

Θεραπευτική αντιμετώπιση των Ph- Μυελοϋπερπλαστικών Νεοπλασμάτων (Ph-MYN)

Δέσποινα Παντελίδου¹, Μαρία Παπαϊωάννου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Την τελευταία δεκαετία η περιγραφή γενετικών βλαβών που παρατηρούνται στα Ph αρνητικά Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (Ph-MYN), με πλέον αντιπροσωπευτική τη μετάλλαξη V617F στο εξόνιο 14 της JAK2 κινάσης, συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων αυτών, χωρίς ωστόσο να επηρεάσει την θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Ενόψει των νέων γενετικών και βιολογικών δεδομένων, το Ευρωπαϊκό Δίκτυο ELN (European LeukemiaNet), στα πλαίσια της βελτιστοποίησης και εναρμόνισης των θεραπειών, των κριτηρίων ανταπόκρισης και παρακολούθησης των ασθενών με Ph-MYN, πρότεινε αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες που συνοψίζονται παρακάτω. Οι ασθενείς με Αληθή Πολυκυτταραιμία (ΑΠ) και Ιδιοπαθή Θρομβοκυτταραιμία (ΙΘ) διακρίνονται σε υψηλού κινδύνου εάν η ηλικία τους είναι μεγαλύτερη των 65 ετών ή εάν αναφέρουν ιστορικό θρομβωτικού ή αιμορραγικού επεισοδίου. Ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΑΠ αντιμετωπίζονται αρχικά με αφαιμάξεις, χαμηλή δόση ασπιρίνης και κυτταροξική θεραπεία με υδροξουρία ή με ιντερφερόνη σε κάθε ηλικία. Ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΙΘ αντιμετωπίζονται με κυτταροξική θεραπεία όπως υδροξουρία. Η παρακολούθηση των ασθενών συνιστάται να γίνει σύμφωνα με τα κριτήρια του ELN. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με Πρωτοπαθή Μυελοϊνωση (ΠΜΙ), βασίζεται στη συμπτωματολογία, στα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών, που καθορίζουν ομάδες κινδύνου. Τα κορτικοστεροειδή, τα ανδρογόνα, οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης και τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα συνιστώνται σαν θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ασθενών με βαριά αναιμία ενώ η υδροξουρία αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της σπληνομεγαλίας. Ενδείξεις σπληνεκτομής είναι η συμπτωματική πυλαία υπέρταση, η ανθεκτική και επώδυνη σπληνομεγαλία και οι συχνές μεταγγίσεις ερυθρών. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων λόγω των σοβαρών επιπλοκών της αποτελεί δυνητική επιλογή σε ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια υποψηφιότητας για μεταμόσχευση ενώ η διάμεση επιβίωσή τους προβλέπεται να είναι μικρότερη από 5 έτη. Ειδικές ομάδες ασθενών με MYN που χρήζουν εξατομικευμένου χειρισμού αποτελούν τα παιδιά και οι εγκυμονούσες γυναίκες.

Haema 2012; 3(1): 99-108 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη ότι η πρωτεϊνική τυροσινική κινάση JAK2 είναι μεταλλαγμένη (V617F) σε περισσότερους από 90% των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία και περίπου στο 60% των ασθενών με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία και πρωτοπαθή μυελοϊνωση, διαμόρφωσε νέα μοντέλα προσέγγισης στην κατανόηση των κλινικών και

βιολογικών χαρακτηριστικών των Ph⁻ κλασικών μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμάτων.¹ Ο σημαντικός βιολογικός ρόλος της μεταλλαγμένης JAK2 υπαγόρευσε την ανάπτυξη αναστολέων της,² με προοπτική την κλινική εφαρμογή τους. Ωστόσο, στην τρέχουσα χρονική περίοδο η θεραπευτική αντιμετώπιση των Ph-MYN συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση. Ενόψει των νέων γενετικών και βιολογικών δεδομένων αναφορικά με τα Ph-MYN, το Ευρωπαϊκό Δίκτυο ELN (European LeukemiaNet), στα πλαίσια της βελτιστοποίησης και εναρμόνισης των θεραπειών, των κριτηρίων ανταπόκρισης και παρακολούθησης των ασθενών με Ph-MYN, πρότεινε αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν

¹ Αιματολογικό Τμήμα, Α΄ Παθολογική Πανεπιστημιακή κλινική Α.Π.Θ., ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Δ. Παντελίδου, e-mail: dpantelidou@yahoo.gr
Μ. Παπαϊωάννου, e-mail: marygpap@gmail.com

Αιματολογικό τμήμα, Α΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΠΓΝΑΧΕΠΑ, Σ. Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη

πρόσφατα. Στις προτάσεις του ELN θα στηριχθεί κατά κύριο λόγο η παρούσα ανασκόπηση.

I. Θεραπευτική αντιμετώπιση αληθούς πολυκυτταραιμίας (ΑΠ)

Στόχοι της θεραπείας των ασθενών με ΑΠ αποτελούν: (1) η αποφυγή εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου και αιμορραγικών επιπλοκών και (2) η ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξέλιξης σε μεταπολυκυτταραιμική μυελοϊνώση και οξεία λευχαιμία. Επιπλέον, με τη θεραπεία επιδιώκεται ο έλεγχος των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου και η πρόληψη επιπλοκών (θρομβωτικές, αιμορραγικές) σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου όπως η κήλη και οι χειρουργικές επεμβάσεις.^{3,4}

Ο ορθός σχεδιασμός του θεραπευτικού χειρισμού ασθενών με ΑΠ, προϋποθέτει την κατάταξή τους σε ομάδες κινδύνου. Πολυκεντρικές μελέτες έδειξαν ότι η μεγάλη ηλικία και το θετικό ιστορικό θρόμβωσης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για θρόμβωση.⁵⁻⁷ Ως εκ τούτου οι ασθενείς μεγάλης ηλικίας (>60 ετών) ή με ιστορικό θρομβωτικού επεισοδίου κατατάσσονται σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Οι υπόλοιποι συνιστούν την ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Ανεξάρτητα από την ομάδα κινδύνου, σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από ΑΠ συστήνεται η διακοπή του καπνίσματος και η ρύθμιση άλλων παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση όπως: μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία.

