

Η χρήση του JAKAVI στην Μυελοϊνωση

Δρ. Νίκη Α. Βυρίδη MD, PhD
Ειδικός Αιματολόγος
Κλινική Βυρίδη

Μυελοϊνωση - Ορισμός

Είναι μια σοβαρή, προοδευτική και θανατηφόρος αιματολογική κακοήθεια

σταδιακή **ίνωση** +
αλόγιστη **αύξηση των αιμοποιητικών κυττάρων**

μυελό

Μυελοϊνωση

Εκτός
μυελού

Σπλήνα + Ήπαρ

Μυελοειδής Μεταπλασία

Επίπτωση Μυελοϊνωσης

- Επίπτωση είναι 2 περιστατικά ανά 100.000 άτομα /έτος
- Είναι συχνότερη σε άτομα ηλικίας 50-70 ετών.
- Έχει αργή εξέλιξη αλλά οδηγεί στον θάνατο χωρίς ειδική θεραπεία ή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.
- Στην Κύπρο παρακολουθούνται περίπου 20 ασθενείς.

Ταξινόμηση Μυελοϊνωσης

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

Δ
Ε
Υ
Τ
Ε
Ρ
Ο
Π
Α
Θ
Η
Σ



ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ

Ιδιοπαθής
Πολυκυτταραιμία

Ιδιοπαθής
Θρομβοκυττάρωση



ΜΗ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ

Φυματίωση

Οστικές λοιμώξεις



ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Βενζίνη

Ακτινοβολία

**Αρχέγονο Αιμοποιητικό
Κύτταρο Μυελού οστών**

**Παθολογικός
Κυτταρικός
Πολλαπλασιασμός**

**Πρόδρομα
κύτταρα
ερυθράς
σειράς**

Μεγακαρυοκύτταρα

**Αντιδραστική
ίνωση**

Νόσημα

**Ιδιοπαθής
Πολυκυτταραιμία**

**Ιδιοπαθής
Θρομβοκυττάρωση**

Μυελοϊνωση

10%

**Οξεία
Μυελογενής
Λευχαιμία**

30%

10%

Συμπτώματα - Σημεία

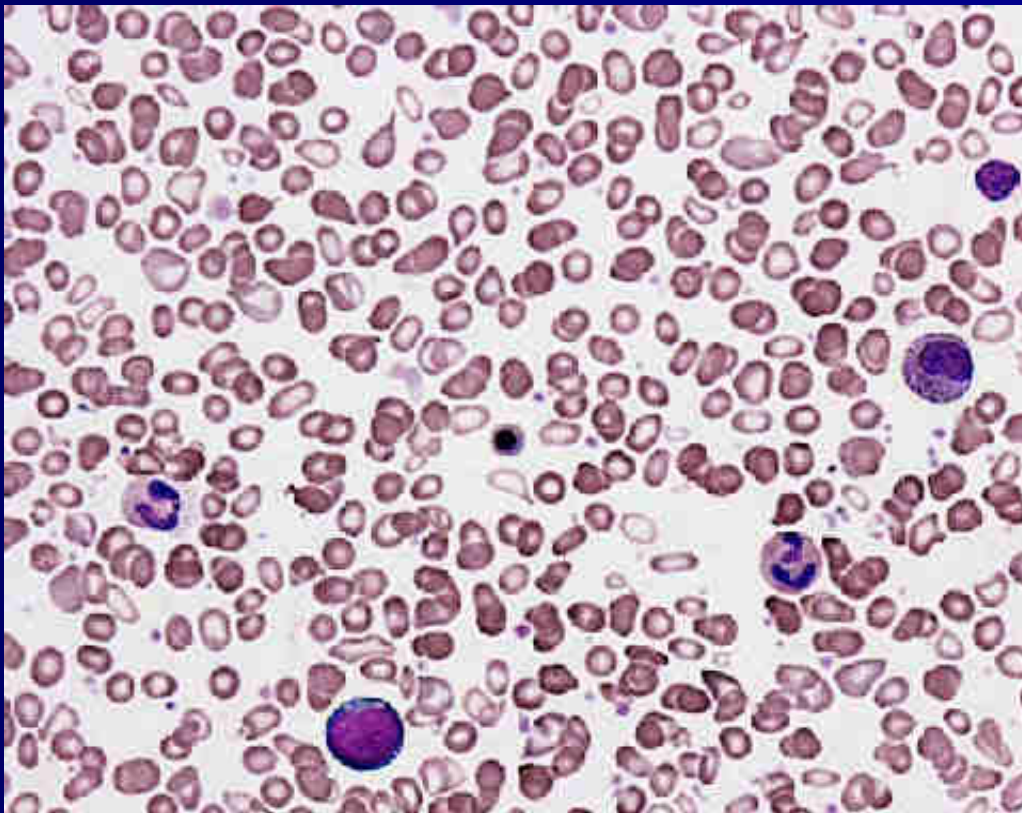
- **Κυτταροπενίες συνέπεια μυελικής ανεπάρκειας**
 - Αναιμία → γενικά συμπτώματα
 - Λευκοπενία → λοιμώξεις
 - Θρομβοπενία → αιμορραγίες
- **Σπληνομεγαλία**
- **Γενικά συμπτώματα**
 - Πυρετός - Εφιδρώσεις
 - Ανορεξία - Απώλεια βάρους
 - Κνησμός
- **Κίνδυνος αγγειακών επεισοδίων**
 - θρομβώσεις ή αιμορραγίες
- **Κίνδυνος εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία**

