

Skuteczność ruksolitynibu w leczeniu chorych na mielofibrozę z chorobami współistniejącymi

Effectiveness of ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and co-morbidities

Katarzyna Kotwica-Mojzych^{1, 2}, Iwona Hus³, Barbara Jodłowska-Jędrych¹,
Mariusz Mojzych⁴, Marek Hus²

¹Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Samodzielna Pracownia Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴Instytut Chemii, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny, Siedlce

Streszczenie

Mielofibroza jest heterogennym nowotworem hematopoetycznej komórki macierzystej układu krwiotwórczego, cechującym się brakiem chromosomu Filadelfia i włóknieniem szpiku oraz wynikającym z tego upośledzeniem hematopoezy. Objawami klinicznymi mielofibrozy są powiększenie śledziony, cytopenie oraz objawy ogólne. W patogenezie tego nowotworu szczególną rolę odgrywają zaburzenia szlaku JAK–STAT. Ruksolitynib jest selektywnym, doustnym inhibitorem JAK1/JAK2, który w badaniach klinicznych wykazał istotną skuteczność w zmniejszeniu objawów klinicznych, poprawie jakości życia oraz wydłużeniu całkowitego przeżycia chorych na mielofibrozę.

Słowa kluczowe: mielofibroza, ruksolitynib, hepatosplenomegalia, choroby współistniejące

Hematologia 2017; 8, supl. C: C16–C19

Abstract

Myelofibrosis is a heterogenous Philadelphia-myeloproliferative neoplasm that is characterized by bone marrow fibrosis and impaired hematopoiesis. Clinical hallmarks of myelofibrosis are increased splenomegaly, cytopenias and general symptoms. Deregulation of JAK–STAT signaling pathway plays a key role in the pathogenesis of myelofibrosis. Ruxolitinib is a selective and oral JAK1/JAK2 inhibitor that in clinical trials demonstrated significant efficacy in the reduction of clinical symptoms, improved the quality of life and increased overall survival of patients with myelofibrosis.

Key words: myelofibrosis, ruxolitinib, hepatosplenomegaly, comorbidities

Hematologia 2017; 8, supl. C: C16–C19

Wprowadzenie

Mielofibroza (inaczej włóknienie szpiku) jest stosunkowo rzadko występującym nowotworem układu krwiotwórczego [1, 2]. Wyróżnia się mielofi-

brozę pierwotną, która powstaje *de novo*, oraz wtór-
ną, która rozwija się w wyniku transformacji innych
nowotworów mieloproliferacyjnych [3, 4]. Stała ak-
tywacja szlaku JAK–STAT u chorych na mielofibro-
zę odpowiada zarówno za nadmierne wytwarzanie

Adres do korespondencji: Katarzyna Kotwica-Mojzych, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20–080 Lublin, tel. 81 528 84 04, e-mail: k.kotwica@hotmail.com

nieprawidłowych megakariocytów wydzielających czynniki stymulujące włóknienie szpiku, jak i cytokin prozapalnych, czego skutkami są rozwój przewlekłego stanu zapalnego oraz objawy ogólne [5, 6]. Uważa się również, że występujący w nowotworach mieloproliferacyjnych przewlekły stan zapalny jest odpowiedzialny za niestabilność genomową, ucieczkę komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego oraz ewolucję klonalną [7–9]. Szczególną rolę w aktywacji szlaku JAK–STAT odgrywa proangiogenna i prozapalna cytokina, jaką jest interleukina 6 (IL-6), która aktywuje białko STAT3 za pomocą receptorów JAK1 i JAK2 [10]. Jednocześnie wiadomo, że obecność krążących we krwi obwodowej komórek CD34+ jest negatywnym czynnikiem prognostycznym u chorych na mielofibrozę [11]. Odkrycia te doprowadziły do rozwoju pierwszej terapii celowanej w tej chorobie, jaką jest stosowanie ruksolitynibu [1]. Wykazano, że zahamowanie ekspresji JAK2 hamuje proliferację komórek macierzystych, natomiast inhibicja zarówno JAK1, jak i JAK2 hamuje produkcję cytokin prozapalnych, w tym IL-6 [12, 13]. Niemniej jednak skuteczność ruksolitynibu nie zależy od obecności mutacji V617F w genie *JAK2* [14]. Wyniki badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II [15–17] stanowiły podstawę do wprowadzenia tego leku do terapii mielofibrozy. W niniejszym artykule przedstawiono przypadki dwóch pacjentek — chorej na mielofibrozę w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (post-ET, *post-essential thrombocytopenia*) oraz chorej na mielofibrozę pierwotną współistniejącą z innymi schorzeniami leczonych ruksolitynibem.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Pacjentka w wieku 73 lat, z rozpoznaną w 2002 roku nadpłytkowością samoistną i obecnością mutacji punktowej V617F w genie *JAK2*, a następnie — w 2013 roku — mielofibrozą post-ET, została przyjęta do kliniki hematologii i transplantacji szpiku w styczniu 2017 roku z powodu dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, postępującego osłabienia oraz objawów ogólnych (poty nocne, stany podgorączkowe). W dotychczasowym leczeniu chora otrzymywała hydroksykarbamid i anagrelid. W badaniu przedmiotowym dolny brzeg śledziony był wyczuwalny 18 cm poniżej łuku żebrowego w lewej linii środkowo-obojęzycznej, a dolny brzeg wątroby — około 3 cm w prawej linii środkowo-obojęzycznej. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano hepatosplenomegalię (wymiary śledziony 240 × 74 mm; wymiar

