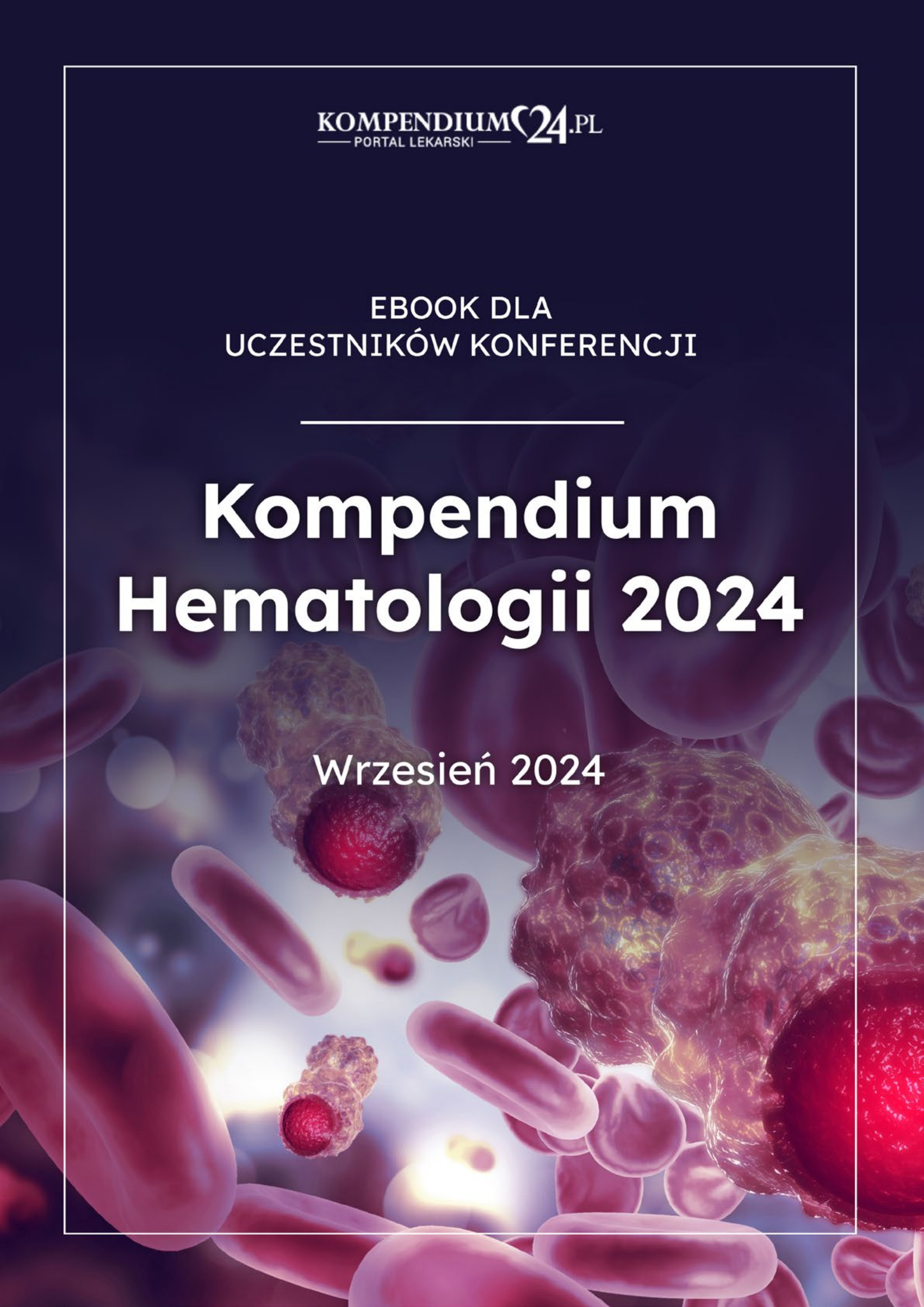
KOMPENDIUM24.PL
PORTAL LEKARSKI

EBOOK DLA
UCZESTNIKÓW KONFERENCJI

Kompendium Hematologii 2024

Wrzesień 2024



Spis treści:

1. Niedokrwistość nie jest wynikiem starzenia się,
   Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

2. Możemy uratować większość pacjentów.
   Przełom w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej
   u dzieci, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak

3. Chorobę i odpowiedź masz we krwi,
   Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil,

4. Przełom w leczeniu – immunoterapia w różnych stadiach
   chłoniaka Hodgkina, Prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel

Więcej artykułów z dziedziny hematologii

na **kompendium24.pl**

Dziękujemy Partnerom Konferencji Kompendium Hematologii 2024

Partner Złoty

abbvie

AstraZeneca

Partner Srebrny

AMGEN

Bristol Myers Squibb

Lilly

Pfizer

Pierre Fabre Médicament

Takeda

Partner Brązowy

BeiGene

MSD INVENTING FOR LIFE

Partner

AOP HEALTH

Niedokrwistość nie jest wynikiem starzenia się

Autor: Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Sekcja do spraw zespołów mielodysplastycznych przy PALG

Zlecajcie co roku morfologię i u każdego pacjenta szukajcie przyczyn nieprawidłowości. Dotyczy to szczególnie osób starszych z niedokrwistością, które bardzo często nie są należycie diagnozowane – apeluje prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Sekcja do spraw zespołów mielodysplastycznych przy PALG.

Opis przypadku

74-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza rodzinnego z objawami przewlekłego zmęczenia i złej tolerancji wysiłku.

W wywiadzie: Dotychczas uważał się za zdrowego. Podawał, że na przestrzeni paru miesięcy przed zgłoszeniem się do lekarza rodzinnego prowadził aktywne życie, jeździł na rowerze, chodził na długie spacery. Pacjent nie palił papierosów, miał prawidłową masę ciał. Wywiad rodzinny ujemny.

Badanie fizykalne ujawniło przyspieszoną częstości serca (110 uderzeń/min.) i obrzęki kończyn dolnych. Uwagę zwracała bladość skóry.

Lekarz zalecił stosowanie beta-adrenolityków i diuretyków i skierował chorego na morfologię krwi, która ujawniła niedokrwistość makrocytową z dużą krwinką (hemoglobina 7 g?dL). Uwagę zwracała obniżona liczba płytek do 100 tys. Liczba krwinek białych i wskaźniki stanu zapalnego były prawidłowe.

W związku z tym, że niedokrwistości makrocytowe występują w niedoborach witaminy B12 i kwasu foliowego, pacjentowi zalecono ich suplementację. Po dwóch miesiącach stężenie hemoglobiny nie wzrosło. Wówczas pacjent został skierowany do hematologa.

W gabinecie specjalisty

W Klinice Hematologii WUM, do której chory został przyjęty, bardzo szybko wysunęliśmy podejrzenie zespołu mielodysplastycznego (MDS) i podjęliśmy decyzję o wykonaniu biopsji szpiku kostnego.

