

Wpływ azacytydyny na poprawę jakości życia u pacjentów w podeszłym wieku z zespołami mielodysplastycznymi z grupy pośredniego-2 ryzyka

The impact of azacitidine on improvement of quality of life in patients in venerable age with intermediate-2 risk group of myelodysplastic syndrome

Judyta Strzała, Wojciech Baran

Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

Streszczenie

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) w podeszłym wieku bardzo ważnym aspektem leczenia jest poprawa jakości życia. Znaczący wpływ ma na to między innymi uniezależnienie od przetoczeń krwi i jej składników. Mediana zachorowania na MDS w Polsce to obecnie 71 lat. W Europie od dłuższego czasu obserwuje się zjawisko starzenia się populacji, a co za tym idzie — odnotowuje się wzrost zachorowań na MDS w grupie starszych osób, obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi. W najbliższych 50 latach jest spodziewany 4-krotny wzrost liczby osób powyżej 85. roku życia, co będzie skutkowało wzrostem liczby zachorowań na MDS. W pracy przedstawiono opis chorego z MDS z grupy pośredniego-2 ryzyka leczonego azacytydyną. Po 4 cyklach terapii pacjent stał się niezależny od przetoczeń krwi i jej składników. Terapia była kontynuowana przez 19 cykli. Po 6 cyklu leczenia chory osiągnął całkowitą remisję.

Słowa kluczowe: zespoły mielodysplastyczne, azacytydyna u pacjentów w starszym wieku, leki demetylujące, czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)

Hematologia 2019; 10, supl. B: B21–B25

Abstract

For elderly patients with myelodysplastic syndrome (MDS) the improvement of the quality of life is one of the most important aspects of the treatment, with the particular role of becoming transfusion independent. Currently, the median age of onset for the MDS in Poland is 71-years-old. In Europe we are observing the constant ageing of the population, which leads to the increase in the incidence of MDS in elderly patients, who are very often encumbered with comorbidities. In the coming 50 years the 4-fold rise of the people above 85 years is expected to be observed, which will be paired with the increased of MDS cases. This paper describes a patient with MDS treated with azacitidine. After 4 cycles of hypomethylating agents treatment patient became transfusion independent. Treatment was continued for 19 cycles. After 6 cycles complete remission has been achieved.

Key words: myelodysplastic syndrome, azacitidine in elderly patients, hypomethylating agents treatment, ESA (erythropoietin-stimulating agent)

Hematologia 2019; 10, supl. B: B21–B25

Adres do korespondencji: Judyta Strzała, Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Dębinki 26, 80–211 Gdańsk, e-mail: judyta-strzala@wp.pl

Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) to heterogenna grupa klonalnych chorób układu krwiotwórczego, które występują głównie u starszych osób. Charakteryzują się nieefektywną hematopoezą, cytopeniami, dysplazją oraz zwiększonym ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*). Zgodnie z Międzynarodowym Indeks Prognostycznym (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) pacjentów z MDS można podzielić na 4 grupy ryzyka: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego (tab. 1) [1]. Średnie całkowite przeżycie oscyluje między 5,7 roku u chorych z grupy niskiego ryzyka do 0,4 roku u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [2, 3].

Obecnie częstość zachorowań na MDS szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. ludności na rok [4]. Wraz ze wzrostem oczekiwanej długości życia prawdopodobnie wzrośnie również liczba zachorowań na MDS, w tym wtórny MDS/AML związany z wcześniejszą radio-/chemioterapią.

Coraz bardziej powszechne zastosowanie ma terapia lekami demetylującymi (HMT, *hypomethylating agent therapy*); w Polsce jest dostępna azacytydyna (AZA). Lek ten obecnie uważa się za standard leczenia u pacjentów z MDS z grup pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [5].

