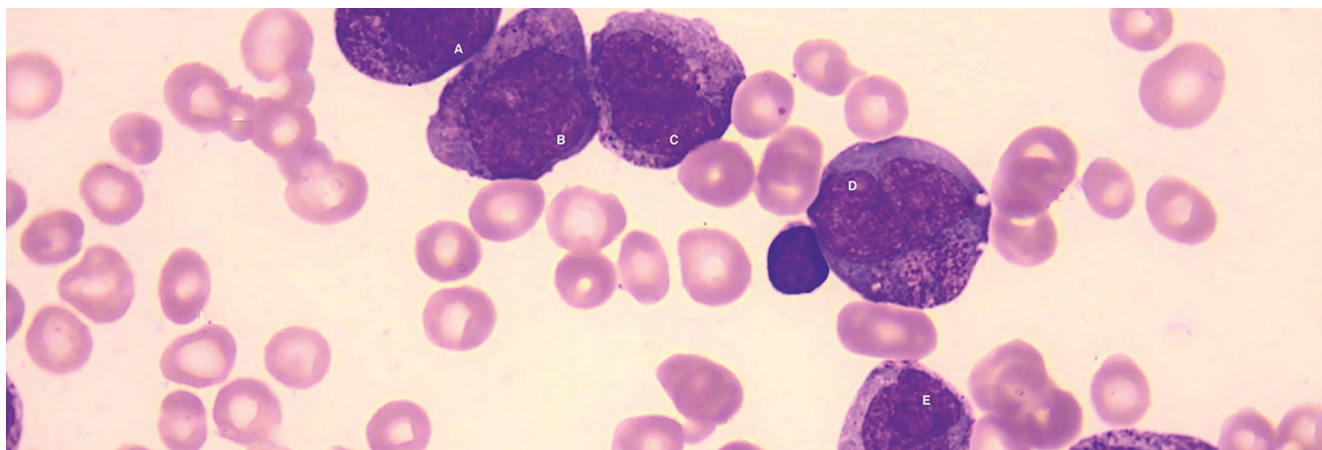




Czasopismo edukacyjne
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Hematologia

Edukacja



Obraz cytologiczny krwi obwodowej u pacjentki z ostrą białaczką promielocytową (A–D — promielocyty, E — metamielocyt)

STANOWISKO EKSPERTÓW

Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w 2024 roku — rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych

Indications for hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents in the year 2024
— recommendations of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jacek Wachowiak, Krzysztof Czyżewski, Katarzyna Drabko, Jolanta Goździk, Bernarda Kazanowska, Iwona Malinowska,
Monika Mielcarek-Siedziuk, Anna Pieczonka, Agnieszka Sobkowiak-Sobierajska, Marek Ussowicz, Grażyna Wróbel,
Krzysztof Kałwak, Jan Styczyński

Czasopismo pod patronatem

PL Polish Lymphoma
RG Research Group



OD PONAD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.



Informacja o leku

Nazwa produktu leczniczego: Xospata 40 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg gilteritynibu (w postaci fumaranu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana (tabletki). **Wskazania do stosowania:** Produkt Xospata jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją *FLT3* u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Xospata powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. Przed przyjęciem gilteritynibu u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML należy potwierdzić mutację FMS-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (ang. *FMS-like tyrosine kinase 3*, *FLT3*) [wewnątrznaczadnikowa duplikacja genu (ang. *internal tandem duplication*, ITD) lub mutację w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase domain*, TKD)] przy użyciu zwalidowanego testu. Podawanie produktu Xospata można wznowić u pacjentów po przeszczeniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT). **Dawkowanie:** Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilteritynibu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę. Przed rozpoczęciem leczenia, w 15. dniu, a następnie co miesiąc przez cały czas trwania leczenia należy ocenić badania biochemiczne krwi, w tym aktywność fosfokinazy kreatynowej (patrz punkt 4.4 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia gilteritynibem, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG) (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL). Kobiętom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciążowego w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Xospata (patrz punkt 4.4, i 4.6 ChPL). Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął złożonej całkowitej remisji (CRc)) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie. **Modifikacje dawki:** Zalecenia dotyczące przerwy w podawaniu, zmniejszenia dawki i zaprzestania podawania produktu Xospata u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML: **Zespół różnicowania:** W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania podać kortykosteroidy i rozpocząć monitorowanie hemodynamiczne (patrz punkt 4.4 ChPL). **Przerwać stosowanie gilteritynibu**, jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów. **Wznowić leczenie gilteritynibem**, podając taką samą dawkę, gdy nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych zmniejszy się do stopnia 2° lub niższego. **Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii:** Zaprzestać stosowania gilteritynibu. **Odstęp QTcF > 500 ms:** Przerwać stosowanie gilteritynibu. **Wznowić leczenie gilteritynibem**, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg*), gdy odstęg QTcF powróci do wartości w zakresie 30 ms wartości początkowej lub ≤ 480 ms. **Zwiększenie odstępu QTcF o więcej niż 30 ms w badaniu EKG w 8. dniu pierwszego cyklu:** Potwierdzić w badaniu EKG w 9. dniu. W przypadku potwierdzenia należy rozważyć zmniejszenie dawki do 80 mg. **Zapalenie trzustki:** Przerwać podawanie gilteritynibu aż do ustąpienia zapalenia trzustki. **Wznowić leczenie gilteritynibem**, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg*). **Inna toksyczność stopnia 3° lub wyższego uznawana za związaną z leczeniem:** Przerwać stosowanie gilteritynibu aż do ustąpienia toksyczności lub zmniejszenia jej nasilenia do stopnia 1°. **Wznowić leczenie gilteritynibem**, podając zmniejszoną dawkę (80 mg lub 120 mg*). **Planowane HSCT:** Przerwać stosowanie gilteritynibu na jeden tydzień przed zastosowaniem leczenia kondycjonującego w HSCT. Leczenie można wznowić 30 dni po HSCT, jeśli nastąpiło wszczepienie, u pacjenta nie wystąpiła ostra postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (stopień ≥ 2), i znajdował się on w złożonej całkowitej remisji (CRc): *a. Stopień 1. oznacza nasilenie „łagodne”, stopień 2. oznacza nasilenie „umiarkowane”, stopień 3. oznacza nasilenie „ciężkie”, stopień 4. oznacza nasilenie „zagrożające życiu”.* *b. Dawka dobową może być zmniejszona ze 120 mg do 80 mg lub z 200 mg do 120 mg.* *c. CRc jest definiowana jako współczynnik remisji we wszystkich całkowitych remisji (definicja całkowitej remisji, patrz punkt 5.1 ChPL), CRp [całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (< 100 x 10⁹/l)] i CRi [spełnione kryteria całkowitej remisji z wyjątkiem pełnej regeneracji hematologicznej, z utrzymującą się neutropenią < 1 x 10⁹/l i całkowitą regeneracją płytek krwi lub bez niej]. Osoby w podeszłym wieku:* Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Xospata nie zaleca się do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), ponieważ w tej populacji nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami z zaburzeniami umiarkowanymi lub ciężkimi (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xospata u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Ze względu na wiązanie się z receptorem 5HT_{2B} w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5 ChPL) u pacjentów w wieku mniej niż 6 miesięcy istnieje możliwość oddziaływania na rozwój serca. **Sposób podawania:** Produkt Xospata jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez. Należy je połkać w całości, popijając wodą i nie należy ich przełamywać ani rozkruszać. Produkt Xospata należy podawać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Jeśli dawka zostanie pominięta lub nie zostanie przyjęta o zwykłej porze, należy podać dawkę jak najwcześniej tego samego dnia, a pacjent powinien powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia. Jeśli podaniu dawki wystąpią wymioty, pacjenci nie powinni przyjmować kolejnej dawki, tylko powinni powrócić do zwykłego schematu dawkowania następnego dnia. **Przedwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Zespół różnicowania:** Stosowanie gilteritynibu wiązało się z występowaniem zespołu różnicowania (patrz punkt 4.8 ChPL). Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek mielodajnych. Nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania obejmują gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenia czynności nerek. W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami wraz z monitorowaniem hemodynamicznym aż do ustąpienia objawów podmiotowych. Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie gilteritynibu do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). Dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć po ustąpieniu objawów podmiotowych i podawać je przez minimum 3 dni. Przedwczesne zakończenie leczenia kortykosteroidami może spowodować nawrót podmiotowych objawów zespołu różnicowania. **Zespół odwracalnej tylniej encefalopatii:** Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylniej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u pacjentów otrzymujących gilteritynib (patrz punkt 4.8 ChPL). PRES to rzadkie, odwracalne zaburzenie neurologiczne, które może manifestować się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami stanu psychicznego lub bez nich. W przypadku podejrzenia PRES należy to potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Zaleca się zaprzestanie leczenia gilteritynibem u pacjentów, u których wystąpił PRES (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL). **Wydłużony odstęg QT:** Stosowanie gilteritynibu wiązało się z wydłużeniem czasu repolarizacji komór serca (odstęg QT) (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL). Wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w pierwszych trzech miesiącach leczenia gilteritynibem. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnym wywiadem kardiologicznym. Hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia gilteritynibem i w jego trakcie należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię. Należy przerwać stosowanie gilteritynibu u pacjentów, u których odstęg QTcF > 500 ms (patrz punkt 4.2 ChPL). Decyzję o wznowieniu leczenia gilteritynibem po wystąpieniu wydłużenia odstępu QT należy podjąć po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie gilteritynibu uznawia się w zmniejszonej dawce, po 15 dniach dawkowania i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie EKG. W badaniach klinicznych 12 pacjentów miało odstęg QTcF > 500 ms. Trzech pacjentów przerwało i ponownie rozpoczęło leczenie bez nawrotu wydłużenia odstępu QT. **Zapalenie trzustki:** Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Należy badać i monitorować pacjentów, u których wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zapalenie trzustki. Należy przerwać stosowanie gilteritynibu, ale można je wznowić, podając zmniejszoną dawkę, gdy ustąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2 ChPL). **Ciężka niewydolność nerek:** Narażenie na gilteritynib może być zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub szybką niewydolnością nerek. Podczas stosowania gilteritynibu należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem toksyczności (patrz punkt 5.2 ChPL). **Interakcje:** Jednoczesne podawanie leków indukujących CYP3A4/P-gp może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na gilteritynib i, w konsekwencji, ryzyka braku skuteczności. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania gilteritynibu z silnymi induktorami CYP3A4/P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przepisywania gilteritynibu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A, P-gp i/lub białka oporności na kaski piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilteritynib. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują silnie aktywności CYP3A, P-gp i/lub BCRP. W sytuacjach, gdy nie istnieją zadowalające alternatywy terapeutyczne, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia toksyczności w trakcie podawania gilteritynibu (patrz punkt 4.5 ChPL). Gilteritynib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilteritynibu z tymi produktami, chyba że jego stosowanie uznaje się za niezbędne dla pacjenta (patrz punkt 4.5 ChPL). **Działanie toksyczne na zarodek lub płód i antykoncepcja:** Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3 ChPL). Kobiętom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciążowego w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia gilteritynibem i stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia gilteritynibem i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki gilteritynibu. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Bezpieczeństwo produktu Xospata oceniono u 319 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilteritynibu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilteritynibu były zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase*, ALT) (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (ang. *aspartate aminotransferase*, AST) (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (53,9%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyn (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%). Najczęściej ciężkimi działaniami niepożądanymi były ostre uszkodzenie nerek (6,6%), biegunka (4,7%), zwiększenie aktywności ALAT (4,7%), duszność (3,4%), zwiększenie aktywności AspAT (3,1%) i niedociśnienie tętnicze (2,8%). Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania (2,2%), wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (0,9%) i zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (0,6%). Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Często: reakcja anafilaktyczna (1,3**; 1,3***). **Zaburzenia układu nerwowego:** Bardzo często: zawroty głowy (20,4**; 0,3***). Niezbyt często: zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (0,6**; 0,6***). **Zaburzenia serca:** Często: wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (8,8**; 2,5***), wysięk osierdziowy (4,1**; 0,9***), zapalenie osierdza (1,6**; 0,***), niewydolność serca (1,3**; 1,3***). **Zaburzenia naczyniowe:** Bardzo często: niedociśnienie tętnicze (17,2**; 7,2***). **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Bardzo często: kaszel (28,2**; 0,3***), duszność (24,1**; 4,4***). Często: zespół różnicowania (3,4**; 2,2***). **Zaburzenia żołądka i jelit:** Bardzo często: biegunka (35,1**; 4,4***), nudności (29,8**; 1,9***), zaparcia (28,2**; 0,6***). **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* (82,1**; 12,9***), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej* (80,6**; 10,3***). **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne:** Bardzo często: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi* (53,9**; 6,3***), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi* (68,7**; 1,6***), ból kończyn (14,7**; 0,6***), ból stawów (12,5**; 1,3***), ból mięśni (12,5**; 0,3***). Często: ból mięśniowo-szkieletowy (4,1**; 0,3***). **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Często: ostre uszkodzenie nerek (6,6**; 2,2***). **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Bardzo często: zmęczenie (30,4**; 3,3***), obrzęki obwodowe (24,1**; 0,3***), astenia (13,8**; 2,5***). Często: złamopodobałość (4,4**; 0,***). * Częstość opiera się na wartościach laboratoryjnych centralnego. ** Wszystkie stopnie ciężkości (%). *** Stopnie ciężkości ≥ 3. (%). **Opis wybranych działań niepożądanych: Zespół różnicowania:** W badaniach klinicznych z udziałem 319 pacjentów leczonych produktem Xospata u 11 (3%) wystąpił zespół różnicowania. Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek szpiku i nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania u pacjentów leczonych produktem Xospata obejmowały gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenie czynności nerek. W niektórych przypadkach jednocześnie wystąpiła ostra gorączkowa dreszczówka demielinacji. Zespół różnicowania wystąpił od jednego dnia (najwcześniej) do 82 dni od rozpoczęcia leczenia produktem Xospata i przebiegał ze współistniejącą leukocytosą lub bez niej. Z 11 pacjentów, u których wystąpił zespół różnicowania, 9 (82%) powróciło do zdrowia po okresie leczenia lub po przerwie w dawkowaniu produktu Xospata. Zalecenia w przypadku podejrzanego zespołu różnicowania podano w punktach 4.2 i 4.4 ChPL. **PRES:** W badaniach klinicznych z udziałem 319 pacjentów leczonych produktem Xospata u 0,6% wystąpił zespół odwracalnej tylniej encefalopatii (PRES). PRES to rzadkie, przemijające zaburzenie neurologiczne, które może objawiać się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez niego. Objawy podmiotowe ustąpiły po zaprzestaniu leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). **Wydłużenie odstępu QT:** Spośród 317 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xospata w dawce 120 mg w badaniach klinicznych, którym zmierzono QTc po rozpoczęciu badania (ang. *post-baseline*), u 4 pacjentów (1%) stwierdzono odstęg QTcF > 500 ms. Ponadto, w zakresie wszystkich dawek, u 12 pacjentów (2,3%) z nawrotową lub oporną na leczenie AML maksymalna wartość odstępu QTcF po rozpoczęciu badania (ang. *post-baseline*) wynosiła > 500 ms (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1 ChPL). **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwaną monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 4921 301, faks: +48 22 4921 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **Podmiot odpowiedzialny:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviushweg 62, 2333 BE Leiden, Holandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/19/1399/001 – wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania – Rpz.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu> lub na stronie www.astellas.com/pl/product-introductions/charakterystyki-produktow-leczniczych.



Lek XOSPATA

Wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów i stosowany doustnie, pozwala uzyskać trwałą supresję mutacji FLT3, jednocześnie oferując wygodę leczenia w warunkach domowych¹



Rozpoznanie

Nawrotowa AML z obecnością mutacji FLT3-TKD

Lucyna, 57 lat

XOSPATA Nawrót Dobry stan ogólny

dla dorosłych pacjentów w dobrym stanie ogólnym z R/R FLT3m+ AML, takich jak Lucyna¹



Rozpoznanie

Oporna na leczenie AML z obecnością mutacji FLT3-ITD

Józef, 67 lat

XOSPATA Oporność Dobry stan ogólny

dla dorosłych pacjentów w dobrym stanie ogólnym z R/R FLT3m+ AML, takich jak Józef¹



Rozpoznanie

Nawrotowa AML z mutacjami FLT3-ITD i IDH2 oraz zidentyfikowanie odpowiedniego dawcy do HSCT

Paweł, 43 lata

XOSPATA Nawrót Dobry stan ogólny

dla dorosłych pacjentów w dobrym stanie ogólnym z R/R FLT3m+ AML, takich jak Paweł¹



Rozpoznanie

Nawrotowa AML z mutacjami FLT3-ITD, NPM1 i IDH1

Joanna, 77 lat

XOSPATA Nawrót Gorszy stan ogólny

dla dorosłych pacjentów w gorszym stanie ogólnym z R/R FLT3m+ AML, takich jak Joanna¹

XOSPATA może pomóc pacjentom w dobrym i gorszym stanie ogólnym, takim jak Lucyna, Józef, Paweł i Joanna, w osiągnięciu dłuższego czasu przeżycia¹

Lucyna, Józef, Paweł i Joanna nie są prawdziwymi pacjentami.

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego XOSPATA.

Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/19/1399/001 – wydane przez Komisję Europejską. Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania – Rpz. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna u przedstawiciela Astellas Pharma Sp. z o.o.



MAT-PL-XOS-2024-00023 | Lipiec 2024

XOSPATA™
gilterytynib 40 mg
tabletki

Hematologia

Edukacja



Czasopismo edukacyjne
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

REDAKTOR NACZELNA

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

ZASTĘPCZYNI REDAKTOR NACZELNEJ

Anna Czyż, Wrocław

Joanna Drozd-Sokołowska, Warszawa

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 Juszczynski, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgnarska

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

SEKRETARZ REDAKCJI

Joanna Drozd-Sokołowska, Warszawa

REDAKTOR PROWADZĄCA

Marta Gołojuch, Gdańsk

RADA NAUKOWA

Iwona Auer-Grzesiak, Calgary

Łukasz Bołkun, Białystok

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

Hematologia — Edukacja (ISSN 2720-2240)

jest czasopismem wydawanym 4 razy w roku

przez VM Media Group sp. z o.o.

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: emaranda@ihit.waw.pl

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej na 2024 rok dla odbiorców indywidualnych wynosi 306 zł, a dla instytucji 612 zł

tel. 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

VM Media Group sp. z o.o.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A.

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

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

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 jakiegokolwiek 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_edukacja/about/legalNote



23-0655-001.001



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

Spis treści

■ STANOWISKO EKSPERTÓW

- Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w 2024 roku — rekomendacje Polskiej
Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych 1
- Indications for hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents in the year 2024 — recommendations
of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation**
- Jacek Wachowiak, Krzysztof Czyżewski, Katarzyna Drabko, Jolanta Goździk, Bernarda Kazanowska, Iwona Malinowska, Monika Mielcarek-Siedziuk,
Anna Pieczonka, Agnieszka Sobkowiak-Sobierajska, Marek Ussowicz, Grażyna Wróbel, Krzysztof Kałwak, Jan Styczyński*

■ WYTYCZNE EKSPERTÓW

- Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — zalecenia postępowania opracowane
przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej 18
- Primary immune thrombocytopenia — treatment recommendations developed by the Polish Society
of Pediatric Oncology and Hematology**
- Paweł Łąguna, Jan Styczyński, Sylwia Kołtan, Monika Richert-Przygorńska, Marek Karwacki, Wanda Badowska, Walentyna Balwierz,
Radosław Chaber, Katarzyna Derwich, Katarzyna Drabko, Nina Irga-Jaworska, Krzysztof Kałwak, Grażyna Karolczyk, Maryna Krawczuk-Rybak,
Agnieszka Mizia-Malarz, Tomasz Szczepański, Tomasz Urański, Wojciech Młynarski*
- Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej 31
- Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment**
- Bartosz Puła, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska, Krzysztof Jamroziak, Krzysztof Giannopoulos, Tomasz Wróbel, Tadeusz Robak, Iwona Hus*

■ ARTYKUŁY PRZEGŁĄDOWE

- Aktualne miejsce hydroksymocznika w leczeniu czerwienicy prawdziwej 38
- Current status of hydroxyurea in treatment of polycythemia vera**
- Weronika Marzena Lebowia, Anna Ignatowicz, Julia Ząber, Tomasz Sacha*
- Rzadkie choroby limfoproliferacyjne ujęte w 5. wersji klasyfikacji WHO 44
- Rare lymphoproliferative disorders included in the 5 version of the WHO classification**
- Magdalena Anna Olszewska-Szopa*

■ OPISY PRZYPADKU

- Skuteczne leczenie celowane z użyciem inhibitorów kinazy FLT3 w odpornej/nawrotowej ostrej białaczce szpikowej
z mutacją FLT3-ITD oraz NPM1 i chorobą pozaszpikową 55
- The use of FLT3 kinase inhibitors in the directed treatment of relapsed/refractory FLT3-ITD and NPM1 mutated acute myeloid
leukemia with extramedullary disease**
- Patryk Sobieralski, Witold Prejzner, Alicja Sadowska-Klasa, Jan Maciej Zaucha, Agnieszka Piekarska*

Gilterytynib w leczeniu 2. linii chorego na oporną ostrą białaczkę szpikową z towarzyszącymi mutacjami *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD*

61

Gilteritinib in the treatment of a patient with refractory acute myeloid leukemia with associated *FLT3-ITD* and *FLT3-TKD* mutations

Paweł Jerzy Szwedyk

Gilterytynib w leczeniu pacjentki ze wznową ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych

65

Gilteritinib in the treatment of a female patient with relapsed acute myeloid leukemia with *FLT3-ITD* mutation following allogeneic cell transplantation

Zuzanna Magdalena Rzetelska, Andrzej Szczepaniak, Lidia Gil

Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w 2024 roku — rekomendacje Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych

Indications for hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents in the year 2024 — recommendations of the Polish Pediatric Study Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Jacek Wachowiak¹, Krzysztof Czyżewski², Katarzyna Drabko³, Jolanta Goździk⁴, Bernarda Kazanowska⁵, Iwona Malinowska⁶, Monika Mielcarek-Siedziuk⁵, Anna Pieczonka¹, Agnieszka Sobkowiak-Sobierajska¹, Marek Ussowicz⁵, Grażyna Wróbel⁵, Krzysztof Kałwak⁵, Jan Styczyński²

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

³Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantacji, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Ośrodek Transplantacji, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Krakowie

⁵Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁶Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

Jacek Wachowiak
Klinika Onkologii, Hematologii
i Transplantologii Pediatricznej UM
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
e-mail: wachowiak.jacek@outlook.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 1–17
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

U dzieci i młodzieży transplantacja komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) znajduje zastosowanie w chorobach nowotworowych oraz we wrodzonych i nabytych chorobach nieonkologicznych. Wskazania do HSCT ustalane są w kontekście aktualnych wyników leczenia z zastosowaniem innych opcji terapeutycznych — HSCT jest wskazana tylko wtedy, gdy jest jedyną skuteczną metodą leczenia lub gdy znacząco zwiększa szanse chorego na wyleczenie. Ze względu na postępy leczenia konwencjonalnego oraz immunoterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie i terapii genowej, a także z uwagi na postępy w zakresie procedury HSCT, wskazania do transplantacji muszą być regularnie aktualizowane. Dlatego Polska Pediatriczna Grupa ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) po raz kolejny nowelizuje rekomendacje dotyczące wskazań do HSCT w populacji pediatricznej z uwzględnieniem bieżących zaleceń *European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)*, w tym zaleceń *EBMT Pediatric Diseases Working Party* oraz *EBMT Inborn Errors Working Party*, a także wytycznych zawartych w protokołach terapeutycznych aktualnie obowiązujących w 18 ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej akredytowanych przez PTOHD. Przedstawione rekomendacje skierowane są w pierwszym rzędzie do ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej oraz do ośrodków, w których prowadzona jest diagnostyka i leczenie pierwotnych niedoborów odporności i wrodzonych chorób metabolicznych, bowiem to na tych ośrodkach spoczywa obowiązek zidentyfikowania wskazań do HSCT i skierowania pacjenta w odpowiednim czasie do transplantacji w jednym z sześciu dziecięcych ośrodków przeszczepiania komórek krwiotwórczych w Polsce. Aktualnie ośrodki te posiadają ogółem 45 stanowisk transplantacyjnych, co gwarantuje przeprowadzenie HSCT w optymalnym punkcie czasowym terapii u każdego pacjenta pediatricznego ze wskazaniami do transplantacji.

Słowa kluczowe: transplantacja komórek krwiotwórczych, wskazania, dzieci, młodzież

ABSTRACT

In pediatric population, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) plays an important role in the treatment of hematological malignancies, solid tumors, and acquired and congenital non-malignant disorders. Indications for HSCT in children and adolescents are established in the context of recent results of other therapeutic options, i.e. transplantation is justifiable exclusively if this is the treatment of choice or treatment significantly improving patient chances to be cured. Due to the advances of non-transplant treatment strategies as well as progress in the field of HSCT the indications for HSCT require to be regularly up-dated. Therefore, the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation presents the revised indications for HSCT in pediatric population, which take into account the current guidelines from the Pediatric Diseases Working Party and Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) as well as those included in the international treatment protocols currently applied in the 18 Polish centers of pediatric oncology and hematology accredited by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology. The recommendations are addressed first of all to pediatric centers involved in diagnostics and treatment of the hematological malignancies, solid tumours, acquired and congenital non-malignant disorders of hematopoietic system, primary immunodeficiencies, and inborn errors of metabolism, because it is their responsibility to identify indication for HSCT in an individual patient and refer him at the appropriate time to one of 6 Polish pediatric HSCT centers. These centers possesses all-in 45 transplant beds, which ensures HSCT at optimal time point in every Polish child with indication for transplantation.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, indications, children, adolescents

WPROWADZENIE

Transplantacja komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą, w ramach której komórki krwiotwórcze pochodzące od dawcy allogenicznego dobrane w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) lub komórki autologiczne są podawane dożylnie choremu biorcy w celu całkowitej lub częściowej wymiany układu krwiotwórczego lub jego odbudowy. U dzieci i młodzieży HSCT znajduje zastosowanie w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, guzów litych oraz wielu nabytych i wrodzonych chorób nienowotworowych, w tym nabytych i wrodzonych niewydolności układu krwiotwórczego, wrodzonych zaburzeń odporności, wrodzonych chorób metabolicznych, hemoglobinopatii oraz chorób autoimmunologicznych. Wskazania do HSCT ustalane są w kontekście aktualnych wyników leczenia uzyskiwanych po zastosowaniu innych opcji terapeutycznych — HSCT jest wskazana tylko wtedy, gdy jest jedyną skuteczną metodą leczenia lub gdy znacząco zwiększa szanse chorego na wyleczenie. Ze względu na postępy leczenia konwencjonalnego oraz coraz szerzej stosowanych immunoterapii, terapii ukierunkowanej molekularnie i terapii genowej, a także z uwagi na postępy w zakresie procedury HSCT, wskazania do transplantacji muszą być regularnie aktualizowane.

Dlatego też Polska Pediatryczna Grupa ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych (PPGTTK) co kilka lat nowelizuje rekomendacje dotyczące wskazań do HSCT u dzieci i młodzieży z uwzględnieniem aktualnych rekomendacji *European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation* (EBMT), w tym zaleceń EBMT *Pediatric Diseases Working Party*, EBMT *Inborn Errors Working Party* oraz *European Wor-*

king Group of Myelodysplastic Syndrome and Severe Aplastic Anemia (EWOG-MDS/SAA), a także wskazań zawartych w protokołach terapeutycznych aktualnie przyjętych jako obowiązujące przez Polską Pediatryczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGdsLBiCh), Polską Pediatryczną Grupę ds. Guzów Litych (PPGdsGL) oraz Polską Pediatryczną Grupę ds. Niedokrwistości i Skaz Krwotocznych, które podobnie jak PPGTKK działają w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD).

Znajomość tych rekomendacji jest szczególnie ważna w 18 ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej akredytowanych przez PTOHD oraz w ośrodkach, w których są diagnozowane i leczone wrodzone zaburzenia odporności, wrodzone choroby metaboliczne i/lub choroby autoimmunologiczne, bowiem to na tych ośrodkach spoczywa odpowiedzialność za zidentyfikowanie wskazań do HSCT i skierowanie pacjenta odpowiednio wcześniej do jednego z 6 dziecięcych ośrodków przeszczepiania komórek krwiotwórczych (Bydgoszcz, Kraków, Lublin, Poznań, Warszawa, Wrocław). Aktualnie ośrodki te posiadają ogółem 45 stanowisk transplantacyjnych, co umożliwia przeprowadzenie optymalnego rodzaju HSCT w optymalnym punkcie czasowym terapii u każdego pacjenta pediatrycznego ze wskazaniem do transplantacji.

WSKAZANIA DO HSCT W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH U DZIECI I MŁODZIEŻY

Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) umożliwia zastosowanie poprzedzającego transplantację napromieniania całego ciała i/lub wysokodawkowanej chemioterapii, które w przypadku chorób rozrostowych

układu krwiotwórczego nie tylko generują mieloablację i głęboką immunosupresję niezbędne do trwałego przyjęcia allogenicznych komórek krwiotwórczych, ale także istotnie redukują masę przetrwałych komórek białaczkowych opornych na konwencjonalne dawki chemioterapii, przez co zwiększają szansę na trwałą potransplantacyjną remisję białaczki lub chłoniaka. Co więcej, allo-HSCT umożliwia wykorzystanie potencjału przeciwnowotworowego allogenicznych komórek immunokompetentnych (limfocyty T gamma-delta, komórki NK) w reakcji przeszczep przeciw rezydualnym komórkom białaczkowym lub komórkom chłoniaka (GvLR, *graft versus leukemia/lymphoma reaction*), a zatem jest formą immunoterapii adoptywnej.

Allogeniczna HSCT, w zależności od wyników leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego uzyskiwanych z zastosowaniem chemioterapii konwencjonalnej, obecnie coraz częściej w połączeniu z leczeniem celowanym, pełni funkcję:

- metody leczenia z wyboru w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego, w których allo-HSCT jest nadal jedyną skuteczną metodą terapii;
- konsolidacji pierwszej pełnej remisji (CR1, *1st complete remission*) choroby rozrostowej z wykładnikami wysokiego ryzyka nawrotu choroby;
- konsolidacji drugiej lub kolejnej CR ($\geq$ CR2) po nawrocie choroby rozrostowej, gdy leczenie konwencjonalne niedostatecznie zabezpiecza chorego przed kolejną wznową białaczki.

Transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSC), w odróżnieniu od allo-HSCT, w populacji pediatrycznej ma zastosowanie nieomal wyłącznie w chorobach nowotworowych i umożliwia odbudowę własnego krwiotworzenia po zastosowaniu wysokodawkowanej chemioterapii (tzw. megachemioterapii), której zadaniem

jest eradykacja rezydualnych komórek nowotworowych przetrwałych pomimo wcześniej stosowanej chemioterapii konwencjonalnej, a w przypadku guzów litych także leczenia operacyjnego. Obecnie coraz częściej auto-HSCT stanowi pomost do zastosowania potransplantacyjnej radioterapii, immunoterapii, leczenia celowanego molekularnie i/lub leczenia biologicznego, stosowanych w celu konsolidacji efektu przeciwnowotworowego megachemioterapii, co jest szczególnie ważne ze względu na to, że auto-HSCT w odróżnieniu od allo-HSCT nie wykazuje efektu immunoterapeutycznego.

WSKAZANIA DO HSCT W CHOROBAH ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) w CR1. Od 2021 roku dzieci z ALL powyżej 1 r.ż. są kwalifikowane do grup rokowniczych i leczone zgodnie z wytycznymi niekomercyjnego badania klinicznego AIEOP-BFM ALL 2017 POLAND [1], a dzieci z wykładnikami wysokiego ryzyka wznowy białaczki są kwalifikowane do allo-HSCT w oparciu o kryteria zdefiniowane w wyżej wspomnianym programie. Kryteria te uwzględniają wybrane defekty genetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym (*TCF3-HLF*, *KMT2A-AFF1*, hypodiploidia < 44 chromosomów lub indeks DNA < 0.8 , IKZF1^{plus}), T-komórkowy immunofenotyp blastów, a także odpowiedź na leczenie uzyskaną w 8., 15. i 33. dobie oraz w 12. tygodniu terapii (tab. 1). W zależności od konstelacji tych kryteriów nie tylko weryfikowane są wskazania do allo-HSCT, ale także rekomendowany jest typ dawcy komórek krwiotwórczych,

Tabela 1. Wskazania do allo-HSCT i rekomendowany typ dawcy HSC według programu AIEOP-BFM ALL 2017 Poland u wszystkich pacjentów pediatrycznych z ALL w CR1 z wyjątkiem dzieci z pB-ALL poniżej 1 r.ż. o rearanżacji *KMT2A* [1]

	Wynik PCR-MRD				
	TP1 uj.	TP1 lub TP2 dodatnia i TP2 $< 5 \times 10^{-4}$	MRD-HR		Bez wyniku MRD
			MRD TP2 $\geq 5 \times 10^{-4}$ do $< 5 \times 10^{-3}$	MRD TP2 $\geq 5 \times 10^{-3}$	
TCF3-HLF	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD
Brak CR w 33. dobie leczenia	b.w. ^b	MD ^b	MD/MMD	MD/MMD	MD/MMD
KMT2A-AFF1	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
Hypodiploidia < 44 chromosomów lub indeks DNA $< 0.8^a$	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
IKZF1 ^{plus} i FCM-MRD w dniu 15 $\geq 10\%$	b.w.	MD	MD	MD/MMD	MD
IKZF1 ^{plus} i FCM-MRD w dniu 15 $< 10\%$	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	MD
T-ALL + PPR i/lub FCM-MRD d15 $\geq 10\%$	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	MD
Żadne z powyższych kryteriów	b.w.	b.w.	MD	MD/MMD	b.w.

^aObecność 44 chromosomów kwalifikuje do grupy wysokiego ryzyka, ale nie ma wpływu na wskazania do allo-HSCT; ^bBrak remisji wyłącznie w odniesieniu do pozaszczepowej lokalizacji choroby, wskazania do allo-HSCT należy ustalać indywidualnie w porozumieniu z koordynatorem krajowym; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; b.w. — brak wskazań do allo-HSCT; FCM-MRD — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą wieloparametrycznej cytofluorymetrii; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; MD (*matched donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA lub inny niż rodzeństwo dawca zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z jedną niezgodnością alleliczną w jednym z w/w loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej; MRD-HR (*minimal residual disease-high risk*) — poziom minimalnej choroby resztkowej wskazujący na bardzo wysokie ryzyko nawrotu; PCR-MRD (*polymerase chain reaction-minimal residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą RQ-PCR; PPR (*poor prednisone response*) — zła odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia; TP1 (*time point 1*) — pierwszy punkt czasowy, tj. 33. doba leczenia indukującego remisję; TP2 (*time point 2*) — drugi punkt czasowy, tj. 12. tydzień leczenia

Tabela 2. Wskazania do allo-HSCT i rekomendowany typ dawcy HSC według programu AIEOP-BFM ALL 2017 Poland u dzieci w CR1 pB-ALL o rearanżacji *KMT2A* poniżej 1 r.ż. [1]

	Wynik PCR-MRD			
	MRD TP2 $< 5 \times 10^{-4}$	MRD TP2 $\geq 5 \times 10^{-4}$ - $< 5 \times 10^{-3}$	MRD TP2 $\geq 5 \times 10^{-3}$	Bez wyniku MRD
Brak CR w 33. dobie leczenia	MD	MD/MMD	MD/MMD	MD
Wiek < 6 miesięcy i wstępna WBC $> 300,000/\mu\text{l}$	MD	MD	MD/MMD	MD
Wiek < 6 miesięcy i PPR	MD	MD	MD/MMD	MD
Żadne z powyższych kryteriów	b.w.	MD	MD/MMD	b.w.

allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; b.w. — brak wskazań do allo-HSCT; MD (*matched donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA lub inny niż rodzeństwo dawca zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z jedną niezgodnością alleliczną w jednym z w/w loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej; PCR-MRD (*polymerase chain reaction-minimal residual disease*) — poziom mierzalnej choroby resztkowej oznaczanej metodą RQ-PCR; PPR (*poor prednisone response*) — zła odpowiedź na prednizon w 8. dobie leczenia; TP2 (*time point 2*) — drugi punkt czasowy, tj. 12. tydzień leczenia

tj. wyłącznie dawca w pełni zgodny (MD, *matched donor*) lub w przypadku wykładników bardzo wysokiego ryzyka wznowy także dawca częściowo niezgodny (MMD, *mismatched donor*). Allo-HSCT przeprowadza się po trzech blokach terapii HR lub po trzech kursach blinatumomabu u dzieci z ALL z prekursora limfocyty B (pB-ALL, *precursor B cell ALL*) zrandomizowanych do eksperymentalnego ramienia terapeutycznego, jednak jeśli po trzecim bloku HR lub po trzecim kursie blinatumomabu poziom mierzalnej choroby resztkowej (MRD, *measurable residual disease*) wynosi $\geq 5 \times 10^{-4}$, wtedy transplantację poprzedza intensyfikacja leczenia w celu obniżenia poziomu MRD przed allo-HSCT.

Badania diagnostyczne biorcy komórek krwiotwórczych poprzedzające transplantację, dobór dawcy komórek krwiotwórczych, kondycjonowanie przed transplantacją, profilaktykę choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) oraz leczenie wspomagające prowadzi się zgodnie z wytycznymi zawartymi w protokole niekomercyjnego badania klinicznego ALL SCTped 2012 FORUM (wersja 7.0. z dnia 29.10.2022 r.). W oparciu o wyniki tego badania obecnie u dzieci z ALL w wieku > 4 lat rekomendowane jest kondycjonowanie oparte na frakcjonowanym napromienianiu całego ciała (FTBI, *fractionated total body irradiation*) i etopozydzie, a u dzieci w wieku ≤ 4 lat kondycjonowanie farmakologiczne oparte na busulfanie lub treosulfanie w połączeniu z fludarabiną i tiotepą [2].

Niemowlęta ALL w CR1. Od 2021 r. niemowlęta z ALL są leczone, podobnie jak dzieci ≥ 1 r.ż., według protokołu badania klinicznego AIEOP-BFM ALL 2017 Poland [1].

U niemowląt z pB-ALL bez rearanżacji *KMT2A* lub z ALL z prekursora limfocyty T (*precursor T cell ALL*, T-ALL) kwalifikacja do grupy rokowniczej, stratyfikacja leczenia oraz kwalifikacja do allo-HSCT i dobór dawcy dokonywane są w oparciu o te same kryteria i zasady co u dzieci z ALL ≥ 1 r.ż. (tab. 1).

Niemowlęta z pB-ALL z rearanżacją *KMT2A* są kwalifikowane do grupy wczesnego wysokiego ryzyka (*early HR*) oraz do grupy wysokiego ryzyka (*final HR*), a wskazania do allo-HSCT u tych niemowląt ustalane są z uwzględnieniem wieku w chwili rozpoznania, liczby leukocytów we krwi obwodowej w chwili rozpoznania, a także odpowiedzi

na leczenie w 8. i 33. dobie oraz w 12. tygodniu terapii (tab. 2). W zależności od konstelacji wspomnianych kryteriów rekomendowany jest również typ dawcy komórek krwiotwórczych, tj. MD lub także MMD. Allogeniczna HSCT przeprowadza się po trzech blokach HR, jednak jeśli po trzecim bloku HR poziom MRD wynosi $\geq 5 \times 10^{-4}$, wtedy transplantację poprzedza intensyfikacja leczenia w celu obniżenia poziomu MRD przed allo-HSCT.

Obecnie w Polsce wdrażane jest niekomercyjne badanie kliniczne o nazwie „Interfant-21: międzynarodowy wspólny protokół leczenia niemowląt poniżej 1 roku z ostrą białaczką limfoblastyczną o rearanżacji *KMT2A* lub z ostrą białaczką o mieszanym fenotypie”, w którym zdefiniowane są następujące wskazania do allo-HSCT u niemowląt spełniających kryteria włączenia do wcześniej wymienionego badania, tj. grupa wysokiego ryzyka wznowy lub grupa pośredniego ryzyka z MRD $\geq 1\%$ na zakończenie indukcji remisji lub grupa pośredniego ryzyka z MRD $> 0.01\%$ po pierwszym cyklu blinatumomabu lub grupa pośredniego ryzyka ze wzrostem poziomu MRD do $> 0.01\%$ po drugim cyklu blinatumomabu lub bloku MARMA.

Ph+ ALL w CR1. Dzieci z Ph+ ALL leczone są od 2021 roku zgodnie z wytycznymi międzynarodowego niekomercyjnego badania klinicznego EsPhALL2017/COGAALL1631 (wersja 3.1 z dn. 15.01.2021 r.) [3]. Zgodnie z tym programem allo-HSCT należy przeprowadzić w CR1 u każdego chorego z grupy wysokiego ryzyka, tj. u każdego chorego, u którego po zakończeniu indukcji IB spostrzega się MRD $\geq 5 \times 10^{-4}$ lub szpik M2 potwierdzony badaniem cytofluorymetrycznym lub badaniem BCR::*ABL1* metodą FISH lub szpik M3 lub obecność pozaszpikowych ognisk białaczki. Transplantację należy przeprowadzić po trzecim bloku chemioterapii konsolidującej (Consolidation 3#), możliwie najszybciej po jego zrealizowaniu. Od 56. do 365. doby po allo-HSCT należy stosować imatynib jako potransplantacyjne leczenie podtrzymujące. Dawcą komórek krwiotwórczych może być zgodny lub częściowo niezgodny dawca rodzinny lub niespokrewniony.

Ostra białaczka limfoblastyczna w CR2. Dzieci, u których wystąpił nawrót ALL, leczone są obecnie według międzynarodowego niekomercyjnego badania klinicz-

Tabela 3. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną w drugiej lub kolejnej pełnej remisji oraz rekomendowany typ dawcy według programu IntReALL 2010 [4, 5]

Typ dawcy	SR								HR
	Późna izolowana lub mieszana wznowa szpikowa			Wczesna mieszana wznowa szpikowa			Izolowana wznowa pozaszpikowa		
	MRD GR	MRD PR	MRD ND	MRD GR	MRD PR	MRD ND	Późna	Wczesna	
MSD/MD	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
MMD	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; HR (*high risk*) — wysokie ryzyko; MD (*matched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub z niezgodnością alleliczną w jednym z w/w loci za wyjątkiem niezgodności w locus DRB1; MMD (*mismatched donor*) — dawca rodzinny lub dawca niespokrewniony częściowo niezgodny w HLA; MRD (*measurable residual disease*) — mierzalna choroba resztkowa; MRD GR (*good response*) — dobra odpowiedź na leczenie indukujące remisję oceniana w oparciu o wynik MRD (w ramieniu A — $MRD \leq 10^{-3}$; w ramieniu B — $\leq 10^{-4}$); MRD ND (*not detected*) — brak wyniku MRD; MRD PR (*poor response*) — zła odpowiedź na leczenie indukujące remisję oceniana w oparciu o wynik MRD (w ramieniu A — $MRD \geq 10^{-3}$; w ramieniu B — $\geq 10^{-4}$); MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; SR (*standard risk*) — standardowe ryzyko

nego IntReALL 2010 [4, 5]. Zalecenia dotyczące wskazań do allo-HSCT i doboru dawcy komórek krwiotwórczych u dzieci z ALL w CR2 definiuje wspomniany wcześniej program i protokół badania ALL SCTped FORUM 2012 [2]. Zostały one ustalone z uwzględnieniem grupy ryzyka oraz wyników oznaczeń poziomu MRD, w pierwszej kolejności metodą PCR (tab. 3).

W grupie ryzyka standardowego (SR, *standard risk*) allo-HSCT należy przeprowadzić w 17.–18. tygodniu leczenia u wszystkich pacjentów z wyjątkiem: 1) pacjentów z późną mieszaną wznową i niskim poziomem MRD (w 28. dniu $< 10^{-3}$ dla ramienia SR A lub w 35 dniu $< 10^{-4}$ dla ramienia SR B) oraz 2) pacjentów z izolowaną późną wznową pozaszpikową. Jeżeli u pacjenta z grupy SR z późnym izolowanym lub mieszanym nawrotem szpikowo-pozaszpikowym nie ma możliwości oceny poziomu MRD, to dawcą komórek krwiotwórczych może być — w odpowiedniej kolejności — wyłącznie MSD lub MD. MRD bezpośrednio przed allo-HSCT powinna osiągnąć poziom $< 10^{-4}$.

W grupie ryzyka wysokiego (HR, *high risk*) wszyscy pacjenci, którzy osiągną remisję hematologiczną z poziomem MRD $< 10^{-4}$ po 4 cyklach chemioterapii (cyklu indukcji remisji plus 3 cyklach konsolidujących) powinni zostać poddani allo-HSCT w 15.–17. tygodniu leczenia. Standardowy cykl HC3 u pacjentów z ALL z komórek B (B-ALL) powinien zostać zastąpiony 28-dniowym kursem leczenia blinatumomabem wobec osiągnięcia znacznie wyższego pEFS i lepszego profilu bezpieczeństwa w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (Amgen Blina-215, NCT02393859) [6]. Dawcą komórek krwiotwórczych może być, w odpowiedniej kolejności, nie tylko MSD lub MD, ale także MMD. Natomiast jeśli w 11. tygodniu leczenia poziom MRD wynosi $\geq 10^{-4}$, to należy podjąć dalszą terapię.

Celem każdej terapii przedprzeszczepowej jest redukcja MRD $\leq 10^{-4}$. Jeżeli nie można tego osiągnąć za pomocą konwencjonalnej terapii, wskazane jest zastosowanie zindywidualizowanych lub eksperymentalnych strategii interwencyjnych opartych na poszukiwaniu celów terapeutycznych. Pacjenci z pierwotnie opornym nawrotem B-ALL, nawrotem po allo-HSCT lub ciężkimi toksycznościami dotychczasowej terapii odnoszą korzyść z zastosowania

terapii biologicznych anty-CD19 (blinatumomab) i anty-CD22 (inotuzumab ozogamycyny), w tym również terapii CAR-T [7]. Pacjentów z nietypowym przebiegiem standardowej terapii, opornością na leczenie lub kolejnym nawrotem choroby należy wcześniej konsultować z krajowym koordynatorem ds. leczenia nawrotu ALL u dzieci, z uwagi na dostęp do badań klinicznych i możliwość zastosowania leków, które nie są jeszcze dopuszczone do obrotu, tj. w ramach dostępu *compassionate use*.

Aktualnie trwają prace nad protokołami IntReALL 2020 i FORUM 2, które przyniosą zmiany przede wszystkim w stratyfikacji do grup ryzyka i kwalifikacji do allo-HSCT.

Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloblastic leukemia*) w CR1. Od 2024 roku dzieci z pierwszą manifestacją AML są diagnozowane i leczone z uwzględnieniem zaleceń zawartych w programie terapeutycznym *Recommendations AMLBFM Study Group 2023* [8], a stratyfikacja do grup rokowniczych i ramion terapeutycznych dokonywana jest w oparciu o odpowiedź na leczenie ocenianą w 28. (IND1) i 56. (IND2) dobie terapii oraz w oparciu o wyniki badań cytogenetycznych lub molekularnych. Zgodnie z rekomendacjami wyżej wspomnianego programu allo-HSCT wskazana jest u wszystkich dzieci z grupy wysokiego ryzyka wznowy (*high-risk AML*, HR-AML) (tab. 4), które uzyskały CR1. Jeśli spełnione zostaną kryteria kwalifikujące do allo-HSCT, to rekomendowanym dawcą komórek krwiotwórczych jest rodzeństwo zgodne w HLA, a w dalszej kolejności odpowiednio zgodny 10/10 lub 9/10 dawca niespokrewniony, częściowo niezgodny dawca niespokrewniony i dawca haploidentyczny.

Aktualnie w Polsce wdrażane jest międzynarodowe, wieloośrodkowe niekomercyjne badanie kliniczne AIE-OP-BFM-AML 2020 [9], w ramach którego stratyfikacja do grup ryzyka przeprowadzana będzie według takich samych kryteriów jak w programie terapeutycznym *Treatment Recommendations AML-BFM 2023* (tab. 4) [8], a allo-HSCT jest wskazana u wszystkich dzieci zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wznowy. Obecnie u dzieci z HR-AML

< 12 r.ż. rekomendowane jest kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, natomiast u dzieci w wieku ≥ 12 lat zalecane jest kondycjonowanie oparte na treosulfanie, fludarabinie i tiotapie. Skuteczność i bezpieczeństwo obu wymienionych sposobów kondycjonowania zostaną porównane w randomizowanym badaniu w ramach AIEOP-BFM-AML 2020 Clinical Trial [9].

Ostra białaczka szpikowa oporna na pierwszą linię leczenia oraz AML w CR2. Według wytycznych zawartych w aktualnie stosowanym programie terapeutycznym AML-BFM 2023 [8], a także zgodnie z protokołem wdrażanego obecnie badania klinicznego AIEOP-BFM-AML 2020 [9], allo-HSCT należy przeprowadzić u każdego dziecka z AML, u którego stwierdzono oporność na pierwszą linię leczenia ($\geq 20\%$ blastów w szpiku po pierwszym bloku leczenia indukującego lub $\geq 5\%$ blastów w szpiku po drugim bloku leczenia indukującego lub szpik aplastyczny przez co najmniej 6 tygodni od rozpoczęcia drugiego bloku leczenia indukującego remisję) oraz u każdego dziecka ze wznową AML pod warunkiem, że u dziecka z AML oporną na pierwszą linię leczenia dzięki zastosowaniu leczenia indukującego drugiej linii uzyskano CR1, a u dziecka, u którego wystąpiła wznowa, uzyskano CR2. Optymalnym dawcą komórek krwiotwórczych jest MSD, ale w przypadku braku zgodnego dawcy wśród rodzeństwa dawcą może być również MUD, MMUD lub dawca haploidentyczny. Aktualnie, podobnie jak u dzieci z HR-AML w CR1, także u dzieci z AML oporną na pierwszą linię leczenia oraz u dzieci w CR2 będących w wieku < 12 lat zalecane jest kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, natomiast u dzieci w wieku ≥ 12 lat rekomenduje się kondycjonowanie oparte na treosulfanie, fludarabinie i tiotapie. Skuteczność i bezpieczeństwo obu wymienionych sposobów kondycjonowania zostaną porównane w randomizowanym badaniu w ramach AIEOP-BFM-AML 2020 Clinical Trial [9].

