

# Skuteczność terapii ruksolitynibem u pacjentki z mielofibrozą wtórną do czerwienicy prawdziwej

## The effectiveness of ruxolitinib in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis

Anna Masternak, Dariusz Woszczyk

Oddział Hematologii i Onkologii Hematologicznej, Szpital Wojewódzki, Opole

### Streszczenie

Przedstawiono przypadek 67-letniej kobiety, u której w 2004 roku rozpoznano czerwienicę prawdziwą (PV), w 2011 roku pojawiły się objawy niedokrwistości hemolitycznej, a w 2016 roku stwierdzono transformację do mielofibrozy (MF). W początkowym okresie rozpoznania PV pacjentkę leczono hydroksymocznikiem (HU). Od czasu wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, po odstawieniu HU, otrzymała prednizon i azatioprynę. Dzięki temu leczeniu uzyskano stabilne stężenie hemoglobiny (Hb 8–10 g/dl); pacjentka nie wymagała substytucji koncentratu krwinek czerwonych. Po 12 latach od rozpoznania PV, na podstawie badania patomorfologicznego szpiku kostnego, rozpoznano wtórną MF (post-PV MF). W kolejnym roku, dzięki uzyskaniu dostępu do leku, rozpoczęto terapię ruksolitynibem. Terapię prowadzono łącznie z dalszym leczeniem niedokrwistości hemolitycznej (prednizon, azatiopryna). Za pomocą tego leczenia skojarzonego udało się utrzymać stabilne stężenie Hb; ze względu na ograniczenie nasilenia hemolizy możliwe było zmniejszenie dawki prednizonu. W wyniku trwającej 6 miesięcy terapii uzyskano istotną poprawę jakości życia pacjentki, poprawę parametrów morfologii i zmniejszenie rozmiarów śledziony. Terapię ruksolitynibem jest prowadzona w pełnej dawce. Przypadek ten ukazuje, że ruksolitynib, mimo swej znanej toksyczności hematologicznej, może być lekiem skutecznym i bezpiecznym u pacjentów z wtórną MF i towarzyszącą hemolizą.

**Słowa klucze:** mielofibroza, niedokrwistość hemolityczna, ruksolitynib

**Hematologia 2017; 8, supl. C: C5–C8**

### Abstract

We present a case of a 67-year-old woman who was diagnosed with polycythemia vera (PV) in 2004, and hemolytic anemia in 2011, and transformation to myelofibrosis (MF) was diagnosed in 2016. The patient was treated with hydroxycarbamide (HU) at the beginning of the diagnosis. Since the onset of hemolytic anemia, after the withdrawal of HU, she received prednisone and azathioprine. This treatment resulted in a stable hemoglobin level (Hb 8–10 g/dL), no need for substitution of erythrocyte mass. After 12 years after diagnosis of the myelofibrosis secondary to polycythemia vera (post-PV MF) was diagnosed on the basis of bone marrow pathology. In the next 2017, ruxolitinib therapy was started. The therapy was included with the further treatment of hemolytic anemia (prednisone, azathioprine). This combination treatment was able to maintain a stable Hb level, due to the reduction of haemolysis, the reduction of the prednisone dose was possible. The significant

**Adres do korespondencji:** Anna Masternak, Oddział Hematologii i Onkologii Hematologicznej, Szpital Wojewódzki w Opolu, ul. Katowicka 64, 45–001 Opole, e-mail: a\_masternak@poczta.fm

*improvement in the patient's comfort, the improvement in morphology and the reduction in the spleen size have been achieved. Ruxolitinib therapy is continued at full dose. This case shows that ruxolitinib, in spite of its known haematological toxicity, can be an effective and a safe drug in patients with secondary MF and hemolysis.*

