

ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016



Πρόλογος

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια και έκδοση του παρόντος φυλλαδίου.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επιμέλεια:

Σταύρος Γιάντες,

Αιματολόγος, Αιματολογική και Λεμφωμάτων Κλινική - Μονάδα Μεταμόσχευσης

Μυελού των Οστών Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»,

Τμήμα Οξείων Λευχαιμιών-Μυελοϋπερπλαστικών Νοσημάτων της Ε.Α.Ε.

Μυελοΐνωση

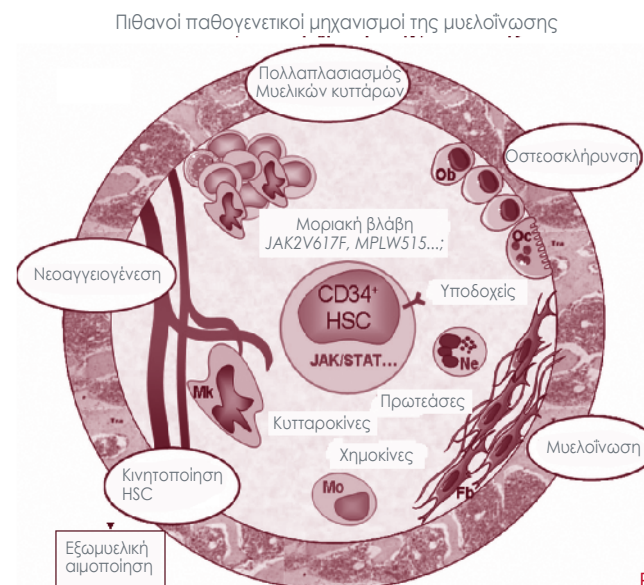
Εισαγωγή

Η μυελοΐνωση είναι μία κλωνική νόσος του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Διακρίνεται στην πρωτοπαθή και στη δευτεροπαθή, η οποία εμφανίζεται σε ασθενείς με αληθή πολυερυθραιμία (~10-20%) ή ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (~2-6%) σε διάστημα 10-25 έτη από τη διάγνωση. Η πρωτοπαθής μυελοΐνωση είναι σπάνια νόσος με ετήσια επίπτωση 0,5-1,0 ανά 100.000 άτομα. Αφορά κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, με διάμεση ηλικία διάγνωσης περίπου τα 65 έτη και μόνο το 10% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε άτομα κάτω των 45 ετών.

Παθογένεση

Το κύριο χαρακτηριστικό της μυελοΐνωσης είναι οι σοβαρές αλλοιώσεις του στρώματος του μυελού των οστών που συνοδεύουν τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών. Οι ουσίες (κυτταροκίνες) που εκλύονται από τα κύτταρα του μυελού

(μεγακαρυοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα), προκαλούν αύξηση του σχηματισμού νέων αγγείων, των δικτυωτών ινών και του κολλαγόνου με συνέπεια τη προοδευτική ίνωση του μυελού και ανάπτυξη εξωμυελικής αιμοποίησης κυρίως στο σπλήνα και στο ήπαρ.



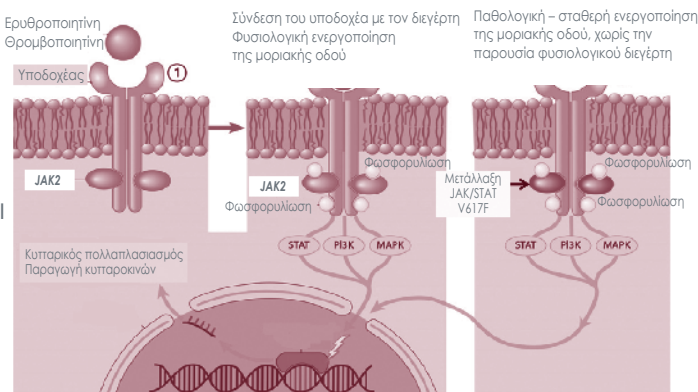
Εικόνα 1.

HSC: Αιμοποιητικό στελεχιαίο κύτταρο, Mk: Μεγακαρυοκύτταρο
Ob: Οστεοβλάστες, Oc: Οστεοκλάστες, Mo: Μονοκύτταρο
(J-J Lafflaide et al Blood:2008)



Σε αντίθεση με την χρόνια μυελογενή λευχαιμία, η παθογένεση της νόσου είναι ετερογενής και μοριακά αρκετά σύνθετη. Καθοριστικό ρόλο αποτελεί η απορρύθμιση της μοριακής οδού JAK/STAT, που οφείλεται κατεξοχήν στη μετάλλαξη JAKV617F και ανευρίσκεται στο 40-50% των ασθενών. Η μετάλλαξη αυτή απαντάται στη χρόνια φάση της αληθούς πολυερυθραιμίας και της ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης, γεγονός που υπογραμμίζει τη στενή βιολογική συσχέτιση των νοσημάτων αυτών. Συνήθως οι ασθενείς με τη μετάλλαξη είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν μεγαλύτερο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και είναι επιρρεπείς σε θρομβώσεις.

