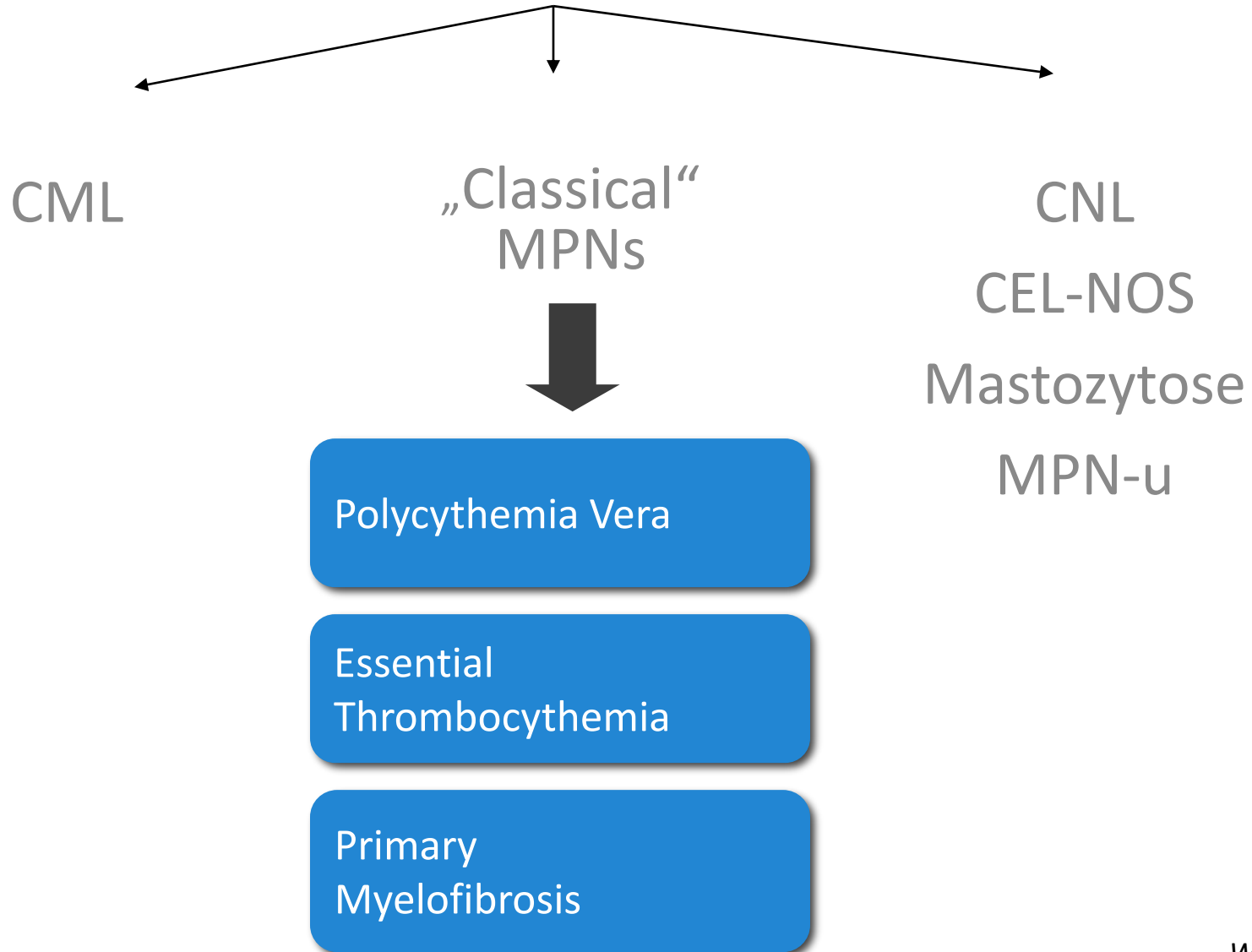


Myeloproliferative Neoplasien (MPN) - Facharztkurs

Dr. med. Peter Herhaus, III. Medizinische Klinik für Hämatologie und
internistische Onkologie , Technische Universität München



Myeloproliferative Neoplasien: Einteilung



Erworbene klonale Veränderung der hämatopoietischen Stammzelle

MPNs weisen überlappende Merkmale auf und können ineinander übergehen

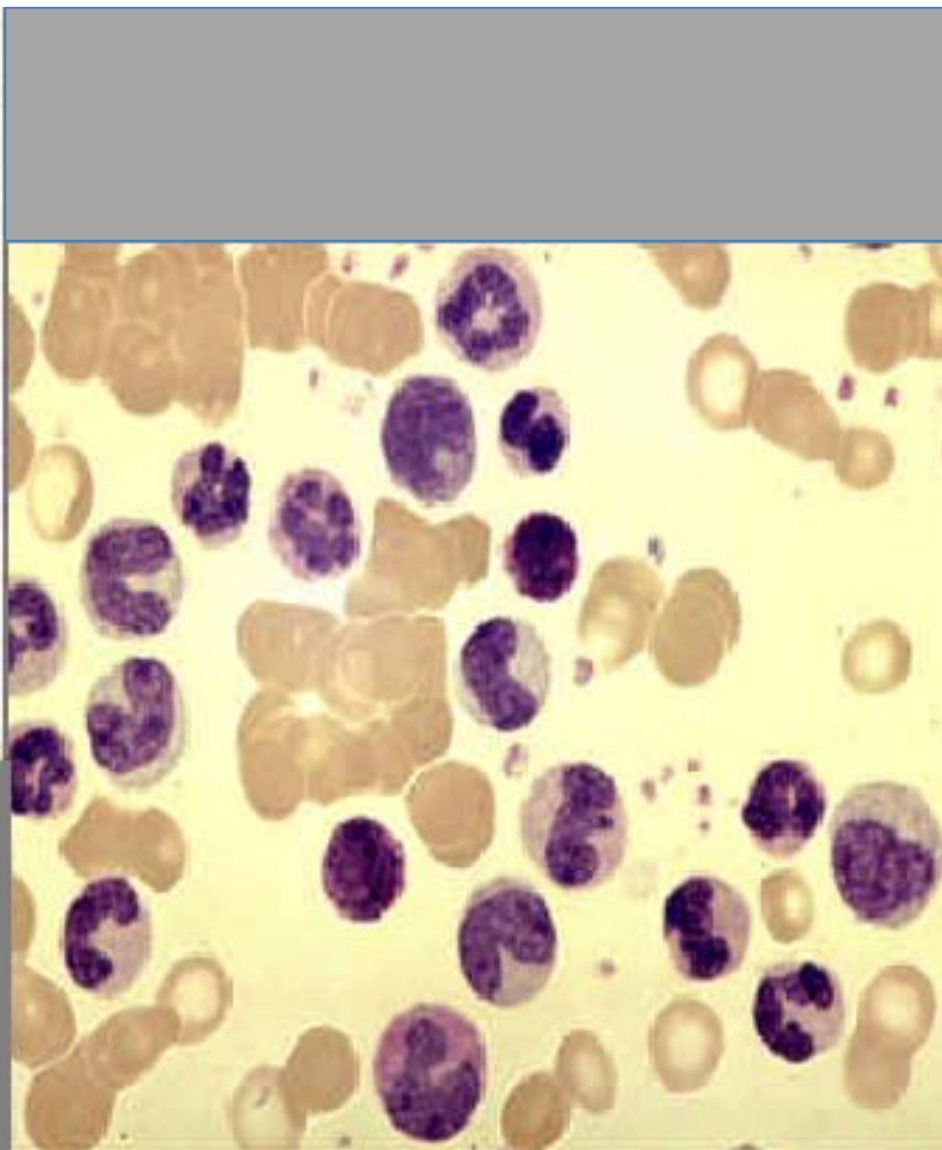
proliferative Aktivität im Knochenmark erlaubt in der Regel die Zuordnung:

1. essenzielle Thrombozythämie (ET): Thrombozytose
2. Polycythaemia vera (PV): Hämatokriterhöhung
3. chronische myeloische Leukämie (CML): Granulozytose
4. idiopathische Myelofibrose (IMF): extramedulläre BB

Chronische Myeloische Leukämie (CML)



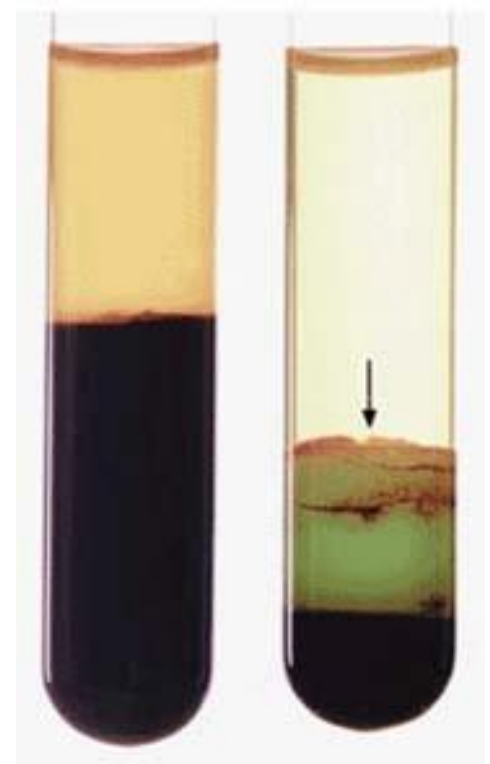
1845 Virchow: Leukämie



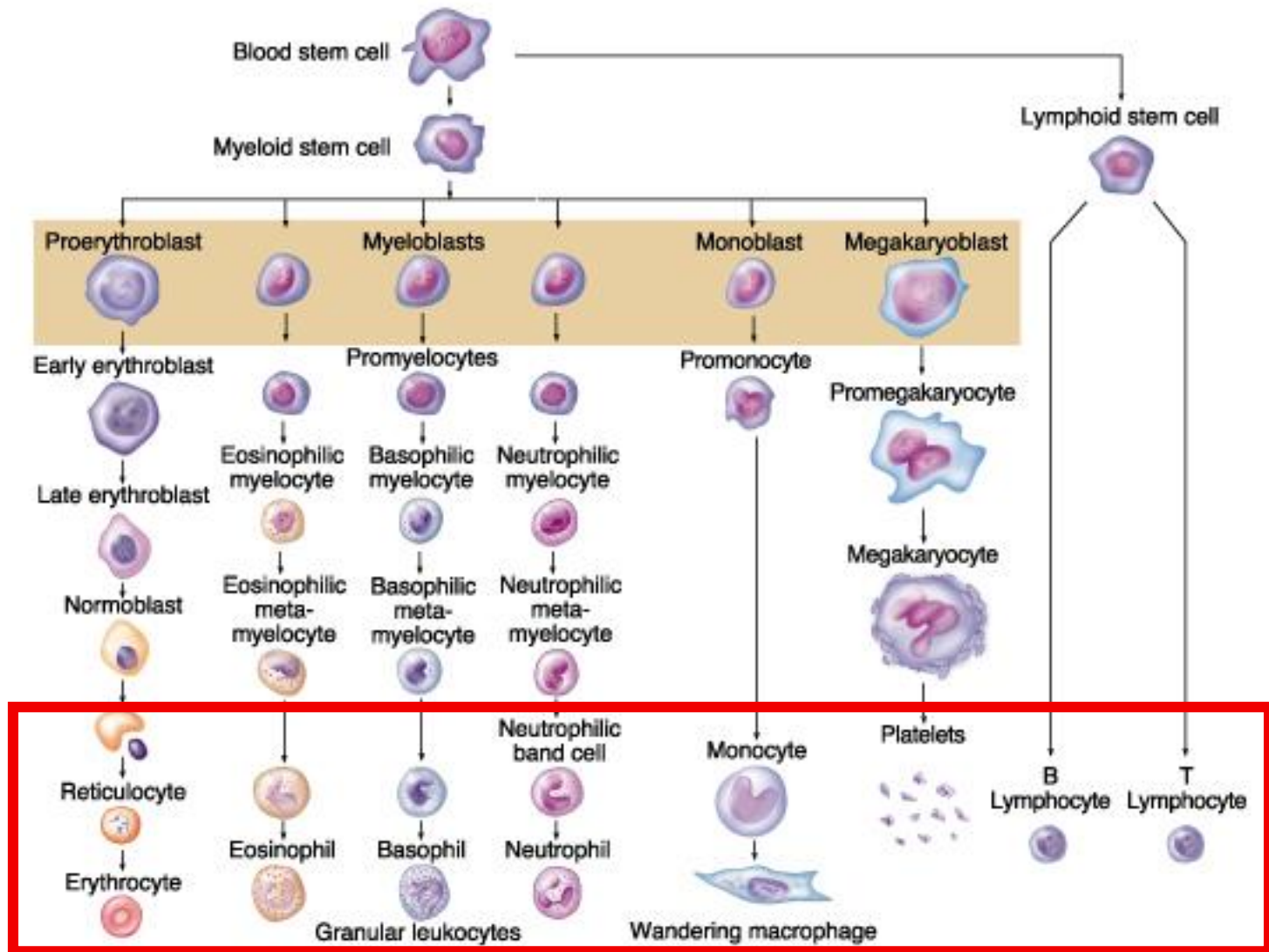
CML Definition

- Klonale Erkrankung mit maligner Entartung einer pluripotenten hämatopoetischen Vorläuferzelle mit exzessiver Produktion reifer (funktionstüchtiger!) Granulozyten
- Ursache: t(9;22)
= Philadelphia-Translokation
= Bcr-Abl