Ia. Θεραπεία πρώτης γραμμής. Όλοι οι ασθενείς με ΑΠ πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με αφαιμάξεις και στόχο την επίτευξη αιματοκρίτη <45%. Η πολυκεντρική μελέτη CYTO-PV, που δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη, προσδοκά να απαντήσει στο ερώτημα εάν η επίτευξη αιματοκρίτη <45% πλεονεκτεί από αιματοκρίτη μεταξύ 45%-50%.⁸ Οι αφαιμάξεις δε συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων^{6,9} ενώ, χαμηλές δόσεις ασπιρίνης ελαττώνουν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και τους θάνατους που σχετίζονται με αυτά.¹⁰ Έτσι, ασπιρίνη σε δόσεις 75-100mg/ημέρα, συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΑΠ που δεν έχουν ιστορικό σοβαρής αιμορραγίας ή γαστρικής δυσανεξίας στο φάρμακο.^{4,11} Μετά την αρχική εφαρμογή των αφαιμάξεων, ο περαιτέρω χειρισμός εξαρτάται από την ομάδα κινδύνου. Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου παραμένουν σε αφαιμάξεις και χαμηλές δόσεις ασπιρίνης ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου υποβάλλονται σε αγωγή με κυτταροστατικά φάρμακα. Επιπλέον ενδείξεις για έναρξη κυτταροστατικής θεραπείας είναι οι συχνές ανάγκες αφαιμάξεων ή η μη ανοχή τους, η συμπτωματική ή επιδεινούμενη σπληνομεγαλία, ο υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων (>1500 × 10⁹/L), η επιδεινούμενη λευκοκυττάρωση και τα σοβαρά συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο.¹ Η υδροξυουρία και επί δυσανε-

ξίας η ιντερφερόνη αποτελούν πρώτης γραμμής μυελοκατασταλτικές θεραπείες.¹² Η λευχαιμογόνος δράση της υδροξυουρίας σε ασθενείς με ΑΠ αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσης¹³⁻¹⁵ και η χορήγησή της χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, σε άτομα στα οποία προηγήθηκε μυελοκατασταλτική αγωγή ή έχουν κυτταρογενετικές ανωμαλίες.¹² Η μπουσουλφάνη θα μπορούσε να χορηγηθεί σαν κυτταροστατική θεραπεία υπό ορισμένες συνθήκες, όπως σε υπερήλικες ασθενείς.

Ιβ. Έλεγχος ανταπόκρισης. Η ανταπόκριση στην κυτταροστατική θεραπεία προσδιορίζεται από τα κριτήρια που έχουν προταθεί από το ELN για την επίτευξη φυσιολογικών αιματολογικών παραμέτρων και την εξαφάνιση συμπτωμάτων και κλινικών σημείων της νόσου.¹⁶ (Πίνακας 1).

Ιγ. Αλλαγή θεραπείας και δεύτερης γραμμής θεραπεία. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας λευχαιμίας, αν μετά την υδροξυουρία ακολουθήσει αγωγή με άλλο μυελοκατασταλτικό φάρμακο, υπαγορεύει την επιλογή μη λευχαιμογόνων ουσιών, όπως ιντερφερόνη, για θεραπεία δεύτερης γραμμής.¹⁷ Έτσι, σε ασθενείς που ελάμβαναν υδροξυουρία και εμφανίζουν δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση¹⁸ η ιντερφερόνη θα αποτελέσει θεραπεία δεύτερης γραμμής και το αντίθετο.

Πίνακας 1. Κριτήρια κλινικής και αιματολογικής ανταπόκρισης στην κυτταροστατική θεραπεία της Αληθούς Πολυκυτταραιμίας (ELN)¹⁶

Πλήρης ανταπόκριση	Αιματοκρίτης <45% χωρίς αφαιμάξεις ΚΑΙ Αριθμός αιμοπεταλίων <400 x 10 ⁹ /L ΚΑΙ WBC ≤10 x 10 ⁹ /L ΚΑΙ Φυσιολογικό μέγεθος σπληνός σε απεικονιστική μέθοδο ΚΑΙ Απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο*
Μερική ανταπόκριση	Σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για πλήρη ανταπόκριση Αιματοκρίτης <45% χωρίς αφαιμάξεις ή Απάντηση σε ≥3 από τα άλλα κριτήρια
Χωρίς ανταπόκριση	Οποιαδήποτε ανταπόκριση που δεν πληρεί τα κριτήρια της μερικής

* Στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο συμπεριλαμβάνονται οι μικροαγγειακές διαταραχές, ο κνησμός και η κεφαλαλγία.

Κριτήρια ανθεκτικότητας ή/και δυσανεξίας στην υδροξουρία σε ασθενείς με ΑΠ¹⁸

- Ανάγκη αφαιμάξεων για διατήρηση του αιματοκρίτη σε επίπεδα <45% μετά από 3 μήνες αγωγής με υδροξουρία, σε δόση τουλάχιστον 2gr/ημέρα ή
- Μη ελεγχόμενη υπερπλασία μυελού (π.χ. αριθμός αιμοπεταλίων >400 × 10⁹/L και αριθμός WBC >10 × 10⁹/L) μετά από 3 μήνες αγωγής με υδροξουρία, σε δόση τουλάχιστον 2gr/ημέρα ή
- Αποτυχία περιορισμού σπληνομεγαλίας (ψηλάφητος σπλήνας >10 εκ. από το πλευρικό τόξο) κατά 50%, καταγεγραμμένης με ψηλάφηση ή αποτυχία πλήρους εξαφάνισης συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη σπληνομεγαλία μετά από 3 μήνες αγωγής με υδροξουρία σε δόση τουλάχιστον 2gr/ημέρα ή
- Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων <1,0 × 10⁹/L ή αριθμός αιμοπεταλίων <100 × 10⁹/L ή αιμοσφαιρίνη <10gr/dL υπο αγωγή με τη χαμηλότερη δόση υδροξουρίας που απαιτείται για την επίτευξη πλήρους ή μερικής κλινικής και αιματολογικής ανταπόκρισης ή
- Παρουσία ελκών στα πόδια ή άλλης σημαντικής μη αιματολογικής τοξικότητας σχετιζόμενης με την υδροξουρία, όπως βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, πνευμονίτιδα ή πυρετός σε οποιαδήποτε δόση υδροξουρίας.