Badanie potwierdziło nasze przypuszczenia. Rozpoznaliśmy jednoliniową dysplazję dotyczącą linii czerwonokrwinkowej. Stężenie erytropoetyny wynosiło 200 [U/L]. pacjent został zakwalifikowany do leczenia erytropoetyną, czyli czynnikiem stymulującym erytropoezę. Chory otrzymywał ją w iniekcjach co 3 tygodnie. Po 6 tygodniach nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie. Podjęliśmy decyzje o zmniejszeniu odstępów między dawkami.

Kolejne 2 iniekcje pacjent otrzymywał co dwa tygodnie, co doprowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny o 1,5 g/dl. W międzyczasie przetaczaliśmy pacjentowi koncentrat krwinek czerwonych (2 jednostki co 3 tygodnie - dwukrotnie). A później, bez przetoczenia, doszło do wzrostu stężenia hemoglobiny o kolejne 1,5 g/dl.

Wobec tego kontynuowano leczenie bez przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych. Po kolejnych trzech tygodniach doszło do wzrostu stężenia hemoglobiny do 10,5 g/dl. Pacjent kontynuował leczenie przez rok.

Ustąpiły objawy w postaci kołatania serca, obrzęki kończyn dolnych, poprawiło się ogólne samopoczucie oraz objawy związane z niewydolnością serca. Poprawiły się parametry morfologii. Obecnie chory nie wymaga stosowania leków diuretycznych, kontynuuje leczenie darbepoetyną alfa 500 ug co 2 tygodnie.

Diagnostyka MDS

Wstępne rozpoznanie zależy od wywiadu i badania klinicznego, w którym u chorych z MDS bardzo rzadko występują powiększone węzły chłonne, wątroba czy śledziona. W morfologii krwi z rozmazem, pod mikroskopem można stwierdzić cechy dysplazji: bezziarniste neutrofile, duże płytki krwi lub, promielocyty lub pojedyncze blasty.

Jeżeli mamy podejrzenie zespołu mielodysplastycznego to kolejnym badaniem jest biopsja szpiku, ocena cytologiczna i histopatologiczna, ale także badanie cytogenetyczne. Pozwala ono na rozpoznanie zespołu 5q-, w którym zmiany dotyczą chromosomu 5.

Zmiany cytogenetyczne mają również wpływ na rokowanie. Dzisiaj coraz częściej wykonuje się badania molekularne, które są wykorzystywane również z przyczyn diagnostycznych i rokowniczych, a potem w celu oceny ewentualnej remisji.

Terapia

Zespoły dzieli się na cztery grupy ryzyka według klasyfikacji IPSS (International Prognostic Scoring System)

1. Niska – mediana przeżycia 5,7

2. Pośrednia-1 – mediana przeżycia 3,5

3. Pośrednia-2 – mediana przeżycia 1,2

4. Wysoka – mediana przeżycia 0,4

Pacjentów z grupy niskiego ryzyka leczy się czynnikami stymulującymi erytropoezę. Do dyspozycji mamy nowy lek luspatercept, który stosuje się zarówno w tej grupie chorych z obecnością pierścieniowatych syderoblastów czyli erytroblastów, w których są złogi żelaza. Obecnie toczą się badania z udziałem chorych z innych grup ryzyka.

Natomiast agoniści receptora trombopoetyny mogą zwiększyć liczbę płytek krwi, ale nigdzie na świecie nie zostały jeszcze zarejestrowane, bo są obawy, czy leki te nie przyspieszą przejścia MDS w ostrą białaczkę szpikową.

Leczeniem z wyboru u chorych z grupy wyższego ryzyka pozostaje allotransplantacja, którą wykonuje się u chorych do 70 r.ż. U osób, które nie kwalifikują się do allotransplantacji postępowaniem z wyboru jest podawanie azacytydyny, która nie leczy, ale przedłuża życie. To dotyczy około 50 proc. chorych. W związku z tym toczą się liczne badania dotyczące skojarzeń lekowych. Ale na ich wyniki musimy jeszcze poczekać.

Dyskusja

Ten przypadek pokazuje, że każdy pacjent przynajmniej raz w roku powinien mieć wykonaną morfologię krwi. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości makrocytowej nie wystarczy suplementacja witaminy B12 i kwasu foliowego. Najpierw powinno się zbadać stężenia tych witamin we krwi. Gdyby się okazało, że mieszczą się one w granicach normy, lekarz zapewne wcześniej skierowałby chorego do hematologa, a pacjent na wcześniejszym etapie choroby otrzymałby optymalne leczenie.

Często spotykam się z tym, że u starszych pacjentów z niedokrwistością zmiany w morfologii przypisuje się wiekowi. Niedokrwistość nigdy nie jest wynikiem starzenia się organizmu. Przyczynę zawsze trzeba znaleźć. Może to być choroba nowotworowa, niedoczynność tarczycy, wpływ innych leków lub nawet suplementów diety.

Podstawą rozpoznania jest dobrze zebrany wywiad i dokładne zbadanie chorego. Bardzo istotne jest także określenie rodzaju niedokrwistości, czy jest to niedokrwistość mikro-, normo- czy makrocytowa. Trzeba próbować ustalić co do niej doprowadziło, co nie zawsze się udaje. Czy w przypadku niedokrwistości lekarz POZ zawsze powinien skierować pacjenta do hematologa? Nie zawsze. Najczęściej spotyka się niedokrwistość mikrocytową z niedoboru żelaza, której przyczynę może ustalić lekarz rodzinny. Jeżeli morfologia krwi ujawniła niedokrwistość makrocytową to lekarz rodzinny może oznaczyć stężenia witamy B12 i kwasu foliowego. Powinien tez zapytać pacjenta czy nie bierze suplementów diety z dużymi dawkami cynku, skutkiem przyjmowania którego może być niedobór miedzi. Obraz szpiku kostnego u takich osób może przypominać zespół mielodysplastyczny.

Do innych leków, które mogą prowadzić do niedokrwistości zalicza się:

- cytostatyki,
- antybiotyki (daunorubiacyna czy doksorubiacyna),
- leki przeciwzapalne (ibuprofen, diklofenak, naproksen, piroksikam, kwas acetylosalicylowy).

Podsumowanie

Zespoły mielodysplastyczne to niejednorodne, trudne do leczenia choroby nowotworowe układu krwiotwórczego, w których dochodzi do zaburzeń dojrzewania krwinek białych, czerwonych oraz płytek krwi. Choroba może rozwinąć się w każdym wieku, choć najczęściej dotyczy osób starszych, powyżej 70. r.ż. Szacuje się, że w ogólnej populacji jest 5 przypadków nowych zachorowań/100 tys. ludności/rok. Ale u ludzi po 70. r.ż. wskaźnik ten sięga 40 przypadków/100 tys./rok.

MDS nie mają symptomatologii, która by je od razu identyfikowała.

