



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Ruksolitynib w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych Ph(-)



## Ruxolitinib in therapy of myeloproliferative neoplasms Ph(-)

Tomasz Wróbel\*

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UMED we Wrocławiu, Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz Kuliczkowski, Wrocław, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.06.2015

Zaakceptowano: 16.07.2015

Dostępne online: 26.07.2015

Słowa kluczowe:

- pierwotna mielofibroza
- czerwienica prawdziwa
- nadpłytkowość samoistna
- nowotwory mieloproliferacyjne
- ruksolitynib

Keywords:

- Primary myelofibrosis
- Polycythemia rubra vera
- Essential thrombocytaemia
- Myeloproliferative neoplasms
- Ruxolitinib

#### ABSTRACT

Ruxolitinib is the first JAK kinase inhibitor registered for the treatment of primary myelofibrosis and post-polycythaemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocytaemia myelofibrosis. The article is a summary of current clinical data with ruxolitinib therapy both in myelofibrosis and in other Ph-negative myeloproliferative neoplasms.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Nowotwory mieloproliferacyjne Ph ujemne (*myeloproliferative neoplasms*; MPN) to grupa chorób, opisanych już w latach 50. ubiegłego wieku przez W. Damesheka, do których zalicza się m.in. pierwotną mielofibrozę (*primary myelofibrosis*; PMF), czerwienicę prawdziwą (*polycythaemia vera*; PV) oraz nadpłytkowość samoistną (*essential thrombocytaemia*; ET).

Nowotwory te są klonalnymi chorobami komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się proliferacją jednej lub więcej linii hematopoetycznej. PMF obok PV i ET należy do klasycznych MPN Ph ujemnych. Jej przebieg kliniczny charakteryzuje się postępującą niedokrwistością, powiększeniem śledziony związanym z hematopoezą pozaszpikową

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku UMED we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Polska. Tel.: +48 717842754.

Adres email: [tomasz.wrobel@umed.wroc.pl](mailto:tomasz.wrobel@umed.wroc.pl).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.004>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

oraz ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. U chorych często dochodzi do znacznego pogorszenia jakości życia. Masywna splenomegalia powoduje ucisk na okoliczne narządy w jamie brzusznej, co prowadzi do zaburzeń trawienia. Natomiast wzrost wydzielania cytokin prozapalnych jest odpowiedzialny za występowanie objawów ogólnych, takich jak gorączka, nocne poty, kacheksja, bóle kostne i mięśniowe. Najważniejszymi problemami klinicznymi u chorych na PV i ET są powikłania zakrzepowe i krwotoczne. Ponadto pacjenci często skarżą się na objawy ogólnoustrojowe np. zmęczenie, świąd skóry, gorączka, chudnięcie, bóle kostne i mięśniowe, które w znacznym stopniu pogarszają ich jakość życia. Ryzyko transformacji w ostrą białaczkę jest niewielkie. Wzrasta ono istotnie w przypadkach stosowania leków alkilujących po uprzedniej terapii hydroksymocznikiem. W przebiegu tych chorób może także wystąpić włóknienie szpiku. W tych przypadkach obraz kliniczny i laboratoryjny jest zbliżony do PMF [1, 2].

PMF cechuje krótszy niż w innych nowotworach mieloproliferacyjnych czas przeżycia oraz wysokie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę (20% w ciągu 10 lat). O ile mediana przeżycia w PV i ET przekracza 20 lat, o tyle w PMF jest o połowę krótsza i wynosi ok. 10 lat. Przeżycie jest znacząco krótsze u chorych z obecnością czynników ryzyka. Wskaźnik prognostyczny *International Prognostic Scoring System* (IPSS) bierze pod uwagę pięć czynników ryzyka przy rozpoznaniu: wiek > 65 lat, poziom hemoglobiny < 10 g/dl, liczbę leukocytów > 25 G/l, obecność we krwi obwodowej > 1% blastów oraz obecność objawów ustrojowych. W zależności od ilości czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup: niskiego ryzyka (bez czynników ryzyka) z medianą przeżycia 11,3 roku; pośredniego 1 (1 czynnik) – 7,9 roku, pośredniego 2 (2 czynniki) – 4 lata oraz wysokiego ryzyka ( $\geq 3$  czynniki) – 2,3 roku. Modyfikacją tego wskaźnika jest *Dynamic IPSS* (DIPSS), który używa tych samych parametrów, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale również w trakcie przebiegu choroby. Zwrócono w nim także uwagę na większe niekorzystne znaczenie prognostyczne niedokrwistości. Jego modyfikacją jest DIPSS plus, który oprócz ww. obejmuje trzy dodatkowe parametry: zapotrzebowanie na transfuzje, liczbę płytek krwi < 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp. Obecność niekorzystnego kariotypu lub obniżenie płytek krwi < 100 G/l należą do czynników wskazujących na ryzyko transformacji w ostrą białaczkę [3–5]. Leki dotychczas stosowane w terapii PMF, takie jak hydroksymocznik czy kortykosteroidy mają działanie objawowe i nie wpływają na przeżycie chorych. Narazie jedyną możliwością skutecznego leczenia PMF jest allotransplantacja szpiku kostnego. Jednak z uwagi na znaczną toksyczność ta forma leczenia powinna być zarezerwowana dla wybranej grupy chorych – młodszych o pośrednim 2 lub wysokim ryzyku wg DIPSS [6, 7]. Stąd stnieje potrzeba znalezienia alternatywnej terapii dla chorych na PMF.

