

onkopedia

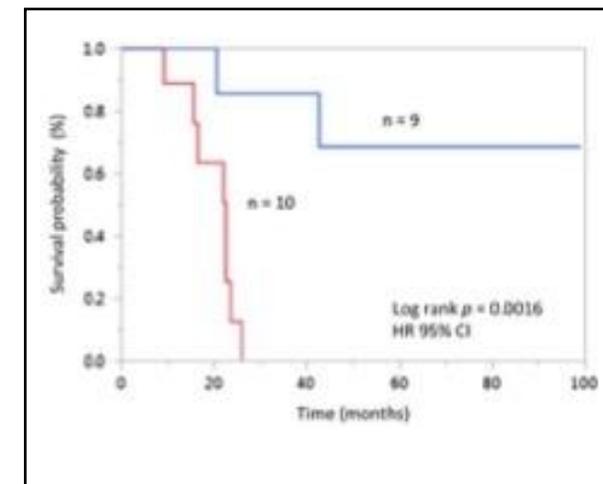
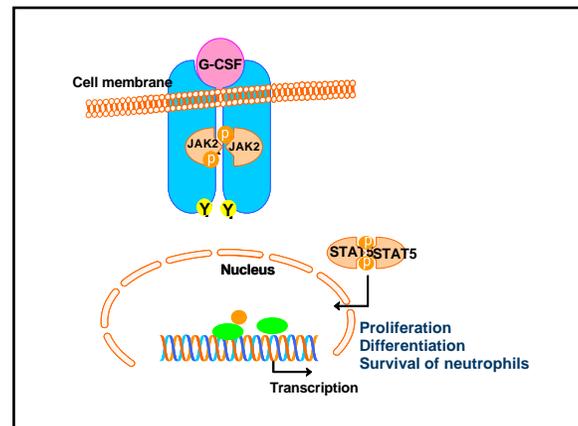
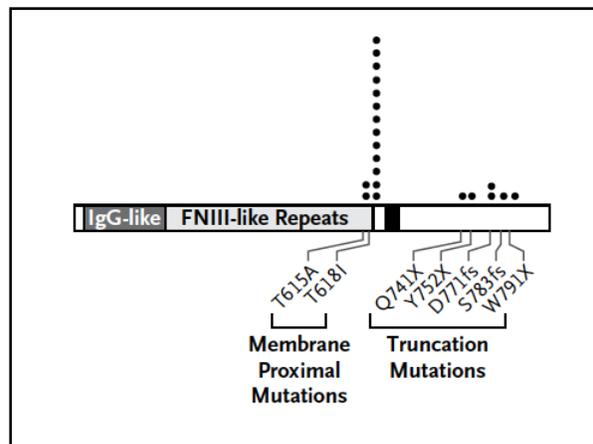
[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