Etiopatogeneza choroby nie jest do końca poznana. Bierze się pod uwagę przypadki choroby, które są wtórne do leczenia radio - lub chemioterapią lub jodem radioaktywnym. Do leków zwiększających ryzyko rozwoju MDS zalicza się:

- leki alkilujące,
- inhibitory topoizomerazy II,
- analogi puryn,
- pipobroman,
- hydroksymocznik.

W przypadku pierwotnych zespołów mielodysplastycznych spośród znanych czynników najczęściej wymienia się:

- benzen,
- toluen,
- ksylen,
- herbicydy,
- pestycydy,
- nawozy sztuczne,
- metale ciężkie,
- dym tytoniowy,
- farby do włosów.

Choroba częściej rozwija się u palaczy tytoniu. Czynnik prowadzący do jej rozwoju pozostaje nieznany.

Diagnostyka różnicowa MDS

W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę:

- niedokrwistość megaloblastyczną z niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego,
- zwłóknienie szpiku,
- hipoplazję szpiku,
- autoimmunologiczną cytopenię,
- polekową cytopenię,
- przewlekłą chorobę wątroby,
- nocną napadową hemoglobinurię
- wrodzoną niedokrwistość syderoblastyczną,
- samoistną małopłytkowość oporną na leczenie,
- niedokrwistość w przebiegu chorób nowotworowych.

JUŻ DZIŚ ZAPISZ SIĘ
NA KOLEJNĄ EDYCJĘ

KOMPENDIUM24.PL
PORTAL LEKARSKI

KOMPENDIUM
HEMATOLOGII

BEZPŁATNA KONFERENCJA ONLINE

20.09.2025

ZAPISZ SIĘ >>

Możemy uratować większość pacjentów. Przełom w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Autor: Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w przeciągu ostatnich 20 lat dokonał się prawdziwy przełom dzięki wprowadzeniu nowatorskich leków, łatwej dostępności do transplantacji komórek krwiotwórczych i rewolucyjnej terapii CAR-T, która w tej chwili jest powszechnie dostępna. Podstawowe leczenie jest dobrze zorganizowane. Obowiązujący protokół terapeutyczny ALL-BFM 2017 Poland doskonale się sprawdza. Mam nadzieję, że niedługo leczenie białaczki, które teraz trwa 2 lata, zajmie nie więcej niż kilka miesięcy – mówi prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kałwak, kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Poprawa wyników leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej to kwestia bardzo szeroka. Dostęp do transplantacji komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych, który jest możliwy w Polsce od ponad 20 lat, spowodował, że pacjenci, którzy mają wznowę i wymagają przeszczepienia w pierwszej remisji, mają do niego pełen dostęp. Cały czas modyfikowane są protokoły terapeutyczne, których celem jest uzyskanie coraz lepszych wyników leczenia poprzez spersonalizowanie leczenia białaczki limfoblastycznej. Dotyczy to specjalnych subprotokołów leczniczych zaprojektowanych dla pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi. Na przykład u pacjenta z sygnaturą JAK-STAT dołączamy do terapii ruksolitynib, a w przypadku białaczki Filadelfia dodatniej leczymy protokołem EsPhALL, czyli z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Te elementy personalizacji terapii przyczyniły się do olbrzymiego postępu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Ale to nie wszystko. W przypadku białaczki z komórek prekursorowych B (pre-B) mamy 3 nowe możliwości terapeutyczne:

- blinatumomab,
- inotuzumab ozogamycyny,
- komórki CAR-T.

Blinatumomab

Jest to przeciwciało, które z jednej strony przyciąga limfocyt T, a z drugiej promuje działanie cytotoksyczne wobec komórek blastycznych CD19+. W celu wzmocnienia efektu cytotoksycznego limfocytów T stworzono właśnie te bispecyficzne przeciwciała angażujące limfocyty T. Lek ten działa jako „most" aktywujący endogenne limfocyty T, łącząc cząsteczkę CD3 w kompleksie receptora limfocytu T z cząsteczką CD19 na powierzchni zarówno nowotworowych, jak i prawidłowych limfocytów B. Blinatumomab jest doskonałym lekiem służącym do przygotowania pacjenta do terapii CAR-T bądź przeszczepienia komórek krwiotwórczych, może także sam służyć jako konsolidacja terapii 1. linii w grupie wysokiego ryzyka.

Inotuzumab ozogamycyny

Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw antygenowi CD22 skoniugowane z cytostatykiem kalicheamycyną, które jest bardzo skuteczne w przypadku wystąpienia zjawiska tzw. ucieczki ekspresji antygenu CD19. Antygen CD22 występuje na powierzchni komórek B-ALL u ponad 90% chorych, a także na powierzchni dojrzałych limfocytów B. Przeciwciało monoklonalne rozpoznaje i przyłącza się do cząsteczki CD22 na powierzchni komórki, po czym ulega internalizacji, a następnie dezintegracji. Powoduje to uwolnienie kalicheamycyny wewnątrz komórki posiadającej ekspresję CD22. Inotuzumab ozogamycyny może być doskonałym elementem terapii pomostowej np. przed terapią CAR-T, stosowany bezpośrednio przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych zwiększa znacząco ryzyko rozwoju ciężkiej postaci wenookluzyjnej choroby wątroby.

CAR-T

Immunoterapia z zastosowaniem komórek CAR-T (limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym) to przełomowa technologia, która wykorzystuje własne immunokompetentne komórki pacjenta w celu trwałego zniszczenia komórek nowotworowych. Lek po raz pierwszy został zastosowany w 2012 roku w Filadelfii, kiedy to Emily Whitehead, z oporną na leczenie białaczką limfoblastyczną, otrzymała komórki CAR-T w ramach pilotażowego badania klinicznego. Po podaniu komórek CAR-T rozwinęły się u niej ciężkie powikłania, co było związane z dużą liczbą blastów w szpiku i krwi obwodowej. Pacjentka od 10 lat jest zdrowa. Uważa się, że rok bez wznowy po terapii CAR-T oznacza co najmniej 80% szansy na długotrwałą remisję.

CAR-T – polskie doświadczenia

Pierwszy pacjent miał podane komórki CAR-T 3 marca 2020 roku. On, podobnie jak 9 pozostałych, otrzymał terapię dzięki środkom pozabudżetowym, czyli zbiórkom publicznym. Natomiast kolejnych 11 pacjentów zakwalifikowało się do programu lekowego, który został wprowadzony 1 września 2021 roku.

Preparatem komórek CAR-T zarejestrowanym w Polsce u dzieci jest tisagenlecleucel. Stosuje się go w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych B, białaczki pierwotnie opornej na leczenie, białaczki w fazie nawrotu po transplantacji lub w fzie drugiego bądź kolejnego nawrotu.

