

Liečba myelofibrózy v ére ruxolitinibu

MUDr. Antónia Hatalová, PhD., prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava

Myelofibróza je zriedkavá a svojím priebehom závažná myeloidná malignita. Patrí medzi klasické podtypy Ph negatívnej myeloproliferatívnej neoplázie. S výnimkou transplantácie kostnej drene, jedinej potenciálne kuratívnej metódy, sú všetky liečebné opatrenia pri myelofibróze zamerané na úpravu príznakov ochorenia, bez schopnosti ovplyvniť prirodzene progresívny charakter ochorenia. O výbere liečebných opatrení rozhoduje nielen biologická variabilita ochorenia (rozsah splenomegálie, stupeň fibrózy, mutácie), ale aj individuálna variabilita pacienta (vek, komorbidita). Ruxolitinib, inhibítor JAK1/JAK2, obohatil naše liečebné možnosti. Jeho potenciál redukovať splenomegáliu, navodiť úpravu príznakov je nespochybniteľný a pribúdajú dôkazy o jeho efekte na zlepšenie prežívania pacientov.

Kľúčové slová: myelofibróza, ruxolitinib

Treatment of myelofibrosis in time ruxolitinib

Myelofibrosis is a rare and with its course severe myeloid malignancy. It belongs to the standard subtypes of Ph- myeloproliferative neoplasm. With the exception of bone marrow transplant, the only potentially curative method, all medical treatments for myelofibrosis are aimed at adjusting the symptoms, without the ability to influence the native progressive nature of the disease. The choice of treatment measures is decided not only on the basis of biological variation of the disease (extent of splenomegaly, degree of fibrosis, mutations) but also on the individual variability of the patient (age, comorbidity). Ruxolitinib, inhibitor of JAK1/JAK2 expanded our treatment options. Its potential to reduce splenomegaly and to induce adjusting the symptoms is indubitable and there is increasing evidence about its effect in improving the survival of patients.

Key words: myelofibrosis, ruxolitinib

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(2):130-134

Úvod

Myelofibróza (MF) patrí medzi zriedkavé myeloidné neoplázie, incidencia MF je 0,1 – 1 nových prípadov na 100 000 obyvateľov Európy (1). Rozdeľuje sa na primárnu myelofibrózu (PMF) a sekundárnu myelofibrózu, ktorá môže byť pokročilým štádiom polycytémie vera (PV), post PV MF, ale aj esenciálnej trombocytémie (ET), post – ET MF. Pre MF je charakteristický nárast produkcie jedného alebo viacerých typov krviniek, erytrocytov, leukocytov alebo trombocytov, ktoré vznikajú pri klonovej expanzii progenitorovej krvotvornej bunky. Táto nekontrolovaná nadprodukcia je výsledkom genetickej mutácie v pluripotentných bunkách kompartmentu kostnej drene. Reakciou na tento malígny proces je produkcia viacerých angiogénnych a zápalových cytokínov, ktoré vedú k fibróze kostnej drene. MF sa spája s progredujúcou splenomegáliou (obrázok 1), v mnohých prípadoch aj hepatomegáliou, čo spôsobuje ďalšie závažné komplikácie, portálnu hypertenziu, infarkt sleziny, cytopéniu a zvýšené riziko progresie do blastovej fázy MF. Pacienti s MF majú výrazne zníženú kvalitu života, dĺžka prežívania sa môže pohybovať od niekoľkých desaťročí, hlavne v prípade prefibrbotického štádia PMF, až po 1,5

Obrázok 1. Extrémna splenomegália pri MF (zdroj fotografie: autorka)



– 4 roky (2). Výrazne znížená kvalita života (QoL) je podmienená príznakmi spojenými s MF, ako sú nočné potenie, svrbenie, únava, bolesti kostí, úbytok hmotnosti, niekedy až kachexia. Molekulárny mechanizmus, ktorý spôsobuje MF, je deregulácia JAK kináz, signálnych transduktorov, aktivátorov transkripčných (JAK – STAT) dráh, nevyhnutné na bunkové odpovede na cytokíny a ras-

tové faktory, ktoré sa tvoria pri zápale a normálnej krvotvorbe. Dôsledkom takejto hyperaktívnej signalizácie je nielen malígna myeloproliferácia, ale aj nadmerný zápalový stav, ktorý zodpovedá za viaceré klinické príznaky (3). Alogénna transplantácia krvotvorných buniek predstavuje v súčasnosti jedinou alternatívu liečby s kuratívnym potenciálom, no iba minimum pacientov je schopných podstúpiť túto rizikóvu liečbu. Preferovanou stratégiou liečby, a to v súlade s patogenézou ochorenia, sa stala liečba ruxolitinibom. Klinické problémy v manažmente MF prúdia z troch hlavných zdrojov, z anémie, progredujúcej splenomegálie a zo symptomatológie a práve farmakologické zacielenie ruxolitinibom na JAK – STAT dráhu, dokáže spomínané problémy priaznivo ovplyvniť.