# Rationelle Diagnostik myeloproliferativer Neoplasien, Therapie der Chronischen Neutrophilen-Leukämie

Prof. Dr. Nikolas von Bubnoff

ONKOPEDIA – Online-Seminar

20.10.2023



# Offenlegung Interessenskonflikte

**1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**

keine

**2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit**

Novartis

**3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds**

keine

**4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz**

keine

**5. Honorare**

Novartis, Takeda, Astra-Zeneca, Janssen-Cilag

**6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**

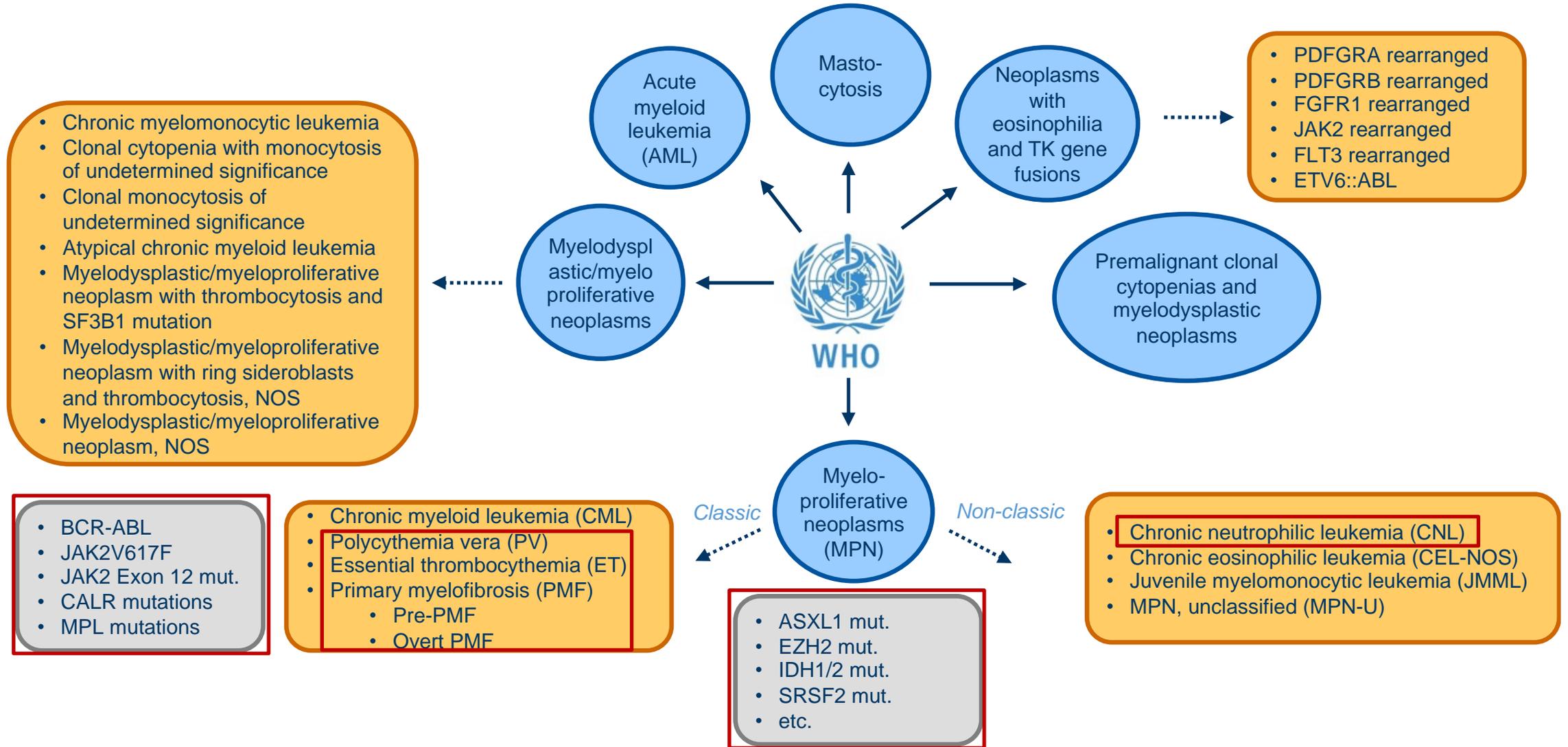
keine

**7. Andere finanzielle Beziehungen**

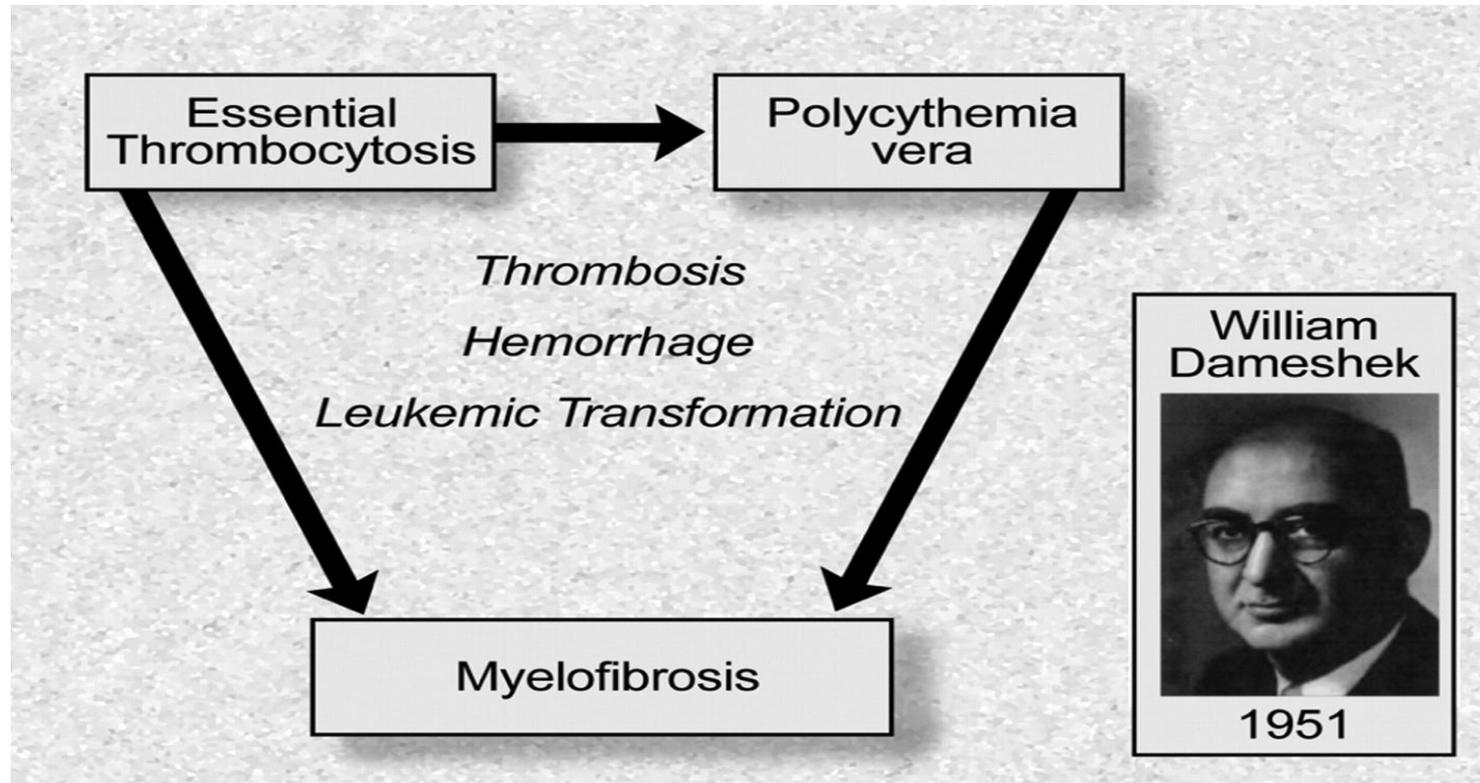
keine

**8. Immaterielle Interessenkonflikte**

keine



- Myeloproliferative Neoplasie = erworbene klonale Veränderung der hämatopoetischen Stammzelle
- MPN weisen überlappende Merkmale auf und können ineinander übergehen



*Dameshek, Blood 1951*

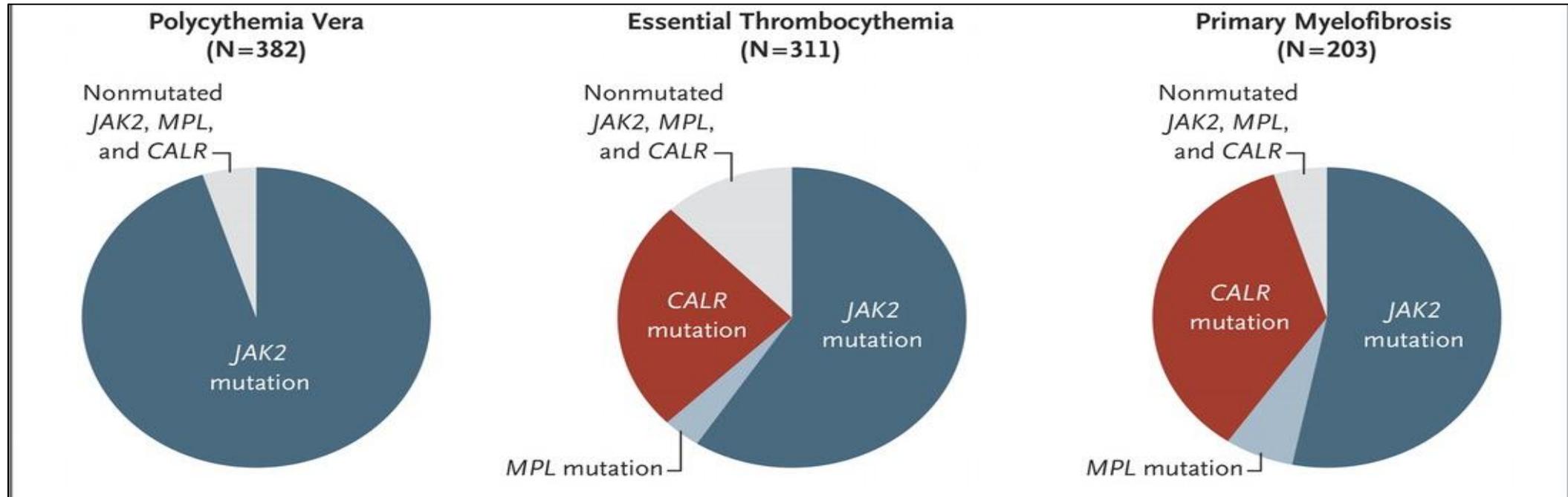
*Levine R. et al., Blood 2008*

Verteilung der verschiedenen Treiber-Mutationen („Driver mutations“)  
- Anteil von *JAK2*, *CALR*, *MPL* und nicht mutiert („nonmutated“ = triple negative)

