

Postępy w leczeniu samoistnego włóknienia szpiku

Advances in the therapy of primary myelofibrosis

Tomasz Sacha¹, Joanna Wąclaw²

¹Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Studentka; Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Samoistne włóknienie szpiku (PMF) jest najgorzej rokującym schorzeniem spośród przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych bez chromosomu Filadelfia. Do najważniejszych problemów klinicznych w przebiegu tej choroby należą postępujące włóknienie szpiku, powiększenie śledziona i objawy ogólne. Dotychczasowe leczenie ma jedynie charakter paliatywny i ograniczoną skuteczność. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest jedyną opcją terapeutyczną stwarzającą szansę na wyleczenie, jednak zastosowanie tej metody jest ograniczone stosunkowo wysoką śmiertelnością okołoprzeszczepową i dużym odsetkiem powikłań. Spośród wielu substancji będących w fazie badań klinicznych dobrą skutecznością u chorych na PMF wyróżniają się pomalidomid i trzy inhibitory kinazy JAK-2 (CYT387, TG101348 i INCB018424). Wdrożenie do terapii PMF inhibitorów kinazy JAK-2 przyniosło istotną poprawę w zakresie zmniejszenia rozmiarów powiększonej śledziona oraz znacznego ograniczenia nasilenia objawów ogólnych, a także stworzyło nadzieję na poprawę skuteczności leczenia tego nowotworu.

Słowa kluczowe: samoistne włóknienie szpiku, leczenie, pomalidomid, inhibitory JAK-2

Hematologia 2012; 3, 1: 1–7

Abstract

Primary myelofibrosis (PMF) harbors the worst prognosis among the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms. The most important clinical issues in the course of this disorder are: progressive fibrosis of the bone marrow, splenomegaly and systemic symptoms. The current clinical management has limited efficacy and is largely palliative. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is currently the only therapeutic approach potentially curative, but it is complicated by relatively high treatment-related mortality and morbidity. Among other drugs that are currently in clinical trials for PMF, pomalidomide and three JAK-2 inhibitors (CYT387, TG101348 and INCB018424) appear to be the most promising compounds due to their effectiveness suggested by the preliminary results. Introduction of JAK-2 inhibitors for management of PMF results in the significant improvement in reduction of splenomegaly and systemic symptoms and, moreover, may further improve the outcome of patients with PMF.

Key words: primary myelofibrosis, therapy, pomalidomide, JAK-2 inhibitors

Hematologia 2012; 3, 1: 1–7

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra i Klinika Hematologii CMUJ, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

Wprowadzenie

Samoistne włóknienie szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) to schorzenie należące do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), które charakteryzuje się hiperplazją atypowych megakariocytów, odmłodzeniem układu granulocytarnego i włóknieniem szpiku. We krwi obwodowej pojawiają się młode formy komórek linii białokrwinkowej i czerwonych (leukoerytoblastoza) oraz krwinki czerwone w kształcie łez [1].

Genetyczne zmiany leżące u podłoża PMF wciąż nie są dokładnie poznane. Uważa się jednak, że rozwój choroby jest związany z somatycznymi mutacjami wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. W 2005 roku opublikowano wyniki kilku niezależnych badań wykazujące występowanie u około 50% chorych na PMF somatycznej mutacji genu *JAK2* kodującego cytoplazmatyczną kinazę Janus 2 (JAK-2) [2, 3]. Mutacja o typie substytucji waliny na fenyloalaninę zachodzi w kodonie 617 genu *JAK2* (*JAK2^{V617F}*). Występowanie tej mutacji decyduje o odrębnościach biologicznych i fenotypowych choroby, a jej odkrycie pozwoliło nie tylko lepiej zrozumieć patogenezę choroby, ale także stworzyło możliwości poszukiwania nowych strategii leczenia [4–6].

