

# Ostra białaczka szpikowa w przebiegu pierwotnego włóknienia szpiku

## Acute myeloid leukemia in the course of primary marrow fibrosis

Małgorzata Rażny, Paweł Szwedyk

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

### Streszczenie

*Pierwotne włóknienie szpiku (PMF), schorzenie należące do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych, w 10–20% przypadków ulega transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML). W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta, u którego nastąpiła transformacja PMF do AML, poddanego leczeniu azacytydyną.*

**Słowa kluczowe:** pierwotne włóknienie szpiku, hydroksycarbamid, ostra białaczka szpikowa, azacytydyna, czas przeżycia

*Hematologia 2017; 8, supl. C: C1–C4*

### Abstract

*Primary myelofibrosis (PMF), belonging to chronic myeloproliferative neoplasms, in about 10–20% transforms into acute myeloid leukemia (AML). In this article, authors presents a case of patient with transformation from PMF to AML, treated with azacitidine.*

**Key words:** myelofibrosis, hydroxyurea, acute myeloid leukemia, azacitidine, overall survival

*Hematologia 2017; 8, supl. C: C1–C4*

### Opis przypadku

Pacjent w wieku 70 lat był po raz pierwszy hospitalizowany w październiku 2010 roku — wówczas postawiono diagnozę pierwotnego włóknienia szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) w stadium włóknienia retikulinoowego 3+, z cechami osteosklerozy w trepanobiopsji, bez wzrostu odsetka blastów CD34+. W badaniu genetycznym stwierdzono prawidłowy kariotyp 46 XY i obecność mutacji *JAK2 V617F*, natomiast w badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej — znamienne powiększoną śledzionę (19 cm w osi długiej). W wywiadzie pacjent był obciążony napadowym migotaniem przedsionków; przez okres leczenia zabezpieczony heparyną drobnocząsteczkową.

W chwili postawienia diagnozy pacjent wymagał przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) w chwili rozpoznania wynosił 3 punkty, z medianą czasu przeżycia 27 miesięcy, natomiast DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) plus — 4 punkty, z medianą czasu przeżycia 15 miesięcy. Chorego początkowo leczono danazolem, następnie hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*). W trakcie terapii wystąpiły objawy choroby zakrzepowej w postaci zawału śledziony (lipiec 2013 r.) oraz zakrzepica żył kończyn dolnych. Dzięki zastosowaniu danazolu, a następnie HU uzyskał uniezależnienie od przetoczeń kkc. W styczniu 2015 roku wystąpiły objawy ogólne

**Adres do korespondencji:** Małgorzata Rażny, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Os. Złotej Jesieni 1, 31–926 Kraków, tel. 12 646 84 20, faks 12 646 89 46 e-mail; m.razny@wp.pl

oraz pogorszenie stanu ogólnego. W morfologii stwierdzono pogłębiającą się niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] 7,1 g/dl), małopłytkowość (26 G/l) oraz narastanie odsetka komórek blastycznych (38%) i wartości leukocytów do 17 G/l we krwi obwodowej. Obraz szpiku kostnego potwierdził 30–40-procentowy naciek komórek blastycznych. Pacjent w chwili transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) osiągnął wiek 75 lat; stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oceniono na 3. stopień. Na podstawie analizy konsylium otrzymał cykl azacytydyny w dawkach 75 mg/m<sup>2</sup> przez 7 dni. Okres aplazji był przedłużony do 3 miesięcy, z powikłaniami hematologicznymi 4. stopnia (wg Światowej Organizacji Zdrowia) i 4. stopnia stanem sprawności według ECOG. Stopniowo obserwowano poprawę stanu ogólnego i powrót samodzielności. Z powodu ciężkiej neutropenii 0,2 G/l oraz częstych infekcji, w tym infekcji grzybiczych, chorego nie zakwalifikowano do kontynuacji terapii azacytydyną — stosowano leczenie objawowe. Po 3 miesiącach od zakończenia leczenia preparatem azacytydyny obserwowano samoistny powrót leukocytozy do wartości 5 G/l, bez obecności blastów we krwi obwodowej i liczby płytek krwi do 107 G/l; pacjent nie wyraził jednak zgody na kolejne cykle leczenia hipometylującego. Nawrót ostrej białaczki oraz zgon chorego wystąpił dopiero po 10 miesiącach od podania pierwszego cyklu (11.2015 r.). W tym okresie wymagał on okresowego przetaczania kkcż oraz kilkakrotnego stosowania antybiotykoterapii, w większości przypadków w warunkach ambulatoryjnych. Całkowite przeżycie od chwili diagnozy PMF wyniosło 56 miesięcy.

