VIA MEDICA

OPIS PRZYPADKU

Hematologia
2019, tom 10, supl. B, B19–B20
DOI: 10.5603/Hem.2019.0004
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2081–0768

Długoterminowa skuteczność azacytydyny u chorej z ostrą białaczką szpikową na podłożu zmian dysplastycznych

Long-term efficacy of azacitidine in a patient with acute myeloid leukemia with myelodysplastic-related changes

Marcin Wójtowicz

Oddział Hematologii i Onkologii Hematologicznej, Szpital Wojewódzki, Opole

Streszczenie

Azacytydyna jest lekiem hipometylującym, powszechnie używanym w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z 20–30% blastów w szpiku kostnym. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek długoterminowej skuteczności tego leku, stosowanego u pacjentki od 36 miesięcy.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, azacytydyna, skuteczność długoterminowa

Hematologia 2019; 10, supl. B: B19–B20

Abstract

Azacitidine is a hypomethylating agent, commonly used in treatment of acute myeloid leukemia with 20–30% bone marrow blasts. We present a case of a long-term efficacy of this drug used in the patient for 36 months.

Key words: acute myeloid leukemia, azacitidine, long-term efficacy

Hematologia 2019; 10, supl. B: B19–B20

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) z 20–30% blastów w szpiku kostnym to jednostka chorobowa, która w używanej współcześnie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nowotworów mieloidalnych została przeniesiona z grupy zespołów mielodysplastycznych do ostrych białaczek ze względu na podobny do nich przebieg kliniczny i analogicznie złe rokowanie, z medianą przeżycia około 6 miesięcy [1–3]. Azacytydyna (AZA) jest czynnikiem hipometylującym, który wiążąc się z RNA oraz — w mniejszym zakresie — z DNA, wpływa na transkrypcję genów, dzięki czemu przywraca ich funkcje supresorowe i indukuje różnicowanie się komórek. Jest ona powszechnie używana w leczeniu zespołów mielodysplastycznych o pośrednim-2 i wysokim ryzyku według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*), oraz AML u osób niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii i przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W opublikowanych badaniach klinicznych zastosowanie AZA u chorych na AML z 20–30% blastów w szpiku pozwoliło na wydłużenie mediany ich przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) do 10–24 miesięcy [4–7].

Opis przypadku

We wrześniu 2014 roku pacjentka w wieku 53 lat była diagnozowana na oddziale hematologii z powodu stwierdzanych od kilku miesięcy:

Adres do korespondencji: Marcin Wójtowicz, Oddział Hematologii i Onkologii Hematologicznej, Szpital Wojewódzki, ul. Katowicka 64, 45–064 Opole, e-mail: marwojtowicz@poczta.onet.pl

niedokrwistości normocytarnej (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,6 g/dl, średnia objętość krwinki [MCV, *mean corpuscular volume*] 86 fl) oraz leukopenii (liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 2 G/l) z agranulocytozą (liczba neutrocytów 0,26 G/l) i obecnością 2% komórek blastycznych w rozmazie krwi obwodowej. W badaniu szpiku kostnego uwidoczniono 28% mieloblastów, zarówno w ocenie mikroskopowej, jak i immunofenotypowej, opisano też wyraźne cechy dysplazji trójliniowej w większości komórek. Na tej podstawie rozpoznano AML na podłożu zmian dysplastycznych. Chora w 2013 roku przebyła zawał serca z nieutrwalonym częstoskurczem komorowym, próba przezskórnej interwencji wieńcowej była nieudana. Ponadto chorowała na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze, przebyła zakrzepicę żylną prawego podudzia oraz operację ewakuacji pourazowego krwiaka przymózgowego. W związku z tymi obciążeniami została zdyskwalifikowana z leczenia intensywną chemioterapią, natomiast wdrożono leczenie epigenetyczne AZA, które jest kontynuowane do tej pory (36 miesięcy).

Tolerancja leczenia jest bardzo dobra. Dotąd infekcje wymagające przerwania podawania leku oraz opóźnienia kolejnego pulsu wystąpiły jedynie 3-krotnie, dzięki czemu chora otrzymała 96% z zaplanowanych dawek AZA. W trakcie podawania leku niekiedy pojawiały się nudności, wymagające doraźnego podawania leków przeciwwymiotnych, nie obserwowano innych powikłań.

Ocena skuteczności leczenia obejmuje:

- odsetek mieloblastów w szpiku kostnym utrzymuje się w granicach 20–30%. Dwukrotnie, po wydłużeniu odstępu między kolejnym pulsami leczenia spowodowanym infekcjami, obserwowano wzrost odsetka mieloblastów w szpiku kostnym powyżej 30%, jednak po ponownym podaniu AZA wartość ta obniżała się poniżej granicy 30%. Może to świadczyć o istniejącym potencjale proliferacyjnym choroby, utrzymywanym pod kontrolą stosowanym leczeniem epigenetycznym;
- odsetek mieloblastów w rozmazie krwi obwodowej nie przekracza 5%;
- wartość Hb utrzymuje się stabilne w granicach 7,8–8,5 g/dl. Jednorazowo, podczas infekcji, niedokrwistość pogłębiła się do wartości wymagającej uzupełniającego przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, oprócz tego przypadku pacjentka jest niezależna od transfuzji;
- u chorej utrzymuje się leukopenia (WBC w granicach 2–3,5 G/l) z agranulocytozą (liczba neutrocytów 0,1–0,5 G/l), jednak nie powoduje to nadmiernej podatności na zakażenia. W ciągu 3 lat pacjentka przebyła jedynie 3 infekcje wymagające antybiotykoterapii, nie wymaga również przewlekłej antybiotykoterapii profilaktycznej;
- liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) utrzymuje się w granicach normy.

Dyskusja

Azacytydyna jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów z AML na podłożu zmian dysplastycznych, z 20–30% blastów w szpiku kostnym, niekwalifikujących się do chemioterapii intensywnej. W opisanym przypadku przeżycie chorej zdecydowanie przekroczyło medianę OS z tym rozpoznaniem (6 miesięcy), jest też dłuższe niż mediana OS pacjentów w badaniach klinicznych z zastosowaniem AZA (10–24 miesiące), co należy uznać za pozytywny efekt leczenia. Obserwowane po przerwach w planowanym leczeniu wahania odsetka mieloblastów w szpiku kostnym wydają się sugerować skuteczność AZA w leczeniu długotrwałym oraz korzyść odnoszoną przez pacjenta dzięki temu postępowaniu.

Piśmiennictwo

1. Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. Blood. 1989; 74(1): 395–408, indexed in Pubmed: 2752119.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997; 89(6): 2079–2088, indexed in Pubmed: 9058730.
3. Germing U, Gattermann N, Strupp C, et al. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. Leuk Res. 2000; 24(12): 983–992, indexed in Pubmed: 11077111.
4. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP, et al. Azacitidine (AZA C) in myelodysplastic syndromes (MDS), CALGB studies 8421 and 8921 [abstract 46] Ann. Hematol. 1994; 68: A12.
5. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2006; 24(24): 3895–3903, doi: 10.1200/JCO.2005.05.4346, indexed in Pubmed: 16921040.
6. 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.
7. Seymour JF, Fenaux P, Silverman L, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Crit Rev Oncol Hematol. 2010; 76(3): 218–227, doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.005.