Diagnostika myelofibrózy

Diagnostika PMF a sekundárnej MF podľa kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z roku 2016 je komplexný diagnostický postup, založený na korelácii klinických a laboratórnych údajov s morfológiou nádorových buniek a výsledkami molekulárno-genetických analýz (5). Akceptovaná klasifikácia SZO uvádza osobitné diagnostické kritériá prefibrbotického

štádia PMF, ktoré umožňujú spoľahlivejšie odlišenie prePMF od iných podtypov MPN, najmä od prognosticky výrazne odlišnej ET (6). Osobitne sú uvedené diagnostické kritériá rozvinutého štádia primárnej myelofibrózy zjavná PMF. Diagnostické kritériá sa opierajú hlavne o nezastupiteľný histopatologický nález (tabuľka 1, 2). Rozdiel medzi prePMF a zjavnou PMF nespočíva v podstate, ale v stupni vývoja. Transformácia prefibrotickej PMF do fibrotického štádia predstavuje postupný, dlhodobý proces, ktorého dynamika je u jednotlivých pacientov individuálna, nepredvídateľná.

Riziková stratifikácia pacientov s myelofibrózou

V klinickej praxi máme niekoľko spôsobov, ako ľahšie rozpoznať skupinu pacientov, u ktorých existuje predpoklad lepšieho klinického priebehu, a skupinu pacientov vo vysokom riziku s predpokladaným agresívnejším priebehom. Pri prvom stretnutí s pacientom sa zvyčajne opierame o medzinárodný prognostický model IPSS (International Prognostic Scoring System). Bol jedným z prvých modelov, navrhnutý v roku 2009 pracovnou skupinou pre výskum a liečbu myelofibrózy (IWG – MRT International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment). Dynamickým IPSS, označeným ako DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), prehodnocujeme stav pacienta pri opakovaných návštevách. IPSS a DIPSS sú založené na dostupných klinických údajoch (vek > 65 rokov, hemoglobín < 100 g/l, počet leukocytov > 25.10⁹/l, cirkulujúce blasty ≥ 1 % a konštitučné príznaky). Novší model DIPSS-plus už zvažuje aj tri ďalšie charakteristiky, a to potrebu transfúzie erytrocytov, pokles počtu trombocytov < 100.10⁹/l a nepriaznivý karyotyp (komplexný karyotyp +8, -7/7q-, i(17q), inv (3), -5/5q, 12p-, 11q23). Pri PMF môžeme dokázať prítomnosť jednej z troch vzájomne sa vylučujúcich riadiacich mutácií, vrátane Janus kinázy 2 (JAK2), calreticulínu (CALR) a myeloproliferatívneho onkogénu vírusu leukémie (MPL). Somatická JAK2 mutácia pri PMF má odhadovaný výskyt 65 %, mutácia CALR 20 % až 25 % a MPL na 5 % až 10 %. Okrem týchto kľúčových tzv. riadiacich mutácií môžu mať pacienti s PMF ďalšie varianty DNA mutácií v myeloidných génoch, a to ASXL1, TET2, EZH2, SRSF2, DNMT3A, U2AF1

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá prefibrotického štádia primárnej myelofibrózy a rozvinutého štádia primárnej myelofibrózy (6)

