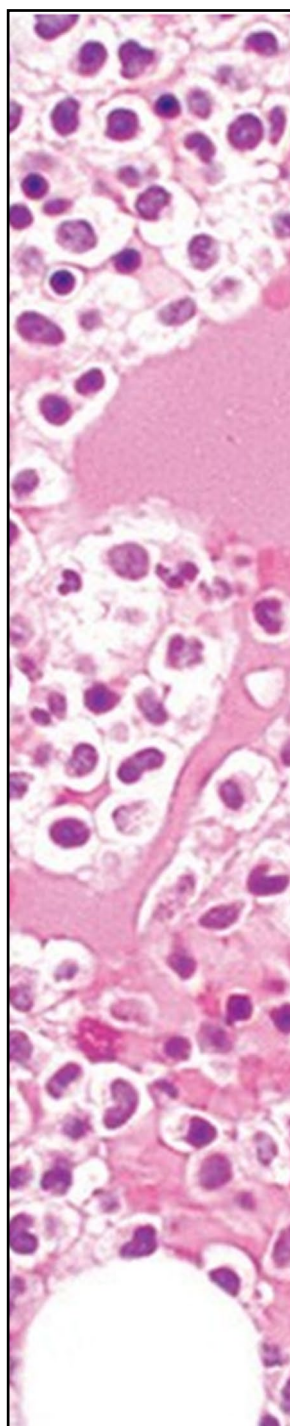


Hematologia

ISSN 2081-0768

rok 2020, tom 11, numer 3



PRACE POGLĄDOWE

Zaburzenia endokrynologiczne w hematoonkologii

Endocrine disorders in haematooncology

Michał Litwińczuk, Joanna Szydełko, Magdalena Szydełko i wsp.

Chłoniaki nadnerczy — praktyczne wskazówki

Adrenal lymphomas: practical guidance

Joanna Szydełko, Michał Litwińczuk, Magdalena Szydełko i wsp.

Immunoterapia CAR-T w hematoonkologii

CAR-T immunotherapy in haematooncology

Katarzyna Karwicka, Joanna Wawer, Olga Czabak i wsp.

OPIS PRZYPADKU

Protokół wenetoklaks–rytuksymab po inhibitorze BTK

Venetoclax–rituximab regimen after BTK inhibitor

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska, Grzegorz Władysław Basak

PYTANIA TESTOWE

Czasopismo Hematologia ukazało się
dzięki wsparciu Novartis Oncology



Dla pacjentów z włóknieniem szpiku

Oczekuj więcej...

Lepsza jakość życia¹

Potwierdzona skuteczność²

Większe prawdopodobieństwo przeżycia²



Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.³

Piśmiennictwo: **1.** Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9): 787-798. **2.** Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30: 1701-1707. **3.** Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego JAKAVI (ruxolitynib). Czerwiec 2020.

Hematologia

ISSN 2081-0768

www.journals.viamedica.pl/hematologia

Redaktor Naczelny/Editor-In-Chief

Iwona Hus, Warszawa

Zastępca Redaktora Naczelnego/Deputy Editor

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktorzy Działów/Section Editors

Choroby układu krwiotwórczego

Joanna Góra-Tybor, Warszawa

Agnieszka Wierzbowska, Łódź

Choroby układu chłonnego

Krzysztof Jamrozik, Warszawa

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

Tomasz Wróbel, Wrocław

Hematologia wieku podeszłego

Anna Czyż, Wrocław

Bożena Katarzyna Budziszewska, Warszawa

Hematopatologia

Monika Prochorec-Sobieszek, Warszawa

Anna Szumera-Cieckiewicz, Warszawa

Hemostaza

Krzysztof Chojnowski, Łódź

Jerzy Windyga, Warszawa

Laboratoryjna hematologia medyczna

Przemysław Juszczynski, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgniarska

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

Sekretarz Redakcji/Editorial Secretary

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktor prowadząca/Managing Editor

Joanna Gajkowska, Gdańsk

Rada Naukowa/Editorial Board

Iwona Auer-Grzesiak, Calgary

Łukasz Bołkun, Białystok

Peter Boyle, Lyon

Aleksandra Butrym, Wrocław

Andrzej Deptała, Warszawa

Monika Długosz-Danecka, Kraków

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Warszawa

Dominik Dydfeld, Poznań

Randy Gascoyne, Vancouver

Krzysztof Giannopoulos, Lublin

Eliza Głodkowska-Mrówka, Warszawa

Piotr Grabarczyk, Warszawa

Aleksandro Gringeri, Milan

Sebastian Grosicki, Chorzów

Norbert Grząsko, Lublin

Andrzej Hellmann, Gdańsk

Andreas Hochhaus, Jena

Jerzy Hołowiecki, Gliwice

Marek Hus, Lublin

Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Warszawa

Magdalena Łętowska, Warszawa

Bogusław Machaliński, Szczecin

Mauricette Michallet, Lyon

Johannes Oldenburg, Bonn

Piotr Paluszkiwicz, Warszawa

Monika Podhorecka, Lublin

Maria Podolak-Dawidziak, Wrocław

Bartosz Puła, Warszawa

Tadeusz Robak, Łódź

Jacek Roliński, Lublin

Tomasz Rozmysłowicz, Philadelphia

Joanna Rupa-Matyssek, Poznań

Tomasz Sacha, Kraków

Gilles Salles, Lyon

Beata Stella-Hołowiecka, Katowice

Bożena Sokołowska, Lublin

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Gdańsk

Tomasz Stokłosa, Warszawa

Tomasz Szczepański, Zabrze

Sebastian Szmit, Warszawa

Adam Torbicki, Warszawa

Jacek Treliński, Łódź

Marinus van Oers, Amsterdam

Marzena Wątek, Warszawa

Dariusz Wołowicz, Wrocław

Jan Maciej Zaucha, Gdańsk

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Hematologia (ISSN 2081-0768) jest czasopismem wydawanym

4 razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, dsku2@viamedica.pl

<http://www.viamedica.pl>

Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Dział Nauki

ul. Indry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

tel.: 22 34 96 233, tel./faks: 22 34 96 237

e-mail: hematologia@ihit.waw.pl

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej z 2020 roku oraz na 2021 rok dla odbiorców indywidualnych wynosi 90 zł, a dla instytucji 180 zł — tel.: 58 320 94 53,

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A.

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/hematologia



Reklamy: należy się kontaktować z wydawnictwem Via Medica

tel.: 58 326 94 94; dsku2@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Zaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <https://journals.viamedica.pl/hematologia/about/legalNote>

Czasopismo jest indeksowane w bazach CAS, CrossRef, EBSCO, Google Scholar, Index Copernicus (93,58 pkt.), Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (20 pkt.), Polskiej Bibliografii Lekarskiej, Scopus, SJR, Ulrich's Periodicals Directory oraz WorldCat



Copyright © 2020 Via Medica



19-0203.003.001

YESCARTA

(aktykabtagen cyloleucel)

Produkt YESCARTA jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego¹.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.

REFERENCJE:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta.

YESCARTA, logo YESCARTA, KITE i logo KITE są zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Kite Pharma, Inc. GILEAD jest zastrzeżonym znakiem towarowym Gilead Sciences, Inc.

© 2020 Kite Pharma, Inc.

PL-CTH-2020-07-0002

Hematologia

ISSN 2081-0768

<https://journals.viamedica.pl/hematologia>

2020, tom 11, nr 3

Spis treści

PRACE POGLĄDOWE

- Powikłania endokrynologiczne i metaboliczne terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego 113**
Endocrine and metabolic complication of treatment haematological malignancies
Michał Litwińczuk, Joanna Szydełko, Magdalena Szydełko, Monika Podhorecka, Agnieszka Szymczyk
- Pierwotne chłoniaki nadnerczy jako interdyscyplinarny problem endokrynologiczny i hematologiczny — praktyczne wskazówki w zakresie diagnostyki i leczenia 125**
Primary adrenal lymphomas as interdisciplinary endocrinological and haematological problem: practical guidance on diagnosis and treatment
Joanna Szydełko, Michał Litwińczuk, Magdalena Szydełko, Monika Podhorecka, Agnieszka Szymczyk
- Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne 166**
Innovative CAR T-cell therapy in the treatment of haematological malignancies: selected genetic and immunological aspects
Katarzyna Karwicka, Joanna Wawer, Olga Czabak, Janusz Kocki, Marek Hus

OPIS PRZYPADKU

- Bezpieczeństwo i skuteczność protokołu wenetoklaks–rytuksymab u chorej na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonej uprzednio inhibitorem BTK 183**
Safety and efficacy of venetoclax–rituximab protocol after BTK inhibitor treatment in a patient with chronic lymphocytic leukemia
Joanna Ewa Drozd-Sokołowska, Grzegorz Władysław Basak

- PYTANIA TESTOWE 188**

Na okładce: przewlekła białaczka limfocytowa. Dyfuzyjne nacieczenie dość dojrzałymi małymi limfocytami (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie 400 ×)



UZYSKAJ **LEPSZE WYNIKI**

W TRZECIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA
W **GRUPIE CHORYCH NA NAWROTOWEGO
I OPORNEGO NA BORTEZOMIB I LENALIDOMID
SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO**

Wskazanie do stosowania

Produkt SARCLISA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

*SARCLISA to lek anty-CD38, którego stosowanie prowadzi do uzyskania istotnie dłuższego PFS (11,53 miesiąca z Pd w grupie stosującej produkt SARCLISA + Pd w porównaniu z 6,47 miesiąca w grupie stosującej leczenie z Pd), co potwierdzono w badaniu fazy III ICARIA-MM. W tej szerokiej, zróżnicowanej populacji pacjentów wykazano także spójne korzyści niezależnie od podgrupy oraz poprawę ORR (60,4% w grupie stosującej produkt SARCLISA + Pd w porównaniu z 35,3% w grupie stosującej leczenie z Pd).^{1,2}

ORR = ogólny wskaźnik odpowiedzi; Pd = pomalidomid i deksametazon; PFS = przeżycie bez progresji choroby.

Niniejszy produkt leczniczy jest objęty środkami minimalizacji ryzyka. W celu uzyskania pełnych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane. W celu uzyskania pełnych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na





XI Konferencja Edukacyjna **IHT-** **Hematologia 2021**

Konferencja pod patronatem czasopism
Hematologia oraz *Journal of Transfusion Medicine*

GDYNIA

21–22 maja 2021 roku

Przewodniczące Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

prof. dr hab. n. med. Magdalena Łętowska

PATRONAT MEDIALNY

Hematologia IHT

**Journal of
Transfusion Medicine**



Onkoedu
Serwis dla lekarzy specjalistów

tvmed

www.hemato.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi – podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0369.001.011



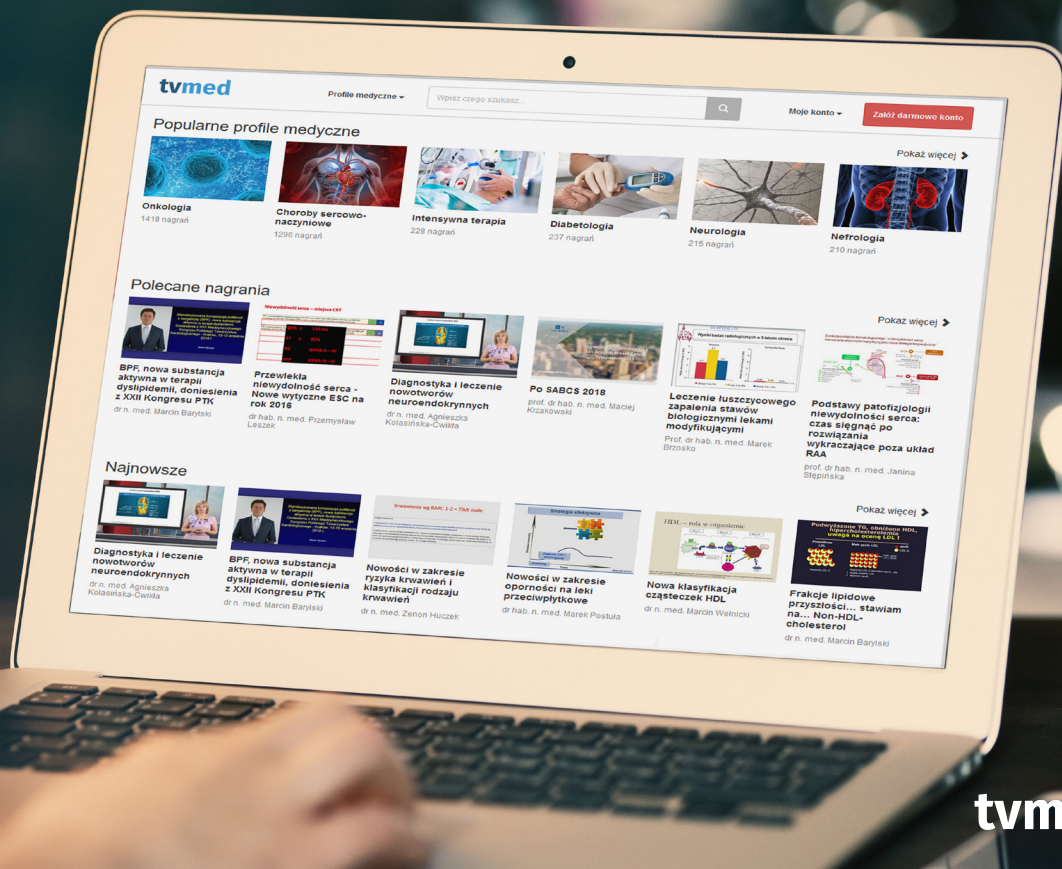
Szanowni Państwo,

w 3. numerze czasopisma „Hematologia” znajdziecie Państwo trzy prace pogładowe. Dwie z nich dotyczą zagadnień wspólnych dla hematologii i endokrynologii. W pierwszej Autorzy omówili powikłania endokrynologiczne i metaboliczne terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. Zaburzenia endokrynologiczne najczęściej są kojarzone jako działanie niepożądane glikokortykosteroidów, Autorzy publikacji zwrócili uwagę na rzadziej poruszane kwestie, takie jak wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych na czynność osi tyreotropowej skutkujący najczęściej niedoczynnością tarczycy oraz procesy zapalne przysadki, nadnerczy i cukrzycę typu 1 indukowane przez inhibitory punktów kontroli immunologicznej. Zaburzenia endokrynologiczne w postaci zaniku funkcji gonad, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy i dysfunkcji tarczycy mogą stanowić również powikłanie transplantacji komórek krwiotwórczych. Należy pamiętać o tych powikłaniach i odpowiedniej ocenie endokrynologicznej w czasie wizyt kontrolnych. Tematem drugiej pracy są pierwotne chłoniaki nadnerczy, które ze względu na rzadkość występowania i dynamiczny przebieg kliniczny mogą stanowić istotny problem kliniczny w praktyce lekarzy różnych specjalności. W pracy przedstawiono zarówno metody diagnostyki, jak i możliwości leczenia chłoniaków nadnerczy; zachęcam Państwa do zapoznania się z tym opracowaniem. Tematem trzeciej pracy pogładowej są wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne terapii CAR-T. Autorzy w szczegółowy i przejrzysty sposób omówili budowę i mechanizm działania chimerycznych receptorów antygenowych (CAR, chimeric antigen receptors), a także przedstawili kierunki rozwoju technologii CAR-T, których celem jest zwiększenie jej skuteczności. Omówiono również aspekty kliniczne terapii z uwzględnieniem leczenia kondycjonującego oraz działań niepożądanych pod kątem patogenezy i leczenia. Ta praca przybliży Państwu technologię CAR-T określaną mianem terapii przyszłości. Ostatni artykuł w bieżącym numerze to opis przypadku chorej na przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p, u której zastosowano schemat wenetoklaks–rytuksymab po wielu wcześniejszych liniach terapii obejmujących schematy z fludarabiną oraz ibrutynib. Zastosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem pozwoliło uzyskać szybką odpowiedź przy dobrej tolerancji leczenia. Autorzy zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia neutropenii, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. U omawianej chorej zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor) pozwoliło na planowe osiągnięcie dawki docelowej wenetoklaksu i o tym praktycznym aspekcie postępowania warto pamiętać w codziennej praktyce.

Zapraszam Państwa do lektury!

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

Redaktor Naczelna



tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed






- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Powikłania endokrynologiczne i metaboliczne terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego

Endocrine and metabolic complication of treatment haematological malignancies

Michał Litwińczuk¹, Joanna Szydełko², Magdalena Szydełko³,
 Monika Podhorecka⁴, Agnieszka Szymczyk⁵

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie

²Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Zakład Transplantologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Mimo znacznego postępu, jaki się dokonał w terapii chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, nadal z leczeniem wiążą się liczne działania niepożądane. Wśród nich istotne miejsce zajmują powikłania endokrynologiczne oraz diabetologiczne, które należą do jednych z częściej obserwowanych. Wynikają one przede wszystkim z ingerencji stosowanego leczenia w funkcjonowanie układu immunologicznego, w rezultacie czego może dochodzić do indukcji procesów o podłożu autoimmunologicznym w obrębie wielu układów, w tym gruczołów dokrewnych. Coraz powszechniejsze stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych, inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego, jak również glikokortykosteroidów o działaniu immunosupresyjnym może prowadzić do rozwoju patologii układu wewnątrzwydzielniczego. Najczęstszymi powikłaniami rozwijającymi się na tle autoimmunizacyjnego zapalenia są zaburzenia funkcji tarczycy, przysadki w zakresie jej przedniego płata, a także, choć niezwykle rzadko, tylnego pod postacią moczówki prostej. Mogą one wystąpić u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, niezależnie od płci. Niektóre dysfunkcje mają przebieg subkliniczny i są stwierdzane przypadkowo, podczas rutynowych kontroli zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Biorąc pod uwagę niebezpieczeństwo wystąpienia poważnych powikłań endokrynologicznych i diabetologicznych, obecnie zaleca się stałe monitorowanie chorych.

Słowa kluczowe: choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, powikłania endokrynologiczne, powikłania diabetologiczne, inhibitory kinaz tyrozynowych, immunoterapia

Hematologia 2020; 11, 3: 113–124

Abstract

Despite the significant progress in the treatment of haematological malignancies and the improvement of treatment efficacy, it is still associated with numerous side effects. Among them, endocrinological and diabetic complications of immunotherapy are of particular importance, and they belong

Adres do korespondencji: Michał Litwińczuk, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel. +48 81 72 44 668, faks +48 81 724 46 69
 e-mail: mlitwinczuk405@gmail.com

to the most frequently observed, mainly due to the interference of the treatment with functioning of the immune system. As a result, it can lead to the induction of autoimmune processes in many systems, including endocrine glands. The effectiveness of some therapies may also be determined by the occurrence of side effects in the form of autoimmune diseases. Increasing use of tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, as well as glucocorticosteroids exerting immunosuppressive effect, which are applied, leads to the development of various pathologies of the endocrine system. The most common complications developing on the background of autoimmune inflammation are disturbances in the function of thyroid gland, pituitary gland in its anterior lobe, and very rarely in the posterior lobe in the form of diabetes insipidus. The above-mentioned disorders may occur in patients of all ages, regardless of gender. Some dysfunctions are subclinical and are found incidentally during routine check-up, both in the course of the treatment process or after its completion. Taking into account the possibility of serious consequences of the therapy, it is now recommended to periodically control the patients.

Key words: haematological malignancies, endocrine complications, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy

Hematologia 2020; 11, 3: 113–124

Wprowadzenie

Do najważniejszych metod leczenia chorób nowotworowych, mimo postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach, nadal zalicza się chemioterapię oraz immunoterapię. Ten rodzaj terapii jest jednak obciążony licznymi powikłaniami, w tym endokrynologicznymi i diabetologicznymi. U 50–55% pacjentów z chorobami onkologicznymi rozpoznaje się endokrynopatie będące następstwem leczenia [1, 2]. Zarówno ostre, jak i odległe powikłania endokrynologiczne oraz metaboliczne stanowią istotny problem kliniczny, który może wpływać na przebieg terapii i dalsze rokowanie [3].

W artykule omówiono najważniejsze grupy leków, ich mechanizmy działania oraz wpływ na funkcjonowanie narządów wydzielania wewnętrznego z uwzględnieniem zaburzeń regulacji osi tropowych przysadki, jak również poszczególnych gruczołów dokrewnych.

Wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych na czynność osi tyreotropowej

Kinazy tyrozynowe są białkami pełniącymi istotną rolę w przebiegu wielu procesów komórkowych, pośrednicząc w regulacji większości dróg transdukcji sygnału. Enzymy te wykazują aktywność modulującą i kontrolującą procesy transkrypcji, metabolizm, różnicowanie i wzrost komórek (w tym patologiczny), a także funkcjonowanie kanałów jonowych oraz działanie receptorów niektórych neurotransmiterów [4]. Kinazy tyrozynowe receptorowe uczestniczą w zainicjowanym

przez zewnątrzkomórkowe czynniki wzrostu oraz peptydowe hormony złożonym szlaku przemian, który, po indukcji cytokinami, antygenami i integrynanami jest kontynuowany przez kinazy tyrozynowe niereceptorowe, stanowiące element struktury białek cytoplazmatycznych. Wskutek aktywacji wyżej wymienionych kinaz dochodzi do inicjowania kaskady białek, czego efektem jest ostatecznie przekazywanie informacji do jądra komórkowego. Ich prawidłowa aktywność odgrywa kluczową rolę we właściwym przebiegu procesów metabolicznych w obrębie wszystkich komórek organizmu [4].

W wyniku mutacji prowadzących do nadekspresji genów kodujących kinazy następuje konstytutywna aktywacja enzymów, w wyniku czego dochodzi do niekontrolowanej proliferacji oraz wzrostu komórek nowotworowych, jak również indukcji procesów angiogenezy i przerzutowania [5].

Kinazy tyrozynowe to enzymy katalizujące przenoszenie grup fosforanowych z trifosforanu adenozyny (ATP, *adenosine triphosphate*) do reszt tyrozynowych w polipeptydach [5]. Ponad 70% znanych do tej pory onkogenów i protoonkogenów koduje kinazy tyrozynowe, a nadekspresja receptorów tych enzymów jest opisywana w przypadku większości podtypów nowotworów. Inhibicja szlaków sygnalizacji, którą uzyskano w wyniku zastosowania analogów ATP, stanowi jeden z istotnych aspektów leczenia chorób nowotworowych [5]. Efekt zahamowania aktywności kinaz osiągnięto poprzez uniemożliwienie wiązania się cząsteczek ATP do miejsc krytycznych tych enzymów, w efekcie prowadząc do zablokowania kaskady przemian metabolicznych, niezbędnej do proliferacji komórek nowotworowych [6].

Równocześnie, uwzględniając szeroki wpływ terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) na opisane wyżej procesy komórkowe, a także brak specyficzności, z ich stosowaniem wiąże się potencjalne ryzyko działań niepożądanych. Największy problem endokrynologiczny, wynikający z terapii opartej na TKI, stanowią zaburzenia funkcji tarczycy pod postacią niedoczynności [6, 7]. W literaturze są opisywane przypadki nasilenia niedoczynności tarczycy u pacjentów ze zdiagnozowaną w przeszłości hipotyreozą, u których stosowano skuteczną terapię substytucyjną lewotyroksyną (LT4, *levothyroxine*) oraz będących w klinicznej i laboratoryjnej eutyreozy przed rozpoczęciem leczenia [7].

Tego typu zaburzenia opisywano w literaturze u chorych leczonych imatynibem, a grupę wysokiego ryzyka stanowili chorzy po tyreoidiektomii z powodu raka tarczycy, bez eutyreozy przed rozpoczęciem leczenia TKI [7]. Patogeneza rozwoju niedoczynności tarczycy w tej grupie pacjentów nie została do tej pory w pełni wyjaśniona, jednak sugeruje się, że znacznie podwyższone wartości hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) ($384\% \pm 228\%$ powyżej górnej granicy normy) oraz obniżenie stężenia wolnej tyroksyny (T4, *free thyroxine*) w osoczu wynikają prawdopodobnie ze zwiększonej aktywności dejodynazy typu 3, która przyspiesza metabolizm T4 oraz częściowo trijodotyroniny (T3, *triiodothyronine*) [8, 9]. Zaburzenia funkcji tarczycy obserwowano u 21–100% chorych już po około 2 tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii TKI. W aktualnych zaleceniach, opartych na empirycznym doświadczeniu klinicznym, rekomenduje się rozważenie podwojenia dawki LT4 na początku terapii imatynibem oraz monitorowanie stężenia TSH co 4 tygodnie do uzyskania eutyreozy, a następnie raz na 2 miesiące [7].

Drugą grupę pacjentów leczonych TKI stanowią chorzy, u których rozwinęła się niedoczynność tarczycy, ale przed rozpoczęciem terapii nie rozpoznano u nich tego schorzenia. W retrospektywnym badaniu obejmującym 73 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) leczonych imatynibem, dazatynibem lub nilotynibem u prawie 45% rozwinęło się jedno lub większa liczba zaburzeń funkcji tarczycy (odpowiednio 25%, 70% i 55%) [10]. W większości przypadków przebiegały one w sposób łagodny i nie było konieczne przerywanie leczenia hematologicznego. Średni czas, jaki upłynął od momentu wdrożenia terapii TKI do pojawienia się zaburzeń ze strony tarczycy, wynosił od 6 do 22 tygodni, a więc następowało to znacznie później niż w przy-

padku pacjentów z niedoczynnością tarczycy w wywiadzie. Niedoczynność tarczycy rozwinęła się u 13% pacjentów leczonych imatynibem, 50% leczonych dazatynibem oraz 22% leczonych nilotynibem. Ponadto u 7% chorych, u których zastosowano nilotynib, rozpoznano autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy z epizodem nadczynności poprzedzającym niedoczynność tarczycy. Mechanizm, w którym wyżej wymieniona grupa leków powoduje hipotyreozę, nie został do końca poznany. Istnieją różne hipotezy, między innymi możliwy jest bezpośredni, szkodliwy wpływ TKI na tyreocyty, hamowanie wychwytu jodu czy też upośledzenie aktywności tyreoperoksydazy (TPO, *thyroid peroxidase*) [7]. Jednak najbardziej prawdopodobnym mechanizmem powodującym rozwój niedoczynności tarczycy, z przejściową fazą nadczynności, jest wpływ TKI na aktywność receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), czego efektem jest postępująca destrukcja gruczołu tarczowego wynikająca ze zmniejszenia jego unaczynienia [7, 11]. Dokonano również istotnych obserwacji, na podstawie których stwierdzono, że w wyniku stosowania różnych grup leków przeciwnowotworowych, w tym TKI, miano przeciwciał przeciwko hormonom tarczycy, szczególnie skierowanym przeciwko T3, było podobne jak w przypadku pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi (np. z przewlekłym limfocytowym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto) [7]. Obecność przeciwciał w obu klasach (IgG i IgM) może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnych hormonów, zaburzając obraz kliniczny [12]. Co interesujące, miano przeciwciał wiążących hormony tarczycy, bardziej znacząco, w porównaniu a przeciwciałami anti-TPO i anti-TG (*anti-thyroglobulin*), korelowało z obrazem klinicznym oraz wynikami badań obrazowych (m.in. badania ultrasonograficzne [USG] gruczołu tarczowego). W związku z tym obecność przeciwciał skierowanych przeciwko hormonom tarczycy może być traktowana jako wczesny marker destrukcji gruczołu tarczowego w przebiegu terapii imatynibem [5]. Obecnie przed rozpoczęciem terapii TKI, nawet u pacjentów z prawidłową funkcją tarczycy przed rozpoczęciem leczenia, rekomenduje się okresową kontrolę stężenia TSH — co 4 tygodnie przez pierwsze 4 miesiące, a następnie co 2–3 miesiące [7, 11].

Powikłania endokrynologiczne inhibitorów punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej

Pierwszy lek z grupy inhibitorów punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej (ICI, *immune*

checkpoint inhibitor) zarejestrowała amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku [13]. Od tego czasu skuteczność terapii opartej na ICI potwierdzono w badaniach klinicznych. Jednocześnie, uwzględniając mechanizm działania omawianej grupy leków, uważa się, że skuteczność terapii jest związana z wywoływaniem odpowiedzi układu immunologicznego, która może prowadzić do wystąpienia chorób autoimmunizacyjnych przewodu pokarmowego, skóry czy układu dokrewnego. Do endokrynologicznych działań niepożądanych zalicza się zaburzenia obejmujące procesy zapalne przysadki, nadnerczy oraz cukrzycę typu 1 [14–17]. W dostępnej literaturze opisuje się wystąpienie powikłań endokrynologicznych, w szczególności pod postacią zapalenia przysadki, jak również przypadek dysfunkcji podwzgórza na podłożu autoimmunologicznego zapalenia, po leczeniu z wykorzystaniem przeciwciał przeciw białku zaprogramowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-1, *anti-programmed cell death protein 1*) oraz niedoczynności przysadki mózgowej wraz z powiększeniem jej rozmiarów przy terapii z użyciem przeciwciał przeciwko CTLA-4 [17–19]. Opisano 222 przypadki pacjentów z zapaleniem przysadki bądź tylko jej przedniego płata [17]. Mediana wieku chorych wynosiła 61 lat, przy czym większość z nich (65%) stanowili mężczyźni. Przeciwciała przeciwko receptorom CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), PD-1 oraz ligandowi (PD-L1, *programmed cell death protein 1 ligand*) zastosowano w monoterapii odpowiednio u 12 i 15 pacjentów, przy czym u 7 pacjentów zastosowano terapię skojarzoną przy użyciu obu leków [17]. Średni czas, jaki upłynął od momentu wdrożenia immunoterapii do początku pojawienia się pierwszych niepożądanych objawów klinicznych, wynosił 12 tygodni (min. 3 tyg., maks. 76 tyg). Działania niepożądane związane z zastosowaniem ICI obejmowały głównie niedobór/-ory hormonu/-ów, jak również inne niespecyficzne objawy, takie jak bóle głowy. W badanej grupie jednak nie u wszystkich pacjentów ból wynikał z powiększenia objętości przysadki mózgowej [17]. Wśród 176 pacjentów z udokumentowanymi deficytami hormonalnymi u 36 stwierdzono niedobór jednego hormonu, u 47 niedobór dwóch hormonów, u 14 czterech hormonów, a u 7 aż pięciu hormonów. Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i tarczycy rozpoznano odpowiednio u 83% i 77% badanych. Z kolei objawy wtórnego hipogonadyzmu rozwinęły się u 53% pacjentów. Większość chorych (prawie 84%) leczonych ICI wymagała hormonalnej terapii substytucyjnej — jedynie u 4 spośród 220 badanych

nie stosowano tego typu terapii [17]. Osiemnastu pacjentów wymagało rozpoczęcia terapii uzupełniającej niedobory hormonów jeszcze przed rozpoczęciem immunoterapii, natomiast po zastosowaniu ICI liczba pacjentów stosujących terapię substytucyjną zwiększyła się do 24 [17]. Terapia oparta na anty-CTLA-4 oraz PD-1 wiąże się także z ryzykiem rozwoju wielohormonalnej niedoczynności (9 chorych) pod postacią niedoczynności przedniego płata przysadki z towarzyszącym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, pierwotną niedoczynnością tarczycy, chorobą Gravesa i Basedowa oraz cukrzycą typu 1 lub samą cukrzycą typu 1 [17].

Powszechnie wiadomo, że alemtuzumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD52 — powoduje zaburzenia ilościowe i jakościowe subpopulacji limfocytów B i T. W badaniach naukowych potwierdzono także, że alemtuzumab indukuje powstawanie przeciwciał stymulujących przeciwko receptorowi TSH (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulins*) i TPO, prowadząc najczęściej do rozwoju choroby Gravesa i Basedowa [20–22]. Ostatnie doniesienia wskazują, że u podłoża dysfunkcji tarczycy może leżeć obecność przeciwciał blokujących receptor dla TSH (TBAb, *thyrotropin receptor antibody*). Obserwacje kliniczne wskazują, że TRAb występują w wywołanej terapią chorobie autoimmunizacyjnej w znacznie wyższym odsetku przypadków (30–50%) niż u chorych z pierwotną niedoczynnością tarczycy (10%) [20]. Podobne powikłania ze strony gruczołu tarczowego wywołują niwolumab i pembrolizumab [17, 23]. Spektrum objawów wywołanych terapią ICI obejmuje zarówno nadczynność tarczycy przebiegającą niekiedy nawet z orbitopatią Gravesa, jak i pierwotną, przejściową i wtórna niedoczynność tarczycy [16]. W badaniu, którym objęto grupę 73 pacjentów, w tym 9 chorych na chłoniaka Hodgkina, 9 chorych na czerniaka skóry oraz 55 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, leczonych niwolumabem, zaburzenia funkcji tarczycy odnotowano u 23% chorych [24]. Ponadto wykazano, że predyspozycja do wystąpienia dysfunkcji tarczycy była najczęściej odnotowywana w przypadku chorych na chłoniaka Hodgkina leczonych niwolumabem (66,7%). U części pacjentów rozwinęła się łagodna tyreotoksykoza, jednak w przeważającej większości zaburzenia te nie wymagały wdrożenia farmakoterapii. W zależności od rodzaju i przebiegu dysfunkcji tarczycy można wyróżnić dwie grupy chorych. Pierwszą z nich stanowią osoby, u których rozwinęła się przejściowa tyreotoksykoza, z następowym przejściem do hipotyreozy, drugą zaś pacjenci z subkliniczną tyreotoksykozą [24].

Większa predyspozycja do wystąpienia zaburzeń funkcji tarczycy w przebiegu terapii niwolumabem u chorych na chłoniaka Hodgkina może być związana z wcześniejszym stosowaniem chemioterapii, radioterapii czy przeciwciał monoklonalnych, które potencjalnie zwiększają ryzyko rozwoju tych powikłań. Do tej pory brakuje jednak szczegółowych i długofalowych badań w grupie pacjentów leczonych wyłącznie z powodu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego ze względu na zbyt krótki czas wykorzystywania ICI w praktyce klinicznej [17].

W aktualnych rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia powikłań wywołanych terapią ICI zaleca się oznaczenie stężenia TSH przed rozpoczęciem terapii u wszystkich chorych oraz dodatkowo oznaczenie stężenia wolnych hormonów tarczycy w przypadku stwierdzenia jego nieprawidłowych wartości [20, 21, 25]. Uprzednio istniejące dysfunkcje tarczycy nie stanowią przeciwwskazania do wdrożenia leczenia. W takich przypadkach wskazane jest jednak stałe monitorowanie funkcji tarczycy w warunkach ambulatoryjnych. Aktywna orbitopatia tarczycowa stanowi przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii lekami immunomodulującymi. W świetle aktualnych rekomendacji nie zaleca się powszechnego wykonywania rutynowych badań obrazowych, takich jak USG czy scyntygrafia tarczycy przed rozpoczęciem leczenia [20]. Wskazane jest natomiast oznaczenie stężenia TSH po zastosowanej immunoterapii. W przypadku gdy jego wartość mieściła się w zakresie 0,1–0,39 mJm./l, należy skontrolować jego stężenie oraz wartość FT4 po miesiącu [16]. Z kolei w sytuacji, gdy stężenie TSH było obniżone lub wynosiło mniej niż 0,1 mJm./l, a stężenie wolnych hormonów było podwyższone, należy skontrolować stężenia TSH oraz FT4 i FT3 po około 2 tygodniach [20]. Wyjątkiem od powyższej reguły jest terapia alemtuzumabem, w przypadku którego zaleca się stałą kontrolę stężenia TSH co 3 miesiące przez 4 lata. Dalsze monitorowanie parametrów biochemicznych krwi zależy od stanu klinicznego pacjenta oraz wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia funkcji tarczycy. W sytuacji zaostrzenia nadczynności tarczycy, nietolerancji leczenia, chwiejnego przebiegu choroby zasadniczej gruczołu tarczycowego po immunoterapii należy, w zależności od preferencji, rozważyć wykonanie tyreoidektomii bądź wdrożenie radiojodoterapii (^{131}I) [20]. Nie zaleca się rutynowego oznaczania przeciwciał przeciw-tarczycowych przed wdrożeniem terapii opartej na ICI, należy jednak wziąć pod uwagę, że ryzyko wystąpienia oraz nasilenie powikłań tarczycowych jest istotnie wyższe u pacjentów, u których stwier-

dzono ich obecność [20]. Wskazana jest również stała kontrola pacjentów z obecnymi przeciwciałami anti-TSH-R w celu monitorowania w kierunku ewentualnego rozwoju tyreotoksykozy. W przypadku rozwoju objawów orbitopatii tarczycowej, takich jak diplopia, proptoza albo stanu zapalnego gałek ocznych, należy objąć pacjenta leczeniem specjalistycznym. Wystąpienie niedoczynności tarczycy potwierdzonej w wynikach badań biochemicznych wymaga wdrożenia terapii substytucyjnej LT4. Jeżeli nastąpi samoistna remisja po 12 miesiącach od wdrożenia leczenia LT4, można podjąć próbę jej odstawienia [20].

Innym powikłaniem endokrynologicznym wynikającym ze stosowania ICI jest cukrzyca indukowana lekami [17, 26]. Opisano przypadki cukrzycy typu 1 rozpoznanej na podstawie stanu klinicznego oraz wykładników biochemicznych pod postacią obecności przeciwciał przeciw wyspowym (ICA, *islet cell antibodies*) i kwasicy z obecnością ciał ketonowych, wymagającej natychmiastowego wdrożenia insulinoterapii [17, 26]. Powyższe powikłanie stwierdzano głównie u mężczyzn z metastatycznym czerniakiem, u których stosowano w terapii cząsteczki anti-CTLA-4 i anti-PD-1/PD-L1, brakuje natomiast podobnych obserwacji w przypadku chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [17]. W badaniach naukowych potwierdzono, że immunoterapia wiąże się także z predyspozycją do rozwoju cukrzycy typu 2, którą uważa się obecnie za chorobę o etiologii zapalnej [27]. W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 w przebiegu terapii ICI uczestniczą cytokiny, w tym interferon gamma ($\text{INF-}\gamma$), czynnik martwicy nowotworu alfa ($\text{TNF-}\alpha$, *tumor necrosis factor* α) oraz interleukina 2 (IL-2) [27]. W badaniu w grupie 43 pacjentów bez wcześniejszego wywiadu w kierunku cukrzycy typu 2 wykazano istotny wzrost wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} , *glycated hemoglobin*) po wdrożeniu immunoterapii [27]. Powyższe wyniki badań potwierdzili Mondello i wsp. [25], którzy również zaobserwowali wzrost stężenia HbA_{1c} o ponad 0,4% w trakcie terapii ICI w porównaniu z wartościami wyjściowymi [25]. Dlatego monitorowanie pacjentów leczonych ICI w kierunku ewentualnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod postacią stanu przedcukrzycowego czy cukrzycy wydaje się celowe.

Ostatnią grupę powikłań związanych z immunoterapią, które odnotowywano najrzadziej, stanowią pierwotna niedoczynność kory nadnerczy, adrenokortykotropino (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*)-zależny zespół Cushinga, pierwotna niedoczynność przytarczyc i moczówka prosta [16]. Objawy związane z ACTH-zależnym zespołem

Cushinga rozwijały się średnio po 12 tygodniach od wdrożenia terapii skojarzonej ipilimumabem i niwolumabem u chorych na czerniaka, następnie objawy ustępowały, prowadząc do rozwoju hipokortyzolemii [11]. W literaturze opisywano zarówno przypadki wystąpienia wtórnej, jak i pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy na podłożu autoimmunizacji u 0,3–1,5% chorych leczonych anty-PD-1 (pembrolizumabem, niwolumabem)/PD-L1 (awelumabem, durwalumabem i atezolizumabem) [26, 28]. Ponadto w przypadku pacjentów leczonych ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem po 6 tygodniach od podania pierwszej dawki rozwijała się pierwotna niedoczynność przytarczyc [17]. Pełnoobjawowy hipoparatyroidyzm, będący powikłaniem terapii ICI, opisano również u pacjenta stosującego leczenie złożone z ipilimumabu oraz niwolumabu po półtoramiesięcznej terapii [29]. W świetle aktualnych doniesień naukowych, w celu monitorowania funkcji i ewentualnych zmian dotyczących gruczołów dokrewnych, zachodzących wskutek stosowanej immunoterapii, należy rozważyć wykonanie kontrolnych oznaczeń stężeń ACTH, kortyzolu, hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*), testosteronu, estrogenu, prolaktyny (PRL), hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), glukozy oraz wykonanie badań obrazowych, szczególnie rezonansu magnetycznego układu podwzgórzowo-przysadkowego [30].

Wpływ stosowania glikokortykosteroidów na wystąpienie powikłań endokrynologicznych

Glikokortykosteroidoterapia (GKS), ze względu na stosowane ponadfizjologicznych dawek steroidów u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, jest obarczona powikłaniami w postaci supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [31]. Rensen i wsp. [31] poddali obserwacji 10 dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), bez zaburzeń w zakresie osi korytkotropowej przed rozpoczęciem terapii. Po 28 dniach terapii deksametazonem w dawce 6 mg/m²/dobę wyniki badań biochemicznych u wszystkich pacjentów potwierdzały niedoczynność kory nadnerczy. U 3 chorych cechy niedoczynności kory nadnerczy utrzymywały się 4 tygodnie, natomiast u wszystkich badanych po 8 tygodniach powróciła prawidłowa czynność kory nadnerczy [31]. W innym badaniu, do którego także włączono dzieci cho-

re na ALL, w leczeniu (oprócz chemioterapii) stosowano przez 35 kolejnych dni prednizolon w dawce 60 mg/m²/dobę zmniejszanej w ciągu 9 dni, a następnie przez 21 dni w reindukcji deksametazon w dawce 10 mg/m²/dobę także stopniowo redukowanej. Po zakończonej terapii u 70% badanych stwierdzono przejściową, trwającą przez pierwszy tydzień obserwacji niedoczynność kory nadnerczy. U 6 badanych biochemiczne cechy niedoczynności kory nadnerczy pozostawały obecne po 3 tygodniach od zakończenia leczenia, a u 4 chorych po 7 tygodniach. Odnotowano także przypadki utrzymującej się niedoczynności kory nadnerczy przez 10 tygodni (n = 1), 11 tygodni (n = 2), a nawet 19 tygodni (n = 1) od zakończenia steroidoterapii [31]. W większości badań, prowadzonych w grupach pediatrycznych pacjentów z rozpoznaniem ALL, leczonych różnymi preparatami GKS, potwierdzono brak istotnych różnic w zakresie czasu trwania dysfunkcji kory nadnerczy. Wyniki tylko jednego z nich wskazują na szybszy powrót prawidłowej funkcji kory nadnerczy u pacjentów leczonych prednizonem w porównaniu z grupą leczoną deksametazonem [31]. Supresja osi korytkotropowej u omówionej wyżej grupy pacjentów skutkowałą nieodpowiednią do stanu klinicznego substytucją hydrokortyzonem, ze względu na dodatkowe zapotrzebowanie związane ze współwystępowaniem infekcji bądź sytuacji stresowych. Wciąż brakuje ujednoczonych standardów terapeutycznych w przypadku jatrogennej, wtórnej niedoczynności kory nadnerczy u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [31].

Powikłania endokrynologiczne u chorych po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych

Z procedurą transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), choć od lat jest powszechnie stosowana w leczeniu chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, wiąże się wysokie ryzyko (20–50%) rozwoju wczesnych i późnych powikłań ze strony układu wewnątrzwydzielniczego [32–34]. Zdecydowaną większość dotychczas udokumentowanych i opisanych przypadków dysfunkcji układu dokrewnego dotyczy populacji pediatrycznej, natomiast wciąż istnieje niewiele długofalowych badań odnoszących się do grupy osób dorosłych. Do czynników ryzyka wystąpienia powikłań endokrynologicznych należą wiek w chwili HSCT, zastosowany schemat chemioterapii kondycjonującej, a także napromieniania całego ciała (TBI, *total*

body irradiation) oraz rozwój choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) [35, 36].

Wyniki badań dowodzą, że wystąpienie powikłań endokrynologicznych dotyczy w większości pacjentów poddanych uprzednio TBI. Brakuje natomiast badań wyjaśniających, w jakim stopniu zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wpływa na funkcję układu dokrewnego u biorców [32, 33, 37].

Najczęstszym przewlekłym powikłaniem HSCT są zaburzenia funkcji gonad, które stwierdza się u ponad 2/3 biorców. Przedwczesne wygasanie funkcji jajników (POF, *premature ovarian failure*) obserwuje się u 44–100% kobiet po HSCT, jednak rzeczywista częstość występowania tego zaburzenia jest trudna do oszacowania z powodu wielu zmiennych, które należy wziąć pod uwagę (m.in. wiek, wskazania do transplantacji, wcześniejsze leczenie hematologiczne) [38]. Powrót prawidłowej funkcji gonad obserwuje się rzadko i zależy on w głównej mierze od wieku, dlatego też częściej jest opisywany u młodych kobiet. Wpływ leków cytotoksycznych oraz promieniowania na funkcję gonad zależy od dawki [39]. Oszacowano, że dawka promieniowania prowadząca do uszkodzenia około 50% ludzkich oocytów jest mniejsza niż 4 Gy, a prawie wszystkie leki przeciwnowotworowe, w tym alkilujące, wywierają gonadotoksyczny wpływ zależny od dawki, oddziałując nie tylko bezpośrednio na oocyty, ale również na podporowe komórki ziarniste [33, 40]. Na podstawie badania przeprowadzonego przez Somali i wsp. [40] w grupie 41 kobiet poddanych HSCT (wiek $30,9 \pm 9,03$ roku), u których w kondycjonowaniu zastosowano busulfan (w dawce 16 mg/kg mc.) i cyklofosfamid (w dawce 120 mg/kg mc.), wykazano, że hipogonadyzm hipergonadotropowy z podwyższonymi podstawowymi stężeniami FSH i LH, zmniejszoną objętością jajników i brakiem widocznych pęcherzyków jajnikowych w badaniu USG występuje u 97% badanych. W grupie pacjentek po allogenicznym HSCT (allo-HSCT) niewydolność funkcji jajników zdiagnozowano u wszystkich badanych (19 osób) i u żadnej z nich w ciągu 3-letniej obserwacji nie doszło do spontanicznego powrotu menstruacji. Z kolei spośród 22 pacjentek, które poddano autologicznemu HSCT (auto-HSCT), u 91% rozwinęło się POF, jednak w tym przypadku u 20% kobiet doszło do samoistnego powrotu cykli miesięcznych, co pozwala stwierdzić, że wyższy odsetek trwałych uszkodzeń gonad obserwuje się w związku z allo-HSCT [40]. Także w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), poddanych allo-

-HSCT kilka lat po przeszczepieniu stwierdzono zaburzenia funkcji gonad pod postacią hipogonadyzmu hipergonadotropowego z brakiem występowania menstruacji u 100% badanych. Zaledwie u 6% z nich obserwowano opóźniony powrót czynności gonad. Sanders i wsp. [41] wykazali, że TBI było głównym czynnikiem istotnie wpływającym na ryzyko wystąpienia dysfunkcji jajników, a — co najważniejsze — zarówno TBI, jak i zaawansowany wiek pacjentki w momencie HSCT znacznie zmniejszały prawdopodobieństwo przywrócenia prawidłowej funkcji jajników. Ponadto po podaniu dużych dawek cyklofosfamidu (200 mg/kg mc.) przywrócenie funkcji jajników obserwowano u młodszych kobiet, natomiast po zastosowaniu wysokodawkowanej chemioterapii opartej na cyklofosfamidzie skojarzonej z TBI powrót prawidłowej czynności gonad obserwowano jedynie u młodych kobiet [41]. Dane literaturowe wskazują, że w przypadku tego typu terapii przywrócenie funkcji jajników następuje u 10–14% kobiet. Zastosowanie TBI po okresie dojrzewania prawie zawsze prowadzi do niewydolności gonad, natomiast jego wdrożenie przed okresem dojrzewania wiąże się z mniejszą gonadotoksycznością, a aż 40–60% chorych wchodzi samoistnie w okres pokwitania [38].

