

Ruksolitynib w leczeniu ciężkiej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

Ruxolitinib in the treatment of severe graft-versus-host disease

Małgorzata Sobczyk-Kruszelnicka

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Adres do korespondencji:

Małgorzata Sobczyk-Kruszelnicka
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
Wybrzeże Armii Krajowej 15
44–101 Gliwice
e-mail: małgorzata.kruszelnicka@
io.gliwice.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. A, A3–A6
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do śmiertelności po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych. Standardem postępowania w przypadku przewlekłej postaci GvHD (cGvHD) jest steroidoterapia. W przypadku oporności brakuje ścisłych zaleceń dotyczących wyboru optymalnego leczenia. Wprowadzenie do terapii ruksolitynibu może przyczynić się do zmian w standardach leczenia cGvHD. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki leczonej ruksolitynibem z powodu steroidoopornej cGvHD.

Słowa kluczowe: GvHD, cGvHD, ruksolitynib, SR-GvHD, inhibitor JAK2

ABSTRACT

Graft-versus-host disease (GvHD) is one of the major factors contributing to mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. The standard of care for chronic GvHD (cGvHD) is steroid therapy. In the case of steroid resistance, there are no strict recommendations regarding the choice of optimal treatment. The introduction of ruxolitinib to treatment may contribute to changes in the standards of cGvHD treatment. The paper presents a patient treated with ruxolitinib for steroid refractory-GvHD.

Key words: GvHD, cGvHD, ruxolitinib, SR-GvHD, JAK2 inhibitor

WPROWADZENIE

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do śmiertelności po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (*allo-HCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation*). Istnieje duża zmienność w profilaktyce i leczeniu GvHD na całym świecie. Strategie postępowania w leczeniu przewlekłej GvHD (*cGvHD, chronic GvHD*) odnoszą się tylko do pierwszej linii leczenia, jaką jest steroidoterapia. W randomizowanych badaniach z użyciem innych leków immunosupresyjnych nie wykazano istotnej klinicznie korzyści w porównaniu z jej stosowaniem w pierwszej linii [1].

Brakuje ścisłych zaleceń dotyczących wyboru optymalnego leczenia w przypadku stwierdzenia steroidooporności. Najczęściej stosowaną strategią leczenia drugiej linii jest farmakoterapia oparta na takich lekach, jak inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus), inhibitory TOR

(sirolimus), mykofenolan mofetylu lub innych, takich jak ibrutynib, rytuksymab czy inhibitory kinaz tyrozynowych (np. imatynib). Alternatywną opcją pozostaje zastosowanie fotoferezy pozaustrojowej (ECP, *extracorporeal photopheresis*) jako leczenia wiodącego lub uzupełniającego farmakoterapię [1, 2].

Badanie kliniczne REACH3 było pierwszym randomizowanym i kontrolowanym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność użycia inhibitora JAK2 — ruksolitynibu — w leczeniu steroidoopornej postaci cGvHD (*SR-cGvHD, steroid-refractory GvHD*). Wykazano w nim istotnie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie w porównaniu z innymi standardowymi terapiami. Poprawa ta dotyczyła zarówno poszczególnych narządów, jak i globalnej odpowiedzi na leczenie cGvHD przy akceptowalnej toksyczności leczenia [3].

Do niedawna lek ten w Polsce można było zastosować głównie w badaniu klinicznym. Obecnie jest dostępny dla

pacjentów z SR-GvHD w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) na indywidualny wniosek.