| Diagnostické kritériá prefibrotického štádia PMF (prePMF) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Veľké kritériá |
| 1. Proliferácia megakaryocytového radu s atypiami, bez retikulínovej fibrózy >1 st.*, zvýšená na vek hodnotená bunečnatosť, granulocytová proliferácia a často redukovaná erytrocytóza |
| 2. Nespĺnené kritériá pre BCR-ABL1 CML, ET, PV, MDS a iné myeloidné neoplázie |
| 3. Dôkaz JAK2, CALR alebo MPL mutácie alebo v prípade absencie týchto mutácií, prítomnosť iného klonálneho markera † alebo vylúčenie malej reaktívnej retikulínovej fibrózy KD‡ |
| Malé kritériá |
| Prítomnosť najmenej jedného z nasledujúcich nálezov |
| a, anémia nespôsobená iným ochorením |
| b, leukocytóza ≥11.10 ⁹ /l |
| c, palpačný nález splenomegálie |
| d, hladina laktátdehydrogenázy nad normu pre konkrétne vyšetrojúce laboratórium |
| Diagnóza prePMF si vyžaduje splnenie troch veľkých kritérií a najmenej jedného malého kritéria |
| WHO kritériá pre rozvinuté štádium PMF |
| Veľké kritériá |
| 1. Prítomnosť megakaryocytovej proliferácie s atypiami sprevádzaná prítomnosťou retikulínovej / kolagénovej fibrózy stupňa 2 alebo 3* |
| 2. Nespĺnené kritériá pre BCR-ABL1 CML, ET, PV, MDS a iné myeloidné neoplázie |
| 3. Dôkaz JAK2, CALR alebo MPL mutácie alebo v prípade absencie týchto mutácií, prítomnosť iného klonálneho markera † alebo vylúčenie malej reaktívnej retikulínovej fibrózy KD‡ |
| Malé kritériá |
| Prítomnosť najmenej jedného z nasledujúcich nálezov |
| a, anémia bez súvislosti s komorbiditami |
| b, leukocytóza ≥ 11.10 ⁹ /l |
| c, palpačný nález splenomegálie |
| d, zvýšená hodnota LDH |
| Diagnóza overt PMF si vyžaduje splnenie troch veľkých kritérií a najmenej jedného malého kritéria |
| <i>Vysvetlivky: *pozri tabuľku 2.</i> |
| <i>†mutácie ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1</i> |
| <i>‡mierna (stupeň 1) retikulínová fibróza pri infekcii, autoimunitnom ochorení alebo inom chronickom zápalovom ochorení, vlasatobunkovej leukémii alebo iných lymfoidných neopláziách, nádorových metastázach alebo toxických (chronických) myelopatiách</i> |

Tabuľka 2. Stupne myelofibrózy

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MF – 0: roztrúsené retikulínové vlákna bez prekríženia zodpovedajúce normálnej kostnej dreni |
| MF – 1: riedka sieť retikulínových vlákien s početnými prekríženiami, najmä v okolí ciev |
| MF – 2: difúzna a hustá sieť retikulínu s početnými prekríženiami, občas s fokálnymi zväzkami hrubých vlákien prevažne zodpovedajúce kolagénu a/alebo fokálna osteoskleróza |
| MF – 3: difúzna a hustá sieť retikulínu s početnými prekríženiami a zväzkami hrubých vlákien zodpovedajúcimi kolagénu, zvyčajne sprevádzané osteosklerózou |

a IDH1/IDH2, vo viacerých kombináciách. Tieto mutácie sa podieľajú na epigenetickej regulácii a signalizácii. Majú patogénny význam, zapájajú sa najmä do progresie ochorenia a ovplyvňujú celkové prežitie (OS) a prežitie bez leukémie (LFS) a sú nezávislé od IPSS a DIPSS-plus, sú prítomné aj v kategóriách pacientov v nízkom riziku (2). Prognostické modely DIPSS a DIPSS-plus sa používajú rutinne, no neodrážajú variabilitu molekulového prostredia MF. Súčasné dôkazy podporujú použitie prognostického rozlíšenia, založeného na prítomnosti či neprítomnosti mutácie typu CALR typu 1. Mutácie ASXL1, SRSF2, EZH2 a IDH1/IDH2 sa považujú za mutácie s vysokým molekulárnym rizikom (HMR), ktorých negatívny prognostický význam sa zväzňuje počtom takýchto mutácií u pacienta.

Pomocou citlivejších diagnostických metód molekulovej diagnostiky, využitia NGS (Next Generation Sequencing) už vstupne zistujeme mutácie, ktoré zohrávajú úlohu popri progresii ochorenia (7). Informácie z analýz klinických štúdií boli začlenené do nových skórovacích modelov. Model MIPSS70 (Mutation – Enhanced Prognostic Score System), ktorý používa klinické rizikové faktory systémov IPSS/DIPSS, je obohatený o nedávno objavené genetické rizikové faktory a morfológické vlastnosti prefibrotického štádia PMF (tabuľka 3). MIPSS70-plus začlenil aj informácie z nedávno revidovanej stratifikácie cytogenetického rizika, čo umožnilo presnejšie označenie nepriaznivého karyotypu. Boli určené ďalšie významné rizikové faktory a ich vplyv na celkové prežívanie (tabuľka 4), a to hemoglobín

