

Wieloletnie przeżycie pacjentki z mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej

Long-term survival of patients with post-polycythaemia vera

Ewa Hałkowska-Kmieciak

Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku

Adres do korespondencji:

Ewa Hałkowska-Kmieciak
Oddział Hematologii
i Transplantacji Szpiku
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
w Słupsku
ul. Hubalczyków 1
76-200 Słupsk
e-mail: ewa_halkowska@o2.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. C, C11–C13
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Mielofibroza (MF) to rzadki nowotwór mieloproliferacyjny *BCR-ABL*-ujemny. Może być pierwotną chorobą szpiku lub wtórną do innych chorób mieloproliferacyjnych. Długość życia pacjentów z MF różni się zależnie od czynników ryzyka (skale IPPS oraz DIPSS). Stosowanie selektywnych inhibitorów kinaz JAK1 i JAK2 (ruxolitynib) ma znaczący wpływ na wydłużenie przeżycia pacjentów z MF.

Przedstawiono opis przypadku 73-letniej pacjentki z poczerwieniczą MF leczonej ruxolitynibem przez 5 kolejnych lat. Leczenie wstrzymano z powodu raka płaskonabłonkowego skóry.

Słowa kluczowe: mielofibroza, inhibitory JAK2, ruxolitynib, rak płaskonabłonkowy

ABSTRACT

Myelofibrosis (MF) is a rare *BCR-ABL*-negative myeloproliferative neoplasm. It may be a primary bone marrow disease or secondary to other myeloproliferative diseases. The life expectancy of patients with MF varies depending on the risk factors (IPPS and DIPSS scales). The use of selective JAK1 and JAK2 kinase inhibitors (ruxolitinib) has a significant impact on extending the life of patients with MF.

This study reports a case report of a 73-year-old female patient with secondary MF, after 19 years of polycythaemia vera, treated with ruxolitinib for 5 consecutive years. Treatment was stopped due to squamous skin cell carcinoma.

Key words: myelofibrosis, JAK 2 inhibitors, ruxolitinib, squamous cell carcinoma

WPROWADZENIE

U 26% chorych z rozpoznaną czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythaemia vera*) w ciągu 20 lat dochodzi do włóknienia szpiku i rozwoju mielofibrozy wtórnej (*post-PV MF*, *post-PV myelofibrosis*) [1]. Przewidywana długość życia pacjentów z MF różni się zależnie od stwierdzonych czynników ryzyka obejmujących: wiek powyżej 65. roku życia, obecność objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, leukocytozę ponad 25 tys./l oraz obecność blastów we krwi obwodowej (> 1%). Skalę *International Prognostic Scoring System* (IPPS) stosuje się do oceny progностycznej w momencie rozpoznania choroby, a dynamiczny IPPS (DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*) — do oceny choroby w jej przebiegu. Na podstawie powyższych czynników ryzyka pacjenci są kwalifikowani do czterech grup ryzyka: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 oraz wysokiego.

Średni czas życia w przypadku wysokiego stopnia zaawansowania według IPPS wynosi 27 miesięcy [2], natomiast według skali DIPSS — 18 miesięcy [3].

Rozpoczęcie leczenia zależy od oceny stopnia ryzyka. Pacjenci cechujący się ryzykiem niskim lub pośrednim-1 bez objawów choroby nie wymagają leczenia farmakologicznego [4]. U pacjentów w stopniu ryzyka pośrednim-2 oraz wysokim, z objawami choroby i/lub objawową splenomegalią opcją terapeutyczną do 2012 roku był wyłącznie hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*). Następnie, na podstawie randomizowanych badań III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II), do leczenia objawowej MF zarejestrowano ruxolitynib (inhibitor kinaz JAK1 i JAK2). Zastosowanie leczenia ruxolitynibem wprowadziło istotną zmianę efektów leczenia pacjentów z MF. U części z nich lek ten pozwala na znaczne zmniejszenie objawów choroby oraz zauważalną poprawę komfortu życia.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 73 lat z PV JAK2-pozytywną, rozpoznaną w 1998 roku, była leczona HU od momentu rozpoznania do maja 2017 roku. Chora była obciążona przewlekłą chorobą nerek (wyjściowo stadium 3B wg *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [KDIGO]), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rozstrzeniami oskrzeli, nadciśnieniem tętniczym, jatrogenną niedoczynnością tarczycy (stan po strumektomii), cukrzycą typu 3 (posteroიდową), napadowym migotaniem przedsionków i neuropatią pólpaścową. W wywiadzie nie podawała powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W listopadzie 2015 roku chora została przyjęta na oddział hematologii w celu diagnostyki utrzymujących się od kilku miesięcy bólów brzucha, postępującego osłabienia i pogorszenia stanu ogólnego. W wykonanej trepanobiopsji stwierdzono szpik o komórkowości około 90%, z włóknieniem w stopniu +3 (typ retikulinowy i kolagenowy). Rozpoznano MF wtórną (ryzyko wysokie wg IPSS i DIPSS). Kontynuowano leczenie HU.