OPIS PRZYPADKU

W listopadzie 2012 roku 49-letnia pacjentka zgłosiła się do poradni chirurgicznej instytutu onkologii (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy [NIO-PIB], Oddział Gliwice) z powodu limfadenopatii uogólnionej, której towarzyszyły gorączki, poty nocne oraz utrata masy ciała. Wcześniej w szpitalu rejonowym do badania pobrano pachowy węzeł chłonny, jednak obraz histopatologiczny był niejednoznaczny. Po weryfikacji badania dokonano rozpoznania chłoniaka Hodgkina (podtyp stwardnienie guzkowe). W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography-computed tomography*) stwierdzono aktywność choroby w obrębie węzłów chłonnych kilku grup, kości oraz śledziony. Stan zaawansowania oceniono na IV według klasyfikacji Ann Arbor. Podano leczenie według schematu ABVD (adrimycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), na które — jak wykazano — pacjentka okazała się oporna. W drugiej linii zastosowano leczenie według schematu ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), uzyskując remisję choroby w listopadzie 2013 roku. Pacjentkę zakwalifikowano do wysokodawkowej chemioterapii wspartej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych. Zabieg bez istotnych powikłań wykonano w czerwcu 2014 roku po leczeniu kondycjonującym zgodnie ze schematem BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan). Po leczeniu pacjentka pozostawała pod obserwacją poradni transplantacyjnej.

We wrześniu 2016 roku w ocenie PET-CT stwierdzono nawrót choroby w lokalizacji węzłowej nad- i podprzeponowej oraz kostnej z prawdopodobnym rozsiewem do tkanki podskórnej oraz mięśni. W trakcie konsylium zdecydowano o pobraniu pachowego węzła chłonnego w celu weryfikacji histopatologicznej. W ocenie histopatologicznej ostatecznie rozpoznano chłoniaka z obwodowych limfocytów T w stopniu zaawansowania IVA według klasyfikacji Ann Arbor, 1 według Międzynarodowego Wskaźnika Prognozycznego dostosowanego do wieku (aaIPI, *age-adjusted International Prognostic Index*). Pacjentka rozpoczęła leczenie według schematu CHOEP (cyklofosfamid, adriblastyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon) z adriblastyną w postaci liposomalnej, uzyskując remisję choroby w ocenie PET-CT w marcu 2017 roku. Po 3 miesiącach w kolejnym badaniu PET-CT stwierdzono progresję. Zastosowano leczenie zgodnie ze schematem BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon), co ponownie spowodowało remisję choroby.

Ze względu na rozpoznanie drugiego podtypu chłoniaka i jego oporność na pierwszą linię leczenia zdecydowano o wykonaniu przeszczepienia od wcześniej zidentyfikowanej siostry zgodnej w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*). Procedurę przeszczepienia allo-HCT wykonano w grudniu 2017 roku

po mieloablacyjnym leczeniu kondycjonującym, opartym na skojarzeniu bendamustyny z napromienianiem całego ciała w dawce 8 Gy. W chwili wykonania procedury pacjentka miała 54 lata. Wartość *Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index* (HCT-CI) wynosiła 0 punktów. Przebieg procedury nie był istotnie powikłany. W leczeniu immunosupresyjnym stosowano standardowo cyklosporynę w połączeniu z krótkim kursem metotreksatu. Ze względu na typ dawcy nie stosowano globuliny antytymocytarnej (ATG, *anti-thymocyte globulin*). We wczesnym okresie potrasplantacyjnym obserwowano wysypkę rumieniową, która ustąpiła po zastosowaniu miejscowo steroidoterapii (ostra GvHD [aGvHD, *acute GvHD*] I stopnia — skóra w stopniu zaawansowania 2 wg kryteriów MAGIC) [4]. W czerwcu 2018 roku odstawiono leczenie immunosupresyjne.

Po 2 tygodniach od zaprzestania leczenia immunosupresyjnego ponownie pojawiły się plamiste zmiany skórne kończyn górnych i dekoltu z uczuciem pieczenia o morfologii cGvHD. Do leczenia ponownie włączono cyklosporynę oraz metyloprednizolon. Zmiany te stopniowo ustępowały, co pozwoliło na odstawienie steroidoterapii. Utrzymano leczenie cyklosporyną.

W sierpniu 2018 roku mimo regresji zmian skórnych pojawiły się stany gorączkowe i zaburzenia oddychania. Ponownie włączono metyloprednizolon i skierowano pacjentkę na diagnostykę pulmonologiczną. W ocenie pulmonologicznej nie potwierdzono zmian o charakterze *bronchiolitis obliterans* (pojedyncze zmiany w CT). Nie wykonano jednak oceny spirometrycznej, w tym oceny natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁%, *forced expiratory volume in one second % of vital capacity*) istotnej dla diagnostyki cGvHD. We wrześniu 2018 roku odnotowano poprawę w zakresie komfortu oddychania, a w kolejnych miesiącach — ustąpienie dolegliwości oraz poprawę w zakresie zmian skórnych. Kontynuowano leczenie immunosupresyjne, zmniejszając dawki steroidów. Ostatecznie, ze względu na ustąpienie wszystkich zmian, w marcu 2019 roku zaprzestano leczenia. Miesiąc po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego, podobnie jak wcześniej, pojawiły się gorączki o charakterze immunologicznym.