Διάγνωση

- **Εικόνα περιφερικού αίματος:**
 - Αναιμία και Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση
- **Βιοχημικός έλεγχος :**
 - Αυξημένη LDH
 - Αυξημένη Έμμεση Χολερυθρίνη
- **Μυελόγραμμα και Οστική βιοψία:**
 - Ίνωση μυελού
 - Αυξημένη κυτταροβρίθεια
- **Καρυότυπος:** εάν παθολογικός αποτελεί κριτήριο διαστρωμάτωσης κινδύνου (DIPSS-plus)
- **Μοριακός έλεγχος:** Jak2 mutation

Εικόνα Περιφερικού Αίματος

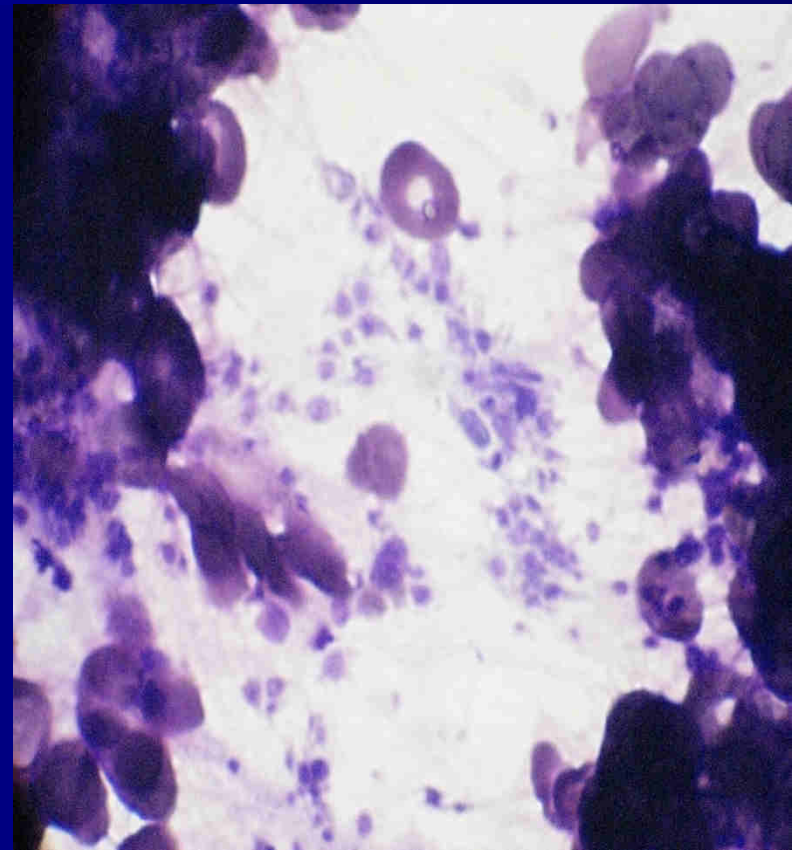
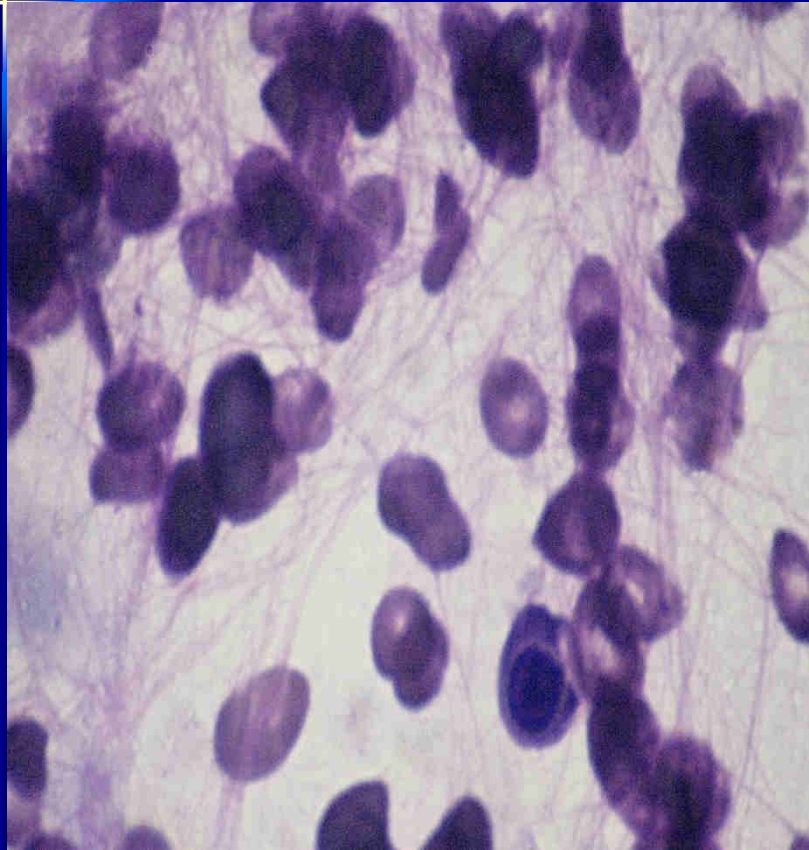
Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση



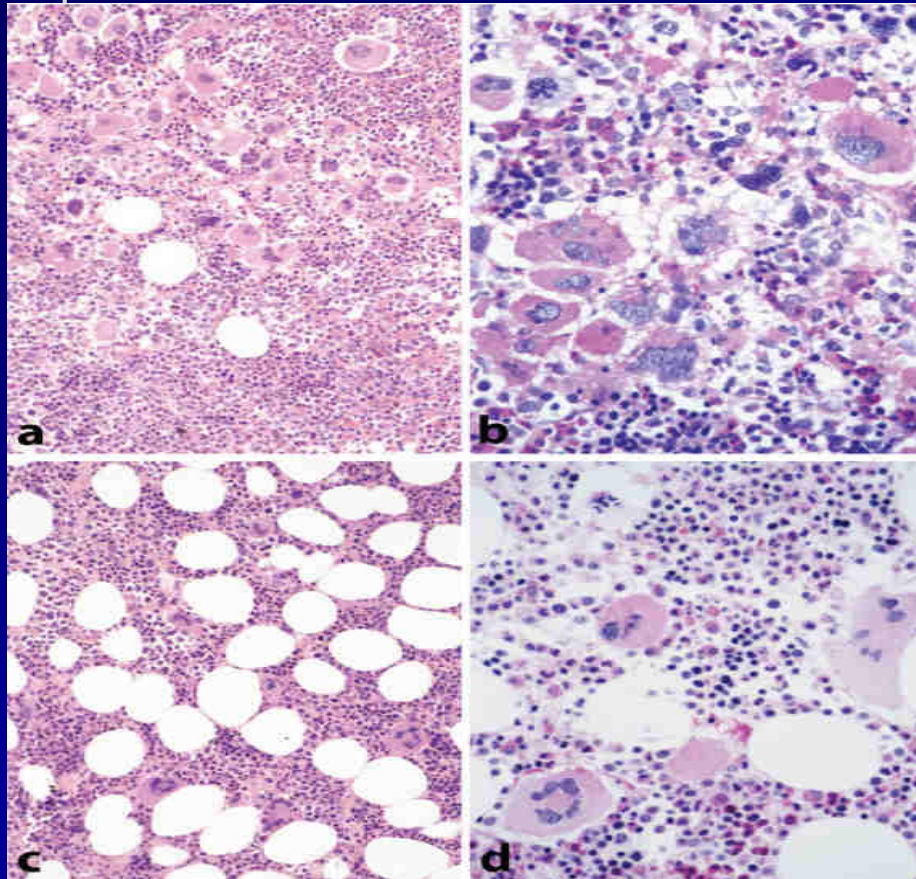
- Δακρυοκύτταρα
- Εμπύρηνια ερυθροκύτταρα
- Αυξημένα λευκά
- στροφή προς τα αριστερά (άωρα λευκά)

Wei Wang, MD, and John Lazarchick, MD;
Department of Pathology, Medical University of
South Carolina.