Odnutowywano również istotne różnice w wielkości jajników — w przypadku chorych po allo-HSCT objętość gonad jest mniejsza. W tej grupie badanych uwagę zwracały również obniżone stężenia 17β -estradiolu oraz δ -4-androstendionu, natomiast w przypadku chorych po auto-HSCT odnotowano jedynie obniżenie stężenia 17β -estradiolu. Ponadto stwierdzono obniżenie stężenia androgenów we krwi obwodowej i zahamowanie czynności nadnerczy, które wiązało się ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego [32].

Opisane dysfunkcje gonad, zwłaszcza jeśli HSCT przeprowadzono u chorej w wieku rozrodczym, niosą ze sobą istotne implikacje kliniczne i psychologiczne. Nawet jeśli dochodzi do powrotu prawidłowych cykli miesięczkowych, to nie jest to równoznaczne z prawidłową funkcją gonad i pewnym rokowaniem co do płodności w przyszłości. Niektórzy autorzy sugerują, aby oprócz podstawowego panelu hormonalnego oznaczać stężenie hormonu anty-Müllerowskiego (AMH, *anti-Müllerian hormone*) [38]. W badaniach wykazano, że nawet u 90% chorych stwierdza się obniżoną wartość AMH, a więc i rezerwy jajnikowej. mimo że nie obserwowano zaburzeń miesiączkowania. Ponadto AMH jest przydatnym markerem funkcji gonad u pacjentek przed okresem pokwitania po HSCT oraz przyjmujących dwuskładnikową

hormonalną terapię zastępczą (HTZ) — estrogenowo-progesteronową [42].

U większości chorych konieczne jest wdrożenie HTZ, którą należy rozpocząć po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej [38, 40, 43]. Preparaty estrogenowo-progesteronowe mogą jednak nasilać zaburzenia czynności wątroby u pacjentek z GvHD. Najkorzystniejszym, udokumentowanym schematem HTZ jest cykliczne, sekwencyjne stosowanie estradiolu (2 mg/d.) z dydrogesteronem (10 mg przez 14 dni/mies.). Zaletami tego typu preparatów są prosta aplikacja, korzystny profil bezpieczeństwa oraz ustąpienie objawów ze strony układu moczowo-płciowego i korzystne efekty psychologiczne [44]. Zaleca się równocześnie przerwę w stosowaniu wyżej wymienionej terapii na okres 2–3 miesiące i monitorowanie funkcji osi gonadotropowej [33].

Nie bez znaczenia pozostaje również wpływ omawianych terapii na funkcje gonad męskich. Zarówno leki cytostaticzne, jak i TBI wywierają działanie gonadotoksyczne na nabłonek komórek rozrodczych i komórki Leydiga jąder zarówno u dzieci, młodych osób przed okresem pokwitania, jak i u dorosłych [37]. Zaobserwowano bowiem zależność między spadkiem stężenia testosteronu a wtórnym wzrostem stężenia FSH u pacjentów po auto- i allo-HSCT. U pacjentów leczonych wysokodawkowaną chemioterapią i pojedynczą frakcją TBI w dawce 7,5 Gy obserwowano niekiedy powrót stężenia FSH do górnej granicy normy. Wykazano, że prawidłowy proces spermatogenezy u chorych, u których zastosowano TBI, występuje rzadko. W literaturze przedmiotu opisywano także utrzymujące się podwyższone stężenia FSH i LH u większości mężczyzn po HSCT, niezależnie od stosowania TBI [33]. U wszystkich pacjentów po HSCT stwierdzano nieprawidłowości w badaniu nasienia na podłożu dysfunkcji spermatogenezy, a u około 90% mężczyzn — aplazję zarodkową z azoospermia. Jednak jedynie w 85% przypadków odnotowano wzrost stężenia FSH, co wskazuje, że zaburzenia procesów spermatogenezy nie idą w parze z zaburzeniami dotyczącymi stężenia FSH [33]. Do potencjalnych przyczyn oligozoospermii/azoospermii u pacjentów po HSCT, u których nie wystąpił wzrost stężenia FSH, można zaliczyć częściowe uszkodzenie osi podwzgórze–przysadka w wyniku zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii i/lub TBI, czego efektem jest upośledzone uwalnianie gonadotropin, częściowe lub całkowite zahamowanie spermatogenezy lub zróżnicowanego stopnia niedrożność nasieniowodów [33]. Tauchmanová i wsp. [44] wykazali, że

u mężczyzn poddanych HSCT zastosowanie TBI wiązało się z istotnie wyższym stężeniem FSH, co może wskazywać na silne działanie gonadotoksyczne napromieniania. U chorych, u których rozpoznano GvHD, istotnie częściej opisywano oligospermie niż u pacjentów zdrowych [44]. W przypadku mężczyzn wiek odgrywał mniejszą rolę niż w przypadku kobiet pod względem podatności na rozwój niewydolności gonad, natomiast takie czynniki, jak rozpoznanie kliniczne, rodzaj chemioterapii i/lub czas jej trwania, wpływają decydująco na przebieg spermatogenezy [33].

Komórki Leydiga wykazują mniejszą wrażliwość na gonadotoksyczne działanie chemioterapii i napromieniania [37, 41]. Spadek stężenia testosteronu w surowicy po HSCT przeważnie ma charakter przemijający i ustępuje kilka tygodni po transplantacji, dlatego rzadko jest wskazana substytucja testosteronu [33]. Funkcja komórek Leydiga pozostaje zachowana zarówno w przypadku zastosowania kondycjonowania opartego na TBI, jak i wysokodawkowanej chemioterapii [32, 37, 45]. Stężenie testosteronu jest natomiast obniżone średnio o 30% do roku po HSCT, jednak w ocenie długofalowej produkcja testosteronu nie uległa zaburzeniu, a u chorych nie obserwuje się regresji drugorzędowych cech płciowych. U chorych z ostrą i przewlekłą postacią GvHD stężenie testosteronu było niższe niż w grupie, w której to powikłanie nie wystąpiło. Prawdopodobnie wynika to z hamującego wpływu GKS na oś podwzgórze–przysadka–gonady poprzez blokowanie hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) [44]. Glikokortykosteroidy mogą również hamować nadnerczowe źródło androgenów. Brakuje natomiast wyczerpujących badań dotyczących wpływu nowych leków immunosupresyjnych, takich jak takrolimus i mykofenolan mofetilu, na czynność gonad [33].

W związku z silnym potencjałem gonadotoksycznym procedury HSCT trwają badania dotyczące metod obniżających ryzyko dysfunkcji jajników oraz szans na zapłodnienie, zajście w ciążę i jej utrzymanie. Co prawda zaproponowano stosowanie agonistów GnRH w celu zmniejszenia toksyczności chemioterapii, jednak wciąż istnieje wiele wątpliwości co do ich skuteczności. Obecnie uważa się, że największą szansę niesie ze sobą kriokonserwacja plemników i komórek jajowych [33].

Kolejnym powikłaniem endokrynologicznym HSCT jest wtórna niedoczynność kory nadnerczy wynikająca z zahamowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza w wyniku stosowania dużych dawek GKS [33]. Orio i wsp. [33] na podstawie

badania wielośrodkowego, przeprowadzonego w grupie chorych po allo-HSCT, u których stosowano TBI, wykazali długotrwałą niedoczynność kory nadnerczy, jednak inni badacze rzadko stwierdzali trwałe obniżenie stężenia kortyzolu w osoczu chorych po HSCT — zmiany najczęściej były odwracalne [33]. Shalet i wsp. [46] do diagnostyki funkcjonowania osi kortykotropowej u chorych po HSCT wykorzystali test z zastosowaniem metyraponemu, stwierdzając niepełny wzrost stężenia metabolitu kortyzolu, 11-deoksykortyzolu, u 19 spośród 78 pacjentów, świadczący pośrednio o zaburzeniach podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowych. W kolejnym badaniu nie potwierdzono jednak uzyskanych wyników [46]. Zaburzenia osi kortykotropowej mogą występować u chorych po HSCT, ale prawdopodobieństwo, że wynikają one z zastosowania TBI, jest niewielkie. Bardziej znaczące działania niepożądane w postaci zahamowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza wynikają ze stosowania wysokodawkowej steroidoterapii [46].

Pacjenci z długo utrzymującą się przewlekłą postacią GvHD, u których leczenie GKS zostaje nagle przerwane (np. z powodu poważnych zakażeń), należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ostrego przełomu nadnerczowego. W każdym przypadku podejrzenia niedoczynności kory nadnerczy związanego z leczeniem dużymi dawkami i/lub przewlekłą terapią GKS należy przeprowadzić test stymulacyjny z syntetyczną kortykotropiną (ACTH), aby wykluczyć nawet niewielkiego stopnia dysfunkcję osi adrenokortykotropowej [43, 47].

U chorych po HSCT rozpoznaje się również dysfunkcje tarczycy o szerokim spektrum zaburzeń — od przebiegających subklinicznie, w tym utrzymujący się zespół niskiej T3, przewlekłe zapalenie tarczycy, subkliniczną niedoczynność lub nadczynność tarczycy, po nowotwory tarczycy, a nawet raka gruczołu tarczowego, występujące u około 30% chorych po HSCT [48].

Przemijającą subkliniczną nadczynność tarczycy rozpoznano u 15% pacjentów w okresie od 12 do 18 miesięcy po allo-HSCT [48]. Niedzielska i wsp. [49] dokonali analizy powikłań dotyczących funkcji tarczycy u chorych po auto- i allo-HSCT. Niedoczynność tarczycy rozpoznano u 5 pacjentów (w tym u 3 po allo-HSCT i 2 po auto-HSCT), którzy wymagali wdrożenia substytucji lewotyroksyną. U żadnego z pacjentów nie rozwinęła się natomiast nadczynność tarczycy. W retrospektywnym badaniu Farhadfar i wsp. [50], w którym przeanalizowano dane 259 chorych po allo-HSCT, dysfunkcja tarczycy była obecna u 79 badanych — w tym rozpoznano 89% przypadków subklinicznej niedoczynności tar-

czy i 8% przypadków pierwotnej niedoczynności tarczycy, natomiast jawną niedoczynnością tarczycy rozpoznano u 6 badanych, a u 2 nadczynność tarczycy, w tym w jednym przypadku subkliniczną. Większość z opisywanych dysfunkcji tarczycy wystąpiła po pierwszym roku od HSCT — zwykle w ciągu pierwszych 6 miesięcy (szczyt zachorowań ok. 100 dni po HSCT) [50, 51]. Co interesujące, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zależności od rodzaju transplantacji, wieku, płci, rozpoznania czy występowania GvHD [50]. Znacząco częściej nieprawidłowości funkcjonowania osi tyreotropowej występowały u pacjentów po allo-HSCT, u których stosowano TBI [50]. Podobne zaburzenia funkcji tarczycy mogą występować u chorych po auto-HSCT, jednak w tej grupie pacjentów przemijająca subkliniczna nadczynność tarczycy ma łagodniejszy przebieg kliniczny. Niejednorodny, hipoechogeniczny obraz USG gruczołu tarczowego opisuje się u 30% pacjentów po HSCT z subkliniczną nadczynnością tarczycy. Może on sugerować przewlekłe tło autoimmunizacyjne i może mu towarzyszyć (rzadko) niewielki wzrost stężenia autoprzeciwciał [52, 53]. Z kolei u chorych ocenianych 2–10 lat po HSCT stwierdzono biochemiczne i ultrasonograficzne wykładniki przewlekłego zapalenia tarczycy z prawidłową jej czynnością. Brak pełnej zgodności między wynikami czynnościowymi i ultrasonograficznymi oraz obecnością lub brakiem autoprzeciwciał tarczycowych, szczególnie u pacjentów po allo-HSCT, może wynikać z immunologicznych skutków immunosupresji [54]. Przejściowa nadczynność tarczycy u chorych po HSCT zwykle przebiegała bezobjawowo, zwłaszcza u pacjentów po auto-HSCT, i nie wymagała leczenia. W związku z opisanymi wyżej zaburzeniami zarówno pacjenci z przemijającą nadczynnością tarczycy, jak i ci z objawami zapalenia tarczycy i prawidłową czynnością tarczycy powinni być monitorowani co 3–4 miesiące po HSCT w kierunku ewentualnego wystąpienia niedoczynności tarczycy. Zaleca się, aby badania kontrolne wykonywać aż do normalizacji stężenia hormonów tarczycy [54].

Ryzyko rozwoju nowotworów tarczycy wzrasta u chorych z podwyższonym stężeniem TSH, dlatego u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy stosuje się leczenie substytucyjne lewotyroksyną w celu jego normalizacji [55]. W grupie pacjentów po HSCT, u których rozpoznano raka tarczycy, dysfunkcję tarczycy stwierdzono tylko w nielicznych przypadkach, co sugeruje, że badania laboratoryjne nie mają znaczenia predykcyjnego wystąpienia raka u pacjentów po HSCT [56]. U chorych po HSCT, u których tę procedurę

przeprowadzono w dzieciństwie i w kondycjonowaniu poddano ich TBI, częstość zaburzeń w obrazie USG, które po weryfikacji histopatologicznej pozwoliły na rozpoznanie raka tarczycy, wynosiła około 8%. Wskazuje to na potrzebę wykonywania nie tylko testów czynnościowych służących ocenie funkcji osi tyreotropowej, ale także monitorowania za pomocą obrazowania USG tarczycy, a następnie biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB, *fine-needle aspiration biopsy*) guzków tarczycy, w razie potrzeby co 1–3 lata po HSCT [55, 57]. Omawiane wyżej powikłania stanowią szeroko poruszany temat w przypadku pacjentów pediatrycznych, niewiele jest natomiast doniesień dotyczących osób dorosłych.

Zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza gospodarki węglowodanowej, u chorych po HSCT istotnie zwiększają ryzyko zgonu [58]. Dlatego ustalenie właściwego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego stanowi podstawowy warunek w optymalizacji prewencji i leczenia powikłań HSCT. Leki immunosupresyjne zmniejszają insulinowrażliwość i mogą powodować pogorszenie kontroli glikemii, o czym należy pamiętać zwłaszcza w przypadku stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny [58]. Również zastosowanie GKS może powodować pogorszenie wyrównania metabolicznego cukrzycy poprzez zmniejszenie obwodowego wychwytu glukozy oraz stymulację glukoneogenezy i glikogenolizy [58]. Charakterystycznym zjawiskiem towarzyszącym terapii opartej na GKS jest zwiększenie glikemii poposiłkowych przy prawidłowych stężeniach glukozy na czczo. Efekt wzrostu glikemii w surowicy krwi utrzymuje się dłużej, nawet do 20,9 h, w przypadku leczenia deksametazonem (przedłużone działanie) i 12–16 h w przypadku leczenia prednizonem i jego metyloowaną pochodną [58]. Także zastosowanie TBI może generować cukrzycę (unikalną, mogącą stanowić odrębną jednostkę kliniczną — cukrzycę po HSCT, jednakże dotychczas niesklasyfikowaną w ten sposób), a także inne zaburzenia pod postacią nieprawidłowego metabolizmu glukozy (IGM, *impaired glucose metabolism*) [59]. Najważniejszą rolę w występowaniu zaburzeń metabolicznych u chorych poddanych TBI przypisuje się insulinoporności [59]. Istnieje wiele hipotez dotyczących tego zagadnienia, w tym podkreśla się znaczenie uogólnionego procesu zapalnego powstającego w wyniku oddziaływania energii promieniowania. W innych hipotezach wskazuje się na nieprawidłową redystrybucję tkanki tłuszczowej, spowodowaną niedoborem GH, który może być skutkiem oddziaływania TBI na ośrodkowy układ nerwowy i układ hormonalny [59]. Jednak, aby w pełni wyjaśnić patomechanizm powyższych zaburzeń, niezbęd-

ne są dalsze badania prospektywne w tym kierunku. Chorzy po HSCT powinni podlegać stałej kontroli diabetologicznej — zaleca się wykonywanie badań kontrolnych, w tym oznaczanie stężenia HbA_{1c} [59].

U chorych po HSCT częściej niż w populacji ogólnej rozwija się osteoporoza [60]. Zarówno leczenie hematologiczne (w tym TBI), jak i związane z nim powikłania mogą prowadzić do zahamowania sekrecji GH, jak również gonadotropin, mających znaczenie w mineralizacji osteoidu i przyrostach masy kostnej [60]. Dlatego u wszystkich chorych z niską lub graniczną gęstością mineralną kości należy wdrożyć profilaktykę pod postacią zaprzestania palenia papierosów, wdrożenia adekwatnej aktywności fizycznej (wykonywanie ćwiczeń oporowych) oraz suplementacji wapnia i witaminy D. Hormonalna terapia zastępcza i/lub zastosowanie GH u wybranych chorych oraz zastosowanie bisfosfonianów może przynieść korzystny efekt, jednak wciąż brakuje danych z wieloletnich obserwacji klinicznych służących ocenie efektów powyższych terapii, zwłaszcza w grupie pacjentów z chorobami hematologicznymi [60].

Podsumowanie

Diagnostyka i terapia powikłań endokrynologicznych leczenia hematologicznego stanowią ważne zagadnienia kliniczne. Mając na uwadze nie do końca poznany mechanizm, w jakim powstają niektóre działania niepożądane, niespecyficzność objawów wielu z nich i częste pomijanie oceny endokrynologicznej w trakcie wizyt kontrolnych, konieczne są dalsze badania dotyczące tego zagadnienia.

Piśmiennictwo






1. Gebauer J, Higham C, Langer T, et al. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. *Endocr Rev.* 2019; 40(3): 711–767, doi: [10.1210/er.2018-00092](https://doi.org/10.1210/er.2018-00092), indexed in Pubmed: [30476004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476004/).
2. Dickens E, Benjamin S, Karavitaki N, Karpe F, Grossman A. Adult haematology long term follow-up guideline — endocrine sequelae. Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust 2016. <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/oxford/long-term-follow-up/H-99-adult-haematology-long-term-follow-up-guideline-endocrine-sequelae.pdf> (September 28, 2020).
3. Vetter ML, Kaul S, Iqbal N. Tyrosine kinase inhibitors and the thyroid as both an unintended and an intended target. *Endocr Pract.* 2008; 14(5): 618–624, doi: [10.4158/EP14.5.618](https://doi.org/10.4158/EP14.5.618), indexed in Pubmed: [18753108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753108/).
4. Sobańska K, Szalek E, Kamińska A, et al. Tyrosine kinase inhibitors in anticancer therapy. *Farm Współ.* 2011; 4: 185–190.

5. Król A, Gawlik T, Jarząb B. Endocrine complications of cancer immunotherapy. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(6): 722–733, doi: [10.5603/EPa2018.0073](https://doi.org/10.5603/EPa2018.0073), indexed in Pubmed: [30618030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618030/).
6. Bakerywala S, Schwarcz MD, Goldberg MD, et al. Nilotinib-associated destructive thyroiditis. *Case Rep Endocrinol.* 2015; 2015: 736092, doi: [10.1155/2015/736092](https://doi.org/10.1155/2015/736092), indexed in Pubmed: [26064704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064704/).
7. Hamnvik OPR, Larsen PR, Marqusee E. Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(21): 1572–1587, doi: [10.1093/jnci/djr373](https://doi.org/10.1093/jnci/djr373), indexed in Pubmed: [22010182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22010182/).
8. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JTM, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(4): 433–438, doi: [10.1016/j.clpt.2005.06.010](https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.010), indexed in Pubmed: [16198662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198662/).
9. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 3758–3762, doi: [10.1210/jc.2009-2507](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2507), indexed in Pubmed: [20484486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484486/).
10. Kim TD, Schwarz M, Nogai H, et al. Thyroid dysfunction caused by second-generation tyrosine kinase inhibitors in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Thyroid.* 2010; 20(11): 1209–1214, doi: [10.1089/thy.2010.0251](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0251), indexed in Pubmed: [20929406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929406/).
11. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer.* 2008; 99(3): 448–454, doi: [10.1038/sj.bjc.6604497](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604497), indexed in Pubmed: [18665181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665181/).
12. Mondello P, Mian M, Pitini V, et al. Thyroid hormone autoantibodies: are they a better marker to detect early thyroid damage in patients with hematologic cancers receiving tyrosine kinase inhibitor or immunoregulatory drug treatments? *Curr Oncol.* 2016; 23(3): e165–e170, doi: [10.3747/co.23.3026](https://doi.org/10.3747/co.23.3026), indexed in Pubmed: [27330353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330353/).
13. Ntali G, Kassi E, Alevizaki M. Endocrine sequelae of immune checkpoint inhibitors. *Hormones (Athens).* 2017; 16(4): 341–350, doi: [10.14310/horm.2002.1754](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1754), indexed in Pubmed: [29518754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518754/).
14. Marciniak M, Nowak A, Filip A. Przeciwciała o działaniu immunomodulacyjnym w terapii nowotworów. *Nowotwory. J Oncol.* 2015; 65(1): 42–47, doi: [10.5603/njo.2015.0005](https://doi.org/10.5603/njo.2015.0005).
15. Sakamuri D, Glitza IC, Betancourt Cuellar SL, et al. Phase I dose-escalation study of anti-CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in Patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(3): 671–676, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-17-0673](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0673), indexed in Pubmed: [29237802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237802/).
16. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019; 5: 1, doi: [10.1186/s40842-018-0073-4](https://doi.org/10.1186/s40842-018-0073-4), indexed in Pubmed: [30693099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693099/).
17. Villarreal J, Townes D, Vrablik M, et al. A case of drug-induced severe endocrinopathies: what providers in the emergency department need to know. *Adv Emerg Nurs J.* 2018; 40(1): 16–20, doi: [10.1097/TME.000000000000173](https://doi.org/10.1097/TME.000000000000173), indexed in Pubmed: [29384770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384770/).
18. Zhao Y, Yang W, Huang Y, et al. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47(2): 721–734, doi: [10.1159/000490025](https://doi.org/10.1159/000490025), indexed in Pubmed: [29794465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794465/).
19. Tshuma N, Glynn N, Evanson J, et al. Hypophysitis and severe hypothalamic dysfunction associated with anti-programmed cell death ligand 1 antibody treatment. *Eur J Cancer.* 2018; 104: 247–249, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.016), indexed in Pubmed: [30377030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377030/).
20. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J.* 2019; 8(4): 173–185, doi: [10.1159/000500881](https://doi.org/10.1159/000500881), indexed in Pubmed: [31602359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602359/).
21. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019; 40(1): 17–65, doi: [10.1210/er.2018-00006](https://doi.org/10.1210/er.2018-00006), indexed in Pubmed: [30184160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184160/).
22. Guaraldi F, La Selva R, Samà MT, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(5): 549–556, doi: [10.1007/s40618-017-0772-1](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0772-1), indexed in Pubmed: [29043574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043574/).
23. Raschi E, Mazzarella A, Antonazzo IC, et al. Toxicities with immune checkpoint inhibitors: emerging priorities from disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Target Oncol.* 2019; 14(2): 205–221, doi: [10.1007/s11523-019-00632-w](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00632-w), indexed in Pubmed: [30927173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927173/).
24. Peiró I, Palmero R, Iglesias P, et al. Thyroid dysfunction induced by nivolumab: searching for disease patterns and outcomes. *Endocrine.* 2019; 64(3): 605–613, doi: [10.1007/s12020-019-01871-7](https://doi.org/10.1007/s12020-019-01871-7), indexed in Pubmed: [30805887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805887/).
25. Mondello P, Mian M, Pitini V, et al. Thyroid hormone autoantibodies: are they a better marker to detect early thyroid damage in patients with hematologic cancers receiving tyrosine kinase inhibitor or immunoregulatory drug treatments? *Curr Oncol.* 2016; 23(3): e165–e170, doi: [10.3747/co.23.3026](https://doi.org/10.3747/co.23.3026), indexed in Pubmed: [27330353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330353/).
26. Torino F, Corsello SM, Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(4): 278–287, doi: [10.1097/CCO.0000000000000293](https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000293), indexed in Pubmed: [27136136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27136136/).
27. Gauci ML, Boudou P, Squara PA, et al. PATIO group. Checkpoint inhibitor treatment induces an increase in HbA1c in nondiabetic patients. *Melanoma Res.* 2019; 29(3): 328–332, doi: [10.1097/CMR.0000000000000585](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000585), indexed in Pubmed: [30817442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817442/).
28. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med.* 2018; 47: 6–13, doi: [10.1016/j.ejim.2017.08.019](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.08.019), indexed in Pubmed: [28826822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826822/).
29. Agrawal L, Bacal A, Jain S, et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review. *Postgrad Med.* 2020; 132(2): 206–214, doi: [10.1080/00325481.2019.1709344](https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1709344), indexed in Pubmed: [31876444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876444/).
30. Lomax AJ, McNeil C. Acute management of autoimmune toxicity in cancer patients on immunotherapy: Common toxicities and the approach for the emergency physician. *Emerg Med Australas.* 2017; 29(2): 245–251, doi: [10.1111/1742-6723.12718](https://doi.org/10.1111/1742-6723.12718), indexed in Pubmed: [28093870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093870/).
31. Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD008727, doi: [10.1002/14651858.CD008727.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4), indexed in Pubmed: [29106702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106702/).
32. Tauchmanová L, Sellaeri C, Rosa GDe, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer.* 2002; 95(5): 1076–1084, doi: [10.1002/cncr.10773](https://doi.org/10.1002/cncr.10773), indexed in Pubmed: [12209694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209694/).

33. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 282147, doi: [10.1155/2014/282147](https://doi.org/10.1155/2014/282147), indexed in Pubmed: [24883377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24883377/).
34. Brennan B, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002; 118(1): 58–66, doi: [10.1046/j.1365-2141.2002.03527.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03527.x), indexed in Pubmed: [12100128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100128/).
35. Wędrychowicz A, Zygmunt-Górska A, Wojtyś J, et al. Endocrine complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood — case report and review of literature. *Pediatr Endocrinol*. 2012; 11(4): 67–79.
36. Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, et al. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(4): 51–58, doi: [10.3238/arztebl.2015.0051](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0051), indexed in Pubmed: [25797423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25797423/).
37. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36(4): 983–98; ix, doi: [10.1016/j.ecl.2007.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.07.002), indexed in Pubmed: [17983932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983932/).
38. Jadoul P, Donnez J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(3): 164–171, doi: [10.1097/GCO.0b013e328353bb57](https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328353bb57), indexed in Pubmed: [22510853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510853/).
39. Paviglianiti A. Endocrine and metabolic disorders after hematopoietic cell transplantation. *Turk J Haematol*. 2020; 37(2): 111–115, doi: [10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248](https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0248), indexed in Pubmed: [31876135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876135/).
40. Somali M, Mpatakioas V, Avramides A, et al. Function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21(1): 18–26, doi: [10.1080/09513590500099255](https://doi.org/10.1080/09513590500099255), indexed in Pubmed: [16048797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16048797/).
41. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol*. 1988; 6(5): 813–818, doi: [10.1200/jco.1988.6.5.813](https://doi.org/10.1200/jco.1988.6.5.813), indexed in Pubmed: [3130466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3130466/).
42. Wędrychowicz A, Wojtyś J, Starzyk J. Anti-Muellerian hormone (AMH) as only possible marker in the assessment of ovarian function and reserve after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in prepubertal girls, young females with composed hypogonadism and females receiving hormonal replacement therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(2): 313–316, doi: [10.1038/bmt.2016.273](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.273), indexed in Pubmed: [27841859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27841859/).
43. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1998; 16(7): 2359–2363, doi: [10.1200/JCO.1998.16.7.2359](https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2359), indexed in Pubmed: [9667251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9667251/).
44. Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Endocrine disorders during the first year after autologous stem-cell transplant. *Am J Med*. 2005; 118(6): 664–670, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.02.009](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.009), indexed in Pubmed: [15922699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922699/).
45. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1990; 8(12): 1981–1987, doi: [10.1200/JCO.1990.8.12.1981](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.12.1981), indexed in Pubmed: [2121911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2121911/).
46. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, et al. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995; 42(4): 333–339, doi: [10.1111/j.1365-2265.1995.tb02640.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02640.x), indexed in Pubmed: [7750186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7750186/).
47. Savas-Erdeve S, Berberoglu M, Siklar Z, et al. Primary adrenal insufficiency in a child after busulfan and cyclophosphamide-based conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(9-10): 853–855, doi: [10.1515/jpem.2011.131](https://doi.org/10.1515/jpem.2011.131), indexed in Pubmed: [22145493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145493/).
48. Tauchmanova L, Colao A, Selleri C, et al. Thyroid dysfunction after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Am J Med*. 2006; 119(6): e5–e6, doi: [10.1016/j.amjmed.2005.09.017](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.017), indexed in Pubmed: [16750951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750951/).
49. Niedzielska E, Wójcik D, Barg E, et al. [Evaluation of selected endocrine complications in patients treated with auto- and allohaematopoietic stem cell transplantation]. *Med Wieku Rozwoj*. 2008; 12(3): 761–766, indexed in Pubmed: [19305027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305027/).
50. Farhadfar N, Stan MN, Shah P, et al. Thyroid dysfunction in adult hematopoietic cell transplant survivors: risks and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(8): 977–982, doi: [10.1038/s41409-018-0109-5](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0109-5), indexed in Pubmed: [29410547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410547/).
51. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation*. 2001; 71(3): 406–411, doi: [10.1097/00007890-200102150-00012](https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00012), indexed in Pubmed: [11233902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11233902/).
52. Paydas S. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(3): 277, doi: [10.1038/sj.bmt.1705051](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705051), indexed in Pubmed: [15968289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968289/).
53. Au WY, Lie AK, Kung AW, et al. Thyrotoxic periodic paralysis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005; 129(1): 160–161, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05447.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05447.x), indexed in Pubmed: [15801973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801973/).
54. Feng YH, Su BA, Lin CY, et al. Hyperthyroidism as a latent complication of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2008; 88(2): 237–239, doi: [10.1007/s12185-008-0096-1](https://doi.org/10.1007/s12185-008-0096-1), indexed in Pubmed: [18470598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470598/).
55. Rivas M, Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2003; 213(1): 31–45, doi: [10.1016/j.mce.2003.10.029](https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.029), indexed in Pubmed: [15062572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15062572/).
56. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41 Suppl 2: S43–S48, doi: [10.1038/bmt.2008.54](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.54), indexed in Pubmed: [18545244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18545244/).
57. Vivanco M, Dalle JH, Alberti C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(2): 225–233, doi: [10.1530/EJE-12-0073](https://doi.org/10.1530/EJE-12-0073), indexed in Pubmed: [22619350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619350/).
58. Fuji S, Rovó A, Ohashi K, et al. How do I manage hyperglycemia/post-transplant diabetes mellitus after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(8): 1041–1049, doi: [10.1038/bmt.2016.81](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.81), indexed in Pubmed: [27042848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042848/).
59. Poonsombudlert K, Limpruttidham N. Total Body Irradiation and Risk of Diabetes Mellitus; A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(3): 885–891, doi: [10.31557/APJCP.2019.20.3.885](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.885), indexed in Pubmed: [30912408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30912408/).
60. Sklar C, Boulad F, Small T, et al. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci*. 2001; 6: G17–G22, doi: [10.2741/a714](https://doi.org/10.2741/a714), indexed in Pubmed: [11487479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11487479/).

Pierwotne chłoniaki nadnerczy jako interdyscyplinarny problem endokrynologiczny i hematologiczny — praktyczne wskazówki w zakresie diagnostyki i leczenia

Primary adrenal lymphomas as interdisciplinary endocrinological and haematological problem: practical guidance on diagnosis and treatment

Joanna Szydełko¹, Michał Litwińczuk², Magdalena Szydełko³,
 Monika Podhorecka⁴, Agnieszka Szymczyk⁵

¹Katedra i Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Endokrynologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 4 w Lublinie

³Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Zakład Transplantologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Mimo że pierwotne chłoniaki nadnerczy (PAL) są zaliczane do rzadko spotykanych nowotworów, to należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej niedoczynności kory nadnerczy oraz przypadkowo wykrytych zmian ogniskowych w obrębie gruczołów nadnerczowych, zwłaszcza zlokalizowanych obustronnie. Pierwotne chłoniaki nadnerczy cechują szybki wzrost, agresywny przebieg i złe rokowanie. Najczęściej są rozpoznawane w 6.–7. dekadzie życia, 2–7 razy częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. W obraz kliniczny wpisują się gorączka o nieznanym przyczynie, dolegliwości bólowe brzucha, ogólne osłabienie i utrata masy ciała, a w przypadku zmian zlokalizowanych obustronnie stosunkowo często obserwuje się objawy niedoczynności kory nadnerczy. Pierwotne chłoniaki nadnerczy mogą również przebiegać w sposób niemy klinicznie i być wykrywane jako incydentaloma. Badaniem z wyboru w diagnostyce PAL jest tomografia komputerowa (CT) jamy brzusznej celowana na nadnercza, połączona z oceną hormonalną. „Złotym standardem” w rozpoznawaniu PAL jest przeszczątkowa biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii lub CT, która pozwala na postawienie ostatecznej diagnozy. Histopatologicznie zdecydowaną większość przypadków stanowi rozlany chłoniak z dużych komórek B. W leczeniu PAL zaleca się łączenie różnych rodzajów terapii, w tym immunochemioterapii/chemioterapii, leczenia chirurgicznego z następczą immunochemioterapią/chemioterapią i/lub radioterapią. W pracy dokonano interdyscyplinarnej analizy obrazu klinicznego, patogenety, metod diagnostycznych oraz strategii terapeutycznych, z uwzględnieniem rokowania dla poszczególnych podtypów PAL.

Słowa kluczowe: gruczoły nadnerczowe, chłoniak pozawęzłowy, chłoniaki nie-Hodgkina, niedoczynność nadnerczy

Hematologia 2020; 11, 3: 125–165

Adres do korespondencji: Joanna Szydełko, Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel. +48 81 72 44 668, faks +48 81 72 44 669, e-mail: jszydelko@interia.pl

Abstract

Primary adrenal lymphomas (PAL) are rare neoplasms that should be considered in the differential diagnosis of adrenal insufficiency and incidentally detected focal lesions within the adrenal glands, especially those located bilaterally. PAL are tumours characterised by a rapid growth, an aggressive course and a poor prognosis. The disease usually develops in the elderly, most often in the 6th–7th decade of life, 2–7 times more often in men than in women. The etiopathogenesis of PAL is complex, multifactorial and still not fully understood. The most commonly reported symptoms include fever of unknown origin, abdominal pain, fatigue, and weight loss. In the case of lesions localised on both sides, symptoms of adrenal insufficiency are relatively common. PAL may also be clinically silent and be detected as incidentalomas. The examination of choice in PAL diagnostics is computed tomography (CT) of the abdominal cavity aimed at the adrenal glands and combined with hormonal assessment. The gold standard in the diagnosis of PAL is percutaneous fine-needle aspiration biopsy under ultrasound or CT guidance, which allows for the final diagnosis. Histopathologically, the vast majority of cases are diffuse large B-cell lymphoma. It has been suggested to combine various methods of treatment, including immunochemotherapy/chemotherapy, surgery with subsequent immunochemotherapy/chemotherapy and/or radiotherapy. The purpose of the following systematic review was to perform an interdisciplinary analysis of the clinical picture, pathogenesis, diagnostic methods and current therapeutic strategies, taking into account the prognosis for individual PAL subtypes.

Key words: adrenal glands, extranodal lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, adrenal insufficiency

Hematologia 2020; 11, 3: 125–165

Wprowadzenie

Choroby nowotworowe układu limfatycznego wywodzące się pierwotnie z gruczołów endokrynych są bardzo rzadko rozpoznawane w codziennej praktyce klinicznej. Szacuje się, że stanowią mniej niż 8% wszystkich chłoniaków pozawęzłowych. Spośród narządów wydzielania wewnętrznego najczęściej rozpoznaje się pierwotne chłoniaki tarczycy [1].

Wtórne zajęcie gruczołów nadnerczowych uwidaczniane w trakcie diagnostyki radiologicznej jest stwierdzane w przebiegu 4–5% przypadków, jednak w badaniach autopsyjnych wykazuje się obecność procesu limfoproliferacyjnego w tej lokalizacji nawet u 25% pacjentów z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) [2–4]. Pierwotne chłoniaki nadnerczy (PAL, *primary adrenal lymphoma*) są wyjątkowo rzadko rozpoznawane — stanowią zaledwie 0,5% wszystkich zmian ogniskowych zlokalizowanych w obrębie nadnerczy [5]. Do tej pory w dostępnej literaturze anglojęzycznej opisano nieco ponad 250 przypadków PAL zróżnicowanych pod względami histopatologicznym i klinicznym [3].

Mimo że pierwsze wzmianki na temat anatomii i roli układu chłonnego nadnerczy pojawiły

się w 1966 roku, to nadal w obecnej klasyfikacji nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania PAL [6–9]. Większość autorów definiuje je jako potwierdzone histologicznie chłoniaki lokalizujące się jedno- lub obustronnie, bez jednoczesnego zajęcia węzłów chłonnych oraz innych narządów w okresie co najmniej 6 miesięcy od postawienia diagnozy, a także bez zaburzeń w obrazie morfologii i badaniu immunofenotypowym krwi obwodowej. Ponadto PAL można rozpoznać, gdy zajęte są węzły chłonne lub inny narząd pozawęzłowy, ale tylko w sytuacji, gdy zmiany ogniskowe w nadnerczach są jednoznacznie dominującą manifestacją chłoniaka [6, 10]. Mimo znacznego postępu w diagnostyce obrazowej, histopatologicznej, immunohistochemicznej, ocenie cytometrycznej, molekularnej i cytogenetycznej, ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny, rozpoznanie PAL nadal stanowi wyzwanie kliniczne [6–10].

Ze względu na rzadkość występowania PAL oraz ich dynamiczny przebieg kliniczny stanowią one interdyscyplinarny, ważny problem w praktyce klinicznej lekarzy różnych specjalności (endokrynologów, hematologów, radiologów, chirurgów). Dane literaturowe dotyczące PAL obejmują opisy pojedynczych przypadków klinicznych oraz nielicznych serii przypadków. W artykule omówiono

epidemiologię, etiopatogenezę, najczęstsze manifestacje kliniczne, proponowane metody diagnostyczne oraz strategie postępowania terapeutycznego na podstawie dostępnej literatury z lat 2019–2020. W analizie uwzględniono artykuły w całości opublikowane w języku angielskim w bazach *PubMed* i *Medline*, które przeanalizowano przy użyciu słów kluczowych: „gruczolę nadnerczowe”, „chłoniak pozawęzłowy”, „chłoniak nie-Hodgkina”, „niedoczynność nadnerczy”.

Epidemiologia i etiopatogeneza

Chłoniaki pozawęzłowe pierwotnie zlokalizowane w gruczolach nadnerczowych stanowią mniej niż 1% NHL i około 3% pierwotnych chłoniaków pozawęzłowych [11–14]. Są rozpoznawane 2–7 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, przy czym w przypadku chorych ze zmianami obustronnymi stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 2:1 [15–20]. Choroba rozwija się zwykle w 6.–7. dekadzie życia, a mediana zachorowań przypada na 68. rok życia, jednak mogą występować także u osób młodych [21–23]. Istnieją pojedyncze doniesienia literaturowe oparte na analizie pojedynczych przypadków klinicznych i ich serii, wskazujące na częstsze występowanie PAL wśród mieszkańców Azji (54%) niż Europy (21%), Ameryki Północnej (20%), Australii (2%), Ameryki Południowej (2%), czy Afryki (1%), jednak brakuje większych badań potwierdzających ewidentne uwarunkowania etniczne [5, 7].

Szacuje się, że około 78% przypadków PAL stanowi chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*) [24]. Innym podtypem pozawęzłowego chłoniaka z komórek B, który niezwykle rzadko może się lokalizować w nadnerczach, jest chłoniak z komórek płaszcz (MCL, *mantle cell lymphoma*) — w tym przypadku przebieg kliniczny jest bardzo zróżnicowany, tj. od postaci niemej klinicznie do agresywnej, cechującej się pierwotną opornością na leczenie [25]. Z kolei pozawęzłowe chłoniaki wywodzące się z obwodowych komórek T występują u 5–7% chorych z PAL [26]. Warto podkreślić, że opisywano także pojedyncze przypadki PAL wywodzących się z komórek T/NK, ale w przypadku nadnerczy stanowią one kazuistykę [27, 28]. Bardzo rzadko dokonywane jest również rozpoznanie pierwotnego chłoniaka śródnaczyniowego z dużych komórek B (IVLBCL, *intravascular large B-cell lymphoma*) manifestującego się jako *incidentaloma* nadnerczy [29, 30].

Etiopatogeneza PAL jest wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni wyjaśniona. Istnieje wiele czyn-

ników o prawdopodobnym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym infekcyjne, immunologiczne, genetyczne i jatrogenne, jednak niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych jednocześnie. W związku z tym, że prawidłowe gruczolę nadnerczowe nie zawierają utkania chłonnego, uważa się, że u podłoża rozwoju pierwotnych chłoniaków leżą przewlekłe choroby zapalne wywołujące długotrwałą stymulację układu odpornościowego, głównie autoimmunizacyjne zapalenie nadnerczy (AIA, *autoimmune adrenalitis*) związane z naciekiem limfocytów i stanowiące jednocześnie najczęstszą przyczynę niewydolności kory nadnerczy [4, 31]. Na podstawie metaanalizy dokonanej przez Rashidi i wsp. [7], obejmującej 187 przypadków, coraz częściej hipoteza ta jest podważana z powodu braku odnotowanych przypadków PAL poprzedzonych autoimmunizacyjnym procesem zapalnym w obrębie nadnerczy [7]. Niektórzy autorzy wskazują także na możliwą rolę krwiotwórczej tkanki spoczynkowej zbliżonej strukturą do *myelolipoma* występującego w nadnerczach, jednak do tej pory — ze względu na rzadkość występowania PAL — koncepcja ta nie została wystarczająco dobrze potwierdzona [19, 31, 32]. Kolejnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju PAL są zaburzenia układu odpornościowego związane z wywiadem nowotworowym (15%), schorzeniami o podłożu autoimmunizacyjnym (13%), a także zakażeniami wirusowymi, w tym wirusem Epstein-Bárr ([EBV, *Epstein-Bárr virus*] 50%), ludzkim wirusem niedoboru odporności ([HIV, *human immunodeficiency virus*] 4%), i poliowirusem Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*) [1, 5, 24, 33–39]. Co prawda wprowadzenie terapii antyretrowirusowej HIV (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) przyczyniło się do zmniejszenia częstości występowania NHL, będących drugim co do częstości nowotworem u pacjentów zakażonych HIV (zaraz po mięsaku Kaposiego), jednak wciąż wzrasta liczba chorych z chłoniakami związanymi z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) [35, 36]. Ponadto w okresie rozwiniętej już choroby, najprawdopodobniej w wyniku znacznego upośledzenia odporności, zakażenie HIV sprzyja wystąpieniu innych infekcji wirusowych oraz kumulowaniu się aberracji cytogenetycznych prowadzących do transformacji chłoniakowej. Zakażenie EBV, zwykle związane z predyspozycją do rozwoju endemicznej, sporadycznej postaci chłoniaka Burkitta, jest również ważnym czynnikiem etiologicznym innych NHL, zwłaszcza u osób z niedoborami odporności [1]. W pewnych warunkach, a zwłaszcza na skutek

upośledzonej odporności organizmu, stosowania leków steroidowych czy immunosupresyjnych, może dojść do reaktywacji, czyli przejścia wirusa z cyklu latentnego w lityczny i stymulacji proliferacji komórek docelowych przez EBV, co może sprzyjać rozwojowi choroby nowotworowej. Istnieją również pojedyncze doniesienia wskazujące na zależność między różnymi lekami immunosupresyjnymi, stosowanymi zarówno po transplantacji narządów, jak i w terapii chorób reumatologicznych, a występowaniem chłoniaków [1, 34]. Związek między przewlekłym podawaniem nawet małych dawek metotreksatu u chorych leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków był opisywany w literaturze, jednak zależność ta nie jest w pełni wyjaśniona. Duże znaczenie w patogenezie PAL mogą mieć również zaburzenia na poziomie molekularnym, a zwłaszcza mutacje w obrębie genów *p53* i *c-kit* [9]. W literaturze opisano jednak także liczne przypadki PAL nieoprowadzone przewlekłym procesem zapalnym, autoimmunizacyjnym czy zakażeniem o podłożu wirusowym, co skłania do poszukiwania kolejnych szlaków patogenetycznych pozwalających wyjaśnić etiologię PAL w tej grupie chorych [9].

Obraz kliniczny — różne manifestacje pierwotnych chłoniaków nadnerczy

Pierwotne chłoniaki nadnerczy charakteryzują się zróżnicowanym obrazem klinicznym — od niemego klinicznie guza nadnercza, wykrywanego przypadkowo w badaniach obrazowych jamy brzusznej wykonywanych z innych przyczyn, po objawy wstrząsu krwotocznego [1, 5, 23]. W zdecydowanej większości przypadków PAL cechuje się szybkim wzrostem i agresywnym przebiegiem klinicznym, co pokazuje przeprowadzona przez autorów niniejszej pracy analiza 221 chorych (tab. 1) [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72]. Szacuje się, że tylko 1% PAL wykrywa się przypadkowo jako *incidentaloma* u pacjentów bez objawów [17, 21, 36]. U 46% chorych występuje gorączka, 26% pacjentów zgłasza dolegliwości bólowe brzucha, a u 24% stwierdza się utratę masy ciała z towarzyszącym osłabieniem i pogorszeniem stanu klinicznego [5, 23]. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Francji w latach 1994–2014, obejmującym 28 chorych, wykazano, że u prawie 77% badanych obserwowano pogorszenie ogólnego samopoczucia, u 77% utratę masy ciała, natomiast u 42% występował

ból brzucha [40]. Niekiedy ból brzucha promieniujący do okolicy lędźwiowej może sugerować pierwotnie napad kolki nerkowej, będącej często pierwszym objawem kamicy nerkowej lub, w przypadku lokalizacji w prawej okolicy podżebrzowej, wskazywać na epizod kolki żółciowej, co wymaga wnikliwej diagnostyki różnicowej [1, 18, 24, 32]. Guz rzadko jest zmianą wyczuwalną w badaniu palpacyjnym jamy brzusznej [5]. Zwykle w przypadku PAL nie stwierdza się hepatomegalii, splenomegalii ani powiększenia regionalnych i obwodowych węzłów chłonnych. W chwili rozpoznania limfadenopatia jest stwierdzana jedynie u 18% pacjentów z PAL, a zajęcie szpiku kostnego u 6% [39].

