



AUTOREFERAT

Dr n. med. Ewa Paszkiewicz-Kozik

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego,
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie

Warszawa, 2022

Spis treści

	strona
1. Dane osobowe.....	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art.219 ust 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r poz.478 ze zm.)	
a. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	4
b. Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, nazwa wydawnictwa, rok wydania.....	4
c. Omówienie celu naukowego wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	6
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej	
a. Dane bibliometryczne – podsumowanie dorobku naukowego.....	28
b. Inne wybrane obszary badań naukowych.....	29
* Leczenie chorych na nawrotową postać chłoniaka Hodgkina.....	30
* Diagnostyka i przebieg kliniczny chłoniaków grudekowych.....	39
* Inne nowotwory układu chłonnego.....	44
c. Udział w projektach badawczych.....	47
6. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę	49

1. Dane Osobowe

Imię i nazwisko: Ewa Paszkiewicz-Kozik

Miejsce pracy: Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

1988: matura, X Liceum Ogólnokształcące im. Królowej Jadwigi w Warszawie;

1996: tytuł lekarza medycyny, Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny);

2000: specjalizacja I^o w dziedzinie Chorób Wewnętrznych;

2007: specjalizacja w dziedzinie Onkologii Klinicznej;

2012: stopień doktora nauk medycznych, tytuł rozprawy doktorskiej: „Częstość występowania oraz znaczenie kliniczne translokacji t(14;18) wykrywanej metodą PCR w leukocytach krwi obwodowej i szpiku chorych na chłoniaki grudekowe”, Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, promotor: Prof. dr hab. n med. Jan Walewski; recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Aleksander Skotnicki, Dr hab. n. med. Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Od 1996 – Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie a następnie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii-Skłodowskiej Curie (w opisie zastosowałam obie nazwy ze względu na zmianę nazwy instytucji macierzystej w 2020 roku), praca na stanowiskach: młodszy asystent, asystent, asystent naukowy, od 2018 roku adiunkt.

Staże, stypendia naukowe:

01.2001 – 02.2002: zatrudnienie jako research fellow w Cleveland Clinic Foundation, the Cancer Center and the Department of Immunology Research Institute, Cleveland, USA

**4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art.219 ust 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018
Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r poz.478 ze zm.)**

a. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

**Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20
w leczeniu chorych na chłoniaki z komórek B.**

b. Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, nazwa wydawnictwa, rok wydania

Osiągnięcie stanowi cykl 3 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej, które powstały po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, w których wnioskodawca jest pierwszym lub drugim autorem. Sumaryczny Impact Factor cyklu wynosi **19,162** punktów a punktacja MNiSW **420** punktów.

Indywidualny wkład autorski wraz z wkładem proporcjonalnym przedstawiłam pod każdą z wymienionych prac.

** Walewski J., **Paszkiewicz-Kozik E.**, Michalski W., Rymkiewicz G., Szpila T., Butrym A., Giza A., Zaucha J., Kalinka- Warzocha E., Wieczorkiewicz A., Zimowska-Curyło D., Knopińska-Postuszny W., Tyczynska A., Romejko-Jarosińska J., Dąbrowska-Iwanicka A., Gruszecka B., Jamrozek-Jedlińska M., Borawska A., Hołda W., Porowska A., Romanowicz A., Hellmann A., Stella-Hołowiecka B., Deptała A., Jurczak W.: First line RCVP versus RCHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4, w: *British Journal of Haematology*, vol. 188, nr 6, 2020, ss. 898- 906, DOI:10.1111/bjh.16264*

IF: 6,998 pkt. MNiSW: 140 pkt. (praca oryginalna)

Udział wnioskodawcy: drugi autor, udział w stworzeniu koncepcji i projektu badania, koordynowanie rekrutacji i przebiegu badania w ośrodku wiodącym, współpraca przy analizie statystycznej, interpretacja analizy statystycznej i ostatecznych wyników, redagowanie i interpretacja manuskryptu, współtworzenie odpowiedzi na uwagi recenzentów.

Proporcjonalny wkład wnioskodawcy: 40 %

*** Paszkiewicz-Kozik E.,** Dębowska M., Jakacka N., Kotarska M., Szymański M., Wisniewski K., Kanska A., Jarzembowska M., Drozd-Sokołowska J., Romejko-Jarosińska J., Szumera-Ciećkiewicz A., Rymkiewicz G., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Lech-Maranda E., Walewski J., Hus I.: *Rituximab and Chemotherapy for Newly Diagnosed Follicular Lymphoma - Real World Report of Polish Lymphoma Research Group*, w: *Chemotherapy*, Mar4 2022, DOI:10.1159/000523921

IF: 3,549 pkt. MNiSW: 40 pkt. (praca oryginalna)

Udział wnioskodawcy: pierwszy autor i autor korespondencyjny, stworzenie koncepcji i projektu badania, koordynowanie przebiegu badania, stworzenie bazy danych, współpraca przy analizie statystycznej i interpretacja wyników, przegląd piśmiennictwa, napisanie manuskryptu, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów pracy, przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu do publikacji. Proporcjonalny wkład wnioskodawcy: 80%

*** Paszkiewicz-Kozik E.,** Michalski W., Taszner M., Mordak-Domagala M., Romejko-Jarosińska J., Knopińska-Posłuszny W., Najda J., Borawska A., Chełstowska M., Świerkowska-Czeneszew M., Dąbrowska-Iwanicka A., Malenda A., Druzd-Sitek A., Konecki R., Kumiega B., Osowiecki M., Ostrowska B., Szpila T., Szymański M., Targoński Ł., Domańska-Czyż K., Popławska L., Giebel S., Lange A., Pluta A., Zaucha J., Rymkiewicz G., Walewski J.: *Ofatumumab with iphosphamide, etoposide and cytarabine for patients with transplantationineligible relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma*, w: *British Journal of Haematology*, 2022, DOI:10.1111/bjh.18166

IF: 8,615 pkt. MNiSW: 140 pkt. (praca oryginalna)

Udział wnioskodawcy: pierwszy autor i autor korespondencyjny, stworzenie koncepcji i projektu badania, koordynowanie rekrutacji i przebiegu badania w ośrodku wiodącym, tworzenie bazy danych, współpraca przy analizie statystycznej i interpretacja wyników, przegląd piśmiennictwa, napisanie i zredagowanie manuskryptu, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów, przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu do publikacji. Proporcjonalny wkład wnioskodawcy: 65%

* **Paszkiewicz-Kozik E.:** *Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: recommendations and unresolved dilemmas*, w: *Acta Haematologica Polonica*, vol. 52, nr 4, 2021, ss. 314-319, DOI:10.5603/AHP.2021.0060

MNiSW: 100 pkt. (praca pogładowa)

Udział wnioskodawcy: pierwszy autor, stworzenie koncepcji i projektu pracy, przegląd piśmiennictwa, napisanie i zredagowanie manuskryptu, przygotowanie odpowiedzi na uwagi recenzentów pracy, przygotowanie ostatecznej wersji manuskryptu do publikacji.
Proporcjonalny wkład wnioskodawcy: 100%

c. Omówienie celu naukowego wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Chłoniaki są nowotworami wywodzącymi się z komórek układu immunologicznego. Zwyczajowo dzielimy je na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki nieHodgkina.

Chłoniaki nieHodgkina (NHL) stanowią około 18% zachorowań na nowotwory i zdecydowana ich większość to chłoniaki z komórek B. Wyleczalność chłoniaków w porównaniu z innymi nowotworami jest duża, a ryzyko zgonów szacuje się na około 5 na 100 000 tysięcy osób. Tak dobre przeżycia u chorych na chłoniaki z komórek B wynikają między innymi z możliwości stosowania przeciwciał anti-CD20. Zachorowania na chłoniaka Hodgkina (HL) stanowią mniej niż 1 % wśród wszystkich nowotworów i około 15% wśród chłoniaków. Rzadkim podtypem HL jest postać nieklasyczna guzkowa z przewagą limfocytów (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma; NLPHL), której komórki wykazują ekspresję antygenu CD20.

Immunochemioterapia składa się z dwóch uzupełniających się elementów: chemioterapii i przeciwciał monoklonalnych. Jest to obecnie główna metoda leczenia chłoniaków z komórek B.

Chemioterapia w leczeniu chorych na chłoniaki jest stosowana z powodzeniem od ponad 50 lat. Pierwszym wykorzystanym w praktyce klinicznej lekiem cytostatycznym był chlorowodorek chlormetyny — nitrogranulogen używany jeszcze do lat dziewięćdziesiątych XX wieku w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina. Chłoniaki z komórek B są wybitnie chemio-wrażliwe, przy czym skuteczność chemioterapii zależy od rodzaju i zaawansowania

chłoniaka. Podanie samych cytostatyków wywołuje remisje u około 50% chorych na chłoniaki indolentne. Chorzy na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) po podaniu chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon) mają ponad 20% szans na przeżycia bez progresji ponad 5 lat (Coiffier B et al.).

Immunoterapia jest dynamicznie rozwijającą się metodą leczenia, stosowaną w terapii wielu chorób nowotworowych, w tym nowotworów układu chłonnego. Uważa się, że w kolejnych latach będzie odgrywała wiodącą rolę w leczeniu wielu odmian chłoniaków a w szczególności chłoniaków pochodzących z komórek B.

Nadrzędnym celem immunoterapii jest pobudzenie odpowiedzi immunologicznej gospodarza i skierowanie jej przeciwko komórkom nowotworowym. Immunoterapię dzielimy na nieswoistą oraz swoistą. Przykładem tej ostatniej są przeciwciała monoklonalne. Początki stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu człowieka datuje się na lata 70-te XX wieku, zaś w 1984 roku Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler i César Milstein wspólnie zostali uhonorowani Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny za opracowanie podstaw teoretycznych i odkrycie sposobów wytwarzania przeciwciał monoklonalnych.

Stosowane obecnie przeciwciała monoklonalne mają konstrukcję ludzko-mysich chimer albo wykorzystuje się przeciwciała humanizowane lub całkowicie ludzkie. Sposób działania przeciwciał monoklonalnych polega na pobudzeniu własnych mechanizmów immunologicznych takich jak: cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności związanej z fagocytozą, kaskady enzymatycznej dopełniacza lub/i wywoływaniu bezpośredniej śmierci komórek docelowych (apoptozy). Przykłady tak działających przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 to przeciwciało chimerowe - rytuksymab lub całkowicie ludzki ofatumumab.

Ważnym krokiem w wzmocnieniu efektu przeciwnowotworowego jest zwiększenie powinowactwa przeciwciał do receptorów FcR na komórkach układu odpornościowego. Obinutuzumab, przeciwciało typu II, jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 pozbawionym cząsteczek fukozy, co ponad 10-krotnie zwiększa powinowactwo regionu Fc obinutuzumabu do receptora FcγRIIIa i nasila ponad 100 krotnie cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał w porównaniu do fukozylowanych odpowiedników (przeciwciał typu I)- dane z obserwacji in vitro. Obinutuzumab jest zarejestrowany i dostępny do leczenia chorych na chłoniaki grudekowe i przewlekłą białaczkę limfocytową.

Przeciwciała monoklonalne mogą być również sprzężone z lekiem cytostatycznym bezpośrednio dostarczając lek do komórki nowotworowej. Przykładem jest brentuksymab wedotyn –przeciwciało anty-CD30 połączone z aurystatyną stosowane w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina. Również, polatuzumab wedotyny przeciwciało anty-CD79b sprzężone z aurystatyną dostępny jest w Polsce od maja 2022 roku do leczenia chorych na nawrotowego/opornego DLBCL. Loncastuximab tesirine, przeciwiaciało anty-CD19 sprzężone z pyrrolobenzodiazepiną zostało w kwietniu 2021 roku zarejestrowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, DLBCL transformującym z chłoniaka o niskim stopniu złośliwości oraz chłoniakami B-komórkowymi o wysokim stopniu złośliwości po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach terapii.

W leczeniu chorych na chłoniaki stosowane są również przeciwciała o podwójnej swoistości rozpoznające dwa epitopy na dwóch odrębnych komórkach. Pierwszym przeciwciałem tego typu angażującym bezpośrednio limfocyty T do niszczenia komórek nowotworowych był zarejestrowany w 2014 roku w ostrej białaczce limfoblastycznej blinatumomab (anty-CD19/ anty-CD3). W kwietniu 2022 roku mosunetuzumab (anty-CD20/anty-CD3) został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej do leczenia dorosłych chorych na nawrotową lub oporną postać chłoniaka grudekowego po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach terapii. Lek ten nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Stosowanie immunoterapii w leczeniu chorych na chłoniaki rozpoczęło się w roku 1997 roku kiedy rytuksymab pierwsze przeciwciało monoklonalne anty-CD20 został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia nawrotowych postaci chłoniaków grudekowych. Skuteczność immunochemioterapii składającej się z rytuksymabu oraz leków cytostatycznych jest większa w porównaniu do samego rytuksymabu. Metoda ta znacząco poprawiła odsetki odpowiedzi i wydłużyła czas wolny od progresji (PFS, progression free survival) oraz całkowite przeżycia (OS, overall survival) chorych na chłoniaki z komórek B. Dołączenie rytuksymabu do leczenia indukcyjnego CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkrystyna, prednizon) u chorych na DLBCL zwiększyło odsetek wyleczeń do około 60% (Coiffier B et al.). Nie obserwuje się zwiększonej toksyczności takiego połączenia. Immunochemioterapia stała się zatem nieodłączną częścią leczenia chorych na chłoniaki z komórek B.

Jeśli nawrót chłoniaka występuje do 6 miesięcy od zakończenia immunochemioterapii zasadność ponownego dołączenia rytuksymabu do chemioterapii w drugiej i kolejnych liniach leczenia jest dyskusyjna. Postępowanie takie jest względnie bezpieczne ale pozytywny wpływ na przeżycia chorych nie został jednoznacznie stwierdzony. Część pacjentów odnosi korzyść z konsolidacji efektów terapii drugiej linii autotransplantacją komórek macierzystych krwiotworzenia. W fazie choroby nawrotowej coraz częściej mamy możliwość podania chorym inaczej zbudowanych lub skierowanych przeciw innym epitopom przeciwciał monoklonalnych lub/i łączymy je z lekami np. oddziałującymi wybiórczo na drogi przekazywania w komórce. Możemy również kwalifikować chorych do terapii genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T (CAR-T). Proces wytworzenia takich limfocytów zajmuje kilka tygodni, dlatego immunochemioterapia z przeciwciałami anti-CD20 może pełnić rolę leczenia pomostowego, spowalniającego proces progresji choroby, przed zastosowaniem CAR-T.

W przypadku NLPHL immunochemioterapia odgrywa ważną rolę na różnych etapach leczenia chorych ale jednoznaczne miejsce dla jej zastosowania nie jest ustalone.

Celem projektu była: analiza skuteczności immunochemioterapii indukcyjnej u chorych na chłoniaki indolentne, przede wszystkim chłoniaka grudkowego (publikacja 1 i 2) oraz zbadanie możliwości zastosowania immunochemioterapii na różnych etapach leczenia chorych na wybrane chłoniaki z limfocytów B: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (publikacja 3) oraz nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina. W publikacji 4 podsumowałam wiedzę na temat zastosowania immunochemioterapii u chorych na NLPHL.