Εικόνα μυελού των οστών



Δ. Διάγνωση - Οστεομυελική βιοψία



Αρχόμενη Μυελοϊνωση

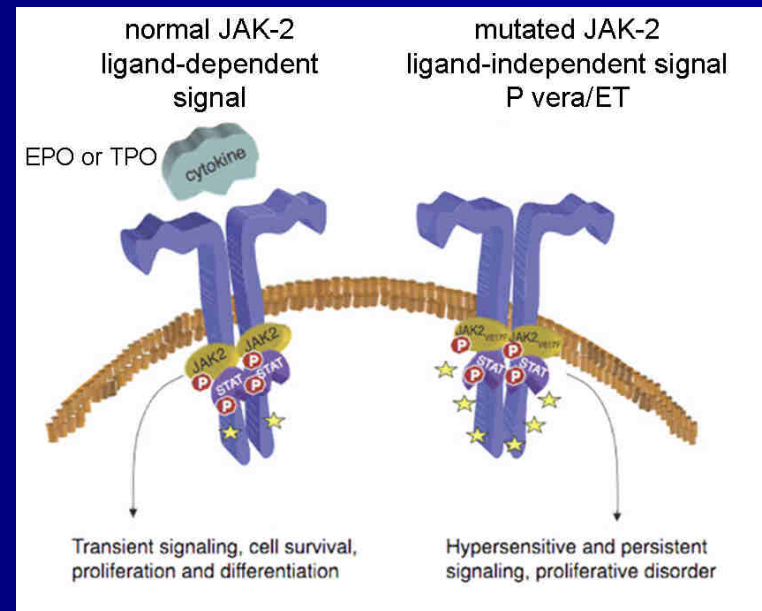
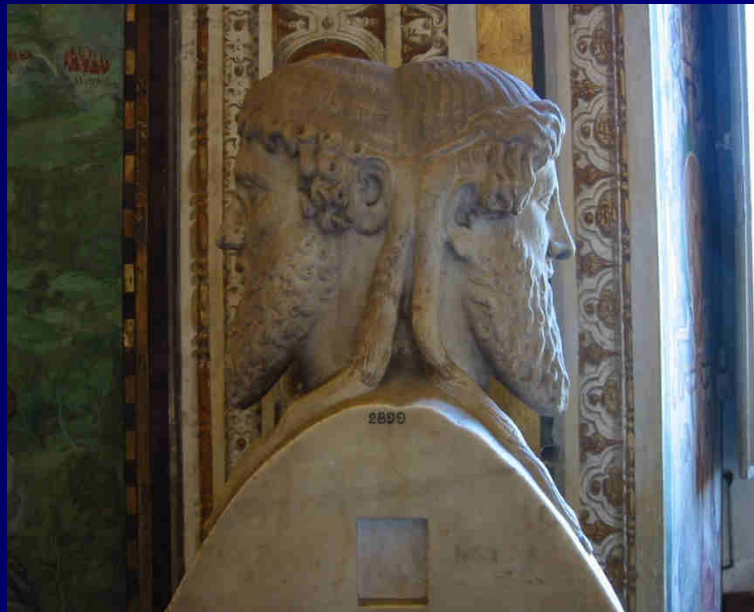
- ομάδες παθολογικών ΜΚΚ
- Αυξημένη κυτταροβρίθεια
- υπολοβιωμένοι/
υπερχρωματικοί πυρήνες