Στην Εικ. 2 φαίνεται η φυσιολογική ενεργοποίηση της μοριακής οδού JAK/STAT μετά τη σύνδεση του υποδοχέα με τον φυσιολογικό διεγέρτη π.χ την ερυθροποιητίνη ή την θρομβοποιητίνη. Η ομαλή λειτουργία της οδού εξασφαλίζεται από την ύπαρξη φυσιολογικών ρυθμιστικών –ανασταλτικών μηχανισμών ελέγχου. Η μετάλλαξη JAK V617F προκαλεί διαρκή ενεργοποίηση της οδού με αποτέλεσμα τη συνεχή διέγερση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την ανεξέλεγκτη παραγωγή κυτταροκινών. Ωστόσο δεν αποτελεί το εναρκτήριο γεγονός για τη νόσο, ούτε είναι απαραίτητη για την εξέλιξη της νόσου δεδομένου ότι μπορεί να εξαφανιστεί όταν αυτή μεταπίπτει σε λευχαιμία.



Εικόνα 2.

Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα κατά τη διάγνωση

Τα 2/3 των ασθενών κατά τη διάγνωση εμφανίζουν τις συστηματικές εκδηλώσεις του **υπερκαταβολικού συνδρόμου της νόσου** με πυρετό, αδυναμία, νυκτερινούς ιδρώτες και απώλεια σωματικού βάρους. Η εξωμυελική αιμοποίηση μπορεί να συμβεί σε πολλά όργανα ή σε διάφορες ανατομικές περιοχές και να προκαλέσει ανάλογα συμπτώματα από πίεση ή απόφραξη οργάνων ή ανατομικών σχηματισμών. Κυρίως συμβαίνει στο ήπαρ και στο σπλήνα με αποτέλεσμα την εμφάνιση **ηπατομεγαλίας** και **σπληνομεγαλίας**.

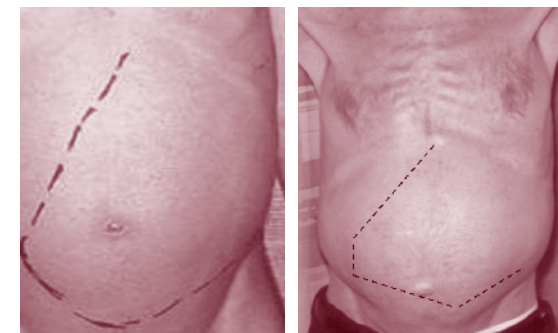
Σπληνομεγαλία υπάρχει σε ποσοστό άνω του 80% κατά τη διάγνωση, ενώ περίπου το 35- 40% των ασθενών στη πορεία θα εμφανίσει μαζική σπληνομεγαλία, με επέκταση στην αριστερή λαγόνια περιοχή. Εικ.3

Τα κύρια συμπτώματα είναι βάρος ή άλγος στη περιοχή του σπληνός, αίσθημα πρώιμου κορεσμού και διάρροια.

Πυλαία υπέρταση με ασκίτη και κιρσούς οισοφάγου αναπτύσσεται στο ~10% των

ασθενών με κύρια επιπλοκή τη γαστρεντερική αιμορραγία. Η πυλαία υπέρταση σε συνδυασμό με την μαζική σπληνομεγαλία προδιαθέτουν σε **σπληνικό έμφρακτο**, που εμφανίζεται συνήθως με οξύ άλγος στη περιοχή του σπληνός, με αντανάκλαση στον αριστερό ώμο με ή χωρίς ναυτία και πυρετό. Στις **αιματολογικές εκδηλώσεις της μυελοΐνωσης** περιλαμβάνονται:

- 1. Αναιμία:** Αποτελεί μείζονα αιματολογική επιπλοκή της νόσου. Υπάρχει σε ποσοστό > 60% κατά τη διάγνωση, ενώ το 1/3 περίπου των ασθενών



Εικόνα 3. Εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία σε ασθενείς με μυελοΐνωση.



εμφανίζει επίπεδα αιμοσφαιρίνης $<8\text{g/dl}$. Στα συμπτώματα η ένταση των οποίων εξαρτάται από τη βαρύτητα της αναιμίας, περιλαμβάνονται δύσπνοια, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ή προκάρδιο άλγος.

2. Διαταραχές του αριθμού αιμοπεταλίων με **θρομβοκυττάρωση** στο 15-30% των ασθενών, η οποία στο 10% μπορεί να είναι εκσεσημασμένη με τιμή $> 1 \times 10^6 / \mu\text{l}$ ή με **θρομβοπενία** και μάλιστα εξελισσόμενη λόγω της μυελικής ανεπάρκειας και του υπερσπληνισμού. Η **θρομβοπενία** σε συνδυασμό με βλάβη της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, αυξάνει τις **αιμορραγικές** επιπλοκές και επιδεινώνει την υπάρχουσα αναιμία.
3. **Λευκοκυττάρωση** $>11.000/\mu\text{l}$ ή **λευκοπενία** και **ουδετεροπενία** κατά την εξέλιξη της νόσου.