W 60–70% przypadków PAL zmiany obejmują oba nadnercza, choć mogą się także lokalizować tylko w jednym z nich, jednak wówczas częściej przebiegają bezobjawowo [13, 16, 19, 35–37, 41–47]. U ponad połowy chorych z PAL zlokalizowanych obustronnie stwierdza się cechy niedoczynności kory nadnerczy, w przeciwieństwie do lokalizacji jednostronnej, w której raczej nie obserwuje się klinicznych czy biochemicznych wykładników niewydolności gruczołów nadnerczowych, co prowadzi do opóźnienia rozpoznania [6, 7, 15, 20]. Niedoczynność nadnerczy rozwija się wtedy, gdy zajęte jest około 90% tkanki nadnerczowej na skutek nacieku i całkowitej jej destrukcji przez komórki limfoidalne [16, 31, 32]. Warto zauważyć, że nawet w przypadku obustronnych przerzutów nowotworowych do nadnerczy niedoczynność pojawia się jedynie w około 1% przypadków. Niektórzy autorzy sugerują, że jej częstsze występowanie w przebiegu PAL, nawet niezależnie od wielkości guza wahającej się od 4 do 17 cm², może być związane z rozwojem PAL na tle występującego uprzednio autoimmunizacyjnego zapalenia nadnerczy lub bezpośrednio spowodowane przez cytokiny, wydzielane przez komórki chłoniaka, które — poprzez parakrynnie oddziaływanie w obrębie mikrośrodowiska gruczołów nadnerczowych — prowadzą do powstawania zaburzeń w ich obrębie [4, 7, 16, 20, 31]. Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy najczęściej manifestuje hiperpigmentacją skóry (> 90%), zwłaszcza w okolicach eksponowanych na światło słoneczne, z brunatnym przebarwieniem łokci, linii zgięć na dłoniach i grzbiecie rąk, otoczek brodawek sutkowych, blizn, a niekiedy brązowych plam na błonie śluzowej jamy ustnej spowodowanych nadmiernym wydzielaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i melantropiny (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*) wskutek niedostatecznego hamowania zwrotnego

Tabela 1. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
1	M/58	DLBCL	Niedokrwistość od po- nad roku, zaburzenia funkcji wątroby, ból pleców, nocne poty, ogólne osłabienie, jadalność, F.UO, ciężka hipoglikemia, hipotensja	Obecna	Zmiany homo- genne, w T2WI w centrum zmia- ny wskazujące na martwicę i/lub krwotok, SUV maks. = 8,8 (PET/CT)	Obustronna	10	10	IV, 3 (2)	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS, 1 cykl CHOP, 6 cykli R-CHOP, radioterapia OUN (39 Gy), terapia DHAP	Początkowo CR po 6. cyklu, nawrót z przerzutami do mózgu oraz pojawienie się obustronnych zmian w nad- nerczach, zgon w 264. dniu od przyjęcia	Horiguchi, 2010 [41]
2	M/51	DLBCL	Ból brzucha	Nieobecna	Zmiany heterogenne	Obustronna	14	11	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	6 cykli R-CHOP	CR (po 3 cy- klach), 6 mie- sięcy, żyje	Yang, 2010 [42]
3	K/69	DLBCL z zespo- łem he- mofago- cytowym	Zespół hemofagocy- towy, gorączka od miesiąca, jadalność, utrata masy ciała, zmęczenie, bicytopenia w badaniach labo- ratoryjnych (normo- chromiczna, mikrocycy- tarna niedokrwistość, małopłytkowość), ból w lewej okolicy łę- dźwiowej	Nieobecna	Hiperintensywne i homogenne zmiany bez prawidłowości sygnału tkanki tłuszczowej za- otrzewnowej	Obustronna	6,5	6,5	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	6 cykli CHOP co 3 tygodnie — 2 cykle COP, na- stępnie 4 cykle 4 R-mini-CEOP z rytuksyma- bem	CR, 12 miesię- cy, chora żyje	Alaoua, 2011 [5]
4	K/55	DLBCL	Ból brzucha od 2 mies., białość powłok skórnych, utrata masy ciała	Obecna	Lite zmiany mar- twicze	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja aspi- racyjna cien- koigłowa pod kontrolą USG	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarła, BD	Aggarwal, 2011 [22]
5	M/33	PTCL	Ból brzucha, gorączka, utrata masy ciała	Nieobecna	Zmiany hetero- genne, P: SUVmaks. = 13,3; L: SUVmaks. = 14,1	Obustronna	8,3 × 9 × 6	5,4 × 7,2 × 4	BD	Biopsja lapa- roskopowa	3 cykle: cyklo- fosfamid, hy- droksymocznik, winkrystyna, prednizolon	Żyje, kontynuua- cja CHT	Santhosh, 2011 [26]

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznych i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
6	K/74	DLBCL	BD	BD	BD	Jednostronna	Zajęte	–	BD	Chirurgiczna eksploracja i biopsja	BD	Ezer, 2011 [43]	
	M/62		BD	BD	Obustronna	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	
7	M/53	DLBCL	Utrata masy ciała, gorączka, ból w lewej okolicy lędźwiowej od 2 mies.	Nieobecna	Zmiana w L nad- nerczu SUVmaks. = 17, zmiana 5 cm w okolicy bieguna dolnego nerki P z SUVmaks. = 6.3 (PET/CT)	Jednostronna	–	11	BD	Laparotomia z resekcją guza nadnercza L i P nerki (<i>oncocytoza</i>) (w kontrolnym CT po operacji progresja — zmiana w P nadner- czu), 6 cykli R-CHOP; na- stępnie 2 cykle rytuksymabu w monote- rapii, 3 cykle R-IEV 75%, ASCT	CR, 4 miesiące	Spyroglo, 2011 [44]	
M/62	DLBCL centrobla- styczny	Ból w lewej okolicy lędźwiowej, gruczo- lakorak gruczołu kro- kowego w wywiadzie, choroba Rendu-Oslera- -Webera	Obecna	Zmiany hetero- genne z części- wą martwicą, SUVmaks. P = 8; L = 11	Obustronna	7 × 3,5	10 × 7	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substy- tucyjna GKS, 3 cykle R-CHOP	PR po 3 cyklach		
K/60	DLBCL	Pogorszenie stanu ogólnego, utrata masy ciała, nocne poty, zmęczenie, ból w nadbrzuszu, ból w ramieniu, duszność wysiłkowa	Nieobecna	Symetryczne powiększone nadnercza, zmia- ny częściowo niehomogenne	Obustronna	BD	BD	BD	Adrenalekto- mia	Terapia substy- tucyjna GKS, obustronna adrenalekto- mia, 2 cykle CHOP	Zmarła 4 mies. od rozpoznania		
M/80	DLBCL wysokiego stopnia	Ból brzucha od 3 mies., wyczuwalna palpacyjnie masa tętniowa	Nieobecna	Heterogenna, płatowata zmia- na z martwicą	Jednostronna	–	12 × 11 × 7	BD	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą USG	8 cykli CHOP	CR, 60 miesięcy	Bhansali, 2011 [57]	



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
9	K/41	DLBCL	Przebiegowy ból w L okolicy lędźwiowej, guz wykryty przypad- kowo	Nieobecna	Zmiana ognisko- wa z komponentem torbielowatą	Jednostronna	-	5 x 6 x 7	BD	Adrenalek- tomia lapa- roskopowa, R-EPOCH	CR, 6 mies., żyje	Smith, 2011 [69]	
10	M/56	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie	Obecna	P zmiana okrągła, dobrze odgrani- czona, UE: 26 HU, AP: 47 HU, PP: 75 HU, L zmiana owalna, słabo odgraniczona, UE: 28 HU, AP: 45 HU, PP: 76 HU, obie heterogenne, umiarkowanie wzmocniające się, T1WI: słabo hipointensywne, T2WI: hiperinten- sywne	Obustronna	6,1	7,9	BD	Adrenalekto- mia, 4 cykle CEOP	Progresja, zmarł po 10 mies.	Zhou, 2012 [6]	
	M/40		Ból brzucha, gorącz- ka, utrata masy ciała, zmęczenie		Owalne, dobrze odgraniczone zmiany, nieco nie- jednorodne, P: UE: 31 HU, AP: 39 HU, PP: 54 HU, L: UE: 35 HU, AP: 43 HU, PP: 56 HU, T1WI: nieznacznie hipointensywne, T2WI: hiperinten- sywne		10,8	12,3	BD	Adrenalekto- mia, 3 cykle CHOP	Progresja, zmarł po 7 mies.		

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IIPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	K/70			Nieobecna	Podłużna, dobrze odgrani- czona zmiana, homogenna, nieznacznie wzmacniająca się, UE: 42 HU, AP: 58 HU, PP: 67 HU	Jednostronna	-	14,8	BD		Adrenalekto- mia, 4 cykle CHOP	CR, żyje 36 mies.	
	M/77		Ból brzucha, utrata masy ciała, zmęczenie		Zmiany nieregu- larne (P dobrze odgraniczona, UE: 37 HU, AP: 45 HU, PP: 55 HU, L słabo ograniczona, UE: 36 HU, AP: 47 HU, PP: 58 HU), nieco niejednorodne, nieznacznie wzmacniające się. T1WI: izoin- tensywne, T2WI: hiperintensywne	Obustronna	10,1	11,3	BD		Adrenalekto- mia, 6 cykli CHOP	Progresja, zmarł po 8 mies.	
	M/72		HE		Okragła zmia- na, dobrze odgraniczona, homogenna, nieznacznie wzmacniająca się, UE: 34 HU, AP: 42 HU, PP: 57 HU	Jednostronna	-	6,3	BD		Adrenalekto- mia, 4 cykle CHOP	CR, żyje 28 mies.	



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	M/61		Gośćka, utrata masy ciała, zmęczenie	Nieobecna	Owalna zmia- na, dobrze odgraniczona, homogenna, umiarkowanie wzmocniająca się, UE: 43 HU, AP: 56 HU, PP: 78 HU	Jednostronna	–	7,5	BD	Biopsja igłowa	6 cykli CHOP	Częściowa odpowiedź, zmarł po 22 mies.	
11	M/62	DLBCL	Ból pleców, ból brzucha w P górnym kwadrancie od 8 tyg., sugerujące epizod kol- ki nerkowej, wymioty, utrata masy ciała	Nieobecna	Heterogenna, słabo wzmocnia- jąca się zmiana	Jednostronna	11 × 10 × 7,7	–	BD	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą CT	Zmiana nieresekcyjna, 6 cykli R-CHOP i radioterapia	CR 5 mies. od rozpoznania	Tanpi- tukpongse, 2012 [18]
12	K/32	DLBCL	Zlokalizowany ból kręgosłupa od 5 mies., ból brzucha z wyczu- walnym obustronnym oporem patologicz- nym, objawy wstrząsu krwotocznego, utrata masy ciała	Nieobecna	Hipodensyjne zmiany	Obustronna	7	10	BD	Biopsja aspiracyjna igłowa pod kontrolą CT	CHT, schemat – BD	Zmarła po 1. cyklu CHT	Bouchikh, 2012 [23]
13	K/79	CD56-ne- gatywny ENKTCL	Kaszel, krwista plwo- cina, płyn w jamie opłucnowej, przewle- kły ropniak opłucnej, ogólne złe samopo- czucie, hipotensja, hiperpigmentacja skó- ry, ból w klatce pier- sowej — migotanie przedstonków z szybką akcją komór (znane klinicznie)	Obecna	Ropniak opłuc- nej, powięk- szenie zmian w nadnerczach ciągu kilkunastu dni w kontrol- nym CT, BD	Obustronna	5,5 × 3,1 (5,7 × 5,4)	5,7 × 3,2 (7,4 × 4,5)	BD	Badanie au- topsyjne 5 h po stwierdze- niu zgonu (R: 9 × 6,5; L: 8,5 × 6 ze zmia- nami martwi- czymi, nacie- kającymi obie nerki, żyłę główną dolną i śledzionę)	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarł 33 dni po rozpoznaniu wstępnym i 11 dni po wdoro- żeniu terapii substytucyjnej GKS	Tsukahara, 2012 [28]

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
14	K/54	DLBCL	Ból brzucha od miesią- ca, wyczuwalna palpa- cyjnie masa tkankowa, nadciśnienie tętnicze	BD	BD	Obustronna	BD	20 x 15 x 12	BD	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT, adrenalekto- mia	1 cykl CHOP; adrenalekto- mia obustron- na z resekcją w obrębie nadbrzusza zmodyfiko- waną metodą Appleby, 3 cykle CHT adjuwantowej	Progresja, zmarła 8 mies. po operacji	Wang, 2012 [45]
15	K/60	DLBCL	Nudności, wymioty, osłabienie, gorączka, utrata masy ciała, cięż- ka hiponatremia, SLE w wywiadzie	Obecna	Zmiany homo- genne o wyso- kiej gęstości w skali HU	Obustronna	6 x 3	4 x 7	BD	Biopsja igłowa	Terapia substy- tucyjna GKS, brak zgody na leczenie	Progresja, zmarł przed diagnozą	Holm, 2012 [49]
16	n = 31 (M = 23/ K = 8)/ 64 (36- 78)	DLBCL non-GCB (15/16; 93,7%)	Ból brzucha (n = 16/31; 51,6%), utrata masy ciała (n = 10/31; 32,2%), przypadek jako <i>incidentaloma</i> (n = 3/31; 7,7%), objawy B (n = 15/31; 51,7%)	Obecna (6/16 ocenionych; 37,5%)	'Bulky disease'	Obustronna (n = 19/31; 61,3%) Jednostronna (n = 12/31; 38,7%)	2-29,8 (Me = 8,4)	I — 10/31 II — 9/31 IV — 12/31, niski/umiarko- wany IPI — 21/31 wysoki IPI — 10/31 ECOG PS 0-1 — 27/31 2-4 — 4/31	Adrenalekto- mia (n = 7), średnio 6 cykli R-CHOP (1-8 cykli), dodat- kowo u nie- których: ASCT, radioterapia	CR 17/31, PR 10/31, zmarło 4 po I linii leczenia, po okresie obserwacji 1-93 miesięcy, Me = 18) — 8 zmarło	Kim, 2012 [67]		
17	M/79	DLBCL	Ból brzucha, gru- czolakorak płuca (pT2G2pN0pM0) w wywiadzie	Nieobecna	Homogenna, owalna zmia- na dobrze odgraniczona, nieznacznie wzmacniająca się po podaniu kontrastu, guz o niskiej inten- sowności w T1WI i izointensywna w T2WI	Jednostronna	-	6	BD	Adrena- lektomia	Laparosko- powa lewo- stronna adre- nalektomia, 6 cykli R-CHOP (z uwagi na zaawansowa- ny wiek i stan ogólny, zmniejszono dawkę cyklo- fosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny do 80%, pełną dawkę predni- zolonu)	CR, 8 mies., żyje	D'Antonio, 2013 [33]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
18	M/76	DLBCL	Zespół paraneopla- styczny z objawami neurologicznymi (ból głowy, dezorientacja, niepokój, zaburzenia pознавче, nieade- kwatne ruchy ciała, problemy z mową) od 3 tyg., ból brzucha, jadłowstręt, gorączka, ogólne osłabienie	Nieobecna	BD, regresja zmiany po lecze- niu 3,2 x 2	Jednostronna	-	8,6 x 6,8 x 13	BD	Biopsja	R-CHOP, radioterapia	Remisja, 12 mies.	Dasararaju, 2013 [51]
19	M/75	DLBCL	Otępienie, stan pa- dawkowy z drgawka- mi w przebiegu wtór- nego zajęcia OUN	BD	BD	Obustronna	3,2 x 5,3	3 x 3,3	BD, 4	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT	Leczenie prze- ciwdrgawko- we, przeciw- obrzękowe, radioterapia OON, 3 cykle R-COP	Zmarł, 6 mies.	Aydlin, 2013 [52]
20	M/81	DLBCL	Dezorientacja, częste upadki, utrata masy ciała, obrzęk L kończy- ny dolnej (rozległa za- krępicca żył głębokich)	Nieobecna	BD	Obustronna	Do maks. 3,4	Do maks. 3,4	BD	Biopsja pod kontrolą CT	Brak zgody na leczenie	Zmarł	Rashidi, 2013 [61]
21	BD, n = 5	DLBCL	BD	BD	BD	Jednostronna	4; 4,5; 5; 6; 6	5; 6	BD	Adrenalekto- mia laparo- skopowa	Remisja 8–96 mies. (64 mies.)	Sroka, 2013 [68]	
22	n = 4/ /M = = 2; K = 2 65 (60– –76)	DLBCL	BD	Nieobecna	BD	BD	BD	BD	I–II n = 3 III–IV n = 1, wysokie IPI n = 4 (100%) ECOG PS 0, 1: n = 1 ≥ 2: n = 3	Adrenalekto- mia (n = 2), biopsja igłowa pod kontrolą CT (n = 2)	Adrenalekto- mia (n = 2; 50%), CHOP±R (n = 4; 100%)	Niepotwierdzo- na CR (n = 1) i PR (n = 2) — na- wrót po 2,5 mies. od lecze- nia, brak odpo- wiedzi (n = 1) OS = 6 mies., zmarli (100%)	Hajjiharissi, 2013 [72]

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
23	M/56	DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 2 mies., hiperpigmentacja skóry	Nieobecna	BD	Obustronna	14,5 × 9	14,5 × 9	IV, wysoki stopień	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia substytucyjna GKS i mineralokortykosteroidami, immunochemioterapia — 6 cykli R-CHOP-14 i anty-CD20, MTX i.t. i hydrokortyzon jako profilaktyka zajęcia OUN, ASCT po uprzednim kondycjonowaniu BEAM	Po 5. cyklu w kontroli bez cech guza, CR 24 mies. po ASCT, żyje	Kacem, 2014 [20]
24	M/73	DLBCL non-GCB (<i>double hit</i>)	Ból brzucha, zmęczenie, utrata masy ciała, bledność powłok skórnych	Nieobecna	BD	Jednostronna	–	9 × 7	BD	Adrenalektomia	Laparotomia — lewostronna adrenalektomia, 6 cykli R-CHOP ze zmniejszoną dawką dokсорubicyny	CR, 20 mies., żyje	Marković, 2014 [65]
25	K/62	DLBCL z wrodzoną sferocytą	Łagodna/umiarkowana sferocytoza w wywiadzie z szybką progresją objawowej niedokrwistości w ciągu 3 tyg., nudności, wymioty, powiększenie węzłów chłonnych podżuchwowych, zajęcie PMR z obustronnym osłabieniem kończyn dolnych i parastezjami, bez zmian w MRI mózgu	Początkowo nieobecna, rozwinęła się w trakcie trwania choroby	Homogenne zmiany	Obustronna	3,2 × 1,4 × (7 × 9)	5,2 × 3 (8 × 12) (FDG- ¹⁸ F-PET/ ¹⁸ F-PET/CT)	IV, 4	Początkowo biopsja chłonnych pachowych, następnie biopsja igłowa nadnerczy	I linia CHT: 2 cykle R-CHOP, II linia CHT: 4 cykle HyperCVAD/MA-R wraz z CHT i.t., III linia CHT: 12 cykli R-GemCEBOM co tydzień przez 12 tyg., terapia paliatywna: duże dawki metyloprednizolonu, napromienianie nadnerczy, leczenie przeciwbólowe	Zmarł 4 tyg. po przyjęciu na oddział paliatywny i 12 mies. od postawienia diagnozy	Rizzo, 2015 [1]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and ex-tranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
26	M/57	DLBCL	Nawracająca gorączka przez 3 mies.	Nieobecna	BD	Jednostronna	–	8,9 × × 6,3	BD	Adrenalecto- mia lewo- stronna z następczymi 6 cyklami R-CHOP iniek- cje przez 5 dni co 3 tyg.	CR, 24 mies.	Khurana, 2015 [13]	
27	M/71	DLBCL	Zmęczenie, hipotensja, utrata masy ciała w ciągu 6 mies.	Obecna	Nierregularny wzrost radio- wzrostnika z po- wodu centralnej martwicy, SUV maks. = 24,6 (SUV w prawid- łowym miększu wątroby = 1,7) (PET/CT)	Obustronna	Do 17 w najw. wymia- rzu	–	Biopsja pod- czas laparo- tomii	Laparotomia	BD	Martinez- -Esteve, 2015 [14]	
28	M/57	DLBCL+ guz chro- mochlon- ny	Ból brzucha zlokalizo- wany po P sugerujący kamień żółciowy, wyczuwalna boles- na masa tkankowa, nudności, zmęczenie, utrata masy ciała	Początkowo nieobecna, rozwi- nęła się w wyniku progresji choroby — zajęcia L nad- nercza	Homogenna zmiana, 51 HU w fazie prze- glądowej, ze współczynnikiem wypłukiwania kontrastu 30% po 10 min, zmia- na w L nadner- czu homogenna o wysokim HU	Jednostronna	13,2 × 11 × 11	–	Adrenalecto- mia	Alfa-adreno- lityk — doksa- zosyna 4 mg/d., pra- wostronna adrenalecto- mia metodą klasyczną z jednoczesną prawostronną nefrektomią, CHOP przez 10 mies., tera- pia substytu- cyjna GKS i fludrokorty- zolem	Zmarł, 10 mies.	Babinska, 2015 [24]	

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
29	M/70	EBV-do- datni B-komór- kowy LPD związany z MTX	Przypadkowo stwier- dzona zmiana ogni- skowa, w wywiadzie RZS w trakcie terapii MTX (12 mg/tydz.) od ok. 8 lat	Nieobecna	Zmiana słabo unaczyniona po podaniu kontra- stu, T1WI hipoin- tensyjna, T2WI hiperintensyjna, wzmacniająca się na obwodzie w fazie późnej, naciekająca 7. segment wątroby	Jednostronna	4	-	IE, BD	Laparotomia zwiadowcza — adrenalek- tomia	Żyje, CR, 12 mies.	Ohkura, 2015 [34]	
30	M/83	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie	Nieobecna	W CT aorty ho- mogenne zmiany o nieregularnym obrysie, P: 6,5 i L: 5, w fazie przeładowej > 10 HU (53,2 HU i 64,8 HU), szybko powięk- szające się w ciągu 2 mies.	Obustronna	12,3 × 7,6 × × 11,2	7,3 × 7,3 × × 7,8	-	Biopsja gru- boigłowa pod kontrolą CT	CHOP	Żyje, CR, BD (19–20 mies.)	Simpson, 2015 [56]
31	K/44	DLBCL	Ból brzucha od 4 tygodni	Nieobecna	Heterogenna zmiana ze słabym do umiarkowanego wzmocnieniem kontrastowym	Jednostronna	-	10 × 8	BD	BD	6 cykli R-EPOCH + EBRT	CR, zmarł — progresja cho- roby, 12 mies. po zakończeniu terapii	Kasaliwal, 2015 [71]
	M/60		Objawy B, ból brzucha od 2 tyg.	Obecna	BD	Obustronna	4,4 × 4	7,8 × × 7,3			2 cykle R- EPOCH	Zmarł — pro- gresja choroby mimo wstępnej odpowiedzi po 2 cyklach, po których na- stąpił nawrót	



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and ex-tranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
31	M/42	DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 16 tyg.	Obecna	Heterogenne zmiany z umiarkowanym wzmocnieniem kontrastowym; PET/CT — P: SUVmaks. = = 15,1; L: SUVmaks. = = 15,9	Obustronna	6,9 x x 6,3	9 x x 7,9	BD	BD	Leczenie obja- wowe	Zmarł przed rozpoczęciem CHT — szybka progressja	
M/41		ENKTCL	Objawy B, ból brzucha od 12 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiana ze slabym do umiarkowanego wzmocnieniem kontrastowym	Jednostronna	–	8 x 6,9			6 cykli SMILE + EBRT	CR, żyje, 6 mies. po CHT	
M/54		DLBCL	Objawy B, ból brzucha od 24 tyg.	Nieobecna	Homogenne zmiany ze sł- bym wzmocnie- niem kontrasto- wym	Obustronna	5,9 x x 4,4	6,5 x x 3,2			6 cykli R- -EPOCH + + EBRT	CR, żyje, 8 mies. po CHT	
M/48			Objawy B, ból brzucha od 12 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiany do umiarko- wanego wzmoc- nienia kontra- stowym; PET/CT – P: SUVmaks. = = 32; L: SUVmaks. = 15	Obustronna	7,4 x x 6,4	„Bulky”			6 cykli R- -EPOCH + + EBRT	CR, żyje, 6 mies. po CHT	
M/60			Objawy B, ból brzucha od 24 tyg.	Nieobecna	Heterogenne zmiana z rozle- głą martwicą z niejednołitymi obszarami o dobrym wzmocnieniu	Jednostronna	13,2 x 10,3	–			6 cykli CHOP, następnie ICE, oczekuje na miejscową ra- dioterapię	CR, żyje, 8 mies. po CHT	

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
32	M/41	ENKTCL	Ból lewostronny od miesiąca	Nieobecna	BD	Jednostronna	-	8 × 7	-	Biopsja pod kontrolą CT	4 cykle SMILE	CR, BD	Kabnurka, 2016 [10]
33	M/78	DLBCL	Astenia, jądłowstręt, utrata masy ciała, wysoka gorączka	Obecna	Heterogenne zmiany	Obustronna	6	6	IIIB, 3	Przezkórną biopsja typu <i>tru-cut</i>	5 cykli R-CHOP i 1 cykl R-CVP, terapia substy- tucyjna GKS i fludrokorty- zolem	CR, zmarł po 24 mies. (rak płuca z meta- do mózgu, rozpoznany po PAL)	De Miguel Sánchez, 2016 [19]
34	M/64	DLBCL	Zmiana w nadnerczu stwierdzona w kontrolnej CT 9 mies. po resekcji gru- czolakoraka okolicy (pT3N0M0) i CHT	BD	Owalna zmiana, szybko powięk- szająca się, w PET/CT SUVmaks. = 16,47	Jednostronna	-	BD	-	Adrenalek- tomia lapa- roskopowa lewostronna, 6 cykli R- -CHOP, profi- laktyka i.t.	CR, 12 mies.	Sagara Cebolla, 2016 [21]	
35	M/63	DLBCL <i>non-GCB</i>	Gorączka, duszność, silne zmęczenie, ból pleców, zajęcie PMR z dezorientacją i splę- taniem, bez zmian w MRI mózgu w wywiadzie chłoniak jelita grubego 3 lata temu (w kontrolnym CT 2 lata po leczeniu gruczolaki nadnerczowe bez zmian) i zakażenie HIV 7 lat temu	Nieobecna	Dobrze odgrani- czone homogen- ne zmiany	Obustronna	5 × × 7,4 (7,6)	5,7 × × 8,3 (8,7)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia HAART (tenofowir/ /emtricytabi- na, darunawir, ryfonawir), terapia substy- tucyjna GKS, bez możliwoś- ci wdrożenia CHT z uwagi na zły stan ogólny	Zmarł, 3 tyg. od rozpoznania histologicznego i 3 mies. od pierwszych objawów	Malik, 2016 [35]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IIPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
36	M/55	DLBCL <i>non-GCB</i>	Od 3 miesięcy ból w L boku, nudności, wymioty, utrata masy ciała, bladeść skóry, hipotensja ortostatycz- na, wyczuwalny opór patologiczny w okolicy łędźwiowej, bolesny przy palpacji	Obecna	Heterogenne, dobrze odgra- niczone zmiany, w MRI w T1WI wykazujące in- tensywność od umiarkowanej do niskiej, w fa- zie T2WI wysoką intensywność	Obustronna	6 × 7 × 6 (MRI × 8,7 7,5 × 5,5)	10,6 × 6,3 × × 8,7 (MRI 8,5 × 7)	BD	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą USG, biopsja typu <i>tru-cut</i>	Terapia substy- tucyjna GKS, 3 cykle R-CHOP	CR — redukcja wymiarów zmian R: 5 × 2 L: 7 × 3	Ekhzaimy, 2016 [37]
37	M/81	DLBCL	Ciężka hiponatremia (Na = 115 mEq/l) spełniająca kryterium SIADH, gorączka, ogólne zmęczenie, jadłowstręt od 3 mies.	Nnieobecna (retrospektywna analiza wskazy- wała najpraw- dopodobniej na zaburzenia osi adrenokortyko- tropowej)	BD, w wywiadzie 15 mies. wcześ- niej rozpoznany gruczolak nad- nercza lewego w CT	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	Terapia substy- tucyjna GKS	Progresja, zmarł po 8 tyg.	Itaya, 2016 [48]
38	M/34	PAL, BD	Ból pleców od 2 mies., liczne przerzuty do kręgosłupa	BD	BD	Obustronna	BD	BD	BD	Adrenalekto- mia	Obustronna adrenalekto- mia, 3 cykle CHT	Zmarł po 3 cy- klach CHT	Gunbey, 2016 [53]
39	K/83	DLBCL	Utrata masy ciała, jadłowstręt, nudności, astenia od miesiąca	Obecna	Heterogenne zmiany o gęsto- ści 35 HU w fazie przeładowej, współczynniki wypłukiwania 35%, hipointen- sywne w T1WI i umiarkowanie hiperintensywne w T2WI, pro- gresja zmian w ciągu 1 mies.	Obustronna	4,7 (6,3)	4,6 (7,3)	BD	Biopsja pod kontrolą CT	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludro- kortyzonem, w trakcie 2. cyklu R-CHOP	BD, żyje, w trakcie 2. cyklu CHT	de Sousa Lages, 2016 [62]

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznych i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
40	M/53	DLBCL	Ból brzucha, jądło- wstęć, nudności od miesiąca, utrata masy ciała, hiperpigmenta- cja skóry, hipotensja	Obecna	Heterogennie wzmacniające się zmiany po po- daniu kontrastu, P: w fazie prze- glądowej 73 HU, L: w fazie prze- glądowej 65 HU, bez znacznego wyplukiwania kontrastu	Obustronna	8,5 × 6,5	7,5 × 5,7	BD	Przeżytkowa sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zolem, 3 cykle CHT	Przeżytkowa po- prawa kliniczna mimo braku regresji wymia- rów guzów, zmarł, 5 miesię- cy od rozpoczę- cia CHT	Karimi, 2017 [4]	
41	M/82	DLBCL <i>non-GCB</i>	Zmęczenie, utrata masy ciała, utrata apetytu, hiponatremia	Obecna	Homogenne, nieulegające wzmocnieniu; T1WI niższa niż mięszu wątroby, T2WI taka sama jak intensywność mięszu nerki, DWI wysoka	Obustronna	8,2 × 5,2	8,2 × 5,2	4A, wysoki	Biopsja cien- koiglowa pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS i fludrokorty- zolem, 6 cykli R-CHOP, wczesny nawrót — terapia z zastosowa- niem akcelera- torów ciężkich jonów	Początkowo postępowa chro- roby, CR, żyje 38 mies.	Harada, 2017 [12]
	M/49	DLBCL GCB	Zmęczenie, utrata ape- tytu, hiperpigmentacja	Obecna	Homogenne, nieulegające wzmocnieniu, SUVmaks. = 31,4 (PET/CT)	Obustronna	2,2 × 1,7	2,2 × 1,7	4A, średnio- wysoki	Biopsja pa- chowego węzła chłonnego	Terapia substy- tucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP, profilaktyka OUN: CHT i.t. + 2 × duże dawki MTX	CR, żyje 65 mies.	



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
	M/41	DLBCL <i>non-GCB</i>	Ból w prawym boku	Nieobecna	Heterogenna, nieznacznie wzmocniająca się; T1WI niższa niż miąższu wątroby, T2WI wątrobę, hetero- wysoka, hetero- genna, DWI wy- soka; SUVmaks. = 38,6 (PET/CT)	Jednostronna	8,8 × 7,3	–	4A, średnio- -wysoki	Adrenalecto- mia metodą klasyczną	Progresja cho- roby, zmarł, 6 mies.		
	M/71		Wykryty przypadkowo w badaniu USG, w trakcie CHT pojawiły się hipotensja, zmę- czenie	Początkowo nieobecna, rozwi- nęła się w trakcie CHT	Heterogenna, nieznacznie wzmocniająca się; T1WI niższa niż miąższu wątroby, T2WI wątrobę, hetero- wysoka, hetero- genna, DWI wy- soka; SUVmaks. = 18,8 (PET/CT)	Obustronna	8,3 × 6,5	8,3 × 6,5	2EA, średnio- -wysoki	Biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT	6 cykli R- -CHOP, profi- laktyka OUN: CHT i.t. + 2 × duże dawki MTX, terapia substytucyjna GKS	CR, żyje, 18 mies.	
	K/72		Wykryty przypadkowo w badaniu CT	Nieobecna	Homogenna, nieulegające wzmocnieniu; SUVmaks. = 24,7 (PET/CT)	Obustronna	4,4 × 2,4	4,4 × 2,4	3EA, wysoki	6 cykli R-CHOP	CR, żyje, 18 mies.		

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2-6, 8-10, 12-28, 32-37, 39-72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzusznej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji Ann Arbor/IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — follow-up, mies.	Piśm.
							P	L					
42	M/42	DLBCL	Objawy B od 10 mies., ból brzucha w L gór- nym kwadrancie, prze- wlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka spo- wodowane infekcją <i>Helicobacter pylori</i>	Nieobecna	Lita zmiana z jednorodnym wzmocnieniem kontrastowym, sięgająca linii pośrodkowej, obejmująca pięć trzewny i żyłę śledzionową, przemieszczone trzustkę i śle- zionę ku przod- kowi, regresja zmiany ognisko- wej o > 50-60% w porównaniu z wymiarem wyj- ściowym	Jednostronna	-	9,8 x 9,7 (USG)	BD	Przezkórna biopsja typu tru-cut pod kontrolą USG	CHT, BD	CR, BD	Altair, 2017 [15]
43	K/52	DLBCL	Ból brzucha w L odcinku lędźwiowym od 2 tyg., jadłowstręt, utrata masy ciała	Nieobecna	BD	Obustronna	5,3 x 2,7	13,2 x 11,9 x 10,1	BD	Biopsja przezkórna	Brak zgody na leczenie (ope- rację, CHT, radioterapię)	BD	Chen, 2017 [16]
44	M/59	DLBCL non-GCB	Nadciśnienie tętnicze, ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała w ciągu 6 mies., pot- liwość, wyczuwalne masy tkankowe w gór- nych kwadrantach po- obu stronach, wywiad rodzinny w kierunku wczesnie występującej choroby niedokrwien- nej serca, czerśniak skó- ry w wywiadzie, obraz kliniczny sugerujący obustronny PHEO	Obecna	P: 60 HU w fazie przeładowej L: 67 HU w fazie przeładowej nieznacznie wzmacniające się po poda- niu kontrastu, bez istotnego wyplukiwania w fazie opóź- nionej, zmiana lewostronna otaczająca lewe naczynia nerko- we, w PET/ CT zmiany z we- wnętrzną mar- twicą SUVmaks. 19-19,5	Obustronna	5,6 x 5,7 x 7,2 (8,5 x 7,7 w PET/ CT)	10,9 x 8 x 11,9 (15,5 x 7,7 w PET/ CT)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zolem, 6 cykli wenetoklaks (selektywny inhibitor chlo- niaków B-ko- mórkowych, stosowany w CLL) i R-CHOP (w ramach fazy oczekuje na 1B/11 badania klinicznego Ca- valli dla DLBCL), radioterapia (20 frakcji)	Po 4 cyklu CHT zmniejszenie zmian P: 3,4 x 1,6; L: 6,2 x 5,3 wskazują- ce na częściową odpowiedź na leczenie, ale bez ustąpienia choroby po 6. cyklu, żyje,	Joseph, 2017 [17]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznych i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
45	M/28	ENKTCL	Ból brzucha, wyczuwalna masa tkankowa po L jamy brzusznej	BD	BD	Jednostronna	–	10 × 9	BD	Adrenalektomia metodą klasyczną z jednoczesną lewostronną nefrektomią (pozostała zmiana tkankowa 2,7 × 5,5 w L przestrzeni zaotrzewnowej), „kanapowa” terapia adjuwantowa: 4 cykle CHOP; radioterapia (50 Gy w 25 frakcjach), 2 cykle CHOP	CR, 26 mies., żyje	Hu, 2017 [27]	
46	M/72	DLBCL	Objawy B, krwiotłucie od 2 mies., nudności, hipotensja	Obecna	BD, powiększenie wymiarów w kontrolnym CT po 6 tyg.	Obustronna	5,1 (8,8)	3,9 (6)	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substytucyjna GKS, 7 cykli CHOP z MTX jako profilaktyka zajęcia OUN	Zmarł po 7 cyklach CHT w przebiegu posocznicy	Hii, 2017 [32]
47	n = 28/ /BD	BD	Pogorszenie ogólnego stanu (77%), utrata masy ciała (77%), ból brzucha (42%)	Obecna (73%, 8/11 z ocenioną osią adrenokortykotropową)	Zmiany hipointensyjne w T1WI, hiperintensyjne w T2WI	Obustronna (71%, 20/28)	Do 18	BD	BD	BD	CHT, adrenalektomia	OS 2-letnie u 61,9%	Laurent, 2017 [40]

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynnosc kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
48	M/60	DLBCL z współ- istnieją- cym pier- wotnym NHL kości udowej (PBL)	Gośćca, utrata masy ciała, ból i obrzęk prawej kości udowej od roku	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	IVB, BD	Biopsja kości, odstąpiono od biopsji nadnerczy z uwagi na konieczność wdrożenia terapii	Terapia substy- tucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP przez ponad 5 mies.	CR, 6 mies., żyje	Iwahara, 2017 [46]
49	K/78	DLBCL	Dezorientacja, nudności, wymioty od 4 tyg., hiponatremia, hipoglikemia, ból brzucha, sepsa w przebiegu zakażenia układu moczowego, infekcja dróg odde- chowych, tyreotoksy- koza (AIT typ 2)	Obecna	Heterogenne zmiany z obsza- rami martwicy i niejednorodne- go wzmocnienia, głównie obwo- dowo w fazie tętnicznej	Obustronna	6,6 x 3,4 (hist.- pat.: 9,5)	7 x 5,2 (hist.- pat.: 13,5)	BD	Nadnercza niedostępne w biopsji — trudności anatomiczne i techniczne, badanie au- topsyjne	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarł	Roque, 2017 [50]
50	K/52	DLBCL <i>non-GCB</i>	Gośćca od 3 tyg., utrata masy ciała	Obecna	Homogenne zmiany	Obustronna	5,5 x 2,7 x 5,9	3,7 x 5,4 x 6,4	IV, 1 (ECOG 0)	Przełskorna biopsja cien- koigłowa pod kontrolą CT	Terapia substy- tucyjna GKS, 6 cykli R-CHOP, 4 cy- kle MITX <i>i.t.</i>	CR, 5 mies., żyje	Meyyur Aravamudan, 2017 [59]
51	M/45	DLBCL	Gośćca, zmęczenie od 3 mies., wyczuwal- ny, niebolesny opór patologiczny w jamie brzuszej	Nieobecna	Zmiany hipo- echogeniczne	Obustronna	12,5 x 9,2 x 4,5	15,5 x 10,6 x 5,5	BD	Laparotomia chirurgiczna z pobraniem wycinka do badania hist- -pat.	CHOP	CR, 12 mies., żyje	Nigam, 2017 [64]
52	M/50	DLBCL	Ból brzucha i uczucie sytuacji w L górnym kwadrancie, osłabie- nie, zmęczenie, nud- ności, utrata apetytu, utrata masy ciała	Nieobecna	Heterogenne, wzmacniająca się zmiana	Jednostronna	–	7,1 x 5,6 x 9,5	BD, niski do średniego	Adrenalecto- mia	Lewostronna adrenalecto- mia, 6 cykli CHOP	CR, żyje	Ram, 2017 [66]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
53	M/82	DLBCL	Ogólne osłabienie, jadłowstręt, gorączka, wymioty od tygodnia, umiarkowana stenozą aortalną w wywiadzie na podłożu wrodzonej wady dwupłatkowej zastawki aortalnej	Obecna (rozpoznana po- śmiertnie)	BD	Obustronna	3 × 2 (ba- danie auto- psyjne)	5 × 4 (badanie auto- psyjne)	BD	Badanie au- topsyjne	Bez terapii, diagnoza po- śmiertna	Zmarł	Hata, 2018 [2]
54	K/55	MCL (podtyp DLBCL) wysokiego stopnia <i>non-GCB</i>	Oslabienie, gorączka, senność, utrata masy ciała od 6 mies., hipo- tensja	Obecna	BD, regresja wymiarów guza w badaniu FDG PET/CT po CHT, bez wychwytu FDG	Obustronna	7,8 × 12	10,3 × 12,2	BD (ECOG 0), 1	Biopsja grubo- igłowa	Terapia sub- stytucyjna GKS, 6 cykli R- -CHOP, 4 cykle MTX <i>i. t.</i> , ASCT, podtrzymują- ca terapia RTX (1 iniekcja <i>i. v.</i> 375 mg/m ² powierzchni ciała co 2 mies.)	CR metabolicz- na w PET/CT po CHT, żyje	Doroudinia, 2018 [25]
55	M/38	DLBCL	Ból brzucha, nudności, wymioty, utrata masy ciała, gorączka od miesiąca	Obecna	Dobrze odgra- niczone, homo- genne zmiany, słabo wzmacnia- jące się, szybka progresja wy- miarów guzów	Obustronna	11,5 × 6,6	6,5 × 4,3	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą CT	6 cykli R-CHOP	Częściowa od- powiedź, BD	Raoofzaee, 2018 [39]
56	M/56	Pierwotny chłoniak z komó- rek T, nie- określony inaczej	Ból brzucha, duszność, utrata masy ciała, spontaniczny zespół lizy guza	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa pod kontrolą USG	Terapia substy- tucyjna GKS	Zmarł, BD	Karam, 2018 [47]

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
57	n = 15 = 15 (M = 8 = 8 K = 7)/ /Me = 62 (43–73, > 60 n = 9)	DLBCL	Objawy B (n = 7), ryzyko zajęcia OUN (średnie n = 4, wyso- kie n = 11), wystąpiło n = 3 (20%)	BD	BD	Obustronna (53,3%; 8/15)	BD	BD	I + II (n = 3), III + IV (n = 12)/średnie = 12/średnie = 4, – niskie n = 4, średnie–wysokie n = 2, wy- sokie n = 9	Biopsja	CHT bez RTX n = 4, CHT z RTX n = 9, CHT z ope- racją n = 0, profilaktyka zajęcia OUN (iniekcje i.t. n = 5, MITX i.v. n = 5, profilaktyka łączona n = 2)	Czas przeżycia bez progresji choroby 10 mies. (1–50), OS 14 mies. (2–94)	Shen, 2018 [54]
58	M/79	DLBCL+ miejscowo inwazyjny guz chromochłonny	Ból w nadbrzuszu po posiłku, utrata masy ciała od ponad miesiąca, wczesne uczucie sytości, zmniejszony apetyt, zmęczenie, zawroty głowy, nietolerancja zimna, wyczuwalna palpacyjnie bezbolesna masa tkankowa po L jamy brzusznej	Nieobecna	Heterogenna, torbielowata, lita zmiana ze zwapnieniami, elementy stałe zlokalizowane obwodowo, a płyn wykazujący stłumienie w centrum o gęstości w fazie przegładowej 100 HU, umiarkowanie wzmacniają się po podaniu kontrastu	Jednostronna	–	17	–	Adrenalektomia	Fenoksybenzamina, lewostronna adrenalektomia (en block) metodą klasyczną z jednoczesną resekcją dy stalnej części trzustki, śledziony, kąta żołądka (guzy: PAL o wymiarach 17 x 10,5 x 13,2 i PHEO 9,5)	BD	Oraibi, 2018 [58]



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/IPI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
59	K/59	DLBCL <i>non-GCB</i> (n = 13) i GCB (n = 1)	Hiperpigmentacja skóry	Obecna	BD	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	CHOP	Żyje z chorobą, 7 mies.	Zhang, 2018 [63]
	M/69		Ból brzucha	Obecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP	Żyje z chorobą, 12 mies.	
	K/44		Ból brzucha	Obecna		Jednostronna	–	BD		Biopsja igłowa	CHOP	Żyje z chorobą, 1 mies.	
	M/59		Ból brzucha	Obecna		Jednostronna	–	BD	IV, BD	Adrenalecto- mia	CHOP	Zmarł, 4 mies.	
	M/43		Guz nadnercza	Nieobecna		Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	R-CHOP	CR, 87 mies.	
	K/68		Ból brzucha, biegunka	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	CHOP	Zmarła, 2 mies.	
	M/60		Guz nadnercza	BD		Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja igłowa	BD	BD	
	M/45		Ostabienie kończyn	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	Wspomaga- jące	Zmarł, 1 mies.	
	M/67		Zmęczenie	Obecna		Obustronna	BD	BD	IV, BD	Biopsja igłowa	Wspomaga- jące	Zmarł, 2 mies.	
	K/68		Guz nadnercza	Nieobecna		Jednostronna	–	BD	BD	Biopsja igłowa	R-CHOP	Żyje z chorobą, 50 mies.	
	K/61		Nadciśnienie	Nieobecna		Jednostronna	BD	–		Adrenalecto- mia	R-CHOP + MTX	CR, 52 mies.	
	M/63		Zmęczenie, utrata masy ciała	Obecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP + MTX	Żyje z chorobą, 27 mies.	
	K/62		Guz nadnercza	Nieobecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP + MTX + ASCT	CR, 42 mies.	
	M/45		Ból pleców	Nieobecna		Obustronna	BD	BD		Biopsja igłowa	R-CHOP+MTX	CR, 24 mies.	