podłużny wątroby 169 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej). Parametry morfologii krwi były następujące: liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) 12,1 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) 8,4 g/dl, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 666 G/l; odsetek komórek o morfologii blastycznej we krwi obwodowej 1%. Ustalono 3. stopień ryzyka według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*). Chorą zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem, które rozpoczęto w dawce 2 × 20 mg/dobę w lutym 2017 roku. W 17. tygodniu leczenia w badaniu USG jamy brzusznej opisano zmniejszenie śledziony o ponad 35% (wymiary 126 × 52 mm) oraz zmniejszenie wątroby (wymiar podłużny wątroby 150 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej). W kolejnym kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej, przeprowadzonym w 25. tygodniu leczenia, stwierdzono prawidłowe wymiary śledziony (114 × 58 mm) i wątroby (wymiar podłużny 136 mm). W 33. tygodniu leczenia, z powodu cech niewydolności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny i obniżenie klirensu kreatyniny), dawkę ruksolitynibu ograniczono o 50%. Mimo zmniejszenia dawki u chorej nie nastąpił nawrót hepatosplenomegalii (potwierdzony w badaniach przedmiotowym i USG). W trakcie leczenia ruksolitynibem pacjentka wymagała dotychczas transfuzji 8 j. koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Ostatnia transfuzja krwi odbyła się w październiku 2017 roku. Poza tym nie obserwowano działań niepożądanych wynikających z zastosowania ruksolitynibu. Według relacji pacjentki nastąpiła u niej znacząca poprawa jakości życia.

Przypadek 2.

Pacjentka w wieku 76 lat, z rozpoznaną w 2004 roku pierwotną mielofibrozą oraz obecnością mutacji punktowej V617F w genie *JAK2*, dotychczas niewymagająca leczenia, została przyjęta w grudniu 2016 roku do kliniki hematologii i transplantacji szpiku z powodu dyskomfortu w jamie brzusznej oraz objawów ogólnych (poty nocne). W badaniu przedmiotowym dolny brzeg śledziony był wyczuwalny 13 cm poniżej łuku żebrowego w lewej linii środkowo-obojęzycznej, a dolny brzeg wątroby — około 4 cm w prawej linii środkowo-obojęzycznej. W badaniu USG jamy brzusznej opisano hepatosplenomegalię (wymiary śledziony 215 × 70 mm, wymiar podłużny wątroby 175 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej). Morfologii krwi: WBC 25,3 G/l, stężenie Hb 9,6 g/dl, średnia objętość krwinek (MCV, *mean corpuscular volume*) 83,4 fl, liczba PLT 388 G/l, odsetek komórek o morfologii blasta we krwi obwodowej 1%. Ustalono

3. stopień ryzyka według IPSS. Chorą zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem. W chwili rozpoczęcia leczenia była ona obciążona nadciśnieniem tętniczym oraz niewydolnością serca w I klasie według *New York Heart Association* (NYHA), które nie wymagały zmniejszenia dawki ruksolitynibu. Leczenie rozpoczęto w lutym 2017 roku w należytą dawce 2×20 mg/dobę. Po 12 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie wymiarów śledziony przekraczające 35% (wymiar 158×61 mm) i zmniejszenie wątroby (wymiar podłużny 160 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej). W 20. miesiącu leczenia, z powodu zmniejszenia liczby PLT poniżej 200 G/l (173 G/l), pacjentka wymagała ograniczenia dawki ruksolitynibu do 2×15 mg/dobę. Po 24. tygodniu leczenia opisano dalszą redukcję wymiarów śledziony i wątroby (wymiar śledziony 145×60 mm; wymiar wątroby 142 mm w prawej linii środkowo-obojęzycznej). W trakcie dotychczasowego leczenia pacjentka wymagała transfuzji 12 j. kkc (ostatnia transfuzja odbyła się w grudniu 2017 r.). Nie opisywano innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu. Pacjentka podaje znaczącą poprawę jakości życia.