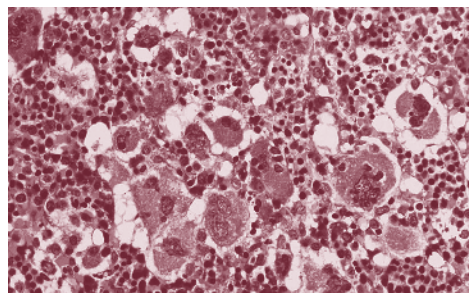
Διάγνωση

Τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τη διάγνωση της μυελοΐνωσης συνδυάζουν τα ευρήματα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση του ασθενούς, με τα ευρήματα από τη μελέτη του περιφερικού αίματος, του μυελού των οστών, του κυτταρογενετικού και του μοριακού ελέγχου. Ιδιαίτερης σημασίας είναι ο αποκλεισμός άλλων παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν ίνωση του μυελού (πχ μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, οξεία μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία, κακοήθης ιστιοκυττάρωση, συστηματική μαστοκυττάρωση, καρκινώματα ή σαρκώματα, κοκκιωματώδεις νόσοι, ακτινοβολία κ.α).

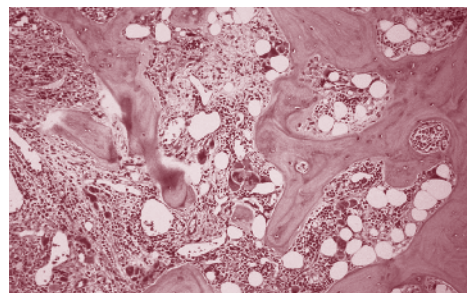
Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος χαρακτηριστικές είναι οι αλλοιώσεις από

τη μορφολογία των ερυθρών (δακρυοκύτταρα, ανισοκυττάρωση, πολυχρωματοφιλία) και η λευκοερυθροβλαστική αντίδραση με εμπύρηννα ερυθρά και άωρες μορφές κοκκιοκυττάρων. Η εξέταση του μυελού περιλαμβάνει τη μελέτη του μυελικού επίχρισματος και την οστεομυελική βιοψία (OMB). Το μυελικό επίχρισμα σπάνια έχει διαγνωστική αξία γιατί κατά κανόνα υπάρχει αδυναμία αναρρόφησης μυελού (dried tap). Η OMB είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και στην οποία διακρίνονται δύο στάδια. Το πρώιμο ή προΐνωτικό στάδιο με υπερκυτταρικό μυελό και λίγη ή καθόλου ίνωση του μυελού και το ινωτικό το οποίο χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση με κατά κανόνα ορθοκυταρικό ή υποκυταρικό μυελό. Εικ. 4

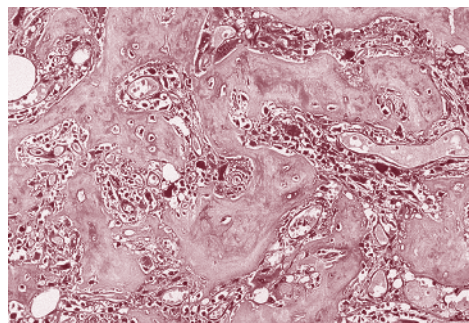




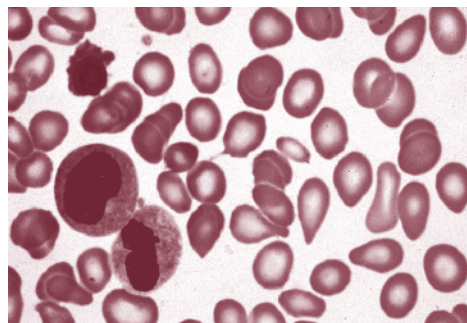
Προϊνωτικό στάδιο: Υπερκυτταρικός μυελός-όχι ίνωση



Ινωτικό στάδιο: Υποκυτταρικός μυελός με εκτεταμένη ίνωση



Προχωρημένο στάδιο ίνωσης – εικόνα οστεοσκλήρυνσης μυελοϊνωσης



Εικόνα περιφερικού αίματος χαρακτηριστική μυελοϊνωσης. Δακρυκύτταρα –Λευκοερυθροβλαστική αντίδραση

Εικόνα 4.

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες ανευρίσκονται στο 35-50% των ασθενών κατά τη διάγνωση, και σε όλους σχεδόν κατά τη εξέλιξη της νόσου προς οξεία μυελογενή λευχαιμία. Οι συνηθέστερες είναι $del(20q)$ και οι τρισωμίες 8, 9, και 1q, χωρίς όμως να είναι ειδικές για τη νόσο. Η παρουσία $del(13)$ ή $del(6)t(1;6)$ έχει ισχυρή συσχέτιση με τη μυελοϊνωση. Εκτός από τη προαναφερθείσα μετάλλαξη JAKV617F, υπάρχουν και άλλες γονιδιακές ανωμαλίες όπως οι μεταλλάξεις MPL W515L/K (5%), CALR, TET2, ASXL1 ή στα ογκογονίδια KRAS, P53 και οι οποίες επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την έκβαση της νόσου.

Πορεία νόσου - Πρόγνωση

Καχεξία, οστικά άλγη, έντονη καταβολή συνοδεύουν την εξέλιξη της νόσου με σοβαρή υποβάθμιση της **ποιότητας της ζωής του ασθενούς**. Για την κλινική αξιολόγηση της σοβαρότητας και της εξέλιξης των συμπτωμάτων χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα εκτίμησης και στη διάγνωση και κατά τη παρακολούθηση.