Terapia CAR-T polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. chimeric antigen receptor – CAR) w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek nowotworowych z ekspresją CD19. Terapia pozwala na uzyskanie doskonałych efektów cytotoksycznych wobec komórek blastycznych, a dodatkowo stymuluje ich samoaktywację i zdolność do proliferacji. Dzięki temu komórki CAR-T mogą żyć w krwiobiegu i szpiku pacjenta przez wiele miesięcy, a nawet lat. Ta przełomowa technologia pozwala na wyleczenie pacjenta często bez konieczności przeprowadzania przeszczepienia komórek hematopoetycznych. W sytuacji niepełnego działania terapii CAR-T możliwa jest transplantacja komórek krwiotwórczych pod warunkiem uzyskania u pacjenta niskiego poziomu choroby resztkowej.

Terapię CAR-T na razie zastosowaliśmy u 19 chorych, 2 osoby czekają w tej chwili na jej rozpoczęcie. Wśród leczonych pacjentów mieliśmy łącznie 4 wznowy. Z tego 3 dzieci odeszło. Jedno dziecko udało nam się uratować dzięki przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego.

Rokowanie

Terapia CAR-T jest wysoce skuteczna. Według Amerykanów zwiększa ona szansę przeżycia o 50%. Trzeba pamiętać, że na samym początku kwalifikowano do niej wszystkich pacjentów. W tej chwili potrafimy trochę lepiej przygotować chorego. Przede wszystkim staramy się uzyskać niski poziom choroby resztkowej przed podaniem terapii CAR-T, co zwiększa szansę na przeżycie do 60-70%. Ale okres obserwacji jest jeszcze zbyt krótki, żeby móc wyciągać daleko idące wnioski.

Przygotowanie do terapii CAR-T

U pacjenta, który ma wskazania do terapii CAR-T i spełnia kryteria kwalifikacyjne, przeprowadza się aferezę, czyli pobranie komórek. Warunkiem jest liczba blastów we krwi obwodowej niezaburzająca procedury aferezy (do 40-50% przy znaczącej limfocytozie T), leukocytoza > 1,0 G/L i limfocyty T (CD3+) > 0,1-0,15 G/L. Pobrane od pacjenta komórki są zamrażane w Banku Komórek Krwiotwórczych i transportowane do specjalistycznego laboratorium, w którym dochodzi do ich modyfikacji genetycznej. Wyspecjalizowane laboratoria znajdują się w Szwajcarii, Francji i USA. Tam następuje rozmrożenie komórek i izolacja limfocytów T, a następnie ich aktywacja. Potem z pomocą wektora lentiwirusowego wprowadza się do genomu limfocytów T

gen kodujący chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (CAR). CAR składa się m.in. ze specjalnej domeny kostymulującej, która zapewnia długowieczność komórek. Procedura ta trwa 3-4 tyg. Zamrożone komórki są transportowane do apteki szpitalnej w pojemniku z ciekłym azotem w temperaturze -196°C. Czekają na dzień „zero". W tym czasie u pacjenta prowadzi się terapię pomostową, której celem jest zmniejszenie choroby resztkowej. Przy wysokim poziomie choroby resztkowej nie boimy się zastosowania blinatumomabu czy inotuzumabu ozogamycyny. Przy niskim stosujemy łagodną chemioterapię. Tak przygotowany pacjent otrzymuje infuzję rozmrożonych komórek CAR-T po zastosowaniu łagodnej chemioterapii limfodeplecyjnej, mającej na celu stworzenie miejsca na wszczep komórek. Te kilkanaście mililitrów może uratować mu życie. Wszystkie podania komórek CAR-T wykonałem w naszej klinice osobiście. Doktor Miecarek-Siedziuk wykonała za to wszystkie aferezy.

Zwykle po ok. 2-3 tyg. pacjent wychodzi do domu. Potem zgłasza się na regularne kontrole. Sprawdzamy, czy działanie komórek CAR-T cały czas się utrzymuje, czy mamy ujemną chorobę resztkową, czy potrzebna jest modyfikacja terapii, a nawet przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Powikłania po infuzji komórek CAR-T

Zespół uwalniania cytokin

Zespół uwalniania cytokin powstaje na skutek wyrzutu cytokin prozapalnych, m.in. interleukiny-6. Przyczyną jest najczęściej wyższy poziom choroby resztkowej przed podaniem komórek CAR-T, co zwiększa ryzyko powikłań. Zespół uwalniania cytokin objawia się: gorączką, zaburzeniami oddychania z powodu obrzęku czy stanu podobrzękowego płuc, zaburzeniami krzepnięcia, niedociśnieniem tętniczym, anurią, oligurią lub niewydolnością nerek. Na szczęście do tych ciężkich przypadków rzadko dochodzi. Do tej pory ciężkie powikłania, wymagające stosowania tocilizumabu, czyli przeciwciała przeciwko receptorowi dla interleukiny-6, rozwinęły się tylko u 3 naszych pacjentów, u których stosowaliśmy terapię CAR-T.

Neurotoksyczność

Powikłanie pojawia się znacznie rzadziej u dzieci, ale potrafi mieć bardzo ciężki przebieg. Neurotoksyczność zwykle towarzyszy zespołowi uwalniania cytokin i jest związana z dużą liczbą komórek CAR-T lub wysokimi stężeniami cytokin. W jej przebiegu mogą pojawić się: dezorientacja, drżenia, afazja, encefalopatia i napady padaczkowe. W ciężkich przypadkach konieczne jest zastosowanie deksametazonu.

Przyczyny niepowodzeń terapeutycznych

Przyczyną niepowodzeń jest wznowa polegająca na tym, że komórki blastyczne tracą ekspresję docelowego antygenu, na który działają komórki CAR-T. W efekcie tworzy się klon komórek CD19 ujemnych, które są zalążkiem wznowy. Wówczas, z powodu nieskuteczności komórek CAR-T, trzeba ratunkowo wykonać przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