Με τη χορήγηση ιντερφερόνης, η συνολική ανταπόκριση με επίτευξη αιματοκρίτη <45%, χωρίς αφαιμάξεις, διαπιστώνεται σε 50% των ασθενών, η μείωση του μεγέθους του σπληνός σε 77% και η ελάττωση του κνησμού σε 75%.¹⁹ Η μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 13 έτη) θεραπεία με ιντερφερόνη σε 55 ασθενείς με ΑΠ έδειξε επίτευξη του θεραπευτικού στόχου μετά από 1-2 έτη θεραπείας, δυνατότητα ελάττωσης της δόσης για συντήρηση και απουσία θρομβοαιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.²⁰ Οι πεγκυλιωμένες μορφές ιντερφερόνης-α (Peg-IFNα) επιτρέπουν την εβδομαδιαία χορήγηση και δυναμικά βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών. Οι Kiladjian και συν. παρουσίασαν σε πολυκεντρική μελέτη μια μικρή ομάδα ασθενών με ΑΠ, στους οποίους χορηγήθηκε η Peg-IFN-α2α και παρατηρήθηκε ελάττωση της έκφρασης της μεταλλαγμένης μορφής του JAK2 σε 24 από 27 ασθενείς (89%) και εξαφάνισή της σε έναν ασθενή, μετά από θεραπεία διάρκειας ενός έτους.^{21,22} Αντίθετα, σε άλλη μελέτη με ασθενείς πάσχοντες από ΑΠ και ΙΘ τα αποτελέσματα που αφορούσαν στην ελάττωση της έκφρασης της μεταλλαγμένης μορφής του JAK2 ήταν ιδιαίτερα περιορισμένα.²³

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου στην ηλικία των 60 ετών και πάνω ή που εκδήλωσαν ένα σοβαρό θρομβωτικό ή αιμορραγικό επεισόδιο υποβάλλονται σε κυτταροτοξική θεραπεία. Η ασπιρίνη θα πρέπει να αποσυρθεί από τη θεραπεία εάν εκδηλωθεί ένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα. Η

μπουσουλφάνη και ο ³²P αποτελούν θεραπευτικές επιλογές τελευταίας γραμμής σε ασθενείς με ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.²⁴⁻²⁶

II. Θεραπευτική αντιμετώπιση της Ιδιοπαθούς Θρομβοκυτταραιμίας (ΙΘ)

Η ΙΘ, το συχνότερο από τα Ph¹ μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα, χαρακτηρίζεται από θρομβοκυττάρωση, υπερπλασία των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό και τάση για εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών, όπως: θρομβώσεις, αιμορραγίες και μικροαγγειακές διαταραχές. Για το λόγο αυτό η ΙΘ επηρεάζει περισσότερο την ποιότητα ζωής των ασθενών από ότι την επιβίωσή τους.²⁷ Έτσι, η θεραπευτική στρατηγική της αντιμετώπισης της νόσου καθορίζεται από τον κίνδυνο του ασθενούς να αναπτύξει τις παραπάνω επιπλοκές και ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η πρόληψη θρομβωτικών και αιμορραγικών επεισοδίων, χωρίς αύξηση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου.²⁸ Προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι ηλικία μεγαλύτερη από 60 έτη ή προηγούμενο θρομβωτικό επεισόδιο αποτελούν κυρίαρχους παράγοντες που προβλέπουν αγγειακές επιπλοκές²⁹⁻³¹ και καθορίζουν ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου. Σαφής συσχέτιση μεταξύ βαθμού θρομβοκυττάρωσης και θρομβωτικών επιπλοκών δεν έχει βρεθεί, αν και σε πολύ υψηλές τιμές αιμοπεταλίων (>1500 × 10⁹/L) μπορεί να εμφανιστεί επίκτητη νόσος von Willebrand και αιμορραγική διάθεση.³²

IIα. Θεραπεία πρώτης γραμμής Η εμφάνιση θρομβώσεων σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (κάτω των 60 ετών, χωρίς ιστορικό θρομβωτικού επεισοδίου) είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στον υγιή πληθυσμό.^{33,34} Εντούτοις, οι Alvarez-Larran και συν. σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη αναλύοντας τα αποτελέσματα της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας (κυρίως χαμηλή δόση ασπιρίνης) σε 300 ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΙΘ, έδειξαν ότι η θεραπεία αυτή μείωσε τον κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης σε JAK2V617F θετικούς ασθενείς και τον κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης στους ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ενώ συνδεόταν με αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >1000 x 10⁹/L.³⁵ Καλή ρύθμιση των γενικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστεριναιμία), συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του καπνίσματος, επιβάλλεται σε κάθε ασθενή με ΙΘ, ανεξαρτήτως ομάδας κινδύνου.³⁶

Η υδροξουρία αποτελεί πρώτη επιλογή κυτταροστατικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μετά την τυχαίοποιημένη μελέτη των Cortelazzo και συν.³⁷ Η μελέτη έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών υπο υδροξουρία εμφανίζει μειωμένο αριθμό θρομβώσεων σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών χωρίς θεραπεία (παρακολούθηση 27 μηνών, συχνότητα θρομβώσεων 3,6% έναντι 24%

αντίστοιχα).³⁷ Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από τα αποτελέσματα της μελέτης MRCPT-1 (τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε την υδροξουρία σε συνδυασμό με ασπιρίνη έναντι της αναγρελίδης σε συνδυασμό με ασπιρίνη, σε 809 ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΙΘ).³⁸ Ο συνδυασμός υδροξουρίας με ασπιρίνη αποδείχθηκε ότι πλεονεκτεί του συνδυασμού αναγρελίδης με ασπιρίνη, στην ελάττωση των συνολικών αγγειακών θρομβωτικών επεισοδίων και στη μετάπτωση σε μυελοϊνώση. Η αναγρελίδη έδειξε ισοδύναμη δραστηριότητα με την υδροξουρία στη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Ως εκ τούτου η υπεροχή της υδροξουρίας θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ικανότητά της να μειώνει όχι μόνο τα αιμοπετάλια αλλά και τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια.³⁹ Η ανησυχία για πιθανή μεταλλαξιγόνο δράση της υδροξουρίας δεν έχει σαφώς αποδειχθεί. Ουσιαστικά, πολλές από τις περιπτώσεις μετάπτωσης σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία λευχαιμία εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί επιπλέον και σε άλλους κυτταροστατικούς παράγοντες.⁴⁰ Εντούτοις, η χρήση της υδροξουρίας ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε νεαρά άτομα (<40 έτη) θα πρέπει να εφαρμοστεί μετά από σοβαρή σκέψη. Επιπλέον, επειδή η σοβαρή θρομβοκυττάρωση (>1500 x 10⁹/L) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία, θα μπορούσε να συζητηθεί η χορήγηση κυτταροστατικής θεραπείας και στην ομάδα αυτών των ασθενών.⁴¹

Όλοι οι ασθενείς με ΙΘ και μικροαγγειακές διαταραχές όπως ερυθρομεγαλία, ακροπαραισθησία, ισχαιμία δακτύλων, νευρολογικά συμπτώματα (παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας, ζάλη), διαταραχές της όρασης (παροδική τύφλωση, αμαύρωση της όρασης, φωταγίες) πρέπει να λαμβάνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης.^{42,43}