buffy-coat



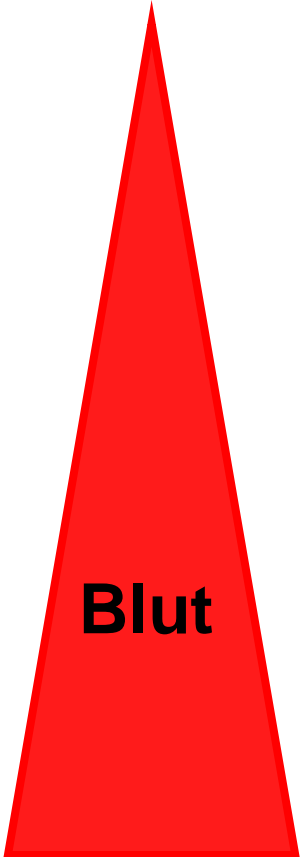
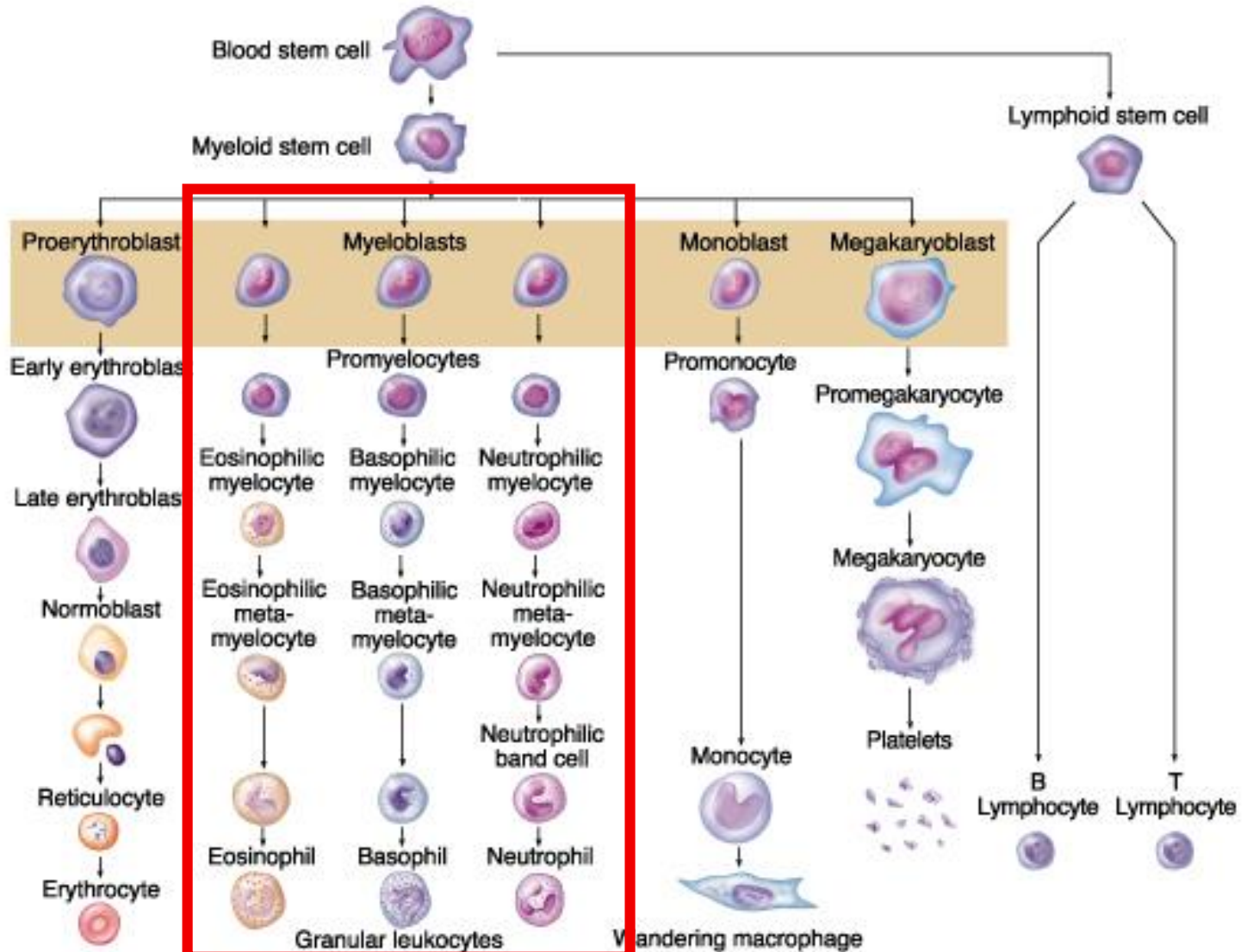
Differenzierung der Blutzellreihen



KM

Blut

CML: "Linksverschiebung"



CML: Klinische Befunde

- **Chronische Phase:**
 - Leukozytose und ggf. Thrombozytose
 - Ausschwemmung unreifer myeloischer Zellen: Linksverschiebung
 - Extramedulläre Hämatopoese Splenomegalie
 - Myeloproliferation im Knochenmark, Verschiebung der Relation Erythropoese/Granulopoese zur Granulopoese, Linksverschiebung, verstärkte Megakaryopoese

CML: Verlauf ohne Therapie

Chronische Phase	Fortgeschrittene Phasen	
	Akzelerierte Phase	Blastenphase (Blastenkrise)
Median 4–6 Jahre Stabilisierung	Mediane Dauer bis zu 1 Jahr	Mediane Überlebensdauer 3–6 Monate Terminale Phase

Aggressivität der Erkrankung



CML: Verlauf ohne Therapie

Chronische Phase	Fortgeschrittene Phasen	
	Akzelerierte Phase	Blastenphase (Blastenkrise)
	<ul style="list-style-type: none"> • Blastenzunahme • B-Symptome • Splenomegalie • Anämie • Thrombos^{↑/↓} 	Biologische wie akute Leukämie

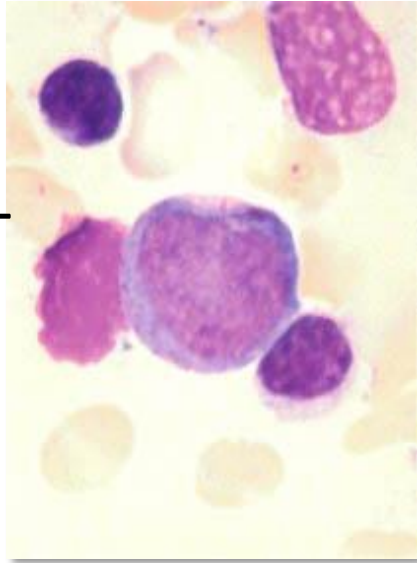


CML: Diagnostik

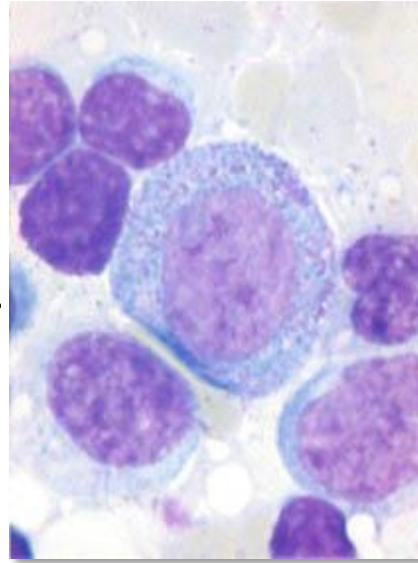
- Zytomorphologie
- Zytogenetik
- Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)
- Molekulargenetik (PCR)

CML: Zytomorphologie

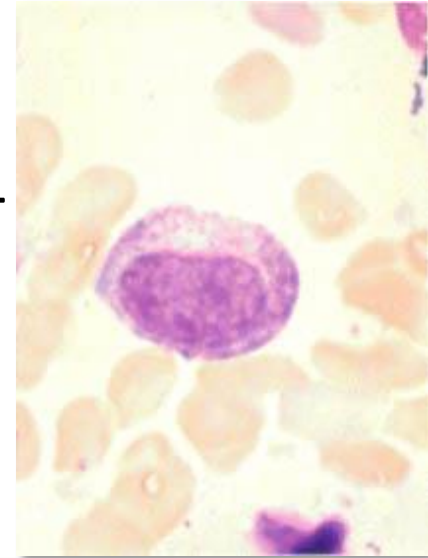
Myelo-
blast



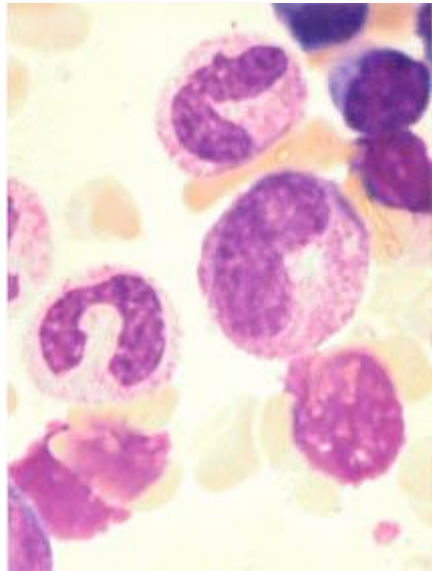
Pro-
myelo-
zyt



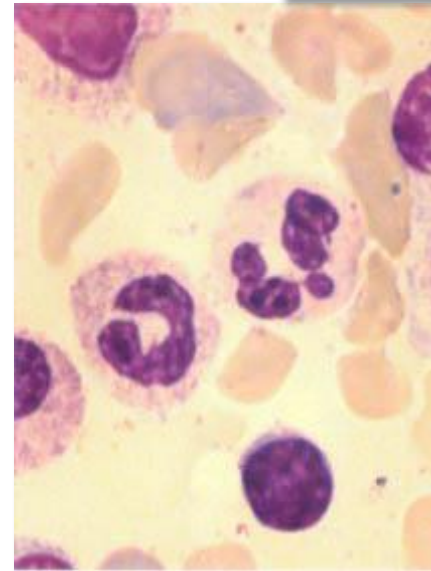
Myelo-
zyt



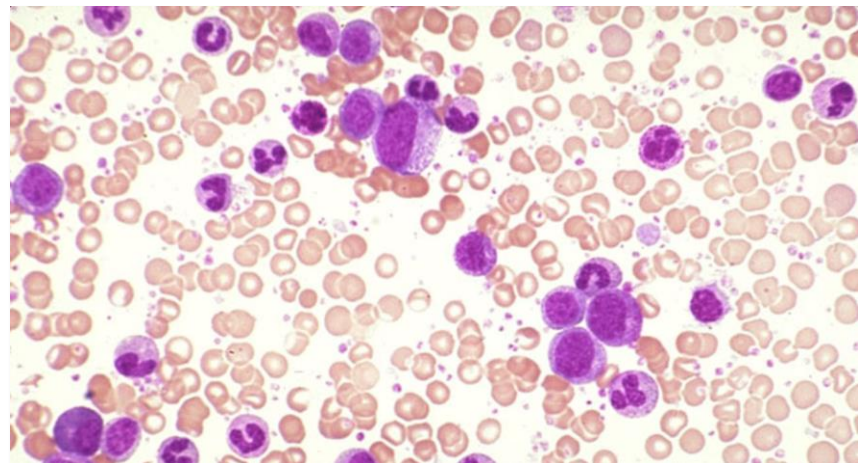
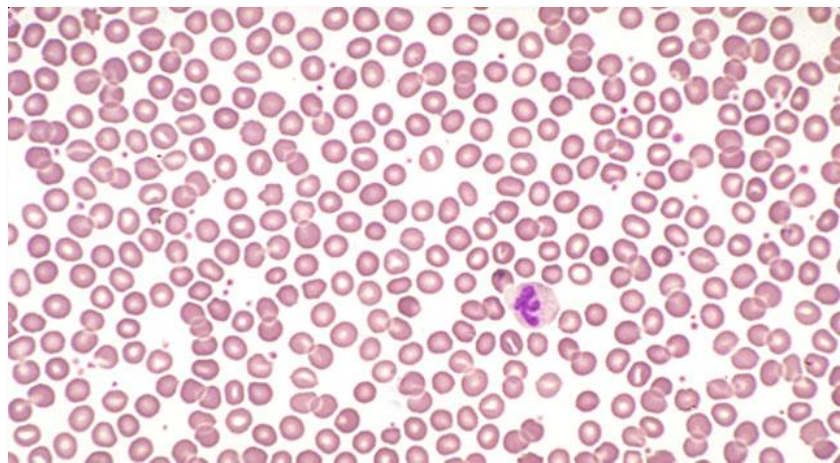
Meta-
myelozyt



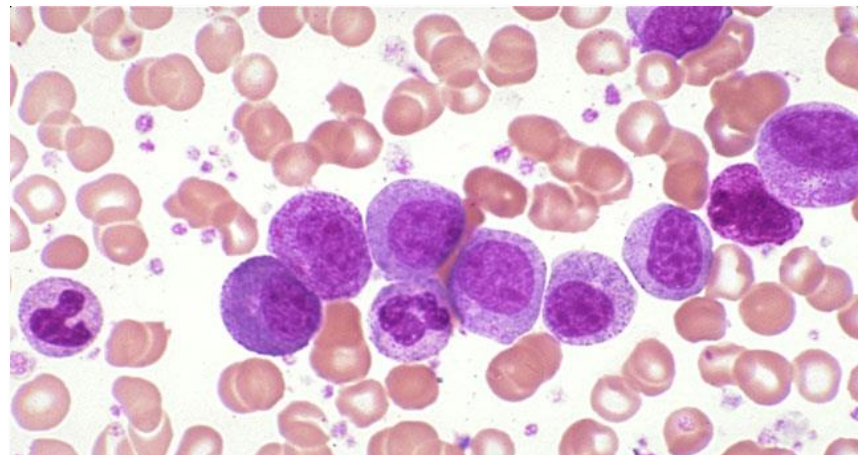
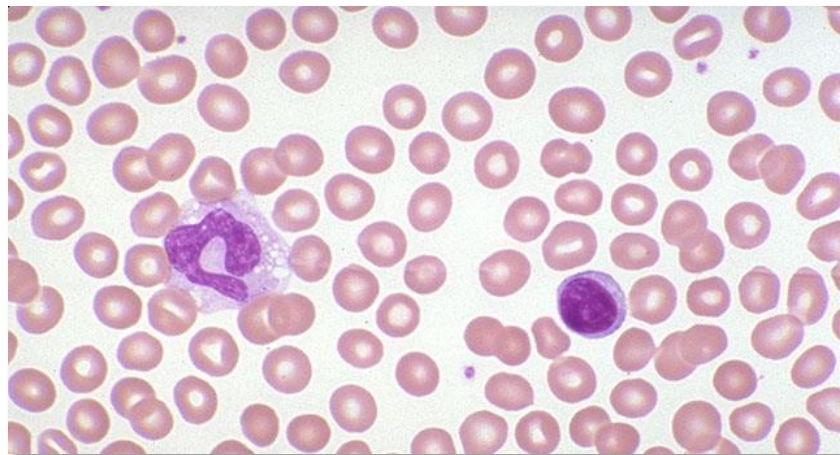
reifer
Granulo-
zyt



