

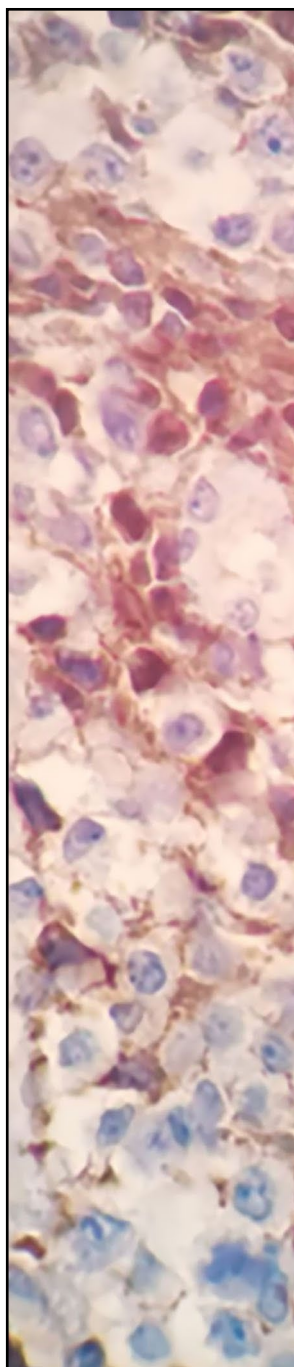
Hematologia

e-ISSN 2720-4944

ISSN 2720-2240

Edukacja

rok 2022, tom 2, numer 3-4



STANOWISKO EKSPERTÓW

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych
Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Krzysztof Tomaszewicz, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik i wsp.

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów

Andrzej Marszałek, Agnieszka Wierzbowska, Marta Libura i wsp.

PRACE POGLĄDOWE

Diagnostyka i leczenie ITP w warunkach polskich

Diagnosis and treatment of ITP in Poland

Piotr Małecki, Sebastian Grosicki

Makroglobulinemia Waldenströma — diagnostyka i leczenie

Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment

Krzysztof Giannopoulos

Opcje terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka

Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome

Marcela Maksymowicz, Sara Moqbil, Piotr Machowiec, Monika Podhorecka

Wenetoklaks z azacytydyną w terapii AML

Venetoclax and azacitidine in the treatment of AML

Andrzej Szczepaniak, Lidia Gil, Sebastian Giebel i wsp.

OPISY PRZYPADKÓW

Miejscowo naciekający PBL odbytnicy u pacjenta HIV-ujemnego

Plasmablastic lymphoma of the rectum with local invasion in an HIV-negative patient

Joseph Alburquerque-Melgarejo, Juan Carlos Roque-Quezada, Javier Dulanto Moscoso i wsp.

Limfohistocytoza hemofagocytarna — opis serii przypadków

Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series

Daria Majowicz, Konrad Kostrzewa, Tomasz Gromek i wsp.

PYTANIA TESTOWE

**OD 30 LAT
AKTYWNIEM UCZESTNICZYMI
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.**



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
Ikamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne

Hematologia

e-ISSN 2720-4944

ISSN 2720-2240

Edukacja

www.journals.viamedica.pl/hematologia_educacja

Redaktor Naczelna

Iwona Hus, Warszawa

Zastępca Redaktor Naczelnej

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktorzy Działów

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-Ciećkiewicz, Warszawa

Hemostaza

Krzysztof Chojnowski, Łódź

Jerzy Windyga, Warszawa

Laboratoryjna hematologia medyczna

Przemysław Juszczyński, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgniarstwa

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

Sekretarz Redakcji

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktor prowadząca

Joanna Gajkowska, Gdańsk

Rada Naukowa

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-Matysek, 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 — Edukacja (ISSN 2720-2240) jest czasopismem wydawanym

4 razy w roku przez VM Media Group sp. z o.o., Grupa Via Medica

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

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

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

<http://www.viamedica.pl>



Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Dział Nauki

ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

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

e-mail: iwonach.hus@gmail.com

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej na 2023 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.

BNP Paribas Bank Polska S.A.

70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

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

Reklamy: należy się kontaktować z wydawnictwem Via Medica

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

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden 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_educacja/about/legalNote



Hematologia

e-ISSN 2720-4944

ISSN 2720-2240

Edukacja

www.journals.viamedica.pl/hematologia_educacja

2022, tom 2, nr 3–4

Spis treści

STANOWISKO EKSPERTÓW

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych 103

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Krzysztof Tomasiewicz, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Krzysztof Giannopoulos,
Iwona Hus, Piotr Rutkowski

Komentarz do artykułu „Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych” 112

Ewa Lech-Marańda

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów 113

Andrzej Marszałek, Agnieszka Wierzbowska, Marta Libura, Tomasz Kubiśkowski,
Bartosz Wasąg, Maciej Krzakowski

PRACE POGLĄDOWE

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — diagnostyka i leczenie w warunkach polskich..... 125

Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in Poland

Piotr Małecki, Sebastian Grosicki

Makroglobulinemia Waldenströma — diagnostyka i leczenie 132

Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment

Krzysztof Giannopoulos

Opcje terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka 141

Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome

Marcela Maksymowicz, Sara Moqbil, Piotr Machowiec, Monika Podhorecka

Praktyczne aspekty stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej u chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii 158

Practical aspects of the use of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia in patients ineligible for intensive chemotherapy

Andrzej Szczepaniak, Lidia Gil, Sebastian Giebel, Grzegorz Helbig, Tomasz Wróbel,
Jan Maciej Zaucha, Bożena Budziszewska, Agnieszka Wierzbowska

OPISY PRZYPADKÓW

Całkowita remisja chłoniaka plazmablastycznego u pacjenta bez zakażenia HIV po zastosowaniu chemioterapii według schematu DA-EPOCH 171

Plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient with complete remission after chemotherapy with DA-EPOCH

Joseph Albuquerque-Melgarejo, Juan Carlos Roque-Quezada, Javier Dulanto Moscoso,
Emanuel Salcedo Davila, Brady Beltrán Gárate

Limfohistiocytoza hemofagocytarna — opis serii przypadków	
Stężenie ferrytyny w surowicy jako wskaźnik skuteczności leczenia	179
Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series. Serum ferritin level as an indicator of treatment effectiveness	
<i>Daria Majowicz, Konrad Kostrzewa, Tomasz Gromek, Bożena Sokołowska, Marek Hus</i>	
PYTANIA TESTOWE	188



Szanowni Państwo,

oddajemy w Państwa ręce kolejny, ostatni w roku 2022, numer czasopisma „Hematologia — Edukacja”. Znajdziecie w nim Państwo dwa stanowiska ekspertów. Pierwsze to rekomendacje dotyczące profilaktyki infekcji koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) u chorych immunoniekompetentnych. Autorzy zwracają uwagę, że SARS-CoV-2 nadal może stanowić zagrożenie dla chorych z grup ryzyka, do których należą chorzy z zaburzeniami odporności związanymi z chorobą nowotworową lub jej leczeniem. Z powodu między innymi istotnie mniejszej skuteczności szczepień przeciw chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) u tych pacjentów formą zalecanej profilaktyki jest immunoprofilaktyka bierna za pomocą przeciwciał monoklonalnych. Drugie stanowisko ekspertów dotyczy mutacji genu IDH1. W artykule przedstawiono jej znaczenie w patogenezie nowotworów, przede wszystkim ostrej białaczki szpikowej i raka dróg żółciowych, oraz metody oceny. Omówiono również przesłanki teoretyczne do stosowania i wyniki kliniczne leczenia inhibitorem IDH1.

Kolejna część to cztery prace poglądowe. W pierwszej publikacji przedstawiono aktualne dane dotyczące diagnostyki i leczenia małopłytkowości immunologicznej, uwzględniając możliwości i ograniczenia poszczególnych form terapii w Polsce, przede wszystkim agonistów receptora dla tromboopoetyny. W drugiej pracy opisano zasady nowoczesnej diagnostyki i leczenia makroglobulinemii Waldenströma (WM, Waldenström macroglobulinemia) z podkreśleniem, że opcji terapii jest coraz więcej, a szczególnie ważnym krokiem naprzód było wprowadzenie do leczenia WM inhibitorów kinazy Brutona, nadal niestety niedostępnych w tym wskazaniu w Polsce. Krajobraz terapeutyczny staje się coraz szerszy w przypadku zespołów mielodysplastycznych wysokiego ryzyka — opcje leczenia, włącznie z nowymi terapiami celowanymi, zostały szczegółowo omówione w trzeciej pracy poglądowej. Terapie celowane zajmują obecnie coraz ważniejsze miejsce w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, acute myeloid leukemia) — od września 2022 roku inhibitor BCL-2 (wenetoklaks) jest refundowany w połączeniu z azacytydyną (AZA) w ramach programu lekowego dla polskich chorych. Jest to zupełnie nowa metoda leczenia AML, wymagająca znajomości zasad i indywidualizacji terapii. Przedstawienie przez Autorów najważniejszych elementów praktyki klinicznej stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA w odniesieniu do schematu dawkowania, postępowania w przypadku występowania cytopenii oraz dostosowania dawki w przypadku ryzyka wystąpienia interakcji lekowych dawkowania jest w mojej opinii bardzo wartościowe i potrzebne.

Trzecią część stanowią dwa opisy przypadków klinicznych. Pierwszy z nich dotyczy uzyskania całkowitej remisji chłoniaka plazmablastycznego u pacjenta bez zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, human immunodeficiency

virus) po zastosowaniu schematu DA-EPOCH. Doskonałym uzupełnieniem tekstu artykułu są zdjęcia i ryciny. W drugiej pracy Autorzy opisują przebieg diagnostyki i leczenia limfohistiocytozy hemofagocytarnej u trzech chorych, ukazując złożoność obrazu klinicznego, trudności w diagnostyce, zasady i możliwości również w przypadku oporności.

Zapraszam Państwa do lektury!

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iwona Hus'. The signature is written in a cursive, somewhat stylized script.

Redaktor Naczelna

Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetyentnych

Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients

Krzysztof Tomasiewicz¹, Alicja Dębska-Ślizień², Magdalena Durlik³, Krzysztof Giannopoulos⁴, Iwona Hus^{5, 6}, Piotr Rutkowski⁷

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

³Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Oddział Hematologiczny, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

⁵Klinika Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

⁶Zakład Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁷Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomasiewicz K, Dębska-Ślizień A, Durlik M et al. Recommendation for prevention of SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients.

Hematol Clin Pract. 2022; 13 (3–4): 81–88, DOI: 10.5603/HCpa2022.0012.

Należy cytować wersję pierwotną

Wstęp

Pojawienie się pod koniec 2019 roku nowego koronawirusa SARS-CoV-2 zmieniło rzeczywistość i wprowadziło poważne zagrożenie zdrowotne w skali globalnej. Pandemia COVID-19 spowodowała śmierć ponad 6 milionów osób, a liczba zakażeń oficjalnie zarejestrowanych wynosi 600 milionów. W Polsce zmarło 117 000 osób, a liczba zarejestrowanych infekcji przekroczyła 6 milionów, przy czym liczby te z pewnością nie odzwierciedlają wartości rzeczywistych. W ciągu ostatnich 2 lat zdefiniowano czynniki ryzyka ciężkiego COVID-19. Oprócz chorób układu krążenia, chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość) na liście tej znajdują się jednostki chorobowe, które wiążą się z upośledzeniem funkcji układu odporności albo z powodu samego procesu chorobowego, albo wskutek prowadzonego leczenia. Czynniki te w chwili

obecnej mają podwójne znaczenie. Oprócz ryzyka ciężkiego przebiegu, sprowadzają również ryzyko niedostatecznej odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19, często oznaczające brak jakiegokolwiek odporności swoistej.

Poniżej przedstawiono stanowisko ekspertów onkologii, hematologii, transplantologii (reprezentujących Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Polskie Towarzystwo Transplantacyjne) oraz chorób zakaźnych dotyczące sposobu postępowania profilaktycznego w grupie pacjentów immunoniekompetyentnych z uwzględnieniem chorych na nowotwory lite, hematoonkologicznych oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych i narządów litych. W celu odnalezienia istotnych dowodów naukowych przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej i baz informacji medycznej. Zasadność wykorzystania

Adres do korespondencji: Piotr Rutkowski, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, e-mail: Piotr.Rutkowski@pib-nio.pl

wszystkich dostępnych obecnie form profilaktyki nie budzi jakichkolwiek wątpliwości, a pojawiające się liczne obserwacje kliniczne, w tym polskie, potwierdzają znaczenie właściwego postępowania zwłaszcza w tej grupie chorych. Dostępność szczepionek przeciwko COVID-19 oraz ewolucja wirusa — pojawienie się kolejnych subtypów wariantu omikron, daje nadzieję na stopniowe zmniejszenie umieralności. W przypadku omawianej grupy chorych nadal istnieje jednak ryzyko ciężkiego przebiegu i nieskuteczności powszechnie przyjętych zasad postępowania. Ponadto wynikające z infekcji SARS-CoV-2 wszelkie opóźnienia w terapii chorób podstawowych niosą ryzyko niekorzystnego rokowania.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u osób z nowotworami narządów litych

Wpływ typu nowotworu

Nowotwory lite *per se* w porównaniu z nowotworami hematologicznymi mają mniejszy wpływ na negatywny przebieg zakażenia SARS-CoV-2, jednak gorszy stan sprawności według ECOG oraz wyższy stopień zaawansowania nowotworu u chorych na nowotwory lite jest związany z większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 [1]. Ryzyko konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii i ryzyko zgonu wzrastają w tej grupie o około 50–66%. Oczywiście częściowo może to wynikać ze specyficznej struktury wiekowej chorych onkologicznych (chorzy w starszym wieku w porównaniu z populacją ogólną). Niezależnie od tego uważa się jednak, że zachorowanie na nowotwór lity stanowi niezależny czynnik większego ryzyka zgonu oraz hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu zakażenia SARS-CoV-2.

Szczególnie niebezpieczne skojarzenie, zwiększające ryzyko zgonu, stanowi COVID-19 z zajęciem obustronnym płuc i jednoczesnym nowotworem płuca, zarówno pierwotnym — rak płuca, jak i przerzutowym [2]. Potwierdził to również raport polski w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej „Wpływ pandemii COVID-19 na system opieki onkologicznej”. Wśród chorych na nowotwory płuca i klatki piersiowej wskaźnik śmiertelności 30-dniowej przekraczał 23%, przy oczekiwanej śmiertelności 10,9% [SMR (*standardised mortality ratio*) = 2,27]. Również gorszy przebieg COVID-19 może być związany z nowotworami tytoniozależnymi [3]. Co więcej, negatywne następstwa przebytego COVID-19 dotyczą około 15% chorych na nowotwory złośliwe i mają niekorzystny wpływ na

wyniki leczenia onkologicznego oraz konieczność przerwania/odroczenia terapii przeciwnowotworowej [4].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Aktywne leczenie systemowe chorych na nowotwory lite, zwłaszcza chemioterapia cytotoxyczna, jest związana z ryzykiem cięższego przebiegu infekcji SARS-CoV-2, zwiększonym ryzykiem hospitalizacji oraz zgonu [1, 5–7]. Wyniki metaanalizy nie wykazały takiej zależności w przypadku leczenia ukierunkowanego molekularnie, immunoterapii czy radioterapii. Z kolei w wielu pracach, w tym metaanalizach, potwierdzono niekorzystny wpływ aktywnego zakażenia SARS-CoV-2 na przebieg pooperacyjny leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory złośliwe [8, 9].

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych hematoonkologicznych

Wpływ typu choroby nowotworowej

Analizy dotyczące związku między rodzajem nowotworu a przebiegiem COVID-19 przyniosły sprzeczne wyniki, jednak w większości badań rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu [10], przekraczającym nawet 40%. W innych analizach większą śmiertelność obserwowano u chorych na chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i nowotwory z komórek plazmatycznych [11] lub zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [12]. W wielośrodkowym badaniu retrospektywnym ciężki przebieg COVID-19 (definiowany jako hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii lub przyjęcia na OIT) obserwowano u 65,6% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Odsetek śmiertelności wynosił 27,3% (38,4% u chorych z ciężkim COVID-19) [13]. W polskiej analizie obejmującej 192 chorych na CLL odsetek śmiertelności był również wysoki wynoszący 30% [14]. Stosunkowo spójne dane dotyczą łagodniejszego przebiegu COVID-19 u chorych na przewlekłe nowotwory układu krwiotwórczego, odsetkiem zgonów u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) wynoszącym 5,5% przy śmiertelności w ogólnej populacji wynoszącej 2,97% [15, 16]. Podobnie rozpoznanie Ph-ujemnego nowotworu mieloproliferacyjnego wiąże się z mniejszą śmiertelnością w porównaniu z innymi nowotworami [17].

Wpływ rodzaju leczenia przeciwnowotworowego

Badania dotyczące wpływu określonego leczenia przeciwnowotworowego na przebieg COVID-19 nie przyniosły jednoznacznych rezultatów. W metaanalizie obejmującej 34 badania rodzaj stosowanego leczenia nie wiązał się z ciężkością przebiegu COVID-19 ani zwiększonym ryzykiem zgonu [18]. W mniejszych badaniach wykazano, że leczenie przeciwciałami monoklonalnymi, zwłaszcza anty-CD20 wiązało się z większą śmiertelnością, dłuższym czasem hospitalizacji i wyższym ryzykiem zgonu [17].

Stosowanie chemioterapii na ogół nie wiąże się z gorszym rokowaniem [19], chociaż w jednym z badań obserwowano czterokrotnie większe ryzyko zgonu u pacjentów poddawanych intensywnemu leczeniu, na przykład: metotreksat w dużych dawkach, DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), eskalowany BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), intensywna chemioterapia w leczeniu chorych na ostre białaczki, autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [autoHSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) i alloHSCT] [20, 21]. W wielośrodkowej prospektywnej analizie odsetek śmiertelności z powodu COVID-19 u chorych po HSCT wynosił 28,4%, przy czym nie wykazano różnicy w przeżyciu między chorymi po alloSCT i autoSCT [22]. Z jeszcze większym ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 wynoszącym nawet 41% [23] wiąże się immunoterapia CAR-T (*chimeric antigen receptor-T cells*).

Obecnie nie ma danych sugerujących, że leki stosowane w terapii chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), takie jak inhibitory kinazy tyrozynowej, hydroksymocznik, interferon alfa, anagrelid lub ruksolitynib zwiększają ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 lub ciężkiego przebiegu choroby.

Przebieg zakażenia SARS-CoV-2 u chorych po transplantacji

Pacjenci po transplantacji narządów należą do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 nie tylko ze względu na osłabienie odpowiedzi immunologicznej spowodowane leczeniem immunosupresyjnym, ale również z powodu częstych chorób towarzyszących, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy choroba niedokrwienna serca. Przebieg COVID-19 u biorców przeszczepu związany jest ze zwiększoną

chorobowością i śmiertelnością. Dane z piśmiennictwa wykazują, że śmiertelność biorców przeszczepów w pierwszym roku pandemii wynosiła około 20%, w drugim roku (2021) obniżyła się do kilkunastu procent dzięki wprowadzeniu szczepień i skuteczniejszych leków, ale nadal jest wyższa niż w populacji ogólnej [24, 25].

Zarówno odpowiedź humoralna, jak i komórkowa na zakażenie SARS-CoV-2 jest słabiej wyrażona i szybciej zanika w porównaniu z osobami immunokompetentnymi. Podobnie odpowiedź na szczepienie jest gorsza i utrzymuje się krótko, stąd zalecana obecnie czwarta dawka szczepionki.

Nie ustalono optymalnego schematu immunosupresji u biorców przeszczepów zakażonych SARS-CoV-2, zatem redukcja immunosupresji zależy od przebiegu klinicznego. W przypadkach o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zaleca się odstawienie leku antyproliferacyjnego — mykofenolanu mofetylu, w ciężkich przypadkach zaleca się czasowe odstawienie leków immunosupresyjnych i stosowanie glikokortykosteroidów podawanych dożylnie. Po 14 dniach należy powoli zwiększać immunosupresję. U pacjentów bez zakażenia nie należy zmieniać leczenia immunosupresyjnego [26, 27].

Dodatkowe terapie stosowane w leczeniu zakażenia SARS-CoV-2 mogą być stosowane u biorców przeszczepów z uwzględnieniem ich działań niepożądanych, interakcji lekowych i czynności nerek [28, 29]. Odpowiedź na szczepienie i na stosowane leczenie może ulegać zmianie wraz z pojawianiem się nowych mutacji wirusa [30, 31].

Skuteczność szczepień przeciwko COVID-19 u chorych onkologicznych

Osoby z nowotworami narządów łitych

Szczepienia przeciwko COVID-19 są podstawową metodą zmniejszania ryzyka infekcji i ciężkiego przebiegu COVID-19 również w grupie chorych na nowotwory złośliwe łite [32]. Profil bezpieczeństwa szczepionek opartych na technologii mRNA jest bardzo dobry w tej grupie pacjentów [33]. Wytyczne międzynarodowe zalecają obecnie u chorych na nowotwory stosowanie szczepionek mRNA z dawką uzupełniającą i dawką przypominającą [34]. Przebyty pełny cykl szczepień zmniejsza istotnie ryzyko zgonu u tych chorych. U większości chorych dochodzi do produkcji przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 [34, 35], jednak wytwarzanie przeciwciał (odpowiedź serologiczna) występuje po dłuższym okresie czasu lub na niższym poziomie niż w populacji ogólnej [36, 37]. Zjawisko to jest szczególnie widoczne podczas aktywnej chemo-

terapii [38, 39]. U pacjentów z chorobami nowotworowymi szybciej dochodzi do spadku poziomu przeciwciał oraz wykładników odpowiedzi komórkowej, co przekłada się na mniejszą skuteczność ochronną szczepień. Dodatkowo dominacja w chwili obecnej wariantu omikron zmniejsza skuteczność szczepień z uwagi na różnice antygenowe szczepionki i aktualnego wariantu [40].

Osoby z nowotworami układu krwiotwórczego

Te same mechanizmy upośledzenia odporności towarzyszące rozrostowym nowotworom układu chłonnego i krwiotwórczego, które wiążą się z niekorzystnym przebiegiem infekcji w tym też COVID-19, mają również wpływ na suboptymalną odpowiedź na szczepienie przeciwko COVID-19. W porównaniu z osobami zdrowymi obserwowane są mniejsze stężenia przeciwciał, krótsze utrzymywanie się odpowiedzi poszczepiennej oraz upośledzenie funkcji przeciwciał [41]. W znacznej części dane z piśmiennictwa dotyczą wyłączenie poszczepiennej analizy wytwarzanych przeciwciał, nie odnosząc się do odporności komórkowej, co ogranicza pełne wnioskowanie kliniczne odnośnie skuteczności szczepień.

W polskiej analizie [42] porównano skuteczność szczepień w grupach dwóch nowotworów układu odpornościowego, ze znacznym upośledzeniem odporności: szpiczaka plazmocytozy (MM, *multiple myeloma*) i CLL. Obserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia przeciwciał u chorych na MM po drugiej dawce szczepienia podstawowego, znacznie większy w porównaniu z chorymi na CLL. Odpowiedzi przeciwciał w kohorcie CLL wyniosły 41% po drugiej dawce i wzrosły do 71% po 12 tygodniach od drugiej dawki szczepionki. Odsetek serokonwersji w kohorcie CLL nie wykazywał korelacji z wiekiem, stadiem choroby lub płcią. Wyniki ostatnich badań wykazały także istotnie niższe poziomy przeciwciał u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe, szczególnie terapię CART (*chimeric antigen receptors therapy*) i procedury przeszczepiania szpiku. U chorych na MM leczonych terapią celowaną anty-CD38 lub BCMA (*B-cell maturation antigen*) oraz chorych na chłoniaki i CLL, leczonych immunochemioterapią anty-CD20 lub inhibitorami kinazy Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) obserwowano gorszą odpowiedź poszczepienną. Stampfer i wsp. [43] donosili o niższych poziomach przeciwciał u pacjentów, którzy otrzymywali sterydy, ale nie zaobserwowano tego w kohorcie polskich pacjentów.

Szczepionki przeciwko COVID-19 są skuteczne w indukowaniu wytwarzania przeciwciał i zwiększa-

niu poziomu przeciwciał anty-RBD (*receptor-binding domain*), które utrzymują się przez co najmniej 3 miesiące po podaniu drugiej dawki. Skuteczność szczepień zwiększa się o 30% w przypadku podania dawki przypominającej, a także wydłużony jest okres utrzymywania się przeciwciał.

Pacjenci po przeszczepieniu narządowym

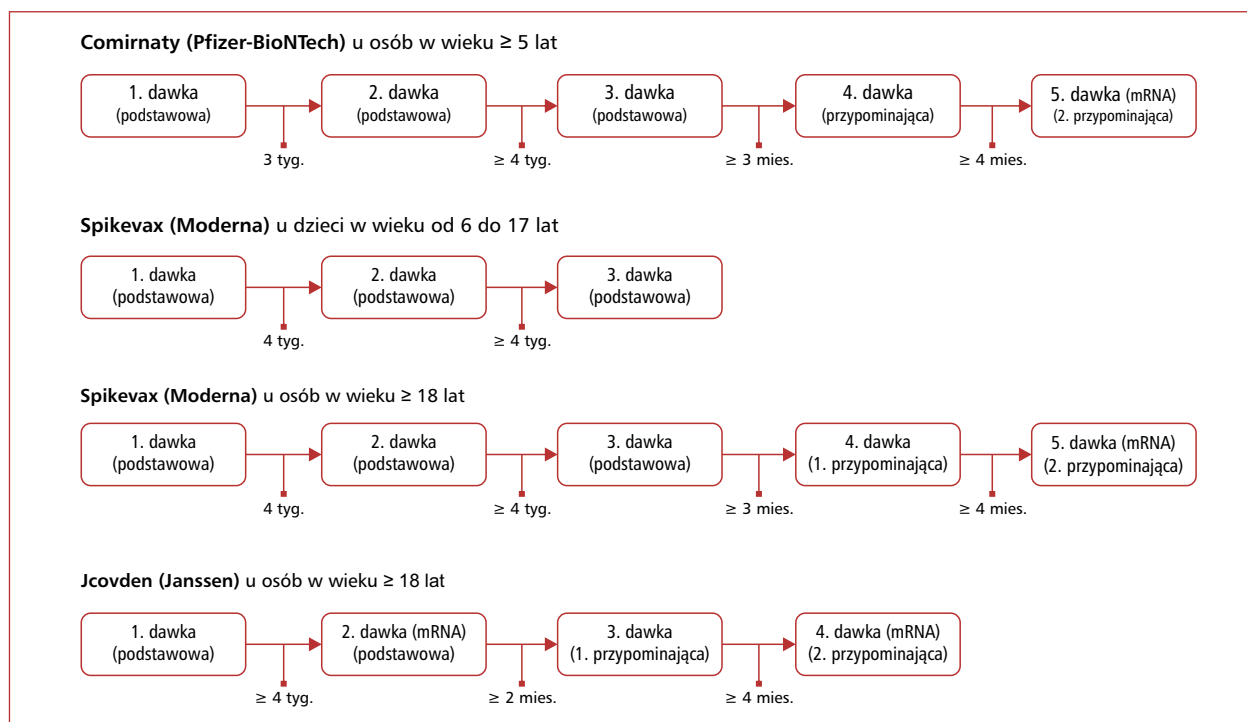
U chorych dializowanych obserwowano nieco opóźnioną, ale dobrą odpowiedź na szczepienia [44, 45]. Pacjenci po transplantacji nerki odpowiadali na szczepienie zdecydowanie gorzej. Tylko u około 50% chorych uzyskiwano serokonwersję po dwudawkowym szczepieniu preparatem mRNA, a miano przeciwciał było wielokrotnie niższe niż u osób z populacji ogólnej [46, 47]. Czynniki negatywnie determinującymi odpowiedź humoralną oprócz starszego wieku chorych było leczenie immunosupresyjne, w szczególności jego siła i zastosowanie w protokole leczniczym indukcji przeciwciałami poliklonalnymi oraz stosowanie leków antyproliferacyjnych z grupy mykofenolanów w terapii podtrzymującej [48, 49]. Ze względu na powyższe dane dotyczące odpowiedzi na szczepienie schematem dwudawkowym w populacji chorych leczonych nerkozastępczo, w tym po przeszczepieniu, zaleca się podanie szczepienia podstawowego złożonego z trzech dawek i potraktowanie trzeciej dawki jako uzupełniającej podstawowy cykl szczepień. Obecnie zalecany jest cykl podstawowy złożony z 3 dawek i czwartej dawki przypominająca po 5–6 miesiącach.

U chorych po transplantacji skuteczność kliniczna szczepień jest gorsza, co wynika z upośledzonej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (54% po drugiej, 67% po trzeciej dawce) [50].

Rekomendacje dotyczące zastosowania szczepionek przeciwko COVID-19 u osób immunoniekompetyentnych z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wydała już zalecenie dla rozszerzonej serii szczepień podstawowych (tj. trzeciej dawki) oraz dawki przypominającej (tj. czwartej dawki) dla osób z upośledzoną odpornością, dla wszystkich szczepionek przeciwko COVID-19. Dopuszcza się stosowanie dawek przypominających w postaci szczepionek homologicznych (ta sama platforma szczepionkowa) i heterologicznych (inna platforma szczepionkowa) [51, 52].

Na rycinie 1 przedstawiono zalecany schemat szczepień przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności.



Rycina 1. Rekomendacje czasu podania kolejnych dawek szczepionek przeciwko COVID-19 u osób z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem odporności [opracowano na podstawie: mp.pl — szczepienia oraz <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html>]

Osobom w wieku co najmniej 12 lat należy podać dawkę przypominającą (czwartą) co najmniej 5 miesięcy po dawce uzupełniającej (trzeciej).

Jeżeli to możliwe, dawki szczepionki przeciwko COVID-19 należy podać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia immunosupresyjnego. Termin wykonania szczepienia przeciwko COVID-19 powinien uwzględniać aktualne lub planowane leczenie immunosupresyjne, a także optymalizację zarówno stanu klinicznego pacjenta, jak i odpowiedzi na szczepionkę.

Obecnie nie zaleca się wykonywania badań serologicznych lub badań parametrów odpowiedzi komórkowej w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przeciwko COVID-19.

Do realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, należy użyć tego samego preparatu (tj. tego samego producenta). W wyjątkowych sytuacjach, kiedy nie można określić, którą szczepionkę mRNA podano jako pierwszą dawkę schematu podstawowego lub jeśli preparat ten nie jest dostępny, w celu dokończenia rozpoczętego schematu można podać każdą inną dostępną szczepionkę mRNA, zachowując odstęp co najmniej 28 dni między dawkami. U osób w wieku 18 lat i powyżej, w wyjątkowych sy-

tuacjach, gdy pacjent otrzymał jako pierwszą dawkę szczepionkę mRNA, ale nie ma możliwości dokończenia rozpoczętego schematu tym samym preparatem lub inną szczepionką mRNA (np. z powodu przeciwwskazań), można rozważyć podanie 1 dawki szczepionki firmy Janssen/Johnson&Johnson (J/J&J) w odstępie przynajmniej 28 dni w celu dokończenia rozpoczętego schematu. Pacjentów, którzy po dawce szczepionki mRNA otrzymali w celu dokończenia rozpoczętego schematu dawkę szczepionki J/J&J, należy traktować jak osoby zaszczepione 1-dawkowym preparatem J/J&J.

Do realizacji szczepienia przypominającego można użyć dowolnego preparatu mRNA odpowiedniego dla wieku (realizując schemat heterologiczny). Do szczepienia drugą dawką przypominającą nie należy stosować preparatu Jcovden (J/J&J).

Szczepienie przeciwko COVID-19 zaleca się wszystkim osobom niezależnie od wcześniejszego przebiecia zakażenia SARS-CoV-2 (objawowego lub bezobjawowego), i dotyczy to zarówno realizacji szczepienia podstawowego, w tym podawania dawki dodatkowej, jak i przypominającego. Zalecenie to dotyczy osób zakażonych SARS-CoV-2 przed szczepieniem przeciwko COVID-19 lub pomiędzy dawkami szczepienia.

Dodatkowe dawki przypominające dla osób z upośledzoną odpornością

Dodatkowe dawki przypominające poza pierwszą dawką przypominającą są obecnie oferowane w niektórych krajach (tj. czwarta dawka dla osób starszych i piąta dawka dla osób z obniżoną odpornością). Dane na temat skuteczności tych dodatkowych dawek przypominających są nieliczne i nie pozwalają na prognozowanie czasu trwania dalszej ochrony. Dane dotyczące dodatkowych dawek przypominających są dostępne jedynie dla szczepionek mRNA [53].

Rekomendacje dotyczące immunoprofilaktyki biernej u osób immunoniekompetentnych

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 25 marca 2022 roku zarejestrowała preparat Evusheld® zawierający skojarzenie dwóch przeciwciał (tiksagewimab oraz cilgawimab), o przedłużonym działaniu, w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 [54]. Preparat może być stosowany u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg. Warunkiem kwalifikacji jest brak aktualnego zakażenia SARS-CoV-2 i zdefiniowanego narażenia na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2 oraz obecność umiarkowanego lub ciężkiego deficytu odporności. Ten ostatni parametr, zgodnie z przytoczonymi powyżej danymi, może warunkować niewystarczającą odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciwko COVID-19. Ponadto preparat jest przeznaczony dla osób, które nie mogą przyjąć żadnej dostępnej szczepionki przeciw COVID-19. Podanie preparatu Evusheld® należy rozważyć zwłaszcza u osób, które są szczególnie zagrożone ciężkim przebiegiem COVID-19.

Lek jest podawany we wstrzyknięciach domięśniowych i wykazuje aktywność neutralizującą wobec wariantu Omicron SARS-CoV-2, co jest unikalne w przypadku obecnie dostępnych przeciwciał monoklonalnych. Lek nie zastępuje szczepionki przeciw COVID-19 i nie należy go stosować u osób bez przeciwwskazań do szczepienia, u których spodziewana jest odpowiednia odpowiedź poszczepienna. Pacjenci, którzy byli szczepieni przeciwko SARS-CoV-2 mogą otrzymać Evusheld® najwcześniej po 2 tygodniach od ostatniej dawki szczepionki. Natomiast szczepienie może być wykonane niezależnie od momentu podania Evusheld®.

Ostatnie doniesienia potwierdzają skuteczność Evusheld® w neutralizacji subwariantów BA.2,

BA.4 i BA.5 wariantu Omikron. W Europie Zachodniej oraz USA pojawiły się sugestie zwiększania dawki z 300 mg (150 mg każdego przeciwciała) do 600 mg (300 mg każdego przeciwciała) [55].

Evusheld® został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego PROVENT. W tym badaniu III fazy z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeanalizowano zastosowanie tiksagewimabu/cilgawimabu w profilaktyce przedekspozycyjnej, w grupie 5197 osób. W ramieniu otrzymującym TIXA/CILGA zaobserwowano 77% zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawowego COVID-19 potwierdzonego pozytywnym wynikiem testu SARS-CoV-2 RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*) w porównaniu z placebo po 3 miesiącach oraz 83% po 6,5 miesiąca obserwacji [56].

Evusheld® jest optymalną formą profilaktyki u pacjentów immunoniekompetentnych, u których odpowiedź na szczepienie jest niezadowolająca i krótkotrwała lub nie występuje. Działanie ochronne przeciwciał utrzymuje się co najmniej przez 6 miesięcy [57].

Stosowanie w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej innych przeciwciał monoklonalnych, takich jak bamłaniwimab/etesewimab lub kazirwimab/imdewimab aktualnie nie jest uzasadnione ze względu na dominację wariantu Omikron SARS-CoV-2, który nie jest neutralizowany przez te przeciwciała.

Finansowanie

Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów otrzymało granty edukacyjne firm Gilead i Astra Zeneca.

Polskie Towarzystwo Onkologiczne otrzymało grant edukacyjny od firmy Astra Zeneca.

Konflikt interesów

K. Tomasiewicz — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych of firm AbbVie, Gilead, Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Promed, Roche.

I. Hus — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych of firm Roche, Pfizer, Gilead, Astra Zeneca bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

P. Rutkowski — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre, Merck, Astra Zeneca, Sanofi, Amgen, Blueprint Medicines i Philogen bez wpływu na kształt tych rekomendacji.

K. Giannopoulos — dofinansowania na badania od firm Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Roche oraz honoraria za uczestnictwo w Komitetach Doradczych od firm Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Roche, Pfizer, Sandoz.

M. Durlik — honoraria za wykłady i uczestnictwo w Komitetach Doradczych firm Accord, Astellas, Astra Zeneca, Chiesi, Sandoz, Novartis, Hansa, Sanofi.

A. Dęska-Ślizień — wykłady dla firm Chiesi, Swexx, Bayer, Astellas, Sandoz, Astra Zeneca, Gradatim, Termedia, ViaMedica.

Piśmiennictwo

1. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 904–913, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7), indexed in Pubmed: [32479787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479787/).
2. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer.* 2020; 135: 242–250, doi: [10.1016/j.ejca.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.001), indexed in Pubmed: [32588724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588724/).
3. Mileham KF, Bruinooge SS, Aggarwal C, et al. Changes Over Time in COVID-19 Severity and Mortality in Patients Undergoing Cancer Treatment in the United States: Initial Report From the ASCO Registry. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18(4): e426–e441, doi: [10.1200/OP.21.00394](https://doi.org/10.1200/OP.21.00394), indexed in Pubmed: [34694907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694907/).
4. Pinato DJ, Taberner J, Bower M, et al. OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(12): 1669–1680, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8), indexed in Pubmed: [34741822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741822/).
5. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020; 141: 92–104, doi: [10.1016/j.ejca.2020.09.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.028), indexed in Pubmed: [33130550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130550/).
6. Park R, Lee SA, Kim SY, et al. Association of active oncologic treatment and risk of death in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of patient data. *Acta Oncol.* 2021; 60(1): 13–19, doi: [10.1080/0284186X.2020.1837946](https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1837946), indexed in Pubmed: [33131376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131376/).
7. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10241): 1907–1918, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9), indexed in Pubmed: [32473681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473681/).
8. Nepogodiev D, Bhanu A, Glasbey J, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet.* 2020; 396(10243): 27–38, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31182-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-x).
9. Zou C, Huang Y, Ma Y, et al. Re: A systematic review and meta-analysis: The effect of active cancer treatment on severity of COVID-19: Clinical outcomes of SARS-CoV-2-infected cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer.* 2021; 152: 245–247, doi: [10.1016/j.ejca.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.011), indexed in Pubmed: [34006431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34006431/).
10. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10): 1309–1316, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3), indexed in Pubmed: [32853557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853557/).
11. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. ITA-HEMA-COV Investigators. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(10): e737–e745, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9), indexed in Pubmed: [32798473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32798473/).
12. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. EPICOVIDEHA working group. COVID-19 infection in adult patients with haematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 168, doi: [10.1186/s13045-021-01177-0](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01177-0), indexed in Pubmed: [34649563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34649563/).
13. Chatzikonstantinou T, Kapetanakis A, Scarfò L, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study. *Leukemia.* 2021; 35(12): 3444–3454, doi: [10.1038/s41375-021-01450-8](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01450-8), indexed in Pubmed: [34725454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725454/).
14. Puła B, Pruszczyk K, Pietrusza E, et al. Outcome of SARS-CoV-2-Infected Polish Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2022; 14(3), doi: [10.3390/cancers14030558](https://doi.org/10.3390/cancers14030558), indexed in Pubmed: [35158826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158826/).
15. Breccia M, Abruzzese E, Accurso V, et al. COVID-19 infection in chronic myeloid leukaemia after one year of the pandemic in Italy. A Campus CML report. *Br J Haematol.* 2022; 196(3): 559–565, doi: [10.1111/bjh.17890](https://doi.org/10.1111/bjh.17890), indexed in Pubmed: [34636033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636033/).
16. Claudiani S. Is COVID-19 less severe in CML patients than in those with other haematological cancers? *Br J Haematol.* 2022; 196(3): 471–472, doi: [10.1111/bjh.17927](https://doi.org/10.1111/bjh.17927), indexed in Pubmed: [34708401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708401/).
17. García-Suárez J, de la, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol.* 2020; 13(1): 133.
18. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood.* 2020; 136(25): 2881–2892, doi: [10.1182/blood.2020008824](https://doi.org/10.1182/blood.2020008824), indexed in Pubmed: [33113551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113551/).
19. Aries JA, Davies JK, Auer RL, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. *Br J Haematol.* 2020; 190(2): e64–e67, doi: [10.1111/bjh.16852](https://doi.org/10.1111/bjh.16852), indexed in Pubmed: [32420609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420609/).
20. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2020; 105(5): 597–607, doi: [10.1111/ejh.13493](https://doi.org/10.1111/ejh.13493), indexed in Pubmed: [32710500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710500/).
21. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol.* 2020; 190(5): e279–e282, doi: [10.1111/bjh.16935](https://doi.org/10.1111/bjh.16935), indexed in Pubmed: [32526039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526039/).
22. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy.

- Bone Marrow Transplant. 2020; 55(11): 2071–2076, doi: [10.1038/s41409-020-0919-0](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0), indexed in Pubmed: [32404975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404975/).
23. Spanjaart AM, Ljungman P, de La Camara R, et al. Poor outcome of patients with COVID-19 after CAR T-cell therapy for B-cell malignancies: results of a multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3585–3588, doi: [10.1038/s41375-021-01466-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01466-0), indexed in Pubmed: [34750508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750508/).
 24. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5): 1526–1533, doi: [10.2215/CJN.00950208](https://doi.org/10.2215/CJN.00950208), indexed in Pubmed: [18701615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701615/).
 25. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13 Suppl 4: 3–8, doi: [10.1111/ajt.12093](https://doi.org/10.1111/ajt.12093), indexed in Pubmed: [23464993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464993/).
 26. De Meester J, De Bacquer D, Naesens M, et al. NBNV Kidney Registry Group. Incidence, Characteristics, and Outcome of COVID-19 in Adults on Kidney Replacement Therapy: A Regionwide Registry Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32(2): 385–396, doi: [10.1681/ASN.2020060875](https://doi.org/10.1681/ASN.2020060875), indexed in Pubmed: [33154174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154174/).
 27. Willicombe M, Gleeson S, Clarke C, et al. ICHNT Renal COVID Group. Identification of Patient Characteristics Associated With SARS-CoV-2 Infection and Outcome in Kidney Transplant Patients Using Serological Screening. *Transplantation*. 2021; 105(1): 151–157, doi: [10.1097/TP.00000000000003526](https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003526), indexed in Pubmed: [33196625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196625/).
 28. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. UW COVID-19 SOT Study Team. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(11): e4090–e4099, doi: [10.1093/cid/ciaa1097](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097), indexed in Pubmed: [32766815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766815/).
 29. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020; 20(11): 3140–3148, doi: [10.1111/ajt.16185](https://doi.org/10.1111/ajt.16185), indexed in Pubmed: [32649791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649791/).
 30. Chen JJ, Kuo G, Lee TH, et al. Incidence of Mortality, Acute Kidney Injury and Graft Loss in Adult Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(21), doi: [10.3390/jcm10215162](https://doi.org/10.3390/jcm10215162), indexed in Pubmed: [34768682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768682/).
 31. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MTC, et al. The Full Spectrum of COVID-19 Development and Recovery Among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021; 105(7): 1433–1444, doi: [10.1097/TP.00000000000003751](https://doi.org/10.1097/TP.00000000000003751), indexed in Pubmed: [33988335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33988335/).
 32. Mandal A, Singh P, Samaddar A, et al. Vaccination of cancer patients against COVID-19: towards the end of a dilemma. *Med Oncol*. 2021; 38(8): 92, doi: [10.1007/s12032-021-01540-8](https://doi.org/10.1007/s12032-021-01540-8), indexed in Pubmed: [34235592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235592/).
 33. Romano E, Pascolo S, Ott P. Implications of mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination for cancer patients. *J Immunother Cancer*. 2021; 9(6), doi: [10.1136/jitc-2021-002932](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002932), indexed in Pubmed: [34117117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117117/).
 34. Heudel P, Favier B, Assaad S, et al. Reduced SARS-CoV-2 infection and death after two doses of COVID-19 vaccines in a series of 1503 cancer patients. *Ann Oncol*. 2021; 32(11): 1443–1444, doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.012), indexed in Pubmed: [34333128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34333128/).
 35. Slomski A. Most Fully Vaccinated Patients With Cancer Have SARS-CoV-2 Antibodies. *JAMA*. 2021; 326(9): 800, doi: [10.1001/jama.2021.14707](https://doi.org/10.1001/jama.2021.14707), indexed in Pubmed: [34547092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547092/).
 36. Goshen-Lago T, Waldhorn I, Holland R, et al. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA Oncol*. 2021; 7(10): 1507–1513, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.2675](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2675), indexed in Pubmed: [34236381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34236381/).
 37. Zeng C, Evans JP, Reisinger S, et al. Impaired neutralizing antibody response to COVID-19 mRNA vaccines in cancer patients. *Cell Biosci*. 2021; 11(1): 197, doi: [10.1186/s13578-021-00713-2](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00713-2), indexed in Pubmed: [34802457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802457/).
 38. Tang K, Wei Z, Wu Xi. Impaired serological response to COVID-19 vaccination following anticancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(10): 4860–4868, doi: [10.1002/jmv.27956](https://doi.org/10.1002/jmv.27956), indexed in Pubmed: [35750492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35750492/).
 39. Bordry N, Addeo A, Jaksic C, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021; 39(8): 1091–1098.e2, doi: [10.1016/j.ccell.2021.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.009), indexed in Pubmed: [34214473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214473/).
 40. Rizzo A, Palmiotti G. SARS-CoV-2 Omicron variant in cancer patients: an insight into the vaccine booster debate. *Future Oncol*. 2022; 18(11): 1301–1302, doi: [10.2217/fon-2022-0024](https://doi.org/10.2217/fon-2022-0024), indexed in Pubmed: [35109688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109688/).
 41. Malard F, Gaugler B, Gozlan J, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J*. 2021; 11(8): 142, doi: [10.1038/s41408-021-00534-z](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00534-z), indexed in Pubmed: [34376633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34376633/).
 42. Zaleska J, Kwasnik P, Paziewska M, et al. Response to anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ijc.34209](https://doi.org/10.1002/ijc.34209), indexed in Pubmed: [35830214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35830214/).
 43. Stampfer SD, Goldwater MS, Jew S, et al. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3534–3541, doi: [10.1038/s41375-021-01354-7](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01354-7), indexed in Pubmed: [34326466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326466/).
 44. Carr EJ, Kronbichler A, Graham-Brown M, et al. Review of Early Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination Among Patients With CKD. *Kidney Int Rep*. 2021; 6(9): 2292–2304, doi: [10.1016/j.ekir.2021.06.027](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.027), indexed in Pubmed: [34250319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250319/).
 45. Tylicki L, Biedunkiewicz B, Dąbrowska M, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 vaccination promises to improve the catastrophic prognosis of hemodialysis patients as a result of COVID-19: the COViNEPH Project. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131(9): 797–801, doi: [10.20452/pamw.16069](https://doi.org/10.20452/pamw.16069), indexed in Pubmed: [34351091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351091/).
 46. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(10), doi: [10.3390/vaccines9101165](https://doi.org/10.3390/vaccines9101165), indexed in Pubmed: [34696273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696273/).
 47. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021; 99(6): 1498–1500, doi: [10.1016/j.kint.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.005), indexed in Pubmed: [33887315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887315/).
 48. Stumpf J, Siepman T, Lindner T, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 9: 100178, doi: [10.1016/j.lanepe.2021.100178](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178), indexed in Pubmed: [34318288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34318288/).
 49. Dębska-Ślizień A, Ślizień Z, Muchlado M, et al. Predictors of Humoral Response to mRNA COVID19 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study-The COViNEPH Project. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(10), doi: [10.3390/vaccines9101165](https://doi.org/10.3390/vaccines9101165), indexed in Pubmed: [34696273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696273/).

50. Naylor KL, Kim SJ, Smith G, et al. Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. *Am J Transplant*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/ajt.17095](https://doi.org/10.1111/ajt.17095), indexed in Pubmed: [35578576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578576/).
51. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>.
52. WHO. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccination schedules. <https://www.who.int/news/item/16-12-2021-interim-recommendations-for-heterologous-covid-19-vaccine-schedules>.
53. Grewal R, Kitchen S, Nguyen L, et al. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study. 2022, doi: [10.1101/2022.04.15.22273846](https://doi.org/10.1101/2022.04.15.22273846).
54. Evusheld ChPL. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evusheld-epar-product-information_pl.pdf.
55. Montgomery H, Hobbs F, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022, doi: [10.1016/s2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00180-1).
56. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022; 386(23): 2188–2200, doi: [10.1056/NEJMoa2116620](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620), indexed in Pubmed: [35443106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443106/).
57. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/ajt.17128](https://doi.org/10.1111/ajt.17128), indexed in Pubmed: [35727916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727916/).

Komentarz do artykułu „Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetentnych”

Artykuł pt. „Rekomendacje profilaktyki infekcji SARS-CoV-2 u chorych immunoniekompetentnych” został opracowany przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów z dziedziny chorób zakaźnych, transplantologii klinicznej, hematologii i onkologii. Stanowi doskonałe podsumowanie najważniejszych informacji na temat przebiegu klinicznego zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) u osób immunoniekompetentnych, tj. z nowotworami narządów litych, z nowotworami układów krwiotwórczego i chłonnego oraz u biorców narządów litych i krwiotwórczych komórek macierzystych, aktualnych rekomendacji dotyczących szczepień przeciwko chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) i ich skuteczności oraz rekomendacji dotyczących immunoprofilaktyki biernej.

