

# Współistnienie chłoniaka Hodgkina i mielofibrozy u chorej leczonej ruksolitynibem

## The coexistence of Hodgkin lymphoma and myelofibrosis in a patient treated with ruxolitinib

Maria Cioch

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### Streszczenie

*Nowotwory mieloproliferacyjne Philadelphia-ujemne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów układu chłonnego. W artykule przedstawiono chorą z nadpłytkowością samoistną, u której doszło do rozwoju chłoniaka Hodgkina. Po uzyskaniu remisji chłoniaka rozwinęła się wtórna mielofibroza. Zastosowanie ruksolitynibu w krótkim czasie doprowadziło do ustąpienia objawów ogólnych i zmniejszenia wymiarów śledziony.*

**Słowa kluczowe:** nadpłytkowość samoistna, wtórna mielofibroza, chłoniak Hodgkina, ruksolitynib

*Hematologia 2019; 10, supl. A: A19–A22*

### Abstract

*Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms are associated with increased risk of lymphoid neoplasms. In this article a female patient with essential thrombocythemia and Hodgkin lymphoma was reported. When remission of lymphoma was obtained secondary myelofibrosis was developed. Therapy with ruxolitinib resulted in resolution of constitutional symptoms and reduction of spleen volume in a short period of time.*

**Key words:** essential thrombocythemia, secondary myelofibrosis, Hodgkin lymphoma, ruxolitinib

*Hematologia 2019; 10, supl. A: A19–A22*

### Wprowadzenie

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) jest przewlekłym nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasm*), charakteryzującym się proliferacją atypowych megakariocytów, różnym stopniem włóknienia szpiku, pozaszpikową hematopoezą ze splenomegalią oraz niedokrwistością, obwodową leukoerytoblastozą i występowaniem objawów ogólnych o różnym nasileniu, takich jak gorączka, nocne poty, bóle kostne, świąd i ubytek

masy ciała [1]. Mielofibroza może mieć charakter pierwotnego włóknienia szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) lub rozwijać się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) i czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*), jako wtórne włóknienie szpiku (SMF, *secondary myelofibrosis*). Ryzyko transformacji ET oraz PV do SMF ocenia się na 10–20% po 10–20 latach przebiegu tych chorób [1]. Istotnym postępowaniem w leczeniu chorych na SMF było wprowadzenie do terapii ruksolitynibu — inhibitora kinazy JAK1

**Adres do korespondencji:** Maria Cioch, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20–080 Lublin, tel. 81 534 54 68, faks 81 534 56 05, e-mail: mariacioch@wp.pl

i JAK2. Ruksolitynib, poprzez hamowanie cytokin oraz bezpośrednio hamowanie proliferacji, wpływa przede wszystkim na zmniejszenie śledziony oraz ograniczenie objawów ogólnych [2]. W Polsce ruksolitynib (*Jakavi*<sup>®</sup>, Novartis) stosuje się zarówno w PMF, jak i SMF u chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego według IPSS (*International Prognostic Scoring System*) z powiększeniem śledziony wynoszącym co najmniej 5 cm poniżej łuku żebrowego i obecnością co najmniej dwóch objawów ogólnych.

Poniżej przedstawiono chorą, u której SMF rozwinęła się na podłożu ET. Zastosowanie u tej pacjentki ruksolitynibu w krótkim czasie spowodowało pozytywny efekt pod postacią znacznego ograniczenia wielkości śledziony, ustąpienia objawów ogólnych oraz istotnej poprawy jakości życia. Przypadek ten jest szczególnie interesujący z powodu rozwoju u chorej chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) w trakcie leczenia ET, przed pojawieniem się MF. Zastosowanie chemioterapii oraz radioterapii śródpiersia pozwoliło uzyskać całkowitą remisję chłoniaka, ale utrzymywanie się powiększenia śledziony związanego z MPN utrudniało jednoznaczny ocenę odpowiedzi na leczenie. Opisany przypadek potwierdza doniesienia o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów układu chłonnego u chorych na MPN *Philadelphia*-ujemne (Ph<sup>-</sup>) [3], a także o dobrym efekcie terapeutycznym stosowania ruksolitynibu u chorych na SMF.

