

## Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera

Jean-Jacques Kiladjan, Bruno Cassinat, Sylvie Chevret et al.

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Avicenne, Service d'Hématologie Clinique and Paris 13 University, Bobigny, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Unité de Biologie Cellulaire et al.

*Blood*, 15 October 2008, Vol. 112, Number 8, pp. 3065–3072

Polycythemia vera (PV) je myeloproliferativní onemocnění (MPD) vyznačené rizikem trombotických komplikací a ve vzdálenějším průběhu rizikem vývoje do myelofibrózy (MF), myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní leukemie (AL). Ve vztahu k patofyziologii a diagnóze se uplatňuje konzistentně aktivní mutace JAK2V617F, která může být prognostickým znakem, protože procento cirkulujících mutovaných alel (% V617F) se jeví signifikantně vyšší u pacientů s vaskulárními komplikacemi. Procento V617F může být rovněž dobrým prostředkem k monitorování minimální reziduální nemoci a hodnocení účinnosti léčby.

Hlavním cílem léčby PV je redukovat vaskulární riziko a předejít vývoji do MF, MDS a AL. Hydroxyurea (HU) je obvykle užívána v léčbě PV u nemocných, kteří potřebují cytoreduktivní terapii, i když nebylo nikdy prokázáno prospektivními klinickými studiemi, že je účinnější a méně toxická než ostatní látky užívané při léčbě PV. Navíc není schopna eradikovat maligní klon u PV. Konečně může HU v kombinaci s jinými terapeutickými látkami zvyšovat riziko vzniku AL. Neleukemogenní látky jsou častěji doporučovány u mladších pacientů, kteří potřebují cytoreduktivní terapii.

Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) je neleukemogenní látka, která prokázala účinnost v léčbě PV již více než 20 let. Může indukovat cytogenetickou remisi nebo zvrát z monoklonální na polyklonální povahu hemopoézy v některých případech a může tak mít dopad na maligní klon. Širší použití je limitováno vzhledem k parenterální aplikaci, nákladům, toxicitě, která vede u části pacientů (přibližně 20 %) k přerušení léčby. Nedávné studie s pegylovanými (peg) formami ukázaly zvýšení tolerance a účinnosti u pacientů s hepatitidou léčených IFN- $\alpha$ . U pacientů s esenciální trombocytemií (ET) a PV bylo provedeno více studií s peg IFN- $\alpha$ -2b, avšak jiná alelická forma IFN- $\alpha$ -2, tj. IFN- $\alpha$ -2a nebyla dosud testována u MPD.

Referovaná práce podává výsledky ukončené multicentrické studie fáze 2 s pegylovanou formou IFN- $\alpha$ -2a u 40 pacientů s PV. První studie s tímto IFN- $\alpha$ -2a stejných autorů (studie fáze 1) u MDS byla publikována v r. 2006 (*Blood*; 108: 2037 – 2040. High molecular response rate of polycythemia vera treated with pegylated interferon alfa-2a.).

V této ukončené studii fáze 2 je vyhodnocena účinnost peg IFN- $\alpha$ -2a u PV včetně klinické a molekulární odpovědi, tolerance a bezpečnosti a monitorování reziduální nemoci pomocí kvantifikace JAK2V617F (%V617F). Z plánovaných 40 pacientů zařazených do studie od září 2004 – 2005 byli 3 pacienti vyřazeni: jeden nesplňoval kritéria, u jednoho byl stažen souhlas před zahájením léč-

by a u jednoho byla těžká alergická reakce při první injekci peg IFN- $\alpha$ -2a, kdy pacient měl v anamnéze alergie na čtetné látky. Analýza byla provedena k referenčnímu datu leden 2008 u 37 nemocných. Medián sledování byl 31,4 měsíců (rozmezí 26,4 až 35,1 měs.).

Všech 37 pacientů odpovědělo na peg IFN- $\alpha$ -2a při hodnocení za 12 měs. (primární end point studie). U 35 pacientů došlo ke kompletní remisi (94,6 %), ve 2 případech dosažena jen parciální remise (5,4 %). 29 pacientů ze 37 (78,4 %) dostávalo od zařazení do studie pouze peg IFN- $\alpha$ -2a, 8 bylo zařazeno na jiný režim, včetně HU (n = 7) nebo na režim flebotomií (n = 1).

Důvodem na převedení na jiný režim byla toxicita u 6 nemocných a u jednoho dosažení pouze hematologické parciální remise. Vedlejší reakce (sekundární end point) byly zaznamenány u 33 nemocných (89 %) během prvních 12 měsíců studie, zatímco zbývajících 4 (11 %) zůstali bez vedlejších reakcí. Všechny vedlejší reakce byly stupně 1 a 2, kromě jednoho se stupněm 3 kožní toxicity. Procento nemocných s vedlejšími reakcemi klesalo lehce v průběhu léčby. Přehled vedlejších účinků je podrobně specifikován podle měsíců trvání léčby. Nejčastější toxicita během prvního měsíce zahrnovala muskuloskeletovou bolest, kožní toxicitu, celkovou astenii, GIT obtíže. Molekulární odpověď byla monitorována celkem na 152 vzorcích získaných od 29 pacientů s mutací JAK2V617F. Vykazovala pokles % V617F u 26 pacientů (tj. 89,6 %). Medián poklesu V617F z 45 % před podáváním peg IFN- $\alpha$ -2a na 22 %, 17,5 %, 5 % a 3 % po 12, 18, 24 a 36 měsících. Molekulární kompletní remise (JAK2V617F neprokazatelná) byla dosažena u 7 pacientů, trvající od 6 do 18 měsíců. Perzistovala po vysazení léčby peg IFN- $\alpha$ -2a u 5 nemocných. U žádného pacienta nedošlo během léčby ke vzniku trombózy nebo krvácení.

Výsledky studie ukázaly, že podávání neleukemogenní látky IFN- $\alpha$ -2a přineslo u vysokého počtu nemocných s PV hematologickou a molekulární odpověď s omezenou toxicitou. Může dokonce eliminovat mutovaný klon JAK2 ve vybraných případech. Výsledky též položily otázku včasného přístupu k léčbě pomocí peg IFN- $\alpha$ -2a vzhledem ke snížení rizika vaskulární komplikace při účinné kontrole krevních parametrů a redukcii mutovaného klonu. Tato léčba též může redukovat požadavky na flebotomie a možnost vývoje do myelofibrózy. Práce diskutuje možný mechanismus působení IFN- $\alpha$ -2a na JAK2. Vysoký poměr dosažených kompletních molekulárních remisí může otvírat nové perspektivy v léčbě PV.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.