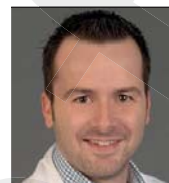


Im Zeitalter der Molekularen Diagnostik und Targeted-Therapie

# BCR-ABL1-negative Myeloproliferative Neoplasie

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind Stammzellerkrankungen, die durch eine autonome klonale Proliferation der hämatopoetischen Zellen, eine extramedulläre Hämatopoese, dem Risiko thromboembolischer Komplikationen sowie eine mögliche Progression in eine Myelofibrose charakterisiert sind. Seit der Entdeckung der Mutation V617F im JAK2-Gen im Jahr 2005 haben sich die diagnostischen Möglichkeiten bei MPN deutlich verbessert. 2008 erfolgte die Einführung der revidierten WHO-Richtlinien mit Berücksichtigung des JAK2-Mutationsstatus als Diagnosekriterium. Die wichtigsten Vertreter der MPN sind einerseits die BCR-ABL positive Chronische Myeloische Leukämie (CML), andererseits die BCR-ABL negative Polyzythämia vera (PV), Essentielle Thrombozyt-hämie (ET) und Primäre Myelofibrose (PMF). Alle MPN zeichnen sich durch die Vermehrung einer oder mehrerer ausreifender Zelllinien ohne Dysplasien aus. Die BCR-ABL positive CML wird hier nicht behandelt.



Dr. med. Nathan Cantoni  
Aarau

und negativem JAK2 V617F Resultat sollte eine JAK2 Mutation im Exon 12 gesucht werden, die bei etwa 3% der PV Patienten vorkommen kann. Eine Knochenmarkuntersuchung ist gemäss WHO 2008 Kriterien nicht zwingend notwendig, empfiehlt sich jedoch zur initialen Gesamtbeurteilung.

Bei der Abklärung einer Thrombozytose beweist das Vorhandensein der JAK2 V617F Mutation das Vorliegen einer MPN, das Fehlen schliesst eine ET jedoch nicht aus, da ca. 50% der Patienten für diese Mutation negativ sind. Zum Beweis einer Klonalität kann in einem zweiten Schritt eine MPL Mutation gesucht werden, welche bei ca. 5% der Patienten mit ET bzw. 10% mit PMF gefunden wird. Da sich auch eine präfibrotische PMF oder CML mit einer Thrombozytose präsentieren kann, ist eine Knochenmarkuntersuchung zwingend notwendig. Bei einer ET findet man eine Proliferation von grösseren und hyperploiden Megakaryozyten jedoch weder eine Proliferation der Erythro- und Leukopoese noch eine Fibrosierung (siehe Abbildung 1 und 2).

Eine Myelofibrose kombiniert mit einer JAK2 V617F Mutation (bei ca. 60% der Fälle), Splenomegalie sowie leukoerythroblastärem Blutbild mit Tränenformen spricht für eine PMF. Diese Patienten geben häufig konstitutionelle Beschwerden wie Appetit- und Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber, Gelenks- und Knochenschmerzen an. Beim Vorliegen von kleinen hypoblobulierten Megakaryozyten muss eine BCR-ABL Analyse zum Ausschluss einer CML erfolgen. Zur Diagnose einer post-PV/-ET Myelofibrose sollten die von der Internationalen Myelofibrose Arbeitsgruppe publizierten Kriterien verwendet werden [1].

## Risikostratifizierung

Nach der Diagnose einer PV oder ET gilt es das Risiko für thromboembolische Komplikationen abzuschätzen. Dies erfolgt hauptsächlich über 2 Faktoren: Alter >60 Jahre und Thrombose in der Anamnese. Liegt ein Faktor vor, gilt dies als Hochrisikosituation, sind beide nicht vorhanden spricht man von einem Niedrigrisiko [2, 3]. Einige Autoren nehmen das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren dazu und neuere Arbeiten postulieren ein höheres Risiko für Thrombosen bei Leukozytose. Das potentielle Blutungsrisiko bei extremer Thrombozytose mit Werten >1000–1500 G/l muss ebenfalls beachtet werden: meist ist das Blu-