Πβ. Έλεγχος ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ανταπόκριση στη θεραπεία προσδιορίζεται από την επίτευξη φυσιολογικών αιματολογικών παραμέτρων και την εξαφάνιση συμπτωμάτων και κλινικών σημείων της νόσου (Πίνακας 2). Το μυελικό αναρρόφημα και η οστεομυελική βιοψία είναι χρήσιμα όχι για την κλινική παρακολούθηση της νόσου αλλά για την εκτίμηση μετάπτωσης σε μυελοϊνώση ή οξεία λευχαιμία.²⁸

Πγ. Θεραπεία δεύτερης γραμμής. Ασθενείς με ΙΘ που λαμβάνουν περισσότερους από έναν κυτταροτοξικούς παράγοντες βρίσκονται σε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή οξείας λευχαιμίας.⁴⁴ Σε ασθενείς λοιπόν που εμφανίζουν αντίσταση ή δυσανεξία στην υδροξουρία⁴⁵ συνιστάται η χορήγηση μη λευκαμογόνων παραγόντων όπως αναγρελίδη. Η αναγρελίδη μειώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων. Η μικρή επίδρασή της στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι η πιθανότερη εξήγηση για τα αυξημένα αιμορραγικά επεισόδια που καταγράφηκαν στο συνδυασμό αναγρελίδης-ασπιρίνης στη μελέτη MRCPT-1.³⁸ Πρόδρομα

Πίνακας 2. Κριτήρια κλινικής και αιματολογικής ανταπόκρισης στην κυτταροστατική θεραπεία της Ιδιοπαθούς Θρομβοκυτταραιμίας (ELN)¹⁶

Πλήρης ανταπόκριση	Αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 400 \times 10^9/L$ ΚΑΙ Απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νόσο* ΚΑΙ Φυσιολογικό μέγεθος σπληνός σε απεικονιστική μέθοδο ΚΑΙ Αριθμός WBC $\leq 10 \times 10^9/L$
Μερική ανταπόκριση	Σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για πλήρη ανταπόκριση αριθμός αιμοπεταλίων $\leq 600 \times 10^9/L$ ή ελάττωση >50% από τον αρχικό αριθμό
Χωρίς ανταπόκριση	Οποιαδήποτε απάντηση που δεν πληρεί τα κριτήρια της μερικής ανταπόκρισης

* Στα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο συμπεριλαμβάνονται οι μικροαγγειακές διαταραχές, ο κνησμός και η κεφαλαλγία.

δεδομένα της προοπτικής μελέτης ANAHDRET που συγκρίνει την αναγρελίδη με την υδροξουρία στην αντιμετώπιση της ΙΘ, έδειξαν παρόμοια δραστηριότητα των δυο ουσιών αν και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν μόλις 12 μήνες.⁴⁶ Τα αυξημένα ποσοστά δευτεροπαθούς μυελοϊνώσης που παρατηρήθηκαν στο συνδυασμό αναγρελίδης με ασπιρίνη, στη μελέτη MRCPT-1, εμφανίστηκαν μετά από παρακολούθηση μέσης διάρκειας 39 μηνών.³⁸ Στις ανεπιθύμητες εκδηλώσεις του φαρμάκου συμπεριλαμβάνονται αίσθημα παλμών (27%), ταχυκαρδία και άλλες αρρυθμίες (<10%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (2%), κατακράτηση υγρών και ήπια αναιμία.⁴⁷ Η ιντερφερόνη άλφα (IFN- α) αποτελεί πειραματική θεραπεία και πρέπει να χορηγείται σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως νεαρές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και ασθενείς σε κύηση, στις οποίες είναι αναγκαία η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων.⁴⁸ Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις της IFN- α (πυρετός, γριπώδης συνδρομή, κατάθλιψη, τριχόπτωση) οδηγούν σε διακοπή της στο 1/3 των ασθενών.⁴⁹ Η μπουσουλάνη και ο ³²P αποτελούν θεραπευτικές επιλογές τελευταίας γραμμής σε ασθενείς με ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.⁵⁰⁻⁵²

Κριτήρια Ανθεκτικότητας ή/και Δυσανεξίας στην υδροξουρία σε ασθενείς με ΙΘ⁴⁵

- Αριθμός αιμοπεταλίων $>600 \times 10^9/L$ μετά από 3 μήνες αγωγής με υδροξουρία, σε δόση 2gr/ημέρα του-

λάχιστον (2,5 gr/ημέρα υδροξουρίας σε ασθενείς με βάρος σώματος >85 kg) ή

- Αριθμός αιμοπεταλίων >400 x 10⁹/L και αριθμός WBC < 2,5 x 10⁹/L σε οποιαδήποτε δόση υδροξουρίας ή
- Αριθμός αιμοπεταλίων >400 x 10⁹/L και αιμοσφαιρίνη <10gr/dL σε οποιαδήποτε δόση υδροξουρίας ή
- Παρουσία ελκών στα πόδια ή άλλων σημαντικών βλεννογονοδερματικών βλαβών σε οποιαδήποτε δόση υδροξουρίας ή
- Πυρετός προκαλούμενος από την υδροξουρία.

III. Θεραπευτική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς μυελοϊνώσεως (PMI)

Τα συχνότερα κλινικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με PMI είναι: (1) η συμπτωματική αναιμία, (2) η εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία, (3) οι εκδηλώσεις από εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης (πιεστικά φαινόμενα στο νωτιαίο μυελό, ασκίτης, πνευμονική υπέρταση), (4) τα θρομβοαιμορραγικά αγγειακά συμβάματα, (5) οι επαναλαμβανόμενες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας και (6) τα έντονα γενικά συμπτώματα (καχεξία, απώλεια βάρους, οστικά άλγη, πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις).³ Οι συμβατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν επιτυγχάνουν ίαση της νόσου. Η εφαρμογή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων υπόσχεται ίαση με αντιστάθμισμα τον κίνδυνο θανάτου ή χρόνιας νοσηρότητας από νόσο μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή, έχοντας έτσι αμφισβητούμενο καθαρό αποτέλεσμα.⁵³ Πρωταρχικής λοιπόν σημασίας στο σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης ενός ασθενούς με PMI, αποτελούν η γενική του κατάσταση, τα προβλήματα που εμφανίζει λόγω νόσου, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της προτεινόμενης θεραπείας, η διαθεσιμότητα νέων θεραπευτικών επιλογών και οι επιθυμίες του ίδιου του ασθενούς.⁵⁴

Σε ασθενείς χωρίς ή με ελάχιστα συμπτώματα συνιστάται η τακτική «παρακολούθηση και αναμονή» μέχρις εμφάνισης συγκεκριμένων προβλημάτων που θα επιζητούν επίλυση.