Στην **εικ. 5 και 6** περιγράφεται ένα τέτοιο υπόδειγμα ερωτηματολογίου του συστήματος MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form). Εκτός από την αυξανόμενη σπληνομεγαλία, σοβαρό πρόβλημα αποτελεί η επιδείνωση των κυτταρικών πενιών με αιμορραγίες και λοιμώξεις, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς λόγω της βαριάς αναιμίας καθίστανται εξαρτημένοι από μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι κύριες αιτίες θανάτου είναι οι λοιμώξεις (26-29%), η καρδιακή (7-15%) ή η ηπατική ανεπάρκεια (3-8%) και η πυλαία υπέρταση (6%). Κακή εξέλιξη αποτελεί η μετάπτωση της νόσου σε οξεία μυελογενή λευχαιμία ή ακριβέστερα σε βλαστική εκτροπή, η οποία κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 5% έως 30%. Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία είναι πτωχή, τα αποτελέσματα απογοητευτικά και η διάμεση επιβίωση μικρότερη των 6 μηνών. Γενικά όμως η πορεία της νόσου είναι περισσότερο σύνθετη και μεταβλητή από ότι των άλλων μυελοϋπερπλαστικών νεοπλασιών και υπάρχουν ασθενείς με επιβίωση πάνω από 15 έτη και άλλοι κάτω από 1,5 έτος.



Φόρμα Εκτίμησης των Συμπτωμάτων της Μυελοϊνώσης (MPN-SAF)	
Συνοπτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής της καταβολής –αδυναμίας των ασθενών	
Βαθμολόγηση των ερωτήσεων για συμπτώματα που αφορούν την τελευταία εβδομάδα, εκτός εάν ζητηθεί διαφορετικά	
Σύμπτωμα	Βαθμολογία: 0 (απουσία) ➔ 10 (χείριστη)
Αξιολόγηση καταβολής-αδυναμίας (εξάντληση ή κόπωση) σημειώνοντας ένα βαθμό, χωρίς σκέψη-αμέσως	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Αξιολόγηση καταβολής –αδυναμίας (εξάντληση ή κόπωση) σημειώνοντας ένα βαθμό, που περιγράφει καλύτερα ένα ασυνήθιστο επίπεδο καταβολής το προηγούμενο 24ωρο	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Αξιολόγηση καταβολής –αδυναμίας (εξάντληση ή κόπωση) σημειώνοντας ένα βαθμό, που περιγράφει καλύτερα το χειρότερο επίπεδο καταβολής το προηγούμενο 24ωρο	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Βαθμολογείτε κατά πόσο το τελευταίο 24ωρο, η καταβολή επηρέασε	
Γενική δραστηριότητα	(καθόλου) 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 (πλήρως)
Διάθεση	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Ικανότητα περπατήματος	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Φυσιολογική εργασία (είτε στο σπίτι είτε εκτός στη καθημερινή ασχολία)	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Κοινωνικές σχέσεις	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Αίσθημα απόλαυσης της ζωής	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

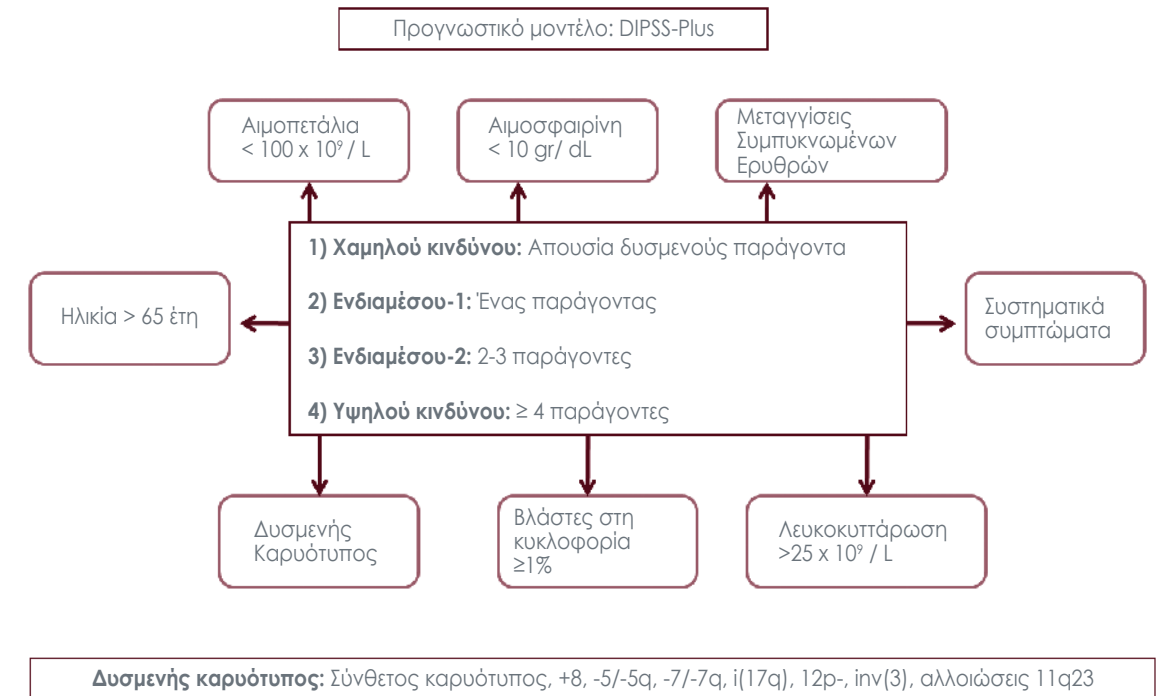
Εικόνα 5.



