

Skuteczność terapii ruksolitynibem u chorej na pierwotne włóknienie szpiku

The effectiveness of ruxolitinib in a patient with primary myelofibrosis

Agata Obara, Marcin Pasiarski

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Streszczenie

Pierwotne włóknienie szpiku to schorzenie należące do przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1-ujemnych. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 71-letniej kobiety leczonej początkowo hydroksymocznikiem, a następnie ruksolitynibem.

Słowa kluczowe: pierwotne włóknienie szpiku, hydroksymocznik, ruksolitynib

Hematologia 2019; 10, supl. A: A13–A14

Abstract

Primary myelofibrosis belongs to chronic myeloproliferative neoplasms BCR-ABL1-negative. In this article, we present a case of 74 years-old woman, treated with hydroxyurea at the beginning of the diagnosis. Subsequently, ruxolitinib therapy was started.

Key words: primary myelofibrosis, hydroxyurea, ruxolitinib

Hematologia 2019; 10, supl. A: A13–A14

Opis przypadku

Kobietę w wieku 71 lat skierowano do poradni hematologicznej w celu przeprowadzenia diagnostyki niedokrwistości. W lutym 2017 roku została zdyskwalifikowana z planowej cholecystektomii z powodu nieprawidłowej morfologii krwi: stężenie hemoglobiny (Hb) wynosiło 9,3 g/dl, liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) — 10 G/l, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 687 G/l. W rozmazie mikroskopowym stwierdzono: 5% blastów, 9% erytroblastów kwasochłonnych, obecność lakrymocyty. Nie wykryto mutacji w genie *JAK2* ani obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1*. Wykryto mutację genu *CALR*. W badaniu histopatologicznym trepanobiopsatu szpiku ujawniono obraz pierwotnego zwłóknienia szpiku. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono 46,XY,t(10;12)(q22;q13). W momencie postawienia diagnozy pacjentka zgłaszała uczucie zmęczenia, duszność wysiłkową i utratę masy ciała

— w ciągu 5 lat schudła około 40 kg. Chora była leczona lewotyroksyną z powodu pooperacyjnej niedoczynności tarczycy, w wywiadzie stwierdzono ponadto nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca. W maju 2017 roku rozpoczęto leczenie hydroksymocznikiem (HU, *hydroksyurea*) w dawce stopniowo zwiększanej dawce ze względu na narastającą nadpłytkowość. W czerwcu 2017 roku pacjentka została przyjęta do kliniki hematologii z powodu postępującego osłabienia, objawów ogólnych (poty nocne, stany podgorączkowe, dalsze zmniejszenie masy ciała), dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, uporczywego świądu skóry i bólów kostnych. W badaniu przedmiotowym dolny brzóg śledziony i wątroby sięgał spojenia łonowego, a także występowały obrzęki kończyn dolnych. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono hepatosplenomegalię (wymiar podłużny wątroby 182 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej; wymiar podłużny

Adres do korespondencji: Agata Obara, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25–734 Kielce, tel. 41 367 48 70, faks 41 367 48 72, e-mail: agataob@onkol.kielce.pl