↑

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć /wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzusznej	Lokalizacja jedno-/obustronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek awansowania w klasyfikacji Ann Arbor/IPI	Metoda diagnostyczna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — follow-up, mies.	Piśm.
							P	L					
60	M/70	DLBCL	Ból brzucha, wymioty, ogólne osłabienie, zmniejszony apetyt, objawy B	Nieobecna	Dobrze odgraniczone zmiany — P: 37 HU, L: 33 HU	n	7 × 6,5 × 5,5	IVb, wysoki	Biopsja igłowa pod kontrolą badania obrazowego	6 cykli rytmu: symab-bendamustyna	CR, BD	Singh, 2018 [70]	
61	M/77	DLBCL	Gośćcząca, utrata masy ciała	BD	BD	Jednostronna	BD	IEB, niski IPI	BD	6 cykli R-CEOP-21	CR, żyje, BD	Boussios, 2018 [78]	
62	n = 20 (M = 14; K = 6) n = 48 (27–70)	DLBCL = 17 (GCB n = 1; ABC n = 12; nieocienione n = 4) PTCL = 1 Nieznany = 1 HL = 1	Ból brzucha (100%), objawy B (12/20; 60%)	Obecna (6/10 ocenionych; 60%)	BD	Jednostronna	n = 7 (35%) n = 11 (55%)	Ann Arbor 1–2: n = 7, 3–4: n = 13 ECOG 0–1: n = 17, 2–4: n = 3	Biopsja igłowa	DLBCL — R-CHOP (n = 17), PTCL — CHOP-L (n = 1), HL — ABVD (n = 1), nieznane pochodzenie PAL — CHOP (n = 1), ASCT (n = 2) — PR, terapia kon-solidacyjna), wszyscy — i.t. MTX + Ara-C + DXM, radioterapia miejscowa (n = 2)	n = 2 zmarło — progresja przed leczeniem, n = 9 CR, n = 6 PR, n = 2 choroba stabilna, n = 2 zmarło z powodu infekcji związanej z CHT, n = 6 zmarło z powodu choroby, n = 1 z PR zmarł po 12 mies.	Yuan, 2019 [3]	
63	M/46	DLBCL	Utrata masy ciała, zmęczenie, obniżenie nastroju od 12 mies., w wywiadzie nowo zdiagnozowane zakażenie HIV	Nieobecna	BD, zmniejszenie wymiarów guza po zastosowaniu terapii HAART, co sugerowało podłoże infekcyjne (HIV), jednak w ciągu kilku miesięcy masa guza powiększyła się	Jednostronna	3,2	BD	Adrenalektomia — niecałkowita resekcja guza (6 cm guz z otaczającą tkanką tłuszczową)	Terapia HA-ART, subtotalna adrenalektomia, R-CHOP	BD	Britto, 2019 [36]	



Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6; 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]	Stopień za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor/PI</i>	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
64	n = 28 (M = 17 K = 11) /Me = 61,5 (20–82)	DLBCL (n = 25), w tym non-GCB (n = 17/ 25) /PTCL (n = 3)	Objawy u 21 pacjen- tów: ból brzucha lub pleców (n = 13/27; 48,1%), gorączka (n = 5/27; 18,5%), osłabienie (n = 2/27; 7,4%), utrata masy ciała i hiperpigmenta- cja (n = 1/27; 3,7%), w wywiadzie: rak jaskrówkowy nerki + gorączka (n = 1), zapalenie wątroby + gorączka (n = 1), HIV + ból pleców (n = 1)	obecna (n=7/21; 33,3%) Nieobecna	Słabe wzmoc- nienie w fazie tętnicznej (n = 27; 96,4%) i w fazie mięż- szowej (n = 26; 92,9%), zmiany homogenne (n = 12; 42,8%), nieznacznie nie- jednorodne (n = 14; 50%), heterogenne (n = 2; 7,1%) w obu fazach	Obustronna (n = 21/28; 75%) Jednostronna (n = 7/28; 25%)	Maks. wymiar 3,9–17,7 (Me = 9,18) Maks. wymiar 4,3–14,9 (Me = 8,6)	BD	BD	BD	Yang, 2019 [60]	
65	M/70	DLBCL	Utrata masy ciała, nudności, jądłowstręt, ortostazyjne zawroty głowy, ból stawów, hipotensja	Obecna	BD	Obustronna	4,3 × 2,5	BD	Biopsja igłowa	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zonem, 6 cykli CHOP, radiote- rapia	Zmarł ok. 5 mies. po rozpoznanie chłoniaka OUN, który zdiagno- zowano 9 lat po leczeniu PAL	Grønning, 2020 [8]
	M/79		Utrata masy ciała, zmęczenie, nudności, wymioty, 6 mies. póź- niej gorączka, tachy- kardia, hipotensja, ból brzucha, rak jąder i pęcherza moczowe- go w wywiadzie		P: w fazie prze- glądowej część brzusza 25 HU, część grzbietowa 30 HU i wyplu- kiwaniem od- powiednio 74% i 55% (6 mies. później hetero- genna zmiana) L: 32 HU w fazie przełądowej i wyplukiwaniem 32%		Część brzusza × 2,1 mies. część grzbietowa × 2,1 mies. później atroficz- ne 1,6 (6 mies. póź- niej 6 × 7 × 12)	BD	Biopsja igłowa	Terapia sub- stytucyjna GKS i fludrokorty- zonem, 6 cykli R-CHOP, radio- terapia	CR, 24 mies., żyje	

Tabela 1. cd. Analiza obrazów klinicznego i radiologicznego oraz przebiegu pierwotnych chłoniaków nadnerczy typu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z obwodowych komórek T (PTCL) i pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL) na podstawie opisów pojedynczych przypadków (n = 55) i serii przypadków (n = 12) od stycznia 2010 roku do marca 2020 roku (na podstawie [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Table 1. cont. Analysis of the clinical, radiological features and the course of primary adrenal lymphomas diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) based on single case reports (N = 55) and case series (N = 12) from January 2010 to March 2020 (based on [1, 2–6, 8–10, 12–28, 32–37, 39–72])

Lp.	Płeć/ wiek	Typ PAL	Obraz kliniczny	Niedoczynność kory nadnerczy w badaniach laboratoryjnych	Obraz w CT/ /MRI jamy brzuszej	Lokalizacja jedno-/obu- stronna	Rozmiar guza [cm]		Stożek za- awansowania w klasyfikacji <i>Ann Arbor</i> /IPI	Metoda diagnosty- czna	Zastosowane leczenie	Wynik leczenia — <i>follow-up</i> , mies.	Piśm.
							P	L					
66	M/62	DLBCL	Ogólne osłabienie, utrata masy ciała, ból brzucha od 5 mies., senność z następczym zajęciem tkanki podskórnej w obrębie grzbietu prawej dłoni i lewej kończyny dolnej	BD	Hipodensyjne, homogenne zmiany	Obustronna	10 x 7	11,5 x 7	BD	Biopsja aspiracyjna cieniokoiłowa pod kontrolą USG	BD	Zmarł w ciągu kilku tyg.	Rakheja, 2020 [9]
67	M/70	DLBCL PAL + NL	FUO od 3 mies., zle samo-poczucie, nasępnie obustronna neuralgia kończyn górnych i dolnych, tetraplegia, dyzartria, dysfagia, diplopia, w wywiadzie pierwotny hiperaldosteronizm (jednostronny guz)	BD	BD, powiększone nadnercza P: 4,3 x 1,6; L: 4 x 2,5	Obustronna	BD	BD	BD	Biopsja szpiku	1 cykl R-CHOP; RT x	Zmarł (zachyłowe zapalenie płuc) w 77. dniu	Nishikawara, 2020 [55]

przez kortyzol, a także jako epizody hipotensji ortostatycznej (90%) [8, 23]. Jednak w większości opisanych przypadków PAL ze współistniejącą niedoczynnością nadnerczy przebarwienia skóry z reguły się nie stwierdza (tab. 1). Ponadto w jej przebiegu może występować wiele niespecyficznych objawów, takich, jak: ogólne osłabienie, przewlekłe zmęczenie i utrata masy ciała (100%), objawy ze strony przewodu pokarmowego — jadłowstręt, nudności, wymioty (80–90%), ochota na spożywanie słonych pokarmów czy też bladeść, a nawet odbarwienie skóry, co powoduje, że wczesne postawienie diagnozy jest często trudne [8, 19, 22]. Zarówno brak patognomicznych objawów PAL, jak i wiązanie powszechnie występujących symptomów, takich jak: nudności, wymioty, utrata masy ciała, ból brzucha, jedynie z masą guza, a mogących maskować niedoczynność kory nadnerczy, prowadzi do opóźnienia ustalenia rozpoznania [37]. Niekiedy diagnostyka ciężkiej hiponatremii ($\text{Na} < 120 \text{ mmol/l}$), która obok hiperkaliemii i hipoglikemii jest typowym zaburzeniem w przebiegu pierwotnej niedoczynności nadnerczy, prowadzi do rozpoznania PAL [28, 48, 49].

Warto zwrócić jednak uwagę na fakt, że utajona niewydolność kory nadnerczy występuje u prawie 2/3 chorych, a jej rozpoznania dokonuje się dopiero na podstawie nieadekwatnej odpowiedzi w krótkim teście stymulacji z syntetyczną kortykotropiną, mimo prawidłowego stężenia kortyzolu w surowicy krwi [4, 5, 37, 47]. Ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego, stanowiącego stan zagrożenia życia, w każdym przypadku podejrzenia PAL nawet asymptomatyczna pierwotna niedoczynność nadnerczy wymaga wczesnego wdrożenia terapii substytucyjnej glikokortykosteroidami (GKS, *glucocorticosteroids*), co wiąże się z poprawą rokowania [19]. Przełom nadnerczowy, będący niekiedy pierwszą manifestacją PAL, może się rozwinąć nie tylko w wyniku infekcji, nieodpowiedniej do zapotrzebowania dawki substytucyjnej GKS, ale także wskutek współistniejącej tyreotoksykozy [50].

W chwili rozpoznania choroba jest zwykle ograniczona do gruczolów nadnerczowych, jednak może ulegać uogólnieniu i prowadzić do zajęcia innych regionów pozawęzłowych, takich jak: wątroba, żołądek czy ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [20, 51–53]. Wówczas ekspansywnemu wzrostowi masy guza mogą towarzyszyć objawy kliniczne związane z uciskiem i przemieszczeniem sąsiadujących narządów jamy brzusznej, a także naciekaniem nerwów obwodowych oraz struktur w obrębie OUN [7, 54, 55].

Różnicowanie

Rozwój technik obrazowania sprawił, że rozpoznania PAL obecnie dokonuje się znacznie częściej. Nieprawidłowe masy tkankowe w nadnerczu o średnicy co najmniej 1 cm, wykrywane przypadkowo w badaniach obrazowych wykonywanych z innych przyczyn, są definiowane jako *incidentaloma* [73]. Zmiany te są najczęściej zlokalizowane jednostronnie [49]. W większości przypadków są to łagodne guzy o fenotypie nieczynnych hormonalnie gruczolaków, a tylko mniej niż 5% z nich wykazuje cechy złośliwości [15, 18, 32, 49]. Jedynie 10–15% przypadkowo wykrywanych guzów nadnerczy jest zlokalizowanych obustronnie [52, 56]. Wtórne zajęcie nadnerczy w przebiegu zaawansowanych NHL jest znacznie częściej stwierdzane w badaniach autopsyjnych niż pierwotne i występuje zazwyczaj jednostronnie [4–6, 13, 16, 18, 19, 42, 52].

Stwierdzenie szybko powiększających się, obustronnych zmian nadnerczy powinno zawsze nasuwać podejrzenie PAL [23]. W największym, jak dotąd, badaniu w ramach programu SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), przeprowadzonym w latach 1973–2013, obejmującym 4695 pacjentów z pierwotnymi nowotworami nadnerczy, tylko u 202 (4,3%) z nich zdiagnozowano NHL, w tym aż 33,2% guzów — w przeciwieństwie do gruczolaków kory nadnerczy, guzów chromochłonnych i przywojaków, *neuroblastoma* oraz mięsaków, które najczęściej występowały jednostronnie — było zlokalizowanych obustronnie [73].

Ze względu na bogate unaczynienie nadnercza są dość częstym miejscem przerzutowania nowotworów — między innymi: raka płuc, piersi, nerki, pęcherza moczowego, trzustki, okrężnicy czy skóry [4, 20, 34, 37, 50]. Szacuje się, że u chorych ze znanym klinicznie nowotworem przypadkowo stwierdzone zmiany w nadnerczach nawet w 50–75% mogą się okazać przerzutami i stosunkowo często są zlokalizowane obustronnie [49, 73].

W diagnostyce różnicowej obustronnego powiększenia nadnerczy, poza zmianami przerzutowymi, należy wziąć pod uwagę obustronne guzy chromochłonne, choroby infekcyjne (gruźlica, histoplazmoza, blastomykoza, kokcidioidomykoza, kryptokokoza, zakażenie wirusem cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], kandydoza), amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza, chłoniaki, rzadko ACTH-zależny zespół Cushinga, wrodzony przerost nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*), *myelolipoma*, rak kory nadnerczy, torbiele i krwotok do nadnerczy [1, 9, 15, 17, 21–23, 27,

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa jedno- i obustronnych zmian ogniskowych nadnerczy [1, 4, 8, 9, 12, 15, 17, 20–23, 27, 32, 34, 37, 50, 52, 57]**Table 2.** Differential diagnosis of unilateral and bilateral adrenal focal lesions [1, 4, 8, 9, 12, 15, 17, 20–23, 27, 32, 34, 37, 50, 52, 57]

Jednostronne zmiany ogniskowe nadnerczy	Obustronne zmiany ogniskowe nadnerczy
Nieczynny hormonalnie gruczolak nadnerczy	Przerzuty nowotworowe: rak płuca, piersi, nerki, pęcherza moczowego, okrężnicy, trzustki, jajnika, czerniak
Gruczolaki czynne hormonalnie wydzielające kortyzol lub aldosteron	Chłoniak
Guz chromochłonny	Guz chromochłonny
Przerzuty nowotworowe	Choroby infekcyjne (gruźlica, histoplazmoza, blastomykozy, kokcidioidomykozy, kryptokokozy, CMV, kandydoza), choroby naciekowe (amyloidoza, hemochromatoza, sarkoidoza)
Rak kory nadnerczy	ACTH-zależny zespół Cushinga
Chłoniak	Pierwotny hiperaldosteronizm
Ganglioneuroma, onkocytoza	Obustronny wielkoguzkowy rozrost nadnerczy, wrodzony przerost nadnerczy
Torbiele	Krwotok do nadnerczy

CMV (cytomegalovirus) — wirus cytomegalii; ACTH (adrenocorticotropic hormone) — hormon adrenokortykotropowy

32, 52, 57]. Z kolei PAL o lokalizacji jednostronnej należy różnicować z gruczolakiem i rakiem kory nadnerczy, guzem chromochłonnym, chorobami ziarniniakowymi, torbielą, *myelolipoma* czy w rzadkich przypadkach nawet z gruczolakiem kwasochłonnym nerki [50]. Diagnostykę różnicową najczęściej występujących zmian ogniskowych nadnerczy o lokalizacji jedno- i obustronnej podsumowano w tabeli 2.

Niekiedy proces diagnostyczny jest utrudniony poprzez współwystępowanie dwóch rodzajów nowotworów umiejscowionych nawet w obrębie tego samego nadnercza, a rozpoznanie guza wydzielającego katecholaminy i PAL stanowi kazuistykę. W dostępnej literaturze są jedynie dwa przypadki: 57-letniego mężczyzny z jednostronnym PAL i klinicznie niemym *pheochromocytoma* zlokalizowanym w tym samym nadnerczu, manifestującym się wyłącznie subklinicznym, nieznacznie zwiększonym wydalaniem metanefryny i kwasu wanilinomigdałowego w dobowej zbiórce moczu oraz podwyższonym stężeniem androstendionu oraz 79-letniego mężczyzny z niecharakterystycznymi objawami pod postacią dolegliwości bólowych brzucha, pojawiających się po posiłku, z utratą masy ciała, wczesnym uczuciem sytości, zmniejszonym apetytem, ogólnym zmęczeniem, zawrotami głowy, nietolerancją zimna, z wyczuwalną palpacyjnie bezbolesną masą tkankową po lewej stronie jamy brzusznej i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ale z typowymi zaburzeniami biochemicznymi w badaniach laboratoryjnych, takich jak:

znacznie podwyższone stężenie normetanefryny w osoczu i 24-godzinnej zbiórce moczu około 22 razy (13,5 razy powyżej górnej granicy normy), nieznacznie podwyższone stężenie norepinefryny w osoczu, przy prawidłowym stężeniu metanefryny, u którego zdiagnozowano PAL z inwazyjnym guzem chromochłonnym [24, 58]. Pierwotne chłoniaki nadnerczy niezwykle rzadko przebiegają z nadciśnieniem tętniczym, które budzi wówczas podejrzenie *pheochromocytoma* i zawsze wymaga pogłębienia diagnostyki [45]. Przypadek 54-letniej kobiety z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, dolegliwościami bólowymi brzucha i wyczuwalną masą tkankową w obrębie jamy brzusznej, u której stwierdzono podwyższone stężenie norepinefryny i nieznaczne epinefryny w surowicy, mimo nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych sugerujących wstępnie zaburzenia czynności hormonalnej rdzenia nadnerczy, doprowadził ostatecznie do rozpoznania PAL i wykluczenia guza chromochłonnego [45].

Chociaż cechą charakterystyczną PAL jest ograniczenie procesu chorobowego do jednego narządu, to opisano kilka przypadków, w których zmiany pozawęzłowe obejmowały niesąsiadujące ze sobą struktury, ale bez naciekania węzłów chłonnych. W takich przypadkach trudno jest niekiedy ustalić, który narząd stanowi pierwotną lokalizację procesu chorobowego. Do tej pory najprawdopodobniej zidentyfikowano 5 przypadków współistnienia PAL zlokalizowanych jedno- lub obustronnie z jednoczesnym występowaniem pierwotnych

chłoniaków pozawęzłowych w innych lokalizacjach, takich jak żołądek (3 chorych), jama nosowa i zatoki przynosowe (1 chory) oraz kość udowa (1 chory). We wszystkich powyższych przypadkach w badaniu histologicznym potwierdzono fenotyp DLBCL [46].

Diagnostyka

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (ESE, *European Society of Endocrinology*) badania obrazowe i ocena hormonalna są niezbędnymi elementami wstępnej diagnostyki wszystkich zmian ogniskowych nadnerczy [59]. Ogólnie dostępnym i najprostszym narzędziem diagnostycznym jest ultrasonografia jamy brzusznej, która często stanowi pierwsze badanie wykonywane z powodu zgłaszanych dolegliwości bólowych w tej okolicy, jednak obraz sonograficzny nie jest charakterystyczny. Najczęściej nacieki chłoniaka opisuje się jako heterogenne, hipoechogeniczne masy tkankowe w obrębie nadnerczy [39]. Każda zmiana ogniskowa wykryta w ten sposób musi być potwierdzona za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nadnerczy, najczęściej bez podania środka kontrastowego, ale w połączeniu z oceną gęstości lub w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nadnerczy. W CT, stanowiącym badanie z wyboru, PAL są zwykle uwidaczniane jako duże, owalne, homogenne, dobrze odgraniczone zmiany ogniskowe, mogące przyjmować postać zarówno pojedynczych, odrębnych ognisk lub obejmować niemal całe nadnercze z jednoczesnym zachowaniem jego pierwotnego kształtu [6, 18, 21]. W literaturze opisywane są przypadki, w których PAL radiologicznie manifestuje się jako pogrubienie nadnerczy, co może pierwotnie sugerować rozpoznanie hiperplazji gruczołów nadnerczowych [6]. Chłoniaki nadnerczy mogą naciekać sąsiadujące struktury, takie jak żyła główna dolna, czy nerki. Pierwotne chłoniaki nadnerczy w badaniach obrazowych CT i MRI są zróżnicowane nie tylko pod względem wielkości (od 4 do nawet 17 cm), ale także gęstości; w obraz mogą się wpisywać obszary martwicy i krwotoki oraz zmiany torbielowate w obrębie masy tkankowej [21, 35, 37, 50]. W CT charakteryzują się niską gęstością i po podaniu kontrastu wykazują wzmocnienie kontrastowe od słabego do umiarkowanego stopnia [1, 8, 39]. Uwidocznienie heterogennych guzów o gęstości ponad 10 jednostek Hounsfielda (HU, *Hounsfield units*), a zwłaszcza ponad 30 HU w fazie przeglądowej, niskim współczynnikiem wypłukiwania poniżej 50%

i średnicy ponad 4 cm, o nieregularnym kształcie, z obecnością zwapnień lub zwyrodnienia torbielowatego budzi podejrzenie ich złośliwości [4, 17, 22, 23, 37]. Uważa się, że wypłukiwanie środka kontrastowego w 50% lub więcej po 10 minutach od jego podania wskazuje ze 100-procentową czułością i swoistością na łagodny charakter *incidentaloma* [37]. Z kolei w badaniu MRI zwykle PAL są izo- lub hipointensywne w obrazach T1-zależnych i heterogenicznie hiperintensywne w obrazach T2-zależnych [6, 8, 12, 18, 21]. Stosunkowo nową techniką obrazowania MRI jest obrazowanie dyfuzyjne (DWI, *diffusion weighted imaging*), pozwalające na ocenę dyfuzji cząsteczek wody w przestrzeni pozanaczyniowej (głównie zewnątrzkomórkowej), które w przyszłości może być także wykorzystane w ocenie odpowiedzi zmian nowotworowych na zastosowaną terapię. W przypadku PAL nie zbadano go jeszcze dokładnie, jednak w nielicznych opisach przypadków, w których oceniano zmiany ogniskowe z zastosowaniem tej metody, potwierdzono, że chłoniaki nadnerczy, podobnie jak w obrębie OUN, zwykle wykazują wysoką intensywność sygnału w DWI [12].

Innym badaniem obrazowym, które ma zastosowanie w przypadku podejrzenia PAL, jest wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT, *multi-row-detector computed tomography*; MSCT, *multi-slice computed tomography*) [60]. Analiza 28 pacjentów z PAL wykazała, że ich głównymi cechami stwierdzanymi w MDCT był duży rozmiar mas tkankowych o jednorodnej lub nieznacznie niejednorodnej gęstości, wykazujących umiarkowane wzmocnienie zarówno w fazie tętnicznej, jak i miąższowej, otaczających naczynia krwionośne, z zachowanym charakterystycznym trójkątnym kształtem nadnerczy przypominającym literę V lub rozwidlonym w kształcie litery Y, występującym we wszystkich trzech płaszczyznach: osiowej, czołowej i strzałkowej (n = 20; 71,4%). Nie zaobserwowano różnic między chłoniakami typu DLBCL (25 chorych) i PTCL (3 chorych) w MDCT. Badaniem obrazowym zalecanym w diagnostyce wstępnej, w tym różnicowaniu zmian pierwotnych i wtórnych, ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz identyfikacji lokalizacji węzłowych i pozawęzłowych, jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) sprzężona z CT, w której PAL wykazują zwiększone gromadzenie fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) w obrębie nadnerczy w przypadku DLBCL i umiarkowane gromadzenie w przypadku PTCL [10, 19, 21, 26, 32]. Ponadto ^{18}F -FDG PET-CT odgrywa rolę w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz stopnia zaawansowania po leczeniu

[10, 23, 26]. W związku z tym, że stopień gromadzenia ^{18}F FDG koreluje z typem histologicznym chłoniaka, wynik badania ma znaczenie prognostyczne w określaniu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i przeżycia bez progresji PFS, *progression-free survival*), bez niepomyślnych zdarzeń [10]. Cistaro i wsp. wykazali, że PET-CT całego ciała cechuje się większą dokładnością (100%) niż CT z podaniem środka kontrastowego (CECT, *contrast enhancement computer tomography*) (74,41%) u chorych z PAL [74]. Ze względu na rzadkość występowania PAL rola PET-CT nie została jeszcze dokładnie poznana, jednak badanie charakteryzuje się 100-procentową czułością, 94-procentową swoistością i 96-procentową dokładnością w ocenie mas tkankowych w nadnerczach [10]. Z kolei w wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym przez Cistaro i wsp. [74], obejmującym 68 pacjentów z pierwotnymi nowotworami nadnerczy, w tym 2 z PAL, zanotowano czułość 75%, swoistość 100%, dokładność 82%, z jednoczesną 100-procentową wartością predykcijną dodatnią i 63-procentową wartością predykcijną ujemną w badaniu PET-CT w porównaniu z wynikami powyższych wskaźników ocenionych w CECT (odpowiednio 59%, 100%, 65%, 100%, 27%). Uważa się, że wysoki standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (SUV_{max}, *maximum standardized uptake value*), jak również obecność ognisk zwiększonego gromadzenia znacznika w obrębie kości i szpiku kostnego korelują ze zmniejszoną przeżywalnością i wiążą się z gorszym rokowaniem [74]. Istnieją jednak pewne ograniczenia związane z oznaczaniem standaryzowanego współczynnika gromadzenia znacznika. SUV_{max}, którego prawidłowa wartość dla gruczołu nadnerczowego mieści się w zakresie 0,95–2,46, może się zmieniać zależnie od budowy i składu ciała, czasu między iniekcją radioznacznika a wykonaniem badania, stężenia glukozy we krwi żyłnej, a nawet użytych metod rekonstrukcji obrazu czy artefaktów, dlatego istotne jest, aby kolejne badania przeprowadzać w tym samym ośrodku z zastosowaniem identycznych procedur. Coraz częściej w przypadku badania PET-CT są także stosowane inne radioznaczniki (np. ^{67}Ga), charakteryzujące się zwiększonym wychwytem przez guzy nadnercza, wskazującym na zwiększoną aktywność metaboliczną [8, 37, 41]. W nielicznych przypadkach wykonuje się badanie angiograficzne uwidaczniające zwykle niewielkie unaczynienie PAL [8]. W diagnostyce różnicowej wykorzystuje się niekiedy metajodobenzylguanidynę- ^{131}I (MIBG- ^{123}I) w celu wykluczenia guza chromochłonnego i przyzwojaków [17].

Guzy wykryte przypadkowo są najczęściej nieme klinicznie, a jedynie 1 na 7 z nich wykazuje aktywność wydzielniczą [49]. Zgodnie z wytycznymi ESE i Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego (PTE) we wszystkich przypadkach nowo wykrytych zmian ogniskowych nadnerczy powinno się wykonać badania w kierunku hiperkortyzolemii i guza chromochłonnego, natomiast diagnostykę w kierunku hiperaldosteronizmu pierwotnego zaleca się jedynie w razie współwystępowania nadciśnienia tętniczego lub hipokaliemii [37]. Zwykle PAL są guzami nieczynnymi hormonalnie, niewykazującymi nadmiernej produkcji hormonów nadnerczowych, takich jak kortyzol, aldosteron czy katecholaminy, ale u znacznej części pacjentów występuje niedoczynność w zakresie osi przysadkowo-nadnerczowej [39]. Podstawowym badaniem przesiewowym wykonywanym w celu oceny funkcji osi adrenokortykotropowej jest oznaczenie stężenia porannego kortyzolu o godzinie 7:00–9:00 w surowicy krwi żyłnej w warunkach podstawowych, a w przypadku, gdy jest ono graniczne, zaleca się wykonanie krótkiego testu stymulacji z zastosowaniem syntetycznej kortykotropiny (ACTH [SST, *Short Synacthen Test*]) podawanej domięśniowo lub dożylnie w dawce 250 μg [48]. Zgodnie z wytycznymi ESE i PTE stwierdzenie kortyzolemii większej lub równej 500 nmol/l (18,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$) na którymkolwiek etapie testu (0., 30., 60. min) wyklucza pierwotną niedoczynność kory nadnerczy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nawet pozornie prawidłowe stężenie kortyzolu w surowicy krwi nie wyklucza możliwości występowania niedoczynności kory nadnerczy [32]. Stres stymuluje wydzielanie kortyzolu z nadnerczy, dlatego niektórzy autorzy sugerują, aby w grupie osób obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi, z sepsą, w stanach ostrych, z rozległymi urazami, jako kryterium prawidłowej funkcji nadnerczy przyjmować stężenie kortyzolu porannego ponad 25,3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ [48]. Obniżenie poniżej 138 nmol/l (5 $\mu\text{g}/\text{dl}$) lub suboptymalne stężenie kortyzolu we krwi żyłnej, brak odpowiedzi w SST, małe wydalanie kortyzolu w dobowej zbiórce moczu, wysokie stężenie ACTH (najczęściej ≥ 2 razy powyżej górnej granicy normy) wskazują na pierwotną niedoczynność kory nadnerczy [17, 19, 59]. Występują również zaburzenia biochemiczne w zakresie układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone system*), takie jak niskie stężenie aldosteronu i podwyższone stężenie reniny w osoczu, a także obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) i androstendionu [4, 8, 17]. W pojedynczych przy-

padkach niedoczynność kory nadnerczy może się rozwinąć dopiero w trakcie chemioterapii lub w miarę progresji choroby, mimo prawidłowej funkcji osi korykotropowej podczas wstępnej diagnostyki, dlatego istotne są stały nadzór endokrynologiczny oraz wnikliwa ocena chorego pod kątem wystąpienia objawów klinicznych niewydolności nadnerczy, jak również wykładników laboratoryjnych, w tym hiponatremii (84–88%), hiperkaliemii (36–64%) i podwyższonego stężenia TSH (50%) [12, 19, 22]. W literaturze opisano do tej pory kilka przypadków ciężkiej hiponatremii w przebiegu niedoczynności kory nadnerczy u pacjentów z obustronnym PAL, a także zespołu nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone* [SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of ADH*]) produkowanej przez komórki chłoniaków [28, 48, 49]. Warto jednak zwrócić uwagę, że rozpoznanie SIADH wymaga potwierdzenia prawidłowej funkcji osi korykotropowej. Wskazane jest wówczas poszerzenie diagnostyki o ocenę wydalania sodu w dobowej zbiórce moczu, osmolalności moczu i osocza, stężenia ADH, hormonów tarczycy (hormonu stymulującego tarczycę [TSH, *thyroid-stimulating hormone*], wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*), wolnej trijodotyroniny (fT3, *triiodothyronine*), a także wykluczenie wpływu nieosmotycznych czynników stymulujących wydzielanie ADH, między innymi stosowanych leków, bólu, występowania wymiotów [48]. W przebiegu niewydolności nadnerczy stwierdza się również zaburzenia w morfologii krwi, takie jak: niedokrwistość, neutropenia, limfocytoza, monocytoza, eozynofilia, rzadko obserwuje się hiperkalcemię oraz zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika. Sporadycznie jej pierwszym objawem może być zespół Waterhouse’a-Friderichsena — nagły stan, spowodowany najczęściej obustronnym krwotokiem do nadnerczy w przebiegu posocznicy i prowadzący do zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym [8].

Przeciwciała przeciwnadnerczowe skierowane najczęściej przeciwko 21-hydroksylazie, potwierdzające autoimmunizacyjne podłoże niedoczynności kory nadnerczy, są zwykle negatywne w PAL, mimo postulowanej koncepcji o autoimmunizacyjnym zapaleniu nadnerczy jako potencjalnym czynnikiem patogenetycznym rozwoju chłoniaków nadnerczy [8]. Zawsze należy wziąć również pod uwagę możliwość rozwoju wtórnej niedoczynności kory nadnerczy, charakteryzującej się niskimi stężeniami kortyzolu i ACTH z jednoczesnym prawidłowym stężeniem aldosteronu, która może wystąpić zwłaszcza w grupie chorych leczonych dużymi dawkami GKS stosowanymi przez ponad 3 tygodnie

jako uzupełnienie schematu chemioterapii [8, 12]. Obecnie, ze względu na krótszy czas podawania GKS, zwykle przez 5 dni w każdym cyklu chemioterapii, ryzyko rozwoju wtórnej niedoczynności w zakresie osi korykotropowej jest bardzo małe [12]. W przypadku podejrzenia nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy jako przyczyny powiększenia gruczołów nadnerczowych należy oznaczyć stężenie 17-OH-progesteronu [17].

Biorąc pod uwagę fakt, że u ponad 12% chorych z przypadkowo wykrytym guzem chromochłonnym choroba może przebiegać bezobjawowo, z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, u wszystkich osób należy oznaczyć stężenie frakcjonowanych metoksykatecholamin w 24-godzinnej zbiórce moczu lub w osoczu w celu wykluczenia *pheochromocytoma*, co jest istotne z punktu widzenia dalszych strategii diagnostycznych i terapeutycznych [17, 24, 32].

Charakterystycznym dla chłoniaków zaburzeniem jest podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) obserwowana w zdecydowanej większości przypadków PAL, co stanowi dodatkowe potwierdzenie rozpoznania [13, 19, 37]. U wszystkich osób z podejrzeniem PAL konieczne jest wykonanie badań serologicznych w kierunku zakażeń HIV, EBV, CMV, kryptokokozy, histoplazmozy, wirusowego zapalenia wątroby (typu B [HBV, *hepatitis B virus*], typu C [HCV, *hepatitis C virus*]) [32, 34]. Rekomenduje się także oznaczenie morfologii krwi obwodowej, ocenę parametrów wydolności wątroby i nerek, kwasu moczowego, β_2 -mikroglobuliny w surowicy, elektroforezy z immunofiksacją w celu prawidłowej kwalifikacji do leczenia i wyboru schematu dawkowania leków [57]. Nowym biomarkerem, coraz częściej oznaczanym w surowicy krwi, jest rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2 (sIL-2R, *soluble interleukin-2 receptor*), którego podwyższone stężenie wiąże się z gorszym rokowaniem w DLBCL [48]. Ze względu na to, że PAL występuje znacznie częściej u osób w podeszłym wieku, obciążonych chorobami współistniejącymi, zaleca się wykonanie przezklatkowej echokardiografii z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory i 12-odprowadzeniowej elektrokardiografii [61].

Mimo że obraz radiologiczny w połączeniu z oceną biochemiczną może nasuwać podejrzenie PAL, zwłaszcza w przypadku jego obustronnej lokalizacji, to jednak nie są one patognomoniczne dla tej jednostki chorobowej i nie pozwalają na postawienie ostatecznej diagnozy. „Złotym” standardem w rozpoznawaniu PAL jest przeszczątkowa biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (FNAB,

fine-needle aspiration biopsy; FNAC, *fine-needle aspiration cytology*; BACC) celowana, wykonywana pod kontrolą ultrasonografii (USG) lub CT, która pozwala na pobranie materiału do badania cytologicznego [16, 19, 23, 41, 62]. Wskazania do wykonania biopsji guza nadnercza są bardzo ograniczone i należy ją rozważyć jedynie w przypadku podejrzenia pierwotnego chłoniaka lub przerzutów do nadnerczy nowotworu o niejasnym punkcie wyjścia, o ile ustalenie rozpoznania pozwoli na zmianę postępowania terapeutycznego [8, 9, 62]. Istnieje jednak ryzyko rozprzestrzenienia się procesu nowotworowego wzdłuż toru igły po biopsji, dlatego bezwzględny przeciwwskazaniem do jej wykonania jest podejrzenie raka kory nadnerczy [12, 51]. Wykonanie FNAC pozwala na rozpoznanie PAL u osób w podeszłym wieku, u których adrenalectomia jest często przeciwwskazana z powodu zaawansowanego wieku, współistniejących chorób oraz niewyrażenia zgody na diagnostykę inwazyjną [59]. Adrenalectomii nie zaleca się też jako metody diagnostycznej, gdyż może powodować opóźnienie w podjęciu decyzji o rozpoczęciu chemioterapii [59, 62]. Analiza dostępnych przypadków PAL wskazuje, że przeprowadzenie zabiegu operacyjnego było metodą z wyboru tylko wtedy, gdy początkowo w diagnostyce różnicowej nie podejrzewano chłoniaka. Warunkiem prawidłowego przebiegu procedur związanych zarówno z FNAC, jak i interwencją chirurgiczną jest wcześniejsze wykluczenie aktywności hormonalnej zmian ogniskowych nadnerczy w celu uniknięcia przełomu katecholaminergicznego i krwotoku do nadnerczy [58]. Konieczne jest także potwierdzenie prawidłowej funkcji osi kortykotropowej, a w przypadku stwierdzenia pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy niezbędne jest wdrożenie terapii substytucyjnej GKS, aby zapobiec rozwojowi przełomu nadnerczowego stanowiącego stan bezpośredniego zagrożenia życia [12, 37].

Istotną rolę odgrywa badanie immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, które pozwala na różnicowanie chłoniaków ze zmianami odczynowymi oraz z nowotworami wywodzącymi się z komórek nabłonkowych [18, 63, 64, 75]. Rekomenduje się także wykonanie biopsji szpiku w celu wykluczenia jego zajęcia przez proces limfoproliferacyjny, co jest ważne przy różnicowaniu pierwotnego i wtórnego zajęcia nadnerczy w przebiegu chłoniaków [19, 62]. W przypadku podejrzenia wtórnego zajęcia OUN, zwłaszcza ze współistniejącą zwiększoną aktywnością LDH w surowicy, zaleca się punkcję łądźwiowo-krzyżową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF,

cerebrospinal fluid) do badań ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego oraz wykonanie MRI OUN [52].

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne powinno być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby (CS, *clinical stage*) z zastosowaniem zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji *Ann Arbor* oraz czynników rokowniczych, takich jak wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego, aktywność LDH w surowicy, wchodzących w skład Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) [1]. Istnieją jednak doniesienia wskazujące, że powszechnie stosowana skala *Ann Arbor* oraz wskaźnik IPI nie są wystarczająco specyficzne w przypadku PAL. Stwierdzono, że zarówno zakwalifikowanie pacjenta do grupy wysokiego ryzyka według IPI, jak również choroba w zaawansowanym stadium zgodnie z systemem *Ann Arbor* nie odzwierciedlają przewidywania odnośnie do OS [66]. Kim i wsp. [67] zaproponowali zmodyfikowany system punktacji IPI oraz skalę *Ann Arbor* dostosowaną do chłoniaków nadnerczy, które pozwoliły na precyzyjniejszą ocenę OS u pacjentów z PAL typu DLBCL (tab. 3). Chorzy z obustronnymi PAL, bez zajęcia innych okolic pozawęzłowych, we wczesnych stadiach choroby (I lub II) cechowali się dłuższymi OS i PFS. W badaniach podmiotowym i przedmiotowym warto uwzględnić ocenę stanu sprawności chorego według klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*). Uzyskane w ten sposób dane pozwalają na wybór optymalnych metod terapeutycznych, a także ocenę jego skuteczności po zakończeniu leczenia.

Leczenie

Przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy, dlatego terapia powinna być wdrożona jak najwcześniej. W wyborze odpowiedniej strategii terapeutycznej uwzględnia się nie tylko stadium zaawansowania choroby, ale także stan ogólny chorego, wiek, choroby współistniejące oraz obecność czynników ryzyka.

Opinie na temat znaczenia adrenalectomii wykonywanej metodą klasyczną lub laparoskopową w leczeniu chłoniaków nadnerczy są rozbieżne. Od momentu przeprowadzenia pierwszej laparoskopowej adrenalectomii w 1992 roku uważa się ją za

Tabela 3. Zmodyfikowany Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPI) oraz zmodyfikowana skala obejmująca stopnie zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków nadnerczy (wg [67])**Table 3.** Modified International Prognostic Index (IPI) and modified scale of the clinical advancement of primary adrenal lymphomas (acc. to [67])

Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali zmodyfikowanej przez Kim i wsp.		Zmodyfikowany IPI dla pierwotnych chłoniaków nadnerczy	
Stopień	Charakterystyka	Grupy ryzyka	Liczba czynników obciążających*
I	Choroba ograniczona tylko do gruczołów nadnerczowych, niezależnie od lokalizacji jedno- lub obustronnej	Niskie	0–1
II	Miejscowe lub odległe zajęcie węzłów chłonnych jamy brzusznej	Pośrednio niskie	2
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych lub współistniejące zajęcie węzłów chłonnych zlokalizowanych nadprzeponowo	Pośrednio wysokie	3
Brak III stopnia		Wysokie	4–5

*Czynniki obciążające: wiek chorego > 60 rż., stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG (Eastern Cooperative Study Group) stan sprawności (PS, performance status) ≥ 2, zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor (III/IV stopień), liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka > 1, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) > górnej granicy normy

procedurę referencyjną w leczeniu dużych zmian ogniskowych nadnerczy o średnicy ponad 4 cm, ale nie więcej niż 8 cm o niskim ryzyku złośliwości — zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie [4, 24, 33, 36, 49, 68, 69]. Przed planowaną resekcją guza nadnercza niezbędne jest wykluczenie aktywności katecholaminergicznej, a w przypadku wątpliwych wyników lub współwystępowania guza chromochłonnego z PAL konieczne jest wdrożenie terapii lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne (fenoksybenzamina w dawce początkowej 10 mg doustnie 2 razy/d., stopniowo zwiększana do dawki maksymalnej 1 mg/kg mc./d. lub doksazosyna w dawce początkowej 2 mg doustnie w 1 dawce lub 2 dawkach podzielonych, stopniowo zwiększanej do dawki maksymalnej 32 mg/d., ewentualnie prazosyna, antagonisty wapnia — amlodypina doustnie w dawce 5–10 mg/d.) przez 10–14 dni jako przygotowanie przed operacją [24]. W związku z tym, że katecholaminy oddziałują nie tylko na receptory alfa-, ale także beta-adrenergiczne, u pacjentów ze znaczną tachykardią wskazane jest dołączenie kardioselektywnego beta-adrenolityku dopiero po zablokowaniu receptorów alfa, co pozwala na uniknięcie ich nadmiernej aktywacji oraz w konsekwencji nagłej hipertensji. Celem tych działań jest nie tylko obniżenie wartości ciśnienia tętniczego i zmniejszenie częstotliwości rytmu serca, ale także opanowanie napadów wzrostów wartości ciśnienia tętniczego i objawów wynikających z nadmiaru krążących katecholamin. Retrospektywna analiza 5 przypadków PAL o średnicy 4–6 cm, leczonych metodą adrenalektomii laparoskopowej, wykazała

dobrych wyników terapeutycznych z remisją trwającą od 8 do 96 miesięcy (średnio 64 mies.) [68]. Istnieją pojedyncze doniesienia sugerujące, że w przypadku zmian resekcyjnych metodą z wyboru powinno być chirurgiczne usunięcie zmiany połączone z następczą chemioterapią i adjuwantową radioterapią, choć skuteczność napromieniania jest wciąż wątpliwa i zawsze należy rozważyć jej korzyści w stosunku do ryzyka działań niepożądanych, zwłaszcza w zakresie funkcji nadnerczy [19, 21, 65]. Mimo że zwykle — ze względu na zwiększone zachorowalność i śmiertelność oraz ryzyko nawrotu choroby w innej lokalizacji — nie rekomenduje się leczenia operacyjnego w PAL, to jednak wciąż odgrywa ono istotną rolę w diagnostyce z zastosowaniem biopsji otwartej oraz paliatywnym leczeniu objawów uciskowych guza [1, 16, 23, 37, 40, 41, 57, 67]. W każdym przypadku decyzja o leczeniu inwazyjnym powinna być podjęta indywidualnie z uwzględnieniem wieku chorego, schorzeń współistniejących i preferencji pacjenta [59].

W zdecydowanej większości przypadków leczenie pierwszego wyboru, w zależności od podtypu histopatologicznego, stanowi chemioterapia lub immunochemioterapia, połączone niekiedy z uzupełniającą radioterapią na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy) [1, 18]. Rzadkość występowania PAL powoduje, że brakuje jednoznacznych wytycznych i protokołów chemioterapii, dlatego zwykle wykorzystuje się schematy stosowane w leczeniu innych NHL [13]. Wśród najczęściej stosowanych schematów terapeutycznych w przypadku PAL typu DLBCL wymienia się

R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) i R-CHOP-14. Zwykle stosuje się 6–8 cykli leczenia [20, 54, 56, 67, 76].

U chorych w podeszłym wieku zaleca się immunochemioterapię według schematu mini-R-CHOP (ze zmniejszeniem dawek wszystkich leków cytostatycznych poza rytuksymabem), R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CEOP/R-mini-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) stosowane w przypadku przeciwwskazań do podawania antracykliny [52]. W wybranych przypadkach można również wdrożyć leczenie według schematu BR (bendamustyna, rytuksymab) [70]. U chorych na cukrzycę, u których nie zaleca się stosowania GKS ze względu na ryzyko hiperglikemii i pogorszenia wyrównania gospodarki węglowodanowej, wskazana jest immunochemioterapia według schematu R-CHO (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Szczególną grupą chorych są osoby HIV-pozytywne, u których — zgodnie z zaleceniami Brytyjskiego Towarzystwa HIV — chemioterapia według schematu R-CHOP powinna być stosowana łącznie z terapią HAART oraz profilaktyką infekcji oportunistycznych, składających się na typowy obraz kliniczny AIDS [35–36]. Zmniejszenie dawek chemioterapeutyków należy rozważyć jedynie u chorych z obniżoną poniżej $100/\text{mm}^3$ liczbą limfocytów obwodowych CD4+. Zarówno liczba komórek CD4+, jak i odpowiedź na leczenie HAART wpływają na ostateczny wynik terapii i stanowią ważne czynniki rokownicze. W pojedynczych przypadkach w terapii PAL stosowano schemat MACOP-B (metotreksat, kwas folinowy, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna), R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) i R-IEV (rytuksymab, ifosfamid, epirubicyna, etopozyd) [5, 44, 69, 71]. W sytuacji zajęcia OUN proponowanymi protokołami, stosowanymi jako terapia ratunkowa, są DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon) i R-DHAP, a także schemat R-Hyper-CVAD/MA (rytuksymab, frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozyny, duże dawki metotreksatu) obejmujący leki penetrujące przez barierę krew–mózg [1, 41].

Z kolei w rzadkich postaciach PAL wywodzących się z komórek T/NK rekomenduje się schemat SMILE (metotreksat, ifosfamid, deksametazon, etopozyd, leukoworyna i L-asparaginaza), nato-

miast w chłoniakach z komórek T — schemat CHOP-L (prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, L-asparaginaza) [3, 10, 71].

Uzupełnienie wielolekowej immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, zwłaszcza w chłoniakach typu DLBCL, ze znacznie podwyższoną aktywnością LDH i wysokim IPI, stanowi profilaktyka zajęcia OUN obejmująca dokanałową chemioterapię lub dożylnie podawanie dużych dawek metotreksatu i napromienianie całego mózgu (40–50 Gy) [12, 52, 54]. W przypadku izolowanego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze mięszowym w przebiegu PAL wskazane jest równoległe do chemioterapii systemowej R-CHOP-21 podanie dużych dawek metotreksatu drogą dożylną w 15. dniu cyklu [52]. Warto zauważyć, że w tej grupie chorych dokanałowa terapia ani radioterapia nie przynoszą spodziewanych korzyści, a jedynie nieznacznie łagodzą ogólne objawy ze strony OUN. W badaniu przeprowadzonym przez Kim i wsp. [67] u wszystkich chorych (4/31; 13%), których nie poddano dokanałowej profilaktyce, obserwowano progresję lub nawrót choroby w OUN.

Zastosowanie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem-cell transplantation*) w terapii PAL nie jest do końca zbadane, choć opisy pojedynczych przypadków wskazują, że metoda ta daje szansę na wyleczenie i może wydłużać czas przeżycia [66]. Procedurę auto-HSCT zaleca się szczególnie w przypadku młodych chorych z rozpoznaniem agresywnych chłoniaków, opornych na standardowe leczenie oraz w razie nawrotu choroby [4, 19, 20].

W leczeniu PAL, poza wymienionymi schematami chemioterapii i/lub immunochemioterapii, radioterapią oraz adrenalektomią, niezbędne jest szybkie wdrożenie terapii substytucyjnej GKS w przypadku stwierdzenia niedoczynności kory nadnerczy, najlepiej jeszcze przed ustaleniem jej przyczyny, co pozwala zapobiec przełomowi nadnerczowemu, stanowiącemu stan zagrożenia życia, oraz wpływa na poprawę rokowania [19, 22]. Terapię substytucyjną należy rozważyć także u chorych z subkliniczną niedoczynnością nadnerczy, gdy wyniki badań podstawowych osi adrenokortykotropowej pozostają jeszcze w zakresie dolnej granicy norm referencyjnych [20]. Leczenie polega na substytucji syntetycznym preparatem hydrokortyzonu w dawkach odpowiadających jego dobowej produkcji (20–30 mg/d.; 5–10 mg/m² powierzchni ciała) i w schemacie odtwarzającym naturalny dobowy rytm wydzielania kortyzolu (największa

dawka rano) w 2 dawkach (15–20 mg rano + 5–10 mg ok. godz. 15:00) lub 3 dawkach podzielnymi (10–15 mg rano + 5–10 mg ok. godz. 13:00 + 5 mg ok. godz. 18:00). W razie wystąpienia chorób o ciężkim przebiegu, wymiotów czy biegunki konieczne jest podawanie hydrokortyzonu dożylnie lub domięśniowo [8]. W nadczynności tarczycy, w tym tyreotoksykozie indukowanej amidaronem (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) rozwijającej się u około 15% chorych leczonych preparatami amidaronu, występuje niewielka odpowiedź kliniczna na standardowe dawki GKS i zwykle konieczne jest zwiększenie dawek hydrokortyzonu [50]. W przypadku podejrzenia guza chromochłonnego należy unikać stosowania GKS lub ostrożnie prowadzić terapię substytucyjną, gdyż GKS mogą indukować syntezę katecholamin poprzez regulację enzymów zaangażowanych w ich biosyntezę, w tym fenyletanolaminy N-metylotransferazy (PNMT, *phenylethanolamine N-methyltransferase*) przekształcającej norepinefrynę do epinefryny, zależnej od kortyzolu występującego w dużym stężeniu w rdzeniu nadnerczy. W wyniku tego może dochodzić do zwiększonego uwalniania katecholamin z rdzenia nadnerczy, co zwiększa ryzyko przełomu katecholaminergicznego [7, 8, 58]. Warto zwrócić uwagę, że współistniejące w przebiegu niedoczynności kory nadnerczy zaburzenia elektrolitowe, w tym hiponatremia, normalizują się po wdrożeniu terapii substytucyjnej GKS i nie ma konieczności suplementacji 10-procentowym NaCl, a podawanie nawet dużych jej dawek nie przynosi rezultatu [48]. Niekiedy stosuje się również substytucję mineralokortykosteroidami (fludrokortyzon) w dawce 0,025–0,2 mg/dobę. Uzyskanie remisji w PAL nie zawsze wiąże się z powrotem prawidłowej funkcji osi adrenokortykotropowej, dlatego konieczna może się okazać przewlekła substytucja GKS do końca życia [12]. Warunkiem skutecznego leczenia jest edukacja pacjenta w zakresie zasad postępowania w sytuacjach stresowych, zakażeniach, w przypadku zabiegów i badań diagnostycznych wykonywanych w znieczuleniu ogólnym oraz poinformowanie o konieczności posiadania przy sobie pisemnej informacji potwierdzającej rozpoznanie niedoczynności kory nadnerczy.

Głównym celem leczenia jest uzyskanie trwałej, całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i wyleczenie. Odpowiedź na zastosowaną terapię ocenia się w badaniu CT z kontrastem lub PET-CT całego ciała i klasyfikuje do jednej z następujących kategorii: CR definiowana jako ustąpienie wszystkich objawów choroby, częściowa remisja (PR, *partial response*) polegająca na regresji mierzalnych

zmian chorobowych i braku nowych ognisk, stabilna choroba (SD, *stable disease*) cechująca się brakiem CR/PR i nawrotu lub progresji choroby, a także nawrót lub progresja choroby związane z pojawieniem się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o co najmniej 50% w stosunku do nadiru pierwotnych zmian [3]. Najczęściej stosowane protokoły terapeutyczne oraz wyniki leczenia w analizowanych przypadkach przedstawiono w tabeli 1.

Rokowanie

Mimo postępu w hematologii rokowanie u chorych z PAL jest gorsze niż w przypadku innych chłoniaków pozawęzłowych wywodzących się z gruczołów endokrynych [11, 72, 77]. Średni czas przeżycia wynosi od 3 do 15 miesięcy nawet mimo intensywnej chemioterapii [13, 19, 20, 27, 32, 41, 54, 72]. Zdarzają się jednak pojedyncze przypadki, w których czas przeżycia wynosi nawet 2 lata [13]. Jedynie u 1/3 chorych poddanych terapii obserwuje się CR lub PR [32, 35, 42]. U 34% osób z PAL obserwuje się przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) przez przynajmniej 6 miesięcy, a 12-miesięczne u mniej niż 20% [16, 20, 36, 63]. Zdecydowana większość chorych (> 90%) umiera jednak w ciągu roku od rozpoznania [52].