IIIα. Αντιμετώπιση της αναιμίας. Η συμπτωματική αναιμία, με τιμές αιμοσφαιρίνης συνήθως χαμηλότερες από 10gr/dl, απαιτεί θεραπεία. Δραστικοί παράγοντες είναι τα κορτικοστεροειδή, τα ανδρογόνα, οι παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης και τα ανοσοτροποποιητικά. Πρώτη επιλογή θα μπορούσαν να είναι οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ΠΔΕ), όπως ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη ή νταρμποποιητίνη, χωρίς διαφορά στην αποτελεσματικότητα,⁵⁵ σε ασθενείς χωρίς ή με ήπια σπληνομεγαλία (ψηλαφητός σπλήνας <5 εκ από το πλευρικό τόξο), επειδή υπάρχει κίνδυνος η χορήγηση των παραγόντων αυτών να επιδεινώσει τη σπληνομεγαλία.⁵³ Φαίνεται ότι, οι ασθενείς που εξαρτώνται από με-

ταγγίσεις και έχουν τιμές ενδογενούς ερυθροποιητίνης >125 IU/L δεν ωφελούνται από τους ΠΔΕ.⁵⁶ Απάντηση διάρκειας ενός περίπου έτους αναμένεται σε ≤56% των ασθενών που δεν εξαρτώνται από μεταγγίσεις και έχουν τιμή αιμοσφαιρίνης <10gr/dl.⁵⁷ Σε αναμικούς ασθενείς που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια ή που έχασαν την ανταπόκριση στους ΠΔΕ, μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (προσοχή σε άτομα με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ή οστεοπόρωση), όπως πρεδνιζολόνη 0,5mg/kg την ημέρα, ανδρογόνα (προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο προστατικό αντιγόνο), όπως νταναζόλη 600mg την ημέρα,⁵⁸ ή θαλιδομίδη 50mg την ημέρα με ή χωρίς πρεδνιζολόνη,^{59,60} με απαντήσεις διάρκειας ενός έτους περίπου, σε 20% των ασθενών. Η λεναλιδομίδη συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, σε παρουσία έλλειψης 5q με καλά αποτελέσματα στη βελτίωση της αναιμίας και της σπληνομεγαλίας.⁶¹ Για τον περιορισμό των θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που λαμβάνουν θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και έχουν αριθμό αιμοπεταλίων >50 x 10⁹/l προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης.

IIIβ. Αντιμετώπιση της σπληνομεγαλίας. Θεραπεία επιλογής για τη συμπτωματική σπληνομεγαλία αποτελεί η υδροξουρία, με την οποία επιτυγχάνεται και έλεγχος της θρομβοκυττάρωσης και της λευκοκυττάρωσης.⁶² Ελάττωση του μεγέθους του σπληνός κατά 25% ή 50% επιτυγχάνεται σε ποσοστά 35% και 17% των ασθενών, αντίστοιχα.^{62,63} Οι απαντήσεις αυτές είναι παροδικές, εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με μετρίου βαθμού σπληνομεγαλία (<10 εκ) και σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη *JAK2V617F*.⁵³ Μπουσουλφάνη ή μελφαλάνη χρησιμοποιείται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας που δεν ανέχονται ή δεν απαντούν στη θεραπεία με υδροξουρία, με συχνότερη επιπλοκή τη μυελοκαταστολή. Χαμηλές δόσεις θαλιδομίδης ελαττώνουν το μέγεθος του σπληνός και βελτιώνουν τη θρομβοπενία σε μικρό ποσοστό ασθενών, περίπου <20%.^{60,64} Για την ογκώδη ανθεκτική σπληνομεγαλία θα μπορούσε να χορηγηθεί μηνιαίως ενδοφλέβια κλαντριμπίνη με ανταπόκριση μέχρι 50% και κύρια τοξικότητα τις βαριές αλλά αναστρέψιμες κυτταροπενίες.⁶⁵

Η ακτινοβολία του σπληνός (με 0,1-0,5 Gy σε 5-10 συνεδρίες) επιτυγχάνει συμπτωματική ανακούφιση από τη μηχανική πίεση, παροδικά (μέση διάρκεια 3-6 μήνες) και συνδέεται με θνητότητα >10%, που οφείλεται σε επιπλοκές των προκαλούμενων κυτταροπενιών.⁶⁶

Σπληνεκτομή. Ενδείξεις σπληνεκτομής αποτελούν: 1) η συμπτωματική ογκώδης σπληνομεγαλία, 2) η συμπτωματική πυλαία υπέρταση (κίρσοι οισοφαγίου με/ή χωρίς αιμορραγία), 3) η έκδηλη καχεξία και 4) η βαριά αναιμία που εξαρτάται από μεταγγίσεις.⁵⁴ Αντίθετα, η βαριά θρομβοπενία αποτελεί δείκτη επικείμενης λευχαιμικής μεταμόρφωσης και η σπληνεκτομή δεν φαίνεται να επηρεάζει τη συνολική έκβαση της κατάστασης.³ Η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε σπληνεκτομή ωφελούνται έτσι ώστε οι περισσότεροι από τους μισούς

ασθενείς με αναιμία να μη χρειάζονται μεταγγίσεις, να βελτιώνεται η καχεξία καθώς και τα γενικά και μηχανικά/πυρετικά συμπτώματά τους. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης στη σπληνεκτομή είναι περίπου 1 έτος. Ωστόσο η σπληνεκτομή σχετίζεται με περιεγχειρητική θνητότητα 5-10% και θνησιμότητα ~25%.⁶⁷ Οι κυριότερες επιπλοκές της σπληνεκτομής είναι η αιμορραγία, η θρόμβωση, οι λοιμώξεις και η αντιδραστική θρομβοκυττάρωση και λευκοκυττάρωση που συνήθως ελέγχονται με υδροξυουρία. Για τον περιορισμό του κινδύνου των παραπάνω επιπλοκών συνιστάται ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι <200 x 10⁹/L πριν από τη σπληνεκτομή.⁶⁷ Η δε προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή συνιστάται να ξεκινά από την 5^η-8^η μετεγχειρητική ημέρα και να διαρκεί για 4-6 εβδομάδες.⁵³ Μετά τη σπληνεκτομή μπορεί να εμφανιστεί ηπατομεγαλία (σε 20% των ασθενών), στα πλαίσια εξωμυελικής αιμοποίησης. Ως εκ τούτου η έκδηλη ηπατομεγαλία αποτελεί αντένδειξη για σπληνεκτομή.⁵⁴