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Według rekomendacji zaproponowanych przez międzynarodowy panel ekspertów w 2016 roku [10] oraz rekomendacji zawartych w programie terapeutycznym AML-BFM 2023 [8] allo-HSCT jest wskazana:

1. u pacjentów z APL oporną na leczenie pierwszej linii (brak remisji hematologicznej w 56. dobie leczenia lub brak remisji molekularnej w 112. dobie leczenia),
2. u pacjentów z rozpoznaną molekularną lub hematologiczną wznową APL, u których pomimo leczenia reindukującego remisję utrzymuje się dodatnia MRD,
3. u pacjentów z CR ≥ 3 .

Ponadto przeprowadzenie allo-HSCT już w CR1 należy rozważyć u pacjentów z APL charakteryzującą się obecnością genu fuzyjnego *STAT5B::RARA* ze względu na spostrzeganą u tych pacjentów oporność na kwas all-trans-retinowy (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenek arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) [8, 10]. Natomiast przeprowadzenie auto-HSCT w celu konsolidacji remisji rekomendowane jest u tych pacjentów z opornością na pierwszą linię leczenia lub ze wznową APL, u których, odpowiednio, dzięki intensyfikacji leczenia lub leczenia reindukującego uzyskano remisję molekularną [10].

Ostra białaczka szpikowa po leczeniu onkologicznym (t-rAML, *therapy-related AML*). Rokowanie u dzieci z t-rAML jest bardzo niekorzystne [11, 12]. Stąd stosowany obecnie program terapeutyczny AML-BFM 2023 [8] rekomenduje w tej grupie dzieci przeprowadzenie allo-HSCT u każdego pacjenta wkrótce po zrealizowaniu dwóch bloków leczenia indukującego (ICE + HAM lub FLA-GO + FLA lub IDA-FLA + FLA, jeżeli tej ostatniej opcji nie wyklucza kumulacyjna dawka stosowanych uprzednio antracyklin), pod warunkiem, że uzyskana została pełna remisja, remisja z częściową odbudową szpiku lub co najmniej szpik aplastyczny bez obecności blastów (< 5%). Dawcą komórek krwiotwórczych może być każdy typ dawcy (MSD, MD, MMD lub dawca haploidentyczny). U pacjentów z trAML nie zaleca się allo-HSCT, jeśli po dwóch blokach leczenia indukującego odsetek blastów w szpiku nadal wynosi $\geq 5\%$.

Ostre białaczki z niejednoznacznej linii (ALAL, *acute leukemia of ambiguous lineage*). Do grupy ostrych białaczek o niejednoznacznej linii komórkowej zalicza się ostrą białaczkę o mieszanym immunofenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*), ostrą białaczkę niezróżnicowanokomórkową (AUL, *acute undifferentiated leukemia*) oraz ostrą białaczkę dwuliniową (ABL, *acute bilineal leukemia*). Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, u pacjentów z ALAL najczęściej rokowanie jest niekorzystne [13, 14].

Jeżeli blasty białaczkowe charakteryzują się dominacją cech genetycznych, immunologicznych i cytochemicznych typowych dla mieloblastów białaczkowych lub doszło do konwersji ALL do AML (*lineage switch*), to zarówno zgodnie z rekomendacjami programu AML-BFM 2023 [8], jak i wytycznymi wdrażanego badania klinicznego AIEOP-BFM AML 2020 [9], pacjenci powinni być stratyfikowani i leczeni jak dzieci z AML, a allo-HSCT jest wskazana u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka wznowy.

Przewlekła białaczka szpikowa (*chronic myeloid leukemia, CML*)

Obecnie w fazie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) leczenie zawsze rozpoczyna się od zastosowania imatynibu w dawce 300 mg/m² [15–17]. Wyjątek stanowią chorzy z mutacją T315I w obrębie domeny *BCR-ABL1*, u których stwierdza się pierwotną oporność na działanie imatynibu, a także na inhibitory kinazy tyrozynowej nowej generacji, takie jak dazatynib i nilotynib. Jeśli odpowiedź molekularna jest dobra [redukcja ilości transkryptu do poziomu < 0,1% w skali międzynarodowej (IS, *international scale*), tzw. MMR (*major molecular response*)], to leczenie imatynibem należy kontynuować bez limitu czasowego. U dzieci z CML rozpoznaną w pierwszej fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) i leczonych imatynibem allo-HSCT należy przeprowadzić tylko w przypadku, gdy:

1. stwierdza się niekorzystną odpowiedź na leczenie ocenianą za pomocą RQ-PCR dla genu *BCR-ABL1* w określonych programem terapeutycznym punktach czasowych,
2. dojdzie do utraty MMR (wzrost liczby kopii transkryptu do poziomu > 0,1%),

3. wystąpią istotne efekty uboczne związane z leczeniem imatynibem,
4. współpraca z pacjentem i jego rodziną w zakresie systematycznego przyjmowania leku jest niedostateczna.

U dzieci z *de novo* lub wtórną kryzą blastyczną (BC, *blastic crisis*) bez mutacji T315I zaleca się próbę leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 drugiej generacji w połączeniu z chemioterapią (w przypadku kryzy limfoblastycznej) lub pomiędzy blokami chemioterapii (w przypadku kryzy mieloidalnej) [18]. W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie należy jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT, w przeciagu 3 miesięcy od rozpoznania [18].

U chorych z CML i mutacją T315I, u których białaczkę rozpoznano w pierwszej CP, transplantację należy wykonać wkrótce po ustaleniu rozpoznania, zanim wystąpi faza zaostżenia (AP, *accelerated phase*) lub BC. Natomiast u chorych z ww. mutacją, u których rozpoznanie postawiono w fazie zaostżenia lub w kryzie blastycznej, postępowanie jest takie samo jak u chorych z *de novo* AP lub BC bez ww. mutacji, tj. stosuje się — w zależności od immunofenotypu blastów — leczenie indukujące jak dla ALL lub AML (równolegle z ponatynibem stosowanym pomiędzy blokami chemioterapii ze względu na toksyczności) i możliwie w najkrótszym czasie po jego zakończeniu należy przeprowadzić allo-HSCT [18].

U dzieci z CML dawką allogeniczną HSC może być — w wymienionej kolejności — MSD, MD (10/10 lub 9/10) lub MMD. Obecnie rekomendowanym protokołem kondycjonowania w CML jest protokół o zredukowanej toksyczności oparty na fludarabinie, melfalanie i tiotepie, którego skuteczność potwierdzono w badaniu prospektywnym Grupy I-BFM CML [19].

Zespół mielodysplastyczny

Aktualne wytyczne *European Working Group on MDS in Childhood* (EWOG-MDS) z 2016 roku zalecają wykonanie allo-HSCT u dzieci z niżej wymienionymi formami zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) wysokiego ryzyka:

1. oporna cytopenia u dzieci z monosomią/delecją długiego ramienia chromosomu 7 (–7/7q) lub ze złożonym karyotypem (≥ 2 aberracje) i/lub z neutropenią $< 1000/\mu\text{l}$ i/lub z zależnością od transfuzji koncentratu erytrocytarnego i/lub płytek krwi,
2. w podtypie z nadmiarem blastów (EB, *excess blasts*),
3. w AML powstającej na podłożu MDS (MDR-AML) [20, 21].

Ponadto zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT u dzieci, u których stwierdzono MDS jako drugi nowotwór po wcześniej stosowanym leczeniu onkologicznym (*therapy-related MDS*, t-r MDS) oraz u dzieci z MDS, który rozwinął się po leczeniu immunoablacyjnym ciężkiej nabytej niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anemia*). W przypadkach granicznych lub niejednoznacznych decyzję należy podejmować indywidualnie. We wszystkich wyżej wymienionych wskazaniach allo-HSCT należy wykonać jak

najszybciej po ustaleniu rozpoznania, bez jakiegokolwiek uprzedniej chemioterapii za wyjątkiem MDR-AML, w której dopuszcza się zastosowanie chemioterapii cytoredukcyjnej bez konieczności uzyskania remisji.

Dawką allogeniczną HSC dla dzieci z MDS może być — w odpowiedniej kolejności — zarówno MSD, jak i MD (10/10 lub 9/10) lub MMD. Szczegółowe zalecenia dotyczące metod kondycjonowania i immunosupresji są przedstawiane w okresowo aktualizowanych wytycznych EWOG [20]. Zalecane kondycjonowanie w RCC to treosulfan–fludarabina–tiotepa, a w przypadku hipoplastycznej postaci RCC bez niekorzystnego karyotypu — treosulfan–fludarabina [20]. W podtypach EB i MDR-AML zaleca się kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, a w przypadku kolejnych przeszczepień na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie.

Uwaga: Występowanie wrodzonych defektów m.in. *GATA2*, *SAMD9/9L*, *RUNX1*, *ERCC6L2*, anemii Fanconiego oraz telomeropatii i innych zaburzeń hematopoezy na podłożu genetycznym może odpowiadać za występowanie rodzinnych postaci MDS. Przy przeszczepieniu od spokrewnionego dawcy HSC konieczne jest wykluczenie u niego zaburzeń genetycznych stwierdzonych u pacjenta. Pacjenci z MDS i konstytucyjnym zespołem *SAMD9/9L* mogą wymagać indywidualnego postępowania w tym odroczenia allo-HSCT [22].

Młodzieńcza białaczka mielomonocytna

Przed kwalifikacją do allo-HSCT u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczej białaczki mielomonocytarnej (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*) należy wykonać badania genetyczne w kierunku konstytucyjnych mutacji *PTPN11* lub *CBL* (w fibroblastach, cebulkach włosowych lub wymazach ze śluzówki policzka), ponieważ na ich podłożu mogą rozwinąć się przejściowe zespoły mieloproliferacyjne przypominające JMML, niewymagające allo-HSCT, które mogą dobrze odpowiedzieć na leczenie cytoredukujące za pomocą azacytydyny lub 6 merkaptopuryny (6-MP). U pacjentów z JMML z somatyczną mutacją *PTPN11* lub wysoką leukocytozą i zaburzeniami funkcji płuc i/lub znaczną hepatomegalią i/lub splenomegalią przed allo-HSCT wskazane jest leczenie cytoredukujące z użyciem azacytydyny (z wyboru) lub 6-MP lub arabinozydu cytozyny [20, 21].

U chorych z JMML z somatycznymi mutacjami *KRAS*, *NRAS* i *PTPN11* lub z chorobą Recklinghausena typu 1 allo-HSCT należy przeprowadzić niezwłocznie lub po leczeniu cytoredukcyjnym. U pacjentów z JMML z mutacją somatyczną *NRAS* i prawidłowymi wartościami hemoglobiny płodowej (HbF) dopuszczalna jest obserwacja pacjenta bez przeszczepienia HSC lub wyłącznie leczenie cytoredukcyjne ze względu na przejściowy i samoograniczający się charakter tego podtypu JMML. Szczegółowe zalecenia dotyczące kondycjonowania i immunosupresji są przedstawiane w okresowo aktualizowanych wytycznych EWOG [20].

Dawcą allogenicznym HSC dla dziecka z JMML może być w odpowiedniej kolejności — MSD, MD lub MMD.

W podtypach onkogenetycznych *PTPN11*, *NRAS* i w neurofibromatozie zaleca się kondycjonowanie oparte na busulfanie, cyklofosfamidzie i melfalanie, a w przypadku *KRAS* lub bez mutacji i w kolejnych przeszczepieniach na treosulfanie, fludarabinie i tiotepie [20].

Klasyczne nowotwory mieloproliferacyjne *BCR::ABL1*-ujemne (*BCR::ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms, *BCR::ABL1*-neg MPN)

Klasyczne nowotwory mieloproliferacyjne *BCR::ABL1*-ujemne to czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*), nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) oraz pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) [23]. Ph-uj MPNs są najrzadziej rozpoznawanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży [24].

Allogeniczna HSCT jest metodą leczenia z wyboru chorych z PMF, a także chorych z PV lub ET, u których nastąpiła progresja do włóknienia retikulinozowego i/lub kolagenowego szpiku w stopniu 2. lub 3. według Światowej Organizacji Zdrowia, oraz chorych, u których wystąpiła transformacja do AML [25]. Allogeniczna HSCT umożliwia trwałe wyleczenie około dwóch trzecich chorych z pierwotną lub wtórną mielofibrozą [26], dotyczy to także pacjentów pediatrycznych [27], jednak podejmując decyzję o przeprowadzeniu transplantacji i dokonując wyboru procedury transplantacyjnej, należy wziąć pod uwagę wszystkie zidentyfikowane u pacjenta czynniki ryzyka toksyczności tej procedury oraz związanych z nią powikłań infekcyjnych i immunologicznych. Obecnie najkorzystniejsze wyniki allo-HSCT u chorych z mielofibrozą uzyskuje się po zastosowaniu kondycjonowania opartego na busulfanie i fludarabinie [28], a w odniesieniu do źródła komórek krwiotwórczych i pacjentów pediatrycznych, jeśli tym źródłem jest szpik kostny [27]. Korzystnie na odległy wynik allo-HSCT ma także wpływać leczenie pomostowe poprzedzające transplantację z zastosowaniem ruksolitynibu, tj. selektywnego inhibitora kinaz Janusowych (JAK, *Janus kinase inhibitors*) [29]. Ponadto, u pacjentów ze znacznego stopnia splenomegalią przed rozpoczęciem procedury transplantacyjnej należy rozważyć wykonanie splenektomii lub przeprowadzenie napromienienia śledziony [25, 30]. Dla chorych z mielofibrozą dawcą komórek krwiotwórczych może być dawca rodzinny, a w następnej kolejności dawca niespokrewniony zgodny lub częściowo niezgodny w HLA oraz dawca haploidentyczny.

Chłoniaki nieziarnicze

Aktualnie stosowane programy terapeutyczne pozwalają na osiągnięcie wysokiego odsetka przeżyć wolnych od niekorzystnych zdarzeń (EFS: 70–90%), nawet w stadiach zaawansowanej choroby [31]. W przypadku progresji w czasie pierwszej linii leczenia lub nawrotu chłoniaka

nieziarniczego (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*), ogólne przeżycie (OS, *overall survival*) waha się od 14% do 57% i zależy od typu NHL [32]. Strategia leczenia reindukcyjnego w większości przypadków obejmuje megachemioterapię z przeszczepem szpiku kostnego (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Do chwili obecnej brak ścisłych rekomendacji dotyczących wskazań do HSCT u dzieci z opornymi lub nawrotowymi NHLs. Z tego powodu w przypadku niepowodzenia leczenia pacjenci są konsultowani przez krajowego koordynatora i indywidualnie podejmowana jest decyzja o zastosowaniu HSCT, w zależności od podtypu NHL, rodzaju nawrotu (wznowa izolowana lub wieloogniskowa), zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) czasu wystąpienia wznowy oraz odpowiedzi na chemioterapię drugiej lub kolejnej linii.

Chłoniak nieziarniczy z dojrzałych komórek B (B-NHL). U pacjentów z Burkitt NHL wskazania do auto-HSCT lub allo-HSCT są ustalane indywidualnie zależnie od rodzaju wznowy (BM/CNS) i czasu wznowy. Pacjenci z DLBCL z późną wznową mogą nie wymagać przeszczepu. U pacjentów z *B-mature ALL* (B-ALL) prowadzi się badania nad włączeniem terapii CAR-T we wznowie w miejsce allo-HSCT. Nie jest to jeszcze standard [33].

Chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) z komórek T (T-LBL) lub B (pB-LBL). W przypadku chorych z progresją T-LBL w trakcie chemioterapii pierwszej linii lub wczesnego nawrotu do 12 miesięcy od diagnozy rekomenduje się zastosowanie w drugiej linii leczenia chemioterapii jak dla HR-ALL lub protokołu dla wznowy ALL z allo-HSCT [34]. Stosowanie auto-HSCT może być uzasadnione w późnych oraz izolowanych nawrotach T-LBL oraz pB-LBL.

Chłoniak anaplastyczny wielokomórkowy (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) ALK(+). Obecnie brak rekomendacji do zastosowania allo-HSCT u dzieci, które osiągnęły CR lub remisję częściową po pierwszej linii leczenia. W przypadku białaczkowej prezentacji ALCL i w zależności od odpowiedzi na leczenie I linii można rozważyć konsolidację z allo-HSCT, ale brak w tym zakresie ścisłych rekomendacji.

Aktualne wskazania do HSCT u dzieci z ALCL według protokołu ALCL-Relapse 2012 [35, 36] przedstawiono poniżej:

Progresja ALCL CD3(+) lub CD3(–) w trakcie CHT (chemioterapii) pierwszej linii według protokołu ALCL99 (→ CHT drugiej linii według ALCL-Relapse 2012 + allo-HSCT, od każdego rodzaju dawcy);

Wznowa ALCL CD3(+) po zakończeniu CHT pierwszej linii według ALCL99 i w ciągu 12 miesięcy od początku leczenia: (→ CHT drugiej linii według ALCL-Relapse 2012 + allo-HSCT od zgodnego dawcy rodzinnego [MSD] lub niespokrewnionego [MD; ≥ 9/10]);

Wznowa ALCL CD3(–) po zakończeniu leczenia i w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania — brak konsensusu dotyczącego allo-HSCT vs auto-HSCT — do decyzji przez koordynatora krajowego.

Chłoniak nieziarniczy u dzieci i młodzieży z zespołem NBS (*Nijmegen breakage syndrome*) i innymi zespołami zaburzeń naprawy DNA. U dzieci z NBS i innymi zespołami zaburzeń naprawy DNA, u których doszło do rozwoju NHL lub ALL i uzyskano całkowitą remisję, wskazane jest wykonanie allo-HSCT, która powinna być przeprowadzona po zakończeniu intensywnej fazy leczenia.

Chłoniak Hodgkina

W ostatnich latach badania kliniczne u dzieci i młodzieży z chłoniakiem Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) koncentrowały się głównie na opracowaniu postępowania o zredukowanej toksyczności przy zachowaniu jego dotychczasowej skuteczności. Pomimo pozytywnego rokowania (5–10-letnie całkowite przeżycie ok. 90%), nadal około 15% pacjentów młodocianych prezentuje oporność lub ma nawrót choroby. W roku 2020 *European Pediatric Hodgkin Lymphoma Group* (EPHLG) opublikowała zalecenia dotyczące terapii ratunkowej u dzieci i młodzieży [37]. W ramach tych zaleceń w oparciu o czynniki niekorzystnego rokowania (czas wystąpienia wznowy, oporność na terapię pierwszej linii i na leczenie ratunkowe oraz krótki czas trwania remisji) wyodrębniono 3 grupy rokownicze: niskiego (późna wznowa), wysokiego (oporność na leczenie) oraz pośredniego ryzyka (pozostali pacjenci). Według tych zaleceń zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT powinno być zarezerwowane dla dzieci z grupy pośredniego ryzyka, u których po dwóch kursach chemioterapii ratunkowej nadal utrzymuje się dodatni wynik pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz dla pacjentów niskiego lub pośredniego ryzyka z pełną odpowiedzią metaboliczną dopiero po czterech kursach chemioterapii ratunkowej [37, 38]. W przypadku dzieci z grupy wysokiego ryzyka brakuje jednoznacznych rekomendacji dotyczących leczenia ratunkowego i może ono obejmować zarówno wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT lub allo-HSCT, jak i zastosowanie nowych celowanej immunoterapii z użyciem takich leków jak brentuksymab vedotin czy pembrolizumab [39, 40]. Brentuksymab vedotin został już zatwierdzony jako pierwsza część leczenia ratunkowego, a także jako terapia konsolidacyjna po auto-HSCT mająca na celu ograniczenie dalszej progresji choroby. W odniesieniu do pembrolizumabu, który jest inhibitorem punktu kontrolnego, obecnie oceniana jest jego przydatność w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u dzieci i młodzieży z HL.

Zespoły histiocytarne

Histiocytoza komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*). U pacjentów z wielonarządową LCH, w szczególności z zajęciem narządów ryzyka (*risk organs*) czyli szpiku, wątroby lub śledziony, w przypadku braku reakcji na standardowe leczenie jedną z alternatyw leczenia „ratującego” może być allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych [41, 42].

Według aktualnego piśmiennictwa w opornej lub nawrotowej LCH rekomendowane są terapie celowane po wcześniejszej identyfikacji nieprawidłowego wariantu genetycznego genów szlaku sygnałowego MAPK. Obecnie są już dostępne, najczęściej w ramach kontrolowanych badań klinicznych, selektywne inhibitory genów tego szlaku: *BRAF*, *MEK* oraz *ERK* i ta metoda według publikacji ekspertów *Histiocytic Society* ma największe szanse na poprawę wyników leczenia pacjentów z oporną i nawrotową LCH [43].

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*). Allogeniczna HSCT jest jedyną metodą wyleczenia pierwotnych HLH (pHLH) wywołanych homozygotycznymi lub złożonymi heterozygotycznymi mutacjami genów związanych z HLH [44].

Jednakże nie wszystkie mutacje wiążą się z ciężkim przebiegiem HLH. Szczególnie dotyczy to mutacji genu perforyny (*PRF1*). Bialleliczne mutacje nonsensowne *PRF1* niezmiennie skutkują wczesnym wystąpieniem HLH typu 2 (FHL2). Natomiast bialleliczne podstawienia aminokwasów w *PRF1* mogą powodować chorobę o późniejszym początku, ze zróżnicowanym nasileniem objawów, która nie jest jednoznacznym wskazaniem do HSCT. Allogeniczna HSCT u pacjentów z heterozygotycznymi mutacjami genów HLH nie jest wskazana. Nie ma też wskazań do wykonania transplantacji w przypadku braku jednoznacznych przyczyn genetycznych HLH, obciążonego wywiadu rodzinnego i braku nawrotu lub oporności na leczenie [44]. Natomiast należy rozważyć wykonanie wczesnej allo-HSCT u bezobjawowych nosicieli biallelicznych defektów, jeśli HLH wystąpiła u członka rodziny w okresie niemowlęcym [44, 45].

Przygotowanie do allo-HSCT należy rozpocząć w momencie postawienia diagnozy HLH i powinno obejmować typowanie HLA i poszukiwanie odpowiedniego dawcy. W procesie selekcji dawcy należy uwzględnić możliwość niezdiagnozowanego HLH u rodzeństwa. Rodzeństwo i inni krewni powinni zostać przebadani na obecność mutacji powiązanych z HLH, zanim zostaną uznani za dawców. Potencjalnymi dawcami mogą być heterozygotyczni nosiciele mutacji [44].

W leczeniu HLH przed allo-HSCT stosuje się protokół HLH 2004. Zastosowanie alemtuzumabu może poprawić stan pacjentów przed transplantacją. Badania prospektywne wykazały też skuteczność inhibitorów JAK jako pomostu do HSCT u dzieci z pHLH [44, 46].

Nie przeprowadzono randomizowanych badań mających na celu bezpośrednie porównanie wyników różnych protokołów kondycjonowania stosowanych u pacjentów z HLH. Protokoły kondycjonowania poprzedzającego allo-HSCT u pacjentów z HLH ewoluowały od tradycyjnego protokołu opartego na busulfanie i cyklofosfamidzie, który związany był z wyższą toksycznością i śmiertelnością związaną z procedurą transplantacyjną, a protokołem o zmniejszonej intensywności opartym na fludarabinie i melfalanie, który jednak często powikłany jest niewydolnością przeszczepu [45, 47].

Obecnie rekomendowane są mieloablacyjne protokoły kondycjonowania o zredukowanej toksyczności (RT-MAC, *reduced toxicity-myeloablative conditioning*) oparte na busulfanie lub treosulfanie lub melfalanie.

Nowotworowe guzy lite

Zwojak zarodkowy współczulny (NBL, neuroblastoma). Wskazaniem do wysokodawkowanej chemioterapii w połączeniu z auto-HSCT w pierwszej linii leczenia jest NBL z grupy wysokiego ryzyka (HR-NBL), do której kwalifikowane są dzieci > 1 r.ż. w 4. stopniu zaawansowania klinicznego oraz dzieci z amplifikacją onkogenu *MYCN* w 2., 3., 4. i 4s stopniu zaawansowania niezależnie od wieku dziecka [48, 49]. Pacjenci z guzem w 4. stadium zaawansowania bez amplifikacji genu *MYCN* i bez segmentalnych nieprawidłowości chromosomalnych rozpoznanych między 12. i 18. miesiącem życia nie mają wskazań do megachemioterapii. Transplantację autologicznych komórek krwiotwórczych przeprowadza się nie później niż w 210. dniu leczenia według programu HR-NBL-1.5/SIOPEX [50]. Wskazaniem do wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT jest także wznowa NBL z przerzutami oraz każda wznowa NBL z amplifikacją *MYCN* u dziecka, u którego wcześniej nie przeprowadzono auto-HSCT. Ponadto, u dzieci progresją lub ze wznową NBL, która wystąpiła pomimo wcześniej przeprowadzonej auto-HSCT, opcją kliniczną niebędącą standardem jest allo-HSCT z następową immunoterapią, pod warunkiem, że przy użyciu chemioterapii drugiej linii uzyskano co najmniej dobrą odpowiedź na leczenie.

Mięsak Ewinga (ES, Ewing's sarcoma). Wysokodawkowana chemioterapia z następową auto-HSCT u dzieci z ES jest wskazana u następujących pacjentów [48, 49]:

1. W wieku poniżej 14 lat i rozsiałym ES, za wyjątkiem ES z izolowanymi przerzutami do płuc lub opłucnej; w przypadku pierwotnego nacieczenia — po uzyskaniu udokumentowanej remisji w szpiku;
2. W wieku poniżej 14 lat i zlokalizowanym ES i objętością guza ≥ 200 ml w chwili rozpoznania;

3. Z niekorzystną odpowiedzią na chemioterapię indukującą ($\geq 10\%$ żywych komórek w utkaniu resektowanego guza); afereza powinna być wykonana jak najszybciej po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego;
4. Z guzem nieoperacyjnym o objętości < 200 ml z niekorzystną odpowiedzią na chemioterapię indukującą (< 50% regresji masy guza);
5. Ze wznową ES niezależnie od wieku, po 2 cyklach chemioterapii, jeżeli jest co najmniej częściowa remisja (PR, *partial remission*) lub stabilna choroba (SD, *stable disease*).
6. Innych w wieku powyżej 14 lat i po uzyskaniu pozytywnej opinii konsylium o indywidualnych wskazaniach do auto-HSCT;

Natomiast pacjenci ze wznową po auto-HSCT lub wznową oporną na leczenie są kandydatami do terapii eksperymentalnych, w tym do allo-HSCT.

Inne guzy lite. Chociaż aktualne dane nie wykazują jednoznacznej korzyści dla stosowania konsolidacji z auto-HSCT u dzieci i młodzieży z guzami litymi, to jednak według EBMT [48, 49] w ramach badań klinicznych możliwe jest rozważenie tej terapii u dzieci z niektórymi guzami mózgu, tj. z *medulloblastoma* i *high-grade glioma*, które odpowiadają na chemioterapię — w celu odroczenia lub rezygnacji z radioterapii. Takie samo podejście można zastosować w przypadku siatkówczaka we wznowie, mięsaków tkanek miękkich w IV stopniu lub we wznowie; w guzach germinalnych w postaci progresywnej lub we wznowie oraz we wznowie guza Wilmsa (tab. 5) [48, 49].

WSKAZANIA DO TRANSPLANTACJI KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH W NABITYCH I WRODZONYCH CHOROBAH NIEONKOLOGICZNYCH

Allo-HSCT w chorobach nieonkologicznych, w tym we wrodzonych niewydolnościach szpiku oraz ciężkiej nabytej niedokrwistości aplastycznej, wrodzonych zaburzeniach odporności, niektórych wrodzonych zaburzeniach metabo-

Tabela 5. Wskazania do HSCT nowotworowych guzów litych u dzieci i młodzieży [48]

Rozpoznanie	Status choroby i grupa rokownicza	MSD	MUD	MMAD	Auto-HSC
Guzy germinalne		CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Mięsaki	Mięsak Ewinga (HR lub > CR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
	Mięsaki tkanek miękkich (HR lub > CR1)	D/III	D/III	D/III	CO/II
	<i>Osteosarcoma</i>	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Neuroblastoma	HR lub > CR1	CO/II	CO/II	D/III	S/II
Guzy mózgu i siatkówczak		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Nerczak zarodkowy	> CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

I — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego kontrolowanego randomizowanego badania klinicznego

II — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji, badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego najlepiej z więcej niż jednego ośrodka; licznych badań seryjnych lub z istotnych wyników z badań niekontrolowanych

III — jakość dowodów wynika z opinii ekspertów z wysokim autorytetem, doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raportów zespołów ekspertów

Auto-HSC (*autologous hematopoietic stem cells*) — autologiczne komórki krwiotwórcze; CO (*clinical option*) — opcja kliniczna; CR (*complete remission*) — pełna remisja; D — w trakcie badań; GNR (*guideline not recommended*) — procedura nierekomendowana; HLA (*human leukocyte antigen*) — ludzkie antygeny leukocytarne; HR (*high risk*) — wysokie ryzyko; MMAD (*mismatched alternative donor*) — alternatywny dawca częściowo niezgodny; MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; MUD (*matched unrelated donor*) — dawca niespokrewniony zgodny w HLA; S — standard postępowania

lizmu oraz w hemoglobinopatiach, pełni — za wyjątkiem wrodzonych chorób, w których już obecnie możliwa jest terapia genowa — funkcję metody leczenia z wyboru. Dzięki allo-HSCT macierzysta komórka krwiotwórcza, obciążona wrodzonym defektem genetycznym lub uszkodzona w życiu osobniczym w następstwie działania czynników chemicznych, fizycznych, immunologicznych lub infekcyjnych, zostaje zastąpiona zdrową allogeniczną komórką krwiotwórczą. W wyniku allo-HSCT, odpowiednio do rozpoznania, zostaje trwale odbudowany zdrowy układ krwiotwórczy, sprawny układ immunologiczny lub skorygowana zostaje aktywność deficytowego enzymu.

W przypadku chorób autoimmunologicznych auto-HSCT umożliwia reset i restart układu immunologicznego u chorych, u których zawiodło leczenie immunosupresyjne i/lub lekami biologicznymi, natomiast allo-HSCT umożliwia odbudowę sprawnego układu immunologicznego u pacjentów z chorobą oporną na inne dostępne obecnie linie leczenia i jest szczególnie uzasadniona zwłaszcza u tych pacjentów, u których udokumentowano genetyczną predyspozycję do chorób autoimmunologicznych.

Nabyta niewydolność krwiotworzenia

Ciężka nabyta niedokrwistość aplastyczna. U dzieci i młodzieży z SAA metodą leczenia z wyboru jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa zgodnego w HLA [58]. Transplantację należy przeprowadzić możliwie jak najszybciej od rozpoznania, ponieważ opóźnienie wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań i niekorzystnie wpływa na wynik transplantacji [59]. Z tego względu, po wysunięciu podejrzenia SAA należy niezwłocznie wykonać badania HLA u chorego oraz jego rodziców i rodzeństwa, aby w razie braku rodzeństwa zgodnego w HLA bez opóźnień rozpocząć poszukiwanie odpowiedniego, najlepiej zgodnego w 10/10 alleli, dawcy niespokrewnionego [60]. W trakcie diagnostyki szczególnie ważne jest wykonanie badań genetycznych, których wyniki są nieodzowne do przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia wrodzonych chorób prowadzących do niewydolności krwiotworzenia, w tym między innymi niedokrwistości Fanconiego i telomeropatii. Jako źródło komórek krwiotwórczych rekomenduje się szpik kostny [61]. W kondycjonowaniu przed allo-HSCT, zarówno od dawcy spokrewnionego, jak i niespokrewnionego rekomenduje się ten sam protokół oparty na fludarabinie w dawce sumarycznej 120 mg/m², cyklofosfamidzie w dawce sumarycznej 100 mg/kg oraz globulinie antytymocytarnej (ATG) w dawce zależnej od rodzaju globuliny. Jeśli żaden z powyższych dawców nie jest dostępny, należy niezwłocznie rozpocząć leczenie immunoablastyczne (IST, *immunosuppressive therapy*) z zastosowaniem końskiej globuliny antytymocytarnej (ATGAM® Pfizer), a w razie jej niedostępności — z zastosowaniem króliczej ATG. Brak zadowalającej odpowiedzi na IST (granulocyty < 200/μl w dobie +90 lub brak odpowiedzi na leczenie

w dobie +180), a także wznowa SAA w trakcie lub po zakończeniu IST stanowi wskazanie do allo-HSCT od zgodnego (9/10 lub 10/10 antygenów HLA) dawcy niespokrewnionego [62]. W razie braku zgodnego dawcy należy w takiej sytuacji wykonać haplo-HSCT.

Zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia

Wrodzona niedokrwistość aplastyczna typu Fanconiego (FA, *Fanconi anemia*). Wskazania do allo-HSCT u dzieci z FA zakładają przeprowadzenie transplantacji w przypadku wystąpienia umiarkowanej do ciężkiej cytopenii, to znaczy jeśli Hb < 8 g/dl; PLT < 20 × 10⁹/l i/lub ANC < 0,5 × 10⁹/l, która uzależnia chorego od przetoczeń krwinek czerwonych i/lub płytek krwi i/lub manifestuje się zwiększoną skłonnością do zakażeń [62]. Wskazaniem do transplantacji jest też pojawienie się zmian genetycznych, takich jak: złożony kariotyp, monosomia 7/del(7q) lub +3q czy też mutacje genu *RUNX1* oraz klonalna ewolucja do MDS i AML. Należy zwrócić uwagę na pacjentów z wariantem genetycznym BRCA2, u których ryzyko rozwoju nowotworów jest szczególnie wysokie, tj. skumulowana częstość występowania (*cumulative incidence*) dla AML wynosi 80%, natomiast dla guzów litych 97% w ciągu pierwszych 10 lat życia. W tej grupie należy rozważyć przeprowadzenie transplantacji wyprzedzająco [63, 64]. U pacjentów z FA preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest szpik kostny. W przypadku, kiedy dawcą komórek krwiotwórczych ma zostać rodzeństwo, należy wykonać test łąliwości chromosomów u dawcy. Pacjenci z FA bez wskazań do transplantacji oraz pacjenci z mozaicyzmem powinni pozostawać pod wnikliwą obserwacją wielospecjalistyczną (w tym hematologa dziecięcego), zgodnie z rekomendacjami *Fanconi Anemia Research Found* [65].

Wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna Diamonda-Blackfana (D-BA, *Diamond-Blackfan anemia*). Allo-HSCT jest wskazana u tych dzieci z D-BA, u których spostrzega się oporność na kortykosteroidoterapię (dwukrotnie stwierdzony brak wzrostu liczby retikulocytów po zastosowaniu prednizonu w dawce 1 mg/kg/dzień; pierwsze zastosowanie prednizonu po ukończeniu 1. roku życia, druga próba po 12–18 miesiącach od pierwszej) oraz w przypadku zależności od kortykosteroidów, tj. odpowiedź na leczenie uzyskuje się dopiero przy dawce prednizonu powyżej 0,3 mg/kg/dzień. Należy wykonać transplantację u pacjentów, u których stwierdza się upośledzenie wzrastania lub inne nieakceptowalne objawy toksyczne stosowanej kortykosteroidoterapii, takie jak: otyłość, bezsenność, nadciśnienie, hipertriglicerydemia, osteoporoza czy zmiany skórne. Wskazaniami do transplantacji są też zależność od transfuzji erytrocytów, wystąpienie klonalnej ewolucji, mielodysplazji lub aplazji szpiku [66, 67]. Jeśli jest dostępny dawca, to transplantacja powinna zostać przeprowadzona < 10. r.ż. Preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych jest szpik kostny. Potencjalni dawcy rodzeni powinni zostać zbadani pod kątem asymptomatycznego nosicielstwa D-BA. Jeśli badanie genetyczne nie jest dostępne, należy starannie

przeprowadzić analizę hematologiczną oraz oznaczyć deaminazę erytrocytów, nawet jeśli potencjalny dawca nie prezentuje objawów klinicznych D-BA [67].

Ciężka wrodzona neutropenia (SCN, *severe congenital neutropenia*). Określenie SCN odnosi się do grupy genetycznie uwarunkowanych schorzeń, dla których charakterystyczna jest niska liczba neutrofilii, tj. $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ skojarzona z występowaniem infekcji. Najczęstszą przyczyną SCN są nieprawidłowości w genie *ELANE*. Zastosowanie ludzkiego rekombinowanego czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) znacząco poprawiło rokowanie tej grupy pacjentów. Celem leczenia jest utrzymanie liczby granulocytów obojętnochłonnych $ANC > 1 \times 10^9/l$, co zwykle udaje się osiągnąć przy zastosowaniu dawki 3–5 $\mu g/kg/dzień$. U dzieci z SCN allo-HSCT jest wskazana, jeśli spostrzega się oporność na G-CSF, tj. zastosowanie $> 20 \mu g/kg/dzień$ przez więcej niż 1 miesiąc bez normalizacji liczby neutrofilii. Wskazaniem jest też stosowanie przewlekłe wysokich dawek G-CSF, tj. co najmniej 10–15 $\mu g/kg/dzień$ przez co najmniej 3 miesiące w ciągu roku. Transplantację należy rozważyć, jeśli w badaniach szpiku kostnego pojawią się zmiany genetyczne w genach *CSF3R* lub *RUNX1* [66, 68].

Wrodzona amegakariocytoza (CAMT, *congenital amegakaryocytic thrombocytopenia*). Wskazaniem do allo-HSCT u dzieci z CAMT jest ciężka izolowana małopłytkowość wymagająca transfuzji płytek lub pancytopenia ($Hb < 8 g/dl$; $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ i/lub $PLT < 20 \times 10^9/l$) oraz ewolucja klonalna w kierunku MDS lub AML [66].

Zespół Shwachman-Diamonda (SDS, *Shwachman-Diamond syndrome*). Wskazania do allo-HSCT u dzieci z SDS to ciężka cytopenia wymagająca transfuzji płytek krwi i/lub erytrocytów oraz utrzymująca się neutropenia z towarzyszącymi nawracającymi infekcjami [69].

Wrodzona dyskeratoza (DC, *dyskeratosis congenita*). U dzieci z DC allo-HSCT jest wskazana, jeśli spostrzega się cytopenię ($Hb < 8 g/dl$; $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ i/lub $PLT < 20 \times 10^9/l$) lub ewolucję klonalną w kierunku MDS lub AML, natomiast jest przeciwwskazana u pacjentów z marskością płuc i/lub wątroby i/lub zaburzeniami funkcji tych narządów [70]. Potencjalni dawcy rodzeni powinni zostać przebadani pod kątem długości telomerów lub obecności typowych dla DC zmian genetycznych.

Jeżeli w zespołach FA, D-BA i DC nie wystąpi zależność od transfuzji, istotna neutropenia lub ewolucja klonalna w kierunku MDS/AML, to można prowadzić postępowanie oparte na dokładnej obserwacji, ze względu na zaawansowane badania we wspomnianych zespołach dotyczące terapii genowej i przeszczepień komórek krwiotwórczych z minimalną chemioterapią, które mogą zostać wdrożone do praktyki klinicznej w nieodległej przyszłości.

Wrodzone zaburzenia odporności

Ciężkie złożone niedobory odporności (SCID, *severe combined immunodeficiencies*) to heterogenna grupa chorób dziedzicznych charakteryzujących się upośledzeniem

różnicowania się limfocytów T [51]. Typowe przypadki charakteryzują się brakiem autologicznych limfocytów T ($< 300/\mu l$) oraz upośledzoną proliferacją limfocytów T, podczas gdy limfopoeza limfocytów B i NK może być zmieniona. SCID są fenotypowo podzielone na SCID B+/B– i NK+/NK–:

T–B–NK–: ADA, PNP, AK2

T–B+–NK–: JAK3, IL2RG

T–B–NK+: RAG 1/2, DCLRE1C, LIG4, PRKDC, NHEJ1 (cernunnos/XLF)

T-B+–NK+: IL7RA, CD3 (D, E, Z), CD45, CORO1A.

Hipomorficzne mutacje (z pozostałą śladową ekspresją białka) we wskazanych genach, typowo odpowiedzialnych za SCID, mogą prowadzić do zespołu Omenna lub mniej ciężkiego fenotypu immunologicznego z większą liczbą autologicznych limfocytów.

Jeśli niedobór odporności nie zostanie wykryty w programie badań przesiewowych noworodków lub nie ma odpowiedniej historii rodzinnej, pacjenci z SCID prezentują poważne, nawracające i potencjalnie zagrażające życiu infekcje w pierwszym roku życia. Infekcje są spowodowane szerokim spektrum wirusów, grzybów, bakterii i innych oportunistycznych czynników zakaźnych. Pacjenci muszą być izolowani podczas przygotowywania do HSCT z regularnym badaniem przesiewowym w kierunku zakażeń, aby umożliwić szybkie leczenie w przypadku infekcji. Należy unikać karmienia piersią przez CMV-seropozytywną matkę, a żywe szczepionki są zabronione. Jeśli pacjent otrzymał szczepienie przeciw gruźlicy (BCG, *Bacillus Calmette-Guérin*) przed postawieniem rozpoznania, zaleca się profilaktyczne leczenie dwoma lekami przeciwprótkowymi w przypadku braku objawów, a w przypadku wystąpienia BCGitis zaleca się terapeutyczne podawanie czterech leków [52]. Produkty krwi muszą być napromieniowane przed transfuzją w celu zapobieżenia potransfuzyjnej GvHD.

W przypadku rozpoznania SCID konieczny jest pilny dobór odpowiedniego dawcy. Allogeniczna HSCT od genoidentycznego rodzeństwa pozostaje złotym standardem (MSD, *matched sibling donor*); inni zgodni w HLA dawcy rodzeni (MFD, *matched family donors*) mogą być również brani pod uwagę. W przypadku braku zgodnych dawców rodzinnych, wybór będzie zależał od dostępności dawcy niespokrewnionego. Jeśli opóźnienie w rekrutacji dawcy jest znaczne, konieczne jest szybkie przeprowadzenie przeszczepienia od dawcy haploidentycznego (z deplecją limfocytów CD3(+)TCR-alfa/beta) lub z wykorzystaniem niespokrewnionej krwi pępowinowej z maksymalnie jedną niezgodnością antygenową.

Oprócz SCID wskazania do HSCT mają dzieci z następującymi wrodzonymi zaburzeniami odporności:

1. Złożone zaburzenia odporności (CID, *combined immunodeficiencies*) reprezentują kategorię pierwotnych niedoborów odporności (IEI, *inborn errors of immunity*), która w porównaniu z SCID charakteryzuje się mniej znaczącym ilościowym lub funkcjonalnym defektem komórek T, któremu często towarzyszy defekt komórek B. CID może występować jako izolowane zaburzenie

odporności (np. niedobór ligandu CD40, zespół nagiego limfocyta, niedobór CD27-CD70, niedobór DOCK8) lub jako zaburzenia odporności z cechami towarzyszącymi lub syndromicznymi (np. zespół Wiskotta-Aldricha [WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*]). Pacjenci z CID mają osłabioną, ale rezydualną aktywność komórek T i często zachowaną mielopoiezę. Aby osiągnąć trwałe przeszczepienie, zazwyczaj preferowane jest zastosowanie protokołu mielo- lub submieloablacyjnego. Wpływ chorób współistniejących na wynik przeszczepienia odzwierciedla również obserwacja, że w różnych badaniach młodszy wiek w chwili przeszczepienia, jak również krótszy czas od rozpoznania do przeszczepienia, są skorelowane z lepszym ogólnym przeżyciem i przeżyciem wolnym od zdarzeń [53].

2. Przewlekła choroba ziarniniakowa i inne zaburzenia fagocytarne. Allogeniczna HSCT jest jedyną dobrze ugruntowaną metodą leczenia zaburzeń neutrofilowych, takich jak przewlekła choroba ziarniniakowa (CGD, *chronic granulomatous disease*) i niedobór adhezji leukocytów (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*). Wyniki allo-HSCT dla CGD są lepsze niż leczenie zachowawcze [53]. Ostatnie badanie IEWP potwierdziło doskonałe ogólne przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń w CGD, szczególnie, gdy przeszczepienia wykonywano od zgodnych w HLA dawców będących w młodszym wieku [54]. W przypadku CGD procesy zapalne niedostatecznie kontrolowane przed przeszczepieniem mogą mieć niekorzystny wpływ na ryzyko niepowodzenia przeszczepu i wystąpienia GvHD. Terapia genowa z wykorzystaniem autologicznych komórek macierzystych jako możliwa alternatywa dla HSCT jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych [53, 55].
3. Zespół ataksja-teleangiektazja (A-T) charakteryzuje się postępującą ataksją mózdzkową, teleangiektazjami, niedoborem odporności (szczególnie dotyczącymi subpopulacji limfocytów T) oraz zwiększonym ryzykiem nowotworów. Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *ATM*, który odgrywa kluczową rolę w naprawie DNA i kontroli cyklu komórkowego. Z powodu wrodzonego defektu naprawy DNA pacjenci z A-T są nadwrażliwi na promieniowanie jonizujące i niektóre chemioterapeutyki, zwłaszcza te, które powodują pęknięcia DNA. Przeszczepienia w A-T nie są łatwe, aczkolwiek ośrodek we Wrocławiu ma znakomite, choć skromne doświadczenia u dzieci z A-T i towarzyszącym defektem odporności i/lub chorobą nowotworową układu krwiotwórczego [56].
4. Pierwotne zespoły dysregulacji odporności (PIRDs, *primary immune dysregulation disorders*). Identyfikowanych jest coraz więcej wrodzonych zespołów dysregulacji immunologicznej, które mogą być poddane leczeniu za pomocą HSCT. Obejmują one wady komórek regulatorowych T, takie jak zespół IPEX i niedobór CTLA4, oraz dysregulację odporności z towarzyszącym zapaleniem jelit [53, 57].

5. Aktualne wskazania do allo-HSCT, a także zasady doboru optymalnego dawcy komórek krwiotwórczych oraz rekomendacje dotyczące procedury transplantacyjnej u dzieci z wrodzonymi niedoborami odporności zostały podsumowane oraz szczegółowo opisane w 2021 roku w EBMT/ESID *Inborn Errors Working Part Guidelines for Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity* [53], a w 2024 roku w najnowszym wydaniu EBMT *Handbook* w rozdziale *Inborn Errors of Immunity* [51]. Warto dodać, że w ośrodku wrocławskim dzieci z RAG1+SCID nieposiadające dawcy zgodnego w 10/10 allelach HLA mogą zostać poddane autologicznej terapii genowej z wykorzystaniem zmodyfikowanych genetycznie komórek CD34+ w ramach współpracy w projekcie RECOMB (www.recomb.eu) [55].

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIENIA KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH WE WRODZONYCH CHOROBAH METABOLICZNYCH

Aktualnie allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych we wrodzonych chorobach metabolicznych jest rekomendowana jako leczenie standardowe lub opcja kliniczna. Według najnowszej publikacji EBMT standardowym wskazaniem do allo-HSCT są [71]:

1. Mukopolisacharydoza typu I (zespół Hurler), w której wykazano lepsze wyniki transplantacji, zwłaszcza przeprowadzonej do 30. miesiąca życia w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą. Według opublikowanych danych rekomendowanym źródłem komórek do przeszczepienia jest krew pępowinowa lub szpik kostny [72]. Obserwacje długoletnie pokazują jednak, że transplantacja nie u wszystkich pacjentów zapobiega postępowi choroby [73].
2. Lekodystrofia metachromatyczna (MLD, *metachromatic leukodystrophy*) z wyłączeniem postaci wcześnieonimowlęcej. Efekty HSCT według aktualnych danych literaturowych u części pacjentów nie są trwałe w dłuższej obserwacji [74].
3. Adrenolekodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD, *X-linked adrenoleukodystrophy*), postać mózgowa, w której allo-HSCT należy wykonać wcześnie, przed wystąpieniem zmian demielinizacyjnych w OUN ocenianych w skali Loes poniżej lub na poziomie 9 punktów u pacjentów nieprezentujących objawów neurologicznych lub prezentujących objawy nieprzekraczające 1 pkt według *Neurologic Function Score* [75]. W związku z tym u pacjentów z rozpoznaną postacią mózgową X-ALD należy wykonywać kontrolny rezonans magnetyczny co 6 lub 12 miesięcy. Wprowadzenie badania przesiewowego noworodków wykrywającego X-ALD powinno przyczynić się do wcześniejszego diagnozowania choroby u pacjentów bez pozytywnego wywiadu rodzinnego [76].
4. Osteopetroza, postać niemowlęca i wczesnodziecięca. Allo-HSCT jest terapią z wyboru dla pacjentów z osteopetrozą niemowlęcą, ale może być również rozważana

Tabela 6. Wskazania do HSCT w chorobach autoimmunologicznych u dzieci i młodzieży [48]

Rozpoznanie	Status choroby i podtypy	MSD	MUD	MMAD	Auto HSC
Choroby autoimmunologiczne	W tym postaci monogenowe chorób autoimmunologicznych	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II

II — jakość dowodów potwierdzona wynikami co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji; badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego najlepiej z więcej niż jednego ośrodka; licznych badań seryjnych lub z istotnych wyników z badań niekontrolowanych

Auto HSC (*autologous hematopoietic stem cells*) — autologiczne komórki krwiotwórcze; CO (*clinical option*) — opcja kliniczna; MMAD (*mismatched alternative donor*) — alternatywny dawca częściowo niezgodny; MSD (*matched sibling donor*) — rodzeństwo zgodne w HLA; MUD (*matched unrelated donor*) — dawca niespokrewniony zgodny w HLA

u (starszych) pacjentów z formami pośrednimi [45, 71]. Przed kwalifikacją do transplantacji konieczne jest przeprowadzenie badań genetycznych, ponieważ allo-HSCT jest przeciwwskazana u pacjentów z osteopetrozą z mutacjami RANKL oraz u pacjentów z formami neurodegeneracyjnymi związanymi z obecnością nieprawidłowego wariantu genu *OSTM1* lub *CLCN7* [45]. Problemem, który nierzadko spostrzega się po przeszczepieniu u niemowląt z osteopetrozą, jest choroba zakrzepowo-zatorowa wątroby (VOD, *veno-occlusive disease*) i nadciśnienie płucne.