Samoistne włóknienie szpiku jest obarczone najgorszym rokowaniem spośród MPN. Oceny ryzyka, w chwili rozpoznania, dokonuje się na podstawie Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) dla PMF (tab. 1) [7]. Dynamiczny model tej skali (DIPSS-plus, *Dynamic International Prognostic Scoring System*), umożliwiający stratyfikację ryzyka

Tabela 1. Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (IPSS) dla samoistnego włóknienia szpiku (źródło: [7])

Table 1. International Prognostic Scoring System (IPSS) for primary myelofibrosis (source: [7])

Czynniki ryzyka
Wiek > 65 lat
Obecność objawów ogólnych
Stężenie Hb < 10 g/dl
Liczba WBC > 25 G/l
Odsetek blastów we krwi obwodowej > 1%
Wyróżniono cztery grupy ryzyka na podstawie niewystępowania (niskie) lub obecności jednego (pośrednie-1), dwóch (pośrednie-2) i trzech lub więcej (wysokie) czynników ryzyka

Hb — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

w przebiegu choroby, został ostatnio wzbogacony o trzy dodatkowe zmienne — liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 100 G/l, zależność od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) oraz obecność niekorzystnych anomalii kariotypu (tab. 2). Na podstawie obecności powyższych czynników wyodrębniono cztery grupy ryzyka według DIPSS-plus: niskie, pośrednie-1, pośrednie-2 i wysokie (tab. 3) [8].

Jedyną formą terapii umożliwiającą wyleczenie PMF jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Zastosowanie tej metody jest jednak ograniczone między innymi dostępnością dawcy i wysoką śmiertelnością

Tabela 2. Zmodyfikowany Dynamiczny Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (DIPSS-plus) dla samoistnego włóknienia szpiku (źródło: [8])

Table 2. Modified Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS-plus) for primary myelofibrosis (source: [8])

Czynniki ryzyka
Wiek > 65 lat
Obecność objawów ogólnych
Stężenie Hb < 10 g/dl
Liczba WBC > 25 G/l
Liczba PLT < 100 G/l
Odsetek blastów we krwi obwodowej > 1%
Zapotrzebowanie na kkcz
Niekorzystne aberracje kariotypu: złożony kariotyp, jedna lub dwie aberracje obejmujące +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) lub rearanżacje 11q23

Hb — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; PLT (*platelets*) — płytki krwi; kkcz — koncentrat krwinek czerwonych

Tabela 3. Grupy ryzyka dla samoistnego włóknienia szpiku wyodrębnione na podstawie Dynamicznego Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (DIPSS-plus)

Table 3. Risk categories for primary myelofibrosis based on the Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS-plus)

Ryzyko	Liczba punktów	Średnie przeżycie całkowite (mies.)
Małe	0	150
Pośrednie-1	1	78
Pośrednie-2	2–3	35
Wysokie	≥ 4	16

okołoprzeszczepową [9, 10]. Leczenie stosowane u większości pacjentów ma najczęściej charakter paliatywny i polega na łagodzeniu klinicznych objawów choroby. U około 1/3 chorych w chwili rozpoznania nie występują żadne objawy kliniczne. Osoby te najczęściej nie wymagają leczenia, a jedynie ścisłej obserwacji [11]. Poniżej przedstawiono możliwości leczenia PMF zgodnie z najnowszymi zaleceniami *European LeukemiaNet* (ELN), a także nowe formy terapii będące obecnie w fazie badań klinicznych.

Leczenie PMF

U chorych na PMF występuje wiele problemów klinicznych, które determinują przebieg choroby i stanowią o konieczności indywidualizacji terapii (tab. 4) [12]. Bardzo istotnym czynnikiem decydującym o sposobie prowadzonego leczenia jest ocena profilu ryzyka u każdego chorego. Zaleca się, aby stratyfikacji ryzyka w chwili rozpoznania dokonywać na podstawie IPSS [7], natomiast w trakcie trwania choroby należy się posługiwać dynamiczną odmianą tego systemu — DIPSS-plus [8].

U chorych z grupy niskiego ryzyka według IPSS postępowanie może być ograniczone jedynie do obserwacji. U pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka należy rozważyć możliwość przeprowadzenia allo-HSCT lub kwalifikacji do badań klinicznych z wykorzystaniem le-

czenia eksperymentalnego. Leczenie pacjentów obciążonych ryzykiem pośrednim-1 może u niektórych chorych obejmować jedynie obserwację, a u pozostałych stosowanie tak zwanych leków konwencjonalnych lub kwalifikację do badań klinicznych [13].