CML: Zytomorphologie peripheres Blut, CP



20x

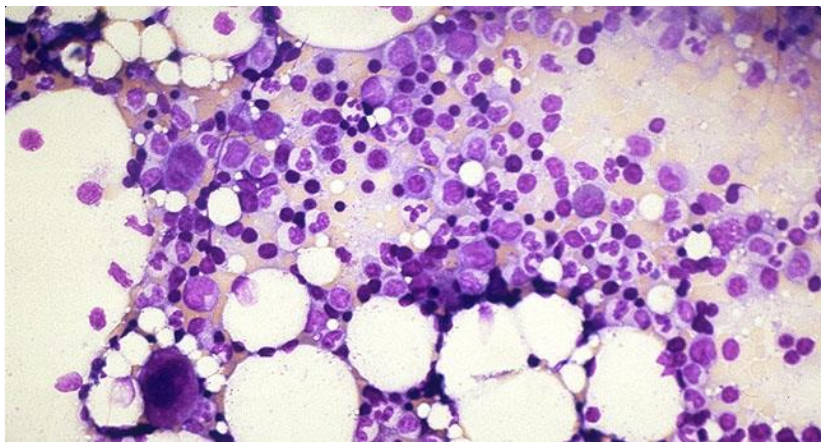


100x

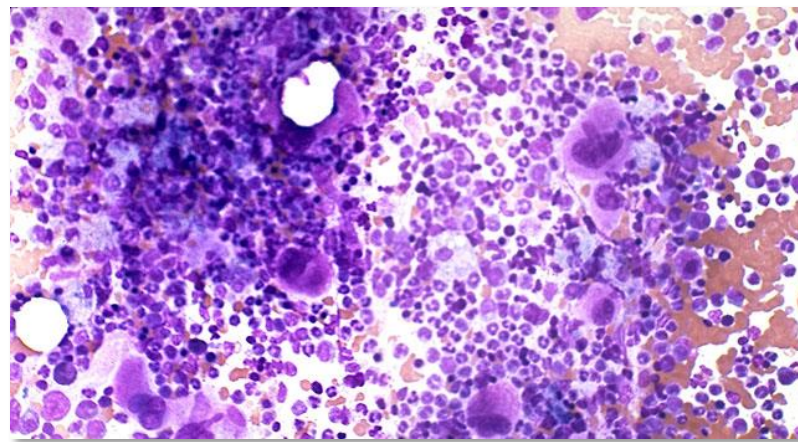
Normales PB

CML CP PB

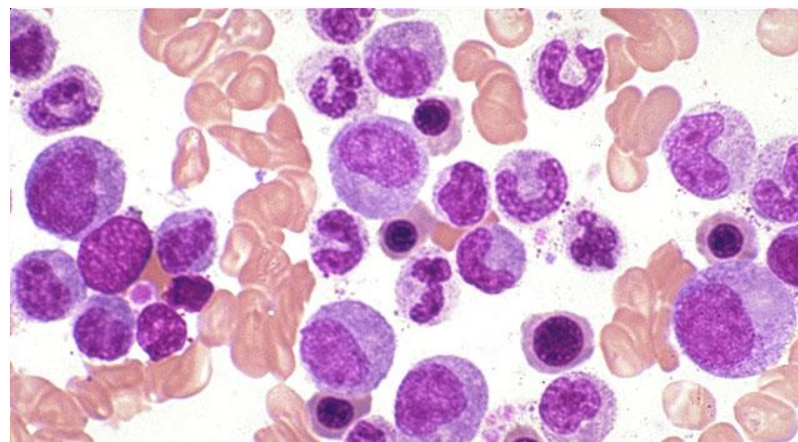
CML: Zytomorphologie Knochenmark, CP



Normales KM



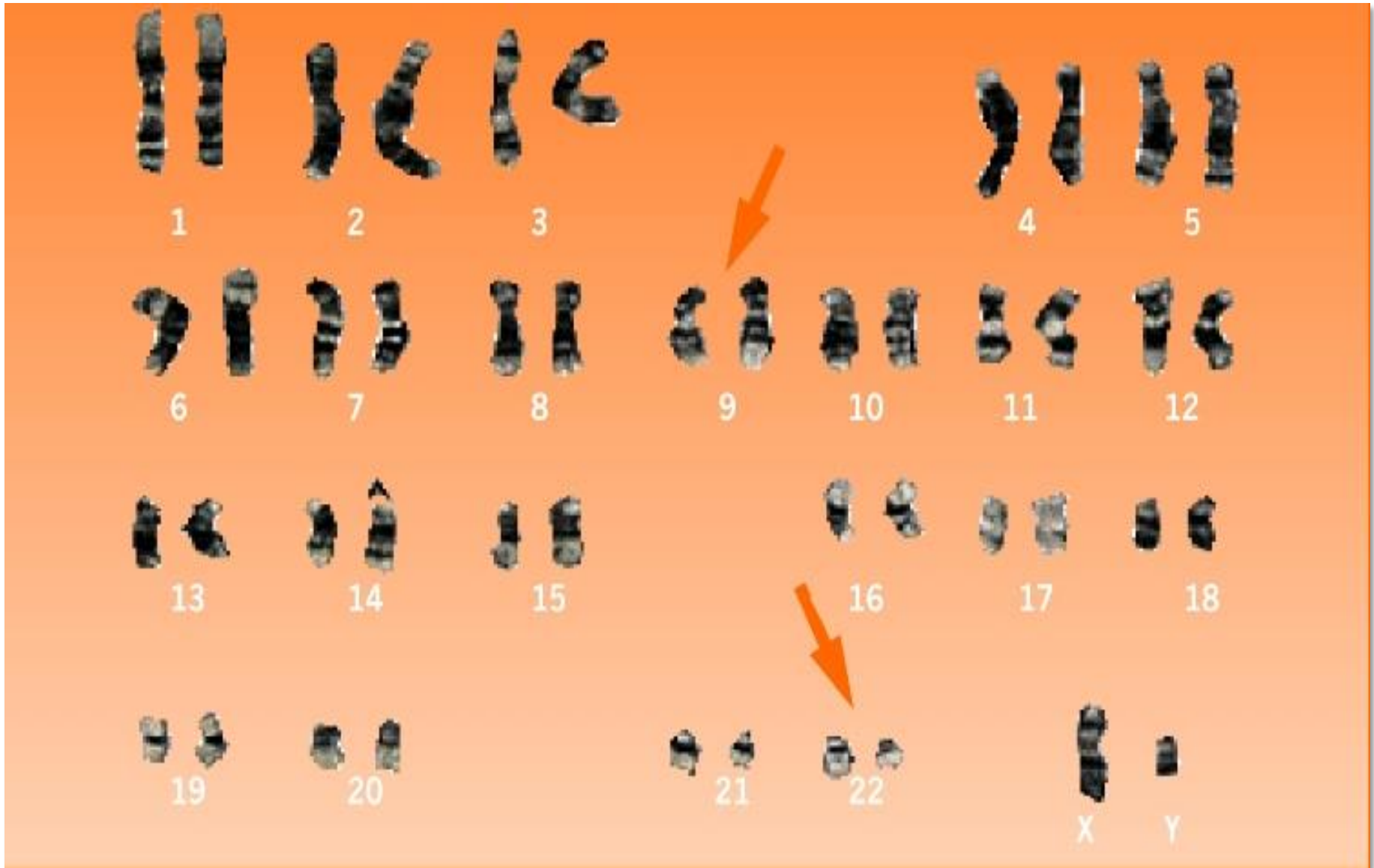
CML-KM



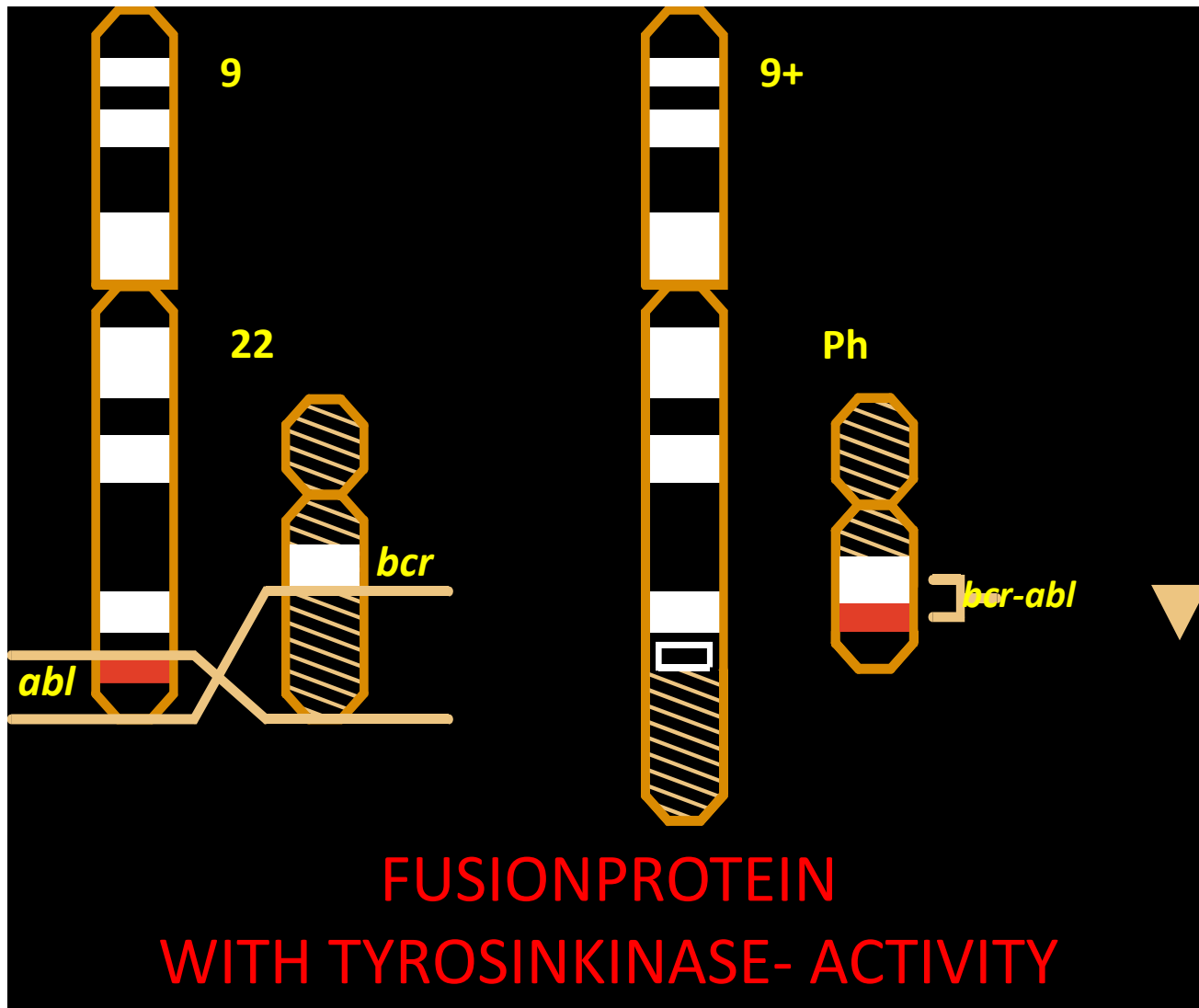
CML: Diagnostik

- Zytomorphologie
- **Zytogenetik**
- Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)
- Molekulargenetik (PCR)

CML: Zytogenetik - Philadelphia-Chromosom



CML: Zytogenetik – Translokation t(9;22)

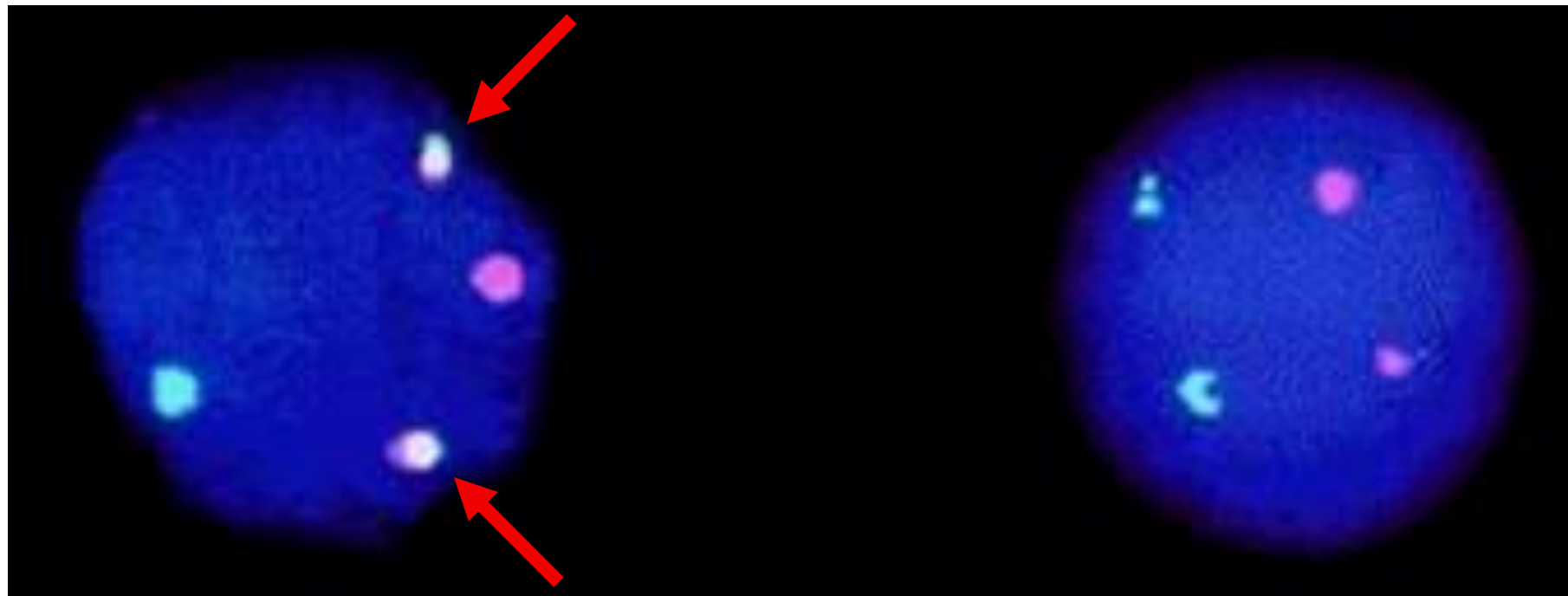


CML: Diagnostik

- Zytomorphologie
- Zytogenetik
- **Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)**
- Molekulargenetik (PCR)