W maju 2017 roku pacjentkę zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem. W momencie rozpoczęcia terapii jej stan ogólny w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniono jako 1. W badaniu przedmiotowym śledziona była powiększona do 10 cm poniżej łuku żebrowego. Występowały objawy ogólne pod postacią potów nocnych i osłabienia. Obraz szpiku w badaniu histopatologicznym był porównywalny z obrazem z 2015 roku. Włączono leczenie ruksolitynibem w dawce 20 mg 2 razy/dobę; liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) w chwili rozpoczęcia leczenia wynosiła 640 tys./ μ l.

W czasie następnych 6 miesięcy, z powodu objawowej niedokrwistości, pacjentka wymagała przetoczeń napromieniowanego ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych (NUKKCz). Odnotowano jednak korzyści z zastosowanej terapii w postaci ograniczenia objawów ogólnych i zmniejszenia rozmiarów śledziony. Ze względu na zależność od przetoczeń w marcu 2018 roku zdecydowano o włączeniu steroidoterapii (prednizon w dawce 30 mg/d.). Dawkę steroidów stopniowo zmniejszano, aż do całkowitego ich odstawienia we wrześniu 2018 roku. Od marca 2018 roku chora nie wymagała już leczenia transfuzjami (NUKKCz).

Do maja 2021 roku pacjentka przyjęła 49 cykli ruksolitynibu w dawce 2 razy 20 mg/dobę. W tym czasie dawkę zmniejszono o 50% z powodu progresji przewlekłej choroby nerek.

Pacjentka stosowała ruksolitynib w dawce 2 razy 10 mg/dobę przez 2 kolejne cykle. W czerwcu 2021 roku, po uzyskaniu poprawy parametrów, dawkę ruksolitynibu zwiększono do 2 razy 15 mg/dobę.

W grudniu 2021 roku pacjentka była hospitalizowana na oddziale chirurgii onkologicznej z powodu powiększającej się od około pół roku guzowatej zmiany obejmującej skrawek oraz przeciwskrawek ucha (> 50% obwodu). W wykonanym ambulatoryjnie badaniu histopatologicznym wykryto raka płaskonabłonkowego skóry (SCC, *squamous*

cell carcinoma). Wykonano resekcję guza lewej małżowiny usznej (w badaniu histopatologicznym stwierdzono naciekający rak płaskonabłonkowy G3 z owrzodzeniem skóry). W trakcie kontroli po zabiegu operacyjnym zaobserwowano pojawienie się guzowatej zmiany u nasady nosa. Zabieg resekcji zmian skórnych nosa wykonano w marcu 2022 roku. W badaniu histopatologicznym ponownie rozpoznano SCC. W kwietniu 2022 roku wystąpiły cechy kliniczne przerzutowania SCC do okolicznych węzłów chłonnych (w obrębie części górnej ślinianki przyusznej, w okolicy kąta żuchwy, bezpośrednio za małżowiną uszną). W maju 2022 roku ponownie dokonano radykalnej resekcji SCC lewej małżowiny usznej oraz przeprowadzono biopsję węzłów chłonnych (podejrzanie przerzutów SCC). Następnie pacjentka została poddana radioterapii — napromieniowano masę guzowo-węzłową w obrębie lewej przysadki (3.08–1.09.2022 r.).

We wrześniu 2022 roku doszło do pogorszenia stanu ogólnego chorej. W wywiadzie zgłaszała postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku, brak apetytu — dolegliwości nasiliły się po radioterapii. Towarzystwo im silne bóle okolicy napromieniowanej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy ostrego uszkodzenia nerek, podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), kliniczne oraz radiologiczne cechy obustronnego zapalenia płuc. Leczenie ruksolitynibem okresowo wstrzymano. W czasie kontroli po leczeniu szpitalnym ponownie stwierdzono zmianę guzowatą w okolicy lewego ucha. Zaplanowano kolejną hospitalizację na oddziale radioterapii. Odroczone wznowienie podawania ruksolitynibu do czasu konsultacji.

Pacjentka stosowała ruksolitynib w dawce 2 razy 15 mg/dobę łącznie przez 16 cykli.