Odkrycie mutacji kinazy tyrozynowej JAK2 V617F wpłynęło na lepsze zrozumienie patomechanizmu oraz klinicznych i biologicznych atrybutów MPN. Mutacja ta obecna u ponad 90% chorych na PV i ok. 60% pacjentów z MF i ET nie jest ani jedynym, ani być może najważniejszym defektem molekularnym prowadzącym do rozwoju MPN. Jednak zaburzenia szlaku sygnałowego JAK-STAT odgrywają ważną

rolę w patogenezie tych schorzeń. Kinaza JAK2 należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i stanowi element szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, prowadzącego do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*) oraz innych kinaz np. PI3K (*phosphatidylinositol 3 kinase*), RAS-MAPK (*RAS and mitogen-activated protein kinase*), wpływając tym samym na ekspresję genów regulujących proliferację, różnicowanie i apoptozę. Kinaza JAK2 odgrywa główną rolę w modyfikacji odpowiedzi na stymulację erytropoetyną, trombopoetyną, granulocytarno-makrofagowym czynnikiem wzrostu, interleukiną 3 i 5. Natomiast zarówno JAK1, jak i JAK2 przekazują sygnały indukowane interleukinami 6, 10, 11, 19, 20, 22 i interferonem  $\gamma$ . Mutacje w obrębie kinazy JAK2 prowadzą do konstytutywnej (niezależnej od cytokin) aktywacji szlaku JAK-STAT. W ostatnich latach opisano nowe mutacje kalretikuliny występujące u ok. 80% chorych niebędących nosicielami mutacji JAK2 lub MPL. Ponadto wykazano wiele innych niespecyficznych zaburzeń molekularnych, takich jak TET2 (*Ten-Eleven-Translocation-2*), ASXL1 (*Additional Sex Combs-Like 1*), IDH (*Isocitrate Dehydrogenase*), EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*). Zmiany te, podobnie jak mutacja JAK2 V617F, mają jednak prawdopodobnie charakter wtórny i nie leżą u molekularnego podłoża choroby. W badaniach *in vitro* wykazano jednak większą skuteczność ruksolitynibu u chorych, u których mutacja JAK2 poprzedza mutację TET2 [8–11].

Poznanie zaburzeń szlaku sygnałowego JAK-STAT w patogenezie MPN stało się inspiracją do rozwoju terapii celowanej w tej grupie chorób. Ruksolitynib jest inhibitorem JAK hamującym szlak sygnałowy JAK-STAT niezależnie od stanu mutacji JAK2. Nie jest to lek selektywny wobec mutacji JAK2 V617F, lecz wykazuje aktywność wobec wszystkich kinaz rodziny JAK (JAK1, JAK2, JAK3 i Tyk2) i innych kinaz tyrozynowych. Brak selektywności wyjaśnia skuteczność tego leku u chorych bez mutacji JAK2 oraz, biorąc pod uwagę rolę JAK-STAT w hematopoezie, jego znaczącą toksyczność hematologiczną. Z drugiej strony obniżenie stężenia cytokin pozapalnych i poprawę stanu ogólnego po zastosowaniu ruksolitynibu przypisuje się hamowaniu kinazy JAK1. Ruksolitynib jest pierwszym, spośród wielu pozostających w badaniach klinicznych inhibitorów kinazy JAK, zarejestrowanym w USA do leczenia mielofibrozy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka wg IPSS. W Europie wskazanie obejmuje leczenie splenomegalii związanej z chorobą lub objawów występujących u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym nadkrwistością prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Na podstawie wstępnych badań 1. i 2. fazy ruksolitynib u chorych na PMF okazał się skuteczny w redukcji splenomegalii i objawów systemowych związanych z mielofibrozą. Następnie lek ten został poddany ocenie w dwóch randomizowanych badaniach rejestracyjnych 3. fazy COMFORT I i COMFORT II.

W badaniu COMFORT I chorzy na mielofibrozę z ryzykiem pośrednim 2 lub wysokim wg IPSS i splenomegalią byli randomizowani do leczenia ruksolitynibem (w dawce 20 mg lub 15 mg w zależności od liczby płytek, dwa razy dziennie) lub placebo. W przypadku progresji splenomegalii  $\geq 25\%$

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328088>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328088>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)