**Key words:** myelofibrosis, hemolytic anemia, ruxolitinib

*Hematologia 2017; 8, supl. C: C5–C8*

## Opis przypadku

U 67-letniej kobiety z rozpoznaną w 2004 roku czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) w 2008 roku jednorazowo wykonano krwiopust przy stężeniu hemoglobiny (Hb) wynoszącym 20 g/dl, a następnie rozpoczęto leczenie hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*) w dawce 500 mg/dobę. Od 2011 roku u chorej występowała niedokrwistość hemolityczna (dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego [BTA]) z wartościami Hb 10,6 g/dl, dlatego zakończono leczenie HU, a w terapii zastosowano prednizon (40 mg/d.) i azatioprynę (50 mg/d.). W 2013 roku pacjentka doznała złamania przezkrętarzowego prawej szyjki kości udowej oraz przeżyła terapię związaną z gruźlicą płuc. W wykonanym w 2015 roku kontrolnym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej zobrazowano śledzionę o wymiarach 145 × 72 mm; stwierdzone w morfologii stężenie Hb było prawidłowe i wynosiło 13 g/dl.

W wykonanym w kwietniu 2016 roku badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony do rozmiarów 174 × 67 mm, natomiast w badaniu patomorfologicznym szpiku kostnego — przestrzenie wypełnione szpikiem kostnym w 90%, rozlane włóknienie retikulinowe I i II stopnia oraz komórki blastyczne poniżej 1%, czyli obraz PV z włóknieniem szpiku kostnego, a w badaniu molekularnym — obecność w 30% komórek mutacji *JAK2* V617F, brak mutacji *BCR-ABL1* (p210) (wykluczono w badaniu fluorocytometrycznym NNH). W czerwcu 2016 roku (stężenie Hb 9,4 g/dl) odstawiono leki immunosupresyjne (azatioprynę), pozostawiając prednizon w dawce 30 mg/dobę.

Podczas hospitalizacji od 22 do 28 czerwca 2016 roku w morfologii wykazano niedokrwistość ze stężeniem Hb równym 9,2 g/dl, leukocytozę o wartości 3,05 G/l, liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) wynoszącą 177 G/l, w rozmazie krwi obwodowej — przesunięcie do mielocytu (1% mielocytów, 64,9% segmentów, 1% eozynofilów, 1% bazofilów, 2,1% monocytów, 29,9% limfocytów, 3,1% erytroblastów, stężenie haptoglobiny wynosiło 0 mg/dl, bilirubiny — 3,29 mg/dl, aktyw-

ność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — 619 j./l. Ponadto stwierdzono przeciwciała przeciwwądrowe 1:100 o ziarnistym typie świecenia. Stężenie erytopoetyny było podwyższone do 34 jm./l. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniiono śledzionę o wymiarach 184 × 77 mm. W badaniu tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*) stwierdzono dyskretne zgrubienia ścian licznych oskrzeli subsegmentowych i dalszych w prawym płucu, najwyraźniejsze w segmentach II i IV — w tych obszarach były widoczne liczne cienie wewnątrzrzazikowe (od 2012 r. pacjentkę obserwowano w kierunku włóknienia płuc). W wykonanej trepanobiopsji komórkowość wynosiła 85–90%, stosunek M:E — 4:1 z proliferacją układu granulocytarnego, bez blastów, ponadto stwierdzono włóknienie retikulinowe zaawansowane +3 i kolagenowe +1; obraz wskazywał na mielofibrozę wtórną do nadpłytkowości samoistnej (post-ET MF, *post-essential thrombocythemia mielofibrosis*). W związku z tym zmodyfikowano terapię na prednizon w dawce 40 mg/dobę, azatioprynę w dawce 100 mg/dobę i witaminę D3 w dawce 1000 j./dobę.

Kolejna hospitalizacja związana z kwalifikacją pacjentki do programu leczenia ruxolitynibem miała miejsce 25 maja 2017 roku. W przeprowadzonych badaniach kontrolnych stwierdzono niedokrwistość (stężenie Hb 10,3 g/dl), leukocytozę wynoszącą 4,3 G/l, liczbę PLT równą 237 G/l, w rozmazie krwi obwodowej — przesunięcie w lewo do promielocytu (2,2% promielocytów, 1,1% mielocytów, 1,1% metamielocytów, 71,1% segmentów, 1,1% eozynofilów, 2% basofilów, 1,1% monocytów, 20% limfocytów, 1,1% erytroblastów, aktywność LDH wynoszącą 605 j./l, obecność mutacji V617F genu *JAK2* i śledzionę o wymiarach 186 × 68 mm. W wykonanej trepanobiopsji komórkowość wynosiła 80%, stosunek M:E — 3:1, stwierdzono blasty (CD34+) w 1% komórek oraz włóknienie retikulinowe +3 i kolagenowe od 0 do +1. W badaniu przedmiotowym śledziona okazała się powiększona do wysokości pępka. Tego samego dnia rozpoczęto terapię ruxolitynibem w dawce 20 mg 2 razy/dobę

i kontynuowano leczenie prednizonem w dawce 20 mg/dobę oraz azatiopryną w dawce 100 mg/dobę.