### Opis przypadku

Pierwsze symptomy MPN pod postacią nadpłytkowości (liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] 450–650 G/l) pojawiły się u chorej w wieku 47 lat w 1999 roku. Przez dłuższy czas, ze względu na wartości PLT nieprzekraczające 600 G/l, pacjentka podlegała jedynie obserwacji w Poradni Hematologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Lublinie. Kiedy wartości PLT przekroczyły 1000 G/l, chora rozpoczęła leczenie hydroksykarbamidem. W 2005 roku opiekę nad chorą przejęła Poradnia Hematologiczna Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie. Wykonane wówczas badanie szpiku wykazało prawidłowy układ włókien siateczki oraz nadmierny rozrost megakariocytów, charakteryzujących się nadmierną lobulizacją jąder, co potwierdziło rozpoznanie ET. W 2009 roku w badaniu molekularnym wykazano obecność mutacji punktowej V617F w genie *JAK2*. Chora kontynuowała leczenie hydroksykarbamidem, dzięki czemu wartość PLT utrzymywała się poniżej 600 G/l. W kwietniu 2010 roku doszło

do pogorszenia samopoczucia pacjentki. Do lipca pojawiły nocne poty, stany podgorączkowe, suchy kaszel oraz duszność. W ciągu 3 miesięcy chora schudła 7 kg. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczono poszerzenie śródpiersia. W obrazie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) w obrębie przedniego śródpiersia stwierdzono guz o wymiarach 5,7 × 4,6 × 10,6 cm, natomiast w obrębie tylnego śródpiersia masę tkankową o wymiarach 3,6 × 2,3 cm, a także liczne powiększone węzły chłonne w klatce piersiowej o wymiarach do 2,5 cm. W obrębie jamy brzusznej poza powiększoną śledzioną (wymiar podłużny 15 cm) nie dostrzeżono żadnych zmian patologicznych. Na podstawie badania histopatologicznego wycinka z guza pobranego w trakcie mediastinoskopii rozpoznano HL typu stwardnienia guzkowego (NS, *nodular sclerosis*). W badaniu szpiku potwierdzono obecność MPN, bez nacieków chłoniaka. Ze względu na zmiany chłoniakowe powyżej przepony stopień zaawansowania ustalono jako IIB według klasyfikacji z Ann Arbor. Powiększenie śledziony potraktowano jako patologię związaną z MPN. W leczeniu zastosowano sześć cykli według protokołu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, deksametazon), a następnie — zważywszy na utrzymywanie się zmian resztkowych w śródpiersiu (badanie pozytonowej tomografii emisyjnej/CT) — podano dwa cykle ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, arabinozyd cytozyny [Ara-C], cisplatyna) i przeprowadzono radioterapię tej okolicy. W badaniu PET/CT wykonanym po zakończeniu leczenia (2012 r.) wykazano cechy remisji metabolicznej. Trudności interpretacyjne budziła powiększona śledzioną (wymiar podłużny 15,1 cm), ponieważ narząd ten ulega zajęciu zarówno w przebiegu HL, jak i MPN. Wobec braku zmian ogniskowych oraz niskiej aktywności metabolicznej przyjęto, że splenomegalia jest przejawem nowotworu mieloproliferacyjnego i w związku z tym pozostawiono chorą jedynie pod obserwacją. Pacjentka w tym czasie nie otrzymywała także hydroksykarbamidu, ponieważ wartości PLT nie przekraczały 500 G/l. Na początku 2018 roku chora zgłosiła pogorszenie samopoczucia, pojawienie się stanów podgorączkowych, nadmiernego pocenia i bólów kostnych. W badaniu przedmiotowym, a także w CT stwierdzono progresję splenomegalii (wymiar podłużny 19 cm), bez jakichkolwiek objawów nawrotu chłoniaka. W morfologii krwi pojawiła się tendencja do niedokrwistości, zwiększonej liczby krwinek białych i zwiększonego odsetka erytroblastów, przy prawidłowej liczbie PLT (stężenie hemoglobiny [Hb] 10,8 g/dl, leukocytoza

11,72 G/l, erytroblasty 5). W badaniu szpiku wykazano utrzymywanie się poprzednio opisywanych zmian w układzie megakariocytarnym, rozrost układu granulocytarnego oraz rozrost włókien siateczki (+++), co pozwoliło na rozpoznanie SMF wtórnej do ET. Nie ujawniono przy tym żadnych nieprawidłowości w kariotypie. Po analizie czynników prognostycznych zakwalifikowano chorą do grupy ryzyka pośredniego-2 według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPSS. *International Prognostic Scoring System*) i w sierpniu 2018 roku włączono do programu leczenia ruksolitynibem, który zastosowano w dawce 2 razy 20 mg. Już po miesiącu stosowania leku ustąpiły objawy ogólnej choroby. Po 3 miesiącach terapii śledzona znacząco się zmniejszyła (wymiar podłużny w badaniu ultrasonograficznym [USG] 15 cm, 2 cm poniżej łuku żebrowego w badaniu przedmiotowym). W trakcie leczenia po 2 miesiącach przyjmowania leku obserwowano przejściowe obniżenie stężenia Hb do 8,9 g/dl, ale już miesiąc później jego wartość wzrosła do 9,5 g/dl, choć nie zmniejszono dawki leku. Chora kontynuuje leczenie ruksolitynibem w dawce 2 razy 20 mg.