Azacytydyna jest również zarejestrowana do leczenia pacjentów z AML, u których liczba blastów w szpiku nie przekracza 30%, oraz u chorych z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukaemia*). W badaniu AZA 001 wykazano, że lek ten znacząco wydłuża przeżycie w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (24,5 v. 15 mies.) [6]. Istotna statystycznie była również różnica w przeżyciu przez pacjentów 2 lat (51% v. 26% na korzyść pacjentów leczonych AZA). Udało się również udowodnić znaczący wpływ AZA na uniezależnienie od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkc) — prawie połowa badanych (45%) leczonych AZA stała się niezależna od przetoczeń kkc w porównaniu z 11,8% osób leczonych standardową terapią. Uzyskanie odpowiedzi na leczenie wiąże się zazwyczaj z zastosowaniem kilku cykli leczenia. W badaniu AZA 001 stwierdzono, że 87% pacjentów z wszystkich chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie, uzyskało odpowiedź dopiero po zastosowaniu 6 cykli leczenia [7].

Opis przypadku

Pacjent w wieku 94 lat był diagnozowany w Klinice Hematologii i Transplantologii od 2015 roku z powodu nasilającej się niedokrwistości, wymagającej przetoczeń kkc (3–6 j./mies.). Pacjent dotychczas zdrowy, nieobciążony internistycznie. W badanym szpiku rozpoznano mielodysplazję z cechami akceleracji. Komórkowość szpiku wynosiła 50%, blastoza 17%, kariotyp był prawidłowy.

Tabela 1. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS) (źródło [1])

Table 1. International Prognostic Scoring System (IPSS) (source [1])

	Punkcja				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty (%) (szpik)	< 5	5–10	—	11–20	21–30
Kariotyp	Prawidłowy –Y del (5q) del (20q)	Inne zmiany	Złożony Zaburzenia chromosomu 7	—	—
Cytopenie*	0–1	2–3	—	—	—
Ryzyko	Punkcja	Średnie przeżycie		Średni czas (lata) do transformacji do AML (lata)	
Niskie	0	5,7		9,4	
Pośrednie-1	0,5–1,0	3,5		3,3	
Pośrednie-2	1,5–2,0	1,2		1,1	
Wysokie	≥ 2,5	0,4		0,2	

*Neutrofile < 1,5 G/l; liczba płytek < 100 G/l; stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

W morfologii krwi obwodowej dominowały: niedokrwistość — stężenie hemoglobiny (Hb) oscyloowało w granicach 7 g/dl, oraz małopłytkowość (liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] 70 G/l), liczba leukocytów pozostawała w granicach normy. Według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) pacjenta zaliczono do grupy ryzyka pośredniego-2. Ze względu na wiek pacjent nie kwalifikował się do allo-HSCT. Rozpoczęto stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis-stimulating agent*) — bez istotnego zmniejszenia zapotrzebowania na kkcż. Niedokrwistość znacząco upośledziła jakość życia pacjenta, który mimo sędziwego wieku był dotychczas osobą samodzielną.

W październiku 2015 roku rozpoczęto leczenie AZA w standardowej dawce 75 mg/m² przez 7 dni. W trakcie pierwszych 4 cykli leczenia chory otrzymał łącznie 14 j. napromieniowanego ubogoleukocytarnego kkcż (październik 2015 – styczeń 2016). Natomiast 29 stycznia 2016 roku rozpoczęto 5. cykl leczenia. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przed rozpoczęciem cyklu stężenie Hb wynosiło 9,5 g/dl — chory zgłosił znaczną poprawę samopoczucia.