Tabuľka 3. Prognostické faktory a prehľad skórovacích systémov pri MF (10)

| Rizikové faktory | IPSS | DIPSS | DIPSSplus | MIPSS | MIPSS70 |
|-----------------------------|------|-------|-----------|-------|---------|
| Vek > 65 rokov | 1 | 1 | 1 | 1,5 | |
| Hb < 100 g/l | 1 | 2 | 2 | 0,5 | 1 |
| Le > 25.10 ⁹ /l | 1 | 1 | 1 | | 2 |
| Cirkul. blasty > 1% | 1 | 1 | 1 | | 1 |
| Konštitučné príznaky | 1 | 1 | 1 | 0,5 | 1 |
| Nepriaznivý karyotyp | | | 1 | | |
| Tr < 100.10 ⁹ /l | | | 1 | 1 | 2 |
| Potreba transfúzií | | | | | |
| Triple negativita | | | | 1,5 | |
| JAK2 alebo MPL mutácia | | | | 0,5 | |
| ASXL1 | | | | 0,5 | |
| SRSF2 | | | | 0,5 | |
| Absencia CALR | | | | | 1 |
| HMR kategória | | | | | 1 |
| ≥ 2 HMR | | | | | 2 |
| BM fibróza ≥ 2 grade | | | | | 1 |

Vysvetlivky: CALR – calreticulin, DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System, BM – kostná dreň, HMR – vysoké molekulové riziko, prítomnosť aspoň jednej z týchto rizikových mutácií – ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH 1 or IDH2, IPSS International Prognostic Scoring System, JAK2 Janus kinase 2, MIPSS – Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, MPL – mutácia génu kódujúceho trombopoetínový receptor, myeloproliferative leukemia, SRSF2 – serine-arginine-rich splicing factor 2, Le – leukocyty, Hb – hemoglobín

Tabuľka 4. Prehľad mediánu prežívania pri jednotlivých prognostických systémoch

| Riziková kategória a medián prežívania v rokoch | IPSS | DIPSS | DIPSSplus | MIPSS | MIPSS 70 | MIPSS 70 -Plus |
|-------------------------------------------------|------|-------|---------------------|-------|----------|----------------|
| Nízke riziko | 11 | 15 | medián nedosiahnutý | 26,4 | 27,7 | 20 |
| Intermediate - 1 | 8 | 6,5 | 14 | 9,7 | 7,1 | |
| Intermediate 2 | 4 | 3 | 4 | 6,4 | | |
| Intermediate | | | | | 2,3 | 6,3 |
| Vysoké | 3 | 1 | 1,5 | 1,9 | | 3,9 |
| Veľmi vysoké | | | | | | 1,7 |

< 100 g/l, leukocyty > 25.10⁹/l, trombocyty < 100.10⁹/l, cirkulujúce blasty v periférnej krvi ≥ 2 %, stupeň fibrózy kostnej drene ≥ 2, konštitučné príznaky, absencia mutácie CALR typu 1, prítomnosť vysokorizikovej molekulovej mutácie ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH 1/2, prítomnosť ≥ 2 vysokorizikových molekulových mutácií. Pre model MIPSS 70 sú vytvorené tri rizikové kategórie: nízke riziko s 95 % 5-ročným OS, 5-ročné prežitie v 70 % v kategórii stredné riziko a 29 % v kategórii s vysokým rizikom. V modeli MIPSS70-plus obsahujúcom cytogenetické informácie sú vymedzené štyri kategórie rizika, s 5-ročným OS v 91 % pri nízkom riziku, 66 % pri strednom riziku (HR, 3,2; 95 % CI, 1,9 až 5,2), 42 % vo vysokorizikovej skupine (HR, 6,4; 95 % CI, 4,1 až 10,0) a 7 % vysokorizikových kategórií [HR, 17,0; 95 % CI, 9,8 až 29,2] (8).

V klinickej praxi hematológa nie je bezprostredne nevyhnutné detailne poznať obsah skórovacích modelov MIPSS 70, skôr treba vedieť, kde ich možno nájsť. Na uľahčenie používania tohto modelu bola

vyvinutá interaktívna webová aplikácia (dostupná online na adrese <http://mipss70score.it>). V prípade použitia MIPSS70 pri vstupnom hodnotení môžeme dnes ľahšie a spoľahlivejšie rozhodovať, čo je pre pacienta výhodnejšie, či indikácia rizikovej ATKB, alebo liečba s potenciálom predĺženia prežívania (ruxolitinib). Napriek vrtkému proces rozhodovania nie je jednoduchý a jednoznačný.