Allogeniczna transplantacja może być też opcją kliniczną u dzieci z rozpoznaniem mukopolisacharydozy typu II (choroba Hunter), typ VII oraz choroby Wolmana. W tych wskazaniach, ze względu na ich rzadkość i ograniczone doświadczenia z leczeniem transplantacją, w każdym przypadku wskazana jest indywidualna ocena sytuacji chorego dziecka [48].

Terapie genowe polegające na genetycznej modyfikacji autologicznych komórek krwiotwórczych są prowadzone w kilku ośrodkach europejskich. Według sprawozdania z ostatniego spotkania *Inborn Errors Working Party EBMT*, terapia genowa w leukodystrofii metachromatycznej jest zarejestrowana w Wielkiej Brytanii u chorych bezobjawowych lub z bardzo wczesnymi objawami. Przedstawiano również badania kliniczne oferujące terapie genowe w MPS t. I, II i III, chorobie Gauchera t. III oraz chorobie Krabbe.

Dzięki międzynarodowej współpracy i standaryzacji procedur transplantacyjnych stają się one bezpieczniejsze dla pacjentów. Warto podkreślić, że doświadczenia krajów, w których wprowadzono badania przesiewowe noworodków w kierunku wrodzonych wad metabolizmu potwierdzają, że wczesne wykrycie może istotnie poprawić wyniki transplantacji w tych chorobach [77].

Polskie doświadczenia pokazują, że wyniki transplantacji dzieci z wrodzonymi wadami metabolizmu w standardowych wskazaniach nie odbiegają od publikowanych danych EBMT, jednak transplantacje w tych wskazaniach stanowią niższy odsetek zabiegów w porównaniu z innymi krajami Europy [78].

Choroby autoimmunologiczne

Obecnie auto- i allo-HSCT stanowi opcję terapeutyczną dla wybranej grupy dzieci i młodzieży z chorobą autoimmunologiczną [45, 79–81]. Jednak biorąc pod uwagę nakładanie się chorób autoimmunologicznych, autozapalnych

i wrodzonych błędów odporności w pediatrycznej grupie wiekowej, przy decyzji o kwalifikacji do HSCT konieczna jest odpowiednia wiedza specjalistyczna w zakresie diagnostyki (obejmującej NGS, WGS/sekwencjonowanie egzomu) i oceny alternatywnych metod terapeutycznych. Szczególne miejsce dla HSCT może wystąpić w sytuacji, gdy choroba jest oporna na kilka linii leczenia konwencjonalnego i modyfikującego przebieg choroby, w przypadku których allo-HSCT może być odpowiednio jako ostateczna szansa na kontrolę i wyleczenie choroby (tab. 6) [79, 80, 82].

Transplantację autologicznych komórek krwiotwórczych można rozważyć u starannie wybranych pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów (*juvenile inflammatory arthritis*), w tym z wielostawowym przebiegiem lub początkiem, nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na prednizon lub leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (brak odpowiedzi lub niezadawalająca odpowiedź na leczenie prednizonem w dawce 2 mg/kg/dzień, maksymalnie 60 mg/dobę, przez 8 tygodni i/lub nietolerancja przynajmniej dwóch leków przeciwreumatycznych, w tym czynników biologicznych i/lub jeśli wystąpiła nieakceptowalna toksyczność glikokortykosteroidów lub leków przeciwreumatycznych), jak też z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym z twardziną układową (*systemic sclerosis*), toczeniem rumieniowatym układowym (*systemic lupus erythematosus*), zapaleniem naczyń (*vasculitis*), zapaleniem wielomięśniowym lub zapaleniem skórno-mięśniowym (*polymyositis-dermatomyositis*) [45]. Stwardnienie rozsiane u dzieci (*pediatric multiple sclerosis*) jest wprawdzie rzadkim wskazaniem do auto-HSCT, jednak daje ona długotrwałą odpowiedź [83].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest potencjalnym wskazaniem do auto-HSCT. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na monogenowe postaci nieswoistego zapalenia jelit, w tym defekty sygnalizacji IL-10, deregulację układu odpornościowego, poliendokrynopatię, enteropatię sprzężoną z chromosomem X (zespół IPEX; *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) [84], zespół Wiskotta-Aldricha oraz zespół sprzężonego z chromosomem X niedoboru inhibitora apoptozy XIAP, które należą do IEI i dla których właściwą opcją terapeutyczną jest allo-HSCT [85].

Transplantację autologicznych komórek krwiotwórczych oraz allo-HSCT przeprowadzane w ciężkich cytopeniach autoimmunologicznych dają podobne wyniki [86]. Allo-HSCT może również powodować długotrwałe odpo-

wiedzi w ciężkim młodzieńczym zapaleniu stawów (*severe juvenile inflammatory arthritis*) [87]. Wyniki przeszczepień u dzieci i młodzieży z chorobami autoimmunologicznymi są korzystniejsze niż u pacjentów dorosłych z tymi chorobami [82].

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie: Brak.

Podziękowania: Nie dotyczy.

Konflikt interesów: Nie występuje.

Wkład autorski: JW — autor koncepcji i ostatecznej redakcji pracy, HR-ALL w CR1, niemowlęca ALL, Ph+ALL, AML, APL, t-r AML, ALAL, BCR::ABL1-MPNs; KC — zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia; KD — LCH, wrodzone choroby metaboliczne; JG — HL; BK — NHL; IM — HLH; MM-S — ALL w CR2; AP — zespoły wrodzonej niewydolności krwiotworzenia; AS-S — SAA; MU — MDS, JMML, SAA; GW — NHL; KK — ALL w CR2; CML, wrodzone zaburzenia odporności; JS — guzy lite, choroby autoimmunologiczne.

PIŚMIENICTWO

1. AIEOP-BFM ALL 2017 POLAND — Wspólny protokół leczenia dzieci i młodzieży z ostrą białaczką limfoblastyczną. Randomizowane badanie III fazy prowadzone w porozumieniu z grupą badawczą AIEOP-BFM, wersja 2.0 z dn. 3.12.2020 r.
2. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(4): 295–307, doi: [10.1200/jco.20.02529](https://doi.org/10.1200/jco.20.02529), indexed in Pubmed: [3332189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3332189/).
3. International phase 3 trial in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) testing imatinib in combination with two different cytotoxic chemotherapy backbones — EsPhALL2017/COGAALL1631, EsPhALL network I-BFM Study Group Children's Oncology Group. Version 3.1 z dnia 15.01.2021 r.
4. IntReALL 2010 HR — high risk group — international study for treatment of childhood relapsed ALL 2010. Protocol Version 2. 2, Date. ; 21: July.
5. IntReALL 2010 SR — standard risk — international study for treatment of standard risk childhood relapsed ALL 2010. Protocol Version 1.91, Date 12.08.2016.
6. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(9): 843–854, doi: [10.1001/jama.2021.0987](https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987), indexed in Pubmed: [33651091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651091/).
7. Program lekowy B.65 Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.
8. Recommendations for diagnostics, therapy, and follow-up care of children and adolescents with acute myeloid leukemia — AML-BFM Study Group version 12/2023.
9. International multicenter, open-label clinical trial for the treatment of acute myeloid leukemia in children and adolescents (AIEOP-BFM-AML 2020).
10. Abła O, Kutny MA, Testi AM, et al. Management of relapsed and refractory childhood acute promyelocytic leukemia: recommendations from international expert panel. *Br J Haematol*. 2016; 175(4): 588–601, doi: [10.1111/bjh.14313](https://doi.org/10.1111/bjh.14313), indexed in Pubmed: [27651168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651168/).
11. Waack K, Röllecke K, Rasche M, et al. Treatment-Related acute myeloid leukemia in children. *Blood*. 2019; 134(Suppl_1): 1322–1322, doi: [10.1182/blood-2019-131911](https://doi.org/10.1182/blood-2019-131911).
12. Czogała M, Czogała W, Pawińska-Wąsikowska K, et al. Pediatric acute myeloid leukemia post cytotoxic therapy-retrospective analysis of the patients treated in Poland from 2005 to 2022. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3), doi: [10.3390/cancers15030734](https://doi.org/10.3390/cancers15030734), indexed in Pubmed: [36765692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765692/).
13. Hrusak O, de Haas V, Stancikova J, et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia. *Blood*. 2018; 132(3): 264–276, doi: [10.1182/blood-2017-12-821363](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-821363), indexed in Pubmed: [29720486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720486/).
14. Lee HG, Baek HJo, Kim HoS, et al. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood Res*. 2019; 54(1): 63–73, doi: [10.5045/br.2019.54.1.63](https://doi.org/10.5045/br.2019.54.1.63), indexed in Pubmed: [30956966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956966/).
15. CML-paed-II — protocol for standardized diagnostic procedures, registration, and treatment recommendations in children and adolescents with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML). Version: November 2006.
16. De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML) Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol*. 2014; 167(1): 33–47, doi: [10.1111/bjh.12977](https://doi.org/10.1111/bjh.12977), indexed in Pubmed: [24976289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24976289/).
17. Hijjiya N, Schultz KR, Metzler M, et al. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016; 127(4): 392–399, doi: [10.1182/blood-2015-06-648667](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667), indexed in Pubmed: [26511135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511135/).
18. Sembill S, Ampatzidou M, Chaudhury S, et al. Management of children and adolescents with chronic myeloid leukemia in blast phase: International pediatric CML expert panel recommendations. *Leukemia*. 2023; 37(3): 505–517, doi: [10.1038/s41375-023-01822-2](https://doi.org/10.1038/s41375-023-01822-2), indexed in Pubmed: [36707619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707619/).
19. Pichler H, Sedlacek P, Meisel R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in children and adolescents with chronic myeloid leukaemia: A prospective multicentre trial of the I-BFM Study Group. *Br J Haematol*. 2024; 205(1): 268–279, doi: [10.1111/bjh.19535](https://doi.org/10.1111/bjh.19535), indexed in Pubmed: [38803040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38803040/).
20. Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies. https://ewog-mds.de/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/other/ConsensusGuidelinesHSCTinMDSandJMML_v1.34.pdf (23.03.2024).
21. EWOG-MDS 2006. Prospective non-randomized multi-center study for epidemiology and characterization of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) in childhood. https://ewog-mds.de/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/mds_2006/masterprotocol20061130international.pdf (23.03.2024).
22. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS), European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS). Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med*. 2021; 27(10): 1806–1817, doi: [10.1038/s41591-021-01511-6](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01511-6), indexed in Pubmed: [34621053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621053/).
23. 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/).
24. Kucine N. Myeloproliferative neoplasms in children, adolescents, and young adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020; 15(2): 141–148, doi: [10.1007/s11899-020-00571-8](https://doi.org/10.1007/s11899-020-00571-8), indexed in Pubmed: [32172359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172359/).
25. Kröger N, McLornan DP, Chalandon Y. Myeloproliferative neoplasms. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al. ed. EBMT handbook – hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Springer, Cham 2024: 695–705.
26. McLornan D, Eikema DJ, Czerw T, et al. Trends in allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(9): 2160–2172, doi: [10.1038/s41409-021-01305-x](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01305-x), indexed in Pubmed: [33911203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911203/).
27. Wachowiak J, Galimard JE, Dalissier A, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in children and adolescents: the retrospective study of the EBMT Paediatric Diseases WP. *Bone Marrow Transplant*. 2024; 59(8): 1057–1069, doi: [10.1038/s41409-024-02286-3](https://doi.org/10.1038/s41409-024-02286-3), indexed in Pubmed: [38627449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38627449/).
28. Murthy GS, Kim S, Estrada-Merly N, et al. Association between the choice of the conditioning regimen and outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2023; 108(7): 1900–1908, doi: [10.3324/haematol.2022.281958](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281958), indexed in Pubmed: [36779595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36779595/).

29. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. *Leukemia*. 2021; 35(12): 3551–3560, doi: [10.1038/s41375-021-01276-4](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01276-4), indexed in Pubmed: [34023851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023851/).
30. Malato A, Rossi E, Tiribelli M, et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20(9): 588–595, doi: [10.1016/j.clml.2020.04.015](https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.04.015), indexed in Pubmed: [32482540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482540/).
31. Beishuizen A, Mellgren K, Andrés M, et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Improving outcomes of childhood and young adult non-Hodgkin lymphoma: 25 years of research and collaboration within the framework of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet Haematol*. 2023; 10(3): e213–e224, doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00374-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00374-X), indexed in Pubmed: [36858678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858678/).
32. Burkhardt B, Taj M, Garnier N, et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Resulting Treatment Recommendations. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(9), doi: [10.3390/cancers13092075](https://doi.org/10.3390/cancers13092075), indexed in Pubmed: [33923026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923026/).
33. Ji Qi, Wu X, Zhang Y, et al. Adverse events and efficacy of second-round CAR-T cell therapy in relapsed pediatric B-ALL. *Eur J Haematol*. 2024; 112(1): 75–82, doi: [10.1111/ejh.14092](https://doi.org/10.1111/ejh.14092), indexed in Pubmed: [37649264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37649264/).
34. Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, et al. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023; 36(1): 101449, doi: [10.1016/j.beha.2023.101449](https://doi.org/10.1016/j.beha.2023.101449), indexed in Pubmed: [36907639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907639/).
35. ALL-Relapse 2012 – EICNHL treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence. Version 2.0 Last modification 17.09.2012.
36. Knörr F, Brugieres L, Pillon M, et al. European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Stem cell transplantation and vinblastine monotherapy for relapsed pediatric anaplastic large cell lymphoma: results of the international, prospective alcl-relapse trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(34): 3999–4009, doi: [10.1200/JCO.20.00157](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00157), indexed in Pubmed: [32730187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730187/).
37. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020; 4(1): e329, doi: [10.1097/HS9.0000000000000329](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000329), indexed in Pubmed: [32072145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072145/).
38. Testi AM, Moleti ML, Angi A, et al. Pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation: safety, efficacy, and patient outcomes. Literature review. *Pediatric Health Med Ther*. 2023; 14: 197–215, doi: [10.2147/PHMT.S366636](https://doi.org/10.2147/PHMT.S366636), indexed in Pubmed: [37284518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37284518/).
39. Massano D, Carraro E, Mussolin L, et al. Brentuximab vedotin in the treatment of paediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: results of a real-life study. *Pediatr Blood Cancer*. 2022; 69(10): e29801, doi: [10.1002/pbc.29801](https://doi.org/10.1002/pbc.29801), indexed in Pubmed: [35656841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35656841/).
40. Pezeshki PS, Eskian M, Hamblin MR, et al. Immune checkpoint inhibition in classical hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021; 21(9): 1003–1016, doi: [10.1080/14737140.2021.1918548](https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1918548), indexed in Pubmed: [33857395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857395/).
41. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015; 169(5): 711–718, doi: [10.1111/bjh.13347](https://doi.org/10.1111/bjh.13347), indexed in Pubmed: [25817915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817915/).
42. Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2021; 110(11): 2892–2902, doi: [10.1111/apa.16014](https://doi.org/10.1111/apa.16014), indexed in Pubmed: [34192374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192374/).
43. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16): 1319–1331, doi: [10.1182/blood.2019000934](https://doi.org/10.1182/blood.2019000934), indexed in Pubmed: [32106306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106306/).
44. 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/).
45. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(9): 2052–2062, doi: [10.1038/s41409-021-01378-8](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8), indexed in Pubmed: [34226669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226669/).
46. Ge J, Zhang Q, Ma H, et al. Ruxolitinib-based regimen in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2024; 109(2): 458–465, doi: [10.3324/haematol.2023.283478](https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283478), indexed in Pubmed: [37470145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37470145/).
47. Marsh RA, Hebert K, Kim S, et al. Comparison of hematopoietic cell transplant conditioning regimens for hemophagocytic lymphohistiocytosis disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(3): 1097–1104.e2, doi: [10.1016/j.jaci.2021.07.031](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.031), indexed in Pubmed: [34375618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375618/).
48. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for hematopoietic cell transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(8): 1217–1239, doi: [10.1038/s41409-022-01691-w](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w), indexed in Pubmed: [35589997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35589997/).
49. Ladenstein R, Pedrazzoli P, Rosti G. Solid tumours. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. *EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer, Cham 2024: 849–862.
50. SIOP Europe. High-risk neuroblastoma standard clinical practice recommendations. <https://siopoe.eu/media/documents/es-cp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf> (20.03.2024).
51. Albert MH, Lankester A, Genery A. et al. Inborn errors of immunity. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. *EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer, Cham 2024: 809–817.
52. Bernatowska EA, Wolska-Kusniercz B, Pac M, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(5): 799–801, doi: [10.3201/eid1305.060865](https://doi.org/10.3201/eid1305.060865), indexed in Pubmed: [18044052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18044052/).
53. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(9): 2052–2062, doi: [10.1038/s41409-021-01378-8](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8), indexed in Pubmed: [34226669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226669/).
54. Chiesa R, Wang J, Blok HJ, et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. *Blood*. 2020; 136(10): 1201–1211, doi: [10.1182/blood.2020005590](https://doi.org/10.1182/blood.2020005590), indexed in Pubmed: [32614953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614953/).
55. Kohn LA, Kohn D. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol*. 2021; 12: 648951, doi: [10.3389/fimmu.2021.648951](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951), indexed in Pubmed: [33717203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717203/).
56. Ussowicz M, Wawrzyniak-Dzierżek E, Mielcarek-Siedziuk M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after fanconi anemia conditioning in children with ataxia-telangiectasia results in stable t cell engraftment and lack of infections despite mixed chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(11): 2245–2249, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.001), indexed in Pubmed: [30454873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454873/).
57. Bakhtiar S, Fekadu J, Seidel MG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital immune dysregulatory disorders. *Front Pediatr*. 2019; 7: 461, doi: [10.3389/fped.2019.00461](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00461), indexed in Pubmed: [31799221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799221/).
58. Pefault de Latour R, Risitano A, Kulasekarraraj A. et al. Acquire bone marrow failure: severe aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R. et al. ed. *EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer, Cham 2024: 707–715.
59. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007; 92(1): 11–18, doi: [10.3324/haematol.10075](https://doi.org/10.3324/haematol.10075), indexed in Pubmed: [17229630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229630/).

60. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015; 171(4): 585–594, doi: [10.1111/bjh.13614](https://doi.org/10.1111/bjh.13614), indexed in Pubmed: [26223288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223288/).
61. EWOG-SAA. Consensus for the treatment of Severe aplastic anaemia in children and adolescents. https://ewog-mds-saa.org/fileadmin/mediapool/10_andere/ewog-mds/pdf/protocoldocs/Consensus_for_treatment_of_SAA_v1.7.pdf (21.03.2024).
62. MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia — when and how? *Br J Haematol*. 2010; 149(1): 14–21, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x), indexed in Pubmed: [20136826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20136826/).
63. Dufour C, Howl I. Manage patients with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2017; 178(1): 32–47, doi: [10.1111/bjh.14615](https://doi.org/10.1111/bjh.14615), indexed in Pubmed: [28474441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474441/).
64. Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2022; 2022(1): 649–657, doi: [10.1182/hematology.2022000393](https://doi.org/10.1182/hematology.2022000393), indexed in Pubmed: [36485157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36485157/).
65. Frohnmayer L, Van Ravenhorst S, Wirkkula L. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, 5th ed. Fanconi Anemia Research Fund, Eugene 2020.
66. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, et al. Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2015; 50(9): 1168–1172, doi: [10.1038/bmt.2015.117](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.117), indexed in Pubmed: [26052913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052913/).
67. Diaz-de-Heredia C, Bresters D, Faulkner L, et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for patients with Diamond-Blackfan anemia. On behalf of the Pediatric Diseases and Severe Aplastic Anemia Working Parties of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(12): 2956–2963, doi: [10.1038/s41409-021-01449-w](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01449-w), indexed in Pubmed: [34462566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462566/).
68. Rotulo GA, Beaupain B, Rialland F, et al. HSCT may lower leukemia risk in EL-ANE neutropenia: a before-after study from the French Severe Congenital Neutropenia Registry. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(8): 1614–1622, doi: [10.1038/s41409-020-0800-1](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0800-1), indexed in Pubmed: [31992846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992846/).
69. Cesaro S, Donadieu J, Cipolli M, et al. Stem cell transplantation in patients affected by Shwachman-Diamond syndrome: expert consensus and recommendations from the EBMT severe aplastic anaemia working party. *Transplant Cell Ther*. 2022; 28(10): 637–649, doi: [10.1016/j.jtct.2022.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.07.010), indexed in Pubmed: [35870777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35870777/).
70. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*. 2018; 183(1): 110–118, doi: [10.1111/bjh.15495](https://doi.org/10.1111/bjh.15495), indexed in Pubmed: [29984823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984823/).
71. Wynn R, Schulz A. Inborn errors of metabolism and osteopetrosis. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, et al. ed. *EBMT Handbook – Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer, Cham 2024: 819–824.
72. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtil D, et al. Eurocord, Inborn Errors Working Party of European Blood and Marrow Transplant group, Duke University Blood and Marrow Transplantation Program, Centre for International Blood and Marrow Research. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013; 121(19): 3981–3987, doi: [10.1182/blood-2012-09-455238](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-455238), indexed in Pubmed: [23493783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23493783/).
73. Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1): 60, doi: [10.1186/s13023-020-01644-w](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01644-w), indexed in Pubmed: [33517895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33517895/).
74. Armstrong N, Olaye A, Noake C, et al. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18(1): 248, doi: [10.1186/s13023-023-02814-2](https://doi.org/10.1186/s13023-023-02814-2), indexed in Pubmed: [37644601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37644601/).
75. Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. International recommendations for the diagnosis and management of patients with adrenoleukodystrophy: a consensus-based approach. *Neurology*. 2022; 99(21): 940–951, doi: [10.1212/WNL.0000000000001374](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001374), indexed in Pubmed: [36175155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175155/).
76. Moser AB, Jones RO, Hubbard WC, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen*. 2016; 2(4), doi: [10.3390/ijns2040015](https://doi.org/10.3390/ijns2040015), indexed in Pubmed: [31467997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467997/).
77. <https://www.ebmt.org/ebmt/news/report-inborn-errors-working-party-annual-conference-22-24-september-2023-graz-austria..>
78. Falkowska A, Bachnacka A, Mielcarek-Siedziuk M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism — Polish experience. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 58(Suppl. 1): 578–630.
79. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu Rev Med*. 2021; 72: 215–228, doi: [10.1146/annurev-med-070119-115617](https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617), indexed in Pubmed: [33106103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106103/).
80. Achini-Gutzwiller FR, Snowden JA, Corbacioglu S, et al. EBMT Autoimmune Diseases (ADWP) and Paediatric Diseases (PDWP) Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases in children: A review of current literature, registry activity and future directions on behalf of the autoimmune diseases and paediatric diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2022; 198(1): 24–45, doi: [10.1111/bjh.18176](https://doi.org/10.1111/bjh.18176), indexed in Pubmed: [37655707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37655707/).
81. Greco R, Alexander T, Burman J, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), Infectious Diseases Working Party (IDWP), Pediatric Working Party (PWP), Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE), EBMT Nurses Group and Patient Advocacy Committee. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in the time of COVID-19: EBMT guidelines and recommendations. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(7): 1493–1508, doi: [10.1038/s41409-021-01326-6](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01326-6), indexed in Pubmed: [34031556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34031556/).
82. Greco R, Labopin M, Badoglio M, et al. Allogeneic HSCT for Autoimmune Diseases: A Retrospective Study From the EBMT ADWP, IEWP, and PDWP Working Parties. *Front Immunol*. 2019; 10: 1570, doi: [10.3389/fimmu.2019.01570](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01570), indexed in Pubmed: [31333680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333680/).
83. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(8): 1133–1137, doi: [10.1038/bmt.2017.40](https://doi.org/10.1038/bmt.2017.40), indexed in Pubmed: [28319075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319075/).
84. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) and the Inborn Errors Working Party (IEWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(3): 1036–1049.e5, doi: [10.1016/j.jaci.2017.10.041](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.041), indexed in Pubmed: [29241729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241729/).
85. Snowden JA, Panés J, Alexander T, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Autoimmune Diseases Working Party (ADWP), Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AH SCT) in Severe Crohn's Disease: A Review on Behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(4): 476–488, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx184](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx184), indexed in Pubmed: [29325112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325112/).
86. Rabusin M, Snowden JA, Veys P, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases and Paediatric Disease Working Parties. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for severe treatment-resistant autoimmune cytopenia in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(4): 666–669, doi: [10.1016/j.bbmt.2012.12.008](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.12.008), indexed in Pubmed: [23253561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253561/).
87. Silva JMF, Ladomenou F, Carpenter B, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood Adv*. 2018; 2(7): 777–786, doi: [10.1182/bloodadvances.2017014449](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017014449), indexed in Pubmed: [29618462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618462/).

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna — zalecenia postępowania opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Primary immune thrombocytopenia — treatment recommendations developed by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology

Paweł Łaguna¹, Jan Styczyński², Sylwia Kołtan², Monika Richert-Przygońska², Marek Karwacki¹, Wanda Badowska³, Walentyna Balwierz⁴, Radosław Chaber⁵, Katarzyna Derwich⁶, Katarzyna Drabko⁷, Nina Irga-Jaworska⁸, Krzysztof Kałwak⁹, Grażyna Karolczyk¹⁰, Maryna Krawczuk-Rybak¹¹, Agnieszka Mizia-Malarz¹², Tomasz Szczepański¹³, Tomasz Urasiński¹⁴, Wojciech Młynarski¹⁵

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

³Kliniczny Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Katedra Pediatrii Klinicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Olsztyn

⁴Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁵Klinika Onkohematologii Dziecięcej, Wydział Medyczny Uniwersytet Rzeszowski, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2, Rzeszów

⁶Klinika Hematologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁷Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁸Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁹Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

¹⁰Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, II Klinika Pediatrii, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy, Kielce

¹¹Klinika Onkologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Białystok

¹²Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹³Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

¹⁴Klinika Pediatrii, Hemato-Onkologii i Gastroenterologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Szczecin

¹⁵Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

*Adres do korespondencji:

Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Onkologii,
Hematologii Dziecięcej,
Transplantologii Klinicznej
i Pediatrii,
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa
e-mail: plaguna@wum.edu.pl

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 18–30
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

S T R E S Z C Z E N I E

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (pITP) jest stosunkowo częstym zaburzeniem wieku dziecięcego, które dla postawienia diagnozy nie wymaga rozszerzonych badań laboratoryjnych. Postępowanie kliniczne zależy nie od aktualnej liczby płytek krwi u dziecka, ale od nasilenia objawów klinicznych, zwłaszcza krwotocznych. Z tego powodu wiele dzieci z pITP można obserwować bez konieczności leczenia. W trybie nagłym skuteczne jest leczenie kortykosteroidami (skuteczność doraźna > 95%) lub preparatami dożylnych immunoglobulin (IVIG) (skuteczność > 80%). U dzieci z przetrwałą lub przewlekłą pITP w leczeniu drugiej linii stosuje się najczęściej leki agonistyczne wobec receptora trombopoetyny lub rytuksymab, o podobnej skuteczności krótkotrwałej sięgającej 60%. Przewlekła pITP rozwija się u niewielkiej grupy pacjentów pediatrycznych, zwykle nie zagraża życiu, ale prowadzi do pogorszenia jego jakości. Obecnie publikowane zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej zostały oparte na wytycznych światowych towarzystw naukowych oraz eksperckich doświadczeniach klinicznych specjalistów oddziałów hematologii dziecięcej w Polsce.

Słowa kluczowe: ITP, polskie rekomendacje, dzieci

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia (pITP) is a relatively common childhood disorder that does not require extensive laboratory testing for establishing a diagnosis. Management should not be based primarily on platelet count but on the severity of bleeding symptoms. For this reason, many children with ITP may be followed and observed with no medical intervention. If necessary, emergency treatment with corticosteroids or intravenous immunoglobulins (immediate effectiveness > 95% and > 80%, respectively) is sufficient in most newly diagnosed children. For children requiring second-line therapy, response rates exceeding 60% are observed either with thrombopoietin receptor agonists or rituximab. A minority of childhood ITP patients may develop chronic disease, which is usually not life-threatening but resulted in significant decline in quality of life. The recommendations developed by the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology are based on the guidelines issued by outstanding international hematological societies and the clinical experience of doctors working in hematology departments in Poland.

Keywords: ITP, Polish recommendations, children

WSTĘP

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (pITP, *primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) to zaburzenie autoimmunologiczne cechujące się izolowaną małopłytkowością z liczbą płytek $<100 \times 10^9/l$ przy braku obecności innych znanych czynników wywołujących małopłytkowość (takich jak zwłaszcza choroby rozrostowe lub aplazja szpiku oraz genetycznie uwarunkowane choroby komórki macierzystej szpiku, megakariocytów i płytek) i/lub zaburzeń przebiegających z małopłytkowością (szczególnie wtórna małopłytkowość immunologiczna oraz genetycznie uwarunkowane zaburzenia odporności z dominującymi objawami chorób autozapalnych) [1].

Ze względu na czas trwania wyróżnia się trzy fazy pITP:

1. nowo rozpoznaną, tj. trwającą do trzech miesięcy od rozpoznania,
2. przetrwałą, od 3. do 12. miesiąca od rozpoznania,
3. przewlekłą, utrzymującą się powyżej 12 miesięcy.

EPIDEMIOLOGIA

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna stanowi najczęstszą przyczynę małopłytkowości u niemowląt i dzieci. Częstość jej występowania u dzieci i młodzieży wynosi szacunkowo 0,2–0,7 przypadków na 10 000 rocznie i jest znacząco mniejsza niż u osób dorosłych [2]. Dane z dwuletniej analizy częstości hospitalizacji dzieci z pITP w oddziałach hematologii dziecięcej w Polsce zebrane w okresie 2022–2023 wskazują, że zachorowało 407 dzieci [3]. Największą zapadalność obserwuje się w grupie wiekowej 2–6 lat. Zachorowania następują najczęściej w okresie jesienno-zimowym, natomiast najrzadziej — w okresie letnim [2]. Częstość choroby u chłopców i dziewcząt jest zbliżona. U dzieci pITP rzadko przechodzi w postać przewlekłą (15–20% chorych), a jeżeli już, to obserwuje się to najczęściej u dziewcząt w okresie dojrzewania [4].

U 70–80% dzieci z pITP dochodzi do samoistnej remisji w okresie do 6 miesięcy od rozpoznania. Prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłej pITP zwiększa się wraz z wiekiem zachorowania dziecka oraz czasem utrzymywania się objawów [5, 6].

PATOMECHANIZM

Obecnie uważa się, że mechanizm patogenetyczny pITP jest wynikiem współistniejących procesów:

1. obwodowego niszczenia płytek krwi (PLT), zwłaszcza przez makrofagi śledzionowe (mechanizm związany z produkcją przeciwciał przeciw płytkowych klasy IgG, będących opsoninami,
2. upośledzonego wytwarzania PLT w szpiku kostnym przez uszkodzone przez przeciwciała megakariocyty (tzw. mechanizm centralny),
3. niszczenia PLT w innych mechanizmach immunologicznych, z udziałem dopełniacza i/lub odpowiedzi typu komórkowego.

W wywiadzie (czynnik wyróżniający) wystąpienie pITP poprzedzone jest najczęściej niepowikłaną infekcją górnych dróg oddechowych, która wyprzedza objawy izolowane skazy krwotocznej od 2 do 6 tygodni. Wybroczyny pojawiają się wtedy u wydawałoby się zdrowego dziecka. Do pojawienia się małopłytkowości immunologicznej może także prowadzić inny bodziec dla układu immunologicznego, zwłaszcza taki jak szczepienie atenuowanymi, żywymi wirusami (najczęściej przeciwko odrze, śwince i różyczce), czy silna reakcja alergiczna, szczególnie po ukąszeniu owadów błonkoskrzydłych.

OBJAWY KLINICZNE

Podstawą rozpoznania pITP, które nadal stanowi diagnozę przez wykluczenie, są:

- dokładnie zebrany wywiad (typowo: niepowikłana infekcja wirusowa u dotąd zdrowego dziecka lub

szczepienie, poprzedzające objawy skazy w okresie od 1 do 10 tygodni, bez innych objawów choroby szpiku lub zaburzeń odporności, poza atopią),

- badanie przedmiotowe (prawidłowa wielkość wątroby i śledziony oraz brak innych odchyśleń poza objawami skazy krwotocznej),
- ocena wyników badań dodatkowych (izolowana małopłytkowość) i obrazowych (prawidłowy wynik badania USG jamy brzusznej z wykluczeniem nawet niewielkiej splenomegalii).

Typowe objawy wskazujące na pITP u dziecka to dobry stan kliniczny i brak cech infekcji w chwili pojawienia się skazy krwotocznej, bez objawów klinicznych wskazujących na chorobę rozrostową lub aplazję szpiku kostnego (ujemny wywiad w kierunku niedokrwistości i granulocytopenii oraz nieobecność hepatosplenomegalii). Skórne wybroczyny, wylewy podskórne i ewentualne wybroczyny śluzówkowe jamy ustnej i gardła narastają w stosunkowo krótkim czasie. W odróżnieniu od skaz naczyniowych (podobieństwo przebiegu klinicznego do plamicy Schönleina-Henocha) wybroczynom, zwłaszcza na podudziach, nie towarzyszą obrzęki. Wszelkie objawy kliniczne nietypowe dla opisanej charakterystyki pITP wymagają dalszej diagnostyki (tab. 1).

W odróżnieniu od małopłytkowości związanej z upośledzeniem czynności szpiku lub w przebiegu chorób z autoagresji, ciężkie, samoistne krwawienia w pITP występują rzadko. Tylko około 3% dzieci z pITP wykazuje klinicznie istotne objawy, takie jak ciężkie krwawienia z nosa, dróg moczowych i przewodu pokarmowego, czy obfite i przedłużone krwawienia miesięczne. Poważne krwawienia występują u dzieci, u których liczba płytek wynosi mniej niż $10 \times 10^9/l$. Częstotliwość samoistnych krwawień do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie przekracza 0,6–1% według różnych autorów [7, 8].

Do ważnych czynników ryzyka krwawienia do OUN u dzieci z ciężką małopłytkowością w przebiegu pITP należą nawet niewielkie urazy głowy (pITP występuje u małych dzieci!) oraz stosowanie leków upośledzających czynność płytek, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne,

kwasy walproinowe czy inhibitory zwrotnego wchłaniania serotoniny. Ryzyko krwotoku jest nieprzewidywalne i nie wiąże się z jakimikolwiek zaburzeniami w wynikach badań laboratoryjnych, w tym także liczbą PLT. Większość przypadków powikłań krwotocznych u dzieci z pITP obserwowano przy liczbie PLT $< 20 \times 10^9/l$, ale u dzieci z liczbą PLT $< 10 \times 10^9/l$ często nie występują ani krwotoki, ani nawet nasilona skaza krwotoczna [1, 9]. Najczęściej stosuje się kliniczną ocenę krwawienia opracowaną przez Buchanana i wsp. (tab. 2) [10, 11]. Warto zauważyć, że w literaturze brakuje spójnego, uniwersalnego narzędzia oceny krwawienia. Wpływa to istotnie na obserwację dzieci z pITP oraz na proces leczenia, ale zwłaszcza na zalecenia dla rodziców i dziecka, bowiem brak skazy krwotocznej nie przesądza o bezpiecznej liczbie płytek krwi. Obserwacja ta ma szczególne znaczenie ze względu na typowe dla dzieci duże ryzyko wypadkowości. Powszechną obserwacją kliniczną, potwierdzającą konieczność bardzo uważnej obserwacji dzieci z pITP oraz stwarzającą określone wymogi opiekuńcze, jest fakt bezobjawowych okresów skrajnej małopłytkowości zagrażającej życiu, zwłaszcza bezpośrednio po lub w trakcie ostrej infekcji wirusowej. Z tego powodu nie zaleca się uczęszczania dzieci do przedszkola lub nawet szkoły (indywidualne nauczanie). Dodatkowym argumentem za takim postępowaniem jest bardzo duże ryzyko urazowości (zwłaszcza w placówkach pedagogicznych) oraz zwiększonej zapadalności na infekcje wirusowe, nasilające zjawiska immunopatogenne, wpływające na możliwość przewlekania się przebiegu pITP i ograniczające szansę na samoistną remisję choroby.

W badaniach dodatkowych wymagana jest wieloparametryczna ocena pełnej morfologii krwi, ze zwróceniem uwagi na wskaźniki płytkowe [zwłaszcza średnia objętość płytek krwi (MPV, *mean platelet volume*)] oraz ocena rozmazu ręcznego krwi obwodowej przez doświadczonego cytologa. Charakterystyczna dla pITP jest izolowana małopłytkowość, a poza zmniejszoną liczbą płytek, najczęściej stwierdza się podwyższoną (ale nie bardzo duże!) lub (rzadko) prawi-

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Wrodzone małopłytkowości	• Zespół małopłytkowości i aplazji kości promieniowej, zespół Wiskotta–Aldricha, małopłytkowość związana z mutacją genu <i>MYH9</i> (anomalia Maya–Hegglin, zespół Epsteina, zespół Fechtnera, zespół Sebastiana), synostoza promieniowo-łokciowa • Wrodzona trombocytopenia amegakariocytowa, zespół Bernarda–Souliera, małopłytkowość sprzężona z chromosomem X • Trombocytopenia amegakariocytowa, łagodna śródziemnomorska makrotrombocytopenia, zespół szarych płytek krwi, zespół Jacobsena, rodzinna choroba płytek krwi
Zakażenie	Posocznica, przyczyny wirusowe (wirus Epsteina–Barr, ospa wietrzna, grypa, różyczka, wirus cytomegalii, ludzki wirus niedoboru odporności, zapalenie wątroby), gruźlica
Upośledzona trombopoieza	Anemia aplastyczna, patologia szpiku kostnego (nowotwór złośliwy/choroby klonalne — białaczka, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory lite; np. anemia Fanconiego, dyskeratoza wrodzona, cykliczna trombocytopenia)
Sekwestracja płytek krwi	Hipersplenizm (choroba magazynowania lizosomalnego), zakrzepica żyły wrotnej, APS, sarkoidoza
Leki	Walproinian sodu, chloramfenikol, chinidyna, indometacyna, ryfampicyna
Zużycie płytek krwi	DIC, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, zapalenie naczyń, zatrucie, choroba von Willebranda typu 2B
Immunologiczne	Toczeń rumieniowaty układowy, ALPS, niedawne szczepienia (np. MMR)
Inne	Choroba wątroby, małopłytkowość rzekoma

ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*) — autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny; APS (*antiphospholipid syndrome*) — zespół antyfosfolipidowy; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; MMR (*measles, mumps, and rubella*) — szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce

Tabela 2. Zmodyfikowana punktacja krwawień Buchanana i Adixa [10, 11]

Stopień	Krwawienie		Przykłady kliniczne
0	Brak		Brak jakiegokolwiek objawów krwawienia
1	Niewielkie		Niewielka liczba wybroczyn (łącznie < 100) i/lub ≤ 5 wylewów krwawych (średnica ≤ 3 cm); brak krwawienia z błon śluzowych
2	Łagodne		Wiele wybroczyn (> 100 łącznie) i/lub > 5 dużych wylewów krwawych (> 3 cm średnicy); brak krwawienia z błon śluzowych
3A	Umiarkowane	Małego ryzyka	Wybroczyny w jamie ustnej i/lub na podniebieniu, plamica policzka tylko wzdłuż linii zębów trzonowych, łagodne krwawienie z nosa ≤ 5 min
3B		Dużego ryzyka	Krwawienie z nosa > 5 min, krwimocz, bolesna plamica jamy ustnej, obfity, przedłużony krwotok miesięczkowy
4	Ciężkie		Krwawienie z błon śluzowych lub podejrzenie krwotoku wewnętrznego (do mózgu, płuc, mięśni, stawów itp.), który wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej lub interwencji chirurgicznej
5	Zagrażające życiu		Udokumentowany krwotok śródczaszkowy zagrażający życiu lub śmiertelny krwotok w dowolnym miejscu

dłową MPV. Objawowa niedokrwistość występuje w pITP bardzo rzadko, chyba że jest związana z przebytem, maszynym krwawieniem. Niedokrwistość w tym przypadku jest normochromiczna i normocytarna. Drugą przyczyną niedokrwistości budzącą niepokój (ale miernego stopnia) może być typowa dla małych dzieci sydereopenia. Zwiększona liczba (lub odsetek) retikulocytów może przemawiać za krwawieniem, a znacząco zmniejszona — może wskazywać na aplazję szpiku (lub syderopenię). Badania układu krzepnięcia są prawidłowe i nie wnoszą nic do diagnostyki (nie są wymagane do rozpoznania pITP).

W 2019 roku *International Consensus Report* (ICR) wydało zalecenia (choć o małej sile znaczenia klinicznego) dotyczące wymogu ilościowego oznaczania stężenia immunoglobulin (zwłaszcza G) i wykonywania bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) u dzieci. Są one przydatne w różnicowaniu pITP z niedoborami odporności i chorobami autozapalnymi (oznaczenie jest wiarygodne przed lub przynajmniej po 10 tygodniach od podania preparatu dożylnych lub podskórnych immunoglobulin) [9]. Jakkolwiek badania stężenia immunoglobulin G, A i M, a w razie niepokojącego wywiadu — także ocena podklas limfocytów metodą cytometrii przepływowej i ocena markerów procesu autozapalnego, w tym zwłaszcza proteinogramu, czy miana przeciwciał z grupy ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) i/lub ANA (*antinuclear antibodies*), są przydatnym predykatorem różnego typu zespołów niedoborów odporności lub przewlekłych chorób zapalnych tkanki łącznej oraz innych chorób autozapalnych (ITP towarzysząca takim zaburzeniom określana jest wtedy jako wtórna, a nie pierwotna). Ocena taka ma znaczenie albo w razie pojawienia się nieprawidłowości w monitorowanych wskaźnikach, albo w razie wystąpienia pITP u dzieci > 12 r.ż. lub z innymi objawami zaburzeń immunologicznych (nietypowe zakażenia, splenomegalia nawet niewielkiego stopnia itp.). W takich sytuacjach oraz w razie wystąpienia oporności na powszechnie stosowane leczenie, u dzieci istnieje znacznie większe ryzyko rozwoju chorób autozapalnych (niezależnie od przyczyny) niż u osób dorosłych w analogicznej sytuacji.

Oceny obecności w surowicy krwi pacjenta przeciwciał przeciw płytkowych nie wykonuje się rutynowo u dzieci,

bowiem ani czułość, ani swoistość nawet najbardziej czułego testu MAIPA (*Monoclonal Antibody Immobilisation of Platelet Antigens*) nie zapewniają potwierdzenia, ale przede wszystkim — nie wykluczają rozpoznania pITP. Proponowane badania w diagnostyce i monitorowaniu pITP przedstawiono w tabeli 3.

PUNKCJA SZPIKU

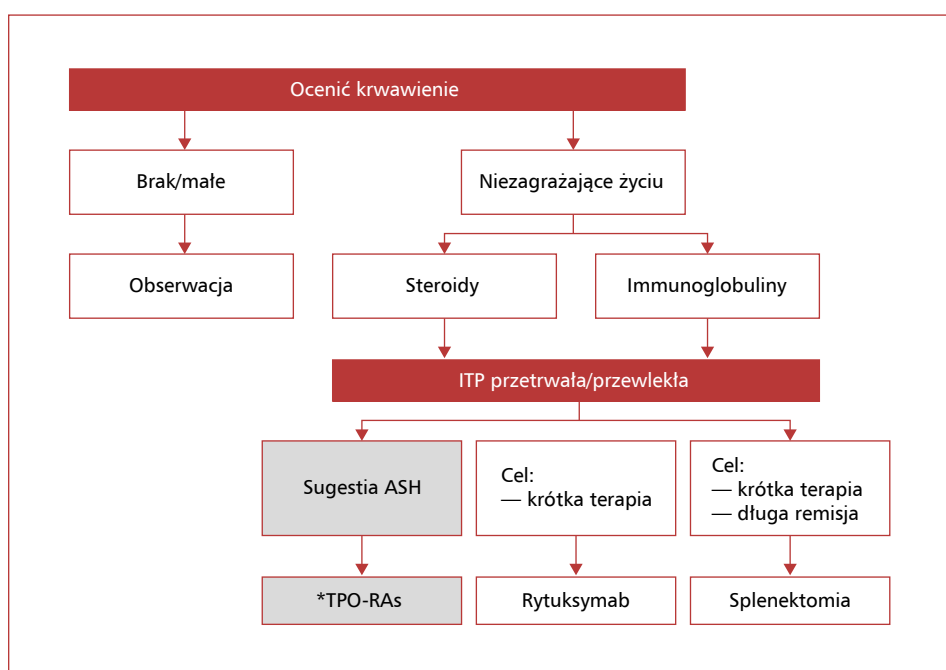
W większości zaleceń nie wymaga się rutynowej oceny szpiku kostnego w celu rozpoznania pITP. Zgodnie z sugestiami ekspertów, wskazane jest wykonanie biopsji szpiku jedynie przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami u nowo rozpoznanego pacjenta. W każdej innej sytuacji, szczególnie wobec konieczności wykluczenia chorób nowotworowych lub aplazji szpiku, wykonanie badania szpiku na początku diagnostyki, a zwłaszcza przed podjęciem leczenia, należy rozważyć przede wszystkim w razie niejednoznacznego wywiadu oraz odchyłń nietypowych dla pITP w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Biopsję szpiku w pierwszym rzucie pITP wykonuje się u tych chorych, u których w ostatnim okresie doszło do istotnego zmniejszenia masy ciała, z istotnym klinicznie osłabieniem i innymi objawami niedokrwistości w wywiadzie, z bólami kostnymi lub stawowymi, z rodzinnym wywiadem w kierunku małopłytkowości i zdolnością do łatwego siniaczenia się, jeżeli małopłytkowość występowała od urodzenia (z wykluczeniem postaci noworodkowej małopłytkowości auto- i allo-immunologicznej), jeśli w chwili rozpoznania występuje gorączka, w wywiadzie stwierdzono nawracające, ciężkie choroby infekcyjne, występują czynniki ryzyka zakażenia HIV, nieprawidłowości kostne, wady innych narządów lub w zakresie tkanek miękkich, dysmorfia, limfadenopatia czy żółtaczka.

Badanie szpiku należy także zawsze rozważyć u pacjentów z pITP nieodpowiadających na leczenie pierwszej linii lub u chorych z nawracającymi w krótkim czasie rzutami małopłytkowości po początkowej remisji. Szczególnej ostrożności w diagnozowaniu pITP wymagają niemowlęta z zespołem Downa, u których małopłytkowość może wyprzedzać rozwój ostrej białaczki szpikowej. W obrazie

Tabela 3. Rekomendowane badania w ITP [1, 8]

Początkowe badania	
Pełna morfologia krwi z rozmazem ręcznym, retikulocyty	Wykluczenie zaburzeń w innych liniach komórkowych, białaczki (blasty), aplazji (retikulocytopenia), mielodysplazji, hemolizy, anemii
Grupa krwi z Rh, bezpośredni test antyglobulinowy (Coombsa)	Ocena wielkości płytek, morfologii krwinek czerwonych i białych oraz obecności wtrętów komórkowych
Ilościowe oznaczenie stężeń immunoglobulin w surowicy (IgG, IgA, IgM)	Możliwość leczenia immunoglobuliną anty-D, wykluczenie autoimmunologicznej choroby hemolitycznej
	Tylko w przypadku planowanego podania IVIG; w innym przypadku po 3–6 miesiącach utrzymywania się małopłytkowości pomimo stosowanych interwencji medycznych
	Wykluczenie pospolitego zmiennego niedoboru odporności, zespołu Wiskotta–Aldricha
Badania wymagane u dzieci bez poprawy po 3–6 miesiącach	
Badanie szpiku	Wymagane, jeżeli występuje niepełna odpowiedź na leczenie
Identyfikacja możliwych infekcji	HIV/HCV/EBV/H. pylori — przy podejrzeniu
ANA, C3, C4, przeciwciała p/anty-dsDNA, anty-koagulant tocznia	Podejrzenie SLE
APLA, stężenie witaminy B12, przeciwciała przeciwkardiolipinowe	Do wykluczenia ALPS
Subpopulacje limfocytów (badanie cytometryczne)	Badanie przesiewowe do oceny zaburzeń odporności (SCID), zwłaszcza z dominującą komponentą autozapalną
	Zwłaszcza wobec stwierdzenia zaburzeń stężeń klas immunoglobulin oraz podklas IgG
	W razie wystąpienia zaburzeń — konsultacja immunologiczna

ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome) — autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny; ANA — (antinuclear antibodies) — przeciwciała przeciwjądrowe; anty-dsDNA (anti-double-stranded DNA antibodies) — przeciwciała przeciw podwójnym niciom DNA; APLA (antiphospholipid antibodies) — przeciwciała antyfosfolipidowe; EBV (Epstein–Barr virus) — wirus Epsteina–Barr; HCV (hepatitis C virus) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (human immunodeficiency virus) — ludzki wirus niedoboru odporności; IVIG (intravenous immunoglobulin) — dożylna immunoglobulina; SCID (severe combined immunodeficiency) — ciężki złożony niedobór odporności



Rycina 1. Postępowanie z pacjentem z pITP [1, 12]; AHS — American Society of Hematology; pITP (primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna; TPO-RAs (thrombopoietin receptor agonists) — agoniści receptora trombopoetyny

cytologicznym rozmazu szpiku w pITP stwierdza się zwykle liczne megakariocyty, które nie odszczepiają płytek (objaw charakterystyczny dla ITP, stanowiący także podstawę dla różnicowania z postaciami wtórnymi i/lub zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie).