Ιδιοπαθής Θρομβοκυττάρωση

- Νορμοκυτταρικός μυελός
- Σκόρπια μεγάλα/γιγάντια ΜΚΚ

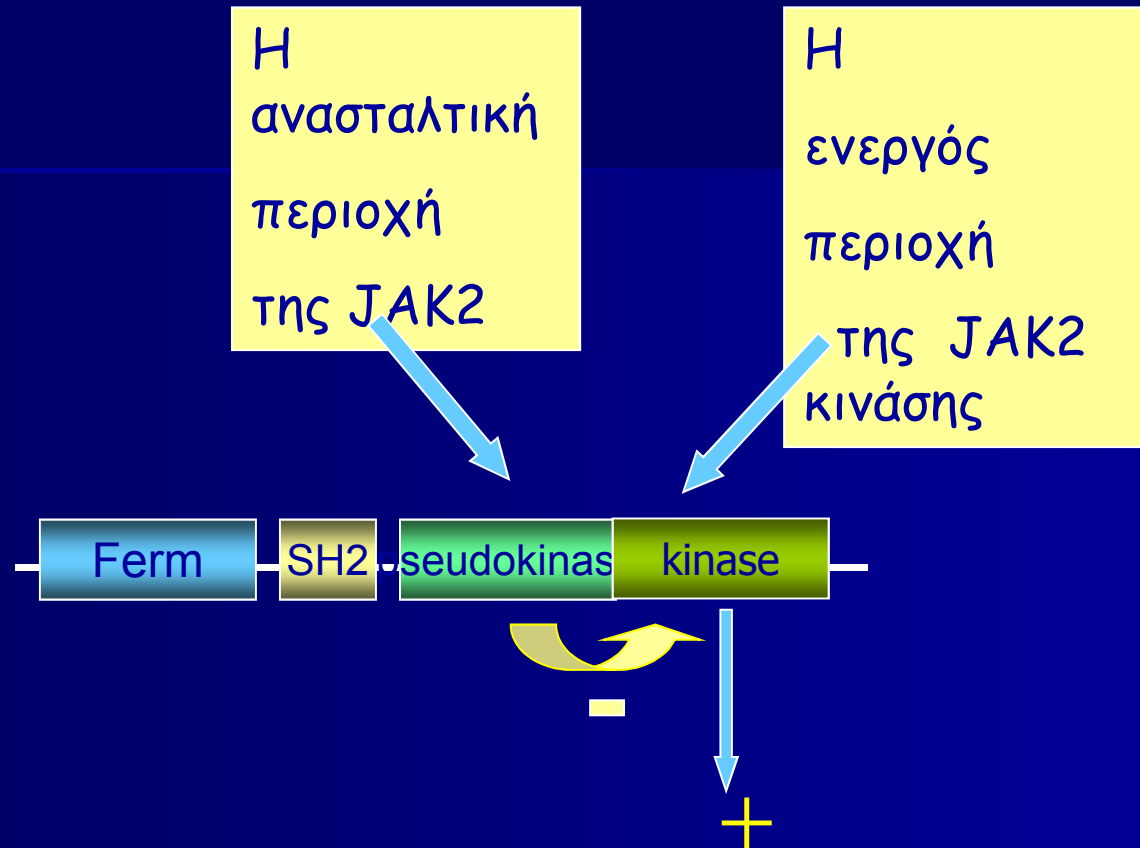
Janus Associated Kinase

- Ο Ρωμαίος Θεός Ιανός (Janus) Φύλακας του Παραδείσου με δύο πρόσωπα



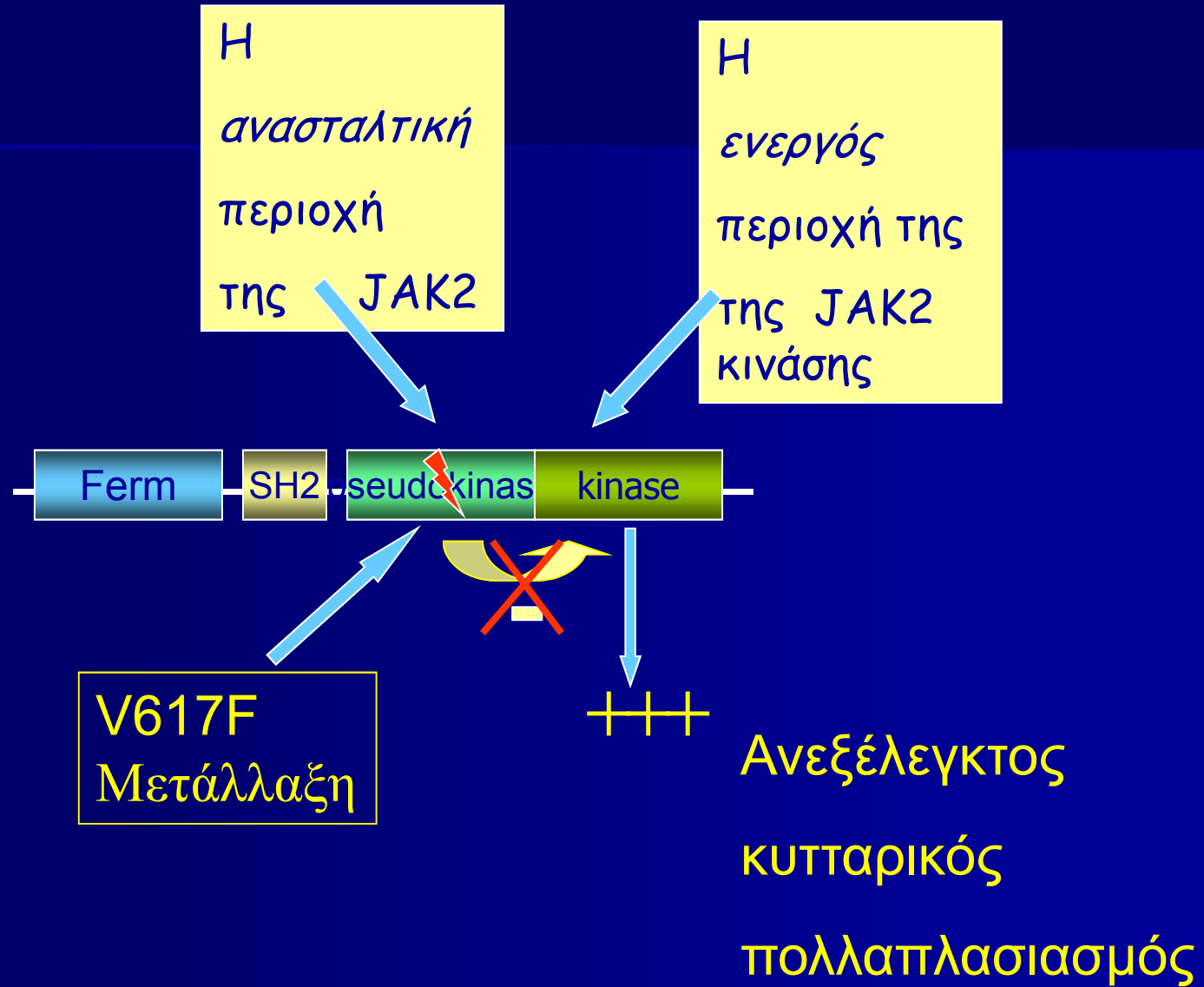
- JAK Τυροσινικές κινάσες με δύο περιοχές με ομολογία αλληλουχίας την JH1 και την JH2 που η μια έχει αρνητικό ρυθμιστικό ρόλο πάνω στην άλλη

JAK2 - φυσιολογική



Φυσιολογική δραστηριότητα
της κινάσης...