## Dyskusja

Pierwotne włóknienie szpiku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, z zapadalnością wynoszącą 0,5–1/100 tys./rok. W stosowanych skalach rokowniczych przeznaczonych dla chorych w chwili rozpoznania oraz w przebiegu choroby rozróżnia się cztery stopnie zaawansowania i szacunkowe przeżycia zależnie od zaawansowania choroby i obejmują one znaczne zakresy mediany przeżycia w czasie od 184 miesięcy (niski stopień wg DIPSS plus) do 15 miesięcy (wysoki stopień ryzyka) [1]. Skale te nie oddają wszystkich czynników obciążających przebieg PMF ani nie obejmują dodatkowych elementów molekularnych uwzględnionych w ciągu ostatnich kilku lat, takich jak mutacje *ASXL1*, *IDH1/2*, *CALR*, *SRSF2* czy *TP53* [2].

Mediana przeżycia w MF wynosi jednak około 6 lat, a 10-letnie ryzyko transformacji w AML ocenia się na 20%. U około 30% chorych w chwili diagnozy nie występują żadne objawy kliniczne i często są jedynie obserwowani. Stosowane leki, takie jak hydroksykarbamid czy glikokortykosteroidy, nie wpływają na wydłużenie czasu przeżycia chorych, a jedynie łagodzą przebieg schorzenia. Do leków wprowadzonych od niedawna do terapii, których stosowanie jest związane z wydłużeniem czasu przeżycia, należy inhibitor JAK1/2 — ruksolitynib. Trwają intensywne prace nad zastosowaniem w terapii PMF nowych leków, takich jak momelotynib, czyli inhibitor JAK1/2, a także pakrytynib, inhibitor JAK2/FLT3 [3, 4]. Trudnym leczeniem z wyboru dla części pacjentów pozostaje przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Schorzenie dotyczy pacjentów głównie ze starszej grupy wiekowej, najczęściej po 65. roku życia, dlatego terapia, w tym procedura przeszczepowa, wiąże się ze znacznymi ograniczeniami, związanymi zwłaszcza z chorobami towarzyszącymi.

Ostra białaczka szpikowa powstająca na podłożu zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub nowotworu mieloproliferacyjnego stanowi szczególnie trudną do leczenia grupę ostrych białaczek. Szacunkowy czas przeżycia w tej grupie chorych wynosi średnio 3–5 miesięcy z powodu niekorzystnych odpowiedzi na chemioterapie [5, 6]. W przypadku chorych w starszym wieku możliwości terapii znacznie ograniczają zarówno stan sprawności oceniany za pomocą skali ECOG, jak i zaawansowanie schorzeń dodatkowych według skali chorób współtowarzyszących (HCT-CI, *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*). Pacjenci w gorszym stanie sprawności (> 2 wg ECOG) nie powinni być kwalifikowani do intensywnej chemioterapii. W tej grupie chorych, oprócz najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*), wdraża się terapię małymi dawkami arabinozydu cytozyny (LD Ara-C, *low-dose arabinoside cytosine*) w monoterapii lub w połączeniu z kladrybiną, a także terapię hipometylującą azacytydyną. Dane z piśmiennictwa wskazują na przewagę terapii azacytydyną nad BSC lub z użyciem LD Ara-C. Analiza chorych przedstawionych w badaniu AZA-001 potwierdziła różnice w uzyskiwanych medianach całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) w przypadku chorych leczonych azacytydyną (mediana 21,1

mies.) wobec zastosowania BSC (mediana 11,5 mies.) oraz terapii za pomocą LD Ara-C (mediana 15,3 mies.) [7]. Podobnie korzystniejsze wyniki uzyskiwano w odniesieniu do azacytydyny zarówno w przypadku wyjściowo ubogo-, jak i bogatokomórkowego szpiku kostnego [8]. Równocześnie jednak włóknienie szpiku w MDS klasyfikowano jako czynnik pogarszający odpowiedź w przypadku leczenia azacytydyną [9].

Autorzy publikacji opisujący zastosowanie terapii hipometylującej (decytabina) w okresie transformacji PMF do AML ukazują wyniki uzyskiwanych dłuższych czasów przeżycia z medianą OS równą 10,5 miesiąca wśród chorych, którzy odpowiedzieli na terapię, w stosunku do mediany OS wynoszącej 4,7 miesiąca u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie decytabiną [10]. W kolejnych badaniach publikowanych przez Mascarenhasa i wsp. [11] oraz Thepota i wsp. [12] potwierdzono 3-krotne wydłużenie czasu przeżycia chorych dzięki zastosowaniu terapii hipometylującej w stosunku do konwencjonalnej chemioterapii w grupie chorych niezakwalifikowanych do transplantacji.