LECZENIE ITP

U większości dzieci z nowo rozpoznaną pITP nie obserwuje się istotnego klinicznie krwawienia, co umożliwia pro-

wadzenie wyłącznie obserwacji na zasadzie „czekaj i obserwuj” (ryc. 1) [1, 12]. Zalecamy takie podejście u dzieci z pITP, u których liczba płytek wynosi $> 20 \times 10^9/l$, nie występują krwawienia lub są one łagodne i same ustępują (ryzyko krwawienia stopnia 3A i niższego; tab. 2). Podejście takie jest zgodne także z zaleceniami American Society of Hematology (ASH) oraz British Haematology Society (BHS) [1, 13]. Decyzja musi być jednak podjęta wtedy wspólnie przez rodziców i hematologa oraz (zalecane) pacjenta i uależnioną od wieku i zdolności pojmowania dziecka. U bardzo

Tabela 4. Leczenie pierwszego rzutu u dzieci z pITP [1, 15]

Sposób leczenia	Odsetek odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi
Prednizon 4 mg/kg m.c. przez 3–4 dni*	≤ 75%	2–7 dni
Prednizon 1–2 mg/kg m.c. 2–3 tyg.		2–7 dni
IVIG 0,4 g/kg przez 5 dni, 0,8–1,0 g/kg m.c. przez 2 dni, 2 g/kg m.c. jednorazowo	> 80%	1–2 dni
Obserwacja i wyczekiwanie, bez leczenia	60–70%	Kilka dni do 6 miesięcy

*W Polsce metylprednizolon *i.v.* 30 mg/kg (maks. 1 g) przez 3 dni, następnie 20 mg/kg przez 2–4 dni. *i.v.* (intravenous) — dożylnie; IVIG *intravenous immunoglobulin* — dożylna immunoglobulina; m.c. — masa ciała; pITP (*primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna

aktywnych fizycznie dzieci z liczbą PLT < 20 × 10⁹/l oraz u dzieci z nasilonymi objawami skazy krwotocznej, jak również u małych dzieci przy braku dostępności do całodobowej opieki medycznej przy ich nadrucliwości, leczenie pITP jest wskazane (ryzyko krwawienia stopnia 3B i wyższego; tab. 2).

Około 75% dzieci chorych na pITP osiąga całkowitą lub częściową remisję w ciągu roku od rozpoznania, niezależnie od sposobu leczenia lub obserwacji. Należy zalecać, ażeby w aktywnej fazie choroby nie stosować leków, które upośledzają funkcję płytek, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. kwas walproinowy) czy inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Dzieci chore na pITP nie powinny czynnie uczestniczyć w sportach kontaktowych, które wiążą się z dużym ryzykiem urazu.

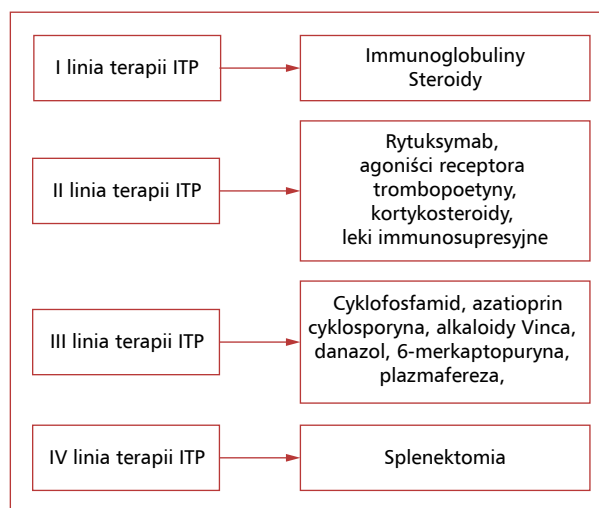
Leczenie stomatologiczne powinno odbywać się pod kontrolą liczby płytek. Wymaga się, aby przy ekstrakcji zęba i znieczuleniu liczba płytek wynosiła > 30 × 10⁹/l. Inne procedury stomatologiczne, takie jak usuwanie kamienia i uzupełnianie ubytków w zębie, wymagają liczby płytek powyżej 10 × 10⁹/l. Usuwanie zębów trzonowych wymaga liczby płytek ≥ 50 × 10⁹/l. Dodatkowo, postępowanie stomatologiczne u chorych z pITP powinno zawsze obejmować prawidłową hemostazę miejscową przy użyciu leków antyfibrynolitycznych (np. kwas traneksamowy w dawce pojedynczej 20 mg/kg m.c. co 6–8 godz.).

LECZENIE pITP PIERWSZEGO RZUTU

W przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta z pITP, zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi rozpoczyna się od leków pierwszego rzutu, do których należą kortykosteroidy i dożylnie preparaty immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) (tab. 4, ryc. 2).

KORTYKOSTEROIDY

Kortykosteroidy stanowią terapię z wyboru u dzieci wymagających leczenia pierwszego rzutu nowo rozpoznanej pITP [1, 14, 15]. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność różnych schematów leczenia, przy czym poszczególne wytyczne międzynarodowe różnią się między sobą.



Rycina 2. Schemat postępowania w leczeniu pITP [1, 15]; pITP (*primary immune thrombocytopenia/primary immune thrombocytopenic purpura*) — pierwotna małopłytkowość immunologiczna

Zalecana dawka prednizolonu zawiera się w zakresie od 2 mg/kg m.c./dobę (terapia dłuższa) do 4 mg/kg m.c./dobę (terapia do 7 dni). U dzieci należy unikać stosowania kortykosteroidów przez dłuższy czas (powyżej 1–3 tygodni dla dawki zmniejszającej od 2 do nawet 0,5 mg/kg m.c./dobę) ze względu na potencjalne działania niepożądane (niskorosłość, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia metaboliczne). W sytuacjach nagłych można stosować dożylnie pulsy z metylprednizolonu w dawce 30 mg/kg m.c. jednorazowo (maks. 1 g) przez 3 dni, a następnie, w razie nieadekwatnej odpowiedzi, jeszcze przez 2–4 dni (maksymalnie) w dawce 20 mg/kg m.c./dawkę (maks. 1 g). Zaleca się odstawienie lub zaprzestanie stosowania kortykosteroidów po ustaniu krwawienia, ustaleniu bezpiecznej liczby płytek lub w przypadku niepowodzenia leczenia. Przeciwwskazanie do podawania sterydów stanowią nadciśnienie, znaczna otyłość, hiperglikemia, obecność ciężkiego zakażenia.

IMMUNOGLOBULINY

W większości wytycznych jako alternatywną terapię pierwszego rzutu zaleca się ratunkową podaż IVIG w dawce

Tabela 5. Sposoby leczenia dzieci z przetrwałą lub przewlekłą ITP [1]

Sposób leczenia	Odsetek odpowiedzi	Czas do uzyskania odpowiedzi
Wysokie dawki metylprednizolonu <i>i.v.</i>	80–100%	2–7 dni
Monoterapia lub leczenie skojarzone: prednizon, IVIG, rytuksymab, cyklosporyna A, alkaloidy Vinca	Okolo 70 %	Dni do tygodni
Danazol	60–70%	Kilka tygodni
Splenektomia	70–80%	W dniu zabiegu
Obserwacja, bez leczenia	Niewielki	Nie do określenia

i.v. (intravenous) — dożylnie; IVIG (intravenous immunoglobulin) — dożylna immunoglobulina; ITP (immune thrombocytopenia/immune thrombocytopenic purpura) — małopłytkowość immunologiczna

0,4 g/kg m.c./dawkę przez 5 dni lub 0,8–1,0 g/kg m.c./dawkę przez 2 dni. Wyjątkowo można podać 2 g/kg m.c. w jednorazowym, ale bardzo powolnym wlewie (ryzyko nasilonych działań niepożądanych). Podaż IVIG musi być zgodna z informacją zawartą w ChPL określonego produktu leczniczego i należy pamiętać o zachowaniu zalecanej prędkości wlewu (może być różna dla poszczególnych produktów) oraz początkowo powolnym wlewie leku w celu wyrobienia ustrojowej tolerancji. Ma to istotne znaczenie dla unikania powikłań IVIG, jakimi mogą być: bóle głowy, uderzenia gorąca, gorączka, niedokrwistość hemolityczna, zakrzepica czy nawet aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Beck i wsp. [16] wykazali, że u dzieci otrzymujących kortykosteroidy z powodu pITP szansa na osiągnięcie liczby $PLT > 20 \times 10^9/l$ po 48 godzinach od podjęcia terapii była o 26% mniejsza w porównaniu z dziećmi otrzymującymi IVIG (niezależnie od rodzaju substancji z grupy glikosteroidów lub dawki).

W tabeli 5 przedstawiono leki stosowane w przetrwałej i przewlekłej ITP.

LECZENIE DRUGIEGO WYBORU

Osoby, u których nie uzyskano odpowiedzi płytkowej po glikosteroidach i IVIG wymagają rewizji rozpoznania z biopsją szpiku. W razie utrzymania rozpoznania pITP, zalecaną grupę leków na tym etapie stanowią preparaty działające agonistycznie wobec receptora dla trombopoetyny (TPO-RA) i rytuksymab (ryc. 2).

RYTUKSYMAB (PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CD20)

Mechanizm działania rytuksymabu w pITP nie ogranicza się jedynie do hamowania aktywności limfocytów B, ale polega także na przywracaniu prawidłowego stosunku limfocytów Th1/Th2 oraz zwiększaniu liczby i poprawy funkcji limfocytów regulatorowych [17].

Kryteria kwalifikacji do leczenia rytuksymabem to przede wszystkim rozpoznanie opornej na immunosupresję małopłytkowości immunologicznej (trwającej powyżej 4 miesięcy), zagrażająca życiu małopłytkowość immunologiczna z cechami krwawienia i liczbą płytek $< 20 \times 10^9/l$, jak również niedostateczna odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, IGIV lub TPO-RA.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem rytuksymabu w pITP uzyskiwano efekt terapeutyczny w 30–60% pacjentów, w zależności od długości trwania procesu chorobowego. Przed podjęciem decyzji o włączeniu rytuksymabu do terapii pITP należy zawsze rozważyć, czy ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań leczenia, takich jak ostra reakcja immunologiczna do zespołu przeziąkania włósniczkowego oraz duże ryzyko ciężkich zakażeń bakteryjnych z sepsą włącznie („farmakologiczna splenektomia”), nie jest większe niż spodziewane korzyści. Niepokój budzą również ostatnie doniesienia w piśmiennictwie o występowaniu leukoencefalopatii po stosowaniu tego leku. Należy stosować profilaktykę antybiotykową (jak po splenektomii) w okresie odnowy liczby i funkcji limfocytów B, tj. do około 8–10 miesięcy z ewentualną substytucją IVIG (0,4 mg/kg m.c. co 4 tygodnie).

Standardowa dawka rytuksymabu w leczeniu ITP wynosi $375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v. } 1 \times$ w tygodniu przez 4 tygodnie, podawana w osłonie dużej dawki metylprednizolonu. U osób dorosłych w badaniach klinicznych stosowano niższą dawkę 100 mg/dawkę/tydz. w 4 podaniach, jednak odsetek odpowiedzi pozytywnych był niższy, a bezpieczeństwo terapii nie zmieniało się istotnie. Wyniki badań klinicznych wskazują na większą skuteczność leczenia u kobiet oraz w okresie do 6 miesięcy od rozpoznania pITP.

AGONIŚCI RECEPTORA TROMBOPOETYNY (TPO-RA) [18, 19]

Wprowadzenie do praktyki klinicznej TPO-RA u pacjentów, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami i/lub IVIG, poprawiło znacząco wyniki leczenia pITP. Leki te, oddziałując na receptor trombopoetyny, aktywują wewnątrzkomórkowe szlaki transkrypcji, co w efekcie prowadzi do proliferacji, różnicowania i prawidłowego dojrzewania megakariocytów w szpiku kostnym, a więc do zwiększenia produkcji i liczby płytek krwi. Spośród trzech zarejestrowanych w Polsce, do leczenia dzieci dostępne są tylko dwa preparaty TPO-RA: eltrombopag i romiplostym. Refundowane są w ramach programu lekowego B.98 z kryteriami włączenia:

1. wiek 1–18 lat,
2. rozpoznanie przewlekłej (trwającej powyżej 12 miesięcy) lub przetrwałej (rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy od rozpoznania) pierwotnej małopłytkowości immunologicznej,

Tabela 6. Porównanie poszczególnych TPO-RA

Oceniany parametr	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Dawka	1–10 µg/kg m.c. 1x/tydzień	25–75 mg/dobę	5–40 mg/dobę
Droga podania	s.c.	p.o.	p.o.
Hepatotoksyczność	Nie	Tak	Tak
Włóknienie szpiku (dorośli)	Tak	Tak	Tak
Miejsce wiązania z TPO-RA w stosunku do endogennej TPO	W tym samym miejscu	W części transbłonowej receptora	W części transbłonowej receptora
Budowa chemiczna	Białko fuzyjne	Niepeptydowy związek chemiczny o małej cząsteczce	Niepeptydowy związek chemiczny o małej cząsteczce

p.o. (per os) — doustnie; s.c. (subcutaneously) — podskórnie; TPO (thrombopoietin) — trombopoetyna; TPO-RA (thrombopoietin receptor agonists) — agoniści receptora trombopoetyny

3. niedostateczna odpowiedź na wcześniejsze leczenie farmakologiczne ITP.

Pacjenci, którzy wykazują nietolerancję lub nie uzyskali odpowiedzi na jeden preparat z grupy TPO-RA, mogą zamiennie przyjmować drugi. Wynika to z nieco odmiennego mechanizmu działania oraz punktu uchwytu leku w obrębie receptora TPO dla każdego z produktów leczniczych. Celem terapii jest osiągnięcie i utrzymanie liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$.

Eltrombopag podawany jest codziennie, doustnie, w postaci niepodzielnych tabletek zawierających 25 lub 50 mg. Tabletek tych nie wolno kruszyć, a pacjent musi połknąć je w całości. Należy uważać na interakcje z pokarmami i innymi substancjami (szczegóły stosowania w ChPLI). Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku 6–17 lat otrzymują początkowo $1 \times 50 \text{ mg/dobę}$, a dzieci w wieku od 1–5 lat $1 \times 25 \text{ mg/dobę}$. Następnie dawkę dostosowuje się indywidualnie, zmniejszając lub zwiększając ją o 25 mg tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/l$, nie większą jednak od $150 \times 10^9/l$. Dawka maks. nie może przekroczyć 75 mg/dobę w leczeniu pITP. Po każdorazowym dostosowaniu dawki należy odczekać co najmniej 2 tygodnie w celu oceny jego wpływu na liczbę płytek krwi. Leczenie należy przerwać, jeśli po 4 tygodniach stosowania dawki 75 mg/d liczba płytek krwi nie zwiększy się do poziomu pozwalającego uniknąć klinicznie istotnego krwawienia. U dorosłych, młodzieży i dzieci pochodzenia wschodnioazjatyckiego dawka początkowa jest zawsze mniejsza i wynosi $1 \times 25 \text{ mg/dobę}$.

Romiplostim jest białkiem fuzyjnym, a preparat przeznaczony jest do stosowania podskórnego, $1 \times$ w tygodniu. Leczenie zawsze rozpoczyna się od dawki $1 \mu\text{g/kg/tydzień}$ podskórnie, a następnie zwiększa się ją w zależności od liczby PLT o $1 \mu\text{g/kg/tydzień}$, aż do czasu wzrostu liczby płytek $\geq 50 \times 10^9/l$ (lub do dawki maksymalnej $10 \mu\text{g/kg/tydzień}$). Najczęściej tygodniowa dawka wynosi $5 \mu\text{g/kg m.c.}$

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i metaanalizy randomizowanych badań porównujących te leki nie wykazano różnic w odsetkach odpowiedzi ani jakości i liczby zdarzeń niepożądanych [18, 19]. U pacjentów obserwuje się znaczące fluktuacje liczby PLT podczas nawet ustabilizowanej terapii, związane z pojawieniem się ostrej infekcji.

Trzecim lekiem z grupy TPO-RA, który jest zarejestrowany i stosowany obecnie u pacjentów powyżej 18 r.ż., jest

avatrombopag. Po spodziewanym w najbliższym czasie zakończeniu badania III fazy i rejestracji leku u dzieci, będzie on dostępny także dla nich.

Leczenie za pomocą TPO-RA wymaga ścisłego nadzoru, w tym wykonywania badań kontrolnych zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz założeniami programu lekowego.

Porównanie leków z grupy TPO-RA podsumowano w tabeli 6.

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE [20]

U dzieci z przewlekłą pITP (rzadko) oraz zawsze w przypadku długotrwałej oporności na przedstawione sposoby leczenia stosuje się inne leki immunosupresyjne. Ze względu na liczne działania niepożądane oraz silne działanie immunotoksyczne wskazania do ich zastosowania należy ustalać indywidualnie, szczególnie u małych dzieci. Poprawę kliniczną uzyskuje się u około 25% chorych opornych na inne metody leczenia. Odpowiedź na leczenie tymi preparatami jest bardzo zmienna, a efekt może wystąpić nawet po kilku tygodniach lub miesiącach terapii. O niepowodzeniu terapeutycznym można wnioskować dopiero po 3 miesiącach leczenia.

U dzieci stosuje się głównie:

1. obecnie najskuteczniejszy i zalecany w hematologii mykofenolan mofetylu w dawce $600 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ x/dobę}$ (maks. do 2 g/dobę),
2. azatioprynę w dawce $1\text{--}2 \text{ mg/kg/dobę p.o.}$ (maks. 150 mg/dobę),
3. cyklosporynę w dawce 5 mg/kg przez pierwsze 6 dni, następnie 2,5–3,0 mg/kg/dobę (w terapii monitorowanej z docelowym stężeniem leku we krwi w granicach 200–400 ng/ml),
4. cyklofosfamid w dawce $1\text{--}2 \text{ mg/kg/dobę p.o.}$ przez ≥ 16 tyg. albo $0,3\text{--}1 \text{ g/m}^2 \text{ i.v.}$ co 2–4 tyg. (1–3 dawki).

SPLENEKTOMIA

W pITP śledziona jest uznawana za główny narząd niszczenia obwodowego opłaszczonych przeciwciałami płytek krwi. Skuteczność splenektomii została potwierdzona w wielu badaniach z dużym odsetkiem natychmiastowej całkowitej odpowiedzi oraz utrzymywaniem się

następczym nawet prawidłowej liczby PLT przez dłuższy czas [20–23]. U pacjentów z pITP, którzy nie odpowiadają na żadne leczenie można i należy indywidualnie rozważyć wykonanie takiego zabiegu. Do niedawna za podstawowe ograniczenie wskazań do splenektomii uznawano ryzyko sepsy i nagłych zgonów w ich przebiegu. Obecnie — szczególnie przy ustalaniu wskazań do zabiegu u dzieci, także w przypadku częściowych splenektomii — bierze się pod uwagę zwłaszcza odległe skutki usunięcia narządu koniecznego do dojrzewania odpowiedzi immunologicznej młodego organizmu oraz rosnące z czasem ryzyko występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych, z przewlekłym nadciśnieniem płucnym włącznie. Zabieg w trybie planowym jest przeciwwskazany przed 5. rokiem życia (dojrzewanie układu immunologicznego), a praktycznie nie powinno się go wykonywać przed 10 r.ż. Splenektomii nie należy wykonywać przed upływem 12 miesięcy od rozpoznania pITP. Ryzyko zgonu dziecka z powodu pITP ocenia się na 0,5%, podczas gdy po splenektomii ciężkie zakażenia występują u ponad 3% pacjentów, pomimo szczepień i profilaktycznie stosowanej antybiotykoterapii [24]. Bezpośrednim ryzykiem pooperacyjnym jest nadpłytkowość, której czas utrzymywania się jest różny i która czasami także wymaga leczenia. Skuteczność zabiegu mierzona liczbą płytek krwi zmniejsza się w czasie, a czasami obserwuje się nawroty choroby (przejęcie funkcji przez makrofagi wątrobowe, istnienie dodatkowych śledzion, inne oraz dodatkowe mechanizmy immunologiczne). Pacjenci przed splenektomią powinni zostać obowiązkowo zaszczepieni przeciwko bakteriom otoczkowym (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* typu B, *Neisseria meningitidis*).

JAK CZĘSTO NALEŻY WYKONYWAĆ BADANIE MORFOLOGII PODCZAS LECZENIA ITP?

Częstotliwość wykonywania kontrolnych morfologii należy dobrać indywidualnie, w zależności od dotychczasowego przebiegu schorzenia, rodzaju i celu terapii oraz trybu życia dziecka. Uzyskanie zadawalającego wyniku badania i bezpieczna liczba PLT w danej chwili nie wykluczają nagłego pojawienia się liczby niebezpiecznej dla życia, zwłaszcza w okresie rozwijania się, trwania lub bezpośrednio po infekcji wirusowej. Dlatego zaleca się morfologię zawsze w razie pojawienia się objawów skazy na skórze oraz (rzadziej) w trakcie i (zawsze) po infekcji wirusowej (nawet bez wystąpienia wybroczyn). W innych okresach wykonywanie kontrolnych morfologii jest dyskusyjne, a zbyt częste pobieranie krwi, poza aspektem psychologicznym, może wywołać niedokrwistość i sydreopenię.

Powszechnym celem terapii pITP jest osiągnięcie hemostatycznej liczby płytek krwi zapewniającej pełną kontrolę mechanizmu krzepnięcia ($> 80 \times 10^9/l$) lub przynajmniej bezpiecznej ($> 50 \times 10^9/l$) — zapewniającej możliwość samoistnego opanowania krwawienia, na przykład przy zastosowaniu ucisku mechanicznego. Uzyskanie samoistnej remisji choroby w pITP u dzieci jest bardzo prawdopodobne

w momencie pierwszego rzutu choroby (szansa 80%), ale zmniejsza się sukcesywnie do $< 20\%$ wraz czasem trwania objawowego okresu schorzenia. W fazie przewlekłej szansa taka jest bardzo mała, a pacjent wymaga nawet agresywnego leczenia wielolekowego.

Po rozpoczęciu nowej terapii zaleca się monitorowanie liczby płytek krwi co tydzień, aby oceniać skuteczność kliniczną leczenia, a z chwilą uzyskania przynajmniej bezpiecznej liczby PLT — zmniejszenie częstości pobrań krwi do koniecznej. Przy stabilizacji liczby płytek następne badanie zaleca się po 30 dniach, a w przypadku wyłącznie obserwacji, bez przyjmowania leków przez dziecko — nawet w odstępach co 3–6 miesięcy, jeśli nie na klinicznych objawów małopłytkowości.

SZCZEPIENIA W ITP

Małopłytkowość immunologiczna nie jest z definicji przeciwwskazaniem do stosowania żadnego ze znanych szczepień. Niemniej nasilony stan zapalny (np. po szczepieniu) oraz ostre infekcje, zwłaszcza wirusowe, mogą prowokować kolejny rzut małopłytkowości lub zaostrzyć jej przebieg. Wiąże się także ze znaczącą stymulacją procesów immunologicznych i ryzykiem występowania zaostrzeń i przewleknięcia się procesu chorobowego. Dlatego zarówno ustalanie wskazań do szczepień, które stanowią kolejny bodziec immunologiczny, jak i ich odraczenie muszą być wyważone i ostrożne.

Wobec tego wykonywanie szczepień profilaktycznych zgodnych z kalendarzem należałoby zawiesić do okresu stabilizacji lub ustępowania zaburzeń, a już na pewno w okresie choroby nowo rozpoznanej. Bezdyskusyjne jest prowadzenie szczepień przeciwko chorobom sezonowym (grypa i SARS-CoV-2), które chroniąc dzieci mogą zmniejszyć aktywność choroby. Również odraczenie szczepienia przeciwko krztuścowi w czasie zwiększonego zagrożenia tą chorobą niesie za sobą ryzyko poważnych powikłań u dzieci z ITP, w tym krwawień do OUN w trakcie napadu kaszlu krztuścowego. Wielu rodziców i lekarzy wiąże wystąpienie lub zaostrzenie ITP ze szczepieniem żywymi, atenuowanymi wirusami. Większość epizodów małopłytkowości ma wtedy najpewniej charakter koincydencji, bez zależności przyczynowo-skutkowej, co trudno jednak udowodnić. Udokumentowano, że ryzyko wystąpienia pITP w ciągu 30 dni po szczepieniu MMR (przeciwko odrze, śwince, różyczce) wynosi 1–4 na 100 000 podanych dawek szczepionek. Przebieg małopłytkowości ma wtedy zazwyczaj charakter ostry i samoustępujący. W kontraście do tych danych, ryzyko wystąpienia pITP po przechorowaniu odry, świnki lub różyczki wynosi 6 do 1200 przypadków na 100 000 zakażonych [25, 26]. Dlatego wydaje się słusznym odroczenie tych szczepień do czasu osiągnięcia przez dziecko remisji choroby lub podawanie ich w razie zagrożenia epidemiologicznego (ma znaczenie zwłaszcza wobec narastania epidemii odry!). W przypadku pozostałych szczepień, niezależnie od ich rodzaju, wskazania należy rozważyć indywidualnie, w zależności od sytuacji epidemiologicznej

kraju, rodziny i otoczenia dziecka, jego wieku, oceny ryzyka pomiędzy zyskiem ze szczepienia (zwłaszcza w rodzinach przestrzegających zaleceń odnośnie do szczepień profilaktycznych, stanowiących swoisty parasol ochronny), a ryzykiem zaostrzenia lub przewleknięcia się pITP.

Niezależnie od braku przeciwwskazań do realizacji jakichkolwiek szczepień u dzieci z pITP, problemem może być ich realizacja w zależności od liczby PLT oraz sposobu podaży stosowanego preparatu. Ważnym czynnikiem warunkującym nieskuteczność szczepień i brak na nie odpowiedzi będzie stosowanie agresywnej immunosupresji oraz liczba bezwzględna limfocytów krwi obwodowej $< 0,5 \times 10^9/l$. W przypadku ciężkiej immunosupresji należy także brać pod uwagę ryzyko rozwoju zakażenia wywołanego szczepem żywym zawartym w szczepionce (możliwość zakażenia także od szczepionego rodzeństwa). W tabeli 7 przedstawiono ogólne zasady szczepień dzieci z pITP w zależności od czasu trwania choroby, liczby PLT w trakcie szczepienia oraz stosowanego leczenia. Należy podkreślić, że przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji dziecka do szczepienia trzeba uwzględnić równocześnie wszystkie powyższe aspekty (faza choroby, liczba krwinek płytkowych oraz sposób leczenia stosowany w ciągu poprzedzających 11 miesięcy) [27–32].

KIEDY NALEŻY PRZETOCZYĆ KONCENTRAT KRWINEK PŁYTKOWYCH?

Transfuzje koncentratów krwinek płytkowych (KKP) należy rozważyć wyłącznie w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu dziecka krwawień narządowych lub nieopanowywanych krwotoków z jam i otworów ciała oraz w przygotowaniu i w okresie około- i pooperacyjnym pilnego zabiegu chirurgicznego [4, 33].

PRZY JAKIEJ LICZBIE PLT MOŻNA WYKONYWAĆ POSZCZEGÓLNE ZABIEGI?

- Biopsja szpiku kostnego: bez ograniczeń liczbą PLT,
- nakłucie lędźwiowe: $> 40 \times 10^9/l$,
- małe zabiegi chirurgiczne: $> 50 \times 10^9/l$,
- duże zabiegi chirurgiczne: $> 80 \times 10^9/l$,
- zabiegi kardio- i neurochirurgiczne oraz ortopedyczne: $> 100 \times 10^9/l$.

W przypadku krwawień zagrażających życiu lub podczas przygotowania do pilnego zabiegu chirurgicznego wskazane jest przetaczanie KKP dopiero i bezpośrednio po podaniu bolusu z metylprednizolonu z następczymi działaniami interwencyjnymi (*patrz* terapia 1. wyboru).

ITP OPORNA NA LECZENIE

Nadal trudno jest zdefiniować pITP oporną na leczenie. Według Neunert i wsp. [34] w fazie choroby nowo zdiagnozowanej postać oporną pITP rozpoznaje się wtedy, kiedy nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej dwa aktualnie sto-

sowane leki pierwszego rzutu w standardowych dawkach, w tym steroidy przez co najmniej 4 dni (co najmniej 1 mg/kg/dawkę) i IVIG (0,8–1 g/kg/kurację). Brak zadawalającej odpowiedzi na leczenie oznacza utrzymywanie się liczby PLT $< 20 \times 10^9/l$ przez tydzień po zakończeniu wskazanego leczenia.

W przetrwałej i przewlekłej fazie pITP u dzieci, oporność na leczenie definiuje się jako brak odpowiedzi na co najmniej dwie terapie drugiego rzutu z różnych grup terapeutycznych (tj. terapie immunomodulacyjne skierowane przeciwko limfocytom B lub T i/lub TPO-RA), niezależnie od wcześniejszej odpowiedzi na pierwszą linię terapii.

Powszechne wprowadzenie i zaakceptowanie tych definicji umożliwiłoby pacjentom opornym na leczenie terapiami pierwszego wyboru odniesienie korzyści z zastosowania terapii drugiego i kolejnych rzutów. Dodatkowo, zdefiniowana oporność na leczenie pITP może wskazywać na konieczność poszerzenia diagnostyki różnicowej i wczesnego rozpoznania lub ostatecznego wykluczenia innych niż pITP przyczyn małopłytkowości u określonego pacjenta, w tym genetycznie uwarunkowanych lub nabytych chorób komórki macierzystej szpiku, megakariocytów lub płytek, chorób układu odpornościowego, chorób zapalnych tkanki łącznej i wielu innych. To także możliwość wykluczenia podstawowych łagodnych zaburzeń czynnościowych płytek, czy choćby choroby von Willebranda typu 2B. Ważną i zagrażającą życiu grupą schorzeń do różnicowania są także niedokrwistości hemolityczne mikroangiopatyczne, w tym wrodzona (mniejsze dzieci) i nabyta (starsi) zakrzepowa plamica małopłytkowa, małopłytkowość w przebiegu zespołu hemolityczno-mocznicowego (zwłaszcza atypowy), małopłytkowości polekowe, ale także wtórne postaci zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.

AKTUALNE TRENDY W DIAGNOSTYCE I OPIECE NAD DZIEĆMI Z PITP W POLSCE

W badaniach ankietowych z lat 2022–2023 wykazano, że w odróżnieniu od zaleceń ASH, w pierwszej linii terapeutycznej leczenia pITP u dzieci w Polsce znacznie częściej wykorzystuje się IVIG (77%) niż glikokortykosteroidy (19,9%) [3]. Spośród TPO-RA znacznie częściej stosowano doustne postaci leków drobnocząsteczkowych niż produktów z wykorzystaniem białka fuzyjnego do podawania podskórnego. Przewlekłego, często skojarzonego leczenia immunosupresyjnego wymagało w Polsce 4,6% dzieci z pITP.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach rekomendacje różnych międzynarodowych towarzystw naukowych wprowadziły bardziej konserwatywne podejście do leczenia pITP niż było zalecane wcześniej. Niniejsze wytyczne, które bazując na wytycznych międzynarodowych przedstawiają eksperckie doświadczenie klinicystów zajmujących się leczeniem pITP u dzieci w Polsce, mają na celu ujednolicenie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.

Tabela 7. Zasady realizacji szczepień u dzieci z rozpoznaniem pITP w zależności od fazy choroby, liczby krwinek płytkowych oraz stosowanego leczenia [27–34]

Kryterium		Zakres szczepień	Zasady realizacji	Uwagi
Czas trwania ITP	Nowo rozpoznana	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL	- Nie należy podejmować szczepień w sytuacji aktywnej skazy małopłytkowej - Należy realizować szczepienia przy braku aktywnej skazy krwotocznej oraz stabilnej/wzrastającej/prawidłowej liczbie krwinek płytkowych z uwzględnieniem zasad realizacji procedury zależnej od liczby PLT oraz wcześniejszego i aktualnego leczenia (jak poniżej) - Nie należy odraczać szczepień z powodu wcześniejszego rzutu ITP - Epizod przebytej w przeszłości ITP nie może być traktowany jako przeciwwskazanie do jakiegokolwiek szczepienia; według zaleceń ACIP wystąpienie ITP w ciągu 6 tygodni od szczepienia MMR wymaga jedynie zachowania ostrożności przy podażu 2. dawki
	Przetrwiała	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL	
	Przewlekła	Obowiązkowe + + zalecane	Według zapisów ChPL	
Liczba krwinek płytkowych	< 50 000/ μ l	Brak wpływu na zakres szczepień	- Jeśli ChPL przewiduje podaż podskórną — rekomendowana - Jeśli ChPL pozwala na realizację szczepień wyłącznie domięśniowo — przy PLT w zakresie 20000–50000/μl — schłodzenie miejsca wkłucia, najcieńsza dopuszczalna igła, ucisk przez 5 minut po szczepieniu - Przy PLT < 20000/μl — rozważenie odroczenia szczepienia domięśniowego do czasu wzrostu PLT > 20 000/μl	- Przetoczenie KKP zazwyczaj jest u chorych z ITP nieskuteczne, nie jest zatem rekomendowane jako przygotowanie do szczepienia - Żywych szczepionek przeciwwirusowych (MMR oraz przeciwko ospie wietrznej) nie można czasowo podać po IVIG lub w trakcie intensywnej immunosupresji (jak niżej) - Należy wykorzystać każdy wzrost liczby krwinek płytkowych do wartości > 50000/μl do realizacji szczepień ochronnych, z uwzględnieniem innych czasowych lub stałych przeciwwskazań
	$\geq$ 50 000/ μ l	Brak wpływu na zakres szczepień; wskazane wszystkie szczepienia obowiązkowe i zalecane	Droga podania według zapisów ChPL	
Stosowane leczenie	Sterydy	Realizacja szczepień zależy od dawki i czasu stosowania sterydów oraz używania innych leków immunosupresyjnych	- Brak bezwzględnych przeciwwskazań do szczepień szczepionkami inaktywowanymi — przy dużym ryzyku zakażenia, np. w czasie pandemii, szczepienie należy zrealizować - Szczepionki żywe należy odroczyć, jeśli sterydy stosowane są w dawce co najmniej 2 mg/kg u dzieci oraz $\geq$ 20 mg/dobę u pacjentów > 10 kg przez okres co najmniej 2 tygodni	- W czasie gdy liczba PLT u dziecka z ITP przekracza 50 000/μl, należy realizować szczepienia ochronne, o ile nie ma innych przeciwwskazań stałych lub czasowych do immunizacji czynnej - Sterydy w wysokich dawkach w leczeniu ITP stosowane są zazwyczaj cyklicznie, w okresie niestabilnej choroby — w tym czasie szczepienia są generalnie przeciwwskazane - Przedłużona lub przewlekła podaż sterydów jest stosowana wyjątkowo u chorych z aktywnym ITP - Efektywność ewentualnych szczepionek inaktywowanych w okresie wysokodawkowej sterydoterapii stosowanej > 2 tygodnie jest mniejsza; jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o zasadności ich realizacji, konieczne może być użycie dodatkowych dawek - Stosowanie sterydów wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi — generalnie przeciwwskazanie do szczepień; w wyjątkowych sytuacjach można zastosować szczepionki inaktywowane (np. w czasie pandemii COVID-19 szczepienie przeciwko SARS-CoV-2) - Odroczenie dotyczy szczepionek żywych zawierających komponentę odry i ospy wietrznej - Brak konieczności odroczenia szczepienia BCG oraz przeciwko rotawirusom
	IVIG	- Szczepionki inaktywowane bez ograniczeń, w dowolnym odstępie czasowym od IVIG - Szczepionki żywe — konieczny odstęp czasowy od IVIG	- Szczepionki żywe po dawkach immunomodulacyjnych IVIG do 1 g/kg masy ciała — odstęp 10 miesięcy; - IVIG > 1 g/kg masy ciała — odstęp 11 miesięcy	
	Agoniści trombopoetyny	Szczepienia mogą być realizowane planowo w pełnym zakresie	Brak informacji na temat jakichkolwiek interakcji ze szczepieniami	
	anty-CD20	- Bezwzględnie należy zmierzać do realizacji wszystkich szczepień przed wdrożeniem leczenia anty-CD20 - Wznowienie szczepień po co najmniej 6 miesiącach od ostatniej dawki anty-CD20		
	Przetoczenie KKP	- Szczepionki inaktywowane bez ograniczeń, w dowolnym odstępie czasowym - Szczepionki żywe — konieczny odstęp czasowy	Szczepionki żywe po standardowych preparatach krwinek płytkowych — odstęp 7 miesięcy; po preparacie przemysłowym zawieszonym w 0,9% NaCl — szczepienie w dowolnym przedziale czasowym	



Tabela 7 cd. Zasady realizacji szczepień u dzieci z rozpoznaniem pITP w zależności od fazy choroby, liczby krwinek płytkowych oraz stosowanego leczenia [27–34]

Kryterium	Zakres szczepień	Zasady realizacji	Uwagi
Splenektomia	- Maksymalny zakres szczepień najlepiej przed zabiegiem; szczególnie ważne szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym - Uzupełnienie szczepień możliwe po zabiegu		- Splenektomię należy rozważać jedynie w sytuacji wyczerpania wszystkich innych form terapii - Szczepienia po splenektomii należy realizować według aktualizowanych zaleceń światowych i polskich - Konieczne są przypominające szczepienia przeciwko bakteriom otoczkowym, np. co 3 lata przeciwko MenB, co 5 lat przeciwko MenACYW; dzieci zaszczepione PCV10 lub PCV13 muszą być zaszczepione PPV23
Inne	Zakres szczepień zależy od rodzaju leku, jego dawki, ewentualnych innych równolegle stosowanych terapii, a także zagrożeń epidemiologicznych		Przy podejmowaniu decyzji o szczepieniach zawsze należy rozważyć bilans korzyści i ryzyka związanego z realizacją szczepienia, jak również z rezygnacji z immunizacji czynnej

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) — amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; IVIG (*intravenous immunoglobulin*) — dożylny preparat ludzkich immunoglobulin; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; MenB — szczepionka przeciwko meningokokom typu B; MenACYW — szczepionka przeciwko meningokokom typu ACYW; MMR (*measles, mumps, and rubella vaccine*) — szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce; PCV10 — skoniugowana 10-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom; PCV13 — skoniugowana 13-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom; PPV23 — polisacharydowa 23-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom

W Polsce, podobnie jak w zaleceniach ASH i towarzystw europejskich, często już stosuje się preparaty TPO-RA (40% dzieci leczonych), które są refundowane i stały się dostępne dla dzieci od 6. miesiąca trwania nieskutecznej terapii pITP. Coraz częściej i w zgodzie z doniesieniami światowymi w Polsce leki te wykorzystywano również za zgodą rodziców i pacjentów (poza wskazaniami ChPL) w sytuacjach zagrożenia życia u dzieci z nowo rozpoznaną pITP w razie całkowitej oporności na terapie ratunkowe (IVIG i/lub glikokortykosteroidy). Podobnie jak na świecie, tak i w Polsce dzięki zastosowaniu TPO-RA znacząco zmniejszyła się liczba splenektomii, które u dzieci zostały zarezerwowane tylko dla skrajnych przypadków całkowitej oporności na inne metody leczenia. Powodem swobodnego unikania splenektomii jest obawa nie przed ostrymi, a odległymi powikłaniami zabiegu, zwłaszcza pod postacią istotnie zwiększonej liczby epizodów zatorowo-zakrzepowych z wtórnym nadciśnieniem płucnym. Trzeba pamiętać, że dziecko po splenektomii ma szansę na przeżycie kilkadziesiąt kolejnych lat, kiedy z oczywistych przyczyn ujawniać się będą powikłania nieznane hematologom osób dorosłych. Nie wolno także zapominać, że śledziona jest ważnym narządem immunoregulacyjnym, a splenektomia zagraża życiu dziecka także poprzez duże ryzyko wystąpienia sepsy i ciężkich, powikłanych zakażeń, na które dzieci narażone są w znacznie większym stopniu niż osoby dorosłe.

Ze względu na wszystkie przedstawione powyżej argumenty, jako Towarzystwo rekomendujemy stosowanie TPO-RA nie tylko w przetrwałej i przewlekłej pITP, ale także — w określonych i wyjątkowych sytuacjach — wcześniej, tym bardziej, że w programie lekowym dla pITP pacjentów powyżej 18. r.ż. instytucje regulacyjne nie wprowadziły żadnych ograniczeń czasowych (program lekowy B.97) [35].

Przedstawione w niniejszych zaleceniach sposoby leczenia, zależne od czasu trwania pITP i nasilenia procesu chorobowego oraz możliwej oporności na leczenie, są nie tylko wyrazem naszych przekonań eksperckich, ale opierają się na licznych, nowoczesnych rekomendacjach

naukowych towarzystw hematologicznych z Europy i Stanów Zjednoczonych.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie: Brak.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Neunert CE, Arnold DM, Grace RF, 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/).
- Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol.* 2010; 149(6): 855–864, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x), indexed in Pubmed: [20377590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377590/).
- Styczynski J i wsp. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w Polsce w latach 2022–2023. XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków 2024.
- Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46(3): 351–356, doi: [10.1002/pbc.20453](https://doi.org/10.1002/pbc.20453), indexed in Pubmed: [16086422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086422/).
- Despotovic J, Grimes A. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 405–411, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.405](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.405), indexed in Pubmed: [30504339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504339/).
- Labrosse R, Vincent M, Nguyen UP, et al. Using a standardised protocol was effective in reducing hospitalisation and treatment use in children with newly diagnosed immune thrombocytopenia. *Acta Paediatr.* 2017; 106(10): 1617–1623, doi: [10.1111/apa.13859](https://doi.org/10.1111/apa.13859), indexed in Pubmed: [28370250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370250/).
- Consolini R, Costagliola G, Spatafora D. The centenary of immune thrombocytopenia-part 2: revising diagnostic and therapeutic approach. *Front Pediatr.* 2017; 5: 179, doi: [10.3389/fped.2017.00179](https://doi.org/10.3389/fped.2017.00179), indexed in Pubmed: [28871277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871277/).
- British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4): 574–596, doi: [10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x), indexed in Pubmed: [12588344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588344/).
- Provan D, Arnold D, Bussel J, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812).

10. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013; 121(14): 2596–2606, doi: [10.1182/blood-2012-07-442392](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392).
11. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 2002; 141(5): 683–688, doi: [10.1067/mpd.2002.128547](https://doi.org/10.1067/mpd.2002.128547), indexed in Pubmed: [12410198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12410198/).
12. Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): 568–575, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.568](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.568), indexed in Pubmed: [30504359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504359/).
13. Friedman JN, Beck CE. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood. *Paediatr Child Health*. 2019; 24(1): 54–55, doi: [10.1093/pch/pxy197](https://doi.org/10.1093/pch/pxy197), indexed in Pubmed: [30833822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833822/).
14. Geddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14(5): 520–525, doi: [10.1097/MOH.0b013e3282ab98f2](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282ab98f2), indexed in Pubmed: [17934362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934362/).
15. Witmer C, Lambert M, O'Brien S, et al. Multicenter cohort study comparing U.S. management of inpatient pediatric immune thrombocytopenia to current treatment guidelines. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016; 63(7): 1227–1231, doi: [10.1002/pbc.25961](https://doi.org/10.1002/pbc.25961).
16. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005; 147(4): 521–527, doi: [10.1016/j.jpeds.2005.04.032](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.032), indexed in Pubmed: [16227040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16227040/).
17. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. NOPHO ITP Study Group. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child*. 2007; 92(8): 704–707, doi: [10.1136/adc.2006.098442](https://doi.org/10.1136/adc.2006.098442), indexed in Pubmed: [17460024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460024/).
18. Schifferli A, Heiri A, Imbach P, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP. *Blood Advances*. 2021; 5(6): 1617–1626, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003004](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003004).
19. Koch K, Łaguna P, Adamowicz-Salach A, et al. Eltrombopag w leczeniu przewlekłej małopłytkowości immunologicznej u pacjentów pediatrycznych – doświadczenia ośrodka. *Nowa Pediatria*. 2018; 22(4), doi: [10.25121/np.2018.22.4.139](https://doi.org/10.25121/np.2018.22.4.139).
20. Parodi E, Russo G, Farruggia P, et al. "AIEOP-ITP Study Group" (Appendix 1). Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP Centres: do we overtreat? Data from a multicentre, prospective cohort study. *Blood Transfus*. 2020; 18(5): 396–405, doi: [10.2450/2020.0041-20](https://doi.org/10.2450/2020.0041-20), indexed in Pubmed: [32931416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931416/).
21. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018; 181(2): 183–195, doi: [10.1111/bjh.15090](https://doi.org/10.1111/bjh.15090), indexed in Pubmed: [29479668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29479668/).
22. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: a prospective study of 134 children from the intercontinental childhood ITP study group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49(6): 829–834, doi: [10.1002/pbc.21108](https://doi.org/10.1002/pbc.21108), indexed in Pubmed: [17171689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17171689/).
23. 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/).
24. Cray SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009; 114(14): 2861–2868, doi: [10.1182/blood-2009-04-210112](https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-210112), indexed in Pubmed: [19636061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636061/).
25. Wang X, Feng T, Wang C, et al. Safety of immunization for children with immune thrombocytopenia. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12(1), doi: [10.3390/vaccines12010066](https://doi.org/10.3390/vaccines12010066), indexed in Pubmed: [38250879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250879/).
26. The ITP Support Association. Vaccinations and ITP. <https://itpsupport.org.uk/vaccinations-and-ityp/> (2.06.2024).
27. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html> (2.06.2024).
28. Biolato M, Vitale F, Galasso T, et al. Minimum platelet count threshold before invasive procedures in cirrhosis: Evolution of the guidelines. *World J Gastrointest Surg*. 2023; 15(2): 127–141, doi: [10.4240/wjgs.v15.i2.127](https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i2.127), indexed in Pubmed: [36896308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36896308/).
29. Visser C, Swinkels M, van Werkhoven ED, et al. RECOVAC-IR Consortium. COVID-19 vaccination in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2022; 6(6): 1637–1644, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006379](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006379), indexed in Pubmed: [34941989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34941989/).
30. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. *Drugs*. 2021; 81(11): 1285–1305, doi: [10.1007/s40265-021-01553-7](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01553-7), indexed in Pubmed: [34160821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34160821/).
31. Drugs.com. Drug Interaction Checker. <https://www.drugs.com/interactions> (2.06.2024).
32. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html> (2.06.2024).
33. Kühne T. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in childhood. *Hamostaseologie*. 2017; 37(1): 36–44, doi: [10.5482/HAMO-16-06-0017](https://doi.org/10.5482/HAMO-16-06-0017), indexed in Pubmed: [27699328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699328/).
34. Neunert C, Heitink-Polle KMJ, Lambert MP. A proposal for new definition (s) and management approach to paediatric refractory ITP: Reflections from the Intercontinental ITP Study Group. *Br J Haematol*. 2023; 203(1): 17–22, doi: [10.1111/bjh.19072](https://doi.org/10.1111/bjh.19072), indexed in Pubmed: [37641973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37641973/).
35. Wykaz programów lekowych Ministerstwa Zdrowia aktualnych na dzień 01.05.2023 r. <https://pthit.pl/wykaz-programow-lekowych-ministerstwa-zdrowia-w-dziedzinie-hematologii/> (2.06.2024).

Opinia ekspertów dotycząca stosowania akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment

Bartosz Puła¹, Elżbieta Iskierka-Jażdżewska², Krzysztof Jamrozia³, Krzysztof Giannopoulos⁴,
Tomasz Wróbel⁵, Tadeusz Robak^{2,6}, Iwona Hus⁷

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

²Klinika Hematologii Ogólnej, Szpital Kliniczny im. M. Kopernika, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

³Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

⁵Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

⁶Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

⁷Klinika Hematologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Puła B, Iskierka-Jażdżewska E, Jamrozia K, et al. Expert opinion on use of acalabrutinib for chronic lymphocytic leukemia treatment. Acta Haematol Pol 2024; 55 (3): 130–136. DOI: 10.5603/ahp.100523. Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Bartosz Puła
Klinika Hematologii, Instytut
Hematologii i Transfuzjologii
ul. Indiry Gandhi 14,
02-776 Warszawa, Polska
e-mail: bpula@ihit.waw.pl

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 31–37
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona stały się jednymi z najważniejszych leków w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Inhibitory BTK są obecnie dobrze ugruntowaną terapią dla pacjentów nieleczonych, jak również dla pacjentów z nawrotem lub opornych na leczenie. Wykazano, że BTKi są kluczowe w leczeniu pacjentów z CLL wysokiego ryzyka z aberracjami genu *TP53* lub charakteryzujących się niezmutowanym statusem genu regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGHV*). Ibrutinib był pierwszym w swojej klasie inhibitorem BTK; jednak pomimo jego potencjału terapeutycznego, charakteryzuje się on również określonymi działaniami niepożądanymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, zwiększonym ryzykiem krwawienia, toksycznością kardiologiczną i zmianami skórными. Chociaż wykazano, że następna generacja BTK jest bardziej specyficzna, ten profil zdarzeń niepożądanych jest obecnie uważany za specyficzny dla tej klasy leków. W niniejszym przeglądzie omówiono aktualny status akalabrutynibu, BTKi drugiej generacji.

Słowa kluczowe: inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, ibrutinib, akalabrutynib, przewlekła białaczka limfocytowa

ABSTRACT

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) have become one of the most vital drugs in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). BTKis are currently a well-established therapy for treatment-naïve, as well as relapsed or refractory, cases. BTKis have been shown to be crucial in the treatment of high-risk CLL patients bearing *TP53* aberrations or characterized by the unmutated status of the immunoglobulin heavy-chain variable region (*IGHV*) gene. Ibrutinib was the first-in-class BTK inhibitor; however, despite its therapeutic potential, it is also characterized by specific adverse events, including hypertension, increased bleeding risk, cardiac toxicity, and skin changes. Although the next generation of BTKis was shown to be more specific, this adverse event profile is regarded currently as class-specific. In this review, we discuss the current status of acalabrutinib, a second-generation BTKi.

Keywords: Bruton's tyrosine kinase inhibitor, ibrutinib, acalabrutinib, chronic lymphocytic leukemia

WPROWADZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest łagodnym, dojrzałym nowotworem limfoproliferacyjnym charakteryzującym się postępującą akumulacją monoklonalnych i dysfunkcyjnych limfocytów B. Większość pacjentów z CLL to osoby starsze, z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 72 lata [1–3]. Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTKis, *Bruton tyrosine kinase inhibitors*) stały się jednym z najważniejszych leków w leczeniu pacjentów z CLL. Obecnie BTKis są dobrze ugruntowaną terapią dla przypadków nieleczonych (TN, *treatment-naïve*), jak również nawrotowych lub opornych na leczenie (RR, *relapsed or refractory*). Wykazano, że inhibitory BTK mają kluczowe znaczenie w leczeniu pacjentów z CLL wysokiego ryzyka z aberracjami genu *TP53* lub charakteryzujących się niezmutowanym statusem genu regionu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IgHV*) [1]. Ibrutynib był pierwszym w swojej klasie lekiem BTKi, jednak pomimo potencjału terapeutycznego, charakteryzuje się on również specyficznym profilem zdarzeń niepożądanych, obejmującym między innymi zwiększone ryzyko krwawienia i toksyczność kardiologiczną (głównie nadciśnienie i migotanie przedsionków). Chociaż wykazano, że następna generacja BTKi jest bardziej specyficzna, ten profil zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse event*) jest uważany za specyficzny dla klasy [4].