DYSKUSJA

Mielofibroza to nowotwór, w przypadku którego jedynym możliwym sposobem wyleczenia jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). U pacjentów niekwalifikujących się do tej procedury możliwe jest wieloletnie stosowanie ruksolitynibu, który wydłuża przeżycie [5]. W badaniu COMFORT-I (ruksolitynib vs. placebo) udowodniono, że stosowanie ruksolitynibu znacząco zmniejsza rozmiar śledziony (u 67,0% pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez 48 tyg. lub dłużej) oraz o 50% lub więcej ogranicza nasilenie objawów choroby [6]. W badaniu COMFORT-II (ruksolitynib vs. najlepsza dostępna terapia [BAT, *best available therapy*]) u 28% pacjentów z grupy przyjmującej ruksolitynib uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o 35% w 48. tygodniu leczenia, w porównaniu z 0% w grupie poddanej BAT ($p < 0,001$). U pacjentów z grupy leczonej ruksolitynibem odnotowano ponadto poprawę ogólnych wskaźników jakości życia i zmniejszenie objawów związanych z zwłóknieniem szpiku [7].

Tabela 1. Wyniki badań morfologii krwi oraz rozmiar śledziony w badaniu ultrasonograficznym (USG) w okresie 5 lat stosowania ruksolitynibu

| Oznaczany parametr/ badanie | Czas oznaczenia | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|----------------|--------------|------------------|--------------|-------------|------------------|------------------|
| | Maj 2017 | Listopad 2017 | Czerwiec 2018 | Grudzień 2018 | Lipiec 2019 | Luty 2020 | Wrzesień 2020 | Luty 2021 | Maj 2021 | Listopad 2021 | Kwiecień 2022 |
| Hb [g/dl] | 9,1 | 12,5 | 9,1 | 10,1 | 10,4 | 10,5 | 10,8 | 10,1 | 8,8 | 9,7 | 11,5 |
| Hct (%) | 27,8 | 36,8 | 28,1 | 31,9 | 32,1 | 31,7 | 32,7 | 30,3 | 26,6 | 30,3 | 35,3 |
| PLT [tys./ μ l] | 640 | 193 | 395 | 251 | 278 | 273 | 315 | 157 | 156 | 298 | 342 |
| WBC [tys./ μ l] | 13,2 | 5,32 | 17,16 | 12,34 | 10,6 | 9,38 | 9,42 | 6,83 | 5,94 | 8,0 | 7,5 |
| USG [mm] | 200 × 150 × 70 | 130 × 65 × 100 | 140 × 60 | 130 × 45 | 110 × 50 | 106 × 46 | 104 × 40 | 109 × 45 | 112 × 45 | 107 × 52 | 117 × 45 |

Hb — hemoglobina; Hct (*hematocrit*) — hematokryt; PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

Przedstawiony przypadek ukazuje, że pacjentka z MF z wysokimi wskaźnikami IPSS i DIPPS, po wieloletniej PV, w objawowej fazie choroby, zależna od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, po zastosowaniu ruksolitynibu, uzyskała wymierne korzyści z leczenia. Po 11 miesiącach terapii ruksolitynibem w dawce 2 razy 20 mg/dobę oraz dołączeniu do leczenia steroidoterapii stała się niezależna od przetoczeń NUKKCz. Poprawił się komfort życia chorej, przestała odczuwać objawy ogólne choroby, a rozmiar śledziony uległ normalizacji (tab. 1). Obecnie leczenie wstrzymano z powodu rozwoju SCC, jednak do tej pory nie udowodniono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem ruksolitynibu a występowaniem tego typu nowotworu.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of

- incidence and risk factors. *Blood Cancer J.* 2015;5(11):e366, doi: [10.1038/bcj.2015.95](https://doi.org/10.1038/bcj.2015.95), indexed in Pubmed: 26565403.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009; 113(13): 2895–2901, doi: [10.1182/blood-2008-07-170449](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449), indexed in Pubmed: 18988864.
3. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood.* 2010; 115(9): 1703–1708, doi: [10.1182/blood-2009-09-245837](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837), indexed in Pubmed: 20008785.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91(12): 1262–1271, doi: [10.1002/ajh.24592](https://doi.org/10.1002/ajh.24592), indexed in Pubmed: 27870387.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 2013; 98(12): 1865–1871, doi: [10.3324/haematol.2013.092155](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.092155), indexed in Pubmed: 24038026.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 799–807, doi: [10.1056/NEJMoa1110557](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557), indexed in Pubmed: 22375971.
7. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 787–798, doi: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556), indexed in Pubmed: 22375970.