PUBLIKACJA PIERWSZA: *Walewski J., Paszkiewicz-Kozik E., Michalski W., Rymkiewicz G., Szpila T., Butrym A., Giza A., Zaucha J., Kalinka- Warzocha E., Wieczorkiewicz A., Zimowska-Curyło D., Knopińska-Postuszny W., Tyczyńska A., Romejko-Jarosińska J., Dąbrowska-Iwanicka A., Gruszecka B., Jamrozek-Jedlińska M., Borawska A., Hołda W., Porowska A., Romanowicz A., Hellmann A., Stella-Hołowiecka B., Deptała A., Jurczak W.: First line RCVp versus RCHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4, w: British Journal of Haematology, vol. 188, nr 6, 2020, ss. 898- 906, DOI:10.1111/bjh.16264*

Chłoniaki indolentne, wśród których największą grupę stanowią chłoniaki grudkowe, charakteryzują się dobrym rokowaniem wyrażającym się medianą przeżyć ponad 20 lat. Uważane są jednak za nowotwory nieuleczalne. Dzieje się tak dlatego, że mimo coraz

bardziej skutecznych i różnorodnych możliwości leczenia choroby nawrotowej, wciąż nie opracowano sposobu postępowania pierwszoliniowego prowadzącego do wyleczenia znaczącej części chorych od razu po postawieniu rozpoznania (wyjątek stanowi niewielka grupa chorych na chłoniaki indolentne w stopniu IA).

Immunochemioterapia z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 jest standardową metodą postępowania indukcyjnego chłoniaków indolentnych, w szczególności grudek. W randomizowanych badaniach 3 fazy wykazano, że dodanie do chemioterapii przeciwciała anti-CD20 rytuksymabu nie zwiększa toksyczności prowadzonego leczenia a wydłuża PFS, czas wolny od zdarzeń (EFS, event-free survival) jak również OS w porównaniu do leczenia prowadzonego samą chemioterapią. Schematami chemioterapii, które stosowano były: CVP (cyklofosfamid, vinkrystyna, prednizon) lub CHOP (CVP z doksorubicyną). Stwierdzono, że całkowita i częściowa remisja występują częściej po RCHOP (rytuksymab z CHOP) ale ten fakt nie przekłada się na zwiększenie prawdopodobieństwa dłuższego przeżycia całkowitego w porównaniu do RCVP (rytuksymab z CVP). Porównując profil toksyczności obu schematów, można stwierdzić, że RCHOP jest schematem wywołującym więcej działań niepożądanych od RCVP, przede wszystkim neutropenii, infekcji, oraz utraty włosów.

Kolejną opcją terapii pierwszo-liniowej jest rytuksymab z bendamustyną (RB). W badaniu StiL wykazano, że RB wywołuje mniej działań niepożądanych oraz wydłuża PFS w porównaniu do schematu RCHOP. Przewidywana długość całkowitego przeżycia po zastosowaniu obu schematów jest podobna.

Wybór terapii indukcyjnej zależy od doświadczeń i preferencji ośrodka leczącego. W zaleceniach ESMO (European Society for Medical Oncology) i NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rekomendowane są trzy schematy: RCVP, RCHOP oraz RB. W 2019 roku lenalidomid z rytuksymabem zostały zarejestrowane dla chorych, u których istnieją przeciwwskazania do immunochemioterapii. Dotychczasowe dane literaturowe kategoryzują schemat R-lenalidomid na podobnym poziomie jak immunochemioterapię. Ten rodzaj terapii pierwszo-liniowej nie jest jeszcze refundowany w Polsce co powoduje, że doświadczenia własne są bardzo ograniczone i nie mogły być ujęte w obecnym projekcie.

Na skuteczność leczenia pierwszoliniowego chłoniaków grudek może również wpływać długość czasu podawania przeciwciała monoklonalnego anti-CD20. W badaniu PRIMA wykazano, że zastosowanie dwuletniego leczenia podtrzymującego rytuksymabem u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne RCVP lub RCHOP jest bezpieczne

i wydłuża PFS w porównaniu z grupą, która zakończyła leczenie na samej immunochemioterapii indukcyjnej. Nie wykazano wydłużenia OS w grupie chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące w porównaniu z grupą, która zakończyła terapię na 6-8 cyklach immunochemioterapii.

Celem badania PLRG4, randomizowanego wieloośrodkowego badania 3 fazy, było porównywanie skuteczności i bezpieczeństwa indukcyjnej immunochemioterapii RCVP (ramie standardowe) ze schematem RCHOP połączonych z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem w obu grupach u nieleczonych, a wymagających rozpoczęcia terapii chorych na chłoniaki indolentne. Oceniano: wskaźniki całkowitych i częściowych odpowiedzi (CR i PR), EFS, PFS, OS oraz tolerancję obu schematów określaną częstością występowania zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim: neutropenii, gorączek neutropenicznych i infekcji.

Do badania zakwalifikowano 250 pacjentów (42% - chłoniaki grudkowe, 38% - chłoniaki strefy brzeżnej, 11% - chłoniaki limfoplazmocytarne i 9% - chłoniaki z małych limfocytów B). Randomizację i leczenie przeprowadzono u 239 chorych, z których 118 otrzymało immunochemioterapię RCVP a 121 RCHOP. Leczenie kontynuowano do 8 podań immunochemioterapii w cyklach co 3 tygodnie a następnie pacjenci, którzy uzyskali CR lub PR otrzymywali rytuksymab co 8 tygodni przez 2 lata (faza podtrzymująca). Mediana wieku chorych wyniosła 56 lat (21-85), 90% pacjentów miało III lub IV stopień zaawansowania klinicznego według An Arbor a 43% chorych zostało sklasyfikowanych jako grupa dużego ryzyka nawrotu wg skali FLIPI (Follicular Lymphoma Prognostic Index). W obu ramionach uzyskano taki sam odsetek całkowitych (CR) i częściowych (PR) remisji chłoniaka ($p=0.218$) W grupie RCVP odnotowano 36.3% CR oraz 60.8% PR a w ramieniu RCHOP wartości te wyniosły odpowiednio: 43.6% i 50.9%. Parametry EFS i PFS były takie same w obu analizowanych kohortach. W grupie leczonej schematem standardowym prawdopodobieństwa EFS po 5 latach wynosiło 61%, w grupie RCHOP 56%, PFS odpowiednio: 71% i 69% a OS 84% i 89%. Analizując poszczególne rodzaje histologiczne chłoniaków indolentnych u chorych na chłoniaki grudkowe, strefy brzeżnej i limfoplazmocytarne skuteczność obu schematów była podobna. W przypadku chłoniaka z małych limfocytów B prawdopodobieństwo EFS, PFS i OS było znacząco gorsze w porównaniu do pozostałych rodzajów chłoniaków niezależnie od ramienia w jakim pacjenci byli leczeni.

W badaniu PLRG4 analizowaliśmy również parametr wczesnej progresji – POD24 (progression of the disease up to 24 months from the diagnosis/start of the treatment). Około 20% chorych na chłoniaki grudkowe doświadcza oporności na leczenie, a pojawienie się progresji w ciągu pierwszych dwóch lat choroby prawie o połowę zmniejsza szanse na długoletnie przeżycie. W badaniu PLRG4 odnotowano wczesne progresje u 99 chorych na chłoniaki grudkowe i wystąpiły one z podobną częstością w obu ramionach RCVP - 16.7% chorych i RCHOP – 13.7%. Wystąpienie POD24 było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu niezależnie od zastosowanego schematu indukcyjnego.

Analizując tolerancję leczenia wykazaliśmy, że w grupie chorych leczonych RCVP wystąpiło znacząco mniej zdarzeń niepożądanych niż w ramieniu RCHOP. W obu ramionach najczęściej występowała neutropenia. Poważne zdarzenia niepożądane również częściej występowały w ramieniu R-CHOP i były to przede wszystkim: neutropenia (RCVP: 3.4%, RCHOP 11.6%) i infekcje (2.5% i 10.7%, odpowiednio). U pacjentów leczonych według schematu RCHOP wystąpiło więcej powikłań sercowo-naczyniowych takich jak zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia i kardiomiopatia.

Podsumowanie: w okresie ponad 5 lat obserwacji nie stwierdziliśmy różnic dotyczących odsetków odpowiedzi ani parametrów przeżycia u chorych leczonych immunochemioterapią RCVP lub RCHOP z następową 2 letnią fazą leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Zastosowanie immunochemioterapii opartej na schematach CVP lub CHOP z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 u chorych na chłoniaki indolentne, z wyjątkiem chłoniaka z małych limfocytów B jest bezpieczne i skuteczne – ponad 80% chorych żyje 5 lat.

Możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań: u chorych na chłoniaki grudkowe zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 i chemioterapii w leczeniu indukującym z następującą po tym dwu letnią terapią podtrzymującą rytuksymabem skutkuje osiągnięciem odpowiedzi na leczenie u przeważającej liczby chorych. Wybór schematu chemioterapii nadal pozostaje w gestii indywidualnych decyzji ośrodków leczących. Na podstawie wyników badania PLRG4 oraz wieloletniego praktycznego doświadczenia uważam, że dla większości chorych na chłoniaki grudkowe oraz inne indolentne stosowanie rytuksymabu i mniej toksycznych schematów chemioterapii jest uzasadnioną opcją terapeutyczną w pierwszej linii leczenia. CHOP zwiększa toksyczność terapii nie poprawiając przeżyć całkowitych. Rutynowe stosowanie po immunochemioterapii

indukcyjnej przedłużonego leczenia przeciwciałami anty-CD20 u chorych na chłoniaki MZL oraz limfoplazmocytarne wymaga bardziej wnikliwych analiz, szczególnie w czasach pandemii COVID-19.

W przypadku chłoniaka z małych limfocytów B stosowanie RCVP lub RCHOP oraz rytuksymabu przez 2 lata w fazie podtrzymującej daje niezadowalające wyniki, dlatego u tych pacjentów należy stosować immunochemioterapię przeznaczoną do leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej.

PUBLIKACJA DRUGA: *Paszkiewicz-Kozik E., Dębowska M., Jakacka N., Kotarska M., Szymański M., Wisniewski K., Konska A., Jarzembowska M., Drozd-Sokołowska J., Romejko-Jarosińska J., Szumera-Ciećkiewicz A., Rymkiewicz G., Ziarkiewicz-Wróblewska B., Lech-Maranda E., Walewski J., Hus I.: Rituximab and Chemotherapy for Newly Diagnosed Follicular Lymphoma - Real World Report of Polish Lymphoma Research Group, w: Chemotherapy, Mar4 2022, DOI:10.1159/000523921*

Stałym elementem leczenia pierwszoliniowego chorych na chłoniaki grudekowe są przeciwciała anty-CD20. Przeciwciała te podaje się w połączeniu z chemioterapią. Zalecenia towarzystw międzynarodowych nie wskazują konkretnego schematu chemioterapii indukcyjnej, który powinien być zastosowany a jedynie sugerują wybór pomiędzy CVP, CHOP lub bendamustyną.

Nadal jednoznacznie nie udowodniono, czy wczesne lub/i agresywniejsze leczenie immunochemioterapią zmienia losy chorych: zmniejsza częstość POD24, może powodować wyleczenie lub przyspieszać bądź opóźniać wystąpienie np. transformacji chłoniaka grudekowego do chłoniaka o większym stopniu złośliwości. Dlatego pacjentom, którzy nie doświadczają objawowej progresji, uszkodzenia narządów związanych z lokalizacją chłoniaka lub lęku związanego z istnieniem choroby nowotworowej zaleca się odraczanie leczenia do czasu pojawienia się wyżej wymienionych stanów. Postępowanie takie powszechnie nazywane jest czujną obserwacją (watch and wait strategy).

Po zakończeniu rekrutacji do badania PLRG4 i poznaniu wstępnych wyników, które były prezentowane między innymi podczas 12 konferencji leczenia chłoniaków w 2013 roku w Lugano (12th International Conference on Malignant Lymphoma) zdobyliśmy większe doświadczenie w stosowaniu RCVP i RCHOP jako terapii indukcyjnych u chorych na chłoniaki grudekowe. Lekiem, który w wielu krajach coraz chętniej stosuje się z przeciwciałem monoklonalnym antyCD20 do leczenia indukcyjnego chłoniaków grudekowych jest

bendamustyna. Postanowiłam zatem sprawdzić czy i jak wyniki badania PLRG4 miały praktyczne przełożenie na strategię leczenia chorych na chłoniaki grudkowe.

W drugiej publikacji, analizowałam metody postępowania pierwszoliniowego oraz skuteczność schematów chemioterapii indukcyjnej podawanych z rytuksymabem u chorych na chłoniaki grudkowe. Badanie przeprowadziłam w trzech dużych warszawskich ośrodkach onko-hematologicznych: Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii oraz w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Zebrałam dane kliniczne 181 chorych, u których rozpoznanie chłoniaka grudkowego ustalono w latach 2011-2015. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła prawie 6 lat, co jest okresem uprawniającym do formułowania rzetelnych wniosków. W przebiegu chłoniaka grudkowego nawroty po 10 latach od rozpoznania występują rzadko, najczęściej zaś pojawiają się w ciągu 5 lat od rozpoznania.

W analizie uwzględniłam dane kliniczne: wiek, płeć, stan sprawności (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), stan zaawansowania klinicznego wg Ann Arbor, obecność objawów ogólnych, choroby masywnej, liczby zajętych okolic węzłowych. Dane laboratoryjne, takie jak: jak liczba krwinek białych, stężenie hemoglobiny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie b2mikroglobuliny. Skategoryzowałam chorych według czynników ryzyka zawartych w skali prognostycznej FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) oraz PRIMA (PRIMA Prognostic Index). Analiza objęła również dane histopatologiczne takie jak stopień histologicznej złośliwości i podtyp architektoniczny (grudkowy, mieszany, rozlany). Zebrałam dane na temat czasu rozpoczęcia i rodzaju leczenia pierwszej oraz drugiej linii, stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie, daty progresji i daty oraz przyczyny zgonu.

Mediana wieku chorych wynosiła 56,6 lat (45-65), 57.% chorych było w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG 0), 77% pacjentów miało III lub IV stopień zaawansowania klinicznego FL według Ann Arbor, 25% chorych uskarżało się na objawy ogólne, 37.4 % chorych zostało sklasyfikowanych jako grupa dużego ryzyka nawrotu wg skali FLIPI zaś 36.6% wg PRIMA. W obrazie histopatologicznym 26% chorych miało obraz chłoniaka grudkowego G3a, 5% G3b. POD24 wystąpiło u 19.6% chorych, częściej u chorych z grup dużego ryzyka nawrotu wg FLIPI i PRIMA a niezależnie od stosowanego schematu leczenia. W czasie trwania badania u 12 chorych doszło do transformacji chłoniaków grudkowych do chłoniaków o dużym stopniu złośliwości. Trzech chorych zmarło w grupie pacjentów nieleczonych

i 27 wśród pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Progresja chłoniaka była najczęstszą przyczyną zgonu (21 chorych).

Analiza potwierdziła, że początkowa czujna obserwacja jest nieodłącznym elementem strategii postępowania u chorych na chłoniaki grudkowe. W naszej grupie 31,5% chorych miało odroczone leczenie o co najmniej 3 miesiące (watch and wait strategy). W czasie trwania obserwacji 16% chorych pozostało bez leczenia. Częściej przyspieszano decyzję o rozpoczęciu leczenia w grupie pacjentów z rozlanym typem nacieku chłoniaka w węzle chłonnym, stanem sprawności powyżej/równym 1, IV stopniu zaawansowania klinicznego, podczas obecności objawów systemowych, choroby masywnej, pozawęzłowej, z podwyższoną ponad normę aktywnością LDH, b2mikroglobuliny jak również w przypadku przynależności chorego do grup dużego lub pośredniego ryzyka według FLIPI lub PRIMA. Dziewięćdziesiąt pięć procent chorych leczonych było schematami RCVP lub RCHOP. To potwierdza, że przynajmniej do 2015 roku bendamustyna nie była często wybierana przez lekarzy w postępowaniu indukcyjnym u chorych na chłoniaki grudkowe u polskich pacjentów. Schemat RCHOP był częściej wybierany w grupie pacjentów młodszych (mediana wieku 54 lata vs 59 dla RCVP), z chłoniakami G3a oraz G3b, gdy występowały objawy systemowe, podwyższona aktywność LDH lub jeśli leczenie było zaczynane od razu, bez wcześniejszej czujnej obserwacji. Liczbowe różnice były jednak na tyle małe, że nie miały wpływu na skuteczność terapii mierzonej za pomocą PFS i OS. 39.8% chorych otrzymało leczenie podtrzymujące rytuksymabem i jego zastosowanie było pozytywnym czynnikiem prognostycznym dla dłuższego PSF a w naszej grupie również OS.