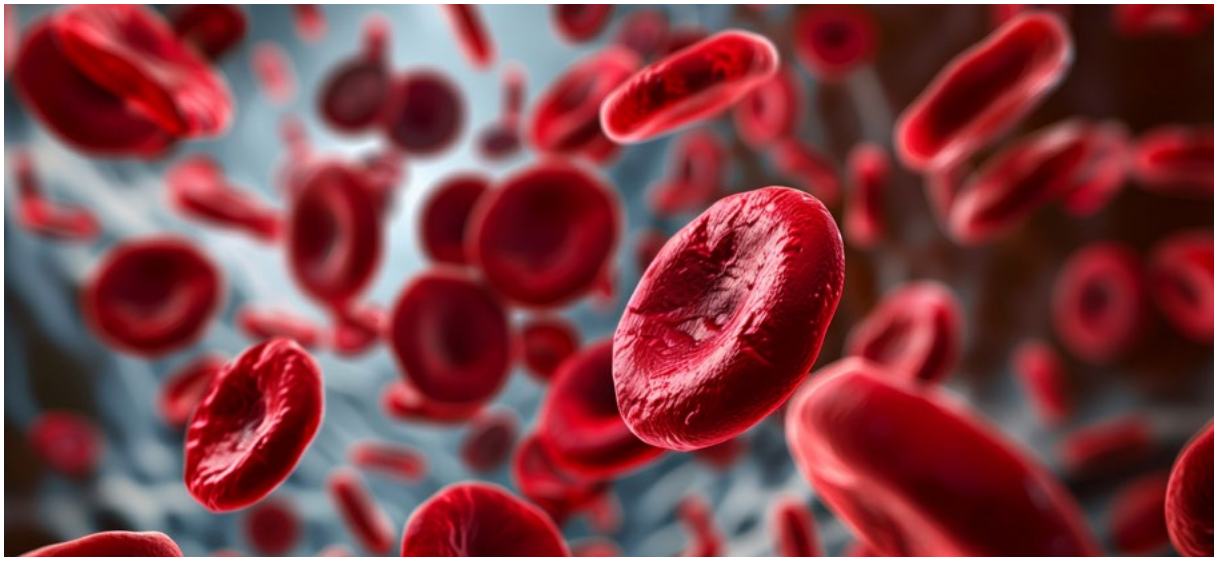
Perspektywy na przyszłość

Obecnie terapia CAR-T zarezerwowana jest tylko dla pacjentów ze wznowami, po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, bądź też pacjentów z pierwotną bądź wtórną opornością. Natomiast dążymy do tego, żeby wcześniej inicjować terapię CAR-T. Myślę, że przyszłe protokoły na pewno nam taką możliwość zapewnią. Być może będziemy leczyć już pierwsze wznowy, a pacjentów z grupy wysokiego ryzyka kwalifikować do tej terapii w 1. linii leczenia. Mam nadzieję, że niedługo leczenie białaczki, które teraz trwa 2 lata, zajmie nie więcej niż kilka miesięcy.

Chorobę i odpowiedź masz we krwi

Autor: Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, specjalista w zakresie hematologii i transplantologii klinicznej, kierownik Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Ostra białaczka szpikowa to choroba, która zaskakuje również nas, hematologów. U większości pacjentów nie jest poprzedzona żadnymi czynnikami przepowiadającymi. Spada na pacjentów znienacka, jak „grom z jasnego nieba" A my, lekarze, nie znamy przyczyn tej choroby. Jej rozwój jest dynamiczny, dlatego kluczem do sukcesu jest wczesna diagnostyka i możliwie jak najszybsze wdrożenie leczenia.



Opis przypadku

Historia zaczęła się kilka lat temu w okolicy świąt Bożego Narodzenia. 22-letni mężczyzna, dotychczas zdrowy i wysportowany, w momencie, w którym choroba została zdiagnozowana był studentem prawa. Pierwszym objawem była infekcja gardła, potem dołączyły się stany podgorączkowe. Pacjent leczył się domowymi sposobami, które nie przynosiły poprawy. Ze względu na okres świąteczny mężczyźnie nie udało umówić się na konsultacje z lekarzem podstawowej opieki medycznej.

W Sylwestra pacjent zauważył u siebie, najpierw tylko na nogach, „drobne, fioletowe kropeczki". Nie było żadnych dodatkowych objawów. Mężczyzna uznał więc, że być może są to objawy związane z przyjmowanymi lekami: kwasem acetylosalicylowym, witaminami oraz różnymi lekami wspomagającymi, które brał z powodu zapalenia gardła.

W Nowy Rok zauważył, że drobne fioletowe punkciki zlokalizowane są na całym ciele. Zaniepokojony zgłosił się na SOR, ponieważ w czasie wolnych dni tylko taka pomoc była możliwa.

Lekarz zbadał go, żadnych specjalnych objawów nie stwierdził. Powiedział, że osutka wygląda jak zmiana uczuleniowa. Obejrzał gardło, które było rozpulchnione, wyraźnie żywoczerwone, z obrzękniętymi migdałkami. I zalecił mu antybiotyk.

Po dwóch dniach od włączenia leczenia stan mężczyzny się pogorszył. Zaczął wysoko gorączkować, zmiany na skórze mocno się nasiliły, przypominały drobniutkie zmiany, jak po ukłuciu szpilką.

Pacjent zgłosił do lekarza rodzinnego, który bardzo starannie go zbadał. I zlecił mu morfologię w trybie pilnym. Badanie zostało wykonane w czasie niecałych dwóch godzin. Lekarz, jak tylko zobaczył wyniki, natychmiast skontaktował się z pacjentem.

Tak może wyglądać początek ostrej białaczki szpikowej.

Białaczka krok po kroku

Nikt, kto nie ma do czynienia z hematologią i ostrymi białaczkami nie połączyłby objawów z tą chorobą. A jest to jeden z najbardziej typowych początków ostrej białaczki szpikowej.

Najpierw występują objawy zakażenia, najczęściej ze strony górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła lub zatok, bardzo uporczywe, nie poddające się leczeniu. Związane jest to z gwałtownym spadkiem odporności na otaczające patogeny. W drugiej kolejności pojawiają się na skórze zmiany w postaci „fioletowych punkcików", o których mówił pacjent, czyli skaza krwotoczna. Objawy, które wynikają z braku płytek krwi, najczęściej manifestują się pod postacią drobnych wybroczyn, siniaków lub podkrwawiań z nosa lub dziąseł. Objawom zazwyczaj towarzyszy narastające osłabienie.

Diagnostyka

Podstawowym badaniem, które nasuwa podejrzenie ostrej białaczki, tak jak w przypadku opisanego pacjenta, jest morfologia krwi. Jest to bardzo proste badanie, którego wynik można uzyskać nawet w ciągu kilkunastu minut. U omawianego chorego morfologia ujawniła obniżone stężenie hemoglobiny, obniżoną liczbę neutrofili, obniżoną liczbę płytek krwi (poniżej 20 tys.) oraz obecność komórek białaczkowych.

Lekarz rodzinny skierował pacjenta w trybie pilnym do naszej kliniki. Mężczyzna zgłosił się na izbę przyjęć. Po zbadaniu chorego i zapoznaniu się z jego dokumentacja medyczną uznaliśmy, że najprawdopodobniej mamy do czynienia z ostra białaczka szpikową. W związku z tym, że białaczka postępuje bardzo szybko, musieliśmy jak najszybciej potwierdzić diagnozę i rozpocząć leczenie.

Podstawowym badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest biopsja szpiku, którą uzupełniamy o morfologię i rozmaz krwi obwodowej. Wykonujemy także wiele innych badań, które poza charakterystyką samej białaczki, pozwalają określić stan ogólny pacjenta.

Szpik, poza oceną pod mikroskopem, oceniamy za pomocą badania immunofenotypu w cytometrii przepływowej, a także badań cytogenetycznych i molekularnych.

Wykonuje się je u wszystkich pacjentów. Ich celem jest potwierdzenie rozpoznania białaczki i określenie jej typu. Badanie te pozwalają również ocenić rokowanie czyli odpowiedź na pytanie, u których pacjentów są szanse uzyskania remisji choroby tylko za pomocą chemioterapii, a u których konieczna będzie allotransplantacja. Dzisiaj dodatkowo pozwalają na zastosowanie terapii celowanej u wybranych chorych.