IIIγ. Αντιμετώπιση εξωμυελικής μη ηπατοσπληνικής αιμοποίησης. Οι συμπτωματικές βλάβες εξωμυελικής αιμοποίησης συνιστάται να αντιμετωπίζονται με ακτινοβολία σε χαμηλές δόσεις (0,1 έως 1,0 Gy σε πέντε έως δέκα συνεδρίες). Δύσπνοια, βήχας και οιδήματα κάτω άκρων εγείρουν την υποψία διάχυτης παρεγχυματικής προσβολής των πνευμόνων, που τεκμηριώνεται με καταγραφή αυξημένων συστολικών πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας και/ή θετικό σπινθηρογράφημα με τεχνήτιο 99m. Ύφεση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται με ακτινοβολία ολόκληρου του πνεύμονα με 100 cGy.⁵⁴

IIIδ. Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική παρέμβαση στη μυελοϊνώση, που δυναμικά υπόσχεται την ίαση, αλλά που σχετίζεται και με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια η εισαγωγή μη μυελοτοξικών σχημάτων προετοιμασίας στο σχεδιασμό των αλλογενών μεταμοσχεύσεων, αν και επέτρεψε την ηλικιακή διεύρυνση στην επιλογή των υποψηφίων ασθενών για μεταμόσχευση, δεν φαίνεται να βελτίωσε τα αποτελέσματα ή την τοξικότητα. Με την κλασική αλλογενή μεταμόσχευση η συνολική πενταετής επιβίωση ήταν 37% και 30% (για συγγενή και μη συγγενή δότη αντίστοιχα) ενώ η θνητότητα η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση ήταν 27% στο 1 έτος και 35% στα 5 έτη. Με τα σχήματα ελαττωμένης τοξικότητας η τριετής επιβίωση ήταν 39% και 17% (για συγγενή και μη συγγενή δότη αντίστοιχα) χωρίς μείωση των υποτροπών και της θνητότητας.⁶⁸ Συγκριτικά, σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με μυελοϊνώση, που πληρούσαν τα κριτήρια για μεταμόσχευση (ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου DIPSS⁶⁹, ηλικίας <60 ετών) αλλά δεν υποβλήθηκαν σε αυτή, η ετήσια και η τριετής επιβίωσή τους κυμάνθηκε από 71%-95% και 55%-77% αντίστοιχα.⁷⁰ Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της αλλογενούς μεταμόσχευσης αποτελούν: 1) η εξάρτηση των

ασθενών από μεταγγίσεις, 2) η παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών κακής πρόγνωσης, 3) η μεγάλη ηλικία των ασθενών, 4) η λήψη μοσχεύματος από συγγενή δότη μη ταυτόσημο HLA ή από μη συγγενή δότη μη πλήρως HLA συμβατό.³ Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για το αν η προηγηθείσα σπληνεκτομή επηρεάζει την έκβαση της μεταμόσχευσης, ο Tefferi προτείνει την ελάττωση του μεγέθους του σπλήνα με φαρμακευτική αγωγή (υδροξυουρία, αναστολείς JAK) πριν από τη μεταμόσχευση.^{53,68} Τέλος, αξίζει να τονιστεί, ότι η επιλογή της μεταμόσχευσης θα πρέπει να βασιστεί σε μια εκ βαθέων συζήτηση με τον ασθενή, σχετικά με τα υπέρ και τα κατά της μεθόδου, ώστε η τελική απόφαση να τους ικανοποιεί όλους.⁵⁴

IIIε. Νέες θεραπείες:

Πομαλιδομίδη. Η πομαλιδομίδη αποτελεί δεύτερης γενιάς ανάλογο της θαλιδομίδης και ανήκει στην κατηγορία των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων. Μελέτες φάσεως II, στις οποίες χορηγήθηκε μόνο του ή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη, έδειξαν ανταπόκριση της αναιμίας σε 25% των ασθενών, αλλά μόνο σε εκείνους που έφεραν τη μετάλλαξη *JAK2V617F* και δεν εμφάνιζαν ογκώδη σπληνομεγαλία. Η απάντηση στη θεραπεία μπορούσε να προβλεφθεί από την εμφάνιση βασηοφιλίας σχετιζόμενης με την πομαλιδομίδη.^{71,72}

Αναστολείς JAK2. Οι JAK2 αναστολείς σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να αποτελέσουν ένα ακόμη παράδειγμα στοχευμένης θεραπείας, όπως συνέβη στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Ωστόσο, ο σχεδιασμός δεν απέδωσε τα αναμενόμενα επειδή δεν έχει βρεθεί παράγοντας ειδικός για τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη JAK2^{V617F}. Έτσι, όλοι οι JAK αναστολείς επιδρούν και στη φυσιολογική πρωτεΐνη επηρεάζοντας τη σηματοδότηση της ερυθροποίησης και της θρομβοποίησης στα φυσιολογικά κύτταρα, μέσω της οδού JAK-STAT. Η ανταπόκριση που διαπιστώνεται με τη χορήγηση των JAK2 αναστολέων φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από την παρουσία ή όχι του μεταλλαγμένου κλώνου και σχετίζεται όχι τόσο με την καταστολή του παθολογικού κλώνου αλλά με μια πιο συνολική ρύθμιση που ασκούν στην οδό μετάδοσης του σήματος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.⁷³

Το ruxolitinib (INCB018424) είναι ένας JAK1/JAK2 αναστολέας, που χορηγήθηκε σε 153 ασθενείς με μυελοϊνώση, σε μελέτη φάσης I/II και φάνηκε ότι, σε δόση 15mg δυο φορές την ημέρα, ήταν καλά ανεκτό και οδήγησε σε κλινική ανταπόκριση με ελάττωση της σπληνομεγαλίας κατά ≥50% και ταχεία βελτίωση της καχεξίας και των γενικών συμπτωμάτων (αδυναμία, καχεξία, νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός) ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι της μετάλλξης JAK2^{V617F}.⁷⁴ Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) έδωσε την έγκριση κυκλοφορίας του παράγοντα στις Ηνωμένες Πολιτείες το Νοέμβριο του 2011. Το ruxolitinib (JAKAFI) μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς

με ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου μυελοϊνωση (πρωτοπαθή, μετα-πολυκυτταραιμική ή μεταθρομβοκυτταραιμική). Η ημερήσια δόση είναι 40 mg διαιρεμένη σε δυο δόσεις για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων υψηλότερο από $200 \times 10^9/L$ και 30 mg διαιρεμένη σε δυο δόσεις για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων από $100-200 \times 10^9/L$. Οι κυριότερες επιπλοκές είναι αιματολογικές όπως αναιμία (βαθμού 3 και 4, σε 45% των ασθενών) και θρομβοπενία (βαθμού 3 και 4, σε 13% των ασθενών) καθώς και ήπιες μη αιματολογικές (κεφαλαλγία, ζάλη, μώλωπες).⁷⁵ Στην επιστημονική συνάντηση της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (ASH) του 2010, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από την χορήγηση ενός άλλου αναστολέα, του CYT387, σε μελέτη φάσεως I/II, που έδειξαν αξιοσημείωτη βελτίωση της αναιμίας σε 40% των ασθενών, της σπληνομεγαλίας και των γενικών συμπτωμάτων.⁷⁶ Η συνδυαστική χορήγηση των JAK2 αναστολέων με άλλους παράγοντες καθώς και η χρησιμοποίησή τους στη μεταμόσχευση, αποτελούν αντικείμενα μελλοντικών μελετών.