Obecnie w Polsce refundowane są trzy kowalencyjne inhibitory BTK. Wszystkie z nich (ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib) mogą być stosowane w leczeniu zarówno pacjentów z TN, jak i RR CLL. Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem może być również stosowany w leczeniu TN CLL [1]. Ta opcja terapeutyczna jest obecnie (kwiecień 2024 r.) refundowana w Polsce. W randomizowanych badaniach klinicznych ibrutynib wykazał niezwykłą aktywność u pacjentów z TN i RR CLL. W badaniu RESONATE-2 ibrutynib znacząco poprawił wskaźniki odpowiedzi, przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chlorambucylem u pacjentów z TN CLL [5]. Co więcej, po medianie obserwacji wynoszącej 8 lat, mediana PFS w ramieniu ibrutynibu nie została osiągnięta [5]. W badaniu III fazy RESONATE porównywano ibrutynib z ofatumumabem u pacjentów z RR CLL. Przy medianie obserwacji wynoszącej 65,3 miesiąca, mediana PFS była istotnie dłuższa w ramieniu ibrutynibu w porównaniu z ramieniem ofatumumabu (44,1 vs. 8,0 miesięcy) [6]. Pierwszy zarejestrowany lek BTKi drugiej klasy, akalabrutynib, w skojarzeniu obinutuzumabem lub monoterapią wykazał znaczącą skuteczność w TN CLL w badaniu ELEVATE-TN (tab. 1). Po medianie obserwacji wynoszącej 74,5 miesiąca mediana PFS nie została osiągnięta lub była istotnie dłuższa w przypadku monoterapii akalabrutynibem lub akalabrutynibem–obinutuzumabem w porównaniu z obinutuzumabem–chlorambucylem [7, 8]. Akalabrutynib był również badany w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych u pacjentów z RR CLL. W badaniu ASCEND pacjenci byli leczeni akalabrutynibem lub terapią wybraną przez badaczy (idelalisib–rytuksymab lub benda-

mustyna–rytuksymab). Po medianie obserwacji wynoszącej 46,5 miesiąca dla pacjentów leczonych akalabrutynibem i 45,3 miesiąca dla pacjentów w ramieniu kontrolnym, akalabrutynib wykazał istotnie dłuższy PFS w porównaniu z ramieniem kontrolnym (mediana nieosiągnięta vs. 16,8 miesiąca) [9]. ELEVATE-RR było badaniem bezpośrednim porównującym akalabrutynib i ibrutynib w RR CLL wysokiego ryzyka. Badanie to wykazało, że chociaż nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do PFS między oboma BTK, pacjenci leczeni akalabrutynibem doświadczyli mniej niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [10, 11].

Zanubrutynib jest kolejnym kowalencyjnym inhibitorem BTK drugiej generacji, który wykazał wysoką skuteczność u pacjentów z TN i RR CLL. W badaniu SEQUOIA skuteczność zanubrutynibu porównano ze skutecznością schematu bendamustyna–rytuksymab u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL. Szacowany 42-miesięczny wskaźnik PFS osiągnął 82,4% w grupie zanubrutynibu i 50,0% w grupie kontrolnej [12, 13]. Ponieważ pacjenci z aberracją w *TP53* są oporni na bendamustynę–rytuksymab, badanie SEQUOIA obejmowało nierandomizowaną kohortę pacjentów z CLL „wysokiego ryzyka” z del(17p) leczonych zanubrutynibem w monoterapii (ramię C). W tej kohorcie szacowane 18-miesięczne wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 88,6% i 95,5% [14]. W badaniu III fazy ALPINE porównywano zanubrutynib z ibrutynibem u pacjentów z RR CLL. Zanubrutynib był lepszy pod względem PFS i ogólnego odsetka odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) [15]. Jak wspomniano powyżej, wszystkie wymienione kowalencyjne inhibitory BTK umożliwiają uzyskanie trwałych odpowiedzi u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów.

Biorąc pod uwagę subtelne różnice między tymi związkami pod względem skuteczności, w niniejszym przeglądzie omówiono bardziej szczegółowo obecny status inhibitora BTK drugiej generacji, akalabrutynibu, w odniesieniu do profilu zdarzeń niepożądanych i zarządzania bezpieczeństwem.

MECHANIZM ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH PODCZAS TERAPII BTKI

Inhibitory kinazy Brutona są ogólnie lepiej tolerowane niż schematy oparte na chemioterapii. Jednakże doustne leki są związane z unikalnym profilem zdarzeń niepożądanych, który obejmuje różną częstość występowania wysypki, biegunki, zdarzeń mięśniowo-szkieletowych, zmęczenia, siniaków/krwawienia, infekcji, cytopenii i zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza migotania przedsionków. Chociaż te zdarzenia niepożądane zwykle nie zagrażają życiu, mogą one niepokoić pacjentów, a nawet prowadzić do przerwania leczenia [16–18]. Profil toksyczności BTKis jest ściśle powiązany z ich wzorcem wiązania z kinazą, w czym pośredniczy zarówno hamowanie BTK w miejscu docelowym, jak i zmienne hamowanie innych kinaz poza miejscem docelowym. Uważa się, że niektóre z tych zdarzeń

Tabela 1. Kluczowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa randomizowanych badań klinicznych III fazy akalabrutynibu u pacjentów nieleczonych i z opornością na nawrót przewlekłej białaczki limfocytowej

Nazwa badania	Ramiona leczenia	Mediana czasu trwania leczenia	Mediana czasu trwania obserwacji	Analiza skuteczności		Analiza bezpieczeństwa Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane z częstością A u ≥ 20% pacjentów (dowolnego stopnia)
				Mediana PFS	ORR	
ACE-CL-007 Faza III (6 lat obserwacji)	A + O (n = 178) A (n = 179) O + Clb (n = 177)	–	74,5 miesiąca	A + O — NR A — NR O + Clb — 27,8 miesiąca	A + O — 96% A — 90% O + Clb — 83%	Ramię A + O Biegunka (43,8%) Ból głowy (40,4%) Bóle stawów (36%) Neutropenia (34,3%) Zmęczenie (30,9%)
ACE-CL-007 Faza III (6 lat obserwacji)	A + O (n = 178) A (n = 179) O + Clb (n = 177)	–	74,5 miesiąca	A + O — NR A — NR O + Clb — 27,8 miesiąca	A + O — 96% A — 90% O + Clb — 83%	Ramię A Biegunka (42,5%) Ból głowy (39,1%) Bóle stawów (27,4%) Kaszel (25,1%) Zmęczenie (24%)
ASCEND (ACE-CL-309) Faza III	A (n = 155) IdR/BR (n = 155); [IdR (n = 119) BR (n = 36)]	46,5 miesiąca	46,5 miesiąca	PFS oceniony przez badacza: akalabrutynib — NR vs. IdR/BR — 16,8 miesiąca	Akalabrutynib — 83% vs. IdR/BR — 84%	Neutropenia: 24% Ból głowy: 23% Biegunka: 21% URTI: 20%
ELEVATE-RR (ACE-CL-006) Faza III	A (n = 268) I (n = 265)	38,3 miesiąca	40,9 miesiąca	Niekorzystny wpływ na PFS w ocenie IRC: akalabrutynib — 38,4 miesiąca vs. ibrutynib — 38,4 miesiąca	–	Biegunka: 37% Ból głowy: 35% Kaszel: 29% URTI: 27% Neutropenia: 21%

A — akalabrutynib; A + O — akalabrutynib + obinutuzumab; BR — bendamustyna-rytuksymab; IdR — idelalisib-rytuksymab; I — ibrutynib; IRC — niezależna komisja rewizyjna; NR (*not reached*) — nie osiągnięto; O + Clb — obinutuzumab-chlorambucyl; ORR (*objective response rate*) — ogólny odsetek odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; URTI (*upper respiratory tract infections*) — infekcje górnych dróg oddechowych

niepożądanych wynikają z hamowania kinaz białkowych poza celem i wykazują tendencję do zmniejszonej częstości występowania w przypadku bardziej selektywnych inhibitorów BTK drugiej generacji w porównaniu z ibrutynibem.

Ibrutynib nieodwracalnie wiąże inne kinazy, w tym indukowaną interleukiną-2 kinazę komórek T (ITK), kinazę tyrozynowo-białkową (TEC, *tyrosine-protein kinase*) i receptor śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) [17, 19–23]. Te efekty *off-target* wpływają na profil AE związany z terapią ibrutynibem [17]. Wysypka i biegunka są przypisywane wpływowi na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), krwawienie jest prawdopodobnie związane z wpływem na BTK i TEC, podczas gdy rozwój migotania przedsionków jest spowodowany wpływem ibrutynibu na C-kończową kinazę tyrozynową Src (CSK, *C-terminal Src kinase*) [24].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA TERAPII AKALABRUTYNIBEM W PORÓWNANIU Z IBRUTYNIBEM

Akalabrutynib wykazuje większą specyficzność w stosunku do BTK, szybkie wchłanianie i krótki farmakokinetyczny okres półtrwania [19, 25, 26]. Zaletą krótkiego okresu półtrwania jest brak trwałego wpływu na enzymy związane niekowalencyjnie [19]. Uważa się, że selektywność akalabrutynibu jest związana z niższą wewnętrzną

reaktywnością jego grupy butynamidowej, która wiąże się z C481 w BTK. Kinazy hamowane niespecyficycznie, takie jak EGFR, ITK, receptorowa kinaza tyrozynowa ERB-B2 i kinaza limfocytów B, nie są hamowane przez akalabrutynib [22, 23, 25, 27]. Inne ważne kinazy *off-target*, w szczególności z rodziny TEC, są hamowane przez akalabrutynib *in vitro* tylko w wysokich stężeniach nanomolarnych [22, 23]. Wpływ tej selektywności akalabrutynibu na profil bezpieczeństwa został potwierdzony w badaniach klinicznych.

Awan i wsp. wykazali, że akalabrutynib był dobrze tolerowany i skuteczny u pacjentów z CLL nietolerujących ibrutynibu (n = 33) [17]. W tej kohorcie wystąpiły dwa przypadki migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) związanego z leczeniem, ale obaj pacjenci kontynuowali terapię. Co ważne, tylko trzech pacjentów przerwało leczenie akalabrutynibem z powodu zdarzeń niepożądanych [17]. Podobne wyniki ujawniono w badaniu fazy II akalabrutynibu w grupie 60 nietolerujących ibrutynibu pacjentów z RR CLL, którzy przerwali terapię z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (stopień 3/4) (ACE-CL-208; NCT02717611) [28]. Przy medianie obserwacji wynoszącej 23 miesiące 62% pacjentów pozostało na akalabrutynibie; odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wynosił 77% [28]. Wyniki te potwierdziły rzeczywiste zastosowanie akalabrutynibu w przypadku nietolerancji ibrutynibu. Po pięciu miesiącach obserwacji ORR wynosił 62%, a wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był podobny do zgłaszanych przez Awan i wsp. [17, 29].

W badaniu ELEVATE-RR porównano akalabrutynib z ibrutynibem u pacjentów z RR CLL/SLL z cechami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka (delecja chromosomu 17p lub delecja chromosomu 11q), zapewniając bezpośrednie porównanie tych dwóch leków [10, 11]. W momencie odcięcia danych do ostatecznej analizy mediana obserwacji wynosiła 40,9 miesiąca (zakres = 0,0–59,1). Mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] = 33,0–38,6 mies.) w grupie akalabrutynibu w porównaniu z 38,4 miesiąca (95% CI = 33,0–41,6 mies.) w grupie ibrutynibu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,00, 95% CI = 0,79–1,27), spełniając tym samym kryterium *noninferiority*. Wśród powszechnych zdarzeń niepożądanych częstość występowania biegunki dowolnego stopnia, bólu stawów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczów mięśni i niestrawności była wyższa w przypadku ibrutynibu, z 1,5-krotnie do 4,1-krotnie wyższymi współczynnikami zapadalności skorygowanymi o ekspozycję [10]. Ból głowy i kaszel obserwowano częściej w ramieniu z akalabrutynibem, z odpowiednio 1,6- i 1,2-krotnie wyższymi wskaźnikami zapadalności skorygowanymi o ekspozycję. Podsumowując, częstość występowania zdarzeń sercowych i infekcji była podobna w obu ramionach. Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków dowolnego stopnia, nadciśnienia tętniczego i krwawienia była wyższa w przypadku ibrutynibu, podobnie jak wskaźniki zapadalności skorygowane o ekspozycję (odpowiednio 2,0-, 2,8- i 1,6-krotnie). Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych był niższy w przypadku akalabrutynibu (współczynnik ryzyka, 0,62; 95% CI = 0,41–0,93). Ocena obciążenia AE była wyższa dla ibrutynibu ogółem w porównaniu z akalabrutynibem oraz migotaniem/trzepotaniem przedsionków, nadciśnieniem tętniczym i krwawieniem [10]. Warto wspomnieć o niedawno opublikowanych obserwacjach z pięciu badań klinicznych akalabrutynibu, w których częstość występowania nagłych zgonów (SD, *sudden deaths*) oraz śmiertelnych i nieśmiertelnych komorowych zaburzeń rytmu serca (VA, *ventricular arrhythmia*) została zbadana w tej analizie. Akalabrutynib podawano 1299 pacjentom (ekspozycja, 4 568,4 pacjentolat). VA lub SD wystąpiły u 16 pacjentów (1,2%; częstość zdarzeń: 0,350/100 pacjentolat). Jedenaście (0,8%) osób doświadczyło VA bez skutku śmiertelnego, przy czym u dziewięciu (0,7%) z nich wystąpiły jedynie przedwczesne skurcze komorowe. Pięciu pacjentów (0,4%) doświadczyło SD i śmiertelnych VA (częstość zdarzeń: 0,109/100 pacjentolat; mediana czasu do zdarzenia: 46,2 miesiąca) [30]. Dane te podkreślają, że akalabrutynib stwarza minimalne ryzyko wywołania migotania przedsionków lub śmiertelnych VA.

Stosowanie akalabrutynibu w warunkach wcześniejszej ekspozycji pacjentów na antagonistów BTKi i BCL2 nie zostało dotychczas zgłoszone, a dane są ograniczone. Możliwe jest jednak wywieranie pewnej skuteczności, gdy jest stosowany po leczeniu antagonistą BCL2 i przyczyną odstawienia BTKi (progresja vs. nietolerancja) [31].

DOPASOWANE PORÓWNANIE POŚREDNIE (MAIC) BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNOŚCI AKALABRUTYNIBU I ZANUBRUTYNIBU

Obecnie nie ma bezpośrednich badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu i zanubrutynibu. Porównanie pośrednie skorygowane o dopasowanie (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*) jest uznaną metodą pośredniego porównywania efektów leczenia różnych terapii. MAIC wykorzystuje ważenie danych na poziomie poszczególnych pacjentów z badań jednego leku, aby dopasować zagregowaną populację danych wyjściowych z badań innego leczenia. Niedawno przeprowadzono analizę MAIC porównującą skuteczność i bezpieczeństwo obu kowalencyjnych BTK drugiej generacji u pacjentów z TN i RR CLL. Wcześniej nieleczonej populacji CLL do analizy MAIC obejmowała pacjentów leczonych w badaniach klinicznych III fazy, tj. ELEVATE-TN i SEQUOIA. Porównanie terapii akalabrutynibem ± obinutuzumabem i zanubrutynibem nie wykazało wyższego bezpieczeństwa i skuteczności jednego leku nad drugim [32]. W populacji pacjentów z RR CLL nie można było zastosować porównania ELEVATE-RR i ALPINE ze względu na istotne różnice populacyjne w mutacjach del(17p) i del(11q) oraz w charakterystyce pacjentów [33]. Dlatego, do porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BTKi drugiej generacji między ASCEND i ALPINE, wykorzystano niezakotwiczony MAIC, ponieważ charakterystyka pacjentów w tych badaniach była bardziej porównywalna. W badaniu MAIC, PFS dla monoterapii akalabrutynibem i zanubrutynibem były podobne u pacjentów z RR CLL po dopasowaniu charakterystyki wyjściowej pacjentów. Profile bezpieczeństwa obu BTKi były porównywalne, jednak ryzyko krwotoku dowolnego stopnia (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,54; 95% CI 0,34–0,87) i nadciśnienia tętniczego (OR 0,18; 95% CI 0,086–0,37) było niższe w przypadku akalabrutynibu w porównaniu z zanubrutynibem. [33]. Ponadto ryzyko wystąpienia poważnego AE było niższe w przypadku akalabrutynibu w porównaniu z zanubrutynibem (OR 0,61; 95% CI 0,39–0,97). Wyniki te należy jednak potwierdzić w dalszych badaniach klinicznych typu *head-to-head*.

POSTĘPOWANIE PRZED I W TRAKCIE LECZENIA BTKI

Przed rozpoczęciem terapii BTKi należy dokładnie przeanalizować historię kliniczną każdego pacjenta. Należy zebrać podstawową historię medyczną, w tym niedawno przebyte operacje i zabiegi; historię zaburzeń rytmu serca; nadciśnienia; infekcji (w tym historię zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B); wywiad przyjmowanych aktualnie leków, ziół i suplementów. BTKis nie są zalecane u pacjentów z ciężką lub niekontrolowaną zastoinową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF, *left ventricle ejection fraction*] < 30%), komorowymi

zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i/lub nagłą śmiercią sercową w wywiadzie rodzinnym [34]. U pacjentów z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak dobrze kontrolowane migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub zastawkowa choroba serca, lub u których istnieje ryzyko rozwoju źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub migotania przedsionków, BTKi drugiej generacji powinny być preferowane w stosunku do ibrutynibu [35]. Badanie wstępne u wszystkich pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony serca powinno obejmować kompleksowy wywiad z pacjentem i ukierunkowane badanie układu sercowo-naczyniowego, w tym elektrokardiogram (EKG) i pomiar ciśnienia krwi, w celu wczesnego zidentyfikowania zdarzeń niepożądanych ze strony serca, w tym migotania przedsionków i nadciśnienia tętniczego, oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania [34].

Pacjenci z wyższym ryzykiem krwawienia również mogą odnieść korzyści ze stosowania akalabrutynibu. Jednak stosowanie akalabrutynibu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia bólów głowy i kaszlu. Dlatego pacjenci z migreną lub przewlekłym kaszlem w wywiadzie, którzy nie wykazują znaczącego ryzyka sercowo-naczyniowego lub krwawienia, mogą doświadczać mniej wyniszczających skutków ubocznych ibrutynibu [34]. Inne działania niepożądane, w tym sercowe AE, należy rozważyć i omówić z pacjentem. U tych z nich bez istotnych chorób współistniejących najwłaściwsze może być rozpoczęcie leczenia dowolnym dostępnym BTKi w pierwszej linii. Terapia BTKi wydaje się również preferowaną opcją leczenia w przypadku łagodnej lub umiarkowanej choroby nerek ze względu na zwiększone ryzyko zespołu lizy guza w schematach opartych na wenetoklaksie. Jeśli ibrutynib nie jest dobrze tolerowany, można rozważyć przejście na BTKi drugiej generacji [36].

Chociaż niektóre zdarzenia niepożądane mogą występować z mniejszą częstotliwością w przypadku leków BTK drugiej generacji, nadal mogą one wystąpić. Aby zmaksymalizować długoterminowe bezpieczeństwo, kluczowe jest zwracanie szczególnej uwagi na zgłaszane przez pacjentów oznaki i objawy obserwowane podczas terapii. Ciągłe monitorowanie i zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi oraz potencjalnymi interakcjami lekowymi w trakcie terapii ma kluczowe znaczenie dla utrzymania jakości życia pacjentów i optymalizacji wyników leczenia. Długoterminowe monitorowanie działań niepożądanych i rozważania dotyczące interakcji lekowych wymagają zaangażowania wielu członków zespołu opieki zdrowotnej [34, 36, 37].

NIEZAREJESTROWANE SKOJARZENIA OPARTE NA AKALABRUTYNIBIE BADANE W BADANIACH KLINICZNYCH

Chociaż akalabrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem są zatwierdzone do lecze-

nia CLL, przeprowadzono badania kliniczne łączące ten BTKi z innymi lekami. Potrójna kombinacja akalabrutynibu, wenetoklaksu i obinutuzumabu została przetestowana w jednoramiennym, otwartym badaniu fazy 2 [38]. Po włączeniu do badania 37 pacjentów z CLL otrzymało co najmniej jedną dawkę każdego z badanych leków. Mediana wieku pacjentów wynosiła 63 lata. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 miesiąca. Spośród 37 pacjentów 14 (38%) uzyskało całkowitą remisję bez wykrywalnej minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w szpiku kostnym analizowaną w dniu 1 cyklu 16. Neutropenia była najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 lub 4 (16 [43%] z 37 pacjentów). Hiperglikemia i hipofosfatemia były najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3–4 — każde wystąpiło u trzech (8%) pacjentów. Dziewięciu pacjentów (24%) doświadczyło poważnych działań niepożądanych, przy czym neutropenia występowała najczęściej u trzech (8%) pacjentów. W badaniu nie odnotowano zgonów [38]. Ta kombinacja leczenia była również testowana w badaniu fazy II CLL2-BAGG [39]. W badaniu tym analizowano skuteczność skojarzenia obinutuzumab, akalabrutynib i wenetoklaks z opcjonalnym leczeniem bendamustyną w nawrotowej lub opornej na leczenie CLL. Spośród 45 włączonych pacjentów 21 (47%) było leczonych lekami celowanymi. Po otrzymaniu potrójnej terapii przez sześć miesięcy 34 (76%) pacjentów miało niewykrywalną MRD we krwi obwodowej. Po 13,8 miesiąca obserwacji odnotowano dwie transformacje Richtera (4%). W tym okresie nie doszło jednak do progresji CLL, ani zgonów [39]. W wyżej wymienionych badaniach klinicznych nie osiągnięto wstępnie określonych pierwszorzędowych punktów końcowych [38, 39]. Jak dotąd nie zaobserwowano żadnych korzyści klinicznych z eskalacji terapii opartej na akalabrutynibie; terapie trójkowe nie mogą być zatem obecnie zalecane do stosowania klinicznego.

Biorąc pod uwagę konieczność ciągłej terapii akalabrutynibem, a zatem i zwiększone ryzyko rozwoju toksyczności oraz oporności, w trwającym badaniu III fazy MAJIC sprawdzane są ograniczona czasowo skuteczność i bezpieczeństwo połączenia akalabrutynibu z wenetoklaksem [40, 41]. To randomizowane badanie porównuje wenetoklaks–obinutuzumab z inhibitorem BTK akalabrutynibem jako leczenie pierwszego rzutu SLL/CLL. Czas trwania terapii w obu ramionach leczenia będzie uzależniony od minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi na leczenie. Wszyscy pacjenci ostatecznie zakończą leczenie po maksymalnie dwóch latach [40].

WNIOSKI

Akalabrutynib jest skuteczną opcją terapeutyczną w monoterapii u pacjentów z TN i RR CLL, zwłaszcza tych z del(17p) lub mutacją *TP53*. Wykazuje również wyraźne korzyści u pacjentów z niezmutowanym *IGHV* i stanowi skuteczną opcję kliniczną w tej grupie pacjentów. U pacjentów z wywiadem choroby sercowo-naczyniowej,

takiej jak dobrze kontrolowane migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca lub zastawkowa choroba serca, lub u których istnieje ryzyko rozwoju słabo kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub migotania przedsionków, akalabrutynib powinien być preferowanym wyborem w stosunku do ibrutynibu. Akalabrutynib można również uznać za skuteczną alternatywę dla BTKi w przypadku nietolerancji ibrutynibu.

Informacje o artykule i deklaracje

Podziękowania: Nie dotyczy.

Wkład autorów: Wszyscy autorzy napisali, zrecenzowali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: BP był konsultantem Abbvie, Roche i Sandoz oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od Abbvie, AstraZeneca, BeiGene Amgen, Gilead, Celgene i Janssen. EJ była konsultantem Abbvie i AstraZeneca oraz otrzymała honoraria i fundusze na badania od Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, Roche, Sandoz i Janssen. KJ był konsultantem i otrzymał honoraria oraz fundusze na badania od firm AstraZeneca, Janssen, Abbvie, BeiGene i Roche. KG był konsultantem Abbvie, Roche, BeiGene, AstraZeneca, Gilead, Johnson & Johnson, Amgen, Novartis, Sanofi, BMS, Pfizer, Takeda i GSK oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od Abbvie, BMS, Roche, BeiGene, AstraZeneca, Sanofi, Pfizer, Johnson & Johnson, Amgen, GSK, Karyopharm i Novartis. TW był konsultantem firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Gilead, Janssen, Roche i Takeda oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od firm Janssen, Abbvie, BeiGene, BMS, AstraZeneca, Roche, Sanofi i Takeda. TR był konsultantem firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Gilead i Octapharma oraz otrzymał honoraria i fundusze na badania od firm Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca, Octapharma, GSK, Karyopharm, Sanofi, Takeda i Regeneron. IH pełniła funkcję konsultanta dla firm Roche, Janssen, Abbvie, BeiGene, AstraZeneca i Gilead oraz otrzymała honoraria i fundusze na badania od firm Roche, Janssen, Abbvie, BeiGene i AstraZeneca.

Oświadczenie o dostępności danych: Nie dotyczy.

Finansowanie: Brak.

Pliki uzupełniające: Brak.

Piśmiennictwo

- Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. *Acta Haematologica Polonica*. 2023; 54(6): 342–371, doi: [10.5603/ahp.97472](https://doi.org/10.5603/ahp.97472).
- Hallek M, Al-Sawaf O, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*. 2021; 96(12): 1679–1705, doi: [10.1002/ajh.26367](https://doi.org/10.1002/ajh.26367), indexed in Pubmed: [34625994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625994/).
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(1): 23–33, doi: [10.1016/j.annonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019), indexed in Pubmed: [33091559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091559/).
- Szmit S, Szmit S, Szmit S. Recommendations on cardiac safety during ibrutinib therapy. *Acta Haem Pol*. 2023; 54(1): 3–5.
- Barr P, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*. 2022; 6(11): 3440–3450, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006434](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006434), indexed in Pubmed: [35377947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/).
- Munir T, Brown J, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019; 94(12): 1353–1363, doi: [10.1002/ajh.25638](https://doi.org/10.1002/ajh.25638), indexed in Pubmed: [31512258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31512258/).
- Sharman J, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: 6-Year follow-up of elevate-TN. *Blood*. 2023; 142(Suppl. 1): 636–636, doi: [10.1182/blood-2023-174750](https://doi.org/10.1182/blood-2023-174750).
- Wolska-Washer A, Robak T, Wolska-Washer A, et al. Acalabrutinib: a bruton tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2022; 15(3): 183–194, doi: [10.1080/17474086.2022.2054800](https://doi.org/10.1080/17474086.2022.2054800).
- Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Final ASCEND trial results. *HemaSphere*. 2022; 6(12): e801, doi: [10.1097/hs9.0000000000000801](https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000801).
- Seymour J, Byrd J, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023; 142(8): 687–699, doi: [10.1182/blood.2022018818](https://doi.org/10.1182/blood.2022018818).
- Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(31): 3441–3452, doi: [10.1200/jco.21.01210](https://doi.org/10.1200/jco.21.01210), indexed in Pubmed: [34310172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/).
- Tam C, Brown J, Kahl B, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8): 1031–1043, doi: [10.1016/s1470-2045\(22\)00293-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00293-5), indexed in Pubmed: [35810754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/).
- Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib (zanu) versus bendamustine + rituximab (br) in patients (pts) with treatment-naïve (TN) CLL/SL: extended follow-up of the sequoia study. *Hematological Oncology*. 2023; 41(S2): 235–238, doi: [10.1002/hon.3163_154](https://doi.org/10.1002/hon.3163_154).
- Tam C, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica*. 2020; 106(9): 2354–2363, doi: [10.3324/haematol.2020.259432](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.259432), indexed in Pubmed: [33054121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054121/).
- Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 388(4): 319–332, doi: [10.1056/nejmoa2211582](https://doi.org/10.1056/nejmoa2211582), indexed in Pubmed: [36511784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/).
- Mato A, Samp J, Gauthier G, et al. Drivers of treatment patterns in patients with chronic lymphocytic leukemia stopping ibrutinib or idelalisib therapies. *Cancer Biol Ther*. 2018; 19(7): 636–643, doi: [10.1080/15384047.2018.1449616](https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1449616), indexed in Pubmed: [29584544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584544/).
- Awan F, Schuh A, Brown J, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019; 3(9): 1553–1562, doi: [10.1182/bloodadvances.2018030007](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030007), indexed in Pubmed: [31088809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088809/).
- Shadman M, Flinn I, Levy M, et al. Phase 2 Study of Zanubrutinib in btk inhibitor-intolerant patients (pts) with relapsed/refractory B-Cell malignancies. *Blood*. 2021; 138(Supplement 1): 1410–1410, doi: [10.1182/blood-2021-148544](https://doi.org/10.1182/blood-2021-148544).
- Byrd J, Wierda W, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020; 135(15): 1204–1213, doi: [10.1182/blood.2018884940](https://doi.org/10.1182/blood.2018884940), indexed in Pubmed: [31876911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876911/).
- Wu J, Liu C, Tsui S, et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1), doi: [10.1186/s13045-016-0313-y](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0313-y), indexed in Pubmed: [27590878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590878/).
- Wu J, Zhang M, Liu D, et al. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016; 9(1), doi: [10.1186/s13045-016-0250-9](https://doi.org/10.1186/s13045-016-0250-9).
- Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A covalent bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *Pharmacol Exp Ther*. 2017; 363(2): 240–252, doi: [10.1124/jpet.117.242909](https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909), indexed in Pubmed: [28882879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882879/).
- Kaptein A, Bruin Gde, Hoek MEv, et al. Potency and Selectivity of btk inhibitors in clinical development for b-cell malignancies. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 1871–1871, doi: [10.1182/blood-2018-99-109973](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-109973).
- Xiao L, Salem JE, Clauss S, et al. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of c-terminal src kinase. *Circulation*. 2020; 142(25): 2443–2455, doi: [10.1161/circulationaha.120.049210](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049210), indexed in Pubmed: [33092403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092403/).
- Covey T, Barf T, Gulrajani M, et al. Abstract 2596: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in

- vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Cancer Research*. 2015; 75(15_Supplement): 2596–2596, doi: [10.1158/1538-7445.am2015-2596](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2015-2596).
26. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2849–2861, doi: [10.1200/jco.19.03355](https://doi.org/10.1200/jco.19.03355), indexed in Pubmed: [32459600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/).
 27. Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, et al. Comparison of acalabrutinib, a selective bruton tyrosine kinase inhibitor, with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(14): 3734–3743, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-16-1446](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-1446), indexed in Pubmed: [28034907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034907/).
 28. Rogers K, Thompson P, Allan J, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021; 106(9): 2364–2373, doi: [10.3324/haematol.2020.272500](https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272500), indexed in Pubmed: [33730844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730844/).
 29. Yazdy M, Mato A, Roeker L, et al. Toxicities and outcomes of acalabrutinib-treated patients with chronic lymphocytic leukemia: A retrospective analysis of real world patients. *Blood*. 2019; 134(Supplement_1): 4311–4311, doi: [10.1182/blood-2019-130062](https://doi.org/10.1182/blood-2019-130062).
 30. Sharman J, Ghia P, Miranda P, et al. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutinib. *Br J Haematol*. 2024, doi: [10.1111/bjh.19469](https://doi.org/10.1111/bjh.19469), indexed in Pubmed: [38634256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38634256/).
 31. Zygumciak P, Robak T, Puła B, et al. Treatment of double-refractory chronic lymphocytic leukemia—an unmet clinical need. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1589, doi: [10.3390/ijms25031589](https://doi.org/10.3390/ijms25031589), indexed in Pubmed: [38338868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38338868/).
 32. Allan J, Kittai A, James D, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2023; 142(Supplement 1): 6563–6563, doi: [10.1182/blood-2023-178698](https://doi.org/10.1182/blood-2023-178698).
 33. Kittai A, Skarbnik A, Miranda M, et al. A matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus zanubrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2023; 98(12), doi: [10.1002/ajh.27110](https://doi.org/10.1002/ajh.27110), indexed in Pubmed: [37811799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811799/).
 34. Awan F, Addison D, Alfraihi F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv*. 2022; 6(18): 5516–5525, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007938](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007938), indexed in Pubmed: [35790105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/).
 35. Roeker L, DerSarkissian M, Ryan K, et al. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2023; 7(16): 4291–4301, doi: [10.1182/bloodadvances.2023009739](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023009739), indexed in Pubmed: [37163361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163361/).
 36. Brown J, Byrd J, Ghia P, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica*. 2021; 107(6): 1335–1346, doi: [10.3324/haematol.2021.278901](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901), indexed in Pubmed: [34587719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587719/).
 37. O'Brien S, Brown J, Byrd J, et al. Monitoring and managing BTK inhibitor treatment-related adverse events in clinical practice. *Front Oncol*. 2021; 11, doi: [10.3389/fonc.2021.720704](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720704), indexed in Pubmed: [34858810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34858810/).
 38. Davids M, Lampson B, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(10): 1391–1402, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00455-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00455-1), indexed in Pubmed: [34534514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534514/).
 39. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, et al. Obinutuzumab, acalabrutinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAAg): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(10): e745–e755, doi: [10.1016/s2352-3026\(22\)00211-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00211-3), indexed in Pubmed: [35988545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988545/).
 40. Ryan C, Davids M, Hermann R, et al. MAJIC: A phase iii trial of acalabrutinib + venetoclax versus venetoclax + obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Future Oncol*. 2022; 18(33): 3689–3699, doi: [10.2217/fon-2022-0456](https://doi.org/10.2217/fon-2022-0456), indexed in Pubmed: [36102212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102212/).
 41. Wiśniewski K, Puła B, Wiśniewski K, et al. a review of resistance mechanisms to Bruton's Kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(10): 5246, doi: [10.3390/ijms25105246](https://doi.org/10.3390/ijms25105246), indexed in Pubmed: [38791284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38791284/).

Aktualne miejsce hydroksymocznika w leczeniu czerwienicy prawdziwej

Current status of hydroxyurea in treatment of polycythemia vera

Weronika Marzena Lebowa^{1,2}, Anna Ignatowicz³, Julia Ząber³, Tomasz Sacha^{1*}

¹Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

²Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Kraków, Polska

³Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lebowa WM, Ignatowicz A, Ząber J, et al. Current status of hydroxyurea in treatment of polycythemia vera. *Acta Haematologica Polonica* 2024; 55, 3: 145–150. DOI: 10.5603/ahp.99436. Należy cytować wersję pierwotną.

*Adres do korespondencji:

Tomasz Sacha
Oddział Kliniczny Hematologii
i Chorób Wewnętrznych,
Szpital Uniwersytecki w Krakowie,
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2,
30–688 Kraków, Polska;
e-mail: sachatom@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 38–43
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720-2240
e-ISSN 2720-4944

STRESZCZENIE

Hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) jest lekiem stosowanym w pierwszej linii farmakoterapii u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) wysokiego ryzyka. Charakteryzuje się dobrym profilem tolerancji, wygodną doustną postacią oraz niską ceną. Wraz z coraz większą dostępnością innych opcji terapeutycznych dla chorych na PV zaistniała potrzeba określenia na nowo miejsca preparatów HU w leczeniu tego schorzenia oraz przedstawienia aktualnych kryteriów oporności i nietolerancji tego leku, które mogą pomóc w trafnym podejmowaniu decyzji o modyfikacji leczenia cytoredukcyjnego w PV. Artykuł przedstawia ogólną charakterystykę HU, jego umiejscowienie w ścieżce terapeutycznej chorych na PV oraz zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji na ten lek.

Słowa kluczowe: czerwienica prawdziwa, hydroksymocznik, kryteria oporności na hydroksymocznik, kryteria nietolerancji hydroksymocznika, leczenie cytoredukcyjne

ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) is a first-line pharmacotherapy drug used in high-risk patients with polycythemia vera (PV). It has a good tolerability profile, a convenient oral formulation, and a low price. With the increasing availability of other therapeutic options for PV patients, there is a need to redefine the place of HU formulations in the treatment of this condition, and to consider the current criteria for resistance and intolerance to this drug, which may help in accurate decision-making about modifying cytoreductive treatment in PV. This article presents the general characteristics of HU, its position in the therapeutic pathway of PV patients, and the modified resistance and intolerance criteria for this drug.

Keywords: polycythemia vera, hydroxyurea, hydroxyurea resistance criteria, hydroxyurea intolerance criteria, cytoreductive treatment

WPROWADZENIE

Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*) jest nowotworem mieloproliferacyjnym Filadelfia-ujemnym o medianie zachorowania wynoszącej 60–65 lat. U większości chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2*, z czego u 96% dotyczy ona eksonu 14 — mutacja V617F, a u 3–4% eksonu 12. Mutacje niekanoniczne w innych eksonach (13 lub 15) zdarzają się niezwykle rzadko [1, 2], jednak również mają potencjał onkogenny w PV. Ryzyko

zakrzepicy w okresie 10 lat trwania PV wynosi ponad 20%. U 25% chorych w ciągu 20 lat trwania choroby dochodzi do transformacji w fazę zwłóknieniową (post-PV MF, *post-polycythemia vera myelofibrosis*), z kolei dwudziestoletnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) lub nowotwór mielodysplastyczny (MDN, *myelodysplastic neoplasm*) wynosi ponad 10% [3, 4]. Ryzyko transformacji blastycznej jest większe u chorych starszych, z nieprawidłowym kariotypem, leukocytozą $\geq 15 \times 10^9/l$ i wcześniejszą ekspozycją na leki alkilujące. Czynniki

ryzyka progresji do fazy zwłóknieniowej obejmują obciążenie zmutowanym allelem JAK2 V617F > 50%, obecność cech włóknienia szpiku przy rozpoznaniu oraz utrzymującą się leukocytozę [5]. Do głównych celów leczenia PV należą: zapobieganie powikłaniom zakrzepowym, poprawa jakości życia poprzez redukcję nasilenia objawów oraz opóźnienie progresji choroby. Wyboru leczenia dokonuje się według obowiązujących dotychczas kryteriów po zaklasyfikowaniu pacjenta do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka, uwzględniając „konwencjonalne” czynniki ryzyka: wiek oraz wywiad w kierunku zakrzepicy. Wiek powyżej 60 lat lub epizod zakrzepowy w wywiadzie świadczy o wysokim ryzyku PV. U wszystkich chorych, bez względu na grupę ryzyka, zalecane jest utrzymywanie wartości hematokrytu (Hct, *hematocrit*) < 45%, gdyż zapewnia to osiągnięcie znacznie dłuższego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) niż u osób, u których nie udaje się osiągnąć i utrzymać wartości poniżej 45% [5, 6]. U chorych niskiego ryzyka zalecano dotychczas stosowanie okresowo upustów krwi oraz podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acidum acetylsalicylicum*) w małej dawce (75–150 mg/dobę).

Leczenia cytoredukcyjnego według zaleceń *European Leukemia.Net* (ELN) z 2021 roku [7] wymagają pacjenci z PV wysokiego ryzyka ocenionego według „konwencjonalnych” czynników ryzyka. Należy je także rozważyć u pacjentów niskiego ryzyka po spełnieniu przynajmniej jednego z dodatkowych kryteriów klinicznych: konieczność częstych upustów krwi (przynajmniej 6 w ciągu roku) lub ich zła tolerancja, objawowa splenomegalia, świad o dużym nasileniu, utrzymywanie się objawów konstytucjonalnych, przetrwała lub postępująca leukocytoza > $15 \times 10^9/l$, ekstremalna nadpłytkowość $\geq 1500 \times 10^9/l$, wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (w tym nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca) [7].

Obok klinicznego modelu prognostycznego wyróżnia się stratyfikację ryzyka genetycznego opartą na identyfikacji dodatkowych mutacji za pomocą badania sekwencjonowania następnej generacji. U 15% pacjentów z PV obecne są niekorzystne mutacje, do których należą: *ASXL1*, *SRSF2* i *IDH2*. Ich obecność wiąże się z gorszym przeżyciem związanym z progresją PV do fazy zwłóknieniowej lub AML [8]. Narzędziem najpełniej oceniającym ryzyko w PV, łączącym cechy kliniczne z tłem molekularnym, jest skala MIPSS-PV (*mutation-enhanced international prognostic score for polycythemia vera*). Wyróżnia ona następujące czynniki ryzyka: obecność niekorzystnych mutacji (*SRSF2*), wiek > 67 lat, leukocytoza $\geq 15 \times 10^9/l$ oraz pozytywny wywiad zakrzepicy [9]. W leczeniu cytoredukcyjnym pierwszej linii stosuje się HU lub pegylowane preparaty interferonu 2alfa (Peg-IFN α -2a lub Ropeg-IFN α -2b), przy czym rekomendowanym przez ELN wyborem dla pacjentów z PV niskiego ryzyka według konwencjonalnych czynników ryzyka są preparaty interferonu [7]. Leczenie drugiej linii obejmuje zamianę leku (HU na preparat IFN α -2a lub IFN α -2b albo odwrotnie) bądź ruksolitynib, ewentualnie busulfan dopuszczalny do stosowania u star-

szych chorych (powyżej 65. roku życia) [5] lub osób, u których przewidywana długość życia jest ograniczona [10]. Leczenie busulfanem, który należy do grupy leków alkilujących, nie jest jednak rekomendowane ze względu na mielotoksyczność oraz potencjał leukemogenny. Raportowano odsetek transformacji do AML od 1% do 10% [11, 12]. W przypadku leczenia busulfanem należy często monitorować morfologię krwi obwodowej pacjenta pod kątem neutropenii i trombocytopenii [10].

HYDROKSYMOCZNIK — INFORMACJE OGÓLNE

Hydroksymocznik, znany również jako hydroksykarbamid, został zsyntetyzowany w 1869 roku [13], a jego właściwości przeciwnowotworowe odkryto w latach 60. XX wieku [14]. HU jest lekiem cytostatycznym, aktywnym głównie w fazie S cyklu komórkowego. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydowej, enzymu katalizującego przekształcanie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów. Tym samym lek hamuje syntezę DNA i powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego. Wspomniany enzym zaangażowany jest także w procesy naprawy DNA, które HU może zaburzać [15, 16]. HU jest przyjmowany doustnie, przenika przez ścianę jelita na drodze dyfuzji, a jego dostępność biologiczna wynosi niemal 100%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po około godzinie od podania. Dokładne szlaki metabolizmu HU nie są poznane, lek częściowo metabolizowany jest w nerkach i wątrobie do mocznika. Czas półtrwania w osoczu wynosi 3–4 godziny, po 12 godzinach w około 80% jest wydalany z moczem, w większości w postaci niezmienionej, w niewielkiej części w postaci mocznika [16, 17]. Wskazania do zastosowania HU obejmują nowotwory mieloproliferacyjne, konieczność cytoredukcji u chorych na ostre białaczki lub nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową [16]. Lek jest z reguły dobrze tolerowany, w małych dawkach cechuje się niewielką toksycznością. Do głównych działań niepożądanych należą: mielosupresja (szybko ustępująca po odstawieniu leku), objawy skórno-słuzówkowe (w tym owrzodzenia, niespecyficzna wysypka, hiperpigmentacja), powikłania naczyniowe, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie płuc, gorączka, bóle i zawroty głowy. Wieloletnie leczenie HU sprzyja powstawaniu płaskonabłonkowego oraz podstawnokomórkowego raka skóry [18]. Potencjał leukemogennego działania HU nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. W badaniach obserwacyjnych nie stwierdzono leukemogennego wpływu HU, co zostało udowodnione dla pipobromanu, chlorambucylu i ^{32}P , jednakże na podstawie tego rodzaju badań nie można jednoznacznie wykluczyć związku zwiększonego ryzyka transformacji PV do AML pod wpływem leczenia HU [19, 20]. Dla progresji nowotworów mieloproliferacyjnych do AML największe znaczenie mają czynniki niezwiązane z rodzajem terapii antyproliferacyjnej [21].

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi klinicznej w czerwienicy prawdziwej według *European Leukemia.Net* [32]

CAŁKOWITA
1. Trwające ≥ 12 tyg. ustąpienie objawów przedmiotowych (w tym splenomegalii) oraz duża poprawa w objawach podmiotowych (redukcja o ≥ 10 pkt w MPN-SAF TSS)
2. Trwające ≥ 12 tyg. Hct < 45% (bez upustów), WBC < $10 \times 10^9/l$, PLT < $400 \times 10^9/l$
3. Bez progresji do MF, MDN, AML
4. Remisja w szpiku (histologicznie): prawidłowa komórkowość, bez trójliniowej hiperplazji, bez włóknienia retikulinoowego > 1 st.
CZĘŚCIOWA
Spełnienie 1 + 2 + 3 (bez 4)

AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; Hct — hematokryt; MDN (*myelodysplastic neoplasm*) — nowotwór mielodysplastyczny; MF (*myelofibrosis*) — włóknienie szpiku; MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) — skala oceny objawów w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych; PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

HYDROKSYMOCZNIK W LECZENIU CZERWIENICY PRAWDZIWEJ

Hydroksymocznik był dotychczas standardowym leczeniem cytoredukcyjnym pierwszej linii pacjentów z PV wysokiego ryzyka ze względu na udowodnioną skuteczność terapii HU w tej grupie chorych oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, przy czym należy pamiętać o 20% ryzyku rozwoju wtórnych do długotrwałej terapii HU nowotworów [22–25]. Leczenie za pomocą HU wykazuje wyższość nad leczeniem wyłącznie upustami krwi w postaci istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych [24, 25]. Pod wpływem leczenia HU obserwuje się 90% odsetek odpowiedzi hematologicznych (w tym 24% odpowiedzi całkowitych i 66% częściowych), jednak u jednej czwartej leczonych nie udaje się uzyskać optymalnej kontroli choroby z powodu rozwoju oporności lub nietolerancji [26]. Część z nich nadal wymaga okresowych flebotomii w celu utrzymania Hct na pożądanym poziomie [27]. Około 20–25% leczonych przerywa terapię, najczęściej z powodu suboptymalnej odpowiedzi lub jej braku. Inne przyczyny przerwania terapii HU obejmują nietolerancję oraz progresję choroby [26, 28, 29]. Czynniki istotnie związanymi z opornością na HU lub jego nietolerancją są: niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny, wiek powyżej 60 lat oraz splenomegalia [30]. Oporność oraz nietolerancja HU są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi przebiegu PV, ponieważ łączą się z gorszym przeżyciem w związku ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby do post-PV MF i AML. Ryzyko transformacji do fazy zwłóknieniowej w ciągu 5 i 10 lat wynosi odpowiednio 3% i 17% u pacjentów, u których rozwinęła się oporność bądź nietolerancja HU oraz 1,5% i 6,7% w grupie chorych niespełniających kryteriów oporności lub nietolerancji. Większe odsetki 5-letnich transformacji obserwuje się u pacjentów z niepowodzeniem redukcji masywnej splenomegalii (14% vs 1,6%) oraz rozwijających cytopenię (10% vs 1,6%). Nie obserwuje się prostej zależności między opornością bądź nietolerancją HU a progresją PV do AML. Analiza poszczególnych kryteriów oporności/nietolerancji wykazała, że rozwój cytopenii podczas leczenia HU koreluje ze zwiększonym ryzykiem progresji do AML (28% vs 0,8% w ciągu 5 lat) [31].

W tabeli 1 przedstawiono kryteria ELN odpowiedzi klinicznej na leczenie PV [32].

W tabeli 2 przedstawiono zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji hydroksymocznika u chorych leczonych tym lekiem z powodu czerwienicy prawdziwej.

W przypadku braku optymalnej odpowiedzi na HU lub jego nietolerancji, w kolejnej linii leczenia cytoredukcyjnego zalecane jest stosowanie preparatów IFN α -2a i IFN α -2b lub ruksolitynibu, a u starszych pacjentów z ograniczoną przewidywaną długością życia można rozważyć busulfan [5, 10].