śledzony 210 mm). Parametry morfologii były następujące: WBC 8,43 G/l, stężenie Hb 7,2 g/dl, liczba PLT 1139 G/l. W rozmazie mikroskopowym stwierdzono 3% komórek blastycznych. Ustalono wysoki stopień ryzyka według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*). Chorą zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem, które rozpoczęto w czerwcu 2017 roku w dawce 20 mg 2 razy/dobę. Utrzymano leczenie HU w dawce 1000 mg/dobę. Po 4 tygodniach leczenia pacjentka przestała tracić masę ciała, ustąpiły bóle kostne, znacznie zmniejszył się świąd skóry i uczucie zmęczenia. Ze względu na narastającą nadpłytkowość (liczba PLT 1209 G/l) dawkę HU zwiększono do 1500 mg/dobę. Po 8 tygodniach leczenia, ze względu na niedokrwistość i leukopenię, odstawiono HU i przetoczono 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (kkcz), utrzymując jednocześnie stosowanie ruksolitynibu w dotychczasowej dawce. Po 12 tygodniach terapii chora była w dobrym stanie ogólnym, ze stabilną masą ciała, bez świądu skóry i uczucia zmęczenia. W badaniu przedmiotowym znaczne zmniejszyły się wymiary śledziony (dolny biegun w poziomie linii poprzecznej pępka) i wątroby. Z powodu ponownie narastającej liczby PLT do ruksolitynibu dołączono HU w dawce 1000 mg/dobę. Po 24 tygodniach leczenia pacjentka była hospitalizowana z powodu pancytopenii i infekcji dróg moczowych. Ustąpił dyskomfort ze strony jamy brzusznej, a masa ciała była stabilna. W badaniu przedmiotowym dolny brzeg śledziony był wyczuwalny 2 cm poniżej lewego łuku żebrowego. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniono zmniejszenie śledziony o ponad 50%. Chorej przetoczono 2 jednostki kkcz, utrzymano leczenie ruksolitynibem, a HU odstawiono. Po 26 tygodniach terapii pacjentka wymagała ponownego przetoczenia 2 jednostek kkcz. Począwszy od 28. tygodnia leczenia ruksolitynibem utrzymywały się stabilne parametry morfologii krwi, masa ciała pacjentki zaczęła się zwiększać, w badaniu przedmiotowym śledziona pozostawała schowana pod lewym łukiem żebrowym, a obrzęki kończyn dolnych ustąpiły. W trakcie dotychczasowego leczenia chora wymagała transfuzji 6 jednostek kkcz — ostatniego przetoczenia dokonano w listopadzie 2017 roku. Obecnie mija 21. miesiąc leczenia ruksolitynibem; pacjentka jest w dobrym stanie ogólnym, z dobrą jakością życia.

Dyskusja

Ważnymi celami terapii ruksolitynibem u chorych na mielofibrozę (MF, *myelofibrosis*) pozostają poprawa jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia chorych [1, 2]. U opisaney pacjentki uzyskano ograniczenie nasilenia objawów ogólnych i znaczną poprawę jakości życia już po 4 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach terapii wymiary śledziony znacznie się zmniejszyły i ustąpiły obrzęki kończyn dolnych. Począwszy od 24. tygodnia leczenia pacjentka zaczęła przybierać na wadze oraz powróciła do normalnej aktywności. W trakcie całej terapii nie wymagała zmniejszania dawek ruksolitynibu. W początkowym okresie leczenia przyjmowała dodatkowo HU. W pierwszym półroczu zaobserwowano niepożądane działania hematologiczne, w tym niedokrwistość i leukopenię, oraz niehematologiczne — bakteryjną infekcję dróg moczowych. Dalsze leczenie przebiegało bez powikłań. Podczas terapii ruksolitynibem zwiększa się ryzyko infekcji. W obserwacji włoskich badaczy zakażenia wystąpiły u 9% osób stosujących profilaktykę oraz u 16,9% osób, które jej nie stosowały [3]. Zastosowanie ruksolitynibu stanowi wartościową opcję terapeutyczną u chorych na MF z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego, niekwalifikujących się do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych [4]. Powoduje zmniejszenie śledziony u około 40% chorych, skutecznie łagodzi objawy ogólne choroby i wydłuża przeżycie całkowite [5].

Piśmiennictwo

1. Sacha T. Skuteczność leczenia pierwotnej mielofibrozy inhibitorami kinazy JAK2. *Hematologia*. 2013; 3: 197–205.
2. Wróbel T. Ruksolitynib w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych Ph(-). *Acta Haematol Pol*. 2015; 46(4): 292–298, doi: 10.1016/j.achaem.2015.07.004.
3. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol*. 2017; 96(3): 387–391, doi: 10.1007/s00277-016-2884-7, indexed in Pubmed: 27889820.
4. Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. In: Warzocha K. ed. Nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne i mastocytoza. Biblioteka czasopisma *Hematologia*. Tom 2. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2017: 52–65.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 799–807, doi: 10.1056/NEJMoa1110557, indexed in Pubmed: 22375971.