W badaniach wykonanych w czerwcu 2017 roku stężenie Hb obniżyło się do 8 g/dl, leukocytoza zmniejszyła się do 3,08 G/l, liczba PLT — do 141 G/l, a aktywności LDH — do 362 j./l, natomiast wartość bilirubiny wynosiła 2,43 mg/dl przy prawidłowych stężeniach transaminaz. Po 2 miesiącach terapii wartość Hb zmalała do 7 g/dl, liczba PLT — do 196 G/l, leukocytoza — do 2,67 G/l, a aktywność wynosiła LDH 406 j./l, z kolei stężenie bilirubiny było równe 2,63 mg/dl, przy czym nie notowano wzrostu stężenia transaminaz; utrzymano początkową dawkę leku.

W trakcie leczenia u opisywanej chorej wystąpił półpasiec zlokalizowany w odcinku lędźwiowo-krzyżowym po lewej stronie — pacjentka otrzymywała acyklowir w dawce 800 mg 4 razy/dobę. Nie przerwano terapii ruksolitynibem.

W kolejnym miesiącu obserwowano wzrost stężenia Hb do 9,4 g/dl, leukocytozę o wartości 4,45 G/l, liczbę PLT równą 206 G/l, aktywność LDH 348 j./l, wartość haptoglobiny wynoszącą 9 mg/dl i stężenie bilirubiny równe 1,47 mg/dl, zaś w badaniu przedmiotowym — zmniejszenie wymiarów śledziony (wyczuwalnej 1 cm poniżej lewego łuku żebrowego). Ze względu na stabilne stężenie Hb 9,5 g/dl i wartość haptoglobiny równą 31 mg/dl, począwszy od października 2017 roku, zmniejszono dawkę prednizonu do 20 mg co drugi dzień, jednocześnie pozostawiając dawkę 100 mg/dobę azatiopryny. Po 6 miesiącach terapii wartość Hb wynosiła 8,6 g/dl, leukocytoza — 4,78 G/l, liczba PLT — 168 G/l, aktywność LDH — 428 j./l, stężenie haptoglobiny — 20 mg/dl, a stężenie bilirubiny — 1,46 mg/dl, przy prawidłowych wartościach transaminaz. W kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej zaobserwowano zmniejszenie wymiarów śledziony do 130 × 56 mm. Utrzymano dotychczasową terapię ruksolitynibem w dawce 20 mg 2 razy/dobę po 1 tabletkę.

## Dyskusja

Mielofibroza należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1*-ujemnych (*BCR-ABL1*-), w którym dochodzi do klonalnego rozrostu z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku kostnego, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy dochodzi do rozwoju pozaszpikowej hematopoezy, przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, co prowadzi do znacznego powiększenia

tych narządów w przebiegu choroby. Mielofibroza może mieć charakter pierwotny, ale może się również rozwijać wtórnie do PV (post-PV MF) i małopłytkowości (post-ET MF). Zapadalność wynosi 0,5–1/100 000; mediana wieku to 65 lat, przy czym u około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia. Etiologia choroby pozostaje nieznana; u 50–60% chorych stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2* V617F (ekson 14.), u około 10% mutację genu *MPL* W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO), a mutację genu kodującego białko kalretikulinę (*CALR*) u około 80% pacjentów z pierwotną mielofibrozą (PMF, *primary myelofibrosis*) bez stwierdzonej mutacji *JAK2* i *PML*. W momencie rozpoznania u ponad połowy pacjentów występują objawy ogólne (świąd skóry, zmęczenie, gorączka, poty nocne, zmniejszenie masy ciała), a u 85–100% — powiększenie śledziony. U około 25% pacjentów z MF stwierdza się niedokrwistość. Niedokrwistość, wiek, obecność objawów ogólnych, liczba leukocytów, obecność blastów w rozmazie krwi obwodowej, konieczność przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz), kariotyp oraz liczba PLT mają znaczenie prognostyczne i zostały uwzględnione w skalach prognostycznych IPSS, DIPSS i DIPSS plus [1].