Dane z ostatnio prowadzonych badań porównujących skuteczność podawania preparatów PegIFN α -2a i RopegIFN α -2b w porównaniu z terapią HU w leczeniu cytoredukującym pierwszego wyboru [34, 35] wskazują na konieczność zrewidowania zaleceń dotyczących leczenia cytoredukującego pierwszej linii u chorych na PV. Interferon istotnie zmniejsza ryzyko progresji do MF, wydłuża przeżycie całkowite i zmniejsza ryzyko zgonu. Mediana czasu wolnego od progresji do MF (MFS, *myelofibrosis-free survival*) wynosi w PV 23,8 lat: dla rIFN-a (w tym rekombinowany IFN α -2a, rekombinowany IFN α -2b oraz PegIFN α -2a), HU i leczenia wyłącznie upustami krwi (PHL-O, *phlebotomy-only*) wynosi odpowiednio 32,5; 22,6 oraz 20,5 lat ($p < 0,001$). Mediana OS wynosi w PV 26,7 lat: dla rIFN-a, HU i PHL-O jest to odpowiednio 27,7; 25,9 i 21,3 lat ($p < 0,01$). Pacjenci w grupie leczonej interferonem mieli niższe ryzyko rozwoju MF i zgonu w porównaniu z pacjentami leczonymi HU i PHL-O: interferon redukowało roczne ryzyko post-PV MF i roczne ryzyko zgonu odpowiednio o 6% i 8% [36]. Pegylowane formy interferonu PegIFN α -2a i RopegIFN α -2b są preferowane u osób uprzednio nieleczonych, które nie ukończyły 60. roku życia, bez epizodu zatorowości lub zakrzepicy w wywiadzie, jednak wymagających wdrożenia leczenia cytoredukcyjnego, o ile nie istnieją u nich przeciwwskazania do tych leków. Pegylowane interferony należy rozważyć u chorych z dużym zapotrzebowaniem na flebotomie (> 6 rocznie), z uporczywym świądem skóry, objawową splenomegalią lub przewlekłymi objawami zaburzeń mikrokrążenia [5]. Ruksolitynib w leczeniu PV jest zalecany w przypadku oporności zarówno na HU, jak i pegylowane preparaty IFN-2 α , jednak stwierdzenie oporności na interferon nie jest czynnikiem koniecznym do rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem, oraz u pacjentów z post-PV MF, a także u chorych cierpiących na świąd oporny na leczenie lub z objawową splenomegalią [5]. Obowiązująca rejestracja ruksolitynibu umożliwia leczenie

Tabela 2. Kryteria zmiany terapii cytoredukcyjnej u chorych na czerwienicę prawdziwą leczonych hydroksymocznikiem [7, 33]. Zalecana jest zmiana, jeśli spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów z kategorii „oporność” (niedostateczna odpowiedź kliniczna) lub „nietolerancja”:

OPORNOŚĆ	NIETOLERANCJA
Po 3 miesiącach leczenia dawką ≥ 2 g/d (lub 2,5 g/d u osób > 85 kg m.c.): - potrzeba flebotomii w celu utrzymania Hct $< 45\%$ LUB - PLT $> 400 \times 10^9/l$ oraz WBC $> 10 \times 10^9/l$ lub - mniejsza niż 50% redukcja wielkości śledziony wystającej spod lewego łuku żebrowego na ≥ 10 cm (badanie palpacyjne) lub - brak całkowitego ustąpienia objawów związanych z powiększoną śledzioną lub Kryteria według ELN Po 3 miesiącach leczenia każdą dawką HU: - PLT $> 1,000 \times 10^9/l$ lub - objawy z mikrokrążenia lub - narastająca leukocytoza ($\geq 100\%$ wzrost, jeśli początkowo WBC $< 10 \times 10^9/l$ lub $\geq 50\%$ wzrost, jeśli początkowo WBC $> 10 \times 10^9/l$) lub - przetrwiała WBC $> 15 \times 10^9/l$ lub Po roku leczenia HU w tolerowanej dawce: - objawowa lub narastająca splenomegalia (o > 5 cm spod lewego łuku żebrowego (badanie palpacyjne) lub - potrzeba ≥ 6 flebotomii w celu utrzymania Hct $< 45\%$ lub Nasilone objawy konstytucjonalne (dawka $\geq 1,5$ g/d HU przez ≥ 4 miesiące): - MPN-SAF TSS ≥ 20 pkt lub - świąd skóry w nasileniu wg MPN-SAF TSS 10 przez przynajmniej 6 miesięcy	W trakcie leczenia najmniejszą dawką HU pozwalającą uzyskać przynajmniej częściową odpowiedź kliniczną*: - ANC $< 1000 \times 10^9/l$ lub - PLT $< 100 \times 10^9/l$ lub - Hb < 100 g/l lub W trakcie leczenia każdą dawką HU pojawienie się jednego z objawów: - owrzodzenie podudzi lub - niemelanotyczny rak skóry lub - objawy skórno-śluzówkowe - powikłania naczyniowe: klinicznie istotne krwawienie, zakrzepica żylna lub tętnicza - objawy w przewodzie pokarmowym - zapalenie płuc lub gorączka - każda nietolerancja niehematologiczna HU st. 3 lub 4 albo przedłużająca się toksyczność HU st. 2 według CTCAE

*Kryteria odpowiedzi klinicznej w czerwienicy prawdziwej według *European Leukemia.Net* (ELN). ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilii; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — skala oceny toksyczności leczenia; Hb — hemoglobina; Hct — hematokryt; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) — skala oceny objawów w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych; PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

dorosłych pacjentów z PV, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie HU. Z tego powodu u chorych z niepowodzeniem terapii preparatem IFN α -2a bądź IFN α -2b stosowanym w pierwszym rzucie leczenia cytoredukcyjnego należy podjąć próbę terapii HU, następnie w razie oporności lub pojawienia się nietolerancji tego leku można zastosować ruksolitynib.

Dane z badań randomizowanych dostarczają argumentów przemawiających za stosowaniem ruksolitynibu w przypadku oporności lub nietolerancji HU. Wykazano wyższość ruksolitynibu nad ramionami z najlepszą dostępną terapią (BAT, *best available therapy*) w których w większości przypadków stosowano HU, pegylowany IFN-2a lub HU w połączeniu z pegylowanym IFN-2a, w postaci większego odsetka odpowiedzi całkowitych, lepszej kontroli objawów, dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji oraz mniejszego odsetka incydentów zakrzepowych [37, 38].

PODSUMOWANIE

Hydroksymocznik jest lekiem powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej od wielu lat, między innymi jako leczenie cytoredukcyjne u chorych na PV wysokiego ryzyka. Zwykle jest dobrze tolerowany, jest tani i ma wygodną doustną formę. Stosowanie HU zapobiega powikłaniom zakrzepowym i wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu z leczeniem przy użyciu upustów krwi. Szersza dostępność leków modyfikujących przebieg PV, między innymi poprzez

redukcję obciążenia zmutowanym allelem *JAK2 V617F*, takich jak interferony i inhibitor kinaz JAK — ruksolitynib, sprawia, że konieczne jest bardziej precyzyjne określenie kryteriów kwalifikujących do poszczególnych grup ryzyka i zrewidowanie dotychczasowych zaleceń dotyczących leczenia cytoredukcyjnego. HU wciąż pozostaje wartościowym lekiem w terapii cytoredukcyjnej pierwszej linii w grupie pacjentów z PV wysokiego ryzyka wymagających szybkiej redukcji liczby erytrocytów i obniżenia hematokrytu. HU nie ustępuje skutecznością interferonom w leczeniu krótkoterminowym, jednak w dłuższej perspektywie efekty leczenia pegylowanymi preparatami IFN-2a są lepsze ze względu na osiągnięte dłuższe przeżycie chorych i skuteczniejsze zabezpieczenie ich przed ewolucją PV do MF. HU ma swoje zastosowanie także w leczeniu skojarzonym PV w początkowej fazie leczenia interferonami, zapewniając dobrą kontrolę parametrów czerwono-krwinkowych. Lek ten nie powinien już jednak stanowić standardu w przewlekłym leczeniu PV. Szczególnie dotyczy to grupy młodych dorosłych, u których zapewnienie długotrwałego przeżycia wolnego od powikłań zatorowo-zakrzepowych i transformacji we włóknienie szpiku lub ostrą białaczkę szpikową stanowi bardzo istotny cel terapii. Aktualne zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji HU mogą być pomocne w ocenie przebiegu leczenia PV tym lekiem i w podjęciu decyzji o zmianie leczenia cytoredukcyjnego w odpowiednim czasie i zastosowaniu leków wpływających na mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw rozwoju PV oraz na przebieg tej choroby.

Informacje o artykule i deklaracje

Finansowanie

Brak.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Materiały dodatkowe

Brak.

Oświadczenie dotyczące etyki

Autorzy oświadczają, że nie uzyskano świadomej zgody pacjentów na publikację, ponieważ opublikowane dane nie pozwalają na ich identyfikację.

Podziękowania

Nie załączono.

Wkład autorski

WML, AI, JZ, TS — krytyczny przegląd piśmiennictwa, przygotowanie tekstu.

Piśmiennictwo

- Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2018; 379(15): 1416–1430, doi: [10.1056/NEJMoa1716614](#), indexed in Pubmed: [30304655](#).
- Regimbeau M, Mary R, Hermetet F, et al. Genetic background of polycythemia vera. *Genes (Basel)*. 2022; 13(4): 637, doi: [10.3390/genes13040637](#), indexed in Pubmed: [35456443](#).
- Frydecka I. Czerwienica prawdziwa. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022: 1860–1863.
- Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. T. 2. PTOK, Warszawa 2021.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98(9): 1465–1487, doi: [10.1002/ajh.27002](#), indexed in Pubmed: [37357958](#).
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013; 368(1): 22–33, doi: [10.1056/nejmoa1208500](#), indexed in Pubmed: [23216616](#).
- Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e301–e311, doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00046-1](#), indexed in Pubmed: [35358444](#).
- Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016; 1(1): 21–30, doi: [10.1182/bloodadvances.2016000216](#), indexed in Pubmed: [29296692](#).
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2020; 189(2): 291–302, doi: [10.1111/bjh.16380](#), indexed in Pubmed: [31945802](#).
- McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019; 184(2): 176–191, doi: [10.1111/bjh.15648](#), indexed in Pubmed: [30478826](#).
- Treatment of polycythemia vera by radiophosphorus or busulfan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer*. 1981; 44(1): 75–80, doi: [10.1038/bjc.1981.150](#), indexed in Pubmed: [7020738](#).
- Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014; 93(12): 2037–2043, doi: [10.1007/s00277-014-2152-7](#), indexed in Pubmed: [24981691](#).
- Dresler WF, Stein R. Über den hydroxylharnstoff. *Justus Liebigs Ann Chem*. 1869; 150(3): 242–252, doi: [10.1002/jlac.18691500212](#).
- Stearns B, Losee KA, Bernstein J. Hydroxyurea: a new type of potential antitumor agent. *J Med Chem*. 1963; 6(35): 201, doi: [10.1021/jm00338a026](#), indexed in Pubmed: [14188794](#).
- Timson J, Timson J. Hydroxyurea. *Mutat Res*. 1975; 32(2): 115–132, doi: [10.1016/0165-1110\(75\)90002-0](#), indexed in Pubmed: [765790](#).
- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(3): 403–414, doi: [10.1586/era.11.10](#), indexed in Pubmed: [21417854](#).
- Rosner F, Rubin H, Parise F. Studies on the absorption, distribution, and excretion of hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Chemother Rep*. 1971; 55(2): 167–173, indexed in Pubmed: [5286990](#).
- Mathur A, Edman J, Liang L, et al. Skin cancer in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients treated with hydroxycarbamide. *EJHaem*. 2022; 3(4): 1305–1309, doi: [10.1002/jha2.551](#), indexed in Pubmed: [36467813](#).
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27(9): 1874–1881, doi: [10.1038/leu.2013.163](#), indexed in Pubmed: [23739289](#).
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005; 105(7): 2664–2670, doi: [10.1182/blood-2004-09-3426](#), indexed in Pubmed: [15585653](#).
- Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2410–2415, doi: [10.1200/JCO.2011.34.7542](#), indexed in Pubmed: [21537037](#).
- Wang R, Shallis RM, Stempel JM, et al. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea. *Blood Adv*. 2023; 7(5): 734–743, doi: [10.1182/bloodadvances.2022008259](#), indexed in Pubmed: [35917456](#).
- Hansen IO, Sørensen AL, Hasselbalch HC. Second malignancies in hydroxyurea and interferon-treated Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol*. 2017; 98(1): 75–84, doi: [10.1111/ejh.12787](#), indexed in Pubmed: [27471124](#).
- Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety—a polycythemia vera study group report on Hydroxyurea in patients with polycythemia ver. *Semin Hematol*. 1997; 34(1): 17–23, indexed in Pubmed: [9025158](#).
- Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *Am J Hematol*. 2017; 92(11): 1131–1136, doi: [10.1002/ajh.24851](#), indexed in Pubmed: [28699191](#).
- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012; 119(6): 1363–1369, doi: [10.1182/blood-2011-10-387787](#), indexed in Pubmed: [22160617](#).
- Demuyneck T, Verhoef G, Delforge M, et al. Polycythemia vera and hydroxyurea resistance/intolerance: a monocentric retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1421–1426, doi: [10.1007/s00277-019-03654-6](#), indexed in Pubmed: [30919072](#).
- Parasuraman S, DiBonaventura M, Reith K, et al. Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. *Exp Hematol Oncol*. 2016; 1(5): 3, doi: [10.1186/s40164-016-0031-8](#), indexed in Pubmed: [26839736](#).
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010; 148(6): 961–963, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x](#), indexed in Pubmed: [19930182](#).
- Chiaranairungrot K, Kaewprechawat K, Sajai C, et al. Prevalence and clinical outcomes of polycythemia vera and essential thrombocythemia with hydroxyurea resistance or intolerance. *Hematology*. 2022; 27(1): 813–819, doi: [10.1080/16078454.2022.2105582](#), indexed in Pubmed: [35894859](#).
- Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, et al. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786–793, doi: [10.1111/bjh.13886](#), indexed in Pubmed: [26898196](#).
- Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013; 121(23): 4778–4781, doi: [10.1182/blood-2013-01-478891](#), indexed in Pubmed: [23591792](#).

33. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, et al. Polycythemia Vera (PV): Update on Emerging Treatment Options. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17: 209–221, doi: [10.2147/TCRM.S213020](https://doi.org/10.2147/TCRM.S213020), indexed in Pubmed: [33758507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758507/).
34. Beauverd Y, Ianotto JC, Thaw K, et al. Impact of cytoreductive drugs upon outcomes in a contemporary cohort of adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2023; 142(Supplement 1): 748–748, doi: [10.1182/blood-2023-185108](https://doi.org/10.1182/blood-2023-185108).
35. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e196–e208, doi: [10.1016/s2352-3026\(19\)30236-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30236-4), indexed in Pubmed: [32014125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014125/).
36. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia.* 2021; 35(9): 2592–2601, doi: [10.1038/s41375-021-01183-8](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01183-8), indexed in Pubmed: [33654206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654206/).
37. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(19): 3534–3544, doi: [10.1200/JCO.22.01935](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01935), indexed in Pubmed: [37126762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37126762/).
38. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e226–e237, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30207-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8), indexed in Pubmed: [31982039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982039/).

Rzadkie choroby limfoproliferacyjne ujęte w 5. wersji klasyfikacji WHO

Rare lymphoproliferative disorders included in the 5th version of the WHO classification

Magdalena Anna Olszewska-Szopa

Katedra i Klinika Hematologii, Terapii Komórkowych i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

***Adres do korespondencji:**
Magdalena Anna Olszewska-Szopa
Katedra i Klinika Hematologii,
Terapii Komórkowych
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich
wyb. Ludwika Pasteura 4, 50–367
Wrocław
e-mail: molszopa@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 44–54
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Artykuł poświęcono nowo wyłonionej grupie chorób limfoproliferacyjnych, uwzględnionej w 5. klasyfikacji WHO. To zagadnienia medyczne z pogranicza obszaru specjalizacji hematologa. Dotyczą głównie chorób rzadkich oraz tych, których diagnozą i leczeniem zajmują się głównie specjaliści reumatolodzy. Pomimo braku charakteru klonalnego opisywanych limfoproliferacji, ich przebieg kliniczny może być agresywny, wymagając szybkiego wprowadzenia specjalistycznej terapii. Przede wszystkim jednak wyzwaniem pozostaje szybka i precyzyjna diagnoza. W artykule przedstawiono cechy kliniczne i laboratoryjne poszczególnych jednostek chorobowych, dokonano także przeglądu metod ich leczenia.

Słowa kluczowe: choroba Castlemana, choroby IgG4-zależne, choroby limfoproliferacyjne

ABSTRACT

The article focuses on a newly identified group of lymphoproliferative disorders in the 5th edition of the WHO classification. These medical issues fall on the periphery of hematologists' daily practice, encompassing primarily rare diseases and those whose diagnosis and treatment fall within the purview of rheumatology specialists. Despite the non-clonal nature of the described lymphoproliferations, their clinical course can be aggressive, necessitating prompt implementation of specialized therapy. The primary challenge, however, lies in the swift and accurate diagnosis. The article delineates the clinical and laboratory features of individual disease entities and provides an overview of treatment methods.

Keywords: Castleman disease, IgG4-related disorder, lymphoproliferative disease

WPROWADZENIE

Piąta klasyfikacja WHO (*World Health Organization*) w części poświęconej nowotworom limfoproliferacyjnym zawiera kilka chorób z pogranicza praktyki hematologicznej (tab. I). Niektóre z nich są znane już od dawna, ale pozostają przede wszystkim w spektrum zainteresowań reumatologa (jak toczeń układowy), inne pojęcia mają stosunkowo krótką historię (np. zaburzenia IgG4-zależne). Większość z tych problemów to choroby rzadkie i wyzwaniem jest już postawienie właściwej diagnozy. Łączy je nieklonalny charakter, choć klinicznie, a także w badaniach obrazowych, mogą przypominać nowotwory złośliwe. Anglojęzyczna zbiorcza nazwa tej grupy chorób — *tumour-like lesions with B predominance* — oddaje ich naturę, bowiem w utkaniu nieprawidłowej tkanki zwraca uwagę nadreprezentacja komórek z linii B.

Tabela I. Nowo wyłoniona w klasyfikacji 5 WHO grupa chorób limfoproliferacyjnych (na podstawie Alaggio R, i wsp. 2002 [1])

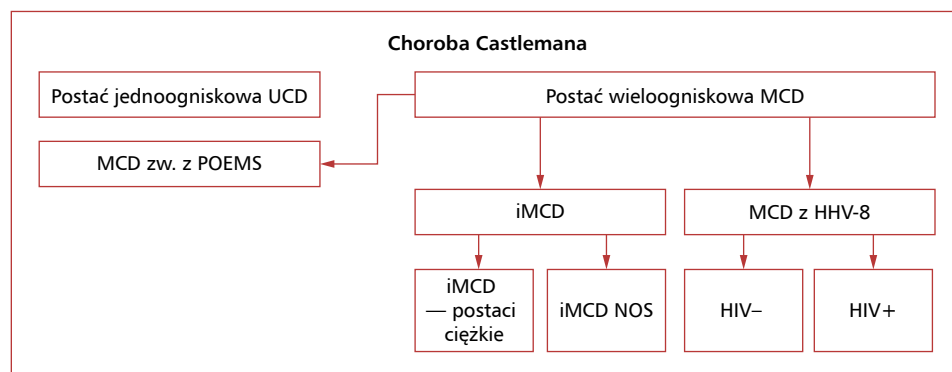
Pseudozłośliwe choroby rozrostowe z przewagą limfocytów B
Jednoogniskowa postać choroby Castlemana
Wielooogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana
Wielooogniskowa choroba Castlemana związana z wirusem KSHV/HHV-8
Choroba IgG4 zależna
Reaktywne proliferacje bogate w limfocyty B, które mogą naśladować chłoniaki

HHV-8 — *human herpesvirus-8* [inna nazwa dla HHV-8 to herpeswirus mięsaka Kaposiego (KSHV)]; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

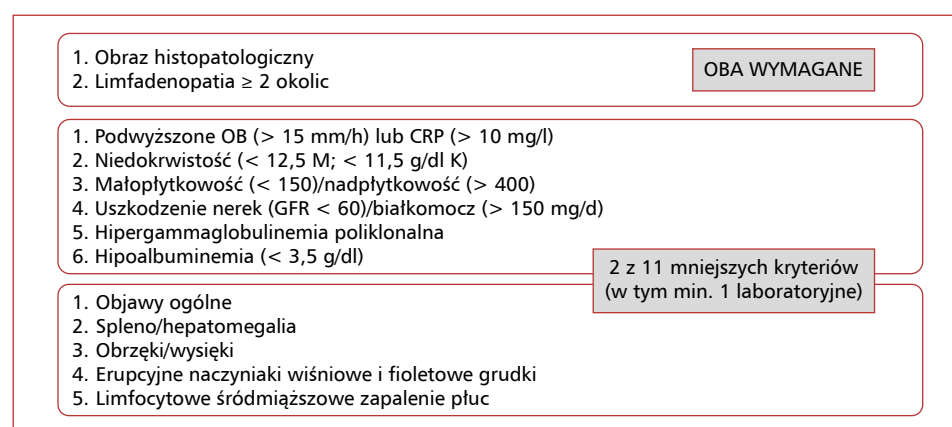
CHOROBA CASTLEMANA

Wstęp

Nieklonalny rozrost limfocytów, który w chorobie Castlemana (CD, *Castleman disease*) jest zlokalizowany głównie w węzłach chłonnych, może mieć charakter jednoogniskowy



Rycina 1. Podział kliniczny postaci choroby Castlemana (na podstawie Dispenzieri A, i wsp. 2020 [2]) HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki wirus opryszczki 8; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — wieloogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana; MCD (*multicentric Castleman disease*) — wieloogniskowa choroba Castlemana; NOS (*not otherwise specified*) — nieokreślona inaczej; UCD (*unicentric Castleman disease*) — jednoogniskowa choroba Castlemana



Rycina 2. Kryteria rozpoznania idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana (oparte na Fajgenbaum D. i wsp. [7])

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; OB — odczyn Biernackiego

(UCD, *unicentric Castleman disease*) lub wieloogniskowy (MCD, *multicentric Castleman disease*) [2]. W ramach wieloogniskowej CD wyróżnia się następujące postaci kliniczne: związaną z zakażeniem wirusem HHV-8, postać idiopatyczną, będącą elementem zespołu POEMS (ryc. 1).

Epidemiologia

Jednoogniskowa choroba Castlemana dotyczy około 17 osób na 1 mln, postać wieloogniskową związaną z zakażeniem HHV-8 stwierdza się u 10 do 30 osób na 1 mln, natomiast postać idiopatyczną MCD rozpoznaje się u 7 na 1 mln osób [3, 4]. Pacjenci z jednoogniskową chorobą Castlemana są znacznie młodsi (średnio 30–40 lat) niż ci z postaciami wieloogniskowymi (średnio 50–60 lat) [2].

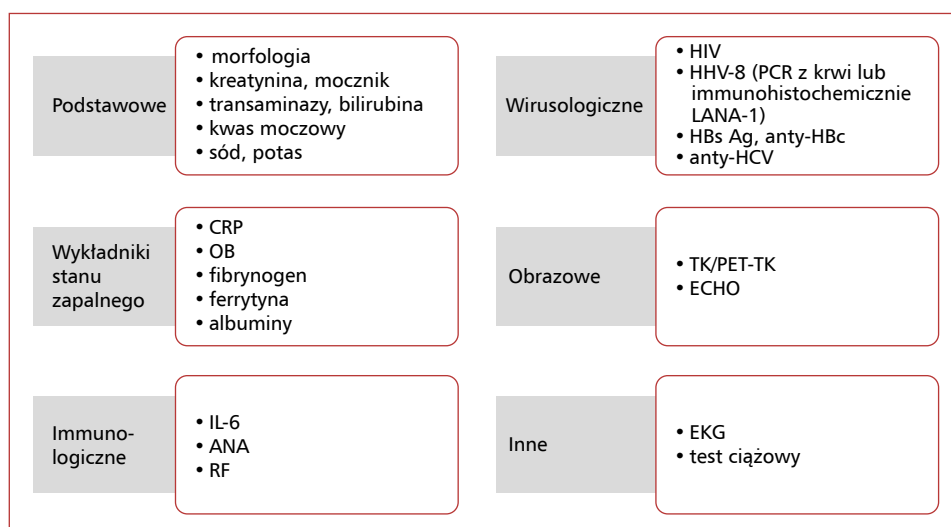
Patofizjologia i czynniki ryzyka

W literaturze pojawiają się nieliczne dane świadczące o możliwym klonalnym charakterze postaci jednoogniskowej CD, stąd wydaje się, że proces ten może się wywodzić z komórek zrębu węzłów chłonnych [5, 6]. Nie ma dowodów na klonalne tło postaci wieloogniskowych. Uważa się, że u osób immunoniekompetyentnych, szczególnie

z zakażeniem wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) to HHV-8 inicjuje łańcuch procesów zapalnych prowadzących do rozwoju choroby Castlemana [2]. Za siłę napędową postaci idiopatycznej MCD uważa się interleukinę 6 (IL-6), ale jej stężenie nie jest zwiększone u wszystkich chorych, ponadto niestety nawet połowa pacjentów może nie odpowiedzieć na leczenie inhibitorami IL-6 [2]. Szczegółowy mechanizm rozwoju iMCD nie został dotąd poznany.

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania postaci jednoogniskowej choroby Castlemana jest obraz histologiczny zmienionego węzła chłonnego. W przypadku idiopatycznej MCD kryteria diagnostyczne są złożone, poza rozpoznaniem histopatologicznym i stwierdzeniem więcej niż jednego ogniska choroby konieczne jest wykazanie co najmniej dwóch tzw. kryteriów małych, w tym przynajmniej jednego w zakresie odchyień laboratoryjnych. Większość tak zwanych małych kryteriów to wykładniki stanu zapalnego, jaki toczy się w organizmie. Kryteria diagnostyczne dla postaci idiopatycznej wieloogniskowej choroby Castlemana umieszczono na rycinie 2.



Rycina 3. Proponowane badania wykonywane w toku diagnostyki wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana. Pogrubioną czcionką wyróżniono testy wymagane przez aktualnie obowiązujący program lekowy dla iMCD

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; OB — odczyn Biernackiego; IL-6 — interleukina-6; ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki herpeswirus-8; HBs-Ag (*hepatitis B surface antigen*) — antygen wirusa zapalenia wątroby typu B; anty HBc — przeciwciała przeciw białku rdzenia wirusa zapalenia wątroby typu B; anty-HCV (*antibodies to hepatitis C virus*) — przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C; TK — tomografia komputerowa; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową; EKG — elektrokardiografia

Diagnostyka iMCD polega głównie na wykluczeniu innych chorób zapalnych, w tym autoimmunologicznych oraz zakażeń i chorób nowotworowych. Proponowany zestaw badań diagnostycznych umieszczono na rycinie 3.

Diagnoza wieloogniskowej CD HHV-8+, poza rozpoznaniem histopatologicznym wymaga wykazania zakażenia wyżej wspomnianym wirusem. Można to zrobić za pomocą badania immunohistochemicznego z wycinka lub testu wykrywającego materiał genetyczny wirusa we krwi metodą PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy). U części pacjentów MCD HHV-8+ wykazuje się współistnienie zakażenia wirusem HIV.

Diagnostyka różnicowa w obrębie choroby Castlemana i poza nią

Obecnie uważa się, że podziały histologiczne na warianty — nacyniowo-szklisty (HV, *hyaline vascular*), plazmocytowy (PC, *plasmacytic; plasma cell*) i mieszany — nie są tak istotne klinicznie, jak wcześniej zakładano dla wyboru terapii [8]. Wariant HV jest typowo stwierdzany w postaci jednoogniskowej, zaś PC — w postaciach wieloogniskowych. Uważa się, że bogatonacyniowy (*hypervascular*) obraz badania histopatologicznego w iMCD może wiązać się z agresywnym przebiegiem choroby, na przykład TAFRO (*patrz*: „Potencjalne powikłania” oraz ryc. 2) [2].

Różnorodny obraz histopatologiczny i brak klonalnych komórek w nacieku utrudnia diagnostykę różnicową z innymi chorobami zapalnymi, takimi jak choroba IgG4-zależna. Problematyczne może też być odróżnienie MCD od chorób limfoproliferacyjnych, szczególnie o indolentnym charakterze [2, 8]. Ponieważ postawienie precyzyjnej diagnozy

może być trudne nawet dla doświadczonego patologa, w razie wątpliwości co do rozpoznania warto zasięgnąć drugiej opinii. Ścisła współpraca klinicysty i patologa (w tym dostarczenie temu drugiemu możliwie wielu informacji) zwiększa szanse na szybsze postawienie trafnego rozpoznania. Ta „rada” dotyczy również pozostałych chorób omawianych w artykule i jest uniwersalna dla wszystkich chorób rzadkich.

Obraz kliniczny i badania laboratoryjne

W postaci jednoogniskowej CD nie stwierdza się odchyleń w badaniach laboratoryjnych. Według powszechnego przekonania w przypadku UMCD nie obserwuje się też objawów ogólnych, a dolegliwości pacjentów wiążą się z lokalizacją i wielkością guza. Retrospektywna analiza amerykańska pokazała jednak, że objawy ogólne (definiowane jako osłabienie, gorączki, poty nocne i zmęczenie) zgłaszało ponad 35% pacjentów z uMCD [9].

W postaci wieloogniskowej CD zwykle obserwowane są objawy ogólne (> 88% według wspomnianej wcześniej analizy Mukherjee) o różnym nasileniu. Ponieważ mimo toczącego się stanu zapalnego odchylenia w zakresie OB i CRP występują tylko u około 5% chorych, warto ocenić inne jego wykładniki [9].

Potencjalne powikłania

Choć w większości przypadków przebieg CD ma charakter łagodny do umiarkowanego, to zdarzają się postaci agresywne. Objawy rozwijają się wówczas gwałtownie i mogą zagrażać życiu pacjentów. Postaci ciężkie wymagają

iMCD TAFRO ¹	Postać ciężka iMCD ²
• Małopłytkowość <10 × 10⁴/ul • Obrzęki i płyn w jamach ciała • Gorączka lub CRP > 2 mg/dl • Organomegalia	• Niedokrwistość z Hb < 8 g/dl • Obrzęki i płyn w jamach ciała • ECOG ≥ 2 • Zajęcie płuc • Niewydolność nerek: GFR < 30 lub kreatynina > 3
Konieczne stwierdzenie wszystkich wyżej wymienionych kryteriów i jednego z poniższych: • Niewydolność nerek z GFR < 60, kreatyniną > 1,3 • Włóknienie szpiku lub hiperplazja megakariocytów	Konieczne stwierdzenie 2 z 5 wyżej wymienionych kryteriów

Rycina 4. Kryteria rozpoznania ciężkiej postaci iMCD: TAFRO oraz według CDCN

¹Kryteria rozpoznania TAFRO związanego z iMCD według Nishimura i wsp. 2021 [10]

²Kryteria postaci ciężkiej iMCD według CDCN: van Rhee i wsp. 2018 [8]

CDCN — Castleman Disease Collaborative Network; CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; GFR (glomerular filtration rate) — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; iMCD (idiopathic multicentric Castleman disease) — wieloogniskowa idiopatyczna choroba Castlemana; TAFRO (thrombocytopenia, anaemia, fever, renal dysfunction, organomegaly) — małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka, niewydolność nerek, powiększenie narządów

szybkiego leczenia i uważnej obserwacji stanu chorych, a w razie braku poprawy — natychmiastowej zmiany terapii. Naukowcy japońscy oraz Międzynarodowa Grupa Robocza do spraw Choroby Castlemana (CDCN, *Castleman Disease Collaborative Network*) opracowali kryteria rozpoznania postaci ciężkich, które przedstawiono na rycinie 4.

U pacjentów z MCD około trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się nowotwory [11, 12], a w przypadku chorych z zakażeniem HIV ryzyko rośnie nawet kilkanaście razy [2]. Należą one, obok infekcji, do najczęstszych przyczyn zgonów [11]. Nieskuteczna terapia, w przypadku jednoogniskowej postaci CD może z czasem prowadzić do rozwoju mięsaka z komórek dendrytycznych gruczki [13].

W idiopatycznej wieloogniskowej postaci choroby Castlemana zdarzają się powikłania autoimmunologiczne, takie jak anemia autoimmunohemolityczna, małopłytkowość immunologiczna, uszkodzenie nerek, płuc, *miastenia gravis* i inne [14].

Rokowanie

10-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) obserwuje się u ponad 93% pacjentów z postacią jednoogniskową CD po radykalnym zabiegu chirurgicznym [15]. Szacunki dotyczące 5-letniego OS mówią o ponad 90% dla postaci iMCD [16] i 77–90% dla postaci związanej z zakażeniem HHV-8 [17, 18].

Leczenie

W przypadku **choroby jednoogniskowej** diagnostyczne wycięcie zmiany węzłowej może być jednocześnie metodą leczniczą. To właśnie chirurgia jest podstawowym narzędziem terapeutycznym w UCD. W sytuacjach, gdy na przykład z powodu trudnej lokalizacji nie można usunąć

konglomeratu węzłów zabiegowo, metodą drugiego wyboru jest radioterapia [8].

W postaciach **wieloogniskowych** związanych z zakażeniem wirusem **HHV-8** opiekę nad pacjentem sprawują głównie specjaliści chorób zakaźnych. Podstawowym lekiem stosowanym w terapii jest rytuksymab, a w przypadku współistniejącego zakażenia wirusem HIV niezbędna jest równoczesna terapia antyretrowirusowa.

W przypadku stwierdzenia **choroby Castlemana związanej z zespołem POEMS** stosuje się terapie dedykowane dyskracjom plazmocytowym [19].

Terapia **idiopatycznej wieloogniskowej postaci choroby Castlemana** w ostatnich latach uległa radykalnej zmianie. Historycznie stosowano schematy chemioterapii dedykowane głównie chłoniakom indolentnym. Obecnie, zgodnie ze stanowiskiem ekspertów CDCN, niezależnie od typu histologicznego należy stosować w pierwszym rzędzie inhibitory interleukiny 6 (anty IL-6) [8]. Terapia skierowana przeciw interleukinie 6 jest z założenia bezterminowa, a leki (zależnie od stosowanego preparatu) podaje się co 2 lub 3 tygodnie, drogą dożylną. W Polsce od 2022 roku leczenie iMCD prowadzi się w ramach programu lekowego (załącznik B.131 programu lekowego).

Po wdrożeniu terapii, w ciągu pierwszych tygodni należy się spodziewać ustąpienia objawów ogólnych i poprawy w zakresie odchyleń laboratoryjnych. Natomiast widoczna redukcja rozmiarów guza jest obserwowana dopiero po kilku, a nawet kilkunastu miesiącach [20].

W przypadkach o objawowym przebiegu klinicznym zaleca się w początkowym okresie dodatkowo glikokortykosteroidy celem uzyskania szybszej kontroli choroby. Dawka glikokortykosteroidów ustalana jest indywidualnie, tym większa, im bardziej nasilone są objawy. Pacjentów z obrazem ciężkiej postaci iMCD należy obserwować szczególnie uważnie w początkowych tygodniach leczenia,

Tabela 2. Możliwości terapeutyczne w różnych postaciach choroby Castlemana (na podstawie Dispenzieri A. i wsp. 2020 [2] i Mukherjee S. i wsp. 2022 [3])

	UCD	iMCD	MCD zw. z POEMS	HHV-8-MCD
Terapia I rzutu	Miejscowo: chirurgiczne radioterapia	Terapia anti-IL-6: siltuksymab +/- GKS tocilizumab* +/- GKS	Radioterapia Terapia stosowana w dyskr- zjach plazmocytowych	Rytuksymab Dla HIV+: dodatkowo terapia antyre- trovirusowa
Terapia w kolejnych liniach	Ponownie miejscowo	Rytuksymab Cyklosporyna Sirolimus IVIg IMiDs TCP Bortezomib R-CVP/R-CHOP	Jak wyżej	Etopozyd Interferon Doksorubicyna (postać liposomalna)

*Tocilizumab nie ma rejestracji w leczeniu choroby Castlemana w Europie

UCD (*unicentric Castleman disease*) — jednoogniskowa postać choroby Castlemana; iMCD (*idiopathic multicentric Castleman disease*) — idiopatyczna wieloogniskowa postać choroby Castlemana; HHV-8 (*human herpesvirus 8*) — ludzki wirus opryszczki 8; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; GKS — glikokortykosteroidy; IVIg — immunoglobuliny; IMiDs — leki immunomodulujące; TCP — talidomid, cyklofosfamid, prednizon, R-CVP — rytuksymab, winblastyna, cyklofosfamid, prednizon; R-CHOP — rytuksymab, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon

a w razie braku satysfakcjonującej odpowiedzi rozważyć szybką zmianę terapii. Brak odpowiedzi może wskazywać na konieczność weryfikacji rozpoznania, zdarza się bowiem, że u takich chorych stwierdza się chłoniaka nieziarniczego.

Potencjalnym predyktorem odpowiedzi na zastosowanie siltuksymabu w wieloogniskowej postaci MCD jest ocena spadku stężenia CXCL 13 w surowicy (ligand chemokiny 13). Zjawisko to powinno być widoczne już w ósmym dniu od wdrożenia leczenia [21]. Możliwość tak szybkiej oceny skuteczności terapii wydaje się szczególnie przydatna dla monitorowania leczenia iMCD o ciężkim przebiegu.

Różne sposoby leczenia poszczególnych postaci choroby Castlemana przedstawiono w tabeli 2.

CHOROBA IGG4-ZALEŻNA

Definicja

Na pojęcie to składa się zespół chorób zapalnych powstających na podłożu systemowych zaburzeń immunologicznych. Choć od czasu pierwszego opisu, dokonanego dwadzieścia lat temu, wiedza o problemie znacząco się poszerzyła, to szczególnie w zakresie patofizjologii pozostaje jeszcze wiele do odkrycia.

Epidemiologia

Rzeczywista częstość występowania choroby IgG4-zależnej nie jest znana z powodu wciąż niewielkiej wiedzy na temat choroby i stosunkowo powolnego przebiegu klinicznego. Wydaje się, że występuje ona częściej u mężczyzn, rozpoznawana jest zwykle w 5.–6. dekadzie życia [22, 23].

Patofizjologia i czynniki ryzyka rozwoju choroby

Mechanizm rozwoju choroby nie został jeszcze dobrze poznany. Wydaje się, że istotną rolę odgrywa prezentacja antygenów przez limfocyty B lub plazmablasty cytotoksycznym limfocytom T wykazującym ekspresję CD4+. Prowadzi to między innymi do zwiększenia stężenia IgG4 oraz

odsetka plazmablastów z ekspresją IgG4 we krwi [24, 25]. Co ciekawie, w warunkach fizjologicznych przeciwciała IgG4 mają działanie przeciwwzapalne.

Jedynym potwierdzonym czynnikiem ryzyka dla niektórych postaci choroby IgG4-zależnej jest palenie papierosów [26].

Kryteria rozpoznania

Do rozpoznania choroby IgG4-zależnej powinny być spełnione warunki kliniczne, radiologiczne, serologiczne i histopatologiczne. Podstawą w tym procesie jest rozpoznanie histopatologiczne, uzupełnione o pozostałe elementy diagnostyczne. Podobnie jak w przypadku choroby Castlemana, niezbędne jest pobranie wężła chłonnego lub reprezentatywnego fragmentu tkanki chłonnej, ponieważ obraz histologiczny bywa trudny w interpretacji. W związku z powyższym ścisła współpraca klinicysty i patologa pozwala zwiększyć szanse na postawienie właściwej diagnozy. W przypadku wątpliwości warto sięgnąć po kryteria zawarte w wytycznych międzynarodowego grona ekspertów [27]. Przedstawiono je w tabeli 3.

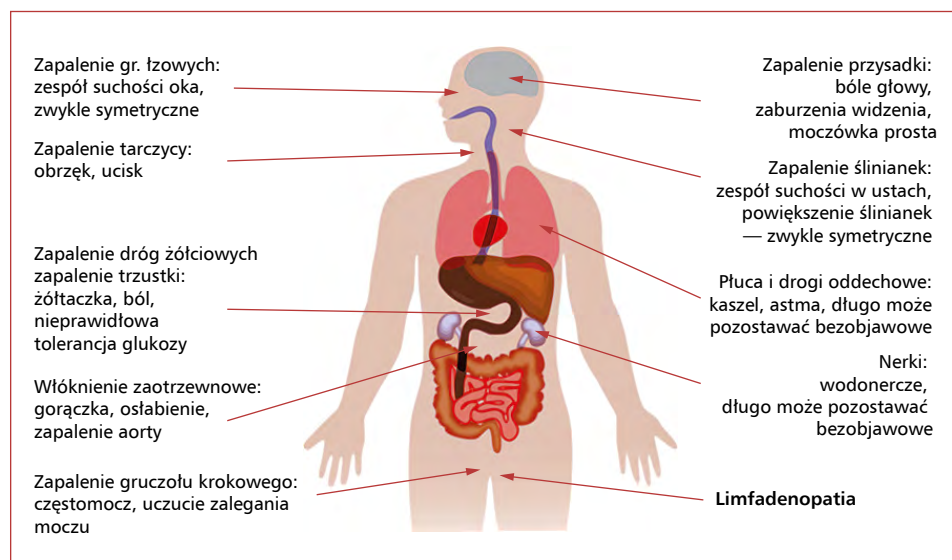
W ostatnich latach zauważono, że ocena IgG4 we krwi jest mało wiarygodna z uwagi na istotny odsetek zarówno wyników fałszywie ujemnych, jak i fałszywie dodatnich. Badanie cytometrii krwi obwodowej wykrywające krążące we krwi plazmablasty cechuje się większą wartością diagnostyczną [28].

Obraz kliniczny

Objawy choroby zależne są od tego, jakie narządy zostają dotknięte procesem zapalnym. W kryteriach z tabeli 5 wymieniono najbardziej typowe lokalizacje choroby IgG4-zależnej, ale może ona objąć niemal każdy narząd. W wielu przypadkach choroba ma charakter jednoogniskowy lub ograniczony, ale może również przyjąć przebieg systemowy i dotyczyć wielu narządów. Stan zapalny prowadzi do organomegalii lub utraty funkcji zajętego narządu. Najczęściej obserwowane postaci kliniczne wraz z typowymi lokalizacjami przedstawiono na rycinie 5.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne dla choroby IgG-4 zależnej według zaleceń Towarzystw Reumatologicznych Amerykańskiego i Europejskich [27]

Kryterium wyjściowe	
Charakterystyczne cechy zajęcia typowych narządów ¹ wykazane klinicznie lub obrazowo	
Kryteria negatywne ¹	Kryteria pozytywne ²
Kliniczne: - gorączka - brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy Serologiczne: - leukopenia - małopłytkowość - eozynofilia - krioglobulinemia - autoprzeciwciała o wysokiej specyficzności Obrazowe: - podejrzenie choroby nowotworowej - splenomegalia - dynamiczna progresja zmian - zmiany w kościach długich — choroba Erdheim-Chestera Inne rozpoznania: - wielooogniskowa choroba Castlemana - choroba Crohna - choroba Hashimoto Histopatologiczne zmiany nietypowe dla choroby IgG4 zależnej	Immunocytologia: - Obecność komórek IgG4+ Obustronne (możliwe niesymetryczne) zajęcie gruczołów: - łzowych - ślinianek Widoczne w badaniu klinicznym lub obrazowym W obrębie klatki piersiowej: - masa miękkotkankowa - zmiany śródmiąższowe płuc Trzustka: - rozlane powiększenie trzustki - zmiany w drogach żółciowych Nerki: - jedno lub obustronne pogrubienie ścian miedniczek nerkowych - zmiany gęstości kory nerek w tomografii komputerowej Zaostrzewnowo: - włóknienie zaostrzewnowe - okołoaoortalny stan zapalny

¹Typowe dla choroby IgG4 zależnej narządy: gałki oczne, ślinianki, płuca, trzustka, przewody żółciowe, nerki, aorta, okolica zaostrzewnowa, tarczycza²Wykazanie poniższych zmian zmniejsza prawdopodobieństwo rozpoznania choroby IgG4-zależnej³Wykazanie poniższych zmian wiąże się z większym prawdopodobieństwem rozpoznania choroby IgG4-zależnej**Rycina 5.** Przykładowe lokalizacje i postaci kliniczne choroby IgG4-zależnej

Choć choroba IgG4-zależna ma charakter zapalny, to objawy z grupy B, takie jak gorączka i utrata wagi są bardzo rzadkie. Jeśli się je stwierdza, to należy myśleć o innej przyczynie problemów pacjenta.

Badania laboratoryjne

W procesie stawiania diagnozy stężenie IgG4 jest niespecyficznym i mało czułym markerem. Ma natomiast

znaczenie w monitorowaniu odpowiedzi, jego normalizacja pomaga prognozować dłuższy czas wolny od nawrotu [29]. Ocena odsetka plazmablastów we krwi metodą cytometrii zyskuje w ostatnim czasie na znaczeniu na etapie stawiania rozpoznania [28]. Nierzadko chorobie towarzyszy eozynofilia oraz lub zwiększone stężenie IgE we krwi [30]. W niektórych przypadkach można zaobserwować zwiększone OB (wiążane z hipergammaglobulinemią), natomiast rzadko stwierdza się u pacjentów z chorobą IgG4-zależną

Tabela 4. Odchylenia laboratoryjne, które można stwierdzić w chorobie IgG4-zależnej

Hipergammaglobulinemia
Hipokomplementemia
Zwiększone stężenie IgE
Eozynofilia
Możliwy wzrost odczynu Biernackiego
Zwiększony odsetek plazmablastów w cytometrii krwi obwodowej
IgG4 o różnych wartościach

wzrost CRP. Zależnie od lokalizacji choroby można wykazać laboratoryjne cechy niewydolności zajętego narządu. Przykładowe odchylenia laboratoryjne stwierdzone w chorobie IgG4-zależnej wymieniono w tabeli 4.

Potencjalne powikłania

Podobnie jak w przypadku innych zaburzeń układu immunologicznego i chorób o charakterze zapalnym, pacjenci z chorobą IgG4-zależną są prawdopodobnie bardziej narażeni na rozwój nowotworów. Ryzyko to, według niektórych źródeł, jest szczególnie istotne dla chłoniaków i nowotworów trzustki [31], jednak dane nie są jednoznaczne.

Rokowanie

Z uwagi na heterogeny obraz kliniczny trudno ocenić uśrednione rokowanie dla całej grupy chorób IgG4-zależnych. Mają one charakter nawrotowy, a czynnikami sprzyjającymi nawrotom są prawdopodobnie wieloogniskowość choroby, duże wyjściowe stężenie IgG4 we krwi oraz znaczna eozynofilia [32, 33].

Diagnostyka różnicowa

W toku diagnostyki choroby IgG4-zależnej należy wziąć pod uwagę między innymi chorobę Castlemana. Cechy kliniczne i laboratoryjne, których ocena pomaga zróżnicować oba stany kliniczne, zostały porównane w tabeli 5. Obie te choroby wymagają różnicowania z nowotworami zarówno o charakterze litym, jak i rozrostami limfoproliferacyjnymi. Należy również brać pod uwagę inne procesy zapalne, szczególnie problemy autoimmunologiczne, takie jak na przykład zespół Sjögrena czy sarkoidoza [24].

Leczenie

Wczesne postawienie rozpoznania i skuteczne wdrożenie terapii odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu trwałemu uszkodzeniu zajętych narządów. Terapia pierwszego wyboru, analogicznie do wielu innych schorzeń autoimmunologicznych, polega na stosowaniu glikokortykosteroidów. Leczenie rozpoczyna się od dawki w zakresie 0.5–1 mg/kg/dobę przez kilka tygodni (średnio 2 do 4 tygodni), którą następnie stopniowo się redukuje, aż do całkowitego odstawienia [34].

Chociaż przerwanie terapii może być związane z ryzykiem nawrotu choroby IgG4-zależnej, brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia podtrzymującego. Wydaje się, że duże początkowe stężenie IgG4 we krwi oraz wieloogniskowa lokalizacja choroby predysponują do nawrotów.

W przypadku zajęcia trzustki należy uwzględniać większe ryzyko powikłań związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Najczęstszą dla tych leków alternatywą jest *rytuksymab*, skuteczny zarówno w fazie indukcji remisji, jak i w opanowywaniu zaostrzeń, które mogą wystąpić już w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy po wcześniejszym jego zastosowaniu. Inne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid czy metotreksat stosuje się ze zmiennymi efektami. Zwykle nie pozwalają one na uniezależnienie pacjenta od glikokortykosteroidów. Trwają badania z użyciem innych leków dedykowanych hematologicznym chorobom rozrostowym, do których należą między innymi przeciwciała skierowane przeciw CTLA4 czy SLAMF7 [34].

REAKTYWNE PROLIFERACJE BOGATE W LIMFOCYTY B, KTÓRE MOGĄ NAŚLADOWAĆ CHŁONIAKI

Obraz histologiczny trudny do odróżnienia od klonalnych limfoproliferacji można zaobserwować w różnych infekcjach wirusowych i chorobach autoimmunologicznych. Niżej przedstawiono opis wybranych jednostek chorobowych, jednak należy mieć świadomość, że ich liczba jest znacznie większa.

Limfadenopatia związana z zakażeniem wirusem Epsteina i Barr

Zakażenie wirusem Epsteina i Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) dotyka około 95% ludzi na różnych etapach życia. Zazwyczaj przebiega ono bezobjawowo lub skąpoobjawowo, ale u niektórych chorych przybiera formę zespołu symptomów zwanych mononukleozą. Mononukleozą dotyka głównie nastolatków i młodych dorosłych objawiając się między innymi: bólem gardła, gorączką, zmęczeniem i limfadenopatią, czasami też splenomegalią. Postępowanie w przypadku tej infekcji jest zazwyczaj objawowe. Warto podkreślić, że u pacjentów immunokompetentnych istnieje ryzyko gwałtownego przebiegu choroby.

Zakażenie wirusem EBV jest najczęstszą latentną infekcją wirusową na świecie, a głównym rezerwuarem wirusa są komórki pamięci. Choroby limfoproliferacyjne związane z EBV mogą dotyczyć zarówno limfocytów B, jak i T, oraz komórek NK [35].

Przewlekłe aktywne zakażenie EBV (CAEBV, chronic active Epstein-Barr virus infection)

W nielicznych przypadkach zakażenie EBV nie ustępuje w ciągu kilku tygodni, dochodzi do przewlekłego zapalenia

Tabela 5. Zestawienie typowych cech klinicznych i laboratoryjnych wieloogniskowej idiopatycznej choroby Castlemana oraz choroby IgG4-zależnej

	iMCD	Choroba IgG4-zależna
Średni wiek w chwili zachorowania	50–60 lat	50–60 lat
Płeć	Dane rozbieżne	Częściej mężczyźni
CRP	↑ lub →	→
OB	↑ lub →	→ lub ↑
Duże stężenie immunoglobulin, w tym IgA	Typowe	Bardzo nietypowe
Krążące plazmablasty o fenotypie CD19 ⁺ CD24 ⁺ CD38 ^{hi}	Nie	Charakterystyczne
Eozynofilia	Nie	Możliwe
Stężenie IgG4 w surowicy	↑ lub →	↑ lub →
Oslabienie, zmęczenie	Typowe	Nietypowe
Gorączka	Możliwa	Nie
Zajęcie węzłów chłonnych	Zawsze	Okolo 60%
Zajęcie gałek ocznych, trzustki, ślinianek	Bardzo nietypowe	Typowe
Zmiany aktywne w PET-TK	Tak	Tak
Historia atopii	Nietypowe	Ponad 60%

CRP (C-reactive protein) — białko ostrej fazy; iMCD (idiopathic multicentric Castleman disease) — idiopatyczna wieloogniskowa choroba Castlemana; OB — odczyn Biernackiego; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową

wątroby, utrzymuje się hepatosplenomegalia i limfadenopatia, oraz nawracają stany gorączkowe. Kryteria diagnostyczne (konieczne jest spełnienie wszystkich czterech) wymieniono w tabeli 6.

W przypadku pacjentów w Europie i USA, choroba CAEBV dotyka zarówno limfocytów z linii B, jak i T, podczas gdy w Azji obejmuje prawie wyłącznie linie T komórkową. Średni wiek pacjentów z przewlekłym aktywnym zakażeniem EBV wynosi 23 lata [37]. Bez odpowiedniego leczenia istnieje duże ryzyko rozwoju ciężkich infekcji oportunistycznych, zespołu hemofagocytowego, niewydolności wielonarządowej lub nowotworów limfoproliferacyjnych pochodzących z linii B, T lub NK [37].

Jedyną uznaną za skuteczną, chociaż obciążoną dużym ryzykiem powikłań, metodą leczenia jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwiotwórczych [38].

