezpieczeństwa dostępność SR, wymagająca zaledwie 6-minutowego podania, będzie miała pozytywne skutki u chorych, pracowników służby zdrowia, a także pozwoli na oszczędności w systemie opieki zdrowotnej.

Natomiast nowe możliwości leczenia rytuksymabem przyniosły wyniki badania ASSISST-FL (streszczenie 1809). Jurczak i wsp. przeprowadzili badanie nad biosimilarem zarejestrowanego rytuksymabu — GP2013; ASSISST-FL to prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie III fazy, którego celem jest porównanie skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki (FK) i farmakodynamiki (FD) GP2013 w skojarzeniu z CVP z R skojarzonym z CVP w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowane FL. W badaniu porównywano te dane w fazie indukcji remisji (6 miesięcy) i leczenia podtrzymującego (2 lata), z dalszą 3-letnią obserwacją. Głównym punktem końcowym była ocena ORR na podstawie zaślepionej oceny centralnej. W badaniu osiągnięto ten punkt końcowy, wykazując porównywalne ORR w obu grupach. Odsetki CR i PR także były porów-

nywalne, a mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. Wyniki FK i FD potwierdziły biorównoważność obu przeciwciał. Profil bezpieczeństwa również był porównywalny. Dlatego autorzy badania wnioskują, że w przypadku GP2013 wykazano równoważność z zarejestrowanym rytuksymabem w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa oraz parametrów PK i PD u chorych na nieleczony wcześniej FL.

### Leczenie chorych na iNHL bez klasycznej chemioterapii

Rytuksymab w monoterapii pozwala osiągnąć długotrwałe remisje u chorych na FL. Natomiast w odniesieniu do skojarzenia z lenalidomidem (LEN) wykazano wysoką skuteczność w jednoramiennym badaniu II fazy. Na podstawie tych faktów zaplanowano randomizowane badanie II fazy SAKK 35/10 służące porównaniu monoterapii rytuksymabem ze skojarzeniem rytuksymab–LEN. Pierwsza analiza potwierdziła istotnie wyższy odsetek CR i CRu u chorych leczonych rytuksymabem z LEN (61% vs. 36%). Wyniki kolejnej analizy, prezentowanej na ostatniej konferencji ASH (streszczenie 1099), dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, w tym PFS, czasu do kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNT, *time to next anti-lymphoma treatment*), okresu CR/CRu, odsetka CR/CRu po 30 miesiącach (CR30) i OS. Do badania poddano randomizacji 154 chorych z wcześniej nieleczonym FL wymagających terapii. Podawano rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> w tygodniach 1., 2., 3., 4., 12., 13., 14. i 15.) lub rytuksymab (w tym samym schemacie) plus LEN (15 mg/d., od 14 dni przed pierwszym podaniem rytuksymabu do 14 dni po ostatnim). Leczenie przerywano, jeśli po 10 tygodniach nie osiągnięto co najmniej 25-procentowego zmniejszenia sumy średnicy zmian. Stwierdzono, że odsetek CR/CRu był wyższy w grupie leczenia skojarzonego względem leczonych rytuksymabem (36% v. 25%) w ocenie badacza i niezależnych radiologów (61% v. 36%). Obserwowano częstsze zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia (56% v. 22% chorych) w grupie leczenia skojarzonego, w tym neutropenii (23% v. 7%). Po obserwacji o medianie 3,1 roku stwierdzono nieznamienne dłuższy okres CR w grupie leczenia skojarzonego (mediana nieosiągnięta v. 2,3 roku) i PFS (mediana nieosiągnięta v. 2,3 roku). Dodanie LEN do rytuksymabu poprawiło CR30 (surogat PFS) (42% v. 19%, p = 0,001) i TTNT (mediana nieosiągnięta v. 2,1 roku, p = 0,02); OS po 3 latach wynosiło, odpowiednio, 93% i 92%. W badaniu SAKK 35/10 potwierdzono, że skojarzenie rytuksymabu z LEN jest aktywne w terapii pierwszej linii u chorych na

FL, co przekłada się na poprawę wskaźnika CR30. Zachęcające dane dotyczące przeżycia uzasadniają dalsze poszukiwania strategii leczniczych bez chemioterapii u chorych na FL.

Auer i wsp. (streszczenie 618) zaprezentowali wyniki randomizowanego badania II fazy służącego ocenie skuteczności podskórnego (*s.c.*, *subcutaneous*) bortezomibu w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (BCR) wobec fludarabiny z cyklofosfamidem w pierwszej linii leczenia chorych na makroglobulinemię Waldenströma (MW, *Waldenström makroglobulinemia*). Pacjentów stratyfikowano według *International Prognostic Scoring System* dla WM, a następnie poddano randomizacji do leczenia według schematu BCR (bortezomib 1,6 mg/m<sup>2</sup> *s.c.* w dniach 1., 8., 15.; cyklofosamid 250 mg/m<sup>2</sup> doustnie [*p.o.*, *per os*] w dniach 1., 8., 15.; rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1., 8., 15., 22. jedynie w cyklach 2. i 5.) lub FCR (fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* w dniach 1.–3.; cyklofosamid 250 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* w dniach 1.–3.; rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1., 8., 15., 22. jedynie w cyklach 2. i 5.) przez 6 cykli podawanych co 28 dni. Głównym punktem końcowym był ORR w ocenie badacza. Do badania włączono 60 chorych, spośród których leczono 59 (BCR — 42, FCR — 17); ORR wyniósł 97,6% u leczonych BCR, w tym 1 CR, 8 VGPR, 24 PR oraz 82,4% u leczonych BCR, w tym 3 VGPR i 10 PR. Odpowiedź oceniano cytometrycznie we krwi i w szpiku. Po obserwacji o medianie 18 miesięcy u 54 chorych nie wystąpiła progresja, u 3 stwierdzono progresję (wszyscy z grupy BCR), a 3 chorych zmarło — 2 z powodu zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) (grupa FCR) i jeden chory z powodu zapalenia płuc (grupa BCR). Zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3 obejmowały niedokrwistość (5 [11,9%] BCR; 3 [17,6%] FCR), neutropenię (11 [26,2%] BCR; 12 [70,6%] FCR), małopłytkowość (7 [16,7%] BCR; 6 [35,3%] FCR) i infekcje (2 [4,8%] BCR; 5 [29,4%] FCR). Nie stwierdzono neuropatii stopnia 3. ani wyższych.

### Czynniki prognostyczne

Wczesna identyfikacja grupy wysokiego ryzyka nawrotu wśród chorych na zaawansowany FL lub na FL z dużą masą guza jest konieczna, by wcześniej wdrożyć postępowanie obniżające ryzyko progresji. Narzędziami prognostycznymi w tej grupie chorych są wynik PET/tomografii komputerowej z zastosowaniem <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET/CT) wykonanej po leczeniu indukującym, a także parametry ilościowe wyliczone z wyjściowego PET/CT, takie jak całkowita objętość metaboliczna

guza (TMTV, *total metabolic tumor volume*), której wartość ponad 510 cm<sup>3</sup> pozwalała zidentyfikować chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu w ciągu 2 lat. Cottreau i wsp. (streszczenie 1101) zbadali po raz kolejny wartość prognostyczną danych uzyskiwanych w badaniu FDG-PET/CT w skojarzeniu z klasycznymi czynnikami prognostycznymi. Celem badania była ocena wartości prognostycznej SUVmax w wyjściowym FDG-PET/CT jako wartości dodanej do innych parametrów prognostycznych. Dokonano analizy danych pochodzących z trzech prospektywnych badań klinicznych (PET-FOLL, PRIMA i FOLL05) i zidentyfikowano 181 chorych na FL z dużą masą guza, leczonych chemioterapią skojarzoną z rytuksymabem, w tym 82% chorych leczonych według schematu R-CHOP, 14% — według schematu R-CVP CVP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon) i 4% — według schematu R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), a 16 chorych otrzymało leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Przeprowadzono analizę wielowariancyjną obejmującą SUVmax ze składowymi FLIPI2 (*Follicular Lymphoma IPI 2*) oraz SUVmax z wyjściową TMTV. Po czasie obserwacji o medianie 64 miesięcy 5-letni PFS wyniósł 55%, 5-letni OS — 92%. Mediana SUVmax wyniosła 10 (Q1–Q3:7–14). Nie stwierdzono korelacji między SUVmax a stopniem zaawansowania histopatologicznego. Zaskakujący był fakt, że chorych z SUVmax nieprzekraczającym 9,4 cechowało istotnie gorsze PFS; 5-letni PFS wyniósł 47,4% *versus* 62,4% (HR = 1,62; p = 0,032). W analizie wielowariancyjnej, obejmującej SUVmax, wiek, najdłuższy wymiar zmian węzłowych ponad 6 cm, zajęcie szpiku kostnego, stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, jedynie SUVmax (HR = 1,81; p = 0,04) i stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny (HR = 2,48; p = 0,006) okazały się wykazywać niezależny wpływ predykcyjny na PFS. Po połączeniu SUVmax z  $\beta_2$ -mikroglobuliną zidentyfikowano trzy grupy ryzyka: 1) niski SUVmax i wysokie stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny z 5-letnim PFS 32% (HR = 3,95; p = 0,0005); 2) niski SUVmax lub wysokie stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny z 5-letnim PFS 54% (HR = 2,29; p = 0,018) oraz 3) wysoki SUVmax i niskie stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny z 5-letnim PFS 73%. U 17% chorych z SUVmax nie większym niż 9,4 i TMTV ponad 510 cm<sup>3</sup> 5-letni PFS wyniósł 22% *versus* 67,4% dla 40% chorych z SUVmax ponad 9,4 i TMTV nie większą niż 510 cm<sup>3</sup> (HR = 3,96; p < 0,001). We wnioskach autorzy wskazują, że SUVmax i stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny, jako parametry łatwo dostępne w trakcie wyjściowej oceny chorego, mają niezależną wartość predykcyjną dla progresji u chorych na FL z dużą masą guza leczonych chemioterapią z rytuk-



symabem, dlatego ta grupa wymaga szczególnie przemyślanego schematu leczenia i dalszych badań obserwacyjnych.

Niedobór witaminy D<sub>3</sub> u chorych na FL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia leczenia chemioterapią i przeciwciałem anti-CD20. Tracy i wsp. (streszczenie 1104) przetestowali hipotezę, zgodnie z którą niedobór ten jest predykcyjny dla wczesnego niepowodzenia w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania (EFS12), OS i przeżycia zależnego od chłoniaka (LSS, *lymphoma-specific survival*) u chorych na FL leczonych immunochemioterapią, rytuksymabem w monoterapii lub inną metodą. Hipotezę tę badano w prospektywnej obserwacji kohorty 642 chorych z nowo rozpoznany FL G1-3a. Uznano, że stężenie 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D] poniżej 20 ng/dl w okresie 120 dni od rozpoznania definiuje niedobór witaminy D<sub>3</sub>. Analiza regresji uwzględniała indeks rokowniczy FLIPI, wskaźnik masy ciała, miesiąc pobrania badania oraz rodzaj leczenia. Leczenie obejmowało immunochemioterapię (n = 252), obserwację (n = 218), monoterapię rytuksymabem (n = 76) i inne (n = 96). W całej kohorcie niedobór witaminy D<sub>3</sub> wiązał się z gorszym EFS12 (OR = 2,05; 95% CI 1,18–3,54), OS (HR = 2,35; 95% CI 1,37–4,02) i LSS (HR = 2,97; 95% CI 1,52–5,80) oraz w podgrupach chorych leczonych oraz poddanych jedynie obserwacji. Autorzy wnioskują, że niedobór witaminy D<sub>3</sub> wiąże się z gorszym rokowaniem odległym u chorych na FL leczonych immunochemioterapią poddanych innemu leczeniu lub wyłącznej obserwacji. W związku z potwierdzeniem wpływu na rokowanie obserwacja ta sugeruje, że niedobór wspomnianej witaminy może być podatnym na modyfikację niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, co wymaga potwierdzenia w badaniu prospektywnym.

### Chłoniak Hodgkina

**prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel**

Wśród doniesień konferencyjnych poświęconych chłoniakowi Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) warto zwrócić uwagę na dwie grupy prac. Pierwsza to próby poprawy wartości prognostycznej wczesnej oceny PET. Z badań Gallaminiego i wsp. wiadomo, że u chorych na zaawansowaną postać HL leczonych według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) ujemny wynik badania PET (PET<sup>-</sup>) po 2. cyklu chemioterapii ma korzystne znaczenie prognostyczne niezależne od innych czynników klinicznych, takich jak IPI. Trudno natomiast jednoznacznie ocenić rokowanie u chorych PET2(+), które — jakkolwiek znacznie gorsze niż u pacjentów PET2(-) — nie

zawsze jest związane z wystąpieniem nawrotu bądź opornością. Podobne obserwacje dotyczą chorych we wczesnych stadiach choroby. Warto podkreślić, że negatywna wartość prognostyczna PET2(-) dla wczesnych stadiów HL jest bardzo wysoka i wynosi 95%, jednak pozytywna wartość prognostyczna dla PET2(+) to jedynie 30%. W związku z próbami modyfikacji terapii w zależności od wyniku wczesnej oceny PET potrzebne są dodatkowe parametry, które pozwoliłyby z większą dokładnością wyodrębnić chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy odnieśliby korzyść z wczesnej intensyfikacji leczenia. Cottreau i wsp. (streszczenie 184) poddali subanalizie chorych we wczesnym stadium HL niekorzystnego ryzyka ze standardowej grupy badania EORTC (*European Organization For Research And Center Treatment*)/LYSA/FIL H10. Pacjenci byli leczeni 4 cyklami ABVD i napromienianiem (30 Gy), niezależnie od wyniku badania PET2. Autorzy zastosowali metody ilościowej oceny masy nowotworowej w badaniu PET/CT przed leczeniem, a następnie porównali je z wynikami wczesnej oceny PET2 i efektami terapii. Zastosowano dwa parametry oceny ilościowej masy guza, tj. TMTV oraz całkowitą glikolizę w zmianach (TLG, *total lesion glycolysis*). Okazało się, że tylko wynik badania PET2 oraz TLG okazały się niezależnymi czynnikami rokowniczymi. Natomiast połączenie wyników tych dwóch parametrów pozwoliło na wyodrębnienie trzech grup ryzyka; najlepiej rokujący byli chorzy PET2(-) i TLG nie większą niż 420 cm<sup>3</sup>, z 5-letnim PFS wynoszącym 92%, drugą grupę stanowili pacjenci PET2(+) ale z TLG nieprzekraczającą 420 cm<sup>3</sup>, z 5-letnim PFS wynoszącym 88%. Natomiast najgorzej rokującą grupą byli pacjenci PET2(+) z TLG ponad 420 cm<sup>3</sup> — ich 5-letni PFS wynosił jedynie 57%.

Drugą pracą łączącą rokownicze znaczenie wczesnej oceny PET z biomarkerami było badanie grupy francuskiej (streszczenie 1825), która w subpopulacji pacjentów w zaawansowanych stadiach HL leczonych BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) w dawkach eskalowanych (BEACOPPesk), włączonych do badania LYSA AHL2011, oceniała wpływ ilości makrofagów w węzłach chłonnych pobranych przy rozpoznaniu na wyniki badania PET2 i przeżycie. Okazało się, że 79% chorych PET2(+) cechował wysoki odsetek makrofagów w preparatach węzłów chłonnych. Jednak ci chorzy PET2(+), u których odsetek makrofagów w węzłach był niski, wcale nie należeli do grupy niekorzystnego ryzyka, gdyż 2-letni PFS wynosił w tej populacji 100%; PFS chorych PET2(+)

z wysokim odsetkiem makrofagów wynosił jedynie 72%, mimo że byli to pacjenci leczeni intensywnie za pomocą BEACOPPesk. Praca ta wskazuje na możliwości udoskonalenia metod prognostycznych, kojarząc badania obrazowe z biomarkerami.

Drugą grupą publikacji były wyniki badań z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL. O ile brentuksymab vedotin (BV, *brentuximab vedotin*) ma już ugruntowaną pozycję w terapii HL, o tyle nową, niezwykle obiecującą, grupą leków są przeciwciała anty-PD-1 (*anti-programmed cell death protein 1*). Spośród licznych prac dotyczących tego tematu na szczególną uwagę zasługują dwa badania z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii oraz dwa przykłady leczenia skojarzonego przeciwciałami anty-PD-1 z BV. Timmerman i wsp. (streszczenie 1110) przedstawili aktualizację badania *Checkmate 205* opublikowanego w *Lancet Oncology* w 2016 roku, wzbogacając dane o dodatkową kohortę pacjentów. Przeciwciała anty-PD-1 — niwolumab — zastosowano u chorych w nawrocie po uprzednim leczeniu BV i po auto-HSCT. Było to 80 pacjentów poddanych wielokrotnej chemioterapii (mediana 4 linie leczenia, zakres 3–15); ORR miał wartość 60%, CR był niewielki, gdyż wynosił jedynie 8%, jednak uzyskano medianę PFS 14,8 miesiąca. Przedstawiono także wyniki drugiej kohorty chorych w nawrocie auto-HSCT, ale nieleczonych BV; ORR wynosił w tej grupie także 68%, a CR 22%.

Bardzo podobne wyniki z zastosowaniem innego przeciwciała anty-PD-1 — pembrolizumabu — przedstawili Craig i wsp. (streszczenie 1107). W badaniu *Keynote 087* leczono trzy kohorty pacjentów z nawrotowym/opornym HL, podzielonych — podobnie jak w badaniu *Checkmate 205* — zależnie od wcześniejszej ekspozycji na BV i auto-HSCT. W najgorzej rokującej grupie leczonych uprzednio zarówno auto-HSCT, jak i BV, uzyskano ORR 73,9% i CR 21,7%. Warto podkreślić, że odpowiedź na immunoterapię była podobna u chorych z nawrotem choroby oraz u tych z pierwotną chemioopornością.

Kolejne dwa badania I fazy to ocena efektu leczenia skojarzonego niwolumabem z BV. Herrera i wsp. (streszczenie 1105) podawali te dwa leki 29 chorym w pierwszej wznowie, głównie po leczeniu za pomocą ABVD. U 40% chorych stwierdzono chemiooporność. Eksperymentalna terapia dwoma przeciwciałami monoklonalnymi pozwoliła na uzyskanie ORR 90%, w tym CR 62%. Leczenie było dobrze tolerowane, a u 9 chorych po uzyskaniu CR wykonano auto-HSCT.

Przedstawiono także wstępne wyniki podobnego badania z zastosowaniem niwolumabu i BV

(streszczenie 1106), jednak w znacznie gorzej rokującej grupie 10 pacjentów po 3 liniach chemioterapii; 43% chorych było uprzednio poddanych auto-HSCT, 11% — przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), a 21% pacjentów przeżyło także leczenie BV. Uzyskano ORR na poziomie 100%, w tym CR 66%; mediana PFS wynosiła 8,5 miesiąca. W dalszej perspektywie tego badania jest dołączenie trzeciego przeciwciała anty-CTLA4 zwiększającego aktywność limfocytów T.

Przeciwciała anty-PD-1, niwolumab i pembrolizumab, stanowią nową i niezwykle obiecującą opcję terapeutyczną u chorych na HL. Leki te zyskały już rejestrację FDA, a niwolumab także rejestrację europejską.

### Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne

#### w nowotworach układu chłonnego

**prof. dr hab. n. med. Przemysław Juszczyński**

Prace dotyczące mechanizmów związanych z ucieczką komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego, nowych mechanizmów immunomodulacyjnych oraz metod farmakologicznej ingerencji w te mechanizmy w nowotworach układu chłonnego stanowiły jeden z ważniejszych wątków Konferencji ASH w 2016 roku. Doniesienia te stanowiły kontynuację i rozwinięcie tematów przedstawionych w poprzednich latach — zwłaszcza tych, które dotyczyły technologii limfocytów CAR T oraz konsekwencji blokady punktu kontrolnego PD-L1/2-PD-1. Margaret Shipp i wsp. (streszczenie 2923: *Chromosome 9p24.1/PD-L1/PD-L2 alterations and PD-L1 expression and treatment outcomes in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with nivolumab [PD-1 blockade]*) przedstawili kontynuację obserwacji dotyczących prognostycznego znaczenia typu aberracji genetycznych *locus* PD-L1/2 i ekspresji ligandów u chorych na klasyczną postać HL (cHL, *classical HL*) leczonych niwolumabem w badaniu *Checkmate 205*. Ocenę typu aberracji przeprowadzono metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), a ekspresję PD-L1 oceniano immunohistochemicznie (IHC, *immunohistochemical*) w komórkach Reed-Sternberga (PAX5+). Wykazano, że rodzaj aberracji 9p24.1 (disomia, polisomia, amplifikacja) i wyższy stopień zwielokrotnienia kopii tego *locus* oraz wyższa ekspresja PD-L1 w IHC były związane z lepszymi wynikami leczenia niwolumabem w zakresie głębokości odpowiedzi i PFS. Te istotne obserwacje uzupełniają wyniki

tęgo zespołu badaczy z ubiegłorocznej pracy (Romero i wsp., 2016), w której wykazano, że zwiększenie liczby kopii 9p24.1 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych leczonych chemioterapią. Obserwacje te również pozycjonują zaburzenia genetyczne 9p24.1 w komórkach Reed-Sternberga w charakterze ważnego biomarkera. W pracy nie wykazano związku między ekspresją PD-L1 na komórkach nienowotworowych (makrofagach) a rokowaniem. Ekspresja tego ligandu na makrofagach najprawdopodobniej odgrywa jednak istotną rolę patogenetyczną poprzez wpływ na komórki naturalnej toksyczności (NK, *natural killer*) (streszczenie 918: *A novel anti-lymphoma immune evasion mediated by the interaction between PD-1 enriched NK-cells and CD163+PD-L1+PD-L2+ tumor associated macrophages, that is more prominent in Hodgkin lymphoma than diffuse large B-cell lymphoma*). W pracy wykazano, że zarówno pierwotne makrofagi izolowane z masy nowotworu w cHL, jak i makrofagi zróżnicowane *in vitro* z monocytów w warunkach cytokinowych sprzyjających kształtowaniu immunosupresyjnego fenotypu (czynnikiem wzrostu kolonii makrofagów [M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*], interleukina 6 [IL-6]), charakteryzują się wysoką ekspresją PD-L-1/2. Te zróżnicowane *in vitro* makrofagi zwiększały odsetek nie w pełni funkcjonalnych komórek NK o fenotypie PD1+, CD3-, CD56+, CD16- i hamowały ich aktywność w testach bezpośredniej toksyczności i ADCC (*antibody-dependent cell cytotoxicity*). U chorych na cHL obserwowano ponadto zwiększenie odsetka komórek NK PD-1(+), CD3(-), CD56(+), CD16(-) we krwi obwodowej. Te obserwacje wydają się nabierać szczególnego znaczenia w kontekście danych wskazujących na częste inaktywujące mutacje genu dla  $\beta_2$ -mikroglobuliny w komórkach Reed-Sternberga w HL, które prowadzą do utraty ekspresji HLA I na powierzchni i czynią te komórki niewrażliwymi na atak limfocytów cytotoksycznych CD8(+), ale pozwalają na atak ze strony komórek NK (Reichel i wsp. 2016). Te wyniki mają szczególne implikacje dla wykorzystania makrofagów oraz komórek NK w immunoterapii u tych chorych.

Immunosupresyjną rolę komórkowych składników mikrośrodowiska — w szczególności makrofagów — uważa się również za jedną z przyczyn stosunkowo niewielkiej skuteczności terapii komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR T) swoistych dla antygeny CD30 (w porównaniu z terapią CD19 CAR T w ostrej białaczce limfoblastycznej). Próbę terapeutycznego uderzenia w tę immunosupresyjną rolę makrofagów w cHL podjęto

w pracy pt. *Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of Hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells* (streszczenie 43). W pracy tej wykazano, że immunosupresyjne makrofagi M2 hamowały proliferację komórek CAR T, co wskazuje na to, że wyłączenie ich roli w mikrośrodowisku może odblokować potencjał cytotoksyczny tych limfocytów. W celu zniszczenia makrofagów mikrośrodowiska skonstruowano komórki CAR T specyficzne dla antygeny CD123; antygen ten jest obecny zarówno na komórkach Reed-Sternberga, jak i na makrofagach mikrośrodowiska. Skonstruowane komórki CAR T, swoiste dla CD123, indukowały *in vitro* zarówno lizę makrofagów, jak i komórek Reed-Sternberga. W modelu *in vivo* podanie komórek CART-CD123 powodowało eliminację ustalonych ksenograftów, ze 100-procentowym odsetkiem 8-miesięcznego przeżycia zwierząt bez nawrotu cHL i 100-procentowym całkowitym ich przeżyciem. Zwierzęta, którym podano komórki CART-CD123, wytworzyły pamięć immunologiczną i odrzucały komórki Reed-Sternberga inokulowane 250 dni po pierwszym wszczepieniu guza. Badania te wskazują na znaczący potencjał kliniczny tej formy adoptywnej immunoterapii u chorych na HL.

Inną strategię uderzenia w makrofagi i komórki nowotworowe w cHL przedstawiono w pracy pt. *Treatment of Hodgkin lymphoma xenografts with the novel PI3K  $\delta/\gamma$  inhibitor RP6530 suppresses M2 macrophage polarization and results in potent anti-tumor and antiangiogenic effects* (streszczenie 45). Wykorzystano w niej podwójny inhibitor izoform  $\gamma$  i  $\delta$  3-kinazy fosfatidyloinozitol-4,5-bisfosforanu (PI3K, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*). Obok dobrze udokumentowanej roli w aktywacji limfocytów i nowotworowych komórkach DLBCL i CLL izoformy te biorą udział w aktywacji komórek endotelium i makrofagów. Inhibitor PI3K $\gamma/\delta$  wykazywał bezpośrednią toksyczność w stosunku do komórek Reed-Sternberga, a w modelu *in vivo* ksenograftów linii L-540 i KM-H2 spowodował zmniejszenie nacieków makrofagów, odpowiednio, o 44% i 50%. Inhibitor ten zmniejszył ponadto mikrounaczynienie guza o 80% oraz opóźnił wzrost ksenograftu KM-H2 o 60% ( $p \leq 0,0001$ ).

Strategię terapeutyczną opartą na modulacji funkcji makrofagów badano także w pracy pt. *A CD47xCD19 bispecific antibody that remodels the tumor microenvironment for improved killing and provokes a memory immune response to cancer B cells* (streszczenie 44). Strategia ta polegała na zastosowaniu bispecyficznego przeciwciała CD47/CD19. Antygen CD47 pełni funkcję liganda dla receptora SIRP $\alpha$ , a interakcja między tymi białkami

blokuje funkcje fagocytarne makrofagów (sygnał *don't eat me*). Obecność CD47 na komórkach nowotworowych hamuje zatem ich fagocytozę, na przykład po opłaszczeniu przez przeciwciała anty-CD20. Ze względu na powszechną ekspresję CD47 przeciwciała neutralizujące interakcję CD47–SIRPa są toksyczne — powodują między innymi niedokrwistość. Opracowane przeciwciała bispecyficzne CD19/CD47 (NI-1701) miało za zadanie zmniejszyć te działania niepożądane poprzez wyłączenie systemowych oddziaływań i ograniczenie ich do mikrośrodowiska guza z ekspresją CD19. W pracy wykazano, że przeciwciała NI-1701 powoduje śmierć ludzkich nowotworowych limfocytów B CD19+ w drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP, *antibody-dependent cell phagocytosis*) i ADCC. W modelach *in vivo* NI-1701 reprogramuje mikrośrodowisko poprzez sprzyjanie repolaryzacji makrofagów do fenotypu M1 i eliminację komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego. Przeciwciała to wykazywało synergicznie z rytuksymabem *in vivo* oraz niewielkie wiązanie do erytrocytów/erytroblastów.