Dyskusja

W zdecydowanej większości przypadków mielofibroza pozostaje nowotworem nieuleczalnym, a jednym z wiodących celów terapii jest wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz poprawienie jego jakości [18, 19]. W badaniu klinicznym COMFORT-II stwierdzono zmniejszenie objętości śledziony u 97% chorych na mielofibrozę leczonych ruksolitynibem [15]. Wiadomo, że nie istnieje zależność między zmniejszeniem objętości śledziony u pacjentów z mielofibrozą leczonych ruksolitynibem a obecnością mutacji V617F w genie *JAK2* [12, 14]. U opisanej chorej na mielofibrozę post-ET, redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% odnotowano w 17. tygodniu leczenia, natomiast u chorej na pierwotną mielofibrozę — po 12 tygodniach leczenia. Obie pacjentki wymagały zmniejszenia dawki leku — pierwsza z powodu niewydolności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min), a druga z powodu zmniejszenia liczby PLT (do 163 G/l). Redukcja dawki ruksolitynibu może spowodować ponowne powiększenie śledziony oraz nawrót objawów ogólnych [20]. W przypadku obu opisywanych chorych ograniczenie dawki

ruksolitynibu nie wpłynęło na wielkość śledziony i wątroby ani nie spowodowało ponownego pojawienia się objawów ogólnych. Istotnym problemem u obydwu pacjentek była natomiast głęboka niedokrwistość wymagająca licznych przetoczeń kkc. W badaniu klinicznym III fazy COMFORT-II stwierdzono, że najczęściej występującymi powikłaniami hematologicznymi 3.–4. stopnia po leczeniu ruksolitynibem były niedokrwistość (22,5%) oraz małopłytkowość (15,2%) [21]. W badaniu COMFORT-II wykazano, że mediana stężenia Hb zmniejszyła się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, a następnie — po 24. tygodniu terapii — jej stężenie było zbliżone do wartości wyjściowych. Ponadto po tym okresie wartość Hb pozostawała na poziomie powyżej 10 g/dl i żaden z uczestników badania nie wymagał przerwania leczenia ruksolitynibem z powodu niedokrwistości [15, 22]. Uniezależnienie od transfuzji u chorej z mielofibrozą post-ET ze współistniejącą niewydolnością nerek nastąpiło w 32. tygodniu leczenia ruksolitynibem, a obecnie stężenie Hg utrzymuje się na poziomie 9,1 g/dl. Chora z pierwotną mielofibrozą wymaga dalszych, okresowych przetoczeń kkc. Ze względu na niebezpieczeństwo rozwoju hemosyderozy poprzetoczeniowej w przypadku dalej utrzymującego się uzależnienia od transfuzji kkc jest rozważane dalsze zmniejszenie dawki ruksolitynibu.

Leczenie ruksolitynibem wiąże się z niebezpieczeństwem rozwoju niehematologicznych działań niepożądanych, wśród których najczęściej występują krwawienia oraz podwyższona aktywność transaminaz [21, 23]. U opisywanych chorych nie obserwowano żadnych niehematologicznych działań niepożądanych. Końcowa ocena badania klinicznego COMFORT-I zawierająca dodatkowy 5-letni okres leczenia wykazała, że ruksolitynib w sposób długotrwały zmniejsza objętość śledziony, łagodzi objawy ogólne wynikające z nadprodukcji cytokin prozapalnych oraz wydłuża przeżycie całkowite u chorych na mielofibrozę z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego [17]. Zbiorcza analiza badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II również dowiodła, że ruksolitynib w sposób istotny wydłuża średni czas przeżycia całkowitego pacjentów z mielofibrozą, ale efekt ten nie zależy od stopnia ryzyka według IPSS [23]. Zastosowanie tego leku stanowi obecnie bardzo wartościową opcję terapeutyczną dla chorych na mielofibrozę z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego niekwalifikujących się do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych.