Do najczęściej wymienianych czynników pogarszających rokowanie należą: zaawansowany wiek, występowanie niedoczynności kory nadnerczy w chwili postawienia diagnozy, podwyższona aktywność LDH, zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny, zwiększone stężenie sIL-2R w surowicy, znaczna wielkość guza, obustronna lokalizacja i zajęcie innych narządów, które mogą wpływać zarówno na wyniki leczenia czy czas przeżycia, jak i ryzyko nawrotu [1, 4, 13, 18, 21, 24, 35, 36, 49, 56–59, 62, 69, 78]. Podtyp z DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell-like*) — GCB DLBCL — wydaje się cechować nieco lepszym rokowaniem niż chłoniaki należące do grupy *non*-GCB [1, 37, 63]. Również zaburzenia stwierdzone w badaniu immunohistochemicznym mogą mieć znaczenie prognostyczne. W wieloczynnikowej analizie ekspresję BCL-2 w przeciwieństwie do translokacji BCL-2 uważa się za niezależny predyktor złego rokowania w DLBCL [63]. Szczególnie złym rokowaniem cechują się PAL z podwójną rearanżacją w zakresie genów *MYC* i *BCL2* (*double hit*) [63].

Retrospektywna analiza 1221 pacjentów z DLBCL, w tym 19 (1,6%) z pierwotnymi lub wtórnymi chłoniakami nadnerczy, leczonych wyłącznie

według schematu R-CHOP, ale bez wdrożonej profilaktyki zajęcia OUN, wykazała, że lokalizacja ta wciąż wiąże się nie tylko z gorszymi rokowaniami i OS, ale stanowi również istotny czynnik ryzyka zajęcia OUN [76]. Włączenie rytuksymabu do klasycznej wielolekowej immunochemioterapii znacznie poprawiło rokowanie chorych na PAL. W największym badaniu obejmującym 31 chorych na PAL-DLBCL, u których w terapii zastosowano 6 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP w pierwszej linii leczenia, CR uzyskano u 54,8%, a PR u 32,3% [67]. W erze rytuksymabu odsetek 2-letnich OS i PFS w przypadku zastosowania immunochemioterapii według schematu R-CHOP wynosił odpowiednio 68,3% i 51,1% [67]. Wykazano, że osiągnięcie CR jest znaczącym predyktorem dłuższych OS i PFS, natomiast wartość IPI, stopień zaawansowania według *Ann Arbor*, obustronna lokalizacja ani adrenalektomia przeprowadzona przed rozpoczęciem chemioterapii nie wpływają na długość przeżycia [7, 67]. W długofalowej obserwacji (149 chorych na PAL o znanym punkcie końcowym) zanotowano 3-, 6- i 12-miesięczne przeżycie u odpowiednio 67%, 46% i 20%, zaś w podgrupie osób z zajęciem OUN odsetki te wynosiły odpowiednio 62%, 46% i 8%, co wskazuje, że wtórne umiejscowienie procesu chorobowego w tej lokalizacji jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [7]. Nie wykazano związku OS w poszczególnych kategoriach czasowych (< 3 miesiące, 3–6 miesięcy, 6–12 miesięcy i > 12 miesięcy) z płcią, wiekiem, obustronną lokalizacją, parametrami biochemicznymi (podwyższona aktywność LDH, EBV+), zajęciem szpiku kostnego, obrazem klinicznym (objawy ogólne, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, hiperpigmentacja, uogólnienie procesu chorobowego, wywiad przebytych lub współistniejących nowotworów złośliwych i zaburzeń o podłożu immunologicznym) ani stopniem zaawansowania według *Ann Arbor*. Jedynie, podobnie jak w innych badaniach, potwierdzono zależność między niedoczynnością kory nadnerczy a niekorzystnym rokowaniem [7].

Ponadto w grupie pacjentów zakażonych HIV lub z pełnoobjawowym AIDS infekcja stanowi dodatkowy czynnik pogarszający rokowanie, podobnie jak wyjściowo niska liczba limfocytów CD4 czy brak leczenia HAART [35, 36].

Na podstawie analizy poszczególnych przypadków PAL wiadomo, że wczesne postawienie diagnozy, zanim pojawi się niewydolność kory nadnerczy, a także wczesne rozpoczęcie leczenia wiążą się z mniejszą śmiertelnością i dłuższym OS [20, 41].

Podsumowanie

Ustalenie rozpoznania PAL stanowi duże wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej ze względu na brak patognomonicznych objawów oraz charakterystycznych cech w badaniach radiologicznych i laboratoryjnych. Biorąc pod uwagę złożoność obrazu klinicznego i procesu diagnostyczno-terapeutycznego, konieczne jest interdyscyplinarne podejście oraz współpraca hematologów i endokrynologów.

Piśmiennictwo

- Rizzo C, Camilleri DJ, Betts A, et al. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland presenting as incidental adrenal masses. *Case Rep Med*. 2015; 2015: 620381, doi: [10.1155/2015/620381](https://doi.org/10.1155/2015/620381), indexed in Pubmed: 26681947.
- Hata Y, Ishizawa S, Nishida N. Sudden unexpected death with primary adrenal lymphoma. *Leg Med (Tokyo)*. 2018; 35: 25–28, doi: [10.1016/j.legalmed.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2018.09.001), indexed in Pubmed: 30243141.
- Yuan L, Sun Lu, Bo J, et al. Systemic and prophylactic intrathecal chemotherapy for primary adrenal lymphoma: a retrospective study of 20 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(24): e15662, doi: [10.1097/MD.00000000000015662](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015662), indexed in Pubmed: 31192909.
- Karimi F. Primary adrenal lymphoma presenting with adrenal failure: a case report and review of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2017; 15(4): e12014, doi: [10.5812/ijem.12014](https://doi.org/10.5812/ijem.12014), indexed in Pubmed: 29344029.
- Alaoua A, Gilbert G, Ghannouchi N, et al. Primary bilateral adrenal lymphoma revealed by hemophagocytic syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011; 72(3): 247–250, doi: [10.1016/j.ando.2011.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ando.2011.04.006), indexed in Pubmed: 21640976.
- Zhou L, Peng W, Wang C, et al. Primary adrenal lymphoma: radiological, pathological, clinical correlation. *Eur J Radiol*. 2012; 81(3): 401–405, doi: [10.1016/j.ejrad.2010.11.026](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.11.026), indexed in Pubmed: 21146945.
- Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013; 92(12): 1583–1593, doi: [10.1007/s00277-013-1812-3](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1812-3), indexed in Pubmed: 23771429.
- Grønning K, Sharma A, Mastroianni MA, et al. Primary adrenal lymphoma as a cause of adrenal insufficiency; a report of two cases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 [Epub ahead of print]; 2020, doi: [10.1530/EDM-19-0131](https://doi.org/10.1530/EDM-19-0131), indexed in Pubmed: 32163909.
- Rakheja G, Handa U, Kaur R, et al. Cytological diagnosis of bilateral primary adrenal lymphoma with cutaneous involvement. *Diagn Cytopathol*. 2020; 48(5): 479–482, doi: [10.1002/dc.24390](https://doi.org/10.1002/dc.24390), indexed in Pubmed: 32011792.
- Kabnurkar R, Agrawal A, Epari S, et al. Unilateral primary adrenal natural killer/T-cell lymphoma: role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging and interim response assessment. *Indian J Nucl Med*. 2016; 31(1): 52–54, doi: [10.4103/0972-3919.172363](https://doi.org/10.4103/0972-3919.172363), indexed in Pubmed: 26917897.
- Li S, Wang Z, Wu Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma in a large contemporary cohort: a SEER-based analysis. *Ann Hematol*. 2019; 98(9): 2111–2119, doi: [10.1007/s00277-019-03740-9](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03740-9), indexed in Pubmed: 31227873.

12. Harada Ko, Kimura K, Iwamuro M, et al. The clinical and hormonal characteristics of primary adrenal lymphomas: the necessity of early detection of adrenal insufficiency. *Intern Med.* 2017; 56(17): 2261–2269, doi: [10.2169/internalmedicine.8216-16](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8216-16), indexed in Pubmed: [28794358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794358/).
13. Khurana A, Kaur P, Chauhan AK, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of left adrenal gland — a rare presentation. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(4): XD01–XD03, doi: [10.7860/JCDR/2015/8079.5745](https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/8079.5745), indexed in Pubmed: [26023630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023630/).
14. Martínez-Esteve A, García-Gómez FJ, Madrigal-Toscano MD, et al. Primary bilateral diffuse large B-cell lymphoma of the adrenals. *Br J Haematol.* 2015; 170(1): 3, doi: [10.1111/bjh.13466](https://doi.org/10.1111/bjh.13466), indexed in Pubmed: [25940677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940677/).
15. Altaïar A, Aslan A, Gündüz N, et al. Unilateral primary adrenal B-cell lymphoma clinically mimicking chronic gastritis. *Pol J Radiol.* 2017; 82: 612–615, doi: [10.12659/PJR.903165](https://doi.org/10.12659/PJR.903165), indexed in Pubmed: [29657624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657624/).
16. Chen P, Jin Lu, Yang Yu, et al. Bilateral primary adrenal diffuse large B cell lymphoma without adrenal insufficiency: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017; 7(1): 145–147, doi: [10.3892/mco.2017.1264](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1264), indexed in Pubmed: [28685093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685093/).
17. Joseph FG, Cook S, Gowda D. Primary adrenal lymphoma with initial presentation concerning for bilateral adrenal pheochromocytomas. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2017-220549](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220549), indexed in Pubmed: [28830899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830899/).
18. Tanpitukpongse TP, Kamalian S, Punsoni M, et al. Radiology-pathology conference: primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging.* 2012; 36(2): 156–159, doi: [10.1016/j.climimag.2011.08.022](https://doi.org/10.1016/j.climimag.2011.08.022), indexed in Pubmed: [22370139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22370139/).
19. De Miguel Sánchez C, Ruiz L, González JL, et al. Acute adrenal insufficiency secondary to bilateral adrenal B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 634, doi: [10.3332/ecancer.2016.634](https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.634), indexed in Pubmed: [27170834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170834/).
20. Kacem K, Zriba S, Lakhil RB, et al. Primary adrenal lymphoma. *Turk J Haematol.* 2014; 31(2): 188–191, doi: [10.4274/tjh.2012.0125](https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0125), indexed in Pubmed: [25035679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035679/).
21. Sagarra Cebolla E, López Baena JÁ, Carrasco Muñoz S, et al. Primary adrenal lymphoma; a rare entity in the differential diagnosis of suprarenal tumours. *Cir Esp.* 2016; 94(10): 607–609, doi: [10.1016/j.ciresp.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.05.004), indexed in Pubmed: [27296069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296069/).
22. Aggarwal A, Kotru M, Sharma V, et al. Adrenal insufficiency in primary adrenal lymphoma: Innocuous presentation of a rare sinister illness. *Niger J Clin Pract.* 2011; 14(1): 115–117, doi: [10.4103/1119-3077.79251](https://doi.org/10.4103/1119-3077.79251), indexed in Pubmed: [21494007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21494007/).
23. Bouchikhi AA, Tazi MF, Amiroune D, et al. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland: a case report. *Case Rep Urol.* 2012; 2012: 325675, doi: [10.1155/2012/325675](https://doi.org/10.1155/2012/325675), indexed in Pubmed: [23304624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23304624/).
24. Babinska A, Peksa R, Sworczak K. Primary malignant lymphoma combined with clinically „silent” pheochromocytoma in the same adrenal gland. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 289, doi: [10.1186/s12957-015-0711-6](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0711-6), indexed in Pubmed: [26419235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26419235/).
25. Doroudinia A, Bakhshayesh Karam M, Ranjbar M, et al. Mantle cell lymphoma presenting as bilateral adrenal huge masses. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2017-223247](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223247), indexed in Pubmed: [29666081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666081/).
26. Santhosh S, Mittal BR, Shankar P, et al. (18)F-FDG PET/CT in bilateral primary adrenal T-cell lymphoma. *Hell J Nucl Med.* 2011; 14(2): 166–167, indexed in Pubmed: [21761021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21761021/).
27. Hu L, Xu W, Wang M, et al. A case report of primary unilateral adrenal NK/T-cell lymphoma: good clinical outcome with trimodality treatment. *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 15, doi: [10.1186/s12885-016-3019-1](https://doi.org/10.1186/s12885-016-3019-1), indexed in Pubmed: [28056876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056876/).
28. Tsukahara T, Takasawa A, Murata M, et al. NK/T-cell lymphoma of bilateral adrenal glands in a patient with pyothorax. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 114, doi: [10.1186/1746-1596-7-114](https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-114), indexed in Pubmed: [22931631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931631/).
29. Li W, Lin W, Ma C, et al. A case of intravascular large B-cell lymphoma in the left adrenal and another tumor in the right adrenal detected by (18)F-FDG PET/CT. *Hell J Nucl Med.* 2016; 19(1): 57–59, doi: [10.1967/s002449910342](https://doi.org/10.1967/s002449910342), indexed in Pubmed: [26929945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26929945/).
30. Takahashi Y, Iida K, Hino Y, et al. Silent intravascular lymphoma initially manifesting as a unilateral adrenal incidentaloma. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 849285, doi: [10.1155/2012/849285](https://doi.org/10.1155/2012/849285), indexed in Pubmed: [22927863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927863/).
31. Reddy SV, Prabhudesai S, Gnanasekaran B. Origin of primary adrenal lymphoma and predisposing factors for primary adrenal insufficiency in primary adrenal lymphoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(4): 350–351, doi: [10.4103/2230-8210.85604](https://doi.org/10.4103/2230-8210.85604), indexed in Pubmed: [22029014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22029014/).
32. Hii JWs, Page MM, Wesseldine A. Rare cause of adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2016-219136](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-219136), indexed in Pubmed: [29146725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146725/).
33. D'Antonio A, Adesso M, Caleo O, et al. Adrenal gland non-Hodgkin's lymphoma in a patient with pulmonary adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013, doi: [10.1136/bcr-2013-009318](https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009318), indexed in Pubmed: [23682088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23682088/).
34. Ohkura Yu, Shindoh J, Haruta S, et al. Primary adrenal lymphoma possibly associated with Epstein-Barr virus reactivation due to immunosuppression under methotrexate therapy. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(31): e1270, doi: [10.1097/MD.0000000000001270](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001270), indexed in Pubmed: [26252293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252293/).
35. Malik S, Chapman CBP, Drew O. A case of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma in HIV. *Int J STD AIDS.* 2016; 27(8): 687–689, doi: [10.1177/0956462415593000](https://doi.org/10.1177/0956462415593000), indexed in Pubmed: [26113518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113518/).
36. Britto MM, Kang MJY, Goare S, et al. A case of an incidental primary adrenal lymphoma in a patient with newly diagnosed human immunodeficiency virus. *ANZ J Surg.* 2019; 89(3): E106–E108, doi: [10.1111/ans.14078](https://doi.org/10.1111/ans.14078), indexed in Pubmed: [28643858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643858/).
37. Ekhzaimy A, Mujamammi A. Bilateral primary adrenal lymphoma with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-217417](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217417), indexed in Pubmed: [27797844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797844/).
38. Al-Mendalawi MD. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Indian J Urol.* 2019; 35(2): 173–174, doi: [10.4103/iju.IJU_359_18](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_359_18), indexed in Pubmed: [31000929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000929/).
39. Raoofzaee M, Yarmohamadi A, Ahmadian H. Primary bilateral non-Hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Indian J Urol.* 2018; 34(4): 300–302, doi: [10.4103/iju.IJU_113_18](https://doi.org/10.4103/iju.IJU_113_18), indexed in Pubmed: [30337789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337789/).
40. Laurent C, Casasnovas O, Martin L, et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. *QJM.* 2017; 110(2): 103–109, doi: [10.1093/qjmed/hcw174](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw174), indexed in Pubmed: [27795295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27795295/).
41. Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, et al. Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma demonstrating adrenal failure. *Intern Med.* 2010; 49(20): 2241–2246, doi: [10.2169/internalmedicine.49.3941](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3941), indexed in Pubmed: [20962443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962443/).

42. Yang Y, Li Q, Pan Y. Bilateral primary adrenal lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 150(3): 250, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08205.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08205.x), indexed in Pubmed: [20456360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456360/).
43. Ezer A, Parlakgümüř A, Kocer NE, et al. Primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Turk J Gastroenterol.* 2011; 22(6): 643–647, doi: [10.4318/tjg.2011.0279](https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0279), indexed in Pubmed: [22287414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22287414/).
44. Spyroglou A, Schneider HJ, Mussack T, et al. Primary adrenal lymphoma: 3 case reports with different outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011; 119(4): 208–213, doi: [10.1055/s-0031-1271629](https://doi.org/10.1055/s-0031-1271629), indexed in Pubmed: [21374545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374545/).
45. Wang Q, Cao X, Jiang J, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma accompanying hypertension. *Urology.* 2012; 79(2): e27–e28, doi: [10.1016/j.urology.2011.06.032](https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.06.032), indexed in Pubmed: [21862117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862117/).
46. Iwahara Y, Shinohara T, Naruse K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving a femur bone and bilateral adrenal glands alone with adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1136/bcr-2016-218222](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218222), indexed in Pubmed: [28143809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143809/).
47. Karam JD, Zerbib Y, Meyer ME, et al. Spontaneous tumour lysis syndrome in a primary adrenal lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; 181(5): 577, doi: [10.1111/bjh.15143](https://doi.org/10.1111/bjh.15143), indexed in Pubmed: [29479664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479664/).
48. Itaya M, Nagata S, Ogino S, et al. A case of primary adrenal diffuse large B cell lymphoma presenting with severe hyponatremia. *CEN Case Rep.* 2016; 5(1): 91–94, doi: [10.1007/s13730-015-0200-3](https://doi.org/10.1007/s13730-015-0200-3), indexed in Pubmed: [28509172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28509172/).
49. Holm J, Breum L, Stenfeldt K, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma presenting with adrenal insufficiency. *Case Rep Endocrinol.* 2012; 2012: 638298, doi: [10.1155/2012/638298](https://doi.org/10.1155/2012/638298), indexed in Pubmed: [22988530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22988530/).
50. Roque C, Fonseca R, Bello CT, et al. Thyrotoxicosis leading to adrenal crises reveals primary bilateral adrenal lymphoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017, doi: [10.1530/EDM-17-0002](https://doi.org/10.1530/EDM-17-0002), indexed in Pubmed: [28567296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567296/).
51. Dasararaju R, Avery RA. Primary adrenal lymphoma with paraneoplastic syndrome. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(12): 721–723, doi: [10.4103/1947-2714.123275](https://doi.org/10.4103/1947-2714.123275), indexed in Pubmed: [24404557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24404557/).
52. Aydın K, Okutur K, Bozkurt M, et al. Primary adrenal lymphoma with secondary central nervous system involvement: a case report and review of the literature. *Turk J Haematol.* 2013; 30(4): 405–408, doi: [10.4274/tjh.2012.0172](https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0172).
53. Gunbey HP, Yucel S, Bekci T, et al. Primary adrenal lymphoma with multiple vertebral metastasis. *Spine J.* 2016; 16(3): e179, doi: [10.1016/j.spinee.2015.10.007](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.10.007), indexed in Pubmed: [26475413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26475413/).
54. Shen H, Wei Z, Zhou D, et al. Primary extra-nodal diffuse large B-cell lymphoma: a prognostic analysis of 141 patients. *Oncol Lett.* 2018; 16(2): 1602–1614, doi: [10.3892/ol.2018.8803](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8803), indexed in Pubmed: [30008843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30008843/).
55. Nishikawara M, Kawakami T, Sakai H, et al. Magnetic resonance imaging-negative, rituximab-resistant neurolymphomatosis as a paradoxical presentation of relapsed primary adrenal lymphoma. *Intern Med.* 2020; 59(11): 1437–1443, doi: [10.2169/internalmedicine.4085-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4085-19), indexed in Pubmed: [32132335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132335/).
56. Simpson WG, Babbar P, Payne LF. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma without adrenal insufficiency. *Urol Ann.* 2015; 7(2): 259–261, doi: [10.4103/0974-7796.152942](https://doi.org/10.4103/0974-7796.152942), indexed in Pubmed: [25837497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837497/).
57. Bhansali A, Ajithkumar BV, Walia R, et al. Vanishing adrenal mass. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011, doi: [10.1136/bcr.01.2011.3757](https://doi.org/10.1136/bcr.01.2011.3757), indexed in Pubmed: [22699463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699463/).
58. Oraibi OH, Wharry LI, Lynn AA, et al. Locally invasive pheochromocytoma combined with primary malignant adrenal lymphoma. *AACE Clin Case Rep.* 2019; 5(2): e124–e128, doi: [10.4158/ACCR-2018-0221](https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0221), indexed in Pubmed: [31967016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967016/).
59. Meyyur Aravamudan V, Kee Fong P, Sam YS, et al. A rare case of primary bilateral adrenal lymphoma. *Case Rep Med.* 2017; 2017: 1251950, doi: [10.1155/2017/1251950](https://doi.org/10.1155/2017/1251950), indexed in Pubmed: [28757874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757874/).
60. Yang L, Zhang M, Zhao S, et al. Correlations between MDCT features and clinicopathological findings of primary adrenal lymphoma. *Eur J Radiol.* 2019; 113: 110–115, doi: [10.1016/j.ejrad.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.02.003), indexed in Pubmed: [30927934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30927934/).
61. Rashidi A, Bergeron CW, Fisher SI, et al. Primary adrenal de novo CD5-positive diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2013; 92(9): 1281–1282, doi: [10.1007/s00277-013-1690-8](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1690-8), indexed in Pubmed: [23408097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408097/).
62. de Sousa Lages A, Bastos M, Oliveira P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the adrenal gland: a rare cause of primary adrenal insufficiency. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016, doi: [10.1136/bcr-2016-214920](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214920), indexed in Pubmed: [26994055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994055/).
63. Zhang J, Sun J, Feng J, et al. Primary adrenal diffuse large B cell lymphoma: a clinicopathological and molecular study from China. *Virchows Arch.* 2018; 473(1): 95–103, doi: [10.1007/s00428-018-2378-1](https://doi.org/10.1007/s00428-018-2378-1), indexed in Pubmed: [29802470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802470/).
64. Nigam LA, Vanikar AV, Kanodia KV, et al. Small round tumour cells (CD38, CD 79a positive) in the adrenal gland. *Urol Case Rep.* 2018; 16: 22–24, doi: [10.1016/j.eucr.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.eucr.2017.09.009), indexed in Pubmed: [29021967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29021967/).
65. Marković O, Marisavljević D, Jelić S, et al. Double-hit primary unilateral adrenal lymphoma with good outcome. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(7): 689–692, doi: [10.2298/vsp1407689m](https://doi.org/10.2298/vsp1407689m), indexed in Pubmed: [25109118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25109118/).
66. Ram N, Rashid O, Farooq S, et al. Primary adrenal non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2017; 11(1): 108, doi: [10.1186/s13256-017-1271-x](https://doi.org/10.1186/s13256-017-1271-x), indexed in Pubmed: [28410600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410600/).
67. Kim YuRi, Kim JS, Min YH, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 49, doi: [10.1186/1756-8722-5-49](https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-49), indexed in Pubmed: [22889180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22889180/).
68. Sroka G, Slijper N, Shteinberg D, et al. Laparoscopic adrenalectomy for malignant lesions: surgical principles to improve oncologic outcomes. *Surg Endosc.* 2013; 27(7): 2321–2326, doi: [10.1007/s00464-012-2772-8](https://doi.org/10.1007/s00464-012-2772-8), indexed in Pubmed: [23355166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355166/).
69. Smith A, Eyvazzadeh D, Kavic SM. Laparoscopic adrenalectomy for unsuspected unilateral primary adrenal lymphoma. *JLS.* 2011; 15(3): 427–429, doi: [10.4293/108680811X13125733356639](https://doi.org/10.4293/108680811X13125733356639), indexed in Pubmed: [21985741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21985741/).
70. Singh A, Udupa K, Madhyastha SP, et al. Bilateral primary adrenal lymphoma successfully treated with non-CHOP chemotherapy regimen. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018, doi: [10.1136/bcr-2017-223078](https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223078), indexed in Pubmed: [30108114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108114/).
71. Kasaliwal R, Goroshi M, Khadilkar K, et al. Primary adrenal lymphoma: a single-center experience. *Endocr Pract.* 2015; 21(7): 719–724, doi: [10.4158/EP14471.OR](https://doi.org/10.4158/EP14471.OR), indexed in Pubmed: [25716633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716633/).
72. Hatjiharissi E, Diamantidis MD, Papaioannou M, et al. Long-term outcome of primary endocrine non-Hodgkin lymphomas: does the site make the difference? *QJM.* 2013; 106(7): 623–630, doi: [10.1093/qjmed/hct048](https://doi.org/10.1093/qjmed/hct048), indexed in Pubmed: [23426729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426729/).
73. Chandrasekar T, Goldberg H, Klaassen Z, et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epide-

- miology of a rare clinical entity. *Cancer*. 2019; 125(7): 1050–1059, doi: [10.1002/cncr.31916](https://doi.org/10.1002/cncr.31916), indexed in Pubmed: [30561782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561782/).
74. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies — a multicenter experience. *Hell J Nucl Med*. 2015; 18(2): 97–102, doi: [10.1967/s002449910202](https://doi.org/10.1967/s002449910202), indexed in Pubmed: [26187207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187207/).
75. Kuzu I, Dogan A. Immunohistochemical biomarkers in diagnosis of hematolymphoid neoplasms of endocrine organs. *Endocr Pathol*. 2018; 29(2): 176–188, doi: [10.1007/s12022-018-9533-8](https://doi.org/10.1007/s12022-018-9533-8), indexed in Pubmed: [29855797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855797/).
76. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*. 2012; 118(17): 4166–4172, doi: [10.1002/cncr.27381](https://doi.org/10.1002/cncr.27381), indexed in Pubmed: [22213346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213346/).
77. Padhi S, Sahoo J. Primary adrenal non Hodgkin lymphoma: changing trends. *Turk J Gastroenterol*. 2015; 26(1): 85–86, doi: [10.5152/tjg.2015.4882](https://doi.org/10.5152/tjg.2015.4882), indexed in Pubmed: [25698285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25698285/).
78. Boussios S, Zerdes I, Vassou A, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphomas: A retrospective case series and review of the literature. *Hematol Rep*. 2018; 10(1): 7070, doi: [10.4081/hr.2018.7070](https://doi.org/10.4081/hr.2018.7070), indexed in Pubmed: [29721249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721249/).

Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych — wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne

Innovative CAR T-cell therapy in the treatment of haematological malignancies: selected genetic and immunological aspects

Katarzyna Karwicka¹, Joanna Wawer², Olga Czabak¹, Janusz Kocki², Marek Hus¹

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Zakład Genetyki Klinicznej, Katedra Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Terapia polegająca na genetycznej modyfikacji limfocytów T, która prowadzi do ekspresji chimerycznego receptora antygenowego (CAR), stała się niedawno jedną z najbardziej obiecujących metod terapii nowotworów hematologicznych. Przeprogramowane limfocyty T rozpoznają określone antygeny na powierzchni komórek docelowych, co w konsekwencji wyzwala ich aktywację niezależną od układu zgodności tkankowej. Odpowiednia selektywność antygenowa i sygnalizacja wewnątrzkomórkowa jest wykorzystywana do zabijania komórek nowotworowych. Zastosowanie limfocytów CAR-T anty-CD19 w przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz ostrej białaczki limfoblastycznej radykalnie zmieniło sposób leczenia nowotworów limfoidalnych u pacjentów z nawrotem lub opornością na standardowe terapie. Transdukcja genetyczna obejmuje nie tylko białko fuzyjne CAR modyfikowane za pomocą retrowirusa lub lentiwirusa, ale także domeny kostymulujące, geny samobójcze, transgeny do produkcji dodatkowych cząsteczek efektorowych, bispecyficzne CAR oraz inhibitory punktów kontrolnych. Stosowane są również nowoczesne technologie inżynierii genetycznej do edycji genów, na przykład TALEN lub CRISPR/Cas9. Celem tych nowoczesnych technik jest zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu trwania remisji, ukierunkowanie terapii na nowe jednostki chorobowe, zmniejszenie toksyczności i stworzenie „uniwersalnych komórek CAR-T”. Potencjalne mechanizmy niepowodzenia terapii limfocytami CAR-T obejmują ucieczkę nowotworu spod nadzoru immunologicznego (np. poprzez utratę ekspresji CD19), mikrośrodowisko immunosupresyjne, wyczerpanie limfocytów CAR-T lub zmniejszenie ich aktywności. W pracy opisano również toksyczność CAR-T oraz potencjalne sposoby zapobiegania lub leczenia niebezpiecznych czy zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych.

Słowa kluczowe: terapia CAR-T, CAR-T, immunoterapia nowotworu, chimeryczny receptor antygenowy, nowotwory hematologiczne, mikrośrodowisko nowotworu

Hematologia 2020; 11, 3: 166–182

Abstract

Genetic modification of T lymphocytes which can produce the expression of chimeric antigen receptor (CAR) is a novel option for the treatment of haematological malignancies. The results seem to be promising. Reprogrammed T cells recognize specific antigens on the surface of target cells,

Adres do korespondencji: Katarzyna Karwicka, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–081 Lublin, e-mail: katarzyna.karwicka2@gmail.com

which in turn triggers their activation independently of MHC. Appropriate antigen selectivity and intracellular signalling facilitates killing cancer cells. The use of anti-CD19 CAR-T lymphocytes in the treatment of DLBCL and ALL has radically changed the way lymphoid neoplasms are treated, especially in patients who experience relapses or resist standard therapies. The genetic transduction involves not only CAR fusion protein modified by a retrovirus or lentivirus, but also costimulatory domains, suicide genes, and transgenes to produce additional effector molecules and CAR bispecific checkpoint inhibitors. Modern genetic engineering technologies such as TALEN or CRISPR/Cas9 are used to edit genes. Their goal is to improve the response rate and extend remission duration time, target new diseases, reduce toxicity, and possibly create 'universal CAR-T cells'. Potential mechanisms of CAR-T lymphocyte failure include tumour escaping from immune surveillance (e.g., by loss of CD19 expression), immunosuppressive microenvironment, depletion of CAR-T lymphocytes, or their decreased activity. This review also discusses potential toxicity and possible ways to prevent or treat dangerous or life-threatening adverse effects of the therapy.

Key words: CAR-T therapy, CAR-T, cancer immunotherapy, chimeric antigen receptor, haematological malignancies, tumour microenvironment

Hematologia 2020; 11, 3: 166–182

Wprowadzenie

Przez długi czas podstawy leczenia nowotworów stanowiły chirurgia, chemioterapia i radioterapia. W ostatnich latach immunoterapia zrewolucjonizowała leczenie onkologiczne, również w odniesieniu do nowotworów układu krwiotwórczego [1]. Wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych przyniosło zwiększenie odsetka odpowiedzi klinicznych i wydłużenie czasu przeżycia. Pojawiła się nowa metoda immunoterapii polegająca na wzmocnieniu siły i jakości odpowiedzi układu odpornościowego pacjenta, w skład której wchodzi między innymi inhibitory punktu kontrolnego, przeciwciała bispecyficzne i limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*) [2, 3]. Terapia jest oparta na adoptywnym transferze komórek (ACT, *adoptive T-cell transfer*) i polega na izolacji, genetycznej modyfikacji i infuzji autologicznych komórek odpornościowych [3, 4]. Wyodrębnia się kilka rodzajów ACT, w tym limfocyty naciekające nowotwór (TIL, *tumor-infiltrating lymphocytes*) oraz receptor limfocyty T (TCR, *T-cell receptor*). W przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że fundamentalny postęp kliniczny przypisuje się immunoterapii CAR-T. Początkowo stosowanie terapii CAR-T było ograniczone do niewielkich badań klinicznych, głównie obejmujących pacjentów z zaawansowanymi nowotworami hematologicznymi. Jednak spektakularne efekty leczenia tych chorych, w szczególności z oporną lub nawrotową postacią nowotworu, u których wykorzystano już wszystkie standardowe schematy leczenia, ustanowiły punkt

zwrotny w postępowaniu klinicznym. Zwróciły bowiem uwagę — zarówno badaczy, jak i opinii publicznej — oraz stały się tak zwanym piątym filarem leczenia nowotworów hematologicznych, zapoczątkowując tym samym nowy obszar leczenia przeciwnowotworowego [1, 3–5].

W 2017 roku terapię CAR-T zatwierdziła amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) oraz dorosłych z zaawansowaną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [3, 6–9]. W wielośrodkowych badaniach klinicznych wykazano możliwość uzyskania długotrwałej remisji u pacjentów z DLBCL oraz ALL leczonych limfocytami CAR-T anty-CD19 w przypadku braku skutecznych innych opcji terapeutycznych. Dwa produkty, tisagenlecleucel (tisa-cel) oraz axicabtageniciloleucel (axi-cel), uzyskały rejestrację FDA [10]. W sierpniu 2017 roku, na podstawie badań klinicznych: NCT02228096 oraz NCT02435849 (ELIANA), FDA zarejestrowała pierwszą terapię genową komórkami typu CAR-T w leczeniu nowotworów, a dokładnie chorych na ALL. Tisagenlecleucel (dawniej CTL019) pozwolił na uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete response*) u 80–90%, z całkowitym przeżyciem (OS, *overall survival*) po roku wynoszącym 76% u dzieci i młodych dorosłych (do 25. rż.) z nawrotową lub oporną na leczenie ALL [11–13]. Natomiast axi-cel (dawniej KTE-C19) FDA zatwierdziła, na podstawie badania klinicznego NCT02348216 (ZUMA-1), w październiku 2017 roku do leczenia dorosłych pacjentów z oporną

postacią choroby lub nawrotem po co najmniej dwóch liniach terapii standardowej. YescartaTM stała się drugą terapią genową zatwierdzoną przez FDA i pierwszą w leczeniu DLBCL, pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*), chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości z komórek B i DLBCL powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i CR wynosiły odpowiednio 82% i 54% [10, 11, 14]. KymriahTM (tisa-cel) również zatwierdzono, w maju 2018 roku na podstawie badań klinicznych NCT02030834 oraz NCT02445248 (JULIET), dla dorosłych pacjentów z oporną/nawrotową postacią DLBCL po dwóch liniach terapii standardowej. Odsetek ORR i CR po 6 miesiącach wynosił odpowiednio 54% oraz 40%. W przeciwieństwie do axi-cel, tisagenlecleucel nie jest zatwierdzony do leczenia PMBL. Wstępne wyniki badań klinicznych wydają się bardzo obiecujące w przypadku liso-cel (JCAR017) — trzeciego produktu oczekującego na rejestrację [9, 11, 13, 15, 16]. TecartusTM (brexucabtagene autoleucel) to terapia limfocytami CAR-T przeznaczona dla pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*), którzy nie odpowiedzieli na standardowe schematy leczenia lub u których doszło do nawrotu choroby. TecartusTM (KTE-X19) stał się pierwszą komórkową terapią genową zatwierdzoną w lipcu 2020 roku przez FDA do leczenia MCL. W badaniu klinicznym NCT02601313 (ZUMA-2) ORR po leczeniu wyniósł 93%, a odsetek CR — 67% [17, 18].

Schemat terapii

Terapia CAR-T opiera się na wykorzystaniu limfocytów T, które pełnią kluczową rolę w koordynowaniu odpowiedzi immunologicznej, niszczeniu komórek zakażonych patogenami i komórek nowotworowych [4]. W pierwszym etapie komórki jednojądrzaste krwi obwodowej pobiera się metodą leukaferazy oraz poddaje sortowaniu w celu wyizolowania limfocytów T. Następnie, przy użyciu dezaktywowanego wektora wirusowego, aktywowane limfocyty T są modyfikowane genetycznie w celu wytworzenia receptorów na ich powierzchni [19–21]. Specjalne zsyntetyzowane chimeryczne receptory antygenowe (CAR, *chimeric antigen receptors*) pozwalają limfocytom T rozpoznawać i przyłączać się do określonego antygenu obecnego na powierzchni komórek nowotworowych [4]. Obecnie najlepiej zbadana oraz najszerzej stosowana jest terapia CAR-T wykorzystująca

limfocyty T skierowane przeciwko antygenowi CD19 [22–24]. W momencie gdy zgromadzone komórki zostaną zaprojektowane do ekspresji CAR specyficznego dla antygenu, następuje ich amplifikacja do klinicznie istotnych wartości. W kolejnym etapie są one zamrażane, testowane pod kątem jakości, transportowane i podawane drogą infuzji dożylną (*i.v., intravenous*) pacjentowi po uprzedniej chemioterapii [21, 25]. Po wykonaniu procedury zmodyfikowane genetycznie limfocyty T ulegają aktywacji oraz proliferacji w organizmie pacjenta w wyniku pobudzenia receptora zaprogramowanego na rozpoznawanie antygenu związanego z nowotworem (TAA, *tumour-associated antigen*). Ponadto jedną procedurę CAR można zastosować do leczenia wszystkich nowotworów wykazujących ekspresję tego samego antygenu.

W badaniach klinicznych opracowuje się i testuje coraz większą liczbę terapii komórkami CAR-T. Celem jest poprawa efektywności i dystrybucji zmodyfikowanych komórek oraz rozszerzenie profilu dostępnych molekuł skierowanych przeciwko różnorodnym antygenom (tab. 1) [11]. Nieustannie podejmuje się próby zwiększenia skuteczności przeciwnowotworowej oraz eliminacji działań niepożądanych [4]. Choć istnieją kluczowe różnice między tymi terapiami, to protokół ich wszystkich jest podobny [3].

Budowa receptora

Limfocyty T wykazują swoistość wobec komórek nowotworowych przez rekombinowane białka fuzyjne CAR, czyli receptory syntetyczne zawierające domenę rozpoznającą antygen (część zewnątrzkomórkowa), którą tworzy najczęściej jednołańcuchowy fragment zmienny przeciwciała (scFv, *a single-chain variable fragment*) [3, 26], zawias lub element dystansowy, domena transbłonowa [27, 28] oraz domena sygnałowa (część wewnątrzkomórkowa) stymulująca proliferację komórek T, cytolizę i wydzielanie cytokin w celu wyeliminowania komórki docelowej [3]. Region zawiasowy, który często pochodzi od ludzkiej IgG1, IgG4 i CD8, jest przeznaczony do łączenia scFv z domeną transbłonową [29–31]. Wyróżnia się co najmniej cztery generacje CAR-T (ryc. 1) [3, 4, 32–34]. Pierwszą charakteryzuje pojedyncza cząsteczka sygnalizacyjna i najczęściej stosuje się CD3 ζ , natomiast CAR drugiej generacji, może generować podwójne sygnały poprzez CD3 ζ i endodomenę kostymulującą (np. CD28 lub 4-1BB) [20, 33, 35–37]. Z kolei CAR trzeciej generacji składają się z dwóch domen kostymulujących powiązanych

Tabela 1. Wybrane badania kliniczne dotyczące terapii limfocytami T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T) (na podstawie [11])**Table 1.** Selected clinical trials of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) therapy (according to [11])

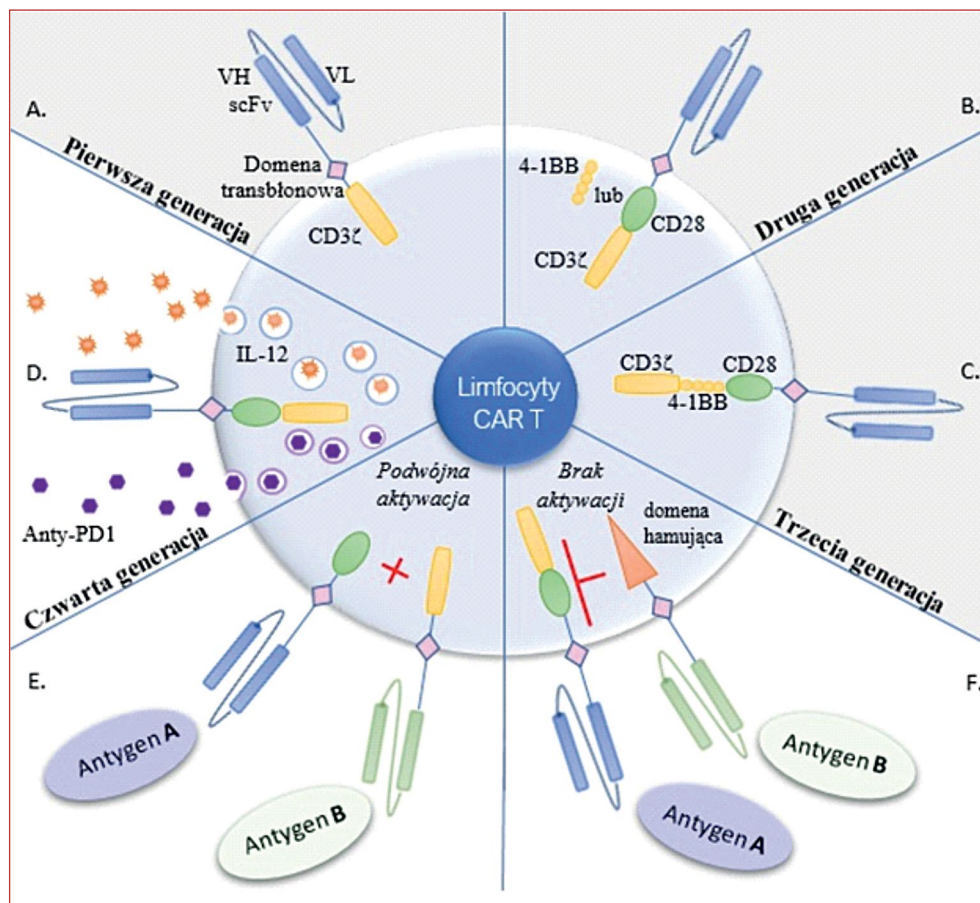
Antygen	Choroba	Numer referencyjny badania klinicznego
CD19 i CD22	B-ALL	NCT03620058; NCT03241940; NCT03330691; NCT03289455
	B-ALL i DLBCL	NCT03233854
	B-ALL, CLL, NHL, mięśak limfatyczny	NCT03448393
	DLBCL	NCT03287817
	Chłoniaki B-komórkowe	NCT02903810
CD19 i CD20	NHL i CLL	NCT03019055; NCT03870945
CD10, CD20 i CD22	B-ALL	NCT03407859
CD22, CD123, CD38, CD10, CD20, TSLPR	B-ALL	NCT04016129
CD19, CD20, CD22, CD30, CD38, CD70, CD123	Chłoniaki B-komórkowe	NCT03125577
BCMA i CD19	Szpiczak plazmocytowy	NCT03549442; NCT03455972; NCT03706547; NCT03767725
BCMA i CD38	Szpiczak plazmocytowy	NCT03767751
BCMA i TACI	Szpiczak plazmocytowy	NCT03287804
BCMA, CD19, CD38	Szpiczak plazmocytowy	NCT03196414
BCMA, CD38, CD56, CD138	Szpiczak plazmocytowy	NCT03271632; NCT03473496
Integryna $\beta 7$, BCMA, CS1, CD38, CD138	Szpiczak plazmocytowy	NCT03778346
CD33, CD123 lub CLL-1	AML	NCT04010877
MUC1, CLL1, CD33, CD38, CD56, CD123	AML	NCT03222674
CD33, CD38, CD56, CD123, CD117, CD133, CD34, MUC1	AML	NCT03473457

B-ALL (*B-cell acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

z CD3 ζ (np. CD28, 4-1BB lub OX40) [3, 33]. Czwarta generacja to zróżnicowana grupa, obejmująca na przykład komórki T typu TRUCK (ang. *T cells re-directed for universal cytokine killing*) [25, 36] czy CAR-T z genami samobójczymi [38, 39].