Les néoplasmes myéloprolifératifs (MPN) sont des maladies de cellules souches qui sont caractérisées par une prolifération clonale autonome de cellules hématopoïétiques, une hématopoïèse extramédullaire, le risque de complications thrombo-emboliques et la progression possible à une myélofibrose. Depuis la découverte de la mutation V617F dans le gène JAK2 en 2005, les options diagnostiques des MPN se sont nettement améliorées. 2008 a vu l'introduction des lignes directrices révisées de l'OMS à l'égard du statut de la mutation JAK2 comme un critère diagnostique. Les membres les plus importants de MPN sont d'une part la leucémie myéloïde chronique BCR-ABL positive, d'autre part, la polycythémie vraie BCR-ABL négative, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primaire. Tous les MPN sont caractérisés par l'augmentation d'une ou de plusieurs lignées cellulaires sans dysplasies. La leucémie myéloïde chronique BCR-ABL positive n'est pas couvert ici.

## Diagnosestellung

Die Diagnose einer PV, ET oder PMF basiert auf einer Kombination klinischer und Laborfaktoren (siehe auch Tabelle 1). Die Diagnostik der Polyglobulie hat als Ziel die PV von einer sekundären Polyglobulie sowie von anderen MPN zu unterscheiden. Der Nachweis einer JAK2 V617F Mutation ist hochsensitiv (95%) und beinahe 100% spezifisch zur Differenzierung einer PV von anderen Ursachen einer Polyglobulie. Bei supprimiertem Erythropoietinspiegel

tungsrisiko durch ein erworbenes von Willebrandsyndrom bedingt, weshalb bei Tc >1000 G/l die Aktivität des von Willebrand Faktor-Ristocetin-Cofaktors bestimmt werden sollte.

Für die PMF hat die Internationale Arbeitsgruppe für Myelofibrose ein dynamisches Prognosescore (DIPSSplus) entwickelt (siehe auch Tabelle 2). Es beinhaltet folgende Faktoren: Alter >65 Jahre, Hb <100 g/l, Leukozyten >25 G/l, zirkulierende Blasten >1%, konstitutionelle Symptome, Thrombozyten <100G/l, EC-Transfusionsbedürftigkeit und ungünstiger Karyotyp [4].

**Behandlung**

Die bisherigen Behandlungsoptionen für BCR-ABL1-negative MPN waren ungezielte, nicht-kurative Therapien mit dem Ziel einer Risikoreduktion bezüglich thrombohämorrhagische Komplikationen bei PV und ET bzw. Besserung der Anämie und der konstitutionellen Symptome sowie Reduktion einer symptomatischen Splenomegalie bei PMF.

**PV und ET**

Basierend auf der aktuellen Datenlage [5–7] sollten alle Patienten mit PV und ET eine antiaggregative Therapie mit Aspirin erhalten, sofern keine Kontraindikationen (Hämorrhagien, Thrombozyten > 1000-1500 G/l und/oder von Willebrand Aktivität <30%, Allergie) vorliegen. Für alle Patienten mit PV werden Aderlässe mit einem Ziel-Hämatokrit von <45% empfohlen. Pro Aderlass werden 300–500 ml Vollblut entfernt. In Hochrisikosituationen sollte zusätzlich eine Zytoreduktion zur Verminderung des Thromboserisikos durchgeführt werden. Zur Zeit gilt noch Hydroxyurea als Standardtherapie (Initialdosis 500 mg 2x/d) mit dem Ziel Thrombozyten <450 G/l ohne Auftreten signifikanter Zytopenien. Wegen ihres hohen Leukämierisikos werden Busulfan, Melphalan und Chlorambucil heute praktisch nicht mehr verwendet. Bei Intoleranz gegen oder Resistenz auf Hydroxyurea gilt Interferon (INF)-alpha-2a als Therapie der Wahl, wobei heutzutage aufgrund zweier Studien bei PV und ET mit pegyliertem INF-alfa-2a, die eine hämatologische Remission in ca. 80% begleitet von einer Abnahme des mutierten JAK2 V617F-Allel Anteils und in bis zu 10% eine komplette molekulare Remission zeigten, die pegylierte Form bevorzugt wird [8, 9]. Bei jungen Patienten, die einer zytoreduktiven Therapie bedürfen, ist aufgrund der möglicherweise erhöhten leukämischen Transformation bei Langzeittherapie mit Hydroxyurea der Einsatz eines pegylierten INF-alfa-2a als Erstlinientherapie zu erwägen. Jedoch sind betreffend möglicher Langzeitnebenwirkungen und Effekt auf Verlauf der Krankheit bzw. Überleben noch keine Daten vorhanden. Für pegylierte INF-alfa-2a ist eine vorgängige Kostengutsprache durch die Krankenkasse notwendig.