Wyniki dotychczas opublikowanych badań obserwacyjnych i klinicznych wskazują, że osoby immunoniekompetentne są szczególnie narażone na ciężki przebieg COVID-19, rozwinięcie się zagrożających życiu powikłań i wyższe ryzyko zgonu, a odpowiedź humoralna i komórkowa na szczepienia przeciwko COVID-19 jest u nich mniejsza i utrzymuje się krócej niż w populacji ogólnej. Wśród osób immunoniekompetentnych grupę najwyższego ryzyka wystąpienia poważnych powikłań COVID-19 stanowią pacjenci po transplantacjach allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem*

cell transplantation) oraz po zastosowaniu terapii limfocytami T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, *chimeric antigen receptor T-cells*). Według *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wyżej wymienieni pacjenci wymagają szczególnego zabezpieczenia, czyli należy ich kwalifikować do szczepień (z dawką uzupełniającą i drugim boosterem) oraz profilaktyki przedekspozycyjnej tixsagewimabem-cilgawimabem (Evusheld®). Podobne stanowisko prezentują Autorzy „Rekomendacji”, wskazując na tixsagewimab-cilgawimab jako optymalną formę profilaktyki u pacjentów immunoniekompetentnych. Lek ten zawiera dwa w pełni ludzkie przeciwciała neutralizujące SARS-CoV-2 o przedłużonym okresie półtrwania, które wiążą różne epitopy domeny wiążącej receptor białka kolca wirusa i które wykazują aktywność neutralizującą wobec wariantu *Omicron*, w tym jego subwariantów BA.2, BA.4 i BA.5. Wyniki badania PROVENT jednoznacznie wykazały, że tixsagewimab-cilgawimab istotnie statystycznie (o 76,7%; $p < 0,001$) obniża ryzyko wystąpienia objawowej postaci COVID-19 w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne dowody naukowe, uważam, że możliwość zastosowania profilaktyki przedekspozycyjnej tixsagewimabem-cilgawimabem u osób immunoniekompetentnych, a w szczególności u pacjentów po allo-HSCT oraz u chorych otrzymujących terapię CAR-T, stanowi jeden z ważniejszych priorytetów refundacyjnych w obszarze hematologii.

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda
Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii

Mutacje genu *IDH1* — stanowisko ekspertów

Andrzej Marszałek^{1, 2}, Agnieszka Wierzbowska^{3, 4}, Marta Libura⁵, Tomasz Kubiawski⁶,
 Bartosz Wasąg^{7, 8}, Maciej Krzakowski⁹

¹Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi

⁵Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁶Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁷Gdański Uniwersytet Medyczny

⁸Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

⁹Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Artykuł przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej.

Należy cytować powyższe źródło

Streszczenie

Iwosydenib jest silnym — stosowanym doustnie — inhibitorem szlaku zależnego od IDH1. Przedkliniczne dowody wartości iwosydenibu zostały potwierdzone przez wyniki prospektywnych badań klinicznych u chorych na ostrą białaczkę szpikową i raka dróg żółciowych z mutacją w genie IDH1. Optymalne wykorzystanie iwosydenibu — podobnie do innych ukierunkowanych leków przeciwnowotworowych — zależy od sprawnej i dokładnej diagnostyki morfologicznej i molekularnej. Artykuł został przygotowany w celu przedstawienia obecnych metod oceny stanu genu IDH1 i naukowego uzasadnienia dla stosowania iwosydenibu w ostrej białaczce szpikowej oraz raku dróg żółciowych.

Słowa kluczowe: gen *IDH1*, ostra białaczka szpikowa, rak dróg żółciowych, leczenie ukierunkowane molekularnie, iwosydenib

Hematologia — Edukacja 2022; 3–4: 113–124

Abstract

Ivosidenib is a potent — administered orally — inhibitor of IDH1-dependent pathway. Preclinical evidence of its efficacy has been confirmed by the results of prospective clinical trials in patients with IDH1-mutated acute myeloid leukemia and cholangiocarcinoma. Optimal use of ivosidenib — similarly to other targeted anti-cancer agents — depends on the efficient and precise morphological and molecular diagnostic procedures. The aim of this publication is to present current methods of IDH1 testing and scientific evidence on the use of ivosidenib in patients with acute myeloid leukemia as well as cholangiocarcinoma.

Key words: *IDH1* gene, acute myeloid leukemia, cholangiocarcinoma, molecular targeted therapy, ivosidenib

Hematologia — Edukacja 2022; 3–4: 113–124

Adres do korespondencji: Maciej Krzakowski, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa, e-mail: maciej.krzakowski@pib-nio.pl

Wprowadzenie

Poznanie biologii komórek nowotworu i mikrośrodowiska wskazało możliwości blokowania wielu dróg przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, co pozwala na hamowanie progresji nowotworów. Przykładowymi zaburzeniami o istotnym znaczeniu w patogenezie nowotworów są mutacje w genie *IDH1*, który koduje dehydrogenazę izocytrynianową. Mutacje w genie *IDH1* są wykrywane między innymi w komórkach ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i raka dróg żółciowych (CCA, *cholangiocarcinoma*). Rokowanie chorych na ostrą białaczkę szpikową z obecnością mutacji w genie *IDH1* jest prawdopodobnie gorsze, co również dotyczy chorych z rozpoznaniem raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (iCCA, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) [1, 2] i uzasadnione jest szukanie nowych metod leczenia ukierunkowanego. Iwosydenib stosowany doustnie jest inhibitorem *IDH1*, który ma potwierdzoną skuteczność u chorych na oba wymienione wyżej nowotwory.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie uzasadnienia dla określania stanu genu *IDH1* oraz wskazanie metodyki badań naukowo uzasadnionej w klinicznej praktyce (w tym obejmującej badania patomorfologiczne i molekularne).

Zasady diagnostyki patomorfologicznej

Badanie patomorfologiczne obejmuje formułowanie jednostki kliniczno-morfologicznej na podstawie dostępnych danych klinicznych, oceny makro- i mikroskopowej nadesłanego do badania materiału oraz — o ile niezbędne — w połączeniu z interpretacją odczynów histochemicznych, reakcji immunohistochemicznych i w wybranych przypadkach wyników badań technikami biologii molekularnej. Wymieniona wyżej podręcznikowa definicja niesie ze sobą różne wymagania, których spełnienie ma wpływ na jakość badania patomorfologicznego i — w dalszej perspektywie — możliwość wykorzystania materiału do celów medycyny personalizowanej, czyli leczenia ukierunkowanego molekularnie. Wskazania niezbędnych działań mających na celu możliwość przeprowadzenia badania patomorfologicznego wymaganej jakości przedstawiono poniżej.

Badanie patomorfologiczne jest wykonywane jako swoista konsultacja między lekarzami różnych specjalności, stąd skierowanie na badanie musi zawierać odpowiednią ilość danych. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [3] w sprawie stan-

dardów akredytacyjnych dla jednostek diagnostyki patomorfologicznej (JDP), którymi są zakład lub pracownia patomorfologii/histopatologii, skierowanie na badanie patomorfologiczne musi zawierać:

- dane identyfikacyjne chorego;
- rozpoznanie kliniczne (wskazanie jednostki chorobowej lub jej podejrzenie);
- rodzaj materiału;
- typ zabiegu;
- lokalizację anatomiczną zmiany lub miejsce pobrania materiału;
- rodzaj zastosowanego utrwalacza;
- datę i godzinę pobrania materiału;
- datę i godzinę utrwalenia materiału oraz — o ile dotyczy:
- informacje o uprzednim leczeniu (szczególnie o hormonoterapii, chemioterapii oraz radioterapii);
- informacje o wcześniej rozpoznanej innej chorobie nowotworowej;
- wyniki badań obrazowych;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Większość wymienionych wyżej pozycji — związana z czysto klinicznymi danymi oraz wynikami badań laboratoryjnych — nie budzi zastrzeżeń. Należy zwrócić uwagę, że wprowadzono wymóg określenia daty i godziny pobrania materiału do badania, daty i godziny utrwalenia materiału oraz rodzaju zastosowanego utrwalacza. Wymienione pozycje są niezwykle ważne dla jakości badania patomorfologicznego.

Zgodnie z zaakceptowanymi wytycznymi i wprowadzonymi zasadami [4, 5] procedury w JDP podlegają poniższym wymaganiom.

Czas utrwalania materiału oraz rodzaj zastosowanego utrwalacza mają bezpośredni wpływ na możliwość wykonania wiarygodnych odczynów immunohistochemicznych oraz wykorzystania materiału do badań z zakresu biologii molekularnej. Zbyt krótki lub zbyt długi czas utrwalania oraz nieodpowiedni utrwalacz mogą ograniczyć możliwości diagnostyczne, a odczyny immunohistochemiczne mogą zostać ocenione jako wyniki nieprawdziwie ujemne. Dodatkowo, przy złym utrwaleniu nie będą możliwe do wykonania badania z zakresu biologii molekularnej.

Standardowym utrwalaczem jest 10% zburowana formalina (4% roztwór formaldehydu) o pH wynoszącym od 7,2 do 7,4 w temperaturze pokojowej. W celu właściwego utrwalenia objętość utrwalacza powinna być 10-krotnie większa od objętości utrwalanego materiału. W przypadku dużych materiałów, przy kontroli pH formaliny i zmianach parametrów wyjściowych, wymagana jest wymiana

na „świeży utrwalacz” w celu zapewnienia odpowiedniego utrwalenia tkanek. Reakcje chemiczne zachodzące w czasie utrwalania prowadzą do degradacji formaliny oraz zakwaszenia środowiska. W takiej sytuacji bez wymiany utrwalacza materiał podlega autolizie (zniszczeniu) i wykonanie badań molekularnych może być ograniczone ze względu na degradację materiału genetycznego, a czasem wręcz niemożliwe. Mając na uwadze potencjalne wykorzystanie materiału do badań molekularnych, nie stosuje się mieszanin formaliny z dodatkiem metali ciężkich (lit, rtęć) ani innych dodatków (cynk, EDTA, EGTA, roztwory kwasów).

Czas utrwalania dla drobnego materiału wynosi od 8 do 48 godzin, a dla materiału dużego (np. cały narząd lub jego fragment) może być wydłużony do 72 godzin. Należy pamiętać, że czas utrwalania liczony jest od momentu umieszczenia materiału w utrwalaczu aż do chwili jego dalszej „obróbki” w JDP. Oznacza to, że po pobraniu materiału i umieszczeniu w utrwalaczu należy go niezwłocznie dostarczyć do JDP w celu podjęcia dalszych działań technologicznych. Materiały o średnicy przekraczającej 2 cm są w JDP dodatkowo przekrawane w celu umożliwienia dostępu utrwalacza i właściwego zabezpieczenia całej objętości materiału tkankowego. Nie dopuszcza się utrwalania materiału tkankowego poniżej 6 godzin, ponieważ ma to negatywny wpływ na możliwość uzyskania dobrych jakościowo preparatów przeznaczonych do rutynowego barwienia HE (hematoksylina i eozy-na) oraz ocenę wyników odczynów immunohistochemicznych, a także badań metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescence hybridization in situ*). Utrwalanie materiału powyżej 48 godzin może być natomiast związane z degradacją DNA oraz RNA, co może uniemożliwić wykonanie badania molekularnego lub — ze względu na suboptymalną „wartość” materiału genetycznego — znacznie je ograniczyć.

Po właściwym utrwaleniu i pobraniu odpowiednich — zgodnie z wytycznymi — fragmentów tkankowych, materiał podlega tak zwanemu przeprowadzeniu, czyli jest poddawany przeprowadzeniu w procesorze tkankowym. Obecnie należy stosować wyłącznie protokoły zautomatyzowane, zapewniające stałe i powtarzalne warunki procesu, gwarantujące odpowiednie zabezpieczenie materiału oraz zachowanie maksymalnie dobrego materiału do dalszych badań — między innymi immunohistochemicznych oraz z zakresu biologii molekularnej. Procedura „przeprowadzania” materiału musi doprowadzić do całkowitego odwodnienia materiału, co jest warunkiem właściwego zabezpieczenia.

Obecnie wprowadzane są protokoły bezkyslenowe, co zwiększa bezpieczeństwo pracy. Kolejnym etapem jest zatopienie materiału w parafinie. Mając na uwadze utrzymanie jak najlepszej jakości materiału genetycznego, materiał powinien być zatopiony w tak zwanej parafinie o niskiej temperaturze topnienia, to znaczy będącej w stanie płynnym w zakresie temperatury od 55 do 60 stopni Celsjusza.

Przedstawione powyżej szczegółowe wytyczne mają na celu zapewnienie optymalnej jakości materiału do badania patomorfologicznego. Odpowiednio przygotowany materiał może zostać wykorzystany do wykonania dodatkowych procedur (np. odczynów immunohistochemicznych) oraz do badań z zakresu biologii molekularnej (np. FISH) i — po odzyskaniu materiału genetycznego — także z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz sekwencjonowania metodą Sangera lub sekwencjonowania kolejnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*).

Jeżeli materiał zatopiony w parafinie ma zostać wykorzystany do badań materiału kwasów nukleinowych, należy pamiętać, że wybranie/wskazanie materiału odpowiedniego do dalszych procesów dokonuje patomorfolog, wskazując obszar w bloczku parafinowym (na podstawie oceny adekwatnego preparatu mikroskopowego), zawierający co najmniej 40% (według niektórych autorów 30%) utkania nowotworowego tak zwanego żywego (tzn. bez martwicy oraz zmian wstecznych). W kolejnym etapie wykonywane są czynności uwzględniające oczyszczenie powierzchni bloczka (96% roztworem etanolu), a następnie skrojenie 3–5 skrawków (lub więcej w przypadkach bloczków starszych niż 2 lata), które są utylizowane, a dopiero kolejne skrojenia (skrawki) są przeznaczone do badań molekularnych. Liczba i grubość skrawków do badań molekularnych zależy od „zawartości” utkania nowotworowego oraz potrzeb ilości izolowanego materiału. W celu uniknięcia kontaminacji obcym materiałem skrawanie materiału na potrzeby biologii molekularnej wykonuje się z każdorazową wymianą noża oraz wskazane jest stosowanie jednorazowych pojemników do przenoszenia materiału, a także eliminacja wykorzystania łaźni wodnej. Czynności należy wykonywać w odpowiednich rękawiczkach, a do celów dezynfekcyjnych nie stosuje się środków zawierających DNA-zę i/lub substancje wpływające na hamowanie reakcji PCR.

Wykorzystanie materiału archiwalnego

Po ogłoszeniu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie zasad organizacji ochrony zdrowia w dziedzinie patomorfologii [6] materiał w blocz-

kach parafinowych jest przechowywany 20 lat. Mając na uwadze zachowanie jak najlepszej jakości materiału, do ewentualnego przyszłego wykorzystania w terapii celowanej, zostały także określone warunki przechowywania. Dla bloczków parafinowych optymalne warunki przechowywania określono w zakresie temperatury od 14 do 25 stopni Celsjusza, a wilgotność powietrza na poziomie 30–60% wilgotności względnej (RH, *relative humidity*) przy dobowym wahanii $\pm 5\%$ RH. Zachowanie wskazanych warunków jest kluczowe dla utrzymania jakości diagnostycznej materiału archiwalnego.

Kliniczne znaczenie mutacji genu *IDH1* w ostrej białaczce szpikowej

Ostra białaczka szpikowa jest agresywnym nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się niekontrolowaną i klonalną proliferacją niskozróżnicowanych komórek linii mieloidalnej [7]. Dynamiczny rozwój technik molekularnych — szczególnie wprowadzenie metody NGS — umożliwił lepsze poznanie mechanizmów leżących u podstaw patogenezy AML. Wyniki badań molekularnych wskazują, że AML jest nowotworem bardzo zróżnicowanym pod względem genetycznym, który ma u podłoża szereg powtarzalnych aberracji genomowych i epigenetycznych (m.in. regulatory cyklu komórkowego, kinazy, czynniki transkrypcyjne, kohezyny i tzw. regulatory epigenetyczne) [8].

Dehydrogenazy izocytrynianowe (*IDH1*, *IDH2*, *IDH3*) są grupą enzymów, które regulują metabolizm i adaptację do niedotlenienia komórki oraz są regulatorem epigenetycznym, którego zaburzone funkcje stwierdza się w AML [1]. W warunkach fizjologicznych izoforma *IDH3* generuje fosforan zredukowanego dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH) w cyklu Krebsa, podczas gdy *IDH1* (izoforma zlokalizowana w cytoplazmie i peroksosomach) i *IDH2* (izoforma zlokalizowana w mitochondriach) katalizują dekarboksylację oksydacyjną izocytrynianu w celu wytworzenia α -ketoglutaranu (α -KG) i dwutlenku węgla oraz zredukowanego NADPH z NADP⁺, odgrywając kluczową rolę w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej zmniejszonej puli glutationu i zachowaniu homeostazy komórkowej [9].

Mutacje w genie *IDH1* występują u około 7–14% chorych na AML i najczęściej obejmują substytucję argininy przez cysteinę lub histydynę w miejscu 132 (odpowiednio *R132C* i *R132H*) [1, 9, 10]. W wyniku mutacji *IDH1* lub *IDH2* dochodzi do zaburzenia regulacji cyklu Krebsa i wytwarzania D-2-hydroksyflu-

taranu (D-2HG), co powoduje zwiększoną metylację DNA i histonów, niestabilność genetyczną i zahamowanie różnicowania komórkowego, które sprzyjają samoodnowie komórek prekursorowych i nowotworowej transformacji. Mutacje *IDH1* są uważane za tak zwane mutacje kierujące (*driver mutations*), które odgrywają rolę w leukemogenezie i powstają na wczesnych etapach transformacji białaczkowej [1, 9, 10]. Warto zauważyć, że nabycie mutacji *IDH1* może sprzyjać transformacji zespołów mieodysplastycznych lub przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych do AML. Mutacje *IDH1* występują w prawie wszystkich podtypach AML wyróżnianych według klasyfikacji FAB (*French-American-British*). W porównaniu z AML bez mutacji *IDH*, chorzy z mutacjami są zazwyczaj starsi (mediana wieku 67 lat wobec 61 lat) i mają tendencję do większej liczby płytek krwi, wyższego odsetka blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej oraz głębszej neutropenii w chwili rozpoznania. Ponadto mutacje *IDH* są częściej obserwowane u chorych z prawidłowym kariotypem lub kariotypem pośredniego ryzyka (w tym z trisomią chromosomu 8 [1, 9]).

Prognostyczne znaczenie mutacji *IDH1* w AML nie jest jeszcze jednoznacznie określone, jednak w metaanalizie danych 12 747 chorych obecność mutacji *IDH1* wiązała się z gorszym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) i wolnym od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) oraz mniejszym prawdopodobieństwem osiągnięcia całkowitej remisji (CR, *complete response*) [11].

Identyfikacja powtarzalnych aberracji genetycznych w AML umożliwiła wprowadzenie do badań klinicznych i praktyki wielu nowoczesnych związków i małych cząsteczek, które w sposób celowany blokują aktywowane szlaki sygnalizacyjne leżące u podłoża choroby. Wyniki badań przedklinicznych potwierdziły, że iwosydenib — selektywny inhibitor *IDH1* — skutecznie hamuje produkcję D2-HG w komórkach białaczkowych z mutacją *IDH1* i indukuje ich różnicowanie [12].

W prospektywnym badaniu I/IB fazy oceniono bezpieczeństwo i skuteczność iwosydenibu w monoterapii u chorych z oporną lub nawrotową AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*) z mutacją *IDH1*, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii. Wykazano, że stosowanie iwosydenibu w dobowej dawce 500 mg doustnie było dobrze tolerowane i prowadziło do uzyskania trwałych odpowiedzi u 33% chorych oraz niezależnienia się od przetoczeń u 37% chorych [13]. U 34 chorych z nowo rozpoznaną AML i mutacją *IDH1*, którzy nie kwalifikowali się do standardowej terapii (mediana wieku 76,5 roku) i otrzymali iwosydenib, łączny

odsetek CR i CR z częściową regeneracją hematologiczną (CRh) wynosił 42,4%. Mediana czasu trwania CR + CRh nie została osiągnięta, przy czym 61,5% chorych pozostało w remisji ponad rok. Przy medianie czasu obserwacji 23,5 miesiąca mediana OS wynosiła 12,6 miesiąca. Klirens mutacji *IDH1* obserwowano u 9/14 chorych, którzy osiągnęli CR + CRh. Działania niepożądane odnotowane u co najmniej 25% uczestników badania obejmowały głównie: nudności, biegunkę, zmniejszenie apetytu, zmęczenie, obrzęki, leukocytozę, bóle stawów, bóle brzucha, duszność, zespół różnicowania i bóle mięśni [14]. Na podstawie powyższych wyników Amerykańska Agencja FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła iwosydenib do leczenia R/R AML i nowo rozpoznanej AML z mutacją *IDH1* u chorych w wieku ≥ 75 . roku życia lub z chorobami współistniejącymi wykluczającymi stosowanie intensywnej chemioterapii.

Połączenie iwosydenibu i azacytydyny wykazało zachęcającą aktywność kliniczną w badaniu fazy Ib z udziałem chorych z nowo rozpoznaną AML. W badaniu fazy III AGILE porównano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia azacytydyną w skojarzeniu z IVO wobec azacytydyny i placebo u chorych nowo rozpoznaną AML z mutacją *IDH*, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Iwosydenib stosowano doustnie w jednorazowej dawce dobowej 500 mg w dniach od 1. do 28., a azacytydynę w dawce 75 mg/m² przez 7 dni w cyklach 28-dniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym było EFS (czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia — to znaczy brak CR do 24. tygodnia, nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 12,4 miesiąca EFS było istotnie dłuższe w ramieniu z iwosydenibem i azacytydyną niż w grupie kontrolnej ($p = 0,002$). Mediana OS wynosiła 24 miesiące u chorych leczonych iwosydenibem i azacytydyną wobec 7,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,001$). Częste działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały gorączkę neutropeniczną i neutropenię. Zespół różnicowania dowolnego stopnia wystąpił u 14% chorych otrzymujących iwosydenib z azacytydyną wobec 8% w grupie kontrolnej [15]. Na podstawie wyników badania AGILE stosowanie iwosydenibu z azacytydyną jest obecnie rekomendowanym leczeniem I linii u chorych nowo rozpoznaną AML z mutacją *IDH*, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej [7]. Obecnie trwają badania oceniające skuteczność iwosydenibu w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą 3 + 7.

Zasady diagnostyki mutacji genu *IDH1* w ostrej białaczce szpikowej

Diagnostyka genetyczna chorych z rozpoznaniem AML ma coraz większe znaczenie wobec obecnych kryteriów klasyfikacyjnych [16, 17] oraz nowych opcji terapeutycznych, w których zmutowane geny stają się przedmiotem terapii celowanej. Historyczne systemy rokownicze powstawały głównie na podstawie tak zwanych pierwotnych rearanżacji genetycznych, którymi są najczęściej „duże” aberracje materiału genetycznego na poziomie chromosomalnym (np. *RUNX1T1-RUNX1*, *CBFb-MYH11*, *PML-RARA*, monosomie i delecje m.in. chromosomu 5. i 7. i inne) [18]. Rozwój metod badań genetycznych, pozwalających określić aberracje DNA na poziomie pojedynczej zmutowanej zasady, umożliwił diagnostykę chorych na AML pod kątem tak zwanych wtórnych rearanżacji wewnątrzgenowych z uwzględnieniem mutacji punktowych (SNVs, *single-nucleotide variants*), mikrodelecji, inwersji, insercji, duplikacji, aberracji „indel” (CNA, *copy number alterations*). Przez ostatnie dekady złotym standardem w diagnostyce wewnątrzgenowych rearanżacji było sekwencjonowanie Sangera, które umożliwia rozpoznanie mutacji na poziomie jednej pary zasad z czułością zakładającą obecność 15–25% blastów z daną mutacją w badanym materiale. W ciągu ostatnich 10 lat obserwuje się jednak rozwój dodatkowych metod, które umożliwiają wysokowydajne i jednoczesne oznaczanie wielu genów z czułością przekraczającą dotychczasowy próg detekcji. Metoda NGS z zastosowaniem tak zwanych paneli diagnostycznych umożliwia wykrywanie danej mutacji w środowisku innych mutacji współwystępujących (*co-occurring mutations*) oraz ocenę ilościową poziomu występowania każdej mutacji (VAF, *variant allele frequency*). Wdrożenie metody NGS podczas rutynowego badania stanowiło przełom diagnostyczny w AML.

Wdrażanie nowych metod leczenia ukierunkowanego na zaburzenia genetyczne zakłada każdorazowo wdrożenie nowych standardów diagnostycznych. Konieczność możliwie jak najszybszego zastosowania leku (tzn. już w ramach leczenia indukcyjnego) nakłada na lekarza obowiązek przeprowadzenia badań w ramach tak zwanej krótkiej ścieżki diagnostycznej. Jednocześnie „krótkie okienko czasowe” od diagnostyki do podania leku dyktuje niejednokrotnie po stronie laboratoriów konieczność zastosowania mniej zaawansowanych technologii, które są w stanie sprostać czasowym

obostrzeniom. Celem niniejszego podrozdziału jest przybliżenie aktualnych standardów w dziedzinie diagnostyki mutacji genu *IDH1* u polskich chorych na AML opartych na międzynarodowych wytycznych. Podczas wyboru określonej metody — obok czynnika czasowego — istotne mogą być również uwarunkowania finansowe (dostępność aparatury i gotowość poniesienia kosztów zakupu odczynników w ramach systemu publicznej ochrony zdrowia). Proces diagnostyki mutacji *IDH1* rozpoczyna się od izolacji DNA z aspiratu szpiku (przy braku możliwości oceny szpiku źródłem materiału badanego może być krew obwodowa) pobranego w momencie ustalenia rozpoznania.

Sekwencjonowanie metodą Sangera

Pierwszą metodą — pod względem dostępności aparatury w polskich ośrodkach referencyjnych do spraw diagnostyki genetycznej w AML — jest sekwencjonowanie metodą Sangera. Granica czasu, wynosząca 48 godzin w przypadku wymienionej metody, teoretycznie jest możliwa do spełnienia. Startery swoiste dla eksonów 4. i 5. pozwalają na namnożenie fragmentu *IDH1* zawierającego kodon R132 (tab. 1) [19, 20]. Warto nadmienić, iż wymienione startery zostały wykorzystane

Tabela 1. Sekwencje starterów zastosowanych do oceny obecności mutacji genu *IDH1*

Rodzaj oligonukleotydu	Sekwencja 5'-3'
Starter sensowny (F)	CGGTCTTCAGAGAAGCCATT
Starter antysensowny (R)	TCACTGGTGTGTAGGTTATC

w wielośrodowym badaniu populacji polskich chorych z rozpoznaniem AML, które potwierdziło odsetek mutacji w genie *IDH1* u 7,5% osób [21]. Skład mieszaniny przedstawiono w tabeli 2. Reakcję przeprowadza się w następujących warunkach termicznych: wstępna denaturacja 94°C przez 5 minut, amplifikacja 94°C — 1 minuta, 60°C — 1 minuta, 72°C — 1 minuta, 35 cykli, końcowe wydłużanie 72°C — 7 minut. Wykrywanie produktu polimerazy i ocenę obecności mutacji genu *IDH1* można przeprowadzić za pomocą sekwencjonowania metodą Sangera w kapilarach sekwenatora ABI 3730 XL (*Applied Biosystems*). W reakcjach stosuje się zestaw ABI Prism BigDye Terminator (*Life Technologies*) oraz polimerazę AmpliTaq DNA, FS (*Life Technologies*). Otrzymane sekwencje można poddać analizie z wykorzystaniem oprogramowania *SequenceAnalysis* (*Applied Biosystems*) lub darmowego programu *Chromas* (*Technelysium*). Do analizy sugeruje się zastosowanie sekwencji referencyjnej genu *IDH1*: NM_005896.3. Zaletą zastosowania metody sekwencjonowania Sangera do oceny stanu genu *IDH1* jest dostępność, niewielki koszt oraz potencjalna możliwość otrzymywania wyników w warunkach „krótkiej ścieżki diagnostycznej”. Wady obejmują stosunkowo małą czułość reakcji (15–25%) oraz brak możliwości jednoczesnej oceny mutacji współtowarzyszących.

Reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym

Reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) umożliwia szybką ocenę obecności

Tabela 2. Skład mieszaniny reakcyjnej zastosowanej do oceny obecności mutacji genu *IDH1*

Składnik mieszaniny	Stężenie początkowe	Objętość (μl)	Stężenie końcowe
H ₂ O		15,5	
Bufor PCR bez MgCl ₂	10 ×	2,5	1 ×
Roztwór GC	5 ×	1	1 ×
dNTP	10 mM	0,3	0,12 mM
MgCl ₂	25 mM	2	2 mM
Starter sensowny (F)	10 μM	0,5	0,2 μM
Starter antysensowny (R)	10 μM	0,5	0,2 μM
Polimeraza	5 U/μl	0,2	0,04 U/μl
DNA 50 ng		2,5	
Całkowita objętość reakcji		25	

mutacji i ilościowe oszacowanie (w szczególności cyfrowa PCR — *digital PCR*, dPCR). Warto wspomnieć, że FDA podczas zatwierdzania iwosydenibu w AML uznała jednocześnie zestaw dPCR (*Abbott*) za standardowy test diagnostyczny kwalifikujący do stosowania wymienionego leku. Czulość metody wynosi około 0,1%, czyli jest zdecydowanie wyższa niż sekwencjonowanie Sangera.

Inną wersją dPCR jest tak zwany *deep digital PCR*, który wykorzystuje technologię BEAM dPCR (*beads, emulsion, amplification, magnetics*). Zestaw OncoBEAM™ firmy *Sysmex Inostics Inc.* — dzięki połączeniu technologii emulsyjnego PCR z oceną cytofluometryczną produktów PCR — umożliwia wysoką czulość badania wynoszącą 0,02–0,04% ($2-4 \times 10^{-4}$) [13] i — oprócz wykorzystania w diagnostyce — nadaje się do monitorowania odpowiedzi chorych na leczenie.

Wyżej wymienione testy (szczególnie referencyjny test firmy *Abbott*) umożliwiają szybką ocenę i spełniają kryteria diagnostyki „krótkiej ścieżki”. Niewątpliwą ich zaletą jest możliwość wstępnego ustalenia VAF — obciążenia mutacją *IDH1* (*mutational burden*). Wadą natomiast jest większa cena odczynników oraz mniejsza dostępność do aparatury w ośrodkach diagnostycznych w Polsce.

Sekwencjonowanie kolejnej generacji

Sekwencjonowanie kolejnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) stało się przełomem i jest obecnie standardem diagnostycznym w AML, ponieważ umożliwia jednoczesną ocenę mutacji w wielu genach. Niestety, przeprowadzenie diagnostyki NGS zajmuje średnio około 4–6 tygodni, nie spełnia zatem wymogów diagnostyki „krótkiej ścieżki”, a jedynie pozwala na wykorzystanie otrzymanego wyniku do ustalenia leczenia postremisyjnego u chorych z AML. Ostatnio udostępniony przez firmę *ThermoFisher* zestaw *Oncomine Dx Express Test* umożliwia uzyskanie wyniku w ciągu 24 godzin w całkowicie zautomatyzowanym protokole reakcji. Zestaw obejmuje panel genów, w którym obecny jest również gen *IDH1*, zatem nadaje się do ustalenia wskazań do leczenia ukierunkowanego podczas fazy indukcyjnej. Należy zaznaczyć, iż panel genów obejmuje zestaw mutacji, dla których dostępne są obecnie leki celowane, których większość towarzyszy nowotworom litym. Obok zatem kryteriów czasowych oraz możliwości ilościowej oceny VAF badanie nie może zastąpić NGS z szerokim panelem genów „mieloidalnych”, których ocena wymagana jest do ustalenia ryzyka oraz decyzji na temat postępowania po remisji u chorych na AML. Zestaw może stanowić jednak

cenną alternatywę przesiewowej diagnostyki mutacji genu *IDH1* w pracowniach, w których podejmowana jest równoległa diagnostyka onkologiczna i hematologiczna.

Sekwencjonowanie Sangera jest obecnie masowo zastępowane przez badania NGS, ale w warunkach ograniczonego budżetu publicznej ochrony zdrowia metoda nie ulega dezaktualizacji i może być wykorzystywana w „krótkiej ścieżce diagnostycznej” podczas kwalifikowania do leczenia ukierunkowanego chorych z mutacją *IDH1*. Pracownie, które mają dostęp do aparatury dPCR, mają możliwość wyboru testu RT-PCR (np. firmy *Abbott*) uwzględniając — z jednej strony — droższy koszt odczynników i — z drugiej strony — większą czulość badania, możliwość oceny ilościowej wyjściowego VAF oraz monitorowania minimalnej choroby resztkowej. Jakakolwiek metoda została by wybrana w pracowni referencyjnej zajmującej się diagnostyką genetyczną AML — obok jej wdrożenia — należy wziąć pod uwagę konieczność przeprowadzenia procesu wieloosrodkowej standaryzacji. Procesowi standaryzacji podlegałyby nie tylko sam etap oceny jakościowej próbek, ale przede wszystkim aspekt logistyczny diagnostyki „krótkiej ścieżki” w warunkach praktyki klinicznej. W praktyce laboratoryjnej oznaczać to bowiem będzie konieczność wdrożenia nowych priorytetów rutynowej pracy, co wiąże się między innymi z czasowym wstrzymaniem jednych testów, aby móc podjąć się wykonywania tych, które mogą mieć znaczenie w wyborze spersonalizowanego leczenia indukcyjnego. Proces wdrożenia diagnostyki „krótkiej ścieżki” dla nowego markera zakłada również skoordynowanie współpracy między lekarzami i diagnostami na nowym poziomie, który powinien zakładać szybką wymianę informacji z podejmowaniem adekwatnych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych. Dodatkowo, w momencie wdrażania nowych standardów terapeutycznych należy wziąć pod uwagę konieczność zapewnienia szerokiej dostępności leku. Wiąże się to ściśle z dostępnością testów molekularnych (w tym — badania mutacji *IDH1*). Biorąc pod uwagę wyniki szacunkowej oceny liczebności populacji AML w Polsce — przeprowadzonej w ramach projektu „Centralny Rejestr AML PALG — dla chorych, od których został pobrany materiał na badanie genetyczne — można uznać, iż liczba diagnozowanych przypadków z mutacją genu *IDH1* wynosi około 100 na 900 rozpoznań AML zarejestrowanych w bazie danych Stowarzyszenia ds. Leczenia Ostrych Białaczek Osób Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) w Polsce. Wskaźniki

zapadalności na AML w innych krajach (Niemcy, Szwecja), wskazują, iż realna populacja chorych na AML w Polsce powinna być zdecydowanie większa (ponad 2 razy), co przekłada się na ponad 200 przypadków z mutacjami *IDH1*. Dane te wyraźnie sugerują, że prawdopodobnie jedynie niecała połowa z występujących w Polsce przypadków AML podlega obecnie diagnostyce genetycznej. Badanie PALG wykazało, iż głównym powodem niekierowania na badania molekularne jest wiek chorych, co powinno zdecydowanie ulec zmianie wobec dostępności leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w ramach nieintensywnych protokołów indukcyjnych (np. iwosydenibu) przez podniesienie świadomości oraz zapewnienie dostępności do genetycznych testów przesiewowych dla wszystkich chorych.

Kliniczne znaczenie mutacji genu *IDH1* w raku dróg żółciowych

Rak dróg żółciowych wywodzi się z komórek nabłonka wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Cechuje się on złym rokowaniem — mediana OS chorych z postacią zaawansowaną jest krótsza niż 2 lata, a odsetek przeżyć 5-letnich nie przekracza 10% [22]. Standardem postępowania w I linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub uogólnionego CCA jest chemioterapia oparta na skojarzeniu cisplatyny i gemcytabiny — podstawą są między innymi wyniki badania ABC-02, w którym zastosowanie leczenia skojarzonego w odniesieniu do monoterapii gemcytabiną prowadziło do wydłużenia mediany OS o 3,6 miesiąca (11,7 wobec 8,1 miesiąca, zmniejszenie ryzyka zgonu o 36%, $p < 0,001$) [23]. Skojarzenie oksaliplatyny z gemcytabiną w leczeniu I linii u chorych z zaawansowanym CCA pozwalało na uzyskanie odsetka odpowiedzi wynoszącego w zależności od badania od 15 do 50% przy jednoczesnym, dość dobrym profilu toksyczności [23]. W przypadku chorych w gorszym stanie ogólnym monoterapię gemcytabiną pozostaje opcją terapeutyczną [23]. Wytyczne postępowania w II i kolejnych liniach leczenia nie zostały ostatecznie ustalone — wykorzystywane są schematy z udziałem oksaliplatyny i fluorouracylu (np. mFOLFOX). Obserwacje z badania fazy III ABC-06 wskazuje, że zastosowanie schematu mFOLFOX w stosunku do najlepszej opieki objawowej nie wiązało się z istotną poprawą mediany OS (6,2 wobec 5,3 miesiąca), ale stwierdzono większy odsetek chorych żyjących w obserwacji 6-miesięcznej (50,6% wobec 35,5%) oraz 12-miesięcznej

(25,9% wobec 11,4%) [23]. Korzyści z zastosowania w II linii leczenia schematów z irynotekaniem, docetakselem lub pochodnymi platyny są podobne — w przeglądzie wyników badań fazy II oraz analiz retrospektywnych wykazano, że mediana OS osiągała od 6,6 do 7,7 miesiąca, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 2,8 miesiąca i była zbliżona dla większości schematów [23].

Mutacje w genie kodującym dehydrogenazę izocytrynianową są jednym z najczęstszych zaburzeń molekularnych u chorych z rozpoznaniem CCA — częstość szacowana jest na około 13%. Dane przedkliniczne jednoznacznie wskazują na ich rolę w procesie transformacji nowotworowej komórek nabłonka dróg żółciowych, co jest wynikiem bezpośredniego wpływu nieprawidłowych metabolitów na proliferację i różnicowanie progenitorowych komórek nabłonka [24]. Wystąpienie mutacji w genie *IDH1* i w konsekwencji zaburzenie funkcji dehydrogenazy prowadzi do nagromadzenia w komórkach 2-hydroksyglutaminianu, zmniejszenia stężenia α -KG i w konsekwencji pobudzenia szeregu procesów związanych z transformacją nowotworową. Blokowanie funkcji nieprawidłowego białka dehydrogenazy izocytrynianowej stanowi potencjalny cel leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na CCA.

Iwosydenib jest wybiórczym inhibitorem hamującym funkcję nieprawidłowej formy dehydrogenazy izocytrynianowej, którego skuteczność wykazano między innymi w leczeniu chorych na AML z nawrotem choroby lub wykazujących oporność na dotychczasową terapię. Lek stanowi również opcję terapeutyczną dla chorych pierwotnie nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do zastosowania intensywnej chemioterapii. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwosydenibu oceniano również u chorych na iCCA oraz zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (eCCA, *extrahepatic cholangiocarcinoma*). W badaniu I fazy wykazano, że zastosowanie iwosydenibu prowadziło do uzyskania PFS na poziomie 3,8 miesiąca, a bez progresji w obserwacjach 6- i 12-miesięcznych żyło — odpowiednio 40,1% i 21,8% chorych otrzymujących leczenie. Mediana OS wyniosła 13,8 miesiąca. Objawami niepożądanymi, których częstość obserwowano u przynajmniej 20% chorych otrzymujących iwosydenib były zmęczenie (3% w stopniu \geq G3), nudności (1% \geq G3), biegunka, ból brzucha (3% \geq G3), utrata apetytu, wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub większym — obserwowanymi w przebiegu leczenia iwosydenibem — były wodobrzusze (5%), niedokrwistość (4%), zmęczenie (3%) [25]. Wyniki z badań faz wczesnych znalazły

swoje potwierdzenie w wieloośrodkowym badaniu fazy III ClarIDHy, które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwosydenibu u chorych na CCA [24]. Badaniem objęto chorych z potwierdzoną mutacją genu *IDH1*, u których z powodu choroby neresekcyjnej lub rozsianej zastosowano uprzednio nie więcej niż 2 linie leczenia. Obecność mutacji w genie *IDH1* potwierdzano przy użyciu NGS. Wcześniejsze wykonanie zabiegu embolizacji lub chemoembolizacji zmian w wątrobie nie stanowiło kryterium wyłączenia. Łącznie badaniem objęto 185 chorych przydzielanych losowo w stosunku 2 : 1 do ramienia z iwosydenibem w dawce 500 mg 1 × doustnie przez 28 dni lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był PFS w ocenie niezależnej, zaś drugorzędowe punkty końcowe stanowiły między innymi PFS w ocenie badacza, bezpieczeństwo stosowanego leczenia, OS, odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz czas trwania odpowiedzi. Mediana PFS w ocenie niezależnej wyniosła 2,7 miesiąca w grupie chorych otrzymujących iwosydenib i była istotnie dłuższa od obserwowanej u chorych otrzymujących placebo (1,4 miesiąca, zmniejszenie ryzyka o 63%, $p < 0,0001$). W obserwacji 6- i 12-miesięcznej bez progresji żyło odpowiednio 32% i 22% chorych. W ramieniu z placebo żaden z chorych nie pozostawał bez progresji choroby przez okres 6 miesięcy lub dłuższy. Analiza w podgrupach wykazała podobną skuteczność leku badanego niezależnie od linii, w której został zastosowany. Mediana OS w populacji wszystkich chorych objętych badaniem wyniosła 10,8 miesiąca dla iwosydenibu oraz 9,7 miesiąca w ramieniu z placebo (zmniejszenie ryzyka zgonu o 31%, $p = 0,060$). Przeżycie całkowite w obserwacji 6- i 12-miesięcznej było udziałem 67% i 48% otrzymujących iwosydenib oraz 59% i 38% w grupie chorych przyjmujących placebo. Analizując wyniki dotyczące OS, należy pamiętać, że w badaniu tym u 70% chorych pierwotnie leczonych w ramieniu z placebo w chwili stwierdzenia progresji choroby zastosowano iwosydenib. Zastosowanie — w celu oceny mediany OS — analizy statystycznej uwzględniającej efekt migracji chorych między grupami w badaniu (RPSFT, *rank-preserving structural failure time*) wykazało istotne skrócenie mediany OS w ramieniu z placebo względem chorych otrzymujących lek badany (odpowiednio — 10,8 wobec 6,0 miesięcy; zmniejszenie ryzyka o 54%, $p = 0,0008$) [24]. W 2021 roku opublikowano aktualizację wyników dla OS [22]. W grupie chorych otrzymujących iwosydenib mediana OS wyniosła 10,3 miesiąca i była większa od stwierdzonej w grupie chorych pierwotnie otrzymujących placebo

(7,5 miesiąca; zmniejszenie ryzyka o 21%, $p = 0,09$). Po ponownym uwzględnieniu migracji chorych między grupami mediana OS chorych otrzymujących wyłącznie placebo wyniosła 5,1 miesiąca i była nieznacznie mniejsza od obserwowanej pierwotnie (6,0 miesięcy, co oznacza zmniejszenie ryzyka o 51% wobec 54% w pierwotnej publikacji).

Analiza odsetka odpowiedzi obiektywnych u chorych otrzymujących iwosydenib wykazała remisję częściową u 2% chorych oraz stabilizację procesu nowotworowego u kolejnych 51% chorych. W ramieniu kontrolnym nie stwierdzono remisji całkowitych lub częściowych, zaś stabilizacja procesu nowotworowego była udziałem 28% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca w ramieniu z iwosydenibem oraz 1,6 miesiąca w ramieniu z placebo [22]. Analiza profilu bezpieczeństwa leczenia nie ujawniła nowych działań niepożądanych o istotnym nasileniu. Najczęściej raportowanymi w badaniu działaniami niepożądanymi w stopniach 1. i 2. były nudności, biegunka oraz uczucie zmęczenia. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u mniej niż połowy chorych z każdej grupy (46% w całej grupie otrzymującej iwosydenib wobec 36% dla placebo), przy czym najczęściej obserwowane było wodobrzusze (8% w całej grupie otrzymującej iwosydenib wobec 7% dla placebo). Konieczność przerwania leczenia z powodu toksyczności rzadziej obserwowano w całej grupie otrzymującej iwosydenib niż placebo (6% wobec 8%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki leku (3% wobec 0%) lub czasowego wstrzymania leczenia występowały częściej w całej grupie otrzymującej iwosydenib niż dla placebo (odpowiednio — 26% i 17%). Wśród chorych otrzymujących iwosydenib w ciągu 30 dni od zastosowania ostatniej dawki zmarło 14 osób (12%) wobec 10 (17%) z grupy placebo, przy czym w ocenie badaczy zgony nie pozostawały w bezpośrednim związku z leczeniem. Wyniki stosowania iwosydenibu opublikowane na podstawie analiz danych z badania ClarIDHy korelują z wczesnymi obserwacjami z wykorzystywania leku w praktyce klinicznej w II lub trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego CCA. Rimini i wsp. wykazali, że zastosowanie iwosydenibu prowadziło podczas 9-miesięcznej obserwacji do uzyskania mediany PFS wynoszącej 4,4 miesiąca [26]. W przypadku prowadzonych analiz nie osiągnięto mediany OS. Co ciekawe, w cytowanej pracy nie wykazano istotnych różnic w zakresie mediany PFS w zależności od linii, w której zastosowano leczenie (4,4 miesiąca — II linia i 4,3 miesiąca — III linia).

Zasady diagnostyki mutacji genu *IDH1* w raku dróg żółciowych

Dotychczas przeprowadzone badania w materiale genetycznym wyizolowanym z tkanki nowotworowej chorych z rozpoznaniem CCA pozwoliły na wykrycie wielu zmian genomowych [27]. Wśród patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych u prawie 50% chorych z CCA występują zmiany, które mogą stanowić podstawę do podjęcia określonych decyzji terapeutycznych [28, 29]. Leki ukierunkowane molekularnie zostały zatwierdzone w postępowaniu w przypadku choroby nieresekcyjnej i przerzutowej lub w sytuacji progresji po wcześniejszym leczeniu [30], co uzasadnia — według aktualnych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) — przeprowadzenie badań molekularnych mających na celu identyfikację wariantów punktowych, fuzji lub amplifikacji w genach *IDH1*, *FGFR2*, *BRAF*, *ERBB2*, *NTRK* i *RET* oraz analizę niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) i gęstości mutacji somatycznych (TMB, *tumour mutation burden*) [4]. Dodatkowo, u chorych na CCA z pozytywnym wywiadem rodzinnym wskazane jest wykonanie badań mających na celu identyfikację wariantów germinalnych w genach *BRCA1/2* [30]. Ze względu na tak dużą liczbę potencjalnych biomarkerów — zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) — do diagnostyki molekularnej chorych na CCA wskazane jest wykorzystywanie metody NGS [31].

Mutacje w genach *IDH1/2* wykrywane są u 10–30% chorych z rozpoznaniem iCCA oraz około 7% osób z eCCA, przy czym zdecydowaną większość identyfikowanych wariantów (do 90%) stanowią mutacje w genie *IDH1* [29, 32–36]. Należy również zauważyć, że większość wykrywanych zmian stanowią substytucje w kodonie p.R132 genu *IDH1* oraz p/Q140 i p.R172 genu *IDH2* [37]. Wśród mutacji w kodonie 132 genu *IDH1* najczęściej obserwowane są substytucje R132C, R132L, R132G, R132S, R132H (wykryte odpowiednio u 71%, 14%, 11%, 2% i 1,5% chorych) [22].

U chorych z CCA identyfikowane są również inne zmiany molekularne, które mogą mieć wpływ na leczenie tych osób [27, 38]:

- aberracje genów *FGFR* — zarówno amplifikacje, substytucje, jak i fuzje — identyfikowane w wielu nowotworach litych.

U chorych na CCA najczęściej jest identyfikowana fuzja genu *FGFR2* z *BICC1*, przy czym do dzisiaj wykryto ponad 150 partnerów fuzyjnych

genu *FGFR2*. Zaburzenia genów *FGFR1-3* są identyfikowane zdecydowanie częściej u osób z rozpoznaniem iCCA (10–14%) niż u chorych z eCCA (1%);

- amplifikacje genów: *ERBB2* (eCCA — 5–17%, iCCA — 4–8%), *MET* (eCCA — 1%, iCCA — 2–7%);
- mutacje punktowe w genach: *BRAF* (eCCA — 3–7%, iCCA — 3–7%), *PIK3CA* (eCCA — 5–7%, iCCA — 3–9%), *MET* (eCCA — 3–4%);
- fuzje genów: *NTRK* (eCCA — 4%, iCCA — 4%), *RET* (eCCA — ?%, iCCA — ?%).

Ze względu na pojawiające się możliwości leczenia zalecane jest również przeprowadzanie analiz molekularnych mających na celu identyfikację (MS) oraz określenie TMB [27, 30].