Trwające prace nad zastosowaniem połączenia ruxsolitynibu i leków hipometylujących z pewnością przyczynią się do opracowania nowej, kolejnej linii terapii dla chorych na PMF. Przekonujące dane płyną z prac, w których terapię chorych na PMF w chwili transformacji w AML oparto na dołączeniu leków hipometylujących ze względu na potwierdzane w badaniach molekularnych narastające odsetki mutacji *IDH1/2* (22%) oraz *TET2* w okresie fazy blastycznej w stosunku do fazy przewlekłej (1–4% *IDH1/2*) [13]. Potwierdzono również większą skuteczność leków hipometylujących w przypadku obecności tych mutacji u chorych na MDS.

W swojej pracy Ye i wsp. [14] wskazali na korzyść z wcześniejszego wprowadzenia decytabiny w fazie przewlekłej przed transformacją blastyczną w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> raz/tydzień przez 3 tygodnie, w cyklu 4-tygodniowym. Zastosowane 8 cykli pozwoliło na uzyskanie remisji hematologicznej ze zmniejszeniem odsetka kopii *JAK2* V617F.

## Podsumowanie

Analizie poddano przypadek pacjenta z rozpoznaniem PMF, z grupy wysokiego ryzyka, w wieku 70 lat w chwili zachorowania, po trwającej 5 lat terapii danazolem, a następnie HU. W momencie transformacji pacjenta poddano blastycznej terapii hipometylującej; przeprowadzono jeden cykl

z uzyskaniem poprawy hematologicznej i czasem przeżycia 10 miesięcy. Ten czas przeżycia potwierdził korzyść w stosunku do możliwych do zastosowania pozostałych metod leczenia (BSC, LD-Ara C), z uwzględnieniem wieku 75 lat i stanu biologicznego chorego w chwili transformacji.

## Piśmiennictwo

- Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. In: Warzocha K. ed. Nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne i masocytoma. Biblioteka czasopisma Hematologia. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2017: 52–65.
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014; 28(9): 1804–1810, doi: [10.1038/leu.2014.76](https://doi.org/10.1038/leu.2014.76), indexed in Pubmed: [24549259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549259/).
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood*. 2014; 124(24): 3529–3537, doi: [10.1182/blood-2014-05-577635](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577635), indexed in Pubmed: [25472969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472969/).
- Bose P, Verstovsek S. Myelofibrosis: an update on drug therapy in 2016. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(18): 2375–2389, doi: [10.1080/14656566.2016.1252333](https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1252333), indexed in Pubmed: [27774820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27774820/).
- Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005; 105(3): 973–977, doi: [10.1182/blood-2004-07-2864](https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2864), indexed in Pubmed: [15388582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15388582/).
- Tam CS, Nussenzweig RM, Popat U, et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL-myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2008; 112(5): 1628–1637, doi: [10.1182/blood-2008-02-138230](https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-138230), indexed in Pubmed: [18566326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18566326/).
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223–232, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70003-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70003-8), indexed in Pubmed: [19230772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230772/).
- Seymour JF, Bennett JM, List AF, et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Br J Haematol*. 2014; 165(1): 49–56, doi: [10.1111/bjh.12723](https://doi.org/10.1111/bjh.12723), indexed in Pubmed: [24467613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467613/).
- Sanna A, Gozzini A, Donnini I, et al. Influence of mild bone marrow fibrosis on response of int-2/high risk MDS patients to 5-azacitidine. *Leuk Res*. 2011; 35: S126–S127, doi: [10.1016/S0145-2126\(11\)70319-8](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(11)70319-8).
- Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leuk Res*. 2015; 39(9): 950–956, doi: [10.1016/j.leukres.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.06.001), indexed in Pubmed: [26183878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26183878/).

11. Mascarenhas J, Navada S, Malone A, et al. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. *Leuk Res.* 2010; 34(9): 1246–1249, doi: [10.1016/j.leukres.2010.05.008](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.05.008), indexed in Pubmed: [20627294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627294/).
12. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al. Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood.* 2010; 116(19): 3735–3742, doi: [10.1182/blood-2010-03-274811](https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274811), indexed in Pubmed: [20664061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664061/).
13. Mwirigi A, Galli S, Keohane C, et al. Combination therapy with ruxolitinib plus 5-azacytidine or continuous infusion of low dose cytarabine is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2014; 167(5): 714–716, doi: [10.1111/bjh.13046](https://doi.org/10.1111/bjh.13046), indexed in Pubmed: [25048366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048366/).
14. Ye X, Chen D, Zheng Y, et al. Effective treatment of low-dose decitabine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 5425–5428, doi: [10.2147/OTT.S142561](https://doi.org/10.2147/OTT.S142561), indexed in Pubmed: [29180875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180875/).