Φόρμα Εκτίμησης των Συμπτωμάτων της Μυελοϊνώσης (MPN-SAF)	
Βαθμολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων κατά τη τελευταία εβδομάδα	
Σύμπτωμα	Βαθμολογία: 0 (απουσία) ➔ 10 (χείριστη)
Πρώιμο αίσθημα κορεσμού	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Κοιλιακός πόνος	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Κοιλιακή δυσφορία	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Έλλειψη δραστηριότητας	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Ένταση κεφαλαλγιών	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Προβλήματα συγκέντρωσης σε σχέση πριν από τη νόσο	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Ζάλη-Ίλιγγος- Λιποθυμική τάση	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Αιμωδίες – Νυγμώδη άλγη (χέρια και πέλματα)	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Αϋπνία	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Καταστολή ή κακή διάθεση	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Προβλήματα σεξουαλικής επιθυμίας η λειτουργικότητας	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Βήχας	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Νυκτερινοί ιδρώτες	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Κνησμός	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Οστικά άλγη (διάχυτα, όχι αρθραλγίες ή αρθρίτιδα)	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Πυρετός > 37,8 οC	(όχι) 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 (καθημερινός)
Απώλεια βάρους το τελευταίο 6μηνο.	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
Πως χαρακτηρίζεται η συνολική ποιότητα της ζωής	0,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

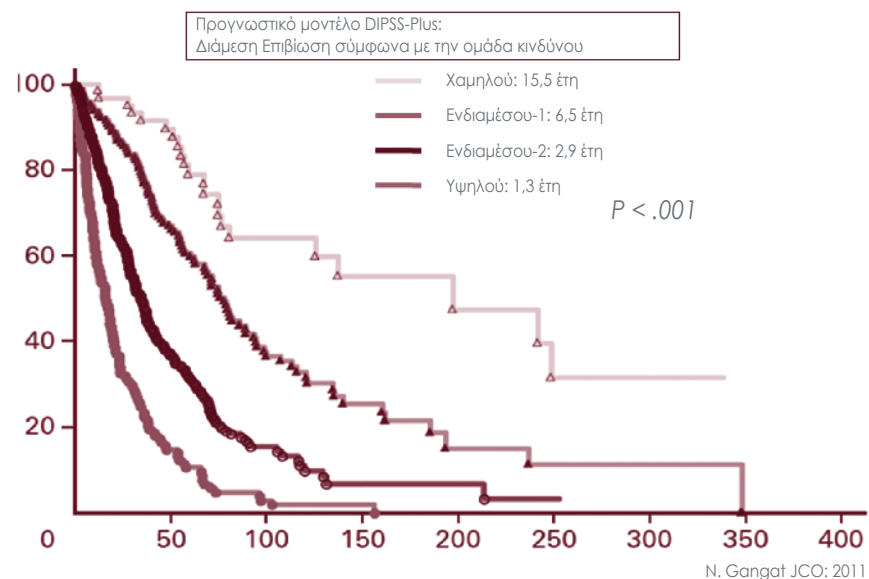
Εικόνα 6.

Έτσι για το σχεδιασμό των θεραπευτικών αποφάσεων είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός των παραγόντων που επηρεάζουν την επιβίωση και η ενσωμάτωση τους σε προγνωστικά μοντέλα. Στα πιο πρόσφατα περιλαμβάνεται το διεθνές προγνωστικό σύστημα (IPSS) που διαμορφώθηκε το 2009 και περιελήφθησαν 1.054 ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνωση, με καταγραφείσα διάμεση επιβίωση 65 μήνες. Επειδή όμως η μυελοϊνωση είναι εξελισσόμενη νόσος και νέοι παράγοντες κινδύνου εμφανίζονται στη πορεία, δημιουργήθηκαν τα δυναμικά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου. Σύμφωνα με αυτά ο ασθενής μεταπίπτει σε υψηλότερη κατηγορία οποιαδήποτε στιγμή αποκτήσει κάποιον επιπρόσθετο δυσμενή παράγοντα. Το πιο πρόσφατο είναι το **DIPSS-plus**, αποτέλεσμα της μελέτης 793 ασθενών με πρωτοπαθή μυελοϊνωση. Στην **Εικ. 7 και Εικ. 8** περιγράφεται το μοντέλο DIPSS-plus με τους προγνωστικούς παράγοντες και την αντίστοιχη επιβίωση των ασθενών. Οι κυτταρογενετικές και οι πρόσφατα περιγραφείσες μοριακές βλάβες έχουν από μόνες τους ισχυρή προγνωστική σημασία. Οι ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο έχουν διάμεση επιβίωση 5.2 έτη και 5ετή επιβίωση 51%, ενώ οι ασθενείς με δυσμενή έχουν διάμεση επιβίωση 2 έτη και 5ετή μόνο 8%.



Εικόνα 7.





Εικόνα 8.