Do wykrycia wariantów punktowych w genach *IDH1*, *BRAF* oraz *PIK3CA* można wykorzystać PCR i sekwencjonowanie metodą Sangera. Natomiast identyfikację wariantów strukturalnych (np. amplifikacja lub fuzja genów *FGFR2*, *NTRK1-3*, *MET*, *RET*) można przeprowadzić przy użyciu metody FISH lub techniki MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Jeżeli dostępne możliwości terapeutyczne uzasadniają konieczność jednoczesnej analizy wielu różnych biomarkerów, to diagnostykę molekularną chorych z rozpoznaniem CCA można wykonać przy użyciu NGS [31]. Badanie metodą NGS pozwala na jednoczesną identyfikację punktowych i strukturalnych wariantów w genach *IDH1*, *FGFR2*, *NTRK1-3*, *BRAF*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *MET* oraz *RET*. Możliwe jest również przeprowadzenie analizy całej sekwencji kodującej genów *BRCA1/2* oraz określenie MSI i TMB [27, 30, 31].

Diagnostyka molekularna chorych z rozpoznaniem CCA powinna być prowadzona w uznanych medycznych laboratoriach diagnostycznych lub pracowniach molekularnych zakładów patomorfologii posiadających odpowiedni personel, doświadczenie oraz sprzęt laboratoryjny niezbędny do przeprowadzenia wymaganych analiz.

Do badań molekularnych należy wykorzystać materiał tkankowy utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie [24, 25]. Materiał pozwala wówczas na identyfikację wariantów somatycznych w genach *IDH1*, *FGFR2*, *NTRK1-3*, *BRAF*, *ERBB2*, *PIK3CA*, *MET* i *RET* oraz germinalnych w genach *BRCA1/2* [27, 31]. Przed przystąpieniem do analiz molekularnych materiał tkankowy powinien podlegać ocenie patomorfologicznej pozwalającej na wybór optymalnej próbki zawierającej niezbędną liczbę komórek nowotworowych.

Do identyfikacji wariantów somatycznych można również wykorzystać krążące nowotwo-

rowe DNA (ctDNA, *circulating tumour DNA*) [27]. W tym przypadku, konieczne jest użycie dedykowanych próbek do pobierania krwi obwodowej chorych oraz odpowiednia preparatyka zabezpieczonego materiału. W badaniach można również wykorzystać kwasy nukleinowe wyizolowane z wymazu szczoteczki lub biopsji cienkoigłowej.

Podsumowanie

Leki ukierunkowane na cele molekularne są przyszłością postępowania przeciwnowotworowego, co szczególnie może dotyczyć sytuacji z ograniczonymi możliwościami konwencjonalnych metod (chemioterapia i hormonoterapia). Obecnie leki ukierunkowane molekularnie są najczęściej wykorzystywane podczas leczenia chorych na nowotwory w stadium zaawansowanym, ale coraz częściej stanowią część postępowania skojarzonego o założeniu radykalnym. Przykładem leku ukierunkowanego, którego wartość została potwierdzona na podstawie wyników prospektywnych badań, jest iwosydenib — jego stosowanie uzupełnia obecnie dostępne możliwości leczenia chorych na AML oraz CCA.

Właściwe wykorzystanie leków ukierunkowanych zależy od prawidłowej diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej, która jest niezbędnym elementem kompleksowego postępowania. Bardzo istotne znaczenie ma odpowiednie pobranie i zabezpieczenie materiału tkankowego oraz zastosowanie właściwych metod diagnostycznych. Diagnostyka patomorfologiczna i molekularna powinna być sprawna i wykonana w określonych ramach czasowych, aby umożliwić szybkie rozpoczęcie leczenia. Konieczna jest ścisła współpraca klinicystów ze specjalistami w dziedzinach patomorfologii i biologii molekularnej.

Konflikt interesów

A.M.: nie zgłasza.

A.W.: granty naukowe — firma Jazz Pharmaceuticals; wykłady — firmy Abbvie, Astellas, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Servier; zespoły doradcze — firmy Abbvie, Astellas, BerGenBio, BMS, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Servier.

M.L.: firmy Abbvie, Novartis, Servier.

T.K.: wykłady i zespoły doradcze — firmy Roche, Gilead, BMS, MSD, AstraZeneca.

B.W.: wykłady i zespoły doradcze — firma Servier.

M.K.: wykłady i zespoły doradcze — Servier, BMS, Roche, AstraZeneca.

Piśmiennictwo

1. Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018; 14(10): 979–993, doi: [10.2217/fon-2017-0523](https://doi.org/10.2217/fon-2017-0523), indexed in Pubmed: [29543066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543066/).
2. Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10(4): 751–765, doi: [10.21037/jgo.2019.03.10](https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.10), indexed in Pubmed: [31392056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392056/).
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2021 r. w sprawie standardów akredytacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych oraz funkcjonowania jednostek diagnostyki patomorfologicznej. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021 r., poz. 75). http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/75/oryginal/akt.pdf (September 24, 2021).
4. Akredytacja w patomorfologii. https://zdrowie.gov.pl/power/strona-1001-akredytacja_w_patomorfologii.html (March 14, 2022).
5. Podręcznik wdrożeniowy. Wdrażanie standardów akredytacyjnych w jednostkach diagnostyki patomorfologicznej. Wskazówki i zalecenia. CMJ, Kraków 2022.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2017 r. w sprawie standardów organizacyjnych opieki zdrowotnej w dziedzinie patomorfologii. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/Doc-Details.xsp?id=WDU20170002435> (December 12, 2017).
7. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022; 140(12): 1345–1377, doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867), indexed in Pubmed: [35797463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797463/).
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(23): 2209–2221, doi: [10.1056/NEJMoa1516192](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516192), indexed in Pubmed: [27276561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276561/).
9. Cerchione C, Romano A, Daver N, et al. IDH1/IDH2 Inhibition in acute myeloid leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 639387, doi: [10.3389/fonc.2021.639387](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639387), indexed in Pubmed: [33898313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898313/).
10. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med.* 2018; 24(7): 1015–1023, doi: [10.1038/s41591-018-0081-z](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0081-z), indexed in Pubmed: [29988143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29988143/).
11. Xu Q, Li Y, Lv Na, et al. Correlation between isocitrate dehydrogenase gene aberrations and prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4511–4522, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2628](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2628), indexed in Pubmed: [28246275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246275/).
12. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, et al. Discovery of AG-120 (ivosidenib): a first-in-class mutant IDH1 inhibitor for the treatment of IDH1 mutant cancers. *ACS Med Chem Lett.* 2018; 9(4): 300–305, doi: [10.1021/acsmchemlett.7b00421](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00421), indexed in Pubmed: [29670690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670690/).
13. DiNardo CD, Stein EM, Botton Sde, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2386–2398, doi: [10.1056/nejmoa1716984](https://doi.org/10.1056/nejmoa1716984).
14. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood.* 2020; 135(7): 463–471, doi: [10.1182/blood.2019002140](https://doi.org/10.1182/blood.2019002140), indexed in Pubmed: [31841594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841594/).
15. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022;

- 386(16): 1519–1531, doi: [10.1056/NEJMoa2117344](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117344), indexed in Pubmed: [35443108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443108/).
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022; 140(11): 1200–1228, doi: [10.1182/blood.2022015850](https://doi.org/10.1182/blood.2022015850), indexed in Pubmed: [35767897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767897/).
 17. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345–1377, doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867), indexed in Pubmed: [35797463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797463/).
 18. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116(3): 354–365, doi: [10.1182/blood-2009-11-254441](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254441), indexed in Pubmed: [20385793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385793/).
 19. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, et al. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia*. 2010; 24(7): 1302–1309, doi: [10.1038/leu.2010.113](https://doi.org/10.1038/leu.2010.113).
 20. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood*. 2010; 116(12): 2122–2126, doi: [10.1182/blood-2009-11-250878](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-250878), indexed in Pubmed: [20538800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538800/).
 21. Libura M, Białopiotrowicz E, Giebel S, et al. IDH2 mutations in patients with normal karyotype AML predict favorable responses to daunorubicin, cytarabine and cladribine regimen. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 10017, doi: [10.1038/s41598-021-88120-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88120-y), indexed in Pubmed: [33976256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33976256/).
 22. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(11): 1669–1677, doi: [10.1001/jamaoncol.2021.3836](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836), indexed in Pubmed: [34554208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554208/).
 23. Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. *Ann Hepatol*. 2022; 27(5): 100737, doi: [10.1016/j.aohep.2022.100737](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100737), indexed in Pubmed: [35809836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809836/).
 24. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle M, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(6): 796–807, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
 25. Lowery MA, Burris HA, Janku F, et al. Safety and activity of ivosidenib in patients with IDH1-mutant advanced cholangiocarcinoma: a phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(9): 711–720, doi: [10.1016/S2468-1253\(19\)30189-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30189-X), indexed in Pubmed: [31300360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31300360/).
 26. Rimini M, Burgio V, Antonuzzo L, et al. Real-world data on ivosidenib in patients with previously treated isocitrate dehydrogenase 1-mutated intrahepatic cholangiocarcinomas: an early exploratory analysis. *Target Oncol*. 2022; 17(5): 591–596, doi: [10.1007/s11523-022-00917-7](https://doi.org/10.1007/s11523-022-00917-7), indexed in Pubmed: [36114954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36114954/).
 27. Normanno N, Martinelli E, Melisi D, et al. Role of molecular genetics in the clinical management of cholangiocarcinoma. *ESMO Open*. 2022; 7(3): 100505, doi: [10.1016/j.esmoop.2022.100505](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100505), indexed in Pubmed: [35696744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35696744/).
 28. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: potential targets for intervention. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(17): 4154–4161, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0078](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0078), indexed in Pubmed: [29848569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848569/).
 29. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinicogenomic analysis of FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov*. 2021; 11(2): 326–339, doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-0766](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0766), indexed in Pubmed: [33218975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33218975/).
 30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers v3. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf (October, 2022).
 31. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020; 31(11): 1491–1505, doi: [10.1016/j.annonc.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014), indexed in Pubmed: [32853681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853681/).
 32. Pellino A, Loupakis F, Cadamuro M, et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 40, doi: [10.21037/tgh.2018.07.02](https://doi.org/10.21037/tgh.2018.07.02), indexed in Pubmed: [30148225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30148225/).
 33. Bekaii-Saab TS, Bridgewater J, Normanno N. Practical considerations in screening for genetic alterations in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol*. 2021; 32(9): 1111–1126, doi: [10.1016/j.annonc.2021.04.012](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.012), indexed in Pubmed: [33932504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33932504/).
 34. Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A, et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget*. 2014; 5(9): 2839–2852, doi: [10.18632/oncotarget.1943](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1943), indexed in Pubmed: [24867389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24867389/).
 35. Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012; 43(10): 1552–1558, doi: [10.1016/j.humpath.2011.12.007](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.007), indexed in Pubmed: [22503487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503487/).
 36. Simbolo M, Vicentini C, Ruzzenente A, et al. Genetic alterations analysis in prognostic stratified groups identified TP53 and ARID1A as poor clinical performance markers in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 7119, doi: [10.1038/s41598-018-25669-1](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25669-1), indexed in Pubmed: [29740198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740198/).
 37. Waitkus MS, DiPasquale BH, Yan H. Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell*. 2018; 34(2): 186–195, doi: [10.1016/j.ccell.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.011), indexed in Pubmed: [29805076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29805076/).
 38. De Luca A, Esposito Abate R, Rachiglio AM, et al. FGFR fusions in cancer: from diagnostic approaches to therapeutic intervention. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18), doi: [10.3390/ijms21186856](https://doi.org/10.3390/ijms21186856), indexed in Pubmed: [32962091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32962091/).

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — diagnostyka i leczenie w warunkach polskich

Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in Poland

Piotr Małecki, Sebastian Grosicki

Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych w Chorzowie,
Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Małecki P, Grosicki S. Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia in Poland. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (2): 49–54,

DOI: 10.5603/HCPa2022.0013.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Małopłytkowość immunologiczna (ITP) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością poniżej 100 000/ μ L spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi. Podstawa leczenia pierwszej linii to systemowa steroidoterapia, jednak — ze względu na bardzo wysoki odsetek nawrotów małopłytkowości po jej zakończeniu oraz przypadków steroidooporności — zwykle konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia. Standardowymi metodami terapii w przypadkach steroidooporności lub steroidozależności są splenektomia, rytuksymab lub leki z grupy agonistów receptora trombopoetyny.

W artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące diagnostyki i terapii ITP z uwzględnieniem ograniczeń w dostępie do niektórych form leczenia w warunkach polskich.

Słowa kluczowe: małopłytkowość immunologiczna, steroidooporny, steroidozależny, TPO-RA, splenektomia, rytuksymab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 125–131

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is an acquired autoimmune disease characterized by an isolated platelet count of less than 100,000/ μ L caused by destruction and reduced production of platelets. Systemic steroid therapy is a mainstay of first-line treatment; however, additional treatment lines are usually necessary due to the very high recurrence rate after therapy completion and steroid resistance. Standard treatment options for steroid resistance or steroid dependence include splenectomy, rituximab or thrombopoietin receptor agonists.

The article presents current data on the diagnostics and therapy of ITP, considering the limited access to some forms of treatment in Poland.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, steroid-resistant, steroid-dependent, TPO-RA, splenectomy, rituximab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 125–131

Adres do korespondencji: Piotr Małecki, Oddział Kliniczny Hematologii i Profilaktyki Chorób Nowotworowych w Chorzowie, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41–500 Chorzów, tel. +48 32 34 99 723, e-mail: piotr.malecki86@gmail.com

Wprowadzenie

Małopłytkowość immunologiczna (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością, z liczbą płytek krwi poniżej 100 000/ μ l, spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi [1, 2]. Roczna zapadalność jest szacowana na 2–5/100 000 [3–5]. Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany. Obejmuje on szerokie spektrum objawów, od przypadków bezobjawowych, poprzez objawy skazy skórno-słuzówkowej, do rzadko występujących ciężkich krwawień do światła przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych [2, 6]. Głębokość małopłytkowości w przypadku pacjentów z ITP wykazuje słabą korelację z nasileniem objawów skazy krwotocznej. Tolerancja ciężkiej małopłytkowości jest wyraźnie większa niż w przypadku małopłytkowości centralnych, co jest związane z większą wydajnością hemostatyczną młodych płytek krwi. W większości przypadków objawy inne niż wybroczyny skórne i słuzówkowe nie występują, a ciężkie, zagrażające życiu krwawienia są dość rzadkie. Krwawienia wewnątrzczaszkowe występują u 1,4%, a poważne krwawienia słuzówkowe u około 9,5% pacjentów z ITP [7–10].

Wyróżnia się postać idiopatyczną ITP (ok. 80%) oraz postać wtórną (ok. 20%) do przyjmowania leków i szczepionek lub współistniejących chorób [1, 5]. Najczęstsze przyczyny wtórnej ITP przedstawiono w tabeli 1.

W zależności od czasu trwania objawów można wyróżnić ITP nowo rozpoznaną (< 3 mies.), przetrwałą (3–12 mies.) oraz przewlekłą (> 12 mies.). Wśród pacjentów pediatrycznych obserwuje się dużą skłonność do samoistnych remisji (> 50%), natomiast w przypadku pacjentów dorosłych ten

odsetek wynosi około 10%, a choroba przyjmuje postać przewlekłą z występowaniem okresów remisji i zaostrzeń [1, 6, 11, 12].

Diagnostyka

Rozpoznanie ustalane jest poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości. Postępowanie diagnostyczne obejmuje morfologię krwi obwodowej z rozmazem. Typowo obserwowana jest izolowana małopłytkowość, obecność płytek olbrzymich, zwiększona średnia objętość płytek krwi. W niektórych przypadkach możliwe jest występowanie niedokrwistości z cechami syderopenii. Stopień niedokrwistości powinien być adekwatny do nasilenia skazy krwotocznej. Pomocne w różnicowaniu może być oznaczenie liczby retikulocytów oraz ocena parametrów gospodarki żelazem.

Wskazania do trepanobiopsji szpiku są ograniczone do przypadków, w których trudno jest wykluczyć inną przyczynę małopłytkowości. Należy ją rozważyć u pacjentów po 60. roku życia (wykluczenie zespołu mielodysplastycznego) oraz u pacjentów ze współistniejącymi innymi zaburzeniami w obrazie krwi obwodowej lub występowaniem objawów ogólnych.

W ramach diagnostyki konieczne jest również wykluczenie zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalena wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), *Helicobacter pylori*. Zaleca się również wykonanie oznaczenia stężenia immunoglobulin IgG, IgM i IgA w celu diagnostyki pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID, *common variable immunodeficiency*), wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku prokreacyjnym, przeprowadzenie badań służących ocenie czynności tarczycy oraz bezpośredniego testu

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny wtórnej małopłytkowości immunologicznej

Leki/szczepionki	Szczepionka MMR
Choroby autoimmunologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, <i>systemic lupus erythematosus</i>) Zespół antyfosfolipidowy (APS, <i>antiphospholipid syndrome</i>) Zespół Evansa
Infekcje	Wirus nabytego niedoboru odporności (HIV, <i>human immunodeficiency virus</i>) Wirus zapalena wątroby typu C (HCV, <i>hepatitis C virus</i>) <i>Helicobacter pylori</i>
Choroby nowotworowe	Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, <i>chronic lymphocytic leukemia</i>), rzadziej inne indolentne limfoprolifernacje
Inne	Pierwotne niedobory odporności Stan po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

antyglobulinowego. Pozostałe badania są przydatne w razie współwystępowania objawów mogących wskazywać na inne zaburzenia będące przyczyną małopłytkowości.

Oznaczenie miana przeciwciał przeciwplatekcyjnych nie jest zalecane ze względu na niską czułość i swoistość tego badania [1, 2].

Leczenie

W przypadku nowo rozpoznanej ITP w terapii pierwszoliniowej stosuje się glikokortykosteroidy systemowo. Odpowiedź na pytanie, który pacjent kwalifikuje się do implementacji leczenia, oraz czy leczenie rozpocząć w warunkach ambulatoryjnych czy szpitalnych, nie jest jednoznaczna i powinna być uzależniona od szeregu czynników. Pod uwagę należy wziąć choroby współistniejące, wiek chorego, występowanie objawów skazy krwotocznej, konieczność stosowania leków przeciwrzepliwych/przeciwplatekcyjnych, preferencje chorego czy wreszcie pewność co do trafności rozpoznania.

Przyjmuje się wartość płytek krwi poniżej 30 G/l jako wskazanie do rozpoczęcia leczenia pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi krwawieniami skórno-słuzówkowymi. W 2019 roku grupa ekspertów *American Society of Hematology* (ASH) potwierdziła to stanowisko w swoich zaleceniach, sugerując włączenie pierwszej linii leczenia w grupie chorych bezobjawowych z liczbą płytek krwi poniżej 30 G/l [1].

Standardem leczenia pozostaje prednizon w dawce dobowej 0,5–2,0 mg/kg mc. lub deksametazon w dawce dobowej 40 mg w 4-dniowych pulsach powtarzanych 4–6-krotnie. Oba leki wykazują zbliżoną skuteczność. Efekt w postaci wzrostu liczby płytek krwi jest obserwowany szybciej po zastosowaniu deksametazonu, jednak w grupie chorych po 60. roku życia oraz w przypadku współwystępowania cukrzycy prednizon może być lekiem preferowanym.

Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 6 tygodni. Jeśli w tym czasie remisja nie została osiągnięta, to jej uzyskanie w przypadku przedłużania steroidoterapii jest bardzo mało prawdopodobne, a ryzyko wystąpienia powikłań takiego leczenia zbyt wysokie [1, 13–15].

Alternatywną formą terapii pierwszej linii są dożylnie wlewy immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*) w dawce 1 g/kg mc. przez dwa kolejne dni lub 0,4 g/kg mc. przez pięć dni u osób starszych, które mogą nie tolerować tak dużych jednorazowych dawek IVIg. W przypadku ciężkich krwawień można łączyć obie formy terapii (ste-

roidy i immunoglobuliny dożylnie). Przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych powinny pozostać zarezerwowane dla pacjentów z krwawieniami zagrażającymi życiu. Niektórzy eksperci w takiej sytuacji zalecają ciągle dożylny wlew płytek krwi.

W przypadku występowania liczby płytek krwi przekraczającej 30 G/l u pacjentów bez objawów lub z łagodnymi krwawieniami skórno-słuzówkowymi brakuje badań bezpośrednio porównujących zastosowanie steroidoterapii i obserwacji chorego. Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnego krwawienia, które w przypadkach steroidoterapii i postawy wyczekującej wynosi odpowiednio 0,9% i 0%. W związku z ryzykiem poważnych działań niepożądanych steroidoterapii systemowej, takich jak przyrost masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hiperglykemia, zaćma posteroidea, zaburzenia snu i nastroju, miopatia posteroidea, osteoporoza, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka oraz wobec braku jednoznacznych korzyści leczenia i niskiego ryzyka poważnego krwawienia, zaleca się przyjęcie postawy wyczekującej w tej grupie chorych [1].

Jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej 20 G/l, to sugeruje się rozpoczęcie leczenia w warunkach szpitalnych. Hospitalizacja umożliwia potwierdzenie diagnozy, ustalenie postępowania, obserwację wczesnej odpowiedzi na leczenie oraz ocenę współchorobowości zwiększającej ryzyko poważnego krwawienia. Pacjentów z wcześniej potwierdzoną diagnozą ITP i liczbą płytek krwi mniejszą niż 20 G/l można leczyć ambulatoryjnie, ale warunkiem powinna być możliwość regularnej kontroli przez doświadczonego hematologa w poradni, co w warunkach polskich często jest nieosiągalne.

Ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję (ok. 10%) u większości chorych konieczna jest terapia drugiej linii. Za niepowodzenie terapii pierwszoliniowej uznaje się utrzymywanie liczby płytek krwi poniżej 30 G/l po 3 miesiącach leczenia lub konieczność powtarzania kursów steroidoterapii z powodu nawrotu małopłytkowości [1].

Obecnie są dostępne trzy podstawowe możliwości — splenektomia, leki z grupy agonistów receptora dla trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) oraz rytuksymab.

Obecnie nie ma jednej preferowanej terapii drugoliniowej dla wszystkich pacjentów z przewlekłą lub przetrwającą ITP. Brakuje randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wszystkie trzy metody leczenia. Odsetek odpowiedzi na leczenie po 1 miesiącu wynosi odpowiednio 86,7%, 65,7% i 62,1% dla splenektomii, TPO-RA i rytuksymabu.

Tabela 2. Leki immunosupresyjne/immunomodulujące stosowane w małopłytkowości immunologicznej

Lek	Dawkowanie
Azatiopryna	Maks. 150 mg/d.
Cyklosporyna	5 mg/kg mc./d. przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg mc./d. z docelowym stężeniem leku w surowicy 100–200 ng/ml
Mykofenolan mofetylu	250–1000 mg/d. przez 4–6 tygodni
Danazol	200 mg 2–4 razy/d.
Winkrystyna	1–2 mg raz w tygodniu do łącznej dawki 6 mg
Cyklofosfamid	1–2 mg/kg p.o. przez 16 tygodni lub 0,3–1,0 g/m ² p.c. 1–3 dawek co 2–4 tygodni

p.c. (percutaneously) — przezskórnym; p.o. (per os) — doustnie

Odsetek trwałych odpowiedzi ocenia się odpowiednio na 53%, 63,2% i 39,4%. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania poważnych krwawień u pacjentów po splenektomii, leczonych TPO-RA i rytuksymabem (odpowiednio 4,6%, 3,5%, 2,2%). Przeprowadzenie splenektomii wiąże się z około 12,8-procentowym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań pooperacyjnych. Wyższy jest również odsetek powikłań infekcyjnych, który wynosi odpowiednio 10%, 6,9% i 3,7% dla pacjentów leczonych splenektomią, TPO-RA i rytuksymabem [1, 16–28].

U pacjentów z przetrwałą ITP (3–12 mies.) nie zaleca się wykonywania splenektomii ze względu na możliwość wystąpienia spontanicznej remisji w ciągu pierwszego roku trwania choroby. W takich sytuacjach zespół ekspertów ASH sugeruje raczej terapię TPO-RA niż rytuksymabem, choć ostateczny wybór powinien być uzależniony od preferencji chorego, dostępności do leków (rytuksymab nie jest refundowany w Polsce w takim wskazaniu) oraz ewentualnego współwystępowania innych chorób [1].

Obecnie dostępne są dwa leki z grupy TPO-RA — romiplostym i eltrombopag. Oba leki nie wykazują istotnej różnicy zarówno w zakresie częstości uzyskania odpowiedzi, jak i jej trwałości. Różnią się natomiast drogą i częstotliwością podania. Eltrombopag jest lekiem doustnym przyjmowanym w dawce dobowej 25–75 mg. Romiplostym jest lekiem podawanym podskórnym w dawce 1–10 µg/kg mc. raz w tygodniu. W przypadku stosowania eltrombopagu u części chorych obserwuje się zwykle łagodny i przemijający wzrost aktywności aminotransferaz. Wybór pomiędzy tymi lekami powinien

być uzależniony w głównej mierze od preferencji chorego [1, 16–20]. W warunkach polskich leki z grupy TPO-RA są refundowane w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Zgodnie z założeniami programu romiplostym jest refundowany wyłącznie dla pacjentów opornych na pierwszą linię leczenia, u których nie uzyskano remisji po przeprowadzeniu splenektomii. Kryteria kwalifikacji do leczenia eltrombopagiem zostały rozszerzone o grupę chorych, u których lokalny zespół składający się z hematologa, anestezjologa i chirurga orzekł występowanie przeciwwskazań do wykonania splenektomii. Ze względu na brak refundacji rytuksymabu w tym wskazaniu dostęp do nowoczesnych form leczenia jest więc ograniczony do pacjentów z istniejącymi przeciwwskazaniami do zabiegu splenektomii. U tych chorych możliwa jest terapia eltrombopagiem. Pozostali chorzy zmuszeni są do stosowania innych form leczenia, obejmujących całe spektrum leków immunosupresyjnych i immunomodulujących. Leczenie to wykazuje jednak mniejszą skuteczność przy jednoczesnym większym ryzyku poważnych działań niepożądanych (tab. 2) [21].

W przypadku pacjentów z przewlekłą ITP (> 12 mies.) zespół ekspertów ASH w swoich zaleceniach z 2019 roku sugeruje stosowanie raczej TPO-RA niż rytuksymabu oraz raczej rytuksymabu niż splenektomii [1, 22–28]. Sugestia ta jest powodowana wyższym ryzykiem powikłań infekcyjnych oraz ryzykiem powikłań okołoi pooperacyjnych splenektomii. Dodatkowo należy pamiętać o konieczności przeprowadzenia dodatkowych szczepień przed oraz nadzoru i profilaktyki przeciwinfekcyjnej po zabiegu splenektomii [1, 22–25].

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej grupie chorych należy również wziąć pod uwagę preferencje i priorytety chorego. U pacjentów, dla których priorytet stanowi długotrwała odpowiedź, powinno się zalecać splenektomię lub TPO-RA. Dla pacjentów chcących uniknąć operacji właściwym wyborem jest TPO-RA lub rytuksymab (nierefundowany w Polsce). U pacjentów chcących uniknąć przewlekłego stosowania leków zaleca się splenektomię lub rytuksymab. W tej grupie chorych refundacja leków z grupy TPO-RA również jest zawężona do pacjentów po niepowodzeniu terapeutycznym splenektomii w przypadku romiplostymu i eltrombopagu z rozszerzeniem na pacjentów z przeciwwskazaniami do splenektomii w przypadku eltrombopagu.

Mimo opisanych wyżej możliwości terapeutycznych nadal istnieje potrzeba rozwoju nowych

terapii dedykowanych pacjentom z oporną postacią ITP. Poza kolejnymi generacjami leków z grupy TPO-RA, takimi jak avatrombopag, trwają obecnie badania kliniczne nad cząstkami o innych mechanizmach działania. Przykładem jest fostamatynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej SYK. Jej aktywacja poprzez przyłączenie fragmentu Fc IgG do receptora na makrofagach powoduje inicjację procesu fagocytozy płytek krwi. Spośród 146 pacjentów biorących udział w badaniu myOpportuniTy3 44% uzyskało liczbę płytek krwi ponad 50 G/l. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź (liczba płytek krwi utrzymująca się > 50 G/l), wyniósł 17%. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na lek, ale nie uzyskali trwałej odpowiedzi, w większości przypadków utrzymywała się liczba płytek krwi ponad 30 G/l z rzadkimi fluktuacjami poniżej tej wartości [29]. Innym lekiem obecnie poddawanym badaniom jest rozanolixizumab. Jest to podawane podskórnie humanizowane monoklonalne przeciwciało przeciwko noworodkowemu receptorowi dla fragmentu Fc IgG (FcRn, *neonatal Fc receptor*). Przez zablokowanie FcRn patogenne autoprzeciwciała nie są chronione przez receptor przed katabolizmem i tym samym szybciej ulegają degradacji, co powoduje szybkie obniżenie stężenia IgG. W badaniu klinicznym II fazy ponad połowa z 66 pacjentów otrzymujących rozanolixizumab uzyskała liczbę płytek krwi ponad 50 G/l. Działanie to ujawniło się po 8 dniach od podskórnego podania leku. Efekt działania utrzymywał się od 10 do 35 dni w zależności od modelu dawkowania [30].

Podsumowanie

Małopłytkowość immunologiczna jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się izolowaną małopłytkowością wynoszącą poniżej 100 000/ μ l spowodowaną niszczeniem oraz zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi. Obraz kliniczny obejmuje szerokie spektrum objawów, od przypadków bezobjawowych, poprzez objawy skazy skórno-słuzówkowej, do rzadko występujących ciężkich krwawień do światła przewodu pokarmowego i krwawień wewnątrzczaszkowych.

Rozpoznanie ustalane jest poprzez wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości. Postępowanie diagnostyczne obejmuje morfologię krwi obwodowej z rozmazem. Typowo obserwowana jest izolowana małopłytkowość, obecność płytek olbrzymich oraz zwiększona średnia objętość płytek krwi. Wskazania do trepanobiopsji szpiku są ograniczone do przypadków, w których trudno

jest wykluczyć inną przyczynę małopłytkowości. Należy ją rozważyć u pacjentów po 60. roku życia (wykluczenie zespołu mielodysplastycznego) oraz u pacjentów ze współistniejącymi innymi zaburzeniami w obrazie krwi obwodowej lub występowaniem objawów ogólnych.

Leczeniem pierwszej linii jest ogólnoustrojowa steroidoterapia z użyciem prednizonu (0,5–2,0 mg/kg mc.) lub deksametazonu (40 mg/d. przez 4 dni w 4–6 pulsach). Ze względu na bardzo mały odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję u większości chorych konieczna jest terapia drugiej linii. Za niepowodzenie terapii pierwszoliniowej uznaje się utrzymywanie się liczby płytek krwi poniżej 30 G/l po 3 miesiącach leczenia lub konieczność powtarzania kursów steroidoterapii z powodu nawrotu małopłytkowości.

Obecnie istnieją trzy podstawowe możliwości — splenektomia, TPO-RA oraz rytuksymab. U pacjentów z przetrwałą ITP (3–12 mies.) nie zaleca się wykonywania splenektomii ze względu na możliwość wystąpienia spontanicznej remisji w ciągu pierwszego roku trwania choroby. W takich sytuacjach sugeruje się raczej terapię TPO-RA niż rytuksymabem, choć ostateczny wybór powinien być uzależniony od preferencji chorego, dostępności do leków oraz ewentualnego współwystępowania innych chorób. Leki z grupy TPO-RA są w warunkach polskich refundowane w ramach programu lekowego NFZ dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na farmakoterapię pierwszoliniową oraz po niepowodzeniu splenektomii definiowanemu jako liczba płytek krwi utrzymująca się poniżej 30 G/l. W przypadku eltrombopagu kryteria kwalifikacyjne zostały rozszerzone o przypadki współwystępowania przeciwwskazań do wykonania splenektomii potwierdzone przez zespół składający się z hematologa, chirurga i anestezjologa. Ze względu na znaczne ograniczenia w zakresie refundacji nowoczesnych terapii (brak refundacji rytuksymabu, ograniczenia w dostępności do TPO-RA) duża grupa pacjentów jest leczona klasycznymi lekami immunosupresyjnymi, co nie pozostaje w zgodzie ze światowymi standardami terapii ITP. Terapie alternatywne z użyciem leków, takich jak fostamatynib czy rozanolixizumab, nadal są przedmiotem badań klinicznych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966), indexed in Pubmed: [31794604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794604/).
- Matzdorf A, Wörmann B. [Diagnosis and therapy of immune thrombocytopenia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143(15): 1076–1081, doi: [10.1055/a-0384-4703](https://doi.org/10.1055/a-0384-4703), indexed in Pubmed: [30060276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060276/).
- Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009; 83(2): 83–89, doi: [10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x), indexed in Pubmed: [19245532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245532/).
- Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2009; 145(2): 235–244, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x), indexed in Pubmed: [19245432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245432/).
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010; 85(3): 174–180, doi: [10.1002/ajh.21616](https://doi.org/10.1002/ajh.21616), indexed in Pubmed: [20131303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20131303/).
- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009; 113(26): 6511–6521, doi: [10.1182/blood-2009-01-129155](https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155), indexed in Pubmed: [19395674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395674/).
- Neunert CE, Buchanan GR, Blanchette V, et al. Relationships among bleeding severity, health-related quality of life, and platelet count in children with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(4): 652–654, doi: [10.1002/pbc.21978](https://doi.org/10.1002/pbc.21978), indexed in Pubmed: [19492316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19492316/).
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(3): 457–464, doi: [10.1111/jth.12813](https://doi.org/10.1111/jth.12813), indexed in Pubmed: [25495497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495497/).
- Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood.* 2009; 114(23): 4777–4783, doi: [10.1182/blood-2009-04-215525](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215525), indexed in Pubmed: [19767509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767509/).
- Li S, Molony JT, Cetin K, et al. Rate of bleeding-related episodes in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(2): 209–216, doi: [10.1080/03007995.2017.1360852](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1360852), indexed in Pubmed: [28748715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748715/).
- Bennett CM, Neunert C, Grace RF, et al. Predictors of remission in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia: Data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II participants. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(1), doi: [10.1002/pbc.26736](https://doi.org/10.1002/pbc.26736), indexed in Pubmed: [28792679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792679/).
- Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *Am J Hematol.* 2018; 93(6): 751–759, doi: [10.1002/ajh.25086](https://doi.org/10.1002/ajh.25086), indexed in Pubmed: [29516627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516627/).
- Matschke J, Müller-Beissenhirtz H, Novotny J, et al. A randomized trial of daily prednisone versus pulsed dexamethasone in treatment-naïve adult patients with immune thrombocytopenia: EIS 2002 study. *Acta Haematol.* 2016; 136(2): 101–107, doi: [10.1159/000445420](https://doi.org/10.1159/000445420), indexed in Pubmed: [27189086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189086/).
- Zimmer J, Andrès E, Noel E, et al. Current management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura in practice: a cohort study of 201 patients from a single center. *Clin Lab Haematol.* 2004; 26(2): 137–142, doi: [10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2004.00591.x), indexed in Pubmed: [15053808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15053808/).
- Wei Yu, Ji Xb, Wang Yw, et al. High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood.* 2016; 127(3): 296–302; quiz 370, doi: [10.1182/blood-2015-07-659656](https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-659656), indexed in Pubmed: [26480931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26480931/).
- Wang Li, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 39003, doi: [10.1038/srep39003](https://doi.org/10.1038/srep39003), indexed in Pubmed: [27991534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991534/).
- Kuter D, Bussel J, Lyons R, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008; 371(9610): 395–403, doi: [10.1016/s0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60203-2).
- Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011; 94(1): 71–80, doi: [10.1007/s12185-011-0886-8](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0886-8), indexed in Pubmed: [21706145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706145/).
- Cheng G, Saleh M, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet.* 2011; 377(9763): 393–402, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60959-2), indexed in Pubmed: [20739054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739054/).
- Bussel J, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2009; 373(9664): 641–648, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60402-5), indexed in Pubmed: [19231632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231632/).
- Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140(2): 112–120, doi: [10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00012), indexed in Pubmed: [14734334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734334/).
- Moulis G, Sailler L, Sommet A, et al. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol.* 2014; 89(1): 41–46, doi: [10.1002/ajh.23580](https://doi.org/10.1002/ajh.23580), indexed in Pubmed: [24038066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038066/).
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004; 104(9): 2623–2634, doi: [10.1182/blood-2004-03-1168](https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168), indexed in Pubmed: [15217831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217831/).
- Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP. *Ann Hematol.* 2016; 95(9): 1429–1434, doi: [10.1007/s00277-016-2738-3](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2738-3), indexed in Pubmed: [27370992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370992/).
- Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017; 98(3): 235–241, doi: [10.1111/ejh.12821](https://doi.org/10.1111/ejh.12821), indexed in Pubmed: [27753191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27753191/).
- Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2015; 385(9978): 1653–1661, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61495-1), indexed in Pubmed: [25662413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662413/).
- Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose

- rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol.* 2014; 167(2): 243–251, doi: 10.1111/bjh.13029, indexed in Pubmed: 25041261.
28. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014; 124(22): 3228–3236, doi: 10.1182/blood-2014-06-582346, indexed in Pubmed: 25293768.
29. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 546–553, doi: 10.1002/ajh.25444, indexed in Pubmed: 30784097.
30. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020; 4(17): 4136–4146, doi: 10.1182/bloodadvances.2020002003, indexed in Pubmed: 32886753.

Makroglobulinemia Waldenströma — diagnostyka i leczenie

Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment

Krzysztof Giannopoulos^{1, 2} 

¹Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Giannopoulos K. Waldenström macroglobulinemia: diagnosis and treatment. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 89–96, DOI: 10.5603/HCPa2022.0014. Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Makroglobulinemię Waldenströma, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku, definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozowego zajmującego szpik kostny z gammopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego. Jest to rzadka choroba limfoproliferacyjna o charakterystycznych cechach klinicznych. Charakterystyka diagnostyczna w WM uległa istotnej zmianie wraz z odkryciem dwóch markerów molekularnych: MYD88 i CXCR4. Status mutacyjny tych markerów zarówno wpływa na obraz kliniczny, jak i wykazał implikacje terapeutyczne. Wybór leczenia w WM ściśle zależy od wieku pacjenta, ryzyka wystąpienia neuropatii związanej z leczeniem, ryzyka immunosupresji czy wtórnych nowotworów złośliwych. Krajobraz terapeutyczny poszerzył się w ostatnich latach, a zatwierdzenie ibrutinibu oraz ostatnio zanubrutynibu stanowi istotny krok naprzód w kierunku bardziej skutecznej terapii tej choroby.

Słowa kluczowe: makroglobulinemia Waldenströma, chłoniak limfoplazmocytowy, białko monoklonalne klasy IgM, inhibitor BTK, ibrutinib, zanubrutynib, rytuksymab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 132–140

Abstract

Waldenström macroglobulinemia (WM), according to the 2017 World Health Organization classification, is defined as the co-occurrence of lymphoplasmacytic lymphoma involving the bone marrow with monoclonal gammopathy of the IgM class regardless of the concentration of monoclonal protein. It is a rare lymphoproliferative disease with distinctive clinical features. Diagnostic characteristics in WM have changed significantly with the discovery of two molecular markers: MYD88 and CXCR4. The mutational status of these markers both affects clinical presentation and has shown therapeutic implications. The choice of treatment in WM is closely dependent on the patient's age, risk of treatment-related neuropathy, and risk of immunosuppression or secondary malignancies.

Adres do korespondencji: Krzysztof Giannopoulos, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20–090 Lublin, tel. +48 81 448 66 32, +48 81 454 12 22, faks +48 81 448 66 34, e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com

The therapeutic landscape has broadened in recent years, and the approvals of ibrutinib and zanubrutinib represent a significant step forward toward better management of the disease.

Key words: Waldenström macroglobulinemia, lymphoplasmacytic lymphoma, monoclonal immunoglobulin M (IgM), BTK inhibitor, ibrutinib, zanubrutinib, rituximab

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 132–140

Wprowadzenie

Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on szpik kostny, a czasami węzły chłonne oraz śledzionę i jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego się również charakteryzować plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym [1]. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM, co spełnia kryteria makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*), a jedynie u mniej niż 5% chorych na LPL stwierdza się obecność białka monoklonalnego klas IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL [2, 3]. Obecność LPL lub WM w rodzinie pacjenta potwierdzono w 4,3% przypadków, a rodzinne występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem [4].

Rozpoznanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w szpiku kostnym [2, 3]. Naciek może mieć charakter rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, zwykle międzybełczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów. Badanie szpiku kostnego musi być poparte badaniem immunofenotypowym metodą cytometrii przepływowej i/lub immunohistochemiczną. Pomocne przy rozpoznaniu WM, a szczególnie przy różnicowaniu z innymi chłoniakami, są badania genetyczne. Mutacja *MYD88 L265P* występuje u ponad 90% chorych na WM, a w genie *CXCR4* u 30–40% chorych. U 40–50% chorych na WM stwierdza się del 6q21-25 (*BLIMP-1*), którą bardzo rzadko obserwuje się w innych nowotworach układu chłonnego. U chorych na WM nie wykazano korelacji między stężeniem białka IgM a stopniem nacieku szpiku przez komórki chłoniaka. Przy oznaczaniu stężenia

IgM należy pamiętać, że na jego wielkość może wpływać obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krioglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. Białko Bence-Jonesa jest obecne w moczu chorych na WM, ale jego dobowe wydalanie zwykle nie przekracza 1 g, dlatego nie zaleca się rutynowo elektroforezy moczu u większości pacjentów z WM. Oznaczanie stężenia łańcuchów lekkich w surowicy, które jest obligatoryjne u chorych na PCM, nie jest bezwzględnie potrzebne w rutynowej diagnostyce WM. Leleu i wsp. [5] wykazali wpływ stężenia łańcuchów lekkich w surowicy chorych na WM na czas wystąpienia progresji choroby i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale ich prognostyczna rola wymaga dalszych badań.

Obraz kliniczny

Można wyróżnić dwie główne kategorie objawów MW — objawy związane z nacieczeniem komórek chłoniaka na szpik kostny i inne narządy i/lub obecnością białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 1) [6, 7]. Cytopenie, w szczególności niedokrwistość, są jednymi z częstszych objawów WM; powiększenie śledziony i/lub wątroby oraz limfadenopatię stwierdza się u około 20% chorych. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinięcia się ze-

Tabela 1. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (opracowano na podstawie [6, 7])

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	<ul style="list-style-type: none"> • Cytopenie • Objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała) • Powiększenie węzłów chłonnych • Powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół nadlepkoci • Krioglobulinemia • Choroba zimnych aglutynin • Neuropatia • Amyloidoza

Tabela 2. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (wg [3])

Kryterium	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	< 30 g/l	≥ 30 g/l	+	+
Nacieczenie szpiku	< 10%	≥ 10%	≥ 10%	±*
Objawy związane z naciekami chłoniaka	–	–	+	–
Objawy związane z IgM	–	–	±	+

*Klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy, przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka; MGUS IgM (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) — gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu

społu nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*). U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może się manifestować jako neuropatia, krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin (CAD, *cold agglutinin disease*) czy amyloidoza [5, 6]. W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej), które klinicznie mogą się objawiać kaszlem, dusznością lub dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej. Nacieki w jelitach mogą być przyczyną zespołu złego wchłaniania, manifestując się jako biegunki lub krwawienia, a nacieki w ośrodkowym układzie nerwowym określane są mianem zespołu Binga-Neela. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki. Zwykle jest on związany z długo trwającym HVS, w którego przebiegu dochodzi do zwiększenia przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek chłoniakowych [5, 6].

Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością monoklonalnego białka IgM

Wśród pacjentów z dyskracjami plazmocytozami z obecnością białka monoklonalnego IgM, zależnie od obecności określonych objawów klinicznych lub ich braku, można wyróżnić chorych na WM wykazujących objawy, bezobjawowych (asymptomatycznych), pacjentów z chorobami związanymi z obecnością białka IgM (*IgM-related disorders*) oraz pacjentów z gammapatią IgM o nieustalonym znaczeniu (MGUS IgM, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) (tab. 2). Tę ostatnią rozpoznaje się u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się stężenie białka IgM

poniżej 30 g/l i naciek LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku jako wynoszący poniżej 10%, prawidłowe stężenie hemoglobiny i prawidłową liczbę płytek krwi. Bezobjawową WM definiuje się jako obecność co najmniej 10-procentowego nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 30 g/l, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, ale nie obserwuje się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako neuropatie obwodowe, krioglobulinemia, CAD lub pierwotna amyloidoza. Białko IgM występuje w tych chorych zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B/plazmocytoz, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [6, 7].

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny dla makroglobulinemii Waldenströma

Uznany wskaźnikiem prognostycznym dla WM jest Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (*International Prognostic Staging System for Waldenström Makroglobulinemia*), który obejmuje pięć niekorzystnych czynników ryzyka, takich jak wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek krwi mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie beta₂-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM przekraczające 70 g/l. Zależnie od liczby wymienionych wyżej czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz

Tabela 3. Stratyfikacja chorych według *International Prognostic Staging System for Waldenström's Macroglobulinemia* (wg [8])

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka*	Odsetek chorych
Niskie ryzyko	0–1 czynników i wiek ≤ 65 lat	87%
Pośrednie ryzyko	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%
Wysokie ryzyko	3–5 czynników	36%

*Czynniki ryzyka wg IPSSWM: wiek > 65 lat, stężenie hemoglobiny < 11,5 g/dL, liczba płytek krwi < 100 g/l, stężenie beta₂-mikroglobuliny > 3 mg/l, IgM > 70 g/l

oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [8] (tab. 3). Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego nie powinno się wykorzystywać do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

Patogeneza

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B, która przeszła proces somatycznych hipermutacji w ośrodkach rozmnażania grudek chłonnych i prawdopodobnie miała kontakt z antygenem, ale której rozwój został zatrzymany przed ostatecznym różnicowaniem w kierunku komórki plazmatycznej. Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego Ig wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tak zwany etap zmiany klasy syntezowanych przeciwciał. U 40–50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21-25. W regionie tym zidentyfikowano między innymi gen *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor α-induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową i różnicowanie limfocytów B w kierunku komórek plazmatycznych. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor kappa B*) odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [9].

Mutacje w genie *MYD88*

Białko MYD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) jest białkiem adaptorowym, które oddziałuje z receptorami *Toll*-podobnymi i interleukinami (interleukiną [IL] 1) oraz dimeryzuje po aktywacji receptora. Dimeryzacja MYD88 stanowi rusztowanie dla rekrutacji innych białek do kompleksu myddosomu, co uruchamia syg-

nalizację prowadzącą do aktywacji NF-κB [10]. Do składników kompleksu myddosomu wywołującego aktywację NF-κB należą również kinazy związane z receptorami dla IL-1 (IRAK1/IRAK4, *interleukin-1 receptor-associated kinase 1/4*) oraz kinaza tyrozynowa Brutona (BTK, *Bruton tyrosine kinase*) [11]. Wychwył i aktywacja cząsteczek IRAK i BTK może być zablokowana przez supresję funkcji MYD88 lub jej zahamowanie, co prowadzi do apoptozy zmutowanych MYD88 komórek WM. Zmutowany MYD88 może również powodować wzrost transkrypcji białkowej kinazy tyrozynowej HCK (niereceptorowa kinaza tyrozynowa z rodziny SRC) i może aktywować HCK poprzez IL-6. Aktywowana HCK uruchamia w zmutowanych MYD88 komórkach WM sygnalizację promującą przeżycie za pośrednictwem BTK, fosfatydylinozitolowej 3-kinazy (PI3K/AKT, *phosphatidylinositol 3-kinase-AKT*) oraz kinazy białkowej aktywowanej mitogenami/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MAPK/ERK1/2, *mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2*) [12]. Mutacja MYD88 aktywuje również tyrozynową kinazę białkową SYK, wchodzącą w skład szlaku przekazywania sygnału receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Aktywowana SYK uruchamia transduktor sygnału i aktywator transkrypcji 3 (STAT3, *signal transducer and activator of transcription-3*) oraz promującą przeżycie sygnalizację AKT, zaznaczając możliwe zastosowanie inhibitorów SYK w leczeniu WM [13]. Zmutowany MYD88 może napędzać kilka kaskad promujących przeżycie w komórkach WM, które prowadzą do aktywacji NF-κB, AKT, ERK i STAT3 [14]. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM i może sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które jest zaangażowana BTK, i konstytutywną aktywację NF-κB. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmacytowego, stwierdzano ją natomiast u około 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*).