W trakcie rutynowej wizyty w poradni transplantacyjnej pacjentkę oceniano pod kątem dermatologicznym; zwrócono uwagę na rozlane stwardnienie tkanki podskórnej w obrębie brzucha, którego wcześniej nie opisywano w badaniu. W ocenie histopatologicznej wycinka skóry z okolicy prawego śródbrzusza stwierdzono obraz homogenizacji (włóknienia) podnaskórkowego i nieliczne, rozproszone melanofagi. Opisano także nieliczne nacieki zapalne wokół naczyń w pobliżu przydatków skóry. W połączeniu z konsultacją dermatologiczną obraz odpowiadał rozpoznaniu cGvHD typu *scleroderma-like*. W krótkim czasie doszło do znacznej progresji zmian twardzinowych skóry i tkanki podskórnej.

W czerwcu 2019 roku do leczenia włączono prednizon według wskazań Europejskiego Towarzystwa ds. Transplantacji Krwi i Szpiku (EBMT, *European Society for Blood and*

Marrow Transplantation), nie uzyskując poprawy klinicznej [1]. Rozpoznano steroidooporną cGvHD (SR-cGvHD, *steroid-refractory cGvHD*). Zdecydowano o wdrożeniu drugiej linii leczenia. Omówiono z pacjentką dalsze opcje terapeutyczne, w tym udział w badaniu klinicznym REACH3. W badaniu tym oceniano skuteczność leczenia ruksolitynibem u pacjentów z SR-cGvHD w porównaniu z inną terapią stosowaną jako standard postępowania w ośrodku przeszczepowym. U tej pacjentki planowano włączenie sirolimusu.

Przed rozpoczęciem leczenia szczegółowo oceniono stan zaawansowania zmian w przebiegu cGvHD. W obrębie skóry powłok brzusznych (okolice przedniej i bocznej), okolicy łędźwiowej, ud oraz podudzi stwierdzono rozlane stwardnienie skóry z objęciem tkanki podskórnej i tworzeniem się objawu materaca w obrębie ud oraz przedramion. W obrębie dekoltu, kończyn górnych i twarzy zaobserwowano wiele zmian poikilodermicznych z dużą komponentą naczyniową przypominającą *vasculitis*. Dodatkowo stwierdzono cechy anonychii w obrębie płytek paznokciowych. W ocenie klinicznej zmiany skórne oceniono na 3 punkty (skala wg konsensusu *National Institute of Health* [NIH]) [5]. W zakresie ust, oczu oraz układu moczowo-płciowego nie stwierdzono zmian wskazujących na cGvHD. W ocenie ruchomości stawów i ścięgien nie wykazano ograniczeń jednak pacjentka podawała „uczucie ściągania” w obrębie stawów skokowych wynikające ze zmian twardzinowych. Pacjentka negowała duszność, jednak przy dokładniejszym wywiadzie w pewnych sytuacjach podawała zwiększoną męczliwość. Wykonano ocenę spirometryczną płuc, w której stwierdzono spadek FEV₁% do 59% w kilkukrotnych pomiarach (płuca — 2. stopień wg konsensusu NIH) [5]. Ostatecznie w ocenie globalnej rozpoznano ciężką postać cGvHD.

W lipcu 2019 roku pacjentka przeszła pozytywnie procedurę przesiewową i zakwalifikowano ją do badania klinicznego. W wyniku randomizacji trafiła do grupy leczonej ruksolitynibem. Stosowano 20 mg leku/dobę w dwóch dawkach podzielonych. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. W leczeniu utrzymano także cyklosporynę oraz małą dawkę metyloprednizonu ze względu na utrzymujące się stany podgorączkowe. Przy rozpoczęciu terapii dodatkowo w leczeniu płucnej postaci cGvHD wprowadzono terapię według schematu FAM (flutykazon wziewnie, azitromycyna oraz montelukast).