Limfocyty CAR-T pierwszej generacji wykazywały aktywność *in vitro*, przy braku skuteczności *in vivo*, prawdopodobnie z powodu indukowanej aktywacją śmierci komórek (AICD, *activation-induced cell death*) przeszczepionych limfocytów T lub przez brak długotrwałej ekspansji limfocytów T [4, 40–43]. W przypadku drugiej generacji receptorów stwierdzono skuteczność kliniczną i stałość działania. Obecność domeny kostymulującej wzmacnia ciągłą proliferację komórek [43–45], co powoduje ekspansję logarytmiczną i umożliwia komórkom promowanie apoptozy poprzez cytolizę i produkcję toksycznych cytokin [1]. Komórki

CAR-T drugiej generacji najlepiej przebadano i są najczęściej wykorzystywane w innowacyjnych projektach (tab. 2) [10, 11, 13, 14, 16, 46, 47]. Chimeryczne receptory antygenowe zawierające 4-1BB (CD137) charakteryzowały się niższym stężeniem uwalnianych cytokin, jednak wykazywały większą trwałość działania *in vivo* niż CD28 [4, 22, 36, 37, 48]. W celu wzmocnienia potencjału przeciwnowotworowego do receptora trzeciej generacji dodano kolejne cząsteczki kostymulujące. Wyniki badań są niejednoznaczne pod względem bezpieczeństwa i skuteczności terapii z powodu nadmiernego wydzielania cytokin [43, 49, 50]. W związku z tym limfocyty CAR-T trzeciej generacji nadal podlegają modyfikacjom. Celem wprowadzenia genu samobójczego, między innymi transdukowanego receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFRt, *transduced epidermal growth*



Rycina 1. Wybrane generacje i modyfikacje chimerycznego receptora antygenowego (CAR) (na podstawie [3, 4, 33, 34]): **A.** CAR pierwszej generacji składa się z jednołańcuchowego fragmentu zmiennego (scFv) rozpoznającego antygen, domeny transbłonowej i wewnątrzkomórkowej domeny sygnalizacyjnej CD3 ζ ; **B.** CAR drugiej generacji różni się od pierwszej generacji poprzez dodanie domeny kostymulującej (CD28 lub 4-1BB); **C.** Natomiast CAR trzeciej generacji zawierają dwie domeny kostymulujące, zarówno CD28, jak i 4-1BB; **D.** Czwarta generacja obejmuje komórki TRUCK uwalniające transgeniczne białko (np. interleukina 12 [IL-12], przeciwciała przeciw białku programowanej śmierci komórki 1 [anty-PD-1] itd.). Nowoczesne konstrukcje CAR uwzględniają: **E.** Chimeryczne receptory kostymulujące (CCR), aktywowane wyłącznie dwoma lub trzema antygenami ekspresowanymi jednocześnie na komórkach nowotworowych (np. bispecyficzne komórki CAR-T CD19-CD20) oraz **F.** iCAR, zawierające na przykład inhibitory punktu kontrolnego (np. PD-1, białko 4 związane z cytotoksycznymi limfocytami T [CTLA-4]), które po kontakcie z prawidłową komórką blokują aktywację CAR; VH — zmienny łańcuch ciężki

Figure 1. Selected generations and modifications of the chimeric antigen receptor (CAR) (acc. to [3, 4, 33, 34]): **A.** The first generation chimeric antigen receptor (CAR) construct consist of a single-chain variable fragment (scFV) antigen-recognition domain, transmembrane domain, and an intracellular activation domain derived from the CD3 ζ ; **B.** The second generation CAR differs from the first generation by the addition of a costimulatory domain (either CD28 or 4-1BB); **C.** The third generation CAR constructs incorporate two costimulatory domains, such as both CD28 and 4-1BB; **D.** The fourth generation includes TRUCK cells that release a transgenic protein (e.g., interleukin 12 [IL-12], anti-programmed cell death protein 1 [anti-PD-1] antibodies, etc.). Modern CAR constructs include: **E.** Chimeric co-stimulatory receptors (CCR), activated by two or three antigens expressed simultaneously on tumor cells (e.g., bispecific CD19-CD20 CAR-T cells) and **F.** iCAR, includes immune checkpoints (e.g., expression of PD-L1, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4]) which block the activation of CAR T-cell after contact with a healthy cell; VH — variable heavy chain

factor receptor), wirusa opryszczki zwykłej kinazy tymidynowej (HSV-TK, *herpes simplex virus-1 thymidine kinase*) lub indukowanej kaspazy 9

(iCasp9, *inducible caspase 9*), do zmodyfikowanych limfocytów T jest złagodzenie nieoczekiwanej lub ciężkiej toksyczności zagrażającej życiu pacjenta

Tabela 2. Charakterystyka wybranych produktów leczniczych obejmujących chimeryczne receptory antygenowe (CAR) drugiej generacji w chłoniakach B-komórkowych (na podstawie [10, 11, 13, 14, 16, 46, 47])**Table 2.** Characteristics of selected medicinal products including second-generation chimeric antigen receptor (CAR) in B-cell lymphomas (acc. to [10, 11, 13, 14, 16, 46, 47])

Parametr	Axicabtageneclorcel (KTE C19)	Tisagenlecleucel (CTL019)	Lisocabtagenemarleucel (JCAR017)
Badanie kliniczne	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND-001
Pacjenci zakwalifikowani (poddani leczeniu)	111 (101)	165 (111)	134 (114) — FULL 73 — CORE
Mediana czasu obserwacji	27,1 mies.	19,3 mies.	12 mies.
Dawka CAR-T	$2,0 \times 10^6$ komórek/ /kg mc.	Mediana $3,1 \times 10^8$ komórek kg mc.	I — $5,0 \times 10^7$ komórek II — $1,0 \times 10^8$ komórek
Skuteczność			
Najlepsza ORR (CR)	82% (54%)	52% (40%)	80% (59%)
Po 6 mies. ORR (CR)	41% (36%)	33% (29%)	47% (41%)
Bieżąca ORR (CR)	39% (37%)	Brak	Brak
mDOR	11,1 mies.	Brak	9,2 mies.
Charakterystyka produktu			
Domena kostymulująca	CD28	4-1BB (CD 137)	4-1BB (CD 137)
Wektor	Retrowirus	Lentiwirus	Lentiwirus
Zdefiniowany rodzaj komórek	Nie	Nie	Tak, stały stosunek CD4:CD8
Chemioterapia limfodeplecyjna (przez 3 dni)	Cy 500 mg/m ² Flu 30 mg/m ²	Cy 250 mg/m ² Flu 25 mg/m ² (lub B 90 mg/m ² przez 2 dni)	Cy 300 mg/m ² Flu 30 mg/m ²
Wskazanie do stosowania (zatwierdzone wg FDA)	DLBCL, PMBCL ≥ 18 rż.	DLBCL ≥ 18 rż. ALL ≤ 25 rż.*	Niezatwierdzony do użytku komercyjnego — oczekiwanie na rejestrację
Toksyczność towarzysząca terapii oraz zaaplikowane leczenie			
CRS (stopień ≥ 3.)	92% (11%)	58% (22%)	42% (2%)
NT (stopień ≥ 3.)	67% (32%)	21% (12%)	30% (10%)
Tocilizumab	43%	14%	19%
Kortykosteroidy	27%	10%	21%

*Na podstawie przeprowadzonego badania klinicznego ELIANA; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; mDOR (*median duration of response*) — średni czas trwania odpowiedzi; Cy — cyklofosfamid; Flu — fludarabina; B — bendamustyna; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja ds. Żywności i Leków; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; PMBCL (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; CRS (*cytokine release syndrome*) — zespół uwalniania cytokin; NT — neurotoksyczność

[3, 43, 51–53]. Jednocześnie obserwuje się znieśnienie skuteczności przeciwnowotworowej [53]. Selektowna apoptoza komórek transgenicznych *in vivo* jest możliwa poprzez podanie pacjentowi przeciwciał bądź ligandów indukujących tę reakcję [53, 54]. Komórki czwartej generacji reprezentują również komórki typu TRUCK — zmodyfikowane limfocyty CAR-T drugiej generacji, które konstytutywnie wytwarzają białko transgeniczne. Najczęściej jest indukowana interleukina 12 (IL-12), ale w praktyce nie ma ograniczeń w wytwarzaniu i uwalnianiu transgenicznych polipeptydów, w tym chemokin, inhibitorów, przeciwciał lub enzymów [25, 43]. Komórki TRUCK sytuują różne białka

terapeutyczne w docelowej tkance. Technicznie inżynieria genetyczna limfocytów TRUCK wymaga przeniesienia dwóch transgenów, dla CAR i dla indukowanej cytokiny, które wymagają integracji w różnych miejscach genomowych. Dokonuje się tego poprzez dwie kolejne modyfikacje genetyczne i izolację zmodyfikowanych limfocytów T [25]. Ten typ komórek poprawił eradykację nowotworu, uwalniając cytokiny i angażując do działania wrodzone komórki odpornościowe w otaczającym nowotwór mikrośrodowisku [43, 55]. Łączenie ataku limfocytów CAR-T z wrodzoną odpowiedzią immunologiczną może stanowić strategię zapobiegania nawrotom nowotworów, prowadząc do lokalnego

osiągnięcia stężeń terapeutycznych bez potrzeby ponownego podawania leku [43, 56] i uniknięcia toksyczności ogólnoustrojowej [25].

Budowa komórki CAR umożliwia niezależne od głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) rozpoznawanie antygeny przez limfocyty T i ich jednoczesną aktywację. Niezależne od restrikcji MHC rozpoznawanie antygenów nowotworowych przez CAR stanowi podstawę działania przeciwnowotworowego, ponieważ utrata prezentacji antygeny związanej z MHC przez komórki nowotworowe jest głównym mechanizmem ucieczki nowotworu spod nadzoru układu immunologicznego [57]. Ograniczeniem tej metody jest rozpoznawanie wyłącznie zewnątrzkomórkowych antygenów zlokalizowanych na powierzchni komórki nowotworowej przez receptory CAR-T [3]. Niektórzy naukowcy konstruują nowe limfocyty CAR-T z ekspresją chimerycznych receptorów kostymulujących (CCR, *chimeric co-stimulatory receptors*), które rozpoznają antygeny występujące w komórkach nowotworowych. Oznacza to, że ich aktywacja możliwa jest tylko wtedy, gdy wiążą się z dwoma lub trzema antygenami występującymi jednocześnie na komórkach nowotworowych [58–61]. Częsta przyczyna niepowodzenia terapii CAR-T to utrata docelowego antygeny, natomiast jednoczesna utrata dwóch antygenów jest dosyć rzadka. W rezultacie zaprojektowano bispecyficzne komórki CAR-T CD19-CD20, które skutecznie eliminują CD19-ujemne komórki przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [62]. W przypadku komórek CD19-CD22 u pacjentów z nawrotem choroby zaobserwowano utratę lub obniżenie ekspresji obu antygenów, co wiązało się z przetrwaniem komórek nowotworowych mimo zastosowanej terapii [63, 64]. Kolejny problem stanowi ekspresja antygenów, przeciw którym skierowano odpowiedź CAR-T, również na zdrowych komórkach w organizmie. W celu poprawy bezpieczeństwa terapii opracowano hamujące chimeryczne receptory antygenowe (iCAR, *inhibitory chimeric antigen receptors*), zawierające cząsteczki białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death protein 1*) i białko 4 związane z cytotoksycznymi limfocytami T (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*). Dzięki temu jeśli komórki iCAR trafią na zdrowe komórki, nie zostaną aktywowane [51, 65]. Modyfikację w działaniu limfocytów CAR-T można przeprowadzić na wiele sposobów, tj. przez blokadę cząsteczki PD-1 przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1 lub przeciw ligandowi białka programowanej śmierci komórki 1 (anty-PD-L1 [*programmed*

cell death protein ligand 1]), wydzielanie anty-PD-1 i anty PD-L1 przez limfocyty CAR-T lub zmienną ekspresję receptora PD-1. Ekspresję PD-1 można również regulować w dół za pomocą kasety lentiwirusowej shRNA (ang. *short hairpin RNA*) PD-1 lub można wygenerować CAR-T z niedoborem PD-1 przy użyciu programowalnych endonukleaz do edycji genomu [66–68]. W protokołach generowania limfocytów CAR-T specyficznych dla CD19 z niedoborem PD-1 wykorzystuje się nowoczesne techniki inżynierii genetycznej, między innymi metodę CRISPR/Cas9 [68]. Dzięki strategii multipleksowania z edycją opartą na CRISPR/Cas9 możliwe jest jednoczesne dostarczenie letinowirusowego CAR oraz edytowanie wielu genów w celu regulacji ekspresji, między innymi TCR, ludzkie antygeny leukocytarne I (HLA-I, *human leukocyte antigens I*), PD-1 i CTLA-4 [66, 67].

Terapie z wykorzystaniem autologicznych limfocytów CAR-T mają ogromny potencjał terapeutyczny, jednak koszt, czas trwania oraz złożoność procedury nadal pozostają problemem uniemożliwiającym upowszechnienie metody [3]. W związku z tym trwają badania nad stworzeniem „uniwersalnych limfocytów CAR-T”. Komórki pochodzące od zdrowych dawców mogą stanowić rozwiązanie problemów związanych z zaburzeniami funkcji limfocytów T pobranych od chorych. Wykorzystuje się w tym przypadku technologię nukleaz efektorowych podobnych do aktywatora transkrypcji (TALEN, *transcription activator-like effector nuclease*) — nowoczesne narzędzie inżynierii genetycznej, które pozwala na wprowadzenie kilku dowolnych mutacji oraz precyzyjną edycję genów w komórkach niespokrewnionego dawcy. W konsekwencji metoda ta w połączeniu z transdukcją lentiwirusową CAR-T prowadzi do powstania genetycznie zmodyfikowanych limfocytów UCART19, rozpoznających antygen CD19, pozbawionych powierzchniowych receptorów HLA oraz niewrażliwych na leki immunosupresyjne. Limfocyty UCART19 precyzyjnie rozpoznają komórki nowotworowe, nie zostają odrzucone przez organizm biorcy oraz możliwe jest ich równoległe wykorzystanie z rutynowo stosowaną terapią, na przykład przeciwciałami anty-CD52 [3, 66, 69, 70].

Genetyczne aspekty terapii CAR-T

Terapia genowa stwarza możliwość leczenia chorób, które są odporne na metody konwencjonalne. Celem terapii genowej jest uzyskanie trwałej ekspresji genu terapeutycznego lub „transgeny” na poziomie wystarczającym do złagodzenia lub wy-

leczenia objawów dolegliwości przy minimalnych zdarzeniach niepożądanych [71–73]. Istnieją dwie podstawowe strategie: wektor integrujący wprowadza się do komórki prekursorowej lub macierzystej, dzięki czemu gen zostaje przekazany do każdej komórki potomnej (wektor jest zaprojektowany do integracji w jednym lub większej liczbie *loci* w chromosomach pacjenta) lub gen jest dostarczany jako nieintegrujący się wektor do długo żyjącej postmitotycznej lub wolno dzielącej się komórki, zapewniającej ekspresję tego genu przez całe jej życie. W tym ostatnim przypadku integracja terapeutycznego DNA z chromosomami komórek pacjenta nie jest wymagana, zamiast tego przeniesiony DNA jest stabilizowany pozachromosomalnie. Transdukcja komórek macierzystych jest zasadniczo procesem *ex vivo* i wymaga wektora integrującego, natomiast dostarczanie do długo żyjących komórek postmitotycznych zwykle odbywa się poprzez dostarczenie genu *in vivo* z genem docelowym. Z jednej strony, modyfikowane komórki podaje się pacjentowi w takiej procedurze, jak stosowana w transplantacji komórek krwiotwórczych (choć w tym przypadku przeszczep składa się z autologicznych genetycznie zmodyfikowanych komórek). Z drugiej strony, dostarczanie genów *in vivo* przypomina podawanie innych rodzajów środków farmaceutycznych *in vivo*. Transgen (lub jego produkt białkowy) musi być dostarczony do tkanki lub tkanek docelowych oraz wykazywać stabilny poziom ekspresji, przy czym nie może zakłócać integralności funkcjonalnej tych komórek.

Badania nad przeniesieniem genu *in vivo*, w których wektor jest wstrzykiwany bezpośrednio pacjentowi, przeprowadzono w odniesieniu do chorób monogenowych z szeregiem nośników genowych. W większości przeprowadzonych badań stosuje się wektory towarzyszące adenowirusom (AAV, *adeno-associated virus*). Rekombinowany wektor AAV jest konstruowany z niepatogennego parwowirusa. Wektory są tworzone przez umieszczenie genu terapeutycznego z odpowiednim promotorem między dwoma niekodującymi wirusowymi sygnałami upakowania. Wydajność upakowania transgenów w wektorze zmniejsza się gwałtownie z sekwencjami dłuższymi niż 5 kb, co jest jednym z kilku ograniczeń systemu dostarczania wektora AAV. Większość DNA wektora AAV jest utrzymywana w komórce jako stabilny odcinek (nieintegrowany z genomem pacjenta). Ryzyko mutagenyzy insercyjnej dla wektorów AAV pozostaje zatem niskie [71].

Inżynieria genetyczna komórek T

Opracowanie nowych sposobów ingerencji w komórki nowotworowe stanowi postawę terapii celowanej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Doskonałym przykładem są ukierunkowane limfocyty T modyfikowane genetycznie [73]. Fizjologicznie limfocyty T rozpoznają antygeny poprzez unikalny i specyficzny dla antygeny receptor komórek $\alpha\beta$ -T (TCR), sprzyjają eliminacji docelowego antygeny (funkcja efektorowa) i wzmacniają odpowiedź, po uprzednim kontakcie z antygenem, poprzez rekrutację innych składników odpowiedzi immunologicznej (funkcja pomocnicza). Choć swoistość nowotworu można osiągnąć za pomocą przeciwciał monoklonalnych, to limfocyty T mają dodatkowe właściwości, które sprawiają, że warto stosować je klinicznie. Limfocyty T mają zdolność biologicznego rozkładu w tkankach i środowisku guza, a także możliwość ulegania potencjalnej ekspansji i samozachowawczości *in vivo*. Nowe, bispecyficzne przeciwciała mają również właściwości selektywnej swoistości antygenowej i aktywacji komórek T. Wyniki wstępnych badań klinicznych przedstawiają się obiecująco, jednak efekty przeciwnowotworowe zapewniane przez te cząsteczki mogą nie być długotrwałe, ponieważ limfocyty T nie wykazują specyficznej pamięci. Istnieje również obawa o potencjalną indukcję anergii limfocytów T, ponieważ rekrutowane limfocyty T nie otrzymują odpowiedniej, wspólnej stymulacji [72, 74, 75].

O ile wiele antygenów wirusowych jest wysoce immunogennych, a zatem indukuje silne przeciwwirusowe odpowiedzi limfocytów T, o tyle większość antygenów nowotworowych jedynie słabo stymuluje odpowiedź immunologiczną. Dlatego czynione są wysiłki zmierzające do zwiększenia liczby limfocytów T cytotoksycznych skierowanych przeciwko tym antygenom. Nadekspresja słabych antygenów przez profesjonalne komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*) może stanowić jeden ze sposobów wykorzystania transferu genów w celu przezwyciężenia tego problemu. Alternatywnym podejściem jest inżynieria genetyczna komórek T o pożądanej specyficzności, poszerzająca zakres antygenów do adoptywnej immunoterapii komórkami T [73, 76].

Celami wielu modyfikacji genetycznych są zwiększenie rozpoznawania antygenów nowotworowych, wzrost aktywności przeciwnowotworowej oraz zapobieganie nieprawidłowemu działaniu limfocytów T. Genetycznie zmodyfikowane limfocyty T mają dużą wartość dla podstawowej immunologii i immunoterapii eksperymentalnej [72, 73, 77].

Intensyfikacja proliferacji i funkcji limfocytów T jest możliwa przez genetyczne manipulowanie komórkami w celu ekspresji zmodyfikowanych receptorów kostymulujących. Limfocyty T można genetycznie chronić przed czynnikami immunosupresyjnymi, takimi jak transformujący czynnik wzrostu β . Opcjonalna jest również modyfikacja genetyczna w celu uwzględnienia regulowanych mechanizmów apoptozy, co zapewnia bezpieczeństwo adoptywnej terapii tymi komórkami. Wyrażanie konstytutywnych lub indukowalnych markerów w limfocytach T umożliwia śledzenie migracji i aktywacji komórek nieinwazyjnymi technikami obrazowania [77]. Zmodyfikowane receptory mogą się zarówno wiązać z określonym docelowym antygenem, jak i aktywować genetycznie zmodyfikowany limfocyt T [78].

Transfer genu do limfocytów T

Znanych jest kilka metod transferu genów do ludzkich limfocytów T za pomocą inżynierii genetycznej. Obecnie najczęstszymi strategiami przenoszenia genów są techniki wirusowe, wykorzystujące retrowirusy lub lentiwirusy, które umożliwiają uzyskanie trwałego transgenu kodującego ekspresję CAR. Stosowanie ich jest jednak niekorzystne, gdy występuje poważna toksyczność związana z terapią komórkami CAR-T [79–81]. Inną, niewirusową metodę stanowi elektroporacja mRNA charakteryzująca się przejściową ekspresją genu CAR. Potencjalnie uznaje się ją za bezpieczniejszą niż techniki wirusowe przy wprowadzaniu nowego transgenu [82]. Plazmidy DNA umieszcza się przez elektroporację lub nukleoporację w ludzkich limfocytach T. Następnie — w oparciu o uprzednią, jednoczesną aplikację towarzyszących genów oporności na lek — separuje się transgeniczne komórki T. Podejście to wiąże się ze stosunkowo niskimi kosztami, jednak wykazuje niezbyt wysoki poziom skuteczności, ponieważ „nagie” DNA integruje się tylko w bardzo niewielkiej ilości z limfocytami T. W rezultacie potrzeba kilku tygodni hodowli, aby osiągnąć wystarczającą liczbę zmodyfikowanych komórek T odpowiednich do użytku klinicznego. Długotrwała hodowla może znacznie upośledzić ich zdolność do przetrwania *in vivo*. Ponadto włączenie genów kodujących oporność na antybiotyki w limfocytach T może generować immunogenność wytwarzanych białek, z przedwczesną eliminacją tych komórek *in vivo* [74, 83].

Geny mogą być transferowane za pomocą wektorów gammaretrowirusowych, stosowanych w większości badań. Niewątpliwą zaletą stanowi możliwość wytwarzania wektorów na szeroką

skalę. Zapewniają one stabilną integrację z genomem limfocytów T i ich komórkami potomnymi, utworzonymi przez podział komórkowy. Obecnie główne obawy związane ze stosowaniem tych wirusów wynikają z ryzyka generowania kompetentnych retrowirusów replikacyjnych (RCR, *rolling circle replication*) i mutagenezy insercyjnej. Nowoczesne linie komórek pakujących znacznie obniżyły ryzyko generowania RCR, co potwierdzono w niedawnej obszernej analizie ponad 800 różnych próbek. Wszystkie pobrane próbki były wolne od zanieczyszczeń RCR [84]. Ostatnio wektorów lentiwirusowych użyto również do inżynierii limfocytów T u pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Wektory te są szczególnie przydatne, gdy musi zostać zachowany mniej zróżnicowany fenotyp limfocytów T. Wyjątkowa zdolność do infekowania limfocytów T, nawet po minimalnej aktywacji, różni je od wektorów gammaretrowirusowych. Niestety, produkcja wektorów lentiwirusowych na dużą skalę jest problematyczna.

Nowe niewirusowe metody dostarczania genów do komórek są oparte na systemach transpozon/transpozaza (*Sleeping Beauty* i *piggyBac*) [85, 86], które mają wyższy wskaźnik integracji niż „nagie” DNA i pozwalają na insercję większych fragmentów DNA niż wiele wektorów wirusowych. Badania kliniczne, w których wykorzystano strategię opartą na *Sleeping Beauty* do genetycznej modyfikacji limfocytów T za pomocą chimerycznego receptora antygenowego, zostały zatwierdzone przez FDA [74]. Jednoczesne pojawienie się skutecznych technologii transferu genów, takich jak mysie wektory retrowirusowe i lentiwirusowe związane z HIV, umożliwiło nadanie limfocytom T nowej swoistości antygenowej poprzez przeniesienie CAR o stabilnej, długoterminowej ekspresji. Technologię tę użyto do wygenerowania limfocytów T specyficznych dla HIV i analogicznych, specyficznych ludzkich antygenów nowotworowych. Niektóre z nich przetestowano w badaniach I/II fazy u ludzi, wykazując wykonalność oraz względne bezpieczeństwo tego podejścia [42, 78, 87, 88].

Wektory lentiwirusowe mają zdolność przenoszenia genów do aktywowanych ludzkich limfocytów T CD4+ i CD8+ z wysoką wydajnością. Ekspresja transgenu kodowanego przez wektor zależy od wewnętrznego promotora, który kieruje jego transkrypcją. Udana ekspresja CAR i terapie genowe z limfocytami T wykazującymi ekspresję CAR zależą od zdolności limfocytów T do utrzymania nieustannej ekspresji receptora przez

określony czas. Badaniom poddano kilka promotorów, aby zidentyfikować ten o najwyższej stabilnej ekspresji w komórkach T zarówno CD4+, jak i CD8+ [45, 89]. Transdukcję przeprowadzono przy niewielkim rozcieńczeniu, aby zapewnić każdej komórce pojedynczy zintegrowany z nią wektor. Wykazano, że promotor EF-1 α spełnia określone warunki włączenia do wszystkich przyszłych badań z użyciem CAR. Wielokrotne stosowanie wektorów lentiwirusowych do transdukcji powoduje, że receptory CAR wykazują wysoką ekspresję (> 85%) na ludzkich limfocytach T. Analiza techniką *Western blotting* — zarówno w warunkach redukujących, jak i nieredukujących — dowiodła, że CAR są obecne nie tylko jako kowalencyjne dimery, ale również jako monomery w limfocytach T. Uzyskanie ponad 50-krotnej ekspansji limfocytów CAR-T+ w trakcie transdukcji oraz dalsza eskalacja trwająca do 10 dni są możliwe dzięki korzystaniu ze sztucznego systemu komórek prezentujących antygen, opartego na kulkach [45, 90].

Wlew limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) stanowi najprostszą formę immunoterapii opartej na limfocytach T po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Limfocyty te wywołały całkowitą remisję u pacjentów z nawrotową przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) i innymi nowotworami hematologicznymi [73, 91, 92]. Jednak efekt przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft-versus-leukemia effect*), w którym pośredniczą limfocyty T, często koreluje z bardziej uogólnioną i niepożądaną reakcją immunologiczną w organizmie biorcy przeszczepu, czyli chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). To powikłanie pozostaje główną przyczyną zachorowalności i umieralności, szczególnie jeśli DLI uzyskuje się od dawców, którzy nie są rodzeństwem wykazującym zgodność w układzie HLA z biorcą [93].

Nowoczesne podejście obejmuje modyfikację genetyczną limfocytów dawcy w celu włączenia genu samobójczego umożliwiającego ich szybką eliminację po wystąpieniu ciężkiej postaci GvHD. Badanie z wykorzystaniem transferu genu enzymu kinazy tymidynowej, pochodzącego z wirusa opryszczki zwykłej (HSV-TK, *herpes simplex virus-thymidine kinase*), weszło w III fazę badań klinicznych. Wirus ten fosforyluje analogi nukleozydowe, które ostatecznie hamują syntezę DNA, zabijając w ten sposób dzielące się komórki. Gen wstawiono do limfocytów T, aby działał jako gen samobójczy w obecności gancyklowiru. Do tej

pory ponad 120 pacjentów otrzymało infuzję limfocytów T zmodyfikowanych za pomocą HSV-TK. Bezpieczeństwo transferu genów za pośrednictwem gammaretrowirusa do limfocytów T podkreśla brak wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów po podaniu transgeny, w tym objawów związanych z mutagenizacją insercyjną. Wystąpienie reakcji GvHD skutecznie kontrolowano, podając gancyklowir wszystkim pacjentom. Infuzja zmodyfikowanych limfocytów T za pomocą HSV-TK przyniosła istotne korzyści kliniczne. Poprawiła szybkość rekonstrukcji immunologicznej, która zwykle ulega opóźnieniu po haploidentycznym HSCT. Prawdopodobnie ma ona działanie przeciwbiałaczkowe. Niemniej jednak zastosowanie limfocytów T zmodyfikowanych HSV-TK ma pewne ograniczenia. Pierwszym mankamentem jest podawanie gancyklowiru pacjentom w celu zapobiegania reaktywacji lub leczenia wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Obecność leku w organizmie pacjenta może spowodować przedwczesną eliminację transgenicznych limfocytów T. Do kontrolowania choroby, powstałej w konsekwencji zakażenia CMV, potrzebne są alternatywne i potencjalnie bardziej toksyczne leki. Ponadto eliminacja przez gancyklowir limfocytów T zmodyfikowanych HSV-TK wymaga kilku dni. W rezultacie gen samobójczy może się cechować niską skutecznością w szybkim kontrolowaniu ciężkiej GvHD. Wreszcie, istnieją dowody na odpowiedź immunologiczną przeciw genowi HSV-TK, prowadzącą do eliminacji transgenicznych limfocytów T [74].

Leczenie limfodeplecyjne

Leczenie docelowe poprzedza podanie chemioterapii pomostowej, by zapobiec gwałtownemu pogorszeniu się stanu pacjenta w trakcie 4–5-tygodniowej przerwy między leukaferazą a infuzją komórek CAR-T. Kolejnym etapem jest chemioterapia limfodeplecyjna, na przykład z zastosowaniem cyklofosfamidu i fludarabiny. Cytostatyki redukują liczbę limfocytów T w organizmie oraz, zwiększając uwalnianie cytokin IL-15 i IL-7, wspomagają namnażanie limfocytów CAR-T *in vivo* [13].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego aksykabtagencyloleucel infuzję poprzedza podanie *i.v.* cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² oraz fludarabiny w dawce 30 mg/m² w 5., 4. i 3. dniu przed rozpoczęciem terapii. Producent zaleca podanie 500–1000 mg paracetamolu doustnie (*p.o.*, *per os*) godzinę przed rozpoczęciem infuzji oraz od 12,5 mg do 25 mg difenhydraminy *i.v.* lub *p.o.* około 1 godzinę przed infuzją leku docelowego. Pojedynczy worek infuzyjny produktu YescartaTM zawiera

68 ml zawiesiny limfocytów CAR-T. Docelowa dawka to 2×10^6 limfocytów CAR-T/kg mc. (maks. 2×10^8 /kg mc. limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała > 100 kg) [94].

W leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL można wykorzystać również tisagenlecleucel. Infuzja preparatu Kymriah™ jest poprzedzona zastosowaniem schematu limfodeplecyjnego: fludarabiny w dawce 25 mg/m^2 i cyklofosfamidu w dawce 250 mg/m^2 podawanych *i.v.* przez 3 dni (2–11 dni przed leczeniem tisa-cel). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego u pacjentów opornych na leczenie lub z ciężkim krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego cyklofosfamid zastępuje się dwudniowym podaniem bendamustyny w dawce 90 mg/m^2 . Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC, *white blood count*) u pacjenta wynosi nie więcej niż 1000 komórek/ μl . Pojedyncza dawka preparatu Kymriah™ zawiera od 0,6 do $6,0 \times 10^8$ limfocytów CAR-T.

Przed podaniem tisagenlecleucelu chorym na ALL (przed 25. rz.) stosuje się schemat chemioterapii limfodeplecyjnej: fludarabinę *i.v.* w dawce $30 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 4 dni i cyklofosfamid *i.v.* w dawce $500 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ przez 2 dni (2–14 dni przed podaniem tisa-cel). Alternatywę stanowi podanie cytarabiny ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d. i.v.}$ przez 2 dni) i etopozydu ($150 \text{ mg/m}^2/\text{d. i.v.}$ przez 3 dni). Zaleca się, by 30–60 min przez infuzją stosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą lub innym antagonistą H1. Pojedyncza dawka Kymriah™ zawiera $0,2\text{--}5,0 \times 10^6$ limfocytów CAR-T/kg mc. u pacjentów o masie ciała do 50 kg lub $0,1\text{--}2,5 \times 10^8$ limfocytów CAR-T u pacjentów o masie ciała powyżej 50 kg [95].

Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, po zabiegu leukaferazy, są poddawani chemioterapii limfodeplecyjnej: fludarabiną w dawce 30 mg/m^2 i cyklofosfamidem w dawce 500 mg/m^2 podawanymi 5., 4. i 3. dnia przed rozpoczęciem terapii. Infuzję brexucabtageneautoleucelu poprzedza premedykacja paracetamolem i defenhydraminą lub innym antagonistą H1. Tecartus™ zawiera 68 ml zawiesiny limfocytów CAR-T. Docelowa dawka stanowi 2×10^6 limfocytów CAR-T/kg mc. (maks. 2×10^8 /kg mc). Nie zaleca się stosowania steroidów przed żadnym z wyżej wymienionych schematów CAR-T, z wyjątkiem sytuacji zagrażających życiu [96].

Działania niepożądane terapii CAR-T w praktyce klinicznej

Cechą charakterystyczną tej nowej, wysoce aktywnej immunoterapii jest nadmierna aktywa-

cja komórek T. Koreluje ona niekiedy nie tylko ze znacznie zwiększoną skutecznością, ale także z zauważalną toksycznością [36, 97]. Podobnie do wszystkich terapii przeciwnowotworowych metoda CAR-T niesie za sobą ryzyko niepokojących, a czasem śmiertelnych działań niepożądanych. Wśród nich najczęściej występują: ostra reakcja anafilaktyczna, zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*) [48, 52], zespół encefalopatii związany z CAR-T (CRES, *CAR-T-related encephalopathy syndrome*) lub zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi (INANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), ostrą reakcją anafilaktyczną, zespół lizy guza, toksyczność hematologiczną związaną z aplazją [98, 99].

W pewnym stopniu oczekiwano stymulacji immunologicznej, która bezpośrednio wiąże się wytworzeniem stanu zapalnego w odpowiedzi na dużą liczbę aktywowanych limfocytów CAR-T po ACT. Obserwowano jednak niepokojąco ciężki CRS [100, 101], określane mianem „burzy cytokinowej” [102]. W najcięższej postaci CRS ma wiele cech związanych z limfohistiocytozą hemofagocytarną (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) i zespołem aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage activation syndrome*) [36, 97]. Cytokiny i markery zapalne, związane z cięższym przebiegiem CRS, których aktywność wzrasta, obejmują: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), ferrytynę, interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$), IL-1, IL-2, rozpuszczalny sIL2R α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, czynnik martwicy nowotworów alfa ($\text{TNF-}\alpha$, *tumor necrosis factor alpha*), granzym B, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów/makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), rozpuszczalną gp130, białko zapalne makrofagów 1 α (MIP-1 α , *macrophage inflammatory protein alpha*) i białko chemoatraktanta monocytów 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein 1*) [24, 52, 97]. Stwierdzono korelację między stężeniem CRP w surowicy a cięższym przebiegiem CRS. Naukowcy wnioskują, że stężenie CRP we krwi może służyć jako biomarker do określania, czy u pacjentów występuje ryzyko ciężkiego przebiegu CRS [4].

Rozległość zmian nowotworowych, wyjściowa małopłytkowość i podwyższone markery aktywacji śródbłonna, takie jak czynnik von Willebranda i angiopoetyna 2 (ANG2), korelują z nasileniem CRS oraz występowaniem ciężkiej neurotoksyczności związanej z komórkami CAR-T [19, 22, 24, 52]. Na podstawie stężenia cytokin w surowicy opracowano schematy prognozowania ciężkiego przebiegu CRS i toksyczności neurologicznej, których zastosowa-

nie może się przyczynić zahamowania niepożądanych zjawisk już na wczesnym etapie [52]. Pacjenci z ciężką neurotoksycznością, oprócz podwyższonej aktywacji śródbłonna, wykazywali również objawy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) czy zwiększoną przepuszczalność bariery krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*) [52, 103]. Dodatkowo obserwowano podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*), co także odzwierciedla zwiększoną przepuszczalność BBB. Zwiększona przepuszczalność BBB umożliwia natomiast przenikanie komórek CAR-T, które odpowiadają za nadmierną produkcję cytokin w CSF [52]. Dostosowanie dawki do poziomu zaawansowania choroby nowotworowej może złagodzić toksyczność. Zmniejszenie objętości komórek CAR-T we wlewie prawdopodobnie nie pogarsza skuteczności leczenia, ze względu na zwiększoną stymulację antygenem skorelowaną z proliferacją CAR-T, w odpowiedzi na wyższe obciążenie nowotworem [52, 104].

Komórki CAR-T wytwarzają odpowiednie środowisko cytokinowo-chemokinowe, bogate w przekazniki chemiczne indukujące rozwój zmasowanej reakcji odpornościowej [3, 4, 48, 105]. Wysokie stężenie cytokin w organizmie może aktywować układ prostaglandyn, wywołując objawy grypopodobne, w tym gorączkę, ból mięśni i zmęczenie (tab. 3). Hipercytokinemia prowadzi do rozszerzenia naczyń z późniejszym gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego, tachykardią i przeciekaniem włósniczkowym z towarzyszącym obrzękiem, czego skutkiem jest uszkodzenie narządów, w tym wątroby, nerek oraz zaburzenia układu krwionośnego [4, 99, 103].

Potencjalnie zagrażające życiu powikłania CRS obejmują dysfunkcję serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych, toksyczność neurologiczną, niewydolność nerek i/lub wątroby oraz DIC. Szczególnie niepokojąca jest dysfunkcja serca, która może mieć nagły i ciężki początek, ale zazwyczaj jest odwracalna [48]. Patofizjologia ostrej kardiomiopatii w przebiegu CRS nie jest jasna, ale przypomina kardiomiopatię związaną z posocznicą [106] i kardiomiopatię indukowaną stresem (zespół takotsubo) [107]. U pacjentów może wystąpić silny wstrząs, oporny na podaż płynów i wymagający wsparcia wazoaktywnego w dużych dawkach, w celu utrzymania perfuzji tkanek [4, 99, 103]. Podobnie jak w HLH lub MAS można zaobserwować cytopenię, powiększenie wątroby i śledziony, koagulopatię z wyraźną hipofibrinogenemią i hiperferrynemią [99]. W leczeniu CRS istotna jest wczesna identyfikacja stopnia ciężkości zespołu. Podstawy oceny to stopień hipoksemii, niestabilność hemodynamiczna, uszkodzenie organów i obecność chorób współistniejących [10]. Najczęściej stosowaną skalę ciężkości CRS opracował Narodowy Instytut Nowotworów (NCI, *National Cancer Institute*) [108]. Stopnie 3. i 4. (tab. 4) wymagają leczenia immunosupresyjnego. Zazwyczaj leczenie odbywa się na oddziale intensywnej terapii (OIT) z wykorzystaniem amin presyjnych, leków antycytokinowych i glikokortykoidoesteroidów, tocilizumabu (przeciwciało anti-IL-6) i siltuximabu (przeciwciało anti-IL-6). Ważnym objawem poprzedzającym wystąpienie CRS jest gorączka, wymagająca jednak różnicowania z rozwijającą się infekcją. Zespół uwalniania cytokin o łagodnym nasileniu leczony jest tylko objawowo [48].

Tabela 3. Symptomatologia objawów związanych z zespołem uwalniania cytokin (CRS) (na podstawie [48])

Table 3. Symptomatology of symptoms associated with cytokine release syndrome (CRS) (according to [48])

Lokalizacja	Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe
Objawy ogólne	Gorączka ± dreszcze, złe samopoczucie, zmęczenie, anoreksja, bóle mięśni, bóle stawów, nudności, wymioty, ból głowy
Skóra	Wysypka
Układ pokarmowy	Nudności, wymioty, biegunka
Układ oddechowy	Płytki oddech i zwiększenie częstości oddechu, hipoksemia, niewydolność oddechowa
Układ sercowo-naczyniowy	Tachykardia, wysokie wartości ciśnienia tętna, hipotensja, początkowo zwiększona pojemność minutowa serca, następnie zmniejszona pojemność minutowa serca (późna)
Układ krzepnięcia	Podwyższone stężenie D-dimerów, hipofibrinogenemia ± krwawienie
Układ moczowy	Azotemia
Wątroba	Zapalenie wątroby, hiperbilirubinemia
Układ nerwowy	Ból głowy, zaburzenia świadomości, splątanie, majaczenie, trudności w znajdowaniu słów lub afazja całkowita, omamy, drżenie, dysmetria, zaburzenia chodu, drgawki

Tabela 4. Skala oceny ciężkości zespołu uwalniania cytokin (CRS) opracowana przez Narodowy Instytut Nowotworów (NCI) (na podstawie [48, 108])

Table 4. The grading scheme for the severity of cytokine release syndrome (CRS) was developed by the National Cancer Institute (NCI) (according to [48, 108])

Stopień	Objawy kliniczne i leczenie
1.	Objawy niezagrażające życiu (gorączka, nudności, zmęczenie, ból głowy, bóle mięśniowe i inne) — leczenie objawowe
2.	Hipotensja leczona płynoterapią i małą dawką amin presyjnych Uszkodzenie narządowe 2. stopnia
3.	Objawy wymagające intensywnego leczenia Wstrząs leczony dużymi dawkami lub kilkoma rodzajami amin presyjnych Hipoksja leczona > 40-proc. FiO ₂ Uszkodzenie narządowe 3. stopnia, transaminazemia 4. stopnia
4.	Wentylacja mechaniczna Uszkodzenie narządowe 4. stopnia Objawy zagrażające życiu
5.	Zgon

Chemioterapia kondycjonująca, która poprzedza infuzję limfocytów CAR-T, przyczynia się do rozwoju niedokrwistości, trombocytopenii, neutropenii. Toksyczność hematologiczna może również wynikać bezpośrednio z leczenia komórkami CAR-T [23, 109–111]. Inny, oczekiwany efekt niepożądany stanowi deplecja limfocytów B z ekspresją markera CD19, w przypadku odpowiedzi skierowanej przeciwko tej cząsteczce. Apłazja komórek zdrowych z ekspresją tego markera prowadzi do hipogammaglobulinemii wymagającej stosowania suplementacji immunoglobulin, które zapewniają im niezbędne przeciwciała do zwalczania patogenów [23, 99, 110, 111]. Toksyczność neurologiczna jest różnorodna i obejmuje encefalopatię, wady poznawcze, dysfaję, splątanie, majaczenie, halucynacje wzrokowe, drgawki i obrzęk mózgu. Zaleca się przeprowadzenie badań obrazowych, pobranie CSF i wykonanie elektroencefalografii (EEG) w celu wykluczenia innych przyczyn [3, 4, 48, 52, 105]. W większości przypadków powikłania neurologiczne ustępują samoistnie. Przebieg kliniczny jest heterogeny: od krótkotrwałych i odwracalnych działań niepożądanych do potencjalnie śmiertelnej neurotoksyczności, w tym obrzęku mózgu [3, 103]. Ciężki przebieg wymaga natychmiastowej opieki i terapii immunosupresyjnej. Ze względu na zwiększoną penetrację przez BBB sugeruje się stosowanie deksametazonu (0,5 mg/kg mc.; maks. dawka 10 mg *i.v.* co 6 h) [48]. Wagę i krytyczny

charakter obserwowanego zjawiska podkreśla fakt, że zgłaszano zgony z powodu zarówno CRS, jak i toksyczności neurologicznej [52].

Wykazano, że ciężkie przypadki CRS charakteryzują się wysokim stężeniem IL-6, wydzielanej przez makrofagi i limfocyty T, w odpowiedzi na zapalenie. Tocilizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, wiąże się z receptorami, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi interleukiny 6 (IL-6R) [48, 103, 112]. W prowadzonych badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką postacią CRS tocilizumab cechuje się skutecznością do 69%, minimalizując negatywne działanie IL-6, łagodząc gorączkę i hipotensję u większości pacjentów. Zalecana dawka wynosi 4 mg/kg mc. u dorosłych oraz 8 mg/kg mc. u dzieci, natomiast dawka maksymalna 800 mg może być powtarzana co 8 godzin [108]. Do działań niepożądanych leku zalicza się transaminazemię, trombocytopenię i hipercholesterolemię [48]. Niekiedy, ze względu na brak poprawy stanu ogólnego, konieczna jest dodatkowa immunosupresja za pomocą kortykosteroidów. Kortykosteroidy mogą zaburzać aktywność limfocytów CAR-T, szczególnie w dużych dawkach [101], a więc są przeznaczone do stosowania w przypadku opornego na leczenie CRS [52]. Zalecana dawka początkowa metyloprednizolonu to 2 mg/kg mc./dobę [48]. W przypadkach HLH występującego z CRS można rozważyć dodanie etopozydu [113]. Tocilizumab wykazuje słabą penetrację do CSF, dlatego stwierdza się jego ograniczoną skuteczność w zapobieganiu neurotoksyczności [19, 52, 103, 114]. W przypadku nieskutecznego działania tocilizumabu i glikokortykosteroidów można rozważyć zaaplikowanie leków stosowanych w leczeniu MAS, tj. infliksymabu, etanerceptu czy anakinry (antagonista ludzkich receptorów IL-1) [48].

Podsumowanie

Nowoczesne schematy chemioterapii i opieka wspomagająca przynoszą znaczącą, jednakże niewystarczającą poprawę ogólnego przeżycia pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Zastosowanie limfocytów T z ekspresją CAR wydaje się skuteczną alternatywą. Innowacyjna metoda CAR-T umożliwiła stałą kontrolę nad progresją nowotworu lub uzyskanie długotrwałych remisji, co znajduje swoje potwierdzenie w praktyce klinicznej. Rozwój metodologii, obejmujący edycję oraz transfer genów do ludzkich limfocytów T, opracowanie strategii hodowli komórkowych, identyfikację nowych celów, racjonalną terapię

wspomagającą, wybór biomarkerów, zapobieganie wysokiej toksyczności oraz nowatorskie podejście do konstruowania komórek CAR, stanowi szansę na dalszą poprawę rokowania chorych na nowotwory hematologiczne.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Minn IL, Rowe SP, Pomper MG. Enhancing CAR T-cell therapy through cellular imaging and radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2019; 20(8): e443–e451, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30461-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30461-9), indexed in Pubmed: [31364596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364596/).
- Ghione P, Moskowitz AJ, De Paola NEK, et al. Novel immunotherapies for T cell lymphoma and leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(6): 494–506, doi: [10.1007/s11899-018-0480-8](https://doi.org/10.1007/s11899-018-0480-8), indexed in Pubmed: [30317410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317410/).
- June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018; 359(6382): 1361–1365, doi: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711), indexed in Pubmed: [29567707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567707/).
- Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(6): 370–383, doi: [10.1038/nrclinonc.2016.36](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.36), indexed in Pubmed: [27000958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000958/).
- Zhang X, Li JJ, Lu PH. Advances in the development of chimeric antigen receptor-T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(4): 474–482, doi: [10.1097/CM9.0000000000000638](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000638), indexed in Pubmed: [31977556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977556/).
- Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood.* 2010; 116(20): 4099–4102, doi: [10.1182/blood-2010-04-281931](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931), indexed in Pubmed: [20668228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668228/).
- Sommermeier D, Hill T, Shamah SM, et al. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy. *Leukemia.* 2017; 31(10): 2191–2199, doi: [10.1038/leu.2017.57](https://doi.org/10.1038/leu.2017.57), indexed in Pubmed: [28202953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202953/).
- Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Primary analysis of Juliet: a global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1): 577.
- Schuster SJ, Bishop M, Tam C, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 45–56, doi: [10.1056/nejmoa1804980](https://doi.org/10.1056/nejmoa1804980).
- Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719841581, doi: [10.1177/2040620719841581](https://doi.org/10.1177/2040620719841581), indexed in Pubmed: [31019670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019670/).
- Braendstrup P, Levine BL, Ruella M. The long road to the first FDA-approved gene therapy: chimeric antigen receptor T cells targeting CD19. *Cytotherapy.* 2020; 22(2): 57–69, doi: [10.1016/j.jcyt.2019.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.12.004), indexed in Pubmed: [32014447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014447/).
- Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12): 1710–1718, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30493-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30493-0), indexed in Pubmed: [31606419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606419/).
- Roex G, Feys T, Beguin Y, et al. Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: an update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics.* 2020; 12(2), doi: [10.3390/pharmaceutics12020194](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020194), indexed in Pubmed: [32102267](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102267/).
- Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7), indexed in Pubmed: [30518502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518502/).
- Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020; 4(4): 629–637, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001026](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001026), indexed in Pubmed: [32074277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074277/).
- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2545–2554, doi: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566), indexed in Pubmed: [29226764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226764/).
- Voelker R. CAR-T therapy is approved for mantle cell lymphoma. *JAMA.* 2020; 324(9): 832, doi: [10.1001/jama.2020.15456](https://doi.org/10.1001/jama.2020.15456), indexed in Pubmed: [32870282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32870282/).
- Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-Cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(14): 1331–1342, doi: [10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347), indexed in Pubmed: [32242358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242358/).
- Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016; 126(6): 2123–2138, doi: [10.1172/JCI85309](https://doi.org/10.1172/JCI85309), indexed in Pubmed: [27111235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111235/).
- Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017; 35(26): 3010–3020, doi: [10.1200/JCO.2017.72.8519](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.8519), indexed in Pubmed: [28715249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715249/).
- Cheadle EJ, Sheard V, Hombach AA, et al. Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy. *Methods Mol Biol.* 2012; 907: 645–666, doi: [10.1007/978-1-61779-974-7_36](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-974-7_36), indexed in Pubmed: [22907378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22907378/).
- Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2013; 5(177): 177ra38, doi: [10.1126/scitranslmed.3005930](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005930), indexed in Pubmed: [23515080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23515080/).
- Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015; 385(9967): 517–528, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61403-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61403-3), indexed in Pubmed: [25319501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25319501/).
- Maude SL, Frey N, Shaw P, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371(16): 1507–1517, doi: [10.1056/nejmoa1407222](https://doi.org/10.1056/nejmoa1407222).
- Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(8): 1145–1154, doi: [10.1517/14712598.2015.1046430](https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1046430), indexed in Pubmed: [25985798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985798/).
- Lorentzen CL, Straten PT. CD19-chimeric antigen receptor T cells for treatment of chronic lymphocytic leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Scand J Immunol.* 2015; 82(4): 307–319, doi: [10.1111/sji.12331](https://doi.org/10.1111/sji.12331), indexed in Pubmed: [26099639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099639/).
- Yu S, Li A, Liu Q, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 78, doi: [10.1186/s13045-017-0444-9](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0444-9), indexed in Pubmed: [28356156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356156/).
- Zhang E, Xu H. A new insight in chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1): 1, doi: [10.1186/s13045-016-0379-6](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0379-6), indexed in Pubmed: [28049484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049484/).
- Almäsbaq H, Walseng E, Kristian A, et al. Inclusion of an IgG1-Fc spacer abrogates efficacy of CD19 CAR T cells in a xenograft mouse model. *Gene Ther.* 2015; 22(5): 391–403, doi: [10.1038/gt.2015.4](https://doi.org/10.1038/gt.2015.4), indexed in Pubmed: [25652098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652098/).