Tabela 4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) (źródła [23, 24])

Wskazania kliniczne	Wskazania laboratoryjne
<ul style="list-style-type: none"> Objawy ogólne związane z chorobą, w tym trwająca ponad 2 tyg. gorączka > 38°C bez uchwytnej przyczyny i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, tj. utrata $\geq 10\%$ masy ciała w czasie ≤ 6 mies., i/lub osłabienie (<i>fatigue</i>) Objawy zespołu nadlepkkości Objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm) Objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia Objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki Objawowa neuropatia spowodowana WM 	<ul style="list-style-type: none"> Objawowa krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość Nefropatia związana z WM Amyloidoza związana z WM Stężenie Hb ≤ 10 g/dl Liczba PLT < 100 G/l Stężenie IgM > 60 g/l

Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

Mutacje w genie *CXCR4*

Receptor chemokinowy C-X-C typu 4 (*CXCR4*) jest receptorem sprzężonym z białkiem G, który wraz ze swoim ligandem *CXCL12/SDF-1 (stromal cell-derived factor 1, chemokina 12)* odgrywa ważną rolę w limfopoezie [15]. Szlak *SDF1/CXCR4* indukuje aktywację kilku szlaków, w tym *RAS*, *AKT* i *NF- κ B* oraz wchodzi w interakcje ze szlakiem *BCR* [15–17]. Mutacje somatyczne obejmujące domenę C-kończową *CXCR4* występują u 30–40% chorych na WM, przy czym mutacja *CXCR4 C1013G* jest najczęstsza i występuje u 7% chorych. Prawie zawsze występują one w skojarzeniu z mutacjami *MYD88*, ale u części pacjentów z mutacją *MYD88* występuje również mutacja w *CXCR4* [15, 18, 19]. Mutacje w *CXCR4* występują głównie w WM, choć opisywano przypadki *MZL* i rozlanego chłoniaka z dużych komórek B z mutacjami w tym genie. W WM opisano ponad 40 mutacji „nonsensownych” i mutacji przesuwających ramkę odczytu domeny C-końcowej *CXCR4* [17, 20]. Mutacje w C-końcowej domenie *CXCR4* prowadzą do utraty seryn regulatorowych i promują ciągłą, napędzaną przez *CXCL12*, aktywację ścieżek *AKT* i *ERK*, co znajduje odzwierciedlenie w progresji i rozprzestrzenianiu się WM w eksperymentach na myszach *in vivo* [12, 20, 21]. Mimo autonomicznej sygnalizacji promującej przeżycie komórek związanej z mutacją *CXCR4*, zahamowanie *MYD88* powoduje apoptozę komórek WM niezależnie od mutacji *CXCR4*, co jest zgodne z hipotezą, że mutacja *MYD88* pełni podstawową rolę w sygnalizacji promującej przeżycie w komórkach WM [12]. W przeciwieństwie do mutacji *MYD88*, mutacja *CXCR4* ma charakter subklonalny; różne mutacje *CXCR4* mogą występować w różnych klonach komórek WM. Wyniki te, wraz z niską częstością występowania mutacji *CXCR4* w IgM MGUS,

sugerują, że mutacja *CXCR4* występuje po mutacji *MYD88* [22]. Wykazano, że rodzaj mutacji w genach *MYD88* i *CXCR4* ma implikacje kliniczne i wpływa na odpowiedź na leczenie ibrutynibem [23].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 4. Jeśli chory nie spełnia powyższych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych wskazują na nieznaczne nieprawidłowości (takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny [Hb], ale > 10 g/dl, lub umiarkowany wzrost stężenia IgM), zaleca się regularną obserwację [24, 25]. Należy podkreślić, że we wcześniejszych rekomendacjach stężenie IgM, jeśli nie wiązało się z objawami klinicznymi, nie było wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Według zaleceń *European School of Medical Oncology (ESMO)* z 2019 roku stężenie IgM powyżej 60 g/l koreluje z ryzykiem szybkiego rozwoju HVS, dlatego uznano je za wystarczający parametr do wdrożenia terapii [26]. Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 2–3 miesiące w pierwszym roku od rozpoznania w celu ustalenia dynamiki choroby, a później, jeśli choroba jest stabilna, odstępów między wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [9, 25, 26].

Leczenie

Leczenie pierwszej linii

Wybór leczenia pierwszej linii uwzględnia potencjalną kwalifikację do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), obraz kliniczny z uwzględnieniem cytopenii, objawy związane z obecnością białka IgM

oraz choroby współistniejące [9, 25–27]. Jeżeli u chorego, głównie ze względu na wiek i stan ogólny, w dalszych etapach terapii planuje się auto-HSCT, to nie jest zalecane stosowanie analogów zasad purynowych lub chlorambucylu *à la longue* ze względu na potencjalne trudności w pozyskiwaniu komórek macierzystych.

Rekomendowanymi schematami pierwszej linii leczenia według *10th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* (IWWM-10) oraz ESMO jest schemat DRC (deksametazon, rytuksymab, cyklofosfamid), BDR (bortezomib, deksametazon, rytuksymab) lub BR (bendamustyna, rytuksymab). Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru [25–27]. Schematy leczenia BR, BDR i DRC przedstawiono w tabeli 5. U chorych z niewielkimi objawami WM lub zespołem związanym z IgM można zastosować rytuksymab w monoterapii. Rytuksymab ani bortezomib nie są zarejestrowane do leczenia WM, a bendamustyna nie jest zarejestrowana do leczenia pierwszej linii. Poza ibrutynibem i zanubrutynibem leki są dostępne w ramach katalogu chemioterapii Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z zastrzeżeniem dla bendamustyny dostępnej w pierwszej linii leczenia w przypadku przeciwwskazań do leczenia antracyklinami [28].

Leczenie choroby opornej lub nawrotowej

European School of Medical Oncology rekomenduje monoterapię ibrutynibem u chorych opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok [29]. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat, ESMO zaleca również ibrutynib lub schematy immunochemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej. Z kolei u chorych, u których nawrót WM wystąpi po 3 latach, można powtórzyć wcześniej stosowany schemat immunochemioterapii lub zastosować schemat alternatywny albo ibrutynib [26].

Nowe opcje leczenia są niezbędne w terapii chorych z nawrotem [30, 31]. Ibrutynib, pierwszy w swojej klasie inhibitor BTK, został dopuszczony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) jako lek dla chorych na WM. Celowanie w BTK w WM zmieniło krajobraz leczenia; w kluczowym badaniu II fazy 63 pacjentów z objawowym nawrotem choroby otrzymało ibrutynib w dobowej dawce doustnej 420 mg do progresji choroby (PD,

progressive disease) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Uzyskano całkowite odsetki odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) u 90,5%, w tym odpowiedzi całkowite (CR, *complete response*) u 73% [32]. W późniejszych analizach zwrócono uwagę, że odpowiedzi różniły się zależnie od mutacji MYD88 i CXCR4, z najwyższymi wskaźnikami odpowiedzi w grupie chorych MYD88^{mut}/CXCR4^{wt}, pośrednimi u MYD88^{mut}/CXCR4^{mut} i najniższymi w przypadku MYD88^{wt}/CXCR4^{wt} [33]. Inhibitory BTK drugiej generacji charakteryzują się lepszą wybiórczością hamowania kinaz, co skutkuje zmniejszeniem działań niepożądanych oraz może wpływać na zwiększenie skuteczności terapii. Zanubrutynib, inhibitor BTK drugiej generacji, w randomizowanym badaniu III fazy służącym porównaniu jego skuteczności bezpośrednio z ibrutynibem w monoterapii wykazał głębsze odpowiedzi, bez różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) lub OS. Dwudziestu dziewięciu (28%) pacjentów leczonych zanubrutynibem i 19 (19%) chorych leczonych ibrutynibem osiągnęło bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR, *very good partial response*) ($p = 0,09$). Po 18 miesiącach u 84% i 85% pacjentów leczonych ibrutynibem i zanubrutynibem nie doszło do PD. Zdarzenia sercowe i krwotoczne, ale również biegunki, obrzęki, skurcze mięśni i zapalenia płuc, a także zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, występowały rzadziej wśród chorych otrzymujących zanubrutynib. Obserwowano również skuteczność w grupie chorych bez mutacji MYD88 [34]. Podgrupę tę stanowiło 28 pacjentów (23 z nawrotem/opornością; 5 nieleczonych wcześniej), w tym 26 z centralnie potwierdzonym brakiem mutacji MYD88 i 2 z nieznanym statusem mutacji MYD88. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca 7 z 26 pacjentów (27%) osiągnęło VGPR, a 50% większą odpowiedź (odpowiedź częściową [PR, *partial response*] lub lepszą). Po 18 miesiącach oszacowane wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 68% i 88%. Zanubrutynib jest zarejestrowany przez FDA i EMA do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z MW, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów niekwalifikujących się do stosowania chemioimmunoterapii. W randomizowanym badaniu II fazy oceniano akalabrutynib w grupie 122 chorych z nieleczoną wcześniej WM ($n = 14$) lub z nawrotem WM ($n = 106$). Po medianie obserwacji wynoszącej 27,4 miesiąca odsetek odpowiedzi wyniósł 93% w przypadku leczenia pierwszoliniowego i 93% wśród pacjentów z na-

Tabela 5. Schematy stosowane w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytowego/makroglobulinemii Waldenströma

Schemat i leki	Dawkowanie i droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
BR			
Bendamustyna	90 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 2.	4 cykle powtarzane co 4 tyg. (należy rozważyć zmniejszenie dawki bendamustyny u chorych starszych i z niewydolnością nerek)
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
DRC			
6 cykli powtarzanych co 3 tyg.			
Deksametazon	20 mg <i>i.v.</i>	1.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
Cyklofosfamid	100 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 ×/d.	1.–5.	
BDR			
4 cykle powtarzane co 3 tyg.			
Bortezomib	1,3 mg/m ² <i>s.c.</i> lub <i>ew. i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Deksametazon	40 mg <i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	11.	
FR			
6 cykli powtarzanych co 4 tyg.			
Fludarabina	25 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.–5.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
Ibrutynib ± rytuksymab			
Ibrutynib	420 mg <i>p.o.</i>	1 ×/d. do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22. (1. i 5. mies.)	
Zanubrutynib			
Zanubrutynib	2 × 160 mg <i>p.o.</i>	2 ×/d. do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności	
Rytuksymab			
Cykl można powtórzyć po 12 tyg.			
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22.	
VR			
6 cykli powtarzanych co 4 tyg.			
Bortezomib	1,6 mg/m ² <i>s.c.</i> lub <i>ew. i.v.</i>	1., 8., 15.	
Rytuksymab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1., 8., 15., 22. (cykl 1. i 4.)	

i.v. (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie; *s.c.* (subcutaneous) — podskórnice

wrotem/opornością na leczenie [35]. Obserwowano rzadsze występowanie migotań przedsionków oraz powikłań krwotocznych w porównaniu z historyczną grupą leczoną ibrutynibem.

Analizowana jest również skuteczność inhibitorów BTK w terapii skojarzonej. W przypadku terapii ibrutynibem z rytuksymabem po 30 miesiącach terapii wskaźnik PFS wyniósł 82% w porównaniu z 28% w grupie przyjmującej placebo

z rytuksymabem [36]. Przewaga w grupie leczonej ibrutynibem z rytuksymabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z rytuksymabem była niezależna od genotypu MYD88 lub CXCR4. Według rekomendacji panelu ekspertów IWWM-10 w przypadku stosowania ibrutynibu należy wykonywać testy oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) do oceny mutacji MYD88 i L265P i nie stosować ibrutynibu w monoterapii

u pacjentów bez mutacji MYD88. Eksperci z IWWM-10 zauważyli również, że nie ma wystarczających danych, aby zalecać ibrutynib z rytuksymabem zamiast monoterapii ibrutynibem [37].

Ocena odpowiedzi na leczenie

Wśród kategorii odpowiedzi na leczenie w MW wyróżnia się: 1) CR, w przypadku której monoklonalna IgM pozostaje niewykrywalna w immunofiksacji, stężenie IgM jest prawidłowe, węzły chłonne oraz śledziona są niepowiększone, a obraz szpiku w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji jest prawidłowy; 2) VGPR, występującą gdy stężenie IgM zmniejsza się o co najmniej 90%, a węzły chłonne i śledziona są znacznie mniej powiększone; 3) PR, określającą stan, w którym zmniejszenie stężenia IgM jest większe lub równe 50%, ale mniejsze od 90%, natomiast wymiary węzłów chłonnych i śledziona zmniejszyły się o ponad 50%; 4) odpowiedź mniejszą (MR, *minor response*), charakteryzującą się obniżeniem stężenia IgM o co najmniej 25%, ale mniej niż 50%. O chorobie stabilnej (SD, *stable disease*) mówi się wtedy, gdy występuje zmniejszenie stężenia IgM o mniej niż 25% albo zwiększenie o mniej niż 25% oraz nie obserwuje się progresji powiększenia węzłów chłonnych i śledziona. Z kolei zwiększenie stężenia IgM o co najmniej 25% oraz progresja objawów klinicznych świadczą o PD [28].

Podsumowanie

Ocena mutacji MYD88 i CXCR4 istotnie poprawiła możliwości diagnostyki chorych na MW. Terapia pacjentów z MW w ostatnich latach uległa istotnej poprawie, a w codziennej praktyce i badaniach klinicznych stosuje się coraz więcej terapii celowanych. Rejestracja inhibitorów BTK — ibrutynibu i zanubrutynibu — stanowi przełom w terapii chorych na WM oporną i nawrotową, a w przyszłości będzie coraz częściej stosowana już od pierwszej linii terapii.

Konflikt interesów

Honoraria i granty badawcze od firm Janssen-Cilag, AstraZeneca, BeiGene, Roche.

Piśmiennictwo

- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30(2): 110–115, doi: [10.1053/sonc.2003.50082](https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50082), indexed in Pubmed: [12720118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720118/).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
- Steingrímsson V, Lund SH, Turesson I, et al. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood.* 2015; 125(13): 2174–2175, doi: [10.1182/blood-2015-01-622068](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-622068), indexed in Pubmed: [25814489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814489/).
- Leleu X, Xie W, Bagshaw M, et al. The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 3013–3018, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-10-2954](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2954), indexed in Pubmed: [21415221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415221/).
- Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012(1): 586–594, doi: [10.1182/asheducation.v2012.1.586.3798562](https://doi.org/10.1182/asheducation.v2012.1.586.3798562).
- D'Souza A, Ansell S, Reeder C, et al. Waldenström macroglobulinemia: the key questions. *Br J Haematol.* 2013; 162(3): 295–303, doi: [10.1111/bjh.12367](https://doi.org/10.1111/bjh.12367), indexed in Pubmed: [23651417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651417/).
- Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009; 113(18): 4163–4170, doi: [10.1182/blood-2008-08-174961](https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961), indexed in Pubmed: [19196866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196866/).
- Braggio E, Philipsborn C, Novak A, et al. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2012; 97(9): 1281–1290, doi: [10.3324/haematol.2012.068478](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.068478), indexed in Pubmed: [22773606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773606/).
- Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. *Nature.* 2010; 465(7300): 885–890, doi: [10.1038/nature09121](https://doi.org/10.1038/nature09121), indexed in Pubmed: [20485341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485341/).
- Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2013; 122(7): 1222–1232, doi: [10.1182/blood-2012-12-475111](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-475111), indexed in Pubmed: [23836557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836557/).
- Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *J Clin Oncol.* 2020; 38(11): 1198–1208, doi: [10.1200/JCO.19.02314](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314), indexed in Pubmed: [32083995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083995/).
- Munshi M, Liu X, Chen JG, et al. SYK is activated by mutated MYD88 and drives pro-survival signaling in MYD88 driven B-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2020; 10(1): 12, doi: [10.1038/s41408-020-0277-6](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0277-6), indexed in Pubmed: [32005797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005797/).
- Manček-Keber M, Lainšček D, Benčina M, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of constitutively active MyD88 engages MyD88 and activates signaling. *Blood.* 2018; 131(15): 1720–1729, doi: [10.1182/blood-2017-09-805499](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-805499), indexed in Pubmed: [29358175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358175/).
- Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(6): 1480–1488, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-0646](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0646), indexed in Pubmed: [26490317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490317/).
- Nie Y, Waite J, Brewer F, et al. The role of CXCR4 in maintaining peripheral B cell compartments and humoral immunity. *J Exp Med.* 2004; 200(9): 1145–1156, doi: [10.1084/jem.20041185](https://doi.org/10.1084/jem.20041185), indexed in Pubmed: [15520246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520246/).
- Chatterjee S, Behnam Azad B, Nimmagadda S. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv Cancer Res.* 2014; 124: 31–82, doi: [10.1016/](https://doi.org/10.1016/)

- B978-0-12-411638-2.00002-1, indexed in Pubmed: 25287686.
18. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014; 123(11): 1637–1646, doi: [10.1182/blood-2013-09-525808](https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-525808), indexed in Pubmed: 24366360.
 19. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014; 123(18): 2791–2796, doi: [10.1182/blood-2014-01-550905](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905), indexed in Pubmed: 24553177.
 20. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015; 29(1): 169–176, doi: [10.1038/leu.2014.187](https://doi.org/10.1038/leu.2014.187), indexed in Pubmed: 24912431.
 21. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014; 123(26): 4120–4131, doi: [10.1182/blood-2014-03-564583](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564583), indexed in Pubmed: 24711662.
 22. Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 735–744, doi: [10.1111/bjh.13897](https://doi.org/10.1111/bjh.13897), indexed in Pubmed: 26659815.
 23. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(9): 826–833, doi: [10.1056/NEJMoa1200710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710), indexed in Pubmed: 22931316.
 24. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019; 94(2): 266–276, doi: [10.1002/ajh.25292](https://doi.org/10.1002/ajh.25292), indexed in Pubmed: 30328142.
 25. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014; 124(9): 1404–1411, doi: [10.1182/blood-2014-03-565135](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565135), indexed in Pubmed: 25027391.
 26. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv41–iv50, doi: [10.1093/annonc/mdy146](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy146), indexed in Pubmed: 29982402.
 27. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the eighth International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128(10): 1321–1328, doi: [10.1182/blood-2016-04-711234](https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711234), indexed in Pubmed: 27432877.
 28. Szczeklik A, Gajewski P. VI.G.5.6. Chłoniak limfoplazmacytowy makroglobulinemia Waldenströma. In: Szczeklik A. ed. *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2021.
 29. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31(3): 301–307, doi: [10.1200/JCO.2012.44.7920](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7920), indexed in Pubmed: 23233721.
 30. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, et al. How I treat rituximab refractory patients with WM. *Oncotarget*. 2018; 9(96): 36824–36825, doi: [10.18632/oncotarget.26411](https://doi.org/10.18632/oncotarget.26411), indexed in Pubmed: 30627320.
 31. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016; 174(4): 645–648, doi: [10.1111/bjh.13794](https://doi.org/10.1111/bjh.13794), indexed in Pubmed: 26523929.
 32. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(15): 1430–1440, doi: [10.1056/NEJMoa1501548](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548), indexed in Pubmed: 25853747.
 33. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(6): 584–586, doi: [10.1056/NEJMc1506192](https://doi.org/10.1056/NEJMc1506192), indexed in Pubmed: 26244327.
 34. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020; 136(18): 2038–2050, doi: [10.1182/blood.2020006844](https://doi.org/10.1182/blood.2020006844), indexed in Pubmed: 32731259.
 35. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(2): e112–e121, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8), indexed in Pubmed: 31866281.
 36. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. iNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(25): 2399–2410, doi: [10.1056/NEJMoa1802917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917), indexed in Pubmed: 29856685.
 37. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia. *Lancet Haematol*. 2020; 7(11): e827–e837, doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30224-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30224-6), indexed in Pubmed: 33091356.

Opcje terapeutyczne w zespołach mielodysplastycznych wysokiego ryzyka

Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome

Marcela Maksymowicz¹, Sara Moqbil¹, Piotr Machowiec¹, Monika Podhorecka²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Maksymowicz M, Moqbil S, Machowiec P, Podhorecka M. Therapeutic options in high-risk myelodysplastic syndrome. Hematol Clin Pract. 2022; 13 (3–4): 97–111, DOI: 10.5603/HCP.a2022.0017.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS) stanowią heterogenną grupę chorób charakteryzujących się nieefektywną hematopoezą, dysplazją i cytopenią. Leczenie MDS wysokiego ryzyka (HR-MDS) zależy od różnych czynników, takich jak stopień zaawansowania choroby, wiek chorego, choroby współistniejące i zakażenia.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z kondycjonowaniem o zmniejszonej intensywności umożliwiło zwiększenie liczby pacjentów z HR-MDS kwalifikujących się do przeszczepienia, niezależnie od wieku. Leki hipometylujące (HMA), w tym azacytydyna i decytabina, pozostają standardem postępowania u pacjentów z HR-MDS niekwalifikujących się do allo-HSCT. Terapia azacytydyną w skojarzeniu z niektórymi nowymi lekami zwiększyła odsetek odpowiedzi w porównaniu z azacytydyną w monoterapii. Obecnie trwają badania nad innymi terapiami ukierunkowanymi molekularnie, w których stosuje się HMA w skojarzeniu z różnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko immunologicznym punktom kontrolnym — białko (ligand białka) programowanej śmierci komórki 1, antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T, domena mucyny 3 limfocytu T czy klastery różnicowania 47. Konieczne są większe badania, aby potwierdzić ich skuteczność w leczeniu pacjentów z HR-MDS.

Słowa kluczowe: zespoły mielodysplastyczne, MDS, lek hipometylujący, terapia skojarzona, hamowanie immunologicznego punktu kontrolnego, terapie ukierunkowane molekularnie

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 141–157

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) constitute a heterogeneous group of diseases characterised by ineffective haematopoiesis, dysplasia and cytopenias. The treatment for high-risk MDS (HR-MDS) depends on individual factors such as the stage of the disease, age, comorbidities, and infections.

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with reduced intensity conditioning has allowed more HR-MDS patients to be transplant-eligible, regardless of age. Hypomethylating agents (HMA), such as azacitidine and decitabine, remain the standard of care for HR-MDS patients not eligible for allo-HSCT. Combination therapy with azacitidine and some of the newer drugs increased the response rate compared to azacitidine monotherapy. Currently, studies are ongoing on other molecularly targeted therapies, in which HMA is used in combination with different monoclonal antibodies directed against immunologic checkpoints — protein (ligand protein) programmed cell death 1, antigen-4 cytotoxic T lymphocytes, or mucin 3 T lymphocyte cluster of differentiation 47. Larger studies are needed to confirm their effectiveness in the treatment of HR-MDS patients.

Adres do korespondencji: Marcela Maksymowicz, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–081 Lublin, e-mail: marcela.maksymowicz@gmail.com

lating agents, including azacitidine and decitabine, remain the standard of care for HR-MDS patients who are not qualified for curative allo-HSCT. Combination therapy of azacitidine with some new drugs resulted in higher response rates than azacitidine in monotherapy. Other targeted therapies are under investigation. They include HMA with different antibodies targeting immune checkpoints — programmed cell death (ligand) 1, cytotoxic T lymphocyte antigen 4, T-cell immunoglobulin mucin-3 or cluster of differentiation 47. Larger studies are necessary to confirm their efficacy in the treatment of HR-MDS.

Key words: myelodysplastic syndromes, MDS, hypomethylating agent, combination therapy, immune checkpoint inhibition, targeted therapies

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 141–157

Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) to nowotwory krwi charakteryzujące się zaburzeniem produkcji krwinek, cytopeniami i częstą transformacją w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) [1]. Ryzyko rozwoju MDS jest zwiększone u osób w podeszłym wieku, mężczyzn oraz pacjentów otrzymujących wcześniej cytotoksyczną chemioterapię lub radioterapię [1].

Nasilenie choroby, rokowanie i metody leczenia chorych na MDS ocenia się na podstawie Międzynarodowego Systemu Oceny Prognostycznej (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) i jego zrewidowanej wersji (IPSS-R, *International Prognostic Scoring System-Revised*) [2–4]. Na podstawie oceny cytopenii krwi obwodowej, odsetka blastów w szpiku oraz zmian cytogenetycznych pacjentów klasyfikuje się do grupy MDS niskiego ryzyka (LR-MDS, *low risk MDS*) lub wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high risk MDS*) [3]. Głównym wyzwaniem w leczeniu pacjentów z HR-MDS jest wydłużenie przeżycia i zahamowanie progresji do AML [2]. Jedyną skuteczną metodą leczenia pacjentów z HR-MDS, pozwalającą na wyleczenie, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) [3]. Ze względu na toksyczność tego sposobu leczenia, pacjenci, szczególnie w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi, są rzadko do niego kwalifikowani. W celu poprawy wyników leczenia pacjentów z HR-MDS prowadzone są badania z alternatywnymi metodami, obejmującymi leki hipometylujące (HMA, *hypomethylating agents*), chemioterapię lub inne nowe leki, takie jak wenetoklaks, CPX-351 (cytarabina i daunorubicyna), globulina antytymocytowa (ATG, *anti-thymocyte globulin*) i inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ICI, *immune checkpoint inhibitor*) [2, 3].

Pacjenci z mutacjami kierunkowymi będącymi celem terapii ukierunkowanych molekularnie wymagają innych metod terapeutycznych. Wybór terapii zależy od takich czynników, jak wiek chorego, choroby współistniejące, nasilenie cytopenii, zapotrzebowanie na transfuzje, odsetek blastów w szpiku, możliwość przeprowadzenia allo-HSCT i wcześniejsza ekspozycja na HMA.

Patogeneza

Podstawami patofizjologii MDS są wzrost i rozprzestrzenianie się zmutowanej multipotencjalnej komórki macierzystej [2, 5]. U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem MDS należy wykonać konwencjonalne kariotypowanie, aby dokładniej poznać patogenezę choroby. Postępy w identyfikacji genetycznych i immunologicznych czynników rozwoju MDS pozwalają na ukierunkowane i zindywidualizowane leczenie. W badaniu przeprowadzonym u 944 pacjentów z MDS odnotowano, że mutacje najczęściej dotyczą genów: *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* i *RUNX1* [5]. Wykazano również, że mutacje w genach *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53*, a także kariotyp monosomalny i wysoka złożoność wiążą się z pogorszeniem przeżywalności i obecnością czynników ryzyka transformacji białaczkowej [6, 7], natomiast mutacje w genie *SF3B1* wiążą się z korzystniejszymi wynikami [8].

Poszerzenie wiedzy na temat biologii MDS pomogło lepiej zrozumieć zaburzenia immunologiczne obserwowane w tej chorobie. Nielsen i wsp. [9] zaobserwowali zwiększenie stężenia czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny (IL, *interleukin*)-6, CXCL10, IL-10 oraz zmniejszenie stężenia transformującego czynnika wzrostu beta 1, (TGF- β 1, *transforming growth factor β 1*), RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) i S100A4. Ponadto stężenia IL-10 i IL-8 były wyższe u pacjentów z HR-MDS niż u chorych z LR-MDS. Uważa

się również, że w patogenezie MDS biorą udział czynniki immunologiczne, co stanowi podstawę stosowania ICI. U pacjentów z HR-MDS stwierdzono wyższą ekspresję CD47 na białaczkowych komórkach macierzystych niż w grupie kontrolnej i u chorych na LR-MDS [10]. U pacjentów z MDS wykazano również zwiększenie ekspresji białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death 1 protein*) [11]. W innych badaniach wykazano też zmiany ekspresji PD-1 i innych cząsteczek, takich jak ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*) i antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) na komórkach progenitorowych szpiku kostnego i limfocytach T pacjentów z MDS i AML [12]. Dodatkowo wykryto zwiększoną ekspresję tych białek u pacjentów leczonych HMA lub po niepowodzeniu leczenia HMA [13]. Innym potencjalnym markerem związanym ze stosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z MDS jest domena immunoglobuliny i domena mucyny 3 limfocyta T (TIM-3, *T-cell immunoglobulin mucin-3*), której ekspresję wiąże się z transformacją białaczkową [14]. Istotną rolę w progresji do HR-MDS odgrywa zaburzenie równowagi między czynnikami pro- i antyapoptotycznymi. Nabyta oporność apoptotyczna wiąże się z obecnością Bcl2 (*B-cell lymphoma-2*), którego ekspresja jest zwiększona u pacjentów z HR-MDS [15].

Objawy kliniczne i rozpoznanie

Zespół mielodysplastyczny może długo przebiegać bezobjawowo, aż do stwierdzenia cytopenii w badaniach laboratoryjnych. Z kolei objawy kliniczne MDS są niecharakterystyczne. Są one związane z cytopeniami — niedokrwistością, neutropenią i/lub małopłytkowością i obejmują zmęczenie, krwawienia lub zakażenia. Niedokrwistość jest najczęstszym objawem klinicznym MDS [2, 7]. Objawia się łatwym męczeniem, kołataniem serca, bólami w klatce piersiowej, zawrotami głowy, niewydolnością serca czy błądzą. Neutropenia i małopłytkowość zwykle pojawiają się później. Neutropenia wiąże się z zaburzeniami odporności prowadzącymi do zakażeń. Małopłytkowość objawia się skazą krwotoczną, czyli wybroczynami na skórze lub błonach śluzowych, krwawieniami z błon śluzowych nosa, przewodu pokarmowego, dróg moczowych i narządów płciowych u kobiet.

Przebieg choroby jest zmienny i zależy od nasilenia objawów, chorób współistniejących i szybkości progresji [1]. System oceny IPSS lub R-IPSS

pomaga określić nasilenie objawów i ryzyko zgonu, czyli rokowanie. Jak już wcześniej wspomniano, oba systemy są podstawą podziału pacjentów na dwie grupy, z MDS o niższym i wyższym ryzyku.

Wstępnym badaniem jest morfologia krwi obwodowej z oceną rozmazu pod mikroskopem świetlnym. U pacjentów z MDS wykazuje obecność cytopenii normocytarnych lub częściowej niedokrwistości makrocytarnej i/lub neutropenii, i/lub małopłytkowości, cytopenii dwuliniowej lub trójliniowej (pancytopenii), a także niedojrzałych form leukocytów, tj. mieloblastów i/lub promielocytów. Neutrofile mogą być hipozjarniste i hiposegmentowane [4]. Retikulocytoza jest zmniejszona. Niedokrwistość wymaga dodatkowych badań, takich jak oznaczenie stężenia żelaza i ferrytyny, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i stężenia haptoglobiny, test Coombsa, elektroforeza białek surowicy (SPEP, *serum protein electrophoresis*) i immunofiksacja (IFE, *immunofixation*) ze względu na konieczność wykluczenia szpiczaka [16]. Niedokrwistość makrocytowa wymaga oznaczenia stężenia witaminy B12 i kwasu foliowego. Po badaniach podstawowych, obejmujących morfologię krwi obwodowej i wykluczających pozahematologiczne przyczyny niedokrwistości i innych cytopenii, należy przeprowadzić dokładniejsze badania szpiku pobranego metodą biopsji aspiracyjnej lub trepanobiopsji. W MDS z wieloliniową dysplazją, dysplazja dotyczy 10% komórek 2 lub 3 linii komórkowych (krwinek czerwonych, krwinek białych i/lub megakariocytów) w szpiku. Badanie histologiczne ocenia zaburzenia architektury szpiku, cechy dysplazji poszczególnych linii komórkowych, odsetek blastów i włóknienie szpiku.

Wykonuje się też badanie cytochemiczne, barwienie błękitem pruskim, umożliwiające identyfikację złogów żelaza wokół jąder erytroblastów w komórkach określanych jako syderoblasty. Badanie cytogenetyczne szpiku może potwierdzić rozpoznanie MDS, a stwierdzone zmiany są czynnikiem prognostycznym. Około 50% pacjentów z MDS wykazuje nieprawidłowy kariotyp. Stwierdzenie zmiany w chromosomie 5, czyli 5q-, pozwala na identyfikację zespołu 5q- i jest bardzo ważne w procesie terapeutycznym. Jak już wspomniano, rozpoznanie MDS wymaga wykonania morfologii krwi obwodowej oraz badań cytologicznego, histologicznego, cytogenetycznego i cytochemicznego szpiku. Badania molekularne wykonywane są coraz częściej, co umożliwi identyfikację mutacji w genach *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53* i *EZH2* [16, 17]. W celu

określenia fenotypu komórek szpiku i obecności odpowiednich antygenów powierzchniowych konieczne jest wykonanie innych, nowszych badań.

Klasyfikacja i rokowanie

Obecna klasyfikacja MDS opiera się na kryteriach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. System ten dzieli MDS na poszczególne typy głównie na podstawie takich cech, jak zmiany cytogenetyczne, odsetek blastów w szpiku i parametry krwi obwodowej [17, 18]. Znaczenie predykcyjne w odniesieniu do wyników leczenia pacjentów z MDS może mieć molekularny system IPSS (IPSS-M, *molecular IPSS*) [19]. W związku z najnowszymi informacjami dotyczącymi mutacji i ich wpływu na rokowanie pacjentów z MDS kolejne systemy klasyfikacyjne powinny uwzględniać również aspekty molekularne i dzielić MDS na podtypy molekularne.

Rokowanie pacjentów z MDS zależy od takich czynników, jak zmiany cytogenetyczne i nasilenie cytopenii, odsetek blastów w szpiku i krwi obwodowej/liczba linii komórkowych we krwi obwodowej wykazujących zmniejszenie produkcji krwinek. Najpowszechniej stosowany system IPSS-R opiera się na liczbie linii komórkowych we krwi obwodowej wykazujących zmniejszenie produkcji krwinek, nasileniu cytopenii, odsetku blastów, bezwzględnej liczbie neutrofilii, stężeniu hemoglobiny i liczbie płytek [17]. Grupa LR-MDS obejmuje choroby niskiego i pośredniego-1 ryzyka oraz MDS bardzo niskiego, niskiego i niektóre podgrupy pośredniego ryzyka według systemu IPSS-R. Grupa HR-MDS obejmuje pacjentów z chorobą pośredniego-2 i wysokiego ryzyka według systemu IPSS oraz niektóre podgrupy MDS średniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka według systemu IPSS-R [16]. U około 1/3 pacjentów z MDS dochodzi do transformacji w AML, co wiąże się ze złym rokowaniem. Niezależnie od systemu oceny IPSS lub IPSS-R rokowanie pogorsza obecność mutacji, nawet u pacjentów z prawidłowym kariotypem [20].

System oceny służy do określenia rokowania, ale odgrywa także rolę w planowaniu terapii. Grupy LR-MDS i HR-MDS różnią się pod względem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i prawdopodobieństwa transformacji w kierunku AML. Mediana OS u pacjentów z grupy HR-MDS z MDS pośredniego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wynosi od 0,8 do 3,7 roku [21]. Ryzyko transformacji w kierunku AML w ciągu 0,2 do 1,1 roku wynosi 25% [22]. Głównym wyzwaniem

w terapii pacjentów z grupy HR-MDS jest wydłużenie przeżycia i zahamowanie progresji do AML [2].

Metody leczenia

Leki hipometylujące

Wprowadzenie do terapii HMA wpłynęło na rokowanie chorych na MDS [23]. Leki hipometylujące są podstawą leczenia pacjentów z nowo rozpoznanymi HR-MDS, którzy nie kwalifikują się do allo-HSCT [2, 24]. Są skuteczne i mniej toksyczne niż intensywna chemioterapia. Należące do tej grupy leków 5-azacytydyna (5-AZA) i jej analog decytabina (DEC) hamują aktywność metylotransferazy DNA, prowadząc do zahamowania proliferacji komórek. Demetylacja DNA prowadzi do przywrócenia ekspresji genów hamujących rozwój nowotworów, wyciszonych przez hipermetylację promotora [25, 26]. Ekspresja tych genów i synteza białek odgrywają rolę w procesach angiogenezy, apoptozy, różnicowania i naprawy DNA. Efektem działania leków są zmiany epigenetyczne i poprawa kliniczna [27].

Azacytydynę podaje się podskórnie w dawce 75 mg/m² przez 7 dni co 28 dni, a DEC dożylnie w dawce 20 mg/m² również co 28 dni [28]. W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją odsetek OS po 2 latach wyniósł 50,8% w grupie otrzymującej AZA w porównaniu z 26,2% w przypadku stosowania konwencjonalnych schematów leczenia [29]. Dodatkową zaletą 5-AZA jest opóźnienie progresji choroby, wydłużenie przeżycia oraz zahamowanie transformacji w kierunku AML [4, 23]. Wpłynęło to również na zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje. W przeprowadzonym przez Garcia i wsp. [30] przeglądzie systematycznym obejmującym 237 badań odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) u pacjentów z HR-MDS otrzymujących HMA w monoterapii wyniósł 17%, a mediana OS 18,6 miesiąca. Leczenie HMA zaleca się u pacjentów z HR-MDS, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, wykazują oporność na leczenie immunosupresyjne lub jako leczenie pomostowe przed allo-HSCT. W metaanalizie przeprowadzonej przez Liu i wsp. [31] nie zaobserwowano jednak różnic w zakresie OS między pacjentami otrzymującymi w ramach terapii pomostowej przed allo-HSCT leki z grupy HMA lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC, *best supportive care*) (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,86, 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,64–1,15, p = 0,32). Ocena wpływu tej metody terapeutycznej na OS wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań

z dłuższym okresem obserwacji. Toksyczność AZA manifestuje się głównie w postaci mielosupresji, a dodanie do terapii AZA eltrombopagu, lenalidomidu lub worinostatu może jeszcze nasilić ten efekt [2]. W celu zapobiegania progresji choroby sugeruje się monitorowanie stężenia albuminy w surowicy, ponieważ jej niskie stężenie może zwiększać ryzyko zakażeń i może być wykorzystane jako czynnik prognostyczny w terapii AZA [32].

Oceniano również stosowanie AZA w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego (allo-BMT, *allogeneic bone marrow transplantation*) u pacjentów z MDS. Wyniki badań I/II fazy były obiecujące, co zachęciło do prowadzenia dalszych badań. Niestety, w badaniu III fazy nie zaobserwowano korzystnego wpływu AZA na medianę przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) i OS w porównaniu ze standardowym leczeniem [33].

W przeciwieństwie do AZA leczenie DEC nie wydłużyło OS w badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez Kantarjiana i wsp. [34], choć całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 17% (w tym 9% CR) w grupie otrzymującej DEC w porównaniu z 0% w grupie poddanej leczeniu objawowemu. Decytabina umożliwia uzyskanie trwałych odpowiedzi z medianą wynoszącą 10,3 miesiąca. Modyfikacja schematów dawkowania DEC w kolejnych badaniach poprawiła skuteczność leczenia [2]. W badaniach służących ocenie zastosowanie DEC w leczeniu chorych na HR-MDS ORR wyniósł od 30% do 50%. W badaniu klinicznym z randomizacją porównującym DEC z leczeniem wspomagającym wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), jednak bez różnicy w zakresie OS. Płeć nie jest standardowym czynnikiem prognostycznym ani wskaźnikiem odpowiedzi, jednak w badaniu obejmującym 642 pacjentów z HR-MDS w grupie kobiet wykazano większą poprawę w zakresie OS po leczeniu DEC niż w grupie otrzymującej AZA [23]. W przeglądzie systematycznym Ma i wsp. [35] zarówno AZA, jak i DEC były skuteczne w leczeniu AML i HR-MDS. W analizie bezpieczeństwa odnotowano, że ciężkie cytopenie występowały częściej w grupie leczonej DEC niż w grupie otrzymującej AZA [35].

Pomimo standardowego stosowania HMA w leczeniu pierwszego rzutu HR-MDS całkowitą odpowiedź uzyskuje tylko mniej niż 20% pacjentów i zazwyczaj nie jest ona trwała [36]. Mediana OS u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie HR-MDS wynosi poniżej 6 miesięcy, a dotychczas nie opracowano metod leczenia drugiego rzutu dla

tej podgrupy pacjentów [37, 38]. Niepowodzenie leczenia HMA wiąże się ze złym rokowaniem. Według niektórych badań nieskuteczność leczenia HMA może się wiązać z wysoką ekspresją PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4 [28].

Obecnie w fazie rozwoju znajduje się kilka nowych HMA (np. guadecytabina oraz doustne preparaty ASTX727 i CC-486) [36]. Ze względu na krótki okres półtrwania AZA i DEC w badaniu klinicznym II fazy z udziałem pacjentów z HR-MDS opornych na AZA oceniano guadecytabinę, będącą analogiem DEC opornym na deaminację przez deaminazę cytydynową (CDA, *cytidine deaminase*), a prawdopodobnie przez to charakteryzującym się dłuższym czasem działania. W tym badaniu ORR wyniósł 14,3% [28], choć w badaniu klinicznym III fazy z randomizacją ASTRAL-3 nie potwierdzono korzyści z tej terapii, nie wykazując poprawy przeżywalności pacjentów z MDS opornych na leczenie AZA [39]. Ciężkie działania toksyczne związane ze stosowaniem guadecytabiny obejmowały gorączkę neutropeniczną, mielosupresję i zakażenia [40].

Preparat CC-486 jest doustną postacią AZA, a ASTX727 — doustnym analogiem DEC połączonym z cedazurydyną, inhibitorem deaminazy cytydyny. Oba badane preparaty charakteryzują się wygodniejszym sposobem podawania i dają większy komfort pacjentowi ze względu na mniejszą liczbę wizyt i skrócenie pobytu w szpitalu [36, 41].

Preparat ASTX727 jest wskazany do leczenia pacjentów z HR-MDS i przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). Rejestracja ASTX727 przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia pacjentów z HR-MDS opierała się na wynikach badań porównujących ASTX727 z pozajelitową DEC. W badaniu III fazy ASCERTAIN ORR wyniósł 64%, a 12% stanowiły CR. W innych badaniach odsetki CR wynosiły 11–21%, a 30–53% pacjentów nie wymagało transfuzji [42–44]. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały neutropenię i małopłytkowość.

Zgodnie z wynikami badania Komrokij i wsp. [45] rozpoczęcie leczenia HMA po 90 dniach od rozpoznania HR-MDS u pacjentów z prawidłową hematopoezą nie wpływa negatywnie na OS ani transformację w kierunku AML. Wcześniejsze rozpoczęcie leczenia wiązało się z wyższym odsetkiem CR, ale nie wpływało na ORR [45]. Najczęstsze działania niepożądane HMA obejmują cytopenie obwodowe stopnia 3.–4. (neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość) oraz zakażenia stopnia 3.–4. Warto podkreślić, że większość zakażeń w przebiegu MDS odnotowano w pierwszych 3 tygodniach

leczenia AZA. W retrospektywnym badaniu Schuck i wsp. [46] wykazali, że występowanie powikłań infekcyjnych wiązało się z wiekiem i dłuższym pobytem w szpitalu, ale nie wykazywało związku z chorobami współistniejącymi. Zakażenia objawiały się głównie gorączką niewiadomego pochodzenia lub zapaleniem płuc. W związku z tym w trakcie leczenia AZA należy rozważyć zastosowanie profilaktyki antybiotykowej lub przeciwgrzybiczej.

Lenalidomid

Lenalidomid jest pochodną talidomidu, obecnie stosowaną u pacjentów z LR-MDS i del(5). Jest to lek doustny podawany codziennie, a odpowiedź występuje zwykle po 3 miesiącach leczenia i często umożliwia uniezależnienie pacjenta od transfuzji krwi [47].

Według niektórych badań zastosowanie lenalidomidu w terapii pierwszego rzutu przynosi więcej korzyści niż w terapii ratunkowej. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy z randomizacją u pacjentów z HR-MDS nie stwierdzono poprawy odpowiedzi i korzyści klinicznej po zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z AZA w porównaniu z monoterapią AZA [48]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Adès i wsp. [49], odsetek odpowiedzi w grupie otrzymującej AZA w skojarzeniu z lenalidomidem wyniósł 38,8% w porównaniu z 42,0% w grupie otrzymującej samą AZA. Terapia skojarzona nie poprawiła też przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) (15,6 vs. 19 miesięcy) ani OS (17,5 vs. 23,1 miesiąca).

Immunoterapia

Ze względu na potencjalną rolę odporności komórkowej i wrodzonej w rozwoju MDS podejrzewano, że w leczeniu tej choroby mogą znaleźć zastosowanie leki wpływające na układ odpornościowy. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego stanowią przełomową terapię w wielu guzach litych [2]. Jak wykazano, ekspresja białka programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) była wyższa w HR-MDS niż LR-MDS, co sugeruje skuteczność inhibitorów PD-1 w leczeniu HR-MDS [50]. Korzyści z terapii skojarzonej HMA z ICI wiążą się ze zwiększeniem ekspresji antygenów białaczkowych oraz PD-1 i jego ligandu (PD-L1), a także CTLA-4 podczas leczenia HMA. W kilku badaniach wykazano indukcję ekspresji PD-1, PD-L1, PD-L2 i CTLA-4 oraz częściową demetylację PD-1 [51] po zastosowaniu HMA u pacjentów z MDS. Zaburzenia regulacji szlaku związanego z PD-1/PD-L1 odgrywają pewną rolę w rozwoju oporności na HMA [52]. Leki hipometylujące mogą promować

ekspresję PD-1 na limfocytach T, co zaburza odpowiedź immunologiczną ukierunkowaną na blasty, dlatego skojarzenie HMA z ICI może wykazywać synergistyczne działanie przeciwnowotworowe. W badaniu II fazy służącym ocenie niwolumabu i ipilimumabu u pacjentów z MDS po niepowodzeniu leczenia HMA u 13% pacjentów leczonych niwolumabem uzyskano odpowiedź, jednak bez CR, natomiast w grupie otrzymującej ipilimumabu 35% pacjentów uzyskało odpowiedź, w tym CR [13]. Wiadomo, że leki te są skuteczniejsze w terapii skojarzonej niż w monoterapii. Potwierdziły to wyniki analizy skojarzenia AZA z niwolumabem lub ipilimumabem w leczeniu pierwszej linii: odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 75% i 71%, a CR — 50% i 38%. Pembrolizumab, skierowany przeciwko PD1, oceniano w skojarzeniu z AZA u pacjentów z pośrednim-1 lub HR-MDS. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 76% w grupie poddanej tej terapii w pierwszej linii i u 25% u chorych po niepowodzeniu leczenia HMA [53].

Z kolei w badaniu II fazy przeprowadzonym przez Zeidana i wsp. [54] wykazano, że dodanie do AZA durwalumabu, skierowanego przeciwko PD-L1, poprawiło ORR u pacjentów z HR-MDS (61,9% vs. 47,6%) [54]. Nie wpłynęło to jednak pozytywnie na medianę OS w grupie otrzymującej AZA z durwalumabem w porównaniu z AZA w monoterapii (11,6 mies. vs. 16,7 mies.).

Obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu inhibitorów PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z intensywną chemioterapią. W badaniu II fazy obejmującym 42 pacjentów z AML i 2 pacjentów z HR-MDS poddanych leczeniu obejmującemu cytarabinę, idarubicynę i niwolumab ORR wyniósł 80%, a odsetek CR — 78% [55]. Mediana OS wyniosła 18,54 miesiąca, bez statystycznie istotnej poprawy w porównaniu ze współczesną kohortą, w której oceniano leczenie cytarabiną z idarubicyną [55, 56].

W kolejnych badaniach oceniano zastosowanie przeciwciał w różnych skojarzeniach i różnej sekwencji — w pierwszej linii leczenia, po allo-HSCT lub HMA. Wymaga to również sprawdzenia dawek ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) po allo-HSCT w tej grupie chorych [57].

Komórki MDS w HR-MDS wykazują też nadekspresję takich cząsteczek, jak CD47, którą analizowano jako punkt kontrolny będący celem dla magrolimabu, inhibitora CD47. Wiązanie CD47 z białkiem alfa regulującym sygnał (SIRP α , *signal regulatory protein α*) zapobiega fagocytozie komórek MDS przez makrofagi, natomiast hamowanie

CD47 prowadzi do fagocytozy komórek nowotworowych [58]. Azacytydyna wpływa również na ten szlak profagocytarny, indukując przesyłane przez niego sygnały. W badaniu fazy 1b obejmującym pacjentów z HR-MDS leczonych magrolimabem z AZA ORR wyniósł 91%, a odsetek CR — 42%. Profil toksyczności był akceptowalny. Odpowiedź uzyskano również u pacjentów z MDS z mutacją genu *TP53*, co ma znaczenie ze względu na gorsze rokowanie w przypadku tego zaburzenia cytogenetycznego w porównaniu z innymi postaciami MDS. W prowadzonym obecnie badaniu III fazy jest porównywane skojarzenie magrolimabu z AZA oraz AZA z placebo w pierwszej linii leczenia pacjentów z HR-MDS.

Kolejnym lekiem ocenianym w terapii pacjentów z HR-MDS jest MBG423 (sabatolimab), ukierunkowany na TIM-3 — cząsteczkę wykazującą ekspresję na komórkach odpornościowych i komórkach progenitorowych białaczki szpikowej. W badaniu fazy Ib służącym ocenie skojarzenia sabatolimabu z HMA w leczeniu 51 pacjentów z MDS bardzo wysokiego ryzyka (vHR-MDS, *very high/high risk MDS*) oraz HR-MDS ORR wyniósł 56,9%, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) — 16,1 miesiąca [59]. Również u pacjentów z mutacjami, w tym *TP53*, uzyskano trwałe odpowiedzi.

Wenetoklaks

Bcl-2 jest białkiem antyapoptotycznym, którego nadekspresję stwierdza się w wielu nowotworach, także w MDS [24, 60]. Wenetoklaks to doustny inhibitor Bcl-2 wykazujący skuteczność w leczeniu AML, stosowany także u pacjentów z HR-MDS, nowo rozpoznanym MDS oraz u pacjentów z MDS, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Zaburza wiązanie białek BH3 z Bcl-2, prowadząc do uwolnienia proapoptotycznych białek BAK i BAX [61, 62], co z kolei wywołuje zaburzenia błon mitochondrialnych i apoptozę komórek nowotworowych. Sugerowano też, że wenetoklaks w skojarzeniu z AZA hamuje metabolizm aminokwasów i apoptozę. W badaniu fazy 1b obejmującym 57 nieleczonych wcześniej pacjentów z HR-MDS, leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA, ORR wyniósł 77% [1, 63]. Niestety, pacjenci z MDS opornym na HMA nie uzyskali mediany PFS ani OS po leczeniu skojarzonym wenetoklaksem z AZA, a odsetek 9-miesięcznych OS wyniósł 83% (95% CI: 55%, 95%). Terapia ta może się przyczyniać do przedłużania się aplazji u pacjentów z MDS i wpływać na przebieg choroby [64]. Toksyczność tej metody

jest związana ze skojarzeniem z innymi lekami wpływającymi na granulopoezę w szpiku oraz zmienionym metabolizmem leku przez stosowane inhibitory CYP3A4, takie jak triazol.