Leczenie niedokrwistości

Zaleca się rozpoczęcie leczenia niedokrwistości, gdy stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi poniżej 10 g/dl. W leczeniu wykorzystuje się glikokortykosteroidy, androgeny, danazol, talidomid i lenalidomid. Zalecenia ELN obejmują także możliwość stosowania czynników stymulujących erytropoezę, jednak większość autorów nie poleca ich podawania ze względu na ograniczoną skuteczność u chorych wymagających przetoczeń kkcż i ryzyko nasilenia splenomegalii [13, 14]. Stosowanie w monoterapii glikokortykosteroidów, na przykład prednizonu w dawce 0,5–1,0 mg/kg mc./dobę, lub androgenów, na przykład heptanianu testosteronu w dawce 400–600 mg raz w tygodniu domięśniowo albo danazolu w dawce 600 mg/dobę, powodowało poprawę u 30–40% chorych. Odpowiedź utrzymywała się przez 1–2 lata [15, 16]. Przed rozpoczęciem podawania androgenów u mężczyźni konieczne jest wykonanie badań wykluczających nowotwór gruczołu krokowego. Talidomid podawany w małych dawkach (50 mg/d.),

Tabela 4. Najczęściej występujące problemy kliniczne u chorych na samoistne włóknienie szpiku

Table 4. Most frequent clinical issues in patients with primary myelofibrosis

Skrócenie przeżycia

Zwiększone ryzyko transformacji białaczkowej (ok. 20% w ciągu pierwszych 10 lat choroby)

Ciężka niedokrwistość

Wymagane częste przetoczenia kkcż; niewielka poprawa po przetoczeniu kkcż wynikająca z towarzyszącej znacznej splenomegalii

Małopłytkowość i neutropenia

Znaczna splenomegalia

Częste wczesne uczucie sytości, dyskomfort w jamie brzusznej, zmiana rytmu wypróżnień, bolesne zawały śledziony, nadciśnienie wrotne prowadzące do wodobrzusza i krwawień z żyłaków przełyku, utrudnienie poruszania się, wychudzenie

Pozaszpikowa hemopoeza (z wyłączeniem śledziony i wątroby)

Ucisk rdzenia kręgowego, wodobrzusze, nadciśnienie płucne, wysięki opłucnowe, powiększenie węzłów chłonnych, zmiany skórne

Powikłania zatorowe i krwotoczne

Znaczne leukocytoza i nadpłytkowość

Nasilone objawy ogólne

Znaczne osłabienie, zmniejszenie masy ciała, wychudzenie, świąd skóry, nocne poty, stany podgorączkowe, bóle układu kostno-stawowego

Nawracające objawy dny moczanowej

kkcż — koncentrat krwinek czerwonych

w monoterapii, stosowany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (prednizon w dawce 15–30 mg/d.), oraz lenalidomid w dawce 10 mg/dobę u chorych z del(5)(q31) powodował poprawę u około 20% chorych [15–19]. Skojarzenie talidomidu z prednizonem zmniejszało działania niepożądane talidomidu (bez wpływu na częstość występowania obwodowej polineuropatii) i nieco zwiększało skuteczność leczenia [15]. Niestety, jak dotąd, nie przeprowadzono porównawczych badań pozwalających na wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek z wymienionych powyżej sposobów leczenia. Nie ma również dostępnych przekonujących danych potwierdzających korzyść ze stosowania chelatorów jonów żelaza w przebiegu PMF [12].

Leczenie splenomegalii

Leczeniem z wyboru w przypadku powiększenia śledziony wywołującego objawy kliniczne jest stosowanie hydroksymocznika w dawce 3 razy 500 mg/dobę. Stosuje się go również w celu zmniejszenia liczby krwinek białych (WBC, *white blood cells*) i liczby PLT. Redukcja wielkości śledziony następuje u około 40% chorych, a lek jest na ogół dobrze tolerowany [12, 20]. W przypadku braku odpowiedzi można zastosować dożylnie kladrybinę w dawce 5 mg/m²/dobę w 2-godzinny wlew przez 5 kolejnych dni w cyklu 4–6-miesięcznym lub doustnie melfalan w dawce 2,5 mg 3 razy w tygodniu bądź busulfan w dawce 2–6 mg/dobę (w czasie terapii należy często monitorować parametry morfologii krwi). Leczenie interferonem alfa nie jest polecane ze względu na niewielką skuteczność i złą tolerancję.