Anagrelid ist eine Behandlungsoption bei ET und zur Kontrolle der Thrombozytose bei PV. Vergleichsstudien zwischen Hydroxyurea und Anagrelid zeigten unterschiedliche Ergebnisse: die Ergebnisse der MRC-PT1-Studie zeigten eine Überlegenheit von Hydroxyurea [7], in der Anahydrat-Studie fand sich jedoch kein Unterschied.

**Myelofibrose**

PMF-Patienten mit niedrigem Risiko können beobachtet werden und brauchen keine Therapie. Patienten in „intermediate-2“ oder Hochrisiko-Kategorie sollten für eine allogene Stammzelltransplantation, Therapie im Rahmen einer Studie oder den vor der Zulassung stehenden JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib evaluiert werden.

Symptomatische Splenomegalie, konstitutionelle Symptome oder Anämie sind die häufigsten Symptome, die zu einer Therapie führen. Eine Anämie kann mit Danatrol (200 mg/d), Prednison (0,5–1,0 mg/kg/d), Thalidomid (50 mg/d) oder Lenalidomid (10 mg/d) angegangen werden. Ansprechraten sind in allen Studien um 20%, möglicherweise etwas höher bei einer Kombination von

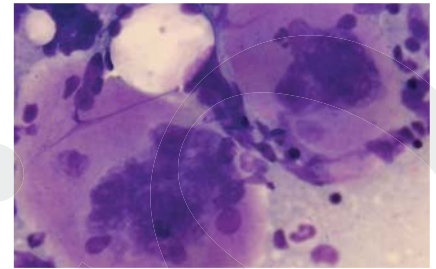


Abb. 1: Grosse Hyperploide Megakaryozyten bei ET (Diagnostische Hämatologie Basel)

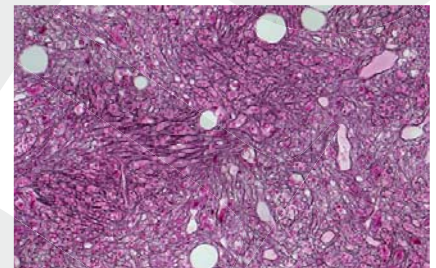


Abb. 2: Ausgeprägte Retikulinfaservermehrung bei Primärer Myelofibrose (Pathologie Basel)

TAB. 1 Diagnosekriterien PV, ET PMF gemäss WHO 2008			
Kriterien	PV	ET	PMF
<b>Major</b>	1 Hb >185 g/l (Mann) Hb >165 g/l (Frau)	1 Tc >450G/l	1 Megakaryozytäre Proliferation und Atypie begleitet von Fibrose
	2 JAK2V617F oder JAK2 Exon 12 Mutation	2 Megakaryozytäre Proliferation mit grossen hyperploiden Kernen	2 Kriterien für CML, PV, MDS oder andere myeloiden Neoplasien nicht erfüllt
		3 Kriterien für CML, PV, MDS oder andere myeloiden Neoplasien nicht erfüllt	3 JAK2V617F, anderer klonaler Marker oder Ausschluss reaktiver Fibrose
		4 JAK2V617F, anderer klonaler Marker oder Ausschluss reaktiver Thrombozytose	
<b>Minor</b>	1 KM mit trilineärer Proliferation		1 Leukorythroblastäres Blutbild
	2 Erniedrigter Erythropoietinspiegel		2 Serum LDH erhöht
	3 EPO unabhängiges Wachstum erythroider Kolonien		3 Anämie
			4 Palpable Splenomegalie
PV:	beide major Kriterien oder erstes major und 2 minor Kriterien		
ET:	alle 4 Kriterien müssen erfüllt sein		
PMF:	alle 3 major und 2 minor Kriterien		