Po 2 cyklach leczenia odnotowano nieznaczną poprawę parametrów w spirometrii, po 4 wartość FEV₁% przekraczała 70% i ustąpiły dolegliwości (płuca 1. stopień wg konsensusu NIH — częściowa odpowiedź w obrębie narządu) [5]. Ustąpiły także gorączki immunologiczne. Mimo poprawy w obrębie płuc zmiany skórne w kolejnych cyklach od włączenia leczenia, subiektywnie nieco mniej nasilone w obrębie tułowia, nasilały się jednak w obrębie ud oraz przedramion. Ocena zaawansowania w obrębie skóry nie zmieniała się jednakże ze względu na stabilny obszar zmian. W pierwszym punkcie kontrolnym w bada-

niu klinicznym po 6 cyklach leczenia uzyskano globalnie częściową odpowiedź na leczenie.

W dalszej obserwacji odnotowano całkowitą poprawę w zakresie płuc z prawidłowym FEV₁%. Jednocześnie obserwowano nasilenie się zmian twardzinowych, szczególnie w obrębie ud oraz przedramion, co ograniczało pacjentce codzienne aktywności. Po roku leczenia uzyskano stabilizację zmian już bez ich narastania. Zgodnie z protokołem badania klinicznego pacjentka kontynuowała terapię lekiem w niezmienionej dawce.

Pierwsze oznaki poprawy w zakresie skóry i tkanki podskórnej stwierdzono po około 20 miesiącach leczenia. Po 2 latach obszar zmian zmniejszył się do 50% powierzchni ciała. Poprawiła się także ruchomość skóry. Po 30 miesiącach stwierdzono całkowite wycofanie się efektu materaca z powierzchni ud oraz przedramion, a także znaczne wycofanie się zmian twardzinowych w obrębie tułowia oraz zmian o charakterze *vasculitis*.

W sierpniu 2022 roku, po 40 cyklach, leczenie zakończono zgodnie z protokołem badania. Ostatecznie w ocenie globalnej pacjentka uzyskała całkowite wycofanie się objawów płucnych oraz znaczne wycofanie się zmian skórnych. Mimo wciąż znacznego obszaru zajętego przez zmiany twardzinowe (lokalizacja w obrębie brzucha i okolicy łędźwiowej) jakość życia pacjentki znacząco się poprawiła. W ocenie globalnej uzyskano częściową odpowiedź z redukcją stanu zaawansowania cGvHD z ciężkiego do umiarkowanego.

W trakcie badania po uzyskaniu poprawy w zakresie zaawansowania cGvHD ostawiono terapię FAM, stopniowo ograniczono steroidoterapię, a następnie także cyklosporynę, aż do ich odstawienia. Przez cały okres leczenia nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych. Dawkowanie leku nie wymagało korekty.

Obecnie pacjentka pozostaje pod opieką poradni transplantacyjnej. Kontynuuje leczenie ruksolitynibem w ramach *extension study* — sponsor badania zapewnia dostęp do terapii pacjentom, którzy w badaniu REACH3 uzyskali z niej korzyść. W ocenie PET-CT utrzymuje się remisja choroby.

DYSKUSJA

Opisany przypadek ukazuje przebieg leczenia pacjentki z cGvHD poprzedzony postacią aGvHD. Zwraca uwagę możliwy nawrotowy i progresywny przebieg tego powikłania mimo dobrych efektów leczenia przy pierwszych epizodach choroby. Dzięki prowadzonemu badaniu klinicznemu pacjentka miała szansę zastosowania w leczeniu kolejnej linii ruksolitynibu, który do tej pory był niedostępny.