Pacjentka w momencie rozpoznania uzyskała 2 punkty w IPSS (ryzyko pośrednie-2, mediana czasu przeżycia 48 mies.), podobnie w skalach DIPSS i DIPSS plus. W badaniach stwierdzono obecność mutacji genu *JAK2*, pozostałych mutacji nie oznaczono. U pacjentki oprócz zmęczenia obserwowano niedokrwistość hemolityczną z obniżonym stężeniem haptoglobiny, która wymagała zastosowania terapii prednizonem i azatiopryną. Niedokrwistość stanowi istotny problem u pacjentów z MF, wpływając na jakość życia. Niedokrwistość poniżej 10 g/dl Hb obserwuje się u 35–54% pacjentów z PMF w momencie rozpoznania, następnie po około roku odsetek wzrasta do 47–64% [2]. Przyczyny niedokrwistości są złożone — to pochodne splenomegalii, przewlekłej hemolizy i działania cytokin prozapalnych. W grupie 152 pacjentów z MF obserwowano obniżone stężenie haptoglobiny poniżej 32 mg/dl u 33% badanych, które nie towarzyszyło niskiemu stężeniu Hb, dodatniemu odczynowi Coombsa ani nieprawidłowej funkcji wątroby, co sugerowałoby, że nie ma związku z niedokrwistością hemolityczną. Zaobserwowano natomiast, że obniżone stężenie haptoglobiny było silnie związane z obecnością wysokiej ekspresji alleli *JAK2* V617F [3]. Wysoka ekspresja allela *JAK2* V617F u chorych na PMF wpływa na większą skuteczność terapii

i czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z pacjentami o niskiej ekspresji *JAK2* V617F (80 miesięcy *v.* 50 miesięcy), ale jednocześnie częściej prowadzi do transformacji do ostrej białaczki szpikowej (11% *v.* 7%) [4]. Niedokrwistość w przebiegu MF oraz jej skuteczne leczenie stanowią istotny problem u pacjentów przed terapią ruksolitynibem oraz w trakcie jej prowadzenia i wymagają indywidualnego podejścia w celu wyboru skutecznej terapii. U opisywanej pacjentki po rozpoznaniu transformacji PV do MF pozostawiono leczenie prednizonem i azatiopryną. Dzięki zastosowanej terapii utrzymano stabilne stężenie Hb (8–10 g/dl) i pacjentka nie wymagała przetoczeń kkc. W wyniku zastosowanego leczenia ruksolitynibem w połączeniu z terapią immunosupresyjną uzyskano ograniczenie nasilenia niedokrwistości, obniżenie stężenia bilirubiny i wzrost stężenia haptoglobiny. Pozwoliło to na zmniejszenie dawki prednizonu, a dzięki temu — redukcję potencjalnych działań niepożądanych steroidoterapii. Otwartym pozostaje pytanie, czy był to wynik tylko zmniejszenia rozmiarów śledziony, czy też współdziałania innych mechanizmów. W piśmiennictwie można znaleźć dane o leczeniu niedokrwistości w przebiegu MF danazolem, steroidami, talidomidem, lenalidomidem (zwłaszcza w przypadku delecji 5q) i pomalidomidem, co umożliwiłoby uzyskanie poprawy na kilka do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych [1] — stosowane leki o działaniu immunomodulującym wpływają na obniżenie stężenia cytokin nasilających niedokrwistość (receptor rozpuszczalnej interleukiny 2 [sIL-2R, *soluble interleukin 2 receptor*], IL-8, IL-15 i białko chemotaktyczne dla monocytów [MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*]) [5]. Po 6 miesiącach terapii ruksolitynibem u pacjentki śledziona znacznie się zmniejszyła. Odpowiedź na leczenie jest porównywalna z wynikami uzyskanymi w badaniach COMFORT-I, COMFORT-II i JUMP [6–9].