CML: Zytogenetik – FISH

Fluoreszenz in situ Hybridisierung



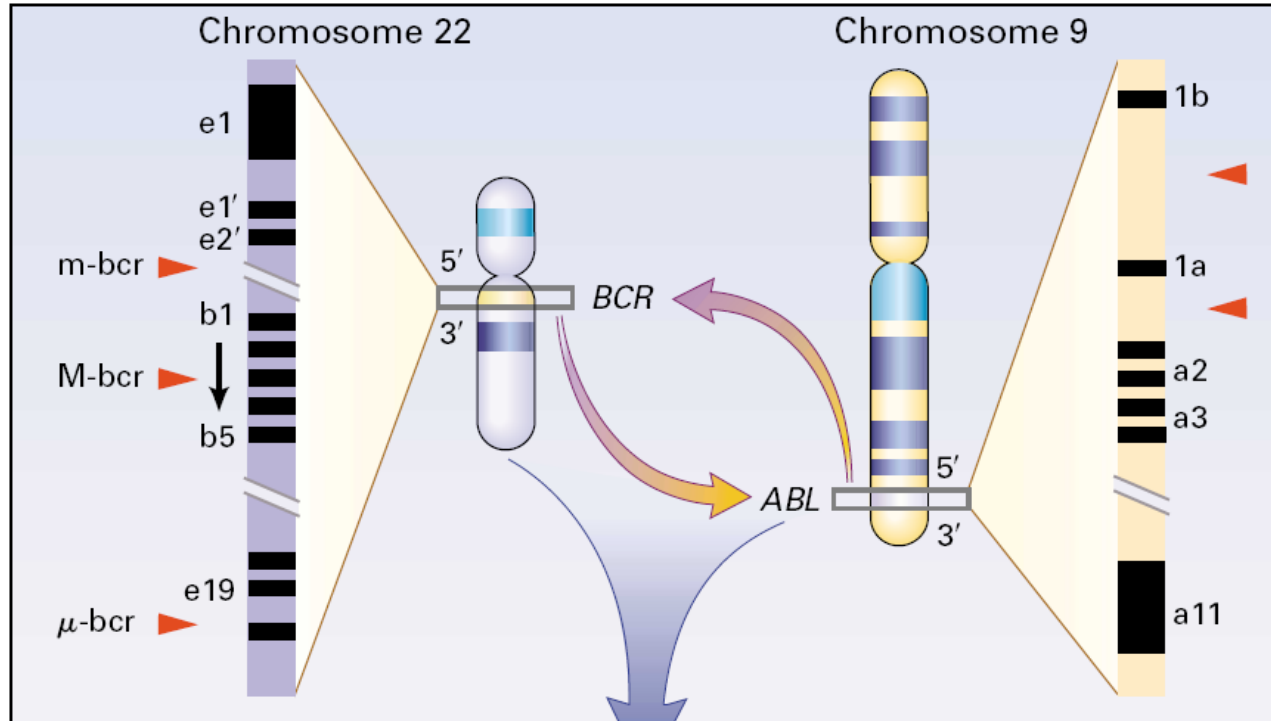
t(9;22)

normal

CML: Diagnostik

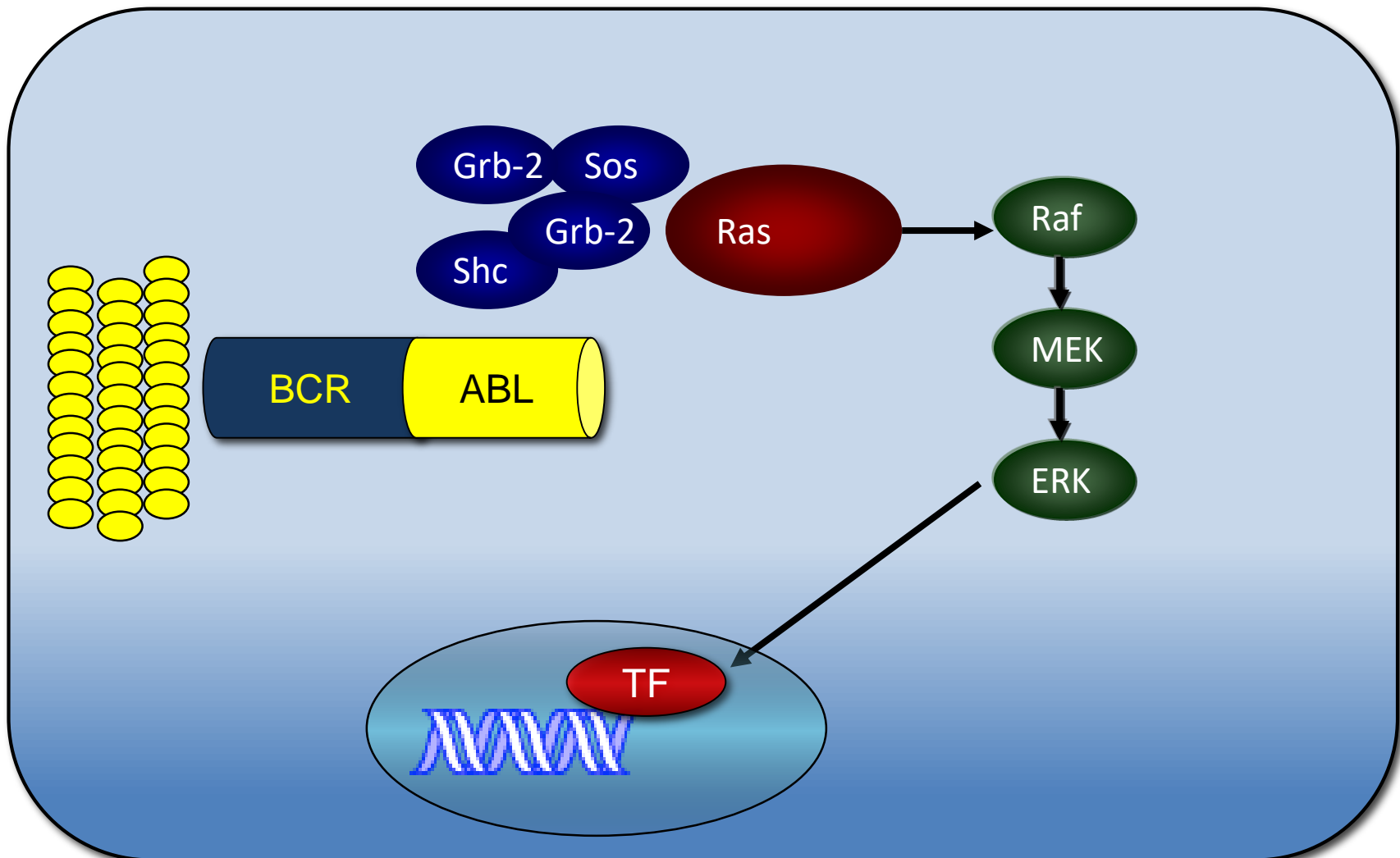
- Zytomorphologie
- Zytogenetik
- Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)
- **Molekulargenetik (PCR)**

CML: Molekulargenetik

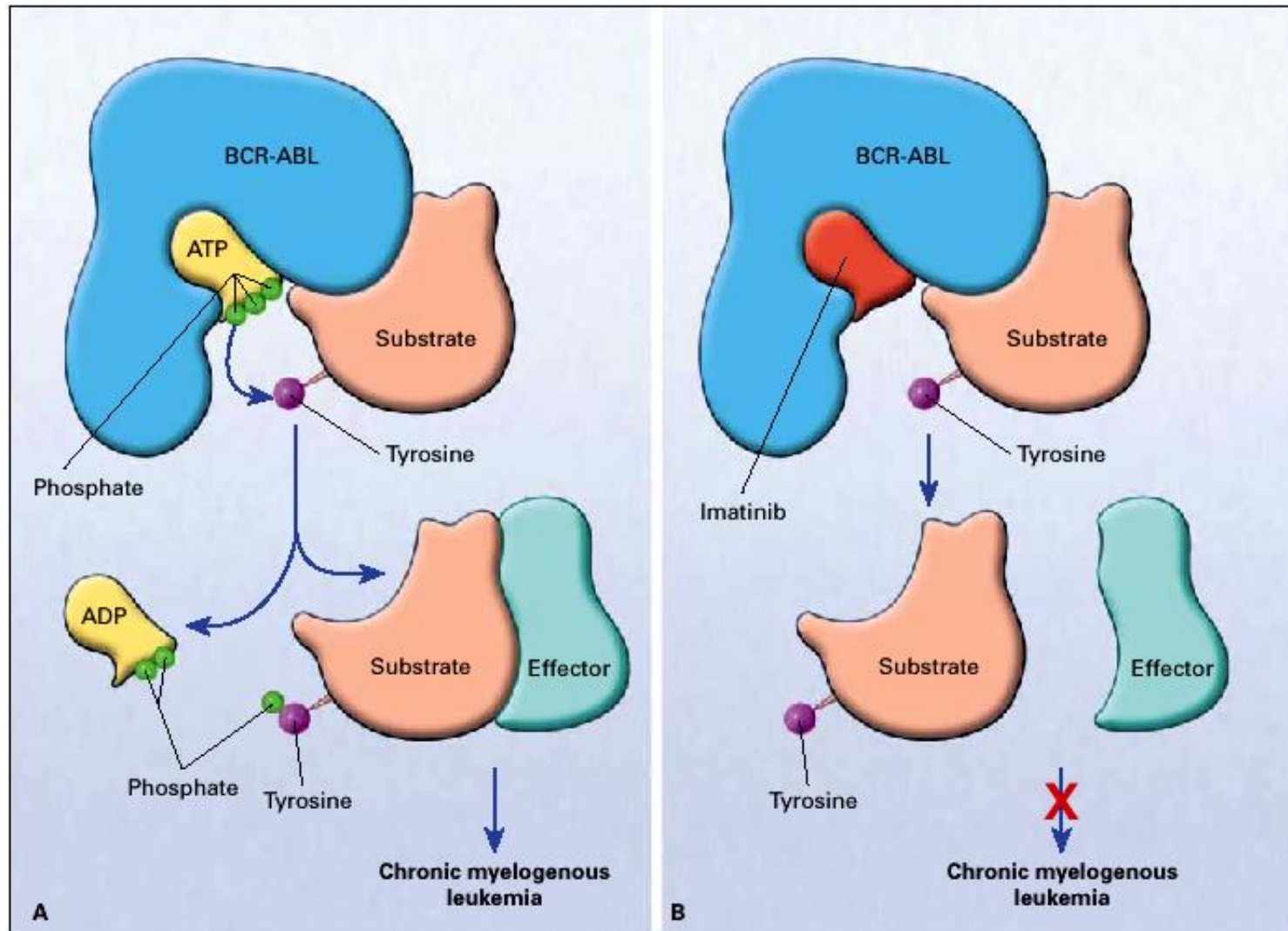


Faderl,
NEJM 1999

BCR-ABL: konstitutiv-aktive Tyrosinkinase



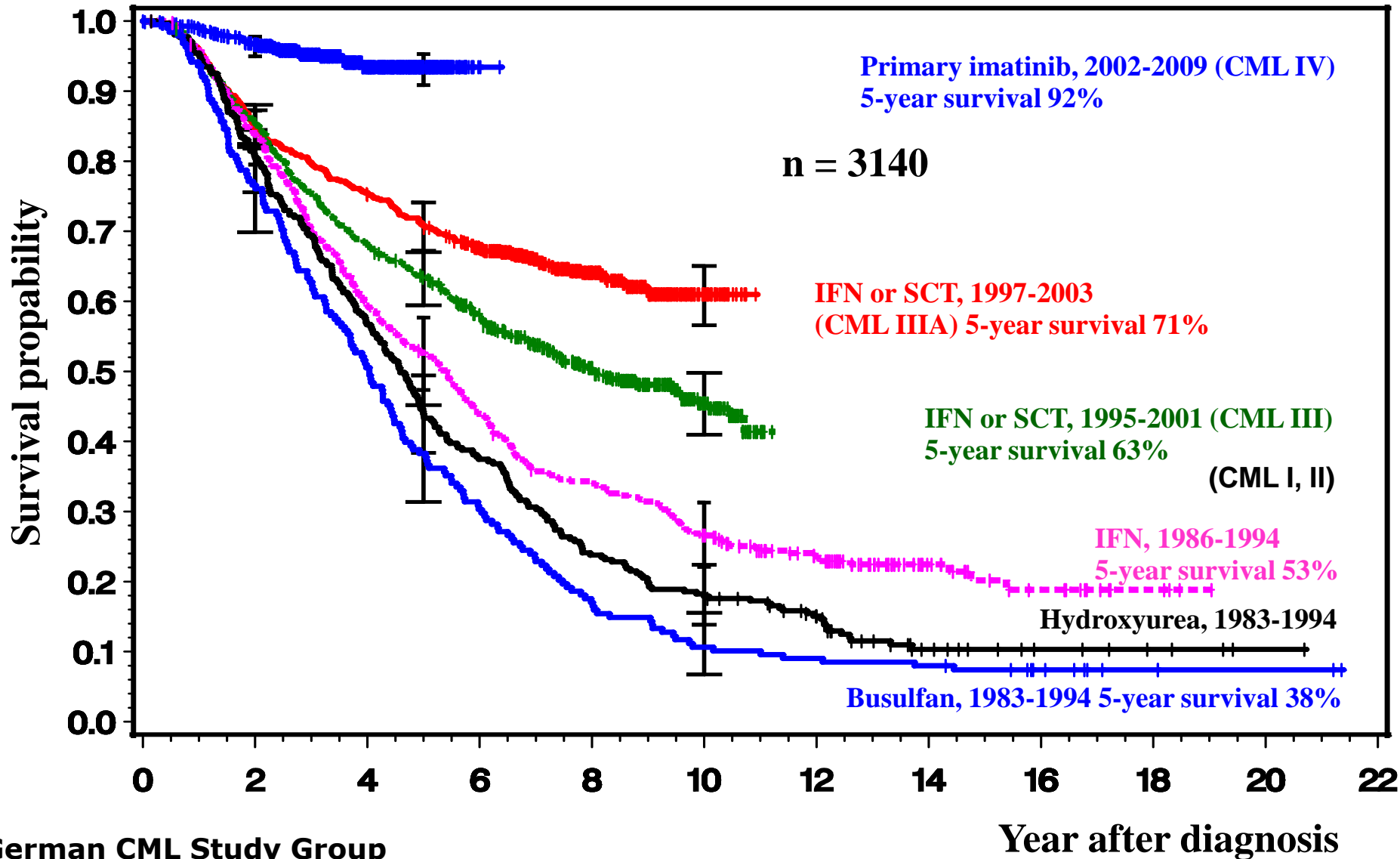
BCR-ABL Inhibition mittels Imatinib (Glivec, STI571)