U naszego pacjenta potwierdziliśmy rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej i włączyliśmy chemioterapię indukującą.

Pacjent wyszedł z oddziału pod koniec lutego, po prawie 1,5 miesiąca leczenia. Już na tym etapie wiedzieliśmy, że w jego przypadku jest to choroba wysokiego ryzyka z obecnością niekorzystnych genetycznych czynników rokowniczych. I zaplanowaliśmy leczenia za pomocą transplantacji. W efekcie chory otrzymał I fazę leczenia, czyli leczenie indukujące. W momencie wypisu pacjent miał bardzo dobre parametry krwi i szpiku, był w bardzo dobrym stanie ogólnym. I został poproszony o zgłoszenie się na kolejną chemioterapię tzw. konsolidację, której celem jest utrwalenie stanu remisji.

Wiemy, że zaprzestanie leczenia po terapii indukującej powoduje nawrót choroby właściwie u wszystkich chorych.

U naszego pacjenta przeprowadziliśmy, poza leczeniem indukującym, dwie konsolidacje. W tym czasie zidentyfikowaliśmy, że jego brat, starszy o dwa lata, jest idealnie zgodnym dawcą w układzie HLA. I na przełomie sierpnia i września wykonaliśmy u niego transplantację komórek krwiotwórczych od brata. Warunkiem powodzenia przeszczepienia jest choroba w okresie remisji i dobry stan ogólny pacjenta.

Mężczyzna przebywał na Oddziale Transplantacyjnym sześć tygodni. Mimo że nie jest to łatwe leczenie, u pacjenta nie wystąpiły ciężkie powikłania. Przez 6 miesięcy po allotransplantacji pacjent zgłaszał się co 10-14 dni na kontrole, najpierw na nasz oddział, później do poradni hematologicznej. Ścisła kontrola poprzeszczepowa była szczególnie intensywna w ciągu pierwszych trzech miesięcy po transplantacji. Od tego czasu minęło 5 lat. Pacjent jest nadal w remisji choroby.

Mniej typowe objawy białaczki

- Uporczywa, nieustępująca infekcja mimo leczenia antybiotykami. Jest to wskazanie do wykonania morfologii. Może się za tym kryć i ostra białaczka szpikowa, limfoblastyczna albo inna ciężka choroba krwi, w której są zaburzenia odporności. Dlatego, szczególnie u pacjentów, u których nigdy wcześniej nie występowały powikłania infekcyjne, uczulam na konieczność wykonania podstawowych badań: morfologii, OB i moczu.

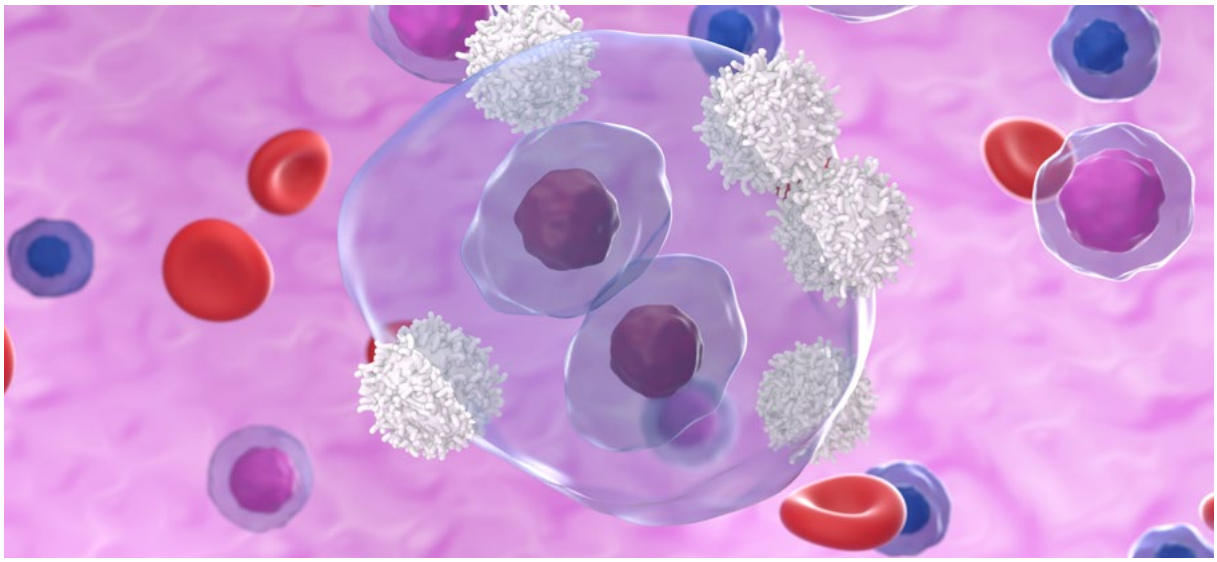
- Objawem, który występuje zazwyczaj u pacjentów w starszym wieku, jest gwałtownie narastające osłabienie, którego nie można wytłumaczyć żadną inną przyczyną. Z dnia na dzień występują kołatania serca, duszność przy wysiłku, trudności z wykonaniem najprostszych czynności. To jest również wskazanie do wykonania morfologii, ponieważ przyczyną osłabienia może być niskie stężenie hemoglobiny.

- Najtrudniejszym objawem jest skaza krwotoczna, czyli wybroczyny na skórze, śluzówkach i podbiegnięcia krwawe. Małopłytkowość zawsze wymaga ze strony hematologa diagnostyki i bardzo dużej uwagi. Każdy dorosły człowiek powinien wykonywać morfologię przynajmniej raz w roku.

Przełom w leczeniu - immunoterapia w różnych stadiach chłoniaka Hodgkina

Autor: prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel specjalista w dziedzinie chorób wewnętrznych, hematologii i transplantologii klinicznej, kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem o dobrym rokowaniu. W Polsce nawet dzięki obecnie dostępnym terapiom można wyleczyć ponad 90 proc. pacjentów z chorobą wykrytą na wczesnym etapie rozwoju i 70-80 proc. pacjentów z chorobą w stadiach zaawansowanych. Do tak dobrych wyników leczenia przyczynił się m.in. postęp w chemioterapii tego nowotworu. Przełomem okazało się jednak wprowadzenie immunoterapii, a konkretnie dwóch klas leków: przeciwciała monoklonalnego anty-CD30 — brentuksymabu wedotin oraz przeciwciał anty-PD-1 — niwolumabu i pembrolizumabu.



Chłoniak Hodgkina jest nowotworem o dobrym rokowaniu. W Polsce nawet dzięki obecnie dostępnym terapiom można wyleczyć ponad 90 proc. pacjentów z chorobą wykrytą na wczesnym etapie rozwoju i 70-80 proc. pacjentów z chorobą w stadiach zaawansowanych. Do tak dobrych wyników leczenia przyczynił się m.in. postęp w chemioterapii tego nowotworu. Przełomem okazało się jednak wprowadzenie immunoterapii, a konkretnie dwóch klas leków: przeciwciała monoklonalnego anty-CD30 — brentuksymabu wedotin oraz przeciwciał anty-PD-1 — niwolumabu i pembrolizumabu.