Mikrośrodowisko i mechanizmy odporności wrodzonej jako cel terapeutyczny w nowotworach układu chłonnego były przedmiotem jeszcze wielu innych prac przedstawionych na minionej konferencji (streszczenia 48, 465, 3023). W pracach tych wykazano, że efekt immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał blokujących PD-1 ulega wzmocnieniu przy jednoczesnym pobudzeniu mechanizmów odporności nieswoistej, na przykład receptorów Toll-podobnych. Białko STING (*stimulator of interferon gene*) jest niedawno odkrytym białkiem układu odporności wrodzonej, biorącym udział w odpowiedzi przeciwko wewnątrzkomórkowym patogenom (np. DNA wirusów), pełni zatem rolę zbliżoną do receptora TLR9. Gen *STING* jest niezbędny dla spontanicznej odpowiedzi odpornościowej na obecność immunogennych nowotworów. Agoniści STING, dinukleotydy cykliczne (CDN, *cyclic dinucleotides*), wywołują aktywację limfocytów CD8(+). W pracy posłużono się syngenicznym modelem mysiego chłoniaka A20. Mysiom BALB/c wszczepiono guzy komórek A20 po obu flankach. Strategia immunomodulacji polegała na podaniu oligo CpG (agonista TLR9) lub CDN doustowo. Podanie tych związków powodowało regresję guza ipsilateralnego oraz jedynie opóźnienie wzrostu guza kontrlateralnego. Równoczesne systemowe lub doustowe podanie inhibitora PD-1 powodowało natomiast regresję obu guzów. Badania te wskazują, że pobudzenie układu odporności nieswoistej — poprzez receptory TLR lub STING — może istotnie

zwiększać skuteczność immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1. Należy jednak mieć na uwadze potencjalną toksyczność takich strategii (autoagresje) w warunkach klinicznych i szczególną uwagę przy monitorowaniu chorych w badaniach.

### Przewlekła białaczka limfocytowa

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos**

Autorzy najważniejszych doniesień Konferencji ASH w 2016 roku dotyczących CLL skupili się na ocenie skuteczności leczenia nowych, wolnych od chemioterapii, schematów leczenia chorych. Wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej ibrutynibu — inhibitora kinazy Brutona, idelalazybu — inhibitora kinazy PI3K oraz wenetoklaksu — antagonisty BCL2 aktualne stały się pytania o profil toksyczności nowych leków, optymalną sekwencję stosowania, możliwości leczenia skojarzonego oraz wprowadzanie do leczenia leków kolejnych generacji. Przedstawiono wyniki aktualizacji badania RESONATE-2 (streszczenie 234) wprowadzającego ibrutynib do leczenia pierwszego rzutu u osób starszych. W tym badaniu, służącym porównaniu chlorambucylu z ibrutynibem, obserwowano zwiększenie odsetka CR z 11% do 18%, redukcję ryzyka progresji o 88% oraz korzyść w odniesieniu do OS. U 4 chorych ze 135 leczonych ibrutynibem doszło do progresji choroby, w tym u jednego do transformacji Richtera. Działania niepożądane niespotykane w odniesieniu do immunochemioterapii dotyczyły biegunki, krwotoków oraz migotania przedsionków. Krwotoki lub krwawienia występowały u 7% chorych, głównie w pierwszych 12 miesiącach leczenia. Migotanie przedsionków dotyczyło 10% chorych. Korzyść w odniesieniu do OS obserwowano również, aktualizując wyniki badania, w którym porównywano schemat łącznego podania bendamustyny z rytuksymabem (BR) z BR podawanym z idelalazybem. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 33%, a mediany OS u chorych leczonych BR z idelalazybem nadal nie osiągnięto.

Dotychczas niezaspokojoną potrzebą medyczną było leczenie grupy osób, u których dochodzi do progresji w trakcie leczenia idelalazybem lub ibrutynibem. Dotychczas rokowanie tych chorych na CLL było złe, a mediana OS wynosiła kilka miesięcy. Odsetek ORR na wenetoklaks podawany chorym po ibrutynibie wynosił 70% i 57% u chorych opornych na leczenie idelalazybem. Wydaje się, że podanie wenetoklaksu nie tylko chorym opornym/nawrotowym z delecją 17p-, zgodnie z ostatnią rejestracją, ale również chorym opornym na inhibitory przekazywania przez receptor komórki B jest racjonalną opcją terapeutyczną.

Niemiecka grupa podsumowała pierwsze wyniki badania CLL2-BIG (streszczenie 640), w którym chorzy z nawrotami otrzymywali wstępną cytoredukcję bendamustyną, a następnie 6 cykli leczenia obinutuzumabem z ibrutynibem. Po fazie leczenia indukującego chorzy otrzymują obinutuzumab z ibrutynibem w leczeniu podtrzymującym. Aktualnie podsumowano wyniki pierwszej fazy leczenia indukującego, na które odpowiedzieli wszyscy chorzy (ORR = 100%), a u 47% obserwowano eradykację MRD. Badanie jest kontynuowane; chorzy otrzymują leczenie podtrzymujące przez 2 lata lub do negatywizacji MRD.

Innym lekiem, który ze względu na mechanizm leczenia wydaje się odpowiedni do stosowania w leczeniu podtrzymującym, jest lenalidomid. Grupa niemiecka przedstawiła wyniki badania CLL-M1 (streszczenie 229), w którym w grupie wysokiego ryzyka, określonej jako brak częściowej odpowiedzi na immunochemioterapię oraz obecność niezmutowanego statusu genów *IGVH* lub/i delecji 17p-/mutacji *TP53*, stosowano lenalidomid. Chorzy otrzymujący go w dawce do 15 mg wykazywali obniżone ryzyko progresji o ponad 80%.

### Gorączka, infekcje i antybiotykoterapia

*dr hab. n. med. Lidia Gil,*

*dr hab. n. med. Iwona Hus*

Zakażenia stanowią jedno z najpoważniejszych powikłań u chorych leczonych z powodu nowotworów hematologicznych. Dotyczą zarówno pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, poddawanych intensywnej chemioterapii lub przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jak i leczonych przewlekłe, zwłaszcza z powodu nowotworów układu chłonnego. Mimo niewątpliwego postępu w zakresie leczenia wspomagającego powikłania infekcyjne stanowią istotną przyczynę śmiertelności w tej grupie chorych. W ostatnich latach opracowano rekomendacje dotyczące rozpoznawania, zapobiegania, monitorowania i leczenia zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w hematologii. Wymagają one nieustannej modyfikacji i weryfikacji, głównie z powodu narastania oporności wśród bakterii, zmieniającej się epidemiologii zakażeń grzybiczych i infekcji wirusowych o charakterze epidemicznym i latentnym. Ponadto na zmianę profilu zakażeń wpływa wprowadzenie do terapii nowotworów hematologicznych nowych leków, o odmiennych niż chemioterapia mechanizmach działania, często stosowanych w sposób ciągły.

Wyniki analiz przedstawionych w trakcie Konferencji ASH w 2016 roku wskazują, że zakażenia

stanowią istotne powikłanie leczenia nowymi cząsteczkami stosowanymi w leczeniu chorych na nowotwory układu chłonnego, takimi jak: ibrutynib, idelalizyb czy wenetoklaks, mimo że zasady profilaktyki przeciwiinfekcyjnej opracowano dotychczas jedynie w przypadku idelalizybu.

Przedstawiono również dane potwierdzające znaczenie profilaktyki przeciwiinfekcyjnej u chorych na chłoniaki leczonych bendamustyną, wyniki badania klinicznego 2. fazy dotyczącego zastosowania nowego leku małącząsteczkowego o działaniu przeciwnowotworowym i immunomodulującym — pinabuliny — w zapobieganiu ciężkiej neutropenii po chemioterapii, a w odniesieniu do szczepień ochronnych — dane wskazujące na możliwość zwiększenia skuteczności szczepień przeciw grypie u chorych na PCM poprzez podanie dwóch dawek szczepionki.

Odrebnym zagadnieniem jest związek między zakażeniami a rozwojem limfoproliferacji — w trakcie 58. Konferencji ASH w 2016 roku zaprezentowano wyniki badań sugerujących rolę określonych patogenów wywołujących przewlekłe zakażenia w rozwoju PCM.

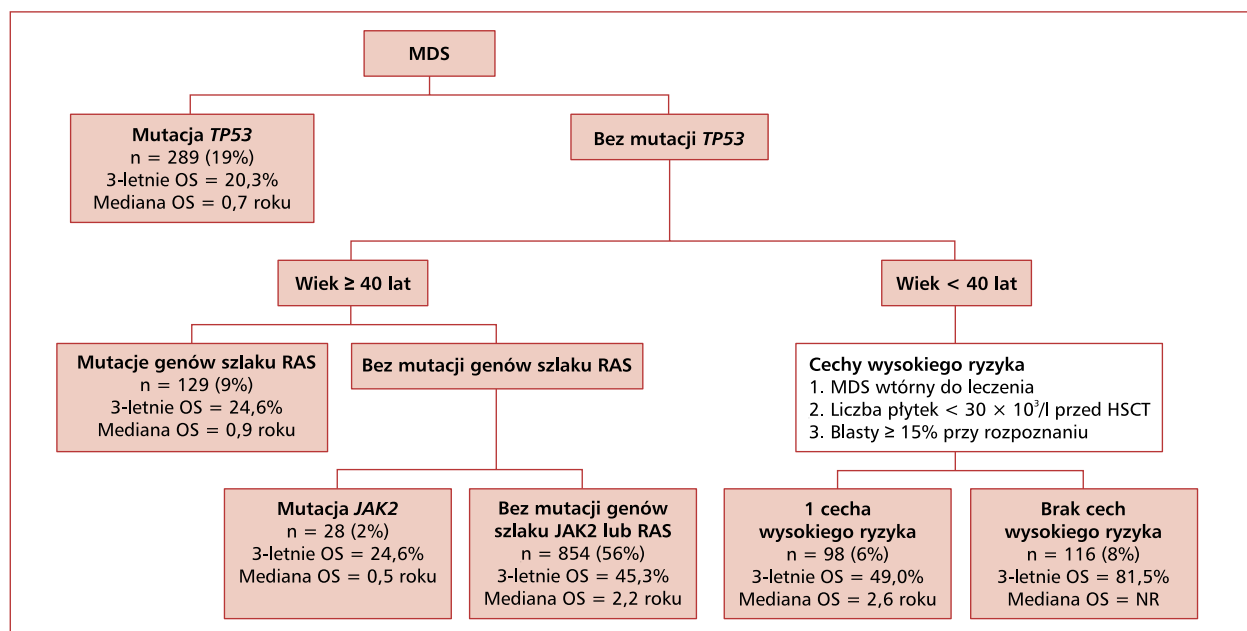
### Przeszczepianie krwiotwórczych komórek macierzystych w nowotworach układu krwiotwórczego

*dr n. med. Kazimierz Hałaburda*

Wśród wielu interesujących doniesień dotyczących transplantacji w nowotworach układu krwiotwórczego znalazła się retrospektywna analiza 1514 chorych z rozpoznaniem MDS z bazy CIBMTR poddanych allo-HSCT w latach 2005–2014 (streszczenie 69). Na podstawie analizy danych klinicznych oraz sekwencjonowania 127 genów u każdego chorego w próbkach krwi sprzed przeszczepienia autorzy opracowali model prognostyczny służący do oceny szansy powodzenia transplantacji. Mediana wieku pacjentów wynosiła 59 lat (zakres 0,4–77), w tym 241 (16%) chorych miało mniej niż 40 lat w momencie przeszczepienia. Dawcami komórek krwiotwórczych byli zgodni w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leucocyte antigen*) dawcy rodzinni (n = 181, 12%) i zgodni dawcy niespokrewnieni (n = 862, 57%) oraz dawcy niespokrewnieni z pojedynczą niezgodnością antygenową lub alleliczną (n = 269, 20%). Krew pępowinową wykorzystano w 174 (11%) transplantacjach. Wyróżniono sześć niezależnych czynników rokowniczych wpływających na wyniki allo-HSCT. Mutacje lub delecja genu *TP53* powoduje obniżenie prawdopodobieństwa 2-letniego przeżycia po transplantacji (HR 1,71; p < 0,0001)

oraz istotne skrócenie czasu do nawrotu (HR 2,34;  $p < 0,0001$ ). Podobnie mutacje genów szlaku RAS (*NRAS*, *KRAS*, *CBN*, *PTPL11*, *NF1*, *RIF1*, *KIT*, *BRAF*, *FLT3*) przyczyniają się do skrócenia czasu do nawrotu (HR 1,73;  $p < 0,0001$ ). Mutacja *JAK2* V617F, chociaż stwierdzana u bardzo niewielkiego odsetka chorych, powoduje wzrost prawdopodobieństwa śmiertelności związanej z procedurą (HR 2,13;  $p = 0,0006$ ). Rozpoznanie MDS wtórnego do wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego ( $n = 311$ , 21% chorych) wiąże się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa przeżycia (HR 1,4;  $p = 0,0002$ ) i jest to widoczne szczególnie w przypadku współistnienia mutacji genu *TP53* (HR 1,7;  $p = 0,0004$ ), w stosunku do MDS powstałego *de novo*. Wśród istotnych czynników klinicznych o negatywnym wpływie na przeżycie po transplantacji zidentyfikowano odsetek blastów w szpiku w momencie rozpoznania wynoszący co najmniej 15% oraz liczbę płytek (PLT, *platelets*) we krwi przed allo-HSCT poniżej 30 G/l. Z kolei wiek chorych poniżej 40 lat wiązał się z korzystnym rokowaniem. Na podstawie obecności tych czynników prognostycznych wyodrębniono sześć grup chorych o zróżnicowanym rokowaniu — jak na rycinie 1. Najgorzej rokują chorzy z mutacjami *TP53* i wśród nich można oczekiwać 3-letniego OS na poziomie 20%, a mediana OS po allo-HSCT wynosi 0,7 roku.

Wśród chorych, u których nie stwierdza się mutacji *TP53*, istotnym elementem różnicującym jest wiek w momencie rozpoznania, z granicą wynoszącą 40 lat. Wśród chorych starszych z mutacjami genów szlaku RAS prawdopodobieństwo 3-letniego OS i mediana OS wynoszą zaledwie, odpowiednio, 24,5% oraz 0,9 roku. U chorych powyżej 40 lat bez mutacji szlaku RAS, ale z mutacją *JAK2* V617F prawdopodobieństwo 3-letniego OS i mediana OS wynoszą zaledwie, odpowiednio, 24,5% oraz 0,5 roku. Grupę najlepiej rokującą w wieku powyżej 40 lat stanowią pacjenci nieobciążeni powyższymi mutacjami. Wśród nich prawdopodobieństwo 3-letniego OS i mediana OS wynoszą, odpowiednio, 45,3% oraz 2,2 roku. W grupie chorych poniżej 40 lat wystąpienie co najmniej jednego czynnika ryzyka (odsetek blastów w momencie rozpoznania  $\geq 15\%$ , liczba PLT przed allo-HSCT  $< 30$  G/l oraz MDS wtórny do leczenia) powodowało, że prawdopodobieństwo 3-letniego OS i mediana OS wynoszą, odpowiednio, 49%, 5% oraz 2,6 roku. W przypadku braku tych czynników ryzyka prawdopodobieństwo 3-letniego OS wynosi 81,5%, natomiast mediana OS nie osiągnięto. Analiza ta ma istotne implikacje kliniczne. Stanowi pierwsze opracowanie pozwalające w sposób obiektywny przewidywać wyniki allo-HSCT u chorych na MDS zależnie od czynników klinicznych i laboratoryjnych.



**Rycina 1.** Wielowariancyjny model prognostyczny przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*); \*szlak RAS–TK: *NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *PTPN11*, *NF1*, *RIT1*, *KIT*, *BRAF*, *FLT3*); OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; n — liczba chorych; NR (*not reached*) — nie osiągnięto

Kolejne ważne doniesienie przedstawiła grupa włoska (streszczenie 521). Na podstawie retrospektywnej analizy 224 chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) poddanych allo-HSCT w okresie pierwszej (CR1 161,7%) lub drugiej (CR2 63,3%) CR (< 5% blastów w szpiku w badaniu cytologicznym) badacze ustalili rokownicze znaczenie oceny MRD metodami cytometryczną i molekularną przed przeszczepieniem. Co istotne, do oceny MRD użyto dwóch prostych metod, jakimi są czterokolorowa cytometria przepływowa (MFC, *multicolor flow cytometry*) oraz molekularna ocena ekspresji genu *WT1* w stosunku do genu *ABL1*. Za wartości wskazujące na obecność MRD uznano nie mniej niż 25/10 000 komórek metodą MFC (0,025%), natomiast metodą molekularną — stosunek *WT1/ABL* przekraczający 500/10 000. U 163 chorych (73%) zastosowano kondycjonowanie mieloablacyjne (MAC, *myeloablative conditioning*), natomiast u pozostałych 61 (27%) — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced intensity conditioning*). Mediana wieku chorych wynosiła 44 lata, a mediana czasu obserwacji chorych żyjących — 64 miesiące. Komórki krwiotwórcze pobrano od zgodnych dawców rodzinnych w 79 przypadkach, haploidentycznych — w 59 przypadkach oraz od dawców niespokrewnionych w pełni zgodnych lub z dopuszczalną niezgodnością — w 86 przypadkach (w tym krew pepowinowa). Nawrót choroby podstawowej po allo-HSCT stwierdzono u 62 chorych (27,7%). W analizie jednowariantowej wykazano, że skumulowana częstość nawrotów jest istotnie skorelowana z takimi czynnikami, jak występowanie MRD przed allo-HSCT, ocenianej każdą z metod osobno oraz obiema metodami jednocześnie, grupa ryzyka cytogenetycznego AML oraz występowanie ostrej choroby graft przeciw gospodarzowi (aGvHD, *acute graft versus host disease*) w stopniu II–III (*v.* 0–I). Nie stwierdzono istotności dla wieku chorych (poniżej i powyżej mediany), rodzaju kondycjonowania (MAC *v.* RIC), rodzaju dawcy czy okresu, w jakim przeprowadzono allo-HSCT (CR1 *v.* CR2). W analizie wielowariantowej jedynie ocena MRD przed allo-HSCT obiema metodami jednocześnie była skorelowana z częstością nawrotów i z prawdopodobieństwem przeżycia po transplantacji. Pozostałe zmienne, istotne w analizie jednowariantowej, nie potwierdziły swojego znaczenia jako istotne czynniki rokownicze. Największe prawdopodobieństwo 3-letniego OS po allo-HSCT, wynoszące 73,5%, stwierdzano w grupie chorych z „podwójnie negatywną” MRD, natomiast wartość ta u chorych z „podwójnie dodatnią” MRD wyniosła zaledwie

36,7%. W konkluzji autorzy podkreślili prostotę oceny MRD przedstawionymi metodami i kliniczną przydatność takiego postępowania. Dzięki temu istnieje możliwość zastosowania procedur leczniczych po transplantacji (leki hipometylujące, szybkie ograniczenie immunosupresji, infuzja limfocytów dawcy i in.), których celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu i poprawa przeżycia chorych.

Dzięki wprowadzaniu nowych sposobów leczenia i poprawie opieki nad chorymi poddawanych allo-HSCT obserwuje się rosnące odsetki wieloletniego przeżycia. Dlatego ważne jest ustalenie czynników, które rzutują na chorobowość i umieralność chorych wiele lat po przeszczepieniu. Z tego punktu widzenia istotne jest doniesienie przedstawione przez grupę badaczy amerykańskich, dotyczące odległej chorobowości i umieralności pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*), poddanych allo-HSCT (streszczenie 823). Analiza dotyczyła 637 chorych poddanych allo-HSCT w latach 1981–2010 w dwóch współpracujących ośrodkach (*City of Hope* i *University of Minnesota*), którzy przeżyli co najmniej 2 lata po transplantacji; 80% chorych miało mniej niż 45 lat w czasie allo-HSCT, 68% poddano przeszczepieniu w pierwszej fazie przewlekłej, tylko 3% chorych otrzymało RIC, u 79% MAC oparto głównie na napromienieniu całego ciała (TBI, *total body irradiation*). W 63% przypadków dawcami było zgodne w zakresie HLA rodzeństwo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,7 roku od przeszczepienia; 192 (30%) osoby zmarły w analizowanym okresie (> 2 lat od allo-HSCT) po medianie czasu wynoszącej 8,3 roku od przeszczepienia. Spośród 445 żyjących chorych 288 wypełniło kwestionariusze oceny jakości życia i występowania działań niepożądanych. Równoległe 404 dawców odpowiedziało na te same pytania, stanowiąc grupę kontrolną. W badanej grupie OS wyniosło 72,1% po 20 latach i 69,9% po 30 latach od allo-HSCT. Jedynie w 3,9% przypadków przyczyna zgonu wiązała się z nawrotem CML. Śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) wyniosła 18,2%, a głównymi przyczynami były zakażenia (7%), GvHD (6%) i nowotwory (3%). Ryzyko zgonu w analizowanej grupie było 4,4 razy wyższe niż w porównywalnej (pod względem płci, wieku i rasy) zdrowej populacji. Wśród chorych w wieku poniżej 45 lat w czasie przeprowadzania allo-HSCT prawdopodobieństwo przeżycia 20 lat wyniosło 81,5%, ryzyko nawrotu — 2,9%, a ryzyko NRM — 14%. W tej grupie chorych ryzyko zgonu było 3,3 razy wyższe niż w zdrowej populacji. W okresie 20 lat obserwacji po allo-HSCT ryzyko

wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu powikłań zdrowotnych wyniosło 47,2%. Wśród biorców przeszczepów od dawców niespokrewnionych ryzyko to było istotnie wyższe ( $p = 0,0006$ ) niż u biorców od dawców rodzinnych. W porównaniu z dawcami ryzyko wystąpienia takich powikłań wśród chorych było 2,7 razy wyższe. Częstość występowania zdefiniowanych problemów zdrowotnych wśród biorców w porównaniu z dawcami wyniosła, odpowiednio, nowotworów 10,1% *versus* 1,7% ( $p < 0,001$ ), cukrzycy 11,1% *versus* 1,5% ( $p < 0,001$ ) oraz choroby wieńcowej 6,9 *versus* 3,2% ( $p < 0,001$ ). Co interesujące, wśród pacjentów w wieku poniżej 45 lat podczas allo-HSCT, którzy nie otrzymali TBI w kondycjonowaniu, ryzyko wystąpienia ciężkich problemów zdrowotnych nie było istotnie wyższe niż wśród ich dawców. W konkluzji autorzy podkreślają znaczenie późnych powikłań po allo-HSCT, powodujących odległą chorobowość i umieralność chorych oraz konieczność prowadzenia długoterminowej obserwacji i opieki lekarskiej. Jednocześnie zwracają uwagę, że wybór rodzaju kondycjonowania wpływa na występowanie odległych problemów zdrowotnych.

Wśród wygłaszanych doniesień znalazła się analiza naukowców z Indii i Stanów Zjednoczonych dotycząca osobniczej zmienności metabolizmu fludarabiny, stosowanej w kondycjonowaniu przed allo-HSCT u chorych poddawanych transplantacji z powodu AML (streszczenie 984). Doniesienie to jest istotne, ponieważ w ostatnich latach zyskuje na popularności stosowanie MAC i RIC z zastosowaniem tego leku, natomiast dotychczas nie prowadzono badań korelujących dane farmakokinetyczne fludarabiny z wynikami transplantacji. Ocenie poddano 48 chorych z rozpoznaniem AML, u których przed allo-HSCT stosowano MAC według schematu FluBu (fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach od -5. do -2. oraz busulfan 130 mg/m<sup>2</sup> w dniach od -5. do -2.;  $n = 27$ ) lub RIC według schematu FluMel (fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach od -6. do -2. oraz melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> w dniu -1.,  $n = 21$ ). Ocenę farmakokinetyczną w seryjnie pobieranych próbkach krwi wykonywano metodą chromatografii cieczowej i wynik wyrażano w milimolach na mililitr. Przed kondycjonowaniem u chorych oceniano występowanie polimorfizmów genetycznych warunkujących farmakokinetykę fludarabiny oraz busulfanu (*NT5E 5' UTR* wariant rs2295890 oraz *GSTA1\*B*). Obserwowano znaczną zmienność międzyosobniczą klirensu kreatyniny. U chorych poddanych kondycjonowaniu MAC (FluBu) pole powierzchni pod krzywą (AUC, *area under curve*) w odniesieniu do fludarabiny było

większe niż u chorych poddanych kondycjonowaniu RIC (FluMel), chociaż wartości nie osiągnęły znamienności statystycznej ( $AUC = 52$  *v.*  $AUC = 43$  mmol  $\times$  h/ml;  $p = 0,08$ ). Wpływ parametrów farmakokinetycznych fludarabiny i busulfanu na OS i EFS analizowano za pomocą modelu regresji Coxa, nie znajdując bezpośrednich zależności. Niemniej u chorych ze stwierdzonym wariantem genu *NT5E 5' UTR* (wariant rs2295890) obserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo OS i EFS ( $p = 0,016$  oraz  $p = 0,007$ ) w stosunku do chorych z „dzikim” typem genu, niezależnie od rodzaju zastosowanego kondycjonowania. U pacjentów tych stwierdzano nieznacznie obniżony klirens fludarabiny. Autorzy podkreślają, że wyniki ich obserwacji wskazują na niedostatecznie poznana, osobniczą zmienność metabolizmu leków, w tym przypadku fludarabiny, która może się przekładać na odpowiedź na leczenie. W badanej grupie pacjentów występowanie wariantu genu *NT5E 5' UTR* prawdopodobnie prowadzi do zwiększonej ekspozycji na fludarabinę i warunkuje istotną poprawę wyników transplantacji u chorych na AML po kondycjonowaniu z zastosowaniem tego leku.

Od wielu lat odsetek allo-HSCT od dawców niespokrewnionych pozostaje wyższy niż odsetek allo-HSCT od dawców rodzinnych. Jednym z elementów kondycjonowania w takich sytuacjach jest podawanie chorym globuliny antytymocytarnej (ATG, *anti-thymocyte globulin*) w celu zmniejszenia częstości występowania GvHD. Według powszechnej opinii dzięki efektowi immunosupresyjnemu ATG przyczynia się do obniżenia ryzyka GvHD, nie powodując jednocześnie wzrostu częstości nawrotów (RI, *relapse incidence*) i nie wpływając na OS. Dyskusyjne pozostają dawkowanie i sposób podawania ATG. Dotychczas przeprowadzono zaledwie pięć badań randomizowanych służących ocenie skutków podawania globuliny (różnych preparatów) w kondycjonowaniu. Tym cenniejsze jest doniesienie grupy amerykańsko-australijskiej przedstawiające wyniki prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem ATG *Fresenius* (AGT-F, obecnie ATLG *Neovii*) (streszczenie 505). W badaniu wzięło udział 280 chorych w wieku 18–65 lat, poddanych allo-HSCT od zgodnych dawców niespokrewnionych w 27 ośrodkach amerykańskich i australijskich; 64% stanowili chorzy z rozpoznaniem AML, 21% — ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) w okresie CR1 lub kolejnej CR, a 15% — chorzy z rozpoznaniem MDS z odsetkiem blastów w szpiku poniżej 10%. Większości (80%)



pacjentom przeszczepiano komórki krwiotwórcze pobrane z krwi obwodowej. W kondycjonowaniu stosowano trzy podstawowe schematy: TBI/Cy (27%), BuCy (33%), BuFlu (40%). W profilaktyce GvHD podawano takrolimus z metotreksatem (MTX, *methotrexate*) w dawkach standardowych oraz, w badanej grupie, ATG-F w dawce 20 mg/kg mc. przez 3 kolejne dni (doby -3., -2., -1.), a w grupie kontrolnej — placebo. Dawkowanie ATG-F było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. Pierwszorzędownym celem końcowym badania była ocena 2-letniego przeżycia wolnego od umiarkowanej i ciężkiej GvHD. Celami drugorzędowymi były: wszczepienie, występowanie ostrej i przewlekłej GvHD, NRM, RI, OS i PFS. Ostatecznie w grupie kontrolnej analizowano 128 chorych, a w badanej grupie — 118. Grupy te nie różniły się pod względem parametrów wyjściowych, takich jak: wiek, rozpoznanie, kondycjonowanie, źródło komórek krwiotwórczych, stan remisji choroby zasadniczej przed allo-HSCT. Mediana obserwacji u chorych żyjących wyniosła 745 dni (61–1425). Pod względem pierwszorzędownego celu badania nie stwierdzono różnic między grupami. Przeżycie wolne od umiarkowanej/ciężkiej przewlekłej postaci GvHD wyniosło 44% *versus* 48%, odpowiednio, w grupach kontrolnej i badanej ( $p = 0,57$ ). Wszczepienie 30. dnia było istotnie częściej obserwowane w grupie kontrolnej niż w badanej (95% *v.* 85%,  $p = 0,00001$ ). Częstość występowania ostrej postaci GvHD w stopniu 2.–4. oraz umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci GvHD była wyższa w grupie kontrolnej niż w badanej (odpowiednio 40% *v.* 23%;  $p = 0,003$  oraz 33% *v.* 12%;  $p = 0,000006$ ). Jednak PFS i OS były istotnie lepsze w grupie kontrolnej niż w badanej (odpowiednio 67% *v.* 47%;  $p = 0,024$  oraz 76% *v.* 58%;  $p = 0,016$ ), co wynikało z mniejszej częstości nawrotów w grupie kontrolnej niż w badanej (13,5% *v.* 22%;  $p = 0,068$ ). O ile wśród chorych otrzymujących kondycjonowanie oparte na chemioterapii nie obserwowano istotnych różnic, o tyle wśród chorych poddanych kondycjonowaniu według schematu TBI/Cy stosowanie ATG-F prowadziło do znacznego pogorszenia wyników transplantacji (OS 88% *v.* 48%,  $p = 0,006$ ; PFS 75% *v.* 29%,  $p = 0,007$ , odpowiednio w grupach kontrolnej i badanej). Wyniki tego badania należy interpretować krytycznie, ponieważ obecnie sugerowana przez ekspertów dawka ATG-F jest o połowę mniejsza (sumarycznie 30 mg/kg mc.). Jednak jest to jedyne, jak dotychczas, badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Należy się zatem zgodzić z autorami, że stosowanie ATG-F i rola tego leku

w allo-HSCT wymaga dalszych wnikliwych badań. Powinny one w szczególności dotyczyć populacji chorych poddawanych TBI.