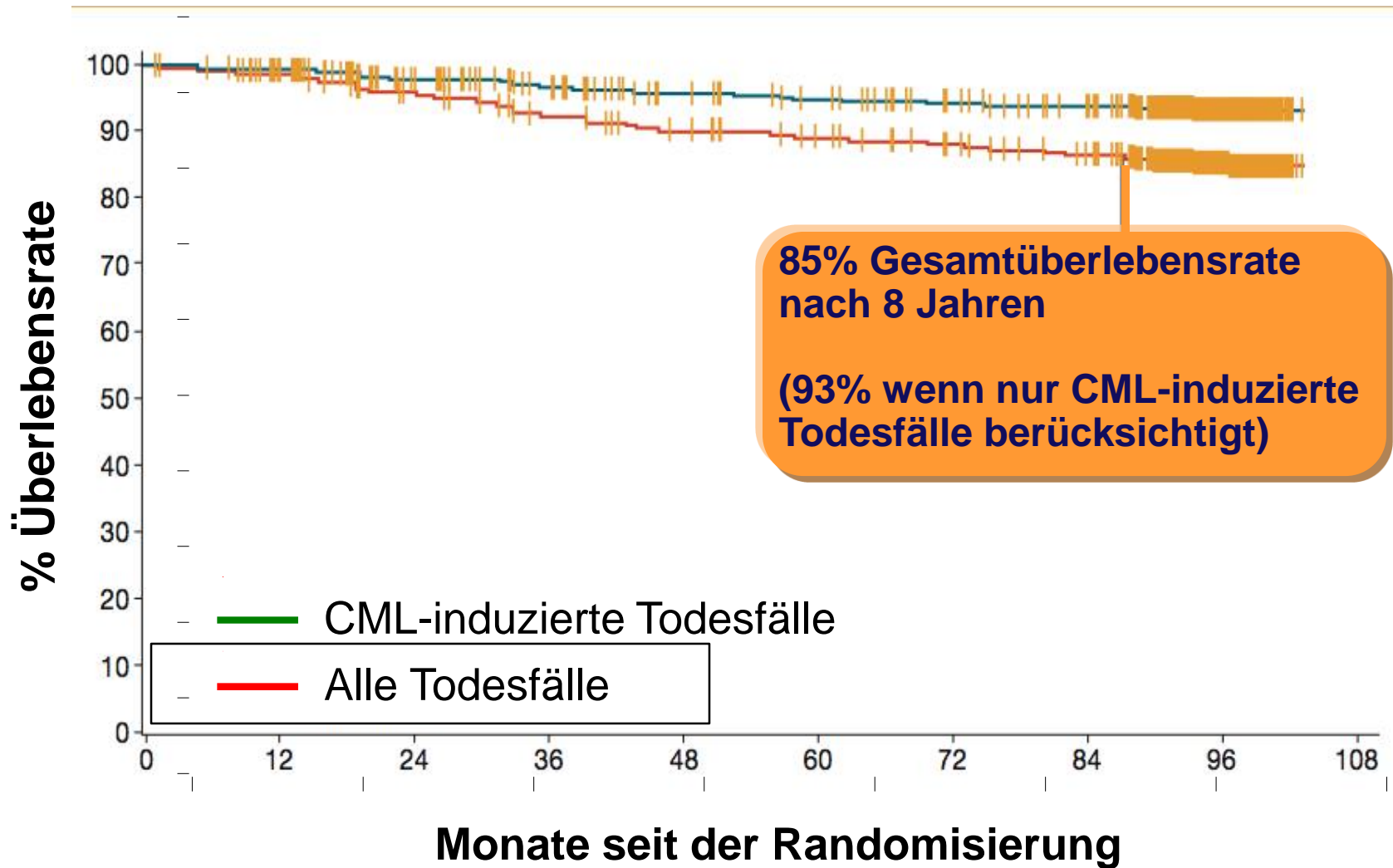
CML: Therapie

- **Chemotherapie** (Hydroxyurea oder Busulfan)
 - Nur Zytoreduktion, kein zytogenetisches Ansprechen
- **Interferon alpha ± Ara-C**
 - Ca. 20-30% zytogenetisches Ansprechen: Besser als alleinige Zytoreduktion
- **Allogene Stammzelltransplantation**
 - Bisher einzige Therapie, zur möglichen Heilung
 - 60% Überleben 7 Jahren, 20% Therapiebed. Mortalität
- **Tyrosinkinaseinhibitor** Imatinib (Glivec), Nilotinib (Tasigna), Dasatinib (Sprycel)
 - Andauernde Remissionen, wenig toxisch
 - Dauertherapie, wahrscheinlich keine Heilung

CML: Prognoseverbesserung 1983-2009

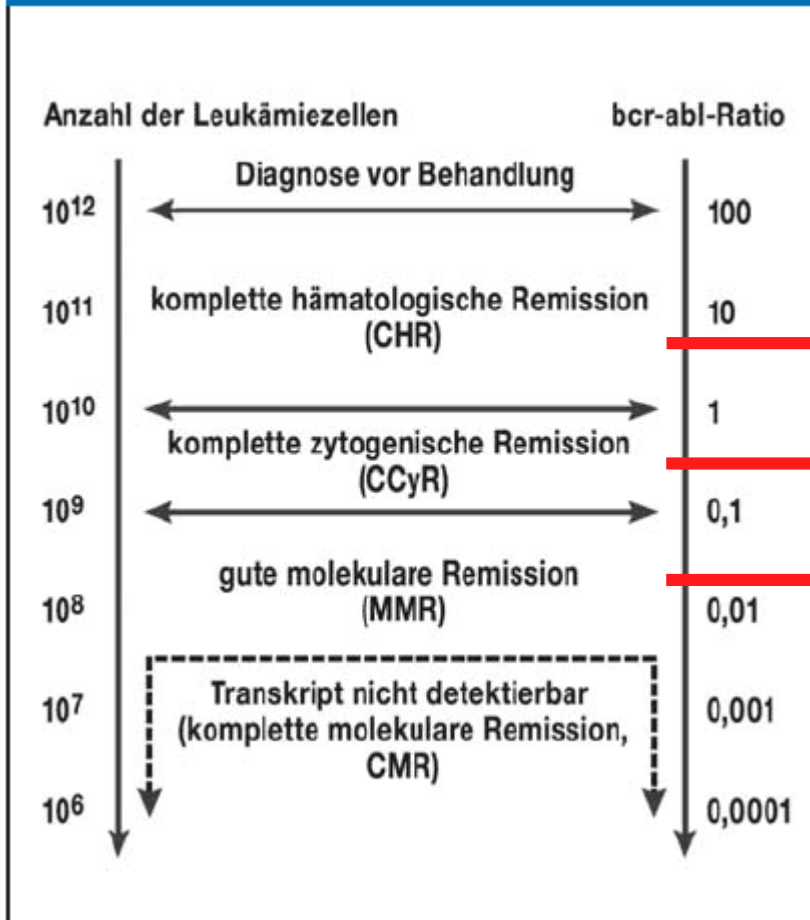


Imatinib in CML -chronische Phase- (IRIS Studie)