Leczenie I linii bez konieczności naświetlania

Obecnie te dwie wymienione klasy leków są zarejestrowane do stosowania u dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina. Nato-

miast podczas zjazdu ASH 2022 przedstawiono wyniki kilku ważnych badań dotyczących wykorzystania immunoterapii w I linii leczenia pacjentów z wczesnymi etapami choroby.

W badaniu II fazy ACCRU-LY-1601 pacjenci z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w I i II stadium rozwoju otrzymywali trzy cykle chemioterapii AVD (doksorubicyna, winblastyna, dakarbazyna) w połączeniu z brentuksymabem wedotin. Ci, którzy po zastosowaniu takiego leczenia uzyskiwali negatywizację w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej, czyli pacjenci PET2 negatywni, otrzymywali terapię konsolidującą niwolumabem. Natomiast chorzy PET2 dodatni kontynuowali terapię bentuksymabem wedotin w skojarzeniu z niwolumabem, a następnie leczenie konsolidujące niwolumabem.

Udział chemioterapii w tym badaniu jest więc niewielki — zastosowano tylko 3 cykle leczenia AVD (adriblastyna, winblastyna, dakarbazyna), a dodatkowo dawki cytostatyków zostały zredukowane (bez bleomycyny). W głównej mierze to immunoterapia decyduje o wynikach leczenia, a te są bardzo dobre, ponieważ całkowitą remisję uzyskano u wszystkich badanych.

Co ważne, po 28 miesiącach od zakończenia leczenia czas wolny od progresji choroby (PFS) również wyniósł 100 proc. U żadnego z pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję metaboliczną w ciągu ponad 2 lat od zakończenia leczenia, nie doszło do progresji. Oznacza to, że dzięki zastosowanemu leczeniu choroba jest pod kontrolą — to najistotniejszy wniosek płynący z tego badania. Co prawda wzięła w nim udział niewielka, bo licząca 80 pacjentów grupa, jednak jego wyniki są naprawdę obiecujące.

Warto zwrócić uwagę, że w tym przypadku pacjentów nie poddano radioterapii, a chemioterapia — jak już wspomniałem — stanowiła niewielką część leczenia. Takie postępowanie odbiega więc do zwykle stosowanego schematu leczenia uzupełniającego, który opiera się na chemio — i radioterapii. Podsumowując, analiza ta pokazuje, że chorych na chłoniaka Hodgkina w stadium wczesnym można leczyć w I linii głównie z pomocą immunoterapii, bez konieczności naświetlania.

Schemat: niwolumab + chemioterapia AVD + radioterapia

Bardzo podobne są założenia badania II fazy NIVAHL, prowadzonego przez naukowców z Niemiec, w którym również wzięli udział pacjenci z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina w stadium wczesnym, ale z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. To badanie miało też dłuższy czas obserwacji, a jego celem była ocena skuteczności zastosowania, jako leczenia I rzutu, niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią AVD (jednocześnie lub sekwencyjnie), z następową radioterapią (30 Gy).

Po średnio 40 miesiącach obserwacji, a więc ponad 3 latach, czas wolny od progresji choroby wyniósł praktycznie 100 proc., co jest znakomitym wynikiem. Co ciekawe, analizie poddano również 7 pacjentów, którzy po leczeniu indukującym nie uzyskali całkowitej, lecz tylko częściową remisję. Doszło u nich do konwersji do całkowitej remisji bez żadnego dodatkowego leczenia, co prawdopodobnie jest wynikiem zastosowania niwolumabu, ponieważ ten lek ma nieco opóźnione działanie. Okazuje się więc, że po zastosowaniu przeciwciał anty-PD-1 może nawet dojść do samoistnej,

trwającej w czasie konwersji do całkowitej remisji.

Należy podkreślić, że nie obserwowano istotnej toksyczności takiego leczenia: nie doszło do powikłań sercowych, które są związane z zastosowaniem cytostatyków antracyklinowych, ani do rozwoju wtórnych nowotworów. Grupa niemiecka zamierza kontynuować to badanie, ale w trochę innej wersji, już bez stosowania radioterapii. Zgodnie z planem, pacjenci PET negatywni nie będą poddawani naświetlaniu, co ma dodatkowo zmniejszyć toksyczność terapii.

Model terapii równie skuteczny, a mniej toksyczny

Kolejne badanie, które również jest prowadzone przez German Hodgkin Study Group, dotyczy pacjentów z nowo zdiagnozowanym, klasycznym chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium. Należy wyjaśnić, że w Niemczech standardem leczenia I rzutu u omawianej grupy chorych nie jest chemioterapia ABVD, lecz bardziej intensywny schemat — eskalowany BEACOPP (składający się z takich leków, jak: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Jest on bardzo efektywny, natomiast nie przyjął się w wielu krajach Europy czy w USA ze względu na głosy, że jest to leczenie powodujące toksyczność hematologiczną: uszkadza szpik, zwiększa ryzyko wtórnych nowotworów, a także może mieć negatywny wpływ na płodność.