Bardzo ważnym z klinicznego punktu widzenia było doniesienie prezentowane przez naukowców z *Fred Hutchinson Cancer Research Center* — pionierów allo-HSCT po kondycjonowaniu niemieloablacyjnym. Przedstawili oni wyniki randomizowanego badania 3. fazy dotyczącego profilaktyki GvHD: *Sirolimus combined with mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporine (CSP) significantly improves prevention of acute graft-versus-host-disease (GVHD) after unrelated hematopoietic cell transplantation (HCT): results from a phase III randomized multi-center trial* (streszczenie 506). Badanie zaplanowano dla 300 chorych. Autorzy przedstawili wyniki analizy etapowej 158 pacjentów w wieku 18–79 lat (mediana 62) poddanych allo-HSCT z powodu AML ( $n = 64$ ), ALL ( $n = 11$ ), MDS ( $n = 30$ ) oraz innych nowotworów hematologicznych ( $n = 53$ ). W 150 przypadkach komórki pobrane z krwi obwodowej przeszczepiono od w pełni zgodnych dawców niespokrewnionych i tylko u 8 par biorca–dawca występowała pojedyncza niezgodność alleliczna w *locus* A, B lub C układu HLA. Przed allo-HSCT stosowano kondycjonowanie złożone z fludarabiny w sumarycznej dawce 90 mg/m<sup>2</sup> podawanej przezskórnie (*p.c.*, *percutaneous*) oraz TBI dawką 2–3 Gy. W grupie kontrolnej ( $n = 74$ ) stosowano standardową profilaktykę GvHD złożoną z cyklosporyny 2 razy 5 mg/kg mc./dobę od dnia -3. do +96. i stopniowym odstawianiem do dnia +150., w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w dawce 3 razy 15 mg/kg mc./dobę od dnia +1. do +30. ze zmniejszeniem do dawki 2 razy 15 mg/kg mc./dobę do dnia +150. i stopniowym odstawianiem do dnia +180. W badanej grupie ( $n = 84$ ) cyklosporynę dawkowano identycznie, MMF stosowano w ten sam sposób do dnia +30., a następnie jego dawkę zmniejszono do 2 razy 15 mg/kg mc. do doby +40. i odstawiano. Sirolimus w badanej grupie do +150. (z dostosowaniem w dawce 1 raz 2 mg/dobę od doby -2. do +150. (z dostosowaniem dawki w celu utrzymania stężenia podstawowego w zakresie 3–13 ng/ml), a następnie odstawiano w ciągu kolejnych 30 dni. Częstość wszczepienia w obu grupach była identyczna i wyniosła 99%. Częstości ostrej postaci GvHD w stopniu II–IV oraz w stopniu III–IV były istotnie niższe w badanej grupie niż w kontrolnej i wynosiły, odpowiednio, 25% *versus* 53% ( $p = 0,001$ ) oraz 2% *versus* 8% ( $p = 0,04$ ). Obserwowane występowanie przewlekłej postaci GvHD w ciągu roku od allo-HSCT było

identyczne w obu grupach (48% v. 49%). Ryzyko NRM w ciągu roku od przeszczepienia było istotnie niższe w badanej grupie, natomiast prawdopodobieństwo OS — istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 5% v. 15%;  $p = 0,007$  oraz 85% v. 72%;  $p = 0,03$ ). Analiza wyników w połowie planowanego badania spowodowała zamknięcie dalszej rekrutacji. Zgodnie z rekomendacją autorów doniesienia oraz komisji nadzorującej badanie skojarzenie cyklosporyny, MMF oraz sirolimusu powinno się stać standardowym schematem profilaktyki GvHD u chorych poddawanych allo-HSCT od zgodnych dawców niespokrewnionych po niemieloablacyjnym kondycjonowaniu TBI/fludarabiną. Ponieważ cyklosporyna A/MMF jest standardową profilaktyką GvHD w wielu rodzajach RIC allo-HSCT, to należałoby rozszerzyć badania nowego schematu w populacjach chorych poddawanych innym rodzajom kondycjonowania niemieloablacyjnego.

### **Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w nowotworach układu chłonnego**

*prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel*

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia nowotworów układu chłonnego. Stwarza szansę zastosowania mieloablacyjnych dawek chemioterapii lub napromieniania, a w przypadku allo-HSCT może się wiązać z wystąpieniem GvHD. Niestety allo-HSCT jest związana ze znacznym ryzykiem zagrażających życiu powikłań, co musi być uwzględniane zarówno przy określaniu wskazań, jak i wyborze rodzaju procedury. U chorych na CLL najistotniejszym negatywnym czynnikiem prognostycznym jest obecność delecji 17p. W tej grupie, zważywszy na ograniczoną skuteczność chemioterapii, do niedawna rozważano allo-HSCT jako preferowaną opcję terapeutyczną. Współcześnie, ze względu na wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinaz, takich jak ibrutinib, rola allo-HSCT jest ograniczona. Van Gelden i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę wyników allo-HSCT dotyczącą chorych w wieku poniżej 50 lat z oporną/nawrotową postacią CLL i niekorzystnym kariotypem (streszczenie 522). Największe prawdopodobieństwo PFS, tj. około 50% po 8 latach, stwierdzono u pacjentów będących w CR lub PR po leczeniu ratunkowym i mających zgodnego w zakresie HLA dawcę rodzinnego lub niespokrewnionego, u których nie stosowano wcześniej auto-HSCT. Autorzy sugerują, że chorzy spełniający powyższe warunki są optymalnymi kandydatami do allo-HSCT.

U chorych na MCL terapia wysokodawkowa wspomaganą auto-HSCT należy do standardu postępowania. Le Gouill i wsp. przedstawili wyniki prospektywnego, randomizowanego badania, w którym w grupie eksperymentalnej chorzy otrzymywali podtrzymywanie po HSCT w formie monoterapii rytuksymabem podawanym co 2 miesiące przez 2 lata (streszczenie 145). W porównaniu z grupą, w której chorzy byli poddawani wyłącznie obserwacji, leczenie podtrzymujące wiązało się ze znamienne większym prawdopodobieństwem PFS oraz OS. Postępowanie takie musi być więc traktowane jako nowy standard leczenia.

Leczenie chorych na pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wymaga stosowania dużych dawek leków przekraczających barierę krew-mózg. Zgodnie z wynikami badania IELSG32 powinno ono obejmować MTX, cytarabinę, tiotepę i rytuksymab (MATRix). U chorych uzyskujących odpowiedź należy rozważyć leczenie konsolidujące. Druga randomizacja w badaniu IELSG32 dotyczyła porównania auto-HSCT z napromienieniem całego mózgowia po zakończeniu fazy indukcji (streszczenie 511). Wykazano brak różnic w odniesieniu do PFS. Napromienianie wiązało się jednak z istotnym upośledzeniem funkcji poznawczych. Autorzy wnioskowali, że leczenie z auto-HSCT powinno być preferowaną opcją konsolidacji w tej grupie chorych.

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T cechują się agresywnym przebiegiem i dużą skłonnością do nawrotów; auto-HSCT wydaje się zmniejszać to ryzyko, jakkolwiek długoletnie prawdopodobieństwo PFS nie przekracza 50%. Grupa z Birmingham przeprowadziła jednoośrodkową, retrospektywną analizę w celu porównania wyników leczenia z zastosowaniem auto- i allo-HSCT jako konsolidacji (streszczenie 680). Transplantacje allogeniczne wiązały się ze znamienne większym prawdopodobieństwem przeżycia. Wskazuje to, że w wybranej grupie chorych allo-HSCT może być preferowaną opcją leczenia poremisyjnego.

U chorych na HL zazwyczaj allo-HSCT stosuje się jako leczenie ratunkowe w przypadku nawrotu lub oporności na standardową chemioterapię, po niepowodzeniu auto-HSCT. Efekt GvHD jest jednak stosunkowo słaby i u około połowy chorych dochodzi do progresji po allo-HSCT. Przeprowadzono retrospektywną analizę dotyczącą zastosowania inhibitorów PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) w tej sytuacji klinicznej (streszczenie 1183). Wykazano wysoki odsetek CR (54%), ale również duże ryzyko ciężkich postaci ostrej GvHD. Mimo dużej skuteczności leczenia konieczna jest więc ostrożność w stosowaniu inhibitorów PD-1 po allo-HSCT.

Szpiczak plazmocytowy to najczęstsze wskazanie do auto-HSCT. Wyniki prospektywnego badania, prezentowane przez Cavo i wsp., wykazały wyższość leczenia dużymi dawkami melfalanu wspomaganego auto-HSCT nad konsolidacją w dawkach konwencjonalnych (bortezomib, melfalan, prednizon) w odniesieniu do PFS (streszczenie 673). Stwierdzono także większe prawdopodobieństwo PFS po podwójnej auto-HSCT w porównaniu z pojedynczą procedurą (streszczenie 991). Sivesh i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę na podstawie danych z rejestru EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) wskazującą, że śmiertelność wynikająca z powikłań w niewielkim stopniu różni się u chorych poniżej 65. roku życia w porównaniu z pacjentami starszymi (streszczenie 680). Sugeruje to, że nie ma górnej granicy wieku dla auto-HSCT u chorych na PCM. Wskazania powinny być ustalane indywidualnie zależnie od stanu biologicznego.

Warunkiem przeprowadzenia auto-HSCT jest zgromadzenie odpowiedniej liczby komórek CD34+. Optymalny sposób mobilizacji komórek krwiotwórczych nie został dotąd ustalony. W prospektywnym, jednośrodkowym badaniu dotyczącym chorych na PCM wykazano znacznie większą skuteczność pośrednich dawek cytarabiny w skojarzeniu z czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w porównaniu z monoterapią G-CSF. Odsetek chorych, u których zgromadzono co najmniej  $5 \times 10^6$  komórek CD34+/kg mc., potrzebnych do wykonania podwójnej transplantacji, wyniósł odpowiednio 98% i 70% ( $p = 0,0003$ ) (streszczenie 656).

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych jest wskazane w pierwszej CR u chorych na ALL pod warunkiem obecności cech wskazujących na duże ryzyko nawrotu. Nie ustalono jednak dotąd optymalnego momentu, w którym transplantacja powinna być przeprowadzona. Grupa amerykańska wykazała w retrospektywnej analizie, że przeżycie wolne od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) nie zależy od liczby zastosowanych uprzednio cykli konsolidacji (streszczenie 684). Zatem allo-HSCT można rozważyć nawet bezpośrednio po leczeniu indukującym.

Obecność chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) u chorych na ALL była tradycyjnie uważana za cechę bardzo dużego ryzyka. Z jednej strony, wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) przyczyniło się do znacznej poprawy rokowania, wciąż jednak allo-HSCT pozostaje standardem postępowania w CR1. Z drugiej strony, w ostatnich latach wyka-

zano bardzo dobre wyniki auto-HSCT w tej grupie chorych. Analiza ograniczona do pacjentów w CR1 molekularnej, przeprowadzona w ramach rejestru EBMT, wykazała porównywalne prawdopodobieństwa PFS i OS po auto- i allo-HSCT (od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego) (streszczenie 512). Jednak auto-HSCT nie wiąże się z ryzykiem przewlekłej postaci GvHD. Procedura ta może być więc rozpatrywana jako wartościowa alternatywa dla allo-HSCT.

Nawrót ALL jest obarczony bardzo złym rokowaniem. W ostatnich latach pojawiło się wiele nowych opcji leczniczych, pozwalających na uzyskanie kolejnej remisji i stanowiących potencjalny „pomost” do allo-HSCT. Analiza Zhao i wsp. wskazuje, że rolę tę może z powodzeniem pełnić zastosowanie limfocytów T z chimerycznym receptorem swoistym dla CD19 (streszczenie 829). Prawdopodobieństwo LFS u chorych po allo-HSCT wykonanej w CR1 było porównywalne jak w przypadku transplantacji w CR2 lub kolejnej remisji, do której doprowadzono, stosując modyfikowane genetycznie limfocyty T.

Wyniki allo-HSCT u chorych na ALL mogą zależeć od rodzaju zastosowanego leczenia kondycjonującego. Retrospektywna analiza grupy amerykańskiej wskazuje na znacznie wyższe ryzyko nawrotu w przypadku zastosowania miełoablacyjnych dawek dożylniej postaci busulfanu w porównaniu z TBI (streszczenie 679). Z kolei analiza EBMT wskazuje, że wyniki allo-HSCT są niezależne od rodzaju frakcjonowania TBI, tj. 12 Gy w sześciu frakcjach, 12 Gy w trzech–czterech frakcjach, 9–12 Gy w dwóch frakcjach, 9–10 Gy w jednej frakcji (streszczenie 981). Wykazano ponadto, że u chorych na ALL bez chromosomu Ph (ALL Ph-) stosowanie ATG w ramach kondycjonowania wiąże się z niższym ryzykiem przewlekłej postaci GvHD, bez istotnego wpływu na ryzyko nawrotu (streszczenie 666).

Podsumowując, auto- i allo-HSCT pozostają cennymi opcjami terapeutycznymi u chorych na nowotwory układu chłonnego. Odpowiednia kwalifikacja chorych oraz dobór optymalnych procedur przygotowawczych mogą istotnie wpływać na wyniki.

### **Ostra białaczka limfoblastyczna dr hab. n. med. Anna Czyż**

Doniesienia zaprezentowane na 58. Konferencji ASH w 2016 roku dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na ALL dokumentują znaczny postęp, jaki się dokonał w zakresie poznania patomechanizmów molekularnych prowadzących do

rozwoju tej choroby, wskazują na istotną poprawę wyników leczenia postaci nawrotowych i opornych na chemioterapię dzięki zastosowaniu nowych metod immunoterapii, a także wyznaczają kierunki personalizacji leczenia osób starszych z wykorzystaniem nowych przeciwciał monoklonalnych i nowych leków przeciwnowotworowych w skojarzeniu z programami chemioterapii o zredukowanej intensywności. Ponadto na konferencji przedstawiono wyniki toczących się w Europie badań, których celem jest optymalizacja leczenia dorosłych według protokołów typu pediatrycznego oraz identyfikacja chorych obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu choroby, którzy powinni być leczeni za pomocą allo-HSCT. Jednym z takich badań było prospektywne badanie włoskiej grupy NILG (*Northern Italy Leukemia Group*). Grupa NILG w leczeniu dorosłych chorych na ALL stosowała strategię opartą na zastosowaniu programu chemioterapii wzorowanego na protokole pediatrycznym BFM (*Berlin–Frankfurt–Munster*), monitorowaniu MRD metodami biologii molekularnej i kwalifikacji do allo-HSCT na podstawie oceny wybranych konwencjonalnych czynników ryzyka w połączeniu z ryzykiem określonym na podstawie oceny MRD w okresie poremisyjnym choroby (streszczenie 176). Program chemioterapii obejmował 5-lekową indukcję remisji, trzy zmodyfikowane bloki chemioterapii BFM, trzy bloki chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX, arabinozydu cytozyny (Ara-C) i L-asparaginazie (L-Asp) oraz fazę reindukcji. Dawka MTX była dostosowana do typu immunofenotypowego choroby i wieku chorego — 5 g/m<sup>2</sup> w ALL z komórek T (T-ALL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia*), 2,5 g/m<sup>2</sup> w ALL z komórek prekursorowych limfocytów B (B-ALL, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) i 1,5 g/m<sup>2</sup> w B-ALL u chorych w wieku powyżej 55 lat oraz w ALL Ph(+). U chorych na ALL Ph(+) równolegle do chemioterapii stosowano imatynib; MRD monitorowano metodami biologii molekularnej z czułością 10<sup>-4</sup> w materiale uzyskanym z biopsji aspiracyjnej szpiku po każdym cyklu chemioterapii. Do allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego kwalifikowano niezależnie od MRD chorych zdefiniowanych wyjściowo jako grupa bardzo wysokiego ryzyka (wyjściowa leukocytoza > 100 G/l, wysoce niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne oraz immunofenotyp pre-T lub T-dojrzały). Do transplantacji kwalifikowano również chorych wyjściowo zdefiniowanych jako grupa wysokiego ryzyka (późna CR, leukocytoza > 30 G/l w B-ALL i immunofenotyp pro-B), jeżeli oznaczenia MRD nie wykonano oraz chorych zdefiniowanych wyjściowo jako grupa ryzyka standardowego

lub wysokiego, jeśli stwierdzono MRD równą lub większą niż 10<sup>-4</sup> po 10 i 16 tygodniach leczenia lub wykrywalną (dodatnią) w 22. tygodniu. Pozostali chorzy otrzymywali konwencjonalne leczenie podtrzymujące remisję. Do badania włączono 205 chorych (mediana wieku 41 lat, zakres 17–67 lat), w tym 44 chorych na ALL Ph(+). Odsetek CR wyniósł 98% w ALL Ph(+) i T-ALL oraz 83% w B-ALL bez obecności Ph (ALL Ph-). W tej ostatniej grupie odnotowano istotnie niższą częstość CR w grupie starszych chorych w wieku powyżej 60 lat (88% v. 58% u chorych < 60. rż. i > 60. rż; p = 0,0013). Procedurę allo-HSCT wykonano u 68% chorych zakwalifikowanych do transplantacji; OS szacowane zgodnie z intencją leczenia wyniosło 53% po 5 latach. Obecność MRD po indukcji i w 10. tygodniu leczenia wpływała niekorzystnie na przeżycie wolne od choroby. Grupa NILG wykazała, że zastosowana strategia leczenia oparta na protokole typu pediatrycznego oraz kwalifikacja do allo-HSCT na podstawie MRD i wybranych wyjściowo czynników ryzyka przyniosła znaczną poprawę przeżycia chorych w wieku do 65 lat w porównaniu z wcześniej uzyskanymi wynikami leczenia zgodnie z historycznym protokołem NILG (5-letnie przeżycie 55% v. 36%). Autorzy podkreślają we wnioskach, że stwierdzony w badaniu niższy odsetek CR i brak istotnej poprawy przeżycia chorych w wieku powyżej 60–65 lat wskazują na ograniczoną skuteczność strategii leczenia opartej na protokołach pediatrycznych u starszych chorych.

Jednym z istotnych czynników ograniczających skuteczność programów chemioterapii wzorowanych na protokołach pediatrycznych u dorosłych chorych jest zwiększona częstość toksycznych objawów leczenia. Francuska grupa badawcza ostrych białaczek limfoblastycznych u dorosłych (GRAALL) przeanalizowała wyniki leczenia dorosłych chorych na ALL w badaniu GRAALL-2005, w którym stosowano protokół chemioterapii oparty na programach pediatrycznych. Celem analizy była próba określenia górnej granicy wieku, do której stosowanie intensywnej chemioterapii typu pediatrycznego przynosi korzyść chorym. Protokół chemioterapii obejmował fazę przedleczenia opartą na steroidach, 5-lekową fazę indukcji remisji, dwie konsolidacje złożone z trzech bloków chemioterapii z dużą gęstością dawek cytostatyków (typu *dose-dense*) i późną, trzecią fazę konsolidacji. Przeprowadzenie allo-HSCT planowano w CR1 u chorych z obecnością wyjściowych konwencjonalnych czynników wysokiego ryzyka. Badanie miało charakter randomizacyjny, ponieważ w fazie indukcji i późnej konsolidacji stosowano cyklofosfamid (Cy)

w dawce standardowej ( $750 \text{ mg/m}^2$  w dniach 1. i 15. cyklu) lub eksalowanej (hiperfrakcjonowany Cy, tj.  $300 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$  od dnia 15. do 17. cyklu), a chorych dobierano losowo do jednego ze sposobów dawkowania Cy. W czasie 9 lat (2006–2014) do badania włączono 787 chorych, których mediana wieku wyniosła 36 lat; uzyskano 92% CR. Z grupy chorych, którzy uzyskali CR, 278 poddano allo-HSCT. Przeżycie chorych analizowano w pięciu przedziałach wiekowych (18–24, 25–34, 35–44, 45–54 i  $> 54$  lat). W całej badanej grupie 5-letnie OS uzyskało 58% chorych. Pięcioletnie EFS w analizowanych grupach wiekowych wyniosło, odpowiednio, 60%, 58%, 54%, 50% i 26% (HR 2,2;  $p < 0,001$ ). Wysoce niezadowolające przeżycie chorych w wieku 55 lat i wyższym (55+) wiązało się w głównej mierze z wysoką NRM, która po 5 latach wyniosła 40% i była znamienne wyższa niż u chorych w wieku do 54 lat (14%,  $p < 0,001$ ). W grupie chorych 55+ znamienne częściej obserwowano również odstępstwa od protokołu w każdej fazie leczenia (mniejsze dawki L-Asp w fazie indukcji, mniejsze dawki Ara-C, MTX i Cy w fazach konsolidacji, mniejsze dawki winkrystyny, prednizonu i daunorubicyny w późnej intensyfikacji).

Zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią o zredukowanej intensywności jest próbą personalizacji leczenia chorych na B-ALL w starszym wieku. W tej grupie wiekowej gorsze wyniki leczenia standardowego są w znacznej mierze związane z gorszą tolerancją intensywnych programów chemioterapii. W ośrodku *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) w Houston przeprowadzono badanie II fazy, do którego włączono wcześniej nieleczonych starszych chorych (w wieku  $\geq 60$  lat) na B-ALL (streszczenie 588). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chemioterapią o zredukowanej intensywności według programu mini-hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) w skojarzeniu z inotuzumabem ozogamycyny (IO), przeciwciałem monoklonalnym anty-CD22 sprzężonym z kalichamycyną. Dawki cytostatyków i steroidu zmniejszone w stosunku do standardowego programu hyper-CVAD (tj. cyklofosfamid i deksametazon o 50%, MTX o 75%, cytarabina do  $0,5 \text{ g/m}^2 \times 4$ ; nie stosowano antracyklin); IO podawano 3. dnia każdego z pierwszych czterech cykli chemioterapii (w dawce  $1,3 \text{ mg/m}^2$  w 1. cyklu oraz  $1,0 \text{ mg/m}^2$  w kolejnych 3 cyklach). W przypadku ekspresji antygeny CD20 na limfoblastach ( $> 20\%$ ) dodatkowo stosowano rytuksymab. Po zakończeniu immunochemioterapii chorzy otrzymywali standardowe leczenie podtrzymujące remisję przez 3 lata.

Do badania włączono 56 chorych, których mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres 60–81 lat). Remisję całkowitą uzyskano u 95% chorych. U 93% (41/44) chorych z grupy, w której głębokość odpowiedzi oceniano metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej, stwierdzono ujemną MRD. Objawy toksyczne 3.–4. stopnia wynikały w głównej mierze z mielosupresyjnego efektu chemioterapii (infekcje u 74% chorych, przedłużona małopłytkowość u 74% chorych, krwawienia u 13% chorych). Szacowany odsetek chorych pozostających w CR po 3 latach wyniósł 76%, mimo że tylko 3 chorych (7%) poddano allo-HSCT. Szacowane 3-letnie OS wyniosło 52% i było wyższe w porównaniu z przeżyciem uzyskanym w historycznej grupie starszych chorych leczonych według programu hyper-CVAD skojarzonego wyłącznie z rytuksymabem (52% *v.* 36%;  $p = 0,05$ ). Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że skojarzenie IO z chemioterapią może zostać uznane w najbliższej przyszłości za standardowe leczenie chorych na ALL z komórek prekursorowych linii B w starszym wieku.

Program mielosupresyjnej chemioterapii według programu hyper-CVAD jest również stosowany w ALL Ph(+) w skojarzeniu z TKI *BCR-ABL1*. Sasaki K. i wsp. z MDACC przedstawili wyniki badania 2. fazy, w którym u wcześniej nieleczonych chorych na ALL Ph(+) chemioterapię hyper-CVAD stosowano równolegle z ponatynibem (streszczenie 757). Schemat leczenia obejmował podanie co 21 dni 8 cykli chemioterapii hyper-CVAD naprzemiennie z dużymi dawkami Ara-C i MTX w skojarzeniu z ponatynibem stosowanym przez 14 dni w czasie pierwszego cyklu, a następnie w sposób ciągły przez kolejne 7 cykli. Dodatkowo w czasie pierwszych 4 cykli stosowano rytuksymab. Po zakończeniu intensywnej chemioterapii u chorych, którzy uzyskali CR, przewidziano leczenie podtrzymujące ponatynibem, przez pierwsze 2 lata kojarzone z podaniem co miesiąc winkrystyny i prednizonu. Początkowo zaplanowano stosowanie ponatynibu w dawce  $45 \text{ mg/dobę}$ , jednak ze względu na obserwowaną zwiększoną częstość powikłań sercowo-naczyniowych dawkę leku zmniejszono do  $30 \text{ mg}$ , z planowym dalszym zmniejszeniem do  $15 \text{ mg/dobę}$  po uzyskaniu całkowitej remisji molekularnej. Do badania włączono 53 chorych (mediana wieku 54 lata, zakres 25–80 lat). Mediana liczby podanych cykli leczenia wyniosła 6 (zakres 2–11). U 10 przeprowadzono allo-HSCT. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz większą (MMR, *major molecular response*) i całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*) uzyskano, odpowiednio, u 100%, 96% i 79%

chorych. Czas do uzyskania odpowiedzi molekularnej był bardzo krótki. Mediana dla MMR wyniosła 3 tygodnie, a dla CMR — 11 tygodni. Czterdziestu czterech chorych (81%) żyje w remisji przy medianie obserwacji wynoszącej 33 miesiące. Sześciu chorych zmarło w CMR, w tym 2 z powodu powikłań sercowo-naczyniowych w czasie leczenia ponatynibem. Szacowane 3-letnie OS i czas trwania remisji (CRD, *complete response duration*) wyniosły, odpowiednio, 80% i 82%. Warto podkreślić, że w badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej między CRD i OS chorych poddanych allo-HSCT, a CRD i OS chorych leczonych wyłącznie chemioterapią i ponatynibem (88% v. 79% i 79% vs. 92%, odpowiednio). Uzyskane wyniki wskazują na wysoką skuteczność leczenia skojarzonego według protokołu chemioterapii hyper-CVAD i ponatynibem w ALL Ph(+) przy możliwej do zaakceptowania toksyczności, jeżeli dawka inhibitora jest zmniejszona do 30 mg/dobę w fazie indukcji i do 15 mg w następnych fazach leczenia. Wydaje się, że połączenie mielosupresyjnej chemioterapii z silnym inhibitorem kinazy BCR-ABL1, stosowanym przewlekłe w leczeniu podtrzymującym remisję po uzyskaniu CMR, może się wkrótce stać alternatywnym dla allo-HSCT sposobem leczenia chorych na ALL Ph(+).