“Tiefe” der Remission

GRAFIK 1

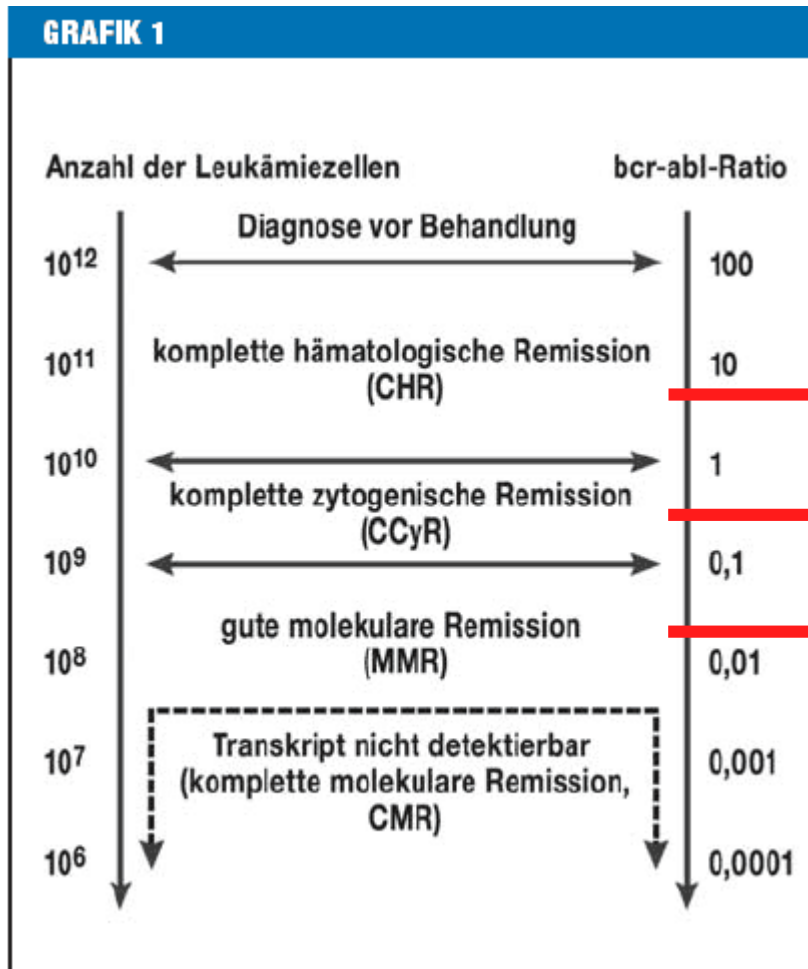


Normales Blutbild

0% Ph+ KM Metaphasen

Bcr-Abl Ratio ≤ 0.10

Remission: Imatinib bei CML in chronischer Phase



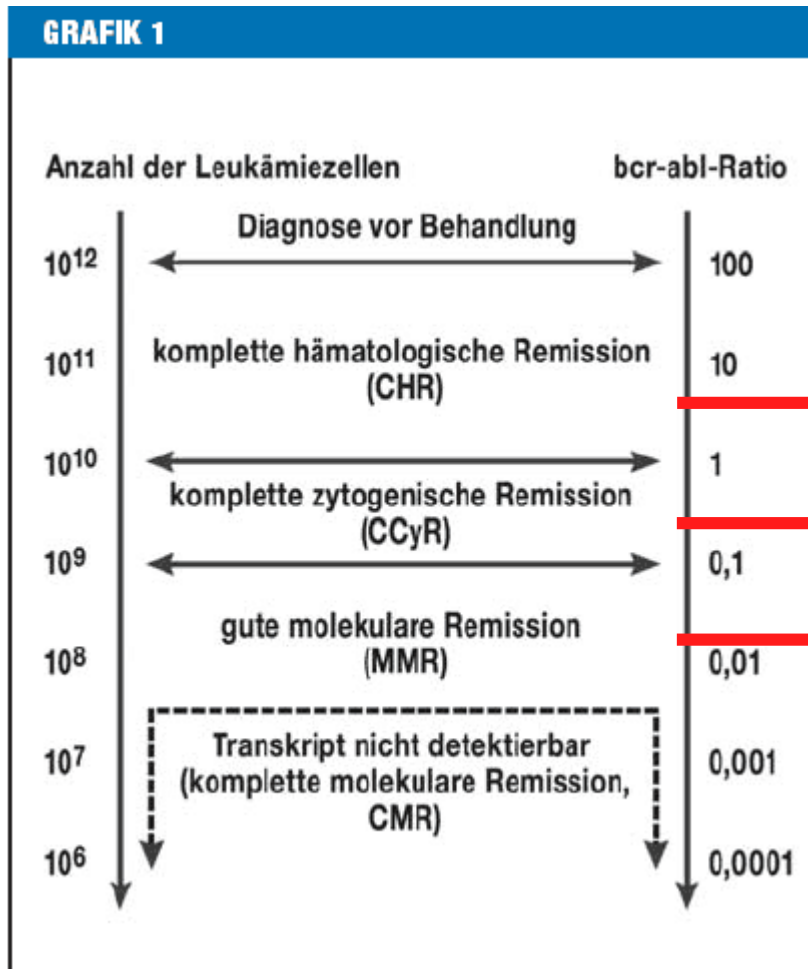
97 %*

83 %*

86 %*

*CML CP IRIS
Studie 8 Jahre

Remission: Therapieziele mit Imatinib

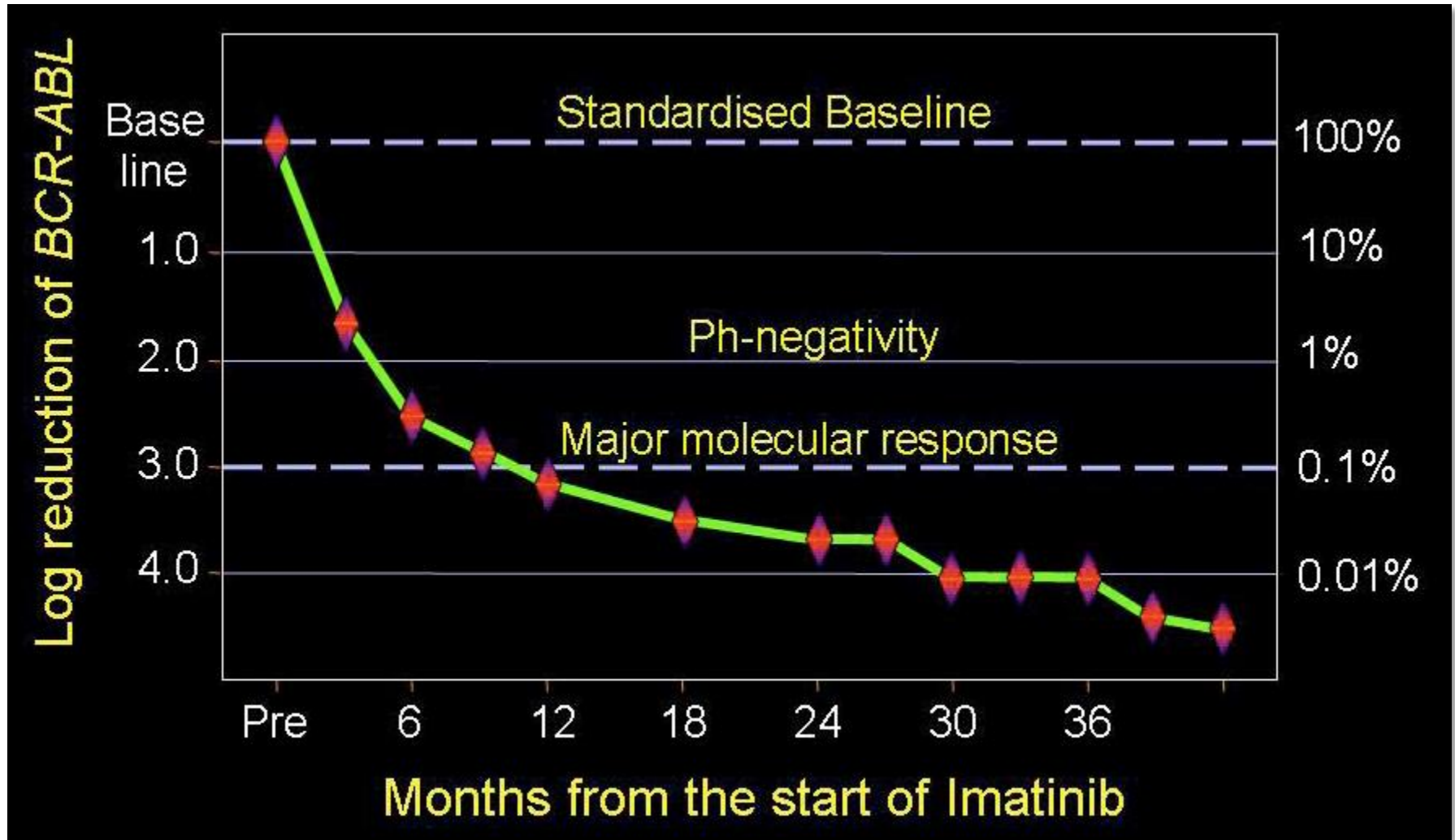


3 Monate: <10%

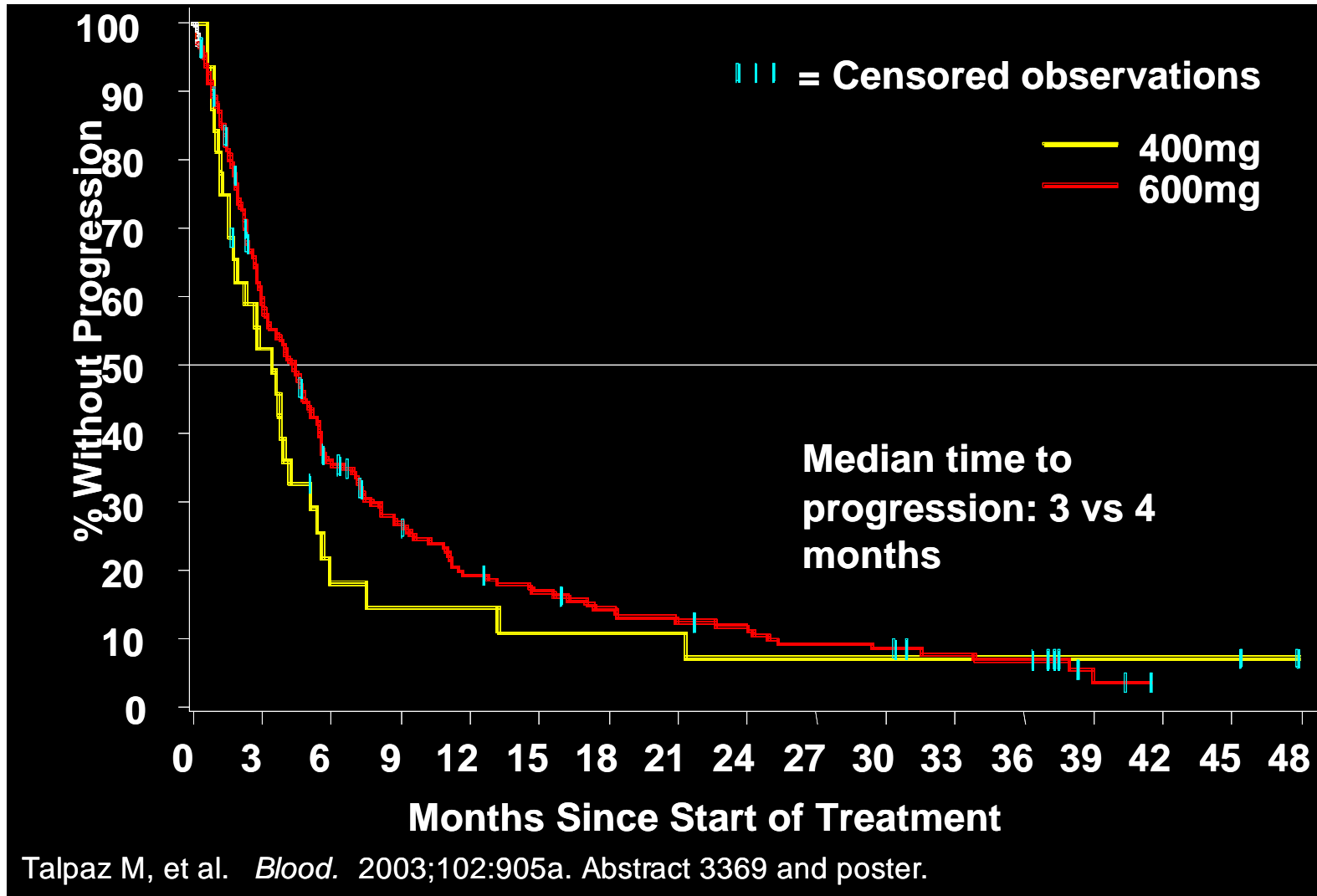
6 Monate: <1%

12 Monate: <0.1%

Verlauf des molekularen Markers (Q-PCR)



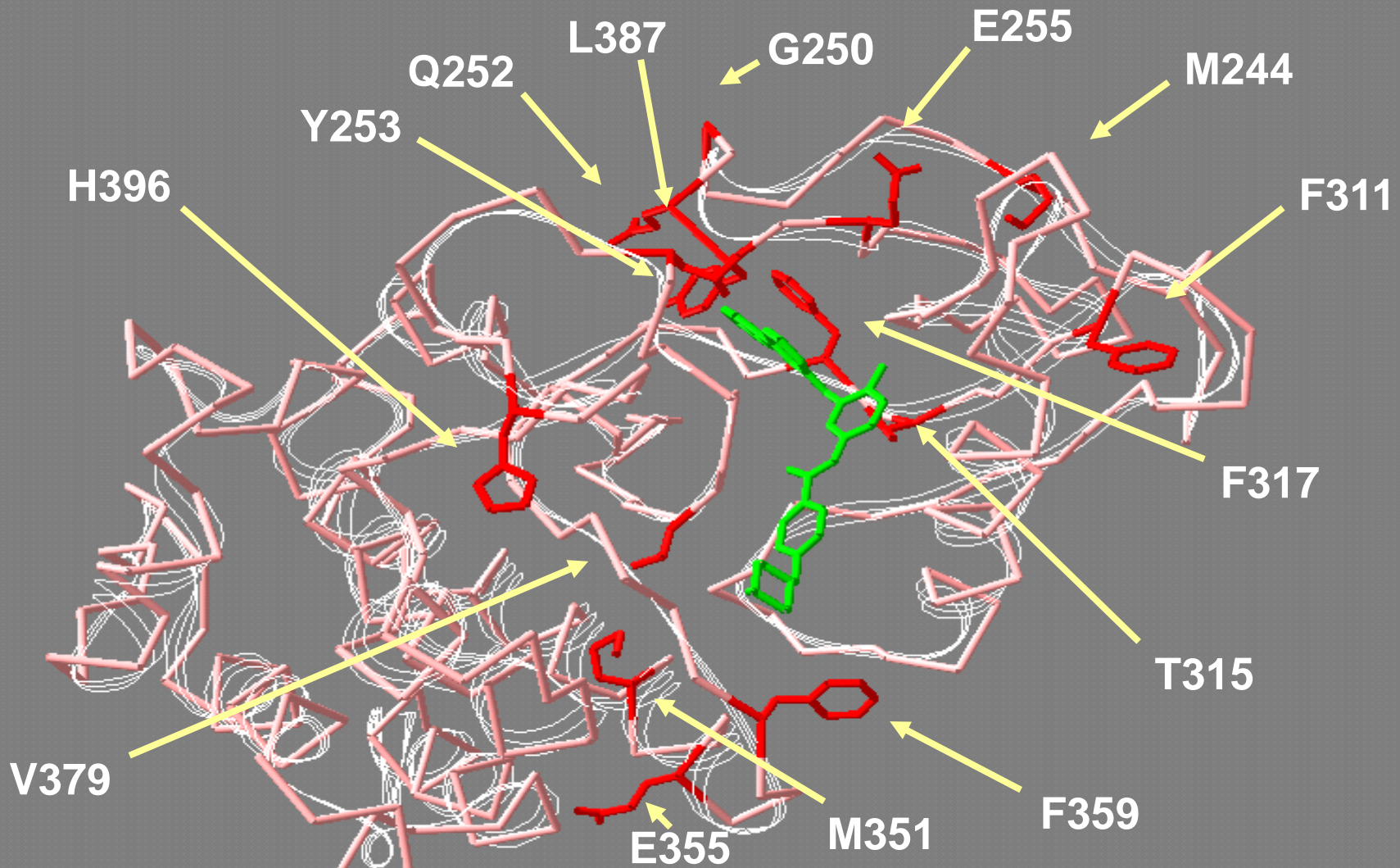
Imatinib in CML Blast Crisis: Rapid Progression



Therapieversagen unter Imatinib

- **Häufigste Ursache für Therapieversagen unter Imatinib: fehlende Compliance der Medikamenteneinnahme (meist beginnend nach 4 Monaten)**
- **Resistenz gegen Imatinib durch erworbene Mutationen in der ATP-Bindungstasche von BCR-ABL**

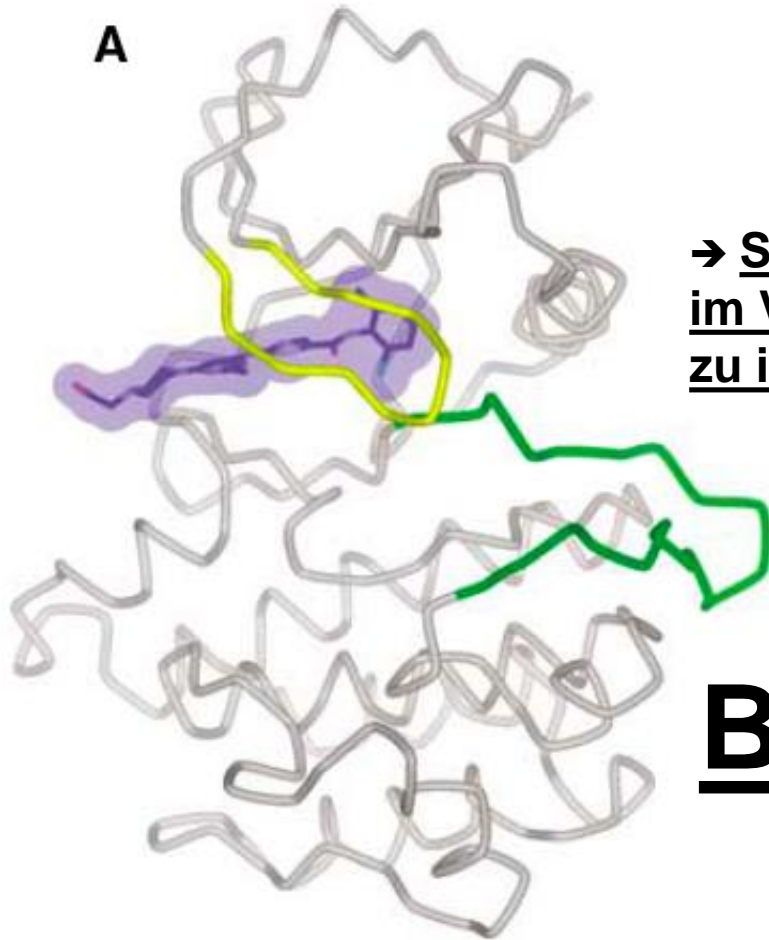
Therapieversagen unter Imatinib



Gorre et al. 2001; von Bubnoff et al. 2002; Branford et al. 2002; Hochhaus et al. 2002; Hofmann et al. 2002; Roche-Lestienne et al. 2002; Shah et al. 2002

Dasatinib

(Sprycel, BMS)