**TAB. 2 DIPSS Plus Risikogruppen bei PMF**

Niedriges Risiko	Keine Risikofaktoren
Intermediate-1	1 Risikofaktor
Intermediate-2	2 oder 3 Risikofaktoren
Hochrisiko	4 und mehr Risikofaktoren
Risikofaktoren: Alter >65 Jahre, Hb <100g/l, Leukozyten >25 G/l, zirkulierende Blasten >1%, konstitutionelle Symptome, Thrombozyten <100G/l, EC-Transfusionsbedürftigkeit und ungünstiger Karyotyp	

Thalidomid oder Lenalidomid mit Prednison. Von einer Erythro-poetinsubstitution wird aufgrund einer möglichen Exazerbation der Splenomegalie eher abgeraten. Zur Therapie einer symptomatischen Splenomegalie war bis anhin Hydroxyurea der Standard. Neu bietet sich Ruxolitinib an, welches in den Studien bezüglich Reduktion der Splenomegalie und der konstitutionellen Symptome unabhängig des JAK2-Mutationsstatus erfreuliche Resultate zeigte [10-12]. Bei refraktären Patienten muss eine Splenektomie oder Milzbestrahlung diskutiert werden. Die Indikation für eine Splenektomie sollte aufgrund der erhöhten prä- und post-operativen Mortalität (Thromboembolien) mit Vorsicht gestellt werden. Eine Milzbestrahlung ist prinzipiell effektiv in der Kontrolle der Beschwerden im Rahmen der Splenomegalie, kann aber langdauernde Panzytopenie verursachen und der positive Effekt ist auf wenige Monate begrenzt.

**Neue Therapien**

Pomalidomid, ein neues immunmodulatorisches Medikament, zeigte in Phase-II Studien ein Ansprechen der Anämie bei 25% der Patienten. Bei einer Dosis von 0,5 mg/d trat weder eine Neuropathie noch eine Myelosuppression auf. In einer neueren Studie mit 58 Patienten (Dosis 0,5 mg/d) fand sich sogar ein Ansprechen der Anämie bei 38% der Patienten mit einer JAK2 V617F Mutation.

Ruxolitinib (INCB018424), ein JAK1/2 Inhibitor zeigte in einer Phase-II Studie bei 44% der Patienten (n=153) unabhängig des JAK2 Mutationsstatus eine Reduktion der palpablen Milzgrösse um >50%. Eine Mehrheit der Patienten berichtete von einer Besserung der konstitutionellen Symptome (Müdigkeit, Pruritus, Abdominalbeschwerden, Nachtschweiss) sowie von einer Gewichtszunahme. 14% der transfusionsabhängigen Patienten benötigten keine Transfusionen mehr, bei 10 von 17 mit Thrombozytose normalisierte sich die Thrombozytenzahl und die durchschnittliche Leukozytenzahl sank von 29 auf 16G/l. Ein Effekt auf die JAK2 V617F-Allelfrequenz war nicht zu beobachten, jedoch eine Reduktion der proinflammatorischen Zytokine. Zu beachten ist eine "Rebound-Reaktion" nach Absetzen des Medikamentes mit akut auftretenden konstitutionellen Symptomen und Splenomegalie. Diese erfreulichen Daten wurden in zwei Phase-III Studien (COMFORT I und COMFORT II) bestätigt [11, 12] und haben zur Zulassung von Ruxolitinib als ersten JAK-Inhibitor durch die „US Food and Drug Administration (FDA)“ in den USA geführt. In der Schweiz läuft im Moment ein „compassionate-use“ Programm und die Zulassung durch die Swissmedic wird für Ende 2012 erwartet