Inhibitory dehydrogenazy izocytrynianowej

Mutacje dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH, *isocitrate dehydrogenase*) są rzadkie w MDS, ale pacjenci z HR-MDS są bardziej podatni na występowanie tej mutacji niż pacjenci z LR-MDS [65]. Zwiększają one też ryzyko transformacji w kierunku AML [2]. Iwosydenib, doustny inhibitor IDH1 skierowany przeciwko zmutowanym formom enzymu IDH1, hamuje syntezę onkometabolitu D-2-hydroksyglutaranu (2-HG), hamując tym samym różnicowanie linii mieloidalnej i rozwój białaczki. Lek oceniano u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacjami oraz nawracającej/opornej na leczenie (R/R, *relapsed/refractory*) AML i HR-MDS. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 91,7%, a u 60% pacjentów CR utrzymywała się po 12 miesiącach, co wskazuje na korzystną odpowiedź pacjentów z R/R MDS na iwosydenib [66–68]. Enazydenib, lek skierowany przeciwko IDH2, zarejestrowano do leczenia pacjentów z MDS ze zmutowaną formą IDH w 2017 roku. Po zastosowaniu enazydenibu w leczeniu pierwszej linii ORR wyniósł 67–100%. Lek okazał się również skuteczny w monoterapii u pacjentów z MDS opornym na HMA (AZA), a ORR w tej grupie chorych wynosił 50% [69]. Terapia skojarzona obejmująca AZA z enazydenibem charakteryzowała się wysokim odsetkiem odpowiedzi i akceptowalną toksycznością [28].

Inhibitory kinazy tyrozynowej 3 podobnej do FMS

Mutacja kinazy tyrozynowej 3 podobnej do FMS (FLT3, *FMS-like tyrosine kinase 3*) wiąże się z leukemogenezą, dlatego sugeruje się, że najbardziej widocznym efektem leczenia z zastosowaniem inhibitora FLT3 — midostauryny — jest zmniejszenie liczby blastów. Midostauryna jest inhibitorem FLT3 typu 1, ukierunkowanym zarówno na mutacje *FLT3-ITD*, jak i *FLT3-TKD*. Po jednoczesnym zastosowaniu midostauryny i AZA w badaniu fazy I/II u pacjentów z FLT3-dodatnim HR-MDS i AML ORR wyniósł jedynie 26% [70].

Rygosertyb

Rygosertyb jest inhibitorem wielokinazowym, wykazującym wpływ na szlak 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*). Wywołuje wybiórczą apoptozę w komórkach macierzystych CD34+ w MDS i liniach komórkowych

związanych z MDS [71] Rygosertyb oceniano u pacjentów z HR-MDS opornym na HMA w porównaniu z BSC [72]. W badaniu III fazy mediany OS były podobne: 8,2 miesiąca w grupie otrzymującej rygosertyb i 5,9 miesiąca w grupie poddanej BSC ($p = 0,33$). W badaniu I/II fazy z udziałem 9 pacjentów z HR-MDS rygosertyb wykazał aktywność biologiczną w postaci częściowej lub całkowitej odpowiedzi szpiku u 5 pacjentów, a u 1 pacjenta leczenie doprowadziło do poprawy hematologicznej w zakresie linii erytroidalnych i neutrofilii [73].

W badaniu II fazy oceniano również doustną postać rygosertybu w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z HR-MDS [74]. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł w tym badaniu 92%, a odsetek CR — 34%. Rygosertyb będzie dalej analizowany w badaniu INSPIRE (NCT02562443) w odniesieniu do różnych podtypów MDS.

Eprenetapopt

Powszechnie wiadomo, że rokowanie u pacjentów z MDS/AML z mutacją *TP53* jest złe. Eprenetapopt (APR-246), metylowana pochodna PRIMA-1, stabilizuje chemicznie zmutowane białko p53 [24]. Eprenetapopt jest przekształcany do metylenu chinuklidyny (MQ, *methylene quinuclidinone*), który wiąże zmienione białko p53, powodując zmianę konfirmacji i apoptozę [75].

Zastosowanie eprenetapoptu w skojarzeniu z AZA u pacjentów z MDS z mutacjami *TP53* zwiększało odsetki odpowiedzi w porównaniu z AZA w monoterapii [76]. Skuteczność skojarzenia eprenetapoptu z AZA wykazano w badaniu II fazy, w którym stwierdzono, że 62% pacjentów z MDS z mutacją *TP53* odpowiedziało na to leczenie, a 47% z nich osiągnęło CR [77]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy neurologiczne, które jednak ustępowały. Mimo że wyniki badania II fazy były obiecujące, to w badaniu III fazy nie osiągnięto CR istotnego statystycznie.

Pevonedistat

Pevonedistat jest kolejnym lekiem do potencjalnego stosowania u pacjentów HR-MDS po niepowodzeniu leczenia HMA. Hamuje działanie enzymu aktywującego białko NEDD8 (*neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 8)-activating enzyme* (NAE) i zakłóca degradację białek w proteasomie [78, 79]. W badaniu II fazy dodanie pevonedistatu do AZA u pacjentów z HR-MDS wydłużyło czas do niepowodzenia leczenia (TTF, *time to treatment failure*) (mediana 19,7 vs. 13,6 mies.; HR: 0,521; $p = 0,025$) i zmniejszyło

zależność od transfuzji (69,2% vs. 47,4%; $p = 0,228$). Mimo tych obiecujących wyników w badaniu zakończonym w maju 2021 roku pevonedistat nie spowodował poprawy ORR ani OS.

Intensywna chemioterapia

Intensywną chemioterapię stosuje się jako leczenie pomostowe, czyli terapię indukcyjną przed allo-HSCT u pacjentów z HR-MDS kwalifikujących się do przeszczepienia lub jako opcję terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia HMA [2]. Schematy oparte na antracyklinie/arabinozydzie cytozyny (Ara-C, *cytosine arabinoside*) stosuje się w leczeniu pacjentów z AML i można rozważyć w leczeniu pacjentów z MDS [16]. Zastosowanie intensywnej chemioterapii podobnej do schematów leczenia AML pozwala na uzyskanie odsetka CR w zakresie 56–60%, jednak odsetek przedwczesnych zgonów w trakcie takiej terapii wynosił 20–25% [24]. Remisja trwała średnio 8 miesięcy. Ponadto w badaniu służącym porównaniu DEC z intensywną chemioterapią u pacjentów z HR-MDS wykazano poprawę OS w grupie otrzymującej DEC [34]. Ze względu na dużą toksyczność i niedostateczne korzyści schematów intensywnej chemioterapii opartych na antracyklinie i cytarabinie ich zastosowanie w leczeniu pacjentów z HR-MDS jest ograniczone. Odsetek CR wynosił 36–60%. Odpowiedź na schematy podobne do stosowanych u pacjentów z AML można przewidzieć na podstawie kariotypu i obecności niektórych mutacji [1]. W przypadku mutacji $-7/del7q$ lub złożonego kariotypu lub mutacji *TP53* odsetki CR były niższe. Podobnie jak w przypadku allo-HSCT pacjenci w podeszłym wieku nie są idealnymi kandydatami do tej terapii. W przeciwieństwie do tego intensywna chemioterapia wydaje się lepszą opcją dla młodych pacjentów w wieku 65–69 lat, bez chorób współistniejących i z korzystnymi cechami cytogenetycznymi według IPSS i IPSS-R (przynajmniej pacjentów z mutacjami NPM1) [24].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Powszechnie wiadomo, że allo-HSCT jest jedyną metodą terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie pacjentom z HR-MDS charakteryzującym się złym rokowaniem [16, 36].

Jak wykazano, allo-HSCT spowodowało poprawę przeżywalności pacjentów z HR-MDS [16, 24], dlatego jego przeprowadzenie należy rozważyć już w pierwszej linii leczenia. Jednak najczęściej allo-HSCT wykonuje się u pacjentów z mniej niż 10% blastów w szpiku i w dobrym stanie ogólnym.

nym, ocenianym indywidualnie z uwzględnieniem wieku, stanu sprawności, uwarunkowań psychospołecznych, chorób współistniejących i charakterystyki choroby, obejmującej ocenę w IPSS-R, odsetek blastów w szpiku oraz zaburzenia cytogenetyczne i molekularne [2, 8, 16]. Kwalifikacji do przeszczepienia nie należy jednak ograniczać tylko do młodych pacjentów. Procedura allo-HSCT w porównaniu z ciągłym leczeniem AZA spowodowało poprawę EFS w grupie starszych pacjentów z HR-MDS [80]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że przeszczepienie spowodowało poprawę OS u pacjentów w wieku do 75 lat [7, 81]. W związku z tym allo-HSCT powinno być metodą z wyboru do rozważenia zarówno w grupie młodych, jak i starszych pacjentów.

Skuteczność allo-HSCT w HR-MDS prawdopodobnie zależy od czasu rozpoczęcia terapii, leczenia indukcyjnego i metody kondycjonowania. Jak już wspomniano, wczesne allo-HSCT, przeprowadzone w chwili rozpoznania, wiąże się z dłuższym przeżyciem pacjentów z HR-MDS [24]. Najlepsze długoterminowe wyniki odnotowano, gdy odsetek blastów przed przeszczepieniem wynosił poniżej 5%. W przypadkach, w których odsetek blastów w szpiku przekracza 10%, zaleca się leczenie cytotoredukcyjne przed przeszczepieniem w celu obniżenia ryzyka nawrotu [24]. Cytoredukcję przeprowadza się przy użyciu HMA lub intensywnej chemioterapii [82, 83]. Jak już wspomniano, chemioterapia jest bardziej toksyczna niż HMA, dlatego uważa się, że kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) jest korzystne u młodych pacjentów. Zarówno stosowanie RIC, jak i coraz większa liczba dawców przyczyniają się do zwiększenia częstości wykonywania przeszczepień u pacjentów z MDS [84]. W porównaniu ze schematami kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC, *myeloablative conditioning*) RIC może zwiększać ryzyko nawrotu choroby, ale obniża ryzyko śmiertelności bez nawrotów (NRM, *nonrelapse mortality*). W ostatnich badaniach wykazano, że terapia indukcyjna polegająca na stosowaniu konwencjonalnej chemioterapii cytotoredukcyjnej lub HMA nie poprawiła wyników leczenia w porównaniu z bezpośrednim HSCT [85]. W wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją uzyskano podobne wyniki po zastosowaniu RIC i MAC, z odsetkiem 2-letnich przeżyć wynoszącym odpowiednio 76,3% i 63,2% [86]. Wedge i wsp. [87] oceniali stosowanie nowych schematów kondycjonowania, w tym fludarabiny z treosulfanem, wykazując całkiem zadowalającą skuteczność. Warto podkreślić, że nowe leki charakteryzują się mniejszą toksycz-

nością i mogą być stosowane w szerszej grupie pacjentów, także z chorobami współistniejącymi. Odsetek 3-letnich OS wyniósł 71%, 52,8% i 62% ($p = 0,075$) odpowiednio po kondycjonowaniu według schematu fludarabina/treosulfan, po zastosowaniu standardowego schematu MAC (napromienianie całego ciała [TBI, *total body irradiation*]/cyklofosfamid lub busulfan/cyklofosfamid) oraz po RIC [87]. Wyniki te należy jednak poddać weryfikacji w przyszłych badaniach w kontekście możliwych opornych klonów komórkowych.

Ze względu na ograniczone możliwości terapeutyczne allo-HSCT można rozważyć u pacjentów z HR-MDS opornych na HMA. Podejrzewa się jednak, że niepowodzenie leczenia HMA zwiększa ryzyko nawrotu po przeszczepieniu w porównaniu z pacjentami uzyskującymi odpowiedź na leczenie [88]. Wyniki niektórych badań wskazują, że pacjenci z mutacjami w genach *RAS*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1* i *JAK* mają mniejsze szanse na skuteczność terapii [89, 90]. Nawrót po allo-HSCT u pacjentów z MDS wiąże się ze złymi wynikami. Potencjalne metody postępowania w tych przypadkach obejmują infuzję niezmanipulowanych komórek dawcy (DLI, *donor cell infusion*) lub drugie allo-HSCT [90, 91].

Inne nowe cele terapeutyczne

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań klinicznych nad nowymi lekami stosowanymi w leczeniu pacjentów z HR-MDS, uzyskując obiecujące wyniki. Leki te wykazały skuteczność zarówno w terapii skojarzonej z HMA lub innymi lekami, jak i w monoterapii. Zwiększona ekspresja białka MCL-1 (*myeloid cell leukemia 1*) wiąże się z opornością na chemioterapię i hamowaniem BCL-1. Ze względu na częste stosowanie inhibitorów MCL-1 w leczeniu nowotworów hematologicznych podjęto również próbę ich wykorzystania u pacjentów z MDS. Kolejnym lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z AML i stosowanym w badaniach u pacjentów z HR-MDS jest CPX-351 — liposomalny preparat cytarabiny i daunorubicyny w synergistycznym stosunku molowym 5:1. Inną grupą leków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym są inhibitory deacetylazy histonowej (HDCAi, *histone deacetylase inhibitors*) (tab. 1, 2).

Podsumowanie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest nadal jedyną terapią umożliwiającą wyleczenie pacjentów z HR-MDS. Dzięki nowemu schematowi kondycjonowania przeszczepienia są możliwe w większej grupie pacjentów.

Tabela 1. Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high-risk myelodysplastic syndrome*)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
HMA — azanukleozydy	AZA	Hamowanie aktywności metylo-transferazy DNA	III, monoterapia AZA vs. leczenie konwencjonalne	HR-MDS	Mediana OS 24,5 mies. w grupie leczonej z użyciem AZA vs. 15,0 mies. w grupie poddanej leczeniu konwencjonalnemu 2-letnie OS 50,8% (95% CI 42,1–58,8) w grupie leczonej z użyciem AZA vs. 26,2% (18,7–34,3) w grupie poddanej leczeniu konwencjonalnemu	Fenaux i wsp. [29]
	DEC		III, monoterapia DEC vs. leczenie wspomagające	MDS z ryzykiem pośrednim-1 i wyższym	ORR 17% (9% CR) w grupie z DEC vs. 0% w grupie poddanej leczeniu wspomagającemu (0%) Trwałe odpowiedzi (mediana, 10,3 mies.) i wydłużony czas do progresji AML (12,1 mies. vs. 7,8 mies.)	Kantarjian i wsp. [34]
	Guadecytabina — dinukleotyd DEC i deoksyguanozyny		III, monoterapia DEC vs. BSC	Pacjenci z HR-MDS w wieku ≥ 60 lat	DEC poprawił medianę OS (10,1 vs. 8,5 mies.), i PFS (6,6 vs. 3,0 mies.), zmniejszył odsetek transformacji w AML (22% vs. 33%) oraz poprawił parametry QoL	Lübbert i wsp. [93]
			I/II, randomizacja do grupy otrzymującej podskórną 60 lub 90 mg/m ² guadecytabiny	MDS pośredniego-1, późniejszego-2 lub wysokiego ryzyka lub CMML, wcześniej nieleczeni, choroba R/R po wcześniejszym leczeniu HMA	ORR 40% i 55% w połączonej kohorcie pacjentów leczonych w I linii i z opornością na HMA, gdy zastosowano odpowiednio dawki 60 mg/m ² i 90 mg/m ² Mediana OS odpowiednio 611 dni, 399 dni Odpowiedź niezależna od dawki (21 z 53 przy 60 mg/m ² i 27 z 49 [55%, 95% CI 40–69] przy 90 mg/m ²) ORR: 51% u pacjentów wcześniej nieleczonych i 43% w przypadku choroby R/R	Garcia-Manero i wsp. [94]
			II	HR-MDS/niska liczba blastów AML po terapii AZA	ORR odpowiednio 27 i 12% u pacjentów z niepowodzeniem pierwotnym i wtórnym	
	ASTX727 (DEC i cedazurydyna)	Cedazurydyna — inhibitor deaminazy cytydyny	II	Pośredniego ryzyka lub HR-MDS, lub CMML	ORR 62% (32 pacjentów, z 8 [16%] CR, 14 [28%] mCR i 9 [18%] HI)	Garcia-Manero i wsp. [42]
	CC-486 (AZA doustna)		II	MDS, CMML, AML	ORR 32% w podgrupach MDS/CMML Wskaźnik niezależności od transfuzji krwinek czerwonych: 33% w MDS/CMML	Savona i wsp. [44]
Leki immunomodulujące leki	Lenalidomid	Zatrzymanie cyklu komórkowego i modulujący wpływ na komórki odpor-nościowe	II	MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka z del 5q	ORR u 76% pacjentów, z czego 67% niezależnie od transfuzji	NCT00065156



Tabela 1 (cd.). Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
Inhibitor BCL-2	Wenetoklaks	Hamowanie czynnika anty-apoptotycznego Bcl-2	II, AZA + lenalidomid II, AZA + lenalidomid vs. AZA	HR-MDS i AML z karyotypem obejmującym del(5(q)) HR-MDS, CMML i AML z małą liczbą blastów	ORR 44% vs. 39% dla monoterapii AZA, CR 6% vs. 11%, CR w szpiku 28% vs. 17% ORR 38,8% vs. 42,0% dla monoterapii AZA	Rasmussen i wsp. [95] Adés i wsp. [49]
Inhibitor BCL-2	Wenetoklaks	Hamowanie czynnika anty-apoptotycznego Bcl-2	Ib, wielośrodkowe badanie bez randomizacji Ib, wenetoklaks + AZA vs. monoterapia AZA I/II, wenetoklaks + AZA	R/R MDS Wcześniejsi nieleczeni pacjenci z R/R HR-MDS, CMML	ORR 77%, CR 42%, mCR 35% mORR 38,3%, mediana PFS 8,6 mies., mediana OS 12,6 mies. ORR 93%, mediana PFS i OS = 8,4 mies. i 13 mies.	Garcia i wsp. [63] Zeidan i wsp. [96] Bazinnet i wsp. [97]
Liposomalna cytarabina i daunorubicyna (chemioterapia cytotoksyczna)	CPX351		II, leczenie indukcyjne CPX-351	Nieleczeni pacjenci z HR-MDS	CR 52%, CRI 13%	Peterlin i wsp. [98]
Inhibitor niedylacji	Pevonedistat		I/II II, pevonedistat + AZA	Oporny na HMA HR-MDS i CMML MDS/MPN oporny na leczenie DNMTi	ORR 71%, mediana OS 12,6 mies. ORR 42% (CR, mCR, HI)	Montalban-Bravo i wsp. [99] Moyo i wsp. [100]
Inhibitory IDH	Iwosydenib	Inhibitor IDH1	II, pevonedistat + AZA vs. AZA I, iwosydenib w monoterapii	HR-MDS R/R MDS z mutacjami IDH1	ORR 79,3% vs. 56,7%, OS 23,9 vs. 19,1 mies., mediana EFS 20,2 vs. 14,8 mies. ORR 75%, CR 42%	Sekeres i wsp. [78] DiNardo i wsp. [68]
	Enaszydenib (ENA)	Inhibitor IDH2	II, AZA + ENA vs. ENA	HR-MDS z mutacją IDH1	ORR 67%, w tym 100% wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z MDS w grupie poddanej terapii skojarzonej i ORR 50% u pacjentów po niepowodzeniu HMA otrzymujących samym ENA	Richard-Carpentier i wsp. [69]
	Olutaszydenib	Inhibitor IDH1	I/II, olutaszydenib vs. olutaszydenib z AZA lub cytarabiną	MDS z mutacją IDH1	ORR 33%, CR 17% dla monoterapii i 73%, CR 55% dla terapii skojarzonej	Cortes i wsp. [101]

Tabela 1 (cd.). Wyniki badań służących ocenie nowych leków stosowanych w zespole mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, high-risk myelodysplastic syndrome)

Grupa terapeutyczna	Lek	Mechanizm działania	Faza badań + schemat leczenia	Badana grupa	Wyniki	Piśmiennictwo
Inhibitory FLT3	Midostauryna	Hamowanie przekazywania sygnałów z receptora FLT3	I/II	HR-MDS, mutacja FLT3	ORR 26%	Strati i wsp. [70]
Inhibitor szlaku afektorowego RAS: PI3K i PLK	Rygosertyb	Inhibitor wiodkinazowy	II, rygosertyb + AZA (I linia)	HR-MDS	OR 92% (CR 34%)	Navada i wsp. [73]
Reaktywator p53	Eprenetapopt (APR -246)	Przywracanie funkcji p53	III, rygosertyb vs. BSC	HMA R/R	Mediana OS 8,2 mies. vs. 5,9 mies.	Garcia-Manero i wsp. [72]
ICI	Niwolumab	Przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1	II, niwolumab w monoterapii	MDS z mutacją TP53	OR 73%, CR 50%, CR 58%	Salmann i wsp. [76]
			I/II, niwolumab + idarubicyna + cytarabina	R/R MDS	ORR 0%	NCT02530463
	Pembrolizumab	Przeciwciało anty-PD-1	II, pembrolizumab + AZA	Leczenie I linii pacjentów z AML i HR-MDS kwalifikujących się do intensywnej terapii	Mediana OS 18,5 mies.	Ravandi i wsp. [55]
			II, durwalumab + AZA vs. monoterapii AZA	Pośrednie-1 ryzyko lub HR-MDS, pacjenci nieleczeni HMA i po niepowodzeniu HMA	ORR 76% u wcześniej nieleczonych pacjentów i 25% u pacjentów po niepowodzeniu leczenia HMA	Chien i wsp. [53]
ICI makrofagów	Magrolimab	Przeciwciało monoklonalne anty-CD47	II, magrolimab + AZA	R/R MDS	ORR 30%	Zeidan i wsp. [102]
TIM-3	MBG453		II, sabalitomab + HMA	HR-MDS, I linia	ORR 61,9%, mediana OS 11,6 mies. vs. 16,7 mies.	Zeidan i wsp. [54]
				HR-MDS, II linia	ORR 92%, CR 50%	Salliman i wsp. [58]
				HR-MDS, AML	HR-MDS: ORR 62,9%	Brunner i wsp. [59]

AML (acute myeloid leukemia) — ostra białaczka szpikowa; AZA — azacytydyna; BCL-2 — białko zidentyfikowane w chłoniaku; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie wspomagające; CD47 (cluster of differentiation 47) — klastera znacznikowa 47; CI (confidence interval) — przedział ufności; CMMI (chronic myelomonocytic leukemia) — przewlekła białaczka mielomonocytyczna; CR (complete remission) — remisja całkowita; CRi (CR with incomplete hematologic recovery) — remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) — antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T; DEC — decytabina; DNA (deoxyribonucleic acid) — kwas dezoksyrybonukleinowy; DNMTi (DNA methyltransferase inhibitor) — inhibitor metylotransferazy DNA; FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) — kinaza tyrozynowa 3 podobna do FMS; HI (hematological improvement) — poprawa hematologiczna; HMA (hypomethylating agents) — leki hipometylujące; ICI (immune checkpoint inhibitor) — inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; IDH (isocitrate dehydrogenase) — dehydrogenaza izocytynianowa; mCR (marrow CR) — remisja szpikowa; mORR (modified overall response rate) — zmodyfikowany całkowity odsetek odpowiedzi; MPN (myeloproliferative neoplasm) — nowotwór mieloproliferacyjny; ORR (overall response rate) — całkowity odsetek odpowiedzi; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; PD-(L)1 (programmed cell death ligand 1) — białko (ligand białka) programowanej śmierci komórki 1; PFS (progression-free survival) — przeżycie wolne od progresji choroby; PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) — 3-kinaza fosfatyloinozotolu; PLK (polo-like kinase) — kinaza polopodobna; QoL (quality of life) — jakość życia; R/R (relapsed/refractory) — nawracający/oporny; TIM-3 (T-cell immunoglobulin mucin-3) — domena mucyny 3 limfocytu T

Tabela 2. Nowe leki potencjalnie przydatne do leczenia pacjentów z zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high-risk myelodysplastic syndrome*)

Cel terapeutyczny	Lek	Badania kliniczne
MCL-1	S64315	NCT02979366
TIM-3	MBG453	NCT03940352 , NCT03066648
CD47	TTI-621 (SIRPαFc)	NCT02663518
Białko wygładzone (SMO)	Glasdegib	NCT02367456
Cykliny A, B1, H i kinaza cyklozależna 2 (CDK2)	Indisulam	NCT01692197
Inhibitor kompleksu SF3b	H3B-8800	NCT02841540

CD47 (*cluster of differentiation 47*) — klaster zróżnicowania 47; CDK2 — *cyclin-dependent kinase 2*; MCL-1 — *myeloid cell leukemia 1*; SMO — *Smoothened*; TIM-3 (*T-cell immunoglobulin mucin-3*) — domena mucyny 3 limfocyту T

Mimo obiecujących wyników badań nad nowymi lekami, HMA, takie jak AZA i DEC, są standardem leczenia pacjentów z HR-MDS. Dalsze badania i testy genetyczne pozwolą zidentyfikować nowy patomechanizm MDS i umożliwią bardziej zindywidualizowane leczenie pacjentów z HR-MDS. Przydatność nowych obiecujących i poddawanych badaniom leków wymaga potwierdzenia w większych badaniach klinicznych z randomizacją.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Goldberg SL, Chen Er, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17): 2847–2852, doi: [10.1200/JCO.2009.25.2395](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395), indexed in Pubmed: 20421543.
- Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2021; 48: 100791, doi: [10.1016/j.blre.2020.100791](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100791), indexed in Pubmed: 33423844.
- Bazinet A, Bravo GM. New approaches to myelodysplastic syndrome treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2022; 23(5): 668–687, doi: [10.1007/s11864-022-00965-1](https://doi.org/10.1007/s11864-022-00965-1), indexed in Pubmed: 35320468.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544), indexed in Pubmed: 27069254.
- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014; 28(2): 241–247, doi: [10.1038/leu.2013.336](https://doi.org/10.1038/leu.2013.336), indexed in Pubmed: 24220272.
- Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. International Working Group for MDS Molecular Prognostic Committee. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia.* 2019; 33(7): 1747–1758, doi: [10.1038/s41375-018-0351-2](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0351-2), indexed in Pubmed: 30635634.
- Jain AG, Elmariah H. BMT for myelodysplastic syndrome: when and where and how. *Front Oncol.* 2021; 11: 771614, doi: [10.3389/fonc.2021.771614](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.771614), indexed in Pubmed: 35070975.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013; 122(22): 3616–27; quiz 3699, doi: [10.1182/blood-2013-08-518886](https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886), indexed in Pubmed: 24030381.
- Nielsen AB, Hansen JW, Ørskov AD, et al. Inflammatory cytokine profiles do not differ between patients with idiopathic cytopenias of undetermined significance and myelodysplastic syndromes. *Hemasphere.* 2022; 6(5): e0713, doi: [10.1097/HS9.0000000000000713](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000713), indexed in Pubmed: 35495296.
- Jiang H, Fu R, Wang H, et al. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2013; 37(8): 907–910, doi: [10.1016/j.leukres.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.04.008), indexed in Pubmed: 23642736.
- Haroun F, Solola SA, Nassereddine S, et al. PD-1 signaling and inhibition in AML and MDS. *Ann Hematol.* 2017; 96(9): 1441–1448, doi: [10.1007/s00277-017-3051-5](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3051-5), indexed in Pubmed: 28643044.
- Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia.* 2014; 28(6): 1280–1288, doi: [10.1038/leu.2013.355](https://doi.org/10.1038/leu.2013.355), indexed in Pubmed: 24270737.
- Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, et al. A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood.* 2018; 132(Suppl 1): 465–465, doi: [10.1182/blood-2018-99-119424](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119424).
- Kikushige Y, Shima T, Takayanagi Si, et al. TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010; 7(6): 708–717, doi: [10.1016/j.stem.2010.11.014](https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.11.014), indexed in Pubmed: 21112565.
- Sharma P, Pollyea DA. Shutting down acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with BCL-2 family protein inhibition. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(4): 256–264, doi: [10.1007/s11899-018-0464-8](https://doi.org/10.1007/s11899-018-0464-8), indexed in Pubmed: 29982865.
- Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020; 95(11): 1399–1420, doi: [10.1002/ajh.25950](https://doi.org/10.1002/ajh.25950), indexed in Pubmed: 32744763.

17. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–2465, doi: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489), indexed in Pubmed: 22740453.
18. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Int Med*. 2017; 5(3): 139–143, doi: [10.1515/jtim-2017-0002](https://doi.org/10.1515/jtim-2017-0002), indexed in Pubmed: 29085786.
19. Bernard E, Tuechler H, Greenberg P, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7), doi: [10.1056/evidoa2200008](https://doi.org/10.1056/evidoa2200008).
20. Zeng X, Zhang Yu, Zhao Ke, et al. Somatic mutations predict prognosis in myelodysplastic syndrome patients with normal karyotypes. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1): 274, doi: [10.1038/s41392-021-00606-3](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00606-3), indexed in Pubmed: 34305138.
21. Garcia-Manero G, Daver N, Xu J, et al. Magrolimab + azacitidine versus azacitidine + placebo in untreated higher risk (HR) myelodysplastic syndrome (MDS): The phase 3, randomized, ENHANCE study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): TPS7055–TPS7055, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7055](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7055).
22. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079–2088, doi: [10.1182/blood.v89.6.2079](https://doi.org/10.1182/blood.v89.6.2079).
23. Diamantopoulos PT, Viniou NA. Factors affecting response to 5-azacitidine and prognosis of myelodysplastic syndrome. Is long-term survival a realistic goal? *Leuk Res*. 2021; 103: 106543, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106543](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106543), indexed in Pubmed: 33640709.
24. Palacios-Berraquero ML, Alfonso-Piérola A. Current therapy of the patients with MDS: walking towards personalized therapy. *J Clin Med*. 2021; 10(10), doi: [10.3390/jcm10102107](https://doi.org/10.3390/jcm10102107), indexed in Pubmed: 34068316.
25. Joeckel TE, Lübbert M. Clinical results with the DNA hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in patients with myelodysplastic syndromes: an update. *Semin Hematol*. 2012; 49(4): 330–341, doi: [10.1053/j.seminhematol.2012.08.001](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.08.001), indexed in Pubmed: 23079063.
26. Boultswood J, Wainscoat JS. Gene silencing by DNA methylation in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007; 138(1): 3–11, doi: [10.1111/j.1365-2141.2007.06604.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06604.x), indexed in Pubmed: 17489980.
27. Stomper J, Rotondo JC, Greve G, et al. Hypomethylating agents (HMA) for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: mechanisms of resistance and novel HMA-based therapies. *Leukemia*. 2021; 35(7): 1873–1889, doi: [10.1038/s41375-021-01218-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01218-0), indexed in Pubmed: 33958699.
28. Lee P, Yim R, Yung Y, et al. Molecular targeted therapy and immunotherapy for myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19), doi: [10.3390/ijms221910232](https://doi.org/10.3390/ijms221910232), indexed in Pubmed: 34638574.
29. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223–232, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8), indexed in Pubmed: 19230772.
30. Garcia JS, Swords RT, Roboz GJ, et al. A systematic review of higher-risk myelodysplastic syndromes clinical trials to determine the benchmark of azacitidine and explore alternative endpoints for overall survival. *Leuk Res*. 2021; 104: 106555, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106555](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106555), indexed in Pubmed: 33705966.
31. Liu L, Jia M, Sun L, et al. Meta-analysis of the benefit of hypomethylating agents before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Clin Exp Med*. 2021; 21(4): 537–543, doi: [10.1007/s10238-021-00712-0](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00712-0), indexed in Pubmed: 33866494.
32. Mađry K, Lis K, Tukiendorf A, et al. Low serum albumin level deteriorates prognosis in azacitidine-treated myelodysplastic syndromes patients - results of the PALG study 'PolAZA'. *Hematology*. 2021; 26(1): 556–564, doi: [10.1080/16078454.2021.1956182](https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1956182), indexed in Pubmed: 34384334.
33. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020; 4(21): 5580–5588, doi: [10.1182/bloodadvances.2020002544](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002544), indexed in Pubmed: 33170934.
34. Kantarjian H, Issa JJP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006; 106(8): 1794–1803, doi: [10.1002/cncr.21792](https://doi.org/10.1002/cncr.21792), indexed in Pubmed: 16532500.
35. Ma J, Ge Z. Comparison between decitabine and azacitidine for patients with acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 701690, doi: [10.3389/fphar.2021.701690](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.701690), indexed in Pubmed: 34483903.
36. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Management of higher risk myelodysplastic syndromes after hypomethylating agents failure: are we about to exit the black hole? *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(10): 1131–1142, doi: [10.1080/17474086.2020.1819233](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1819233), indexed in Pubmed: 32876498.
37. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E. Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25(2): 146–153, doi: [10.1097/MOH.0000000000000400](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000400), indexed in Pubmed: 29266015.
38. Clavio M, Crisà E, Miglino M, et al. Overall survival of myelodysplastic syndrome patients after azacitidine discontinuation and applicability of the North American MDS Consortium scoring system in clinical practice. *Cancer*. 2021; 127(12): 2015–2024, doi: [10.1002/cncr.33472](https://doi.org/10.1002/cncr.33472), indexed in Pubmed: 33739457.
39. Guadecitabine (SGI-110) vs Treatment Choice in Adults With MDS or CMML Previously Treated With HMAs. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02907359> (October 16, 2020).
40. Issa JJP, Roboz G, Rizzieri D, et al. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(9): 1099–1110, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00038-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00038-8), indexed in Pubmed: 26296954.
41. Garcia-Manero G, Döhner H, Wei AH, et al. Oral azacitidine (CC-486) for the treatment of myeloid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22(4): 236–250, doi: [10.1016/j.clml.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.09.021), indexed in Pubmed: 34758945.
42. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020; 136(6): 674–683, doi: [10.1182/blood.2019004143](https://doi.org/10.1182/blood.2019004143), indexed in Pubmed: 32285126.
43. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(4): e194–e203, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30030-4), indexed in Pubmed: 30926081.

44. Savona MR, McCloskey J, Griffiths E, et al. Clinical efficacy and safety of oral decitabine/cedazuridine in 133 patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 37–38, doi: [10.1182/blood-2020-133855](https://doi.org/10.1182/blood-2020-133855).
45. Komrokji R, Al Ali N, Padron E, et al. What is the optimal time to initiate hypomethylating agents (HMAs) in higher risk myelodysplastic syndromes (MDSs)? *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(11): 2762–2767, doi: [10.1080/10428194.2021.1938028](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1938028), indexed in Pubmed: 34114922.
46. Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. *Ann Hematol*. 2017; 96(7): 1097–1104, doi: [10.1007/s00277-017-3001-2](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3001-2), indexed in Pubmed: 28474144.
47. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(1): 60–87, doi: [10.6004/jncn.2017.0007](https://doi.org/10.6004/jncn.2017.0007), indexed in Pubmed: 28040720.
48. Kenealy M, Hertzberg M, Benson W, et al. Azacitidine with or without lenalidomide in higher risk myelodysplastic syndrome & low blast acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2019; 104(4): 700–709, doi: [10.3324/haematol.2018.201152](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.201152), indexed in Pubmed: 30545923.
49. Adès L, Duployez N, Guerci-Bresler A, et al. A randomised phase II study of azacitidine (AZA) alone or with Lenalidomide (LEN), Valproic acid (VPA) or Idarubicin (IDA) in higher-Risk MDS or low blast AML: GFM's "pick a winner" trial, with the impact of somatic mutations. *Br J Haematol*. 2022; 198(3): 535–544, doi: [10.1111/bjh.18193](https://doi.org/10.1111/bjh.18193), indexed in Pubmed: 35438802.
50. Meng F, Li L, Lu F, et al. Overexpression of TIGIT in NK and T cells contributes to tumor immune escape in myelodysplastic syndromes. *Front Oncol*. 2020; 10: 1595, doi: [10.3389/fonc.2020.01595](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01595), indexed in Pubmed: 32903786.
51. Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia*. 2014; 28(6): 1280–1288, doi: [10.1038/leu.2013.355](https://doi.org/10.1038/leu.2013.355), indexed in Pubmed: 24270737.
52. Yang X, Ma L, Zhang X, et al. Targeting PD-1/PD-L1 pathway in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2022; 11(1): 11, doi: [10.1186/s40164-022-00263-4](https://doi.org/10.1186/s40164-022-00263-4), indexed in Pubmed: 35236415.
53. Chien KS, Kim K, Noguera-Gonzalez GM, et al. Phase II study of azacitidine with pembrolizumab in patients with intermediate-1 or higher-risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2021; 195(3): 378–387, doi: [10.1111/bjh.17689](https://doi.org/10.1111/bjh.17689), indexed in Pubmed: 34340254.
54. Zeidan A, Cavenagh J, Voso M, et al. Efficacy and safety of azacitidine (AZA) in combination with the anti-PD-L1 durvalumab (durva) for the front-line treatment of older patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) who are unfit for intensive chemotherapy (IC) and pts with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS): results from a large, international, randomized phase 2 study. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 829–829, doi: [10.1182/blood-2019-122896](https://doi.org/10.1182/blood-2019-122896).
55. Ravandi F, Assi R, Daver N, et al. Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6(9): e480–e488, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30114-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30114-0), indexed in Pubmed: 31400961.
56. Assi R, Kantarjian H, Daver N, et al. Results of a phase 2, open-label study of idarubicin (I), cytarabine (A) and nivolumab (Nivo) in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 905–905, doi: [10.1182/blood-2018-99-116078](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116078).
57. Oran B, Garcia-Manero G, Saliba RM, et al. Posttransplantation cyclophosphamide improves transplantation outcomes in patients with AML/MDS who are treated with checkpoint inhibitors. *Cancer*. 2020; 126(10): 2193–2205, doi: [10.1002/cncr.32796](https://doi.org/10.1002/cncr.32796), indexed in Pubmed: 32125707.
58. Sallman DA, Asch A, Malki MAL, et al. The first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab (5F9) in combination with azacitidine is effective in MDS and AML patients: ongoing phase 1b results. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 569–569, doi: [10.1182/blood-2019-126271](https://doi.org/10.1182/blood-2019-126271).
59. Brunner AM, Esteve J, Porkka K, et al. Efficacy and safety of satalolimab (MBG453) in combination with hypomethylating agents (HMAs) in patients (pts) with very high/high-risk myelodysplastic syndrome (vHR/HR-MDS) and acute myeloid leukemia (AML): final analysis from a phase 1b study. *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 244–244, doi: [10.1182/blood-2021-146039](https://doi.org/10.1182/blood-2021-146039).
60. Garcia JS. Prospects for venetoclax in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(2): 441–448, doi: [10.1016/j.hoc.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.10.005), indexed in Pubmed: 32089221.
61. Pagliuca S, Gurnari C, Visconte V. Molecular targeted therapy in myelodysplastic syndromes: new options for tailored treatments. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4), doi: [10.3390/cancers13040784](https://doi.org/10.3390/cancers13040784), indexed in Pubmed: 33668555.
62. Gangat N, Tefferi A. Venetoclax-based chemotherapy in acute and chronic myeloid neoplasms: literature survey and practice points. *Blood Cancer J*. 2020; 10(11): 122, doi: [10.1038/s41408-020-00388-x](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00388-x), indexed in Pubmed: 33230098.
63. Garcia JS, Wei A, Borate U, et al. Safety, efficacy, and patient-reported outcomes of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome: a phase 1b study. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 55–57, doi: [10.1182/blood-2020-139492](https://doi.org/10.1182/blood-2020-139492).
64. Santini V, Park S, Hamel JF, et al. Life after hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome: new strategies. *Curr Opin Hematol*. 2015; 22(2): 155–162, doi: [10.1097/MOH.0000000000000117](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000117), indexed in Pubmed: 25603477.
65. Stermer G, Rowe JM, Ofran Y. Efficacy and safety profile of ivosidenib in the management of patients with acute myeloid leukemia (AML): an update on the emerging evidence. *Blood Lymphat Cancer*. 2021; 11: 41–54, doi: [10.2147/BLCCTS.S236446](https://doi.org/10.2147/BLCCTS.S236446), indexed in Pubmed: 34188585.
66. DiNardo CD, Watts J, Stein E, et al. Ivosidenib (AG-120) induced durable remissions and transfusion independence in patients with IDH1-mutant relapsed or refractory myelodysplastic syndrome: results from a phase 1 dose escalation and expansion study. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 1812–1812, doi: [10.1182/blood-2018-99-111264](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111264).
67. Foran JM, DiNardo C, Watts J, et al. Ivosidenib (AG-120) in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome: updated enrollment of a phase 1 dose escalation and expansion study. *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 4254–4254, doi: [10.1182/blood-2019-123946](https://doi.org/10.1182/blood-2019-123946).
68. DiNardo CD, Foran J, Watts J, et al. MDS-265: ivosidenib (IVO) in patients with IDH1-mutant relapsed/refractory myelodysplastic syndrome (R/R MDS): updated enrollment of a phase 1 dose escalation and expansion study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20: S321, doi: [10.1016/s2152-2650\(20\)30977-0](https://doi.org/10.1016/s2152-2650(20)30977-0).
69. Richard-Carpentier G, DeZern A, Takahashi K, et al. Preliminary results from the phase II study of the IDH2-inhibitor enasidenib

- in patients with high-risk IDH2-mutated myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 678–678, doi: [10.1182/blood-2019-130501](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130501).
70. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. 2015; 90(4): 276–281, doi: [10.1002/ajh.23924](https://doi.org/10.1002/ajh.23924), indexed in Pubmed: [25530214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530214/).
 71. Xu F, He Qi, Li X, et al. Rigosertib as a selective anti-tumor agent can ameliorate multiple dysregulated signaling transduction pathways in high-grade myelodysplastic syndrome. *Sci Rep*. 2014; 4: 7310, doi: [10.1038/srep07310](https://doi.org/10.1038/srep07310), indexed in Pubmed: [25472472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472472/).
 72. Garcia-Manero G, Fenaux P, Al-Kali A, et al. ONTIME study investigators. Rigosertib versus best supportive care for patients with high-risk myelodysplastic syndromes after failure of hypomethylating drugs (ONTIME): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4): 496–508, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00009-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00009-7), indexed in Pubmed: [26968357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968357/).
 73. Navada SC, Fruchtmann SM, Odchimar-Reissig R, et al. A phase 1/2 study of rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS progressed to acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018; 64: 10–16, doi: [10.1016/j.leukres.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.11.006), indexed in Pubmed: [29144985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29144985/).
 74. Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah E, et al. Phase II study of oral rigosertib combined with azacitidine (AZA) as first line therapy in patients (pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS). *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 566–566, doi: [10.1182/blood-2019-131676](https://doi.org/10.1182/blood-2019-131676).
 75. Furukawa H, Makino T, Yamasaki M, et al. PRIMA-1 induces p53-mediated apoptosis by upregulating Noxa in esophageal squamous cell carcinoma with TP53 missense mutation. *Cancer Sci*. 2018; 109(2): 412–421, doi: [10.1111/cas.13454](https://doi.org/10.1111/cas.13454), indexed in Pubmed: [29168598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168598/).
 76. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Eprentapopt (APR-246) and azacitidine in TP53-mutant myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1584–1594, doi: [10.1200/JCO.20.02341](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02341), indexed in Pubmed: [33449813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449813/).
 77. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, et al. Eprentapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol*. 2021; 39(14): 1575–1583, doi: [10.1200/JCO.20.02342](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02342), indexed in Pubmed: [33600210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600210/).
 78. Sekeres MA, Watts J, Radinoff A, et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia*. 2021; 35(7): 2119–2124, doi: [10.1038/s41375-021-01125-4](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01125-4), indexed in Pubmed: [33483617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483617/).
 79. Sekeres MA, Watts JM, Radinoff A, et al. 653 Efficacy and safety of pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) from study P-2001 (NCT02610777). <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper135840.html> (October 18, 2021).
 80. Kröger N, Sockel K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacytidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability (VidazaAllo Study). *J Clin Oncol*. 2021; 39(30): 3318–3327, doi: [10.1200/JCO.20.02724](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02724), indexed in Pubmed: [34283629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283629/).
 81. Heidenreich S, Ziagos D, de Wreede LC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients age ≥ 70 years with myelodysplastic syndrome: a retrospective study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(1): 44–52, doi: [10.1016/j.bbmt.2016.09.027](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.027), indexed in Pubmed: [27720995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720995/).
 82. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2015; 169(3): 309–323, doi: [10.1111/bjh.13285](https://doi.org/10.1111/bjh.13285), indexed in Pubmed: [25659186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25659186/).
 83. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020; 189(6): 1016–1027, doi: [10.1111/bjh.16206](https://doi.org/10.1111/bjh.16206), indexed in Pubmed: [31568568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568568/).
 84. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(6): 786–792, doi: [10.1038/bmt.2016.20](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.20), indexed in Pubmed: [26901709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901709/).
 85. Schroeder T, Wegener N, Lauseker M, et al. Comparison between upfront transplantation and different pretransplant cytoreductive treatment approaches in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(8): 1550–1559, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.03.011), indexed in Pubmed: [30880268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880268/).
 86. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017; 35(19): 2157–2164, doi: [10.1200/JCO.2016.70.7349](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7349), indexed in Pubmed: [28463633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463633/).
 87. Wedge E, Sengeløv H, Hansen JW, et al. Improved outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine/treosulfan for patients with myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26(6): 1091–1098, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.02.010), indexed in Pubmed: [32088368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088368/).
 88. Gelder MV, Schetelig J, Volin L, et al. Monosomal karyotype predicts poor outcome for MDS/sAML patients with chromosome 7 abnormalities after allogeneic stem cell transplantation for MDS/sAML. A study of the MDS Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2009; 114(22): 293–293, doi: [10.1182/blood.v114.22.293.293](https://doi.org/10.1182/blood.v114.22.293.293).
 89. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2016; 34(30): 3627–3637, doi: [10.1200/JCO.2016.67.3616](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3616), indexed in Pubmed: [27601546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601546/).
 90. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(25): 2691–2698, doi: [10.1200/JCO.2013.52.3381](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3381), indexed in Pubmed: [25092778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25092778/).
 91. Claiborne J, Bandyopadhyay D, Roberts C, et al. Managing post allograft relapse of myeloid neoplasms: azacitidine and donor lymphocyte infusions as salvage therapy. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(11): 2733–2743, doi: [10.1080/10428194.2019.1605066](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605066), indexed in Pubmed: [31046498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046498/).
 92. Zeiser R, Beelen DW, Bethge W, et al. Biology-driven approaches to prevent and treat relapse of myeloid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(4): e128–e140, doi: [10.1016/j.bbmt.2019.01.016](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.01.016), indexed in Pubmed: [30658222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658222/).
 93. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Can-

- cer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15): 1987–1996, doi: [10.1200/JCO.2010.30.9245](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9245), indexed in Pubmed: [21483003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483003/).
94. Garcia-Manero G, Roboz G, Walsh K, et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2019; 6(6): e317–e327, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30029-8), indexed in Pubmed: [31060979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060979/).
95. Rasmussen B, Göhring G, Bernard E, et al. Randomized phase II study of azacitidine ± lenalidomide in higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with a karyotype including del(5q). *Leukemia*. 2022; 36(5): 1436–1439, doi: [10.1038/s41375-022-01537-w](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01537-w), indexed in Pubmed: [35277655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35277655/).
96. Zeidan AM, Borate U, Pollyea D, et al. Venetoclax and azacitidine in the treatment of patients with relapsed/refractory myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 537–537, doi: [10.1182/blood-2021-145646](https://doi.org/10.1182/blood-2021-145646).
97. Bazinet A, Jabbour E, Kantarjian H, et al. A Phase I/II study of venetoclax in combination with 5-azacytidine in treatment-naïve and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) or chronic myelomonocytic Leukemia (CMML). *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 535–535, doi: [10.1182/blood-2021-153086](https://doi.org/10.1182/blood-2021-153086).
98. Peterlin P, Turlure P, Chevallier P, et al. CPX 351 as first line treatment in higher risk MDS. A phase II trial by the GFM. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 243, doi: [10.1182/blood-2021-145123](https://doi.org/10.1182/blood-2021-145123).
99. Montalban-Bravo G, Jabbour E, Estrov Z, et al. Updated results of a phase 1/2 study of lower dose CPX-351 for patients with Int-2 or high risk IPSS myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia after failure to hypomethylating agents. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 3674–3674, doi: [10.1182/blood-2021-151493](https://doi.org/10.1182/blood-2021-151493).
100. Moyo TK, Watts J, Skikne B, et al. Preliminary results from a phase II study of the combination of pevonedistat and azacitidine in the treatment of MDS and MDS/MPN after failure of DNA methyltransferase inhibition. *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 4236–4236, doi: [10.1182/blood-2019-130003](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130003).
101. Cortes JE, Wang E, Watts J, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces rapid remissions in patients with IDH1-mutant myelodysplastic syndrome: results of phase 1/2 single agent treatment and combination with azacitidine. *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 674–674, doi: [10.1182/blood-2019-124360](https://doi.org/10.1182/blood-2019-124360).
102. Zeidan AM, Knaus HA, Robinson TM, et al. A multi-center phase I trial of ipilimumab in patients with myelodysplastic syndromes following hypomethylating agent failure. *Clin Cancer Res*. 2018; 24(15): 3519–3527, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3763](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3763), indexed in Pubmed: [29716921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716921/).