Podczas terapii ruksolitynibem należy zwrócić uwagę na niebezpieczeństwo występowania infekcji. U zaprezentowanej pacjentki doszło do reaktywacji wirusa *Herpes simplex*. W obserwacji przeprowadzonej przez grupę włoskich badaczy (*Gruppo Laziale of Ph-negative MPN*) zakażenia wystąpiły u 9% osób stosujących profilaktykę i u 16,9% osób, której jej nie stosowały. Profilaktyka obejmowała między innymi wykonanie badań przesiewowych (wirus wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*], wirus wątroby typu C [HBV, *hepatitis C virus*], ludzki wirus nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*]), 5 badań w kierunku gruźlicy, a ponadto wszystkim chorym

w trakcie leczenia proponowano szczepienie przeciw grypie oraz szczepienia przeciw pneumokokom. U pacjentów obserwowano odoskrzelowe zapalenie płuc oraz reaktywację wirusa *Herpes simplex* [10]. Częstość odoskrzelowego zapalenia płuc była podobna w badaniach COMFORT-I (14,2%), COMFORT-II (13%) i JUMP (6,2%) [6–9]. Opisywana pacjentka wymagała leczenia acyklowirem. W świetle dotychczasowych badań prawdopodobnie należałoby dodatkowo rozważyć profilaktykę przeciw grypie i pneumokokom w trakcie dalszej terapii ruksolitynibem.

## Piśmiennictwo

- Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. In: Warzocha K. ed. Nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne i mastocytoza. Biblioteka czasopisma Hematologia. Numer 2. Wydanie II. Via Medica, Gdańsk 2017: 52–65.
- Barraco D, Elala YC, Lasho TL, et al. Erratum: Molecular correlates of anemia in primary myelofibrosis: a significant and independent association with U2AF1 mutations. *Blood Cancer J.* 2016; 6(5): e416–e416, doi: [10.1038/bcj.2016.24](https://doi.org/10.1038/bcj.2016.24).
- Strati P, Masarova L, Bose P, et al. Haptoglobin is frequently low in patients with myelofibrosis: Clinical relevance. *Leuk Res.* 2017; 57: 85–88, doi: [10.1016/j.leukres.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.03.006), indexed in Pubmed: [28324773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324773/).
- Rozovski U, Verstovsek S, Manshouri T, et al. An accurate, simple prognostic model consisting of age, JAK2, CALR, and MPL mutation status for patients with primary myelofibrosis. *Haematologica.* 2017; 102(1): 79–84, doi: [10.3324/haematol.2016.149765](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.149765), indexed in Pubmed: [27686378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686378/).
- Pardani A, Begna K, Finke C, et al. Circulating levels of MCP-1, sIL-2R, IL-15, and IL-8 predict anemia response to pomalidomide therapy in myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2011; 86(4): 343–345, doi: [10.1002/ajh.21972](https://doi.org/10.1002/ajh.21972), indexed in Pubmed: [21442636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21442636/).
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2013; 122(25): 4047–4053, doi: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888).
- Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. COMFORT-I investigators, COMFORT-I investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 2015; 100(4): 479–488, doi: [10.3324/haematol.2014.115840](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115840), indexed in Pubmed: [25616577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616577/).
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1701–1707, doi: [10.1038/leu.2016.148](https://doi.org/10.1038/leu.2016.148), indexed in Pubmed: [27211272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211272/).
- Tavares R, Palumbo GA, Le Coutre, P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an 1869-patient cohort of JUMP: an open-label, multicenter, single-arm, expanded-access study in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2015; 126: abstract 2799.
- Breccia M, Andriani A, Montanaro M, et al. Stosowanie ruksolitynibu w praktyce klinicznej u chorych na pierwotną i wtórną mielofibrozę: analiza bezpieczeństwa i skuteczności Łatyńskiej Grupy ds. Nowotworów Mieloproliferacyjnych Ph-ujemnych. *Ann Hematol.* 2017; 96: 387–391.