Eine Phase I/II-Studie mit TG101348, ebenfalls ein JAK-Inhibitor in 59 Patienten mit primärer MF oder post-PV/ET MF zeigt eine

Verbesserung der Leukozytose, Thrombozytose sowie der konstitutionellen Symptome und der Splenomegalie in 67% der Patienten [13]. Nebenwirkungen dieses JAK-Inhibitors waren Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anämie sowie ein asymptomatischer Anstieg der Serum-Amylase, Lipase und Transaminase.

**Allogene Stammzelltransplantation**

Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist derzeit die einzige kurative Option in der Behandlung der MPN. Aufgrund der erhöhten Mortalität steht diese Therapie meist nur bei Patienten mit PMF bis zu einem Alter von ca. 65 Jahren mit erhöhtem Krankheitsrisiko („intermediate-2“ oder „high risk“) zur Diskussion. Eine aktuelle EBMT Studie mit reduzierter Konditionierung zeigte bei 103 Patienten mit PMF oder post ET/PV-PMF ein erfreuliches krankheitsfreies Überleben von 51% nach 5 Jahren [14].

**Dr. med. Nathan Cantoni**

Klinik für Hämatologie, Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse 15, 5001 Aarau  
nathan.cantoni@ksa.ch

**Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg**

Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel

**Dr. med. Thomas Lehmann**

Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel  
Zentrum für Labormedizin, Frobergstrasse 4, 9001 St. Gallen

**Take-Home Message**

- ◆ Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind Stammzellerkrankungen, die durch eine autonome klonale Proliferation der hämatopoetischen Zellen, eine extramedulläre Hämatopoese, Risiko thromboembolischer Komplikationen sowie eine mögliche Progression in eine Myelofibrose charakterisiert sind
- ◆ Die wichtigsten Vertreter der Myeloproliferativen Neoplasien sind einerseits die BCR-ABL positive Chronische Myeloische Leukämie (CML) sowie andererseits die BCR-ABL negativen Polyzythämia vera (PV), Essentielle Thrombozythämie (ET) und primäre Myelofibrose (PMF)
- ◆ Seit der Entdeckung der Mutation V617F im JAK2-Gen im Jahre 2005 haben sich die diagnostischen Möglichkeiten bei MPN verbessert

**Message à retenir**

- ◆ Les néoplasmes myéloprolifératifs sont des troubles de cellules souches qui sont caractérisés par une prolifération clonale autonome de cellules hématopoïétiques, de l'hématopoïèse extramedullaire, ainsi que d'un risque de complications thrombo-emboliques, et de la progression possible vers la myélofibrose
- ◆ Les représentants les plus importants des néoplasmes myéloprolifératifs sont d' un côté la leucémie myéloïde chronique BCR-ABL positive, ainsi que d'autre part, la polycythaemia vera BCR-ABL négative, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primaire
- ◆ Depuis la découverte de la mutation V617F dans le gène JAK2 en 2005, les possibilités du diagnostic dans les néoplasmes myéloprolifératifs se sont améliorées

**Literatur:**

1. Barosi G et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: A consensus statement from the international Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-438.
2. Passamonti F et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004;117:755-761.
3. Finazzi G et al. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494-1502.
4. Gangat N et al. DIPSS Plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.
5. Landolfi R et al. Efficacy and safety of low-dose Aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-124.
6. Cortelazzo S et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136.
7. Harrison CN et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
8. Quintas-Cardama A et al. Pegylated interferon-alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009;27:5418-5424
9. Kiladja JJ et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-3072.
10. Verstovsek S et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-1127.
11. Pardanani A et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789-796.
12. Kroger N et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-5270.