Efektivita ruxolitinibu

Schválenie ruxolitinibu, prvého perorálneho selektívneho inhibítora Jánusových kináz, JAK1 a JAK 2, znamenalo obrovský posun v liečbe MF. Jeho klinická efektivita sa hodnotila v dvoch klinických štúdiách COMFORT – I, v porovnaní s placebom alebo proti najlepšie dostupnej liečbe (BAT) COMFORT – II. V oboch klinických štúdiách bol primárny cieľ redukcia veľkosti sleziny o ≥ 35 %. Redukcia veľkosti sleziny po 24 týždňoch liečby sa dosiahla v 41,9 % v ramene ruxolitinibu, oproti 0,7 % v ramene placeba alebo ≥ 35 % redukcia

v objeme sleziny 48 týždňov v COMFORT – II (28 % v ramene ruxolitinibu a 0 % v BAT). V oboch klinických štúdiách ruxolitinib zmiernil záťaž pacienta príznakmi spojenými s MF, a tým zlepšil kvalitu života (QoL). Päťročné analýzy oboch štúdií potvrdili, že zlepšenia dosiahnuté na začiatku štúdie sa udržali aj v dlhodobej liečbe (4). Je to dôkaz o výhode v dĺžke prežívania v porovnaní s pacientmi, ktorí pôvodne neboli randomizovaní do ramena ruxolitinibu.

Ktorý pacient je vhodný na liečbu ruxolitinibom

Ruxolitinib sa stal preferovanou liečebnou alternatívou pre dospelých pacientov. V Európe je ruxolitinib určený pre dospelých pacientov s PMF alebo sekundárnou MF, post – PV MF alebo post – ET – MF (4). European Leukemia Net (ELN) a Italian Association for Hematology (SIE) vydala odporúčanie založené na dôkazoch. Podľa ich kritérií sa ruxolitinib dôrazne odporúča u pacientov so stredne rizikovým alebo s vysokorizikovým ochorením podľa IPSS. Liečba sa odporúča aj pre pacientov v rizikovej skupine intermediate 1- s príznakmi alebo splenomegáliou (≥ 15 cm pod ľavý rebrový oblúk). Efektívny a uznávaný nástroj na posúdenie symptomatického zaťaženia pacienta je dotazník príznakov spojených s MPN označený ako MPN 10, MPNSAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score). Odporúčanie na liečbu ruxolitinibom podložené príznakmi je určené pre tých pacientov, ktorých symptómové skóre predstavuje MPN 10 > 44, hlavne refraktérny ťažký prutitus, úbytok hmotnosti (> 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov) alebo nevysvetliteľná horúčka bez ohľadu na skóre DIPSS (9).

Včasná nasadenie ruxolitinibu

Ruxolitinib je v klinickej praxi zavádzaný ako liečba pre pokročilé štádiá MF so splenomegáliou a s príznakmi, napriek tomu pribúdajú dôkazy o jeho efektivitě pri včasnom nasadení. Ďalšie analýzy COMFORT – I skupiny pacientov s menej pokročilým ochorením, s lepším klinickým profilom, poukazujú na väčší benefit dosiahnutý z liečby vrátane predĺženého prežívania. Registračné klinické štúdie boli obmedzené na pacientov v strednom rizikovom pásme 2 a pri vysokom riziku. Pribudli údaje z klinic-