**PV**

**ET**

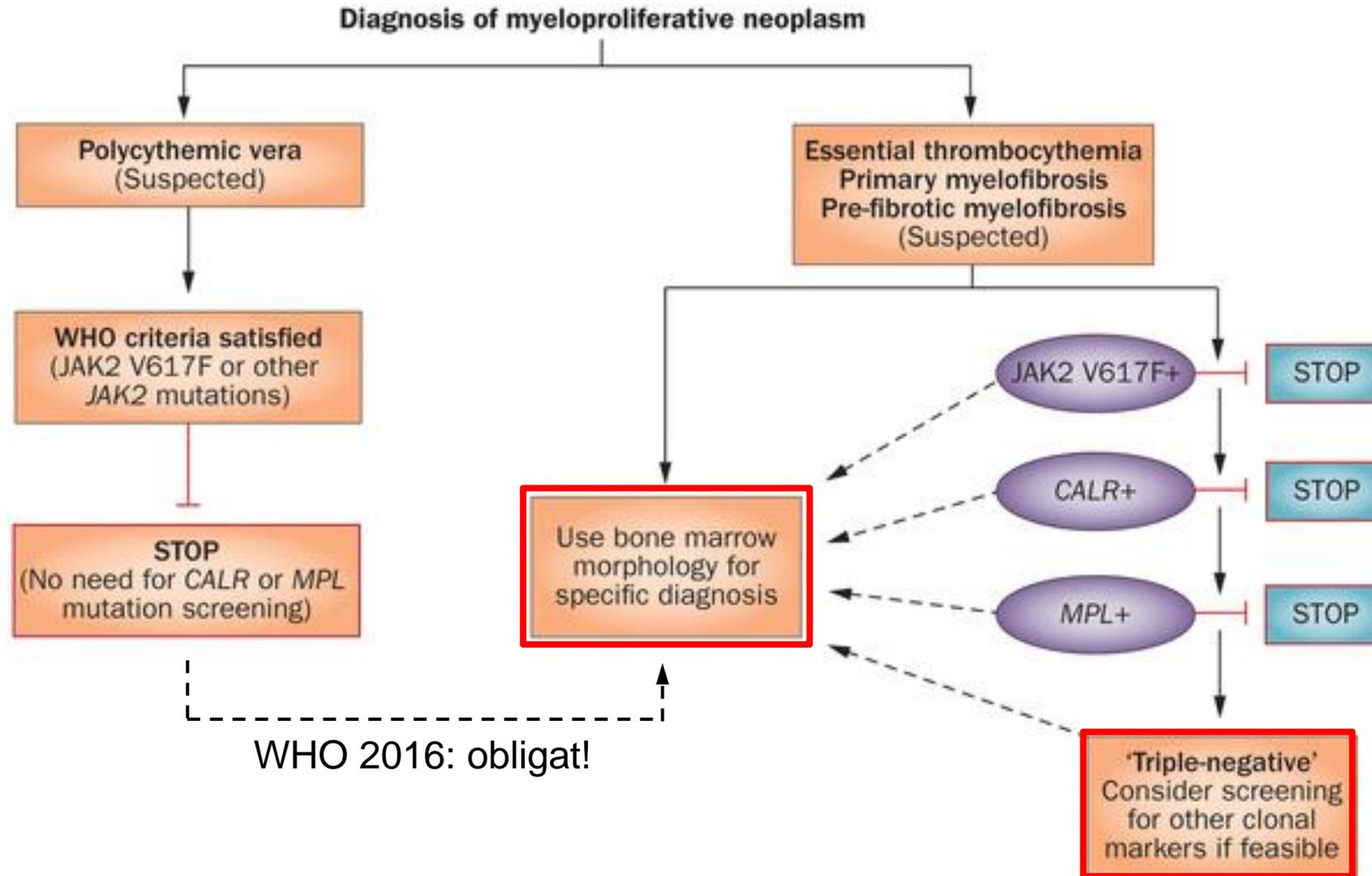
**PMF**



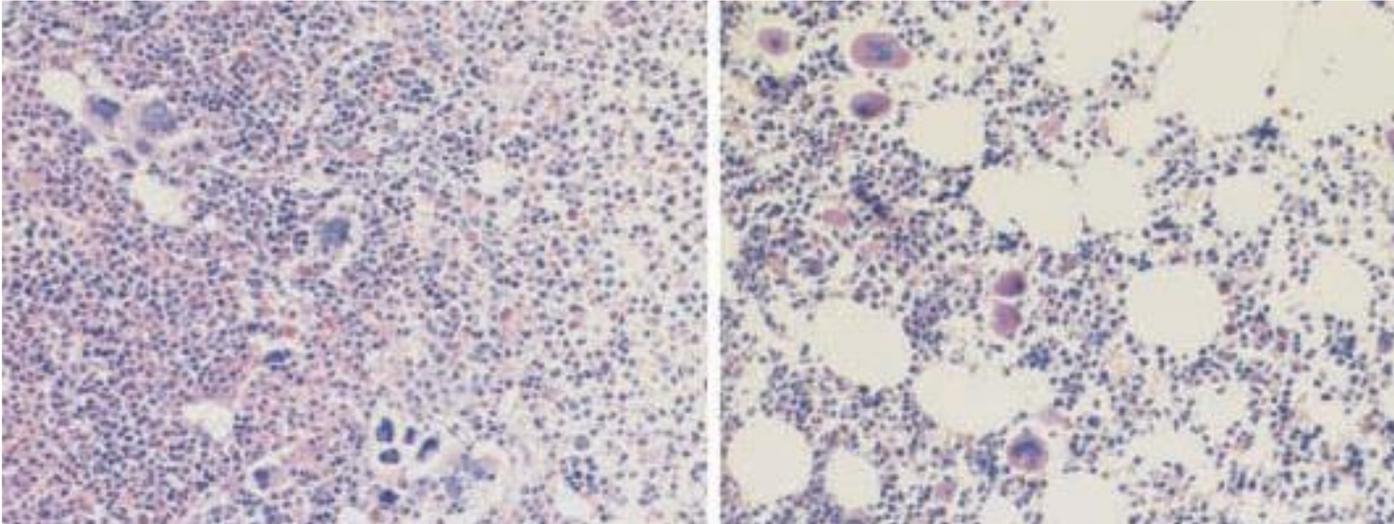
außerdem Auftreten weiterer somatischer Mutationen mit möglichem prognostischem Einfluss

z.B: TET2, ASXL1, EZH2, IDH1/2, DMT3a, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, TP53 u.a.