Wiele doniesień prezentowanych w czasie Konferencji ASH w 2016 roku dotyczyło niezwykle innowacyjnej i obiecującej metody leczenia z wykorzystaniem zmodyfikowanych za pomocą wektora lentiwirusowego cytotoksycznych limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (CART) anty-CD19 (streszczenia 221, 217, 587 i 218) lub anty-CD22 (streszczenie 650). Nowa metoda immunoterapii jest obecnie wykorzystywana w postaciach opornych i nawrotowych ALL z komórek prekursorowych limfocytów B u dzieci i dorosłych. Analiza wyników prezentowanych prac pozwala stwierdzić, że w postaciach opornych i nawrotowych B-ALL odsetek uzyskiwanych CR po podaniu limfocytów CAR T sięga 85%. Raportowane odsetki CR są niższe u chorych z większą masą guza, tj. z obecnością powyżej 25–50% blastów w szpiku, przy czym nawet w tej grupie uzyskiwano odpowiedzi u 40–75% leczonych chorych (streszczenia 218 i 587). Odsetek wznów u chorych, których następnie nie poddano allo-HSCT, jest jednak bardzo wysoki, sięga bowiem 85%, z medianą przeżycia wynoszącą zaledwie 5 miesięcy (streszczenie 218). Terapia limfocytami CAR T wydaje się jednak niezwykle efektywnym leczeniem pomostowym przed allo-HSCT, bowiem Lee i wsp. z amerykańskich ośrodków pediatrycznych raportują 68-procen-

towe prawdopodobieństwo LFS po 18 miesiącach w grupie chorych poddanych transplantacji w CR, z odsetkiem nawrotów nieprzekraczającym 10%. W badaniu tym udokumentowano również istotną rolę chemioterapii immunosupresyjnej o niskiej intensywności opartej na fludarabinie (75 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidzie (900 mg/m<sup>2</sup>) stosowanej w przygotowaniu do terapii limfocytami CAR T. Podanie fludarabiny i cyklofosfamidu (FluCy) przed infuzją limfocytów zmniejsza ryzyko ciężkich postaci zespołu uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) i toksyczności neurologicznej związanej z terapią CAR T. Ponadto zastosowanie przygotowania FluCy wiązało się ze znamienym wydłużeniem LFS.

Kolejnym niezwykle ciekawym kierunkiem poszukiwań nowych możliwości terapeutycznych w ALL jest poszerzanie wiedzy na temat ALL Ph(-), które charakteryzują się profilem ekspresji genów podobnym do stwierdzanego w postaciach choroby z obecnością chromosomu Ph. Ten typ ALL, nazywany *Ph-like* lub *BCR-ABL1-like*, stwierdza się u około 20–25% młodych dorosłych chorych na ALL. Cechują go obecność klinicznych niekorzystnych czynników prognostycznych i wysokie ryzyko wznowy białaczki. Identyfikacja zaburzeń molekularnych prowadzących do aktywacji genów receptorów cytokin i szlaków sygnalizacyjnych zależnych od kinaz ABL, szlaków JAK/STAT oraz mTOR/PI3K otwiera nowe perspektywy wykorzystania w leczeniu chorych na *Ph-like* ALL dazatynibu, ruksolitynibu oraz innych inhibitorów kinaz JAK1/JAK3 i SYK. Zagadnienia te przedstawił niezwykle wyczerpująco i przejrzyście dr Loh z Uniwersytetu Kalifornijskiego podczas wykładu wygłoszonego w ramach Programu Edukacyjnego ASH. Tematowi ALL typu *Ph-like* poświęcono również prace oryginalne prezentowane podczas sesji ustnych. Steeghs i wsp. z ośrodków pediatrycznych w Holandii i Niemczech (streszczenie 583) badali częstość mutacji i translokacji *JAK2* u dzieci z ALL typu *BCR-ABL1-like* i w *de novo* rozpoznanych ALL wysokiego ryzyka z prekursorów limfocytów B. Translokacje *JAK2* wykryto w 6,5% ALL typu *BCR-ABL1-like*, nie wykryto jej natomiast w innych typach B-ALL. Natomiast mutacje *JAK2* wykryto zarówno w ALL *BCR-ABL1-like* (7,6%), jak i w innych B-ALL (11,9%). Następnie w warunkach *in vitro* badano wrażliwość na ruksolitynib i momelotynib (inhibitory JAK1/JAK2) komórek białaczkowych z mutacjami lub translokacjami *JAK2*. Stwierdzono efekt cytotoksyczny obu inhibitorów zarówno wobec komórek z mutacjami, jak i translokacjami *JAK2*. Efekt ten jednak był niwelowany między innymi przez muta-

cje dotyczące alternatywnych dróg sygnałowych, jak również w wyniku mechanizmów oporności indukowanych przez mikrośrodowisko. W pracy z MDACC (streszczenie 1082), na podstawie analizy profilu ekspresji genów u 148 dorosłych chorych na B-ALL, badacze zidentyfikowali 49 (33,1%) ALL typu *Ph-like*, 46 (31,1%) ALL Ph(+) i 53 (35,8%) innych typów B-ALL. W grupie ALL *Ph-like* u 61% chorych stwierdzono zwiększoną ekspresję CRLF2. Chorzy byli leczeni według protokołu hyper-CVAD. Odsetek CR ogółem w grupie ALL *Ph-like* wyniósł 89% i nie różnił się istotnie od odsetka w pozostałych dwóch grupach chorych. Jednak odsetek uzyskanych CR z ujemną MRD w ALL *Ph-like* był znamienne niższy, a OS chorych istotnie gorsze niż w grupie B-ALL Ph(-) (5-letnie OS 23% v. 59%,  $p = 0,006$ ). Dodatkowo stwierdzono, że OS, EFS i CRD były istotnie gorsze w grupie *Ph-like* ze zwiększoną ekspresją CRLF2 (5-letnie OS < 20%) niż u pozostałych chorych na ALL *Ph-like*. Autorzy doniesienia udokumentowali wysoką częstość występowania ALL typu *Ph-like* u dorosłych chorych oraz wykazali szczególnie niekorzystne znaczenie rokownicze zwiększonej ekspresji CRLF2.

Podsumowując, omówione doniesienia prezentowane podczas Konferencji ASH w 2016 roku potwierdzają, że personalizacja terapii chorych na ALL, oparta na umiejętnym kojarzeniu chemioterapii dostosowanej do typu białaczki i wieku chorego z przeciwciałami monoklonalnymi lub inhibitorami kinaz, a także nowe metody immunoterapii pozwalają na uzyskanie poprawy wyników leczenia najtrudniejszych grup chorych, tj. chorych w starszym wieku i z postaciami opornymi. Natomiast optymalizacja strategii terapeutycznej opartej na wykorzystaniu zmodyfikowanych pediatrycznych protokołów chemioterapii i monitorowaniu MRD dla właściwej stratyfikacji ryzyka zapewnia poprawę wyników leczenia w grupie młodych dorosłych.

### **Mechanizmy patogenetyczne i cele terapeutyczne w nowotworach układu krwiotwórczego** **dr n. biol. Emilia Białopiotrowicz**

Rozwój nowoczesnych technik biologii molekularnej w ostatniej dekadzie umożliwił przeprowadzanie wielkoskalowych analiz genomów, transkryptomów, epigenomów (czyli zmian związanych ze strukturą chromatyny) oraz metabolomów (zmian metabolicznych). Celem tych analiz jest umożliwienie wdrożenia bardziej precyzyjnej i spersonalizowanej medycyny w przyszłości. Przy-

kładem wielkoskalowej analizy jest badanie przeprowadzone w MDACC na grupie 141 chorych na AML (streszczenie 597). Stosując metodę sekwencjonowania całych eksonów, ustalono najczęściej występujące mutacje w AML. Choć architektura genomowa AML jest niezwykle heterogenna, to większość wykrytych mutacji można przyporządkować do określonych procesów komórkowych lub szlaków sygnałowych. Na podstawie takiego przyporządkowania Benton i wsp. wyznaczyli istnienie czterech archetypów AML: 1) związanego z zaburzeniami czynników transkrypcyjnych, 2) związanego z biogenezą rybosomów/metylacją i szlakami sygnałowymi, 3) związanego z zaburzeniami w spliceosomie, 4) związanego z zaburzeniami w funkcjonowaniu białka p53. Archetypy te definiują procesy komórkowe, których deregulacja odgrywa pierwszorzędą rolę w patogenezie AML. Należy mieć na uwadze, że częstość większości mutacji ulega zmianie podczas rozwoju choroby wskutek ewolucji klonalnej. Jak przedstawiono w doniesieniu Rapaport i wsp. (streszczenie 599), mutacje w *DNMT3A*, *IDH2* i *TET2* są częste w dominującym klonie i utrzymują się po leczeniu, co wskazuje na ich istotną rolę w patogenezie AML. Z kolei częstość mutacji w *WT1*, *GATA2* i *FLT3* wzrasta po leczeniu za pomocą Ara-C z antracykliną, co wskazuje na ich ważną rolę w rozwoju chemiooporności.

Ciekawym badaniem zaprezentowanym na Konferencji ASH w 2016 roku była analiza transkryptomu pojedynczych komórek krwiotwórczych od chorych na MDS wrażliwych i opornych na decytabinę (streszczenie 960). W badaniu tym wykazano, że transkryptom chorych na MDS opornych na decytabinę cechuje różnica w ekspresji 455 genów w stosunku do chorych wrażliwych na ten lek. Co istotne, opisane różnice miały miejsce przed rozpoczęciem leczenia decytabiną. Zauważono, że zmiany w ekspresji genów między obiema grupami chorych dotyczą między innymi genów związanych z procesowaniem mRNA (tzw. *splicing*) i elongacją translacji. Co więcej, na podstawie różnic w ekspresji genów rybosomalnych wyznaczono cztery klastery pozwalające przewidzieć odpowiedź na decytabinę. Z tego względu poziom ekspresji genów rybosomalnych może stanowić potencjalny predyktor odpowiedzi na ten lek.

Alternatywny *splicing* polega na możliwości wycinania intronów i składania eksonów na różne sposoby, co umożliwił powstanie kilku typów cząsteczek dojrzałych mRNA z jednego pre-mRNA. Zaburzenia alternatywnego *splicing*u są istotnym elementem patogenezy MDS. Jak wykazano

w doniesieniu Yang i wsp. (streszczenie 49), zaburzenia alternatywnego splicingu są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w MDS, znacznie skracającym czas przeżycia. Zmiany w alternatywnym splicingu mogą wynikać z mutacji w genach kodujących elementy maszynierii molekularnej odpowiedzialnej za *splicing*, tak zwanym spliceosomie. Mutacje w genach spliceosomu wykluczają się wzajemnie. W badaniach przeprowadzonych z użyciem modeli mysich potwierdzono, że obecność mutacji w dwóch allelach (homozygotycznej) lub mutacji heterozygotycznej w więcej niż jednym genie spliceosomu prowadzi do syntetycznej letalności (streszczenie 961). Ze względu na rolę zaburzeń splicingu w nowotworach układu krwiotwórczego wiele modulatorów tego procesu jest testowanych w badaniach przedklinicznych. Na uwagę zasługuje związek H3B-8800, który jako pierwszy modulator spliceosomu zatwierdziła FDA do przeprowadzenia I fazy badań klinicznych; H3B-8800 charakteryzuje się pewnym stopniem selektywności, który polega na pozostawianiu krótszych intronów bogatych w parę GC i „omijaniu” eksonów. Związek ten działa na wiele pre-mRNA kodujących elementy spliceosomu (streszczenie 966).

Istotnym tematem poruszonym na Konferencji ASH w 2016 roku były mechanizmy warunkujące oporność na chemioterapeutyki. Przykładem jest doniesienie Chen i wsp. (streszczenie 746), w którym wyjaśniono udział białek BET w rozwoju oporności na azacytydynę (AZA). Białka BET (BRD2, BRD3, BRD4 i BRDT) zawierają domeny białkowe (bromodomeny) rozpoznające acetylowane reszty lizyny w histonach, przez co regulują epigenetycznie ekspresję licznych genów, w tym również onkogenów (np. *MYC*). Z tego względu białka BET stanowią interesujący cel terapeutyczny. Chen i wsp. pokazali, że u chorych AML opornych na AZA stwierdza się 70–80-krotny wzrost oddziaływania jednego z białek BET (BRD4) z polimerazą II. Zastosowanie inhibitorów białek BET (np. JQ1) przywraca wrażliwość na AZA komórkom uprzednio opornym.

Kolejnym mechanizmem wspomagającym obronę komórek nowotworowych przed chemioterapeutykami jest tak zwana senescencja. Podczas senescencji zatrzymaniu ulegają podziały komórkowe, lecz komórka zachowuje swoją aktywność metaboliczną. Duy i wsp. ukazał (streszczenie 582), że komórki białaczkowe w odpowiedzi na chemioterapeutyk „starają się” w pierwszej kolejności wejść w stan senescencji. Dopiero przedłużająca się ekspozycja na chemioterapeutyk lub jego zwiększona dawka przelamuje ten stan, prowadząc do inicjacji apoptozy. Dłate-

go przerwanie senescencji stanowi istotne wyzwanie w walce z nowotworami układu krwiotwórczego.

Rozwojowi chemiooporności sprzyja mikrośrodowisko. Jednym z doniesień wskazujących na ważną rolę komponentów mikrośrodowiska w rozwoju chemiooporności są badania przedstawione przez Zhan i wsp. (streszczenie 952). Kluczową rolę w patogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) odgrywa mutacja *JAK2* V617F. U chorych na MPN mutację tą wykrywa się również w komórkach endotelialnych. Komórki endotelialne z mutacją w *JAK2* charakteryzują się zwiększoną proliferacją oraz angiogenezą w stosunku do komórek bez mutacji w tym genie. Badania z wykorzystaniem myszy immunoniekompetyentnych wskazują, że komórki endotelialne *JAK2* V617F promują klonalną ekspansję komórek krwiotwórczych, które również mają tą mutację. Równie ciekawy przykład sposobu obrony komórki białaczkowej przed chemioterapeutykami opisano w doniesieniu Marlein i wsp. (streszczenie 772). W badaniu tym pokazano, że komórki białaczkowe traktowane chemioterapeutykami celującymi w mitochondria są zdolne do pobierania prawidłowo funkcjonujących mitochondriów od komórek podścieliska.

Podsumowując, metody wielkoskalowe umożliwiają pozyskanie ogromu informacji molekularnej. Wyzwaniem najbliższych lat będzie integracja danych z tych analiz z opisem klinicznym w celu opracowania bardziej spersonalizowanych metod leczenia. Ponadto nieustającym wyzwaniem pozostaje walka z chemioopornością. Ze względu na liczne możliwości obrony komórki nowotworowej przed terapeutykami (m.in. mechanizmy epigenetyczne, senescencja, transfer mitochondriów, mikrośrodowisko) walka ta jest trudna.

**Zespoły mielodysplastyczne i nowotwory mieloproliferacyjne Ph(–)**  
**dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor,**  
**prof. nadzw.**

**Zespoły mielodysplastyczne**

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wykazano, że obecność mutacji somatycznych dotyczących genów biorących udział w metylacji DNA (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), procesach splicingu mRNA (*SRFS2*, *SF3B1*), potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*, *EZH2*), procesach naprawy DNA (*TP53*), czynników transkrypcyjnych (*RUNX1*, *ETV6*) czy molekuł sygnałowych (*NRAS*, *FLT3*) ma istotny wpływ na rokowanie u chorych na MDS.

Al-Issa i wsp. (streszczenie 50) podjęli próbę konstrukcji modelu prognostycznego uwzględnia-



jącego obecność mutacji. Analizowali wpływ 60 różnych mutacji somatycznych na OS pacjentów z MDS w dwóch kohortach liczących 404 i 206 pacjentów. Analiza jednowariancyjna wykazała niekorzystny wpływ mutacji *NPM1*, *EZH2*, *RUNX1* i *TP53* oraz korzystny wpływ mutacji *SF3B1* (charakterystycznej dla podtypu MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) na OS. W analizie wielowariancyjnej znaczenie prognostyczne niezależne od wieku, IPSS (*International Prognostic Scoring System*) i IPSS-R (*International Prognostic Scoring System-Revised*) zachowały mutacje *EZH2*, *TP53* i *SF3B1*. Analizując grupy ryzyka pacjentów po korekcji uwzględniającej obecność poszczególnych mutacji, autorzy stwierdzili, że istotne odsetki chorych przechodzą do wyższej grupy ryzyka. Uwzględnienie mutacji pozwoliło na dokładniejsze oszacowanie OS pacjentów. Montalban-Bravo i wsp. (streszczenie 51) oceniali wpływ mutacji somatycznych na skuteczność leków hipometylujących u chorych na MDS. Spośród 180 analizowanych chorych 105 (58%) ORR na terapię, u 37% obserwowano CR. Obecność mutacji *ASXL1*, a także obecność co najmniej trzech mutacji, wiązała się z niższym prawdopodobieństwem osiągnięcia CR i ORR. Z kolei Rossi i wsp. (streszczenie 53) badali wpływ mutacji somatycznych na OS pacjentów z MDS poddanych allo-HSCT. Analizie poddano materiał od 401 chorych na MDS lub MDS/AML, u których wykonano allo-HSCT w latach 1997–2013; badano 38 mutacji. Autorzy stwierdzili istotną zależność między liczbą mutacji a skróceniem OS ( $p = 0,017$ ). Analiza potwierdziła również niezależny, niekorzystny wpływ mutacji *ASXL1* na OS ( $p = 0,003$ ).

Przykładem celowanej terapii, którą oparto na znajomości występowania mutacji somatycznej, jest enasidenib. Lek ten jest selektywnym, doustnym inhibitorem dehydrogenazy izocytrynianowej (*IDH2*, *isocitrate dehydrogenase 2*); *IDH* to kluczowy enzym w cyklu Krebsa, a jego mutacja prowadzi do nagromadzenia 2-hydroksyglutaranu powodującego zaburzenia metylacji DNA i zahamowanie dojrzewania komórek. Stein i wsp. (streszczenie 349) zastosowali enasidenib u 17 pacjentów z MDS i obecnością mutacji *IDH2* (13 chorych wcześniej otrzymywało leki hipometylujące). U 5 pacjentów obserwowano odpowiedź, a u kolejnych 5 poprawę hematologiczną. Odnotowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane: zespół lizy guza (u 2 chorych), wzrost bilirubiny, wzrost transaminaz.

Na Konferencji ASH w 2016 roku zaprezentowano kilka badań dotyczących terapii MDS o niskim i pośrednim-1 ryzyku. W tej grupie pacjentów

podstawowym problemem jest niedokrwistość, a niezależnie od przetoczeń — głównym celem terapeutycznym. Jabbour i wsp. (streszczenie 226) przedstawili wyniki randomizowanego badania II fazy służącego porównaniu skuteczności leków hipometylujących — azacytydyny (AZA) (75 mg/m<sup>2</sup>) i decytabiny (20 mg/m<sup>2</sup>) — stosowanych przez 3 kolejne dni w cyklach 28-dniowych, w grupie 113 pacjentów z MDS z grupy ryzyka niskiego i pośredniego-1 oraz z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). Mediana obserwacji wynosiła 20 miesięcy. Odpowiedź na terapię obserwowano u 70% pacjentów leczonych decytabiną i u 49% otrzymujących AZA ( $p = 0,03$ ). Odpowiedź cytogenetyczną również obserwowano częściej wśród chorych leczonych decytabiną (odpowiednio 61% v. 25%,  $p = 0,02$ ). Mediana EFS wynosiła 13,7 miesiąca w przypadku leczenia za pomocą AZA i 19,6 miesiąca w przypadku leczenia za pomocą decytabiny ( $p = 0,15$ ). Mediana OS nie została osiągnięta w obu badanych grupach ( $p = 0,8$ ). Leczenie było dobrze tolerowane, toksyczność obu leków nie różniła się istotnie.

List i wsp. (streszczenie 223) przedstawili wyniki badania, w którym oceniano skuteczność lenalidomidu w połączeniu z erytropoetyną (Epo) u chorych na MDS o ryzyku niskim i pośrednim-1, z niedokrwistością oporną na terapię Epo. Z badania wyłączono pacjentów z obecnością delecji 5q. Większą odpowiedź erytroidalną obserwowano u 11% chorych leczonych lenalidomidem i u 21% pacjentów, którzy otrzymywali łącznie lenalidomid i Epo ( $p = 0,025$ ). Czas trwania odpowiedzi wyniósł 13 miesięcy w grupie leczonej lenalidomidem i 25 miesięcy w grupie leczonej lenalidomidem z Epo ( $p = 0,37$ ). Tolerancja leczenia była dobra; nie obserwowano powikłań zakrzepowo-zatorowych. Wyniki badania wskazują, że lenalidomid może zwiększać wrażliwość komórek erytroidalnych na Epo.

Wśród prezentacji dotyczących postępowania u chorych na MDS wysokiego ryzyka na uwagę zasługiwała retrospektywna analiza dotycząca wyników leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami hipometylującymi (streszczenie 348). Badaniem objęto 366 pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukujące według następujących schematów: 203 chorych — schemat 3+7, 56 — schemat z pośrednimi lub dużymi dawkami Ara-C, 107 — schemat zawierający analogi puryn. Mediana OS w całej analizowanej grupie wynosiła 10 miesięcy, mediany OS w poszczególnych podgrupach nie różniły się istotnie. U 35% pacjentów wykonano allo-HSCT. W tej grupie chorych obserwowano istotnie dłuższe OS (23 miesiące v. 9,3 miesiąca)

u pacjentów niepoddanych allo-HSCT. Jako jedyny czynnik wpływający negatywnie na uzyskanie odpowiedzi zidentyfikowano niekorzystny kariotyp. Czynniki wpływające niekorzystnie na OS to: AML *versus* MDS, niekorzystny kariotyp, chemioterapia przed lekami hipometylującymi, progresja choroby.

Liczne prezentowane badania I i II fazy dotyczyły zastosowania nowych leków w MDS. Na szczególną uwagę zasługują: przeciwciała anty-PD-1 (streszczenia 344 i 345), ipilimumab (anty-CTLA-4) (streszczenie 344), guadecytabina (dinuklotyd decytabiny i deoksyguanozyny) (streszczenie 346), luspatercept (streszczenie 1990), rigosertib (streszczenie 2011).

### Nowotwory mieloproliferacyjne Ph(-)

Na Konferencji ASH w 2016 roku zaprezentowano długo oczekiwane wyniki dwóch randomizowanych badań służących porównaniu skuteczności hydroksykarbamidu (HU, *hydroxyurea*) i interferonu (IFN) w pierwszej linii leczenia chorych na czerwieńcę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*). Dotychczasowe dane dotyczące skuteczności IFN u chorych na PV i nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*) pochodzą z nierandomizowanych badań II fazy z zastosowaniem różnych preparatów IFN $\alpha$ . Wskazują one na znaczną skuteczność IFN $\alpha$ ; u większości pacjentów obserwuje się odpowiedź hematologiczną w ciągu kilku tygodni terapii, u części chorych natomiast odpowiedzi cytogenetyczne i molekularne. Opisywane są normalizacje obrazu histopatologicznego szpiku i długie okresy remisji po odstawieniu leku. Interferon dobrze znosi objawy ogólne w przebiegu PV, zwłaszcza świąd oraz objawy związane z zaburzeniami mikrokrążenia, takie jak erytromelalgia i parestezje. Niektóre badania wskazują na zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z klasycznym leczeniem cytoredukcyjnym. Niestety, terapia IFN $\alpha$  wiąże się z występowaniem licznych działań niepożądanych, co powoduje przerwanie leczenia u około 20% pacjentów.

Gisslinger i wsp. (streszczenie 475) przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym porównywano skuteczność HU ze skutecznością ropeginterferonu (AOP2014) u 252 dotychczas nieleczonych chorych na PV. Ropeginterferon jest nowym preparatem IFN $\alpha$ , o przedłużonym działaniu, stosowanym w iniekcjach podskórnych co 2 tygodnie. Celem pierwszorzędnym badania była ocena skuteczności obu terapii pod względem częstości osiągniętych CR (badanie typu *non-inferiority*). Po 12 miesiącach CR osiągnęło

43,1% pacjentów w grupie leczonej IFN $\alpha$  i 45,6% w grupie leczonej HU, a zatem ropeginterferon spełnił kryterium *non-inferiority* względem HU. Tolerancja ropeginterferonu była bardzo dobra, w szczególności nie obserwowano zwiększonej częstości depresji, zaburzeń endokrynologicznych ani chorób układu sercowo-naczyniowego. W grupie chorych leczonych IFN $\alpha$  stwierdzono istotnie mniej powikłań hematologicznych, takich jak niedokrwistość, małopłytkowość czy leukopenia.

Mascarenhas i wsp. (streszczenie 479) przedstawili wyniki drugiego randomizowanego badania III fazy służącego porównaniu skuteczności pegylowanego IFN $\alpha$  zw skutecznością HU u dotychczas nieleczonych chorych na PV i ET. Celem pierwszorzędnym badania była ocena odsetka CR po 12 miesiącach terapii. Do badania włączono 168 pacjentów; przedstawione dane dotyczyły 75 chorych. Po 12 miesiącach obserwacji PR, CR i ORR obserwowano, odpowiednio, u 36%, 33% i 69% w grupie leczonej HU i 53%, 28% i 81% w grupie leczonej IFN $\alpha$  ( $p = 0,6$ ). Całkowitą odpowiedź histopatologiczną w szpiku kostnym stwierdzono u 8 spośród 22 ocenianych chorych leczonych HU i u 2 spośród 24 pacjentów leczonych IFN $\alpha$ . W grupie chorych leczonych IFN $\alpha$  obserwowano więcej działań niepożądanych, w szczególności depresję, duszności, zmęczenie, objawy grypopodobne. Podsumowując, należy podkreślić, że w obu badaniach wykazano jednakową skuteczność IFN $\alpha$  i HU pod względem osiągnięcia CR po 12 miesiącach terapii. Dłuższej obserwacji wymaga ocena częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych, wtórnych nowotworów, transformacji do mielofibrozy (MF, *myelofibrosis*) i AML.

Wśród doniesień dotyczących leczenia chorych na MF kilka dotyczyło inhibitorów kinazy JAK. Pallandri i wsp. (streszczenie 1128) przedstawili wyniki analizy skuteczności terapii ruksolitynibem u 408 chorych na MF w warunkach *real life*. W badanej grupie 15,7% pacjentów cechowało ryzyko pośrednie-1 według IPSS, 47,3% — pośrednie-2, a 37% — wysokie. U 81% chorych stwierdzono mutację *JAK*, u 6,3% — *CALR*, u 1% — *MPL*, natomiast 2,7% chorych opisano jako „potrójnie negatywnych”. U 210 chorych wykonano badanie cytogenetyczne, u 55 (26%) stwierdzono zmiany w kariotypie, a u 8% — o niekorzystnym rokowaniu. Mediana czasu od rozpoznania MF wynosiła 3,8 roku, zaś mediana ekspozycji na ruksolitynib 20 miesięcy. U 152 (42%) spośród 365 pacjentów ze śledziona o wielkości co najmniej 5 cm obserwowano zmniejszenie śledziony, u 319 (88,6%) spośród 360 chorych z objawami ogólnymi obserwowano

istotne ograniczenie nasilenia objawów. Jako czynniki wpływające niekorzystnie na prawdopodobieństwo zmniejszenia śledziona zidentyfikowano: co najmniej 10-centymetrową śledzionę, czas od rozpoznania do włączenia ruksolitynibu nie krótszy niż 2 lata, zależność od transfuzji. U pacjentów leczonych dawką ruksolitynibu nie mniejszą niż 10 mg (2 ×/d.) częściej obserwowano zmniejszenie śledziona (47,3% v. 26,6%) i objawów ogólnych. U 80 pacjentów odstawiono ruksolitynib, w tym z powodu: braku/utruty odpowiedzi (28,8%), toksyczności leku (27,5%), progresji MF (8,8%), zgonu (13,8%), allo-HSCT (8,8%). Objawy niepożądane, które najczęściej były przyczyną odstawienia leku, to: małopłytkowość, infekcje, niedokrwistość.