kej štúdie fázy II (ROBUST) a štúdie JUMP fázy III b, kde boli zahrnutí pacienti v strednom rizikovom pásme I, ktorí dosiahli porovnateľný benefit pri liečbe ruxolitiniibom v redukcii splenomegálie a kontrole príznakov. Porovnaním týchto rizikových skupín v 72. týždni liečby sa zistilo, že pacienti v nižšom riziku sa liečili dlhšie a v menšej miere došlo k prerušeniu ich liečby pre nežiaduce účinky než pacienti vo vysokom riziku. Nedávna retrospektívna štúdia (n = 408) hodnotiaca odpoveď na liečbu v bežnej klinickej praxi, mimo klinických štúdií, potvrdila predpoklad, že oneskorený začiatok liečby sa spája s horšími výsledkami. Veľkosť sleziny ≥ 10 cm, oddialenie začiatku liečby ≥ 2 roky od diagnózy MF, štádium ochorenia IPSS intermediate-2 alebo vysoké riziko, to všetko sú faktory, ktoré negatívne korelovali so splenickou odpoveďou, a ani pacienti, ktorých symptómové skóre predstavovalo > 20 , nedosiahli uspokojivú kontrolu symptómov (10). Nárast týchto dôkazov z retrospektívnych klinických analýz a zo skúseností z bežnej praxe postupne posunuli indikáciu ruxolitiniibu do včasných, klinicky stabilnejších štádií. Práve spomínané kritériá konzorcia ELN-SIE pomohli zvýšiť podiel liečených pacientov v nižších rizikových kategóriách, podmienkou zostávajú symptomatická splenomegália a symptomatická záťaž. Pacienti s vysokou záťažou príznakov sa hodia na liečbu ruxolitiniibom bez ohľadu na ich zaradenie do rizikovej kategórie podľa IPSS/DIPSS. V podmienkach slovenských hematologických centier sa liečba ruxolitiniibom hradí pre dospelých pacientov s PMF, sekundárnou MF v kategórii stredného rizika – 2 alebo vysokého podľa IWG – MRT kritérií (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment Consensus Criteria), ak je u pacienta prítomná výrazná, symptomatická splenomegália (palpačne ≥ 5 cm pod ľavým rebrovým oblúkom) alebo je u pacienta dokázaná záťaž s príznakmi súvisiacimi s ochorením, celkové symptómové skóre ≥ 44 bodov vyhodnotených pomocou dotazníka MPN SAF TSS.

Toxicita ruxolitiniibu

Hematologická toxicita

Prenos extracelulárnych bunkových signálov do intracelulárneho prostredia pri erytropoéze a trombopoéze sa

zabezpečuje práve aktiváciou Jánusovej kinázy 2, preto je cytopénia častým sprievodným prejavom liečby a závisí od dávky ruxolitiniibu (11). Naše praktické skúsenosti potvrdzujú, že cytopénia zriedka vyžaduje prerušenie liečby. Stupeň cytopénie sa dá kontrolovať úpravou dávky aj podpornou liečbou rastovými faktormi, steroidmi a hemoterapiou.

Anémia

Anémia sa považuje za negatívny prognostický faktor u pacientov s myelofibrózou (MF). Je jej častým prejavom, v 35 – 54 % sa objavuje už na začiatku diagnózy (12). V súlade s inhibičným účinkom ruxolitiniibu na signalizačnú JAK 2 dráhu anémia predstavuje častý nežiaduci efekt. V spomínaných klinických štúdiách COMFORT sa najčastejšie pozorovala v 12 – 24 týždňoch liečby. V niektorých prípadoch sa korigovala podávaním hemosubstitúcie alebo látok stimulujúcich erytropoézu (ESA). Podávanie ESA na základe vyhodnotenia efektivity v štúdiu COMFORT sa už do bežnej klinickej praxe zaviedlo. Použitie ruxolitiniibu a ESA aj vo viacerých malých klinických štúdiách v 40 – 50 % korigovalo anémiu bez potreby hemosubstitúcie (13). Minimálnym podávaním hemosubstitúcie znižujeme jej možný negatívny vplyv na priebeh liečby MF: potransfúzne reakcie, preťaženie železom, imunosupresia. Konkomitantné podávanie ruxolitiniibu a ESA je veľmi dobre tolerované a negatívne neovplyvňuje efektivitu ruxolitiniibu. S aplikáciou ESA sa odporúča začať už na začiatku liečby ruxolitiniibom. Predpokladom úspešnej stimulácie a dosiahnutia hematologickej odpovede v podobe vzostupu hodnoty hemoglobínu je výber pacienta s endogénnou hladinou erythropoetínu (EPO) < 250 UI/l (14).

Trombocytopenia

Trombocytopenia je nezávislým rizikovým faktorom, ktorý koreluje aj so zníženou pravdepodobnosťou prežitia pacienta s MF a využíva sa pri stratifikácii pacientov podľa DIPSS, DIPSS plus aj pri posudzovaní podľa novších prognostických skórovacích modelov. V klinických štúdiách COMFORT až 56 % pacientov potrebovali z dôvodu nastupujúcej trombocytopenie úpravu dávky lieku, vo väčšine prípadov však v prie-

behu 8 – 12 týždňov došlo k stabilizácii trombocytopenie a závažný stupeň trombocytopenie bol vzácny (11).

Neutropénia

V priebehu liečby ruxolitiniibom sa odporúča monitorovať zmeny v hemograme vrátane počtu neutrofilov. Liečbu môžeme začať už pri počte neutrofilov $> 0,5 \cdot 10^9/l$. Pacienti s počtom neutrofilov $0,5 - 1,0 \cdot 10^9/l$ musia mať redukovanú dávku ruxolitiniibu.