# MPN: Molekulare Stufendiagnostik



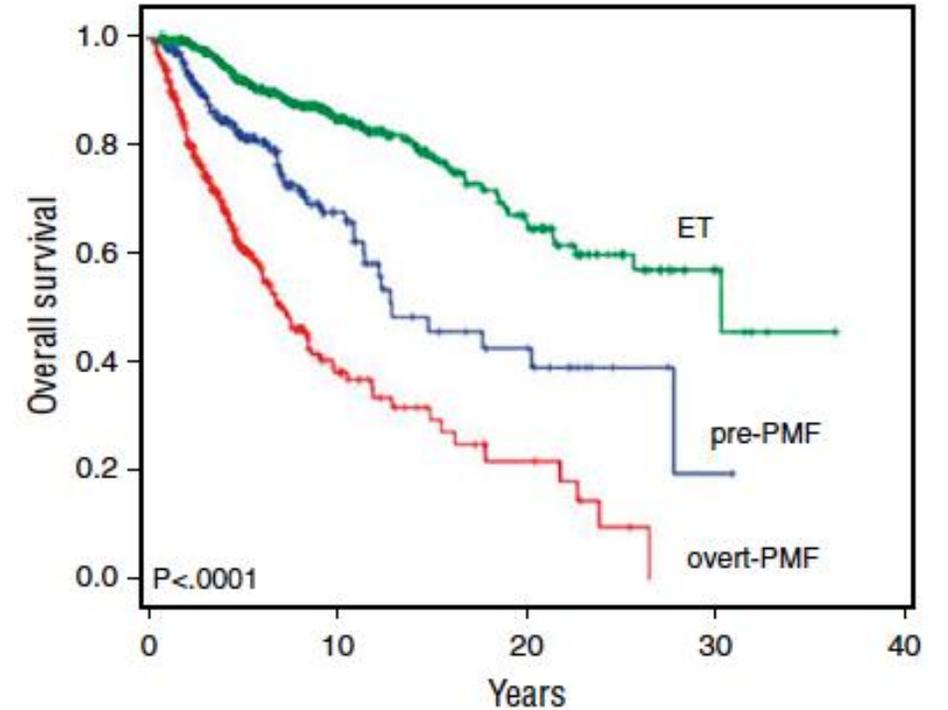
# Pre-PMF vs. ET



Frühe, „präfibrotische“ MF: Viel Granulopoese, wenig Fibrose

ET: Granulopoese normal, viele große Megas

Thiele und Kvasnicka, 2001



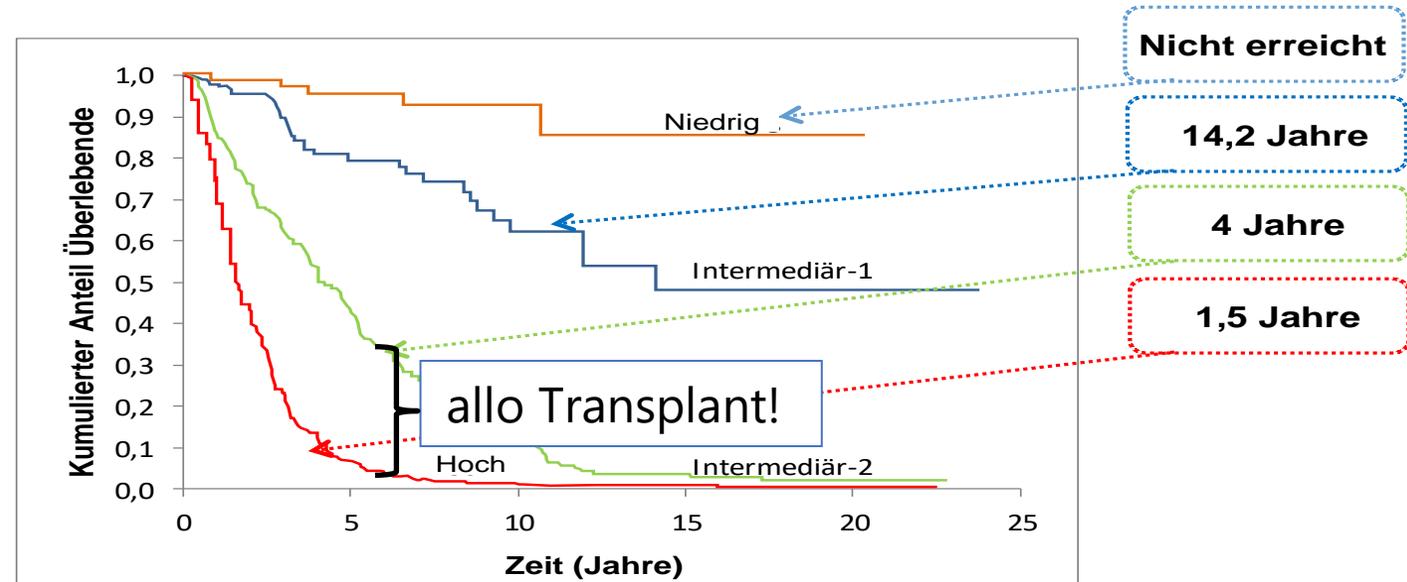
⇒ Diese Unterscheidung ist relevant!

# Primäre Myelofibrose

Substanzielle Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Lebenserwartung.

## DIPSS Risikofaktoren:

- Alter >65 J
- Hb < 10 g/dl
- WBC >25 G/L
- B-Symptomatik
- PB Blasten  $\geq 1\%$



DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System

Passamonti et al. 2010

# Primäre Myelofibrose: Prognose-Scores

## DIPSS

Risk factors	Median survival (years)	Risk groups
0	11	Low
1	8	IM-1
2	4	IM-2
≥3	2	High