W protokole badania REACH3 wstępną ocenę odpowiedzi na leczenie zaplanowano po 24 tygodniach od wdrożenia go. W przypadku tej pacjentki uzyskanie odpowiedzi w postaci płucnej cGvHD pozwoliło na kontynuację leczenia, choć zmiany twardzinowe nasilały się miejscowo. Zmiany te, mimo intensywnego leczenia, ulegały dalszej progresji, choć bez poszerzenia się obszaru skóry zajętej

przez patologię. Podobną sytuację kliniczną obserwowano u innych pacjentów leczonych z powodu postaci twardej skóry cGvHD ruksolitynibem w ośrodku autorów niniejszej pracy. U nich efekt terapii, podobnie jak w opisanym przypadku, następował później niż przewidywany punkt kontrolny w badaniu REACH3. Wydaje się zatem, że brak efektu terapii po tym okresie nie powinien obli-gować klinicysty do zmiany terapii, szczególnie w trudnych postaciach cGvHD [3].

Biorąc pod uwagę zarówno doświadczenia własne ośrodka, jak i analizę literatury, dobrą opcją terapeutyczną może być łączenie farmakoterapii różnych grup leków lub zastosowanie ECP jako leczenia wspomagającego, zwłaszcza w pierwszym okresie leczenia. Rekomenduje się to w szczególności w postaciach trudnych do leczenia [6]. Postępowanie to skraca okres steroidoterapii lub pozwala zmniejszyć dawkę leków w przypadku steroidozależności, co wpływa na obniżenie ryzyka powikłań tej terapii. Pro-wadzone efektywne leczenie cGvHD wpływa nie tylko na długość przeżycia tych pacjentów, ale też na jego jakość [7]. Ze względu na konstrukcję badania klinicznego w opi-sywanym przypadku takie postępowanie nie było możliwe.

Trudno jest jednoznacznie porównać efektywność leczenia ruksolitynibem z efektywnością innych leków i z terapiami dotychczas stosowanymi ze względu na brak dużych i randomizowanych badań z ich zastosowaniem [1]. Podstawą wszystkich dotychczasowych rekomendacji były badania retrospektywne i prospektywne dotyczące małych grup pacjentów. Wydaje się jednak, że opublikowane do tej pory wyniki leczenia ruksolitynibem — zarówno w ba-daniu randomizowanym REACH3, jak i innych mniejszych analizach — mogą w przyszłości stanowić podstawę do zmian w rekomendacjach leczenia cGvHD [3]. Także doś-wiadczenia ośrodka autorów niniejszej pracy wskazują na korzyść z jego stosowania.

Występowanie nierzadko ciężkich postaci cGvHD u pacjentów po allo-HCT od dawców rodzinnych zgodnych w zakresie HLA zmieniło także strategię postępowania dotyczącą stosowania ATG w ośrodku autorów tej pracy. Obecnie wszyscy pacjenci poddawani takiej procedurze otrzymują ATG w dawkach zredukowanych relatywnie do dawek stosowanych po allo-HCT od dawcy niespokrew-

nionego zgodnego w zakresie HLA. Postępowanie to jest zgodne z doświadczeniami opisywanymi w literaturze [8].

Zastosowanie ruksolitynibu u pacjentów z SR-cGVHD wydaje się obecnie optymalnym leczeniem. Coraz lepszy dostęp do tej terapii w Polsce może się znacząco przyczynić do poprawy rokowania w tej grupie pacjentów.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2): e157–e167, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X, indexed in Pubmed: 32004485.
2. Radojčić V, Pletneva MA, Couriel DR. The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2015; 52(2): 157–161, doi: 10.1016/j.transci.2015.02.002, indexed in Pubmed: 25716169.
3. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 228–238, doi: 10.1056/NEJMoa2033122, indexed in Pubmed: 34260836.
4. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1): 4–10, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001, indexed in Pubmed: 26386318.
5. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389–401.e1, doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001, indexed in Pubmed: 25529383.
6. Modemann F, Ayuk F, Wolschke C, et al. Ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis (ECP) for steroid refractory acute graft-versus-host disease of lower GI-tract after allogeneic stem cell transplantation leads to increased regulatory T cell level. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(12): 2286–2293, doi: 10.1038/s41409-020-0952-z, indexed in Pubmed: 32447349.
7. Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, et al. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(3): 641–648, doi: 10.1038/s41409-019-0731-x, indexed in Pubmed: 31700138.
8. Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(1): 43–53, doi: 10.1056/NEJMoa1506002, indexed in Pubmed: 26735993.