Nie wykazałam, aby rodzaj zastosowanego leczenia: RCVP lub RCHOP miał wpływ na skuteczność terapii mierzonej wskaźnikami CR, PR po immunoterapii indukcyjnej oraz PFS i OS.

W analizowanej grupie dłuższy PFS mieli chorzy w bardzo dobrym stanie ogólnym (ECOG0) i skategoryzowani do grup niskiego i pośredniego ryzyka wg FLIPI oraz PRIMA. Najdłuższe przeżycia odnotowałam w grupie chorych w stanie ogólnym 0 oraz PRIMA z grup ryzyka niskiego i pośredniego.

Podsumowanie: Na podstawie wyników przeprowadzonego badania potwierdziłam, że strategia czujnej obserwacji jest powszechnie stosowana u chorych bez objawów klinicznych chłoniaka grudkowego. W przypadku pojawienia się wskazań do leczenia immunochemioterapia składająca się z rytuksymabu oraz chemioterapii jest wciąż skuteczną

metodą postępowania indukcyjnego u chorych na chłoniaki grudkowe. Po jej zastosowaniu większość pacjentów żyje ponad 8 lat. Podobnie jak w badaniu PLRG4 stwierdziłam, że schemat RCVP z następowym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem jest dobrą opcją terapeutyczną dla większości chorych na chłoniaki grudkowe - szczególnie dla grup średniego i niskiego ryzyka nawrotu wg skal prognostycznych FLIPI i PRIMA IP. W przypadku dużego stopnia zaawansowania klinicznego, dużego ryzyka nawrotu lub u chorych z dużym stopniem złośliwości histologicznej nie udowodniłam aby schemat RCVP był gorszy niż RCHOP. Potwierdziłam, że wskaźniki FLIPI i PRIMA są przydatne w prognozowaniu PFS a PRIMA również w OS, zaś chorzy z POD24 mają zdecydowanie gorsze rokowanie, w szczególności w odniesieniu do PFS. Zdarzenie wczesnej progresji było niezależne od zastosowanego schematu chemioterapii. W naszej obserwacji kolejne linie leczenia były skuteczne w tej grupie pacjentów.

Możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań: zanim będą dostępne nowe metody leczenia np. bardziej rozbudowana immunoterapia, u chorych na chłoniaki grudkowe nadal obowiązuje zasada rozpoczynania leczenia tylko tych pacjentów z progresywną postacią chłoniaka grudkowego lub w przypadkach, w których choroba upośledza wydolność fizyczną lub psychiczną pacjenta.

Używanie na co dzień w praktyce klinicznej czynnika rokowniczego PRIMA jest prostym narzędziem służącym do prognozowania odległych przeżyć.

Zastosowanie mało toksycznego schematu chemioterapii CVP w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20 jest efektywną opcją terapeutyczną dla przeważającej części pacjentów ale starając się podchodzić do chorych indywidualnie rozumiem, że część klinicystów wybiera RCHOP jako leczenie indukcyjne grupie pacjentów z klinicznymi czynnikami podwyższonego ryzyka nawrotu.

PUBLIKACJA TRZECIA: *Paszkiewicz-Kozik E., Michalski W., Taszner M., Mordak-Domagala M., Romejko-Jarosińska J., Knopińska- Pośluszny W., Najda J., Borawska A., Chełstowska M., Świerkowska-Czeneszew M., Dąbrowska-Iwanicka A., Malenda A., Druzd-Sitek A., Konecki R., Kumiega B., Osowiecki M., Ostrowska B., Szpila T., Szymański M., Targoński Ł., Domańska-Czyż K., Popławska L., Giebel S., Lange A., Pluta A., Zaucha J., Rymkiewicz G., Walewski J.: Ofatumumab with iphosphamide, etoposide and cytarabine for patients with transplantationineligible relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma, w: British Journal of Haematology, 2022, DOI:10.1111/bjh.18166*

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 25-35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tysięcy osób w populacji ogólnej na rok, a zachorowalność wzrasta z wiekiem. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię a leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, gdyż przeżycie pacjentów nie leczonych wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Zasadniczym celem terapeutycznym u chorych na DLBCL jest uzyskanie całkowitej remisji choroby i wyleczenie. Możliwe jest to u prawie 70% pacjentów po zastosowaniu immunochemioterapii RCHOP. W przypadku niepowodzenia leczenia, u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących zastosowanie chemioterapii ratunkowych z lub bez przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 a następnie konsolidacja wysokodawkowaną chemioterapią i autotransplantacja komórek krwiotwórczych (ASCT) jest nadal standardową metodą postępowania. Strategia ta pozwala uzyskać długotrwałe remisje skutkujące wyleczeniem u około 40% chorych. Pacjenci nie kwalifikujący się do ASCT mają złe rokowania i do niedawna mieli bardzo ograniczone możliwości terapii. Stosowanie standardowych schematów chemioterapii w drugiej i kolejnych liniach nie było skuteczne co jednoznacznie potwierdzono w metaanalizie SCHOLAR-1. Dlatego, jeszcze rok temu w wyborze terapii dla tej grupy chorych najważniejsze były nowe leki używane w badaniach klinicznych.

Od maja 2022 roku u chorych niekwalifikujących się do ASCT mamy w Polsce możliwość zastosowania drugiej linii immunochemioterapii w skład której wchodzi: przeciwciała monoklonalne anty-CD20, rytuksymab, anty-CD79b polatuzumab wedotyny oraz bendamustyna. Schemat ten zastosowany w drugiej linii pozwala na uzyskanie osiemnasto miesięcznej mediany przeżycia całkowitego. Poza tym na dalszym etapie możliwa jest

również kwalifikacja chorych do terapii limfocytami T z chimerowym receptorem CD19 (CART), która również od maja 2022 roku jest dostępna dla polskich chorych na nawrotowe odporne postacię chłoniaków DLBCL (po co najmniej 2 liniach terapii).

Jak już wcześniej wspominałam wytworzenie limfocytów T z ekspresją chimerowych receptorów anti-CD19 jest procesem co najmniej 2 tygodniowym, podczas którego może dojść do gwałtownej progresji chłoniaków agresywnych. Dlatego w pewnych przypadkach zasadnym jest podawanie chorym przez okres oczekiwania na CAR-T terapii pomostowych (bridging therapies), które spowalniają progresję choroby jednocześnie nie powodując bardzo nasilonych działań niepożądanych.

Celem wieloośrodkowego prospektywnego badania klinicznego II fazy PLRG8 była ocena skuteczności i tolerancji immunochemioterapii OIVAC (ofatumumab, ifosfamid, wepesid, arabinozyd cytozyny) u chorych na DLBCL, po niepowodzeniu schematu RCHOP i nie kwalifikujących się do ASCT.

Przesłankami do zastosowania schematu OIVAC były wyniki badania CORAL, w którym oceniano skuteczność terapii ratunkowych RICE i RDHAP. Wykazano, że pacjenci leczeni rytuksymabem w pierwszej linii gorzej odpowiadali na terapię ratunkową z tym samym przeciwciałem monoklonalnym. Postanowiliśmy zatem podawać chorym inne przeciwciało anti-CD20 - całkowicie ludzki ofatumumab. W obserwacjach klinicznych wykazano, że jest on skuteczny u chorych na chłoniaki grudek, którzy są oporni na inne przeciwciała anti-CD20. Założyliśmy, że zastosowanie ofatumumabu u chorych na DLBCL może przynieść podobne rezultaty.

Do tej pory nie ustalono, który schemat chemoterapii jest najskuteczniejszy w drugiej lub kolejnych liniach u chorych na DLBCL. Schemat IVAC, który w połączeniu ze schematem CODOXM został wcześniej przebadany na grupie chorych na chłoniaki Burkitta, charakteryzuje się dużą skutecznością mimo toksyczności. Opracowując projekt badania PLRG8, połączenie IVAC tak jak w oryginalnym protokole z cyklofosfamidem, dokсорubicyną i winkrystyną (CODOX) nie wydawało się zasadne ze względu na występowanie w CODOX tych samych co w CHOP cytostatyków. Obawialiśmy się również toksyczności, która w schemacie CODOXM/IVAC została określona jako znacząca, zwłaszcza u chorych na DLBCL.

Do badania PLRG8 mogli być włączani pacjenci po jednej jak i kilku kolejnych liniach leczenia, również po wcześniej zastosowanej procedurze ASCT. Aby zmniejszyć liczbę działań niepożądanych w grupie powyżej 60 roku życia zredukowaliśmy dawki leków cytostatycznych

wchodzących w skład IVAC. Cykle były podawane co 21-28 dni, maksymalnie do 6 podań. Siedemdziesięciu siedmiu chorych zostało zakwalifikowanych do badania PLRG8. Średnia wieku pacjentów wyniosła 56 lat, 49% (38 chorych) miało ponad 60 lat w chwili rozpoczęcia OIVAC. Obecność chorób współistniejących odnotowano u 64.9% chorych, u 20 pacjentów w wieku poniżej 60 lat, u 30 chorych starszych. W naszej grupie 78% chorych miało zaawansowaną chorobę w III/IV stopniu wg Ann Arbor, u 48% chorych występowały objawy ogólne, 58% przed rozpoczęciem leczenia w badaniu otrzymało więcej niż 1 linię leczenia ratunkowego zaś 36% pacjentów było wcześniej leczonych ponad 2 liniami ratunkowymi. Oporność na schemat RCHOP (brak odpowiedzi lub nawrót do 6 miesięcy od zakończenia leczenia) odnotowano u 59% chorych, 18 w grupie młodszych oraz częściej bo u 28 chorych starszych. Siedmiu z 77 pacjentów (9.1%) było przed włączeniem do badania poddanych procedurze ASCT. Należy jeszcze zwrócić uwagę, że do badania kwalifikowaliśmy nawet pacjentów w stopniu sprawności 3 i takich chorych było 39% (11 w wieku poniżej 60 lat, 19 starszych). Wymienione przeze mnie dane jednoznacznie wskazują, że włączeni do badania pacjenci stanowili przeleczone, obciążone i trudną w znalezieniu opcji terapeutycznych grupę. Każdy z włączonych do badania chorych otrzymał co najmniej 1 cykl OIVAC, mediana podanych cykli wyniosła 3 (od 1 do 6), 60 pacjentów otrzymało co najmniej 2 cykle. Pełne 6 cykli OIVAC podano 12 pacjentom. W okresie 12 miesięcy po zakończonym leczeniu OIVAC 18 chorych pozostało w obserwacji, 8 z nich mogliśmy zakwalifikować do ASCT zaś u 4 wykonano konsolidującą procedurę allotransplantacji. Odnotowaliśmy w sumie 39 zgonów i 38 przypadków progresji chłoniaka, 28 chorych zmarło z powodu progresji, 12 z powodu toksyczności terapii.

Zastosowanym leczeniem uzyskaliśmy odpowiedź u 54.5% (42/77) chorych: CR (28.6%) lub PR (26%). Po 2 podaniach OIVAC 51.9% chorych (40/77) uzyskało odpowiedź na leczenie a w kilku przypadkach kolejne cykle zwiększyły skuteczność terapii. Stopień odpowiedzi był podobny u pacjentów młodszych i starszych, gorzej odpowiadali pacjenci, którzy podczas rozpoczęcia terapii skarżyli się na objawy ogólne.

Mediany PFS i EFS wynosiły odpowiednio 16.3 oraz 16.2 miesięcy (95%CI: 13.0 – 19.5, 13.7 – 18.8) a mediana OS 22.7 miesięcy (95%CI: 15.9 – 29.5). Szanse na dłuższe przeżycia bez progresji lub zdarzeń mieli pacjenci w dobrym stanie sprawności, z mniejszą liczbą wcześniej stosowanych terapii oraz dłuższym czasem jaki upłynął między ostatnim leczeniem a włączeniem do badania PLRG8. Pozytywnie na przeżycia całkowite wpływał wiek poniżej

60 lat, stan sprawności i długość czasu jaki upłynął między ostatnim leczeniem a podaniem OIVAC. Szanse na przeżycie roku bez progresji i zdarzeń niepożądanych miało 61% chorych, a 33% i 24% odpowiednio 3 i 5 lat. Prawdopodobieństwa przeżyć całkowitych jedno, trzy i pięcioletnich wyliczono na 84.4%, 38.3% oraz na 30%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym były zdarzenia hematologiczne: neutropenia i małopłytkowość w stopniu 3 i 4, które dotyczyły każdego pacjenta i związane były ze stosowanym schematem IVAC. Stanowiły one 78.9% wszystkich raportowanych działań niepożądanych. Nie obserwowaliśmy powikłań, które były związane z podawaniem ofatumumabu jak również nieoczekiwanych zdarzeń, które powiązaliśmy z jednoczasowym stosowaniem immunochemioterapii łączącej ofatumumab ze schematem IVAC.

Podsumowanie: W roku 2011, kiedy rozpoczynaliśmy badanie PLRG8 możliwości leczenia chorych na oporną i nawrotową postać DLBCL były znacznie mniejsze niż obecnie i opierały się głównie na innych niż stosowane wcześniej schematach chemioterapii. Dlatego uzyskanie odpowiedzi na leczenie u ponad 54% pacjentów i mediana OS, która wyniosła 22.7 miesiąca po immunochemioterapii OIVAC były bardzo zachęcające szczególnie, w porównaniu z meta analizą SCHOLAR-1, której wyniki wskazały, że po zastosowaniu standardowych schematów ratunkowych jedynie około 26% chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie a mediana OS wynosi niewiele ponad 6 miesięcy. Szczególnie zachęcający do stosowania schematu IVAC jest fakt, że mimo spodziewanej a następnie raportowanej znaczącej toksyczności hematologicznej podjęliśmy się leczenia bardzo trudnej populacji chorych w tym starszych, z chorobami współistniejącymi, opornych na RCHOP oraz w 1/3 w niezadowalającym stanie sprawności ECOG 3.

Wyniki naszego badania nie upoważniają do wyciągnięcia wniosków zalecających w przyszłości stosowanie ofatumumabu zamiast rytuksymabu u chorych na nawrotowe DLBCL. Podawanie ofatumumabu nie zwiększało toksyczności prowadzonego leczenia ale również nie miało istotnego znaczenia w osiągnięciu efektu terapeutycznego. Wnioski te można wysunąć pośrednio na podstawie porównania wyników badania PLRG8 z obserwacjami innych autorów, którzy stosowali RIVAC w podobnych sytuacjach klinicznych oraz badań prowadzonych z użyciem standardowych terapii ratunkowych opartych na platynach z lub bez przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Rozpoczynając badanie PLRG8 nie znaliśmy wyników wieloośrodkowego randomizowanego badania ORCHARD, w którym jednoznacznie stwierdzono, że immunochemioterapia oparta na ofatumumabie

i rytuksymabie ma jednakową skuteczność w leczeniu ratunkowym chorych na DLBCL. Możliwym jest, że rezultaty trwających badań klinicznych wykażą, że immunochemioterapia oparta na przeciwciałach monoklonalnych anti-CD20 u chorych na DLBCL w fazie pierwszego lub kolejnych nawrotów nie jest bezwzględnie konieczna szczególnie jeśli w leczeniu indukcyjnym używano rytuksymabu. W takich przypadkach nowe rodzaje terapii a w przypadkach braku dostępności sama chemioterapia, (preferowany przeze mnie jest schemat IVAC) może być wystarczająca i skuteczna na tyle, że można ją wykorzystać jako leczenie ratunkowe np. przez ASCT lub pomostowe przed bardziej zaawansowanymi metodami immunoterapii.

Możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań: Terapia CART jest coraz powszechniej stosowaną metodą leczenia chorych na nawrotową/oporną postać DLBCL ale wciąż potrzebujemy relatywnie długiego czasu na wytworzenie modyfikowanych genetycznie limfocytów T. Dlatego istnieje zapotrzebowanie na skuteczne terapie pomostowe szczególnie u chorych na agresywne chłoniaki. Dostępność nowoczesnych metod jest nadal ograniczona, w mojej opinii schemat OIVAC (lub IVAC) szczególnie jeśli jest zastosowany w modyfikowanych dawkach u chorych starszych i podawany jako maksymalnie 3-cia linia leczenia, mógłby spełniać taką rolę. Wyniki naszego badania wskazują, że nawet u chorych na chłoniaki DLBCL, oporne, po wielu nawrotach, schematem IVAC (OIVAC) możemy uzyskać co najmniej częściową odpowiedź w większości przypadków i zapewnić około połowie pacjentów możliwość przeżycia bez progresji lub zdarzeń ponad rok.

PUBLIKACJA CZWARTA: Paszkiewicz-Kozik E.: Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: recommendations and unresolved dilemmas, w: Acta Haematologica Polonica, vol. 52, nr 4, 2021, ss. 314-319, DOI:10.5603/AHP.2021.0060

Immunochemioterapia z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 stanowi element terapii nieklasycznej guzkowej z przewagą limfocytów odmiany chłoniaka Hodgkina (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma; NLPHL).

NLPHL jest rzadką jednostką chorobową występującą w Europie z częstością 2.3 przypadków na 100 tysięcy osób populacji ogólnej na rok, w Polsce rozpoznawanych jest tylko około 30-40 przypadków NLPHL rocznie. Większość chorych ma wyjściowo mały stopień zaawansowania (CSI/II), bez czynników ryzyka w tym choroby masywnej (> 10 cm

średnicy) lub innych cech definiowanych przez grupy europejskie EORTC/LYSA i niemiecką German Hodgkin Study Group (GHSg).

Zastosowanie w pierwszej linii radioterapii u chorych w stopniu zaawansowania IA jest skuteczne i powoduje, że 8-letnie prawdopodobieństwa przeżyć wolnych od progresji oraz całkowitych (PFS i OS) wynoszą 91% i 99% . Podobnie dobre wyniki leczenia uzyskuje się u chorych na NLPHL w stopniu CSIIA z chorobą, którą można objąć jednym polem napromieniania.

W przypadku radykalnej resekcji zajętego przez NLPHL węzła chłonnego w stopniu IA można rozważyć zaniechanie nawet miejscowego leczenia radioterapią. Dane literaturowe wskazują, że pozostawienie chorego w obserwacji po zabiegu chirurgicznym skutkuje 10 letnim prawdopodobieństwem przeżyć całkowitych około 91%.

Zastosowanie samego rytuksymabu w leczeniu indukującym u chorych na NLPHL o małym stopniu zaawansowania było analizowane w badaniu fazy II przez grupę niemiecką. Wykazano, że po zastosowaniu 4 co-tygodniowych dawek rytuksymabu 100 % chorych uzyskuje odpowiedź, w tym 85% CR, ale trwają one stosunkowo krótko. Odsetek PFS po 3 latach wynosił 81.4%, OS 100%. Nie obserwowano działań niepożądanych w stopniu 3/4. Podobne wyniki uzyskano u 39 chorych leczonych rytuksymabem (cztery podania co tydzień), a następnie randomizowanych do dwóch grup: kończącej leczenie lub kontynuujących przez 2 lata rytuksymab. Wszyscy chorzy odpowiedzieli na leczenie indukujące, w tym 67% uzyskało CR. Prawdopodobieństwo przeżycia pięciu lat bez progresji wynosiło 39% dla chorych leczonych tylko 4 tygodnie i 58.9% w przypadku jeśli leczenie zawierało fazę podtrzymania.

Immunochemioterapia jest tak samo skuteczna jak leczenie miejscowe ale powoduje więcej działań niepożądanych.

Radioterapia jest zatem najczęściej rekomendowaną metodą leczenia chorych na NLPHL w stopniu CSI/IIA. Immunoterapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo czujna obserwacja mogą być rozważane indywidualnie także u chorych starszych, w gorszym stanie ogólnym, chorobami współistniejącymi, szczególnie jeśli wykluczają one zastosowanie radioterapii.

Immunochemioterapia z przeciwciałem anti-CD20 jest zalecana pacjentom w stadium zaawansowania II z chorobą masywną lub w stopniach III i IV. Kwestią otwartą pozostaje wybór schematu chemioterapii. Większość autorów dokonuje wyborów między ABVD

(doksorubicyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna) lub CHOP. Oba te schematy zawierają w swoim składzie leki skuteczne w leczeniu chorych na chłoniaki. Za wyborem ABVD przemawia doświadczenie w leczeniu tym schematem klasycznych postaci chłoniaka Hodgkina, za CHOP – skuteczność „złotego standardu” dla DLBCL. Doświadczenia z ośrodków włoskich i brytyjskich wskazują, że znacząca większość chorych, którym podano R-ABVD odpowiada na terapię. Ten rodzaj immunochemioterapii był bardzo dobrze tolerowany, nie obserwowano powikłań hematologicznych lub poza-hematologicznych w stopniach 3/4. Prognozowane przeżycia 6 lat bez progresji wynoszą 75%, a przeżycie całkowite 100%.

Opublikowano również doświadczenia w stosowaniu indukcyjnej immunochemioterapii RCHOP. W grupie 27 chorych, którzy otrzymali RCHOP (7 chorych dodatkowo miało zastosowaną radioterapię) wszyscy pacjenci odpowiedzieli na leczenie, 89% uzyskało CR. W trakcie 6.7 lat obserwacji prognozowane przeżycie 5 i 10 lat bez progresji wynosiło 88.5% oraz 59.3%. W publikacji nie przedstawiono danych na temat toksyczności, ale spodziewam się, że może być podobna jak w grupach chorych leczonych z powodu DLBCL – czyli z pewnym odsetkiem, możliwych do opanowania neutropenii, trombocytopenii i infekcji.

Interesującą jest koncepcja stosowania w pierwszej linii u chorych na NLPHL schematów chemioterapii dedykowanych chłoniakom indolentnych. Takie postępowanie można rozważać u pacjentów w stadiach zaawansowanych NLPHL, bez czynników ryzyka i posiadających wzór nacieku nowotworowego w węzle chłonnych zdefiniowanego jako grudkowy (nodular growth pattern : classical B-cell rich nodular: A or serpiginous: B). Istnieją pojedyncze doniesienia opisujące podawanie schematów CVP lub bendamustyny u chorych dorosłych. Uważam, że takie podejście byłoby korzystne dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów zarówno z powodu efektywności jak i dobrej tolerancji terapii. Niestety teza ta jest trudna do sprawdzenia. Zaprojektowanie badania klinicznego z wystarczającą liczebnością grupy jest bowiem trudne do przeprowadzenia.

U chorych na NLPHL nawroty mogą występować wcześniej, ale również nawet kilkanaście lat po zakończonym leczeniu. Ekspresja antygenu CD20 jest stała, zatem immunoterapia z przeciwciałem anti-CD20 powinna być rozważana na każdym etapie choroby z wyjątkiem sytuacji, gdy nawrót chłoniaka występuje do 6 miesięcy od zakończenia terapii z udziałem przeciwciała anti-CD20.

W chorobie nawrotowej można stosować rytuksymab samodzielnie co tydzień cztery razy a następnie przedłużyć leczenie o fazę podtrzymania do 2 lat co skutkuje przedłużeniem

PFS w porównaniu do krótkiej miesięcznej immunoterapii. Rola immunochemioterapii jest szczególnie ważna jeśli rozważamy wykonanie ASCT. Dołączenie rytuksymabu do chemioterapii ratunkowej znacząco poprawia skuteczność leczenia: 5 letni EFS wynosił 76% jeśli wykonano ASCT bez wcześniejszego rytuksymabu oraz 100% jeśli częścią terapii ratunkowej był rytuksymab.

Podsumowanie: Immunochemioterapia z przeciwciałem anti-CD20 jest standardem postępowania indukcyjnego u chorych na NLPHL w stadium zaawansowania II z chorobą masywną i III/IV. Wybór pomiędzy ABVD i CHOP jest dokonywany indywidualnie.

W chorobie nawrotowej immunoterapia i immunochemioterapia ma przewagę nad chemioterapią. Dołączenie rytuksymabu do chemioterapii ratunkowej przed ASCT zwiększa skuteczność leczenia.

Możliwość praktycznego wykorzystania wyników badań: Zalecenia międzynarodowych towarzystw onkologicznych wskazują, że postępowanie u chorych na nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina może być kompatybilne do postaci klasycznej. Powinno się jednak pamiętać o dołączaniu do schematów terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Podawanie rytuksymabu w monoterapii jako leczenia indukcyjnego powinno być rozważane jedynie u chorych w gorszym stanie ogólnym. Podawanie rytuksymabu z lub bez chemioterapii w chorobie nawrotowej jest zalecane indywidualnie.

Wnioski i praktyczne znaczenie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

*** U chorych na chłoniaki grudekowe oraz chłoniaki strefy brzeżnej w leczeniu pierwszoliniowym schematy chemioterapii CVP i CHOP cechuje podobna skuteczność jeśli stosujemy je razem z rytuksymabem oraz następującą po nich 2-letnią fazą terapii podtrzymującej przeciwciałem anti-CD20.**

*** Schemat CHOP wywołuje więcej wczesnych działań niepożądanych niż CVP.**

*** W powodów wymienionych powyżej u chorych na chłoniaki grudekowe i strefy brzeżnej schemat CHOP powinien być zachowany do leczenia nawrotów lub przypadków transformacji chłoniaka indolentnego do postaci agresywnych.**

*** Chorzy na chłoniaki z małych limfocytów B powinni być leczeni immunochemioterapią dedykowaną przewlekłej białaczce limfocytowej.**

*** U około 50% chorych na nawrotowe chłoniaki DLBCL możliwe jest uzyskanie odpowiedzi jeśli w leczeniu ratunkowym zastosuje się immunochemioterapię OIVAC.**

*** Redukcja dawek cytostatyków u chorych powyżej 60 roku życia umożliwia leczenie chorych w gorszym stanie ogólnym i z chorobami współistniejącymi.**

*** Chemoterapia IVAC jest najskuteczniejsza, jeśli podana jest jako pierwsza linia terapii ratunkowej i u pacjentów z chłoniakiem chemiowrażliwym.**

*** Mając możliwość kwalifikowania chorych do terapii CART chemioterapia IVAC może być wykorzystywana jako leczenie pomostowe w oczekiwaniu na wytworzenie modyfikowanych limfocytów T.**

*** Potencjał mobilizacyjny schematu IVAC do kolekcji limfocytów T wymaga sprawdzenia. Doświadczenia własne, w mobilizacji komórek krwiotworzenia po IVAC u chorych na chłoniaki agresywne dają nadzieje, że po tym schemacie, szczególnie jeśli będzie on podany jako pierwsze leczenie ratunkowe, kolekcja limfocytów T będzie możliwa do przeprowadzenia.**

*** Dokładne wskazanie miejsca i czasu, w którym immunochemioterapia z udziałem rytuksymabu stwarza największe korzyści dla chorego na nieklasyczną postać chłoniaka Hodgkina jest trudne, dlatego powinny być podejmowane próby zorganizowania wieloośrodkowych badań klinicznych u chorych na NLPHL.**

Piśmiennictwo (alfabetycznie)

1. Advani R.H., Horning S.J., Hoppe R.T. et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014; 32(9): 912–918.
2. Akhtar S., Elhassan T., Edesa W. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Ann Hematol. 2015; 95(1): 49–54.
3. Al-Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D. et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010; 28(5):793–799.
4. Ardeschna K.M., Smith P., Norton A. et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9383):516-22.
5. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, de Jesús Nambo M. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10(2):125-8
6. Bachy E., Seymour J.F., Feugier P., et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. J Clin Oncol. 2019;37(31):2815-24.
7. Becker M., Tschene B., Reeb M. et al. Bendamustine as first-line treatment in patients with advanced indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma in German routine clinical practice. Ann Hematol. 2015; 94, 1553–1558.

8. Binkley M.S., Rauf M.S., Milgrom S.A., et al. Stage I-II nodular lymphocyte- predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. *Blood*. 2020; 135(26): 2365–2374.
9. Casan J, Wolyncewicz G, Alam W, Opat S, Gregory G, Shortt J, et al. R-IVAC salvage therapy in relapsed and refractory DLBCL. *Hematological Oncology*. 2019;37(S2):435-6.
10. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33:2516-2522.
11. Cencini E., Fabbri A., Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2017; 176(5): 831–833.
12. CHMP recommends EU conditional approval of Roche's potential first-in-class bispecific antibody mosunetuzumab for people with relapsed or refractory follicular lymphoma. News release. Roche; April 22, 2022. Accessed April 25, 2022.
13. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
14. Conconi A., Lobetti-Bodoni C., Montoto S. et al. Life expectancy of young adults with follicular lymphoma *Ann Oncol*. 2015;26: 2317–2322.
15. Crump M., Kuruvilla J., Couban S., et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-6.
16. Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
17. Davidson K.L., Devaney M.B., Tighe J.E. et al. A pilot study of CODOX-M/IVAC in primary refractory or relapsed high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group Study. *Haematologica*. 2003; 88(12): 1366-71.
18. Dreyling M., Ghielmini M., S. Rule S. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
19. De Vita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8643-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
20. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., et al. ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 4): iv19–iv29.
21. Eichenauer D.A., Fuchs M., Plütschow A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011; 118(16): 4363–4365.
22. Eichenauer D.A., Plütschow A., Fuchs M. et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2857–2862.
23. Eichenauer D., Plütschow A., Schröder L. et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2018; 132(14): 1519–1525.
24. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; 130(4): 472–477.
25. Ferrara C., Stuart F., Sondermann P. et al. The carbohydrate at FcγRIIIa Asn-162. An element required for high affinity binding to non-fucosylated IgG glycoforms. *J Biol Chem*. 2006 Feb 24;281(8):5032-6.
26. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90.
27. Hagenbeek A., Gadeberg O., Johnson P. et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood*. 2008; 111(12): 5486-95.

28. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725-3732.
29. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines> B cell-lymphomas version 4.2022
30. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines> Hodgkin Lymphoma version 2.2022
31. Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, www.onkologia.org
32. Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
33. Marcus R., Imrie K., Belch A. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005; 105: 1417–1423.
34. Marcus R., Imrie K., Solal-Céligny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579-4586.
35. Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol*. 2002; 13(8): 1264-74.
36. Mey UJ, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschlueter M, et al. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2558-66.
37. Mössner E., Brünker P., Moser S. et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393-402.
38. Provencio M., Sabín P., Gomez-Codina J. et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Groupregistry . *PLoS One*. 2017 May;12(5):e0177204.
39. Prusila R.E., Haapasaari K.M., Marin K. et al. R-Bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol*. 2018; 57(9): 1265–1267.
40. Rummel, M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle- cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203–10.
41. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R., et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155-65.
42. Shankar A., Hall G.W., Gorde-Grosjean S. et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer*. 2012; 48(11): 1700–1706.
43. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
44. Taylor R.P., Pawluczko W., Beum P.V. et al. Complement Activation and Complement-Mediated Killing of B Cells Promoted by Anti-CD20 Monoclonal Antibodies (mAb) Rituximab and Ofatumumab Are Rapid, and Ofatumumab Kills Cells More Rapidly and with Greater Efficacy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2007; 110: 2352.
45. Walewski J., Szpila T., Jurczak J. et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction therapy and maintenance rituximab for indolent lymphoma. A multicenter phase III randomized study PLRG-4 by the Polish Lymphoma Research Group. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. *Hematol. Oncol*. 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstr 8.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

a. Dane bibliometryczne – podsumowanie dorobku naukowego

(stan na dzień 23.08.2022)

Jestem autorką i współautorką artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach o łącznej punktacji: **IF: 168,7 pkt, MNiSW: 1806 pkt.**

W skład dorobku publikacyjnego wchodzi:

Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe: IF: 162,983 pkt, MNiSW: 1545 pkt (n=29);

Opisy przypadków: IF: 3,1455 pkt, MNiSW: 40 pkt (n=3);

Prace poglądowe: MNiSW: 112 pkt (n=6);

Rozdziały w podręcznikach krajowych: 6;

Listy do redakcji czasopism posiadających IF: 2.58 (n=1);

Opublikowane wystąpienia zjazdów międzynarodowych: 66;

Opublikowane wystąpienia ze zjazdów krajowych: 17.

Łączna liczba cytowań wynosi:

* 268 cytowań, bez autocytowań 258, indeks Hircha wynosi: 9 (źródło: ISI Web of Science Core Collection)

* 302 cytowań, bez autocytowań 293, indeks Hircha wynosi: 9 (źródło: Scopus)

W załączniku nr 7 przedstawiłam analizę bibliometryczną publikacji sporządzoną przez Bibliotekę Naukową, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

W załączniku nr 8 przedstawiłam wykaz innych publikacji i wystąpień poświadczony przez Bibliotekę Naukową, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

b. Inne wybrane obszary badań naukowych

Leczenie nowotworów interesowało mnie od czasów studenckich, pierwsze kroki w poznawaniu tej dziedziny medycyny stawiałam w Onkologicznym Kole Studenckim prowadzonym w latach 90 XX wieku w Centrum Onkologii w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii) przez Panią doktor Renatę Karczmarczyk. Wtedy wiedziałam już, że leczenie chorych na nowotwory będzie najważniejszą częścią mojej przyszłej pracy zawodowej.

Właściwie „od zawsze” jestem związana z Kliniką Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, kierowaną wcześniej przez dr Janusza Medera, obecnie przez prof. Jana Walewskiego. Głównym obszarem moich zainteresowań jest diagnostyka, leczenie i opieka nad chorymi na chłoniaki. Współpracuję z Zakładem Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej obecnie kierowanym przez prof. Monikę Prochorec-Sobieszek, gdzie pierwsze prace badawcze pisałam ze wsparciem merytorycznym Pani prof. Olgi Mioduszeewskiej a teraz współpracuje z prof. Anną Szumerą-Ciećkiewicz, prof. Grzegorzem Rymkiewiczem. Moje zainteresowania naukami podstawowymi rozwijam dzięki współpracy z Zakładem Onkologii Molekularnej i Translacyjnej (prof. Janusz Siedlecki, dr Anna Fabisiwicz), Zakładem Genetyki (prof. Jerzy Ostrowski, dr Anna Kluska), Zakładem Immunologii (prof. Elżbieta Sarnowska, prof. Sergiusz Markowicz) oraz wieloma ośrodkami onko-hematologicznymi w Polsce i zagranicą.

Moje główne osiągnięcia zawodowe oraz naukowe związane są z pracą w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Narodowego Instytutu Onkologii a powstały dzięki niezwykle ważnemu dla mnie wsparciu jej kierownika prof. Jana Walewskiego.

Codziennie jak również podczas dyżurowej opieki nad chorymi jako lekarz klinicysta jestem skupiona na indywidualnym podejściu do pacjenta, zaangażowana w badania nad stosowaniem nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych u chorych na chłoniaki.

Szczególnym przedmiotem moich zainteresowań są chłoniaki indolentne i chłoniak Hodgkina. Aktywnie uczestniczę w pracach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków w sekcji chłoniaków indolentnych jak również sekcji chłoniaka Hodgkina, której jestem współprzewodniczącą wspólnie z prof. Janem Zauchą.

W swojej pracy do diagnostyki i monitorowania odpowiedzi u chorych na chłoniaki wykorzystuje techniki laboratoryjne: cytometrię przepływową, hybrydyzację in situ,

fluorescencyjną hybrydyzację, reakcje odwrotnej polimerazy, metody mikromacierzy tkankowych, obrazowanie z udziałem pozytonowej tomografii emisyjnej.

Szczególnie ważnym obszarem moich zainteresowań są badania kliniczne, które uważam za kluczowe w rozwoju nowych metod leczenia i osiągnięciu poprawy rokowania u pacjentów onkologicznych. Dlatego aktywnie uczestniczę w ich projektowaniu (czego przykładem są moje dwa główne osiągnięcia naukowe) oraz biorę w nich udział jako współbadacz, koordynator lub badacz główny.

Jestem autorką i współautorką prac poglądowych, rozdziałów w podręcznikach krajowych oraz prac kazuistycznych z zakresu hematologii.

Chcąc pomagać pacjentom na wiele sposobów, jestem również autorką poradników dla chorych na chłoniaki.

Przedstawiam omówienie dorobku naukowego związanego z moimi zainteresowaniami dotyczącymi chłoniaka Hodgkina i chłoniaka grudkowego. Osiągnięcia te zostały opisane z zachowaniem podziału tematycznego oraz chronologii czasowej publikacji.

Załącznik 7 i 8 z analizą bibliometryczną zawiera pełny spis moich osiągnięć naukowych związanych z opieką na chorymi na nowotwory układu chłonnego.

*** Leczenie chorych na nawrotową postać chłoniaka Hodgkina**

Wstęp

Chłoniak Hodgkina (HL) cechuje się klonalnym rozrostem limfocytów B, które przyjmując formę komórek nowotworowych Reed-Sternberga lub Hodgkina są otoczone prawidłowymi komórkami stanu zapalnego tworząc naciek nowotworowy. 95% HL stanowi postać klasyczna, 5% nieklasyczna guzkowa z przewagą limfocytów.

Chłoniak Hodgkina jest nowotworem chemiowrażliwym. Niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania co najmniej 75% chorych na klasyczną postać HL uzyskuje długotrwałe odpowiedzi na leczenie i może być uznanych za wyleczonych po zastosowaniu chemioterapii z lub bez radioterapii.

U około 10–20% chorych z postacią ograniczoną i u 15–30% z zaawansowaną nie udaje się uzyskać trwałych remisji leczeniem pierwszej linii. W takich przypadkach chorym w dobrym

stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących rekomenduje się podanie chemioterapii ratunkowej a po uzyskaniu odpowiedzi konsolidacji za pomocą ASCT. Największe szanse na wyleczenie po ASCT mają pacjenci, którzy uzyskują CR przed chemioterapią mieloablacyjną oraz auto-transplantacją.

Chorzy nie kwalifikujący się do ASCT mają gorsze rokowanie. Otrzymują często schematy chemioterapii z intencją paliatywną. Gemcytabina i bendamustyna są lekami cytotoksycznymi o dużym potencjale przeciwnowotworowym jeśli stosowane są w fazie nawrotu HL. Dostępne od około 5 lat przeciwciała monoklonalne anty-CD30 lub anty-PD1 przyczyniły się do poprawy rokowania chorych na tym etapie choroby. W fazie badań są również terapie celowane skierowane przeciw określonym cząsteczkom, enzymom lub drogom przekazywania wewnątrzkomórkowego w komórkach Reed-Sternberga i Hodgkina.

Przedstawiam najważniejsze publikacje dotyczące sposobów postępowania u chorych na nawrotową i oporną postać HL, które powstały z moim udziałem.

*1. Rybka J., Jurczak W., Giza A., **Paszkiewicz-Kozik E.**, Kumiega B., Drozd-Sokołowska J., Butrym A., Kulickowski K., Wróbel T.: Gemcitabine-based treatment in poor-prognosis patients with relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma and non-Hodgkin Lymphoma - A multicenter polish experience, w: Advances in Clinical and Experimental Medicine, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, vol. 24, nr 5, 2015, ss. 783-789.*

W publikacji opisujemy doświadczenia zebrane w kilku ośrodkach onkohematologicznych w Polsce na temat przydatności stosowania gemcytabiny w leczeniu chorych na nawrotowe i oporne postaci HL.

Do leczenia gemcytabiną zakwalifikowano 42 chorych na HL oraz 26 na chłoniaki nieHodgkina z komórek B i T. Mediana wieku wyniosła 36 lat, mediana liczby zastosowanych linii leczenia wyniosła 4 (zakres od 2 do 6). 23 chorym (34%) podawano gemcytabinę w monoterapii, u pozostałych w schematach GVD, IGEV lub z cis-platyną. W tej bardzo przeleczonej grupie 31 chorych (46%) odpowiedziało na leczenie, 14 pacjentów (21%) uzyskało CR. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy (2-52 miesiące). U 26 pacjentów przeprowadzono ASCT. Przeżycie było dłuższe u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię i jeśli gemcytabina była podawana w połączeniu z innymi cytostatykami. Nie obserwowano niespodziewanej toksyczności poza powikłaniami hematologicznymi. Wyniki tej analizy potwierdziły, że gemcytabina jest wartościowym lekiem dla chorych w przypadku

nawrotowej i odpornej postaci HL i powinna być składnikiem schematów ratunkowych jeśli stosujemy chemioterapię przed ASCT a również u chorych nie kwalifikujących się do tej procedury.

2. Moskowitz C., Paszkiewicz-Kozik E., Nadamanee A., Masszi T., Hołowiecki J., Abidi M., Chen A., Stiff P., Viviani S., Bachanova V., Lee S., Carlson P., Larsen E., Hunder N., Sweetenham J.: Analysis of primary-refractory Hodgkin lymphoma pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant, w: Hematological Oncology, vol. 33, nr S1, 2015.

Publikacja powstała dzięki uczestnictwu Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego w badaniu AETHERA. Było to wieloośrodkowe międzynarodowe badanie III fazy dla chorych na opornego i nawrotowego HL, którzy po chemioterapii ratunkowej i ASCT byli randomizowani do trwającego rok leczenia podtrzymującego skoniugowanym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD30 – brentuksymabem wedotyny (BV) lub placebo. Do badania zakwalifikowano 329 chorych. Włączyliśmy do badania najwięcej chorych na świecie, wśród których najliczniejszą grupę stanowili pacjenci leczeni przeze mnie (15 chorych). Już we wstępnych wynikach wykazano, że zastosowanie BV po ASCT skutkuje wydłużeniem PFS w porównaniu do chorych, którzy otrzymywali placebo.

Głównym celem tej analizy było sprawdzenie, czy w podgrupie chorych pierwotnie opornych na chemioterapię (197 pacjentów) podanie BV po ASCT wydłuży PFS w porównaniu do placebo. Mediana wieku w tej podgrupie chorych wyniosła 32 lata. Leczenie składające się z 16 podań zakończono u 51% chorych w grupie otrzymującej BV i u 49% otrzymujących placebo. Terapię przerywano przedwcześnie z powodu: progresji HL (20% w grupie BV, 43% placebo) lub działań niepożądanych (26% BV, 6% placebo). Dwu letnie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji wyniosło 65% w grupie leczonej BV zaś 45% w grupie z placebo. W podgrupie pacjentów z pierwotnie opornym HL odsetki PFS po dwóch latach wyniosły odpowiednio 60% i 42%. Im chory miał więcej czynników ryzyka tym większą korzyść odnosił z podawania BV po ASCT. Potwierdzono, że również w grupie chorych chemoopornych jeśli uda się doprowadzić do ASCT, przedłużenie terapii o BV po przeszczepieniu jest korzystne dla pacjentów.

Badanie AETHERA jest badaniem rejestracyjnym dla brentuksymabu wedotyny we wskazaniu: leczenie podtrzymujące po ASCT u chorych na HL z dużym ryzykiem nawrotu.

3. Paszkiewicz-Kozik E., Tyczynska A., Kotarska M., Szymański M., Targoński Ł., Drozd-Sokołowska J., Rybka J., Wojciechowska-Lampka E., Tajer J., Popławska L., Romejko-Jarosińska J., Osowiecki M., Rybski S., Zaucha J., Walewski J.: Bendamustine, gemcitabine, and Dexamethasone (BGD) chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is effective treatment for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (rHL) – results of the Polish lymphoma research group (PLRG) pilot study – pre-PLRG-HL1, w: HemaSphere, vol. 2, suppl., 2018, s. 43.

Gemcytabina i bendamustyna są lekami o znaczącej aktywności przeciwnowotworowej u chorych na HL w fazie oporności lub nawrotu. Armando Santoro w roku 2016 opisał wyniki badania II fazy u chorych na oporne/nawrotowe HL leczonych schematem BeGeV (bendamustyna, gemcytabina, vinorelbina). W roku 2017 Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (przy moim znaczącym udziale) zainicjowała badanie II fazy BURGUND, do którego kwalifikowani są chorzy na HL z pierwotną opornością lub nawrotem chłoniaka. Jako leczenie ratunkowe stosowany jest schemat BGD: bendamustyna, 90 mg/m² iv, dni 1, 2, gemcytabina 800 mg/m² iv, dni 1, 4, dexamethasone 20 - 40 mg iv/po dni 1,2,3,4 co 21-28 dni od 2 do 4 cykli. W przypadku uzyskania co najmniej PR pacjenci są kwalifikowani do ASCT. Głównymi punktami końcowymi są częstość całkowitych odpowiedzi metabolicznych po 2-óch cyklach BGD oraz PFS mierzony od zakończenia BGD i ASCT, drugorzędowe punkty kontrolne obejmują zdolność mobilizacji komórek krwiotworzenia schematem BGD oraz ocena toksyczności terapii.

Publikacja przedstawia wyniki wczesnej analizy, jaka została przeprowadzona po zakwalifikowaniu do badania 30 pacjentów (założona całkowita liczebność grupy wynosi 132 pacjentów, stan rekrutacyjny na maj 2022 wynosi 105 chorych). W opisywanej analizie: mediana wieku pacjentów wyniosła 28 lat (22-67), 23 chorych (77%) było pierwotnie opornych. Liczba cykli BGD wynosiła: 2 u 9 pacjentów, 3 u 9 chorych, 4 u 10 chorych. Dwóch pacjentów przerwało leczenie po 1-szym BGD z powodu nasilonych reakcji skórnych. W grupie badanej 21 chorych uzyskało CR (70%), 5 PR (17%), u 3 chorych (10%) stwierdzono progresję (PD). Przedłużenie terapii do 4 cykli BGD pogłębiło odpowiedź i skutkowało konwersją PR do CR u 2 pacjentów. Kolekcję komórek krwiotworzenia wykonano u 27 pacjentów, u 26 chorych w czasie zbierania danych do tego doniesienia wykonano ASCT. Mediana czasu obserwacji wyniosła 12.2 miesiąca, prawdopodobieństwo przeżycia roku bez progresji wyniosło 68%. Działania niepożądane w stopniu równym lub większym

niż 3 terapii obejmowały: zapalenia płuc (10%), reakcje skórne (10%), nudności (10%), gorączkę (7%).