Nehematologická toxicita

Signálna úloha JAK/STAT dráhy zohráva významnú úlohu aj v celularnej imunite, preto sa efekt ruxolitiniibu spája s vyšším rizikom infekcií, bakteriálnych, ale aj vírusových. Inhibícia signalizácie JAK STAT dráhy vedie k zníženej odpovedi T helper buniek typu 1 a zníženej produkcií viacerých cytokínov, IFN- γ a TNF- α . Práve tieto zápalové cytokíny, interferón-gamma (IFN- γ) a tumor necrosis factor- α (TNF- α) majú rozhodujúcu úlohu pri kontrole a prevencii reaktivácie latentnej TBC infekcie (LTBI) (15). Pre LTBI je charakteristická dynamická rovnováha medzi virulenciou mykobaktéria a účinnosťou imunitných mechanizmov človeka, preto aj krátkodobé oslabenie alebo porucha týchto mechanizmov môže viesť k aktivácii infekcie (16). Skrínigové vyšetrenie LTBI pred začatím liečby tvorí súčasť správneho manažmentu pacienta s MF. Významnejšie riziko sa popisuje v prípade infekcie vírusom herpes zoster (HZV) (17). Vo fáze IV (post marketingového) klinického skúšania, u 1 144 pacientov bol pozorovaný 8 % infekcie HZV, 6,1 % bronchitídy a 6 % uroinfektu (10). Infekcie HZV vznikajúce v priebehu liečby ruxolitiniibom sú vo svojom priebehu agresívnejšie a zdĺhavé (obrázok 2). Liečbu ruxolitiniibom môže sprevádzať vyšší výskyt sekundárnych neoplázií, non-melanómové kožné nádory, zriedkavý typ karcinómov a lymfómy. Na základe hlásenia z referenčných centier v Rakúsku o výskyte (5,8 %) difúzneho veľkobunkového lymfómu B pôvodu (DLBCL) je vhodné pred začatím liečby ruxolitiniibom odhaliť túto rizikovú populáciu pacientov (18) včasnou detekciou klonálnej prestavby génu pre ťažký a ľahký reťazec, pri vstupnom molekulárno-genetickom vyšetrení.

Obrázok 2. Infekcia HZV je vplyvom ruxolitínibu rozsiahla (zdroj fotografie: autorka)



Ukončenie liečby ruxolitínibom

Náhle prerušenie liečby môže viesť k závažným príznakom, ktoré svojim akútnym priebehom pripomínajú cytokínovú búrku, SIRS (systemic inflammatory response syndróm syndróm). V klinickom priebehu po náhlom vysadení možno pozorovať symptomatickú progresiu splenomegálie, febrility a obehovú nestabilitu, zmeny pľúcneho parenchýmu imitujúce intersticiálny zápal pľúc. Pri liečbe syndrómu z náhleho vysadenia sa s úspechom používajú glukokortikoidy.

COVID - 19 a ruxolitínib

Ochorenie COVID-19 je, spôsobené novým typom korónového vírusu SARS-CoV-2. V súvislosti s jeho pandemickým šírením existujú opodstatnené obavy o zraniteľnú populáciu onkohematologických pacientov. Od decembra 2019, keď bol hlásený prvý prípad v čínskom meste Wu-Chan, dostávame málo údajov o priebehu infekcie COVID-19 u pacientov s MPN. Napriek tomu je oprávnený predpoklad, že pacienti s pokročilým stupňom MF majú vyššie riziko infekcie COVID-19. Niektoré liečebné postupy, komorbidity, trombotické a hemoragické komplikácie pri MF môžu znamenať zvýšené riziko nákazy a znižovať schopnosť pacienta zvládnuť priebeh a liečbu infekcie. Účinok JAK inhibítorov na vznik a priebeh COVID-19 nie je známy. U pacientov podstupujúcich liečbu proti koronavírusu, hlavne najmä antivirotikami,

možno zväziť úpravu dávky ruxolitínibu, nie však jeho vysadenie. Všeobecne je dôležité zabrániť náhlemu vysadeniu ruxolitínibu, keďže existuje riziko cytokínovej reakcie nielen z dôvodu MF, ale aj infekcie COVID-19 (19). Obrovská pozornosť sa venuje antivírusovej a vakcinačnej liečbe COVID-19, pribúdajú však správy o závažnejších prejavoch infekcie sprevádzanej syndrómom cytokínovej búrky. Práve ruxolitínib má osvedčený mohutný antiflogistický liečebný efekt na zvládnutie sekundárneho hemofagocytového syndrómu. JAK inhibícia pravdepodobne ovplyvňuje zápal a vstup vírusu do bunky (20). Dňa 2. 4. 2020 farmakologické spoločnosti Novartis a Incyte oznámili, že plánujú začať klinické skúšanie fázy III a vyhodnocovať použitie ruxolitínibu pri liečbe závažnej imunitnej reakcie, tzv. cytokínovej búrky, ktorá vedie k život ohrozujúcim respiračným komplikáciám u pacientov so závažnou pneumóniou COVID-19 spôsobenou SARS-CoV-2.