IV. Ειδικές περιπτώσεις μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασμών

Παιδιά. Τα παιδιά προσβάλλονται σπάνια από MYN με συχνότερα εμφανιζόμενο νόσημα την ΙΘ. Εξ ορισμού, τα παιδιά με MYN ανήκουν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου εκτός αν έχει ήδη εκδηλωθεί αιμορραγικό ή θρομβωτικό επεισόδιο. Η θεραπεία τους εξατομικεύεται λόγω: (1) του θεωρητικού κινδύνου λευχαιμογένεσης μετά μακρά θεραπεία με υδροξυουρία, (2) της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης αναιμίας από αναγρελίδη, (3) των παρενεργειών της ιντερφερόνης (νευροψυχιατρικές, αυτοάνοσες εκδηλώσεις) που μπορεί να γίνουν επικίνδυνες στα παιδιά και (4) του κινδύνου συνδρόμου Reye από την ασπιρίνη σε παιδιά ηλικίας <12 ετών.^{3,77}

Κύηση. Πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κύηση γυναικών με ΙΘ θεωρείται υψηλού κινδύνου τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα. Ο κίνδυνος αποβολής

είναι 3,4 φορές υψηλότερος από εκείνον σε γυναίκες μάρτυρες ίδιας ηλικίας. Τα ποσοστά των επιτυχών γεννήσεων ζωντανών εμβρύων κυμαίνονται από 57% έως 75,4%, οι αποβολές πρώτου τριμήνου από 15,6% έως 35% και οι επιπλοκές στην έγκυο από 8% έως 11%. Τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν καταγραφεί σε πρόσφατες μελέτες στις οποίες η ιντερφερόνη-α αποτελούσε τη θεραπεία επιλογής.⁷⁸ Ασθενείς χωρίς συμπτώματα ή κύηση χαμηλού κινδύνου μπορεί να αντιμετωπιστούν με διατήρηση του αιματοκρίτη σε χαμηλά επίπεδα (<45%) και χαμηλή δόση ασπιρίνης (100mg/ημέρα) ή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε όλη τη διάρκεια της κύησης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.¹² Οι ασθενείς με κύηση υψηλού κινδύνου συνιστάται να αντιμετωπίζονται με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε όλη τη διάρκεια της κύησης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.⁷⁹ Υψηλού κινδύνου θεωρείται η κύηση όταν στο ιστορικό της ασθενούς αναφέρονται: (1) θρομβωτικό ή αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια προηγούμενης κύησης ή εκτός αυτής, (2) ανεξήγητες επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου ή μικρό για την ηλικία του έμβρυο ή ενδομήτριος θάνατος εμβρύου ή βαριά προεκλαμψία ή αποκόλληση πλακούντα, δηλαδή επιπλοκές προηγούμενων κύσεων που θα μπορούσαν να θεωρηθούν σχετιζόμενες με MYN. Σε περιπτώσεις κύσεων που απαιτείται κυταροτοξική θεραπεία, η IFN-α αποτελεί θεραπεία επιλογής. Επίσης σε περιπτώσεις κύσεων με αιμορραγικές επιπλοκές ή πολύ υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων συνιστάται αποφυγή της ασπιρίνης και έναρξη IFN-α.⁴¹

Κνησμός. Ο ανυπόφορος κνησμός, που επάγεται από το νερό, αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα σε μερικούς ασθενείς που πάσχουν κυρίως από ΑΠ. Τα αντιισταμινικά, όπως η κυπροεπταδίνη, αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής. Η χρήση ιντερφερόνης στην κλασική ή την πεγκυλιωμένη μορφή της έχει δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Άλλες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η παροξετίνη (εκλεκτικός ανταγωνιστής επαναπροόσληψης της σεροτονίνης), η φωτοχημειοθεραπεία με ψωραλένιο και η υπερϊώδης Α ακτινοβολία.⁷⁸

Therapeutic management of Ph negative Myeloproliferative Neoplasms

by Despoina Pantelidou¹, Maria Papaioannou²

Haematology Unit of 1st Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki

ABSTRACT: Despite the dramatic improvement on the understanding of the pathophysiology of Philadelphia negative classical Myeloproliferative Neoplasms (Ph-MPN) following the description, in the last years, of recurrent molecular abnormalities represented mainly by the V617F mutation in JAK2 exon 14, the treatment of MPN remains a challenge. In practice, therapeutic recommendations are largely based on consensus of experts appointed by the European LeukemiaNet (ELN). Two consensus conferences were convened to produce recommendations on the management of Ph(-) MPN, including monitoring, response definition, first- and second-line therapy, and therapy for special issues. The first step

for the management of polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) is to identify the potential risk to develop major thrombotic or hemorrhagic complications and should be defined as high risk if age is greater than 60 years or there is a history of previous thrombosis. High-risk patients with PV should be managed with phlebotomy, low-dose aspirin, and cytoreduction, with either hydroxyurea or interferon at any age. High-risk patients with ET should be managed with cytoreduction, using hydroxyurea at any age. Monitoring response in PV and ET should use the ELN clinicohematologic criteria. The treatment strategy of patients with primary myelofibrosis (PMF) starts with the risk stratification and depends on the clinical symptoms and signs. Corticosteroids, androgens, erythropoiesis-stimulating agents, and immunomodulators are recommended to treat anemia of PMF, whereas hydroxyurea is the first-line treatment of PMF-associated splenomegaly. Indications for splenectomy include symptomatic portal hypertension, drug-refractory painful splenomegaly, and frequent red blood cell transfusions. The risk of allogeneic stem-cell transplantation-related complications is justified in transplantation-eligible patients whose median survival time is expected to be less than 5 years.