30. Hudecek M, Sommermeyer D, Kosasih PL, et al. The nonsignaling extracellular spacer domain of chimeric antigen receptors is decisive for in vivo antitumor activity. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(2): 125–135, doi: [10.1158/2326-6066.CIR-14-0127](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0127), indexed in Pubmed: [25212991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212991/).
31. Jonnalagadda M, Mardiros A, Urak R, et al. Chimeric antigen receptors with mutated IgG4 Fc spacer avoid fc receptor binding and improve T cell persistence and antitumor efficacy. *Mol Ther.* 2015; 23(4): 757–768, doi: [10.1038/mt.2014.208](https://doi.org/10.1038/mt.2014.208), indexed in Pubmed: [25366031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366031/).
32. Zou Y, Xu W, Li J. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 130, doi: [10.1186/s13045-018-0676-3](https://doi.org/10.1186/s13045-018-0676-3), indexed in Pubmed: [30458878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458878/).
33. Kojima R, Aubel D, Fussenegger M. Building sophisticated sensors of extracellular cues that enable mammalian cells to work as “doctors” in the body. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(18): 3567–3581, doi: [10.1007/s00018-020-03486-y](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03486-y), indexed in Pubmed: [32185403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185403/).
34. Sermer D, Brentjens R. CAR T-cell therapy: full speed ahead. *Hematol Oncol.* 2019; 37(Suppl 1): 95–100, doi: [10.1002/hon.2591](https://doi.org/10.1002/hon.2591), indexed in Pubmed: [31187533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31187533/).
35. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(8): 725–733, doi: [10.1056/NEJMoa1103849](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103849), indexed in Pubmed: [21830940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830940/).
36. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J.* 2014; 20(2): 119–122, doi: [10.1097/PPO.0000000000000035](https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000035), indexed in Pubmed: [24667956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667956/).
37. Savoldo B, Ramos CA, Liu E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest.* 2011; 121(5): 1822–1826, doi: [10.1172/JCI46110](https://doi.org/10.1172/JCI46110), indexed in Pubmed: [21540550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540550/).
38. Zhou X, Di Stasi A, Tey SK, et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplant and infusion of T cells expressing the inducible caspase 9 safety transgene. *Blood.* 2014; 123(25): 3895–3905, doi: [10.1182/blood-2014-01-551671](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-551671), indexed in Pubmed: [24753538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753538/).
39. Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(18): 1673–1683, doi: [10.1056/NEJMoa1106152](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106152), indexed in Pubmed: [22047558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047558/).
40. Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(9): 1245–1256, doi: [10.1016/j.bbmt.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.03.014), indexed in Pubmed: [20304086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304086/).
41. Lamers CHJ, Sleijfer S, Vulto AG, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol.* 2006; 24(13): e20–e22, doi: [10.1200/JCO.2006.05.9964](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9964), indexed in Pubmed: [16648493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648493/).
42. Till BG, Jensen MC, Wang J, et al. Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells. *Blood.* 2008; 112(6): 2261–2271, doi: [10.1182/blood-2007-12-128843](https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-128843), indexed in Pubmed: [18509084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509084/).
43. Yang X, Wang GX, Zhou JF. CAR T cell therapy for hematological malignancies. *Curr Med Sci.* 2019; 39(6): 874–882, doi: [10.1007/s11596-019-2118-z](https://doi.org/10.1007/s11596-019-2118-z), indexed in Pubmed: [31845217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845217/).
44. Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. CD27 costimulation augments the survival and antitumor activity of redirected human T cells in vivo. *Blood.* 2012; 119(3): 696–706, doi: [10.1182/blood-2011-03-344275](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-344275), indexed in Pubmed: [22117050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117050/).
45. Milone MC, Fish J, Carpenito C, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. *Mol Ther.* 2009; 17(8): 1453–1464, doi: [10.1038/mt.2009.83](https://doi.org/10.1038/mt.2009.83), indexed in Pubmed: [19384291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384291/).
46. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2531–2544, doi: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447), indexed in Pubmed: [29226797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/).
47. Abramson JS, Gordon L, Palomba M, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_Suppl): 7505–7505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.7505](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.7505).
48. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014; 124(2): 188–195, doi: [10.1182/blood-2014-05-552729](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729), indexed in Pubmed: [24876563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24876563/).
49. Carpenito C, Milone MC, Hassan R, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(9): 3360–3365, doi: [10.1073/pnas.0813101106](https://doi.org/10.1073/pnas.0813101106), indexed in Pubmed: [19211796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19211796/).
50. Zhong XS, Matsushita M, Plotkin J, et al. Chimeric antigen receptors combining 4-1BB and CD28 signaling domains augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL activation and CD8+ T cell-mediated tumor eradication. *Mol Ther.* 2010; 18(2): 413–420, doi: [10.1038/mt.2009.210](https://doi.org/10.1038/mt.2009.210), indexed in Pubmed: [19773745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773745/).
51. Redeker A, Arens R. Improving adoptive T cell therapy: the particular role of T cell costimulation, cytokines, and post-transfer vaccination. *Front Immunol.* 2016; 7: 345, doi: [10.3389/fimmu.2016.00345](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00345), indexed in Pubmed: [27656185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27656185/).
52. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019; 34: 45–55, doi: [10.1016/j.blre.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002), indexed in Pubmed: [30528964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528964/).
53. Zhou X, Dotti G, Krance RA, et al. Inducible caspase-9 suicide gene controls adverse effects from alloplete T cells after haploidentical stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(26): 4103–4113, doi: [10.1182/blood-2015-02-628354](https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-628354), indexed in Pubmed: [25977584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977584/).
54. Gargett T, Brown MP. The inducible caspase-9 suicide gene system as a „safety switch” to limit on-target, off-tumor toxicities of chimeric antigen receptor T cells. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 235, doi: [10.3389/fphar.2014.00235](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00235), indexed in Pubmed: [25389405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389405/).
55. Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood.* 2012; 119(18): 4133–4141, doi: [10.1182/blood-2011-12-400044](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-400044), indexed in Pubmed: [22354001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22354001/).
56. Zhang L, Kerkar SP, Yu Z, et al. Improving adoptive T cell therapy by targeting and controlling IL-12 expression to the tumor environment. *Mol Ther.* 2011; 19(4): 751–759, doi: [10.1038/mt.2010.313](https://doi.org/10.1038/mt.2010.313), indexed in Pubmed: [21285960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285960/).
57. Garrido F, Aptsiauri N, Doorduyn EM, et al. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2016; 39: 44–51, doi: [10.1016/j.coi.2015.12.007](https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.12.007), indexed in Pubmed: [26796069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796069/).
58. Liu D, Zhao J, Song Y. Engineering switchable and programmable universal CARs for CAR T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019; 12(1): 69, doi: [10.1186/s13045-019-0763-0](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0763-0), indexed in Pubmed: [31272471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272471/).
59. Bielamowicz K, Fousek K, Byrd T, et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *NeuroOncol.* 2017; 20(4): 506–518, doi: [10.1093/neuonc/nox182](https://doi.org/10.1093/neuonc/nox182), indexed in Pubmed: [29016929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016929/).
60. Sun J, Sadelain M. The quest for spatio-temporal control of CAR T cells. *Cell Res.* 2015; 25(12): 1281–1282, doi: [10.1038/cr.2015.131](https://doi.org/10.1038/cr.2015.131), indexed in Pubmed: [26575974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26575974/).

61. Kloss CC, Condomines M, Cartellieri M, et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells. *Nat Biotechnol.* 2013; 31(1): 71–75, doi: [10.1038/nbt.2459](https://doi.org/10.1038/nbt.2459), indexed in Pubmed: [23242161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242161/).
62. Martyniszyn A, Krahl AC, André MC, et al. CD20-CD19 bispecific CAR T cells for the treatment of B-cell malignancies. *Hum Gene Ther.* 2017; 28(12): 1147–1157, doi: [10.1089/hum.2017.126](https://doi.org/10.1089/hum.2017.126), indexed in Pubmed: [29207878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207878/).
63. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* 2018; 24(1): 20–28, doi: [10.1038/nm.4441](https://doi.org/10.1038/nm.4441), indexed in Pubmed: [29155426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155426/).
64. Yates B, Shalabi H, Salem D, et al. Sequential CD22 targeting impacts CD22 CAR-T cell response. *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 282–282, doi: [10.1182/blood-2018-99-119621](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119621).
65. Fedorov VD, Themeli M, Sadelain M. PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses. *Sci Transl Med.* 2013; 5(215): 215ra172, doi: [10.1126/scitranslmed.3006597](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006597), indexed in Pubmed: [24337479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337479/).
66. Yoon DH, Osborn MJ, Tolar J, et al. Incorporation of immune checkpoint blockade into chimeric antigen receptor T cells (CAR-Ts): combination or built-in CAR-T. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2), doi: [10.3390/ijms19020340](https://doi.org/10.3390/ijms19020340), indexed in Pubmed: [29364163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364163/).
67. Ren J, Liu X, Fang C, et al. Multiplex genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(9): 2255–2266, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1300](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1300), indexed in Pubmed: [27815355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815355/).
68. Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, et al. CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 737, doi: [10.1038/s41598-017-00462-8](https://doi.org/10.1038/s41598-017-00462-8), indexed in Pubmed: [28389661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389661/).
69. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6): 540–549, doi: [10.1200/JCO.2014.56.2025](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2025), indexed in Pubmed: [25154820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820/).
70. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med.* 2017; 9(374): eaaj2013, doi: [10.1126/scitranslmed.aaj2013](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj2013), indexed in Pubmed: [28123068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28123068/).
71. High KA, Roncarolo M. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019; 381(5): 455–464, doi: [10.1056/nejmra1706910](https://doi.org/10.1056/nejmra1706910), indexed in Pubmed: [31365802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365802/).
72. Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech.* 2015; 8(4): 337–350, doi: [10.1242/dmm.018036](https://doi.org/10.1242/dmm.018036), indexed in Pubmed: [26035842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035842/).
73. Bonini C, Brenner MK, Heslop HE, et al. Genetic modification of T cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(1 Suppl): S15–S20, doi: [10.1016/j.bbmt.2010.09.019](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.09.019), indexed in Pubmed: [21195304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195304/).
74. Hoyos V, Savoldo B, Dotti G. Genetic modification of human T lymphocytes for the treatment of hematologic malignancies. *Haematologica.* 2012; 97(11): 1622–1631, doi: [10.3324/haematol.2012.064303](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.064303), indexed in Pubmed: [22929977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22929977/).
75. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(6): 394, doi: [10.1038/nrclinonc.2016.65](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.65), indexed in Pubmed: [27118494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118494/).
76. Rossig C, Brenner MK. Genetic modification of T lymphocytes for adoptive immunotherapy. *Mol Ther.* 2004; 10(1): 5–18, doi: [10.1016/j.ymthe.2004.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.04.014), indexed in Pubmed: [15233937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15233937/).
77. Sadelain M, Rivière I, Brentjens R. Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(1): 35–45, doi: [10.1038/nrc971](https://doi.org/10.1038/nrc971), indexed in Pubmed: [12509765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509765/).
78. Geiger TL, Jyothi MD. Development and application of receptor-modified T lymphocytes for adoptive immunotherapy. *Transfus Med Rev.* 2001; 15(1): 21–34, doi: [10.1053/tmrv.2001.19949](https://doi.org/10.1053/tmrv.2001.19949), indexed in Pubmed: [11149976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149976/).
79. Gill S, June CH. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol Rev.* 2015; 263(1): 68–89, doi: [10.1111/imr.12243](https://doi.org/10.1111/imr.12243), indexed in Pubmed: [25510272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25510272/).
80. Dodo K, Chono H, Saito N, et al. An efficient large-scale retroviral transduction method involving preloading the vector into a RetroNectin-coated bag with low-temperature shaking. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86275, doi: [10.1371/journal.pone.0086275](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086275), indexed in Pubmed: [24454964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24454964/).
81. Casati A, Varghaei-Nahvi A, Feldman SA, et al. Clinical-scale selection and viral transduction of human naive and central memory CD8+ T cells for adoptive cell therapy of cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2013; 62(10): 1563–1573, doi: [10.1007/s00262-013-1459-x](https://doi.org/10.1007/s00262-013-1459-x), indexed in Pubmed: [23903715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23903715/).
82. Zhao Y, Moon E, Carpenito C, et al. Multiple injections of electroporated autologous T cells expressing a chimeric antigen receptor mediate regression of human disseminated tumor. *Cancer Res.* 2010; 70(22): 9053–9061, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-10-2880](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2880), indexed in Pubmed: [20926399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926399/).
83. Bunnell BA, Muul LM, Donahue RE, et al. High-efficiency retroviral-mediated gene transfer into human and nonhuman primate peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(17): 7739–7743, doi: [10.1073/pnas.92.17.7739](https://doi.org/10.1073/pnas.92.17.7739), indexed in Pubmed: [7644487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7644487/).
84. Bear AS, Morgan RA, Cornetta K, et al. Replication-competent retroviruses in gene-modified T cells used in clinical trials: is it time to revise the testing requirements? *Mol Ther.* 2012; 20(2): 246–249, doi: [10.1038/mt.2011.288](https://doi.org/10.1038/mt.2011.288), indexed in Pubmed: [22297819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22297819/).
85. Singh H, Manuri PR, Olivares S, et al. Redirecting specificity of T-cell populations for CD19 using the Sleeping Beauty system. *Cancer Res.* 2008; 68(8): 2961–2971, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-5600](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5600), indexed in Pubmed: [18413766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413766/).
86. Nakazawa Y, Huye LE, Dotti G, et al. Optimization of the Piggy-Bac transposon system for the sustained genetic modification of human T lymphocytes. *J Immunother.* 2009; 32(8): 826–836, doi: [10.1097/CJI.0b013e3181ad762b](https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181ad762b), indexed in Pubmed: [19752751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19752751/).
87. Deeks SG, Wagner B, Anton PA, et al. A phase II randomized study of HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy. *Mol Ther.* 2002; 5(6): 788–797, doi: [10.1006/mthe.2002.0611](https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0611), indexed in Pubmed: [12027564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12027564/).
88. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 1): 6106–6115, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-06-1183](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183), indexed in Pubmed: [17062687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17062687/).
89. Finney HM, Akbar AN, Lawson ADG. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol.* 2004; 172(1): 104–113, doi: [10.4049/jimmunol.172.1.104](https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.1.104), indexed in Pubmed: [14688315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688315/).
90. Imai C, Mihara K, Andreansky M, et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004; 18(4): 676–684, doi: [10.1038/sj.leu.2403302](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403302), indexed in Pubmed: [14961035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14961035/).
91. Dazzi F, Szydlo RM, Goldman JM. Donor lymphocyte infusions for relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplant: where we now stand. *Exp Hematol.* 1999; 27(10): 1477–1486, doi: [10.1016/s0301-472x\(99\)00096-x](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(99)00096-x), indexed in Pubmed: [10517488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517488/).

92. Mandigers CM, Verdonck LF, Meijerink JPP, et al. Graft-versus-lymphoma effect of donor lymphocyte infusion in indolent lymphomas relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(12): 1159–1163, doi: [10.1038/sj.bmt.1704290](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704290), indexed in Pubmed: [14647270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647270/).
93. Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008; 21(2): 205–222, doi: [10.1016/j.beha.2008.02.007](https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.007), indexed in Pubmed: [18503987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18503987/).
94. YESCARTA® [ulotka informacyjna]. Santa Monica, CA: Kite Pharma, Inc; 2019 [zaktualizowano 05.2020]. <https://www.fda.gov/media/108377/download> (September 12, 2020).
95. KYMRIA® [ulotka informacyjna]. East Hanover, New Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017 [zaktualizowano 05.2018]. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert---KYMRIA.pdf>. (September 12, 2020).
96. TECARTUS® [ulotka informacyjna]. Santa Monica, CA: Kite Pharma, Inc; 2020. <https://www.fda.gov/media/140409/download> (September 12, 2020).
97. Barrett DM, Teachey DT, Grupp SA. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(1): 43–49, doi: [10.1097/MOP.0000000000000043](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000043), indexed in Pubmed: [24362408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362408/).
98. Wang Y, Zhang Wy, Han Qw, et al. Effective response and delayed toxicities of refractory advanced diffuse large B-cell lymphoma treated by CD20-directed chimeric antigen receptor-modified T cells. *Clin Immunol.* 2014; 155(2): 160–175, doi: [10.1016/j.clim.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.10.002), indexed in Pubmed: [25444722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444722/).
99. Oved JH, Barrett DM, Teachey DT. Cellular therapy: Immune-related complications. *Immunol Rev.* 2019; 290(1): 114–126, doi: [10.1111/imr.12768](https://doi.org/10.1111/imr.12768), indexed in Pubmed: [31355491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355491/).
100. Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011; 3(95): 95ra73, doi: [10.1126/scitranslmed.3002842](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002842), indexed in Pubmed: [21832238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21832238/).
101. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014; 6(224): 224ra25, doi: [10.1126/scitranslmed.3008226](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008226), indexed in Pubmed: [24553386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553386/).
102. DeFrancesco L. CAR-T cell therapy seeks strategies to harness cytokine storm. *Nat Biotechnol.* 2014; 32(7): 604, doi: [10.1038/nbt0714-604](https://doi.org/10.1038/nbt0714-604), indexed in Pubmed: [25004212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25004212/).
103. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017; 7(12): 1404–1419, doi: [10.1158/2159-8290.CD-17-0698](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698), indexed in Pubmed: [29025771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025771/).
104. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 449–459, doi: [10.1056/NEJMoa1709919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919), indexed in Pubmed: [29385376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29385376/).
105. Chen H, Wang F, Zhang P, et al. Management of cytokine release syndrome related to CAR-T cell therapy. *Front Med.* 2019; 13(5): 610–617, doi: [10.1007/s11684-019-0714-8](https://doi.org/10.1007/s11684-019-0714-8), indexed in Pubmed: [31571160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571160/).
106. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* 2011; 7(3): 163–183, doi: [10.2174/157340311798220494](https://doi.org/10.2174/157340311798220494), indexed in Pubmed: [22758615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22758615/).
107. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014; 113(8): 1420–1428, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.01.419](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.419), indexed in Pubmed: [24685327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24685327/).
108. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 56, doi: [10.1186/s40425-018-0343-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9), indexed in Pubmed: [29907163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907163/).
109. Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood.* 2016; 128(13): 1688–1700, doi: [10.1182/blood-2016-04-711903](https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711903), indexed in Pubmed: [27412889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412889/).
110. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol Ther.* 2017; 25(1): 285–295, doi: [10.1016/j.ymthe.2016.10.020](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.10.020), indexed in Pubmed: [28129122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129122/).
111. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22): 2267–2280, doi: [10.1200/JCO.2018.77.8084](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8084), indexed in Pubmed: [29812997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29812997/).
112. Venkiteswaran A. Tocilizumab. *MAbs.* 2009; 1(5): 432–438, doi: [10.4161/mabs.1.5.9497](https://doi.org/10.4161/mabs.1.5.9497), indexed in Pubmed: [20065633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065633/).
113. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(1): 47–62, doi: [10.1038/nrclinonc.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148), indexed in Pubmed: [28925994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925994/).
114. Nellan A, McCully CM, Cruz Garcia R, et al. Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques. *Blood.* 2018; 132(6): 662–666, doi: [10.1182/blood-2018-05-846428](https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-846428), indexed in Pubmed: [29954750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954750/).

Bezpieczeństwo i skuteczność protokołu wenetoklaks–rytuksymab u chorej na przewlekłą białaczkę limfocytową leczonej uprzednio inhibitorem BTK

Safety and efficacy of venetoclax–rituximab protocol after BTK inhibitor treatment in a patient with chronic lymphocytic leukemia

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska^{ID}, Grzegorz Władysław Basak^{ID}

Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Wenetoklaks, będący inhibitorem BCL2, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zarówno z *del(17p)* i/lub mutacją TP53, jak i bez tych nieprawidłowości. W artykule zaprezentowano przypadek 50-letniej chorej, u której w wieku 34 lat rozpoznano CLL i którą z tego powodu leczono wieloma liniami chemioimmunoterapii, w tym zawierającymi fludarabinę. W ostatnim okresie chora otrzymywała inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona — ibrutynib. Po 52 miesiącach odpowiedzi na ibrutynib u chorej doszło do progresji choroby z obecnością objawów ogólnych i z ewolucją klonalną pod postacią nowej *del(17p)*. Chorą zakwalifikowano do leczenia wenetoklaksem, stosowanym przez 2 lata od 1. dnia 1. cyklu w dawce 400 mg/dobę, po wcześniejszym 5-tygodniowym stopniowym zwiększaniu dawki, w skojarzeniu z rytuksymabem, stosowanym przez pierwsze 6 miesięcy leczenia.

Pierwsze miareczkowanie wenetoklaksu przerwano przy dawce 50 mg/dobę ze względu na gorączkę i neutropenię 3. stopnia. Po wykluczeniu transformacji Richtera i potencjalnych zakażeń w trakcie kolejnego miareczkowania wenetoklaksu stosowano krótkodziałający czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) i leki przeciwożarączkowe. Bez powikłań klinicznych osiągnięto dawkę docelową i rozpoczęto leczenie rytuksymabem. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano ustąpienie limfadenopatii i objawów ogólnych oraz istotną poprawę parametrów morfologii krwi obwodowej. Chora kontynuuje leczenie.

Podsumowując, zastosowanie protokołu wenetoklaks–rytuksymab jest skuteczne, również u chorych po wielu liniach leczenia i u chorych z *del(17p)*. Odpowiedź na leczenie jest szybka, niemniej w pierwszym okresie leczenia mogą występować działania niepożądane, takie jak neutropenia. Zasadne może być równoczesne stosowanie G-CSF w celu umożliwienia szybkiego osiągnięcia dawki docelowej wenetoklaksu.

Słowa kluczowe: wenetoklaks, rytuksymab, przewlekła białaczka limfocytowa, *del(17p)*, ibrutynib

Hematologia 2020; 11, 3: 183–187

Adres do korespondencji: Joanna Drozd-Sokołowska, Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel. +48 22 599 28 18, faks +48 22 599 14 18, e-mail: joanna.drozd-sokolowska@wum.edu.pl

Abstract

Venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in combination with rituximab, is effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), both with and without del(17p) or TP53 mutation. In the manuscript, we present a case of a 50-year-old woman who was diagnosed with CLL at the age of 34 years. She had been receiving many different protocols of chemoimmunotherapy, including fludarabine. Recently, she had been treated with Bruton's tyrosine kinase inhibitor — ibrutinib. After 52 months of response to ibrutinib she developed progression of CLL with accompanying general symptoms and clonal evolution — a new del(17p). The patient was qualified to receive venetoclax for 2 years continuously counted from day 1 cycle 1 at a dose of 400 mg, after previous 5-week gradual dose increase, and rituximab for the first 6 months of treatment.

The first dose ramp-up of venetoclax was interrupted at a dose of 50 mg per day because of fever and grade 3 neutropenia. After Richter transformation and infection had been excluded, the second ramp-up of venetoclax was conducted along with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and antipyretics. This time the target dose of venetoclax was achieved without complications and rituximab was initiated. As a result of treatment, lymphadenopathy and general symptoms resolved and complete blood count parameters improved significantly. The patient continues the therapy.

To conclude, the combination venetoclax-rituximab is effective, also in heavily pretreated patients, and patients with del(17p). Response to treatment is rapid. Adverse events may occur, especially during the early phase of treatment, e.g. neutropenia. It may be necessary to administer concurrently G-CSF in order to achieve target dose of venetoclax on schedule.

Key words: venetoclax, rituximab, chronic lymphocytic leukemia, del(17p), ibrutinib

Hematologia 2020; 11, 3: 183–187

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytoc leukemia*) to najczęstsza białaczka u osób dorosłych w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych [1]. Jest chorobą nieuleczalną z użyciem konwencjonalnej chemoimmunoterapii i charakteryzuje się nawrotowym charakterem. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się jednak istotną poprawę wyników leczenia CLL. Zastosowanie protokołów chemoimmunoterapii, takich jak FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) czy chlorambucyl z obinutuzumabem, pozwoliło na uzyskanie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [2, 3]. Warto jednak pamiętać, że stosowanie chemoimmunoterapii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań infekcyjnych, mielosupresji i trwałego uszkodzenia szpiku.

Wprowadzone ostatnio nowe leki, tj. inhibitory receptora komórek B (BCR, *B-cell receptor*), w tym inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*), takie jak ibrutinib i niedostępny w Polsce akalabrutynib, i inhibitory BCL2, takie jak wenetoklaks, w porównaniu z chemoimmunoterapią pozwalają one na dalsze wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), zarówno u chorych

wcześniej nieleczonych, jak i u chorych na nawrotową/oporną CLL. Ich wprowadzenie ma szczególne znaczenie dla chorych wcześniej leczonych, u których stosowane na wcześniejszych etapach leczenia leki, wykorzystujące mechanizm uszkodzenia DNA, mogą doprowadzić do pojawienia się, a następnie nagromadzenia niekorzystnych zmian genetycznych, w tym del(17p) i mutacji TP53, a w konsekwencji — oporności na klasyczną chemioterapię [4].

Wenetoklaks, będący inhibitorem BCL2, jest wysoce aktywny w indukowaniu apoptozy komórek CLL niezależnej od TP53. Początkowo był zarejestrowany tylko do leczenia chorych na nawrotową/oporną CLL z del(17p) [5–8], następnie wskazania do jego stosowania rozszerzono o grupę chorych na oporną/nawrotową CLL z del(17p)/mutacją TP53 lub bez niej [9], a ostatnio również na chorych na CLL, którzy dotychczas nie otrzymywali leczenia [10]. W odróżnieniu od klasycznej chemoimmunoterapii zastosowanie wenetoklaksu pozwala na skuteczną eliminację klonu CLL i w konsekwencji uzyskanie głębokiej odpowiedzi, również na poziomie molekularnym [9, 10].

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki chorej na CLL z del(17p) po niepowodzeniu leczenia inhibitorem BTK, u której zastosowanie

leczenia skojarzonego wenetoklaksem i rytuksymabem pozwoliło na szybkie uzyskanie odpowiedzi.

U chorej na nawrotową CLL po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem zastosowano leczenie skojarzone wenetoklaksem z rytuksymabem. W tym protokole dawka wenetoklaksu jest stopniowo zwiększana („miareczkowana”) w ciągu 5 tygodni, począwszy od 20 mg, poprzez 50 mg, 100 mg i 200 mg, aż do 400 mg/dobę. Rytuksymab jest włączany po zakończeniu okresu miareczkowania wenetoklaksu. W pierwszym cyklu rytuksymab podaje się w dawce 375 mg/m², zaś w kolejnych cyklach (2.–6.) w dawce 500 mg/m². Cykle trwają 28 dni. Wenetoklaks w dawce 400 mg jest stosowany przez 2 lata, licząc od 1. dnia pierwszego cyklu, tj. po zakończonym okresie miareczkowania, jak to zaproponowali Seymour i wsp. [9].

Toksyczność leczenia oceniano według kryteriów CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 5.0 [11], natomiast odpowiedź na leczenie według kryteriów iwCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) [12].

Pacjentka wyraziła zgodę na publikację niniejszego opisu przypadku.

Opis przypadku

Przewlekłą białaczkę limfocytową w stopniu 2. według Raia rozpoznano u pacjentki w wieku 34 lat. Z tego powodu była leczona zgodnie z różnymi protokołami chemioterapii i chemioimmunoterapii, w tym CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FCR z leczeniem podtrzymującym ofatumumabem, BR (bendamustyna, rytuksymab). Z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie BR chora w wieku 45 lat rozpoczęła leczenie ibrutynibem. Leczenie to pozwoliło na uzyskanie remisji częściowej (PR, *partial remission*), która utrzymywała się przez 52 miesiące. W związku z narastającą powoli limfocytozą, pojawieniem się limfadenopatii pachowej i ewolucji klonalnej pod postacią nowej delecji krótkiego ramienia chromosomu 17 podjęto decyzję o zmianie stosowanej terapii na leczenie oparte na wenetoklaksie. Podawanie ibrutynibu kontynuowano do dnia poprzedzającego planowane włączenie wenetoklaksu. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami stosowano profilaktykę zespołu rozpadu nowotworu (TLS, *tumor lysis syndrome*), tj. nawadnianie chorej i podawanie allopurinolu [13]. Kilkanaście godzin przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem u chorej wystąpiła gorączka powyżej 39°C. W pobranych posiewach krwi i moczu nie uzyskano

wzrostu drobnoustrojów, a wyniki badań w kierunku reaktywacji zakażeń wirusowych również były negatywne. Gorączka miała charakter niestały i okresowo się pojawiała w kolejnych dniach, istotnie upośledzając funkcjonowanie chorej. Ze względu na okres okołoswiąteczny leczenie wenetoklaksem rozpoczęto ostatecznie 3 tygodnie później. W tym czasie chora nie gorączkowała. Bez powikłań udało się podać jedynie 4 dawki leku po 20 mg, po czym u chorej ponownie wystąpiła gorączka. W morfologii krwi obwodowej stwierdzano wówczas neutropenię 3. stopnia według CTCAE. Leczenie przerwano do czasu ustąpienia neutropenii, po czym ponownie rozpoczęto stosowanie wenetoklaksu. Jednak przy dawce 50 mg/dobę chora ponownie zagorączkowała i w morfologii ponownie pojawiła się neutropenia 3. stopnia. Włączono krótko działający czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) i przerwano leczenie wenetoklaksem. W celu wykluczenia transformacji CLL do zespołu Richtera wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) i badanie histopatologiczne węzła chłonnego. W badaniu PET/CT stwierdzono masywną progresję węzłową. Węzły chłonne cechował wysoki standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (SUV, *standardized uptake value*), nie zaobserwowano jednak wyróżniającej się grupy węzłowej. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego stwierdzono nacieki chłoniaka zbudowanego ze średniej wielkości komórek o immunofenotypie CLL/chłoniaka z małych limfocytów B (CLL/SLL [*small lymphocytic lymphoma*]). Nie wykazano cech transformacji w klasyczny zespół Richtera. Zważywszy na liczne negatywne wyniki badań mikrobiologicznych i progresję CLL, uznano, że gorączka była objawem ogólnym. Podjęto decyzję o ponownym rozpoczęciu leczenia wenetoklaksem, tym razem w skojarzeniu z G-CSF i lekami przeciwgorączkowymi. Bez powikłań udało się zwiększyć dawkę wenetoklaksu do 400 mg/dobę. W związku z pandemią COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) w ostatnich dniach miareczkowania wenetoklaksu chora przez krótki czas była zmuszona przyjmować lek co 2. dzień. Z tego samego powodu pierwszy cykl rozpoczęto z 9-dniowym opóźnieniem, ale kolejne podawano już o czasie. Stopniowo zmniejszano dawkę G-CSF. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano ustąpienie gorączki oraz całkowite ustąpienie limfadenopatii. W momencie powstawania niniejszego opracowania limfocytoza pozostaje prawidłowa, ustąpiła niedokrwistość. Stwierdza się jedynie

niewielką małopłytkowość rzędu $120 \times 10^9/l$, która występuje u chorej od lat. Pacjentka jest w bardzo dobrym stanie ogólnym, powróciła do swojej wcześniejszej aktywności. Problemem pozostaje tylko wypadanie włosów (1. stopnia wg CTCAE).

Dyskusja

Przedstawiony przypadek ukazuje skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonego leczenia zgodnie z protokołem wenetoklaks–rytuksymab. Protokół ten stosowano u pacjentki, u której w trakcie leczenia ibrutynibem doszło do ewolucji klonalnej pod postacią utraty krótkiego ramienia chromosomu 17. Del(17p) jest uznanym złym czynnikiem prognostycznym, podobnie jak mutacja *TP53* [14, 15]. Stosowanie u chorych z tymi nieprawidłowościami genetycznymi klasycznej chemioimmunoterapii, zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia, wiąże się z niskim odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi i krótkim czasem przeżycia [2, 16, 17]. W tej sytuacji zastosowanie znajdują nowe cząsteczki. U opisywanej pacjentki del(17p) pojawiła się w trakcie leczenia inhibitorem BTK, dlatego najlepszą opcją (i jedyną refundowaną) było zastosowanie wenetoklaksu — albo w monoterapii, albo w leczeniu skojarzonym. Zastosowanie inhibitora kinazy fosfatydoinozytolu 3 (PI3K, *phosphatidylinositol-3 kinase*), zaliczanego podobnie jak ibrutynib do inhibitorów BCR, wiązałoby się z niskim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi, a ponadto leki z tej grupy nie są dostępne.

W warunkach polskich dostępność do wenetoklaksu jest warunkowana zapisami programu lekowego. Pacjentka spełniała kryteria włączenia zarówno do monoterapii wenetoklaksem po niepowodzeniu leczenia inhibitorem BCR [6–8, 18], jak i do leczenia skojarzonego z rytuksymabem zgodnie z protokołem badania MURANO (*A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia [CLL]*) [9]. Jednoroczny PFS w badaniu Jones i wsp. [6] wyniósł 80%, 2-letni w badaniu MURANO — 81,5% u chorych z del(17p). Należy jednak podkreślić, że nie ma obecnie żadnych badań, w których porównywano by bezpośrednio te dwie strategie postępowania i uzyskano informacje, która z nich jest lepsza.

U pacjentki wybrano ostatecznie leczenie skojarzone rytuksymabem z wenetoklaksem. Warto zwrócić uwagę, że zastosowanie tego protokołu, przez ograniczony czas, jest korzystne z kilku powodów. Po pierwsze, mimo ograniczonego czasu

stosowania pozwala na uzyskanie głębokiej odpowiedzi. Po drugie, pacjent po zakończonym leczeniu może wrócić do normalnej aktywności, w związku z czym poprawia się komfort jego funkcjonowania. Po trzecie, dzięki skróceniu czasu ekspozycji na lek ograniczane jest także niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych związanym ze stosowaniem leku.

Wierda i Tambaro [19] zwracają uwagę na możliwość wyboru opcji pośredniej, która nie jest dostępna w obecnych warunkach finansowania leczenia. Sugerują oni, że u chorych z del(17p), po wielu liniach leczenia, w tym genotoksycznych, szczególnie w przypadku wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) po zakończonym 24-miesięcznym leczeniu, być może korzystniejsze byłoby kontynuowanie leczenia wenetoklaksem *à la longue* po wcześniejszym leczeniu skojarzonym wenetoklaksem z rytuksymabem.

Prezentowany przypadek zwraca ponadto uwagę na kilka problemów, z którymi można się spotkać w początkowym okresie leczenia. Niezmiernie ważne jest, żeby pamiętać, że u chorych leczonych wenetoklaksem kluczowym pozostaje jak najszybsze osiągnięcie dawki docelowej. W okresie miareczkowania dawki pacjent wymaga intensywnego nadzoru — zarówno pod kątem TLS, jak i innych potencjalnych powikłań. O ile przestrzega się zaleceń dotyczących profilaktyki TLS i właściwego miareczkowania dawki, o tyle ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego TLS jest bardzo niskie. Taki przebieg leczenia dotyczył opisywanej pacjentki, u której nie obserwowano TLS. Wystąpiły u niej natomiast objawy ogólne, które pojawiły się równocześnie z planowanym rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem i które zaburzyły pierwszy proces miareczkowania. Po wykluczeniu transformacji Richtera głównym problemem była neutropenia, która wymagała stosowania G-CSF, w tym przypadku krótkodziałającego. Regularne stosowanie G-CSF pozwoliło na utrzymanie liczby neutrofilów powyżej $1 \times 10^9/l$, dzięki czemu nie było konieczne przerywanie terapii związanej z działaniem mielosupresyjnym wenetoklaksu. Ciekawą alternatywą wydaje się stosowanie długodziałającego pegylowanego G-CSF [19].

Warto zwrócić uwagę na jeszcze jeden aspekt leczenia wenetoklaksem u opisywanej pacjentki. Do progresji CLL doszło u niej w trakcie leczenia inhibitorem BTK. Z przyczyn administracyjnych w okresie miareczkowania wenetoklaksu nie stosowano u niej ibrutynibu. Być może, gdyby możliwe było w takich sytuacjach utrzymanie

leczenia ibrutinibem, częstość i nasilenie działań niepożądanych, w tym TLS, ale również powikłań hematologicznych, byłyby mniejsze.

Podsumowanie

Leczenie skojarzone według protokołu wenetoklaks–rytuksymab jest wysoce skuteczne, również u chorych po wielu wcześniejszych liniach leczenia, w tym inhibitorami BTK. Należy dążyć do jak najszybszego osiągnięcia dawki docelowej leku, mimo że szczególnie w pierwszym okresie leczenia wenetoklaksem mogą wystąpić działania niepożądane.

Podziękowania

Dziękujemy Pacjentce za możliwość opisanie tego przypadku.

Konflikt interesów

Joanna Ewa Drozd-Sokołowska: wykłady sponsorowane przez firmy Abbvie i Roche, stypendia konferencyjne od firmy Roche. Grzegorz Basak: brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1266–1287, doi: [10.1002/ajh.25595](https://doi.org/10.1002/ajh.25595), indexed in Pubmed: [31364186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/).
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376(9747): 1164–1174, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5), indexed in Pubmed: [20888994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888994/).
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014; 370(12): 1101–1110, doi: [10.1056/NEJMoa1313984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984), indexed in Pubmed: [24401022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24401022/).
4. Campo E, Cymbalista F, Ghia P, et al. aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica.* 2018; 103(12): 1956–1968, doi: [10.3324/haematol.2018.187583](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187583), indexed in Pubmed: [30442727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442727/).
5. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
6. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 65–75, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9), indexed in Pubmed: [29246803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/).
7. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 65–75, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9), indexed in Pubmed: [29246803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/).
8. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 768–778, doi: [10.1016/s1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30019-5).
9. Seymour JF, Kipps T, Eichhorst B, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/nejmoa1713976](https://doi.org/10.1056/nejmoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
10. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380(23): 2225–2236, doi: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281), indexed in Pubmed: [31166681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/).
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (Oktober 12, 2020).
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018; 131(25): 2745–2760, doi: [10.1182/blood-2017-09-806398](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398), indexed in Pubmed: [29540348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540348/).
13. Davids MS. Targeting BCL-2 in B-cell lymphomas. *Blood.* 2017; 130(9): 1081–1088, doi: [10.1182/blood-2017-04-737338](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-737338), indexed in Pubmed: [28724540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724540/).
14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000; 343(26): 1910–1916, doi: [10.1056/NEJM200012283432602](https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602), indexed in Pubmed: [11136261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136261/).
15. Zenz T, Kröber A, Scherer K, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood.* 2008; 112(8): 3322–3329, doi: [10.1182/blood-2008-04-154070](https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-154070), indexed in Pubmed: [18689542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689542/).
16. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26): 3209–3216, doi: [10.1200/JCO.2011.39.2688](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2688), indexed in Pubmed: [22869884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869884/).
17. Maurer C, Pflug N, Bahlo J, et al. German CLL Study Group. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29(26): 3559–3566, doi: [10.1200/JCO.2010.33.8061](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8061), indexed in Pubmed: [21844497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21844497/).
18. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(19): 1973–1980, doi: [10.1200/JCO.2017.76.6840](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840), indexed in Pubmed: [29715056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/).
19. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. *Blood.* 2020; 135(17): 1421–1427, doi: [10.1182/blood.2019002841](https://doi.org/10.1182/blood.2019002841), indexed in Pubmed: [32076705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076705/).

PYTANIA TESTOWE

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy obejmujące zagadnienia, o których jest mowa w niniejszym numerze „Hematologii”.

Pytanie 1.

Najczęstszym podtypem histologicznym pierwotnych chłoniaków nadnerczy (PAL, *primary adrenal lymphomas*) jest:

- A. Chłoniak rozlany z dużych komórek B
- B. Chłoniak z obwodowych komórek T
- C. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego
- D. Chłoniak z komórek płaszczka
- E. Pierwotny chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B

Pytanie 2.

Które z poniższych twierdzeń odnoszących się do obrazu klinicznego PAL jest nieprawdziwe?

- A. Najczęściej występują jako zmiany zlokalizowane obustronnie
- B. Cechują się szybkim wzrostem i agresywnym przebiegiem
- C. Wśród objawów niespecyficznych najczęściej występują: gorączka, bóle brzucha, utrata masy ciała z postępującym osłabieniem
- D. Są najczęściej zmianami wyczuwalnymi w badaniu palpacyjnym jamy brzusznej
- E. U ponad 50% pacjentów z obustronnym PAL stwierdza się cechy niedoczynności kory nadnerczy

Pytanie 3.

„Złoty standard” diagnostyczny w przypadku PAL stanowi:

- A. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej w protokole nadnerczowym
- B. Przeskórna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą CT
- C. Przeskórna biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonograficzną (USG)
- D. Adrenalectomia
- E. Prawdziwe są twierdzenia B i C

Pytanie 4.

Do czynników złego rokowania w przebiegu PAL należy:

- A. Młody wiek
- B. Występowanie niedoczynności kory nadnerczy w chwili postawienia diagnozy
- C. Zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny
- D. Jednostronna lokalizacja zmiany
- E. Prawdziwe są twierdzenia B i C

Pytanie 5.

W diagnostyce różnicowej obustronnych zmian nadnerczy, oprócz PAL, należy wziąć pod uwagę:

- A. Przerzuty nowotworowe
- B. Guz chromochłonny
- C. Obustronny wieloguzkowy rozrost nadnerczy
- D. Choroby infekcyjne
- E. Wszystkie powyższe twierdzenia są prawdziwe

Pytanie 6.

W leczeniu pierwszej linii w zdecydowanej większości przypadków PAL stosuje się:

- A. Adrenalectomię metodą laparoskopową w przypadku zmian powyżej 8 cm o niskim ryzyku złośliwości
- B. Wyłącznie leczenie objawowe
- C. Immunochemioterapię lub chemioterapię
- D. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
- E. Radioterapię w dawce 40–50 Gy

Pytanie 7.

U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) z delecją krótkiego ramienia chromosomu 17 lub mutacją *TP53* w leczeniu powinno się zastosować:

- A. Chemoimmunoterapię według protokołu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)
- B. Chemoimmunoterapię zgodnie ze schematem BR (brentuksymab, rytuksymab)
- C. U chorych z wysokim indeksem chorób współistniejących protokół chlorambucyl–obinutuzumab
- D. Wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu, lub ibrutynib, lub akalabrutynib
- E. Alemtuzumab

Pytanie 8.

W profilaktyce zespołu rozpadu nowotworu u chorych na CLL stosuje się:

- A. Nawodnienie
- B. Leki obniżające stężenie kwasu moczowego
- C. Stopniowe zwiększanie dawki wenetoklaksu
- D. Prawdziwe są twierdzenia A i B
- E. Prawdziwe są twierdzenia A, B i C

Pytanie 9.

Najczęstszym powikłaniem terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) jest/są:

- A. Zapalenie limfocytowe przysadki
- B. Niedoczynność tarczycy
- C. Niedoczynność kory nadnerczy
- D. Zaburzenia funkcji gonad
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 10.

Według najnowszych rekomendacji podczas leczenia imatynibem należy:

- A. U każdego pacjenta rozpocząć terapię substytucyjną hydrokortyzonem w dawce podzielonej 30 mg/dobę
- B. Rutynowo zwiększyć dawkę substytucyjną o 50% u pacjentów już leczonych z powodu niedoczynności kory nadnerczy
- C. Rozważyć zwiększenie dawki L-tyroksyny do podwójnej u pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy
- D. Rozważyć zmniejszenie o 50% dawki L-tyroksyny u pacjentów leczonych z powodu niedoczynności tarczycy
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 11.

Przed rozpoczęciem leczenia TKI oraz w jego trakcie u każdego pacjenta należy:

- A. Oznaczyć stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*)
- B. Rutynowo oznaczyć stężenia TSH, wolnej triiodotyroniny (FT3, *triiodothyronine*) i wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*)
- C. Okresowo, co 6 tygodni, monitorować stężenia TSH, FT3 i FT4
- D. Kontrolować stężenie TSH co 4 tygodnie przez pierwsze 4 miesiące, a następnie co 2–3 miesiące
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 12.

W przypadku pacjentów z aktywną orbitopatią na podłożu choroby Gravesa i Basedowa, u których planowana jest terapia immunomodulująca:

- A. Można bezpiecznie rozpocząć leczenie immunomodulacyjne
- B. Immunoterapia jest przeciwwskazana u pacjentów z aktywną orbitopatią
- C. Można rozpocząć leczenie, jednakże wymagane są okresowa kontrola stężenia hormonów tarczycy i miana przeciwciał przeciw-tarczycowych, rezonans magnetyczny oczodołów oraz konsultacja okulistyczna
- D. Można rozpocząć terapię immunomodulującą pod warunkiem równoczesnego stosowania glikokortykosteroidów
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 13.

W przypadku terapii alemtuzumabem należy:

- A. Kontrolować stężenie TSH co 2 tygodnie w trakcie leczenia
- B. Kontrolować stężenia TSH, FT3 i FT4 co 2 tygodnie w trakcie leczenia
- C. Kontrolować stężenie TSH co 3 miesiące przez 4 lata
- D. Nie ma wskazań do okresowej kontroli hormonów tarczycy
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 14.

W przypadki terapii inhibitorami punktów uchwytu odpowiedzi odpornościowej (ICI, *immune checkpoint inhibitor*)

- A. Nie ma wskazań do rutynowej diagnostyki w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ponieważ ICI na nią nie wpływają
- B. Należy rozpocząć monitorowanie parametrów gospodarki węglowodanowej jedynie u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej
- C. Należy monitorować parametry wyrównania gospodarki węglowodanowej u wszystkich pacjentów leczonych ICI
- D. Należy monitorować parametry wyrównania gospodarki węglowodanowej jedynie u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 15.

Najczęstszym powikłaniem terapii ICI jest:

- A. Niedoczynność osi kortykotropowej
- B. Niedoczynność osi tyreotropowej
- C. Niedoczynność osi gonadotropowej
- D. Niedoczynność osi somatotropowej
- E. Żadne z powyższych twierdzeń nie jest prawdziwe

Pytanie 16.

Wskaż nieprawdziwe twierdzenie:

- A. W 2017 roku tisagenlecleucel został zatwierdzony do stosowania u dzieci i młodych dorosłych (≤ 25 rż.) z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*)
- B. Axicabtageneclisoleucel zatwierdzono do stosowania w 2017 roku u dorosłych z zaawansowaną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*)
- C. Tisagenlecleucel zatwierdzono do stosowania w 2018 roku u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal large B-cell lymphoma*)
- D. Brexucabtageneautoleucel zatwierdzono do stosowania w 2020 roku u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*)
- E. Tisagenlecleucel został zatwierdzony w 2018 roku u dorosłych z zaawansowaną postacią DLBCL

Pytanie 17.