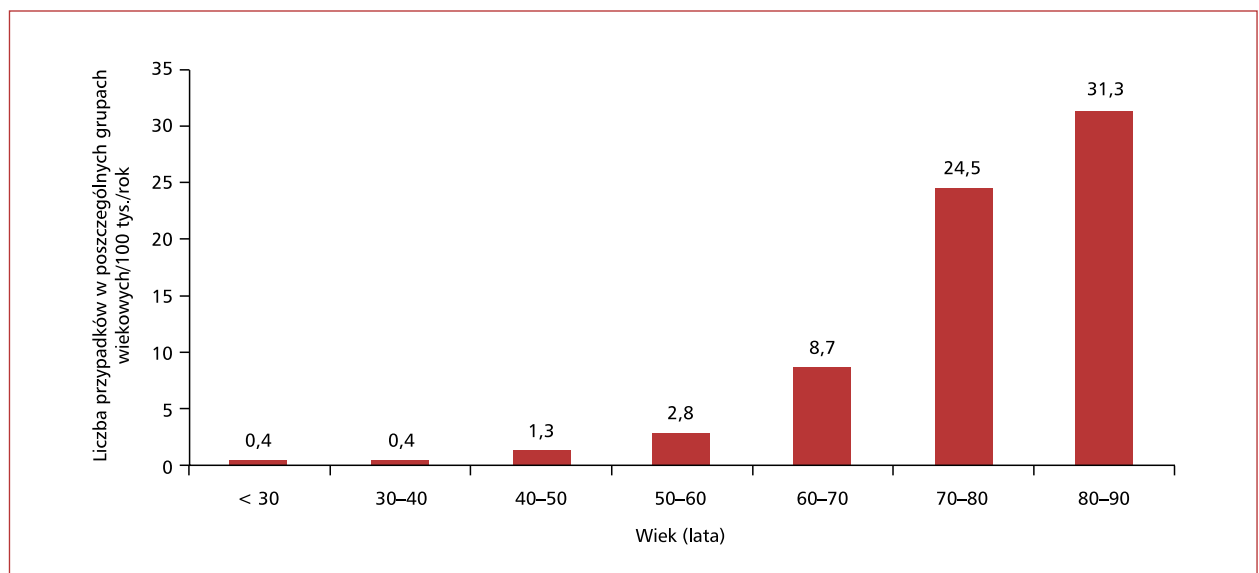
Po 6. cyklu leczenia wykonano biopsję aspiracyjną szpiku, w której wykazano przewagę szeregu czerwonych krwinek, zachowane dojrzewanie, komórkowość 95%, pojedyncze blasty (CD34+) — obraz nie był typowy dla mielodysplazji. W rozma-

zie krwi obwodowej nie uwidoczniło się blastów, stężenie Hb wynosiło 11,3 g/dl, liczba PLT — 143 G/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) — 1,3 G/l. Reasumując, wyniki te spełniały kryteria całkowitej remisji (CR).

Cykle kontynuowano w terminie przez 13 miesięcy, uzyskując dalszą poprawę parametrów hematologicznych. Następnie pacjent miał miesięczną przerwę w kuracji z powodu planowej operacji zaćmy.