Tefferi i wsp. (streszczenie 1123) przedstawił 6-letnią aktualizację badania II fazy służącego ocenie skuteczności inhibitora kinazy JAK — momelotynibu w grupie 100 chorych na MF. W badanej populacji 63% chorych cechowało się wysokim ryzykiem według skali DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) plus, 36% — pośrednim-2, a 1% — pośrednim-1. U 58% pacjentów występowały objawy ogólne, u 87% śledziona była powiększona powyżej 5 cm, u 50% stwierdzono nieprawidłowy kariotyp, u 44% — mutację *ASXL1*, 21% było wcześniej leczonych ruksolitynibem, a 49% było zależnych od transfuzji. W trakcie terapii momelotynibem u 44% pacjentów obserwowano zmniejszenie niedokrwistości, u 43% zmniejszenie śledziona, u większości zmniejszenie objawów ogólnych. Po medianie obserwacji wynoszącej 3,2 roku 88 chorych nie kontynuuje leczenia; stwierdzono 70 zgonów i 14 transformacji do AML. Spośród 30 żyjących pacjentów 12 przyjmuje lek, u 5 wykonano allo-HSCT. Najczęstsze objawy niepożądane 3. i 4. stopnia to małopłytkowość (34%), neutropenia (9%), niedokrwistość (5%). Niehematologicznymi objawami niepożądanymi 1. i 2. stopnia były: neuropatia (47%), podwyższone aktywności lipazy, amylazy, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*), aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) (ok. 20%), bóle głowy (13%), zawroty głowy (22%), nudności (23%), biegunka (20%).

Liczne prezentowane badania I i II fazy dotyczyły zastosowania nowych leków w leczeniu chorych na MF. Na uwagę zasługuje badanie prezentowane przez Daver i wsp. (streszczenie 1127), w którym u pacjentów z MF stosowano ruksolitynib w połączeniu z AZA. Leki były dobrze tolerowane, a wstępne obserwacje wskazują na zahamowanie włóknienia szpiku u części chorych.

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

Prezentowane podczas 58. Konferencji ASH w 2016 roku doniesienia dotyczące CML koncentrowały się wokół sześciu głównych zagadnień: 1) mechanizmów oporności na TKI i mechanizmów progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej; 2) eliminacji białaczkowych komórek macierzystych; 3) badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami; 4) wyników badań nad pierwszym i drugim odstawieniem TKI u chorych z głęboką odpowiedzią molekularną i poszukiwanie biomarkerów wpływających na szanse długotrwałego przeżycia wolnego od ponownego wdrożenia leczenia; 6) doświadczeń w wykorzystywaniu nowych technologii diagnostycznych; 7) raportów z rejestrów chorych na CML. Udział polskiej hematologii w ubiegłorocznej konferencji ASH w zakresie CML zaznaczył się dzięki przedstawieniu trzech prac powstałych dzięki współpracy kilku rodzimych ośrodków hematologicznych. Kryterium wyboru doniesień omówionych poniżej były ich walory praktyczne oraz chęć zaprezentowania prac powstałych w polskich ośrodkach hematologicznych.

#### Mechanizmy oporności na TKI i mechanizmy progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej

W badaniach Stokłosy i wsp. (streszczenie 596) wykazano zwiększoną ekspresję genów *POT1* i *RAP1* kodujących białka biorące udział w regulacji długości telomerów (*shelterin complex members*) w komórkach kryzy blastycznej CML. Ekspresja *BCR-ABL1* korelowała z ekspresją tych genów. Potwierdzono także wyniki poprzednich badań, wskazujące na skracanie telomerów w miarę progresji CML. Wydłużenie telomerów obserwowano natomiast w komórkach fazy przewlekłej CML opornych na TKI. Towarzyszyła temu zjawisku zwiększona ekspresja *POT1*. Autorzy konkludują, że początkowo w komórkach opornych na TKI długość telomerów może wzrastać, a następnie w miarę progresji telomery ulegają skracaniu.

#### Eliminacja białaczkowych komórek macierzystych

Podstawą do rozpoczęcia badania I fazy z użyciem ruksolitynibu (inhibitor JAK2 i TYK2) w połączeniu z nilotynibem (TKI II generacji) był pomysł jednoczesnego zablokowania kinaz JAK2 i TYK2 w celu wyeliminowania ochronnego działania mikrośrodowiska szpiku na białaczkowe komórki macierzyste (LSC, *leukemic stem cells*) oraz ich uwrażliwienia na TKI (streszczenie 1892).

Do badania zakwalifikowano 11 chorych na CML w fazie przewlekłej, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCR, *complete cytogenetic response*) pod wpływem leczenia nilotynibem w dawce 600 mg/dobę lub 800 mg/dobę i u których wciąż wykrywano transkrypt genu *BCR-ABL1*. Pacjenci kontynuowali leczenie nilotynibem oraz dodatkowo otrzymywali ruksolitynib w dawce 2 razy 5 mg/dobę (n = 3), 2 razy 10 mg/dobę (n = 3), 2 razy 15 mg/dobę (n = 3), a u 2 chorych stosowano coraz większe dawki leku aż do osiągnięcia MTD. Określenie MTD ruksolitynibu było pierwotnym celem badania, w którym oceniano także toksyczność, odsetek odpowiedzi molekularnej na poziomie MR<sup>4,5</sup> w 6. miesiącu leczenia, nasilenie zmęczenia chorych oraz wpływ ruksolitynibu na fosforylację pSTAT3/5; były to wtórne cele badania. Nie odnotowano MTD ruksolitynibu — jej wartość ustalono na 2 razy 15 mg/dobę. Nie odnotowano działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia ani istotnych cytopenii. Dziewięciu chorych zakończyło okres 6-miesięcznego leczenia, u 3 (33%) doszło do redukcji o co najmniej 1 log poziomu transkryptu genu *BCR-ABL1*, a u 4 (44%) chorych osiągnięto MR<sup>4,5</sup>. Ruksolitynib był bezpieczny i dobrze tolerowany w dawce 2 razy 15 mg/dobę w leczeniu skojarzonym z nilotynibem. Odnotowano wyższy niż u chorych leczonych TKI w monoterapii odsetek MR<sup>4,5</sup>.

#### Badania kliniczne nad TKI i nowymi cząsteczkami

Wyniki 5-letniej analizy badania TIDEL-II przedstawili Yeung i wsp. (streszczenie 939). Chorzy w I fazie przewlekłej otrzymywali imatynib w dawce 600 mg/dobę. W przypadku gdy stężenie imatynibu w surowicy krwi zmierzone 22. dnia leczenia było mniejsze niż 1000 ng/ml dawkę zwiększano do 800 mg/dobę. Dawkę zwiększano do 800 mg/dobę (grupa A) lub wdrażano nilotynib (grupa B) w przypadku braku spełnienia kryteriów odpowiedzi optymalnej (wg rekomendacji *European Leukemia Net* [ELN] z 2013 r.). U chorych z grupy A, którzy nie osiągnęli optymalnej odpowiedzi, wdrażano nilotynib; odpowiedź MR<sup>4</sup> i MR<sup>4,5</sup> osiągnięto, odpowiednio, u: 89%, 78% i 58% chorych z grupy A i u 83%, 70% i 59% chorych z grupy B po 60 miesiącach terapii. Tylko 18% chorych dobrze tolerowało dawkę 800 mg/dobę imatynibu. Odsetek MMR osiągniętej w trakcie leczenia nilotynibem wśród pacjentów, u których powodem zmiany leczenia była nietolerancja lub nieosiągnięcie MMR w 12. miesiącu terapii imatynibem, był znacznie wyższy niż u chorych niespełniających kryteriów optymalnej odpowiedzi w 3. lub w 6. miesiącu sto-

sowania imatynibu. Wczesna modyfikacja leczenia i rozpoczęcie terapii TKI II generacji u chorych bez odpowiedzi optymalnej daje bardzo dobre rezultaty i pozwala uzyskać wysokie odsetki głębokich odpowiedzi molekularnych. Działania niepożądane w obrębie układu sercowo-naczyniowego towarzyszące leczeniu za pomocą TKI były przedmiotem analizy retrospektywnej przeprowadzonej u 584 chorych na CML leczonych w ramach badań klinicznych (streszczenie 1919). W analizowanej grupie chorzy otrzymywali imatynib (n = 281), dazatynib (n = 120), nilotynib (n = 132) i ponatynib (n = 51). Współczynnik ryzyka zachorowania (IRR, *incidence risk ratio*) na powikłania sercowo-naczyniowe lub zakrzepowe (tętnicze) był wyższy u chorych leczonych TKI II lub III generacji w porównaniu z imatynibem i był największy w przypadku stosowania ponatynibu (wynosił odpowiednio 7,1 [95% CI 4,7–10,7; p ≤ 0,001] i 6,6 [95% CI 1,8–23,8 p = 0,004]). Odpowiednie wartości IRR, w porównaniu z imatynibem, wynosiły 1,7 i 2,8 dla nilotynibu oraz 1,5 i 3,6 dla dazatynibu. Wiek był odrębnym czynnikiem zwiększającym IRR obu analizowanych działań niepożądanych. Autorzy wskazują, że grupa starszych chorych leczonych TKI II i III generacji wymaga wczesnego diagnozowania i ścisłego monitorowania opisanych wyżej powikłań leczenia. Hadzijusufovic i wsp. (streszczenie 1883) badali wpływ ponatynibu na izolowane komórki naczyń. Ponatynib zwiększał apoptozę ludzkich komórek śródbłonna tętnic wieńcowych (HCAEC, *human coronary artery endothelial cell*) oraz linii komórek śródbłonna naczyń mikrokrążenia (HMEC-1, *human microvascular endothelial cell 1*). Wykazano, że ponatynib hamuje fosforylację receptora KDR dla naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz białka MER i receptorów dla insuliny pełniących ważną rolę w regulacji angiogenezy i utrzymaniu homeostazy naczyniowej. Na podstawie badań czynnościowych autorzy wskazują, że ponatynib może promować generację wazokonstrykcyjnych prostanoidów.

Zaprezentowano wyniki badania I fazy zastosowania ABL001 u chorych na CML opornych na TKI (streszczenie 625); ABL001 to allosteryczny inhibitor białka BCR-ABL1, który hamuje rozrost komórek CML i Ph(+) ALL przez odblokowanie mechanizmów hamujących aktywność białka BCR-ABL1, nie wpływając na komórki prawidłowe. Do badania kwalifikowano chorych na CML opornych na jeden, dwa lub trzy TKI. Określenie MTD było pierwotnym celem badania, natomiast ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku, wstępna ocena

skuteczności, farmakodynamiki i profilu farmakokinetycznego — celami wtórnymi. Oporność na dwa lub trzy uprzednio stosowane TKI wykazano u, odpowiednio, 30% i 65% kwalifikowanych do badania pacjentów. U 17 z nich wykryto mutację *T315I*. Na podstawie analizy MTD do dalszych etapów badania wytypowano dawkę 2 razy 40 mg/dobę oraz 2 razy 150 mg/dobę u chorych z mutacją *T315I*. W ciągu 6 miesięcy leczenia całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*) uzyskano u 88% chorych, CCR — u 75% chorych, a MMR uzyskano u 20% pacjentów po 6 miesiącach i u 42% pacjentów po 12 miesiącach terapii. Redukcję *BCR-ABL1* o co najmniej 1 log odnotowano u 30% pacjentów po 6 miesiącach i u 48% pacjentów spośród chorych z poziomem *BCR-ABL1* ponad 10%. Zwiększenie aktywności lipazy, zaczerwienienie skóry, małopłytkowość, zmęczenie, nudności, bóle stawów, wzrost stężenia amylazy i bóle głowy (wystąpiły, odpowiednio, u 21%, 15%, 13%, 12%, 11%, 11%, 10% i 10%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Wzrost aktywności lipazy, małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia w stopniu 3. i 4. wystąpiły, odpowiednio, u 10%, 6%, 4% i 4% chorych; częstość pozostałych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nie przekraczała 1%.

**Wyniki badań nad pierwszym i drugim odstawieniem TKI u chorych z głęboką odpowiedzią molekularną i poszukiwanie biomarkerów wpływających na szanse długotrwałego przeżycia wolnego od ponownego wdrożenia leczenia**

Badanie EURO-SKI (streszczenie 787) obejmuje 758 chorych na CML leczonych długotrwałe TKI. Mediana okresu leczenia TKI wynosiła 7,5 roku (zakres 3,0–14,2 roku). Odpowiedź molekularna na poziomie MR<sup>4.0</sup> przed odstawieniem TKI trwała przynajmniej 2 lata (mediana okresu MR<sup>4.0</sup> 4,7 roku, zakres 1,0–13,3 roku). Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią bez nawrotu molekularnego (jednorazowej utraty MMR; MRFS, *molecular relapse-free survival*) po 36 miesiącach od odstawienia wynosi 47% (43–51%). Wiek, płeć, głębokość odpowiedzi molekularnej ani wartość wskaźników rokowniczych (Sokala, EURO, EUTOS [European Treatment Outcome Study] i ELTS) nie wpływają na odsetek utrat MMR. Nie stwierdzono ani jednego przypadku progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej CML ani zgonu związanego z CML. Czynniki, które wpływały na odsetek przeżyć wolnych od ponownego wdrożenia leczenia (TFR, *treatment-free remission*), były: okres lecze-

nia imatynibem (optymalnie  $\geq 5,8$  roku; wówczas TFR wynosiło 65,5%), długość trwania odpowiedzi molekularnej przynajmniej MR<sup>4.0</sup> oraz długość trwania leczenia poprzedzającego TKI za pomocą IFN $\alpha$ . Obliczono, że każdy dodatkowy rok leczenia imatynibem zwiększa szanse na utrzymanie MMR w 6. miesiącu od odstawienia o około 16%; MMR po ponownym wdrożeniu TKI odzyskało 86% chorych, a 80,1% odzyskało MR<sup>4.0</sup>. Kadowaki i wsp. (streszczenie 790) zaprezentowali wyniki odstawienia nilotynibu u 87 chorych z osiągniętą MR<sup>4.5</sup> trwającą przynajmniej 2 lata. Rok od odstawienia utrzymującą się MR<sup>4.5</sup> odnotowano u 58,9% chorych. Do utraty MR<sup>4.5</sup> doszło u 34 pacjentów (41,1%) w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Po ponownym wdrożeniu nilotynibu odpowiedź MR<sup>4.5</sup> odzyskano u 94,1% chorych. Wiek, płeć, wartość wskaźników Sokala, Hasforda, EUTOS, poprzednia terapia IFN $\alpha$ , długości trwania uprzedniego leczenia imatynibem lub nilotynibem, czas do uzyskania MR<sup>4.5</sup> ani stężenie nilotynibu w surowicy nie wpływały na szanse utrzymania MR<sup>4.5</sup>. Nawroty molekularne po odstawieniu TKI zdarzały się także u chorych pozostających przez ponad 10 lat w trwałej odpowiedzi MR<sup>4.5</sup>. W związku z obserwowanymi działaniami niepożądanymi nilotynibu w obrębie układu sercowo-naczyniowego autorzy postulują jak najwcześniejsze odstawienie nilotynibu u chorych osiągających MR<sup>4.5</sup>. Legros i wsp. przedstawili (streszczenie 788) wyniki badań u 67 chorych na CML, u których drugi raz odstawiono leczenie. Średni czas trwania terapii za pomocą TKI przed pierwszym odstawieniem wynosił 63 miesiące (zakres 30–146), a średni okres CMR wynosił 35 miesięcy (zakres 20–85). Powodem ponownego wdrożenia TKI była utrata CMR (43% chorych), utrata MMR (55% chorych) lub przyczyny nie znano (1% chorych). Inhibitor kinaz tyrozynowych (imatynib u 73%, nilotynib u 16%, dazatynib u 11% chorych) przed drugą próbą odstawienia podawano przez okres średnio 31 miesięcy (zakres 9–72). W chwili drugiego odstawienia TKI u 85% badanych choroba była niewykrywalna, u 3% stwierdzono odpowiedź na poziomie MR<sup>4.5</sup>, u 6% — na poziomie MR<sup>4</sup>, u 3% — MMR, a u 3% chorych poziom odpowiedzi nie był znany. Po średnim okresie obserwacji 21,5 miesiąca (zakres 1–106) 30 spośród 68 pacjentów (44%) nie wymagało ponownego wdrożenia leczenia. Płeć, wiek, faza choroby, wskaźniki rokownicze, uprzednie leczenie IFN $\alpha$ , rodzaj zastosowanego TKI i długość trwania stadium niewykrywalnej choroby nie wpływały na prawdopodobieństwo pozostania bez leczenia po odstawieniu. Czynnikiem negatywnie

wplywającym na szansę pozostawania bez nawrotu „choroby molekularnej” (*molecular disease-free survival*) po drugim odstawieniu był dłuższy czas do uzyskania choroby niewykrywalnej molekularnie w trakcie pierwszego etapu leczenia CML (przed pierwszym odstawieniem TKI) ( $p = 0,048$ ). Matsuki i wsp. (streszczenie 1887), badając podobną populację 10 chorych, ocenili szansę na trwałą TFR na jedynie 20%. Średni okres leczenia TKI przed pierwszym odstawieniem wynosił 98 miesięcy (zakres 28–83), a średni okres CMR — 38 miesięcy (zakres 24–106). Inhibitor kinaz tyrozynowych (dazatynib) podawano średnio przez 33 miesiące (zakres 26–45) przed drugą próbą odstawienia. Po średnio 26-miesięcznym okresie obserwacji (zakres 13–35) CMR utraciło 9 spośród 10 chorych, TFR po 24 miesiącach od odstawienia odnotowano u 20% chorych.

Zang i wsp. (streszczenie 1920) przedstawili wyniki monitorowania molekularnego 11 chorych, u których podjęto decyzję o drugim odstawieniu TKI. Kryterium do ponownego odstawienia TKI było pozostawanie w drugiej CMR przez przynajmniej 2 lata. Po średnio 12,8 miesiącach obserwacji (zakres 0,8–22) CMR utraciło 5 spośród 11 chorych, TFR po 12 miesiącach od odstawienia odnotowano u 54% chorych. Autorzy zaobserwowali, że średni czas do utraty MMR po pierwszym i po drugim odstawieniu jest podobny.

Pfirmsmann i wsp. (streszczenie 789) po przeprowadzeniu analizy głębokości odpowiedzi molekularnych uzyskanych w przebiegu leczenia TKI przed jego pierwszym odstawieniem w ramach badania EURO-SKI stwierdzili, że nie ma istotnych różnic w zakresie odsetków przeżycia wolnego od nawrotu molekularnego po odstawieniu TKI w grupach chorych z odpowiedzią na poziomie MR<sup>4</sup>, MR<sup>4,5</sup> oraz z chorobą niewykrywalną. Potwierdza to wcześniej uzyskane w tym badaniu wyniki sugerujące, że wystarczającym poziomem osiągniętej odpowiedzi molekularnej kwalifikującym do odstawienia TKI jest odpowiedź MR<sup>4</sup>.

Kumagai i wsp. (streszczenie 791) badali profil immunologiczny 54 chorych, u których odstawiono dazatynib po uzyskaniu głębokiej odpowiedzi molekularnej trwającej przynajmniej 2 lata. Część chorych otrzymywała przez dodatkowy rok leczenie konsolidujące dazatynibem. Pod koniec okresu konsolidacji w grupie chorych, u których po odstawieniu dazatynibu doszło do nawrotu molekularnego, obserwowano spadek odsetka komórek CD4+CD8– oraz stopniowy wzrost odsetka komórek CD3–CD56+, CD16+CD56+ i CD57+CD56+. Autorzy sugerują, że u chorych

z odsetkami komórek: CD4+CD8– co najmniej 23,1%, CD3–CD56+ nie większym niż 40,1%, CD16+CD56+ nie większym niż 35,6% lub CD57+CD56+ nieprzekraczającym 26,6% na zakończenie okresu konsolidacji stwierdza się istotnie większy odsetek przeżycia wolnego od wdrożenia ponownej terapii w 12. miesiącu od odstawienia niż u chorych z innym profilem limfocytów, czyli, odpowiednio, CD4+CD8–%: 84% *versus* 32%;  $p < 0,0001$ ; CD3–CD56+%: 77% *versus* 25%;  $p < 0,001$ ; CD16+CD56+%: 77% *versus* 25%;  $p < 0,0001$ ; CD57+CD56+%: 84% *versus* 46%;  $p < 0,01$ .

### Doświadczenia w wykorzystywaniu nowych technologii diagnostycznych

Za pomocą aparatu *GenExpert* García-Gutierrez i wsp. (streszczenie 1906) przebadali próbki pochodzące od 57 chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, u których rozpoczęto leczenie TKI II generacji (nilotynibem u 58%, dazatynibem u 42% chorych). Celem badania było sprawdzenie, w jakiej relacji do zaleceń ELN pozostają wyniki badania za pomocą aparatu *GenExpert* wykonane po pierwszych 3 miesiącach leczenia TKI. Uzyskanie wczesnej odpowiedzi molekularnej (EMR, *early molecular response*) w 3. miesiącu leczenia (redukcja poziomu transkryptu *BCR-ABL1* do  $\leq 10\%$ ) nie korelowało z odpowiedziami optymalnymi (MMR) uzyskanymi w 12. miesiącu terapii, ponieważ wszyscy pacjenci w 3. miesiącu leczenia uzyskali EMR, a średni poziom transkryptu *BCR-ABL1* wynosił 0,16%. Skalkulowano nową wartość odcięcia na podstawie powyższych wyników; 77% chorych w 3. miesiącu leczenia uzyskało redukcję transkryptu *BCR-ABL1* do wartości nie większej niż 1,5%. Prawdopodobieństwo osiągnięcia MMR w 12. miesiącu leczenia w tej grupie chorych wyniosło 91% w porównaniu z 44% ( $p = 0,025$ ) u chorych bez redukcji *BCR-ABL1* do wartości nie większej niż 1,5% w 3. miesiącu terapii.

### Raporty z rejestrów chorych na CML

Gunnarsson i wsp. (streszczenie 1896) przedstawili wyniki analizy szwedzkiego rejestru populacyjnego przeprowadzonej w celu oceny częstości występowania różnego rodzaju nowotworów (hematologicznych i niehematologicznych) wśród krewnych pierwszego stopnia chorych na CML. Oceniano członków rodzin 800 chorych z rozpoznaniem CML ustalonym między 2002 a 2013 rokiem. Analizowano dane 1346 rodziców, 1497 osób będących rodzeństwem i 1444 dzieci (w sumie 4287 osób). Rodzinę każdego chorego na CML

porównywano z krewnymi 5 innych osób z grupy kontrolnej dobranych do każdego chorego na CML pod względem wieku, płci i miejsca zamieszkania. U nikogo z krewnych pierwszego stopnia osoby chorej na CML nie rozpoznano tego schorzenia. Wśród krewnych pierwszego stopnia chorych na CML nie ujawniono zwiększonej częstości występowania hematologicznych lub niehematologicznych nowotworów. Autorzy sugerują na podstawie powyższych wyników, że wrodzone predyspozycje do rozwoju nowotworów nie biorą udziału w patogenie powstawania CML.

Góra-Tybor i wsp. (streszczenie 1909) przedstawili pracę powstałą dzięki współpracy 8 polskich ośrodków hematologicznych. Dokonano w niej analizy występowania chorób towarzyszących u 470 chorych na CML w chwili rozpoznania oraz dodatkowych leków stosowanych w ich przebiegu. Odnotowano, że przynajmniej jedna choroba współistniejąca występowała u 57% analizowanych osób, z czego jedną, dwie, trzy, cztery, pięć i więcej schorzeń dodatkowych raportowano, odpowiednio, u 21,5%, 15%, 10%, 5% i 4% chorych. W badanej grupie u 34% osób stwierdzono nadwagę, u 22% otyłość, a 11% paliło tytoń. Najczęściej u chorych na CML w chwili diagnozy współistniało nadciśnienie tętnicze (31%), następnie hipercholesterolemia (11%), choroba niedokrwienna serca (10%) i cukrzyca (9%). Trzema najczęściej stosowanymi dodatkowymi lekami były  $\beta$ -adrenolityki (22,3%), inhibitory konwertazy angiotensyny (18,9%) i statyny (11,9%). Autorzy wskazują, że ponad połowa chorych na CML w chwili rozpoznania leczy się i przyjmuje dodatkowe leki z powodu innych schorzeń. Ich występowanie zwiększa ryzyko pojawiania się istotnych działań niepożądanych TKI, co należy brać pod uwagę przy wyborze TKI u poszczególnych chorych. Dodatkowe terapie stwarzają ryzyko wzajemnych interakcji z TKI i nakładania się toksyczności, co także ma znaczenie w procesie wyboru optymalnego leczenia.

Sacha i wsp. (streszczenie 629) zaprezentowali wyniki rocznej obserwacji przeprowadzonej w 23 polskich ośrodkach hematologicznych w ramach rejestru generyków imatynibu prowadzonego przez Polską Grupę ds. Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). W badaniu oceniano skuteczność i działania niepożądane generyków imatynibu stosowanych w dawce 400 mg/dobę u chorych na CML w fazie przewlekłej. Skuteczność tę oceniano, stosując kryteria odpowiedzi na leczenie zgodne z rekomendacjami ELN oraz PALG. U chorych leczonych początkowo oryginalnym imatynibem, u których terapię kontynuowano

generykami, oceniano trwałość odpowiedzi molekularnych, a także odsetek utrat odpowiedzi CCR, MMR, MR<sup>4</sup> i MR<sup>4,5</sup>, odsetek odstawienia generyków i zastosowania leczenia TKI III generacji. U wszystkich chorych oceniano hematologiczne i niehematologiczne działania niepożądane. Analizowano dane 726 chorych, w tym 99 z nowo rozpoznaną CML, oraz 627 chorych, u których początkowo w leczeniu stosowano oryginalny imatynib, a następnie lek generyczny. U większości chorych stosowano nibix (70,9%) i meaxin (23,3%), pozostali pacjenci (ok. 6%) otrzymywali: imakrebin, generyk imatynibu firmy Polfa, generyk imatynibu firmy Teva, generyk imatynibu firmy Zentiva. Częstotliwość badań molekularnych wykonywanych u chorych leczonych generykami była mniejsza niż w 2012 roku, kiedy leczenie prowadzono w ramach programu lekowego (53% v. 69% chorych). W grupie chorych na CML nowo rozpoznaną EMR (redukcja poziomu *BCR-ABL1* do < 10% w 3. miesiącu leczenia) osiągnęło 65,7% chorych, a redukcję *BCR-ABL1* do mniej niż 1% w 6. miesiącu terapii — 53,4% pacjentów; MMR w 12. miesiącu leczenia osiągnęło 49,5% chorych. Zmiany na leczenie TKI II generacji w tej grupie pacjentów dokonano u 26,3% chorych (u 13,1% z powodu oporności, u 1% z powodu progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, u 12% z powodu nietolerancji). Toksyczność hematologiczna w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 3% chorych, a niehematologiczna (we wszystkich stopniach) — u 40,4% chorych (u 12,1% była przyczyną zmiany leczenia na TKI II generacji). W grupie chorych, u których oryginalny imatynib zmieniono na lek generyczny, odpowiedź molekularną utrzymano na dotychczasowym poziomie u 64,8%, poprawiła się u 19%, a pogorszyła się u 15% chorych. U większości (53,3%) chorych pogorszenie odpowiedzi molekularnej nie przekraczało 0,5 log i było związane z utratą odpowiedzi MR<sup>4,5</sup>. Do utraty CCR, MMR, MR<sup>4</sup> i MR<sup>4,5</sup> doszło odpowiednio u 0,3%, 1,3%, 10,3% i 10,9% pacjentów w tej grupie chorych. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3. lub 4. wystąpiła u 5 (0,5%), a niehematologiczna (we wszystkich stopniach toksyczności) u 172 (19,3%) spośród 892 analizowanych chorych. Leczenie TKI II generacji wdrożono u 41 spośród 892 (4,5%) chorych (u 3,8% z powodu nietolerancji, u 0,78% z powodu oporności i u 0,56% z powodu jednocześnie występującej nietolerancji i oporności). Analiza danych z prowadzonego rejestru wskazuje, że wyniki leczenia generykami imatynibu w rocznej obserwacji nie są gorsze niż rezultaty leczenia oryginalnym lekiem. Profil tolerancji badanych generyków imatynibu był akceptowalny; nie

odnotowano zwiększonego odsetka odstawień ani zmian leczenia na TKI II generacji. Fakt stosowania wielu preparatów generyków w ocenianej grupie chorych znacznie utrudnia możliwość analizy dłuższego okresu leczenia w większej grupie pacjentów.