Praktyczne aspekty stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z azacytydyną w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej u chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii

Practical aspects of the use of venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia in patients ineligible for intensive chemotherapy

Andrzej Szczepaniak¹, Lidia Gil¹, Sebastian Giebel², Grzegorz Helbig³,
Tomasz Wróbel⁴, Jan Maciej Zaucha⁵, Bożena Budziszewska⁶, Agnieszka Wierzbowska⁷

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Gliwicach

³Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁴Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Hematologii i Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

⁷Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szczepaniak A, Gil L, Giebel S, et al. Practical aspects of the use of ventoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia in patients ineligible for intensive chemotherapy. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 112–122, DOI: 10.5603/HCPa2022.0018.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Celami leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) w podeszłym wieku, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii, są wydłużenie przeżycia oraz poprawa jakości życia, a wyniki dotychczasowego leczenia nie są satysfakcjonujące. Terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) w nowo rozpoznanej AML pozwoliła na osiągnięcie remisji u 2/3 chorych i znaczne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego. Terapia ta jest coraz częściej stosowana w praktyce klinicznej i wyznacza nowe standardy postępowania. Stosowanie wenetoklaksu u chorych z AML wymaga znajomości zasad leczenia oraz indywidualizacji terapii. W niniejszym przeglądzie podsumowano najważniejsze elementy praktyki klinicznej stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA dotyczące schematu dawkowania, postępowania w przypadku cytopenii występujących w trakcie terapii oraz dostosowywania leczenia w sytuacji ryzyka wystąpienia interakcji międzylekowych. Leczenie wenetoklaksem może powodować ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza (TLS), dlatego konieczne jest stopniowe zwiększanie dawki, stosowanie profilaktyki TLS oraz

Adres do korespondencji: Andrzej Szczepaniak, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel. 61 854 93 83, faks 61 854 93 56, e-mail: ajszczepaniak@gmail.com

ograniczenie liczby leukocytów w momencie wdrażania leczenia. Choć cytopenia występująca w trakcie terapii wenetoklaksem dotyczy większości pacjentów, to nie zaleca się modyfikowania dawkowania, zanim nie nastąpi remisja choroby. Po osiągnięciu remisji choroby w przypadku toksyczności hematologicznej rekomenduje się odroczenie kolejnego cyklu leczenia, a następnie skrócenie czasu stosowania leku, z utrzymaniem zalecanej dawki. Znajomość interakcji międzylekowych wenetoklaksu jest niezbędna do osiągnięcia skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Kluczowe jest rozważenie zasadności stosowania niektórych leków, takich jak na przykład pochodne azolowe stosowane w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz znajomość schematów dostosowania dawkowania wenetoklaksu. Szczegółowa znajomość powyższych aspektów terapii jest niezbędna, aby zapewnić ciągłość, bezpieczeństwo i skuteczność stosowania połączenia wenetoklaksu i AZA.

Słowa kluczowe: azacytydyna, cytopenia, CYP3A, ostra białaczka szpikowa, zespół lizy guza, wenetoklaks

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 158–170

Abstract

The aim of treating elderly patients with acute myeloid leukaemia (AML) ineligible for intensive chemotherapy is to extend survival, but treatment results are often unsatisfactory. Therapy with venetoclax combined with azacitidine allowed remission in two-thirds of patients and significantly prolong the median overall survival. The treatment is increasingly used in clinical practice and establishes a new medical standard. The use of venetoclax in treating AML requires knowledge of drug use rules and their individualization. This review summarizes critical elements of the clinical practice of venetoclax use in combination with azacitidine regarding the dosing regimen, management of cytopenias during therapy and treatment adjustments to prevent drug-to-drug interactions. Treatment with venetoclax can cause the risk of tumor lysis syndrome (TLS), and therefore step-wise dose ramp-up is required with the prophylaxis of TLS and reduction in leucocyte count. Cytopenias that occur during the therapy affect most of the patients; nevertheless, it is not recommended to modify the treatment until the remission of the disease. In haematologic toxicity after disease remission, it is recommended to delay the next cycle and shorten the treatment while maintaining the dose. Knowledge about venetoclax drug-to-drug interactions is necessary for an efficacious and safe therapy. It is essential to reconsider the rationale behind using some agents, e.g., azole derivatives commonly used in the prophylaxis of invasive fungal infections, as well as to be aware of the rules of venetoclax dosing. Detailed knowledge of the above aspects of therapy is essential to ensure the continuity, safety, and efficacy of venetoclax with azacitidine.

Key words: acute myeloid leukaemia, azacitidine, cytopenia, CYP3A, tumour lysis syndrome, venetoclax

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 158–170

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukaemia*) jest najczęstszą spośród ostrych białaczek występujących u osób dorosłych [1, 2]. W przebiegu AML dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych pochodzących od nowotworowo transformowanej komórki mieloidalnej. Koniec minionej dekady był okresem intensywnego rozwoju terapii AML — zarówno przeznaczonych dla pacjentów kwalifikujących się do intensywnego

leczenia, jak i przełomów w leczeniu starszych pacjentów, najtrudniejszej grupy chorych, którzy często nie kwalifikowali się do intensywnego leczenia. U tych chorych stosowano dotychczas niskodawkowe terapie cytarabiną (LDAC, *low-dose cytarabine*) oraz leki hipometylujące (HMA, *hypomethylating agents*) — azacytydynę (AZA) lub decytabinę. Ponieważ starsi pacjenci z AML są częściej obciążeni niekorzystnymi czynnikami ryzyka, takimi jak złożony kariotyp i mutacje genu *TP53* [3], to odpowiedź na leczenie o zredukowanej intensywności była niezadawalająca. Terapie te,

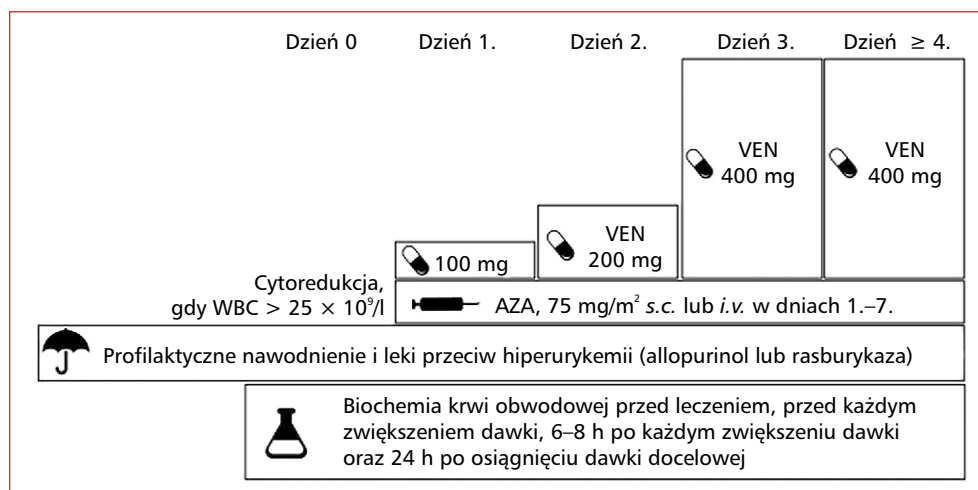
prowadzone bez intencji wyleczenia, zapewniały krótkotrwałą kontrolę choroby przy akceptowalnej jakości życia, jednak rokowanie było niekorzystne, z oczekiwanym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) nieprzekraczającym 12 miesięcy [4–6]. W wielu badaniach klinicznych oceniano skuteczność różnych terapii skojarzonych opartych na LDAC lub HMA w populacji starszych chorych z AML. Gemtuzumab ozogamycyny z LDAC [7], lintuzumab z LDAC [8], durwalumab z AZA [9], awelumab z AZA [10], entospletynib z decytabiną [11] nie wykazały korzyści w zakresie przeżycia w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów. Przełomem było wprowadzenie do terapii nowo rozpoznanej AML wenetoklaksu, który w połączeniu z lekiem hipometylującym u osób starszych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, pozwala osiągnąć wysoki odsetek remisji, wydłużenie przeżycia [12, 13] przy jednoczesnym dłuższym zachowaniu jakości życia związanej ze zdrowiem [14].

Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2. Nadekspresja tego białka, często obserwowana w nowotworach układów mieloidalnego i limfoidalnego, odpowiada za zmniejszoną apoptozę komórek nowotworowych i oporność na chemioterapię. Nadekspresja białka BCL-2 przyczynia się do chemiooporności komórek przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukaemia*) i AML oraz wiąże się z gorszymi wynikami leczenia [15]. Mechanizm działania wenetoklaksu, polegający na hamowaniu aktywności białka BCL-2 i indukcji apoptozy komórek białaczkowych, doprowadził do zainicjowania prób klinicznych w AML. Wenetoklaks w monoterapii wykazał umiarkowaną skuteczność w leczeniu nawrotowej i odpornej AML przy korzystnym profilu bezpieczeństwa [16]. Synergia między wenetoklaksem a HMA i cytarabiną, dowiedziona w badaniach przedklinicznych [17, 18], zapoczątkowała próby kliniczne wczesnych faz [13, 19], na podstawie których w Stanach Zjednoczonych zarejestrowano schematy terapii skojarzonej oparte na wenetoklakcie do leczenia nowo rozpoznanej AML u pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii [20]. Wyniki prospektywne, randomizowanego badania III fazy, VIALE-A, potwierdziły przewagę wenetoklaksu w skojarzeniu z AZA nad AZA z placebo w zakresie odsetka uzyskiwanych remisji i czasu przeżycia u chorych niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukującej [12]. Wyniki badania VIALE-A doprowadziły do stworzenia nowego standardu leczenia w grupie chorych z AML oraz rejestracji wenetoklaksu w Europie [21]. W niniejszym artykule podsumowa-

no aktualną wiedzę na temat stosowania kombinacji wenetoklaksu z AZA i omówiono praktyczne aspekty leczenia pacjentów poddanych tej terapii.

Wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną

Białka z rodziny BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*) odgrywają istotną rolę w mitochondrialnej regulacji procesu apoptozy [22]. Komórki AML charakteryzują się wysoką ekspresją białek BCL-2, której poziom jest czynnikiem determinującym odpowiedź na chemioterapię [23]. Wenetoklaks, selektywny inhibitor BCL-2, w badaniach przedklinicznych indukował apoptozę komórek nowotworowych, których przeżycie było zależne od białek BCL-2. Jednak w monoterapii AML lek wykazywał ograniczoną skuteczność [16]. Stworzyło to przestrzeń do poszukiwania połączeń lekowych opartych na wenetoklakcie. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ich ponownej ekspresji i uwrażliwienia komórek AML na proapoptotyczne działanie wenetoklaksu [24, 25]. Na podstawie powyższych przesłanek przeprowadzono badanie kliniczne fazy Ib służące ocenie bezpieczeństwa i skuteczności wenetoklaksu w połączeniu z HMA u wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku co najmniej 65 lat niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. W badaniu uczestniczyło 145 pacjentów, z których niemal połowa była obciążona niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, a u co 4. występowała wtórna AML. Mediana wieku (zakres) wynosiła 74 lata (65–86 lat). Do fazy ekspansji badania, tj. włączenia dodatkowych chorych na wybranym poziomie dawki, wybrano dawki 400 i 800 mg wenetoklaksu raz/dobę, które łączono z AZA w dawce 75 mg/m² podawaną od 1. do 7. dnia cyklu lub z decytabiną w dawce 20 mg/m² w 1.–5. dniu cyklu. Terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym była toksyczność hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były gorączka neutropeniczna (43%), leukopenia (31%), niedokrwistość (25%), trombocytopenia (24%), neutropenia (17%) oraz zapalenie płuc (13%). Nie obserwowano wysokiego odsetka śmiertelności podczas pierwszych 30 dni terapii (3%), a mediana liczby cykli terapii wyniosła 5 (1–25). Odsetek remisji całkowitych (CR, *complete remission*) i całkowitych remisji z niepełną regeneracją hematologiczną



Rycina 1. Schemat miareczkowania dawek wenetoklaksu (VEN, *venetoclax*) w skojarzeniu z azacytydyną (AZA) i zapobieganie zespołowi lizy guza; WBC (*white blood count*) — liczba białych krwinek; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; i.v. (*intravenous*) — dożylnie

(CRi, *complete remission with incomplete count recovery*) wynosił 67%, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,2 miesiąca. Negatywizację choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) uzyskano u 29% pacjentów. W populacji według intencji leczenia (ITT, *intention-to-treat*) mediana OS wyniosła 17,5 miesiąca [13]. Wyniki te świadczyły o wysokiej aktywności klinicznej w zakresie odsetka odpowiedzi, czasu do uzyskania odpowiedzi oraz OS w porównaniu z historycznymi danymi na temat monoterapii HMA [4, 5]. W potwierdzającym randomizowanym badaniu VIALE-A, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu z AZA oraz placebo z AZA w podobnej grupie pacjentów jak w badaniu fazy Ib [12].

W badaniu VIALE-A wzięło udział 431 pacjentów (286 w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA i 145 w grupie otrzymującej placebo z AZA) z nowo rozpoznaną AML, z pośrednim i wysokim ryzykiem cytogenetycznym, którzy nie kwalifikowali się do intensywnej chemioterapii z powodu wieku (> 75 lat) lub ze względu na obecność jednej z następujących chorób/stanów współistniejących: leczonej zastoinowej niewydolności serca, frakcji wyrzutowej lewej komory poniżej 50%, stabilnej przewlekłej dławicy piersiowej, zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach nie większej niż 65%, pierwszosekundowej objętości wydechowej nie większej niż 65%, 2. lub 3. stopnia w skali sprawności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Wszystkich chorych poddano profilaktyce zespołu lizy guza (TLS, *tumor lysis syndrome*) obejmującej leki zapobiegające hiperurykემii oraz odpowiednie nawodnienie (doustne lub dożylnie). Profilaktyce przeciwinfekcyjnej poddano 82% chorych. Chorzy w grupie eksperymentalnej rozpoczęli leczenie 3-dniowym schematem codziennego miareczkowania dawki do osiągnięcia docelowej dawki 400 mg wenetoklaksu raz/dobę (ryc. 1). W kolejnych cyklach wenetoklaks podawano w dawce 400 mg raz/dobę. Azacytydynę podawano dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) lub podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) w dawce 75 mg/m² w dniach 1.–7. każdego 28-dniowego cyklu (ryc. 1). Pacjenci kontynuowali leczenie w cyklach do momentu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności. Głównym punktem końcowym badania było OS. Ogółem mediana długości okresu obserwacji (zakres) wynosiła 20,5 miesiąca (< 0,1–30,7 mies.). Mediana czasu leczenia w grupie leczenia skojarzonego wenetoklaksem z AZA wynosiła 7 cykli w porównaniu z 4,5 cyklu w grupie kontrolnej. Wenetoklaks z AZA wykazał wyższą skuteczność niż monoterapia AZA (tab. 1). Zastosowanie leczenia wenetoklaksem z AZA prowadziło do szybkiego i trwałego osiągnięcia remisji (43% pacjentów osiągnęło CR/CRi przed rozpoczęciem 2. cyklu). Częstość CR/CRi w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA była istotnie wyższa w podgrupach pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem cytogenetycznym, z nowo rozpoznaną i wtórną AML oraz AML z mutacjami wysokiego ryzyka (np. genów *TP53*, *FLT3*, *IDH1*

Tabela 1. Parametry oceny skuteczności w badaniu VIALE-A

Oceniany parametr	VEN + AZA (n = 286)	PBO + AZA (n = 145)	Wartość p
OS, mediana (95% CI), lata	14,7 (11,9–18,7)	9,6 (7,4–12,7)	< 0,001
CR/CRi, % (95% CI)	66,4 (60,6–70,2)	28,3 (21,1–36,3)	< 0,001
Czas do osiągnięcia CR/CRi, mediana (95% CI), mies.	1,3 (0,6–9,9)	2,8 (0,8–13,2)	
Czas utrzymania się CR/CRi, mediana (95% CI), mies.	17,5 (13,6–NO)	13,4 (5,8–15,5)	

VEN (*venetoclax*) — wenetoklaks; AZA — azacytydyna; PBO — placebo; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; CRi (*complete remission with incomplete hematologic recovery*) — remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną; NO (*not reached*) — nie osiągnięto

lub *IDH2*) niż u leczonych AZA w grupie kontrolnej. Analiza podgrup wykazała korzyść w zakresie OS — głównie w grupach z nowo rozpoznaną i wtórną AML, u chorych z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym i mutacjami genów *IDH1* lub *IDH2*. Do interpretacji wyników pochodzących z analiz dodatkowych należy jednak podchodzić z ostrożnością, gdyż liczebność niektórych podgrup chorych była niewielka [12]. Ponadto analiza zbiorcza danych pochodzących z badań wczesnych i późnych faz stosowania schematu wenetoklaksu z azacytydyną wykazała, że zwiększony odsetek remisji uzyskiwanych w wyniku leczenia nie przekładał się na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi i OS u pacjentów z zaburzeniami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka oraz mutacją genu *TP53* [26].

Obserwowane w badaniu działania niepożądane były zgodne ze znanymi profilami toksyczności AZA i wenetoklaksu oraz obserwacjami z wcześniejszej fazy badań. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi terapii były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i hematologiczne, z wyższą częstością występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA niż w grupie leczonej samą AZA. Częstość przerw w leczeniu w celu ustąpienia toksyczności hematologicznej była wyższa w grupie leczonej wenetoklaksem i AZA niż w przypadku stosowania samej AZA, jednak nie przekładało się to na częstsze zakończenie leczenia lub zmniejszenie dawek. W badaniu VIALE-A 24% chorych zakończyło leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA z powodu zdarzeń niepożądanych, a w grupie leczonych AZA było to 20%. Z powodu działań niepożądanych 72% chorych przerywało leczenie między kolejnymi cyklami wenetoklaksu z AZA, a u 3% pacjentów zmniejszono dawkę wenetoklaksu. Przerwy między cyklami i w czasie ich trwania były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną (21%), neutropenią (19%) i małopłytkowością (10%). Jakość życia chorych w obu badanych grupach była podobna [12].

Bezpieczeństwo terapii i zaopatrzenie działań niepożądanych

Terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z AZA jest leczeniem wymagającym uwagi i konsekwencji. Początek terapii wymaga oceny ryzyka wystąpienia TLS oraz zastosowania odpowiedniej profilaktyki. Mimo niespotykanej do tej pory, w tej trudnej do leczenia grupie pacjentów, wysokiej skuteczności terapii, działania niepożądane mogą doprowadzić do przedwczesnego zakończenia leczenia i zmniejszyć szanse na uzyskanie remisji. Ponadto wenetoklaks — ze względu na to, że jest głównie metabolizowany z udziałem cytochromu CYP3A — może wchodzić w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny, w tym z lekami stosowanymi powszechnie w profilaktyce infekcji u chorych na AML. W przypadku równoczesnego stosowania takich leków należy odpowiednio dostosować dawkowanie wenetoklaksu. Poniżej przedstawiono praktyczne wskazówki dotyczące rozpoczynania terapii, zaopatrywania cytopenii i ryzyka interakcji wenetoklaksu z innymi lekami.

Rozpoczynanie leczenia i zapobieganie wystąpieniu zespołu lizy guza

Z doświadczeń w leczeniu wenetoklaksem CLL wiadomo, że lek ten może spowodować szybkie zmniejszenie masy guza i zwiększa ryzyko wystąpienia TLS [27, 28]. Podobnie jak u chorych na CLL w terapii AML z użyciem wenetoklaksu niezbędne jest podjęcie działań profilaktycznych oraz staranne monitorowanie chorego, by zapobiec gwałtownemu rozpadowi nowotworu.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem wenetoklaksu w leczeniu AML przypadki TLS były rzadkie; nie odnotowano TLS w badaniu służącym ocenie skuteczności wenetoklaksu z decytabiną [13], a w badaniu VIALE-A, w pierwszych dniach terapii, TLS wystąpił jedynie u 3 chorych (1%)

i nie odnotowano przypadków w grupie leczonej samą AZA [12]. W badaniu II fazy VIALE-C nie odnotowano przypadków objawowego klinicznie TLS, a u 2 pacjentów (2,4%) z zaburzeniami elektrolitowymi oraz podwyższonym stężeniem kwasu moczowego przeprowadzono bezpiecznie eskalację dawki leku [19]. Wielu badaczy uważa, że w rzeczywistej praktyce klinicznej TLS u pacjentów leczonych wenetoklaksem i AZA jest częstszy niż podczas prób klinicznych, a profilaktyka, która była standardem każdego z badań, bywa niedoceniana. Keruakous i wsp. [29] opisali 14 przypadków TLS związanych z leczeniem wenetoklaksem i AZA mimo zastosowania profilaktyki zgodnej z tą opisaną w badaniach. Zdarzenia występowały częściej u pacjentów stosujących pochodne azolowe w profilaktyce zakażeń grzybiczych. Esparza i wsp. [30] opisali 3 przypadki TLS związane ze stosowaniem wenetoklaksu w terapii AML, co odpowiadało 7% wszystkich chorych leczonych w ośrodku (n = 45), a Huang i wsp. [31] — 4 przypadki, co stanowiło 3% wszystkich analizowanych pacjentów (n = 121). Choć w praktyce klinicznej częstość TLS jest niska, to wydaje się wyższa niż w badaniach klinicznych i zmienna między ośrodkami, co może wskazywać na różnice w standardzie opieki lub ocenie ryzyka.

Leczenie wenetoklaksem należy rozpoczynać w szpitalu. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia TLS w trakcie 1. cyklu leczenia należy stopniowo zwiększać dawkę (tzw. miareczkowanie dawki) tego leku, rozpoczynając od 100 mg 1. dnia, 200 mg 2. dnia i 400 mg 3. dnia oraz w kolejnych dniach leczenia, aż do dnia 28. (ryc. 1) [12]. Ten podstawowy schemat miareczkowania może ulegać zmianom, na przykład w razie konieczności równoległego podawania leków wchodzących w interakcje z wenetoklaksem. U pacjentów, u których liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem wynosi ponad 25 G/l, rekomenduje się leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem. U wszystkich chorych, niezależnie od stężenia kwasu moczowego we krwi, stosuje się leczenie służące ograniczeniu hiperurykემii przed zwiększaniem dawki wenetoklaksu i w trakcie jej zwiększania. W tym celu podaje się allopurinol, inhibitor oksydazy ksantynowej, który — ze względu na mechanizm działania — wymaga kilku dni stosowania, aby efektywnie obniżyć stężenie kwasu moczowego. W odróżnieniu od allopurinolu stosowanie rasburykazy, rekombinowanej oksydazy moczowej, powoduje natychmiastowy efekt, a dodatkowo nie wymaga dostosowania dawki u chorych z niewydolnością nerek [32]. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem powinni zostać odpo-

wiednio nawodnieni doustnie lub dożylnie, należy także zapewnić odpowiednio dużą podaż płynów w okresie zwiększania dawki i przez 24–48 h po rozpoczęciu leczenia stałą dawką. Przed rozpoczęciem leczenia zawsze należy ocenić parametry laboratoryjne TLS (potas, kwas moczowy, fosfor, wapń i kreatynina) i wyrównać istniejące nieprawidłowości. Wymienione parametry należy monitorować co 6–8 h po podaniu każdej nowej dawki, aż do 24 h po pierwszorazowym podaniu dawki 400 mg [33]. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia TLS (komórki blastyczne krążące we krwi, duża masa nowotworu, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej lub zaburzenie czynności nerek) należy dodatkowo zwiększyć częstość monitorowania wyników badań laboratoryjnych. Stosowanie wenetoklaksu z lekami hamującymi aktywność enzymu CYP3A wymaga szczególnej uwagi, między innymi z powodu ryzyka TLS, i dlatego poświęcono temu zagadnieniu osobną część artykułu.

Cytopenie

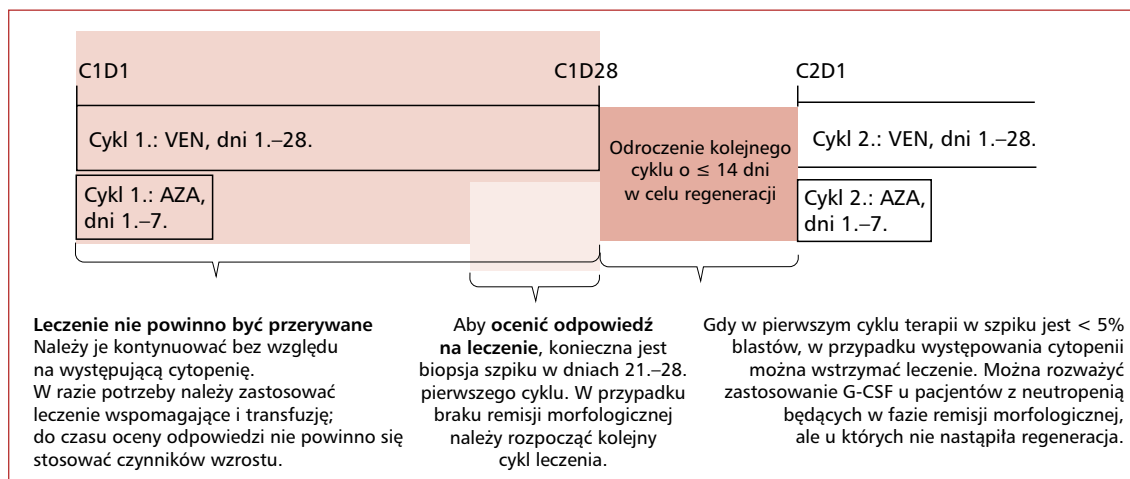
Cytopenie są powszechne u chorych na AML; w badaniu VIALE-A, przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem z AZA, u 31%, 51%, 72% chorych występowały odpowiednio niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia co najmniej 3. stopnia. Występowaniem cytopenii są szczególnie zagrożeni pacjenci z AML, u których wcześniej rozpoznano zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [34]. W przebiegu leczenia wenetoklaksem i AZA cytopenie co najmniej 3. stopnia obserwowano u 82% w porównaniu z 68% w grupie leczonych AZA. Ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak gorączka neutropeniczna, odnotowano 2-krotnie częściej w grupie leczonej wenetoklaksem z AZA niż w grupie leczonej AZA (42 vs. 19%) [12]. Tak wysoka częstość hematologicznych zdarzeń niepożądanych wymaga odpowiedniego postępowania, aby zachować ciągłość leczenia.

Postępowanie w przypadku wystąpienia cytopenii 4. stopnia zależy od statusu choroby. Oznacza to potrzebę wczesnej oceny szpiku, najlepiej w 21.–28. dniu 1. cyklu leczenia; wynik badania pozwala na wybór odpowiedniej strategii postępowania. Podjęcie właściwej decyzji jest bardzo ważne, ponieważ skuteczne i odpowiednio długotrwałe podawanie leku w początkowym etapie stwarza optymalne szanse do uzyskania CR. Dlatego w przypadku gdy we wczesnej ocenie szpiku wciąż obecne są blasty, nie należy przerywać leczenia z powodu izolowanej cytopenii 4. stopnia (tab. 2). Należy

Tabela 2. Modyfikacja dawkowania wenetoklaksu w przypadku wystąpienia cytopenii stopnia 4. w trakcie leczenia nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej

Czas wystąpienia cytopenii	Postępowanie
Przed osiągnięciem remisji	Nie przerywać leczenia. Rozważyć przyspieszenie oceny komórkowości szpiku w przypadku, gdy chory gorączkuje lub ma objawy zakażenia w celu podjęcia decyzji o dalszym leczeniu. Stosować transfuzje i odpowiednie leczenie wspomagające
Pierwsza cytopenia po osiągnięciu remisji	Odroczyć kolejny cykl leczenia i monitorować parametry krwi. Rozważyć zastosowanie G-CSF w przypadku neutropenii. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić leczenie wenetoklaksem w poprzednio stosowanej dawce
Kolejna cytopenia po osiągnięciu remisji	Odroczyć kolejny cykl leczenia i monitorować parametry morfologii krwi. Rozważyć zastosowanie G-CSF w przypadku neutropenii. Po ustąpieniu objawów do stopnia 1. albo 2. wznowić leczenie wenetoklaksem w poprzednio stosowanej dawce, skracając okres podawania wenetoklaksu o 7 dni w trakcie każdego kolejnego cyklu (do 21 dni zamiast 28 dni). Zmodyfikować dawkę AZA w zależności od czasu, jaki był potrzebny na uzyskanie regeneracji (\leq lub $>$ 14 dni)

AZA — azacytydyna; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

**Rycina 2.** Schemat postępowania w trakcie pierwszego cyklu terapii wenetoklaksem (VEN, *venetoclax*) z azacytydyną (AZA). W przypadku występowania cytopenii należy przeprowadzić ocenę szpiku kostnego pod koniec 1. cyklu terapii, co pozwoli podjąć decyzję o możliwości przerwania terapii na okres regeneracji szpiku; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factors*) — czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów

ściśle monitorować stan pacjenta i zwracać uwagę na występowanie gorączki lub innych objawów infekcji. Objawy te są wskazaniem do prowadzenia dalszego leczenia w warunkach szpitalnych oraz rozważenia wstrzymania leczenia wenetoklaksem. Niedokrwistość i małopłytkowość, często występujące u chorych, wymagają przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych lub koncentratu krwinek płytkowych w warunkach szpitalnych oraz stosowania odpowiedniego leczenia wspomagającego.

Większość pacjentów, spośród wszystkich uzyskujących złożoną CR choroby (66,4%) w badaniu rejestracyjnym, bo aż 43,4%, uzyskało remisję na zakończenie 1. cyklu leczenia [12]. Ponadto subanaliza tego badania wykazała, że nawet 77%

chorych uzyskało eliminację blastów ($<$ 5%) po 1. cyklu leczenia [35]. Eliminacja balastów ze szpiku lub osiągnięcie co najmniej stanu morfologicznego wolnego od białaczki, w przypadku występowania cytopenii, jest wskazaniem do przerwania leczenia, po czym wznowienia go, gdy nastąpi regeneracja morfologii (ryc. 2). Podjęcie takiej decyzji wymaga oceny odpowiedzi na leczenie, które standardowo wykonuje się w 28. dniu 1. cyklu, jednak można rozważyć je wcześniej, na przykład w 21. dniu cyklu, zwłaszcza gdy w przebiegu leczenia pojawia się gorączka lub objawy infekcji (ryc. 2). Wcześniejsze potwierdzenie uzyskania odpowiedzi na leczenie daje możliwość odroczenia kolejnego cyklu terapii (ryc. 2). W badaniu VIALE-A u 75% chorych, którzy

osiągnęli remisję, odroczone kolejny cykl terapii, a mediana (zakres) opóźnienia rozpoczęcia kolejnego cyklu wynosiła 9 dni (1–39) [35]. U chorych z redukcją blastów w szpiku niespełniających kryteriów remisji po 1. cyklu oraz brakiem regeneracji należy planowo rozpocząć kolejny cykl leczenia. Przerwanie leczenia mogłoby zmniejszyć szansę na uzyskanie remisji. Wpływ cytopenii, opóźnień i przerw w leczeniu wenetoklaksem na skuteczność leczenia jest tematem trwających analiz. W przypadku występowania neutropenii w okresie po uzyskaniu remisji choroby można rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w celu przyspieszenia regeneracji. Temat ten rozwinięto dalej w tej części artykułu.

Cytopenie są częste również po osiągnięciu remisji. W badaniu VIALE-A cytopenie u chorych, którzy uzyskali remisję, występowały u 87% leczonych według schematu wenetoklaks z AZA i 48% leczonych samą AZA [35]. Jeśli cytopenia 4. stopnia rozwija się w trakcie kontynuacji leczenia u chorego, u którego wcześniej uzyskano remisję, to należy przerwać podawanie wenetoklaksu i monitorować parametry morfologii krwi. Gdy pierwsza cytopenia, po osiągnięciu remisji, trwa co najmniej 7 dni, po zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. albo 2. można wznowić podawanie wenetoklaksu we wcześniej stosowanej dawce. Wystąpienie po raz kolejny cytopenii utrzymującej się 7 dni lub dłużej wymaga odstawienia wenetoklaksu, a po jej ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. — wznowienia leczenia we wcześniejszej dawce, lecz ze skróceniem czasu podawania wenetoklaksu w cyklu o 7 dni, tj. 21 dni w cyklu trwającym 28 dni. Leczenie AZA w przypadku wystąpienia cytopenii należy dostosować zgodnie z charakterystyką leku. Jeśli regenerację morfologii osiągnięto w ciągu 14 dni, to AZA w kolejnym cyklu można zastosować w standardowej dawce, a jeżeli czas do regeneracji wyniósł ponad 14 dni, to należy zmniejszyć dawkę AZA [36]. Wśród chorych odpowiadających na leczenie mediana czasu trwania opóźnień w rozpoczęciu kolejnego cyklu leczenia wyniosła 14 dni w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA i 11 dni w grupie leczonej samą AZA. Przerwy w dawkowaniu w trakcie trwającego cyklu były znacznie krótsze niż odroczenia następnego cyklu; mediana czasu przerw w dawkowaniu w trakcie realizacji cyklu leczenia wynosiła 2 dni w grupie leczonych wenetoklaksem i AZA i 1 dzień w grupie leczonej AZA [35].

W leczeniu neutropenii występujących po uzyskaniu remisji należy rozważyć stosowanie G-CSF.

Zastosowanie G-CSF w AML wymaga indywidualnej oceny korzyści i ryzyka, ponieważ blasty mogą mieć receptory oddziałujące z cytokiną, co może prowadzić do proliferacji komórek białaczkowych [37, 38]. Ryzyko wystąpienia nawrotu musi być jednak równoważone ryzykiem związanym z wystąpieniem powikłań infekcyjnych i ich konsekwencjami. Biorąc pod uwagę, że leczenie wenetoklaksem z AZA zwiększa szanse na uzyskanie trwałych remisji, leczenie wspomagające G-CSF pozwalające zwiększyć ekspozycję na terapię podstawową może być celowe. Niemal co 4. pacjent (23%) uzyskujący remisję w badaniu VIALE-A musiał otrzymać co najmniej 2 cykle leczenia wenetoklaksem z AZA przed uzyskaniem remisji choroby. Z drugiej strony eliminacja blastów w ocenie szpiku wskazuje, że leczenie zmierza w kierunku uzyskania remisji, co pozwala na regenerację w naturalnym tempie, której nie należy przyspieszać. W takich przypadkach racjonalne wydaje się podanie G-CSF jedynie w przypadku przedłużającej się neutropenii zwiększającej ryzyko powikłań infekcyjnych [39]. Decyzja o zastosowaniu G-CSF powinna być podjęta na podstawie doświadczenia lekarza oraz szczegółowej analizy sytuacji klinicznej, z uwzględnieniem poniższych zasad leczenia neutropenii w przebiegu terapii wenetoklaksem z AZA za pomocą G-CSF:

- nie rekomenduje się zastosowania G-CSF jako terapii profilaktycznej;
- nie rekomenduje się zastosowania G-CSF, gdy nie nastąpił klirens blastów w szpiku;
- nie powinno się stosować G-CSF w trakcie 1. cyklu leczenia, tj. między 1. a 28. dniem 1. cyklu;
- nie należy podawać G-CSF chorym z przedłużającą się neutropenią, którzy są w dobrym stanie ogólnym bez objawów infekcyjnych i nie gorączkują.

Izolowana neutropenia w przebiegu terapii wenetoklaksem nie jest wskazaniem do hospitalizacji. Prowadzenie leczenia w warunkach ambulatoryjnych ogranicza ryzyko zakażeń opornymi patogenami szpitalnymi, które trudno poddają się leczeniu. To przemawia za wypisaniem do domu chorych, którzy nie gorączkują i są w dobrym stanie ogólnym, bez infekcji. Warto wziąć pod uwagę uwarunkowania środowiska domowego chorego, na przykład liczbę mieszkańców i stopień ich wyszczerpienia przeciw chorobom zakaźnym. Na początku kontrole powinny odbywać się raz w tygodniu, jednak dalsza częstość wizyt powinna być uzależniona od wyników morfologii krwi. Chorzy gorączkujący i z objawami infekcji powinni być przyjmowani na oddziały hematologii. Powyższe zalecenia opierają

Tabela 3. Niektóre produkty wchodzące w interakcje z wenetoklaksem z uwzględnieniem mechanizmu interakcji i siły oddziaływania

Mechanizm interakcji i siła oddziaływania	Produkty
Silny inhibitor CYP3A	Klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir, pozakonazol, rytonawir, telaprewir, worykonazol
Umiarkowany inhibitor CYP3A	Cyprofloksacyna, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, werapamil, grejpfruty, gorzkie pomarańcze, oskoman pospolity
Umiarkowany induktor CYP3A	Bozentan, efawirenz, etrawiryryna, modafinil, nafcylina
Silny induktor CYP3A	Karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego
Inhibitor glikoproteiny P	Ryfampicyna
Substraty glikoproteiny P i BCRP	Digoksyna, dabigatran, ewerolimus, syrolimus
Substraty OATP	Statyny

CYP3A — cytochrom P450, rodzina 3, podrodzina A; BCRP (*breast cancer resistance protein*) — białko oporności raka piersi; OATP (*organic anion transporting polypeptide*) — polipeptyd transportujący aniony organiczne

się na danych z badania rejestracyjnego, w którym odsetki chorych z ciężkimi infekcjami były podobne w grupie leczonych wenetoklaksem z AZA i samą AZA — zapalenie płuc, odpowiednio, 17% i 22%, a wstrząs septyczny, odpowiednio, 6% i 8% [12].

Interakcje z innymi lekami

Wśród chorych poddanych intensywnej chemioterapii z powodu ostrych białaczek poważny problem stwarzają inwazyjne zakażenie grzybicze (IFD, *invasive fungal disease*), głównie inwazyjna aspergiloza [40]. W minionych dwóch dekadach XXI wieku dokonał się znaczny postęp w zapobieganiu zakażeniom i ograniczaniu śmiertelności, między innymi za sprawą profilaktycznego stosowania pozakonazolu [41]. Jest to postępowanie o udowodnionym korzystnym wpływie na całkowite przeżycie chorych z AML [42, 43]. W badaniach amerykańskich potwierdzono, że również inne leki z grupy azoli są skuteczne w profilaktyce IFD [44].

Wenetoklaks jest substratem enzymu CYP3A, dlatego jednoczesne stosowanie go z jego inhibitorami lub induktorami może wywołać zmiany stężenia i ekspozycji na wenetoklaks, a w konsekwencji wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. We wczesnej fazie badań klinicznych wenetoklaks podawano w dawkach do 1200 mg dziennie, jednak w przypadku dawek przekraczających 400 mg toksyczność hematologiczna przeważała nad korzyścią kliniczną [13]. Dlatego zmniejszenie dawki wenetoklaksu jest konieczne, gdy istnieje ryzyko interakcji, która może spowodować zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks, na przykład z inhibitorami CYP3A [45]. Do takich leków należą między

innymi powszechnie stosowane w profilaktyce i leczeniu IFD azole, w tym wspomniany wcześniej i stosowany jako lek z wyboru pozakonazol [46] (tab. 3). Podawanie pozakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, powodowało, że stężenie maksymalne wenetoklaksu wzrastało około 2-krotnie, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu — aż 2,5-krotnie. Aby leczyć efektywnie i bezpiecznie, dawka wenetoklaksu musi być zmniejszona o 75%, gdy równolegle jest stosowany pozakonazol [21, 46]. Szczególnej uwagi wymaga okres zwiększania dawki wenetoklaksu, gdy równolegle są podawane silne inhibitory CYP3A; 1. dnia podaje się 10 mg, 2. dnia — 20 mg, 3. dnia — 50 mg, a 4. — nie więcej niż 100 mg. Dotyczy to również worykonazolu — w przypadku jednoczesnego stosowania należy zmniejszyć dawkę wenetoklaksu do 100 mg lub mniej (lub o $\geq 75\%$), jeśli została ona już zmodyfikowana z innych przyczyn [21]. W przypadku umiarkowanych inhibitorów CYP3A (tab. 3) wymagana jest co najmniej 50-procentowa redukcja dawki wenetoklaksu [21]. Podawanie wenetoklaksu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem stosowania inhibitora CYP3A należy wznowić 2–3 dni po zaprzestaniu stosowania inhibitora.

Ośrodki kliniczne coraz częściej wykorzystują monitorowanie stężeń wenetoklaksu i/lub pozakonazolu, jednak — ze względu na ograniczony dostęp do tego typu badań laboratoryjnych — należy polegać na wynikach badań farmakokinetycznych i formułowanych na ich podstawie rekomendacjach na temat łączenia leków [21]. Interakcje między wenetoklaksem i inhibitorami CYP3A (tab. 3) mogą mieć niekorzystne konsekwencje, takie jak wystąpienie TLS [29] czy przedłużenie regeneracji

małopłytkowości [47]. Z drugiej strony, równocześnie stosowane induktory enzymu (tab. 3) mogą ograniczyć skuteczność leczenia. W tabeli 3 przedstawiono listę leków, które wchodzi w interakcje z wenetoklaksem, z uwzględnieniem inhibitorów i substratów glikoproteiny P, białka oporności raka piersi (BCRP, *breast cancer resistance protein*) i polipeptydu 1B1 transportującego aniony organiczne (OATP1B1, *organic anion transporting polypeptide 1B1*), które również są zaangażowane w metabolizm wenetoklaksu *in vitro* [48]. Jest to bardzo zróżnicowana grupa leków, obejmująca leki o wąskim wskaźniku terapeutycznym oraz leki stosowane powszechnie w medycynie. Dlatego pacjenci leczeni wenetoklaksem powinni być objęci opieką farmaceutyczną, aby bez należytej kontroli nie stosowano u nich leków lub suplementów diety wpływających na metabolizm wenetoklaksu. Niestety, zarówno dostęp do opieki farmaceutycznej, jak i wiedza lekarzy na temat interakcji leków z lecznictwa otwartego i tych stosowanych w programach lekowych jest ograniczona. Dlatego konieczne jest informowanie oraz wydawanie pisemnych zaleceń dotyczących stosowanego leczenia zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu.

Mając na uwadze wymienione interakcje lekowe, należy rozważyć, czy każdy pacjent z AML leczony wenetoklaksem wymaga profilaktyki przeciwgrzybiczej pochodnymi azolowymi. W retrospektywnym badaniu *real-life*, służącym ocenie częstości prawdopodobnych infekcji grzybiczych u chorych z nowo rozpoznaną AML leczonych wenetoklaksem i HMA, częstość ta wniosła 5%. Przypadki IFD były znacznie częstsze u pacjentów nieodpowiadających na leczenie i tych z chorobą oporną i nawrotową. W badaniu tym jako profilaktykę przeciwgrzybiczą stosowano mykafunginę — u 38% pacjentów lub azole — u 41% chorych, a u pozostałych pacjentów nie stosowano żadnej profilaktyki przeciwgrzybiczej. Nie wykazano, aby wiek pacjentów, rodzaj HMA i czas trwania neutropenii wpływały na częstość IFD [49]. Autorzy uważają, że u chorych z nowo rozpoznaną AML, zakwalifikowanych do leczenia wenetoklaksem w połączeniu z HMA, rutynowe stosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego nie jest uzasadnione, poza osobami obciążonymi dużym ryzykiem infekcji. W badaniu VIALE-A azole otrzymywało łącznie 36% pacjentów z badanej grupy, natomiast echinokandyny (kaspofungina i mykafungina) zastosowano u 15% chorych [12]. Obecnie brakuje informacji na temat skuteczności stosowania zmniejszonych dawek wenetoklaksu, dlatego, jeśli jest to możliwe, zaleca się unikanie interakcji

międzylekowych, w tym również nieuzasadnionej profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych z nowo rozpoznaną AML zakwalifikowanych do leczenia wenetoklaksem i AZA. W przypadku konieczności zastosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej należy rozważyć stosowanie leków niemetalizowanych przez cytochrom P450.

Według Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*) pewność dowodów uzasadniających stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych z AML leczonych wenetoklaksem jest niska. Europejskie Towarzystwo Hematologiczne rekomenduje ograniczenie profilaktyki przeciwgrzybiczej, przede wszystkim z zastosowaniem azoli, do pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia IFD, na przykład chorych z długo trwającą neutropenią. Zgodnie z tym decyzja o profilaktycznej farmakoterapii powinna być podejmowana w kontekście indywidualnych pacjentów, historii leczenia i uwarunkowań środowiskowych. Europejskie Towarzystwo Hematologiczne zaleca zmniejszenie dawki wenetoklaksu o co najmniej 75% w przypadku jednoczesnego stosowania azoli i zachowanie szczególnej ostrożności w okresie przerw w stosowaniu profilaktyki oraz gdy występują zaburzenia absorpcji leku przeciwgrzybiczego niosące ryzyko wystąpienia nieterapeutycznego stężenia wenetoklaksu [50].

Podsumowanie

Wyniki terapii chorych z AML niekwalifikujących się do intensywnego leczenia były dotychczas niezadawalające. Terapia skojarzona wenetoklaksem z HMA powiększyła liczbę opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z tej trudnej do leczenia grupy oraz znacznie poprawiła rokowanie. Tym samym ustanowiono nowy standard postępowania, którego stosowanie umożliwia osiągnięcie wyższych odsetków remisji i wydłużenie przeżycia. Wenetoklaks w skojarzeniu z AZA jest jedynym schematem leczenia nowo rozpoznanej AML, w odniesieniu do którego istnieją dowody kliniczne pochodzące z randomizowanego badania III fazy [12] oraz badań *real-life* [51].

Głównym wyzwaniem terapii według schematu wenetoklaks z AZA jest supresja szpiku, która może występować również u chorych po uzyskaniu remisji. Większość pacjentów wymaga modyfikacji dawkowania wenetoklaksu i/lub AZA, zwykle wydłużania odstępów między cyklami, ale również przerw w leczeniu w trakcie cyklu. Leczenie wenetoklaksem wymaga uwagi i konse-

kwencji, a zbyt pochopne zakończenie terapii może zmniejszyć szanse na uzyskanie remisji (tab. 1). Ponadto 23,4% (67/286) wszystkich pacjentów leczonych według schematu wenetoklaks z AZA osiągnęło negatywną MRD i związane z tym dodatkowe korzyści w zakresie OS [52]. Dlatego zaleca się nieprzerwanie i niemodyfikowanie dawek do czasu osiągnięcia remisji. Po uzyskaniu remisji modyfikacja czasu podawania wenetoklaksu (przez 21 zamiast 28 dni) jest preferowana zamiast zmniejszenia dawki leku. Około 14-dniowe przerwy między cyklami terapii wydają się uzasadnione, aby umożliwić regenerację po wywołanej leczeniem cytopenii [53]. W przypadku przedłużających się neutropenii można rozważyć zastosowanie G-CSF, zwłaszcza jeśli pojawiają się powikłania infekcyjne.

Leczenie wenetoklaksem wymaga dostosowania dawek zależnie od stosowanych równolegle leków, które mogą wchodzić w interakcje. Dotyczy to między innymi pochodnych azolowych stosowanych w profilaktyce IFD. Ze względu na ograniczoną wiedzę na temat skuteczności zmniejszonych dawek wenetoklaksu i stosunkowo niewielkie ryzyko zakażeń grzybiczych w przypadku chorych leczonych wenetoklaksem z AZA, w porównaniu z poddanymi intensywnej chemioterapii, wydaje się, że profilaktyka przeciwgrzybicza powinna być ograniczona tylko do wybranych osób z grup ryzyka wystąpienia infekcji. Wiedza na temat stosowania wenetoklaksu w terapii AML będzie na pewno poszerzana w najbliższych latach.

Podziękowania

Niniejszy artykuł powstał na podstawie opinii i dyskusji autorów podczas posiedzenia komitetu doradczego organizowanego przez AbbVie. Publikacja została przygotowana wyłącznie przez jej autorów, bez merytorycznej ingerencji w jej treść. Pomoc redakcyjną świadczoną przez Unique Work S.A. sfinansowała firma AbbVie.

Konflikt interesów

SG świadczył usługi konsultacyjne i należy do biur mówców (AbbVie i BMS). GH uczestniczył w Komitecie Doradczym (AbbVie). TW otrzymywał honoraria, uczestniczył w komitetach doradczych (AbbVie, Janssen-Cilag, Roche i AstraZeneca) oraz otrzymał wsparcie na prace naukowe (Roche). JMZ uczestniczył w komitetach doradczych (AbbVie, Takeda, Roche, Novartis i Astellas). BB świadczyła usługi konsultacyjne (AbbVie). AW pełniła rolę doradcy z honorarium dla firm: AbbVie, Astellas,

BMS, Celgene, Gilead, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Servier; finansowanie badań klinicznych przez Jazz Pharmaceuticals. LG prowadziła wykłady dla firm AbbVie, Novartis, Astellas, BMS i Pfizer oraz uczestniczyła w spotkaniach doradczych: AbbVie, Astellas, BMS. AS prowadził wykłady dla firmy AbbVie, Novartis.