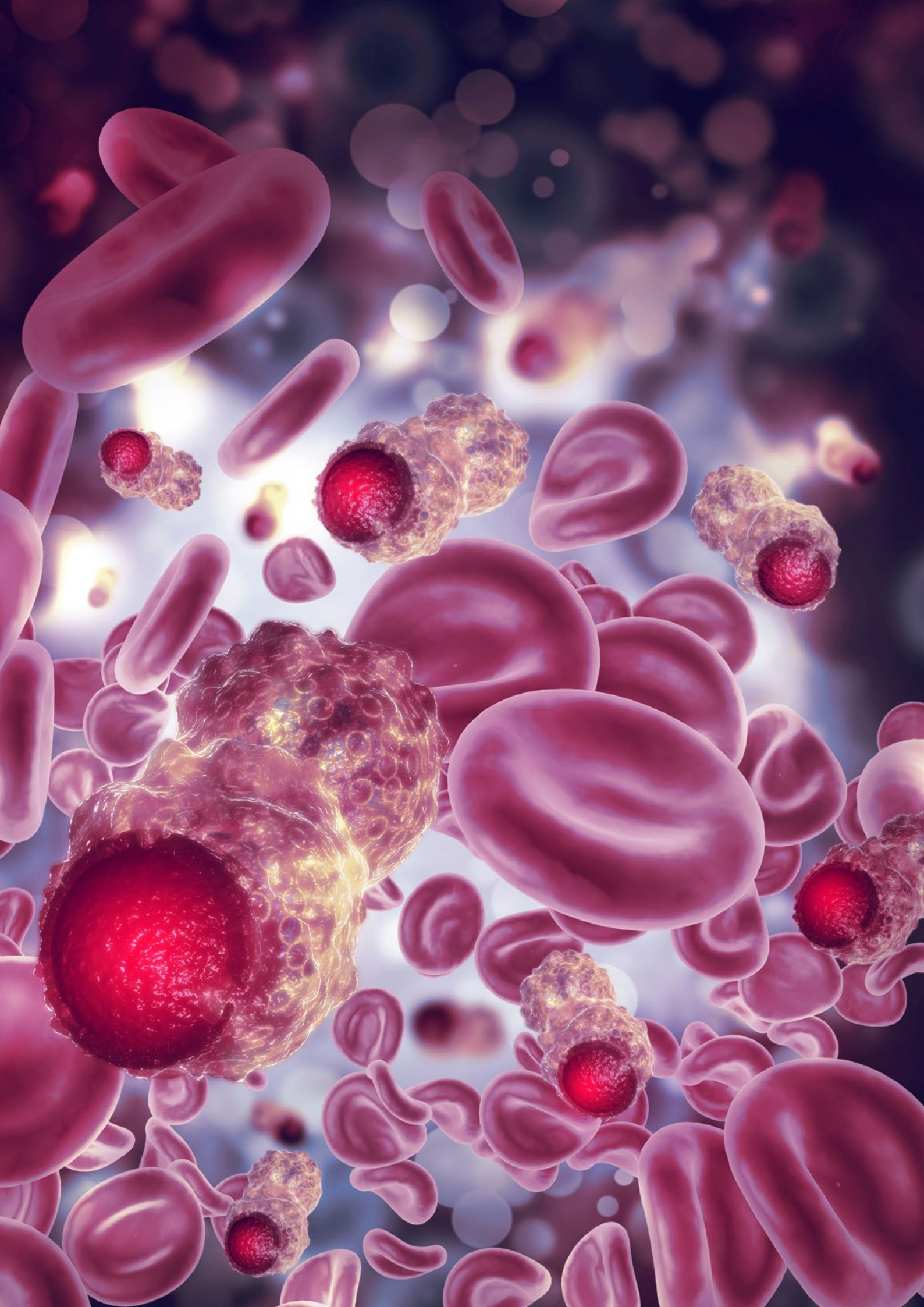
Wyniki randomizowanego badania III fazy HD21, omówione podczas zjazdu ASH 2022, są odpowiedzią na te zarzuty. Naukowcy z Niemiec postanowili porównać oryginalną wersję schematu: eskalowany BEACOPP z jego zmodyfikowaną wersją o nazwie BrECADD, która przede wszystkim zawiera przeciwciało anty-CD30 — brentuksymab wedotin. Poza tym na nowy schemat składa się mniejsza liczba chemioterapeutyków — nie ma winblastyny, bleomycyny, a prokarbazyna została zastąpiona dakarbazyną, dodatkowo zredukowano dawkę etopozydu.

Wykazano, że schemat BrECADD jest tak samo skuteczny, jak eskalowany BEACOPP, ale zdecydowanie mniej toksyczny. Pacjenci, u których go zastosowano wymagali znacznie mniejszej liczby transfuzji masy płytkowej czy masy erytrocytarnej. Zaobserwowano także mniejszą liczbę powikłań w postaci polineuropatii. Zbadano również wpływ schematu BrECADD na płodność — oceniono aktywność hormonalną gonad i była ona zdecydowanie lepsza w grupie pacjentów, u których zastosowano zmodyfikowany model leczenia. Gdy jest oporność na przeciwciała anty-CD30 i anty-PD-1

Wdrażając immunoterapię jako leczenie I rzutu u chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium), jesteśmy w stanie nie tylko wyleczyć jeszcze więcej pacjentów niż dotychczas, lecz także zmniejszyć toksyczność terapii. Pozostaje natomiast pewna niewielka grupa chorych, u których po zastosowaniu takiego postępowania dochodzi do oporności czy nawrotu nowotworu. Są to pacjenci tzw. podwójnie oporni — zarówno na przeciwciała anty-CD30, jak i anty-PD-1. Stanowią oni coraz większe wyzwanie dla hematologów. Okazuje się jednak, że jest nadzieja dla tej grupy chorych. Dają ją m.in. badania, w których zastosowano zupełnie nowe przeciwciało anty-LAG3 — favezelimab. Lek ten, użyty w skojarzeniu z pembrolizumabem, pozwala na uzyskanie u omawianej grupy cho-

rych ok. 30 proc. całkowitych remisji i czasu wolnego od progresji wynoszącego średnio 15 miesięcy.

Drugi kierunek leczenia pacjentów opornych na przeciwciała anty-CD30 i anty-PD-1 to zmodyfikowane genetycznie limfocyty T, czyli terapia CAR-T. Obecnie jest ona stosowana w chłoniakach nieziarniczych, natomiast badania przedstawione podczas ASH 2022 sugerują, że może się ona sprawdzić również w przypadku chłoniaka Hodgkina. Jednym z nich jest badanie II fazy CHARIOT, w którym terapię CAR-T zastosowano u chorych po minimum 3 liniach leczenia (mediana wynosiła 6), w tym także u tych, którym wcześniej podano przeciwciała anty-CD30 i anty-PD-1. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł ponad 70 proc., z tego u 60 proc. uzyskano całkowitą remisję.

W badaniu tym potwierdzono również przydatność badania krążącego DNA nowotworowego w celu monitorowania skuteczności terapii CAR-T. Pojawiają się więc zupełnie nowe metody, które pozwalają leczyć chorych opornych na wszystkie najnowsze immunoterapie. Immunostymulujące działanie małych dawek radioterapii Bardzo ciekawa koncepcja dotyczy chorych z oporną lub nawrotową postacią klasycznego chłoniaka Hodgkina, o których wspomniałem wcześniej. Nie jest to wielka grupa pacjentów, ale najczęściej są oni w młodym wieku. Przypomnę, że w Polsce w ramach refundacji NFZ mogą oni liczyć na terapię przeciwciałem anty-PD-1 niwolumabem. Jednak nie wszyscy chorzy na nią odpowiadają. Badacze z Uniwersytetu Pensylwania (USA) w swojej analizie wykazali, że w przypadku tych chorych skuteczny może się okazać niwolumab w połączeniu z małymi dawkami radioterapii (4 Gy), podawanej w dwóch frakcjach.

Okazuje się, że taka mała dawka radioterapii może działać immunostymulująco, tzn. może zwiększyć prezentację antygenów i w skojarzeniu z przeciwciałem anty-PD-1 zwiększyć immunogenność, a więc zadziałać na podobnej zasadzie jak szczepionka. To badanie bardzo wczesnej fazy, które objęło tylko kilku pacjentów, ale wydaje się, że u niektórych z nich udało się uzyskać dobrą odpowiedź. Podobne obserwacje przedstawiała kiedyś grupa niemieckich naukowców, więc wydaje się, że takie nietypowe zastosowanie radioterapii może okazać się skuteczne u omawianej grupy pacjentów.