*Cervantes et al. Blood 2009*  
*Gangat et al. JCO 2011*

## DIPSS-plus, zusätzlich:

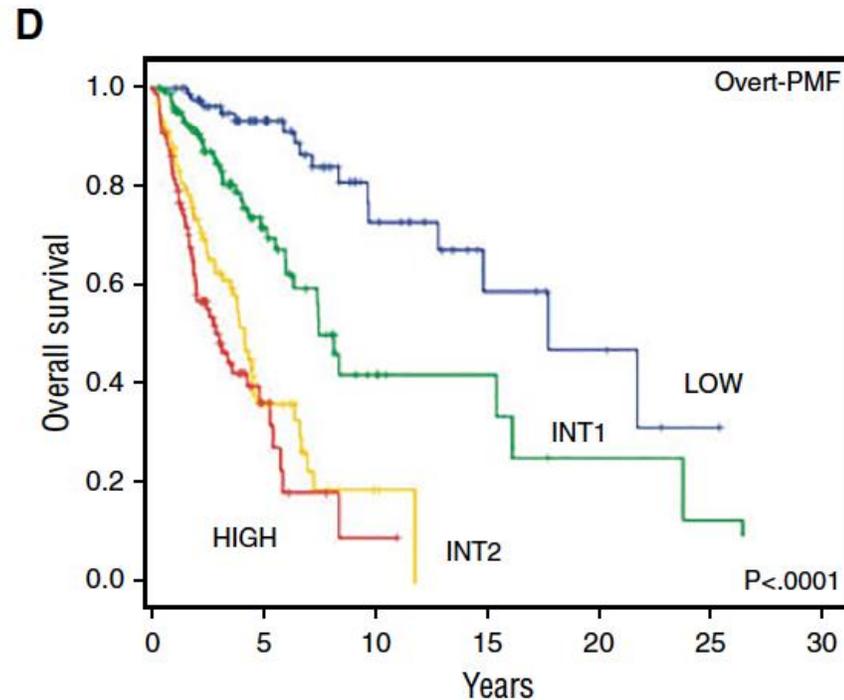
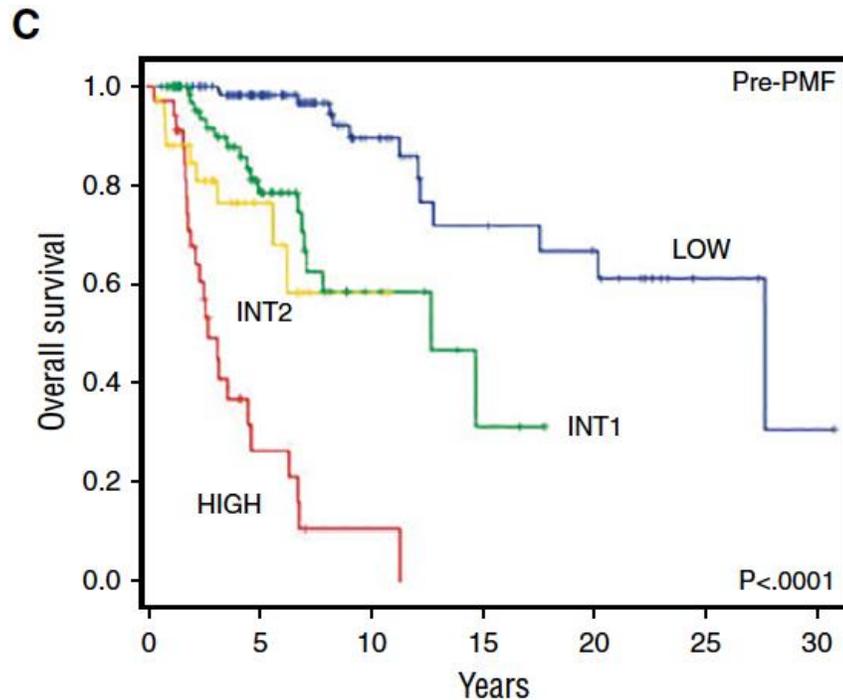
- PLT <100,000/μl
- Transfusionsabhängig
- Ungünstiger Karyotyp\*

Risk factors	Median survival (years)	Risk groups
0	15	Low
1	7	IM-1
2 -3	3	IM-2
≥4	1	High

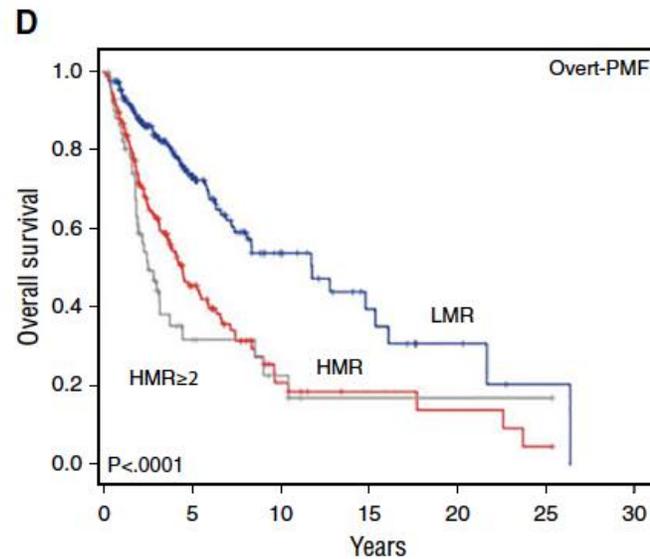
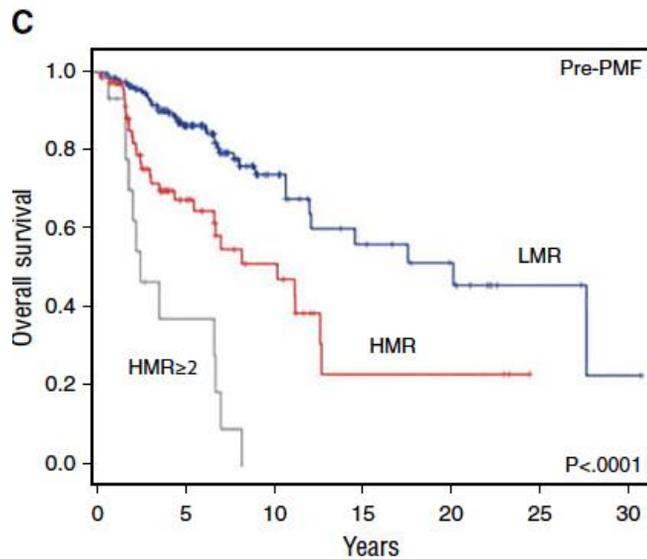
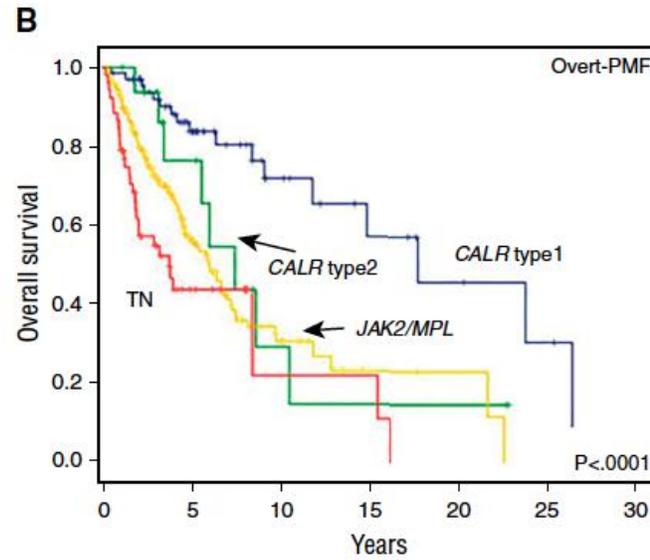
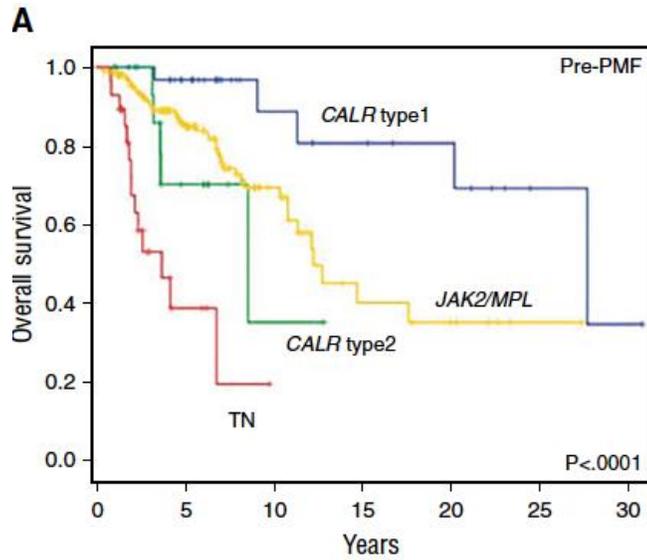
\*komplex, +8, -7/7q-, i(17q),-5/5q-,  
 12p-, inv(3), 11q23