Jak2 - μετάλλαξη



Συχνότητα μετάλλαξης JaK 2

- Ιδιοπαθή Πολυκυτταραιμία 95-100%
- Ιδιοπαθή Θρομβοκυττάρωση 50-60%
- Ιδιοπαθή Μυελοσκλήρυνση 50-60%
- Φυσιολογικά άτομα 0%

Αιτιολογία- Παθογένεια

- Μετάλλαξη **JAK2 V617F, JAK2 ex 12**
- Μετάλλαξη του διαμεμβρανικού υποδοχέα **MPL W515 K/L**
- Μετάλλαξη διαφόρων ογκογονιδίων όπως:
 - **N-Ras**
 - **C-KIT**
 - **P53**
- Αύξηση διαφόρων κυττοκινών όπως:
 - **PDGF** (Platelet Derived Growth Factor)
 - **BFGF** (Basic Fibroblast Growth Factor)
 - **TGF-β** (Transforming Growth Factor – β)
 - **PF4** (Platelet Factor 4)

Προγνωστικοί Παράγοντες Διαστρωμάτωση Κινδύνου «RISK SCORE SYSTEMS»

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ/Κριτήριο	IPSS *	DIPSS**	DIPSS-plus***
Ηλικία > 65	+1	+1	+1
Hb < 10g/dl	+1	+2	+1
WBC > 25.000/μl	+1	+1	+1
Βλάστες περιφερικού αίματος > 1%	+1	+1	+1
Γενικά Συμπτώματα	+1	+1	+1
ΑΜΠ < 100.000/μl			+1
Ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος			+1
Δυσμενής καρυότυπος: +8, -7/7q-, -5/5q-, i(17q), inv(3), 12p-, 11q23rear			+1

IPSS= International Prognostic Score System
(κατά την διάγνωση)

DIPSS= Dynamic IPSS (Οποιασδήποτε στιγμή)

* Cervantes F, et al Blood. 2009; 113(13)

** Passamonti F, et al Blood. 2010; 115(9)

*** Gangat N, et al J Clin Oncol. 2011; 29(4)

	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
• Low risk	0	0	0
• Interm.risk-1	1	1	1 - 2
• Interm.risk-2		2	3 - 4
• High risk	2	>/3	>/ 5

Θεραπεία- Ανάλογο με τη συμπτωματολογία μέχρι 2012

→ **Αναιμία:**

- κορτικοστεροειδή, ανδρογόνα,
- thalidomide, lenalidomide,
- μεταγγίσεις ή ερυθροποιητίνη

→ **Σπληνομεγαλία:**

- υδροξουρία,
- άλφα ιντερφερόνη,
- Σπληνεκτομή

→ **Πρόληψη θρομβώσεων:** ασπιρίνη,

→ **Μεταμόσχευση μυελού των οστών**

Θεραπεία ΜΙ το 2013

ΙΜΙ και ΔΜΙ (μετά από ΙΠ και ΙΘ)

Διαστρωμάτωση κινδύνου /DIPSS
+/- γενικά συμπτώματα

Βλαστική κρίση
ΔΕ < 3μήνες

Χαμηλού κινδύν.
ΔΕ = 186 μήνες
Ασυμπτωματικοί

Χαμηλού κινδύν.
ΔΕ < 186 μήνες
Συμπτωματικοί

Ενδιάμεσου-1
ΔΕ < 78 μήνες

Ενδιάμεσου-2 +
Υψηλού κινδύν.
ΔΕ=16-25 μήνες

Παρακολούθηση VS
Interferon

JAK-2 Inhibit.
Πολλά συμπτώματα

ΙΑΚ-2 inhibit. VS
AMMO VS
Θεραπεία αναιμίας

Ικανός για
AMMO

ΟΧΙ

ΝΑΙ

AMMO

JaK-2 Inhibit. VS
Θεραπεία αναιμίας

ΔΕ = Διάμεση επιβίωση
AMMO = Αλλογενής Μεταμόσχευση ΜΟ
ΔΜΙ = Δευτεροπαθής Μυελοϊνωση
Θεραπεία αναιμίας: Ερυθροποιητίνη, ανδρογόνα
JAK-2 Inhibit. = Jakανί, κλινικές μελέτες

Ruxolitinib (Jakavi)

- Αποτελεί στοχευμένη θεραπεία αφού είναι αναστολέας της δράσης των κινασών Janus (Jak1 και Jak2)
- Οι κινάσες αυτές όταν ενεργοποιηθούν οδηγούν στην ανεξέλεγκτη παραγωγή παθολογικών κυττάρων στο μυελό
- Το Jakavi σαν αναστολέας αυτών των κινασών εμποδίζει αυτόν τον πολλαπλασιασμό.

Ενδείξεις JAKAVI

- Το φάρμακο μετά από μελέτες φάσης 3 την CONFORT I και II έχει πάρει έγκριση για :
 - Ιδιοπαθή Μυελοσκλήρυνση ΙΜΙ
 - Μυελοσκλήρυνση μετά από Ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία ΙΠ
 - Μυελοσκλήρυνση μετά από Ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση ΙΘ

Δοσολογία

ΜΟΡΦΗ: CAPS 5mg, 15mg, 20mg

→ Η αρχική δόση:

Jakavi caps 15 mg BDS

Αιμοπετάλια $>100.000/mm^3$ και

Jakavi caps 20mg BDS

Αιμοπετάλια $>200.000/mm^3$.

Jakavi caps 5mg BDS

Αιμοπετάλια $<100.000 - 50.000/mm^3$



Ανεπιθύμητες ενέργειες Jakavi

→ Αιματολογικές:

- Αναιμία (82,4%),
- Θρομβοπενία (69,8%)
- Ουδετεροπενία (15,6%)

→ Βιοχημικές:

- Αυξημένα επίπεδα ALT (SGPT) (26,9%),
- Αυξημένα επίπεδα AST (SGOT) (19,3%)
- Αυξημένη χοληστερόλη (16,6%).