Splenektomia w przebiegu PMF wiąże się z 5–10-procentową śmiertelnością okołoperacyjną i późniejszymi powikłaniami występującymi u około 50% pacjentów. Do najczęstszych powikłań należą: krwawienie w czasie zabiegu, zakrzepica, szybko narastająca hepatomegalia, znaczna nadpłytkowość i wzrost liczby WBC ze zwiększonym odsetkiem blastów [21]. Wobec powyższego przeprowadzenie splenektomii należy rozważyć jedynie u pacjentów z lekooporną splenomegalią wywołującą objawowe nadciśnienie wrotne (krwawienia z żyłaków przelyku, wodobrzusze), silne dolegliwości bólowe, kacheksję i zależność od przetoczeń kkc. Splenektomię zaleca się jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez klinicznych i laboratoryjnych objawów koagulopatii, a zwłaszcza zespołu rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) [12]. W związku z ryzykiem wystąpienia znacznej nadpłytkowości i powikłań zatorowo-zakrzepowych po zabiegu, przed splenek-

tomią zaleca się prowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz zmniejszenie liczby PLT poniżej 400 G/l za pomocą leczenia cytoredukcyjnego [12]. U chorych z objawową, lekooporną splenomegalią, niekwalifikujących się do splenektomii, można przeprowadzić napromienianie śledziony. Powoduje ono jedynie przejściową (3–6-miesięczną) redukcję jej wielkości i może skutkować wystąpieniem groźnych dla życia cytopenii z około 10-procentową śmiertelnością. Całkowita dawka promieniowania powinna wynosić 0,1–0,5 Gy, podawanych w 5–10 frakcjach. Obiecującą alternatywą w leczeniu splenomegalii są inhibitory kinazy JAK-2 — nowa grupa leków dostępna obecnie jedynie w ramach badań klinicznych (*por. dalej*).

Leczenie objawów ogólnych

Obecnie uważa się, że za występowanie objawów ogólnych i kacheksji w przebiegu PMF są w głównej mierze odpowiedzialne nieprawidłowa synteza i wydzielanie cytokin. Ograniczenie objawów ogólnych można uzyskać, stosując leczenie mające na celu zmniejszenie rozmiarów śledziony. Bardzo dobre rezultaty w tym zakresie, z istotną poprawą jakości życia, uzyskano w toku badań klinicznych z wykorzystaniem inhibitorów JAK-2 [12, 22].

Leczenie hemopoezy pozaszpikowej

Najczęstszą lokalizacją hemopoezy pozaszpikowej (EMH, *extramedullary hemopoiesis*), z wyłączeniem śledziony i wątroby, jest odcinek piersiowy kręgosłupa. Inne miejsca występowania EMH to: węzły chłonne, płuca i opłucna, jelito cienkie, jama otrzewnej, narządy moczowo-płciowe i serce. W przypadku objawów klinicznych związanych z obecnymi ogniskami EMH stosuje się miejscowe napromienianie w małych dawkach 1,0–10,0 Gy, podawane w 5–10 frakcjach [12, 21].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Jedyną metodą stwarzającą szansę wyleczenia PMF jest allo-HSCT. Istotnym ograniczeniem tej metody leczenia jest jednak dostępność dawców, liczne powikłania oraz znaczna śmiertelność okołoprzeszczepowa. Przewidywana śmiertelność po roku od wykonania allo-HSCT wynosi 30%, a całkowite przeżycie — 50%. Przewidywane średnie całkowite 5-letnie przeżycie po allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC allo-HSCT, *reduced-intensity allo-HSCT*) wynosi 45%, z po-

dobną częstością występowania śmiertelności związanej z leczeniem i nawrotami [12]. W innym badaniu dotyczącym skuteczności RIC allo-HSCT, w którym oceniano prospektywnie 103 pacjentów, obserwowano 5-letnie przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) u 51% chorych. Przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (cGvHD, *chronic graft versus host disease*) wystąpiła u 49%, a nawrót — u 29% chorych. Nawroty występowały częściej u chorych na PMF z grupy wysokiego ryzyka i poddanych splenektomii przed transplantacją [23]. Z kolei w innej analizie wyników allo-HSCT od dawców spokrewnionych odsetek cGvHD i nawrotów wynosił odpowiednio 40% i 32%, a splenektomia poprzedzająca transplantację nie wpływała na wyniki leczenia [24]. Wobec powyższych danych wydaje się, że podjęcie ryzyka wykonania allo-HSCT jest uzasadnione u tych chorych, u których przewidywane przeżycie jest krótsze niż 5 lat, a więc u pacjentów obciążonych ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim ryzykiem według DIPSS-plus [25]. Jednak u pacjentów w zaawansowanym wieku, obciążonych wysokim ryzykiem według DIPSS-plus, posiadających niespokrewnionego dawcę lub dawcę z niezgodnością w układzie antygenów leukocytów ludzkich (HLA, *human leukocyte antigens*), wyniki allo-HSCT są złe [23, 24, 26].