Záver

Nástup ruxolitínibu do liečby MF je prelomový. Dnes hovoríme o ére pred ruxolitínibom a po ňom. Je bezpečne ukotvený v rutínnej klinickej praxi hematológov a nespochybniteľne zlepšil prežívanie pacientov. V súčasnosti pacienti so stabilným a pomaly progredujúcim ochorením môžu profitovať z jeho včasného nasadenia, čím sa zvyšuje efekt, ale aj bezpečnostný profil dlhodobej liečby. Používaním nových modelov v rizikovej stratifikácii pacientov v transplantačnom veku < 70 rokov dokážeme vyhľadať tých, ktorí by profitovali z alogénnej transplantácie. Zaradenie pacienta do moderného liečebného procesu s možnosťou liečby ruxolitínibom, ale aj transplantáciou je výsledkom spolupráce hematológa, histopatológa a genetika. Téma myelofibrózy v ére ruxolitínibu je široká, článok túto problematiku vzhľadom na jeho priestorové limitácie iba načrtol.

Literatúra

1. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014;92(4):289-97.
2. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Manfelloni C, Nicolosi M, Pacilli A, Pardanani A, Rumi E, Rosti V, Hanson CA, Mannelli F, Ketterling RP, Gangat N, Rambaldi A, Passamonti F, Barosi G, Barbui T, Cazzola M, Vannucchi AM, Tefferi A, et al. (2018) MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):310-318.

3. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N, et al. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol.* 2010;91(2):165-73.
4. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitínib 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.
5. Marcinek J, Plank L. Biopická diagnostika myeloproliferatívnych neoplázií. *Onkológia (Bratisl.)*. 2018;13(2):108-113.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, et al. The 2016 revision to The World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
7. Žideková L, Majerová L, Patáková--Zrubcová M, Hatalová A, Lukačková R, et al. Využitie NGS (Next generation sequencing) v rutínnej diagnostike. *NewsLab.* 2019;10:9-12.
8. Tefferi A, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia.* 2018;32(5):1189-1199.
9. Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitínib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia.* 2017;31(4):882-888.
10. Palandri F, Sabatini E, Maffioli M. Treating - early - stage myelofibrosis. *Annals of Hematology.* 2019;98(2):241-253.
11. Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitínib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. *J Hematol Oncol.* 2013;6:79.
12. McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, et al. The use of erythropoiesis - stimulating agents with ruxolitínib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open label, phase 3 clinical study assessing efficacy and safety of ruxolitínib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. *Exp Hematol. Onkol.* 2015;4:26.
13. Gupta V, Harrison CN, Hexner EO, et al. The impact of anaemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitínib: an exploratory analysis of the COMFORT studies. *Blood.* 2015;126:1604.
14. Crisa E, Cilloni D, Elii EM, et al. The use of erythropoiesis - stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitínib. *BJH.* 2018;182(5):701-704.
15. Colombaro C, Rubino R, Siracusa L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with a JAK2 selective inhibitor: a case report. *BMC Research.* 2012;5:552.
16. Malinová J., Hájková M, Hatalová A., Šteňová E, et al. Latentná tuberkulóza - rizikové faktory choroby. *Onkologia (Bratisl.)*. 2019;14(2):1-5.
17. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. (2018) Ruxolitínib-associated infections: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(3):339-347.
18. Porpaczy E. JAK1/2 inhibitor therapy-associated lymphomas in myelofibrosis arising from a preexisting B-cell clone. *Blood.* 2018. In press
19. Mesa R, Larran AA, Stefano V, Harrison C, Kiladjian JJ, Rambaldi A, Tefferi A, Vanucchi A, Verstovsek S, Barbui T, et al. COVID 19 and Myeloproliferative neoplasms: Frequently Asked Questions. *ASH forum.* Version 1.0; last updated March 30, 2020.
20. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30-31.

MUDr. Antónia Hatalová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie,
LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
antonia.hatalova@pe.unb.ba