Progresywna transformacja centrów germinalnych

W przebiegu tego problemu klinicznego zmiany z reguły ograniczają się do pojedynczego węzła lub jednej okolicy, bardzo rzadko przyjmują obraz choroby uogólnionej [39]. Ponieważ nacieki w węzle chłonnym ma charakter izolowany, czasem może być niewidoczny w rutynowym badaniu histopatologicznym [40]. Zaburzenie to jest stwierdzane przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych, wśród pacjentów dominuje płeć męska (M:K 3:1) [41]. Zaobserwowano, że relatywnie często u pacjentów z progresywną transformacją centrów germinalnych stwierdza się w wywiadzie, a czasem równolegle, nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina [42]. Nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka rozwoju chłoniaków nieziarniczych [43]. Przebieg kliniczny jest z reguły bardzo stabilny, możliwe są również samoistne remisje. Pacjenci z progresywną transformacją centrów germinalnych nie wymagają terapii. Zwykle zaleca się kontrole kliniczne co kilka miesięcy, a skierowanie na kolejne badania obrazowe i inwazyjne uzależnione jest od przebiegu klinicznego.

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne dla przewlekłego CAEBV według WHO 2017 [36]

1. Objawy kliniczne mononukleozy trwające > 3 miesiące	2. Histologiczne wykładniki uszkodzenia narządowego
3. Badanie krwi wykazujące EBV DNA (> 10 ^{2.5} kopii/μg DNA)	4. Wykazanie EBV-RNA w zajętych tkankach
Oraz wykluczenie jako tła problemów klinicznych: nowotworu, zaburzeń autoimmunologicznych niedoborów odporności u pacjenta	

CAEBV (chronic active Epstein-Barr virus infection) — przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina i Barr; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 7. Przykładowe przyczyny reumatologiczne i autoimmunologiczne uogólnionej limfadenopatii, na podstawie Abba i wsp. [46]

Toczeń układowy	Sarkoidoza
Reumatoidalne zapalenie stawów	Reakcje na leki
Zespół Sjögrena	Choroba posurowicza
Zapalenie skórnomięśniowe	

Limfadenopatia autoimmunologiczna

W chorobach autoimmunologicznych często obserwuje się, przynajmniej okresowo, limfadenopatię. W tabeli 7 wymieniono przykładowe choroby będące immunologicznym tłem uogólnionej limfadenopatii. Dla przykładu, w przypadku toczenia układowego problem dotyczy co trzeciego pacjenta [44]. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych może wyprzedzać rozwój chorób reumatologicznych. Szacuje się, że u nawet do 20% pacjentów z niewyjaśnioną limfadenopatią w ciągu kilku do kilkunastu miesięcy ujawni się reumatoidalne zapalenie stawów [45].

Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome)

Ta rzadka choroba wrodzona została pierwszy raz opisana w latach 90. XX wieku. Dotychczas zidentyfikowano ponad 300 rodzin nią obciążonych [47].

Tabela 8. Proponowane badania w diagnostyce różnicowej limfadenopatii

Laboratoryjne	Obrazowe	Inne
Morfologia z rozmazem maszynowym i mikroskopowym	TK jamy brzusznej i miednicy	Biopsja chirurgiczna z badaniem immunohistochemicznym
Cytometria krwi obwodowej w wybranych sytuacjach	TK klatki piersiowej	
Wykładowiki stanu zapalnego: CRP, OB, prokalcytonina, LDH	PET/TK w wybranych sytuacjach	Badania genetyczne wycinka tkanki chłonnej w razie wątpliwości diagnostycznych
Badania w kierunku infekcji: HIV, CMV, EBV, toxoplazma i inne zależnie od wywiadu	USG węzłów chłonnych	Dokładny wywiad dotyczący między innymi przyjmowanych leków i podróży w ostatnich miesiącach
Badania w kierunku układowych chorób autoimmunologicznych, w tym: panel ANA, RF, anty dsDNA		Wywiad obejmujący choroby występujące w rodzinie
Markery onkologiczne w wybranych sytuacjach		

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; OB — odczyn Biernackiego; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; IL-6 — interleukina-6; ANA (*antinuclear antibodies*) — przeciwciała przeciwjądrowe; RF (*rheumatoid factor*) — czynnik reumatoidalny; dsDNA — przeciwciała przeciw dwuniciowego DNA; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus ludzkiego niedoboru odporności; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina i Barr; CMV — cytomegalowirus; TK — tomografia komputerowa; PET-TK — pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową; USG — badanie ultrasonograficzne

U jej podłoża leży zwykle mutacja genu FAS, regulującego drogę apoptotyczną. Do objawów klinicznych należą: limfadenopatia, hepatosplenomegalia, immunologiczne cytopenie. U pacjentów z ALPS obserwuje się zwiększone ryzyko chorób limfoproliferacyjnych [47]. W terapii wykorzystuje się różne leki immunosupresyjne, między innymi inhibitory mTOR [48]. Opcją terapeutyczną jest też allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych [49].

Kwitnąca reaktywna grudkowa hiperplazja limfoidalna podobna do chłoniaka żeńskich dróg rodnych

Potocznie bywa nazywana pseudochłoniakiem. To bardzo rzadko stwierdzany problem kliniczny, opisany pierwszy raz w 1985 roku. Dotyczy kobiet w szerokim spektrum wiekowym (od 19. do ponad 60. r.ż.), lokalizuje się on prawie wyłącznie w szyjce macicy. Obraz w badaniu przedmiotowym może się wahać od zmiany koloru lub faktury ściany szyjki do polipa.

Obecność hiperplazji może predysponować do krwawień z dróg rodnych, jednak czasami jest również diagnozowana przypadkowo podczas rutynowego badania ginekologicznego u pacjentek bezobjawowych. Przebieg kliniczny zwykle jest bardzo łagodny, podczas gdy histologicznie hiperplazja może przypominać chłoniaki nie-Hodgkina, również te o agresywnym charakterze. Opisywano sporadyczne przypadki klonalnych zaburzeń molekularnych w nacieku, takich jak rearanżacje IGHV czy Bcl-6 [50, 51].

PODSUMOWANIE

W niniejszej pracy przedstawiono rzadkie choroby nienowotworowe, które zostały uwzględnione w 5. edycji klasyfikacji WHO i mogą stanowić wyzwanie w praktyce klinicznej hematologa. Poprawne postawienie diagnozy jest kluczowe dla uniknięcia potencjalnie poważnych powikłań. Podobnie jak w przypadku innych chorób rzadkich, ustalenie właściwej diagnozy może być zadaniem trudnym, jednak samo posiadanie wiedzy na temat możliwości ich wystąpienia zwiększa szanse na skuteczne leczenie. W tabeli 8 zamieszczono proponowane badania używane w diagnostyce różnicowej limfadenopatii.

Informacje o artykule i deklaracje

Wkład autorski

Całość prac wykonała Magdalena Olszewska-Szopa.

Finansowanie

Nie dotyczy.

Podziękowania

Doświadczenie zdobyte w trakcie pracy klinicznej w ośrodku macierzystym oraz wiedza uzyskiwana w ramach prac w Europejskim Panelu Ekspertów do spraw choroby Castlemana pomogły autorce w pracy nad tym artykułem.

Konflikt interesów

Granty pokrywające koszty podróży i opłat konferencyjnych oraz otrzymane honoraria od firm EusaPharma i Roche.

PIŚMIENICTWO

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–1748, doi: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2).
- Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020; 135(16): 1353–1364, doi: [10.1182/blood.2019000931](https://doi.org/10.1182/blood.2019000931), indexed in Pubmed: [32106302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106302/).
- Mukherjee S, Martin R, Sande B, et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 359–367, doi: [10.1182/bloodadvances.2021004441](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004441), indexed in Pubmed: [34535010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34535010/).
- Dunn R, Jariwal R, Venter F, et al. HHV-8-associated multicentric Castleman disease, a diagnostic challenge in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and fever. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022; 10: 23247096221097526, doi: [10.1177/23247096221097526](https://doi.org/10.1177/23247096221097526), indexed in Pubmed: [35549932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35549932/).
- Chang KC, Wang YC, Hung LY, et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. *Mod Pathol*. 2014; 27(6): 823–831, doi: [10.1038/modpathol.2013.202](https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.202), indexed in Pubmed: [24201121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24201121/).
- Singh KI, Gollapudi S, Kumar J, et al. Case report: Castleman disease with an associated stromal spindle cell proliferation, PDGFRB mutation and p53 expression: clonal origins of a rare disease. *Front Oncol*. 2022; 12: 857606, doi: [10.3389/fonc.2022.857606](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.857606), indexed in Pubmed: [35494027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494027/).
- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1646–1657, doi: [10.1182/blood-2016-10-746933](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933), indexed in Pubmed: [28087540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087540/).
- van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric

- Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1646–1657, doi: [10.1182/blood-2016-10-746933](#), indexed in Pubmed: [28087540](#).
9. Mukherjee S, Martin R, Sande B, et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv*. 2022; 6(2): 359–367, doi: [10.1182/bloodadvances.2021004441](#), indexed in Pubmed: [34535010](#).
 10. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulon fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFTRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol*. 2021; 96(10): 1241–1252, doi: [10.1002/ajh.26292](#), indexed in Pubmed: [34265103](#).
 11. Ahuja K, Goudar R. Castleman disease: a population based study using the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results program. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1): 12114–12115, doi: [10.1182/blood-2022-160303](#).
 12. Mukherjee S, Kanhai K, Kauffman D, et al. Organ dysfunction, thrombotic events and malignancies in patients with idiopathic multicentric castleman disease: a population-level US health claims analysis. *Leukemia*. 2022; 36(10): 2539–2543, doi: [10.1038/s41375-022-01690-2](#), indexed in Pubmed: [36175555](#).
 13. Molacek J, Treska V, Skalicky T, et al. Unicentric form of Castleman's disease, pitfalls of diagnosis and surgical treatment. *Front Oncol*. 2023; 13: 1057683, doi: [10.3389/fonc.2023.1057683](#), indexed in Pubmed: [36793610](#).
 14. González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62(4): 1426–1435, doi: [10.1093/rheumatology/keac481](#), indexed in Pubmed: [35997567](#).
 15. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg*. 2012; 255(4): 677–684, doi: [10.1097/SLA.0b013e318249dcde](#), indexed in Pubmed: [22367441](#).
 16. Sitenga J, Aird G, Ahmed A, et al. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018; 9: 35–41, doi: [10.2147/PROM.S140011](#), indexed in Pubmed: [29391839](#).
 17. Rasmussen C, Gérard L, Fadlallah J, et al. Higher rate of progression in HIV+ than in HIV- patients after rituximab for HHV8+ multicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2023; 7(18): 5663–5669, doi: [10.1182/bloodadvances.2023010316](#).
 18. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018; 180(2): 206–216, doi: [10.1111/bjh.15019](#), indexed in Pubmed: [29143319](#).
 19. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2022/23. Polska Grupa Szpiczakowa.
 20. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2022; 6(16): 4773–4781, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007112](#), indexed in Pubmed: [35793409](#).
 21. Pierson SK, Katz L, Williams R, et al. CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7236, doi: [10.1038/s41467-022-34873-7](#), indexed in Pubmed: [36433996](#).
 22. Innoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(15): e680, doi: [10.1097/MD.0000000000000680](#), indexed in Pubmed: [25881845](#).
 23. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(9): 2466–2475, doi: [10.1002/art.39205](#), indexed in Pubmed: [25988916](#).
 24. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med*. 2022; 73: 545–562, doi: [10.1146/annurev-med-050219-034449](#), indexed in Pubmed: [34669430](#).
 25. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019; 1(1): e55–e65, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30017-7](#), indexed in Pubmed: [38229361](#).
 26. Wallwork R, Perugino CA, Fu X, et al. The association of smoking with immunoglobulin G4-related disease: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(11): 5310–5317, doi: [10.1093/rheumatology/keab172](#), indexed in Pubmed: [33751033](#).
 27. Wallace Z, Naden R, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2019; 72(1): 7–19, doi: [10.1002/art.41120](#).
 28. Wallace Z, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014; 74(1): 190–195, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205233](#).
 29. Choi SuJ, Ahn SM, Oh JIS, et al. Serum IgG4 level during initial treatment as a predictor of relapse in IgG4-related disease. *PLoS One*. 2023; 18(3): e0282852, doi: [10.1371/journal.pone.0282852](#), indexed in Pubmed: [36893163](#).
 30. Culver E, Sadler R, Bateman A, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of igg4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(9): 1444–1452.e6, doi: [10.1016/j.cgh.2017.02.007](#).
 31. Yu T, Wu Y, Liu J, et al. The risk of malignancy in patients with IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 14, doi: [10.1186/s13075-021-02652-2](#), indexed in Pubmed: [34986892](#).
 32. Zongfei Ji, Lingli C, Ying S, et al. Clinical and pathological predictors of relapse in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 106, doi: [10.1186/s13075-022-02792-z](#), indexed in Pubmed: [35546243](#).
 33. Yue Z, Tong F, Chen Y. Risk factors for IgG4-related disease relapse: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol*. 2022; 96(3): e13200.
 34. Zhang W, Stone J. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019; 1(1): e55–e65, doi: [10.1016/s2665-9913\(19\)30017-7](#), indexed in Pubmed: [38229361](#).
 35. Dojcinov S, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-positive lymphoproliferations of B- T- and NK-cell derivation in non-immunocompromised hosts. *Pathogens*. 2018; 7(1): 28, doi: [10.3390/pathogens7010028](#).
 36. Arai A. Chronic active Epstein–Barr virus infection: the elucidation of the pathophysiology and the development of therapeutic methods. *Microorganisms*. 2021; 9(1): 180, doi: [10.3390/microorganisms9010180](#).
 37. Kimura H, Cohen JL. Chronic active Epstein–Barr virus disease. *Front Immunol*. 2017; 8: 1867, doi: [10.3389/fimmu.2017.01867](#), indexed in Pubmed: [29375552](#).
 38. Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(1): 77–83, doi: [10.1038/bmt.2010.122](#), indexed in Pubmed: [20498651](#).
 39. Slack GW. The pathology of reactive lymphadenopathies: a discussion of common reactive patterns and their malignant mimics. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140(9): 881–892, doi: [10.5858/arpa.2015-0482-SA](#), indexed in Pubmed: [27575263](#).
 40. Hicks J, Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 65(3): 195–202, doi: [10.1016/s0165-5876\(02\)00176-3](#), indexed in Pubmed: [12242134](#).
 41. Shaikh F, Ngan B, Alexander S, et al. Progressive transformation of germinal centers in children and adolescents: An intriguing cause of lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 60(1): 26–30, doi: [10.1002/pbc.24234](#), indexed in Pubmed: [22707034](#).
 42. Grigg A, Ganju V. PET positive progressive transformation of germinal centers masquerading as relapsed Hodgkin lymphoma post-autograft. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(4): 764–765, indexed in Pubmed: [16886280](#).
 43. Wills C, Mercer K, Malysz J, et al. Chronic generalized lymphadenopathy in a child — progressive transformation of germinal centers (PTGC). *Children*. 2022; 9(2): 214, doi: [10.3390/children9020214](#).
 44. Papachristodoulou E, Graef E, Magliulo D, et al. Prevalence and clinical significance of lymphadenopathy and its histological subtypes in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2023; 43(7): 1277–1286, doi: [10.1007/s00296-023-05331-4](#), indexed in Pubmed: [37097329](#).
 45. Vázquez-Meraz J, Duarte-Salazar C, Franco-Cendejas R, et al. Generalized lymphadenopathy as an atypical initial clinical manifestation in rheumatoid arthritis and a possible hypothetical mechanism. *Discussion of Clinical Cases*. 2022; 9(1): 13–17, doi: [10.5430/dcc.v9n1p13](#).

46. Abba AA, Khalil M. Clinical approach to Lymphadenopathy. *Ann of Nigerian Med.* 2012; 6(1): 11, doi: [10.4103/0331-3131.100201](https://doi.org/10.4103/0331-3131.100201).
47. Li Pu, Huang P, Yang Ye, et al. Updated understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(1): 55–63, doi: [10.1007/s12016-015-8466-y](https://doi.org/10.1007/s12016-015-8466-y), indexed in Pubmed: [25663566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663566/).
48. Lambert MP. Presentation and diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Expert Rev Clin Immunol.* 2021; 17(11): 1163–1173, doi: [10.1080/1744666X.2021.1978842](https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1978842), indexed in Pubmed: [34503378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503378/).
49. Hafezi N, Zaki-Dizaji M, Nirouei M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32(7): 1519–1532, doi: [10.1111/pai.13535](https://doi.org/10.1111/pai.13535), indexed in Pubmed: [33963613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963613/).
50. Laville D, Martin L, Chauleur C, et al. Florid lymphoid hyperplasia or lymphoma-like lesion of the lower genital tract: a 35-year literature review in view of the new WHO classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2022; 41(5): 459–469, doi: [10.1097/pgp.0000000000000830](https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000830), indexed in Pubmed: [34723846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34723846/).
51. Pai T, Menon S, Deodhar K, et al. Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of cervix: A diagnostically challenging case and a brief review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11(4): 1035, doi: [10.4103/0973-1482.155979](https://doi.org/10.4103/0973-1482.155979), indexed in Pubmed: [26881638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26881638/).

Skuteczne leczenie celowane z użyciem inhibitorów kinazy FLT3 w opornej/nawrotowej ostrej białaczce szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* oraz *NPM1* i chorobą pozaszpikową

The use of FLT3 kinase inhibitors in the directed treatment of relapsed/refractory *FLT3-ITD* and *NPM1* mutated acute myeloid leukemia with extramedullary disease

Patryk Sobieralski^{ID}, Witold Prejzner^{ID}, Alicja Sadowska-Klasa^{ID}, Jan Maciej Zaucha^{ID}, Agnieszka Piekarska^{ID}

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Artykuł pierwotnie ukazał się w Suplemencie A czasopisma Hematologia — Edukacja.

Należy cytować wersję pierwotną jako:

Sobieralski P, Prejzner W, Sadowska-Klasa A, et al. Skuteczne leczenie celowane z użyciem inhibitorów kinazy FLT3 w opornej/nawrotowej ostrej białaczce szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* oraz *NPM1* i chorobą pozaszpikową. Hematologia — Edukacja 2024; 4(supl. A): A1–A5.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Piekarska
Klinika Hematologii i Transplantologii,
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
ul. Smoluchowskiego 17,
80–217 Gdańsk,
e-mail: agnieszka.piekarska@
gumed.edu.pl tel. +48 693 701 376

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 55–60
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Na przebieg kliniczny ostrej białaczki szpikowej (AML) wpływa podłoże genetyczne choroby. Jedną ze zmian o niekorzystnym rokowaniu jest obecność mutacji w genie kinazy tyrozynowej *fms*-podobnej 3 (*FLT3*) o charakterze wewnętrznej tandemowej duplikacji (ITD). Przełomem w leczeniu AML z *FLT3-ITD* było zarejestrowanie do terapii inhibitorów kinazy FLT3 pierwszej i drugiej generacji, co poprawiło wyniki leczenia w pierwszej linii, ale również w przypadku białaczki opornej na leczenie lub wznowy choroby (R/R AML). W pracy autorzy prezentują przypadek kliniczny pacjentki z R/R AML z obecną mutacją *FLT3-ITD* ze współistniejącą mutacją w genie nukleofosminy (*NPM1*) i chorobą pozaszpikową, u której remisję szpikową uzyskano po II cyklu indukcyjnym z sorafenibem i przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. Do wznowy choroby doszło dwa miesiące po zakończeniu terapii podtrzymującej sorafenibem. Pacjentka uzyskała kolejną remisję szpikową po terapii gilteritynibem połączonej z infuzją limfocytów dawcy z regresją pozaszpikowych nacieków białaczkowych. Z powodu toksyczności leczenia dawka gilteritynibu została zredukowana ze 120 mg do 80 mg bez wpływu na skuteczność terapii.

Słowa kluczowe: choroba pozaszpikowa, gilteritynib, infuzja limfocytów dawcy, midostauryna, mutacja *FLT3-ITD*, ostra białaczka szpikowa, przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych, sorafenib

ABSTRACT

The clinical phenotype of acute myeloid leukemia (AML) is driven by its molecular landscape. Internal tandem duplication (ITD) in the *fms*-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene is one of the known adverse prognostic factors. The discovery of first and second generation FLT3 kinase inhibitors dramatically improved the outcomes of treatment in both first line and relapsed/refractory (R/R) setting. We present a case of a patient with *FLT3-ITD* and nucleophosmin (*NPM1*)-mutated R/R AML with extramedullary disease, in whom the remission was achieved after second induction chemotherapy with the addition of sorafenib, followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation from a matched unrelated donor. The relapse occurred 2 months after the discontinuation of maintenance therapy with sorafenib. Second remission and regression of extramedullary disease was achieved with the use of combined treatment with gilteritinib and donor lymphocyte infusions. Due to the toxicity, the dose of gilteritinib was reduced from 120 to 80 mg daily, without the impact on the efficacy.

Keywords: acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic cell transplantation, donor lymphocyte infusion, extramedullary disease, *FLT3-ITD* mutation, gilteritinib, midostaurin, sorafenib

WPROWADZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) należy do nowotworów hematologicznych wywodzących się ze zmutowanej krwiotwórczej komórki macierzystej ukierunkowanej na linię mieloidalną, której potomstwo ulega niekontrolowanej proliferacji z zahamowaniem dojrzewania na etapie wczesnego prekursora. Szybko namnażające się komórki białaczkowe wypierają prawidłową hematopoezę, prowadząc do cytopenii we krwi obwodowej (niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii), oraz — w niektórych przypadkach — naciekają pozaszpikowe tkanki i narządy wewnętrzne, w tym ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Białaczki są bardzo zróżnicowaną grupą chorób, a ich przebieg kliniczny zależy w dużej mierze od podłoża genetycznego. Jedną z obserwowanych zmian jest zwiększona aktywność kinazy tyrozynowej sprzężonej z receptorem FLT3 (*fms-like tyrosine kinase-3*), która może wynikać z nadekspresji FLT3, mutacji aktywujących lub zwiększonego wydzielania liganda FLT3. Do najczęściej występujących typów mutacji wywołujących niezależną od liganda stałą aktywację receptora FLT3 należy wewnętrzna tandemowa duplikacja we fragmencie kodującym domenę okołobłonową (ITD, *internal tandem duplication*) oraz mutacja punktowa w genie kodującym drugą domenę kinazową (TKD, *tyrosine kinase domain*). Mutacja FLT3-ITD występuje u około 15–30% pacjentów z AML i ma udowodniony niekorzystny wpływ na rokowanie pacjentów, przede wszystkim z uwagi na duży odsetek nawrotów oraz gorsze przeżycie [1, 2]. Dużym przełomem w terapii AML z mutacją FLT3 było wprowadzenie do leczenia terapii blokujących kinazę FLT3: midostauryny i sorafenibu. Kolejnym lekiem zarejestrowanym jest inhibitor FLT3 II generacji: gilterytynib, który okazał się przełomem w leczeniu opornej/nawrotowej AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*).

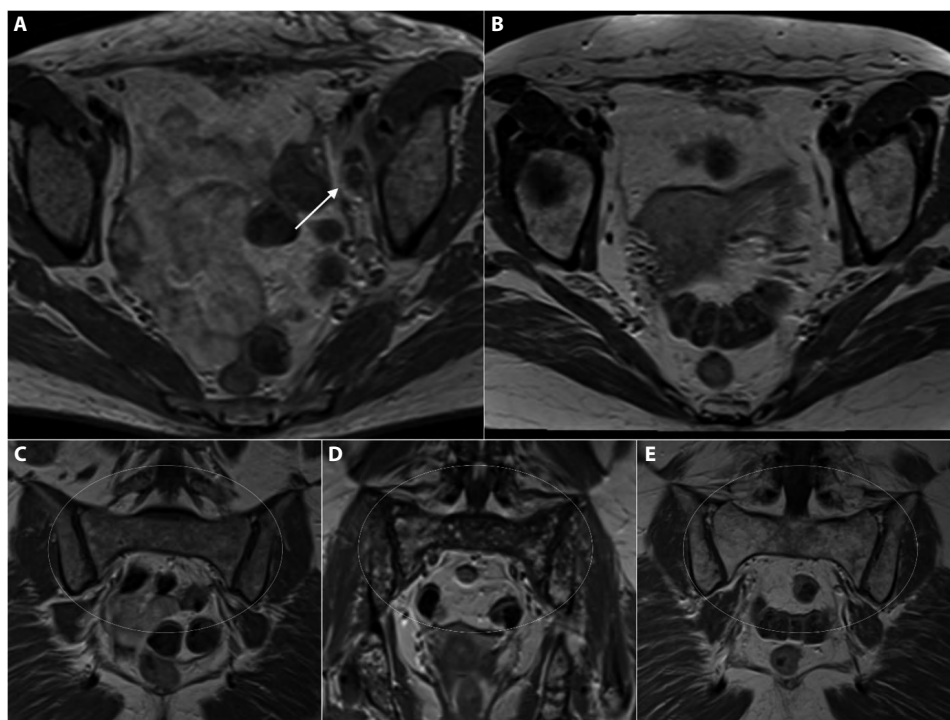
W pracy tej autorzy prezentują przypadek kliniczny pacjentki z R/R AML z obecną mutacją FLT3-ITD i chorobą pozaszpikową, u której sekwencyjnie zastosowano dwa cykle intensywnej chemioterapii w połączeniu z inhibitorami FLT3 I generacji oraz przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT, *allogeneic hematopoietic cell transplantation*), natomiast po wystąpieniu wznowy po allo-HCT remisję uzyskano za pomocą inhibitora kinazy FLT3 II generacji — gilterytynibu.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 57-letnia została przyjęta do Klinicznego Oddziału Ratunkowego z hiperleukocytozą (WBC 186 G/l, niedokrwistością (Hb 5 g/dl) oraz małopłytkowością (PLT 40 G/l) i aktywnością LDH na poziomie 972 U/l (górna granica normy: 220 U/l). Zgłaszała narastające od około trzech tygodni osłabienie i ból jamy brzusznej. Po przyjęciu chorej do Kliniki Hematologii i Transplantologii postawiono rozpoznanie AML z prawidłowym kariotypem oraz obecnością mutacji FLT3-ITD (AR 0.63, *allelic ratio*) oraz mutacji

w eksonie 12 genu nukleofosminy (NPM1, *nucleophosmin*). Z powodu wyjściowo prezentowanych jakościowych zaburzeń świadomości przeprowadzono diagnostykę obrazową. W badaniu rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) stwierdzono cechy zajęcia OUN potwierdzone badaniem immunofenotypowym płynu mózgowo-rdzeniowego. Ponadto obecny był przerost dziąseł oraz nacieki drobnoguzkowe skóry. W wycinku biopsji skóry histopatologicznie potwierdzono obecność komórek blastycznych z linii szpikowej.

Po wstępnym leczeniu cytoredukcującym rozpoczęto chemioterapię indukcyjną według schematu DA7 (daunorubicyna, arabinozyd cytozyny) oraz podaży dokanałową arabinozydu cytozyny z metotreksatem. Od doby 8 cyklu indukcyjnego dołączono midostaurynę (w programie wczesnego dostępu). Uzyskano dobrą odpowiedź z regresją choroby pozaszpikowej w skórze i dziąsłach oraz regresją pogrubienia opon mózgowo-rdzeniowych w kontrolnym MRI z negatywizacją choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego, rozpoczęto poszukiwanie zgodnego dawcy niespokrewnionego (MUD, *matched unrelated donor*). Pacjentka była wypisana do domu z całkowitą remisją (CR, *complete remission*) w szpiku i postępującą regeneracją hematopoezy. Niestety, przy planowym przyjęciu chorej w celu kontynuacji leczenia, po trzech tygodniach od poprzedniej hospitalizacji, stwierdzono progresję choroby z zajęciem szpiku i ponownym pojawieniem się zmian naciekowych w skórze oraz dodatkowo w MRI wykazano obecność wieloogniskowych nacieków białaczkowych w miednicy, pachwinie lewej i kanale odbytu (ryc. 1A). Niezwłocznie wdrożono leczenie II cyklem indukcyjnym według schematu FLAG-Ida (fludarabina, arabinozyd cytozyny, G-CSF, idarubicyna) z sekwencyjnie dołączonym sorafenibem (finansowanym z programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych). W wyniku leczenia uzyskano CR hematologiczną z dodatnią MRD na poziomie 0.3% oraz regresją choroby pozaszpikowej w miednicy. W MRI stwierdzono również podejrzenie wzmocnienia sygnału L2, L4, L5, Th11, Th12 oraz złamanie kompresyjne L5 i L2 w przebiegu osłabienia struktur kostnych (ryc. 1C). Z uwagi na szybką identyfikację MUD niezwłocznie przystąpiono do procedury alloHCT z zastosowaniem kondycjonowania mieloablacyjnego według schematu FluBu4 (fludarabina, busulfan) z wenetoklaksem oraz frakcjonowaną radioterapią miejscową w dawce 9 Gy (na guz pachwiny) oraz 6 Gy (na obszar miednicy). We wczesnym okresie po alloHCT występowały powikłania infekcyjne oraz w dobie +17 ostra choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) z zajęciem skóry w stopniu II (MAGIC I) z dobrą reakcją na sterydoterapię. Leczenie immunosupresyjne było redukowane w trybie przyspieszonym i od doby +82 włączono leczenie podtrzymujące sorafenibem, które kontynuowano przez 18 miesięcy. Leczenie powikłane było toksycznością wątrobową i chorobą autoimmunologiczną tarczycy



Rycina 1. Rezonans magnetyczny obrazujący zaawansowanie choroby pozaszpikowej; **A.** Obrazy w płaszczyźnie poprzecznej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego (2021) — ulegająca wzmocnieniu zmiana tkankowa w przyleganiu do naczyń biodrowych zewnętrznych lewych (strzałka). Zmiany naciekowe były także obecne w lewej pachwinie. **B.** Aktualne badanie (2024), obrazy w płaszczyźnie poprzecznej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego — całkowita rezolucja zmian naciekowych wzdłuż naczyń biodrowych. **C.–E.** Obrazy w płaszczyźnie czołowej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego ukazują dynamikę zmian kostnych: **C.** Badanie wyjściowe (2021) bez ewidentnych zmian. **D.** Liczne zmiany ogniskowe w kościach obręczy miedniczej (2023). **E.** Niemalże całkowita rezolucja zmian w badaniu aktualnym (2024)

prowadzącą do niedoczynności wymagającej substytucji L-tyroksyny. W kontrolnych badaniach od +4 miesiąca po alloHCT utrzymywał się 100% chimeryzm dawcy (CC, *complete chimerism*) oraz MRD < 0.1% z negatywnym wynikiem *NPM1*. W kontrolnym MRI stwierdzano dalszą regresję zmian naciekowych w miednicy i kośćcu.

Po niecałych 2 latach od alloHCT oraz 2 miesiącach od odstawienia sorafenibu doszło do wznowy choroby zasadniczej. Stwierdzono infiltrację szpiku na poziomie 32%, potwierdzono obecność mutacji *FLT3-ITD* (AR 0,6), mutacji *NPM1* oraz utratę chimeryzmu dawcy na poziomie 43%. Stwierdzono prawidłowy kariotyp (46,XX), nie stwierdzono mutacji w obrębie genów *CEBPA* i *ASXL1*, nie wykazano obecności genów fuzyjnych. W badaniu FISH (*fluorescent in-situ hybridization*) wykluczono rearanżację regionów genów *MECOM*, *EGR1*, *RPS14*, *KMT2A/E*, *EZH2*, *TP53*. W badaniu nie stwierdzono zajęcia skóry ani OUN, natomiast w wykonanym MRI wykazano progresję wcześniej występujących zmian w miednicy (ryc. 1D). Diagnostykę uzupełniono o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography*), w której nie wykazano aktywności metabolicznej obserwowanych zmian.

Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego B.114 (leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową). W dniu 21 marca 2023 roku rozpoczęła leczenie gilterytynibem w dawce 120 mg na dobę. W ewa-

luacji wykonanej po 2 tygodniach leczenia stwierdzono hipoplastyczny szpik z MRD 0.017%. Następnie podano pierwszą infuzję limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) w dawce 5×10^6 CD3/kg. Po 5 tygodniach od rozpoczęcia leczenia gilterytynibem pacjentka wymagała pilnej hospitalizacji z powodu toksyczności hematologicznej wymagającej przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych, toksyczności mięśniowej ze wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK, *creatinine kinase*) do poziomu 989 U/l (górna granica normy do 168 U/l) i podwojoną aktywnością transaminaz. Wstrzymano podaż gilterytynibu do czasu regresji miotoksyczności do stopnia 2 oraz ustąpienia toksyczności mięśniowej. Przez cały czas ściśle monitorowano stan remisji w szpiku i potwierdzono MRD < 0.1% w badaniu immunofenotypowym z negatywną mutacją *NPM1* oraz CC. Po 6 tygodniach powrócono do terapii gilterytynibem bez nasilenia toksyczności. W związku z obserwowaną utratą pełnego chimeryzmu dawcy do 94% w 5 miesiącu leczenia, podano II DLI w dawce 1.5×10^7 CD3/kg, przygotowując wcześniej pacjentkę 5-dniową terapią 5-azacytydyną i uzyskując powrót CC. W kontrolnym badaniu MRI wykazano częściową regresję zmian w miednicy i kości krzyżowej w porównaniu z badaniem z marca 2023. Ze względu na dobrą tolerancję (nie obserwowano cech GvHD), w celu pogłębienia remisji choroby pozaszpikowej w 8 miesiącu leczenia zdecydowano

o podaniu III dawki DLI 2.6×10^7 CD3/kg po przygotowaniu 5-azacytydyną. W okresie 2 miesięcy obserwacji po DLI nie doszło do rozwoju GvHD. W kontrolnym badaniu MRI wykazano dalszą regresję zmian w miednicy oraz niejasny obraz szpiku kostnego. W wykonanym w celu weryfikacji badaniu immunofenotypowym szpiku potwierdzono utrzymywanie się CR z MRD 0.001% oraz CC. W ostatnim badaniu MRI z kwietnia 2024 roku stwierdzono całkowitą regresję zmian w miednicy (ryc. 1B, 1E).

Okresowo obserwuje się działania niepożądane pod postacią toksyczności hematologicznej i wzrostu aktywności CK wymagające dostosowania dawki leku. U pacjentki nie zaobserwowano innych działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Pacjentka kontynuuje leczenie giltertynybem.

DYSKUSJA

Klasyfikacja European Leukemia Network z 2022 roku wyróżnia AML z obecnością mutacji w obrębie genu *NPM1* jako oddzielną jednostkę chorobową [1]. U około 15–30% pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML stwierdza się występowanie mutacji w genie *FLT3*. Ze względu na udowodniony niekorzystny wpływ na całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od wznowy, w przypadku współistnienia mutacji *FLT3-ITD* oraz niestwierdzenia innych zdarzeń cytogenetyczno-molekularnych pacjenci ci klasyfikowani są jako grupa ryzyka pośredniego [2, 3].

Odkrycie mutacji w obrębie genu *FLT3* stworzyło możliwość rozwoju terapii ukierunkowanej molekularnie. Inhibitory pierwszej generacji — sunitynib, sorafenib i midostauryna — są inhibitorami niespecyficznymi, wykazującymi również aktywność wobec KIT, PDGFR, VEGFR, RAS/RAF oraz kinazy JAK2. Inhibitory drugiej generacji — quizartynib, crenolanib oraz giltertynyb — są bardziej specyficzne, co pozwala na ograniczenie działań niepożądanych wywołanych inhibicją innych szlaków metabolicznych [4]. Dodatkowo inhibitory FLT3 dzielą się na dwie klasy [5]. Inhibitory klasy pierwszej — sunitynib, midostauryna, crenolanib i giltertynyb — wykazują aktywność wobec receptora w konformacji aktywowanej, natomiast klasy drugiej — sorafenib i quizartynib — jedynie w konformacji nieaktywowanej. Ze względu na to, że mechanizm patogenności poszczególnych mutacji *FLT3* jest odmienny — w mutacji *FLT3-ITD* dochodzi do łatwiejszej aktywacji receptora, w mutacji *FLT3-TKD* dochodzi do ciągłej aktywacji receptora — inhibitory klasy drugiej są znacznie mniej skuteczne w przypadku mutacji *FLT3-TKD* [6].

Standardem leczenia pacjentów z AML z mutacją *NPM1* oraz *FLT3-ITD*, kwalifikujących się do intensywnej terapii, jest połączenie klasycznej chemioterapii z inhibitorem FLT3. Na podstawie przeprowadzonych badań udowodniono korzyści płynące z takiego postępowania. Pacjenci leczeni midostauryną w połączeniu z klasyczną chemioterapią osiągają istotnie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia

niż pacjenci nieotrzymujący inhibitora FLT3 (mediana przeżycia 74,7 vs 25,6 miesiąca, $p = 0,009$) [7, 8]. Niemniej, jak również miało to miejsce w opisanym przypadku, u części pacjentów nie udaje się uzyskać odpowiedzi na leczenie lub dochodzi do szybkiej progresji choroby.

Obecność komórek białaczkowych w narządach pozaszpikowych jest wyrazem ewolucji klonu białaczkowego oraz nabycia zdolności do ekspansji i rozwoju w mikrośrodku innym niż szpik kostny. Częstość występowania choroby pozaszpikowej szacuje się na 0,2–15% przypadków AML, z częstością wzrastającą w przypadku wznowy choroby po alloHCT [9]. W około 15% tych przypadków stwierdza się obecność mutacji *FLT3*, głównie *FLT3-ITD* [10]. Diagnostyka choroby pozaszpikowej ukierunkowana jest poprzez objawy zgłaszane przez pacjenta lub odchylenia w badaniu fizykalnym. W opisywanym przypadku, poza zmianami skórnymi potwierdzonymi w badaniu histopatologicznym, zmianami w OUN potwierdzonymi badaniem immunofenotypowym, występowały również zmiany w obrębie miednicy uwidocznione w badaniach obrazowych TK i MRI, ale nie w PET-CT. Przeprowadzone badanie prospektywne PETAML potwierdziło swoistość rzędu 97% badania PET-CT w wykrywaniu ognisk choroby pozaszpikowej przebiegu AML. Jednak, ze względu na fakt, że w niektórych potwierdzonych histopatologicznie przypadkach choroby pozaszpikowej badanie PET-CT nie wykazało aktywności metabolicznej, autorzy zwracają uwagę na ograniczoną czułość tego badania, szacowaną na 77% [11].

W przypadku niepowodzenia terapii 1. linii, u pacjentów nadal kwalifikujących się do intensywnego leczenia wskazane jest podanie kolejnego cyklu indukującego remisję, tym razem w połączeniu z innym inhibitorem pierwszej generacji (np. sorafenibem) lub inhibitorem drugiej generacji (giltertynybem lub quizartynibem) [12]. Zasadność przeprowadzenia alloHCT u pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* oraz występowaniem innych czynników wysokiego ryzyka, tak jak nieuzyskanie remisji po pierwszym cyklu indukującym lub obecność choroby pozaszpikowej, nie budzi wątpliwości. W opisywanym przypadku specjalnie dobrane kondycjonowanie — połączenie chemioterapii z inhibitorem Bcl-2 i radioterapią — dało szansę na wzmocnienie efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL, *graft versus leukemia*) i ukierunkowaniu go na ogniska pozaszpikowe choroby.

Skuteczność terapii podtrzymującej inhibitorami kinazy FLT3 po alloHCT udowodniono na podstawie przeprowadzonych badań. W badaniu SORMAIN potwierdzono skuteczność sorafenibu jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z mutacją *FLT3-ITD*, zwłaszcza jeżeli alloHCT było wykonane przy niewykrywalnej MRD [13]. Badanie RADIUS wskazuje na użyteczność midostauryny w leczeniu podtrzymującym po alloHCT w niektórych podgrupach pacjentów [14]. W przypadku R/R *FLT3-ITD* AML podsumowane w badaniu QuANTUM-R stosowanie quizartynibu po alloHCT wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem przeżycia [15]. Również w badaniu ADMIRAL oceniającym skuteczność giltertynybu u pacjentów z R/R

FLT3-ITD AML analiza podgrupy, u której stosowano gilterytynib po alloHCT, wykazała znacznie wyższy odsetek całkowitego przeżycia i niższe ryzyko wznowy [16]. Ponadto opisywane są sukcesy w użyciu gilterytynibu jako leczenia pomostowego do i następnie podtrzymującego po alloHCT u pacjentów z AML z FLT3-ITD i chorobą pozaszpikową [17].

Pomimo zastosowanego optymalnego leczenia, u opisywanej pacjentki doszło do wznowy choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego sorafenibem. W powyższym przypadku procedura alloHCT została przeprowadzona w stadium CR w szpiku po dwóch cyklach indukcyjnych, z dodatnią MRD i nadal obecną chorobą pozaszpikową. Wyniki transplantacji komórek krwiotwórczych u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3, przeprowadzonej w CR z dodatnią MRD lub morfologicznymi wykładnikami aktywnej choroby, są znacznie gorsze, zwłaszcza w zakresie ryzyka wznowy [18]. Stosując inhibitory kinazy FLT3 w przypadku wznowy choroby u pacjentów po alloHCT, lekarze mają możliwość rozszerzenia armamentarium terapeutycznego o DLI. Zastosowanie gilterytynibu — stymulującego dojrzewanie komórek białaczkowych i hamującego ich proliferację — połączone z infuzją limfocytów po przygotowaniu za pomocą 5-azacytydyny zwiększającej ekspresję antygenów zgodności tkankowej na komórkach białaczkowych, daje szansę na znaczne wzmocnienie efektu GvL z jednoczesnym stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Ponadto istnieją doniesienia o skutecznym leczeniu choroby pozaszpikowej przy użyciu gilterytynibu u pacjentów po alloHCT [19, 20].

Codzienna praktyka kliniczna pokazuje, że stosowanie leków często ograniczone jest przez działania niepożądane. Z kolei w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego konieczna jest ciągła i pełna inhibicja kinazy FLT3, co przy modyfikacji dawkowania może być nieadekwatne [21]. W przypadku opisywanej pacjentki wzrost CK i toksyczność hematologiczna wywołały konieczność redukcji dawki leku. Z tego powodu pacjentka wymaga ścisłego monitorowania, zarówno choroby pozaszpikowej, MRD w szpiku, jak i chimeryzmu dawcy. W sytuacji utraty odpowiedzi zasadne będzie podanie kolejnych dawek DLI.

PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek kliniczny odzwierciedla heterogenność fenotypu AML. Pacjenci z wyjściowo stwierdzoną chorobą pozaszpikową, zwłaszcza z zajęciem OUN, stanowią wyjątkowo wymagającą grupę chorych. Zwiększająca się dostępność do inhibitorów FLT3 w 1. linii leczenia, w przypadku oporności lub nawrotu choroby oraz w terapii podtrzymującej, daje szansę na istotną poprawę przeżycia u pacjentów z AML z mutacją FLT3.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Nie zgłoszono.

Finansowanie: Nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- 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/).
- Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002; 100(13): 4372–4380, doi: [10.1182/blood-2002-05-1440](https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1440), indexed in Pubmed: [12393388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393388/).
- Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12): 4326–4335, doi: [10.1182/blood.v99.12.4326](https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4326), indexed in Pubmed: [12036858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12036858/).
- Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, et al. A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2022; 52: 100905, doi: [10.1016/j.blre.2021.100905](https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100905), indexed in Pubmed: [34774343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774343/).
- Sun J, Ning S, Feng Ru, et al. Acute myeloid leukemia with cup-like blasts and FLT3-ITD and NPM1 mutations mimics features of acute promyelocytic leukemia: a case of durable remission after sorafenib and low-dose cytarabine. *Anticancer Drugs*. 2022; 33(1): e813–e817, doi: [10.1097/CAD.0000000000001228](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001228), indexed in Pubmed: [34459465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459465/).
- Wodicka LM, Ciceri P, Davis MI, et al. Activation state-dependent binding of small molecule kinase inhibitors: structural insights from biochemistry. *Chem Biol*. 2010; 17(11): 1241–1249, doi: [10.1016/j.chembiol.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.010), indexed in Pubmed: [21095574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095574/).
- Stone RM, Mandrekars SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(5): 454–464, doi: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359), indexed in Pubmed: [28644114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644114/).
- Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022; 6(18): 5345–5355, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007223](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223), indexed in Pubmed: [35486475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486475/).
- Loscocco GG, Vannucchi AM. Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity. *Ann Hematol*. 2023; 102(8): 1973–1984, doi: [10.1007/s00277-023-05288-1](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05288-1), indexed in Pubmed: [37286874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37286874/).
- Ansari-Lari MA, Yang CF, Tinawi-Aljundi R, et al. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br J Haematol*. 2004; 126(6): 785–791, doi: [10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x), indexed in Pubmed: [15352981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15352981/).
- Stölzel F, Lürer T, Löck S, et al. The prevalence of extramedullary acute myeloid leukemia detected by FDG-PET/CT: final results from the prospective PETAML trial. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1552–1558, doi: [10.3324/haematol.2019.223032](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223032), indexed in Pubmed: [31467130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467130/).
- Daver N, Venugopal S, Ravandi F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2021; 11(5): 104, doi: [10.1038/s41408-021-00495-3](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00495-3), indexed in Pubmed: [34045454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045454/).
- Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT-3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020; 38(26): 2993–3002, doi: [10.1200/JCO.19.03345](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03345), indexed in Pubmed: [32673171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673171/).
- Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(5): 1180–1189, doi: [10.1038/s41409-020-01153-1](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01153-1), indexed in Pubmed: [33288862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288862/).
- Ganguly S, Cortes JE, Krämer A, et al. Clinical outcomes in patients with FLT3-ITD-mutated relapsed/refractory acute myelogenous leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation after quizartinib or salvage chemotherapy in the QuANTUM-R trial. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(2): 153–162, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.09.036](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.036), indexed in Pubmed: [33017662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017662/).
- Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022; 139(23): 3366–3375, doi: [10.1182/blood.2021011583](https://doi.org/10.1182/blood.2021011583), indexed in Pubmed: [35081255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081255/).
- Saburi M, Sakata M, Maruyama R, et al. Gilteritinib as bridging and posttransplant maintenance for relapsed acute myeloid leukemia with

- FLT3-ITD mutation accompanied by extramedullary disease in elderly. *Case Rep Hematol.* 2023; 2023: 7164742, doi: [10.1155/2023/7164742](https://doi.org/10.1155/2023/7164742), indexed in Pubmed: [37662831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662831/).
18. Gaballa S, Saliba R, Oran B, et al. Relapse risk and survival in patients with FLT3 mutated acute myeloid leukemia undergoing stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2017; 92(4): 331–337, doi: [10.1002/ajh.24632](https://doi.org/10.1002/ajh.24632), indexed in Pubmed: [28052408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052408/).
 19. Kumode T, Rai S, Tanaka H, et al. Targeted therapy for medullary and extramedullary relapse of FLT3-ITD acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res Rep.* 2020; 14: 100219, doi: [10.1016/j.lrr.2020.100219](https://doi.org/10.1016/j.lrr.2020.100219), indexed in Pubmed: [32817816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817816/).
 20. Kida M, Kuroda Y, Kido M, et al. Successful treatment with gilteritinib for isolated extramedullary relapse of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2020; 112(2): 243–248, doi: [10.1007/s12185-020-02855-4](https://doi.org/10.1007/s12185-020-02855-4), indexed in Pubmed: [32170661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170661/).
 21. Pratz KW, Cortes J, Roboz GJ, et al. A pharmacodynamic study of the FLT3 inhibitor KW-2449 yields insight into the basis for clinical response. *Blood.* 2009; 113(17): 3938–3946, doi: [10.1182/blood-2008-09-177030](https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-177030), indexed in Pubmed: [19029442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029442/).

Gilterytynib w leczeniu 2. linii chorego na oporną ostrą białaczkę szpikową z towarzyszącymi mutacjami *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD*

Gilteritinib in the treatment of a patient with refractory acute myeloid leukemia with associated *FLT3-ITD* and *FLT3-TKD* mutations

Paweł Jerzy Szwedyk

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera, Kraków, Polska

Artykuł pierwotnie ukazał się w Suplemencie A czasopisma Hematologia — Edukacja.

Należy cytować wersję pierwotną jako:

Szwedyk PJ. Gilterytynib w leczeniu 2. linii chorego na oporną ostrą białaczkę szpikową z towarzyszącymi mutacjami *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD*. Hematologia — Edukacja 2024; 4(supl. A): A6–A8.

Adres do korespondencji:

Paweł Jerzy Szwedyk
Oddział Hematologii i Chorób
Wewnętrznych, Szpital
Specjalistyczny im. L. Rydygiera
os. Złotej Jesieni 1, 31–826 Kraków
e-mail: pszwedyk@poczta.onet.pl

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 61–64
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy opisano przypadek 72-letniego chorego na ostrą białaczkę szpikową z podwójną mutacją genu *FLT3* (ITD oraz TKD) leczonego gilterytynibem po uprzednim niepowodzeniu standardowej chemioterapii skojarzonej z midostauryną. Po rozpoczęciu leczenia gilterytynibem uzyskano satysfakcjonującą kontrolę choroby przez okres 12 miesięcy, co w świetle bardzo złego rokowania jest wyjątkowo dobrym wynikiem leczenia i obiecującą opcją terapeutyczną.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, mutacja *FLT3*, gilterytynib

ABSTRACT

This study describes the case of a 72-year-old patient with acute myeloid leukemia with a double mutation of the *FLT3* gene (ITD and TKD) treated with gilteritinib after previous failure of standard chemotherapy combined with midostaurin. After starting treatment with gilteritinib, satisfactory disease control was achieved for 12 months, which, in light of the very poor prognosis, is an exceptionally good treatment result and a promising therapeutic option.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3* mutation, ITD, TKD, gilteritinib

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest heterogenną grupą nowotworów mieloidalnych charakteryzującą się niepewnym rokowaniem, w zależności od obecności w komórkach nowotworowych zmian cytogenetycznych i molekularnych. Do jednej z najcięższych odmian tej grupy schorzeń należy AML z obecną mutacją genu *FLT3*.

FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) posiada aktywność kinazy tyrozynowej (KT) i jest niezbędny we wczesnych etapach hematopoezy. Przyłączenie liganda *FLT3* do receptora *FLT3* indukuje jego aktywność. W komórkach białaczkowych obserwowana jest stała aktywacja receptora w wyniku autokrynnego lub parakrynnego wydzielania liganda *FLT3*, mutacji aktywujących lub nadekspresji *FLT3* [1].