Eksperymentalne leczenie PMF

Wiele substancji jest obecnie w fazie badań klinicznych u chorych na PMF. Należą do nich pomalidomid, inhibitory kinaz JAK-2 i innych kinaz (np. INCB018424, TG101348, CYT387, CEP-701, AZD1480 i SB1518) oraz inhibitory deacetylazy histonowej (np. ITF2357, MK-0683, panobinostat). Wyniki tych badań wskazują, że cztery spośród wyżej wymienionych preparatów wyróżniają się skutecznością i obiecującymi rezultatami klinicznymi. Należą do nich pomalidomid i trzy inhibitory kinaz JAK-1/JAK-2: CYT387, TG101348 i INCB018424 [13].

Pomalidomid

Pomalidomid jest lekiem immunomodulującym II generacji. W randomizowanym badaniu klinicznym odnotowano zmniejszenie stopnia niedokrwistości u 25% chorych otrzymujących pomalidomid w dawce 0,5 mg/dobę lub 2 mg/dobę w monoterapii albo w skojarzeniu z prednizonem. Pomalidomid stosowany w dawce 0,5 mg/dobę nie wywoływał mielosupresji ani neuropatii obwodowej, cechował się jednak ograniczoną skutecznością w zmniejszaniu rozmiarów śledziony. Odpowiedź utrzymywała się średnio przez ponad rok [27]. Pomalidomid

zmniejszał nasilenie niedokrwistości u 38% pacjentów z wykrywaną mutacją genu *JAK2*^{V617F} i rozmiary śledziony, jeśli nie była ona powiększona bardziej niż 10 cm poniżej lewego łuku żeberowego. U pacjentów bez obecności mutacji *JAK2*^{V617F} nie odnotowano wpływu pomalidomidu na zmniejszenie stopnia niedokrwistości [28].

CYT387

CYT387 jest inhibitorem kinaz JAK-1 i JAK-2. W badaniu klinicznym I/II fazy, obejmującym 60 chorych na PMF lub włóknienie szpiku wtórne do czerwonicy prawdziwej albo nadpłytkowości samoistnej, wykazano, że są dwie skuteczne i dobrze tolerowane dawki leku — 150 mg/dobę i 300 mg/dobę. Odstawienie leku w tym badaniu, z powodów innych niż działania niepożądane, odnotowano u 5% chorych. Toksyczność niehematologiczna, maksymalnie w stopniu 3. według CTC (*Common Toxicity Criteria*), pod postacią bólów głowy i przejściowego wzrostu stężenia transaminaz w surowicy krwi, wystąpiła u 3% chorych, a wzrost stężenia lipazy — u 5% pacjentów. Niedokrwistość w stopniu 3. według CTC związana z działaniem leku wystąpiła u 7% chorych, małopłytkowość w stopniu 3. — u 18%, w stopniu 4. — u 8% pacjentów, a neutropenia w stopniu 3. — u 5% chorych. Żaden chory z niedokrwistością wynikającą ze stosowania leku nie był zależny od przetoczeń kkc. U żadnego z chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie CYT387 zmniejszeniem stopnia niedokrwistości, nie doszło do spadku stężenia Hb. Poprawę w postaci zmniejszenia rozmiarów śledziony i zmniejszenia stopnia niedokrwistości, którym jednocześnie towarzyszyło znaczne ograniczenie intensywności objawów ogólnych, odnotowano u 62% pacjentów. Odpowiedź wyrażająca się zmniejszeniem stopnia niedokrwistości była lepsza u chorych wymagających przetoczeń kkc przed wdrożeniem CYT387 i u chorych przyjmujących dawkę 150 mg/dobę wynosiła odpowiednio 41% i 43%. Odpowiedzi u pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg/dobę wynosiły 58% i 69% — odpowiednio u chorych, którzy nie wymagali i wymagali przetoczeń kkc przed włączeniem leczenia. Zmniejszenie rozmiarów śledziony obserwowano u 53% chorych przyjmujących dawkę 150 mg/dobę i u 46% pacjentów otrzymujących CYT387 w dawce 300 mg/dobę. Odpowiedź na leczenie nie była uzależniona od obecności mutacji *JAK2*^{V617F} [29].