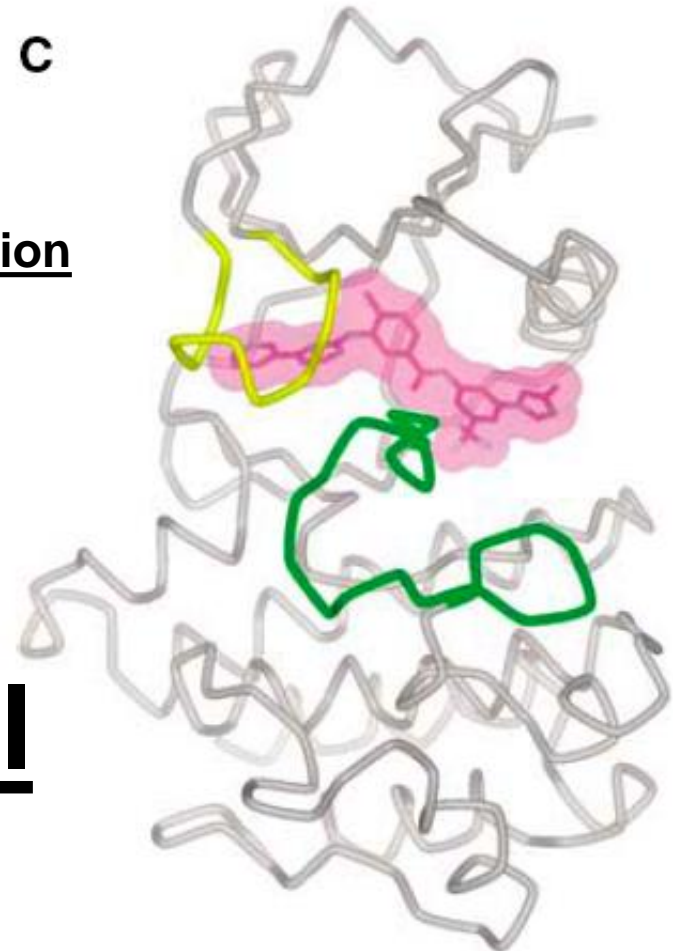
→ Stärkere Inhibition
im Vergleich
zu imatinib

Bcr-Abl

Bindet aktive Konformation
(Tokarski et al. Cancer Research 2006, Manley et al. ASH 2006)

Nilotinib

(Tasigna, Novartis)



Bindet inaktive Konformation
(Weisberg et al. Cancer Cell 2005)
Bessere Passgenauigkeit

Weisberg et al. BJC 2006

Neue Abl Inhibitoren Nilotinib (Tasigna) Dasatinib (Sprycel)

- Können eine Resistenz gegenüber Imatinib durchbrechen
- Können eine Unverträglichkeit gegenüber Imatinib durchbrechen

Neue Abl Inhibitoren Nilotinib (Tasigna) Dasatinib (Sprycel)

Vergleich zu Imatinib Erstlinientherapie:

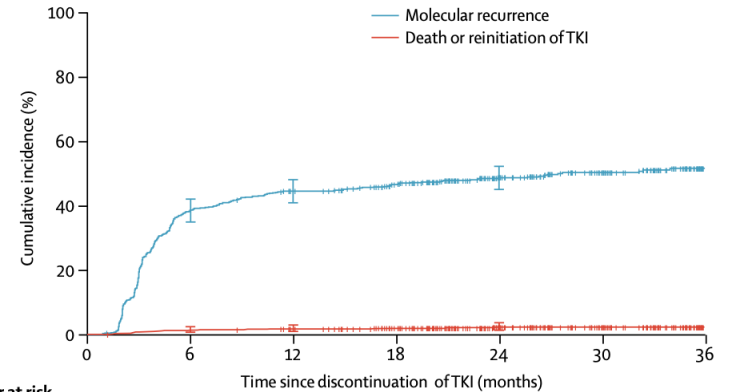
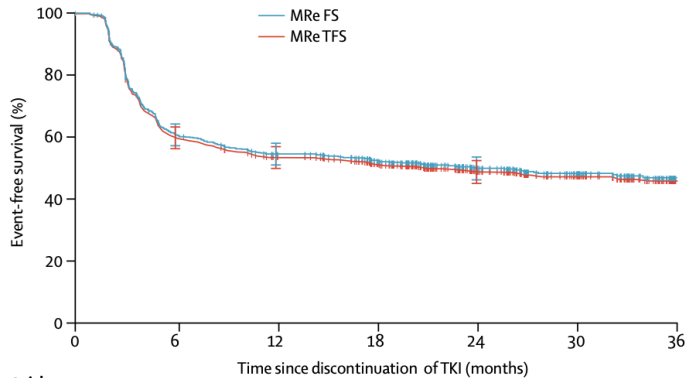
- führen *schneller* zu *tieferen* zytogenetischen und molekularen Remissionen
 - *vermindern* das Risiko eines Therapieversagens im 1. Jahr
- => auch in der Erstlinientherapie zugelassen !**

Tyrosinkinaseinhibitoren

- Initiale Standardtherapie
- Rasches Ansprechen, ausgezeichnete Verträglichkeit
- Kontinuierliche Therapie erforderlich
- Resistenzen vor allem in späten Stadien der CML
 - Dosissteigerung
 - Alternative Kinaseinhibitoren (Dasatinib, Nilotinib,...)
 - ggf. allo-Tx

Therapie-freie Remission

EURO-SKI Studie (Absetzen nach TKI, v.a. Imatinib)²



Number at risk (number censored)		Time since discontinuation of TKI (months)						
		0	6	12	18	24	30	36
MRec FS	755 (0)	450 (13)	391 (26)	332 (71)	216 (173)	138 (245)	30 (350)	
MRecTFS	755 (0)	450 (3)	391 (14)	332 (58)	216 (160)	138 (232)	30 (337)	

Number at risk (number censored)		Time since discontinuation of TKI (months)						
		0	6	12	18	24	30	36
Molecular recurrence	755 (0)	450 (3)	391 (14)	332 (58)	216 (160)	138 (232)	30 (337)	
Death or reinitiation of TKI	755 (0)	450 (3)	391 (14)	332 (58)	216 (160)	138 (232)	30 (337)	

- Machbarkeit wurde in klinischen Studien (z.B. STIM-Studie) nachgewiesen
- 40-60% der Patienten können erfolgreich TKI-Behandlung bei tiefer molekulare Remission (DMR) absetzen

Finale EURO-SKI Analyse³:

- 62% Rückfall-freies Überleben (MRecTFS) nach 6 Monaten und 46% nach 36 Monaten
- Dauer der Vortherapie und Dauer der DMR vor Therapie-Stopp sind entscheidende Faktoren für TFR
- TKI Vorbehandlungsdauer hat entscheidenden Einfluss auf späten Verlust der TFR

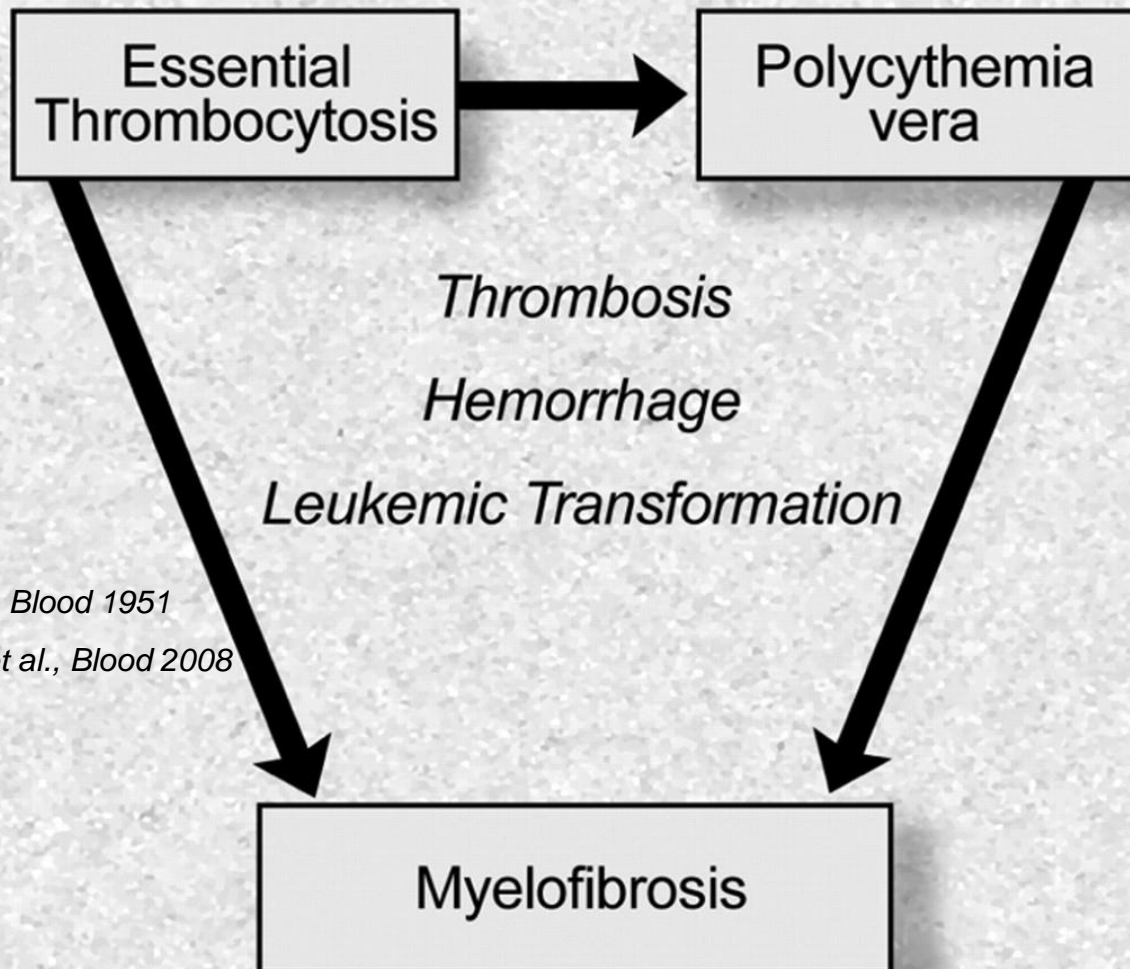
Tyrosinkinaseinhibitoren

- Initiale Standardtherapie
- Rasches Ansprechen, ausgezeichnete Verträglichkeit
- Kontinuierliche Therapie erforderlich
- Resistenzen vor allem in späten Stadien der CML
 - Dosissteigerung
 - Alternative Kinaseinhibitoren (Dasatinib, Nilotinib,...)

Allogene Stammzelltransplantation

- Einzige gesicherte kurative Therapie
- Therapiebedingte Mortalität ca. 20 Prozent
- Indiziert bei fortgeschrittener CML und Resistenz gegenüber Kinaseinhibitor

Myeloproliferative Neoplasien (no CML)

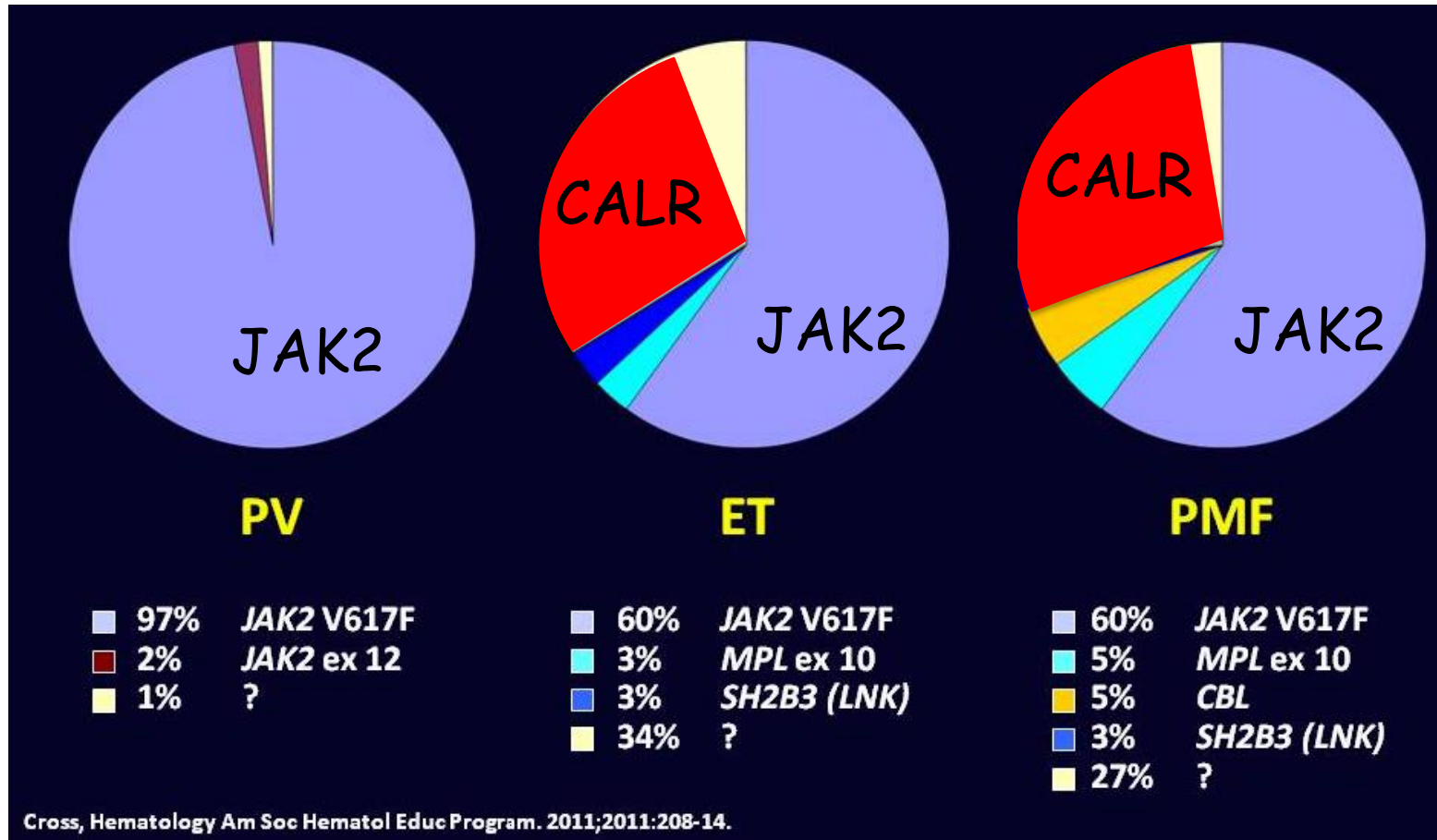


Dameshek, Blood 1951

Levine R. et al., Blood 2008



Spektrum der Mutation bei MPN



Chronisch myeloproliferative Erkrankungen

Zusammenfassung und differentialdiagnostische Merkmale

Parameter	CML	PV	ET	OMF
Peripheres Blut				
Erythrozyten (/pl)	<5,5	>6,5	<5,5	<5,5
Leukozyten (/μl)	>30.000	<50.000	<30.000	<50.000
Thrombozyten (/nl)	n bis ↑	n bis ↑	↑↑	↓ bis ↑
Differentialblutbild				
Segmentkernige	+++	++++	++	+++
Stabkernige	++	+	+	++
Metamyelozyten	++	--	--	++
Myelozyten	++	--	--	++
Promyelozyten	+	--	--	+
Blasten	(+)	--	--	(+)
Eosinophilie	+	--	--	--
Basophilie	+	--	--	--
Normoblasten	--	--	--	+
Knochenmark				
Myelopoese	↑↑↑	↑↑	↑	↑ n ↓
Erythropoese	n ↓	↑↑↑	↑ n	↑ n ↓
Megakaryozyten	↑	↑↑	↑↑	↑ n ↓
Myelofibrose	±	±	±	+++
Weitere Befunde				
Splenomegalie	++	±	±	+++
Alkalische Leukozytenphosphatase	↓	n bis ↑	n bis ↑	n bis ↑
Philadelphia-Chromosom	+	--	--	--
Bcr/abl-Rearrangement	+	--	--	--

n = normal, ↑ = vermehrt, ↓ = vermindert

Patient:

