

# Długoterminowe leczenie azacytydyną chorego na zespół mielodysplastyczny wyższego ryzyka

## Long-term treatment with azacitidine for a higher risk myelodysplastic syndrome

Weronika Piszczek, Grzegorz Charliński

Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń

### Streszczenie

Zespół mielodysplastyczny (MDS) jest heterogenną grupą chorób nowotworowych, zróżnicowanych pod względem przebiegu, odpowiedzi na leczenie oraz obecności zmian cytogenetycznych i molekularnych. W niniejszym artykule opisano przypadek 72-letniego mężczyzny chorego na MDS z wieloliniową dysplazją (MDS RCMD) według klasyfikacji WHO 2008 roku, w ryzyku pośrednim-2, u którego zastosowano 44 cykle leczenia azacytydyną (AZA). Po dwóch cyklach leczenia AZA stwierdzono uniezależnienie od leczenia składnikami krwi, a po sześciu — całkowitą remisję hematologiczną.

**Słowa kluczowe:** zespół mielodysplastyczny, zaburzenia cytogenetyczne, leczenie hipometylujące, azacytydyna, leczenie długoterminowe

*Hematologia 2019; 10, supl. B: B1–B5*

### Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of malignant diseases, diverse in terms of clinical course, response to treatment, and cytogenetic and molecular. In the present paper, we reported a case of MDS-RCMD (classified according to WHO 2008); risk intermediate-2, in an 72-years old male patient who was treated 44 cycles azacitidine. After two cycles of AZA, has become independent of blood transfusions, and after six cycles haematological complete response was observed.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, chromosomal abnormalities, hypomethylating therapy, azacitidine, long term treatment

*Hematologia 2019; 10, supl. B: B1–B5*

### Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) stanowią heterogenną grupę nowotworów o zróżnicowanym przebiegu. Wspólnymi cechami dla MDS są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, jedno-, dwu- lub trójliniowa cytopenia we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową

(AML, *acute myeloid leukemia*). Do rozwoju MDS dochodzi w następstwie nieprawidłowości proliferacji i dojrzewania komórek krwiotwórczych. U 30–70% chorych na MDS występują zaburzenia cytogenetyczne, które wpływają na rokowanie, ryzyko transformacji do AML i czas całkowitego przeżycia [1]. Do najczęściej stwierdzanych zaburzeń cytogenetycznych u chorych na MDS należą anomalie chromosomu 7 (u ok. 20% badanych

**Adres do korespondencji:** Grzegorz Charliński, Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, ul. Batorego 17/19, 87–100 Toruń, e-mail: grzegorzcharlinski0508@gmail.com

chorych), +8 (16%), del5q- (15%). Pojedynczą zmianę cytogenetyczną obserwuje się u około 30% pacjentów, dwie u około 10%, natomiast złożony kariotyp ( $\geq 3$  anomalie chromosowe) u około 15% chorych [2]. U chorych na MDS, u których stwierdza się prawidłowy kariotyp komórek szpiku kostnego, obecność del(5q), del(20q) lub -Y (70%), rokowanie jest dobre. Natomiast osoby ze złożonym kariotypem, obecnością anomalii chromosomu 7 rokują źle. Stwierdzenie obecności innych zaburzeń cytogenetycznych stanowi ryzyko pośrednie [2, 3].

W leczeniu chorych na MDS pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*), szczególnie w odniesieniu do starszych chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, znalazły zastosowanie leki hipometylujące, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA, takich jak azacytydyna (AZA) czy decytabina. Lekiem należącym do tej grupy dostępnym w Polsce jest AZA.

W badaniu wykonanym przez Silvermana i wsp. [4] porównano skuteczność leczenia AZA z terapią arabinozydem cytozyny w małych dawkach (LD-Ara-C, *low-dose cytosine arabinoside*), preparatami krwiopochodnymi, erytropoetyną (EPO). Odpowiedź hematologiczną uzyskano odpowiednio u 60% chorych w porównaniu z 5% pacjentów. Mediana czasu transformacji do AML wyniosła odpowiednio 21 miesięcy w porównaniu z 13 miesiącami [4]. Z kolei w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy wykonanym przez Fenaux i wsp. [5] odpowiedź hematologiczną w pierwszych 6 cyklach leczenia AZA uzyskało 91% chorych, w tym co najmniej częściową remisję stwierdzono u 29% badanych.