Wczesne wyniki zachęciły nas do dalszej rekrutacji do badania BURGUND wykazując, że zdolność mobilizacyjna schematu BGD jest wystarczająca, toksyczność akceptowalna a większość chorych uzyskuje CR przed ASCT.

4. Walewski J., Hellmann A., Siritanaratkul N., Ozsan G., Ozcan M., Chuncharunee S., Goh A., Jurczak W., Koren J., **Paszkiewicz-Kozik E., Wang B., Singh S., Huebner D., Engert A., von Tresckow B.: Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy, w: British Journal of Haematology, vol. 183, nr 3, 2018, ss. 400-410.**

Przeciwciała monoklonalne wpłynęły na poprawę rokowania chorych na oporne nawrotowe postacie HL również w przypadkach gdy pacjenci nie mogą być kwalifikowani do ASCT.

Powyższa publikacja powstała dzięki współpracy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego z ośrodkami z Europy. W ramach badania IV fazy (NCT01990534) ocenialiśmy czy podanie BV u chorych po co najmniej jednej linii leczenia ratunkowego lub/i nie kwalifikujących się do ASCT przyniesie korzyść kliniczną w postaci CR lub PR, istotnej długości trwania odpowiedzi, czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, również możliwości przeprowadzenia ASCT.

Zakwalifikowano 60 pacjentów, którzy otrzymywali BV w monoterapii w sposób standardowy co 3 tygodnie. Wykazaliśmy, że połowa chorych uzyskała obiektywną odpowiedź na leczenie (12% CR) a u 47% chorych przeprowadzono ASCT. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4.6 miesiąca, w przypadkach uzyskania CR – 6.1 miesiąca. Połowa chorych pozostawała bez progresji przez 4.8 miesiąca i oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy w całej grupie wyniosło 86%.

Polineuropatia obwodowa (u 35% chorych), gorączka (18%), biegunka i neutropenie (10%) były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania BV.

Obserwacjami tymi potwierdziliśmy skuteczność BV u części chorych chemoopornych co umożliwiło ich kwalifikację do ASCT.

5. Czyż A., Łojko-Dankowska A., Giza A., Długosz-Danecka M., Jurczak W., Romejko-Jarosińska J., **Paszkiewicz- Kozik E.**, Rybka J., Drozd-Sokołowska J., Subocz E., Czerw T., Nasilowska-Adamska B., Kolkowska A., Mańko J., Hawrylecka D., Knopińska-Postuszny W., Szymańska A., Gil L., Komarnicki M., Hus M., Walewski J., Giebel S., Wróbel T., Zaucha J.: *Improved Treatment Outcomes for Patients with Hodgkin Lymphoma Relapsing after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Brentuximab Vedotin Era - the Real-Life Report from the Polish Lymphoma Research Group*, w: *Blood*, vol. 134, nr Supplement_1, 2019, ss. 5276-5276.

Chemiooporność może występować już na etapie leczenia pierwszej linii jak i ujawnić się w trakcie następujących po sobie nawrotów. W takich sytuacjach podawane po sobie schematy klasycznej chemioterapii są najczęściej nieskuteczne i wywołują jednocześnie coraz więcej działań niepożądanych.

Celem wieloośrodkowej analizy, która powstała dzięki współpracy kilku polskich ośrodków onkohematologicznych skupionych w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków było sprawdzenie czy leczenie ratunkowe oparte na BV jest porównywalne do podawanej na tym samym etapie choroby chemioterapii (grupa historyczna). Kolejnym celem było sprawdzenie czy zastosowanie BV po ASCT pozwala na uzyskanie odpowiedzi dzięki, której możliwe jest wykonanie allotransplantacji komórek krwiotworzenia lub przeprowadzenie drugiego ASCT.

W badaniu analizowano dwie grupy chorych – leczonych standardowymi schematami chemioterapii w fazie nawrotu po ASCT w latach 2001-2013, 121 chorych (G1) oraz grupę 44 pacjentów, którzy w latach 2012-2018 otrzymali po ASCT BV w monoterapii lub połączony z klasycznymi schematami chemioterapii (G2). Pomimo 3-kronie liczniejszej grupy historycznej, cechy kliniczne w obu kohortach były porównywalne. Jedynie pacjenci, którzy otrzymywali BV mieli zastosowaną większą liczbę wcześniejszych linii chemioterapii (mediana 3, zakres 1-6) w porównaniu z grupą G1, mediana linii ratunkowych 2 (1-6). Podczas analizy danych żaden z pacjentów nie otrzymał przeciwciał monoklonalnych anty-PD1.

Wykazano że obiektywne odpowiedzi na leczenie ratunkowe były obserwowane częściej w grupie G2 (84%, w grupie G1- 60%). Skutkowało to rzadszą kwalifikacją chorych do ASCT i allotransplantacji. W grupie G1 34 chorych (28%) było poddanych konsolidującemu drugiemu ASCT i 27 (22%) allotransplantacji. W grupie G2 liczby te przedstawiały się następująco: 4 chorych (9%) – ASCT, 20 chorych (45%) allotransplantacji.

Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat od rozpoczęcia leczenia ratunkowego po ASCT wyniosło w grupie pierwszej 55.2% w porównaniu do 81.9% w grupie G2. Prognozowane 2 letnie PFS w każdej z grup wyniosły odpowiednio 41.2% oraz 56.2%. Najdłuższe przeżycia odnotowano w grupie pacjentów którzy byli zakwalifikowani do allotransplantacji po leczeniu ratunkowym z BV (2 letnie OS 55% w grupie G1 oraz 81% w grupie G2).

Na podstawie tych obserwacji potwierdziliśmy, że dla chorych na nawrotową postać HL BV jest skuteczniejszy od konwencjonalnej chemioterapii, zwiększa szanse na dłuższy okres wolny od progresji oraz dłuższe przeżycia, co pośrednio wiąże się, ze możliwością skutecznego skonsolidowania efektu terapeutycznego przeciwciała za pomocą allotransplantacji.

6. Walewski J., Paszkiewicz-Kozik E., Borsaru G., Hellmann A., Janikova A., Fijołek-Warszewska A., Mais A., Ammendola A., Herz T., Krauss B., Henning S.: Resminostat in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: results of the phase II SAPHIRE study, w: Leukemia & Lymphoma, vol. 60, nr 3, 2019, ss. 675-684.

Przeciwciała monoklonalne anty-CD30 poprawiły rokowanie chorych na nawrotową postać HL. Kolejne leki, takie jak np. inhibitory enzymu deacetylazy histonów są w fazie badań. W stanie fizjologicznym równowaga pomiędzy enzymami rozluźniającymi trójwymiarową strukturę chromatyny (acetylotransferazami histonowymi) a powodującymi jej ściśle upakowanie (deacetylazami histonów) przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania komórki. Leki będące inhibitorami deacetylacji histonów blokując działanie enzymu zaburzają równowagę wewnątrz komórki przyczyniając się do niszczenia komórek nowotworowych.

Ośrodki onkohematologiczne z Niemiec i Klinika Nowotworów Układu Chłonnego uczestniczyły w badaniu II fazy, w którym 37 chorych na nawrotową i oporną postać HL otrzymywało resminostat – inhibitor deacetylacji histonów. Celem było zbadanie skuteczności terapii oraz jej bezpieczeństwa łącznie z oznaczeniem farmakokinetyki i biomarkerów stosowanego leczenia. Chorzy otrzymywali dwa poziomy dawki: 600 mg oraz 800 mg przez 5 dni w cyklach 14 dniowych. Korzyść z leczenia w postaci CR lub PR odniosło 12 pacjentów (34%), u 24 (69%) chorych odnotowano zmniejszenie rozmiaru i u 25 (71%) aktywności metabolicznej guza nowotworowego. Mediana czasu do progresji wynosiła 2.3 miesiąca, przeżycia całkowitego 12.5 miesiąca. U pacjentów, którzy odnosili korzyść

z leczenia czas przeżycia był około 10 razy dłuższy od pozostałych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, niedokrwistość, małopłytkowość i zmęczenie.

Terapia resminostatem w naszej grupie chorych pozwoliła uzyskać korzyść kliniczną u części chorych a analiza farmakodynamiczna uwidoczniała wzrost markerów hamujących deacetylację histonów we krwi.

7. Swoboda R., Giebel S., Knopińska-Postuszny W., Chmielowska E., Drozd-Sokołowska J., Paszkiewicz-Kozik E., Kulikowski W., Taszner M., Mendrek W., Najda J., Czerw T., Olszewska-Szopa M., Czyż A., Giza A., Spychalowicz W., Subocz E., Szwedzik P., Krzywoń A., Wilk A., Zaucha J.: High efficacy of BGD (bendamustine, gemcitabine, and dexamethasone) in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma, w: Annals of Hematology, vol. 100, nr 7, 2021, ss. 1755- 1767.

Schemat BGD (bendamustyna 90 mg/m² dni 1 and 2, gemcitabina 800 mg/m² dni 1,4 i dexamethason 40 mg dni 1-4) jest często używanym schematem 2-giej linii u chorych na oporną lub nawrotową postać HL w ośrodkach onkohematologicznych w Polsce. Zainicjowanie wieloośrodkowego prospektywnego badania BURGUND poprzedziliśmy retrospektywnym opracowaniem efektów i bezpieczeństwa stosowania BGD u chorych na nawrotowe i oporne HL. Była to wieloośrodkowa analiza prowadzona w ponad 10 ośrodkach w Polsce. Przeanalizowano dane 92 pacjentów, mediana wieku wyniosła 34 lata, 58 chorych (63%) otrzymało więcej lub dwie linie chemioterapii, u 32 (34.8%) chorych stosowano radioterapię, u 21 (22.8%) przed BGD stosowano chemioterapię mieloblacyjną i ASCT. Czterdziestu czterech chorych (47.8%) było opornych na pierwszą linię leczenia. W analizowanej grupie mediana podanych cykli BGD wyniosła 4 (2-7). Występowały następujące działania niepożądane w trzecim lub większym stopniu toksyczności: neutropenia u 21 chorych (22.8%), małopłytkowość 19 chorych (20.7%), niedokrwistość 14 (15.2%) chorych, infekcje 10 (10,9%) oraz podwyższone ASPAT/ALAT u 2 (2.2%) oraz wysypki u 1 (1.1%) chorego. Ponad połowa pacjentów (51, 55.4%) uzyskała CR po zastosowaniu BGD, 42 miało wykonane ASCT, 16 allotransplantacje. Mediana czasu do progresji w całej grupie wynosiła 21 miesięcy co łącznie z dobrą tolerancją leczenia stanowi podstawę do wyciągnięcia wniosków o skuteczności BGD u chorych na nawrotową postać HL z możliwością wykorzystania tego rodzaju chemioterapii jako leczenia pomostowego do ASCT lub alotransplantacji komórek krwiotworzenia.

8. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, **Paszkiewicz-Kozik E**, Gasiorowski R, Johnson NA, Fogliatto LM, Goncalves I, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Goldschmidt N, Kriachok I, Dickinson M, Komarnicki M, McDonald A, Ozcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Nahar A, Marinello P, Zinzani PL; KEYNOTE-204 investigators. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study, w *Lancet Oncology* vol. 22, nr. 5 2021 ss: 512-524.

Bardzo ważną grupą leków stosowanych w przypadkach nawrotowych postaci HL stanowią przeciwciała monoklonalne anty-PD1: nivolumab lub pembrolizumab. Są one zarejestrowane do leczenia chorych na nawrotowego lub opornego klasycznego HL, po wcześniejszym podawaniu brentuksymabu wedotyny oraz w przypadku niwolumabu po ASCT. Pytanie, na które obecnie próbuje odpowiedzieć wielu lekarzy na całym świecie brzmi: czy przeciwciała anty-PD1 nie powinny być dostępne dla pacjentów na wcześniejszym etapie choroby oraz niezależnie od tego czy otrzymywali oni wcześniej BV.

Próbując włączyć się do tej międzynarodowej dyskusji prowadziliśmy w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego badanie KEYNOTE-204. Było to badanie III fazy, w którym chorzy nie kwalifikujący się do ASCT lub z nawrotem po tej procedurze otrzymywali w zależności od wyniku randomizacji pembrolizumab lub BV. Wśród 78 szpitali w 20 krajach na świecie byliśmy jedną z klinik, która włączyła do badania największą liczbę pacjentów. Obecnie braliśmy udział w opracowywaniu wyników pierwszej analizy przejściowej. W badaniu wzięło udział 151 chorych zrandomizowanych do grupy pembrolizumabu oraz 153 do grupy BV. W trakcie obserwacji, której mediana wyniosła 25.7 miesiąca wykazaliśmy, że pacjenci otrzymujący pembrolizumab dłużej od chorych leczonych BV pozostawali bez progresji HL (mediana PFS 13.2 miesiące vs 8.3 miesiąca. $p=0.0027$). Działania niepożądane były typowe dla obu tych leków. W stopniach 3-5 występowały w ramionach pembrolizumabu (ocenione w grupie 148 chorych) i BV (ocenione w grupie 152 chorych) odpowiednio : autoimmunologiczne zapalenia płuc (4% vs 1%), neutropenie (2% vs 7%), obwodowa polineuropatia (1% vs 3%). Poważne działania niepożądane odnotowano u 16% chorych, którzy otrzymywali pembrolizumab oraz 11% chorych leczonych BV. W grupie chorych, którzy otrzymywali pembrolizumab wystąpił jeden zgon w wyniku ciężkiego zapalenia płuc.

Na podstawie wstępnych wyników badania KEYNOTE-204 można stwierdzić, że po zastosowaniu pembrolizumabu większa liczba pacjentów w porównaniu do BV odniosła

korzyść kliniczną mierzoną długością czasu wolnego od progresji. Leczenie było względnie bezpieczne i nie odbiegało profilem toksyczności od spektrum działań niepożądanych opisywanych wcześniej.

Wstępne wyniki badania KEYNOTE-204 wykazały, że w przyszłości pembrolizumab może będzie preferowaną pierwszą, przed BV opcją terapeutyczną dla chorych na nawrotowego HL.

Oprócz wymienionych prac jestem pierwszą autorką lub współautorką prac poglądowych oraz rozdziałów podręczników/książek dotyczących nawrotowej postaci chłoniaka Hodgkina:

Paszkiewicz-Kozik E., Walewski J.: Monoclonal antibody therapy for classical Hodgkin lymphoma, w: Clinical Investigation, vol. 3, nr 9, 2013, ss. 899-910.

Paszkiewicz-Kozik E., Walewski J.: Hodgkin lymphoma - closer to failure-free treatment, w: Oncology in Clinical Practice, vol. 11, nr 4, 2015, ss. 199-210.

Paszkiewicz-Kozik E.: Chłoniak Hodgkina nawrotowy - nowe alternatywy , w: Nowotwory układu chłonnego 2019 /Robak Tadeusz, Walewski Jan (red.), 2019, VM Media sp z o.o., ISBN 978-83-66311-72-5, ss. 140-154.

*** Diagnostyka i przebieg kliniczny chłoniaków grudkowych**

Szczególne zainteresowanie epidemiologią, diagnostyką, przebiegiem klinicznym i leczeniem chorych na chłoniaki grudkowe towarzyszy mi od początku pracy zawodowej. W mojej pracy doktorskiej analizowałam częstość występowania i implikacje kliniczne t(14;18) wykrywanej metodą PCR w leukocytach krwi obwodowej chorych na chłoniaka grudkowego. W ramach współpracy z Zakładem Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej powstały między innymi trzy prezentowane poniżej prace.

1. Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciechowska U, Didkowska J, Poleszczuk J, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Sokół K, Prochorec-Sobieszek M, Walewski J. Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation, w Sci Rep. Vol.10, nr. 1, 2020, ss:14610

Chłoniaki grudkowe są jednymi z najczęściej rozpoznawanych chłoniaków z komórek B w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W Polsce jak również we wschodniej

części Europy wykrywalność chłoniaków grudkowych jest mniejsza. Za jedną z przyczyn tego zjawiska podaje się niekompletne rejestrowanie tej jednostki chorobowej. W naszej pracy analizowaliśmy epidemiologię chłoniaka grudkowego na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, który jest ogólnopolską bazą z około 90% kompletności rejestracji nowych nowotworów. Zidentyfikowaliśmy 3928 nowych przypadków chłoniaka grudkowego zarejestrowanych w latach 2000-2014. Mediana wieku w czasie zachorowania wynosiła 61 lat. Stopień złośliwości histologicznej nie został oceniony u ponad 72% chorych. Wykazaliśmy, że po przewlekłej białaczce limfocytowej, szpiczaku mnogim i chłoniaku DLBCL chłoniak grudkowy jest czwartym co do częstości występowania chłoniakiem w Polsce.

Uważamy, że częstość występowania nie jest tak duża jak w krajach Europy zachodniej ale powodem tego zjawiska nie są problemy związane z raportowaniem nowych przypadków chłoniaków grudkowych.

2. Szumera-Ciećkiewicz A., Poleszczuk J., *Paszkiewicz-Kozik E.*, Rymkiewicz G., Sokół K., Borysiuk A., Kotarska M., Owczarek D., Kawecka M., Pytlak B., Walewski J., Prochorec-Sobieszek M.: EZH2 Expression in Follicular Lymphoma Is Variable and Independent from the Progression of Disease Within 24 Months of First Treatment, w Anticancer Research, vol. 40, nr. 12, 2020, ss: 6685-6697.

Wśród chorych na chłoniaki grudkowe około 20% pacjentów doświadcza wczesnych, występujących do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia progresji chłoniaka (POD24). Zdarzenie to związane jest z gorszym rokowaniem tj skróceniem w porównaniu do chorych bez wczesnej progresji PFS oraz przeżyć całkowitych. W patogenezie chłoniaka grudkowego istotną rolę pełni enzym metylotransferaza EZH2, która w komórkach centrów proliferacyjnych (Germinal Center; GC) chłoniaka grudkowego aktywuje transkrypcję oraz stymuluje proliferację. Mutacje genu *EZH2* występują w około 25% przypadków chłoniaka grudkowego i są dobrym czynnikiem prognostycznym. Dane na temat ekspresji białek EZH2 w preparacie histologicznym są ograniczone, sprzeczne i często zależne od ekspresji innych białek np. MYC, BCL-2, BCL-6 i TP53.

Celem tej retrospektywnej analizy było sprawdzenie czy istnieje związek pomiędzy nadekspresją białka EZH2 a przebiegiem klinicznym jak również obrazem histologicznym i fenotypowym chłoniaka grudkowego. Do analizy włączyliśmy 75 chorych na chłoniaka grudkowego, którzy po ustaleniu rozpoznania pozostawali pod opieką Kliniki Nowotworów

Układu Chłonnego i według oceny klinicznej byli poddani czujnej obserwacji (watch and wait statery) lub rozpoczęli leczenie immunochemioterapią. Za pomocą barwień immunohistochemicznych oceniano ekspresję następujących białek: EZH2, CD10, BCL6, BCL2, MUM1, MYC and p53.

Potwierdziliśmy, że czynnikiem złego rokowania było zdarzenie wczesnej progresji i występowało ono niezależnie od uwidocznionych cech immunohistochemicznych chłoniaka. Nadmierna ekspresja EZH2 występowała niezależnie od stopnia złośliwości oraz wzoru architektury węzła chłonnego, ale częściej u chorych z mniejszą ekspresją BCL2 oraz zwiększoną MUM1, MYC i p53. Na podstawie analizowanego materiału potwierdziliśmy negatywny wpływ wczesnej progresji na przebieg kliniczny chłoniaka grudkowego. W naszej grupie nie stwierdziliśmy, aby nadekspresja białka EZH2 oceniana w preparacie histologicznym była czynnikiem prognostycznym w chłoniaku grudkowym.

3. Szumera-Ciećkiewicz A., Rymkiewicz G., Sokół K., **Paszkiewicz-Kozik E.**, Borysiuk A., Poleszczuk J., Błachnio K., Bystydzieński Z., Woroniecka R., Grygalewicz B., Kotarska M., Stańczak M., Owczarek D., Pytlak B., Prochorec- Sobieszek M., Walewski J.: Significance of CD10 protein expression in the diagnostics of follicular lymphoma: A comparison of conventional immunohistochemistry with flow cytometry supported by the establishment of BCL2 and BCL6 rearrangements, w International Journal of Laboratory Hematology, vol. 42, nr 4, 2020, ss. 453-463.

Tematem kolejnej pracy było porównanie histopatologicznej ekspresji powierzchniowego markeru komórek chłoniaka grudkowego CD10 w grupie 76 chorych do jego cytometrycznej oceny, którą jednocześnie przeprowadzono u 25 pacjentów. Wykazaliśmy, że częstość ekspresji CD10 na komórkach chłoniaka grudkowego wyniosła 77.6% i wynik ten był porównywalny do rezultatów uzyskanych za pomocą cytometrii przepływowej. Jednoznacznie potwierdza to użyteczność biopsji cienkoigłowej i cytometrii przepływowej do weryfikacji rozpoznań histopatologicznych w przypadkach ich niedoskonałości technicznych lub przy trudnościach w dostępności zajętych przez chłoniaka węzłów. Warto również podkreślić, że wykonywanie biopsji cienkoigłowych i gromadzenie żywych komórek do fluorocytometrii pozwala na dodatkowe kolekcjonowanie materiału do badań karyotypowych i cytogenetycznych, które pełnią istotną rolę w różnicowaniu klasycznych postaci chłoniaka grudkowego od podtypów z rearanżacją genów BCL2, BCL6, myc oraz różnicowania z chłoniakami o wysokim stopniu złośliwości.

3. Federico M., Caballero Barrigón M., Marcheselli L., Tarantino V., Manni M., Sarkozy C., Alonso-Álvarez S., Wondergem M., Cartron G., Lopez-Guillermo A., Issa D., Morschhauser F., Alcoceba M., Kimby E., Rusconi C., Chamuleau M., Holte H., Lockmer S., Montoto S., Gomes da Silva M., Aurer I., Zucca E., **Paszkiewicz-Kozik E., Minoia C., Skrypets T., Blaker Y., Salles G., Coiffier B.: Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis, w: *Lancet Haematology*, vol. 5, nr 8, 2018, ss. 359-367.**

Transformacja do postaci agresywnych jest nieodłączną częścią obrazu klinicznego chłoniaków grudkowych. Negatywnie wpływa ona na przebieg chłoniaka grudkowego zmieniając obraz kliniczny oraz sposoby postępowania terapeutycznego u chorych na chłoniaki grudkowe. W piśmiennictwie znajdujemy rozbieżne dane na ten temat częstości występowania tego zdarzenia. Nie ma również jednoznacznie określonych klinicznych czynników ryzyka sprzyjających powstaniu transformacji.

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego wspólnie z 10 europejskimi ośrodkami onkohematologicznymi brała udział w międzynarodowej retrospektywnej analizie, której głównym celem była ocena efektu stosowanego wcześniej przeciwciała monoklonalnego rytuksymabu na ryzyko wystąpienia transformacji oraz jej przebiegu. Analizowano dane chorych na chłoniaki grudkowe w stopniach złośliwości 1, 2 i 3a, którzy mieli postawioną diagnozę choroby między 2 stycznia 1997 a 20 grudnia 2013. Zdarzenie transformacji musiało być potwierdzone badaniem histologicznym u chorych, którzy wcześniej mieli zastosowaną co najmniej jedną linię leczenia.

Przeanalizowano dane 8116 pacjentów. W tej grupie 509 chorych doświadczyło transformacji histologicznej. 10- letnie ryzyko wystąpienia transformacji wyniosło w całej analizowanej grupie 7.7%: u chorych, którzy byli leczeni rytuksymabem 5.2%, u pacjentów bez wcześniejszej terapii przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 8.7% ($p=0.004$). Ilość zastosowanego w leczeniu pierwszej linii rytuksymabu miała wpływ na wystąpienie transformacji. Najrzadziej raportowano ją u chorych leczonych rytuksymabem w fazie indukcji jednocześnie z przedłużeniem podawania rytuksymabu przez okres 2-lat leczenia podtrzymującego – 10 letnie ryzyko wyniosło w tej grupie 3.6%. Jeśli rytuksymab stosowano tylko 6-8 razy z chemioterapią indukcyjną ryzyko transformacji wyniosło 5.9% ($p=0.016$). W grupie chorych, którzy doświadczyli transformacji do chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości 10 letnie prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 32% (odnotowano 287

zgonów na 509 przypadków transformacji). Wskaźniki przeżycia całkowitego były takie same, nie zależnie od wcześniejszego stosowania rytuksymabu lub długości jego podawania.

Obserwacje te pozwoliły na wyciągnięcie następującego wniosku: zastosowanie w leczeniu indukcyjnym immunochemioterapii znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia transformacji histologicznej u chorych na chłoniaki grudekowe w porównaniu do pacjentów, którzy w leczeniu pierwszoliniowym otrzymywali tylko chemioterapię.

4. Szlauer-Stefańska A., Sawicki W., *Paszkiewicz-Kozik E.*, Romejko-Jarosińska J., Czerw T., Giebel S.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma in the era of novel therapies- a retrospective analysis by Polish Lymphoma Research Group, w: Hematological Oncology, vol. 39, nr S2, 2021.

Chemioterapia mieloablacyjna oraz ASCT są nadal często stosowane u chorych na nawrotowe postaci chłoniaków grudekowych mimo coraz szerzej dostępnych terapii immunomodulujących lub ukierunkowanych na indywidualne drogi przekazywania komórkowego.

W ramach współpracy w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków analizowaliśmy retrospektywnie przebieg kliniczny chorych na nawrotowe postaci chłoniaka grudekowego, leczonych wcześniej immunochemioterapią a z powodu opornej lub nawrotowej choroby poddanych ASCT. Do analizy włączono 66 chorych na chłoniaki grudekowe G1, G2 i G3a, którzy byli leczeni w trzech ośrodkach onkohematologicznych i mieli zastosowany ASCT między 2000 a 2019 rokiem. Mediana wieku chorych wyniosła 51 lat, mediana wcześniejszych linii leczenia 2 (1 do 7). 46 chorych (70%) uzyskało CR przed chemioterapią mieloablacyjną. Mediana obserwacji wyniosła 48 miesięcy, u 20 chorych (30%) stwierdzono progresję chłoniaka, 6 (9%) zmarło – 5 z powodu chłoniaka grudekowego. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego i bez progresji 5 lat wyniosły 85% i 55%.

Najistotniejszymi czynnikami prognostycznymi, które korzystnie wpływały na przeżycie chorych były: brak POD24 oraz całkowita remisja metaboliczna w pozytonowej tomografii emisyjnej definiowana wynikiem w pięciostopniowej skali Deauville ≤ 3 .

Na podstawie tych danych stwierdzamy, że ASCT może być bezpiecznie stosowany u chorych na nawrotowe postaci chłoniaka grudekowego i jest skuteczny u pacjentów chemiowrażliwych tj bez wczesnych progresji oraz tych, którzy osiągają całkowitą remisję

metaboliczną przed ASCT. W innych przypadkach powinno się rozważyć włączanie chorych do badań klinicznych i proponowanie stosowania immunoterapii, leków immunomodulującymi lub celowanych.

Oprócz wymienionych powyżej prac jestem pierwszą autorką rozdziałów podręczników/książek dotyczących chłoniaka grudkowego:

Paszkiewicz-Kozik E.: Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej, w: Nowotwory układu chłonnego / Walewski Jan (red.), 2011, CMKP, ISBN 978-83-62110-26-1, ss. 145-156

Paszkiewicz-Kozik E.: Chłoniak grudkowy, w: Chłoniaki indolentne / Walewski Jan (red.), 2020, Via Medica, ISBN 978-83-66524-52-1, ss. 1-46

*** Inne nowotwory układu chłonnego**

W mojej pracy klinicznej współpracuję z klinikami i zakładami w obrębie Narodowego Instytutu Onkologii oraz onkohematologami z Polskiej Grupy d/s Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG; Polish Adult Leukemia Group) oraz Polskiej Grupy Leczenia Chłoniaków (PLRG, Polish Research Lymphoma Group).

Uczestniczyłam w opracowywaniu interesujących zagadnień dotyczących nauk podstawowych z zakresu nowotworów układu chłonnego jak i przebiegu klinicznego chłoniaków. Ważne dla mnie doniesienia zamieściłam poniżej z zachowaniem chronologii czasowej.

1. Sokolowska-Wojdylo M, Florek A, Zaucha JM, Chmielowska E, Giza A, Knopinska-Posluszny W, Kulikowski W, Prejzner W, Romejko-Jarosinska J, Paszkiewicz-Kozik E, Osowiecki M, Walewski J, Rogowski W, Grzanka A, Placek W, Lugowska-Umer H, Kowalczyk A, Nowicki R, Jurczak W. Polish Lymphoma Research Group Experience With Bexarotene in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma w Am J Ther. vol 23, nr 3, 2016, ss: 749-56.

W ramach współpracy z sekcją chłoniaków skórnych PLRG opisaliśmy wieloośrodkowe doświadczenia w leczeniu beksarotenem, lekiem z grupy retynoidów u 21 chorych na nawrotowe postacie chłoniaka skórno T (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL). Stwierdziliśmy, że terapia beksarotenem jest dobrze tolerowana przez chorych. Najwięcej korzyści odnosili pacjenci z chłoniakami w najwyższym stopniu zaawansowania. Uważamy,

że beksaroten powinien być włączany do leczenia chłoniaków skórnych już na wczesnym etapie rozwoju choroby.

2. Grygorowicz MA, Biernacka M, Bujko M, Nowak E, Rymkiewicz G, **Paszkiewicz-Kozik E**, Borycka IS, Bystydzinski Z, Walewski J, Markowicz S. *Human regulatory T cells suppress proliferation of B lymphoma cells.* w *Leuk Lymphoma*. Vol. 57, nr.8, 2016,ss: 1903-20.

Subpopulacja aktywnych limfocytów T regulatorowych (Tregs) hamuje proliferację i różnicowanie limfocytów B. Współpracując z zakładem immunologii i prof. Sergiuszem Markowiczem badaliśmy wpływ pobudzonych w hodowli in vitro rapamycyną i IL2 Tregs na wyizolowane komórki różnych rodzajów chłoniaków. Nasze doświadczenia wykazały, że w obecności Tregs dochodzi do zahamowania wzrostu komórek chłoniaków grudkowych. W przypadkach komórek przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka z małych limfocytów B hodowla z Treg powodowała zarówno pobudzenie jak i supresję wzrostu komórek chłoniaka w zależności od indywidualnych cech nowotworu.

3. Grygorowicz MA, Borycka IS, Nowak E, **Paszkiewicz-Kozik E**, Rymkiewicz G, Błachnio K, Biernacka M, Bujko M, Walewski J, Markowicz S. *Lenalidomide potentiates CD4⁺ CD25⁺ Treg-related suppression of lymphoma B-cell proliferation* w *Clin Exp Med*. vol. 17, nr.2, 2017, ss:193-207.