TG101348

TG101348 jest inhibitorem kinazy JAK-2 i kinazy FLT3 (FLT3, *fetal liver tyrosine kinase* 3).

W badaniu klinicznym I/II fazy, obejmującym 59 chorych na PMF lub włóknienie szpiku wtórne do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, wykazano, że maksymalną tolerowaną dawką było 680 mg/dobę, a objawy niepożądane zależne od dawki ustępowały po odstawieniu leku. Do najczęstszych objawów niepożądanych należały: bezobjawowy wzrost stężeń amylazy i lipazy w surowicy krwi, nudności i wymioty, biegunka, małopłytkowość oraz niedokrwistość. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego odnotowano u 69% chorych, ale w stopniu 3. według CTC stwierdzano je tylko u 3% chorych. Zaobserwowano nasilenie niedokrwistości w stopniach 3. i 4. według CTC u 35% chorych z anemią, niewymagających uprzednio przetoczeń kkc. Małopłytkowość wystąpiła u 24%, a neutropenia — u 10% chorych. U chorych, którzy otrzymali 1 lub 6 cykli leczenia, odnotowano ponad 50-procentową redukcję wielkości śledziona u odpowiednio 42% i 59% pacjentów. Dodatkowo u większości chorych doszło do istotnego zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych. U prawie wszystkich chorych z nadpłytkowością i u większości pacjentów z podwyższoną liczbą WBC odnotowano normalizację tych parametrów. Odpowiedź kliniczna na leczenie nie była uzależniona od występowania mutacji *JAK2*, a u 39% pacjentów z odsetkiem zmutowanego allelu powyżej 20% odnotowano jego ponad 50-procentową redukcję [30].

INCB018424

INCB018424 (Ruxolitnib) jest inhibitorem kinaz JAK-1 i JAK-2. W badaniu klinicznym I/II fazy, obejmującym 153 chorych na PMF lub włóknienie szpiku wtórne do czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, wykazano, że maksymalną tolerowaną dawką było 25 mg/dobę podawane 2 razy dziennie lub 100 mg/dobę jednorazowo. Działania niepożądane leku były w pełni odwracalne i należały do nich małopłytkowość, niedokrwistość oraz zjawisko tak zwanego odbicia po odstawieniu leku, wywołane zwiększoną syntezą i uwalnianiem cytokin, polegające na nagłym i intensywnym nawrocie objawów ogólnych oraz powiększeniu śledziona. U pacjentów otrzymujących lek w dawce 25 mg lub 10 mg 2 razy na dobę małopłytkowość 3. i 4. stopnia według CTC wystąpiła odpowiednio u 29% i 10% chorych, natomiast niedokrwistość 3. i 4. stopnia odnotowano odpowiednio u 27% i 16% chorych z anemią, niewymagających przetoczeń kkc. Zmniejszenie rozmiarów śledziona o ponad połowę odnotowano u 52% chorych, a 14% pacjentów z niedokrwistością stało się niezależnych od przetoczeń kkc. U większości chorych doszło do znacznej poprawy jakości życia zwią-

zanej z ustąpieniem objawów ogólnych, takich jak: wczesne uczucie sytości, osłabienie i większa męczliwość, świąd skóry, dyskomfort w jamie brzusznej oraz poty nocne. Nadpłytkowość ustąpiła u 10 spośród 17 pacjentów, a średnia liczba WBC zmniejszyła się z 29,8 G/l do 16 G/l. Nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka zmutowanego allelu *JAK2*, odnotowano natomiast znaczne zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych, takich jak: interleukina 1 i 6, czynnik martwicy nowotworów alfa (*TNF- α , tumor necrosis factor alpha*) i pochodzące z makrofagów białko zapalenia-1 beta (*MIP-1 β , macrophage inflammatory protein-1 beta*). Efektu tego nie obserwowano w trakcie leczenia TG101348 — bardziej selektywnym inhibitorem kinazy JAK-2. Rezultatem obniżenia stężenia cytokin pozapalnych w surowicy krwi była znaczna redukcja intensywności objawów ogólnych i poprawa jakości życia [4].