Θεραπεία

Με μοναδική εξαίρεση την **αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων**, οι υπάρχουσες θεραπείες για τη πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή μυελοϊνώση, **δεν προκαλούν αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου**. Κυρίως επικεντρώνονται στο περιορισμό των συστηματικών συμπτωμάτων, στη μείωση της ηπατο-σπληνομεγαλίας, των κυτταρικών πενιών, ή της λευκοκυττάρωσης και θρομβοκυττάρωσης.



Η καθυστέρηση ή η αποτροπή της βλαστικής εκτροπής προς οξεία λευχαιμία είναι εξαιρετικής σημασίας και η μόνη μέχρι στιγμής διαθέσιμη θεραπεία η οποία μπορεί να το κατορθώσει, και η οποία μπορεί να επιτύχει ίαση της νόσου είναι η αλλογενής μεταμόσχευση. Όμως η θνητότητα η οποία συνοδεύει τη μεταμόσχευση θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στον θεραπευτικό σχεδιασμό. Κατά κανόνα εφαρμόζεται σε άτομα με αποδεκτή κατάσταση ικανότητας, με νόσο **ενδιαμέσου-2 και υψηλού κινδύνου** κατά DIPSS-plus. Η απόφαση ωστόσο για τη μεταμόσχευση εξατομικεύεται και σύμφωνα με νεότερες συστάσεις (EBMT/ELN international working group) περιλαμβάνει ασθενείς **ηλικίας <65 ετών και ενδιαμέσου-1** σταδίου, οι οποίοι εμφανίζουν **ανθεκτική αναιμία εξαρτημένη από μεταγγίσσεις ή ποσοστό κυκλοφορούντων βλαστών >2% ή δυσμενή κυτταρογενετικά** ευρήματα όπως αυτά προσδιορίζονται στο DIPSS-plus. Μολονότι απαιτείται καλύτερη κλινική τεκμηρίωση υπάρχουν σαφή δεδομένα σύμφωνα με τα οποία ασθενείς **ενδιάμεσου-1** σταδίου τριπλά αρνητικοί [**JAKV617F(-)**/

MPL(-)/CARL(-)] ή [**CARL(+)/ASXL1(+)**], θα πρέπει επίσης να θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Μάλιστα πρέπει να σημειωθεί, ότι τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα της μεταμόσχευσης επιτυγχάνονται στα πρώιμα στάδια όταν δεν θα έχει αναπτυχθεί μεγάλη ίνωση του μυελού, δεν έχει επιβαρυνθεί ο ασθενής από υπερφόρτωση σιδήρου από τις μεταγγίσεις και δεν θα έχουν προστεθεί άλλες νοσηρές καταστάσεις. Στην άλλη άκρη του θεραπευτικού φάσματος ευρίσκονται οι ασθενείς **χαμηλού κινδύνου**, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν μόνον **ιατρική παρακολούθηση**, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Σε ότι αφορά τη συμβατική θεραπεία, ιστορικά η κύρια ουσία που χρησιμοποιείται για τη μείωση της σπληνομεγαλίας και τη μείωση των αριθμού των λευκών και των αιμοπεταλίων είναι η **υδροξυουρία**, ενώ και άλλες αντινεοπλασματικές ουσίες όπως π.χ η κλαδριβίνη, η μελφαλάνη, η βουσουλφάνη, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Η πιθανότητα ανταπόκρισης της σπληνομεγαλίας στην υδροξυουρία είναι < 50% και συνήθως εμφανίζεται μετά από 2-3 μήνες. Κατά κανόνα απαιτείται δόση 2-3 gr/ημέρα

γεγονός που επιβαρύνει τις ήδη υπάρχουσες κυτταρικές πενίες. Έκτοτε πολλά νεότερα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί, αλλά λόγω της απουσίας ισχυρά αποδεδειγμένου και σταθερού θεραπευτικού αποτελέσματος, δεν έχουν λάβει επίσημη έγκριση με εξαίρεση το *lucoliitinib*. Στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται:

- 1. Υποδόρια χορήγηση ερυθροποιητίνης.** Μπορεί να είναι αποτελεσματική κυρίως σε πρώιμα στάδια, σε ασθενείς με επίπεδα ενδογενούς ερυθροποιητίνης <120 U/L, και σε μη εξαρτημένους από μεταγγίσεις. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης είναι μόνον 1 έτος, ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ότι μπορεί να επιδεινώσει τη σπληνομεγαλία.
- 2. Η ιντερφερόνη και ιδίως η πεγκυλιωμένη μορφή.** Η δραστηριότητα έχει μελετηθεί κυρίως σε πρώιμα στάδια της νόσου και σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Πρόσφατα δεδομένα από Γάλλο-Βελγική μελέτη 62 ασθενών, έδειξαν 46% ανταπόκριση της σπληνομεγαλίας, 82% βελτίωση των υπερκαταβολικών συμπτωμάτων, 73% της αναιμίας, 64% της λευκοκυττάρωσης και 78% της θρομβοκυττάρωσης. Και σε μικρότερες μελέτες έχει αναφερθεί μείωση της σπληνομεγαλίας, των λευκών και των αιμοπεταλίων, ενώ σε κάποιους ασθενείς υπήρξε βελτίωση της κυτταροβρίθειας και της αρχιτεκτονικής του μυελού, αλλά και υποστροφή της ίνωσης. Ιδιαίτερο πλεονέκτημα αποτελεί η δυνατότητα χρησιμοποίησης της ιντερφερόνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- 3. Ανδρογόνα.** Η αποτελεσματικότητα τους έχει περιγραφεί σε μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και αφορούν κυρίως στην **αναιμία**. Συνήθως έχουν βραχυχρόνια δράση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ή με δυσμενή καρυότυπο. Ωστόσο έχουν περιγραφεί και μακροχρόνιες ανταποκρίσεις. Αν και τα διάφορα σκευάσματα δεν