→ Μη αιματολογικές:

- Μώλωπες (21,3%)
- Ζάλη (15,0%)
- Κεφαλαλγία (13,9%).

Μελέτες φάσης 3 - Ruxolitinib

Σύγκριση με εικονικό φάρμακο και Καλύτερη Διαθέσιμη Θεραπεία

Controlled Myelofibrosis study with ORal JAK inhibitor Therapy

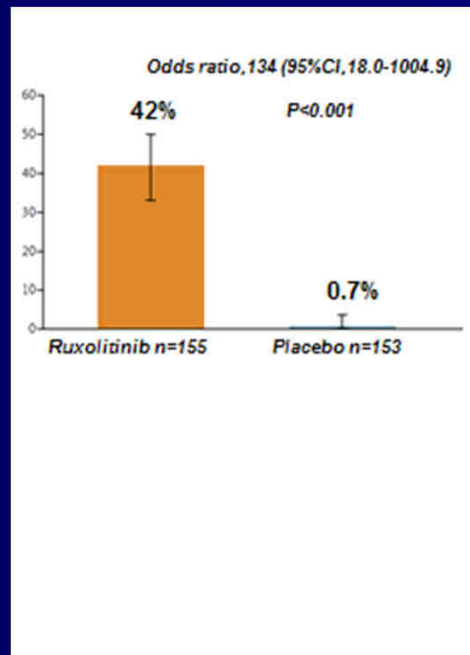
	COMFORT - 1	COMFORT - 2
Σχεδιασμός	Διπλή–Τυφλή τυχαιοποιημένη Σύγκριση με εικονικό φάρμακο	Τυχαιοποιημένη Σύγκριση με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία
Τυχαιοποίηση	1:1	1:2
Τοποθεσία	ΗΠΑ, Αυστραλία, Καναδάς	Ευρώπη (9 χώρες)
Αριθμός ασθενών	309	219
Τελικό σημείο	Ελάττωση του μεγέθους του σπληνός $\geq 35\%$ με MRI ή CT στις 24 εβδομάδες	Ελάττωση του μεγέθους του σπληνός $\geq 35\%$ με MRI ή CT στις 48 εβδομάδες

Μέγεθος σπληνός

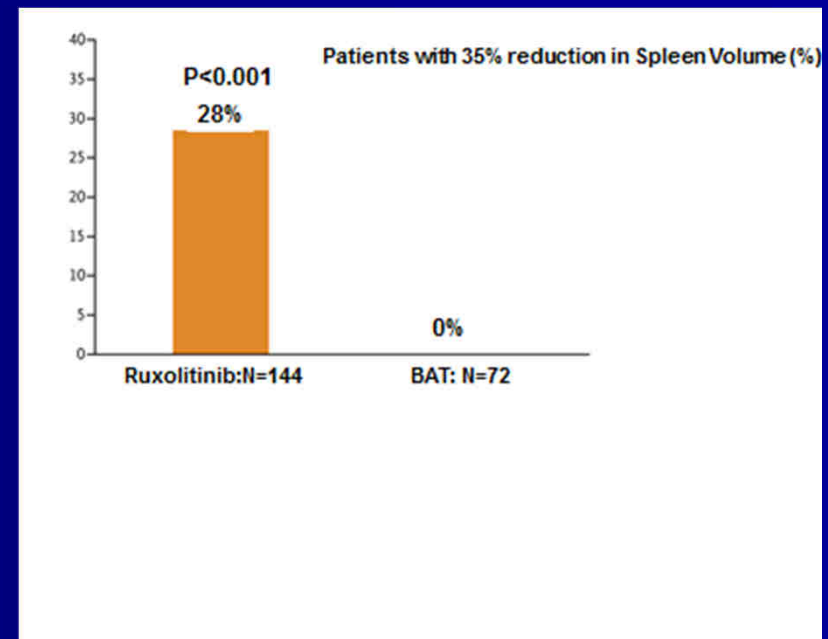
JAKAVI VS

Εικονικό φάρμακο Καλύτερη Διαθέσιμη
Θεραπεία

CONFORT - 1



CONFORT - 2

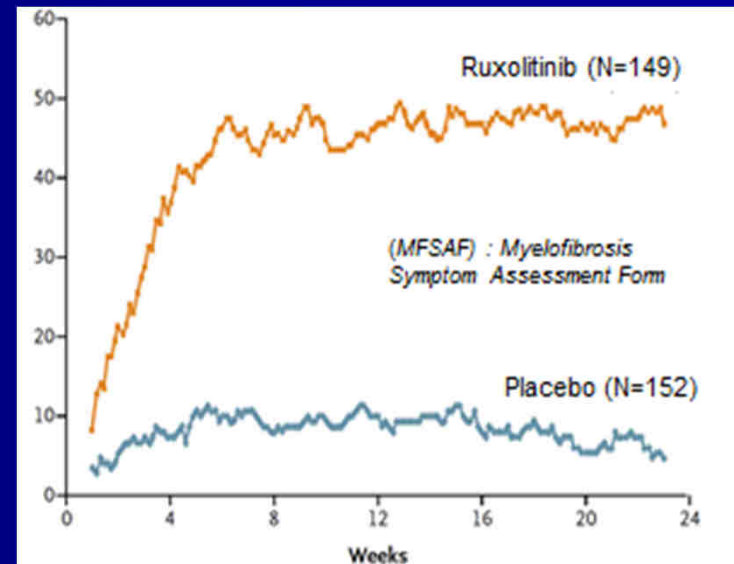


Επίδραση Jakανι επί ΤΩΝ ΓΕΝΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