Azacytydyna jest dobrze tolerowanym lekiem, również przez starszych chorych ( $\geq 75$ . rż.) z chorobami współistniejącymi [6]. Do najczęstszych hematologicznych poważnych działań niepożądanych (3.–4. stopnia według powszechnych kryteriów *terminologicznych* dla zdarzeń niepożądanych [CTCAE, *Common Terminology Criteria For Adverse Events*]) stwierdzanych w czasie leczenia AZA należą: neutropenia (61%), małopłytkowość (50%) i niedokrwistość (13%) [6]. Wskazaniem do przerwania lub zakończenia leczenia AZA są progresja choroby lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych nietolerowanych przez chorego.

### Opis przypadku

W czerwcu 2013 roku chory w wieku 72 lat zgłosił się do szpitala rejonowego z powodu

utrzymujących się od kilku miesięcy dolegliwości bólowych w zakresie jamy brzusznej oraz objawów dyspeptycznych. W badaniu morfologii krwi obwodowej wykonanym podczas hospitalizacji stwierdzono pancytopenię: stężenie hemoglobiny (Hb) 7,8 g/dl, liczba leukocytów (WBC, *white blood count*) 1,8 G/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) 0,6 G/l, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 76 G/l. W trakcie hospitalizacji wykonano badania endoskopowe przewodu pokarmowego, wykazując zapalenie uchyłków esicy, nieswoiste zapalenie kątnicy i wstępnicy oraz obecność polipów jelita grubego. Na podstawie analizy dostarczonych przez pacjenta wyników badań stwierdzono, że niedokrwistość i małopłytkowość występowały od 2007 roku. W celu dalszej diagnostyki pancytopenii w listopadzie 2013 roku chorego skierowano na Oddział Hematologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. M. Kopernika w Toruniu. Od czerwca do listopada 2013 roku z powodu objawowej niedokrwistości (Hb 7,5 g/dl) chory wymagał leczenia koncentratem krwinek czerwonych. Łącznie przetoczono 3 j. koncentratu krwinek czerwonych (kkcz).

Przy przyjęciu na oddział hematologii w badaniu przedmiotowym stwierdzono grzybicę jamy ustnej oraz owrzodzenie wargi dolnej o wymiarach 3–4 cm (na podstawie badania histopatologicznego wycinka ze zmiany wykluczono proces nowotworowy). Nie zaobserwowano powiększenia wątroby, śledziony ani węzłów chłonnych. W badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono pancytopenię: stężenie Hb 11,2 g/dl, WBC 1,9 G/l, ANC 0,7 G/l, liczba PLT 77 G/l, w rozmazie krwi obwodowej mieloblasty wynosiły 1%. W badaniach laboratoryjnych wykazano: stężenie ferrytyny 488 ng/ml (norma 30–400 ng/ml), stężenia witaminy B<sub>12</sub> 359 pg/ml (norma 191–663 pg/ml) i kwasu foliowego: 7,96 ng/ml (norma 3,1–17,5 ng/ml), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) 288 j./l, (norma 135–225 j./l), stężenie białka całkowitego 5,5 g/dl (norma 6,0–8,0 g/dl), stężenie albuminy 2,68 g/dl (norma 4,02–4,76 g/dl). Zarówno w badaniu cytologicznym, jak i histopatologicznym szpiku kostnego stwierdzono szpik ubogokomórkowy z cechami dyserytropoezy w większości komórek (> 50% badanych komórek) i cechami dysgranulopoezy w części komórek (30% badanych komórek), liczne megakariocyty z cechami dysplazji, a odsetek mieloblastów stanowił 4–5% komórek układu mieloidalnego. W badaniu kariotypu komórek szpiku kostnego zaobserwowano złożony kariotyp 46,XY,del(20)(q11.2)(1)/47,sl,+8(13)/48,XYsdl1,+del(20)(q)11.2(14)/46,XY(1).

**Tabela 1.** Wyniki badań morfologii krwi obwodowej wraz z oceną odpowiedzi w czasie długotrwałego leczenia azacytydyną  
**Table 1.** The results of complete blood count and response during treatment with azacitidine

Cykl leczenia	Stężenie Hb [g/dl]	WBC/ANC [G/l]	Liczba PLT [G/l]	Ocena odpowiedzi
Rozpoznanie	7,8	1,8/0,6	76	
1	8,2	2,2/1,02	222	Uniezależnienie od przetoczeń
2	10,7	2,2/0,9	344	
3	10,5	2,8/1,1	210	Poprawa hematologiczna
6	12,3	3,4/1,6	179	CR
12	14,5	3,23/1,5	155	CR
44	12,9	3,3/1,6	223	CR

Hb — hemoglobina; WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilów; PLT (*platelets*) — płytki krwi; CR — całkowita remisja

**Tabela 2.** Wyniki badania kariotypu w czasie długotrwałego leczenia azacytydyną  
**Table 2.** The results of karyotype during long-term treatment with azacitidine