Βιβλιογραφία

- Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:171-191.
- Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009; 636-642.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol.* 2011; 29:761-770.
- McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005; 130:174-195.
- Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986; 23:132-143.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2224-2232.
- Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia.* 2008; 22:1494-1502.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. The CYTO-PV: A large-scale trial testing the intensity of cytoreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with polycythemia vera. *Thrombosis.* 2011; 2011:794240 Epub 2011 May 17.
- Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al. The hematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2006; 136:249-259.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004; 350:114-124.
- Barbui T, Finazzi G. Evidence-based management of polycythemia vera. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19:483-493.
- Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007; 109:5104-5111.
- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Exper Rev Anticancer Ther.* 2011; 11:403-414.
- Najejan Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 under the age of 65 years. *Blood.* 1997; 90:3370-3377.
- Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations and role in leukemic transformation. *Blood.* 2006; 108:3548-3555.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera. Results of a European Leukemia-Net consensus conference. *Blood.* 2009; 113:4829-4833.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera. An analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood.* 2005; 105:2664-2670.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: Results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010; 148:961-963.
- Lengfelder E, Berger U, Hehlmann R. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. *Ann Hematol.* 2000; 79:103-109.
- Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon alpha. *Cancer.* 2006; 107:451-458.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood.* 2006; 108:2037-2040.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshoury T, et al. Pegylated interferon-alpha-2alpha yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5418-5424.
- Samuelsson J, Mutschler M, Birgegard G, Gram-Hansen P, Bjorkholm M, Pahl HL. Limited effects on JAK2 mutational status after pegylated interferon-2b therapy in polycythemia

- vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2006; 91:1281-1282.
24. Najean Y, Rain JD, Dresch C, et al. Risk of leukemia, carcinoma and myelofibrosis in 32P or chemotherapy-treated patients with polycythemia vera: a prospective analysis of 682 cases. "The French Cooperative Group for the study of Polycythemia" *Leuk Lymphoma*. 1996; 22(supp1):111-119.
 25. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2410-2415.
 26. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012; 87:284-293.
 27. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL- negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 2008; 22:905-914.
 28. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, et al. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011; 117:1472-1482.
 29. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long-term complication rates and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:159-166.
 30. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 1999; 78:539-543.
 31. Chim CS, Kwong YL, Lie AK, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis and leukaemia. *Arch Intern Med*. 2005; 165:2651-2658.
 32. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost*. 1997; 23:425-431.
 33. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP. Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia: Does number matter? *Blood*. 2006; 108:2493-2494.
 34. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, et al. No treatment for low-risk thrombocythemia: Results from a prospective study. *Br J Haematol*. 1998; 103:772-777.
 35. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010; 116:1205-1210.
 36. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 215-221.
 37. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk for thrombosis. *N Engl J Med*. 1995; 332:1132-1136.
 38. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005; 353:33-45.
 39. Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2000; 96:4261-4266.
 40. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, et al. Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*. 1998; 91:616-622.
 41. Pleyer L, Faber V, Neureiter D, Greil R. Essential Thrombocythemia in Greil R, Pleyer L, Neureiter D, Faber V. (Editors). *Chronic Myeloid Neoplasias and Clonal Overlap Syndromes*. Wien New York: Springer. 2010; 14-50.
 42. van Genderen PJ, Michiels JJ, Van Strik R, et al. Platelet consumption in thrombocythemia complicated by erythromelalgia: reversal by aspirin. *Thromb Haemost*. 1995; 73:210-214.
 43. Birgegard G. Long-term management of thrombocytosis in essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2009; 88:1-10.
 44. Finnazi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea. Long-term follow up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*. 2000; 110:577-583.
 45. Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*. 2007; 21:277-280.
 46. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Final results of the ANAHYDRET study: non-inferiority of anagrelide compared with hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients [abstract] *Blood*. 2008; 112:661.
 47. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001; 97:863-866.
 48. Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, et al. Interferon alpha treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:2016-2020.
 49. Pogliani EM, Rossini F, Mocolis I, et al. Alpha interferon as initial treatment of essential thrombocythemia. Analysis after two years of follow-up. *Tumori*. 1995; 81:245-248.
 50. Van de Pette JE, Prochazka AV, Pearson TC, et al. Primary thrombocythemia treated with busulphan. *Br J Haematol*. 1986; 62:229-237.
 51. Shvidel L, Sigler E, Haran M, et al. Busulphan is safe and efficient treatment in elderly patients with essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2007; 21:2071-2072.
 52. Brandt L, Anderson H. Survival and risk of leukaemia in polycythemia vera and essential thrombocythemia treated with oral radiophosphorus: are safer drugs available? *Eur J Hematol*. 1995; 54:21-26.
 53. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011; 117:3494-3504.
 54. Vannuchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 222-230.
 55. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Darbopoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2006; 134:184-186.
 56. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004; 127:399-403.

57. 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.
58. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, et al. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol.* 2005; 129:771-775.
59. Thapaliya P, Tefferi A, Pardanani A, et al. International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens. *Am J Hematol.* 2011; 86:96-98.
60. Thomas DA, Giles FJ, Verstovsek S, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer.* 2006; 106:1974-1984.
61. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, et al. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia.* 2007; 21:1827-1828.
62. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: Results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010; 89:1233-1237.
63. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2009; 113:5394-5400.
64. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22:424-431.
65. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol.* 2005; 74:117-120.
66. Elliot MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1998; 103:505-511.
67. Mesa RA, Nagomey DS, Schwager S, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo clinic. *Cancer.* 2006; 107:361-370.
68. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16:358-367.
69. Passamonti F, Cervantes F, Vannuchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MPT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood.* 2010; 115:1703-1708.
70. Siragusa S, Passamonti F, Cervantes F, et al. Survival in young patients with intermediate-/high risk myelofibrosis: Estimates derived from data-bases for nontransplant patients. *Am J Hematol.* 2009; 84:140-143.
71. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4563-4569.
72. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis with anemia. *Leukemia.* 2011; 25:301-304.
73. Cervantes F, Pereira A. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23:665-671.
74. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363:1117-1127.
75. Full prescribing information for JAKAFI (Ruxolitinib) www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf
76. Pardanani A, George G, Lasho T, et al. A phase I/II study of CYT387, an oral JAK-1/2 inhibitor, in myelofibrosis: significant response rates in anemia, splenomegaly and constitutional symptoms [abstract]. *Blood.* 2010; 116:abst 460.
77. Barbui T, Finazzi G. Special issues in myeloproliferative neoplasms. *Cur Hematol Malig Rep.* 2011; 6:28-35.
78. Valera MC, Parant O, Vayssiere C, et al. Essential Thrombocytopenia and pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2011; 158:141-147.
79. Tefferi A, Passamonti F. Essential thrombocytopenia and pregnancy. Observations from recent studies and management recommendations. *Am J Hematol.* 2009; 84:629-630.