Piśmiennictwo





1. Seferyńska I, Warzocha KA. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia*. 2014; 5(2): 162–72.
2. Dong Y, Shi O, Zeng Q, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 14, doi: [10.1186/s40164-020-00170-6](https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6), indexed in Pubmed: [32577323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32577323/).
3. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114–2121, doi: [10.1182/blood-2011-08-375758](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-375758), indexed in Pubmed: [22186996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186996/).
4. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015; 126(3): 291–299, doi: [10.1182/blood-2015-01-621664](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664), indexed in Pubmed: [25987659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987659/).
5. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2670–2677, doi: [10.1200/JCO.2011.38.9429](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.9429), indexed in Pubmed: [22689805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689805/).
6. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007; 109(6): 1114–1124, doi: [10.1002/cncr.22496](https://doi.org/10.1002/cncr.22496), indexed in Pubmed: [17315155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315155/).
7. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al. UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013; 27(1): 75–81, doi: [10.1038/leu.2012.229](https://doi.org/10.1038/leu.2012.229), indexed in Pubmed: [22964882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964882/).
8. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lincuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(1): 119–128, doi: [10.3324/haematol.2012.066613](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066613), indexed in Pubmed: [22801961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801961/).
9. Zeidan AM, Boss I, Beach CL, et al. A randomized phase 2 trial of azacitidine with or without durvalumab as first-line therapy for older patients with AML. *Blood Adv*. 2022; 6(7): 2219–2229, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006138](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006138), indexed in Pubmed: [34933333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34933333/).
10. Saxena K, Herbrich SM, Pemmaraju N, et al. A phase 1b/2 study of azacitidine with PD-L1 antibody avelumab in relapsed/refrac-

- tory acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021; 127(20): 3761–3771, doi: [10.1002/cncr.33690](https://doi.org/10.1002/cncr.33690), indexed in Pubmed: [34171128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171128/).
11. Duong VuH, Ruppert A, Mims A, et al. Entospletinib (ENTO) and decitabine (DEC) combination therapy in older newly diagnosed (ND) acute myeloid leukemia (AML) patients with mutant TP53 or complex karyotype is associated with poor response and survival: a phase 2 sub-study of the beat AML master trial. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 1279–1279, doi: [10.1182/blood-2021-151234](https://doi.org/10.1182/blood-2021-151234).
 12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(7): 617–629, doi: [10.1056/NEJMoa2012971](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971), indexed in Pubmed: [32786187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786187/).
 13. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133(1): 7–17, doi: [10.1182/blood-2018-08-868752](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868752).
 14. Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, et al. Venetoclax combinations delay the time to deterioration of HRQoL in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2022; 12(4): 71, doi: [10.1038/s41408-022-00668-8](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00668-8), indexed in Pubmed: [35443742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443742/).
 15. Kapoor I, Bodo J, Hill BT, et al. Targeting BCL-2 in B-cell malignancies and overcoming therapeutic resistance. *Cell Death Dis*. 2020; 11(11): 941, doi: [10.1038/s41419-020-03144-y](https://doi.org/10.1038/s41419-020-03144-y), indexed in Pubmed: [33139702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139702/).
 16. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov*. 2016; 6(10): 1106–1117, doi: [10.1158/2159-8290.CD-16-0313](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0313), indexed in Pubmed: [27520294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520294/).
 17. Teh TC, Nguyen NY, Moujalled DM, et al. Enhancing venetoclax activity in acute myeloid leukemia by co-targeting MCL1. *Leukemia*. 2018; 32(2): 303–312, doi: [10.1038/leu.2017.243](https://doi.org/10.1038/leu.2017.243), indexed in Pubmed: [28751770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751770/).
 18. Bogenberger JM, Delman D, Hansen N, et al. Ex vivo activity of BCL-2 family inhibitors ABT-199 and ABT-737 combined with 5-azacytidine in myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(1): 226–229, doi: [10.3109/10428194.2014.910657](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.910657), indexed in Pubmed: [24707940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24707940/).
 19. Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15): 1277–1284, doi: [10.1200/JCO.18.01600](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600), indexed in Pubmed: [30892988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30892988/).
 20. VENCLEXTA (venetoclax). U.S. Food and Drug Administration. Apr 11, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=208573# (August 22, 2022).
 21. Venclyxto. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency, 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto> (August 22, 2022).
 22. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014; 4(3): 362–375, doi: [10.1158/2159-8290.CD-13-0609](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0609), indexed in Pubmed: [24346116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346116/).
 23. Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood*. 1993; 81(11): 3091–3096, indexed in Pubmed: [7684624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684624/).
 24. Jin S, Cojocari D, Purkal JJ, et al. 5-azacitidine induces NOXA to prime AML cells for venetoclax-mediated apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(13): 3371–3383, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-1900](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1900), indexed in Pubmed: [32054729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054729/).
 25. Bose P, Gandhi V, Bose P, et al. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(9): 1–17, doi: [10.1080/10428194.2017.1283032](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1283032), indexed in Pubmed: [28140720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28140720/).
 26. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(2): 216–228, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30010-X), indexed in Pubmed: [29339097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29339097/).
 27. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2020; 188(6): 844–851, doi: [10.1111/bjh.16345](https://doi.org/10.1111/bjh.16345), indexed in Pubmed: [31858596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858596/).
 28. Iskierka-Jażdźewska E, Robak T. Minimizing and managing treatment-associated complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(1): 39–53, doi: [10.1080/17474086.2020.1696185](https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1696185), indexed in Pubmed: [31747803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747803/).
 29. Keruakous A, Saleem R, Asch A. Venetoclax-induced tumor lysis syndrome in acute myeloid leukemia: real world experience. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e19542–e19542, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19542](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19542).
 30. Esparza S, Muluneh B, Galeotti J, et al. Venetoclax-induced tumour lysis syndrome in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020; 188(1): 173–177, doi: [10.1111/bjh.16235](https://doi.org/10.1111/bjh.16235), indexed in Pubmed: [31621058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621058/).
 31. Huang JQ, Academia E, Pollyea DA, et al. Tumor lysis syndrome (TLS) in acute myeloid leukemia (AML) patients treated with azacitidine (AZA) and venetoclax (VEN). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): e19507–e19507, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19507](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e19507).
 32. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress. *Kidney Blood Press Res*. 2020; 45(5): 645–660, doi: [10.1159/000509934](https://doi.org/10.1159/000509934), indexed in Pubmed: [32998135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998135/).
 33. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719882822, doi: [10.1177/2040620719882822](https://doi.org/10.1177/2040620719882822), indexed in Pubmed: [31692757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31692757/).
 34. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454–2465, doi: [10.1182/blood-2012-03-420489](https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489), indexed in Pubmed: [22740453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740453/).
 35. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, et al. Cytopenia management in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 51–53, doi: [10.1182/blood-2020-134832](https://doi.org/10.1182/blood-2020-134832).
 36. Vidaza. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency 2009. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidaza> (August 22, 2022).
 37. Czerw T, Labopin M, Gorin NC, et al. Use of G-CSF to hasten neutrophil recovery after auto-SCT for AML is not associated with increased relapse incidence: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(7): 950–954, doi: [10.1038/bmt.2014.64](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.64), indexed in Pubmed: [24710564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24710564/).
 38. Feng X, Lan He, Ruan Y, et al. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis. *Hematology*. 2018; 23(9): 581–589, doi: [10.1080/10245332.2018.1446811](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1446811), indexed in Pubmed: [29516766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516766/).

39. Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019; 33(12): 2795–2804, doi: [10.1038/s41375-019-0612-8](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0612-8).
40. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and, European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3221–3230, doi: [10.1093/jac/dky286](https://doi.org/10.1093/jac/dky286), indexed in Pubmed: [30085172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085172/).
41. Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: are we making progress in reducing mortality? *Med Mycol*. 2017; 55(1): 82–86, doi: [10.1093/mmy/myw114](https://doi.org/10.1093/mmy/myw114), indexed in Pubmed: [27915304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915304/).
42. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. SEIFEM Group. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(11): 1515–1521, doi: [10.1093/cid/cis773](https://doi.org/10.1093/cid/cis773), indexed in Pubmed: [22955439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22955439/).
43. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348–359, doi: [10.1056/NEJMoa061094](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061094), indexed in Pubmed: [17251531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17251531/).
44. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol*. 2013; 88(4): 283–288, doi: [10.1002/ajh.23388](https://doi.org/10.1002/ajh.23388), indexed in Pubmed: [23460251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23460251/).
45. Agarwal SK, Salem AH, Danilov AV, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(4): 846–854, doi: [10.1111/bcp.13175](https://doi.org/10.1111/bcp.13175), indexed in Pubmed: [27859472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859472/).
46. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clin Ther*. 2017; 39(2): 359–367, doi: [10.1016/j.clinthera.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.003), indexed in Pubmed: [28161120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161120/).
47. Rausch CR, DiNardo CD, Maiti A, et al. Duration of cytopenias with concomitant venetoclax and azole antifungals in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2021; 127(14): 2489–2499, doi: [10.1002/cncr.33508](https://doi.org/10.1002/cncr.33508), indexed in Pubmed: [33793970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793970/).
48. Weiss J, Gajek T, Köhler BC, et al. Venetoclax (ABT-199) might act as a perpetrator in pharmacokinetic drug-drug interactions. *Pharmaceutics*. 2016; 8(1), doi: [10.3390/pharmaceutics8010005](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8010005), indexed in Pubmed: [26927160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927160/).
49. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv*. 2019; 3(23): 4043–4049, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000930](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000930), indexed in Pubmed: [31816059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816059/).
50. Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, et al. Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol*. 2022; 9(5): e361–e373, doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00073-4), indexed in Pubmed: [35483397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483397/).
51. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(6): 697–712, doi: [10.1016/j.annonc.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018), indexed in Pubmed: [32171751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171751/).
52. Pratz K, Jonas B, Pullarkat V, et al. Measurable residual disease response in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 7018, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.7018](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.7018).
53. Othman TA, Tenold ME, Moskoff BN, et al. Venetoclax-based combinations for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Future Oncol*. 2021; 17(23): 2989–3005, doi: [10.2217/fon-2021-0262](https://doi.org/10.2217/fon-2021-0262), indexed in Pubmed: [34024158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024158/).

Całkowita remisja chłoniaka plazmablastycznego u pacjenta bez zakażenia HIV po zastosowaniu chemioterapii według schematu DA-EPOCH

Plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient with complete remission after chemotherapy with DA-EPOCH

Joseph Alburqueque-Melgarejo¹, Juan Carlos Roque-Quezada¹, Javier Dulanto Moscoso², Emanuel Salcedo Davila¹, Brady Beltrán Gárate³

¹Institute in Biomedical Sciences, Faculty of Human Medicine of the Ricardo Palma University, Lima, Peru

²Department of Haematology of Naval Hospital Medical Centre, Lima, Peru

³Medical Oncology Service, Edgardo Rebagliati Martins Hospital, Lima, Peru

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Alburqueque-Melgarejo J, Roque-Quezada JC, Dulanto Moscoso J et al. Plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient with complete remission after chemotherapy with DA-EPOCH. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 123–129, DOI: 10.5603/HCPa2022.0016.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Chłoniak plazmablastyczny (PBL) jest rzadkim podtypem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, początkowo opisanego u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Najnowsze doniesienia wskazują jednak na możliwość występowania tego nowotworu u pacjentów HIV-ujemnych. Nowotwór zwykle rozwija się pozawęzłowo, w obrębie przewodu pokarmowego, jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta HIV-ujemnego z rakiem odbytnicy w II stopniu zaawansowania, z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii i radioterapii. W kolejnych latach u pacjenta obserwowano pogorszenie stanu klinicznego i obecność egzofitycznej masy z przetokami. Z tego powodu ponownie wykonano biopsję odbytnicy, w której wykazano obecność PBL odbytnicy z rozległym miejscowym naciekaniem. Po 6 cyklach chemioterapii według schematu DA-EPOCH uzyskano remisję całkowitą.

Słowa kluczowe: chłoniak plazmablastyczny, chłoniak niezziarniczny, chłoniak rozlany z dużych komórek B

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 171–178

Abstract

Plasmablastic lymphoma (PBL) is a rare subtype of diffuse large B-cell lymphoma originally described in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients. However, recent reports have described this neoplasia in HIV-negative patients. This neoplasia usually arises in extranodal tissues, such as the gastrointestinal tract, abdominal cavity and retroperitoneum. Here a case is presented of an HIV-negative patient with a history of stage II rectal cancer for which he received chemotherapy and radiotherapy with a complete response. However, in the following years, the

Adres do korespondencji: Joseph Alburqueque-Melgarejo, Institute in Biomedical Sciences, Faculty of Human Medicine, Ricardo Palma University, Carmen de la Legua, Reynoso 573, Lima 01 Lima, Peru, e-mail: joseph.alburqueque@urp.edu.pe

patient presented clinical deterioration and the presence of an exophytic mass with fistulous tracts. For this reason, the patient underwent a new biopsy of the rectum which showed a plasmablastic lymphoma of the rectum, with an extensive local compromise that presented complete remission after 6 cycles of chemotherapy with a DA-EPOCH regimen.

Key words: plasmablastic lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 171–178

Wprowadzenie

Chłoniak plazmablastyczny (PBL, *plasmablastic lymphoma*) jest rzadkim i wysoce agresywnym podtypem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), wywodzącym się z plazmablastów o fenotypie CD20-ujemnym (CD20⁻). W 1997 roku po raz pierwszy opisano PBL w jamie ustnej u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), dlatego nowotwór ten uznano za definiujący zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) [1–5]. Chłoniak plazmablastyczny stanowi około 2% chłoniaków związanych z zakażeniem HIV i mniej niż 3% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina [1, 4].

Ten typ chłoniaka początkowo opisano u pacjentów zakażonych HIV, jednak w opisach kilku serii przypadków wykazano jego obecność u pacjentów z prawidłową odpornością, określając go jako PBL HIV-ujemny [3, 4]. W tych przypadkach nowotwór rozpoznano w kilku innych lokalizacjach niż pierwotnie opisana w jamie ustnej, obejmujących przewód pokarmowy, węzły chłonne i skórę, przy czym przewód pokarmowy jest lokalizacją stwarzającą szczególne trudności diagnostyczne [1–5]. Ze względu na te trudności, wynikające z obrazu klinicznego i zmiennej lokalizacji, PBL może być początkowo mylony z innymi nowotworami przewodu pokarmowego [1].

W artykule przedstawiono przypadek 68-letniego chorego z rakiem odbytnicy w wywiadzie w okresie remisji, który zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu obecności egzofitycznej masy odbytnicy z przetokami i pogorszenia stanu klinicznego. Biopsja odbytnicy wykazała obecność PBL, który uległ remisji całkowitej (CR, *complete response*) po 6 cyklach chemioterapii według schematu DA-EPOCH (dostosowana dawka [*dose-adjusted*] EPOCH, etopozydu, prednizolonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny).

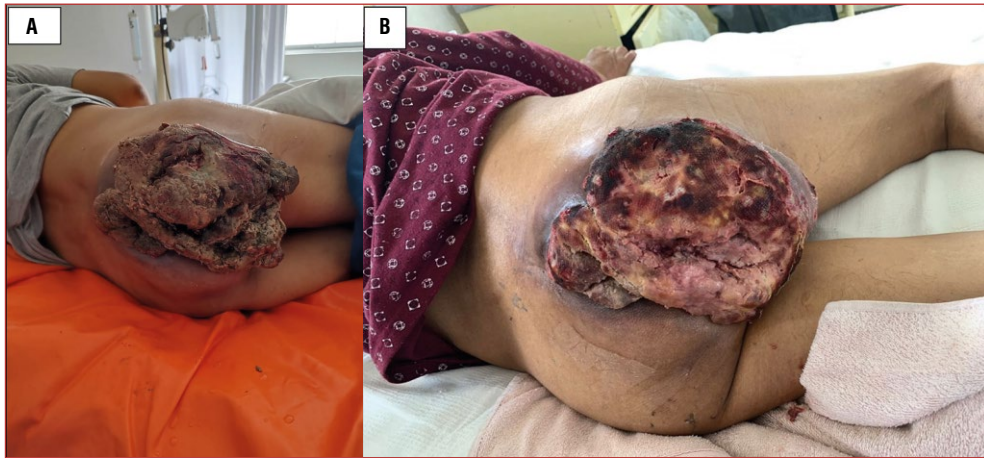
Opis przypadku

Pacjent w wieku 68 lat zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy z powodu obserwowanego od miesiąca guza w okolicy prawego pośladka, bolesnego przy dotyku, utrudniającego siadanie, z sączącą się ropną wydzieliną. Ponadto zgłaszał zmniejszenie masy ciała o 8 kg w ciągu ostatnich 4 miesięcy oraz epizod gorączki dzień wcześniej. W 2011 roku u pacjenta rozpoznano raka odbytnicy w II stopniu zaawansowania; z tego powodu poddano go chemioterapii i radioterapii, uzyskując całkowitą odpowiedź.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono ciastowatą, egzofityczną masę z objawami miejscowego zapalenia, o nieregularnych brzegach, zlokalizowaną w prawej okolicy pośladkowej. Średnica masy wynosiła około 7 × 10 cm; w środkowej części stwierdzono owrzodzenie pokryte blizną i niewielką ilością tkanki martwiczej. Masa była krucha w dotyku; w centralnej części stwierdzono ujście przetoki o średnicy 2,5 cm z obecnością cuchnącej wydzieliny surowiczej (ryc. 1).

Wyniki badań laboratoryjnych w chwili przyjęcia: hemoglobina (Hb) 8,1 g/dl, hematokryt 24,4%, liczba płytek 443 G/l, leukocyty 16,44 G/l, rozmaz: neutrofile pałeczkowate 1%, neutrofile segmentowe 78%, mocznik 27,1 mg/dl, kreatynina 0,7 mg/dl, glukoza 114 mg/dl, białko ogólne 6,7 g/dl, albumina 2,91 g/dl, antygen rakowo-płodowy (CEA, *carcinoembryonic antigen*) 0,82 pg/ml, alfa-fetoproteina (AFP, *alpha-fetoprotein*) 1,96 ng/ml, dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*) 624 j.m./l. Wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, wirusowego zapalenia wątroby typu C, HIV i kiły były ujemne.

Tomografia jamy brzusznej i miednicy z podaniem środka kontrastowego wykazała obecność masy o wymiarach 133 × 95 mm w prawym dole kulszowo-odbytniczym, o nieregularnych granicach, ulegającej wzmocnieniu po podaniu środka kontrastowego (ryc. 2). Masa sięgała do bocznej ściany odbytnicy i tkanek przylegających



Rycina 1A, B. Objawy miejscowe stwierdzone przy przyjęciu. W okolicy prawego pośladka widoczny guz o wymiarach około 7×10 cm w przekroju poprzecznym i podłużnym o nieregularnych brzegach i z objawami zapalenia miejscowego, bolesny przy badaniu palpacyjnym



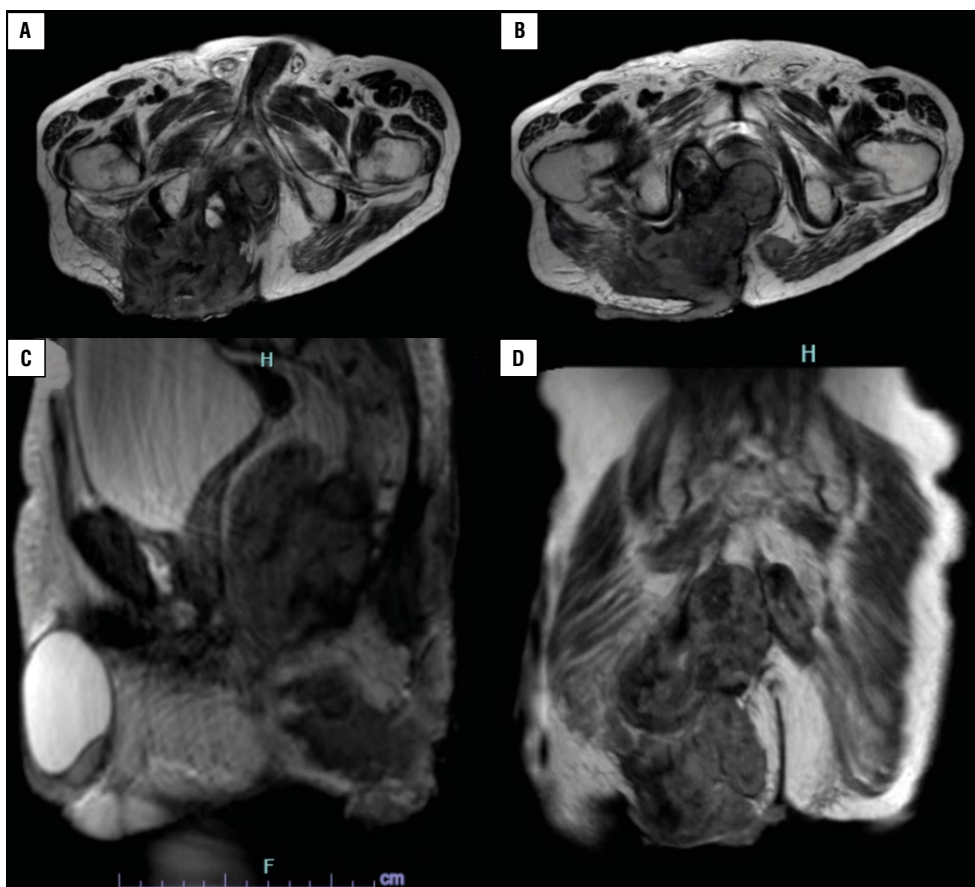
Rycina 2. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kontrastem. Badanie wykazuje obecność guza o nieregularnych brzegach, rozciągającego się od bocznej ściany odbytnicy, obejmującego prawy dół kulszowo-odbytniczy, prawy mięsień pośladkowy wielki, otaczające tkanki miękkie i skórę po tej samej stronie z martwicą w części centralnej i obwodowym wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego (A). Wyraźna przetoka biegnąca się od tylnej ściany odbytnicy w kierunku skóry (powietrze przemieszcza się w kierunku skóry) (B)

do kości ogonowej, naciekając mięsień zaślaniacz wewnętrzny po prawej stronie, mięsień pośladkowy wielki i tkanki miękkie skóry. Stwierdzono obecność przetoki rozciągającej się od odbytnicy do skóry prawego pośladka. Nie zaobserwowano powiększenia węzłów chłonnych kręzkowych ani zaotrzewnowych. Stwierdzono również obecność wodniaka w prawym jądrze.

Rezonans magnetyczny miednicy z podaniem środka kontrastowego wykazał koncentryczne pogrubienie ściany odbytnicy i odbytu powodujące ich zwężenie. Stwierdzono naciek mezorektum, dołu kulszowo-odbytniczego, przedkrzyżowej tkanki tłuszczowej i mięśnia zaślaniacza wewnętrznego po prawej stronie, przechodzący przez otwór kulszowy

większy na mięsień pośladkowy wielki i podskórną tkankę łączną po prawej stronie. Potwierdzono obecność egzofitycznej masy o wymiarach około $17 \times 15 \times 93,5$ cm, wykazującej obwodowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastu, jak również obszary obwodowego ograniczenia dyfuzji (ryc. 3).

Ze względu na rozległy naciek odbytnicy i znaczną niedrożność jelit zdecydowano się na wykonanie kolostomii typu Hartmana w celu ominięcia odcinka o zaburzonej czynności. Z powodu zakażenia tkanek miękkich zalecono antybiotykoterapię o szerokim spektrum oraz codzienne opatrunki. Zastosowano również terapię podciśnieniową za pomocą urządzenia generującego próżnię, nie uzyskując jednak widocznej poprawy.



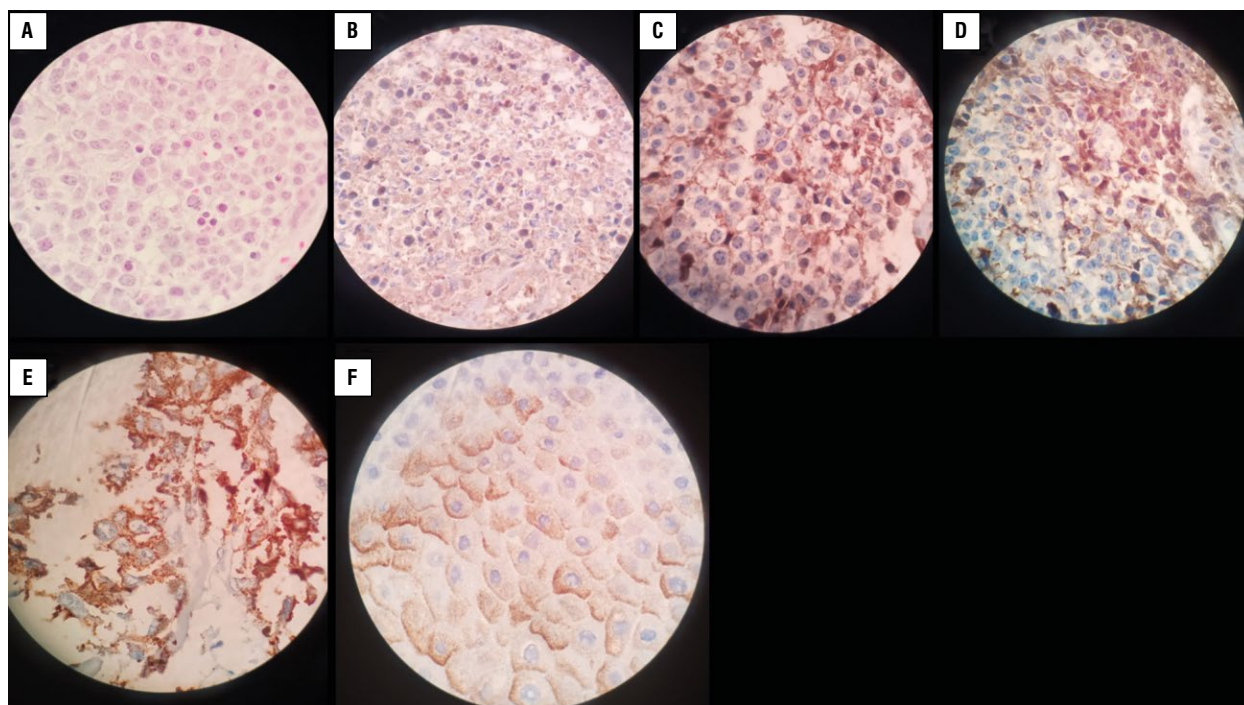
Rycina 3. Rezonans magnetyczny miednicy z kontrastem. Stwierdzono koncentryczne pogrubienie ściany górnego, środkowego i dolnego odcinka odbytnicy, z objęciem kanału odbytu. W obrazach T2-zależnych (A, B) odnotowano wysoki poziom sygnału w guzie i ograniczenie dyfuzji. Zmiana nacieka powięź mezorektum, tkankę tłuszczową mezorektum, tkankę tłuszczową przestrzeni przedkrzyżowej, prawy dół kulszowo-odbytniczy, mięsień zasłaniacz wewnętrzny po prawej stronie, mięsień pośladkowy wielki i tkanki miękkie po tej samej stronie, tworząc zbiornik treści ropnej o wymiarach około 17 × 15 × 93,5 cm z widocznym obwodowym wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego i obszarami ograniczenia dyfuzji. Ryciny C i D przedstawiają obrazy w płaszczyznach strzałkowej i czołowej

Zdecydowano o ponownym wykonaniu biopsji odbytnicy, która wykazała nowotwór złośliwy z obecnością słabo zróżnicowanych okrągłych komórek o wyglądzie limfoidalnym, z owrzodzeniem łożyska guza i obecnością tkanki ziarninowej, co sugerowało różnicowanie plazmablastyczne.

Badanie immunohistochemiczne wykazało obecność CD38, CD138, ACL, MUM-1, łańcucha kappa i LMP1 oraz brak ekspresji pankeratyny, synaptofizyny, CD20, CD30, ALK, EMA, łańcucha lambda, S-100, kalretyniny i HMB45 (ryc. 4). Wynik badania na obecność latentnego antygenu jądrowego ludzkiego wirusa opryszczki typu 8 (HHV-8 LNA, *human herpesvirus type 8 latent nuclear antigen*) był ujemny. Wskaźnik proliferacji Ki-67 w komórkach guza wynosił 90%. Rozpozna-

nie ostateczne to PBL odbytnicy o znacznej masie w II stopniu zaawansowania klinicznego.

Rozpoczęto 6 cykli chemioterapii według schematu DA-EPOCH, uzyskując odpowiedź w postaci zauważalnego zmniejszenia masy guza (ryc. 5). W trakcie ostatniego cyklu chemioterapii wystąpiła ciężka neutropenia, z powodu której podawano filgrastim (czynnik tworzący kolonie granulocytów [G-CSF *granulocyte-colony stimulating factor*]). Nie obserwowano innych powikłań związanych z chemioterapią. W kontrolnych badaniach obrazowych nie wykazano przerzutów odległych. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) nie wykazało wychwytu metabolicznego w klatce piersiowej,



Rycina 4A–F. Badanie histopatologiczne. W badaniu mikroskopowym stwierdzono obecność okrągłych komórek o wyglądzie nowotworowym, zróżnicowanych w kierunku plazmablastów, z obecnością owrzodzenia z tkanką ziarninową w łoży. Badanie histopatologiczne wykazało obecność MUM-1 ($\times 100$), łańcucha kappa ($\times 100$), łańcucha lambda ($\times 100$), LMP-1 ($\times 100$) i HMB-45 ($\times 100$)

jamie brzusznej ani miednicy. Pacjent uzyskał całkowitą remisję po 10 miesiącach od ostatniego cyklu chemioterapii; pozostaje pod kontrolą zewnętrznego konsultanta w szpitalu.

Dyskusja

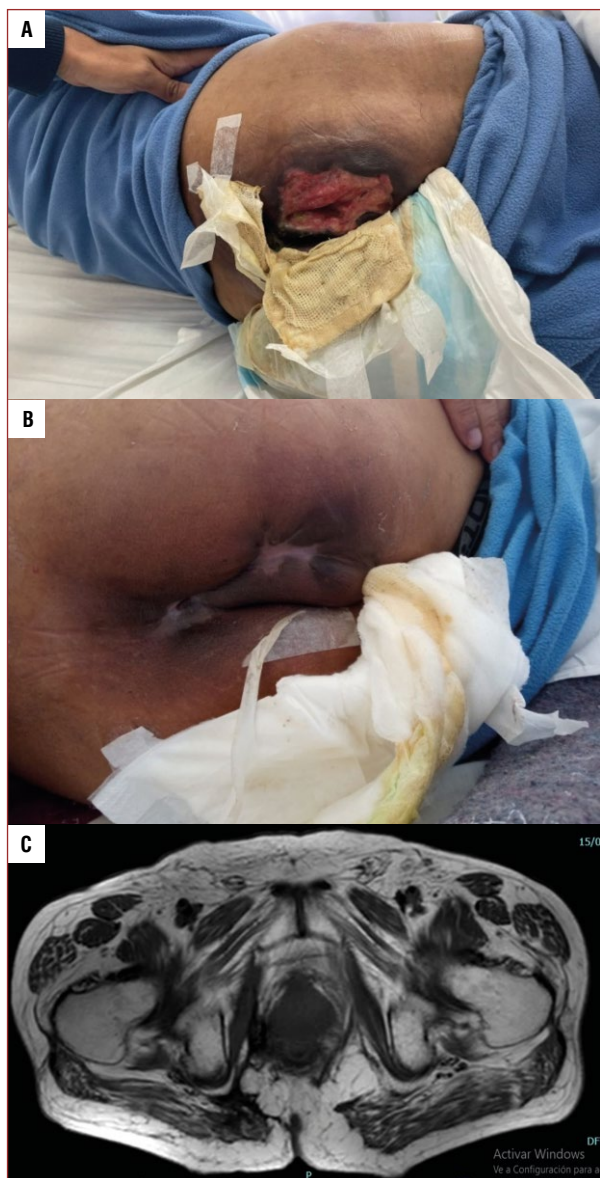
Chłoniak plazmablastyczny jest chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości, który początkowo opisywano u pacjentów zakażonych HIV, ale w ostatnich latach rozpoznawano także w innych populacjach, w tym u pacjentów po przeszczepieniach, z chorobami o podłożu immunologicznym lub limfoproliferacyjnymi oraz z prawidłową odpornością [1, 3, 4].

Nowotwór wykazuje odmienną charakterystykę kliniczną w zależności od populacji, w której występuje. U pacjentów zakażonych HIV rozpoznaje się go w młodym wieku, średnio 28 lat, z kolei u pacjentów HIV-ujemnych nowotwór występuje w zaawansowanym wieku, średnio 57 lat. Różnice te podkreślają rolę starzenia się układu odpornościowego w patogenie tego nowotworu. Dokładna częstość występowania PBL u pacjentów HIV-ujemnych pozostaje nieznana ze względu na rzadkość występowania i niewielką liczbę zgłoszonych zachorowań, zwłaszcza w krajach o niskich dochodach [3, 4].

Opisy serii przypadków wskazują predylekcję do występowania u mężczyzn, wysoki (III lub IV) stopień zaawansowania klinicznego u około 60% pacjentów oraz występowanie objawów B u 50% pacjentów. U pacjentów HIV-ujemnych PBL rozwija się przede wszystkim w lokalizacjach pozawęzłowych, głównie jamie ustnej, przewodzie pokarmowym, tkankach miękkich i szpiku [3, 4].

Pierwotne zajęcie odbytnicy jest rzadkie, więc dane dotyczące charakterystyki klinicznej, rozpoznania, postępowania i rokowania są skąpe. Opisywano pojedyncze przypadki PBL w odbytnicy z objawami podobnymi jak u przedstawionego chorego, obejmującymi obecność guza w odbytnicy z cechami miejscowego stanu zapalnego. Guz jest zwykle bolesny przy badaniu palpacyjnym, kruchy w dotyku, wystaje przez kanał odbytu z miejscowym naciekaniem otaczających tkanek, któremu mogą towarzyszyć krwawienie z odbytu i ból przy wypróżnianiu [5–8]. Dotychczas rozpoznano nieliczne przypadki PBL odbytnicy u pacjentów HIV-ujemnych. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną chłoniaka plazmablastycznego odbytnicy u pacjentów HIV-ujemnych [6–11].

W badaniach obrazowych, takich jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny,



Rycina 5. Ewolucja zmiany po 6 cyklach chemioterapii według schematu DA-EPOCH (*dose-adjusted EPOCH*, dostosowana dawka etopozydu, prednizolonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny). Zmniejszenie początkowej wielkości guza oraz obecność tkanki bliznowatej pokrywającej zmianę (A, B). Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego wykazało zmniejszenie guza i obecność hipointensywnej tkanki bliznowatej wokół mezorektum i tkanki tłuszczowej mezorektum po prawej stronie, z retrakcją ściany odbytnicy (C)

chłoniak przewodu pokarmowego objawia się zwykle jako koncentryczna masa związana ze ścianą i naciekająca sąsiednie tkanki. Może, ale nie musi, powodować zwężenie światła przewodu pokarmowego, a także powstawanie przetok [2, 6]. W opisywanym przypadku stwierdzono pogrubienie

Tabela 1. Podsumowanie badań opisujących przypadki pacjentów z chłoniakiem plazmablastycznym odbytnicy

Badanie	Wiek	Płeć	Status HIV	Lokalizacja	Objawy podmiotowe i przedmiotowe	Chemoterapia
Al Mohamedi i wsp. [6]	27	Męska	Negatywny	Odbytnica	Guz w odbycie, ból brzucha, zwiększenie obwodu brzucha, poposilkowy dyskomfort w jamie brzusznej, śluzowe i krwiste stolce, zaparcia, nocne poty, niezamierzone zmniejszenie masy ciała (25 kg w ciągu 3 miesięcy)	EPOCH
Brahmania i wsp. [8]	59	Męska	Negatywny	Połączenie odbytowoo- -odbytnicze	Nawracające krwawienia z odbytu	CHOP
Escudero i wsp. [9]	63	Męska	Negatywny	Odbytnica, przestrzeń okołoodbytnicza, przestrzeń przedkrzyżowa	Krwawienie z odbytu, niedokrwistość	V-CHOP

EPOCH — etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon; CHOP — cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, onkowina (winkrystyna), prednizon; V-CHOP — bortezomib, cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, onkowina (winkrystyna), prednizon

ściany przewodu pokarmowego z zajęciem dołu kulszowo-odbytniczego, mięśnia dźwigacza odbytu, mięśnia zaślaniacza wewnętrznego, pęcherzyków nasiennych oraz powstanie złożonej przetoki odbytowo-odbytniczej. Ze względu na zróżnicowaną symptomatologię różnych zmian w okolicy odbytnicy i odbytu, rozpoznanie różnicowe w podobnych przypadkach powinno obejmować gruczolakoraka odbytnicy oraz inne możliwe patologie, takie jak nieswoiste zapalne jelit, promienica miednicy mniejszej, gruźlica, nokardioza, nowotwory pochodzenia nabłonkowego, czerniak i chłoniak [2].

Chłoniak plazmablastyczny wywodzi się z plazmablastów, aktywowanych komórek B, które przeszły hipermutację somatyczną i rekombinację z przełączaniem klas w procesie przekształcania się w komórkę plazmatyczną. Komórki te wykazują najczęściej obecność markerów plazmablastów, takich jak CD138, IRF-4/MUM-1 i CD19, w połączeniu z brakiem CD20 i zmienną ekspresją CD34. Zwykle zawierają cytoplazmatyczne immunoglobuliny i charakteryzują się wysokim wskaźnikiem proliferacji (> 90%). Patogeneza PBL związana jest z zakażeniem wirus Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*), HIV i wirus opryszczki związany z mięsakiem Kaposiego (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*) [12, 13].

Chłoniak plazmablastyczny wykazuje podobne cechy morfologiczne jak rozlany chłoniak z dużych komórek B, takie jak zniekształcenie architektoniczne węzła chłonnego, dlatego Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) klasyfikuje PBL jako wariant chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [13]. PBL charakteryzuje się dużym podobieństwem histologicznym do innych nowotworów, również wykazujących różnicowanie plazmablastyczne, takich jak — między innymi — szpiczak plazmocytowy, chłoniak Burkitta, DLBCL z różnicowaniem plazmocytoidalnym, chłoniak z wysiękiem w opłucnej, chłoniak anaplastyczny z ekspresją ALK [13–15]. Patolodzy zajmujący się nowotworami hematologicznymi powinni uwzględniać w diagnostyce różnicowej wszystkie wymienione jednostki.

Czynniki prognostyczne obejmują uzyskanie całkowitej remisji po chemioterapii, ekspresję Ki-67 powyżej 80% i płeć męską, przy czym największy związek z przeżyciem całkowitym wykazuje odpowiedź na chemioterapię [6–8].

Obecnie nie ma standardu postępowania u pacjentów z PBL. Kilka towarzystw naukowych zaleca jednak stosowanie chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) oraz bardziej intensyw-

nych schematów chemioterapii, takich jak EPOCH (etopozyd we wlewie, winkrystyna, doksorubicyna + bolus cyklofosfamidu i prednizonu), CODOX-M/IVAC (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, metotreksat na zmianę z ifosfamidem, etopozyd i cytarabina) oraz hyper-CVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) [6–8].

W niektórych badaniach wykazano korzyści w zakresie przeżycia ze stosowania schematu EPOCH w porównaniu ze schematem CHOP w przypadkach chłoniaka rozlanego z dużych komórek B wysokiego ryzyka i chłoniaków związanych z HIV, i w tych grupach chorych schemat EPOCH stał się leczeniem pierwszego rzutu. Nie stwierdzono jednak przewagi tego leczenia nad innymi schematami [3, 4, 16]. Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Castillo i wsp. [17] uzyskano odpowiedź terapeutyczną u pacjentów z PBL, którzy otrzymywali schemat EPOCH w połączeniu z bortezomibem (V-EPOCH). W niniejszej publikacji przedstawiono przypadek chorego na PBL, u którego uzyskano całkowitą odpowiedź po 6 cyklach chemioterapii według schematu DA-EPOCH.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek chorego ilustruje zmienny obraz kliniczny i wyzwanie diagnostyczne, jakie stanowi PBL w praktyce klinicznej. Po 6 cyklach chemioterapii według schematu DA-EPOCH uzyskano całkowitą remisję, co wcześniej już obserwowano u pacjentów z tymi nowotworami.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono żadnego potencjalnego konfliktu interesów związanego z tym artykułem.

Finansowanie

W związku z niniejszym badaniem nie otrzymano żadnego wsparcia finansowego.

Piśmiennictwo

1. Luria L, Nguyen J, Zhou J, et al. Manifestations of gastrointestinal plasmablastic lymphoma: a case series with literature review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(33): 11894–11903, doi: [10.3748/wjg.v20.i33.11894](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i33.11894), indexed in Pubmed: [25206297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25206297/).
2. Lopes AJ. Plasmablastic lymphoma of the anal canal in an HIV-infected patient. *Am J Case Reports.* 2014; 15: 543–549, doi: [10.12659/ajcr.892313](https://doi.org/10.12659/ajcr.892313).
3. Li YJ, Li JW, Chen KL, et al. HIV-negative plasmablastic lymphoma: report of 8 cases and a comprehensive review of 394

- published cases. *Blood Res.* 2020; 55(1): 49–56, doi: [10.5045/br.2020.55.1.49](https://doi.org/10.5045/br.2020.55.1.49), indexed in Pubmed: [32269975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269975/).
4. Lin Li, Zhang X, Dong M, et al. Human immunodeficiency virus-negative plasmablastic lymphoma. *Medicine.* 2017; 96(7): e6171, doi: [10.1097/md.00000000000006171](https://doi.org/10.1097/md.00000000000006171).
 5. Lopez-Iniguez A, Llamas-Covarrubias MA, Navarro-Blackaller G, et al. Rectal plasmablastic lymphoma in HIV/AIDS: two cases. *World J Oncol.* 2013; 4(1): 54–57, doi: [10.4021/wjon627w](https://doi.org/10.4021/wjon627w), indexed in Pubmed: [29147331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147331/).
 6. AlMohamed RS, AlRajban W, AlRikabi A, et al. Plasmablastic lymphoma of the rectum: case report of a rare location and literature review. *J Surg Case Rep.* 2022; 2022(2): rjac030, doi: [10.1093/jscr/rjac030](https://doi.org/10.1093/jscr/rjac030), indexed in Pubmed: [35186254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35186254/).
 7. Tajudeen M, Dutta S, Jain A, et al. A rare case of HIV-associated plasmablastic lymphoma of anal canal. *Cureus.* 2021; 13(9): e17782, doi: [10.7759/cureus.17782](https://doi.org/10.7759/cureus.17782), indexed in Pubmed: [34659993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34659993/).
 8. Brahmania M, Sylwesterowic T, Leitch H. Plasmablastic lymphoma in the ano-rectal junction presenting in an immunocompetent man: a case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 168, doi: [10.1186/1752-1947-5-168](https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-168), indexed in Pubmed: [21539737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21539737/).
 9. Escudero SG, Redondo GA, Fernández GMA, et al. Plasmablastic lymphoma: case and review of the literature. *Clin Oncol.* 2021; 6: 1862.
 10. Rajagopal AS, Copson E, Addis B, et al. Plasmablastic lymphoma: a case of rectal disease with spinal cord compression. *Leuk Lymphoma.* 2006; 47(12): 2670–2673, doi: [10.1080/10428190600909727](https://doi.org/10.1080/10428190600909727), indexed in Pubmed: [17169819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169819/).
 11. Pérez-Mendoza A, Zárate-Guzmán AM, Lázaro-Pacheco IB, et al. Plasmablastic lymphoma of the rectum, a rare cause of lower gastrointestinal bleeding: A case report. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition).* 2019; 84(4): 519–520, doi: [10.1016/j.rgmex.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2019.01.005).
 12. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer.* 2018; 8: 63–70, doi: [10.2147/BLCTT.S142814](https://doi.org/10.2147/BLCTT.S142814), indexed in Pubmed: [31360094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360094/).
 13. Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood.* 2015; 125(15): 2323–2330, doi: [10.1182/blood-2014-10-567479](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-567479), indexed in Pubmed: [25636338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636338/).
 14. Harmon CM, Smith LB. Plasmablastic lymphoma: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(10): 1074–1078, doi: [10.5858/arpa.2016-0232-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0232-RA), indexed in Pubmed: [27684979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684979/).
 15. Castillo JJ, Reagan JL. Plasmablastic lymphoma: a systematic review. *ScientificWorldJournal.* 2011; 11: 687–696, doi: [10.1100/tsw.2011.59](https://doi.org/10.1100/tsw.2011.59), indexed in Pubmed: [21442146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21442146/).
 16. Major A, Smith SM. DA-R-EPOCH vs R-CHOP in DLBCL: how do we choose? *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021; 19(11): 698–709, indexed in Pubmed: [34807015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34807015/).
 17. Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol.* 2018; 184(4): 679–682, doi: [10.1111/bjh.15156](https://doi.org/10.1111/bjh.15156), indexed in Pubmed: [29527667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527667/).

Limfohistiocytoza hemofagocytna — opis serii przypadków. Stężenie ferrytyny w surowicy jako wskaźnik skuteczności leczenia

Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series Serum ferritin level as an indicator of treatment effectiveness

Daria Majowicz^{ORCID}, Konrad Kostrzewa^{ORCID}, Tomasz Gromek, Bożena Sokołowska^{ORCID}, Marek Hus^{ORCID}

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Majowicz D, Kostrzewa K, Gromek T, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis: case series. Serum ferritin level as an indicator of treatment effectiveness. *Hematol Clin Pract.* 2022; 13 (3–4): 130–137, DOI: 10.5603/HCPa2022.0015.

Należy cytować wersję pierwotną

Streszczenie

Wprowadzenie: Limfohistiocytoza hemofagocytna (HLH) jest chorobą związaną z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. Charakteryzuje się brakiem aktywności komórek naturalnej toksyczności i niekontrolowaną aktywnością cytotoksycznych limfocytów T i makrofagów, z masywną odpowiedzią cytokinową. Badanie cytologiczne może wykazać obecność hemofagocytów w różnych tkankach (np. szpiku). W badaniach laboratoryjnych często obserwuje się wyjątkowo duże stężenie ferrytyny. Ze względu na agresywny przebieg choroby śmiertelność jest niezwykle wysoka.

Opis przypadku: Przedstawiono opis 3 pacjentów z nabytą postacią HLH leczonych z powodzeniem w klinice hematoonkologii i transplantacji szpiku od września 2018 do kwietnia 2021 roku. W 1 przypadku HLH rozwinęła się w czasie ciąży. Pacjenta 2. początkowo hospitalizowano na oddziale intensywnej terapii, gdzie przeprowadzono 10 zabiegów plazmaferezy. U obojga chorych wkrótce po zastosowaniu leczenia według protokołu HLH-2004 uzyskano stabilizację stężenia ferrytyny i remisję choroby. U 3. pacjenta HLH wywołało zakażenie wirusem Epsteina-Bárr i koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2). W pierwszym etapie leczenia pacjent otrzymywał leki zgodnie z protokołem HLH-2004, ale stężenie ferrytyny w surowicy nie ulegało normalizacji. W trakcie leczenia doszło do ponownego zakażenia SARS-CoV-2. Ze względu na oporność na leczenie i brak możliwości kontynuacji terapii według protokołu HLH-2004 zdecydowano o rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem, co spowodowało stabilizację stężenia ferrytyny w surowicy i poprawę stanu ogólnego. Pacjenta zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Podsumowanie: Limfohistiocytoza hemofagocytna to trudny i interdyscyplinarny problem diagnostyczno-leczniczy. Konieczne jest poszerzanie wiedzy dotyczącej konieczności szybkiej i ukierunkowanej diagnostyki. Stężenie ferrytyny wydawało się szczególnie pomocnym parametrem laboratoryjnym, będącym czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia. Właściwa diagnostyka i jak najwcześniejsze leczenie może uratować życie pacjenta.