Badanie kariotypu	Wynik
Rozpoznanie MDS	47,XY,+8,del(20)/48,idem,+del(20)/46,XY
Po 6 cyklach leczenia	46,XY,del(20)/47,sl,+8/48,sdl1,+del(20)/45,X,-Y/46,XY
Po 12 cyklach leczenia	46,XY,del(20)/47,sl,+8/48,sdl1,+del(20)/46,XY
Po 42 cyklach leczenia	47,XY,+8,rob(15;21),del(20),+del(20)/48,XY,del(20),+8

MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny

Na podstawie klasyfikacji z 2008 roku rozpoznano MDS z wieloliniową dysplazją (RCMD, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), ryzyko pośrednie-2, 1,5 punktu według IPSS. Ze względu na rozpoznanie MDS wyższego ryzyka, wiek i stan ogólny chorego zakwalifikowano do leczenia AZA w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała/dobę, stosowaną podskórnie przez 7 kolejnych dni w 28-dniowych cyklach.

### Skuteczność leczenia

Po zastosowaniu pierwszego cyklu leczenia AZA uzyskano uniezależnienie od przetoczeń kccz. Po dwóch cyklach, zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, *International Working Group*) z 2006 roku, stwierdzono odpowiedź czerwonokrwinkową na leczenie chorych na MDS (stężenie Hb 10,7 g/dl) [7]. Po 6 cyklach terapii uzyskano całkowitą remisję (CR), która utrzymuje się do chwili obecnej. W badaniach kariotypu komórek szpiku kostnego wykonanych po 6., 12. i 42. cyklu leczenia AZA odnotowano utrzymywanie się złożonego kariotypu.

Po 3 cyklach leczenia AZA dodatkowo stwierdzono wygojenie się owrzodzenia wargi dolnej oraz ustąpienie zmian grzybiczych w jamie ustnej. Od czasu rozpoczęcia leczenia AZA nie odnotowano nawrotów zapalenia jelita grubego.

Dotychczas u chorego zastosowano 44 cykle leczenia AZA. W badaniu morfologii krwi obwodowej wykonanym po zakończeniu 44. cyklu leczenia stwierdzono następujące wyniki: stężenie Hb 12,9 g/dl, WBC 3,3 G/l, ANC 1,6 G/l, odsetek mieloblastów 0%, liczba PLT 223 G/l. W tabeli 1 zestawiono wyniki badań morfologii krwi obwodowej obserwowane w czasie leczenia AZA.

W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego wykonanym po 42 cyklach leczenia stwierdzono prawidłowe dojrzewanie komórek i obecność mieloblastów stanowiących 3% utkania układu mieloidalnego, co potwierdza utrzymującą się CR. W badaniu kariotypu komórek szpiku kostnego wykonanym po 42 cyklach leczenia stwierdzono utrzymywanie się złożonego kariotypu, tj. 48,XY,+8,del(20)(q11.2)[19]/47,XY,+8,rob(15;21),del(20),+del(20)[1]. W tabeli 2 zestawiono wyniki badania kariotypu obserwowane w czasie leczenia AZA.

### Działania niepożądane

W pierwszym i 2. oraz 5. i 6. cyklu leczenia AZA obserwowano stany podgorączkowe (temperatura ciała wahała się w zakresie 37,4–37,9°C) bez klinicznych objawów infekcji, które ustępowały po zakończeniu leczenia AZA. Nie stosowano profilaktyki antybiotykowej ani przeciwgrzybiczej.

Po 17. cyklu leczenia obserwowano bóle kostne żuchwy, które samoistnie ustąpiły po zakończeniu podawania AZA.

## Dyskusja

Obecnie znane są jedynie potencjalne, kliniczne czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie AZA. Do takich czynników należą: podwojenie liczby PLT po jednym cyklu leczenia, zmniejszenie liczby komórek białaczkowych w trakcie leczenia oraz zmniejszenie stężenia ferrytyny do poniżej 1000 ng/ml. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zaś można zaliczyć: stan ogólny według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ponad 2, zależność od przetoczeń składników krwi, wcześniejsze leczenie chemioterapeutyczne, obecność mieloblastów we krwi obwodowej, odsetek mieloblastów większy od 15% utkania szpiku kostnego oraz obecność włóknienia szpiku kostnego (3. stopień) [8]. W odniesieniu do przedstawionego chorego stwierdzano zarówno korzystne (stężenie ferrytyny < 1000 ng/ml), jak i niekorzystne (zależność od przetoczeń, obecność mieloblastów we krwi obwodowej) czynniki predykcyjne.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie AZA powinno być kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych nietolerowanych przez pacjenta. W analizie wykonanej przez Voso i wsp. [9] w grupie chorych, u których zakończono leczenie AZA z powodu ciężkich chorób współistniejących lub podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia przez badanych, u 77% z nich doszło do progresji choroby po 5,4 miesiąca (mediana; zakres 1,2–27,1) obserwacji. Z kolei mediana przeżycia od momentu zakończenia leczenia AZA wyniosła 6,6 miesiąca (mediana; zakres 1,4–27,2) [9].