Doniesienia kliniczne dotyczące CML na 58. Konferencji ASH w 2016 roku zdominowało zagadnienie odstawienia TKI. Pojawiły się liczne prace, w których przedstawiano wyniki pierwszego odstawienia TKI I i II generacji, a także drugiego odstawienia tych leków. Zaprezentowano bardzo obiecujące wyniki badań nowej cząsteczki — ABL-001 — allosterycznego inhibitora, który zgodnie z wynikami wstępnych badań jest skuteczny w monoterapii u chorych na CML opornych na kilka linii leczenia i wykazuje korzystny profil toksyczności. Zastosowanie kombinacji nilotylibu oraz ruxsolutynibu stwarza szansę na eliminację białaczkowych komórek macierzystych. W badaniu I fazy obserwowano duży odsetek bardzo głębokich odpowiedzi molekularnych po krótkim okresie leczenia skojarzonego, co może być pierwszym krokiem na drodze do całkowitej eliminacji białaczkowych komórek macierzystych. Próby eliminacji uśpionych komórek macierzystych, badania nad możliwością odstawienia leczenia za pomocą TKI pierwszy i kolejny raz oraz poszukiwanie nowych cząsteczek pozwalających przełamać oporność na dotychczasowe terapie stanowiły główny nurt prac dotyczących CML zgłoszonych na ubiegłoroczną konferencję ASH.

### Ostre białaczki

**dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska,**  
**prof. nadzw.**

#### Ostra białaczka szpikowa

Główne doniesienia dotyczące AML zaprezentowane na 58. Konferencji ASH w 2016 roku obejmowały zagadnienia związane z poszukiwaniem możliwości poprawy wyników standardowej chemioterapii i wykorzystaniem nowych leków, terapii celowanej i immunoterapii.

**Ostra białaczka promielocytowa.** Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest podtypem AML o odmiennej biologii, obrazie klinicznym i z dużą szansą na wyleczenie. Rokowanie w tej białaczce uległo znacznej poprawie po wprowadzeniu do jej leczenia kwasu all-transretynowego (ATRA, *all-trans retinoid acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*); ATRA z antracykliną (protokół AIDA) była przez wiele lat „złotym standardem” leczenia indukującego u chorych na APL. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że skuteczność terapii skojarzonej ATO + ATRA u chorych z APL niskiego i pośredniego ryzyka (liczba krwinej białych [WBC, *white blood*

*count*] < 10 G/l) jest co najmniej porównywalna ze standardową chemioterapią według protokołu AIDA.

Na 58. Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono odległe wyniki randomizowanego badania NCRI AML17, w którym porównano standardową chemioterapię AIDA z leczeniem bez chemioterapii (ATO + ATRA) u chorych z nowo rozpoznaną APL (streszczenie 897). W leczeniu skojarzonym ATO + ATRA stosowano standardowe dawki ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/d.) i mniejsze od standardowych dawki ATO. W cyklu indukującym ATO podawano w dawce 0,3 mg/kg mc. w dniach 1.–5. w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie 0,25 mg/kg mc., 2 razy w tygodniu przez kolejnych 7 tygodni. Po uzyskaniu CR chorzy otrzymywali cztery 4-tygodniowe cykle konsolidujące ATO + ATRA. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka otrzymywali dodatkowo w pierwszym dniu każdego cyklu gemtuzumab ozo-gamycyny (GO) w dawce 6 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* W badaniu nie stosowano leczenia podtrzymującego. Analizą objęto 305 chorych w wieku 16–77 lat (mediana wieku 47 lat). W grupie leczonej AIDA nawrót choroby stwierdzono u 25 spośród 189 chorych; 24 z nich poddano leczeniu reindukującemu ATRA + ATO, a 11 było później leczonych za pomocą allo-HSCT. Pięćdziesięciu siedmiu chorych, w tym 27 w grupie leczonej AIDA i 30 w grupie leczonej ATRA + ATO, cechowało wysokie ryzyko (WBC > 10 × 10<sup>9</sup>/l). Ogółem w badaniu CR uzyskało 91% chorych. Odsetek CR w grupie leczonej ATO + ATRA był wyższy niż w grupie standardowo leczonej AIDA (odpowiednio 94% s. 89%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. W grupie leczonej ATO + ATRA obserwowano niższy odsetek nawrotów w porównaniu ze standardową chemioterapią (2% *v.* 16%, *p* = 0,0005), co przełożyło się na znamienne wydłużenie czasu wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*), odpowiednio 96% *versus* 82% (*p* = 0,004). Znamienne różnicę RFS na korzyść ATO + ATRA obserwowano również w grupie wysokiego ryzyka (100% *v.* 69%; *p* = 0,003). Przy medianie czasu obserwacji 53,4 miesiąca 5-letnie prawdopodobieństwo OS wynosiło odpowiednio 93% *versus* 87% (*p* = 0,2). Brak różnicy w zakresie OS wynika zapewne z wysokiej skuteczności ATO + ATRA u chorych z nawrotem po standardowej terapii AIDA.

W badaniu II fazy amerykańskich grup badawczych SWOG/*Alliance*/ECOG oceniono skuteczność i toksyczność ATO + ATRA w skojarzeniu z GO u chorych na APL wysokiego ryzyka (streszczenie 896). W leczeniu indukującym stosowano standardowe dawki ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/d.) i ATO (0,15 mg/



/kg mc./d.) do czasu uzyskania CR. Dodatkowo 1. dnia leczenia choroby otrzymywali GO w dawce 9 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* Chorzy w remisji otrzymywali dodatkowo 2 cykle konsolidujące z ATO, 2 cykle konsolidujące z daunorubicyną i ATRA, a następnie kolejne 2 cykle z GO. Po zakończeniu konsolidacji u wszystkich chorych kontynuowano przez rok chemioterapię podtrzymującą (ATRA + 6-merkaptopuryna + MTX). Do badania włączono 73 chorych, a mediana wieku wynosiła 46,5 roku; CR uzyskano u 66 chorych (85%). Po medianie czasu obserwacji 3,3 roku prawdopodobieństwo EFS wynosiło 79% i było wyższe niż w historycznej grupie kontrolnej (EFS 50%;  $p < 0,001$ ). Prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat wynosiło 88%, a 3-letnie RFS — 93%. W 3-letnim okresie obserwacji jeden chory zmarł w remisji, natomiast nie stwierdzono nawrotów APL. Ośmiu spośród 73 chorych (11%) zmarło we wczesnym okresie leczenia indukującego. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. w okresie indukcji należały: gorączka neutropeniczna (34%), wzrost aktywności enzymów wątrobowych AspAT/ALAT (12%), hipoksja/zespół różnicowania (11%), hiperglikemia (11%), bóle głowy (11%), wydłużenie odstępu QTc w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) (11%). Wyniki badania wskazują, że połączenie ATO + ATRA + GO jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na APL wysokiego ryzyka, umożliwiającą uzyskanie trwałych remisji u blisko 80% chorych.

**Ostra białaczka szpikowa u chorych poniżej 60. roku życia.** Na Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono wyniki wielu badań klinicznych, których założeniem była poprawa wczesnych i odległych wyników leczenia poprzez modyfikację dotychczasowych protokołów chemioterapii indukującej. W randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym przez grupę SWOG porównano skuteczność trzech rodzajów chemioterapii indukującej: 1) standardowej chemioterapii DA (daunorubicyna [DNR] + cytarabina [Ara-C]), 2) idarubicyny (IDA) w skojarzeniu z dużymi dawkami Ara-C (grupa IA) lub 3) IA w połączeniu z inhibitorem deacetylazy histonowej — worinostatem (IA + V) (streszczenie 901). Pierwotnymi punktami końcowymi w badaniu były EFS oraz częstość wykonania allo-HSCT. Do badania włączano chorych z nowo rozpoznaną AML, w wieku 15–60 lat, z prawidłową funkcją układu sercowo-naczyniowego i bez istotnych współistniejących schorzeń. Chorzy z obecnością rearanżacji z grupy CBF (*AML1-RUNX1* lub *CBF-MYH11*) lub mutacji *FLT3* byli kwalifikowani do badania tylko w przypadku braku alternatywnych opcji leczniczych w ramach badań

klinicznych. W leczonej DA grupie chorych DNR stosowano w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 3 dni z Ara-C w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w ciągłej infuzji dożylniej (*c.i.v.*, *continuous intravenous infusion*) przez 7 dni. W grupie leczonej IA chorzy otrzymywali IDA w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> (dni 1.–3.) w połączeniu z Ara-C (1,5 g/m<sup>2</sup> *c.i.v.*) przez 4 dni. Chorzy w grupie leczonej IA + V dodatkowo otrzymali worinostat w dawce 500 mg *p.o.* co 8 godzin przez 3 pierwsze dni cyklu. W leczeniu konsolidującym stosowano, odpowiednio: 1) w grupie leczonej DA — 1–4 cykli z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*); 2) w grupie leczonej IA i IA + V — 1–4 cykli IDA 8 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1.–2. w skojarzeniu z Ara-C 0,75 gm/m<sup>2</sup> *c.i.v.* w dniach 1.–3. Liczba cykli konsolidujących zależała od dostępności dawcy i możliwości wykonania allo-HSCT. Analizą objęto 738 chorych (261 w grupie leczonej DA i IA oraz 216 w grupie leczonej IA + V). Odsetek CR nie różnił się znamienne w grupie leczonej DA *versus* IA *versus* IA + V i wynosił, odpowiednio, 75% *versus* 79% *versus* 77% ( $p = 0,58$ ). Jednakże u chorych leczonych DA częściej było konieczne leczenie reindukujące (24%) w porównaniu z chorymi leczonymi IA (11%) i IA + V (9%) ( $p = 0,001$ ). U 48% chorych cechujących się pośrednim i niekorzystnym ryzykiem wykonano allo-HSCT w CR1, przy czym nie obserwowano istotnych różnic między poszczególnymi grupami ( $p = 0,44$ ). Podobnie nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pod względem EFS, RFS i OS w badanych grupach randomizacyjnych. W podgrupie chorych o korzystnym ryzyku cytogenetycznym stwierdzono istotne wydłużenie EFS, RFS i OS w grupie leczonej DA w porównaniu z IA lub IA + V ( $p \leq 0,015$ ). Wyniki badania wskazują, że leczenie IA ( $\pm$  V) nie jest skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż standardowa terapia DA, a dołączenie worinostatu do chemioterapii IA nie wiąże się z poprawą wyników leczenia u chorych z nowo rozpoznaną AML.

W licznych badaniach prezentowanych na Konferencji ASH w 2016 roku oceniono skuteczność różnych protokołów leczenia indukującego zawierających kladrybinę. W badaniu II fazy grupy MDACC oceniono skuteczność i toksyczność kladrybiny w połączeniu z IDA i Ara-C (schemat CLIA) w leczeniu indukującym i reindukującym (streszczenie 1639) u chorych na AML w wieku nieprzekraczającym 65. roku życia; kladrybinę stosowano w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> w 30-minutowym wlewie *i.v.* z następczym podaniem Ara-C w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniach 1.–5., natomiast IDA w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 3 pierwsze dni cyklu. W leczeniu konsolidującym

stosowano 1–5 cykli leczenia według schematu CLIA. U chorych z mutacją *FLT3* dopuszczalne było dołączenie sorafenibu (400 mg *p.o.* 2 razy/d.) do chemioterapii CLIA. Skuteczność protokołu CLIA oceniono w trzech grupach chorych: 1) na AML *de novo*, 2) na wtórną AML (s-AML, *secondary AML*) oraz 3) u chorych z oporną i nawrotową AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*). Do badania włączono 101 chorych w wieku 19–55 lat (mediana 55 lat). U 47% chorych leczenie zastosowano w AML *de novo*, u 8% — w s-AML, a u 46% jako leczenie ratunkowe w R/R AML. Ogólny odsetek odpowiedzi w poszczególnych grupach *de novo AML*, s-AML i R/R AML wynosił, odpowiednio, 81% *versus* 25% *versus* 39%. Negatywizację MRD w poszczególnych grupach uzyskano, odpowiednio, u 55% *versus* 0% *versus* 44%. Po medianie czasu obserwacji 12 miesięcy prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy wynosiło, odpowiednio, 89%, 26% i 58%, a prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy w CR, odpowiednio, 95%, 100% i 55%. Tolerancja leczenia była dobra. Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych o stopniu 3. lub wyższym należały: powikłania infekcyjne, objawy zespołu lizy guza, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie skóry, podwyższenie stężenia bilirubiny i podwyższenie wartości kreatyniny. Autorzy konkludują, że chemioterapia CLIA jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną, zarówno u chorych z AML *de novo*, jak i w nawrocie choroby. Wyniki leczenia za pomocą CLIA u chorych z s-AML są niezadowolające, co wskazuje na konieczność poszukiwania innych opcji terapeutycznych dla tej populacji.

W badaniu PALG przedstawiono wstępne wyniki leczenia za pomocą indukcji DAC (DNR + Ara-C + kładrybina) z wczesną intensyfikacją według protokołu CLAM, którą stosowano u chorych z przetrwałą białaczką (> 10%) w szpiku ocenianym w 14. dobie od rozpoczęcia leczenia indukującego (streszczenie 213). Do badania włączono 171 chorych z nowo rozpoznaną AML w wieku 18–60 lat (mediana 48 lat), w dobrym stanie ogólnym (< 3 pkt. wg ECOG) i z niskim indeksem chorób dodatkowych (HCT-CI [*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*] < 3). Odsetek CR po pierwszym cyklu indukującym DAC wynosił 69%; u 29 chorych stwierdzono ponad 10% blastów w szpiku w 14. dobie (mediana 33%). Na tym etapie analizy chorych z przetrwałą białaczką w szpiku włączano do grupy nieodpowiadającej na leczenie; 27 spośród 29 chorych otrzymało drugą wczesną indukcję, a 16 (59%) z nich uzyskało CR po intensyfikacji leczenia. Dwa chorych (7%) nie odpowiedziało na

leczenie, a 9 (34%) zmarło w przedłużonej aplazji. Odsetek CR po pierwszej hospitalizacji wynosił 77%; 7 spośród 10 chorych, którzy po pierwszym cyklu DAC uzyskali PR, ponownie otrzymało DAC w trakcie drugiej hospitalizacji i wszyscy uzyskali CR. Łączny odsetek CR w badaniu wynosił 82%. Toksyczność hematologiczna protokołu DAC była porównywalna do opisywanej w poprzednim badaniu PALG, jednakże w grupie chorych, którzy otrzymali wczesną intensyfikację według protokołu CLAM, obserwowano przedłużony okres neutropenii (mediana 52 dni) i związane z nim ciężkie powikłania infekcyjne. Po medianie czasu obserwacji 17,5 miesiąca prawdopodobieństwo przeżycia roku i prawdopodobieństwo przeżycia roku bez objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiło, odpowiednio, 64% i 80%. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie drugiej wczesnej indukcji za pomocą schematu CLAM u chorych z przetrwałą białaczką w szpiku poprawia wyniki leczenia AML.

Nabyte mutacje genu *FLT3*, takie jak wewnętrzna tandemowa duplikacja (*FLT3-ITD*, *FLT3 internal tandem duplication*) części przyblonowej oraz mutacja w domenie kinazy tyrozynowej (TKD, *tyrosine kinase domain*), stwierdza się u 30–35% chorych na AML. Obecność mutacji *FLT3-ITD* jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Wyniki randomizowanego badania RATIFY wykazały, że dołączenie inhibitora kinazy FLT3 — midostaurinu (M) — do standardowej chemioterapii wydłuża OS i EFS u chorych na AML ze współistniejącą mutacją *FLT3*. Jednak potencjalne interakcje z powszechnie stosowanymi w leczeniu AML silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4, takimi jak na przykład pozakonazol, mogą wymagać zmniejszenia dawki M. W badaniu grupy niemieckiej AMLSG 16-10 oceniono wpływ wieku i dawki M na wyniki leczenia chorych na AML z towarzyszącą mutacją *FLT3-ITD* (streszczenie 449). Badaniem objęto osoby w wieku 18–70 lat z nowo rozpoznaną AML z mutacją *FLT3-ITD* leczonych w ramach nierandomizowanego, prospektywnego badania II fazy AMLSG 16-10. W leczeniu indukującym stosowano standardową chemioterapię DA w skojarzeniu z M w dawce 50 mg *p.o.* 2 razy/dobę od 8. doby cyklu. W leczeniu konsolidującym chorzy w pierwszej kolejności byli kwalifikowani do allo-HSCT. W przypadku braku możliwości wykonania transplantacji chorzy otrzymywali 3 cykle konsolidujące z HD-Ara-C w połączeniu z M (od 6. doby leczenia). U wszystkich chorych zaplanowano dodatkowo 12-miesięczne leczenie podtrzymujące za pomocą M. Po włączeniu pierwszych 147 chorych do badania wprowadzono poprawkę zalecającą

zmniejszenie dawki M do 12,5% dawki wyjściowej w przypadku łącznego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 oraz poszerzenie badanej grupy do 284 chorych. Analizą objęto 284 chorych, w tym 147 chorych leczonych pełną dawką M niezależnie od rodzaju leczenia wspomagającego (grupa 1) oraz 137 chorych leczonych — zgodnie z poprawką do protokołu — dawką zredukowaną w przypadku łącznego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (grupa 2). Mediana wieku zakwalifikowanych do leczenia chorych wynosiła 54 lata (zakres 18–70 lat). W analizowanej grupie 32% chorych było w wieku 60 lat i starszych. Ocena odpowiedzi po 1. cyklu indukującym była możliwa u 277 chorych; ORR (CR + CRi) po leczeniu indukującym wynosił 76% i był taki sam w grupie chorych młodszych (< 60. rz.) i starszych (≥ 60. rz.). Odsetek wczesnych zgonów (ED, *early death*) nie różnił się istotnie i wynosił, odpowiednio, 4% u chorych młodszych i 10% u chorych starszych. Mediana OS była porównywalna w grupie chorych młodszych i starszych (odpowiednio 26 v. 23 miesiące;  $p = 0,15$ ). Zmniejszenie dawki M obserwowano odpowiednio u 53% chorych w grupie 1. i 71% chorych w grupie 2. W grupie 1. główną przyczyną zmniejszenia dawki leku była toksyczność (58%). Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 było przyczyną redukcji dawki M jedynie u 9% chorych. W grupie 2. redukcji dawki M wymagało 49% chorych z powodu toksyczności oraz 23% z powodu stosowanych leków. Nie obserwowano różnicy odpowiedzi między analizowanymi grupami ( $p = 0,81$ ). W chwili analizy leczenie podtrzymujące rozpoczęło 86 chorych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały cytopenie (29%) u chorych po allo-HSCT. Skumulowany odsetek nawrotów (CIR, *cumulative incidence of relapse*) w pierwszym roku leczenia podtrzymującego wynosił 20% i nie różnił się w grupach leczonych w konsolidacji za pomocą allo-HCT lub HD-Ara-C ( $p = 0,99$ ). Ponadto zakładane w poprawce do protokołu zmniejszenie dawki M nie miało wpływu na CIR grupach o różnej intensywności leczenia poremisyjnego. Wyniki badania wskazują, że dołączenie M do intensywnej chemioterapii i jako podtrzymywanie po allo-HSCT i HD-Ara-C jest możliwe i skuteczne. Wiek chorych i modyfikacja dawki M nie wpływają na wyniki leczenia.

Na Konferencji ASH w 2016 roku wiele uwagi poświęcono nowemu przeciwciału monoklonalnemu, jakim jest wadastuksymab taliryny (VT, *wadastuximab talirine*) — przeciwciało monoklonalne skierowanym przeciwko antygenowi CD33, skoniugowane z dwoma cząsteczkami pyrolobenzodiazepiny (PBD). Po połączeniu z antygenem

dochodzi do internalizacji VT do wnętrza komórki i jego transportu do lizosomów, gdzie za pomocą proteolitycznego odszczepiania jest uwalniany PBD. Uwolniony PBD wiąże się krzyżowo z DNA komórki nowotworowej i prowadzi do jej apoptozy. Erba i wsp. przedstawili wyniki badania fazy Ib, w którym oceniono tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność dołączenia VT do standardowej chemioterapii indukującej DA (streszczenie 211). W badaniu VT stosowano dożylnie 1. i 4. dnia chemioterapii indukującej DA. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono 15. i 28. dnia cyklu. W dalszym leczeniu nie stosowano VT. Wybór drugiego cyklu indukującego i/lub leczenia konsolidującego pozostawiano decyzji badacza. U wszystkich chorych w 15. i 28. dniu cyklu indukującego metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej oceniano MRD. Analizą objęto 42 chorych w wieku 18–65 lat (mediana 45,5 roku); VT stosowano w dawkach 10 + 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. ( $n = 4$ ) i 20 + 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $n = 38$ ). Większość leczonych chorych należała do grupy pośredniego (40%) lub wysokiego (43%) ryzyka cytogenetycznego według klasyfikacji MRC (*Medical Research Council*). U wszystkich chorych obserwowano mielosupresję w stopniu 4.; u chorych, którzy uzyskali CR lub CRi, mediana czasu regeneracji granulocytów (ANC, *absolute neutrophile count*) do wartości ponad 1 G/l i PLT wynosiła odpowiednio 33 i 35 dni. Dawkę VT 20 + 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. uznano za największą dawkę tolerowaną w kombinacji z DA. Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: nudności (55%), biegunka (33%), zaparcia (31%), brak apetytu (19%), zmęczenie (19%), wymioty (17%). Nie obserwowano reakcji niepożądanych związanych z infuzją. W przeciwieństwie do innego przeciwciała monoklonalnego — anty-CD33 (GO) — w badaniu nie obserwowano istotnej toksyczności hematologicznej ani okluzyjnej choroby wątrobowych naczyń żylnych (VOD, *veno-occlusive disease*). Śmiertelność wczesna w ciągu 30 i 60 dni wynosiła odpowiednio 0% i 7%. Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 40 chorych; ORR (CR + CRi) wynosił 78% (60% CR + 18% CRi), u 4 chorych (10%) stwierdzono morfologiczny stan wolny od białaczki (MLFS, *morphologic leukemia-free state*). Przeważającą większość remisji (94%) uzyskano po 1. cyklu indukującym; CR z negatywnością MRD stwierdzono u 74% chorych. Autorzy konkludują, że VT można bezpiecznie stosować w połączeniu ze standardową indukcją DA. Toksyczność hematologiczna i niehematologiczna leczenia skojarzonego jest porównywalna z toksycznością obserwowaną w przypadku standardowej indukcji DA. Wyniki

leczenia skojarzonego są bardzo zachęcające (wysoki odsetek CR po 1 cyklu indukującym i wysoka jakość remisji), wymagają jednak potwierdzenia w randomizowanym badaniu klinicznym.

W kolejnym badaniu fazy Ib oceniono tolerancję, bezpieczeństwo i skuteczność VT w leczeniu podtrzymującym oraz w połączeniu z leczeniem konsolidującym (streszczenie 340). Do badania włączano chorych CR1 po standardowym leczeniu indukującym, którzy kwalifikowali się do leczenia konsolidującego HD-Ara-C (grupa 1.) oraz chorych w CR1 po zakończeniu leczenia poremisyjnego (chemioterapia ± allo-HSCT), którzy otrzymywali VT w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (grupa 2.). Chorych po allo-HSCT kwalifikowano do leczenia podtrzymującego VT jedynie między 60. a 100. dobą po allo-HSCT, przy braku objawów GvHD. W grupie 1. VT stosowano w zwiększanych dawkach (5, 10, lub 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc.) 1. dnia, bezpośrednio przed HD-Ara-C każdego cyklu konsolidującego. W grupie 2. VT podawano *i.v.* w dawce 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. co 6 tygodni (maksymalnie 8 dawek). W grupie 1. VT zastosowano w leczeniu konsolidującym u 21 chorych w wieku 21–64 lata (mediana 54 lat). Chorzy średnio otrzymali 2 cykle leczenia (zakres 1–4). Zgodnie z oczekiwaniami u wszystkich chorych obserwowano objawy głębokiej mielosupresji. Przy dawce VT 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. u 1 chorego w trakcie 1. cyklu wystąpiły objawy toksyczności ograniczającej dawkę leku (DLT, *dose-limiting toxicity*) (brak regeneracji PLT > 25 G/l i ANC > 0,5 G/l do 42. doby po leczeniu). Przy dawce 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. nie obserwowano DLT, jednak u 4 spośród 10 chorych prolongowano kolejny cykl leczenia, głównie z powodu małopłytkowości. Przy dawce 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc. również nie stwierdzono DLT, a u jednego chorego leczenie opóźniono z powodu zapalenia ucha zewnętrznego. Do innych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u ponad 25% chorych należały wymioty (38%) i zmęczenie (33%). Podobnie jak w poprzednim badaniu leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano reakcji związanych z infuzją ani przypadków VOD. Żaden chory nie zmarł w pierwszych 30 i 60 dniach leczenia. Spośród 19 chorych, u których była możliwa ocena skuteczności leczenia, 15 (79%) pozostawało w remisji, a 9 zakwalifikowano do allo-HSCT w dalszym etapie leczenia.

W grupie 2. u 22 chorych zastosowano VT w leczeniu podtrzymującym, w tym u 12 chorych po chemioterapii konsolidującej i u 10 chorych po allo-HSCT. W żadnej z grup nie obserwowano DLT. Leczenie było dobrze tolerowane, a do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zmęczenie, bóle głowy i objawy ze strony przewodu pokarmowego

(nudności, wymioty, biegunka) oraz toksyczność hematologiczna (neutropenia i małopłytkowość). W chwili analizy 75% chorych nadal pozostawało w CR, a mediana OS nie osiągnięto. Główną przyczyną przerwania leczenia była mielosupresja.

**Ostra białaczka szpikowa u chorych w wieku 60 lub więcej lat.** Rokowanie u chorych na AML w starszym wieku jest istotnie gorsze niż w populacji chorych młodszych. Wynika to głównie z odmiennej biologii AML u chorych starszych, a także ze współistnienia licznych chorób towarzyszących, które uniemożliwiają zastosowanie intensywnej chemioterapii lub znacząco zwiększają jej toksyczność. Dlatego duży nacisk kładzie się na poszukiwanie nowych leków o mniejszej toksyczności i wysokiej skuteczności leczenia. Chemioterapia oparta na połączeniu antybiotyku antracyklinowego z Ara-C (tzw. schemat 3 + 7) jest również „złotym standardem” leczenia indukującego u chorych starszych.

Preparat CPX-351 (*Vyxeos<sup>TM</sup>*) to nowa formuła leku, w której DNR i Ara-C połączono w stosunku molarnym 5:1 i umieszczono w formie liposomalnej. Meiros i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym porównano skuteczność CPX-351 ze skutecznością standardowej chemioterapii indukującej DA u chorych starszych z nowo rozpoznaną s-AML (streszczenie 902). Badaniem objęto osoby w wieku 60–75 lat chore na s-AML definiowaną na podstawie następujących kryteriów: 1) białaczka wtórna do wcześniejszej chemioterapii, 2) białaczka poprzedzona MDS lub CMML lub 3) AML z zaburzeniami cytogenetycznymi zależnymi MDS. Chorych poddano randomizacji do grupy otrzymującej CPX-351 w dawce 100  $\mu\text{m}^2$  (100  $\text{mg}/\text{m}^2$  Ara-C + 44  $\text{mg}$  DNR  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) w dniach 1., 3. i 5. lub standardową indukację DA. Chorych stratyfikowano do leczenia według grup wiekowych (60–69 lat *v.* 70–75 lat). Do badania włączono 309 chorych, w tym 153 w grupie leczonej CPX-351 i 156 w grupie leczonej DA. U chorych w przedziale wiekowym 60–69 lat odsetek CR + CRI w grupach leczonych CPX-351 i DA wynosił, odpowiednio, 50,0% i 36,3%, a u chorych w wieku 70–75 lat, odpowiednio, 43,9% i 27,8%. W obu grupach wiekowych stwierdzono znamienne wydłużenie OS w grupie leczonej CPX-351 w porównaniu ze standardową chemioterapią DA. Częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.–5. w obu grupach była porównywalna (92% *v.* 91%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3.–5. należały gorączka neutropeniczna, zapalenie płuc i hipoksja. Wyniki badania wskazują, że leczenie za pomocą lipidowej formuły DNR i Ara-C (CPX-351) wiąże

się z istotnie wyższym odsetkiem CR i dłuższym OS u starszych chorych na s-AML.