Piśmiennictwo

- Atallah E, Verstovsek S. Emerging drugs for myelofibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012; 17(4): 555–570, doi: [10.1517/14728214.2012.748748](https://doi.org/10.1517/14728214.2012.748748), indexed in Pubmed: [23186315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23186315/).
- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer*. 2009; 115(17): 3842–3847, doi: [10.1002/cncr.24440](https://doi.org/10.1002/cncr.24440), indexed in Pubmed: [19472396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19472396/).
- Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008; 112(1): 45–52, doi: [10.1182/blood-2008-01-134858](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134858), indexed in Pubmed: [18443215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443215/).
- Erf LA, Herbut PA. Primary and secondary myelofibrosis (a clinical and pathological study of thirteen cases of fibrosis of the bone marrow). *Ann Intern*. 1944; 21(5): 863–889, doi: [10.7326/0003-4819-21-5-863](https://doi.org/10.7326/0003-4819-21-5-863).
- Alshemmari SH, Rajan R, Emadi A. Molecular pathogenesis and clinical significance of driver mutations in primary myelofibrosis: a review. *Med Princ Pract*. 2016; 25(6): 501–509, doi: [10.1159/000450956](https://doi.org/10.1159/000450956), indexed in Pubmed: [27756071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756071/).
- Mui AL. The role of STATs in proliferation, differentiation, and apoptosis. *Cell Mol Life Sci*. 1999; 55(12): 1547–1558, doi: [10.1007/s000180050394](https://doi.org/10.1007/s000180050394), indexed in Pubmed: [10526572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10526572/).
- Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*. 2012; 119(14): 3219–3225, doi: [10.1182/blood-2011-11-394775](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-394775), indexed in Pubmed: [22318201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318201/).
- Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, et al. Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 2011; 118(25): 6515–6520, doi: [10.1182/blood-2011-04-348755](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348755), indexed in Pubmed: [22039256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039256/).
- Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? *Leuk Res*. 2013; 37(2): 214–220, doi: [10.1016/j.leukres.2012.10.020](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.10.020), indexed in Pubmed: [23174192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174192/).
- Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 453020, doi: [10.1155/2015/453020](https://doi.org/10.1155/2015/453020), indexed in Pubmed: [26491227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26491227/).
- Alchalby H, Lioznov M, Fritzsche-Friedland U, et al. Circulating CD34(+) cells as prognostic and follow-up marker in patients with myelofibrosis undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(1): 143–145, doi: [10.1038/bmt.2011.17](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.17), indexed in Pubmed: [21358677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358677/).
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitor in the management of myelofibrosis. *Postgrad Med*. 2013; 125(1): 128–135, doi: [10.3810/pgm.2013.01.2628](https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2628), indexed in Pubmed: [23391678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391678/).
- Burger R, Bugdahn T, Staudinger M, et al. Preclinical activity of the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib on malignant plasma cell growth and survival. *J Clin Oncol*. 2014; 20(2): e18565, doi: [10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e18565](https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e18565).
- Harrison CN, Kiladjian JJ, Gisslinger H, et al. Ruxolitinib provides reductions in splenomegaly across subgroups: an analysis of spleen response in the COMFORT-II study. *Blood*. 2011; 118: 279.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 787–798, doi: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556), indexed in Pubmed: [22375970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375970/).
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J. The results of COMFORT-I, a double-blind placebo-controlled Phase III study of ruxolitinib demonstrated the significant benefit of ruxolitinib in reducing spleen size, alleviating symptoms and improving quality of life in patients with MF. *N Engl J Med*. 2012; 366: 799–807.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 55, doi: [10.1186/s13045-017-0417-z](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z), indexed in Pubmed: [28228106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228106/).
- Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(3): 358–367, doi: [10.1016/j.bbmt.2009.10.025](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.10.025), indexed in Pubmed: [19879949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879949/).
- Sacha T. Skuteczność leczenia pierwotnej mielofibrozy inhibitorami kinazy JAK2. *Hematologia*. 2013; 3: 197–205.
- Wróbel T. Ruksolitynib w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych Ph(-). *Acta Haematol Pol*. 2015; 46(4): 292–298, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.004](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.004).
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1701–1707, doi: [10.1038/leu.2016.148](https://doi.org/10.1038/leu.2016.148), indexed in Pubmed: [27211272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211272/).
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; 122(25): 4047–4053, doi: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888), indexed in Pubmed: [24174625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174625/).
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100(9): 1139–1145, doi: [10.3324/haematol.2014.119545](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.119545), indexed in Pubmed: [26069290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069290/).