Aktiver, gesunder wirkender Patient

Überweisung vom Betriebsarzt

Blutbild: Leukozyten 12 G/L, Hb: 16,9 g/dl, Thrombo: 450 G/L,
Hämatokrit 52%

Differential-BB: reife Granulozyten, keine blastären Zellen

OBS: Splenomegalie von 13 cm

Verdachtsdiagnose: Polyzythämia vera

Verdachtssicherung: Knochenmarkpunktion, EPO Spiegel,
Molekulargenetik (JAK2 V617F Mutation)

Polycytämia vera (PV)

- Klonale Expansion einer transformierten Stammzelle
- Proliferation aller 3 Blutzellreihen mit Überwiegen der Erythropoese
- Polyglobulie, erhöhter Hämatokrit
- EPO stark erniedrigt, normale arterielle O₂-Sättigung (DD reaktive Polyglobulie z.B. Raucher, COPD, Doping: Anamnese, EPO-Spiegel)

Polycytämia vera (PV)

Hauptkriterien

A1 Hb > 16,5 g/dl Männer (M) / > 16,0 g/dl Frauen (F) oder Hämatokrit > 49% M / > 48% F^{1,2}

A2 Trilineäre Myeloproliferation mit pleomorpher Megakaryopoese

A3 Nachweis einer Mutation im *JAK2*-Gen (*JAK2* V617F oder Exon 12 Mutation)

Nebenkriterium

B1 Erniedrigter Erythropoietin-Spiegel

-> für die Diagnose PV müssen alle 3 HK oder die ersten zwei HK + 1 NK erfüllt sein

Polycytämia vera (PV)

Männer mit Hämatokritwerten von über 60% und Frauen mit Werten über 55% haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Polycythaemia vera.

Essentielle Thrombozytämie (ET)

- Klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzelle
- Im Vordergrund stehende Vermehrung der Megakaryopoese
- Chronische Thrombozytose, in der Regel **> 450 G/L**
- Qualitativer und Quantitativer Defekt der Megakaryopoese

Patient:

Oberbauchbeschwerden, Schmerzen

Vorstellung Gastroenterologie

Blutbild: Leukozyten 5 G/L, Hb: 14,5 g/dl, Thrombo: 850 G/L,
Hämatokrit 44%

Differential-BB: reife Granulozyten, keine blastären Zellen

OBS: Varizen Ösophagus, Pfortaderthrombose

Verdachtsdiagnose: Essentielle Thrombozytämie

Verdachtssicherung: Knochenmarkpunktion, Fasergrad im KM,
Molekulargenetik (JAK2 V617F Mutation), Zytogenetik,
Anamnese, Thrombosen, Blutungen.

ET - Diagnosekriterien

Hauptkriterien

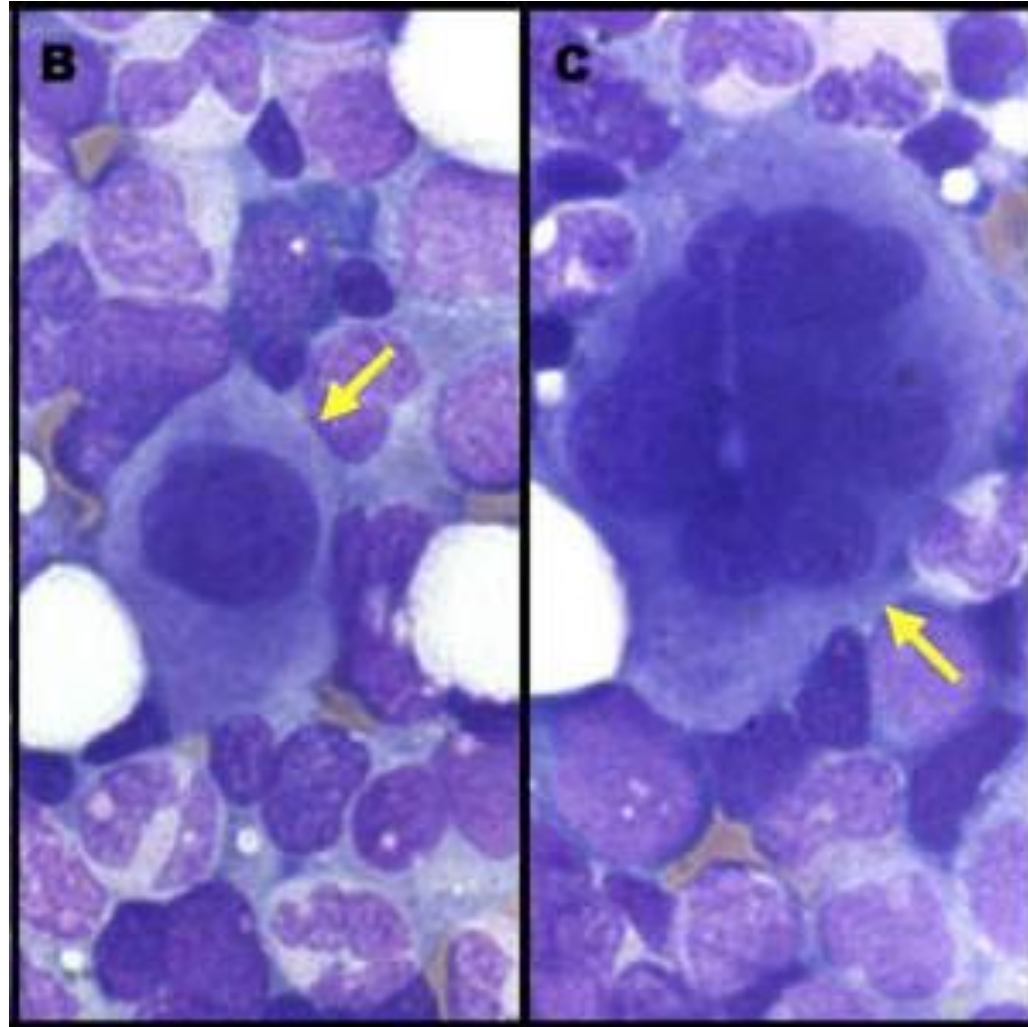
- 1. Peripheres Blut: Anhaltende Plättchenzahl > 450.000/ μ l
- 2. Knochenmarkhistologie: Proliferation hauptsächlich der Megakaryozytenlinie mit erhöhten Zahlen vergrößerter reifer hyperlobulierter Megakaryozyten. Keine signifikante Erhöhung oder Linksverschiebung der Granulopoese oder Erythropoese. Keine oder geringe Zunahme (Grad 0-1) der Retikulinfasern.
- 3. WHO Kriterien für eine BCR-ABL1-positive chronisch myeloische Leukämie, Polyzythämia vera, primäre Myelofibrose oder andere myeloische Neoplasien sind nicht erfüllt
- 4. Nachweis einer *JAK2*^{V617F}-, *Calreticulin*- oder *MPL*-Mutation

Nebenkriterien

- 1. Vorkommen eines anderen klonalen Markers
- 2. Kein Hinweis auf reaktive Thrombozytose

-> für die Diagnose ET müssen alle 4 HK oder die ersten drei HK + 1 NK erfüllt sein

Megakaryozyt



CML

ET

PV und ET: klinische Zeichen

- **Mikrozirkulationsstörungen:** Kopfschmerzen, Tinnitus, Schwäche, Benommenheit, Sehstörungen, Synkope, Parästhesien, Dyspnoe, Arthralgien, Hautjucken, Erythromelalgie, (Rötung und Brennen der Akren)
- **RR erhöht (PV)**
- **Splenomegalie (3/4 d.F.)**

PV und ET: Komplikationen und Lebenserwartung

- **Komplikationen:**
 - **Thromboembolische Komplikationen**, Blutungen, selten Transformation in akute Leukämie, Übergang in Myelofibrose (5%)
- **Lebenserwartung:**
 - **PV:** bei adäquater Behandlung: Mortalität 1.6x erhöht i. Vgl. zur Normalbevölkerung
 - **ET:** Mortalität bei adäquater Behandlung ohne Unterschied zur Normalbevölkerung

PV und ET: Therapie

- **ASS 100**: Alle Patienten (ohne KI):
 - cave: Bei Thrombo > 1.500 G/L Start erst nach Zytoreduktion < 1.000 G/L
- **Aderlass**: Hkt > 50%: (Zielhämatokrit <45%)
- **Litalir (HU)**: Zytoreduktion, nach thrombembolischem Ereignis, bei sympt. Splenomegalie. Start 1-2 g/d
- **Anagrelide**: 2nd line bei Thrombozytose. Start 1-2 mg/d, max. 4 mg/d
- **IFNalpha**: 3rd line oder Schwangerschaft Start 3 x 3 Mio/wk oder Pegasys 45-90 mcg alle 1-2 Wochen
- **Therapie vorhandener CVRF**

Patient:

Abgeschlagenheit, Leistungsknick

Oberbauchbeschwerden, unspezifisch

Blutbild: Leukozyten 20 G/L, Hb: 9,2 g/dl, Thrombo: 50 G/L,
Hämatokrit 35%

Differential-BB: reife Granulozyten, 2% blastären Zellen im PB

OBS: Splenomegalie von 23 cm

Verdachtsdiagnose: Myelofibrose (primär versus sekundär?)

Verdachtssicherung: Knochenmarkpunktion, Fasergrad im KM,
Molekulargenetik (JAK2 V617F Mutation), Zytogenetik,
Anamnese, Thrombosen, Blutungen

Primäre Myelofibrose

- mäßige (multilineäre) Myeloproliferation und als Folge hiervon (Zytokine), fortschreitende reaktive fibröse Umwandlung und Insuffizienz des Knochenmarkes
- Initial fakultativ Leuko- /Thrombozytose (hyperproliferative Phase)
- extramedulläre Blutbildung mit zunehmender, massiver Splenomegalie, leukoerythroblastisches Blutbild
- medianes Alter 60 Jahre.

PMF - Diagnosekriterien

Hauptkriterien
•Megakaryozytäre Proliferation und Atypien, begleitet von Retikulin- und/oder Kollagenfibrose Grad 2 oder 3
•WHO Kriterien für <i>BCR-ABL1</i> -positiver CML, PV, ET, MDS oder andere MPN <u>nicht</u> erfüllt.
• <i>JAK2</i> -, <i>MPL515</i> - oder <i>CALR</i> -Mutation
• <u>oder</u> anderer klonaler Marker vorhanden ¹
• <u>oder</u> kein Nachweis einer reaktiven Myelofibrose
Nebenkriterien
•Anämie
•Palpable Splenomegalie
•Leukozyten $> 11 \times 10^9/l$
•Erhöhte LDH
•Leukoerythroblastisches Blutbild

-> für die Diagnose PMF müssen alle HK und mind. 1 NK erfüllt sein

Primäre Myelofibrose

- **Klinik:**

- Frühe Phase: Granulozytose mit Linksverschiebung, evtl. Thrombozytose
- Späte Phase: Zunehmende Fibrosierung des Knochenmarkes, massive Splenomegalie, hämatopoetische Insuffizienz mit Anämie und Thrombopenie

- **Komplikationen:**

- Blutung, Infektion, Transf. in akute Leukämie

- **Prognose:**

- Mediane Überlebenszeit nur 6 Jahre
- Übergang in akute Leukämie 20% nach 10a

Primäre Myelofibrose

Therapie bisher:

supportiv symptomatisch oder alloTx

- Anämie: EKs, Steroide, Androgene, Epo, IMiDs
- Splenomegalie: HU, IMiDs, RTx, Splenektomie
- Leuko- /Thrombozytose: HU
- falls möglich alloSCT
- *neu*: JAK2 Inhibitoren (Fedratinib seit 2021 zugelassen)

Primäre Myelofibrose

Therapie aktuell:

Ruxolitinib (Jakavi), Novartis

5mg, 15mg, 20mg; 2xtgl (ja nach Thrombozytenwerten)

Fedratinib (Inrebic), BMS

400mg; 1xtgl (Thiaminspiegel vor Therapieeinleitung)

JAK2 Inhibitor für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-PV-Myelofibrose oder Post-ET-Myelofibrose in Europa zugelassen.

III. Medizinische Klinik TU-München

Dr. med. Peter Herhaus

Kontakt:

Email: peter.herhaus@mri.tum.de