## Dyskusja

Opisy przypadków współistnienia nowotworów układu chłonnego z MPN Ph(-) od dawna incydentalnie pojawiały się w literaturze naukowej. Duża zbiorcza analiza ukazała się w 2009 roku [3]. Vannucchi i wsp. [3] w grupie 820 chorych na MPN stwierdzili równoczesne występowanie nowotworu układu chłonnego u 11 pacjentów. Porównując badaną grupę z całą populacją chorych na nowotwory układu chłonnego, autorzy pracy stwierdzili 3,4 razy wyższe ryzyko ich wystąpienia u chorych na MPN. Najwyższe ryzyko dotyczy rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej (12,4-krotny wzrost ryzyka) i jest znacząco wyższe u chorych z mutacją JAKV617F (5,5-krotny wzrost ryzyka). Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego u chorych na MPN potwierdzono w analizie Masarovej i wsp. [4] obejmującej jeszcze większą grupę, bo obejmującą 9866 chorych. W żadnej z tych prac nie wykryto ani jednego przypadku rozwoju HL. W dostępnej literaturze znaleziono natomiast 2 opisy przypadków HL bez wcześniejszej historii MPN, u których w chwili diagnozy stwierdzono masywne włóknienie szpiku, bez cech nacieku chłoniakowego [5, 6]. Prezentowany przypadek byłby więc jednym z pierwszych na świecie opisów rozwoju HL po wielu latach leczenia z powodu ET.

Równoczesne występowanie nowotworów

układów krwiotwórczego i chłonnego następcza wiele problemów, zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. Splenomegalia, której występowanie jest typowe dla MPN, należy również do obrazu klinicznego chłoniaka. Nie jest także łatwy wybór terapii, która byłaby skuteczna równocześnie w obu typach nowotworów. Znaczącym postępem w leczeniu chorych na MF, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, było wprowadzenie do terapii w 2011 roku ruksolitynibu, jedynego jak dotąd zarejestrowanego inhibitora kinaz JAK1 i JAK2. Klinicznym efektem stosowania ruksolitynibu jest zmniejszenie wymiarów śledziony oraz ustąpienie objawów ogólnych. Wykazano także istotny wpływ leku na wydłużenie przeżycia [2]. Terapia ruksolitynibem jest zwykle dobrze tolerowana, a najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczą układu krwiotwórczego [7]. Prezentowana chora na SMF pozytywnie zareagowała na leczenie, w krótkim czasie uzyskując ustąpienie objawów ogólnych oraz znaczące ograniczenie wymiarów śledziony. Jedynym działaniem niepożądanym terapii było przejściowe obniżenie stężenia Hb. Szczęśliwie chora nie wymagała równoczesnego stosowania leczenia skierowanego przeciwko HL i MF. Leczenie HL za pomocą chemioterapii (wg schematów ABVD, ESHAP) i radioterapii ograniczyło także aktywność ET, natomiast terapia ruksolitynibem przypadła w okresie remisji HL.

## Podsumowanie

Prezentowany przypadek potwierdza doniesienia o zwiększonym ryzyku występowania nowotworów układu chłonnego u chorych na MPN Ph(-). Jest także przykładem bardzo dobrej wrażliwości SMF na terapię ruksolitynibem, co potwierdzałoby tezę o większej skuteczności tego leku we wtórnej postaci tej choroby niż w pierwotnej [8].

## Piśmiennictwo

1. Wanquet A, Courtier F, Guille A, et al. Mutation patterns in essential thrombocythemia, polycythemia vera and secondary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2019 [Epub ahead of print]: 1–5, doi: 10.1080/10428194.2018.1522437, indexed in Pubmed: 30601073.
2. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 156, doi: 10.1186/s13045-017-0527-7, indexed in Pubmed: 28962635.
3. Vannucchi AM, Masala G, Antonioli E, et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(7): 2068–2073, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0353, indexed in Pubmed: 19531676.

4. Masarova L, Newberry KJ, Pierce SA, et al. Association of lymphoid malignancies and Philadelphia-chromosome negative myeloproliferative neoplasms: clinical characteristics, therapy and outcome. *Leuk Res.* 2015; 39(8): 822–827, doi: 10.1016/j.leukres.2015.05.002, indexed in Pubmed: 26012362.
5. Fu R, Yu H, Wu YH, et al. Hodgkin's lymphoma associated with myelofibrosis: a case report. *Oncol Lett.* 2015; 10(3): 1551–1554, doi: 10.3892/ol.2015.3438, indexed in Pubmed: 26622707.
6. Sakatoku K, Takeoka Y, Araki T, et al. Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma accompanied by myelofibrosis. *Rinsho Ketsueki.* 2017; 58(7): 772–775, doi: 10.11406/rinketsu.58.772, indexed in Pubmed: 28781273.
7. Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10(7): 617–625, doi: 10.1080/17474086.2017.1337507, indexed in Pubmed: 28571503.
8. Passamonti F, Mora B, Barraco D, et al. Post-ET and post-PV myelofibrosis: updates on a distinct prognosis from primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(3): 173–182, doi: 10.1007/s11899-018-0453-y, indexed in Pubmed: 29713873.