Terapia z zastosowaniem limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, *chimeric antigen receptor T cells*) niesie ryzyko działań niepożądanych, wśród których najczęściej wyróżnia się:

- A. Zespół uwalniania cytokin (CRS, *cytokine release syndrome*)
- B. Zespół encefalopatii związany z CAR-T (CRES, *CAR-T-related encephalopathy syndrome*)
- C. Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi (INANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)
- D. Ostrą reakcję anafilaktyczną, zespół lizy guza, toksyczność hematologiczną związaną z aplazją
- E. Wszystkie powyższe twierdzenia są prawdziwe

14C, 15C, 16C, 17E
8E, 9B, 10C, 11D, 12B, 13C,
1A, 2D, 3E, 4E, 5E, 6C, 7D,
Prawidłowe odpowiedzi:

Nazwa handlowa (nazwa międzynarodowa): Gazyvaro® [obinutuzumab] 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. **Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne typu II podklasy IgG1 skierowane przeciwko CD20. Jedna fiołka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem. **Wskazania:** Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym. Gazyvaro podawany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby. **Dawkowanie i sposób podawania:** Gazyvaro należy podawać pod ściśłym nadzorem doświadczanego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji. **Przewlekła białaczka limfocytowa cykl 1:** zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Do infuzji w 1. - 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 1000 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia. Cykle 2 do 6: zalecana dawka 1000 mg Gazyvaro podawana w dniu 1. cyklu. **Chłoniak grudkowy wcześniej nieleczony:** cykl 1: zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z CHOP, CVP lub bendamustyną podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia. Cykle 2-6 (lub 2-8): dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro w skojarzeniu z CHOP, CVP lub bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Gazyvaro należy podawać z chemioterapią według schematu: sześć 28-dniowych cykli w skojarzeniu z bendamustyną lub sześć 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CHOP, a następnie 2 dodatkowe cykle leczenia Gazyvaro w monoterapii lub osiem 21-dniowych cykli w skojarzeniu z CVP. Leczenie podtrzymujące: pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne Gazyvaro w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP lub bendamustyna) powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby. **Chłoniak grudkowy u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby:** cykl 1: dawkę 1000 mg Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1., 8. i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Cykle 2-6: Zalecaną dawkę 1000 mg Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie podtrzymujące: pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną lub pacjenci, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg Gazyvaro w monoterapii raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do progresji choroby. **Profilaktyka zespołu rozpadu guza (ZRS):** u pacjentów z dużą liczbą limfocytów (> 25 x 10⁹/l), w celu zmniejszenia ryzyka zespołu rozpadu guza jest zalecana profilaktyka, polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) na 12-24 godziny przed rozpoczęciem terapii. **Profilaktyka i premedykacja:** przed rozpoczęciem wlewu należy zastosować premedykację (kortykosteroid doustny, doustny lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy, lek przeciwhistaminowy). Premedykacja kortykosteroidami jest zalecana u pacjentów z FL i obowiązkowa u pacjentów z PBL w pierwszym cyklu. Podczas dożylnego podawania Gazyvaro może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem, dlatego należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu leku Gazyvaro, oraz w pierwszej godzinie po jego podaniu. **Sposób podawania:** lek Gazyvaro należy podawać we wlewie dożylnym po uprzednim rozcieńczeniu, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie. **Przewlekła białaczka limfocytowa cykl 1 dz.1 (1000 mg):** 25 mg/godz. przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu. Cykl 1 dz.2 lub kontynuacja dz. 1 (900 mg): 50 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, rozpocząć podawanie z prędkością 25 mg/godz. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Cykl 1 dz.8, 15 i cykl 2 - 6: jeżeli podczas poprzedniego wlewu nie wystąpiła IRR przy prędkości wynoszącej 100 mg/godz. lub większej to podawać z prędkością początkową 100 mg/godz. i można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR, rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnej 400 mg/godz. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia. **Chłoniak grudkowy cykl 1 dz.1 (1000 mg):** 50 mg/godz. prędkość wlewu można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Cykl 1 dz.8, 15, cykl 2 - 6 lub 2 - 8 i leczenie podtrzymujące co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby: prędkość początkowa wlewu 100 mg/godz. stopniowo zwiększana o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godz. Jeśli podczas poprzedniego wlewu wystąpiła IRR st. 2 lub większego, rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godz. Prędkość wlewu można stopniowo zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnej 400 mg/godz. Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia. **Czas trwania leczenia:** **Przewlekła białaczka limfocytowa** 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni. **Chłoniak grudkowy:** 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z bendamustyną lub 8 cykli leczenia, z których każdy trwa 21 dni, w przypadku leczenia skojarzonego z CHOP lub CVP, a następnie dawka podtrzymująca co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Reakcje związane z wlewem** należą do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych i występują głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu Gazyvaro, a następnie ich nasilenie i częstotliwość znacząco spadają. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u pacjentów leczonych Gazyvaro. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Pacjenci z dużą masą guza, mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek istnieje zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym ciężkich. Zgłoszone przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. W przypadku reakcji st. 3. - tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie objawowe, dla st. 1-2. zmniejszyć prędkość wlewu i zastosować leczenie objawowe. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów z prędkością zmniejszoną o 50%, którą można stopniowo zwiększać w zależności od dawki i występowania objawów. Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu Gazyvaro zawsze w przypadkach: jednorazowego wystąpienia reakcji związanej z wlewem st. 4 lub powtórnego wystąpienia reakcji związanej z wlewem st. 3 oraz wystąpienia ostrych, zagrażających życiu objawów ze strony układu oddechowego. **Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne** mogą być trudne do odróżnienia od reakcji związanych z wlewem. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości wlew musi być przerwany i leczenie zakończone. Nie wolno podawać Gazyvaro pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od IgE w wywiadzie. **Zespół rozpadu guza (ZRG):** pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG powinni otrzymać odpowiednie leczenie zapobiegające lizie guza i powinni być odpowiednio nawodnieni na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu Gazyvaro a objawy ZRG powinny być odpowiednio leczone. **Neutropenia:** Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani i odpowiednio leczyć aż do ustąpienia objawów. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką i długotrwałą neutropenią zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej oraz rozważenie profilaktyki przeciwwirusowej i przeciwczyrubicznej. **Małopłytkowość:** Podczas leczenia Gazyvaro zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrej. Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem w trakcie 1. cyklu leczenia. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki Gazyvaro. **Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca:** u pacjentów z chorobami serca, arytmiami występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Mogą one wystąpić jako reakcje związane z wlewem i spowodować zgon. Zaleca się ścisłe monitorowanie pacjentów z chorobami serca. **Zakażenia:** Gazyvaro nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia oraz zachować ostrożność u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. **Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B:** u pacjentów leczonych Gazyvaro, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia Gazyvaro należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBcAb i HBsAg). Nie należy stosować Gazyvaro u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** U pacjentów leczonych Gazyvaro zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej PML. Leczenie Gazyvaro należy wstrzymać podczas diagnostyki PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku rozpoznania PML. **Immunizacja:** ze względu na brak danych nie zaleca się szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami podczas terapii Gazyvaro i u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B (w tym noworodków z wewnątrzmaciczną ekspozycją na obinutuzumab). **Działania niepożądane:** Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, zapalenie jamy nosowej i gardła, opryszczka jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie płuc, zapalenie płuca, półpasiec, grypa, opryszczka jamy ustnej, rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawonokomórkowy, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, gorączka neutropeniczna, zespół rozpadu guza, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, hipokalemia, depresja, migotanie przedsionków, tachyarytmia, dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, kaszel, niedrożność nosa, ból jamy ustnej i gardła, katar, biegunka, zaparcia, niestrawność, guzki krwawnicze, łysienie, świąd, wyprysk, ból stawów, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej, ból kończyn, ból kości, bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu, dysuria, gorączka, astenia, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie masy ciała, zmęczenie, zapalenie oskrzeli, bezsenność, lek, gorączka neutropeniczna, posocznica, PML, reaktywacja WZW typu B, perforacja zatokowo-jelitowa, **reakcje związane z wlewem:** nudności, wymioty, biegunka, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, dreszcze, gorączka, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, tachykardia, duszność, uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, skurcz oskrzeli, podrażnienie gardła i krtani, sapanie, obrzęk krtani, migotanie przedsionków. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/14/937/001 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH; Emil-Barell-Strasse 1; 79639 Grenzach-Wyhlen; Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., Domaniewska 39 B, 02 672 Warszawa. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na www.roche.pl. API nr 5, z dnia 16.04.2020.



Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl



Tasigna® Nilotynib

Postać, skład: Kapsułka twarda. Jedna kapsułka zawiera 50 mg, 150 mg lub 200 mg nilotynibu (w postaci jednowodnego chlorowodoru) oraz substancje pomocnicze, w tym laktazę jednowodną, odpowiednio – 39,03 mg, 117,08 mg lub 156,11 mg na kapsułkę. **Wskazania:** Produkt leczniczy Tasigna jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną pierwotną białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia. Produkt leczniczy Tasigna 200 mg jest wskazany ponadto w leczeniu dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku opóźnienia lub nielateralności na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatinibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania u pacjentów z CML w fazie blastycznej. Produkt leczniczy Tasigna jest wskazany w leczeniu dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku opóźnienia lub nielateralności na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatinibem. **Dawkowanie:** Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W razie powstania dawkę, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kolejną przepisaną dawkę przyjęć. **Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia:** Zalecana dawka produktu leczniczego: – 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej; – 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nielateralnością lub opóźnieniem na uprzednie leczenie. Dla dawki 300 mg podawanej na dobę dostępne są kapsułki twarde po 150 mg. **Dawkowanie u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia:** Dawkowanie u dzieci i młodzieży jest ustalone indywidualnie i zależy od powierzchni ciała pacjenta (mg/m² pc.). Zalecana dawka nilotynibu wynosi 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, w zakreślonym do najbliższej wielkości dawki 50 mg (nie przekraczając maksymalnej dawki pojedynczej wynoszącej 400 mg na dobę) (patrz Tabela 1). Aby uzyskać żądaną dawkę, można łączyć kapsułki twarde Tasigna o różnej mocy. Brak jest doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku poniżej 6 lat z opóźnieniem na imatinib lub nielateralnością imatinibu.

Tabela 1. Schemat dawkowania nilotynibu w dawce 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży

Powierzchnia ciała	Dawka w mg (dwa razy na dobę)	Powierzchnia ciała	Dawka w mg (dwa razy na dobę)
Do 0,32 m ²	50 mg	0,98-1,19 m ²	250 mg
0,33-0,54 m ²	100 mg	1,20-1,41 m ²	300 mg
0,55-0,76 m ²	150 mg	1,42-1,63 m ²	350 mg
0,77-0,97 m ²	200 mg	≥1,64 m ²	400 mg

Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy byli leczeni nilotynibem w terapii pierwszego rzutu i którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5): Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz ChPL). U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozsmarem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS). U pacjentów, którzy utracą MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS), ale nie utracą MMR (MMR = BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) w fazie bez leczenia, poziom transkryptów BCR-ABL należy monitorować co 2 tygodnie aż do chwili, gdy poziom BCR-ABL powróci do zakresu pomiędzy MR4 a MR4,5. Pacjenci, którzy utrzymują poziom BCR-ABL pomiędzy MMR a MR4 w minimum 4 kolejnych pomiarach mogą odrzucić do pierwotnego harmonogramu monitorowania. Pacjenci, którzy utracą MMR, muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg dwa razy na dobę lub w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę, jeśli przed zakończeniem leczenia u pacjenta zmniejszono dawkę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia MMR, a następnie co 12 tygodni (patrz ChPL). **Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną (MR4,5) podczas leczenia nilotynibem po wcześniejszym leczeniu imatinibem:** Można rozważyć zakończenie leczenia u spełniających kryteria dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia (Ph+), którzy byli leczeni nilotynibem przez co najmniej 3 lata, jeśli głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia nilotynibem powinno być inicjowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z CML (patrz ChPL). U spełniających kryteria pacjentów, którzy zakończą leczenie nilotynibem, konieczne jest comiesięczne monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozsmarem przez jeden rok, następnie co 6 tygodni w drugim roku, a później co 12 tygodni. Monitorowanie poziomu transkryptów BCR-ABL musi być wykonywane za pomocą ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnych w Skali Międzynarodowej (IS) o czułości przynajmniej MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS). Pacjenci z potwierdzoną utratą MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS) w fazie bez leczenia (dwa kolejne pomiary wykonywane w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4) lub utratą większej odpowiedzi molekularnej (MMR = BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) muszą wznowić leczenie w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. Leczenie nilotynibem należy wznowić w dawce 300 mg lub 400 mg dwa razy na dobę. U pacjentów wznowiających leczenie nilotynibem należy monitorować poziom transkryptów BCR-ABL co miesiąc aż do ponownego stwierdzenia wcześniej występującej większej odpowiedzi molekularnej lub MR4, a następnie co 12 tygodni (patrz ChPL). **Dostosowanie lub zmiana dawki:** Jeśli wystąpi toksyczność dotycząca układu krwiotwórczego (neutropenia, trombocytopenia) niezwiązana z chorobą podstawową – białaczką – może być konieczne zaprzestanie podawania leku Tasigna przez pewien czas i (lub) zmniejszenie podawanej dawki. Szczegółowe informacje dotyczące dostosowania dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią – patrz ChPL. Jeśli wystąpi umiarkowana lub ciężka, klinicznie istotna toksyczność niedotyająca układu krwiotwórczego, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, a pacjenci powinni być monitorowani i odpowiednio leczeni. Jeśli uprzednio podawana dawka wynosiła 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji i opóźnieniu na imatinib lub nielateralnością imatinibu, lub 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży, podawanie leku można wznowić w dawce 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych oraz w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, gdy objawy toksyczności ustąpią. Jeśli wcześniej podawano 400 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych lub 230 mg/m² pc. raz na dobę u dzieci i młodzieży, leczenie należy zakończyć. Jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki do dawki początkowej 300 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej lub do 400 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów z CML z opóźnieniem lub nielateralnością na leczenie imatinibem, w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, lub do 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży. Zwiększona aktywność lipazy w surowicy. Jeśli nastąpi zwiększenie aktywności lipazy do stopnia 3-4, dawkę u dorosłych pacjentów należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. U dzieci i młodzieży leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości aktywności lipazy powrócą do stopnia ≤1. Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, leczenie należy zakończyć. Aktywność lipazy w surowicy należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.4). Zwiększone stężenie bilirubiny i zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych. Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia bilirubiny do stopnia 3-4 oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do stopnia 3-4 u pacjentów dorosłych, dawkę należy zmniejszyć do 400 mg podawanych raz na dobę lub przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia ≥2 lub zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych stopnia ≥3 u dzieci i młodzieży, leczenie należy przerwać do czasu, gdy wartości powrócą do stopnia ≤1. Następnie, jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. dwa razy na dobę, leczenie można wznowić w dawce 230 mg/m² pc. raz na dobę. Jeśli uprzednio stosowana dawka wynosiła 230 mg/m² pc. raz na dobę, a powrót do stopnia ≤1 trwa dłużej niż 28 dni, leczenie należy zakończyć. Stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych należy oznaczać co miesiąc lub jeśli zaistnieją wskazania kliniczne. **Szczególne populacje pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:** Około 12% pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką w fazie przewlekłej biorących udział w badaniu III fazy i około 30% pacjentów z CML w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji z opóźnieniem lub nielateralnością imatinibu, biorących udział w badaniu klinicznym II fazy było w wieku 65 lat lub starszych. Nie zaobserwowano większych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a osobami dorosłymi w wieku 18 do 65 lat. **Zaburzenia czynności nerek:** Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nilotynib i jego metabolity nie są wydalane z moczem, nie przewiduje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby:** Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki, jednakże podczas ich leczenia należy zachować ostrożność. **Zaburzenia serca:** Wykluczano z udziału w badaniach klinicznych pacjentów z istniejącymi zaburzeniami serca (np. w przebiegu niedawno zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą lub klinicznie istotną bradykardią). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami serca. Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, a także po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy wykonać lipidogram, który należy powtórzyć co najmniej raz w roku podczas długotrwałego leczenia. Podczas leczenia nilotynibem zgłaszano przypadki zwiększenia stężenia glukozy we krwi (patrz ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem należy oznaczyć stężenie glukozy we krwi i monitorować je podczas leczenia. **Dzieci i młodzieży:** Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Tasigna u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2). Brak jest doświadczenia u dzieci w wieku poniżej 2 lat oraz u dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie akceleracji lub w fazie przelomu blastycznego. Nie ma danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 10 lat z nowo rozpoznaną chorobą i istnieją ograniczone dane u dzieci w wieku poniżej 6 lat z opóźnieniem na imatinib lub nielateralnością imatinibu. **Sposób podawania:** Lek Tasigna należy przyjmować dwa razy na dobę co około 12 godzin i nie należy przyjmować go z posiłkiem. Kapsułki twarde należy podzielić w całości, popijając wodą. Nie należy spożywać żadnych pokarmów na 2 godziny przed przyjęciem dawki i przynajmniej jedną godzinę przed przyjęciem dawki leku. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty puszczyku jabłkowego i natychmiast zająć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz ChPL). **Środki ostrożności/Ostrzeżenia:** **Zahamowanie czynności szpiku:** Leczenie

nilotynibem wiąże się z wystąpieniem trombocytonii, neutropenii i niedokrwistości (stopień 3-4 wg skali toksyczności National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Zaburzenia występują częściej u pacjentów z CML i opóźnieniu lub nielateralnością imatinibu, a zwłaszcza u chorych w fazie akceleracji CML. W pierwszych dwóch miesiącach leczenia badanie morfologii krwi należy wykonywać co dwa tygodnie, a później co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Zahamowanie czynności szpiku jest zwykle przemijające, a właściwym postępowaniem jest wstrzymanie podawania leku Tasigna na pewien czas lub zmniejszenie dawki. **Wydużenie odstepu QT:** Wykazano, że nilotynib może powodować zależne od stężenia wydłużenie repolarizacji komór serca, skutkujące wydłużeniem odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, otrzymujących 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę, w stanie stacjonarnym, średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano QTcF >480 msec. Nie odnotowano żadnego przypadku zaburzeń rytmu typu II „torsade de pointes”. W badaniu fazy II u pacjentów nielateralnością imatinibu lub z CML oporną na imatinib, w fazie przewlekłej i w fazie akceleracji, otrzymujących 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę, zaobserwowano średnie zmiany odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 5 i 8 milisekund. U mniej niż 1% pacjentów obserwowano QTcF >500 milisekund. W badaniach klinicznych nie obserwowano przypadków występowania zaburzeń rytmu typu II „torsade de pointes”. W badaniu zdrowych ochotników, narazonych w stopniu porównywalnym z narażeniem pacjentów, średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego, uzyskana w badaniu z placebo wyniosła 7 milisekund (wskaznik sercowy CI ± 4 milisekund). U żadnego z ochotników nie zaobserwowano QTcF >450 milisekund. Ponadto w czasie trwania badania nie zaobserwowano występowania klinicznie istotnej arytmii. Nie zaobserwowano zwiększenia przypadków częstokurczu komorowego typu „torsade de pointes” (intraurwalno i nieurwalnowano). Do istotnego wydłużenia odstępu QT może dojść, gdy nilotynib jest niewłaściwie przyjmowany z silnymi inhibitorami CYP3A4 i (lub) lekami, które mogą wydłużać odstę QT, t (lub) z pokarmem. Współistniejąca hipokalemia lub hipomagnezemia mogą dodatkowo nasilić to działanie. W razie wydłużenia odstępu QT może wystąpić u pacjentów ryzyko zgonu. Należy zachować ostrożność stosując lek Tasigna u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc lub u których występuje znaczne ryzyko wydłużenia odstępu QTc, takich jak: – pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, – pacjentów z niewyważanymi lub znaczącymi chorobami serca, w tym z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, niestabilną dusznicą bolesną lub klinicznie istotną bradykardią; – pacjentów przyjmujących leki przeciwaritrymne lub inne substancje powodujące wydłużenie odstępu QT. Zaleca się ściśle kontrolowanie wpływu leczenia na wydłużenie odstępu QT oraz wykonanie badania EKG przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem i w czasie, gdy istnieją wskazania kliniczne. Przed podaniem leku Tasigna należy skorygować istniejącą hipokalemie i hipomagnezemię, a następnie okresowo kontrolować stężenie potasu i magnezu podczas leczenia. **Należy zgłosić:** U pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, z nielateralnością lub opóźnieniem na leczenie imatinibem, z chorobą serca w wywiadzie lub z istniejącymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka, odnotowano choroby częste przypadki (0,1 do 1%) nagłych zgonów. U pacjentów tych, oprócz procesu nowotworowego, współistniały często inne choroby, jak również przyjmowali oni inne leki. Czynnikiem sprzyjającym mogły być zaburzenia repolarizacji komór. Nie zgłaszano żadnych przypadków nagłego zgonu w badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. **Zatrzymanie płynów i obrzęk:** W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, niebył często (0,1 do 1%) obserwowano ciężkie postaci zatrzymania płynów związanego z przyjmowaniem leku, takie jak wysięk opłucny, obrzęk płuc i wysięk osierdzeniowy. Podobne zdarzenia występowały w doniesieniach po wprowadzeniu leku do obrotu. Należy uważnie badać przypadki niespodziewanego, szybkiego przyrostu masy ciała. Jeżeli w trakcie leczenia nilotynibem wystąpią objawy ciężkiego zatrzymania płynów, należy ustalić ich etiologię i odpowiednio leczyć pacjenta (instrukcja postępowania w przypadku toksyczności niedotyająca układu krwiotwórczego, patrz „Dawkowanie”). **Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego:** Zdarzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego były zgłaszane w randomizowanym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML oraz opisywano je w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. W tym badaniu klinicznym z medianą czasu trwania terapii wynoszącą 6,5 miesięcy, zdarzenia stopnia 3-4 dotyczące układu sercowo-naczyniowego obejmowały chorobę zastoinową tętnic obwodowych (1,4% i 1,1% odpowiednio na dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę), chorobę niedokrwinną serca (2,2% i 1,6% odpowiednio na dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę) i udary niedokrwienne mózgu (1,1% i 2,2% odpowiednio na dawce 300 mg i 400 mg nilotynibu dwa razy na dobę). Należy poradzić pacjentom, by w razie wystąpienia objawów, przedmiotowych i podmiotowych objawów zdarzeń sercowo-naczyniowych natychmiast zgłaszali się za pomocą medycyny. Podczas stosowania nilotynibu należy ocenić stan układu krążenia pacjenta oraz występowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pojawienia się ww./czynników ryzyka, należy zastosować odpowiednie leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi (instrukcja postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności niedotyającej układu krwiotwórczego, patrz „Dawkowanie”). **Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B:** U pacjentów będących przewleklej nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy białkowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia nilotynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt ChPL). **Szczególne monitorowanie dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przewlekłej, którzy uzyskali trwałą głęboką odpowiedź molekularną: Kryteria zakończenia leczenia:** Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających kryteria pacjentów, u których potwierdzono ekspresję typowych transkryptów BCR-ABL e13a2/b2a2 lub e14a2/b3a2. U pacjentów muszą występować typowe transkrypty BCR/ABL umożliwiające ilościowe określenie BCR-ABL, ocenę głębokości odpowiedzi molekularnej i stwierdzenie ewentualnej utraty remisji molekularnej po zakończeniu leczenia nilotynibem. **Monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli leczenie:** Konieczne jest częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL u pacjentów spełniających kryteria zakończenia leczenia przy użyciu ilościowego testu diagnostycznego zwalidowanego dla pomiaru poziomu odpowiedzi molekularnej o czułości przynajmniej MR4,5 (MR4,5 = BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS). Poziom transkrypt BCR-ABL musi być oceniony przed i w trakcie przerwania leczenia (patrz ChPL). Utrata większej odpowiedzi molekularnej (MMR = BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu, lub potwierdzona utrata MR4 (dwa kolejne pomiary w odstępie co najmniej 4 tygodni wykazujące utratę MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS) u pacjentów z CML, którzy otrzymywali nilotynib w leczeniu drugiego rzutu spowodują konieczność wznowienia leczenia w ciągu 4 tygodni od stwierdzenia utraty remisji. W fazie bez leczenia może wystąpić nawrót molekularny, a dane dotyczące długoterminowych wyników nie są jeszcze dostępne. Dlatego bardzo ważne jest, by prowadzić częste monitorowanie poziomów transkryptów BCR-ABL i morfologii krwi z rozsmarem, aby wykryć ewentualną utratę remisji (patrz ChPL). U pacjentów, którzy nie osiągnęli MMR po trzech miesiącach od wznowienia leczenia, należy wykonać badanie na obecność mutacji genu kinazy BCR-ABL. **Badania laboratoryjne i kontrolę:** **Stężenia lipidów we krwi:** W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 1,1% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stopnia 3-4 stężenia całkowitego cholesterolu; nie obserwowano jednak zwiększenia stężenia cholesterolu stopnia 3-4 w grupie otrzymującej dawkę 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę. Zaleca się, by stężenie lipiidów oznaczać przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem, po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w roku podczas długotrwałej terapii. Jeśli konieczne będzie podanie inhibitora reduktazy HMG-CoA (leku zmniejszającego stężenie lipidów), przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL, produktu Tasigna, ponieważ niektóre inhibitory reduktazy HMG-CoA są także metabolizowane z udziałem CYP3A4. **Stężenie glukozy we krwi:** W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznaną CML, u 6,9% i 7,2% pacjentów leczonych nilotynibem w dawce wynoszącej odpowiednio 400 mg i 300 mg dwa razy na dobę wystąpiło zwiększenie stężenia glukozy we krwi stopnia 3-4. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem oznaczyć stężenie glukozy we krwi, a w razie wystąpienia wskazań klinicznych monitorować stężenie glukozy we krwi także podczas leczenia. Jeśli wyniki badań uzasadniają wprowadzenie leczenia, lekarze powinni przestrzegać lokalnie obowiązujących standardów postępowania i wytycznych dotyczących terapii. **Interakcje z innymi lekami:** Należy unikać podawania leku Tasigna z lekami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym, ale nie tylko, ketokonazol, itraconazol, wyczołazol, klaritromycyna, telitromycyna, ryfawiryn). Jeżeli konieczne jest leczenie którymkolwiek z wyżej wymienionych leków, zaleca się w miarę możliwości przerwanie leczenia nilotynibem. Jeżeli przerwanie leczenia nie jest możliwe, wskazane jest dokładna obserwacja, czy nie występuje wydłużenie odstępu QT. Równoczesne stosowanie nilotynibu z lekami, które są silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenofibryna, rifampycyna, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca zwyczajnego) prawdopodobnie zmniejsza narażenie na nilotynib w stopniu mającym znaczenie kliniczne. Dlatego też pacjentom przyjmującym nilotynib należy dobrać do stosowania lek słabiej indukujący CYP3A4. **Włókn pokarmu:** Pokarm zwiększa dostępność biologiczną nilotynibu. Lek Tasigna nie wolno przyjmować w czasie posiłków. Lek należy przyjmować dwie godziny po posiłku. Nie należy przyjmować pokarmu w ciągu przynajmniej jednej godziny od przyjęcia dawki leku. Należy unikać spożywania soku z grejpfruta i innych pokarmów, o których wiadomo, że hamują działanie CYP3A4. Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek twardych, mogą rozpuścić zawartość każdej kapsułki twardej w jednej łyżeczce do herbaty przecieru jabłkowego i natychmiast zająć. Nie wolno używać objętości większej niż zawartość jednej łyżeczki do herbaty przecieru jabłkowego ani żadnego innego pokarmu niż przecier jabłkowy. **Zaburzenia czynności wątroby:** Zaburzenia czynności wątroby mają niewielki wpływ na farmakokinetykę nilotynibu. Podawanie pojedynczych dawek 200 mg nilotynibu spowodowało zwiększenie AUC odpowiednio o 35%, 35% i 19% u pacjentów z lekimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Przewidywana wartość C_{max} nilotynibu w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio o 29%, 18% i 22%. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) była 2,5-krotnie większa niż górna granica normy (lub 5-krotnie, jeśli było to związane z chorobą) i (lub) u których stężenie bilirubiny całkowitej przekraczało 1,5-krotnie górny granicy normy. Nilotynib jest metabolizowany głównie w wątrobie. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami w surowicy zaobserwowano zwiększenie aktywności lipazy w surowicy. U pacjentów, którzy przebyli zapalenie trzustki należy zachować ostrożność. Jeśli wystąpien aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, leczenie nilotynibem należy przerwać i rozważyć wykonanie odpowiednich badań diagnostycznych w celu wykluczenia zapalenia trzustki. **Callotek wycięcie żołądka:** Dostępność biologiczna nilotynibu może być zmniejszona u pacjentów po zabiegu całkowitego wycięcia żołądka. Należy rozważyć częstsze kontrole tych pacjentów. **Zespół ropnia guza:** Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu ropnia guza (TLS, ang. tumor lysis syndrome), przed rozpoczęciem leczenia nilotynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego. **Laktaza:** Kapsułki twarde leku Tasigna zawierają laktazę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziecięcą nielateralnością laktazy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Dzieci i młodzieży:** U dzieci obserwowano, częściej niż u dorosłych, odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, tj. przemijające zwiększenie w stopniu łagodnym do umiarkowanego aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny całkowitej, wskazujące na zwiększone ryzyko hepatocytosis u dzieci i młodzieży (patrz ChPL).

Należy monitorować czynność wątroby (stężenie bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych) raz na miesiąc lub w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie w przypadku zwiększonego stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz wątrobowych polega na czasowym wstrzymaniu podawania nielotyliby, zmniejszeniu dawki i (lub) zakończeniu leczenia nielotylibem. Długoterminowe skutki przewlekłego leczenia nielotylibem u dzieci i młodzieży są nieznane. W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z CML u pacjentów leczonych nielotylibem wykazano opóźnienie wzrostu (patrz punkt 4.8). W populacji dzieci i młodzieży leczonych nielotylibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu. **Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja:** W trakcie leczenia nielotylibem i przez okres do dwóch tygodni po zakończeniu leczenia konieczne jest stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym wysoce skutecznej metody antykoncepcji. **Ciąża:** Brak danych dotyczących stosowania nielotyliby u kobiet w okresie ciąży lub są one ograniczone. Leku Tassigna nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia nielotylibem. Jeżeli lek jest stosowany w czasie ciąży, pacjentki należy poinformować o ryzyku dla płodu. Jeśli kobieta leczona nielotylibem rozważa zajście w ciążę, można rozważyć zakończenie leczenia na podstawie kryteriów kwalifikujących do dostawienia leczenia opisanych powyżej. Istnieją ograniczone dane dotyczące ciąży u pacjentek podczas próby remisji bez leczenia (ang. treatment-free remission, TFR). W przypadku planowania ciąży w fazie TFR pacjentka musi być poinformowana o potencjalnej potrzebie wznowienia leczenia nielotylibem podczas ciąży. **Karmienie piersią:** Nie wiadomo czy nielotylib przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie nielotylibu do mleka. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt, kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem Tassigna i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu. **Podność:** Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic szczura. Pacjenci, u których występują zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia lub inne objawy niepożądane mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, powinni unikać wykonywania tych czynności, aż do momentu ustąpienia działań niepożądanych. **Działania niepożądane:** Dane przedstawione poniżej dotyczą narazenia na nielotylib łącznej dawcy 737 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+ w fazie przewlekłej (n=279), leczonych zalecaną dawką 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu II fazy oraz dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=321) i w fazie akceleracji (n=137), z opornością lub nietolerancją imatynibiu leczonych zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę, w ramach wieloosrodkowego, otwartego badania klinicznego II fazy. Przedstawiono również informacje o bezpieczeństwie stosowania pochodzące z dwóch badań z zakończeniem leczenia produktem leczniczym Tassigna. **Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej:** Mediana czasu trwania narazenia na lek wyniosła 60,5 miesięcy (zakres 0,1-70,8 miesiąca). Najczęstszymi (≥10%) niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle mięśni i bóle w nadbrzuszu. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Zaparcie, suchość skóry, osłabienie, skurcze mięśni, biegunka, bóle stawów, ból brzucha, wymioty i obrzęki obrwodoce obserwowano rzadziej (<10% i ≥5%), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie były konieczne zmniejszenie dawki. Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenia (18%), neutropenia (15%) i niedokrwistość (8%). Do biochemicznych działań niepożądanych leku należą: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (24%), hiperbilirubinemia (16%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (12%), zwiększenie aktywności lipazy (11%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (10%), hiperglikemia (4%), hipercholesterolemia (3%) i hipertriglicerydemia (<1%). Wyseki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 2% i <1% pacjentów przyjmujących nielotylib w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów. Średnia zmiana odstępu QTcF od poziomu początkowego w stanie stacjonarnym wyniosła 6 msec. U żadnego z pacjentów nie obserwowano bezwzględnych wartości QTcF >500 msec podczas leczenia badanym lekiem. Zwiększenie QTcF powyżej 60 msec względem stanu początkowego odnotowano u <1% pacjentów podczas leczenia badanym lekiem. Nie odnotowano żadnego przypadku nagłego zgonu lub zaburzeń rytmu typu „torsade de pointes” (przemijających i/lub utrwalonych). W żadnym momencie leczenia nie obserwowano zmniejszenia średniej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) względem stanu początkowego. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono LVEF <45% podczas leczenia, ani bezwzględnego zmniejszenia LVEF o ponad 15%. U 10% pacjentów przerwano leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. **Dorośli pacjenci z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji z opornością na imatynib lub nietolerancją imatynibu:** Dane przedstawione poniżej dotyczą narazenia na nielotylib 458 dorosłych pacjentów z CML w fazie akceleracji (n=321) oraz w fazie akceleracji (n=137), z opornością lub nietolerancją imatynibu, leczonych w ramach wieloosrodkowego, otwartego badania II fazy, zalecaną dawką 400 mg dwa razy na dobę. Najczęstszymi zgłaszanymi (≥10%) niehematologicznymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były wysypka, świąd, nudności, zmęczenie, ból głowy, wymioty, bóle mięśni, zaparcie i biegunka. Nasilenie większości wyżej wymienionych działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanie ciężkiego. Łysienie, kurcze mięśni, zmniejszenie laknicja, bóle stawów, ból brzucha, bóle kości, obrzęki obrwodoce, osłabienie, ból w nadbrzuszu, suchość skóry, rumień i ból kończyn obserwowano rzadziej (<10% i ≥5%) i były o nasileniu lekkim do umiarkowanie ciężkiego (stopień 1 lub 2). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leku nastąpiło u 16% pacjentów w fazie przewlekłej (CP) i 10% pacjentów w fazie akceleracji (AP). Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenia (31%), neutropenia (17%) i niedokrwistość (14%). U <1% pacjentów przyjmujących lek Tassigna wystąpiły wysięki opłucnowe i osierdziowe oraz powikłania wskutek zatrzymania płynów. U <1% pacjentów zaobserwowano niewydolność serca. Krwawienie z przewodu pokarmowego i krwawienie w osrodkowym układzie nerwowym zgłoszono u odpowiednio 1% i <1% pacjentów. U mniej niż 1% pacjentów obserwowano OTF dłuższe niż 500 milisekund. Nie zaobserwowano przypadków częstokurczu komorowego typu „torsade de pointes” (przemijających i/lub utrwalonych). Poniżej przedstawiono niehematologiczne objawy niepożądane (z wyjątkiem zmian w wynikach badań laboratoryjnych) zaobserwowane u co najmniej 5% pacjentów leczonych nielotylibem w dawce 300 mg dwa razy na dobę w randomizowanym badaniu II fazy. Działania niepożądane pogrupowano zgodnie z częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tassigna 150 mg: Bardzo często: bóle głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, wysypka, świąd, ból mięśni, zmęczenie, łysienie. **Często:** zaparcie, biegunka, wymioty, ból w jamie brzusznej, niestrawność, suchość skóry, ból stawów, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obrwodoce, osłabienie. Następujące działania niepożądane zgłaszano u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych leku Tassigna u mniej niż 5% pacjentów. Uwzględniono również bardzo często (≥1/10) zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, nieuwzględnione w wykazie niehematologicznych działań niepożądanych. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne. **Bardzo często:** hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi), hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. **Często:** zapalenie mieszków włosowych, zakazanie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa), brodawczak skóry, leukopenia, eozynofilia, limfopenia, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, hiperglikemia, zmniejszenie laknicja, hipokalcemia, hipokaliemia, bezsenność, depresja, lek, nieukładowe zawroty głowy, niedoczulica, neuropatia obrwodoce, swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka), układowe zawroty głowy, dławica piersiowa*, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia, migotanie przedsionków, dodatkowa skręć komorowa, bradykardia**), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG*, kołatanie serca*, zawał mięśnia sercowego**, nadciśnienie tętnicze, udereza gorąca, zwężenie tętnic obrwodoce, duszność, kaszel, rozdzienie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia, zaburzenia czynności wątroby, rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczone i trądzikopodobne), nocne poty, wyprysk, ból kości, ból pleców, osłabienie mięśni, gorączka, ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia globuliny. **Niezbyt często:** pancytopenia, hiperkalemia, dyslipidemia, dła, udar niedokrwienny, zawał mózgu, migrena, parastezje, obrzęk powiek, fotopsja, krwawienie do spojówek, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka), niewydolność serca, sinica**, chromanie przestankowe, miążdżca zarostowa tętnic obrwodoce, miążdżca, wysięk opłucnowy, zapalenie trzustki, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów, żółtaczka, wysypka polekowa, ból skóry, ból mięśniowo-szkieletowy, ból w boku, zaburzenia erekcji, ból, dreszcze, odcięcie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna), złe samopoczucie. **Częstość nieznana:** zakazanie wirusem opryszczki, kandydoza jamy ustnej, ropień podskórny, ropień odbląd, gryzica ciała, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia, neutropenia z gorączką, nadwrażliwość, włótna nadczynność przytarczyc, hiperurykemia, hipoglikemia, zaburzenia apetytu, anemiza, dysfonia, epizod mózgowo-naczyniowy, zwężenie tętnic podstawnej mózgu, omdlenie, drętanie, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg, przeczulica, obrzęk wokół oczu, zapalenie powiek, ból oka, chorionetropalia, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka, niewyraźne widzenie, zmniejszenie frakcji wyrzutowej**, wysięk osierdziowy**, zapalenie osierdza**, zaburzenia czynności rozkurczowej**, blok lewej odnogi pęczka Hisa**, krwiaki, zwężenie tętnic obrwodoce, duszność wysiłkowa, zapalenie opłucnej, krwawienie z nosa, ból części ustnej gardła, wrzód przełyku, wrzód żołądka, ból przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzy krwawicowe, przepuklina rozrozu przełykowego, krwotok odbytowy, zapalenie dżasł, toksyczne zapalenie wątroby, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, pęcherze, torbiele skórne, wzrost gruczołów jowych, obrzęk twarzy, zanik skóry, przerost skóry, przerost skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przebarwienia skóry, hiperkeratoza, łuszczyca, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, nieprawidłowe zabarwienie moczu, ginekomastia, stwardnienie piersi, nadmierne obfite krwawienie mieszkawkowe, obrzęk brodawek, obrzęk twarzy, obrzęki miejscowe, zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia pęplidy C, zmniejszenie masy ciała. Klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych u dorosłych pacjentów – patrz ChPL (tabela 4). **Opis wybranych działań niepożądanych: Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B:** Opisano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz ChPL).

Tassigna 50 mg i 200 mg: Bardzo często: ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, wysypka, świąd, łysienie, bóle mięśniowe, zmęczenie, zaparcie*, biegunka**, wymioty**. **Często:** jadłowstręt*, zaparcia*, biegunka**, wymioty**, ból brzucha, niestrawność, suchość skóry, rumień, ból stawów, kurcze mięśni, ból stawów, ból kości, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obrwodoce. Następujące działania niepożądane zgłaszano u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych leku Tassigna służących za podstawę dla zatwierdzonego wykaza, z częstością mijającą niż 5%. Uwzględniono również bardzo często działani niepożądane polegające na zmianach w wynikach badań laboratoryjnych, nieuwzględnione w wykazie niehematologicznych działań niepożądanych. Te działania niepożądane podano uwzględniając znaczenie kliniczne. **Bardzo często:** hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi), hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. **Często:** zapalenie mieszków włosowych, zakazanie górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej części nosowej gardła, zapalenie błony śluzowej nosa), brodawczak skóry, leukopenia, eozynofilia, neutropenia z gorączką, pancytopenia, limfopenia, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerydemia, depresja, bezsenność, lek, nieukładowe zawroty głowy, neuropatia obrwodoce, niedoczulica, parastezje, krwawienie do oka, obrzęk wokół oczu, swędzenie oka, zapalenie spojówek, suchość oka (w tym zespół suchego oka), układowe zawroty głowy, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca (w tym blok przedsionkowo-komorowy, trzepotanie serca, dodatkowe skurcze, tachykardia, migotanie przedsionków, bradykardia), kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, nadciśnienie tętnicze, udereza gorąca, zwężenie tętnic obrwodoce, duszność, duszność wysiłkowa, krwawienie z nosa, kaszel, dysfonia, zapalenie trzustki, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, rozdzienie jamy brzusznej, zaburzenia smaku, wzdęcia, zaburzenia czynności wątroby, nocne poty, wyprysk, pokrzywka, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry (w tym alergiczne, złuszczone i trądzikopodobne), ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból w boku, ból szyi, osłabienie mięśni, częstomocz, ból w klatce piersiowej (w tym ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem), ból, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia globuliny. **Niezbyt często:** zapalenie płuc, zakazanie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, zakazanie wirusem opryszczki, kandydoza (w tym kandydoza jamy ustnej), nadpłytkowość, leukocytoza, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, odwodnienie, zwiększenie laknicja, dła, dyslipidemia, krwotok wewnątrzkrążkowy, udar niedokrwienny, przemijający napad niedokrwienny, zawał mózgu, migrena, utrata przytomności (w tym omdlenie), drętanie, zaburzenia koncentracji, przeczulica, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, krwawienie do spojówek, zmniejszona zdolność wzroku, obrzęk powiek, fotopsja, przekrwienie (twardówki, spojówki, oka), podrażnienie oka, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, szmer sercowy, wysięk osierdziowy, sinica, przełom nadciśnieniowy, miążdżca zarostowa tętnic obrwodoce, chromanie przestankowe, zwężenie tętnic kończyn, krwiaki, miążdżca, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, choroba stródmózgowia płuc, ból opłucnowy, zapalenie opłucnej, ból gardła i krtań, podrażnienie gardła, krwotok z przewodu pokarmowego, krew w kale, opruznienie jamy ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból przełyku, suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka, wrażliwość zębów, toksyczny wpływ na wątrobę, toksyczne zapalenie wątroby, żółtaczka, złuszczonej skóry, zapalenie skóry, wysypka polekowa, ból skóry, wybroczyny, obrzęk twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, bolesne oddawanie moczu, nagłe odcięcie moczu, częste oddawanie moczu w nocy, ból piersi, ginekomastia, zaburzenia erekcji, obrzęk twarzy, obrzęk nóg, choroby opryszczkowe, dreszcze, odcięcie zmian w temperaturze ciała (w tym uczucie gorąca, uczucie zimna), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi. **Częstość nieznana:** posocznica, ropień podskórny, ropień odbląd, gryzica ciała, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, brodawczak jamy ustnej, paraproteinemia, nadwrażliwość, włótna nadczynność przytarczyc, zapalenie nerwu, hiperurykemia, hipoglikemia, dezorientacja, splątanie, anemiza, dysfonia, epizod mózgowo-naczyniowy, obrzęk mózgu, zapalenie nerwu wzrokowego, letarg, zaburzenia czucia, zespół niespokojnych nóg, obrzęk rozrozu wzrokowego, chorionetropalia, podwójne widzenie, światłowstręt, opuchnięcie oka, zapalenie powiek, ból oka, alergiczne zapalenie spojówek, choroby powierzchni oka, zaburzenia słuchu, ból ucha, szumy uszne, zaburzenia czynności komórek, zapalenie osierdza, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, wzrost krwotoczny, niedociśnienie tętnicze, zakrzepica, nadciśnienie płucne, świszczący oddech, ból części ustnej gardła, perforacja wzdrosz żołądka i jelit, krwotok zaotrzewnowy, krwawe wymioty, wrzód przełyku, wrzodziejące zapalenie przełyku, niedrożność przepuszczająca jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, guzy krwawicowe, przepuklina rozrozu przełykowego, krwotok odbytowy, zapalenie dżasł, zastój żółci, powiększenie wątroby, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, owrodzenie skóry, zespół erytrodyzestazji dloniowo-podeszowej, wybroczyny punktowe, nadwrażliwość na światło, pęcherze, torbiele skórne, wzrost gruczołów jowych, zanik skóry, przebarwienia skóry, złuszczenie skóry, nadmierna pigmentacja skóry, przerost skóry, hiperkeratoza, łuszczyca, zapalenie stawów, niewydolność nerek, krwimocz, nietrzymanie moczu, nieprawidłowe zabarwienie moczu, stwardnienie piersi, nadmierne obfite krwawienie mieszkawkowe, obrzęk brodawek, obrzęk mięsowy, zwiększenie stężenia tropaniny, zwiększenie stężenia nieskonjugowanej bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia insuliny we krwi, zmniejszenie stężenia pęplidy C, zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc we krwi. Klinicznie istotne lub ciężkie odchylenia od normy w rutynowych badaniach hematologicznych lub biochemicznych – patrz ChPL (tabela 3). **Opis wybranych działań niepożądanych: Nagły zgon:** W badaniach klinicznych z lekiem Tassigna i (lub) w programach leczniczych w ramach tzw. „compassionate use” u pacjentów z CML w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji oraz opornością lub nietolerancją imatynibu zgłaszano niebyt często (0,1 do 1%) nagłe zgonu pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub z istnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka. **Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B:** Opisano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz ChPL).

Doświadczanie po wprowadzeniu leku do obrotu: Następujące działania niepożądane pochodzą z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego Tassigna do obrotu, na podstawie zgłoszeń spontanicznych, raportów literaturowych, programów rozszerzonego dostępu oraz badań klinicznych innych niż ogólnosiłwowe badania rejestracyjne. Ponieważ działania te zgłaszano dwobrobinie w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narazieniem na nielotylib nie zawsze jest możliwe. Bardzo często: u dzieci i młodzieży leczonych nielotylibem wykazano opóźnienie wzrostu. Rzadko: przypadki wystąpienia zespołu rozpadu gazu u pacjentów leczonych nielotylibem. Częstość nieznana: u pacjentów leczonych nielotylibem zgłaszano przypadki parazytaria twarzą. **Dzieci i młodzieży:** Bezpieczeństwo stosowania nielotylibu u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do <18 lat) z CML z chromosomem Philadelphia (n=69) analizowano w dwóch badaniach (patrz punkt 5.1 ChPL). U dzieci i młodzieży częstość, rodzaj i nasilenie obserwowanych działań niepożądanych były na ogół zgodne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u osób dorosłych, z wyjątkiem odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak hiperbilirubinemia (stopnia 3/4: 13,0%) i zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT stopnia 3/4: 1,4%; AlAT stopnia 3/4: 8,7%), które zgłaszano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych. Podczas leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). **Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży:** W analizie pośredniej dokonanej podczas badania z udziałem dzieci i młodzieży z CML przy medianie ekspozycji równej 33 miesiące w każdej kohortie (pacjenci z CML Ph+ w fazie przewlekłej) chorobą nowo rozpoznaną lub chorobą oporną na leczenie albo nietolerancją leczenia) opóźnienie wzrostu (zwiększenie o dwa główne kanały centylowe od stanu początkowego) wykazano u 12,1% pacjentów. W populacji dzieci i młodzieży leczonej nielotylibem zaleca się uważne monitorowanie wzrostu (patrz punkt 4.4). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL). **Pozwolenia Komisji Europejskiej** na dopuszczenie do obrotu nr: Tassigna 50 mg – EU/1/07/422/015; Tassigna 150 mg – EU/1/07/422/005-006, EU/1/07/422/009-010, EU/1/07/422/013; Tassigna 200 mg – EU/1/07/422/001-004, EU/1/07/422/007-008, EU/1/07/422/011-012, EU/1/07/422/014. **Kategoria dostępności:** Rop – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Podmiot odpowiedzialny:** Novartis Europe Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irlandia. **Uwaga:** Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Pełna informacja o leku jest dostępna w:** Novartis Poland Sp. o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. +48 22 375 4 888. **Opracowano:** 10/2020.

* Zgłaszane w badaniu III fazy, w grupie przyjmującej dawkę 300 mg dwa razy na dobę i (lub) 400 mg dwa razy na dobę.
 * CML – faza przewlekła i CML – faza akceleracji z opornością lub nietolerancją na imatynib, 400 mg dwa razy na dobę, n=458; ** Nowo rozpoznana CML – faza przewlekła, 300 mg dwa razy na dobę, n=279.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundacyjnych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Tassigna (nielotylib) 200 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909990073535 jest dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej ICD-10 C92.1” (załącznik B.14 do ww. Obwieszczenia Ministra Zdrowia). Urzędowa cena zbytu wynosi 10 588,46 zł. Poziom odpłatność dla pacjenta: bezpłatnie.

Lepsze możliwości

CZAS

NA GAZYVARO W FL



GAZYVARO istotnie poprawia
wyniki leczenia chorych na FL^{1,2}

G
GAZYVARO[®]
obinutuzumab

1. Marcus R i wsp. N Engl J Med 2017; 377(14): 1331-1344.
2. Cheson BD i wsp. J Clin Oncol 2018; 36(22): 2259-2266.



Roche Polska Sp. z o.o.
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B
tel. (22) 345 18 88, fax (22) 345 18 74
www.roche.pl

MÓJ CEL NA DZIŚ ...

TFR* JUTRO



OD
1 LIPCA
2019

**TASIGNA – PIERWSZY I JEDYNY INHIBITOR KINAZY TYROZYNOWEJ
POZWALAJĄCY NA ODSZTAWIENIE TERAPII W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO
„LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ ICD-10 C92.1”¹**

* TFR – remisja wolna od leczenia (ang. *treatment free remission*)

1. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, 27 czerwca 2019 roku, poz. 50. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Program lekowy: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1), załącznik B.14.

Skrócona informacja o leku stanowiąca integralną część reklamy jest dostępna wewnątrz wydawnictwa.

PL2010307022 10/2020

 **Tasigna**[®]
(nilotynib)