Podsumowanie

Opracowanie leków będących inhibitorami kinazy JAK-2 zapoczątkowało nową erę leczenia celowanego MPN bez chromosomu Filadelfia. Leki te nie doprowadzają wprawdzie do eliminacji patologicznego klonu komórek i nie wpływają istotnie na proces włóknienia szpiku w przebiegu PMF, ale ich stosowanie wiąże się z osiągnięciem ważnych korzyści klinicznych. Jedną z nich jest istotna poprawa jakości życia wykazana na podstawie oceny przeprowadzonej w ramach badania z zastosowaniem INCB018424. Następuje ona zwykle już w czasie pierwszego miesiąca leczenia i wydaje się długotrwała [22].

Dotychczasowe leczenie chorych na PMF miało niewielką skuteczność i w większości przypadków charakter paliatywny. Osiągnięcie znaczącej poprawy w zakresie dwóch spośród trzech kluczowych problemów klinicznych występujących w przebiegu tego schorzenia, tj. powiększenia śledziona i objawów ogólnych, stanowi o istotnym postępie terapeutycznym, jaki się dokonał dzięki wdrożeniu inhibitorów kinazy JAK-2. W celu przeprowadzenia oceny możliwości tych leków konieczne są dalsze badania i analiza danych dotyczących ich długoterminowego stosowania. Pozwoli to między innymi na ocenę, czy leki te wpływają na czas całkowitego przeżycia chorych na PMF.

Skojarzone leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy JAK-2 i innych leków, których skuteczność w terapii PMF wykazano w badaniach klinicznych (leki immunomodulujące, inhibitory deacetylazy histonowej, czynniki wzrostu, chemioterapia), daje nadzieję na dalszą poprawę skuteczności leczenia tego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1255–1265.
2. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005; 7: 387–397.
3. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1779–1790.
4. Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. i wsp. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1117–1127.
5. Verstovsek S., Santos F.P. JAK2 inhibitors: What's the true therapeutic potential? *Blood Rev.* 2011; 25: 53–63.
6. Pardanani A., Gotlib J.R., Jamieson C. i wsp. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 789–796.
7. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
8. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. i wsp. DIPSS-plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 392–397.
9. Deeg H.J., Gooley T.A., Flowers M.E. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; 102: 3912–3918.
10. Daly A., Song K., Nevill T. i wsp. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 35–40.
11. Cervantes F., Pereira A., Esteve J. i wsp. Identification of “short-lived” and “long-lived” patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 635–640.
12. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
13. Tefferi A., Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding and treatment strategies. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 573–582.
14. Huang J., Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83: 154–155.
15. Mesa R.A., Steensma D.P., Pardanani A. i wsp. A phase II trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003; 101: 2534–2541.
16. Weinkove R., Reilly J.T., McMullin M.F. i wsp. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* 2008; 93: 1100–1101.
17. Tefferi A., Cortes J., Verstovsek S. i wsp. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2006; 108: 1158–1164.
18. Quintás-Cardama A., Kantarjian H.M., Manshouri T. i wsp. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4760–4766.
19. Tefferi A., Lasho T.L., Mesa R.A. i wsp. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007; 21: 1827–1828.
20. Martínez-Trillos A., Gaya A., Maffioli M. i wsp. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann. Hematol.* 2010; 89: 1233–1237.
21. Mishchenko E., Tefferi A. Treatment options for hydroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85: 192–199.
22. Verstovsek S. Janus-activated kinase 2 inhibitors: a new era of targeted therapies providing significant clinical benefit for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *J. Clin. Oncol.* 2010; 29: 781–788.
23. Kröger N., Holler E., Kobbe G. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114: 5264–5270.
24. Ballen K.K., Shrestha S., Sobocinski K.A. i wsp. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 358–367.
25. Bacigalupo A., Soraru M., Dominietto A. i wsp. Allogeneic hematopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 458–463.
26. Patriarca F., Bacigalupo A., Sperotto A. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2008; 93: 1514–1522.
27. Tefferi A., Verstovsek S., Barosi G. i wsp. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4563–4569.
28. Begna K.H., Mesa R.A., Pardanani A. i wsp. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis with anemia. *Leukemia* 2011; 25: 301–304.
29. Pardanani A., George G., Lasho T. i wsp. A phase I/II study of CYT387, an oral JAK-1/2 inhibitor, in myelofibrosis: significant response rates in anemia, splenomegaly, and constitutional symptoms. *Blood* 2010; 115: abstrakt 5232.
30. Pardanani A., Gotlib J.R., Jamieson C. i wsp. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 789–796.