U starszych chorych leczonych za pomocą intensywnej chemioterapii przedłużająca się małopłytkowość zwiększa ryzyko groźnych dla życia powikłań krwotocznych, wydłuża czas uzależnienia od przetoczeń kkp i w konsekwencji zwiększa ryzyko alloimmunizacji. W badaniu II fazy przedstawiono wstępną ocenę skuteczności i toksyczności agonisty receptora dla trombopoetyny — eltrombopagu, w procesie regeneracji PLT po chemioterapii (streszczenie 447) u starszych chorych leczonych za pomocą standardowej intensywnej chemioterapii. Eltrombopag stosowano od 15. doby u chorych bez morfologicznych danych na obecność białaczki w szpiku w 14. dobie od rozpoczęcia leczenia. Eltrombopag stosowano w dawce 200 mg/dobę z możliwością eskalacji dawki do 300 mg w przypadku braku wzrostu liczby PLT do 50 G/l po 2 tygodniach leczenia. Leczenie eltrombopagiem przerywano, gdy liczba PLT osiągnęła wartość nie mniejszą niż 100 G/l. Wstępną analizą objęto 13 spośród 34 leczonych chorych; eltrombopag stosowano średnio przez 10 dni (zakres 8–14 dni). U żadnego chorego nie było potrzeby zwiększenia dawki. W trakcie leczenia eltrombopagiem średnie zapotrzebowanie na preparaty kkp zmniejszyło się z 4 jednostek (zakres 3–11) do 2 (zakres 0–6;  $p = 0,04$ ). Mediana czasu od rozpoczęcia chemioterapii do wzrostu liczby PLT do wartości nie mniejszej niż 20 G/l, nie mniejszej niż 50 G/l i nie mniejszej niż 100 G/l wynosiła, odpowiednio, 19 (zakres 15–24), 24 (zakres 21–33) i 25 dni (zakres 23–33). U 8 z 13 analizowanych chorych stwierdzono wzrost liczby PLT ponad 50 G/l przed +17. dobą po chemioterapii. Mediana najwyższego wzrostu PLT w trakcie leczenia eltrombopagiem wynosiła 719 G/l (zakres 280–1935 G/l) i była osiągana średnio po 19 dniach (zakres 13–28). Leczenie było dobrze tolerowane i nie opisywano zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu. Do zdarzeń niepożądanych w stopniu 1. lub 2. należały: nudności, zaburzenia widzenia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, hipokaliemia, hipomagnezemia. Dodatkowo u chorych zaobserwowano spadek średniego zapotrzebowania na koncentraty krwinek czerwonych (kkcz) z 7 jednostek (zakres 3–17) do 4 (zakres 1–7) ( $p = 0,02$ ). Wstępne badania wskazują, że leczenie eltrombopagiem przyspiesza regenerację PLT po chemioterapii, zmniejsza zapotrzebowanie na kkp i nie wiąże się z istotną dodatkową toksycznością.

Chorzy na AML, którzy z powodu wieku lub chorób współistniejących nie są kandydatami do intensywnej chemioterapii, powinni otrzymywać

niskodawkowaną chemioterapię z intencją przedłużenia OS. W randomizowanym badaniu 3. fazy AZA-AML-001 wykazano, że leczenie AZA wydłuża OS w porównaniu ze standardową opcją terapeutyczną (CCR, *conventional care regimens*) u chorych powyżej 65. roku życia. Dohner i wsp. przedstawili wyniki subanalizy badania AZA-AML-001, w której porównali skuteczność AZA i standardowych opcji terapeutycznych w różnych populacjach chorych z kariotypem wysokiego ryzyka (streszczenie 1638). W ramach badania chorzy z nowo rozpoznaną AML i odsetkiem blastów w szpiku powyżej 30% byli objęci randomizacją do leczenia AZA lub uprzednio wybranej jednej z opcji CCR: 1) standardowej chemioterapii DA, 2) małych dawek Ara-C (LD-Ara-C) lub 3) najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*); OS analizowano w podgrupach chorych ze specyficznymi, powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi, w tym  $-5/\text{del}(5q)$ ,  $-7$ ,  $-7/\text{del}(7q)$ , aberracjami (17p), oraz u chorych ze złożonym kariotypem. Przeprowadzono również analizę OS u chorych w grupach ryzyka cytogenetycznego definiowanych według klasyfikacji ELN z 2010 roku. W badaniu nie obserwowano różnicy OS w zależności od rodzaju leczenia (AZA *v.* CCR) u chorych z grup ryzyka pośredniego-1 (OS odpowiednio 14,1 *v.* 10,1 miesiąca) i pośredniego-2 (OS odpowiednio 8,9 *v.* 9,6 miesiąca). Wykazano natomiast istotne wydłużenie OS w grupie leczonej AZA w porównaniu z CCR w populacji chorych obciążonych niekorzystnym ryzykiem cytogenetyczno-molekularnym (mediana OS odpowiednio 5,3 *v.* 2,9 miesięcy). Prawdopodobieństwo przeżycia pierwszego roku w grupach leczonych AZA i CCR wynosiło odpowiednio 29,1% *versus* 14,7%. Leczenie za pomocą AZA w porównaniu z CCR wiązało się dłuższą medianą OS i z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia pierwszego roku we wszystkich podgrupach definiowanych przez powtarzalne zaburzenia cytogenetyczne. Szczególną korzyść z leczenia AZA (wydłużenie OS o średnio 4 miesiące) obserwowano u chorych z monosomią chromosomu 7. Powyższe dane wskazują, że AZA powinna być preferowaną opcją leczenia u starszych chorych na AML z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego.

W celu poprawy wyników leczenia u starszych chorych podejmuje się liczne próby skojarzenia niskodawkowanej chemioterapii lekami hipometylującymi (HMA, *hipometylating agents*) lub małymi dawkami Ara-C (LD-Ara-C, *low-dose Ara-C*) z nowymi lekami działającymi w sposób celowany. Zaktualizowane wyniki badania I fazy potwierdzają, że VT w monoterapii wykazuje korzystne działanie

przeciwbiałaczkowe (54% CR + CRi) u starszych chorych z nowo rozpoznaną AML (streszczenie 590). Uzyskiwana za pomocą VT szybka redukcja odsetka blastów w szpiku, wysoki odsetek remisji (ujemna MRD), a także niska śmiertelność wczesna stanowiły podstawę do połączenia VT z HMA w celu dalszej poprawy skuteczności leczenia. Fathi i wsp. zaprezentowali wyniki badania 1 fazy, w którym oceniono bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i aktywność przeciwbiałaczkową VT w połączeniu z AZA lub decytabiną (DEC) u chorych z nowo rozpoznaną AML z ekspresją CD33 (streszczenie 591); HMA stosowano w standardowych dawkach (AZA 75 mg/m<sup>2</sup> s.c. przez 7 dni, DEC 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 5 dni), VT podawano i.v. ostatniego dnia cyklu HMA w dawce 10 µg/kg mc. Przedstawione wyniki dotyczyły grupy 53 chorych w wieku 60–87 lat (mediana 75 lat). Wszyscy chorzy należeli do grupy wysokiego (38%) lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Czterdziestu spośród 53 chorych nie kwalifikowało się do intensywnej terapii, a pozostałych 13 nie wyraziło zgody na standardowe leczenie indukujące. Leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano DLT ani reakcji niepożądanych związanych z infuzją. Do związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu, obserwowanych u nie mniej niż 15% chorych, należały: małopłytkowość (55%), niedokrwistość (43%), gorączka neutropeniczna (43%), neutropenia (38%), zapalenie płuc (19%), leukopenia (17%). Toksyczność niehematologiczna obejmowała głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia, brak apetytu), gorączkę i zawroty głowy. Łączny odsetek odpowiedzi wynosił 73%, w tym 43% CR i 31% CRi; 47% chorych z CR uzyskało negatywizację MRD ocenianą za pomocą cytometrii przepływowej. Całkowita remisję osiągnęto średnio po 2 cyklach leczenia (zakres 1–4). Skojarzone leczenie VT + HMA charakteryzowało się wysoką skutecznością u chorych ze współistnieniem niekorzystnych czynników prognostycznych, takich jak: białaczka poprzedzona MDS (73% CR + CRi), s-AML (77% CR + CRi), niekorzystne ryzyko cytogenetyczne (83% CR + CRi), mutacja *FLT3*-ITD (100% CR + CRi) i wiek co najmniej 75 lat (CR + CRi = 65%). Mediana RFS wynosiła 9,1 miesiąca; po medianie czasu obserwacji 10 miesięcy nie osiągnięto mediany OS. Wyniki badania są niezwykle obiecujące i wymagają weryfikacji w prospektywnym badaniu III fazy, do którego już jest prowadzona rekrutacja chorych.

W innym badaniu II fazy oceniono skuteczność i toksyczność AZA w skojarzeniu z nowym inhibitorem deacetylazy histonowej (HDAC, *hi-*

*stone deacetylase*) — pracinostatem — u chorych w wieku co najmniej 65 lat z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii (streszczenie 100). W protokole leczenia stosowano pracinostat w dawce 60 mg *p.o.* przez 3 dni w tygodniu, przez 3 tygodnie w połączeniu ze standardowymi dawkami AZA. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub jego nietolerancji. Pierwotnym punktem końcowym był tak zwany łączny odsetek CR. Analizą objęto 50 chorych w wieku 66–84 lata (mediana 75 lat). Chorzy średnio otrzymali 6,5 (zakres 1–24+) cyklu leczenia; uzyskano 42% CR, 4% CRi i 6% MLFS. Odpowiedzi na leczenie były długotrwałe; średni RFS wynosił 13,2 miesiąca. Po medianie czasu obserwacji 21 miesięcy mediana OS wynosiła 19,1 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia roku wynosiło 62%. Wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych obserwowano głównie zmęczenie, brak apetytu, infekcje, nudności, hipoksję i hiponatremię. Neutropenię i małopłytkowość w co najmniej 3. stopniu stwierdzano odpowiednio u 36 i 46%. Śmiertelność wczesna w ciągu 30 i 60 dni wynosiła odpowiednio 2% i 10%. Autorzy konkludują, że skojarzenie AZA z pracinostatem jest dobrze tolerowane i pozwala uzyskać wysoki odsetek remisji.

Wei i wsp. (streszczenie 102) przedstawili interesujące wyniki badania fazy 1b, w którym oceniono bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność LD-Ara-C w połączeniu z wenetoklaksem — selektywnym inhibitorem BCL2 — u chorych powyżej 65. roku życia, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Wenetoklaks stosowano w dawce 600 mg *p.o.* w dniach 1.–28. każdego cyklu; LD-Ara-C podawano s.c. w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–10. co 28 dni. Do badania włączono 20 chorych, w tym 8 w fazie eskalacji dawki i 12 w fazie ekspansji. Mediana wieku wynosiła 74 lata. Mediana czasu leczenia wenetoklaksem wynosiła 147,5 dnia (zakres 8–455). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3.–4. stopniu należały: cytopenie, gorączka neutropeniczna, nadciśnienie tętnicze, hipofosfatemia, zmniejszenie apetytu i wzrost stężenia bilirubiny; 15 spośród 20 chorych uzyskało obiektywną odpowiedź (CR + CRi + PR), a 14 (70%) — CR + CRi. Prawdopodobieństwo przeżycia roku w całej grupie chorych i w grupie respondentów wynosiło odpowiednio 74,7% i 86,7%. Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wynosiła 30 dni. Wstępne wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa i znaczącą skuteczność wenetoklaksu w skojarzeniu z LD-Ara-C.

W randomizowanym badaniu II fazy porównano skuteczność LD-Ara-C w monoterapii lub

w połączeniu z inhibitorem szlaku sygnalizacyjnego *Hedgehog* (G, glasdegib) u chorych z nowo rozpoznaną AML lub MDS wysokiego ryzyka (streszczenie 99). Chorych poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy leczonej LD-Ara-C w skojarzeniu z G w dawce 100 mg/dobę lub leczonej LD-Ara-C. Do badania włączono 132 chorych (116 AML, 16 MDS), w tym 88 poddano randomizacji do LD-Ara-C + G, a 44 — do grupy leczonej LD-Ara-C. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej LD-Ara-C + G należały cytopenie i objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Podobnie w tej grupie częściej obserwowano gorączkę neutropeniczną. Skojarzone leczenie LD-Ara-C + G wiązało się z wyższym odsetkiem CR w porównaniu z grupą kontrolną (15% *v.* 2,3%;  $p = 0,0142$ ), należy jednak podkreślić, że odsetek CR w grupie leczonej LD-Ara-C był niższy od powszechnie opisywanego. Dołączenie G do LD-Ara-C wiązało się z wydłużeniem OS w porównaniu z LD-Ara-C (mediana OS, odpowiednio, 8,3 *v.* 4,9 mies.), niezależnie od grupy ryzyka cytogenetycznego.

#### Oporne i nawrotowe postaci AML

U większości chorych, którzy uzyskali CR, występuje nawrót choroby. W leczeniu nawrotu należy dokładnie rozważyć potencjalne korzyści wynikające ze stosowania polichemioterapii  $\pm$   $\pm$  allo-HSCT wobec zagrażających życiu powikłań intensywnego leczenia. Rokowanie u starszych chorych z R/R AML jest gorsze niż u osób młodych. Mimo intensywnych badań nie wykazano przewagi żadnego protokołu leczenia ratunkowego nad innymi. Na 58. Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono wyniki randomizowanego badania VALOR, w którym porównano skuteczność pośrednich dawek Ara-C (ID-Ara-C, *intermediate-dose Ara-C*) w monoterapii i w skojarzeniu z wosaroksinem u chorych na R/R AML powyżej 60. roku życia (streszczenie 903). Wosaroksin jest przeciwnowotworową pochodną chinolonów, którą charakteryzuje mniejsza kardi toksyczność, aktywność w komórkach z mutacją *TP53* oraz brak eliminacji z komórki przy współdziałaniu białka P. Chorych na R/R AML objęto randomizacją w stosunku 1:1 do leczenia ID-Ara-C (1 g/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 2 h w dniach 1.–5.) w połączeniu z wosaroksinem (90 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* przez 10 min, w dniach 1., 4. pierwszego cyklu, a następnie 70 mg/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach) lub przyjmowania placebo. Przy medianie czasu obserwacji 39,9 miesiąca OS w grupie leczonej wosaroksinem było istotnie dłuższe niż w grupie przyjmującej placebo. Poprawę OS obserwowano zarówno u chorych

leczonych wyłącznie chemioterapią, jak i w populacji leczonej za pomocą allo-HSCT.

Niezwykle interesujące były wyniki badania fazy 1b/2, w którym zastosowano AZA w połączeniu z inhibitorem PD-1 (niwolumabem) (streszczenie 763). Podstawą takiego skojarzenia cyostatyków były obserwacje z badań przedklinicznych, które wykazały, że AZA powoduje wzrost ekspresji PD-1 i PD-L1 w komórkach białaczkowych, który z kolei jest odpowiedzialny za rozwój oporności na AZA. Pierwszych 6 chorych na R/R AML otrzymało standardowe dawki AZA w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. *i.v.* w 1. i 14. dniu cyklu; cykle powtarzano co 4–5 tygodni. Dawkę 3 mg/kg mc. *i.v.* rekomendowano do badania 2. fazy. Analizą objęto 51 chorych w wieku 45–90 lat (mediana 69 lat). U wszystkich chorych w chwili rozpoczęcia leczenia metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) stwierdzono obecność co najmniej jednej z niekorzystnych mutacji *DNMT3A*, *del(17p)*, *TET2*, *ASXL1* lub *RAS*. Ocena odpowiedzi na leczenie była możliwa u 35 chorych — u 6 (18%) z nich stwierdzono CR, u 5 (15%) poprawę hematologiczną (HI, *hematological improvement*), a u 9 (26%) chorych redukcję liczby blastów w szpiku o 50%. U 3 (9%) chorych przez co najmniej 6 miesięcy choroba była stabilna, a u 12 (34%) chorych obserwowano progresję. U chorych z CR/HI ( $n = 11$ ) odpowiedź na leczenie była trwała; śmiertelność wczesna w ciągu 4 i 8 tygodni wynosiła odpowiednio 0% i 6%. Mediana OS w analizowanej grupie wynosiła 9,3 miesiąca i była większa niż w historycznej grupie kontrolnej. Toksyczność o podłożu immunologicznym w stopniu co najmniej 3. i 2. obserwowano odpowiednio u 7 (14%) i 6 (12%) chorych — u 8 chorych wystąpiło zapalenie pęcherzyków płucnych, u 2 zapalenie nerek, u 2 wzrost aktywności enzymów wątrobowych, a u jednego zaczerwienienie skóry. Jeden chory zmarł z powodu powikłań immunologicznych (*pneumonitis/epiglottitis*). U pozostałych 12 chorych obserwowano szybką poprawę po leczeniu steroidami, która umożliwiła ponowne włączenie leczenia niwolumabem. W korelacyjnych badaniach subpopulacji limfocytów T i ekspresji kostymulujących receptorów i ligandów, odpowiednio na limfocytach i komórkach białaczkowych, wykazano, że u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (CR/CRi/HI), w szpiku kostnym wyższa była wyjściowa liczba limfocytów efektorowych T CD8+, niższa liczba regulatorowych limfocytów T (T-reg) i wyższy stosunek PD1+CD8/PD1+CD4+Foxp3+.

Zastosowanie różnych form immunoterapii w leczeniu chorych na AML budzi ogromne

zainteresowanie badaczy i jest przedmiotem licznych badań. Na Konferencji ASH w 2016 roku zaprezentowano wstępne wyniki badań przedklinicznych dotyczące limfocytów CAR T anty-CD123 (streszczenia 765 i 2163) i anty-CD33 (streszczenie 2825), a także bispecyficznych przeciwciał monoklonalnych anty-CD123/CD3 (streszczenia 2824 i 2875).

## Trombofilie i żylna choroba

### zakrzepowo-zatorowa

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

#### Wrodzona trombofilia

##### — wskazania do diagnostyki

Wrodzona trombofilia zwiększa ryzyko zachorowania na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (VTE, *venous thromboembolism*), a także może się przyczyniać do niepowodzeń ciąży. Częstość występowania różnych postaci wrodzonej trombofilii w populacji ogólnej waha się od 0,02% (niedobór antytrombiny) do 7% (mutacja Leiden genu czynnika V), a u chorych na żylną VTE — od 1% (niedobór antytrombiny) do 20% (mutacja Leiden genu czynnika V). Względne ryzyko zachorowania na pierwszy epizod VTE dochodzi do 10,0 u osób z niedoborem antytrombiny lub białka S, a średnio wynosi 2,5–4,0 u nosicieli mutacji Leiden genu czynnika V lub mutacji G20210A genu protrombiny. Wrodzona trombofilia zwiększa także 1,3–3,6-krotnie ryzyko względne wystąpienia powikłań ciąży, a tylko nieznacznie wpływa na częstość nawrotów VTE (Middeldorp S. *Inherited thrombophilia: a double-edged sword*. ASH Ham-Wasserman lecture). Bezpośrednim czynnikiem powodującym wystąpienie VTE u chorych z trombofilia u około 50% pacjentów jest dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepowego — zabieg operacyjny, unieruchomienie, ciąża lub połów, a także przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, w pozostałych przypadkach zakrzepicę określa się jako niesprowokowaną, dawniej nazywaną zakrzepicą samoistną.

Zalecenia dotyczące wskazań do wykonywania badań w kierunku wrodzonej trombofilii są kontrowersyjne. Z pewnością badań tych nie należy wykonywać rutynowo, zwłaszcza u chorych, u których VTE wiązała się z przemijającym czynnikiem ryzyka zakrzepowego. Zasadą powinna być indywidualizacja decyzji i uwzględnienie faktu, czy stwierdzenie trombofilii u danego pacjenta będzie miało u niego wpływ na dalsze postępowanie kliniczne. Argumentami przemawiającymi za wykonaniem badań w kierunku trombofilii są na przykład uzyskanie informacji o istnieniu przeciwwskazań do przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych, o wskazaniu do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie ciąży, a także w innych stanach

zwiększonego ryzyka zakrzepowego — nawet u osób w wieku poniżej 40 lat, a także o konieczności stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego już po pierwszym incydencie VTE. Argumenty przemawiające przeciw wykonywaniu badań dotyczą głównie problemów psychologicznych i farmakoeconomicznych. Podkreśla się, że rozpoznanie wrodzonej trombofilii może stanowić źródło niepokoju i uczucia stałego zagrożenia u pacjenta, a przecież wiele przypadków tej choroby przebiega przez całe życie bezobjawowo. Z jednej strony, włączenie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjenta potencjalnie bez objawów naraża go na powikłania krwotoczne. Z drugiej strony, wykluczenie trombofilii może usposabiać do rezygnowania z profilaktyki przeciwzakrzepowej, co jest nieuzasadnione, gdyż nie poznano dotąd wszystkich możliwych przyczyn trombofilii. Podkreśla się także duży koszt badań, konieczność wykonania wielu oznaczeń w celu wykrycia jednego przypadku trombofilii lub zapobiegnięcia jednemu zachorowaniu na VTE. Zasadności diagnozowania wrodzonej trombofilii u kobiet z niepowodzeniami ciąży dotąd w pełni nie uzasadniono, ponieważ w badaniach przeprowadzonych u kobiet z nawracającymi poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie nie wykazano korzystnego wpływu stosowania heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low molecular weight heparin*) podczas kolejnej ciąży. Trwa badanie ALIFE2, którego celem jest ocena skuteczności codziennego podawania enoksaparyny w dawce 40 mg s.c., począwszy od okresu poprzedzającego 7. tydzień ciąży u kobiet z wrodzoną trombofilia i co najmniej 2 poronieniami o niewyjaśnionej przyczynie (de Jong P.G. i wsp. *ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia — study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials* 2015; 16: 208).

## Leczenie VTE u pacjentów

### z niewydolnością nerek lub wątroby

U chorych z niewydolnością nerek lub wątroby zakrzepica żylna i krwawienia należą do najczęściej spotykanych powikłań, przyczyniających się u części pacjentów do zgonu. Niektóre leki przeciwkrzepliwie są eliminowane przez nerki lub metabolizowane w wątrobie, dlatego leczenie przeciwkrzepliwie w tych stanach chorobowych wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem wystąpienia powikłań krwotocznych. Z tego wynika konieczność doboru odpowiedniego leku, a także zmniejszania dawek niektórych leków przeciwkrzepliwych. W przewlekłej chorobie nerek i w przypadku przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) w zakresie 30–59 ml/min można stosować



heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), LMWH, leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) i apiksaban w pełnych dawkach; zmniejszenia dawki wymagają dabigatran i riwaroksaban. W ciężkim zmniejszeniu GFR (15–29 ml/min) bezpiecznymi lekami są UFH, VKA oraz, w zmniejszonej dawce, LMWH i apiksaban. Chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR < 15 ml/min) można leczyć UFH, warfaryną, LMWH, ale tylko pod warunkiem ścisłego monitorowania aktywności anty-Xa, oraz prawdopodobnie apiksabanem w ograniczonej dawce (konieczne dalsze badania kliniczne). U chorych z niewydolnością wątroby lekami bezpiecznymi są heparyny — UFH i LMWH. Monitorowanie terapii za pomocą VKA jest często niemożliwe ze względu na nieprawidłowe wyjściowe wyniki oznaczeń czasu protrombinowego. Skuteczność i bezpieczeństwo bezpośrednio działających doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC, *direct oral anticoagulants*) nie zostały przebadane w tej grupie pacjentów. Wydaje się jednak, że najbezpieczniejszym lekiem z grupy DOAC u chorych z niewydolnością wątroby będzie dabigatran — ze względu na małą zdolność wiązania z białkami i głównie nerkowe wydalanie. Stosowanie tego leku jest przeciwwskazane w ciężkiej niewydolności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa i Pugh), w ostrych chorobach wątroby lub w przypadku wzrostu wartości enzymów wątrobowych przekraczającego co najmniej 2-krotnie górną granicę normy (*Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease*. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program* 2016: 188–195).

### Powikłania zakrzepowe w nadpłytkowości samoistnej

W ET ryzyko zakrzepowe jest zwiększone. Podczas fizjologicznej ciąży ryzyko zakrzepowe również wzrasta. Przeprowadzono metaanalizę 21 badań, przeprowadzonych w latach 1991–2016, obejmujących 756 ciąż u 504 chorych na ET. Z analizy wykluczono utraty ciąży w I trymestrze; VTE wystąpiła u 8 kobiet w okresie ciąży (1,06%, 95% CI 0,54–2,07) oraz u 8 kobiet w okresie porodu (1,32%, 95% CI 0,67–2,58). W podgrupie pacjentek, u których podczas ciąży i porodu stosowano profilaktycznie LMWH, nie stwierdzono żadnego zachorowania na zakrzepicę żylną. Krwawienia, które wystąpiły u 12 pacjentek podczas ciąży i u 11 pacjentek po porodzie, nie były związane ze stosowaniem LMWH. Autorzy wyciągają wniosek, że ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepowe podczas ciąży u kobiet chorych na ET istnieją wskazania do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. W podejmowaniu decyzji

o włączeniu tej profilaktyki należy uwzględnić preferencje pacjentki (streszczenie 2595).

Średnią objętość płytek (MPV, *mean platelet volume*) oznaczono u 89 pacjentów z ET (56 kobiet, 33 mężczyzn; średni wiek 60 lat) i u 90 osób zdrowych. W badanej grupie obecność mutacji *JAK2* V617F stwierdzono u 46 pacjentów (51,6%), mutacji *CALR* — u 23 (25,8%), a mutacji *MPL* — u 3 osób (3,4%). W grupie leczonych hydroksykarbamidem było 38 chorych. Zakrzepicę przeżyło 15 chorych (16,8%). Stwierdzono, że wartość MPV jest odwrotnie proporcjonalna do liczby PLT — jest większa u chorych *JAK2*V617F(+) niż u pacjentów *JAK2*V617F(–) ( $p < 0,05$ ) i u nosicieli pozostałych mutacji, a także u pacjentów, którzy przeżyli zakrzepicę ( $p < 0,05$ ). Leczenie hydroksykarbamidem nie wpływało na MCV, nie stwierdzono też zależności między MCV a markerami aktywacji PLT — płytkową P-seketyną, rozpuszczalną P-seketyną, rozpuszczalną glikoproteiną V (sGPV, *soluble glycoprotein V*), płytkowym czynnikiem 4 (PF4, *platelet factor 4*) i  $\beta$ -tromboglobuliną ( $\beta$ TG). Większa wartość MCV może być uznana za czynnik ryzyka zakrzepowego w ET (streszczenie 2606). Głównym celem terapeutycznym w ET jest zapobieganie powikłaniom zakrzepowym i krwotocznym (nabytemu zespołowi von Willebranda u pacjentów z liczbą PLT > 1000 G/l). W ET można wyróżnić cztery stopnie zagrożenia zakrzepowego: 1) bardzo małe: wiek nieprzekraczający 60 lat, bez zakrzepicy w wywiadzie, mutacje *JAK2/MPL* nieobecne; 2) małe: wiek nieprzekraczający 60 lat, bez zakrzepicy w wywiadzie, mutacje *JAK2/MPL* obecne; 3) pośrednie: wiek ponad 60 lat, bez zakrzepicy w wywiadzie, mutacje *JAK2/MPL* nieobecne; 4) wysokie: wiek ponad 60 lat, zakrzepica w wywiadzie, mutacje *JAK2/MPL* obecne. Chorzy na ET z bardzo małym zagrożeniem zakrzepowym nie wymagają żadnego leczenia, małe i pośrednie zagrożenie wymaga stosowania kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (81 mg/d.), natomiast u pacjentów z dużym zagrożeniem zakrzepowym należy stosować terapię cytoredukcyjną (Tefferi A., Barbui T. *Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am. Hematol.* 2017; 92: 94–108).