# Pre-PMF vs. overt PMF: Häufiger IPSS low

Variables*	Pre-PMF, N = 278	Overt PMF, N = 383	P
<b>IPSS†</b>			
Low	134 (48.2)	89 (23.2)	<.0001
Intermediate-1	74 (26.6)	110 (28.7)	
Intermediate-2	36 (12.9)	94 (24.6)	
High	34 (12.3)	90 (23.5)	

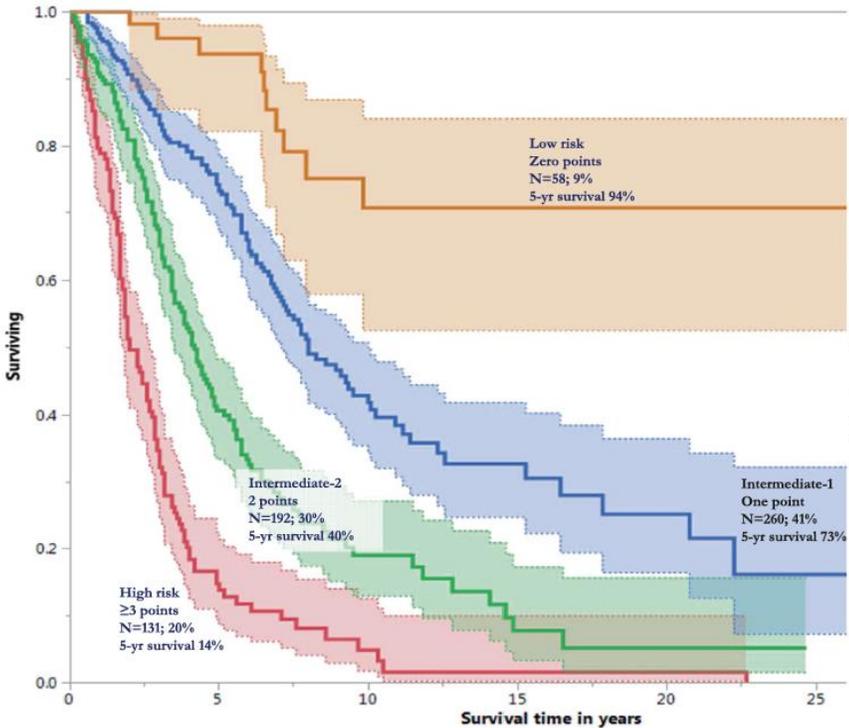


# Pre-PMF vs. overt PMF: Häufiger LMR



Variables	Pre-PMF, N = 278	Overt PMF, N = 383	P
<b>Driver mutation, n (%)</b>			
<i>JAK2V617F</i>	187 (67.2)	223 (58.2)	.091
<i>CALR</i>			
Type 1	34 (12.2)	68 (17.8)	
Type 2	16 (5.8)	17 (4.4)	
<i>MPLW515x</i>	13 (4.7)	23 (6.0)	
TN	28 (10.1)	52 (13.6)	
<b>Allele burden, mean <math>\pm</math> SD, %</b>			
<i>JAK2V617F</i>	44.5 $\pm$ 20.9	47.8 $\pm$ 20.9	.50
<i>MPLW515x</i>	48.9 $\pm$ 34.7	55.4 $\pm$ 22.6	.60
<i>CALR</i>	47.8 $\pm$ 13.2	53.3 $\pm$ 10.3	.16
<b>Mutated, n (%)</b>			
<i>ASXL1</i>	50 (18.0)	129 (33.7)	<.0001
<i>EZH2</i>	10 (3.6)	46 (12.0)	<.0001
<i>SRSF2</i>	25 (9.0)	41 (10.7)	.28
<i>IDH1/2</i>	6 (2.2)	13 (3.4)	.24
<b>HMR, n (%)</b>			
=1	75 (27.0)	170 (44.4)	<.0001
$\geq 2$	15 (5.4)	52 (13.6)	<.0001

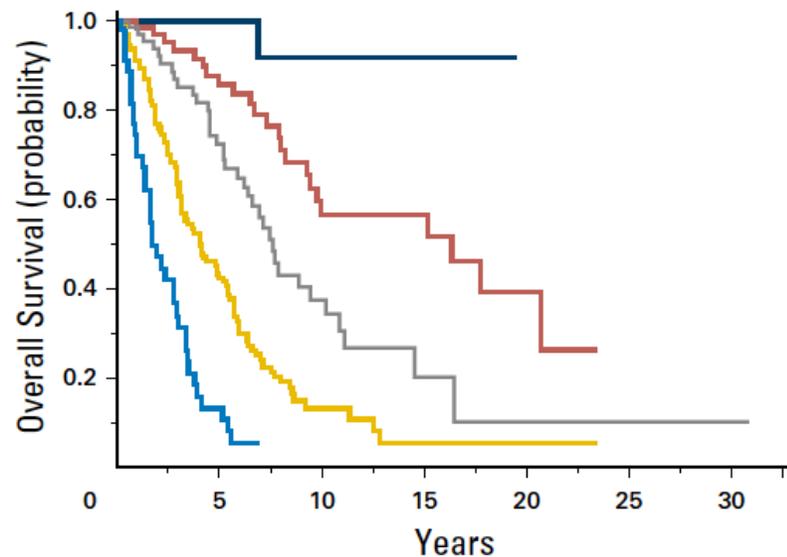
# GIPSS Score: Genetik alleine prognostisch relevant



**Karyotype:**  
Very high risk = 2 points

# MIPSS70 2.0: Mutation-Enhanced IPSS

## Prognosescore für Transplant-fähige Patienten bis 70a



— Very high risk; n = 44; median, 1.8 years; 10-year survival, < 5%  
— High risk; n = 124; median, 4.1 years; 10-year survival, 13%  
— Intermediate risk; n = 64; median, 7.7 years; 10-year survival, 37%  
— Low risk; n = 64; median, 16.4 years; 10-year survival, 56%  
— Very low risk; n = 18; median, not reached; 10-year survival, 92%