έχουν συγκριθεί μεταξύ τους, αναφέρεται ανταπόκριση της αναιμίας στο **danazol (200-800 mg/ημ.)** έως 57%. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες η ηπατοτοξικότητα και η αρρενοποίηση, ενώ δεν συνιστάται η χορήγηση σε ασθενείς με αυξημένο PSA ή με ιστορικό καρκίνου προστάτη.

- 4. Ουσίες με ανοσοτροποποιητική δράση (IMiD).** Στη ομάδα αυτή περιλαμβάνονται η **θαλιδομίδη**, η **λεναλιδομίδη** και η **πομαλιδομίδη**. Η δράση τους οφείλεται κυρίως στη καταστολή της νεοαγγειογένεσης και των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Δεν έχουν λάβει επίσημη έγκριση για τη θεραπεία της μυελοϊνωσης. Στις διάφορες μελέτες υπάρχει ανταπόκριση της αναιμίας και της σπληνομεγαλίας, η οποία αυξάνεται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη. Η λεναλιδομίδη είναι 2^{ης} γενεάς IMiD με καλύτερα αποτελέσματα έναντι της θαλιδομίδης ιδιαίτερα σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη, και κυρίως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με αναιμία και κυτταρογενετική βλάβη del(5q).

Η πομαλιδομίδη είναι νεότερος και

ισχυρότερος IMiD. Σε τυχαioποιημένη μελέτη δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ πομαλιδομίδης και του εικονικού φαρμάκου (placebo) στην ανταπόκριση της αναιμίας. Οι κύριες παρενέργειες των IMiD είναι η νευροτοξικότητα και τα θρομβοαγγειακά συμβάματα, κυρίως με τη θαλιδομίδη, καθώς και η μυελοτοξικότητα.

- 5. Αναστολείς JAK.** Η ανάπτυξη των αναστολέων JAK αποτελεί τη νεότερη εξέλιξη στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου και πολλοί αναστολείς έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότεροι δεν είναι εκλεκτικοί αναστολείς για τη μετάλλαξη JAK V617F. Αναστέλλουν και άλλες κινάσες γεγονός που πιθανόν να εξηγεί τις διαφορές στη ανταπόκριση και στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο κύριος εκπρόσωπος το **ruxolitinib (Jakavi)**, έλαβε έγκριση το 2011 από το FDA για ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνωση. Όπως οι περισσότεροι αναστολείς, είναι αποτελεσματικός και στους θετικούς και στους αρνητικούς ασθενείς για τη



μετάλλαξη JAKV617F. Η έγκριση για το ruxolitinib στηρίχθηκε στα αποτελέσματα δύο μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών της COMFORT-1 και της COMFORT-2, που περιελάμβαναν ασθενείς ενδιαμέσου-2 και υψηλού σταδίου στις οποίες συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (placebo) ή με τη καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία αντίστοιχα.

Στον **Πιν.1** περιγράφονται συνοπτικά οι αναστολείς JAK στις διάφορες κλινικές μελέτες.

Τα αποτελέσματα των ερευνών, τα οποία ωριμάζουν καθώς αυξάνεται ο αριθμός και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών, τεκμηριώνουν την επιλογή των αναστολέων για την θεραπευτική αντιμετώπιση της μυελοΐνωσης. Μάλιστα λόγω της πολυπλοκότητας της νόσου και της θεραπευτικής δυσκολίας, υπάρχουν σε εξέλιξη κλινικές μελέτες με συνδυαστικές θεραπείες στις οποίες το ruxolitinib συνδυάζεται με ανδρογόνα (danazol), ή με ερυθροποιητίνη, ή με πομαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη, ή με τους επιγενετικούς τροποποιητές rapamycinostat ή 5-αζακυτιδίνη.

Η κλινική εφαρμογή των σκευασμάτων αυτών δημιουργεί καινούργιες θεραπευτικές προκλήσεις και ερωτήματα. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι αναστολείς JAK δεν είναι εκλεκτικοί, αναστέλλουν και άλλες μοριακές οδούς με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικότητας η οποία αν και ποικίλλει μεταξύ των αναστολέων αποτελεί σοβαρό εμπόδιο στη γενικευμένη χρήση τους. Η μυελοκαταστολή παρότι είναι εν πολλοίς διαχειρίσιμη, αποτελεί πρόβλημα σε ασθενείς με ήδη υπάρχουσες κυτταροπενίες κυρίως με αναιμία και θρομβοπενία. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με ruxolitinib, η σπληνομεγαλία και τα συμπτώματα της νόσου επανέρχονται μέσα στις πρώτες εβδομάδες, η δε απότομη διακοπή συνδυάζεται

Πίνακας 1.