Kolejna praca dotyczyła wpływu limfocytów regulatorowych na efekt działania leku immunomodulującego lenalidomidu w obecności komórek chłoniaka. Wykazaliśmy, że lenalidomid aktywnie hamuje wzrost komórek chłoniaka w obecności świeżo wyizolowanych Treg jak i subpopulacji namnożonych poliklonalnie.

Obserwacje te mogą stanowić podstawy do leczenia choroby resztkowej wybranych rodzajów chłoniaków za pomocą immunoterapii adoptywnej limfocytami T i lenalidomidem.

4. **Paszkiewicz-Kozik E**, Paziewska A, Kulecka M, Dąbrowska M, Kluska A, Bałabas A, Piątkowska M, Ambrożkiewicz F, Tajer J, Osiadacz W, Romejko-Jarosińska J, Kotarska M, Żeber-Lubecka N, Karczmarski J, Popławska L, Mikula M, Rutkowski P, Walewski J, Ostrowski J. *Peripheral Blood Cells from Patients with Hodgkin's and Diffuse Large B Cell Lymphomas May Be a Better Source of Candidate Diagnostic miRNAs Than Circulating miRNAs.* w *Biomed Res Int*. vol 4, 2021, ss: 3212878.

Owocną współpracę w zakresie nauk podstawowych związanych z diagnostyką i monitorowaniem przebiegu nowotworów układu chłonnego kontynuuję z Zakładem Genetyki Narodowego Instytutu Onkologii kierowanym przez prof. Jerzego Ostrowskiego.

Wspólnie badaliśmy między innymi czy u chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki rozlane z dużych komórek B cząsteczki miRNA specyficznie występujące w tych rodzajach chłoniaków występują z takim samą swoistością zarówno w surowicy jak i próbkach pełnej krwi obwodowej. Wyniki porównywaliśmy z oznaczeniami z surowicy i próbek krwi obwodowej zdrowych dawców. Wykazaliśmy, że surowica jest lepszym od krwi obwodowej źródłem do oznaczania cząsteczek miRNA specyficznych dla HL lub DLBCL. Nie jest do końca bowiem zbadano, czy cząsteczki miRNA pochodzące z komórek chłoniaka są podobne do tych pochodzących z prawidłowych krwinek białych obecnych we krwi.

5. Romejko-Jarosinska J, Ostrowska B, Dabrowska-Iwanicka A, Domanska-Czyz K, Rymkiewicz G, **Paszkiewicz-Kozik E**, Konecki R, Borawska A, Druzd-Sitek A, Lampka E, Osiadacz W, Osowiecki M, Popławska L, Swierkowska M, Targonski L, Tajer J, Lapinska G, Smorczewska M, Walewski J. *High efficacy of intensive immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma with prolonged follow up* w *Sci Rep.* vol 12, nr.1 2022, ss:10551.

W Klinice Nowotworów Układu Chłonnego analizowaliśmy skuteczność leczenia chorych na pierwotne chłoniaki śródpiersia za pomocą wielolekowego protokołu immunochemioterapii GMALL/B-ALL/NHL2002 z następową zalecaną indywidualnie radioterapią. Mediana wieku pacjentów wyniosła 30 lat. W czasie obserwacji w badaniu, której mediana wyniosła 9 lat, 5-ci letnie przeżycia całkowite oraz wolne od progresji wyniosły odpowiednio 94% i 92%. Negatywny wynik PET/TK był pozytywnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do OS i PFS. Toksyczność hematologiczna 3/4 występowała u większości chorych. U około 2 % chorych obserwowano późne wtórne nowotwory i choroby układu krążenia. Schemat GMALL/B-ALL/NHL2002 jest preferowanym schematem leczenia pierwotnych chłoniaków śródpiersia w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego z uwagi na akceptowalną tolerancję oraz znaczącą efektywność, szczególnie u chorych z zaawansowanymi postaciami chłoniaków pierwotnych śródpiersia.

6. Puła B, Pruszczyk K, Pietrusza E, Morawska M, Piszczek W, Kalicińska E, Szeremet A, Tryc-Szponder J, Wąsik-Szczepanek E, Drozd-Sokołowska J, Krzemień H, Rejus A, Gajewska M, Wiśniewski K, Wysocki M, Majeranowski A, **Paszkiewicz-Kozik E**, Steckiewicz P, Szukalski Ł, Bołkun Ł, Długosz-Danecka M, Giannopoulos K, Jamroziak K, Lech-Marańda E, Hus I. *Outcome of SARS-CoV-2-Infected Polish Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia w Cancers (Basel)*, vol.14, nr.3, 2022, ss: 558.

W ramach współpracy z ośrodkami onkohematologicznymi PALG badaliśmy wpływ infekcji wirusem SARS-COV2 na ryzyko zgonu u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analizowaliśmy przebieg kliniczny białaczki u pacjentów, którzy byli aktywnie leczeni (ibrutinib, przeciwciała monoklonalne anty-CD20, venetoclax) lub pozostawali w czujnej obserwacji. Potwierdziliśmy obserwacje, których autorzy wskazują, że współistnienie infekcji wirusem SARS-COV2 i przewlekłej białaczki limfocytowej wiąże się z ryzykiem zgonu. Nie stwierdziliśmy aby na rodzaj leczenia ani faza choroby definiowana czujną obserwacją lub trwającą terapią onkologiczną miały wpływ na ryzyko zgonu chorych zakażonych wirusem SARS-COV2. Podczas trwania badania 20% chorych zmarło na COVID-19, a większe ryzyko zidentyfikowaliśmy u pacjentów powyżej 65 roku życia, w gorszym stanie ogólnym, z obniżonym poziomem hemoglobiny, płytek krwi oraz zwiększonym stężeniem LDH w surowicy krwi.

C. Udział w projektach badawczych

Zaprojektowanie oraz wdrożenie w ramach badań obserwacyjnych IV fazy w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego podawania szybkich 90 minutowych wlewów przeciwciał anty-CD20 rytuksymabu (2006) oraz obinutuzumabu (2021):

* Paszkiewicz-Kozik E. Badanie kliniczne 50/2006/2007: Optymalizacja sposobu podawania rituximabu – szybkie podanie dożylnie. Badanie kliniczne fazy IV. 2006

* Paszkiewicz-Kozik E.: Badanie Kliniczne /2021/ 90 minutowy dożylny wlew obinutuzumabu, ocena tolerancji podawania chorym na chłoniaki grudekowe w leczeniu indukcyjnym lub w fazie nawrotu. Badanie Obserwacyjne IV fazy. 09.2021

Współtworzenie i udział w wieloośrodkowych badaniach klinicznych w ramach Polskiej grupy badawczej chłoniaków (PLRG):

* **PLRG-HL1/BURGUND:** Zastosowanie chemioterapii ratunkowej BGD przed autotransplantacją szpiku u chorych na nawrotowego chłoniaka Hodgkina (HL) PLRG – HL1. - główny badacz, czynny udział w tworzeniu protokołu badania.

* **N-BURGUND:** Zastosowanie nivolumabu (N) z następową chemioterapią BGD jako terapią ratunkową przed autologiczną transplantacją szpiku u chorych na chłoniaka Hodgkina opornego na leczenie 1 linii. Badanie PLRG N-BURGUND otrzymało grant z Agencji Badań Medycznych, jestem w nim główny badaczem w Narodowym Instytucie Onkologii w Warszawie, brałam czynny udział w tworzeniu protokołu badania.

Udział w międzynarodowych wieloośrodkowych badaniach klinicznych dla chorych na chłoniaki z komórek B i chłoniaka Hodgkina

* **Badanie RAFTING:** Leczenie z pominięciem radioterapii dobrze rokujących chorych z wczesną postacią chłoniaka Hodgkina definiowanych niską metaboliczną objętością guza oraz negatywnym wynikiem wczesnego badania pozytonowej tomografii emisyjnej po 2 cyklach chemioterapii. – główny badacz.

* **Badanie COBRA:** Very Early PET-response Adapted Targeted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma: a Single -Arm Phase II Study. Badanie Lymphoma Group EORTC – współbadacz.

* **Badane BV MAZOVIA:** Efektywność i bezpieczeństwo leczenia konsolidującego brentuksymabem vedotin (BV) pacjentów z chłoniakiem Hodgkina (HL) poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (ASCT). Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne – główny badacz.

* **Badanie MK-3475- C11:** Badanie fazy 2 dotyczące stosowania pembrolizumabu i chemioterapii u pacjentów z nowo zdiagnozowanym klasycznym chłoniakiem Hodgkina (KEYNOTE-C11) - główny badacz.

* **Badanie MK-7684A-004:** A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7684A (MK-7684 [Vibostolimab] with MK-3475 [Pembrolizumab] Coformulation) in Participants with Relapsed or Refractory Hematological Malignancies – główny badacz, koordynator krajowy

* **Badanie MK-2140-003** Wielosrodkowe badanie kliniczne 2/3 fazy, prowadzone metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie w celu oceny Zilowertamabu wedotyny (Mk-2140) w połączeniu ze standardową terapią u uczestników z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B - główny badacz, koordynator krajowy.

* **Badanie MK-2140-004** Wieloośrodkowe badanie kliniczne 2/3 fazy, prowadzone metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie w celu oceny Zilowertamabu wedotyny (Mk-2140) u uczestników z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B- główny badacz, koordynator krajowy.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Działalność dydaktyczna dla pacjentów onkologicznych:

- * Uczestnictwo w warsztatach dla pacjentów onkologicznych i wygłoszenie wykładu „Powikłania po leczeniu chemioterapią u chorych an nowotwory” Krosno 10.2009
- * Wygłoszenie serii wykładów organizowanych przez stowarzyszenie pacjentów „Sowie Oczy” na temat leczenia chorych na nowotwory układu chłonnego z naciskiem na chłoniaki indolentne – Warszawa, 10.2010
- * Wygłoszenie wykładu: „Aktualne zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej” , Warszawa, 25.11.2016
- * Napisanie broszur informacyjnych dla pacjentów chorych na chłoniaki:

Paszkiewicz-Kozik E, Jurczak W. Poradnik dla pacjentów chorych na nowotwory układu chłonnego: Chłoniaki - Chce wiedzieć więcej. 2009

Paszkiewicz-Kozik E. Poradnik dla pacjentów: Chłoniak Hodgkina 2018,
<http://programedukacjonkologicznej.pl/poradnik/chloniak-hodgkina/>

Działalność organizacyjno-dydaktyczna:

- * Koordynowanie w latach 2010-2016 organizacji co-tygodniowych spotkań lekarzy Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego z patologami (prof. Olga Mioduszevska, prof. Grzegorz Rymkiewicz). Głównymi celami tych spotkań multidyscyplinarnych są poszerzanie wiedzy z zakresu zależności kliniczno- patologiczno- cytogenetycznej oraz omawianie trudnych diagnostycznie przypadków chorych na nowotwory układu chłonnego. Obecnie planowane wznowienie spotkań
- * Opieka nad studentami:
Prowadzenie w latach 2016-2017 zajęć praktycznych dla grup studenckich oraz cotygodniowe wykłady z zakresu hematoonkologii pt. Algorytmy diagnostyki i leczenia w hemato-onkologii.
- * Opieka nad lekarzami w trakcie specjalizacji:
 - z zakresu onko-hematologii dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie onkologii klinicznej
 - z zakresu onko-hematologii dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie radioterapii
 - z zakresu onko-hematologii dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie medycyny nuklearnej
 - kierownik specjalizacji 2 lekarzy w dziedzinie onkologii klinicznej – zakończenie specjalizacji egzaminami w toku.

Wykłady dydaktyczne:

- * Prowadzenie od roku 2014 wykładów dla CMKP podczas kursów specjalizacyjnych dla lekarzy w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej oraz radioterapii. Tematy wykładów: „Chłoniaki grudkowe”, „Chłoniaki strefy brzeżnej”, „Przewlekła Białaczka limfocytowa”, „Chłoniaki indolentne”.
- * Wykłady w ramach spotkań patologicznych i onkohematologicznych LYFE 2015-2022
- * Wykłady edukacyjne dla lekarzy rodzinnych przykładowe:
 - „Transplantacje komórek macierzystych” – Warszawa 08.01.2015
 - „ABC wczesnej diagnostyki chłoniaków” – Poznań 29.09.2015
 - „Nowotwory Układu chłonnego w praktyce lekarza rodzinnego – chłoniak Hodgkina”, Warszawa, 18.02.2016
 - „Pacjent z podejrzeniem chłoniaka Hodgkina w gabinecie lekarza rodzinnego” cykl wykładów edukacyjnych w ramach propagowania wiedzy o chorobach rzadkich od lutego do czerwca 2022.

Prezentacje, wykłady na spotkaniach i konferencjach krajowych:

- * Wykłady w corocznych spotkaniach dotyczących „Nowości w leczeniu nowotworów układu chłonnego”:
 - prowadzenie sesji, wygłoszenie wykładów: Nowe możliwości oceny choroby resztkowej w chłoniaku Hodgkina — PET czy ctDNA? oraz „Chłoniak Hodgkina nowe możliwości postępowania w chorobie odpornej” Warszawa, 15.03.2019
 - wygłoszenie wykładu: Chłoniak Hodgkina, 18.12.2020
 - wygłoszenie wykładu: Jak optymalnie wykorzystać leczenie w ramach programów lekowych?, 18.03.2022
- * Konferencja Hematologia Kliniczna i Doświadczalna, wygłoszenie wykładu: „Jak leczę chorego na chłoniaka grudkowego w 2020 roku”. Warszawa, 7-10.09.2020
- * XIV Konferencja Edukacyjna „Onkologia w Praktyce Klinicznej” wykład: Zmiany w zasadach leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina, Warszawa 08.03.2019
- * XVII Konferencja Edukacyjna „Onkologia w Praktyce Klinicznej” wykład: Chłoniaki z komórek B — postęp leczenia: chłoniaki indolentne, Warszawa 04.03.2022
- * Współprowadząca i współtworząca program merytoryczny konferencji Wyzwania i standardy w hematologii 15-16.03.2022, Wygłoszenie wykładów: „ Leczenie ratunkowe chłoniaka Hodgkina: czy immunoterapia zastąpi chemioterapię”, debata: „ Leczenie podtrzymujące u chorych na chłoniaki grudkowe”.

Prezentacje, wykłady na spotkaniach i konferencjach międzynarodowych:

- * “ Phase II study of ofatumumab plus ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (O-IVAC) for patients with DLBCL relapsed after or refractory to prior therapy including R-CHOP who are not candidates for autologous stem cell transplantation (PLRG-8)” – The European Lymphoma Institute Conference, Lisbon 18.10.2017
- * “Bendamustine, gemcitabine and dexamethasone (BGD) chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is an effective treatment for patients with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma - results of the Polish Lymphoma Research Group pilot study: prePLRG-HL1 (BURGUND). 11 International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Kolonia, 29.10.2018
- * “Considering consolidation after ASCT” Scientific exchange international conference on Hodgkin Lymphoma . Warszawa 21-22.03.2019

Członkostwo w towarzystwach naukowych

- * PLRG, Polska Grupa Chłoniaków Dorosłych, współprzewodnicząca sekcji chłoniaka Hodgkina, udział w pracy sekcji chłoniaków indolentnych
- * EORTC – Lymphoma Group, skarbnik sekcji chłoniaka Hodgkina
- * PTHiT, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transplantologów.

Recenzje publikacji nadesłane do czasopism i prac zjazdowych

- Medical Oncology
- prace nadsyłane do sesji plakatowych i wystąpień ustnych na zjazdy międzynarodowe EHA (2020) PTHiT (2019, 2022)