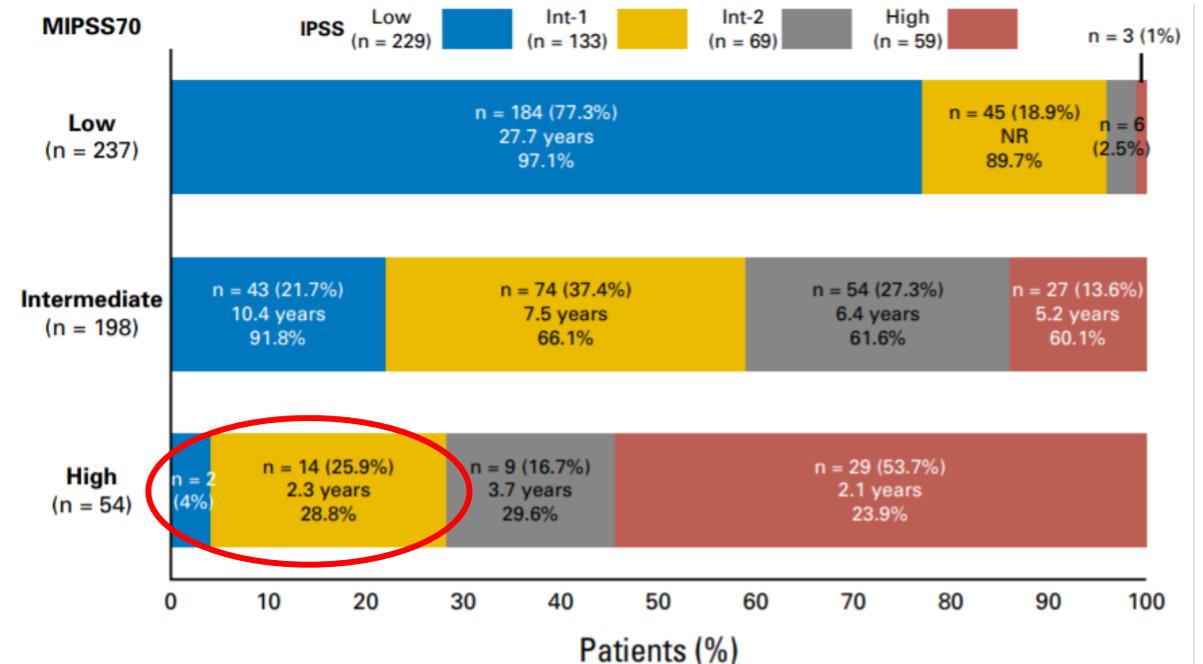
- Anämie < 10 g/dL (*nach Geschlecht*)
- Blasten PB  $\geq 2\%$
- Leuko >  $25 \times 10^9/L$
- PLT <  $100 \times 10^9/L$
- *Fibrose  $\geq$  Grad 2*
- Konst. Symptome
- *Fehlen CALR Typ 1 Mutation*
- *1 /  $\geq 2$  HMR Mutationen (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2, U2AF1)*
- Hochrisiko Karyotyp

31%  $\geq 1$  HMR mut  
8%  $\geq 2$  HMR muts

**HMR: Hohes Molekulares Risiko**  
**=> Zusatzmutationen**

# MIPSS70 Score: Bewertung

- Integriert klinische und genetische Risikofaktoren
- validiert für prePMF und overt PMF bis 70 Jahre
- Identifiziert genetische Hochrisiko Subgruppe in IPSS niedrig/Int-1-Risiko
- Entscheidungsfindung bei PMF-Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation



# Zunahme somatischer Zusatzmutationen bei MPN mit steigendem Lebensalter

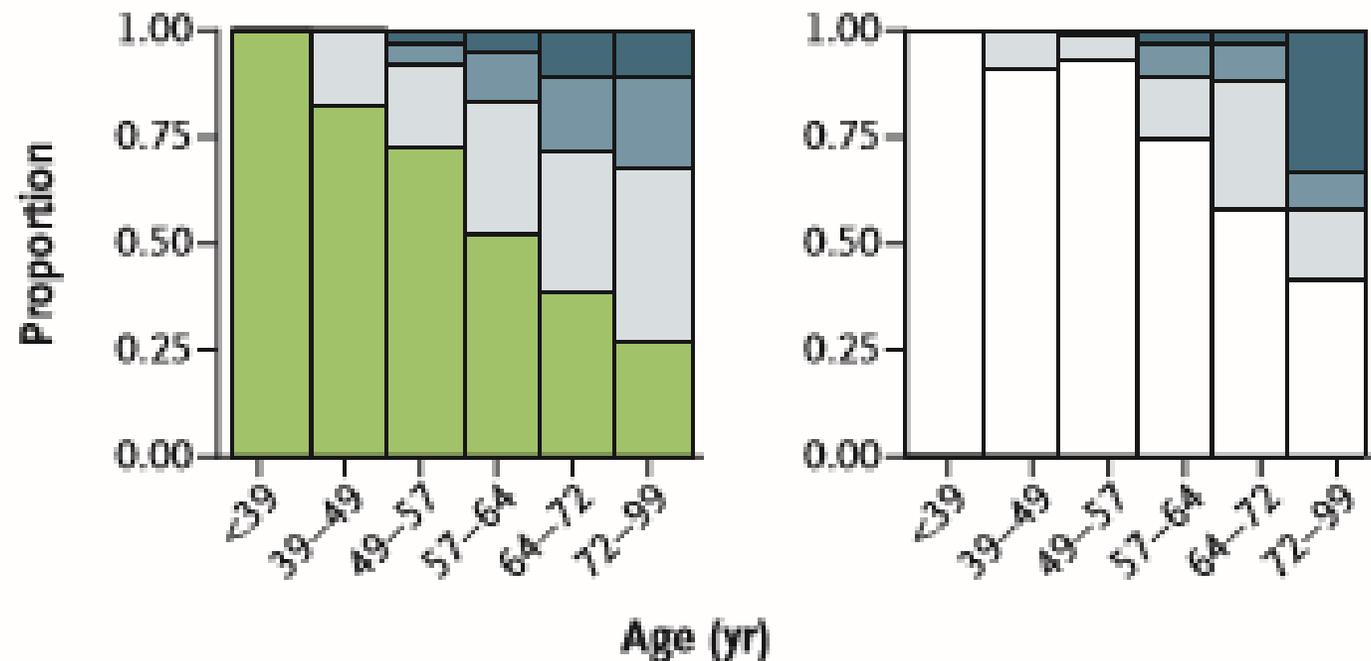
## B Frequency of Driver Mutations or Chromosomal Changes According to Age at Diagnosis