Σύνοψις αποτελεσμάτων κλινικών μελετών JAK αναστολέων σε ασθενείς με μυελοΐνωση			
Ουσία	Άλλοι στόχοι	Αποτελεσματικότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Ruxolitinib (Επίσημη ένδειξη)	JAK1	Σπληνομεγαλία: Στο 44% των ασθενών μείωση του μεγέθους του σπληνός (>35 % του όγκου). Μείωση των υπερκαταβολικών συμπτωμάτων της νόσου στο 46% των ασθενών, με βελτίωση του MF-SAF score >50%. Φαίνεται να υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με τη καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία στους υψηλού κινδύνου ασθενείς.	Μυελοκαταστολή, Διάρροια, Κεφαλαλγία, Ζάλη.
Momelotinib (CYT387) (Μελέτη φάσεως 3)	JAK1, JAK2 CDK2, JNK1 RICJ2	Σπληνομεγαλία: Ανταπόκριση στο ~50% των ασθενών. Αναιμία: Ανταπόκριση ~ 60%. Το 70% από τους μεταγγιζόμενους ασθενείς έγιναν ανεξάρτητοι από τις μεταγγίσεις. Βελτίωση υπερκαταβολικών συμπτωμάτων της νόσου. Σε εξέλιξη τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη σύγκρισης momelotinib έναντι ruxolitinib, αν και υπάρχει δυσκολία στην ανεύρεση ασθενών.	Σοβαρή θρομβοπενία 32%, Περιφερική νευροπάθεια, Ηπατοτοξικότητα
Fedratinib	FLT3, RET	Σε κλινική μελέτη φάσεως 3, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα στη σπληνομεγαλία, και στη μείωση των υπερκαταβολικών συμπτωμάτων της νόσου. Αναστολή κλινικών μελετών λόγω τοξικότητας, και κυρίως λόγω εγκεφαλοπάθειας Wernicke.	
Pacritinib (Μελέτη φάσεως 3)	FLT3	Ανταπόκριση στη σπληνομεγαλία και στη μείωση των υπερκαταβολικών συμπτωμάτων της νόσου, χωρίς σοβαρή μυελοτοξικότητα. Κύρια παρενέργεια η γαστρεντερική τοξικότητα, διάρροια και ναυτία.	
Άλλοι αναστολείς σε πρώιμες κλινικές μελέτες: Gandoitinib (εκλεκτικός αναστολέας JAK2V617F), AZD1480, BMS911543, NS-018.			

με ταχεία επιδείνωση της σπληνομεγαλίας και κλινική εικόνα σοβαρής φλεγμονώδους αντίδρασης με ή χωρίς
αιμοδυναμική αστάθεια. Δεν οδηγούν σε πλήρη ύφεση και δεν αναστέλλουν τον εναρκτήριο νεοπλασματικό κλώνο της



νόσου. Η μακροχρόνια αγωγή με τον αναστολέα, μολονότι μπορεί να επιτύχει χρόνια και συνεχή αναστολή της JAK, μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση και ενεργοποίηση άλλων κινασών με αποτέλεσμα η οδός JAK/STAT να παραμένει σε συνεχή διέγερση παρακάμπτοντας την αρχική οδό. Θα πρέπει τέλος να τονιστεί ότι υπάρχει κίνδυνος, για κάποιους ασθενείς η ευφορία από το ενδεχομένως εντυπωσιακό αρχικό κλινικό αποτέλεσμα από το ruxolitinib, να αποτρέψει ή να καθυστερήσει απaráδεκτα τους κατάλληλους ασθενείς από την αλλογενή μεταμόσχευση, τη μόνη δυνητικά θεραπεία ίασης.

6. Άλλες Θεραπευτικές επιλογές

Σπληνεκτομή: Παραδοσιακά οι ενδείξεις της σπληνεκτομής είναι:

1. Συμπτωματική πυλαία υπέρταση με ασκίτη και κίρσους οισοφάγου.
2. Ανθεκτική στη θεραπεία σπληνομεγαλία με σοβαρή καχεξία, ανθεκτικές μεταγγίσεις συμπτκνωμένων ερυθρών και σοβαρό υπερσπληνισμό.

Είναι διαδικασία με μεγάλη περιεγχειρητική θνητότητα 5-10%, ενώ η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει σοβαρή μετεγχειρητική νοσηρότητα με θρομβωτικά επεισόδια ή αιμορραγίες, εκσεσημασμένα και ανεξέλεγκτη θρομβοκυττάρωση, λευκοκυττάρωση ή ηπατομεγαλία.

Ακτινοβολία: Κυρίως χρησιμοποιείται σαν ανακουφιστική ή αποσυμπτωστική θεραπεία σε διάφορες περιοχές εξωμυελικής αιμοποίησης πχ πλευρές, σπόνδυλοι, περιτόναιο κτλ. και συνήθως επαρκεί μικρή δόση ακτινοβολίας. Η ακτινοβολία του σπληνός σαν εναλλακτική επιλογή της σπληνεκτομής σε αδύναμους ασθενείς, προσφέρει παροδικά αποτελέσματα (συνήθως <6 μήνες) με σοβαρή τοξικότητα και βαριές παρατεταμένες κυτταρικές πενίες.

ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας





Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554
E-mail: info@idelhema.gr
www.idelhema.gr