Rokowanie pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie AZA lub stwierdzono progresję choroby po zakończeniu terapii AZA, jest niekorzystne. W retrospektywnej analizie wykonanej przez Prébeta i wsp. [10] oceniono 435 chorych, u których stwierdzono nieskuteczność leczenia AZA. Mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 5,6 miesiąca, a 12-miesięczne i 2-letnie OS były równe, odpowiednio, 28% i 15%. Jako niekorzystne czynniki rokownicze uznano: płeć męską, wysokie ryzyko cytogenetyczne, zwiększony odsetek mieloblastów w szpiku kostnym (> 10%) i starszy wiek chorych [10].

Dotychczas nie ma wystarczającej liczby danych o wpływie AZA na rozwój wtórnych, pierwotnych nowotworów. Co prawda, istnieją doniesienia

o możliwości rozwoju hipoplazji lub aplazji szpiku kostnego, ale nie istnieją dane o wpływie AZA na rozwój guzów litych.

W odniesieniu do przedstawionego przypadku chorego jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym jest uciążliwość związana z dojazdem z miejsca zamieszkania do ośrodka leczącego (ok. 100 km). Zapewne podobnych przypadków jest więcej w Polsce. W związku z tym być może należałoby rozważyć stworzenie w Polsce systemu domowego leczenia AZA chorych na MDS na wzór innych krajów europejskich, na przykład Hiszpanii. Ponadto istnieją polskie doświadczenia potwierdzające celowość takiego postępowania [11].

## Podsumowanie

Opisany przypadek kliniczny dokumentuje skuteczność i bezpieczeństwo leczenia AZA starszych chorych na MDS wyższego ryzyka niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganą przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie AZA daje szansę na wydłużenie OS i zmniejszenie ryzyka transformacji do AML. Mając na uwadze doświadczenia innych krajów europejskich, należy rozważyć stworzenie w Polsce systemu domowego leczenia AZA chorych na MDS.

## Piśmiennictwo

1. Geddes AA, Bowen DT, Jacobs A. Clonal karyotype abnormalities and clinical progress in the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1990; 76(2): 194–202, indexed in Pubmed: [2094322](#).
2. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007; 110(13): 4385–4395, doi: [10.1182/blood-2007-03-082404](#), indexed in Pubmed: [17726160](#).
3. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. In: Warzocha K. ed. Nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne i mastocytoza. Biblioteka czasopisma „Hematologia”. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2017: 97–111.
4. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20(10): 2429–2440, doi: [10.1200/JCO.2002.04.117](#), indexed in Pubmed: [12011120](#).
5. 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](#), indexed in Pubmed: [19230772](#).
6. Seymour JF, Fenaux P, Silverman LB, et al. Effects of azacitidine (AZA) vs conventional care regimens (CCR) in elderly (≥75 years)

- patients (Pts) with myelodysplastic syndromes (MDS) from the AZA-001 survival trial. *Blood*. 2008; 112: 3629.
7. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–425, doi: [10.1182/blood-2005-10-4149](https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149), indexed in Pubmed: [16609072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16609072/).
  8. Santini V, Prebet T, Fenaux P, et al. Minimizing risk of hypomethylating agent failure in patients with higher-risk MDS and practical management recommendations. *Leuk Res*. 2014; 38(12): 1381–1391, doi: [10.1016/j.leukres.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.09.008), indexed in Pubmed: [25444075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444075/).
  9. Voso M, Breccia M, Lunghi M, et al. Rapid loss of response after withdrawal of treatment with azacitidine: a case series in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2013; 90(4): 345–348, doi: [10.1111/ejh.12079](https://doi.org/10.1111/ejh.12079).
  10. Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011; 29(24): 3322–3327, doi: [10.1200/JCO.2011.35.8135](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.8135), indexed in Pubmed: [21788559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21788559/).
  11. Rybka J, Stefanko E, Bogucka-Fedorczuk A, et al. Azacitidine in outpatient treatment - single center experience. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015; 19(6): 467–470, doi: [10.5114/wo.2015.56653](https://doi.org/10.5114/wo.2015.56653), indexed in Pubmed: [26843844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843844/).