CONFORT - 1

Ελάττωση όλων των συμπτωμάτων
σε $\geq 50\%$ των ασθενών

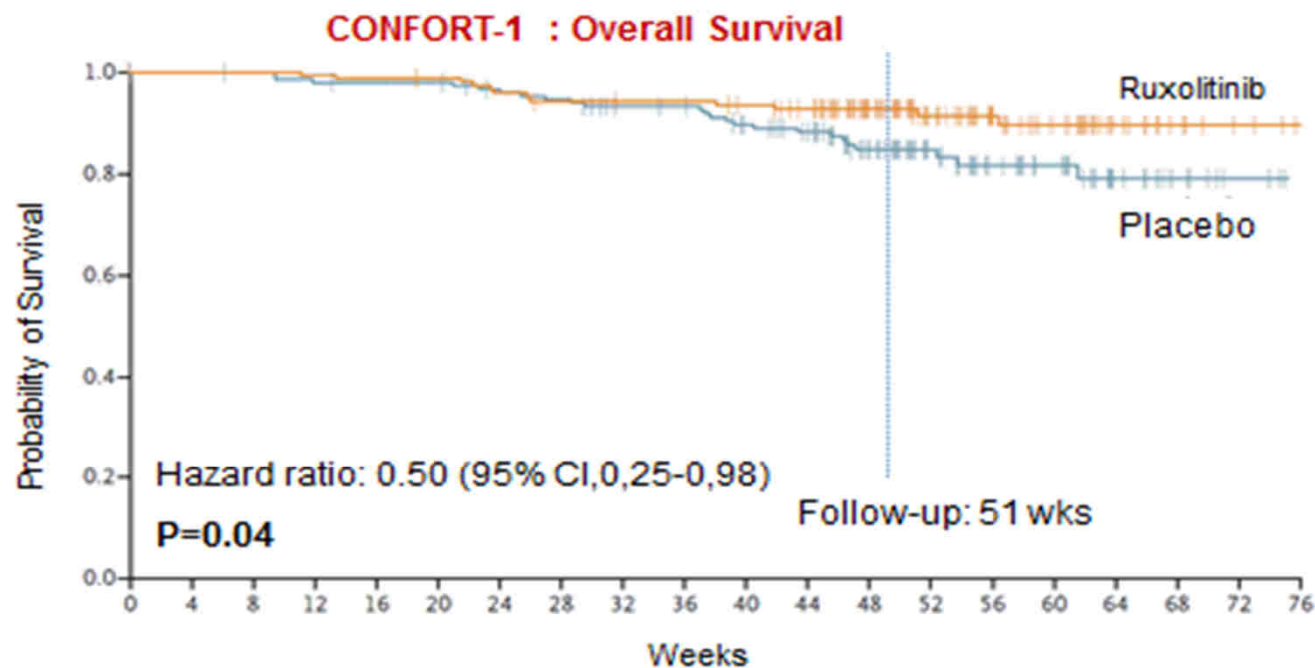
- Κοιλιακή δυσφορία
- Άλγος Αρ. Υποχονδρίου
- Πρώιμος κορεσμός
- Νυχτερινοί ιδρώτες
- Κνησμός
- Αδράνεια



Η επίδραση του φαρμάκου ήταν:

- Ανεξάρτητη από την ύπαρξη ή όχι της μετάλλαξης Jak2
- Γρήγορη, μετά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας

Επίδραση Jacavi στην συνολική επιβίωση



Number of deaths

Ruxolitinib group: 13 pts = 8.4%

Placebo group : 24 pts = 15.6%

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς που πήραν JAKAVI παρουσίασαν:

- Ελάττωση του μεγέθους του σπληνός
- Επιβράδυνση (22%) ή σταθεροποίηση στην εξέλιξη της ίνωσης του μυελού (60%)
- Βελτίωση των γενικών συμπτωμάτων των ασθενών που φαίνεται ότι διατηρείται μακροπρόθεσμα.
- Είχαν βελτιωμένη **συνολική επιβίωση** (52% μείωση του κινδύνου θανάτου)

Συμπεράσματα

- Μπορεί οι νεοπλασίες αυτές να είναι χρόνιες και θανατηφόρες
- Μπορεί το Jakani να μας κάνει να ελπίζουμε!
- Αλλά ο δρόμος ακόμα είναι μακρύς γιατί δεν είμαστε παρά μόνο στην αρχή !.....



THERE'S LIGHT AT THE END OF EVERY TUNNEL,

KEEP MOVING.