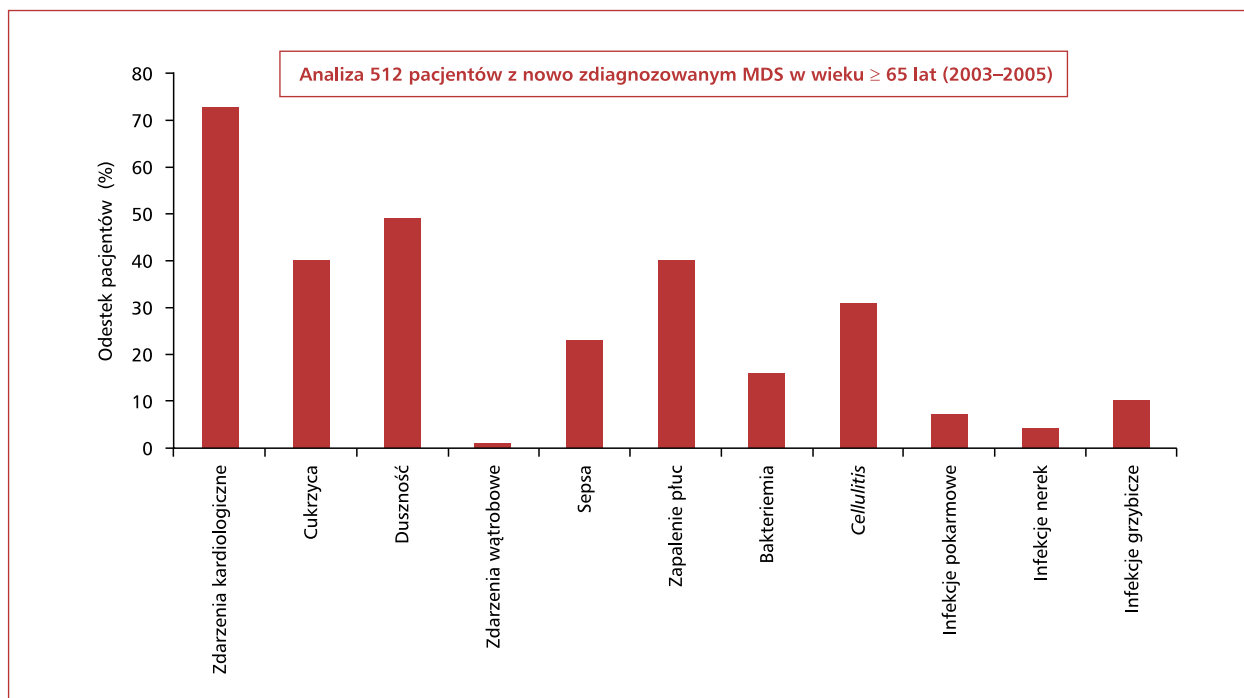
W marcu br., przed 15. cyklem leczenia, chory zgłosił nieznaczne pogorszenie samopoczucia. W morfologii uwidoczniło się niewielki spadek parametrów obwodowych: stężenie Hb 10,7 g/dl, liczba PLT 92 G/l, ANC 0,69 G/l; lek podano w pełnej dawce. Podobne parametry utrzymywały się przed cyklem 16. W badaniach w trakcie wizyty kontrolnej przed kolejnym cyklem wykazano dalszy spadek wartości hemoglobiny: do 8,5g/dl; pacjent zgłosił złą tolerancję niedokrwistości, co wpłynęło na decyzję przetoczenia 1 j. napromieniowanego ubogoleukocytarnego kkcż.

Ze względu na pogłębiającą się pancytopenię przed kolejnym cyklem (stężenie Hb 7,0 g/dl, liczba PLT 24 G/l, ANC 0,8 G/l) zaplanowano kontrolne badanie szpiku, w tym badanie cytogenetyczne po 19. cyklu leczenia. W biopsji aspiracyjnej stwierdzono szpik hipoplastyczny, bez wzrostu odsetka komórek blastycznych. Badanie cytogenetyczne nie powiodło się ze względu na brak aktywności mitotycznej komórek.



Rycina 1. Liczba nowych przypadków zespołów mielodysplastycznych na 100 000 ludności w poszczególnych grupach wiekowych (na podstawie [9])

Figure 1. Number of patients per 100 000 population with newly diagnosed MDS in different age groups (based on [9])



Rycina 2. Choroby towarzyszące u pacjentów powyżej 65. roku życia z nowo zdiagnozowanym zespołem mielodysplastycznym (MDS) (na podstawie [10])

Figure 2. Comorbidities in patients above 65-year-old with newly diagnosed myelodysplastic syndrome (MDS) (based on [10])

Terapię AZA czasowo przerwano, włączono metypred. Obecnie obserwuje się znaczącą poprawę parametrów krwi obwodowej, chory ponownie nie wymaga przetoczeń krwi i jej składników.

Dyskusja

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za początek starości uważa 60. rok życia. Starość dzieli na trzy zasadnicze etapy: podeszły wiek (60.–75. rż.), starczy (75.–90. rż.) oraz sędziwy (> 90. rż.). Wraz z wiekiem zwiększa się nie tylko rozpoznawalność MDS, ale również liczba chorób towarzyszących, które wielokrotnie znacząco ograniczają możliwości terapeutyczne (ryc. 1, 2) [9, 10].