### Osoczowe skazy krwotoczne i nocna napadowa hemoglobinuria prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga Osoczowe skazy krwotoczne

Obserwowany w ostatnich kilku latach znaczny postęp w leczeniu substytucyjnym hemofilii wynika z wprowadzenia do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia o przedłużonym działaniu

(EHL, *extended half-life*). Dzięki EHL możliwe staje się ograniczenie liczby wstrzyknięć dożylnych u chorych objętych długoterminową profilaktyką krwawień, gdyż w porównaniu ze standardowym czynnikiem krzepnięcia EHL jest wolniej eliminowany z krwiobiegu biorcy. Najlepiej widać to na przykładzie pacjentów z hemofilią B, albowiem koncentraty rekombinowanego czynnika IX o przedłużonym działaniu (rIX EHL, *recombinant IX EHL*) wykazują nawet 5-krotnie dłuższy okres biologicznego półtrwania niż standardowy czynnik IX. W przypadku koncentratów czynnika VIII o przedłużonym działaniu (rVIII EHL, *recombinant VIII EHL*) stopień wydłużenia okresu biologicznego półtrwania w porównaniu ze standardowym czynnikiem VIII nie jest już tak spektakularny, bo 1,2–1,5-krotny. Wynika to z faktu, że po wstrzyknięciu rVIII do krwiobiegu chorego na hemofilię A jest on natychmiast wiązany przez czynnik von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*), który pełni rolę naturalnego (endogennego) stabilizatora czynnika VIII. Dlatego, niezależnie od technologii produkcji rVIII EHL, czynnikiem limitującym stopień wydłużenia okresu półtrwania czynnika VIII jest stężenie osocznego vWF. Jednak nawet jedynie kilkudziesięcioprocentowe wydłużenie okresu biologicznego półtrwania czynnika VIII umożliwia zredukowanie liczby podań koncentratu o 30% u istotnej części chorych na hemofilię A poddawanych długoterminowej profilaktyce krwawień. Alternatywą dla zmniejszenia liczby wstrzyknięć dożylnych jest utrzymanie dotychczasowego schematu podań leku w celu zwiększenia minimalnego (*trough level*) stężenia czynnika VIII w trakcie profilaktyki, na przykład z 1% do około 10%, co przyczynia się do całkowitego wyeliminowania krwawień i umożliwia zmianę stylu życia na bardziej aktywny. Do wydłużenia okresu biologicznego półtrwania czynnika VIII wykorzystuje się wiązanie kowalencyjne z glikolem polietylenowym, fragmentem Fc immunoglobuliny lub albuminą. Dość oryginalnym sposobem wydłużenia okresu półtrwania czynnika VIII jest wytworzenie rVIII o pojedynczym łańcuchu (scrVIII, *single chain rVIII*). W odróżnieniu od innych koncentratów czynnika VIII, scrVIII charakteryzuje się silnym wiązaniem kowalencyjnym w miejscu łączenia łańcucha lekkiego z ciężkim w cząsteczce czynnika VIII. Modyfikacja ta przyczynia się do zwiększenia wewnętrznej stabilności molekuly czynnika VIII i — co ważne — do zwiększenia powinowactwa do vWF. Profil fizyko-chemiczny scrVIII oraz dane z badań przedklinicznych wykazały, że cząsteczka ta ma korzystne cechy mogące wpłynąć na popra-

wę efektów klinicznych leczenia substytucyjnego pacjentów z hemofilią A. Obecnie scrVIII jest poddawany intensywnym badaniom klinicznym, a wstępne wyniki tych badań potwierdzają zalety tak zmodyfikowanej cząsteczki czynnika VIII.

### Nocna napadowa hemoglobinuria

W trakcie 58. Konferencji ASH w 2016 roku Charles J. Parker przedstawił obowiązujące obecnie zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nocną napadową hemoglobinurię (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*). Autor podkreślił, że przebieg kliniczny PNH jest bardzo zróżnicowany i u części pacjentów wyraża się — tak typową dla tak zwanej klasycznej PNH — intensywną hemolizą wewnątrznacyniową, ze wszystkimi jej konsekwencjami, natomiast u innych chorych przyjmuje obraz niewydolności szpiku kostnego (anemia aplastyczna/MDS), przy niewielkiej albo wręcz nieobecnej hemolizie. Od dość dawna wiadomo, że istotą PNH jest nabyte klonalne zaburzenie krwiotwórczej komórki macierzystej dotyczące wszystkich linii krwiotworzenia i polegające na zwiększonej wrażliwości krwinek na działanie dopełniacza. Celem badań podejmowanych w ostatnich latach jest między innymi próba wyjaśnienia związku między PNH a niewydolnością szpiku na tle zaburzeń immunologicznych oraz określenia mechanizmów decydujących o ekspansji klonu PNH w szpiku kostnym. Poznanie tych mechanizmów powinno umożliwić bardziej precyzyjną charakterystykę różnych postaci klinicznych PNH oraz utorować drogę do bardziej spersonalizowanej terapii. Obecnie najskuteczniejszym sposobem leczenia chorych na klasyczną postać PNH z dominującą hemolizą wewnątrznacyniową jest podawanie ekulizumabu — humanizowanego monoklonalnego przeciwciała blokującego aktywację składowej C5 układu dopełniacza. Jak wykazano w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez ponad 10 lat, ekulizumab przyczynia się do istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych na PNH. Jednak nie jest on skuteczny u wszystkich chorych na klasyczną postać PNH, a ponadto konieczność parenteralnego podawania leku co około 2 tygodnie stanowi niedogodność dla pacjentów. Dlatego trwają badania nad doskonalszymi sposobami blokowania układu dopełniacza.

Jong Wook Lee i wsp. (streszczenie 2428) przedstawili wstępne wyniki badań nad cząsteczką ALXN1210, która podobnie do ekulizumabu jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym blokującym składową C5 układu dopełniacza, ale wykazuje 3–4-krotnie dłuższy okres półtrwania niż

ekulizumab. Celem badania *Immediate, complete, and sustained inhibition of C5 with ALXN1210 reduces complement-mediated hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): interim analysis of a dose-escalation study* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALXN1210 u pacjentów z aktywną PNH (LDH  $\geq 3 \times$  górny zakres normy) uprzednio nieleczonych ekulizumabem. Pacjenci byli poddani randomizacji do jednej z dwóch kohort: a) kohorta I — dawkowanie 400–600 mg w fazie indukcji i następnie 900 mg co 4 tygodnie; b) kohorta II — dawkowanie 600–900 mg w fazie indukcji i następnie 1800 mg co 4 tygodnie. Okresowa analiza wyników badania objęła 13 chorych (6 z kohorty I i 7 z kohorty II) otrzymujących ALXN przez około 5 miesięcy. U 4 z 6 pacjentów z kohorty I i u 4 z 5 pacjentów z kohorty II aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) uległa normalizacji. Spośród 5 chorych (2 w kohorcie I i 3 w kohorcie II) wymagających transfuzji krwi w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie jeden z kohorty I i 3 z kohorty II uniezależnili się od przetoczeń krwi. Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała, że średni terminalny okres półtrwania ALXN1210 wyniósł 42 dni. Nie zanotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, a najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Zaobserwowano wyraźnie korzystny trend zmniejszania uczucia zmęczenia w skali FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) u pacjentów z kohorty II. Przedstawione wyniki wskazują, że większa dawka ALXN wpływała korzystniej na chorych na PNH objętych badaniem. Toczą się już dwa kolejne badania, w których są oceniane skuteczność i bezpieczeństwo ALXN1210 podawanego w odstępach 8- i 12-tygodniowych.

### Nabyte skazy krwotoczne

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski**

Większość doniesień na Konferencji ASH w 2016 roku dotyczących nabytych skaz krwotocznych była tematycznie związana z małopłytkowością immunologiczną (ITP, *immune thrombocytopenia*), która jest najczęstszą chorobą z tej grupy. Mimo znacznych postępów w badaniach nad patogenezą ITP nie jest ona do końca wyjaśniona. Wyniki pracy Wanga i wsp. rzucają nowe światło na mechanizm upośledzonej produkcji PLT w ITP (streszczenie 165). Autorzy wykazali zwiększoną ekspresję enzymu sialidazy NEU1 w megakariocytach (MK, *megacaryocyte*) prowadzącej do desialilacji glikoprotein MK. Pozbawione kwasu sialowego MK charakteryzowały się upośledzoną czynnością płyt-

kotwiczną. Proces desialilacji prowadził również do nieprawidłowej migracji MK do niszy naczyniowej i zaburzenia adhezji tych komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej. Zastosowanie inhibitora sialidazy DANA hamowało utratę kwasu sialowego. Wyniki pracy otwierają nowe możliwości leczenia chorych na ITP. Inne ważne doniesienie dotyczyło zaburzenia mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC, *mesenchymal stem cells*) w patogenezie ITP (streszczenie 364). Mezenchymalne komórki macierzyste pełnią ważną rolę w fizjologii i homeostazie układu krwiotwórczego, między innymi są zaangażowane w proces różnicowania MK z krwiotwórczych komórek progenitorowych CD34+. W pracy stwierdzono zmniejszoną ekspresję białka A20 i jednocześnie zwiększoną ekspresję czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor  $\kappa$ B*) i SMAD7 w MSC u chorych na ITP. Następnie wykazano, że patologiczna redukcja białka A20 prowadziła do aktywacji szlaku NF- $\kappa$ B/SMAD7 i zmniejszonej aktywności MSC w procesie różnicowania CD34+ w kierunku MK. Kwas all-transretinowy może przywracać prawidłowe przesyłanie sygnału przez NF- $\kappa$ B/SMAD7 i poprawiać promocyjne działanie MSC na różnicowanie MK.

Warte odnotowania jest doniesienie dotyczące prokoagulacyjnego profilu PLT od osób z ITP (streszczenie 1370). U pacjentów z ITP nasilenie krwawień może być różne przy tej samej niskiej liczbie PLT. Co więcej, u części pacjentów nie występują objawy skazy krwotocznej mimo ciężkiej małopłytkowości. Może to świadczyć o występowaniu mechanizmów kompensacyjnych. We wspomnianej pracy wykazano, że PLT od osób z ITP wykazywały zwiększoną ekspresję fosfatydyloseryny i miały większą zdolność wiązania kompleksu protrombiny (czynniki Xa i Va) zarówno w warunkach spoczynkowych, jak i po stymulacji w porównaniu z PLT od zdrowych dawców.

Celem innej interesującej pracy była ocena hemostazy u chorych na ITP leczonych agonistami receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) (streszczenie 3743). Leki te zwiększały liczbę PLT bez wpływu na ich czynność. W grupie chorych leczonych TPO-RA obserwowano zmniejszoną aktywność fibrynolityczną związaną ze wzrostem stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*). Ten mechanizm działania TPO-RA może dodatkowo chronić pacjentów z ITP przed krwawieniami.

Trwają poszukiwania nowych metod leczenia ITP. Badacze chińscy przedstawili doniesienie dotyczące stosowania rekombinowanej ludzkiej

trombopoetyny (rhTPO, *recombinant human TPO*) u ciężarnych kobiet z ITP oporną na pierwszą linię leczenia i przetaczanie kkp (streszczenie 865). Do badania zakwalifikowano 31 kobiet z liczbą PLT poniżej 30 G/l, w różnym okresie zaawansowania ciąży (12.–38. tydzień); rhTPO podawano przez 2 tygodnie w dawce 300 j./dobę, a następnie zmniejszono częstość wstrzyknięć lub przerywano leczenie, odpowiednio, przy liczbie PLT powyżej 50 G/l i powyżej 100 G/l. Spośród leczonych 23 pacjentki odpowiedziały na leczenie, w tym u 10 uzyskano CR. Lek był dobrze tolerowany. Nie obserwowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

Interesujące doniesienie dotyczyło stosowania decytabiny w opornej ITP (streszczenie 3744). We wcześniejszych badaniach wykazano, że małe dawki tego leki promują dojrzewanie MK i produkcję PLT bez istotnego działania cytotoksycznego. Do badania zakwalifikowano 20 pacjentów z ITP oporną na kortykosteroidy, dożylnych immunoglobulin (IVIG, *intravenous immune globulin*), rytuksymab i/lub TPO-RA; decytabinę podawano *i.v.* w dawce 3,5 g/m<sup>2</sup> przez 3 dni. Stosowano 3 cykle w 4-tygodniowych odstępach. Odpowiedź płytkowa wystąpiła u 10 pacjentów (50%), w tym w 2 przypadkach uzyskano CR. Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 22 dni (8–38 dni). Leczenie było dobrze tolerowane; tylko u 2 pacjentów wystąpiły łagodne działania niepożądane. Wyniki badań, chociaż uzyskane w niedużej grupie chorych, mogą wskazywać, że decytabina jest skuteczną opcją w opornych postaciach ITP.

Na uwagę zasługuje doniesienie dotyczące skuteczności splenektomii w porównaniu z rytuksymabem w drugiej linii leczenia chorych na ITP (streszczenie 3735). Analizę przeprowadzono u 222 pacjentów z ITP. Splenektomia częściej prowadziła do CR niż rytuksymab (86,6% *v.* 44%;  $p < 0,0001$ ). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez nawrotu choroby było również istotnie większe po splenektomii (53,6% *v.* 14,0%;  $p < 0,0001$ ). Stwierdzono trend do większego prawdopodobieństwa 2-letniego przeżycia bez nawrotu u pacjentów leczonych rytuksymabem w nawrocie po splenektomii niż u osób, którym usunięto śledzionę po niepowodzeniu leczenia rytuksymabem (69,5% *v.* 58,4%;  $p = 0,32$ ).

Trzy interesujące doniesienia dotyczyły leczenia ITP u dzieci. Na Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono wstępne wyniki wieloośrodkowego, otwartego jednoramiennego badania nad skutecznością i bezpieczeństwem długoterminowego leczenia ITP u dzieci romiplostymem (streszczenie 869). Pierwszorzędownym punktem końcowym był

odsetek czasu z pierwszych 6 miesięcy leczenia z odpowiedzią płytkową (PLT  $\geq$  50 G/l). Do badania zakwalifikowano 147 dzieci, a 145 poddano ocenie. Odpowiedź płytkowa była utrzymywana przez 50% czasu z pierwszych 6 miesięcy leczenia, a u 80% pacjentów odpowiedź płytkowa wystąpiła w co najmniej jednym punkcie pomiaru. U żadnego z badanych nie wykryto przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono również włóknienia szpiku w czasie stosowania romiplostymu. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównywano skuteczność IVIG w monoterapii z IVIG w skojarzeniu z metyloprednizolonem w leczeniu ostrej fazy ITP u dzieci. Wykazano, że dołączenie metyloprednizolonu do IVIG istotnie skraca czas do odpowiedzi płytkowej ( $> 50$  G/l) i powinno być preferowanym postępowaniem w przypadku krwawień zagrażających życiu. W kolejnym doniesieniu przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania, które wykazały, że stosowanie IVIG w nowo rozpoznanej ITP u dzieci nie zapobiega rozwojowi przewlekłej postaci tej choroby (streszczenie 866).

Leczenie przeciwkrzepliwe u pacjentów z małopłytkowością jest trudnym problemem klinicznym. Według większości autorów antykoagulanty można stosować, jeśli liczba PLT wynosi co najmniej 50 G/l. Zalecenia te nie są jednak oparte na dowodach pochodzących z badań klinicznych. Samuelson i wsp. analizowali ryzyko krwawień u pacjentów z małopłytkowością po chemioterapii leczonych przeciwkrzepliwie z powodu nowych powikłań zakrzepowych (streszczenie 164). Do analizy włączono 66 pacjentów, u których — mimo profilaktycznych przetoczeń kkp — liczba PLT wynosiła poniżej 50 G/l przez co najmniej 5 dni. Małopłytkowość poniżej 50 G/l wiązała się z częstszym występowaniem łagodnej skazy krwotocznej (1 i 2 wg WHO), nie wpływała natomiast na ryzyko ciężkich krwawień (3 i 4 wg WHO). Na tej podstawie autorzy uważają, że konieczne są badania w celu określenia optymalnej progowej liczby PLT do przetoczeń kkp u pacjentów przyjmujących antykoagulanty.

Wiele istotnych doniesień poświęcono zakrzepowym mikroangiopatiom. Zakrzepowa mikroangiopatia należy do zagrażających życiu powikłań po gemcytabinie — cytostatyku szeroko stosowanego w onkologii. Powikłanie to nie odpowiada na leczenie wymianą osocza. Ponieważ przebieg mikroangiopatii po gemcytabinie przypomina atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, to nie można wykluczyć, że u jej podłoża leży niekontrolowana aktywacja dopełniacza. Na 58. Konferencji ASH w 2016 roku przedstawiono wyniki leczenia

8 pacjentów z mikroangiopatią zakrzepową indukowaną gemcytabiną (GCI-TMA, *gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy*) za pomocą ekulizumabu (streszczenie 136); GCI-TMA charakteryzowała się mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną (100%), małopłytkowością (87,5%), prawidłową aktywnością ADAMTS13 (100%), ostrą niewydolnością nerek (100%) i nadciśnieniem (75%). Mediana czasu od rozpoznania do podania pierwszej dawki ekulizumabu wynosiła 19,5 dnia (zakres 6–44 dni). Pacjenci otrzymali 3–22 iniekcji (mediana 4,5) ekulizumabu. Całkowitą remisję hematologiczną uzyskano u 6 chorych. Zapotrzebowanie na przetoczenia krwi zmniejszyło się już po pierwszej dawce leku. U 6 chorych wystąpiła całkowita lub częściowa poprawa czynności nerek.

Bardzo interesujące doniesienie, rzucające nowe światło na patogenezę zespołu HELLP (*hemolysis, elevated liver, low platelets*), przedstawili Yoshida i wsp. (abstrakt 134). W czasie prawidłowej ciąży obserwowano stopniowe obniżanie się aktywności ADAMTS13 z jednoczesnym wzrostem stężenia vWF. Zmniejszona aktywność ADAMTS13 utrzymywała się w okresie połogu, natomiast stężenie vWF szybko wracało do wartości prawidłowych po porodzie. Metodą ogniskowania izoelektrycznego wyodrębniono trzy frakcje ADAMTS13, z których pierwsza (F1) odpowiadała enzymowi wolnemu, czyli niezwiązanemu z vWF. We wcześniejszych badaniach wykazano, że ADAMTS13 pozbawiony F1 wykazuje mniejsze powinowactwo do vWF i że w warunkach wysokich sił ścinania mniej efektywnie hamuje agregację płytek indukowaną wielkocząsteczkowymi multimerami vWF. U cierpiących na zespół HELLP kobiet w ciąży dochodziło do znaczniejszego zmniejszenia F1 w porównaniu z wartościami w przebiegu ciąży prawidłowej i utrzymywało się ono również w okresie połogu. Z kolei stężenie vWF pozostawało zwiększone w połogu u kobiet z zespołem HELLP. Wyniki tych badań sugerują, że koncentrat ADAMTS13 może być skuteczną opcją leczenia u chorych z zespołem HELLP przed zakończeniem ciąży.

Tylko kilka prac zaprezentowanych na 58. Konferencji ASH w 2016 roku było poświęconych nabytej hemofilii (AH, *acquired hemophilia*). W trzech doniesieniach omówiono charakterystykę tej choroby w Arabii Saudyjskiej, w prowincji Manitoba, w Kanadzie i w Waszyngtonie w Stanach Zjednoczonych (streszczenia 4987, 3783 i 4971). Zwraca uwagę odmienna demografia AH w kraju arabskim. W latach 2010–2014 odnotowano 19 zachorowań na AH, spośród których dokładne

dane uzyskano tylko w odniesieniu do 13 przypadków; AH rozpoznano u 9 kobiet i 4 mężczyzn, a mediana wieku wynosiła 30 lat. W 5 przypadkach choroba rozwinęła się w okresie połogu. W innej pracy dowiedziano, że stosowanie naprzemiennie co 6 godzin rekombinowanego czynnika VIIa i koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (streszczenie 4967) skutecznie hamuje ciężkie krwawienia u pacjentów z AH. Wbrew wcześniejszym obawom takie postępowanie okazało się bezpieczne (nie obserwowano powikłań zakrzepowych), a dzięki skróceniu okresu leczenia wiązało się z obniżeniem kosztów.

### Najważniejsze doniesienia naukowe Konferencji ASH w 2016 roku

**prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha**

Do jednych z najważniejszych doniesień, opublikowanych w trakcie 58. Konferencji ASH w 2016 roku, wydają się należeć wyniki badania nad leczeniem za pomocą CAR T u chorych na oporną postać DLBCL. Pacjenci oporni na leczenie to chorzy, którzy nigdy nie uzyskali CR na leczenie pierwszej i kolejnej linii. Obecnie nie ma dla nich akceptowalnego standardu postępowania. Zwykle są poddawani chemioterapii trzeciej lub czwartej linii złożonej z wcześniej niestosowanych cytostatyków. Takie postępowanie jest nie tylko toksyczne i źle tolerowane, przez co często zamyka możliwość przeprowadzenia allo-HSCT, ale przede wszystkim jest mało skuteczne — ORR utrzymuje się na poziomie około 25%, w tym CR około 5%, a mediana OS nie przekracza 6 miesięcy, co udokumentowano między innymi w wynikach retrospektywnego badania u 635 chorych na DLBCL w retrospektywnym badaniu SCHOLAR-1 (streszczenie LBA-6).

Leczenie z wykorzystaniem CAR T jest odmianą adoptywnej terapii komórkowej, w której komórki T są genetycznie modyfikowane w celu ekspresji CAR, składającego się z odpowiednio zmodyfikowanych domen zewnątrzkomórkowych i wewnątrzkomórkowych. Domena zewnątrzkomórkowa jest zwykle złożona z przeciwciała, które jest skierowane na białko lub antygen obecny na komórkach nowotworowych. W przypadku nowotworów układu chłonnego z komórek B najczęstszym punktem docelowym komórek dla CAR T jest antygen CD19 (rzadziej CD20 i CD22). Wewnątrzkomórkowa domena CAR T zawiera co najmniej dwie podjednostki; domena CD3-zeta dostarcza sygnał 1, a domeny kostymulacyjne dostarczają sygnał 2 aktywujące komórki T. Są nimi najczęściej białka CD28 lub 4-1BB (CD137). Tak zmodyfikowane

wane autologiczne limfocyty T aktywują się, gdy rozpoznają docelowy antygen na powierzchni nowotworu, i tym samym nie tylko uwalniają prozapalne cytokiny, perforyny i granzymy niszczące komórki docelowe, ale także ulegają autokrynnym procesom proliferacyjnym prowadzącym do ekspansji populacji CAR T w organizmie. Terapia z zastosowaniem CAR T okazała się skuteczna u chorych na oporne postaci CLL (Porter i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:725) i ALL (Maude i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371:1507; Grupp i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1509), a z doniesień zaprezentowanych na Konferencji ASH w 2016 roku przez Neelapu i wsp. (streszczenie LBA-6) wynika, że strategia ta jest również bardzo skuteczna u chorych na nawrotowe i oporne postaci DLBCL. Autorzy tego doniesienia (badanie ZUMA-1) posłużyli się CAR T o akronimie KTE-C19, znanym również jako *axicabtagene ciloleucel* (*Kite Pharma*), początkowo opracowanym w *National Cancer Institute* (NCI). Domena zewnątrzkomórkowa składa się z przeciwciała jednołańcuchowego o nazwie FMC-63, rozpoznającego CD19 na powierzchni komórki nowotworowej. Domena wewnątrzkomórkowa CD3-zeta dostarcza sygnał 1 do aktywacji komórek T, a domena kostymulacyjna CD28 dostarcza sygnał 2. W 1. fazie badania ZUMA-1 głównym punktem końcowym było ustalenie bezpieczeństwa i maksymalnej tolerowanej dawki KTE-C19. Celem fazy 2. było określenie skuteczności, a głównym punktem końcowym był ORR.

Badanie 2. fazy, przeprowadzone w 22 ośrodkach, obejmowało dwie kohorty — kohortę 1. chorych na DLBCL (n = 73) i kohortę 2 chorych na PMBCL i ze stransformowanymi FL (n = 20). Do badania 1. fazy włączono 7 chorych na DLBCL z 4 ośrodków; ORR wyniósł 57%, w tym 43% pacjentów uzyskało CR. Wyniki przejściowej analizy badania ZUMA-1 fazy 2. wykazały, że większość odpowiedzi wystąpiła w pierwszym miesiącu od infuzji CAR T; ORR u chorych na DLBCL wyniósł w tym czasie 68% (CR = 33%), a na PMBCL — 80% (CR = 55%). Ponadto 7 chorych, uzyskujących początkowo jedynie stabilizację choroby, osiągnęło CR w 3. miesiącu od infuzji CAR T. Uzyskane odpowiedzi na tym etapie leczenia wynosiły, odpowiednio, ORR 70% (76% DLBCL i 91% PMBCL) i CR 52% (47% DLBCL i 73% PMBCL). W czasie przeprowadzania analizy przejściowej badania ZUMA-1 wyniki okazały się zgodne z pierwotnym punktem końcowym, odnoszącym się do ogólnego odsetka odpowiedzi, przy czym wartość p była mniejsza niż 0,0001 w porównaniu z historycznym oraz założonym ogólnym odsetkiem odpowiedzi dla tej populacji chorych, ustalonym na poziomie 20%.

Należy podkreślić, że około połowa chorych leczonych w badaniu ZUMA-1 była w wieku 60 lat lub starszych, a mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres 1–12). Wystąpiły dwa typowe dla CAR T zdarzenia niepożądane, tj. CRS i powikłania neurologiczne (przejściowa encefalopatia) — w stopniu nasilenia 1 lub 2. U 13% pacjentów stwierdzono CRS w stopniu 3. lub wyższym, a u 29% pacjentów — zaburzenia neurologiczne w stopniu 3. lub wyższym. Z wyjątkiem chorych, którzy zmarli z powodu progresji chłoniaka, 3 pacjentów zmarło w związku z innymi przyczynami, w tym z podaniem KTE-C19. Jeden zgon spowodowała limfohistiocytoza hemofagocytowa, drugi — zatrzymanie krążenia w przebiegu CRS, a trzeci — zatorowość płucna. Analiza biomarkerów wykazała, że po infuzji KTE-C19 nastąpił silny wzrost liczby CAR T we krwi leczonych chorych. Szczytowa ekspansja limfocytów T pojawiła się 7–14 dni po infuzji. U pacjentów, u których CR utrzymywała się dłużej niż 3 miesiące, szczytowa liczba CAR T była 6-krotnie wyższa w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali CR lub czas jej trwania był krótszy niż 3 miesiące. Wzrost limfocytozy CAR T wiązał się z bardziej nasiloną toksycznością neurologiczną, ale pozostawał bez związku z CRS.

W pierwszych 1–2 tygodniach po infuzji KTE-C19 wzrastały stężenia prozapalnych cytokin i chemokin; większość powracała do stanu wyjściowego po 4 tygodniach. Ze względu na fakt, że głównym mediatorem CRS jest IL-6, istotne ograniczenie nasilenia objawów klinicznych tego zespołu uzyskano po zastosowaniu terapii anti-IL-6, w tym za pomocą przeciwciała przeciwko receptorowi IL-6 (tocilizumabu) lub przeciwciała przeciwko IL-6 (siltuksymabu). W przypadku nieskuteczności terapii anti-IL-6 stosowano kortykosteroidy w najmniejszych skutecznych dawkach w celu zachowania maksymalnego działania przeciwnowotworowego CAR T.

Wyniki badania ZUMA-1 dowiodły, że strategia wykorzystania CAR T może być bardzo skuteczna i efektywna w uzyskiwaniu odpowiedzi u chorych na oporne i nawrotowe postaci DLBCL, a tym samym w optymalnym przygotowaniu tych chorych do przeprowadzenia allo-HSCT w dalszych etapach leczenia. Obecnie trwają badania kliniczne oceniające skuteczność tej strategii w innych podtypach nowotworów układu chłonnego oraz nad wykorzystaniem metod blokady immunologicznej punktów kontrolnych w celu zwiększenia aktywności CAR T wobec komórek nowotworowych. Aktywnym obszarem badań jest także poznanie mechanizmów neurotoksyczności indukowanej przez CAR T, w tym możliwości wykorzystania tej strategii w leczeniu chorych na chłoniaki z zajęciem OUN.