Najczęściej występujące typy mutacji genu kodującego receptor *FLT3* to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, *internal tandem duplication*), która występuje we fragmencie genu kodującym domenę okołobłonową receptora, oraz mutacje punktowe występujące w drugiej domenie kinazowej (TKD, *tyrosine kinase domain*). Defekt receptora jest przyczyną stałego przekazywania sygnału z receptora do białek efektorowych i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych. Mutacje genu kodującego receptor *FLT3* i powodujące jego aktywację odgrywają istotną rolę w procesie leukemogenezy.

Mutacje wewnętrznej duplikacji tandemowej w genie *FLT3* występują u około 25–35% dorosłych pacjentów

z ostrą białaczką szpikową i wiąże się z niekorzystnym rokowaniem ze względu na wysoki odsetek oporności i nawrotów [2–4].

Obecność mutacji punktowej *FLT3* TKD jest rokowniczo niejednoznaczna [5]. Podwójny rodzaj mutacji jest rzadki, nie ma wystarczających danych opisujących rokowanie w takich przypadkach.

Zastosowanie inhibitorów zmutowanego genu *FLT3* w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową z obecnością powyższej mutacji jest nowym standardem leczenia tej grupy chorych na AML [3, 6].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 72-letni z podejrzeniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego został skierowany do Oddziału Hematologii w październiku 2022 roku w celu diagnostyki i leczenia.

W rutynowo wykonanych badaniach w ramach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono podwyższony poziom PSA, bez subiektywnych objawów przerostu gruczołu krokowego. Chory został skierowany do wykonania biopsji stercza, przed którą oznaczono morfologię krwi. Stwierdzono niedokrwistość makrocytarną z małopłytkowością, wysoką leukocytozą. Ostatecznie pacjent został zdyskwalifikowany z biopsji i wydano mu skierowanie w celu pogłębienia diagnostyki w kierunku zaburzeń hematologicznych.

Pacjent był obciążony internistycznie nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu II. Nie miał objawów ciężkiej choroby rozrostowej szpiku ani wyraźnych odchyleń w badaniu fizykalnym. W wykonanych badaniach obrazowych — ultrasonografii (USG) jamy brzusznej i rentgenografii (RTG) klatki piersiowej nie stwierdzono patologii.

Chory został przyjęty do Oddziału Hematologii w dniu 30 października 2022 roku z podejrzeniem ostrej białaczki szpikowej. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych po przyjęciu do szpitala przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Badania immunofenotypowe szpiku kostnego pozwoliły na ustalenie rozpoznania ostrej białaczki szpikowej AML M5 według klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB). Zidentyfikowano 90% zająca szpiku przez monoblasty z typowym fenotypem. W badaniu cytogenetycznym metodą prążkową stwierdzono prawidłowy kariotyp męski. Nie wykryto typowych zmian cytogenetycznych charakteryzujących AML. Metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz molekularnymi wykonano komplet badań dotyczących identyfikacji AML z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi FISH: t(9;22), t(8;21), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), mutacji TP53 i del(17p), del(5q), del(7q). Metody molekularne obejmowały badania genów *NPM1* i *CEBPA*, wyniki były negatywne. W placówce nie jest dostępna metoda sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Ewentualnych pozostałych zmian genowych rekomendowanych do oznaczenia według klasyfikacji European LeukemiaNet (ELN) 2022 nie badano. W badaniu metodą

Tabela 1. Wyniki morfologii krwi w chwili rozpoznania

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	86,08 × 10 ³ /μl
Erytrocyty	2,55 × 10 ⁶ /μl
MCV	91 fl
Hemoglobina	7,5 g/dl
Płytki krwi	46 × 10 ³ /μl

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocytu

Tabela 2. Wyniki rozmazu krwi obwodowej

Rozmaz krwi obwodowej	Wynik badania
Blasty	30,0%
Promielocyty	1,5%
Mielocyty	1,0%
Metamielocyty	4,0%
Neutrofile pałeczkowate	3,0%
Neutrofile segmentowane	28,5%
Limfocyty	13,0%
Monocyty	18,5%
Eozynofile	0,5%
Erytroblasty	1,5/100 WBC

WBC (*white blood cell*) — erytrocyty

reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) wykryto zmiany zmutowanego genu *FLT3* pod postacią mutacji *FLT3*-TKD i *FLT3*-ITD.

Nie stwierdzono istotnych odchyleń w pozostałych badaniach laboratoryjnych stanowiących o wydolności narządowej, czynności nerek i wątroby były prawidłowe.

Z cech charakterystycznych dla chorób rozrostowych obecny był wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) sięgający 850 IU/l. Badanie echa serca nie wykazało istotnych patologii, frakcja wyrzutowa wynosiła 65%. Wskaźnik współzachorowalności po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT-CI, *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*) wykazał 1 punkt. Stopień sprawności pacjenta według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 1. Innych dodatkowych badań nie wykonywano. Rozpoznanie AML bliżej nieokreślonej (NOS, *not otherwise specified*) ostatecznie postawiono 4 listopada 2022 roku. W trakcie konsylium zakwalifikowano pacjenta do grupy chorych leczonych intensywnie.

W terapii przyczynowej podano jeden cykl indukcyjny według schematu DA (3+7 — daunorubicyna + arabinozyd cytozynowy). Dawkowanie cytostatyków było ustalone według rekomendacji Polish Adult Leukemia Group (PALG; Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych): daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni, arabinozyd cytozynowy 100 mg/m² przez 7 dni. Standardowo, od 8 doby cyklu dołączono midostaurynę — inhibitor receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3. Lek stosowano doustnie przez dwa tygodnie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Aktualnie jest możliwe stosowanie go w leczeniu indukującym i konsolidującym chorych z obecnością mutacji *FLT3* (niezależnie od podtypu mutacji).

Po terapii indukującej uzyskano nadir leukocytozy 2 tys./mm³. Leczenie cytotatykami przebiegło bez istotnych powikłań. Pacjent wymagał przetaczania koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) i płytkowych (KKP). W okresie neutropenii stosowano standardową profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą: lewofloxacynę (0,5 g/dobę) oraz posaconazol (2 × 10 ml/dobę). W wyniku leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego oraz parametrów morfotycznych krwi, bez pełnej regeneracji. Chory został wypisany do domu pod koniec listopada 2022 roku.

W dniu 14 grudnia 2022 roku pacjenta przyjęto ponownie do Oddziału w stanie dość dobrym, jednakże w morfologii krwi obwodowej stwierdzono cechy progresji białaczki (tab. 3).

Liczba monoblastów o typowym fenotypie we krwi obwodowej sięgała 90%. Zauważalna była wyraźna przerwa białaczkowa, bez form pośrednich układu monocytu i granulocyta. Z uwagi na obraz kliniczny i laboratoryjny odpowiadający oporności na terapię indukcyjną z midostauryną nie wykonywano badania szpiku kostnego.

Biorąc pod uwagę wiek pacjenta, obciążenia internistyczne, brak reakcji na standardowe cytotatyki i midostaurynę, zdecydowano o włączeniu leczenia inhibitorem FLT3 II generacji — gilterytynibem w podstawowej dawce 120 mg/dobę.

Terapię rozpoczęto 22 grudnia 2022 roku. Tolerancja leczenia była dobra. Pacjent początkowo wymagał przetaczania KKCz i KKP z uwagi na pojawiające się ciężkie epizody objawowej niedokrwistości i małopłytkowości. Nie obserwowano żadnych powikłań kardiologicznych i narządowych, w elektrokardiogramie (EKG) pacjenta odstęp QT nie przekraczał 400 milisekund.

W styczniu 2023 roku uzyskano normalizację leukocytozy, a także uniezależnienie od przetoczeń preparatów krwi. Obserwowano również spadek liczby blastów we krwi obwodowej poniżej 5%. Wykonano biopsję szpiku z oceną cytometryczną, w której stwierdzono redukcję blastów poniżej 5%. Na podstawie wykonanych badań zdiagnozowano odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*) z niepełną regeneracją hematopoezy.

W marcu 2023 roku utrzymywała się względna stabilizacja choroby, jednakże zaobserwowano podwyższony poziom leukocytów: 20 tys./μl, niedokrwistość i małopłytkowość w stopniu G2, oraz ponownie obecność blastów we krwi obwodowej (tab. 4).

Terapię gilterytynibem kontynuowano w zwiększonej dawce dobowej — 200 mg. Nadal nie obserwowano powikłań narządowych ani wydłużenia odstępu QTc.

W szóstym miesiącu terapii wykonano ponownie badanie szpiku kostnego, w którym stwierdzono około 5% blastów. Kontynuowano terapię w dotychczasowej dawce.

W kolejnych miesiącach leczenia, od maja do grudnia 2023 roku, obserwowano nieznacznie podwyższoną leukocytozę (do 20 tys./μl) oraz niedokrwistość wymagającą przetoczenia KKCz. Liczba płytek krwi utrzymywała się powyżej 60 tys./μl.

Tabela 3. Kontrolne wyniki morfologii krwi

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	91,05 × 10 ³ /μl
Erytrocyty	2,86 × 10 ⁶ /μl
MCV	93 fl
Hemoglobina	7,6 g/dl
Płytki krwi	35 × 10 ³ /μl

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocytu

Tabela 4. Kontrolne wyniki morfologii krwi

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	20,08 × 10 ³ /μl
Erytrocyty	3,05 × 10 ⁶ /μl
MCV	92 fl
Hemoglobina	9,4 g/dl
Płytki krwi	78 × 10 ³ /μl
Blasty	7%

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocytu

Aktualnie pacjent nadal jest w trakcie terapii gilterytynibem (stan na grudzień 2023 roku). Leczenie prowadzone jest ambulatoryjnie. Okresowo chory wymaga przetaczania KKCz, poza tym jest w dobrym stanie ogólnym, bez poczucia choroby i bez powikłań leczenia. Stosowane leczenie w pełni kontroluje parametry morfologii krwi, nie obserwowano dalszego wzrostu leukocytozy ani spadku liczby płytek krwi. Nie występowały również powikłania infekcyjne. Jakość życia pacjenta jest bardzo dobra, w tym również w aspekcie utrzymania jego dobrostanu psychicznego. Hospitalizacje pacjenta związane są jedynie z podawaniem koncentratu krwinek czerwonych oraz kontynuacją programu terapii NFZ.

DYSKUSJA

W powyższym przypadku mamy do czynienia z wyjątkowym przebiegiem ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3*, nie tylko ze względu na ciekawe rozpoznanie podwójnej mutacji genu *FLT3-ITD* i *FLT3-TKD*, ale również ze względu na późniejszy przebieg choroby.

Zaobserwowano pierwotną oporność na chemioterapię DA wraz z midostauryną, przy jednoczesnym dobrym stanie chorego. W trakcie leczenia podjęto dyskusję pod kątem intensywnego leczenia reindukującego, ostatecznie jednak chory został z niego zdyskwalifikowany z uwagi na ryzyko zgonu w trakcie kolejnych kroków terapeutycznych, jakimi byłyby m.in. rozważania przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych. Pacjent był w stanie bardzo dobrym, jednak wiek powyżej 70 lat uznano za zbyt obciążający dla powyższej procedury, z niskimi szansami powodzenia. Zdecydowano się na wybór leku doustnego, którego zastosowanie wiąże się z niższym ryzykiem powikłań [7]. Był to pierwszy przypadek leczenia gilterytynibem w omawianym Oddziale.

W Unii Europejskiej preparat został zatwierdzony w październiku 2019 roku jako pojedynczy lek dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie AML, którzy są nosicielami mutacji *FLT3*. Wyniki badania III fazy ADMIRAL wykazały, że u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie zmutowanym *FLT3* AML gilteritynib istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) w porównaniu z chemioterapią ratunkową (mediana OS: 9,3 miesiąca do 5,6 miesiąca, HR = 0,64 [95% CI: 0,49–0,83], $p = 0,0004$), współczynnik przeżycia rocznego podwoił się, (37% do 17%), wskaźnik całkowitej remisji z całkowitą lub częściową poprawą hematologiczną wzrósł jednokrotnie (34,0% do 15,3%).

Pod względem bezpieczeństwa najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. w grupie leczonej produktem gilteritynib była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i małopłytkowość (22,8%).

Obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych dla chorych z mutacją *FLT3*. Ponadto wyniki badania III fazy QuANTUM-R, nie wykazały znaczącej przewagi quizartynibu (inhibitor *FLT3* drugiej generacji, niedostępny w Polsce) nad samą chemioterapią w leczeniu opornej i nawrotowej AML z mutacją *FLT3* [4].

W trakcie badań dotyczących leczenia opornej/nawrotowej AML z mutacją *FLT3* jest aktualnie kilkanaście różnych inhibitorów kinaz, w tym niektórych z bardzo szerokim spektrum blokowania nieselektywnego (m.in. *FLT3*) [8]. Są to np. sorafenib, pexidartinib, semaxinib, crenolanib, FLX925, tandutinib, linifanib, lestaurtinib, ENMD-2076, sunitinib, ponatinib, pacritinib. Na obecnym etapie tylko gilteritynib jest możliwy do zastosowania w 2. linii terapii AML z mutacją *FLT3*.

PODSUMOWANIE

Za pomocą doustnego inhibitora zmutowanego genu *FLT3* uzyskano kontrolę nieuleczalnej choroby z niekorzystną podwójną mutacją. Brak jest danych i doniesień na temat wyników terapii u chorych z podwójną mutacją. Po niepowodzeniu standardowego leczenia 1. linii chemioterapią

indukującą, skojarzoną z inhibitorem mutacji *FLT3* I generacji, włączono leczenie gilteritynibem, uzyskując dobry efekt terapeutyczny (pomimo braku pełnej remisji hematologicznej), brak powikłań, wydłużenie czasu przeżycia chorego z tego typu ostrą białaczką szpikową, oraz wyjątkowy komfort polegający na zażywaniu doustnego leku [9].

Brak poczucia choroby i niski stopień powikłań dodatkowo wzmocniły satysfakcję z podjętej decyzji o zastosowaniu leczenia gilteritynibem.

Piśmiennictwo

1. Nasiłowska-Adamska B, Malinowska I. Znaczenie mutacji genu *FLT3* u chorych na ostre białaczki – praca poglądowa. *Postępy N Med.* 2007(7–8): 333–337.
2. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366(12): 1079–1089, doi: [10.1056/NEJMoa1112304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112304), indexed in Pubmed: [22417203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417203/).
3. Rücker FG, Du L, Luck TJ, et al. Molecular landscape and prognostic impact of *FLT3*-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia.* 2022; 36(1): 90–99, doi: [10.1038/s41375-021-01323-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01323-0), indexed in Pubmed: [34316017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34316017/).
4. Wagner K, Damm F, Thol F, et al. *FLT3*-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica.* 2011; 96(5): 681–686, doi: [10.3324/haematol.2010.034074](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.034074), indexed in Pubmed: [21242187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242187/).
5. Li S, Li Na, Chen Y, et al. *FLT3*-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1086846, doi: [10.3389/fonc.2023.1086846](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1086846), indexed in Pubmed: [36874106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874106/).
6. Patkowska E, Sawczuk-Chabin J, Solarska I, et al. Trudności w leczeniu chorego na ostrą białaczkę szpikową z mutacją *FLT3*-ITD i wysokim stosunkiem allelicznym — oporność na standardową chemioterapię indukującą w połączeniu z midostauryną. *Hematologia.* 2021; 11(4): 253–258, doi: [10.5603/hem.2020.0045](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0045).
7. Altman JK, Perl AE, Hill JE, et al. The impact of *FLT3* mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with *FLT3* mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2021; 10(3): 797–805, doi: [10.1002/cam4.3652](https://doi.org/10.1002/cam4.3652), indexed in Pubmed: [33340276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340276/).
8. Cortes J, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019; 20(7): 984–997, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30150-0).
9. Tzoganis K, Røshol H, Olsen HH, et al. The European Medicines Agency Review of gilteritinib (Xospata) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with an *FLT3* mutation. *Oncologist.* 2020; 25(7): e1070–e1076, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0976](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0976), indexed in Pubmed: [32154636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154636/).

Gilteritynib w leczeniu pacjentki ze wznową ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych

Gilteritinib in the treatment of a female patient with relapsed acute myeloid leukemia with *FLT3-ITD* mutation following allogeneic cell transplantation

Zuzanna Magdalena Rzetelska^{ID}, Andrzej Szczepaniak^{ID}, Lidia Gil

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Artykuł pierwotnie ukazał się w Suplemencie A czasopisma Hematologia — Edukacja.

Rzetelska ZM, Szczepaniak A, Gil L. Gilteritynib w leczeniu pacjentki ze wznową ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Hematologia — Edukacja 2024; 4(supl. A): A9–A14.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Zuzanna Magdalena Rzetelska
Klinika Hematologii i Transplantacji
Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. Szamarzewskiego 84,
60–101 Poznań
e-mail: rzetelskazuzanna@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 65–70
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest nowotworem zróżnicowanym pod względem fenotypowym, molekularnym oraz genetycznym. Poprawa wyników leczenia jest możliwa dzięki dołączeniu do standardowej chemioterapii leków celowanych molekularnie. Mutacja genu receptora kinazy tyrozynowej fms-podobnej (*FLT3*, *fms-like tyrosine kinase 3*) występuje u około 30% pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z czego mutacja *FLT3-ITD* (*ITD*, *internal tandem duplication*) stanowi 25% przypadków. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi obecność mutacji *FLT3* przy prawidłowym karyotypie oraz braku innych towarzyszących mutacji klasyfikuje pacjentów do grupy pośredniego rokowania cytogenetyczno-molekularnego. Mutacja *FLT3* może pojawić się także *de novo* w przypadku wznowy choroby, dlatego rekomenduje się ponawianie diagnostyki molekularnej. Gilteritynib jest obecnie jedynym zarejestrowanym w Europie inhibitorem kinaz tyrozynowych w leczeniu odpornej nawrotowej AML. Stanowi selektywny inhibitor drugiej generacji podawany w formie doustnej. W badaniu rejestracyjnym ADMIRAL leczenie gilteritynibem wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi.

W niniejszej pracy opisano przebieg leczenia pacjentki ze wznową AML z mutacją *FLT3-ITD* po drugim przeszczepieniu allogenicznym szpiku, u której zastosowano gilteritynib.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, mutacja *FLT3-ITD*, gilteritynib, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a phenotypically, molecularly and genetically diverse cancer. Improved treatment outcomes are possible by incorporating targeted molecular drugs into standard chemotherapy. Mutation of the fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) receptor gene occurs in about 30% of newly diagnosed AML patients, with *FLT3-ITD* (internal tandem duplication) mutation accounting for 25% of cases. According to the current guidelines, the presence of *FLT3* mutation with normal karyotype and the absence of other concomitant mutations classifies patients into the intermediate cytogenetic-molecular prognosis group. The *FLT3* mutation can also appear *de novo* in case of disease recurrence, so repeat molecular diagnostics are recommended.

Gilteritinib is currently the only tyrosine kinase inhibitor registered in Europe for the treatment of refractory relapsed AML. It represents a selective second-generation inhibitor administered in oral form. In the ADMIRAL registration trial, the use of gilteritinib was associated with prolonged overall survival and increased complete response rates.

The present study describes the course of treatment of a patient with AML relapse and *FLT3-ITD* mutation, after a second allogeneic bone marrow transplantation, who was treated with gilteritinib.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3-ITD* mutation, gilteritinib, hematopoietic stem cell transplantation

WPROWADZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest nowotworem zróżnicowanym pod względem fenotypowym, molekularnym oraz genetycznym. Charakteryzuje się proliferacją nieprawidłowych komórek, które zaburzają prawidłową hematopoezę. Skutkiem nacieczenia szpiku przez komórki blastyczne są nawracające i zagrażające życiu infekcje, anemia oraz powikłania krwotoczne. Pomimo trwających badań dotyczących wdrażania nowych cząsteczek do leczenia i dających znaczącą poprawę wyników, rokowanie pozostaje niekorzystne.

W 2022 roku *European LeukemiaNet* (ELN) opublikowało zaktualizowane zalecenia dotyczące klasyfikacji, diagnostyki, stratyfikacji ryzyka molekularno-genetycznego oraz leczenia AML [1]. Ocena ryzyka u pacjentów to jeden z kluczowych elementów ścieżki terapeutycznej, mający bezpośredni wpływ na prognozowanie przeżycia, a także wybór odpowiedniego leczenia. Porównując z uprzednio obowiązującymi wytycznymi z roku 2017 [2], w zaleceniach ELN z 2022 roku zmiana grupy ryzyka dotyczyła około 15% pacjentów, w tym u 3% pacjentów na bardziej korzystną, a u 12% pacjentów na grupę o bardziej niekorzystnym rokowaniu [3]. Wytyczne ELN wprowadziły kilka znaczących zmian, w tym dotyczących mutacji genu receptora kinazy tyrozynowej *fms*-podobnej (*FLT3*, *fms-like tyrosine kinase 3*). W przypadku wewnętrznej tandemowej duplikacji (*ITD*, *internal tandem duplication*) nie uwzględniono parametru określanego jako *allelic ratio* (AR). Pacjenci z dodatnim wynikiem *FLT3-ITD* są klasyfikowani jako chorzy ryzyka pośredniego, niezależnie od stosunku allelicznego czy współistniejących mutacji genu nukleofosminy 1 (*NPM1*, *nucleophosmin 1*).

Pięcioletni czas przeżycia (OS, *overall survival*) pacjentów z AML wynosi około 30%. Różni się znacząco między poszczególnymi grupami wiekowymi, osiągając 50% u młodszych pacjentów i mniej niż 10% u pacjentów powyżej 60. roku życia. Dzięki zastosowaniu wielu nowych terapii celowanych w ciągu ostatnich 5 lat udało się poprawić te niesatysfakcjonujące wyniki. Najnowsze dane ELN dotyczące różnych grup ryzyka, przy obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, pokazują, że mediana OS dla grupy o ryzyku korzystnym nie została osiągnięta, z kolei w grupie ryzyka pośredniego oraz niekorzystnego wynosiła odpowiednio 16,8 i 9,7 miesiąca [4]. Mimo iż większość pacjentów odpowiada na terapię indukcyjną, wciąż 10–40% nowo zdiagnozowanych pacjentów nie osiąga całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i są oni uznawani za pierwotnie opornych. Nawrót, który ostatecznie dotyczy ponad połowy pacjentów, stanowi główną przyczynę niepowodzenia leczenia [5].

Z uwagi na istotną różnorodność genetyczną poszczególnych klonów białaczkowych, poprawa wyników leczenia możliwa jest dzięki dołączeniu do standardowej chemioterapii leków celowanych molekularnie. Mutacja *FLT3* występuje u około 30% pacjentów z nowo rozpoznaną AML.

Mutacja *FLT3-ITD* wykrywana jest w 25% przypadków, natomiast mutacja punktowa domeny kinazy tyrozynowej (*TKD*, *tyrosine kinase domain*) u 5% pacjentów. Określenie statusu mutacji *FLT3* jest istotne klinicznie, zarówno w momencie diagnozy, jak i w przypadku każdego nawrotu, ponieważ w trakcie przebiegu choroby status mutacyjny może ulec zmianie [6].

Gilterytynib jest obecnie jedynym zarejestrowanym w Europie inhibitorem kinaz tyrozynowych w leczeniu opornej nawrotowej AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*). Stanowi doustny selektywny inhibitor drugiej generacji, w porównaniu z midostauryną, która jest inhibitorem nieselektywnym. Obie cząsteczki należą do inhibitorów typu 1, co oznacza, że wykazują aktywność zarówno w przypadku mutacji *FLT3-ITD*, jak i *FLT3-TKD* [7]. W Polsce gilterytynib uzyskał refundację w ramach programu terapeutycznego od września 2022 roku.

W niniejszej pracy opisano strategię terapeutyczną u pacjentki ze wznową AML z mutacją *FLT3-ITD* po drugim przeszczepieniu allogenicznym (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) leczzonej w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu.

OPIS PRZYPADKU

Czterdziestopięcioletnia kobieta została przyjęta w 2011 roku do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu z powodu pancytopenii, bez innych chorób przewlekłych w wywiadzie. Stan ogólny pacjentki oceniono na 2. stopień sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz współchorobowość na 0 według indeksu *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI). W morfologii krwi obwodowej, wykonanej przy przyjęciu, stwierdzono leukocytozę (14,7 G/l), niedokrwistość normocytarną (4,9 mmol/l) oraz małopłytkowość (45 G/l). W badaniu cytometrii przepływowej szpiku wykryto 56% blastów. W klasycznym badaniu kariotypu opisano trisomie 21. chromosomu. W związku z powyższym u pacjentki rozpoznano AML z cechami dojrzewania M2 według klasyfikacji *French–American–British* (FAB), o pośrednim ryzyku cytogenetycznym.

Chorą zakwalifikowano do intensywnej chemioterapii, a następnie allogenicznej transplantacji szpiku. W leczeniu indukującym otrzymała schemat DAC (daunorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniach 1–3, cytarabina w dawce 100 mg/m² w dniach 1–7 oraz kładrybina w dawce 5 mg/m² w dniach 1–5), po którym uzyskała częściową remisję (PR, *partial remission*) z redukcją blastów do 8%. Po drugim cyklu reindukującym DAC osiągnięto CR. Jako leczenie konsolidujące remisję otrzymała jeden cykl chemioterapii według schematu HAM (cytarabina w dawce 1,5 g/m², mitoksantron w dawce 10 mg/m²) oraz dwa cykle chemioterapii z użyciem wysokich dawek cytarabiny (3000 mg/m²). Pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego, zgodnego w 10/10 antygenów HLA (*human*

leukocyte antigens). Po kondycjonowaniu mieloablacyjnym busulfan–cyklofosfamid w sierpniu 2012 roku przeprowadzono transplantację. W okresie poprzyszczepowym rozpoznano ostrą postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD, *acute graft versus host disease*), postać skórną stopnia I oraz reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Pacjentka pozostawała w kolejnych latach pod opieką Poradni Transplantacyjnej.

Podczas kontroli w sierpniu 2016 roku stwierdzono pogorszenie parametrów morfologicznych: leukocyty 3,5 G/l, neutrofile 1,43 G/l, niedokrwistość 6,6 mmol/l oraz małopłytkowość 88 G/l. W kontrolnym badaniu szpiku wykryto 15% blastów o fenotypie CD13–CD33+CD34+CD117+HLA–DR+CD38+CD31+. W badaniu kariotypu metodą klasyczną opisano ponownie trisomię chromosomu 21. w 5 metafazach (47, XX, +21 [5]/46, XY [15]). Przeprowadzono diagnostykę molekularną, w której wykluczono obecność mutacji *FLT3-ITD* oraz *NPM1*. U pacjentki rozpoznano wznowę AML z cechami dojrzewania według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. Stan sprawności według ECOG oceniano na 1, a indeks HCT–CI wynosił 0. Jako chemioterapię indukującą zastosowano protokół DA60 (daunorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniach 1–3, cytarabina w dawce 100 mg/m² w dniach 1–7), po którym stwierdzono oporność (32% blastów). Następnie zastosowano schemat FLAG–IDA [fludarabina, cytarabina, czynnik wzrostu granulocytów (G–CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), idarubicyna], po którym pacjentka uzyskiwała CR z ujemną mierzalną chorobą resztkową (MRD, *measurable residual disease*) wynoszącą 0,06%. W okresie neutropenii stwierdzono poantracyklinową niewydolność serca z frakcją wyrzutową 40% oraz powikłania infekcyjne o etiologii bakteryjnej [*E. coli* szczep β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*) ujemny]. W leczeniu konsolidującym zastosowano wysokie dawki cytarabiny — jeden cykl. W ocenie u pacjentki utrzymywała się CR z ujemną MRD, z chimeryzmem całkowitym dawcy. W trakcie kontroli chora zgłosiła dolegliwości bólowe kręgosłupa. Pogłębiono diagnostykę, w wyniku której stwierdzono wielopoziomowe zapalenie krążków międzykręgowych o etiologii *Geotrichum spp.* Pacjentka wymagała wielomiesięcznej terapii przeciwgrzybiczej, co uniemożliwiło kontynuację intensywnego leczenia. Od lipca 2017 do września 2018 otrzymywała podtrzymujące leczenie hipometylujące azacytydyną. Z uwagi na obniżenie chimeryzmu dawcy w kontroli do 88% pacjentkę zakwalifikowano do drugiego allo–HSCT od dawcy haploidentycznego — brata. Przeszczep przeprowadzono w październiku 2018 roku po kondycjonowaniu fludarabiną–cyklofosfamidem w połączeniu z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) oraz cyklofosfamidem potransplantacyjnym. W okresie potransplantacyjnym nie obserwowano istotnych powikłań. Pacjentka pozostawała pod ścisłym nadzorem Poradni Transplantacyjnej. W kolejnych ocenach utrzymywała się CR.

W kwietniu 2023 roku w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano leukopenię (1,3 G/l), niedokrwistość normocytarną (4,8 mmol/l) oraz małopłytkowość (81 G/l). W badaniu szpiku wykryto 34% komórek o fenotypie AML. W badaniach molekularnych stwierdzono mutację *FLT3-ITD* oraz mutację *IDH2*. Wykluczono mutację *NPM1*, *FLT3-TKD D835* oraz genu kodującego czynnik transkrypcyjny *CEBPA*. U pacjentki rozpoznano wznowę ostrej białaczki szpikowej [typ nieokreślony (NOS, *not otherwise specified*) według klasyfikacji WHO z 2022 roku], o pośrednim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym według klasyfikacji ELN z 2022 roku. Z uwagi na obecność mutacji *FLT3-ITD* pacjentka spełniała wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego z zastosowaniem gilteryty nibu, dostępnego od września 2022 roku. Z powodu spadku chimeryzmu DNA dawcy do 95% pacjentka otrzymała również infuzję limfocytów dawcy. Od 7. doby leczenia gilteryty nibem odnotowano ustąpienie neutropenii III stopnia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oraz uniezależnienie od przetoczeń preparatów krwiopochodnych — koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano działań niepożądanych, takich jak zespół różnicowania oraz wydłużenie odstępu QT. W pierwszych siedmiu dobach obserwowano przejściowy wzrost fosfokinazy kreatynowej w stopniu I, o przebiegu bezobjawowym. Dodatkowo stwierdzono wzrost aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz amylazy trzustkowej w stopniu I, niewymagający modyfikacji leczenia.

W ocenie po 4 tygodniach leczenia uzyskano poprawę parametrów morfologicznych — leukocyty 2,32 G/l, Hb 5,2 mmol/l, PLT 111 G/l — która utrzymywała się niezależnie od przetoczeń. W cytometrii przepływowej szpiku stwierdzono 4% blastów. W ocenie po 12 tygodniach leczenia utrzymywała się niezależność od przetoczeń preparatów krwiopochodnych, jednak w cytometrii szpiku wykryto 6% komórek AML o fenotypie wyjściowym. Zdecydowano o zwiększeniu dawkowania gilteryty nibu z początkowych 120 mg do 200 mg na dobę, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W kolejnej kontroli w 16. tygodniu leczenia w szpiku wykryto 2,2% blastów, stwierdzając CR.

W październiku 2023 roku pacjentka została interwencyjnie przyjęta do szpitala z powodu zapalenia płuc. Poszerzona diagnostyka wykazała w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej nasilone obustronne zmiany zapalne płuc, dodatnie oznaczenie galaktomannanu w surowicy (indeks dodatni: 3,308) oraz w popłuczynach z drzewa oskrzelowego (indeks powyżej 9). Wykluczono badaniami molekularnymi infekcję o etiologii EBV (*Epstein–Barr virus*), CMV, *Pneumocystis jiroveci* oraz w panelu multiplex 21 patogenów odpowiadających za infekcję dolnych dróg oddechowych. W pobranych posiewach z moczu, krwi obwodowej oraz krwi z cewnika centralnego nie zidentyfikowano drobnoustroju chorobotwórczego. W posiewie popłuczyn oskrzelowo–pęcherzykowych zidentyfikowano

Aspergillus fumigatus [3×10^3 jednostek tworzących kolonie (CFU, *colony-forming unit*)/ml], w preparacie stwierdzono blastosporę i pseudostrzępkę grzyba. Pomimo intensyfikacji leczenia przeciwwgrzybiczego z użyciem liposomalnej formy amfoterycyny B i szerokoospektralnej antybiotykoterapii, obserwowano stopniowe nasilenie wykładników niewydolności oddechowej. Pacjentkę przeniesiono na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie zmarła w obrazie niewydolności wielonarządowej.

DYSKUSJA

Leczenie gilterytynibem w przypadku R/R AML jest obecnie standardem postępowania u pacjentów ze zmutowanym statusem *FLT3-ITD* lub *FLT3-TKD*. Badaniem rejestracyjnym tego protokołu leczenia było randomizowane badanie III fazy ADMIRAL, w którym porównywano skuteczność gilterytynibu w stosunku do innych, standardowych chemioterapii ratunkowych (SC, *salvage chemotherapy*) [8]. Do dopuszczonych protokołów SC zaliczono schemat MEC (mitoksantron, etopozyd, cytarabina), FLAG-IDA, niskie dawki cytarabiny lub azacytydyny. Pierwotnymi punktami końcowymi był OS oraz odsetek CR. Mediana liczby cykli leczenia gilterytynibem wynosiła 5 (od 1 do 33). Mediana OS była dłuższa w ramieniu z gilterytynibem i wynosiła 9,3 miesiąca w porównaniu do 5,6 miesiąca w ramieniu SC. Leczenie gilterytynibem wiązało się z redukcją ryzyka zgonu o 36% w porównaniu z SC [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,64, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,49–0,83]. Pacjenci w ramieniu z gilterytynibem uzyskali CR w 34%, w porównaniu z 15,3% pacjentów w grupie SC. W podgrupie pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* odsetek CR w ramieniu z gilterytynibem wynosił 20,5%, w stosunku do 9,7% w ramieniu SC. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła u pacjentów leczonych gilterytynibem 11 miesięcy [8]. W grupie z gilterytynibem u 79,8% pacjentów stwierdzono zależność od przetoczeń preparatów krwiopochodnych w momencie randomizacji. W ocenie, po co najmniej 29 dniach leczenia do ostatniej podanej dawki, niezależność od przetoczeń uzyskało 34,5% pacjentów [8].

Opisana pacjentka otrzymała łącznie 5 cykli leczenia gilterytynibem, a OS wyniósł 5,5 miesiąca. Niezależność od przetoczeń uzyskano od 7. doby pierwszego cyklu i utrzymano przez cały okres stosowania gilterytynibu.

W badaniu ADMIRAL działania niepożądane wymagające wstrzymania leczenia dotyczyły 11% pacjentów [8]. Najczęściej związane były z podwyższonym stężeniem aminotransferazy asparaginianowej (1,6%), aminotransferazy alaninowej (1,2%) oraz zapaleniem płuc (1,2%). Wśród śmiertelnych powikłań w ramieniu z gilterytynibem jako zdarzenia związane z lekiem odnotowano zapalenie płuc (1,2%), perforację jelita grubego (0,8%) oraz wstrząs septyczny (0,8%). U pacjentów w ramieniu SC stwierdzano wstrząs septyczny (1,8%) oraz niewydolność oddechową (1,8%) [8].

U opisanej pacjentki obserwowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych oraz trzustkowych, natomiast modyfikacja dawkowania oraz wstrzymanie leczenia nie były konieczne. Pacjentka zmarła w obrazie niewydolności oddechowej jako konsekwencji ciężkiego zapalenia płuc o etiologii grzybiczej (inwazyjnej aspergilozy). Należy podkreślić, że chora przed włączeniem gilterytynibu otrzymała wiele linii intensywnej chemioterapii wraz z dwiema allogenicznymi transplantacjami szpiku, przeżyła również wcześniejszą infekcję grzybiczą o etiologii *Geotrichum spp.*

Częstość występowania inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD, *invasive fungal disease*) u pacjentów z AML znacząco zwiększyła się w ostatnich dekadach, co związane jest udoskonaleniem technik diagnostycznych. Z drugiej strony zmniejszyła się śmiertelność powodowana IFD, na co niewątpliwie miało wpływ wprowadzenie nowych, bardziej efektywnych leków, zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu IFD [9]. W badaniu SEIFEM częstość występowania inwazyjnej aspergilozy w grupie pacjentów z R/R AML oceniono na 5,1%. Aż 43% przypadków stwierdzono w trakcie stosowania profilaktyki przeciwwgrzybiczej poza konazolem [10]. Ta sama grupa badaczy — w przypadku nowo zdiagnozowanych chorych na AML — stwierdziła IFD w 24,3% przypadków, z czego 6,1% było udowodnionych mikrobiologicznie, a 15,5% było prawdopodobnych. W analizie francuskiej częstość występowania IFD oceniono na 4,4% [11]. W większości przypadków, powyżej 75%, wyizolowanym patogenem był *Aspergillus spp.*

Śmiertelność z powodu IFD zmniejszyła się w ostatnich latach, jednak nadal stanowi kluczowy problem kliniczny u pacjentów z AML. W licznych badaniach populacyjnych, w oparciu o które trudno przeprowadzić analizę porównawczą z uwagi na zróżnicowany okres zbierania danych oraz niejednolite grupy pacjentów z AML, śmiertelność szacuje się pomiędzy 27 a 65%. U chorych na AML standardowo rekomendowaną profilaktyką IFD jest pozakonazol. Jednak w przypadku inhibitorów *FLT3*, takich jak gilterytynib i midostauryna, metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4, zaleca się unikanie silnych inhibitorów CYP3A4, między innymi azoli.

Obecnie (czerwiec 2024 roku) nie ma jednoznacznych rekomendacji, opartych o badania randomizowane, dotyczących strategii postępowania w profilaktyce IFD przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów *FLT3*. Początkowe badania farmakokinetyczne pokazały znaczący wzrost stężenia gilterytynibu i midostauryny we krwi pacjentów, u których jednocześnie stosowano profilaktykę przeciwwgrzybiczą [12]. Jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że jednoczesne stosowanie profilaktyki przeciwwgrzybiczej nie wpływa na częstość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem inhibitorami *FLT3* [13, 14]. Pod względem częstości, u pacjentów otrzymujących midostaurynę w leczeniu indukującym oraz konsolidującym, IFD stwierdzono odpowiednio w 20,2% i 4,2%. Nie obserwowano różnic w zależności od przyjętej strategii postępowania w profilaktyce. Śmiertelność związana z IFD wynosiła natomiast 8,3% [15].

Oznaczanie statusu mutacji *FLT3* stanowi podstawę diagnostyki AML, a wynik tego oznaczenia powinien być dostępny w ciągu 3 do 5 dni [1]. Metaanaliza 11 badań porównujących status mutacji *FLT3* w momencie diagnozy oraz w przypadku R/R AML wykazała, że wśród włączonych pacjentów 59% badanych pozostawało *FLT3*-ujemnych przez cały okres leczenia, natomiast 9% chorych zmieniało status mutacji *FLT3* z ujemnej na dodatnią w przebiegu choroby. U 25% chorych mutacja *FLT3* była wykrywalna przez cały okres leczenia, a u 7% pacjentów uzyskano negatywną [16]. Przyczynami tego zjawiska mogą być: występowanie klonu białaczkowego w odsetku poniżej czułości metod diagnostycznych, mutacje nabyte *de novo* w przebiegu choroby bądź utrata klonu w wyniku selekcji po zastosowanej chemioterapii. Kluczowe wydaje się wprowadzenie bardziej czułych metod diagnostycznych wykrywających niewielki klon białaczkowy już w momencie diagnozy. Analiza ta pokazała, że 41% pacjentów było *FLT3*-dodatnich na którymś z etapów leczenia. Przy dostępności leczenia celowanego każdorazowa ocena statusu mutacji *FLT3* w przypadku nawrotu jest obligatoryjna.

W analizie profilu molekularnego osób włączonych do badania ADMIRAL wykazano, że pacjenci uzyskiwali korzyść z leczenia gilterytynibem niezależnie od AR *FLT3-ITD*, długości duplikacji *FLT3-ITD* czy liczby mutacji w obrębie *FLT3-ITD* [17]. Znaczenie prognostyczne AR *FLT3-ITD* w przypadku pacjentów R/R AML wciąż pozostaje tematem dyskusji. Aktualnie nie ma jednoznacznie określonych punktów odcięcia niskiego i wysokiego AR *FLT3-ITD*, a parametr ten — według aktualnie obowiązujących wytycznych — nie jest brany pod uwagę w kontekście oceny ryzyka cytogenetyczno-molekularnego [1].

W badaniu ADMIRAL punkt odcięcia AR *FLT3-ITD* został ustalony na podstawie mediany AR jako wysoki (powyżej 0,77) oraz niski (poniżej 0,77) [17]. W obydwu kohortach badania OS pacjentów z wysokim AR *FLT3-ITD* był krótszy w porównaniu z grupą pacjentów z niskim AR *FLT3-ITD*. Najczęściej występującymi towarzyszącymi mutacjami w badaniu ADMIRAL były mutacja *NPM1*, stwierdzona u 46,6% pacjentów, oraz *DNMT3A* wykryta u 31% pacjentów. We wszystkich podgrupach, biorąc pod uwagę towarzyszące mutacje, pacjenci w ramieniu z gilterytynibem wykazywali dłuższy OS niż pacjenci w ramieniu z SC. Największą korzyść uzyskiwali pacjenci ze współwystępującymi jednocześnie mutacjami *DNMT3A* i *NPM1*.

U przedstawionej w niniejszym artykule chorej wraz z wykryciem zmutowanego *FLT3-ITD* stwierdzono również mutację *IDH2*. U 15,5% uczestników badania ADMIRAL stwierdzono współwystępowanie mutacji *IDH1/IDH2*. Odsetek odpowiedzi w tej grupie w ramieniu z gilterytynibem wynosił 28,2%, a w ramieniu SC 16,7%. W przypadku pacjentów ocenianych pierwotnie jako kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii OS wyniósł 15,4 miesiąca w ramieniu z gilterytynibem, w porównaniu do 6,9 miesiąca w ramieniu SC [HR 0,308, 95% CI (0,095–0,999)], co wskazywało na utrzymującą się korzyść z leczenia gilterytynibem.

W badaniu ADMIRAL, podobnie jak w innych opracowaniach, odnotowano zmiany statusu mutacji *FLT3* w przebiegu leczenia. Wśród 32 pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* w momencie wznowy mutacja była nadal wykrywalna u 26 z nich, natomiast u 6 uzyskano negatywną. U 15% pacjentów, u których stwierdzono progresję w trakcie leczenia gilterytynibem, wykryto nową mutację *FLT3-ITD* [17].

PODSUMOWANIE

Oznaczenie statusu mutacji *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD* jest obligatoryjne w przypadku stwierdzonego nawrotu AML, ponieważ status ten jest zmienny w przebiegu choroby. Aktualnie gilterytynib jest jedynym w Europie zarejestrowanym lekiem celowanym w przypadku choroby opornej i nawrotowej. Stosowanie gilterytynibu wiąże się z wydłużeniem OS, zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi oraz poprawą jakości życia związaną z niezależnieniem od przetoczeń. Pomimo poprawy wyników leczenia związanych z wprowadzeniem terapii celowanych, powikłania infekcyjne — niezależnie od osiągnięcia remisji — stanowią istotny problem kliniczny zwiększający śmiertelność pacjentów z AML.

Informacje dodatkowe

Wkład autorski: ZR, AS — zebranie i analiza danych, przygotowanie manuskryptu, ostateczna akceptacja wersji do publikacji; LG — krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, ostateczna akceptacja wersji do publikacji.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

1. Döhner H, Wei A, Appelbaum F, 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/).
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–447, doi: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196), indexed in Pubmed: [27895058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895058/).
3. Kewan T, Bahaj W, Durmaz A, et al. Validation of the Molecular International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023; 141(14): 1768–1772, doi: [10.1182/blood.2022018896](https://doi.org/10.1182/blood.2022018896), indexed in Pubmed: [36720101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720101/).
4. Lachowiec CA, Long N, Saultz J, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2023; 7(9): 1899–1909, doi: [10.1182/bloodadvances.2022009010](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009010), indexed in Pubmed: [36441905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36441905/).
5. Li K, Du Y, Cai Y, et al. Single-cell analysis reveals the chemotherapy-induced cellular reprogramming and novel therapeutic targets in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023; 37(2): 308–325, doi: [10.1038/s41375-022-01789-6](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01789-6), indexed in Pubmed: [36543880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36543880/).
6. Silva L, Campos C, Salvino M. Difference in FLT3 mutational status between diagnosis and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 28–29, doi: [10.1182/blood-2020-140842](https://doi.org/10.1182/blood-2020-140842).
7. Wierzbowska A, Czemerska M. Rola midostauryny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z towarzyszącą mutacją FLT3. *Hematologia*. 2020; 10(4): 163–173, doi: [10.5603/hem.2019.0032](https://doi.org/10.5603/hem.2019.0032).

8. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381(18): 1728–1740, doi: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688), indexed in Pubmed: [31665578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665578/).
9. 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/).
10. Del Principe MI, Dragonetti G, Conti A, et al. behalf of the SEIFEM group, Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) group. Invasive aspergillosis in relapsed/refractory acute myeloid leukaemia patients: Results from SEIFEM 2016-B survey. *Mycoses*. 2022; 65(2): 171–177, doi: [10.1111/myc.13384](https://doi.org/10.1111/myc.13384), indexed in Pubmed: [34695256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695256/).
11. Nicolle MC, Bénet T, Thiebaut A, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*. 2011; 96(11): 1685–1691, doi: [10.3324/haematol.2011.044636](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.044636), indexed in Pubmed: [21791468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791468/).
12. Aleissa MM, Alshehri BS, Gonzalez-Bocco IH, et al. Triazole antifungal use for prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases for patients receiving gilteritinib. *Leuk Res*. 2021; 108: 106610, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106610](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106610), indexed in Pubmed: [34048999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048999/).
13. Menna P, Marchesi F, Cattaneo C, et al. Posaconazole and midostaurin in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: Pharmacokinetic interactions and clinical facts in a real life study. *Clin Transl Sci*. 2023; 16(10): 1876–1885, doi: [10.1111/cts.13595](https://doi.org/10.1111/cts.13595), indexed in Pubmed: [37515369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515369/).
14. Menna P, Salvatorelli E, Principe MD, et al. Choosing antifungals for the midostaurin-treated patient: does CYP3A4 outweigh recommendations? A brief insight from real life. *Chemotherapy*. 2021; 66(1-2): 47–52, doi: [10.1159/000513989](https://doi.org/10.1159/000513989), indexed in Pubmed: [33677444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677444/).
15. Cattaneo C, Marchesi F, Terrenato I, et al. High incidence of invasive fungal diseases in patients with FLT3-mutated AML treated with midostaurin: results of a multicenter observational SEIFEM study. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8(6): 583, doi: [10.3390/jof8060583](https://doi.org/10.3390/jof8060583), indexed in Pubmed: [35736066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736066/).
16. Silva L, Campos C, Salvino M. Difference in FLT3 mutational status between diagnosis and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 28–29, doi: [10.1182/blood-2020-140842](https://doi.org/10.1182/blood-2020-140842).
17. Smith CC, Levis MJ, Perl AE, et al. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv*. 2022; 6(7): 2144–2155, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006489](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006489), indexed in Pubmed: [35130342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130342/).

Wysoce selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)¹

CALQUENCE®

90% REDUKCJA RYZYKA
PROGRESJI CHOROBY LUB ZGONU²

48% REDUKCJA RYZYKA WYSTĄPIENIA
MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW
oraz
66% ZMNIEJSZENIE CZĘSTOŚCI
WYSTĘPOWANIA NADCIŚNIENIA
TĘTNICZEGO vs IBRUTYNIB³

potwierdzone w badaniu head-to-head u chorych
z oporną lub nawrotową PBL (randomizowane
badanie III fazy typu non-inferiority ELEVATE-RR)³.

**CALQUENCE® ZNOSI NIEKORZYSTNE
ROKOWANIE CHORYCH NA PBL
Z WYSOKIM RYZYKIEM GENETYCZNYM**

delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub
bez mutacji w zakresie genu IGHV^{*** 2,4}

ELEVATE-TN
ASCEND
ELEVATE-RR

* Dotyczy kombinacji A+O vs O+Clb HR (95% CI): 0,10 (0,07; 0,17), P<0,0001².

Dla A vs O+Clb HR (95% CI): 0,19 (0,13; 0,28), P<0,0001, co daje 81% redukcji ryzyka progresji lub zgonu².
Na podstawie analizy danych z sześcioletniego okresu obserwacji w ramach badania fazy 3 ELEVATE-TN².

Wyniki analizy danych z sześcioletniego okresu obserwacji w ramach badania fazy 3 ELEVATE-TN: A+O vs O+Clb HR (95% CI): 0,14 (0,10; 0,20); P<0,0001; A vs O+Clb HR (95% CI): 0,24 (0,17; 0,32); P<0,0001⁴, co oznacza 76% redukcję ryzyka progresji lub zgonu⁴.

** Nadciśnienie tętnicze HR (95% CI): 0,34 (0,21-0,54). Migotanie przedsionków HR (95% CI): 0,52 (0,32; 0,86) P<0,05. Pierwszorzędowy punkt końcowy; skuteczność nie mniejsza niż leczenie kontrolne został osiągnięty (HR=1,00; 95% CI: 0,79-1,27)³.

*** uIGHV: A+O vs O+Clb HR (95% CI): 0,08 (0,05; 0,12); P<0,0001; A vs O+Clb HR (95% CI): 0,12 (0,08; 0,18); P<0,0001⁴.

del(17p) i/lub mutacja TP53: A+O vs O+Clb HR (95% CI): 0,28 (0,13; 0,59); P=0,0009; A vs O+Clb HR (95% CI): 0,23 (0,10; 0,52)⁴.

Na podstawie analizy danych z sześcioletniego okresu obserwacji w ramach badania fazy 3 ELEVATE-TN⁴.

A – akalabrutynib. BTKi – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona. Clb – chlorambucyl. O – obinutuzumab.

1. Calquence-H-C-005299-X-0009-G: EPAR – Assessment report, EMA/38803/2023. 2. Sharman J.P. et al. Leukemia. 2022. doi:10.1038/s41375-021-01485-x. 3. Byrd J.C. et al. J. Clin. Oncol. 2021. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210.

4. Sharman J.P. et al. Oral Presentation Presented at: ASH; December 9-12, 2023; San Diego.