Słowa kluczowe: limfohistiocytoza hemofagocytna (HLH), hemofagocyty, ferrytyna w surowicy, EBV, SARS-CoV-2

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 179–187

Adres do korespondencji: Marek Hus, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–080 Lublin, tel. 81 534 54 68, faks 81 534 56 05, e-mail: markhus@o2.pl

Abstract

Introduction: *Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a medical condition associated with the over-activation of the immune system. HLH results from the inactivity of natural killer cells and uncontrolled activity of cytotoxic T lymphocytes and macrophages, with a massive cytokine response. Cytological examinations might show haemophagocytes in different tissues (e.g., bone marrow). Among laboratory findings especially (particularly) high ferritin level is often seen. Due to the aggressive course of the disease mortality rate is extremely high.*

Case report: *The study presented three patients with an acquired form of HLH treated successfully in the Haemato-Oncology Department from September 2018 to April 2021. In case 1 HLH developed during pregnancy. Patient 2 was first hospitalized in the Intensive Care Unit and 10 therapeutic plasma exchanges were carried out. In both patients, stabilization of ferritin levels and remission of the disease were achieved soon after the application of treatment according to the HLH-2004 protocol. Case 3 presents a patient in whom HLH was induced by Epstein-Barr virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. In the first stage of treatment, the patient received drugs according to the HLH-2004 protocol, but the serum ferritin did not normalize. The reinfection with SARS CoV-2 occurred again during the treatment. Due to the disease resistance and the inability to continue the HLH-2004 protocol, it was decided to start ruxolitinib therapy, which resulted in the stabilization of the serum ferritin and improvement of the general condition. The patient was qualified for allogeneic bone marrow transplantation.*

Conclusions: *HLH is a difficult and interdisciplinary diagnostic and treatment problem. It is necessary to popularize knowledge about fast and targeted diagnostics. Among laboratory finding the ferritin concentration seemed to be especially helpful as a predictor of treatment effectiveness. Proper diagnosis and treatment introduced as early as possible could save patients' life.*

Key words: haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), haemophagocytes, serum ferritin, EBV, SARS CoV-2

Hematologia — Edukacja 2022; 2, 3–4: 179–187

Wprowadzenie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) jest chorobą związaną z nadmierną aktywacją układu odpornościowego. Charakteryzuje się brakiem aktywności komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*) i niekontrolowaną aktywnością cytotoxycznych limfocytów T i makrofagów, z masywną odpowiedzią cytokinową [1]. Opisano ją po raz pierwszy w 1952 roku jako zaburzenie regulacji immunologicznej wieku dziecięcego i określono mianem „rodzinnej siatkowicy hemofagocytarnej” [2]. Kolejne lata przyniosły postęp w badaniach nad patogenezą choroby. W 1996 roku opublikowano pierwsze prace, w których wykazano, że głównym zaburzeniem jest upośledzone funkcjonowanie odporności komórkowej, przy zasadniczo niezmięnionej odporności humoralnej [3]. Pierwsze doniesienia dotyczące podłoża genetycznego HLH opublikowali w 1999 roku Stepp i wsp. [4], którzy udowodnili związek rodzinnej HLH z defektem genu perforiny.

Wyróżnia się wrodzoną i nabytą postać HLH.

W postaci wrodzonej wyodrębniono podgrupę HLH o podłożu genetycznym, określoną jako rodzina limfohistiocytoza hemofagocytarna (fHLH, *familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*), charakteryzującą się obecnością biallelicznych mutacji patogennych nie tylko w genie perforiny (*PRF1*), ale także w trzech innych genach — *STX11*, *STXBP2* i *UNC13D*. Wszystkie te geny regulują cytotoxyczność zależną od ziarnistości. Uwzględniając powyższe zaburzenia genetyczne, zidentyfikowano cztery podtypy fHLH: rodzinną HLH związaną z *PRF1* (*PRF1*-fHLH: niedobór perforiny), rodzinną HLH związaną z *STX11* (*STX11*-fHLH: niedobór syntaksyny-11), rodzinną HLH związaną z *STXBP2* (*STXBP2*-fHLH: niedobór Munc 18-2), rodzinną HLH związaną z *UNC13D* (*UNC13D*-fHLH: niedobór Munc 13-4) [5]. Podstawą diagnostyki fHLH jest nie tylko identyfikacja mutacji patogennych w jednym z czterech genów, ale także określone parametry kliniczne i laboratoryjne. Postać nabyta jest zwykle następstwem innych chorób (głównie

nowotworów układów krwiotwórczego i limfatycznego), zakażeń (najczęściej wirusem Epsteina-Bárr [EBV, *Epstein-Bárr*]) i działania leków. Od 2004 roku wiadomo, że patomechanizm HLH wiąże się z „paraliżem” komórek NK, cytotoksycznych limfocytów T oraz nadmierną aktywnością cytokin prozapalnych [6].

W HLH-94, pierwszym prospektywnym międzynarodowym badaniu przeprowadzonym w celu analizy i leczenia HLH, rozpoznanie ustalano na podstawie pięciu kryteriów (gorączka, splenomegalia, dwuliniowa cytopenia, hipertriglicerydemia i/lub hipofibrinogenemia oraz hemofagocytoza) [7]. W HLH-2004 zmodyfikowano kryteria diagnostyczne, dodając trzy dodatkowe kryteria, tj.: niską lub brak aktywności komórek NK, hiperferrytynemię oraz wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora interleukiny (IL)-2 [7].

Bez leczenia śmiertelność związana z HLH jest niezwykle wysoka; sięga nawet 100%. Wprowadzenie protokołu HLH-94 i późniejszej modyfikacji HLH-2004 umożliwiło zmniejszenie śmiertelności do 20–88% [1].

Celem pracy jest przedstawienie 3 pacjentów z nabytą postacią HLH leczonych z powodzeniem w klinice hematologii i transplantacji szpiku od września 2018 do kwietnia 2021 roku.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

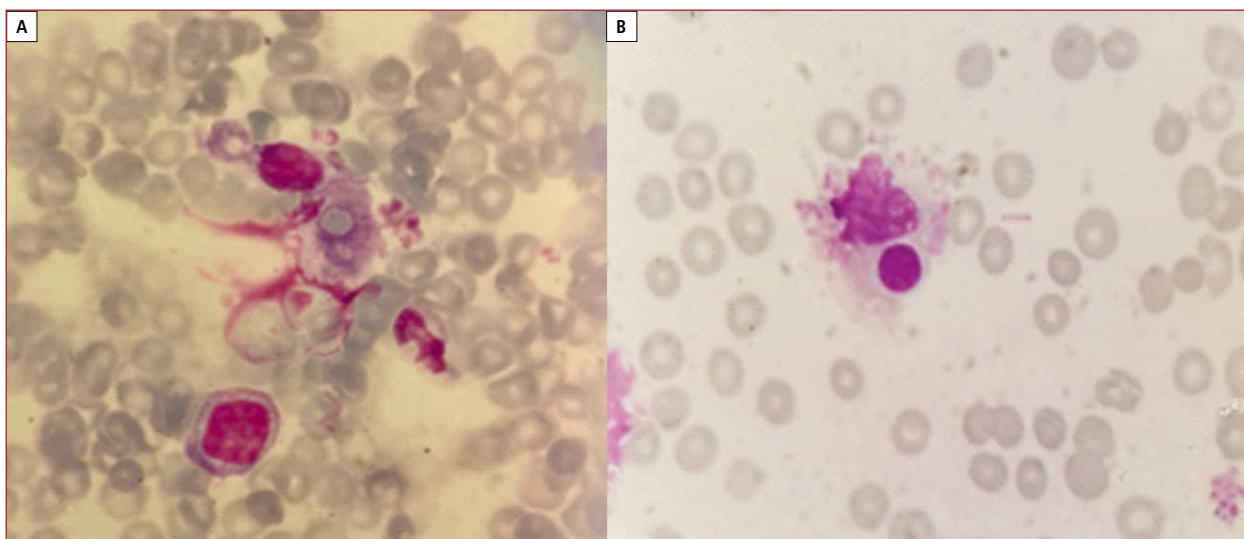
Do kliniki położnictwa i perinatologii przyjęto 31-letnią pacjentkę z powodu powikłań ciąży. Była to jej druga ciąża, której wiek wynosił 34/35 tygodni (wg OM) lub 35/36 tygodni (wg badania ultrasonograficznego [USG]). Chora skarżyła się na ból głowy i gorączkę od około tygodnia ($> 38^{\circ}\text{C}$), okresowy świąd skóry i suchy kaszel. Po pierwszym tygodniu pobytu w szpitalu pacjentkę zakwalifikowano do zakończenia ciąży przez cięcie cesarskie. Decyzję podjęto na podstawie stwierdzonych nieprawidłowości płodu: małowodzia, nieprawidłowych przepływów w tętnicy środkowej mózgu, obrzęku i tachykardii. Jednocześnie u pacjentki stwierdzano również tachykardię, podwyższoną aktywność aminotransferaz, gorączkę oraz wysokie wartości parametrów stanu zapalnego (stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] 111 mg/l). Wykluczono zakażenie wirusowe wywołane wirusem zapalenia wątroby typu A (HAV, *hepatitis A virus*), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem nabytego niedoboru

odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Przeciwciała przeciw wirusowi cytomegalii (anti-CMV, *anit-cytomegalovirus*), anti-EBV, przeciw parwowirusowi B19 w klasie IgG były dodatnie, natomiast w klasie IgM ujemne. Wykonano testy CMV i EBV metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), które dały wynik negatywny. Wykonano badania obrazowe. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono wątrobę wielkości na granicy normy z cechami stłuszczenia, bez wyraźnych zmian ogniskowych i powiększenie śledziony (165 mm). W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono również powiększenie wątroby (lewy płąt nachodził na śledzionę), dwubiegunowe powiększenie śledziony (ok. 172 mm) i obecność dodatkowej śledziony (26 mm).

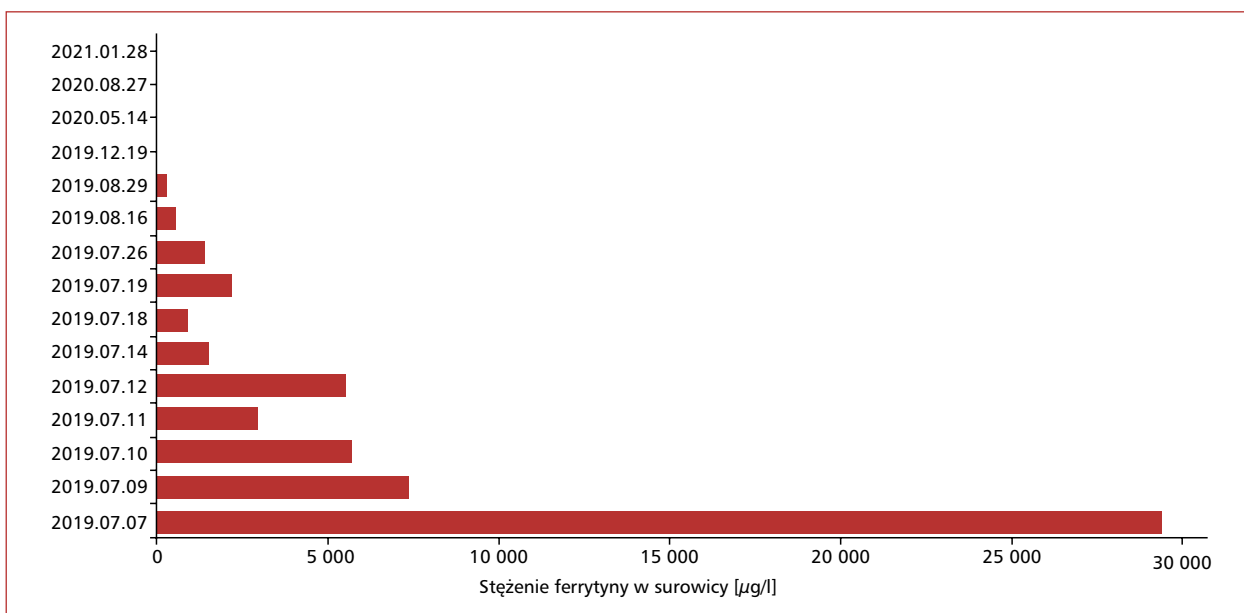
Ze względu na pogarszający się stan ogólny pacjentki, brak poprawy po zastosowaniu antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz obecność objawów klinicznych (gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$, hiperferrytynemia, splenomegalia, pancytopenia, pogorszenie wyników badań czynności wątroby) wysunięto podejrzenie HLH. Chorą przekazano w trybie pilnym na oddział hematologii. W pierwszej kolejności wykonano trepanobiopsję szpiku, pobierając materiał do oceny cytologicznej i patomorfologicznej. W badaniu cytologicznym szpiku uwidoczniono hemofagocyty. W badaniu patomorfologicznym szpiku stwierdzono pojedyncze rozproszone komórki CD68+, które mogą odpowiadać hemofagocytom (ryc. 1A, B).

Chora spełniała 6/8 kryteriów rozpoznania HLH: gorączka, splenomegalia, cytopenia w 3 liniach komórkowych (w krwi obwodowej), hiperferrytynemia (29 410 $\mu\text{g/l}$), hipertriglicerydemia, hemofagocytoza w szpiku. Zastosowano leczenie zgodnie z protokołem HLH-2004, podając dożylnie etopozyd oraz doustnie cyklosporynę (CSA) i deksametazon. Ponieważ pacjentka była w okresie poporodowym, zalecono zahamowanie laktacji bromokryptyną oraz profilaktykę przeciwzakrzepową enoksaparyną. Po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, czyli protokołu HLH, stan kliniczny pacjentki szybko się poprawił. Przebywała w szpitalu tylko przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. Leczenie trwało 8 tygodni i zakończyło się 30 sierpnia 2019 roku. Na podstawie morfologii krwi i badań biochemicznych stwierdzono remisję choroby. Pacjentka pozostaje pod obserwacją poradni ambulatoryjnej. W opisanym przypadku prawdopodobnie ciąża była czynnikiem wywołującym HLH.

Na rycinie 2 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tej pacjentki.



Rycina 1A. Hemofagocyty w badaniu cytologicznym szpiku kostnego; **B.** Pojedyncze rozproszone komórki CD68+ mogące odpowiadać hemofagocytom w badaniu patomorfologicznym szpiku kostnego



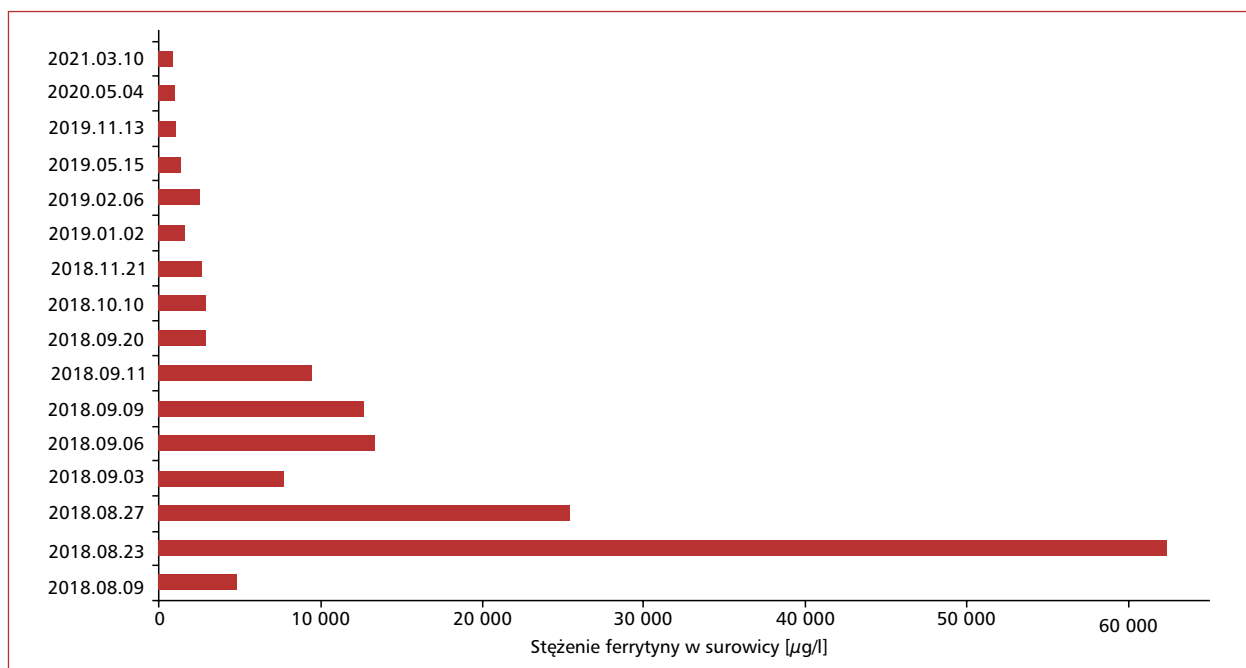
Rycina 2. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 1.

Przypadek 2.

W lipcu 2018 roku do szpitala przyjęto 31-letniego mężczyznę z powodu utrzymującej się od 3 tygodni gorączki przekraczającej 38°C oraz powiększenia wątroby i śledziony. W badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej) stwierdzono powiększoną wątrobę do 165 mm w prawej linii środkowoobojczykowej, jednorodną, normoechogeniczną, bez zmian ogniskowych; śledzionę również powiększoną do 140 × 50 mm, jednorodną, normoechogeniczną. W CT jamy brzusznej

zobrazowano wątrobę powiększoną do 170 mm w projekcji czaszkowo-ogonowej, jednorodną, z cechami stłuszczenia, ze zwapnieniem wielkości 10 × 5 mm w segmencie VIII. W okolicy wnęki wątroby uwidoczniono pojedyncze węzły chłonne, wielkość największego wynosiła 16 × 11 mm. Uwidoczniono również jednorodną, powiększoną śledzionę (150 × 50 mm).

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych wysunięto podejrzenie HLH. Stężenie ferrytyny w chwili rozpoznania było



Rycina 3. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 1.

wysokie ($62\,335\ \mu\text{g/l}$). Stwierdzono niewydolność krążenia z tendencją do hipotonii z obecnością płynu w jamach opłucnowych, osierdziu i jamie otrzewnej. Dodatkowo zaobserwowano cechy uszkodzenia wątroby, w związku z czym pacjenta przekazano na oddział intensywnej terapii (OIT) i zakwalifikowano do plazmaferezy (TPE, *therapeutic plasma exchange*). Dodatkowo wykazano pancytopenię w morfologii krwi.

Po konsultacji hematologicznej pacjent otrzymał początkowo deksametazon w dawce 20 mg i immunoglobulinę w dawce 15 g. Następnie kontynuowano leczenie kortykosteroidami w skojarzeniu z CSA i etopozydem zgodnie z protokołem HLH-2004. W czasie pobytu na OIT wykonano 10 zabiegów TPE, dodatkowo pacjent otrzymał łącznie 11 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, 14 wlewów koncentratu krwinek płytkowych oraz 10 jednostek krioprecypitatu. Po ustabilizowaniu stanu ogólnego pacjenta przekazano do kliniki hematologii i transplantacji szpiku, gdzie kontynuowano leczenie według protokołu HLH-2004. Ze względu na nieakceptowalną toksyczność leczenia, przedłużające się okresy neutropenii i pogorszenie czynności nerek w kwietniu 2019 roku, tj. w 32. tygodniu protokołu, podjęto decyzję o zakończeniu leczenia. W badaniach laboratoryjnych stężenie ferrytyny ustabilizowało się na poziomie $1361\ \mu\text{g/l}$. Obecnie pacjent pozostaje w remisji choroby, pod

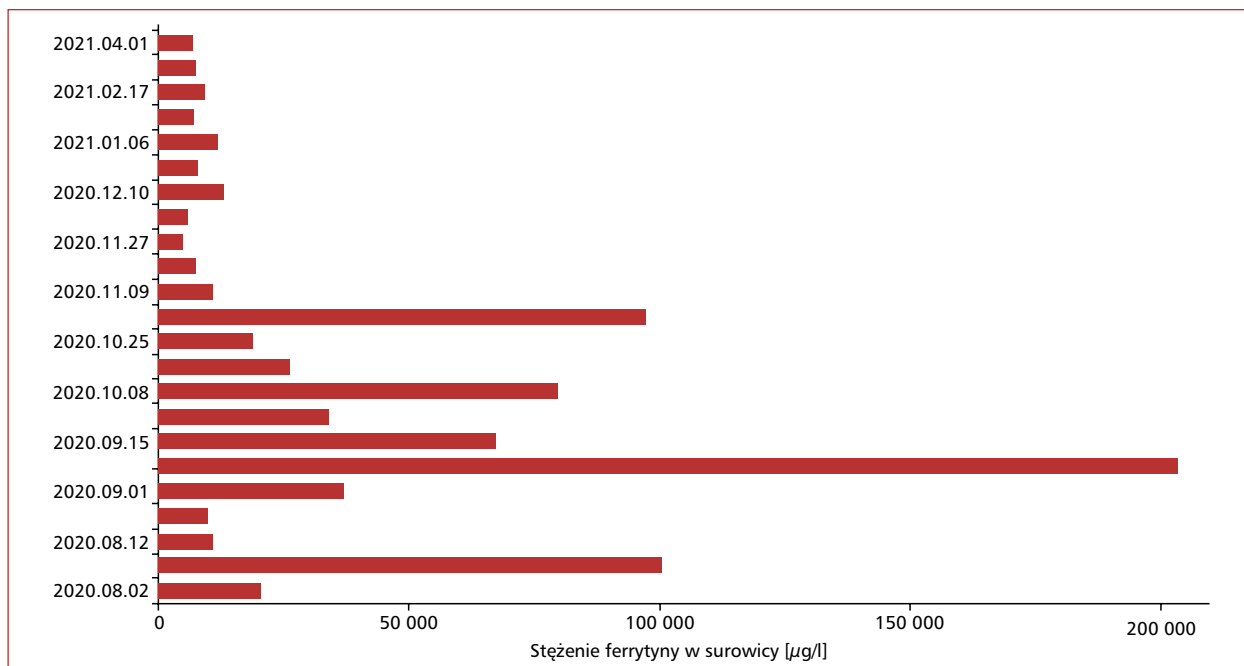
opieką kliniki hematologii i transplantacji szpiku. Stężenie ferrytyny utrzymuje się powyżej górnej granicy normy.

W przedstawionym przypadku czynnikiem wywołującym HLH było prawdopodobnie zakażenie, chociaż podczas hospitalizacji wykonano kilka posiewów krwi, w których nie wyhodowano drobnoustrojów.

Na rycinie 3 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tego pacjenta.

Przypadek 3.

W lipcu 2020 roku do kliniki hematologii i transplantacji szpiku przyjęto 46-letniego mężczyznę, wcześniej hospitalizowanego na OIT z powodu sepsy i ostrego zaburzenia czynności nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego. Na podstawie wykonanych badań diagnostycznych (stwierdzenie hemofagocytów w mielogramie, hiperferrytynemia $100\,372\ \mu\text{g/l}$, hipertriglicydemia) oraz obecności gorączki jako objawu ogólnego wysunięto podejrzenie HLH. Początkowo stosowano kortykosteroidy i etopozyd zgodnie z protokołem HLH-2004. Jednak ze względu na ciężki stan ogólny pacjenta zmniejszono dawkę etopozydu, a z powodu ostrej niewydolności nerek nie podano CSA. Zastosowane leczenie doprowadziło do poprawy stanu chorego, bez konieczności kontynuowania



Rycina 4. Stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia w przypadku 3.

terapii nerkozastępczej. W 2-krotnie wykonanym kontrolnym badaniu szpiku nie stwierdzono hemofagocytów.

Po kilkudniowej obserwacji stan ogólny pacjenta ponownie się pogorszył. Wystąpiła gorączka, a badania laboratoryjne ujawniły zwiększenie stężenia ferrytyny ($203\,220\ \mu\text{g/l}$) i triglicerydów ($726\ \text{mg/dl}$). W rozmazie szpiku ponownie pojawiły się hemofagocyty. Pacjent spełniał kryteria rozpoznania nawrotowej HLH. W teście PCR krwi wykryto DNA EBV. Zakażenie EBV, jak również przebyte zakażenie SARS-CoV-2, mogło być przyczyną wywołania HLH. Ponownie rozpoczęto leczenie według protokołu HLH-2004. Dodatkowo zastosowano rytuksymab w celu eradykacji EBV. W 3. miesiącu hospitalizacji rozpoznano również reaktywację zakażenia CMV. Zastosowano gancyklowir w dawce dostosowanej do wartości klirensu kreatyniny, uzyskując ostatecznie eradykację wirusa. Hospitalizacja była powikłana wstrząsem septycznym wywołanym przez *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) oraz epizodem migotania przedsionków z objawami ostrej niewydolności serca wymagającej kardiowersji elektrycznej.

Podczas kolejnej hospitalizacji w grudniu 2020 roku u pacjenta rozpoznano reinfekcję SARS-CoV-2, przebiegającą bez powikłań. Ze względu na wyniki badań biochemicznych wskazujących na HLH oraz zły stan ogólny pacjenta zdecydowano o rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem poza zare-

jestrowanymi wskazaniami (*off label*). Od stycznia 2021 roku pacjent przyjmuje ruksolitynib w dawce $20\ \text{mg/dobę}$, uzyskując częściową remisję. Obecnie jest w trakcie kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia szpiku od dawcy niespokrewnionego. Trwa poszukiwanie dawcy.

Na rycinie 4 przedstawiono zmiany stężenia ferrytyny w surowicy w okresie leczenia u tego pacjenta.

Dyskusja

Przyczyną HLH jest nadmierna aktywacja układu odpornościowego. Choroba dotyczy bezpośrednio układów krwiotwórczego i tkanki limfoidalnej, a nadmiernie produkowane cytokiny i chemokiny wtórnie uszkodzają inne narządy [8]. Pobudzone limfocyty i makrofagi wytwarzają cytokiny prozapalne, w tym IL-1, IL-6, IL-18 i czynnik martwicy nowotworów alfa ($\text{TNF}\alpha$, *tumour necrosis factor alpha*). Gorączkę wywołują endogenne pirogeny, takie jak IL-1, IL-6 i $\text{TNF}\alpha$ [1, 8]. Cytokiny prozapalne, głównie $\text{TNF}\alpha$ i interferon gamma ($\text{IFN}\gamma$), mogą silnie hamować aktywność lipazy lipoproteinowej, co w konsekwencji prowadzi do nasilonej syntezy triglicerydów [8, 9]. U pacjentów z HLH często stwierdza się również zaburzenia krzepnięcia w postaci izolowanego zmniejszenia stężenia fibrynogenu, najprawdopodobniej w wyniku zwiększonej fibrylizacji. W niektórych

przypadkach hipofibrynogenemia może się wiązać z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym, które może wystąpić w przebiegu ciężkiej HLH [10].

Limfohistiocytozę hemofagocytarną należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej sepsy, układowych chorób tkanki łącznej i zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*). W pracy Jordana i wsp. [11] przedstawiono trudności w diagnostyce różnicowej HLH. Bardzo istotną rolę w procesie diagnostycznym odgrywa czas, ponieważ jak najszybsze ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia może umożliwić skuteczne wyleczenie, co w tym przypadku oznacza uratowanie życia pacjenta.

Patogeneza HLH ma najczęściej charakter wieloczynnikowy. Jedną z możliwych przyczyn HLH jest zakażenie EBV [12]. Istnieją również doniesienia dotyczące występowania HLH w przebiegu zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) lub po szczepieniu przeciwko chorobie koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Dewaele i wsp. [13] przedstawili przypadek pacjenta z ostrą niewydolnością oddechową w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Lubnow i wsp. [14] opisali przypadek 21-letniej pacjentki hospitalizowanej z powodu COVID-19 przebiegającej z zaburzeniami czynności układu oddechowego i wątroby oraz ciężką niedokrwistością hemolityczną. Dodatkowo u pacjentki rozpoznano HLH i z tego powodu stosowano leczenie immunosupresyjne. Z powodu pogorszenia stanu ogólnego pacjentki zaprzestano immunosupresji i z dobrym skutkiem podano osocze uzyskane od ozdowieńców [14]. Tang i Hu [15] opublikowali opis przypadku HLH rozwijającej się u dotychczas zdrowej osoby po szczepieniu przeciw COVID-19. W badaniach laboratoryjnych uzyskano między innymi dodatni wynik testu na obecność DNA EBV. Po potwierdzeniu rozpoznania HLH natychmiast zastosowano kortykosteroidy (octan deksametazonu), po których stan pacjentki uległ poprawie. Autorzy podkreślili znaczenie wykluczenia obecności aktywnego zakażenia EBV lub innych powszechnych wirusów przed szczepieniem przeciw COVID-19 [15].

Obecnie konieczne jest zastosowanie kryteriów diagnostycznych HLH *Study Group 2004*, w których są uwzględnione wszystkie kryteria: laboratoryjne (cytopenia, hipertriglicerydemia, hiperferrytynemia, hipofibrynogenemia, niska lub brak aktywności cytotoksycznej komórek NK, wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora IL-2

[sCD25]), kliniczne (gorączka, splenomegalia) oraz histologiczne (hemofagocytoza w szpiku, węzle chłonny lub płynie mózgowo-rdzeniowym) [16]. W większości laboratoriów hematologicznych nie ma możliwości oznaczania aktywności komórek NK i stężenia rozpuszczalnego IL-2R α , w przeciwieństwie do stężenia ferrytyny, które jest łatwiejsze do oceny, a wyniki mogą być dostępne w dniu wykonania badania [17]. Stężenie ferrytyny jest bardzo czułym i najlepszym parametrem do monitorowania aktywności choroby — zarówno w chwili rozpoznania, jak i w trakcie leczenia. Allen i wsp. [18] wykazali, że stężenie ferrytyny powyżej 10 000 $\mu\text{g/l}$ może być swoistym i czułym kryterium rozpoznania HLH. Podkreślili jednak potrzebę wykluczenia innych chorób mogących prowadzić do zwiększenia stężenia ferrytyny [18].

Z jednej strony w 2021 roku Sandnes i wsp. [19] opublikowali pracę dotyczącą przyczyn hiperferrytynemii w rutynowej praktyce klinicznej. Według opinii autorów tylko 10% przypadków hiperferrytynemii wynika z przeciążenia żelazem. Pozostałe przyczyny obejmują: zapalenie, zespół metaboliczny, przewlekłe spożywanie alkoholu, uszkodzenia komórek, nowotwory złośliwe. Pierwotna i wtórna HLH są rzadkimi przyczynami hiperferrytynemii niezwiązanej z przeciążeniem żelazem [20].

Z drugiej strony ocena stężenia ferrytyny u pacjentów z HLH może dostarczyć bardzo ważnych informacji. W przedstawionych przypadkach 1. i 2. zaobserwowano tendencję do zmniejszania się stężenia ferrytyny po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i ostatecznie uzyskano remisję choroby. Z kolei u trzeciego pacjenta współistniejące zakażenia wirusowe (SARS-CoV-2, EBV, CMV) przyczyniły się do ciągłej aktywności HLH i stałego wysokiego stężenia ferrytyny, mimo leczenia cytostatycznego i immunosupresyjnego. Lin i wsp. [21] przedstawili przydatność regularnych pomiarów stężenia ferrytyny w przewidywaniu wyników leczenia pacjentów z HLH. Kohli i wsp. [22] dodatkowo wskazali, że wysokie stężenia ferrytyny w surowicy są istotnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności i zachorowalności.

Wprowadzenie do leczenia protokołu HLH-94, z modyfikacją w HLH-2004, istotnie zmniejszyło śmiertelność z powodu HLH. Oba protokoły, początkowo opracowane dla dzieci, są powszechnie stosowane, choć nie przeprowadzono ich walidacji u dorosłych. W protokole HLH-2004 od samego początku, a nie po 8 tygodniach podaje się CSA, jak w protokole HLH-94 [23]. Leczenie CSA wiąże się z działaniami niepożądanymi, jak również

przeciwwskazaniami, dlatego HLH-94 pozostaje zalecanym standardem postępowania ze względu na mniejszą toksyczność [24, 25]. W przedstawionych przypadkach zastosowano protokół HLH-2004, ponieważ u pierwszej pacjentki przedbieg choroby był ciężki (z bardzo złym stanem ogólnym), a dobre wyniki tego leczenia zachęciły do wprowadzenia tego protokołu u pozostałych 2 pacjentów. Dokonano jednak pewnych modyfikacji w protokole HLH-2004 (jak u pacjenta 2.) przypominających protokół HLH-94. W 2013 roku prof. Machaczka na podstawie własnych doświadczeń przedstawił propozycję leczenia HLH u dorosłych według protokołu HLH-2004 w autorskiej modyfikacji [26]. U chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu lub z nawrotem choroby możliwe jest wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku z leczeniem pomostowym ruksolitynibem. Wang i wsp. [27] opisali takie zastosowanie ruksolitynibu i odnotowali, że w Chinach trwają badania nad walidacją schematu DEP-R (doksorubicyna, etopozyd, metyloprednizolon, ruksolitynib). Obecnie ruksolitynib otrzymuje trzeci pacjent, u którego chemioterapia pierwszego rzutu zakończyła się niepowodzeniem. Pacjent uzyskał częściową remisję, stabilizację stężenia ferrytyny (6555 $\mu\text{g/l}$), bez reaktywacji zakażenia CMV, EBV i SARS-CoV-2. Nie wymaga hospitalizacji i obecnie trwają poszukiwania dawcy niespokrewnionego w celu wykonania allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Trwają również badania nad zastosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z HLH. Pierwsze doniesienia z 2019 roku dotyczą alemtuzumabu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnej HLH. Pierwsze badania prospektywne wskazują, że alemtuzumab umożliwi kontrolę aktywności HLH przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji [28].

Podsumowanie

Limfohistiocytoza hemofagocytarna to trudny i interdyscyplinarny problem diagnostyczno-leczniczy. Konieczne jest poszerzanie wiedzy dotyczącej konieczności szybkiej i ukierunkowanej diagnostyki. Stężenie ferrytyny wydawało się szczególnie pomocnym parametrem laboratoryjnym, będącym czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia. Właściwa diagnostyka i jak najwcześniejsze leczenie mogą uratować życie pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie

Brak.

Piśmiennictwo

- Jędrzejczak W, Machowicz R, Ochrem B. Histiocytozy zapalne i nowotworowe; Limfohistiocytoza hemofagocytowa. In: Gajewski P ed. Interna Szczeklika. Duży podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 1909–1911.
- Farquhar JW, Claireaux AE AE. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952; 27(136): 519–525, doi: [10.1136/adc.27.136.519](https://doi.org/10.1136/adc.27.136.519), indexed in Pubmed: [13008468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13008468/).
- Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, et al. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr Hematol Oncol. 1996; 18(4): 340–345, doi: [10.1097/00043426-199611000-00002](https://doi.org/10.1097/00043426-199611000-00002), indexed in Pubmed: [8888739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8888739/).
- Stapp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Science. 1999; 286(5446): 1957–1959, doi: [10.1126/science.286.5446.1957](https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1957), indexed in Pubmed: [10583959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583959/).
- Zhang K, Astigarraga I, Bryceson Y et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., eds. GeneReviews. University of Washington, Seattle 2006: 1993–2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301617> (September 30, 2021).
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, et al. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. Blood. 2004; 104(3): 735–743, doi: [10.1182/blood-2003-10-3413](https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3413), indexed in Pubmed: [15069016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15069016/).
- Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(2): 124–131, doi: [10.1002/pbc.21039](https://doi.org/10.1002/pbc.21039), indexed in Pubmed: [16937360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937360/).
- Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. Br J Haematol. 2013; 161(5): 609–622, doi: [10.1111/bjh.12293](https://doi.org/10.1111/bjh.12293), indexed in Pubmed: [23577835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23577835/).
- Henter JI, Carlson LA, Söder O, et al. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991; 80(6-7): 675–681, doi: [10.1111/j.1651-2227.1991.tb11928.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11928.x), indexed in Pubmed: [1867086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1867086/).
- Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Medicine (Baltimore). 2015; 94(40): e1692, doi: [10.1097/MD.0000000000001692](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001692), indexed in Pubmed: [26448017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448017/).
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011; 118(15): 4041–4052, doi: [10.1182/blood-2011-03-278127](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127), indexed in Pubmed: [21828139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828139/).
- Rouphael NG, Talati N, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis. 2007; 7(12): 814–822, doi: [10.1016/s1473-3099\(07\)70290-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(07)70290-6).
- Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020; 135(25): 2323, doi: [10.1182/blood.2020006505](https://doi.org/10.1182/blood.2020006505), indexed in Pubmed: [32556137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556137/).
- Lubnow M, Schmidt B, Fleck M, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver injury induced by hepatic SARS-CoV-2 infection unmasking Wilson's disease: Balancing immunosuppression. Int J Infect Dis. 2021; 103: 624–627, doi: [10.1016/j.ijid.2020.12.047](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.047), indexed in Pubmed: [33412272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33412272/).

15. Tang LV, Hu Yu. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after COVID-19 vaccination. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 87, doi: [10.1186/s13045-021-01100-7](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01100-7), indexed in Pubmed: [34088334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088334/).
16. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–2477, doi: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618), indexed in Pubmed: [30992265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/).
17. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48(2): 124–131, doi: [10.1002/pbc.21039](https://doi.org/10.1002/pbc.21039), indexed in Pubmed: [16937360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937360/).
18. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(6): 1227–1235, doi: [10.1002/pbc.21423](https://doi.org/10.1002/pbc.21423), indexed in Pubmed: [18085676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18085676/).
19. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, et al. Hyperferritinemia — a clinical overview. *J Clin Med.* 2021; 10(9), doi: [10.3390/jcm10092008](https://doi.org/10.3390/jcm10092008), indexed in Pubmed: [34067164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067164/).
20. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(36): 5866–5869, doi: [10.3748/wjg.v12.i36.5866](https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i36.5866), indexed in Pubmed: [17007054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17007054/).
21. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, et al. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(1): 154–155, doi: [10.1002/pbc.22774](https://doi.org/10.1002/pbc.22774), indexed in Pubmed: [20842751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20842751/).
22. Kohli S, Chadha R, Rastogi N, et al. High serum ferritin alone as a predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *EJHaem.* 2021; 2(1): 136–138, doi: [10.1002/jha2.153](https://doi.org/10.1002/jha2.153), indexed in Pubmed: [35846094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35846094/).
23. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019; 133(23): 2465–2477, doi: [10.1182/blood.2018894618](https://doi.org/10.1182/blood.2018894618), indexed in Pubmed: [30992265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992265/).
24. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1508–1517, doi: [10.1016/j.jaip.2018.05.031](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.031), indexed in Pubmed: [30201097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201097/).
25. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017; 130(25): 2728–2738, doi: [10.1182/blood-2017-06-788349](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349), indexed in Pubmed: [28935695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935695/).
26. Machaczka M. Specyfika występowania limfohistiocytozy hemofagocytarnej w okresie wieku dorosłego. *Acta Haematol Pol.* 2013; 44(3): 307–313, doi: [10.1016/j.achaem.2013.07.020](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2013.07.020).
27. Wang JS, Wang YN, Wu L, et al. [Refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with ruxolitinib: three cases report and literatures review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019; 40(1): 73–75, doi: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.014), indexed in Pubmed: [30704233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704233/).
28. Moshous D, Briand C, Castelle M, et al. Alemtuzumab as first line treatment in children with familial lymphohistiocytosis. *Blood.* 2019; 134(Supp_1): 80–80, doi: [10.1182/blood-2019-124477](https://doi.org/10.1182/blood-2019-124477).

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

Pytanie 1.

Połączenie wenetoklaksu z azacytydyną (VenAza, *venetoclax*, *azacitidine*) jest jedną z opcji leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). Wskaż nieprawdziwe twierdzenie.

- A. Jest to schemat pierwszej linii leczenia AML u starszych chorych, niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii
- B. Pozwala na uzyskanie remisji choroby u ponad 60% pacjentów
- C. Docelowa dawka wenetoklaksu po okresie miareczkowania wynosi 400 mg/dobę
- D. Zastosowanie tego schematu nie poprawia znamiennej przeżycia u chorych na AML
- E. Właściwe prowadzenie leczenia i zarządzanie działaniami niepożądanymi wpływa na skuteczność prowadzonej terapii

Pytanie 2.

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem VenAza należą cytopenie: 1) występują one u ponad 80% chorych leczonych zgodnie ze schematem VenAza; 2) w przypadku występowania neutropenii 3. i 4. stopnia zawsze należy wstrzymać leczenie wenetoklaksem i azacytydyną; 3) w przypadku wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia, podczas pierwszego cyklu leczenia VenAza przed uzyskaniem remisji choroby, zaleca się kontynuację leczenia, o ile nie występują powikłania infekcyjne; 4) w przypadku pierwszego epizodu neutropenii 3. lub 4. stopnia, u chorego po uzyskaniu remisji, zalecane jest przerwanie leczenia i odroczenie kolejnego cyklu; 5) w przypadku neutropenii należy każdorazowo zastosować czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*).

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1), 3) i 4)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 2), 4) i 5)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 5)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 2) i 5)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 1), 2) i 3)

Pytanie 3.

Wskaż nieprawdziwe twierdzenie dotyczące zastosowania wenetoklaksu w leczeniu AML.

- A. Jest lekiem metabolizowanym przez cytochrom P450
- B. Może wchodzić w interakcję z innymi lekami często stosowanymi w leczeniu chorych na AML, na przykład lekami przeciwgrzybiczymi
- C. Wszyscy chorzy na AML leczeni VenAza powinni zostać poddani profilaktyce przeciwgrzybiczej posakonazolem
- D. W przypadku równoczesnego zastosowania silnego inhibitora CYP3A należy zmniejszyć dawkę wenetoklaksu
- E. Zastosowanie wenetoklaksu może powodować zespół lizy guza u chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką

Pytanie 4.

Wskaż nieprawdziwe twierdzenie.

- A. Grupy z zespołami mielodysplastycznymi niskiego ryzyka (LR-MDS, *low risk myelodysplastic syndromes*) oraz zespołami mielodysplastycznymi wysokiego ryzyka (HR-MDS, *high risk myelodysplastic syndromes*) różnią się pod względem przeżycia i prawdopodobieństwa transformacji w kierunku AML
- B. Leki hipometylujące są podstawą leczenia pacjentów z nowo rozpoznanymi HR-MDS, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)
- C. U pacjentów z MDS wykazuje się obecność cytopenii normocytarnych lub częściej niedokrwistości makrocytarnej i/lub neutropenii, i/lub małopłytkowości, cytopenii
- D. 5-azacytydyna (5-AZA) i jej analog decytabina (DEC) hamują aktywność metylotransferazy DNA, prowadząc do nasilenia proliferacji komórek
- E. Preparat CC-486 jest doustną postacią AZA, a ASTX727 — doustnym analogiem DEC połączonym z cedazurydyną, inhibitorem deaminazy cytydyny

Pytanie 5.

Wenetoklaks to inhibitor:

- A. CD20
- B. CD38
- C. BCL-2
- D. FLT3
- E. CTLA-4

Pytanie 6.

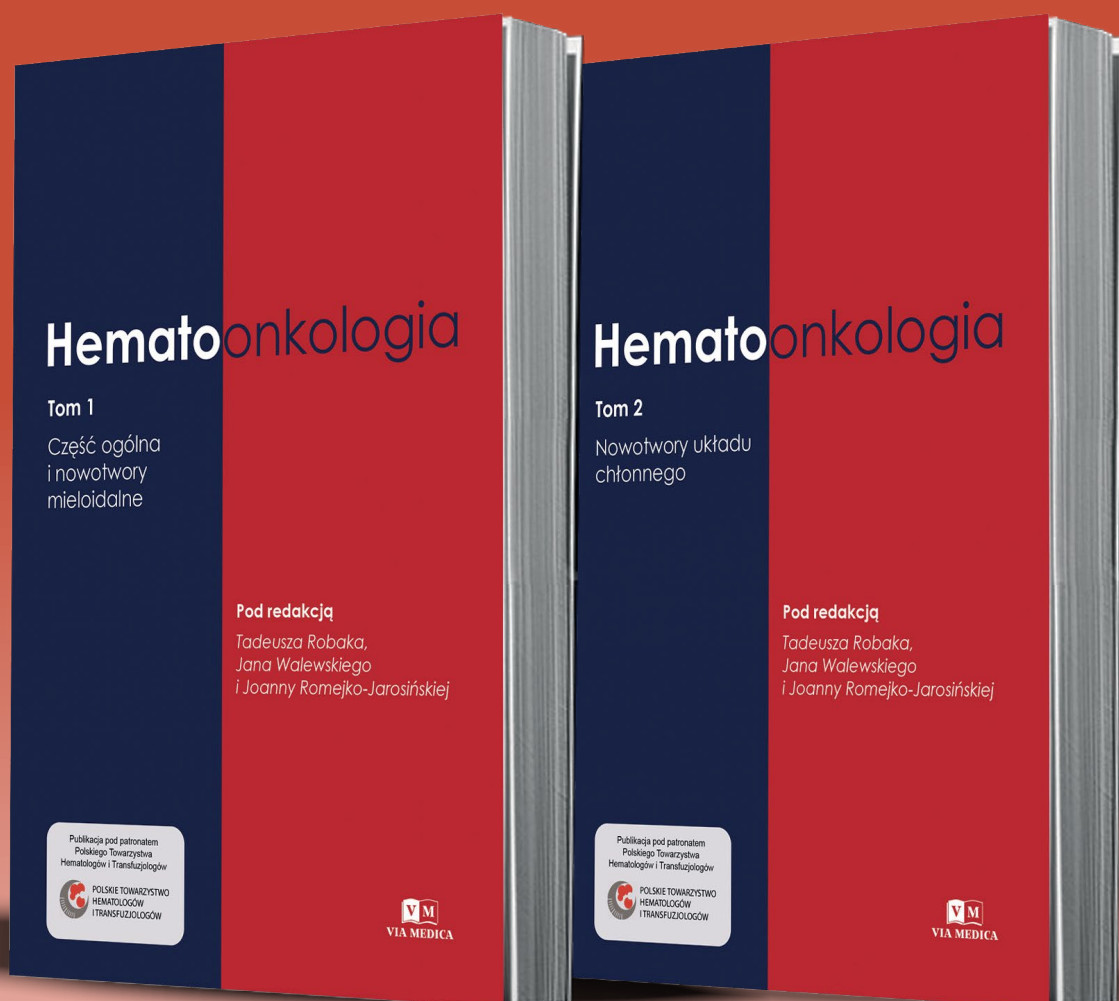
Wskaż, z którymi lekami azacytydyna była stosowana i oceniana w terapii HR-MDS: 1) z lenalidomidem; 2) z durwulumabem; 3) z magrolimabem; 4) z wenetoklaksem; 5) z rygosertybem.

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 2)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 1), 3) i 5)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 1), 2) i 3)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 2) i 4)
- E. Wszystkie twierdzenia są prawdziwe

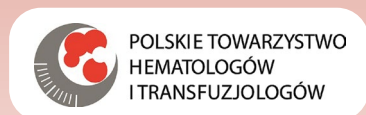
Prawidłowe odpowiedzi:
1D, 2A, 3C, 4D, 5C, 6E

Hematoonkologia

Pod redakcją *Tadeusza Robaka, Jana Walewskiego*
i *Joanny Romejko-Jarosińskiej*



Publikacja pod patronatem
Polskiego Towarzystwa
Hematologów i Transfuzjologów



20-0747.008.002



Dostępne w Internetowej Księgarni Medycznej





dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



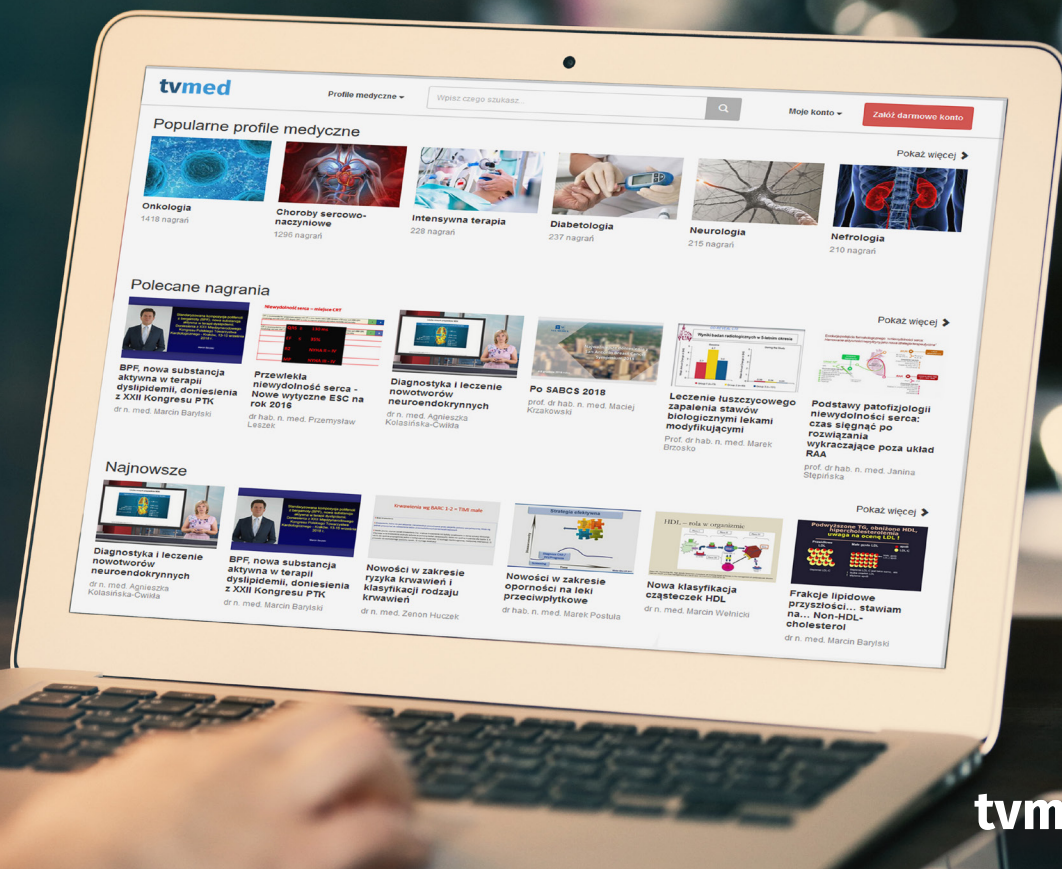
sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl



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