U starszych pacjentów niekwalifikujących się do allo-HSCT ważnym aspektem leczenia jest uniezależnienie od przetoczeń krwi i jej składników, a co za tym idzie — poprawa jakości życia. Zaleca się stosowanie ESA, a w przypadku braku odpowiedzi na nie po 8 tygodniach leczenia wskazane jest dołączenie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulo-*

cyte colony-stimulating factor treatment) [11, 12]. Lepszą odpowiedź na takie leczenie uzyskują osoby z grup niższego ryzyka, bez wieloliniowej dysplazji, z odsetkiem blastów w szpiku poniżej 5%. Pacjenci z grup wyższego ryzyka większą korzyść odnoszą z leczenia hipometylującego. Azacytydyna zwiększa przeżycie chorych z MDS wyższego ryzyka oraz AML, w tym pacjentów w podeszłym wieku [13]. Stosowanie leku opóźnia transformację MDS w AML [14].

Najczęstsze działania niepożądane obserwowane w czasie terapii AZA to mielosupresja. Ryzyko jej wystąpienia zmniejsza się w miarę poprawy czynności układu krwiotwórczego. Dotyczy powyżej 10% chorych; obejmuje zarówno niedokrwistość, trombocytopenię, jak i leukopenię [15]. Najczęściej jest to toksyczność 3.–4. stopnia [16, 17]. W części przypadków może wymagać przerwania leczenia. Nie stwierdzono jednak zwiększonej toksyczności u pacjentów leczonych AZA, którzy ukończyli 75. rok życia. Większość incydentów hematologicznych ma charakter przejściowy, poddaje się leczeniu i ustępuje w trakcie kontynuowania terapii [18].

Piśmiennictwo

1. Robak T, Warzocha K. ed. Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016.
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. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007. 2007; 25(23): 3503–3510, doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696, indexed in Pubmed: 17687155.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N. ed. WHO classification of tumors of haemopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
5. 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, indexed in Pubmed: 21788559.
6. Silverman LR. Hypomethylating agents in MDS changing the inevitable: the value of maintenance therapy, effects on transfusions and combination with other agents. *Leuk Res*. 2009; 33: S25–S26, doi: 10.1016/s0145-2126(09)70030-x.
7. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011; 117(12): 2697–2702, doi: 10.1002/cncr.25774, indexed in Pubmed: 21656747.
8. Goldberg SL, Chen Er, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2010; 28(17): 2847–2852, doi: 10.1200/JCO.2009.25.2395, indexed in Pubmed: 20421543.
9. Khan R, Schmidt-Mende J, Karimi M, et al. Hypomethylation and apoptosis in 5-azacytidine-treated myeloid cells. *Exp Hematol*. 2008; 36(2): 149–157, doi: 10.1016/j.exphem.2007.10.002, indexed in Pubmed: 18206726.
10. Germing U. Düsseldorf MDS registry data-summary of classification systems and current treatment options for MDS patients with RAEB, RAEB-T, CMMoL who are IPSS int-2 or high. Düsseldorf, October 2, 2007.
11. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122(17): 2943–2964, doi: 10.1182/blood-2013-03-492884, indexed in Pubmed: 23980065.
12. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3607–3613, doi: 10.1200/jco.2007.15.4906.
13. 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.
14. Greenberg PL, Attar E, Bennett J, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2011; 9(1): 30–56, indexed in Pubmed: 21233243.
15. Sekeres MA, Maciejewski JP, List AF, et al. Perceptions of disease state, treatment outcomes, and prognosis among patients with myelodysplastic syndromes: results from an internet-based survey. *Oncologist*. 2011; 16(6): 904–911, doi: 10.1634/theoncologist.2010-0199, indexed in Pubmed: 21478277.
16. 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.
17. 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.
18. 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, indexed in Pubmed: 16609072.