### Somatic Mutations/Chromosomal Aberrations

None JAK2, CALR, or MPL 1 2  $\geq 3$

#### JAK2, CALR, or MPL

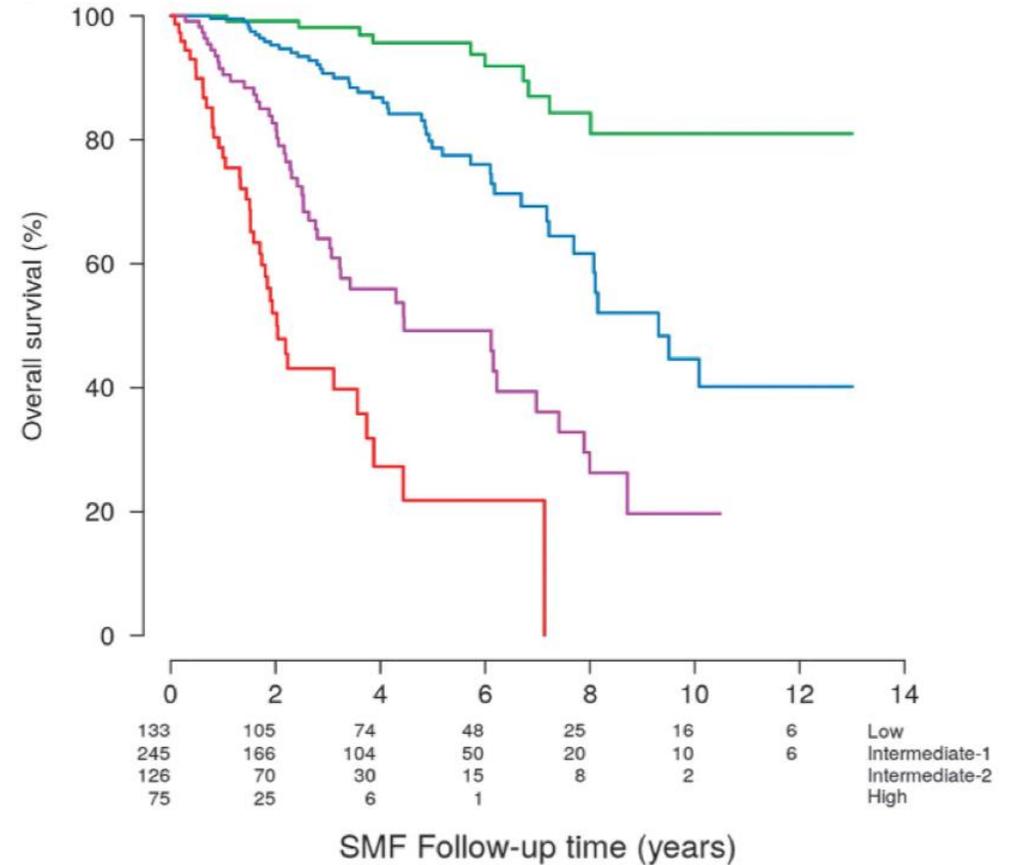
#### Triple Negative



Grinfeld et al,  
N Engl J Med  
2018;379:1416-1430

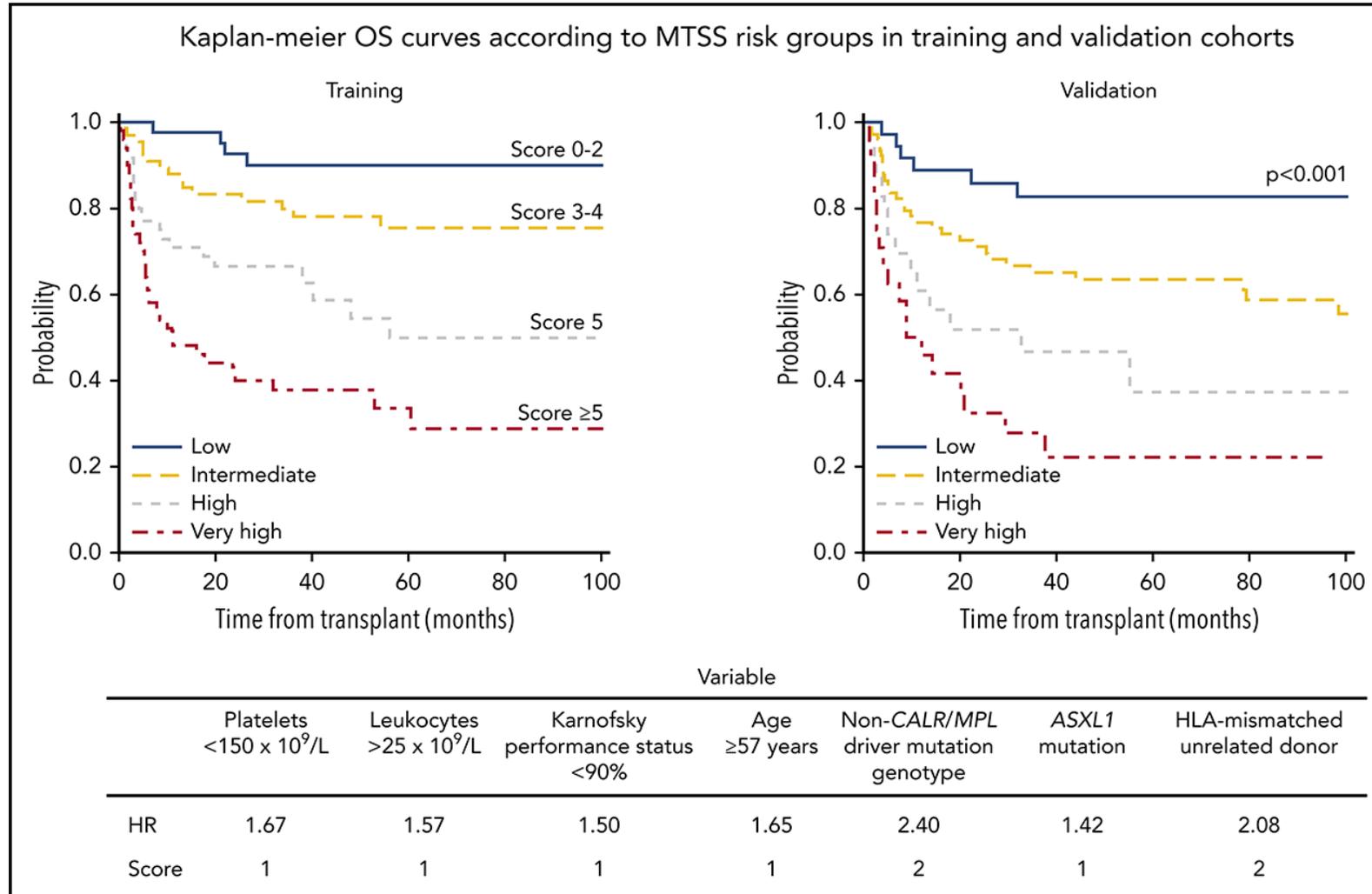
# MYSEC-Score (Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model)

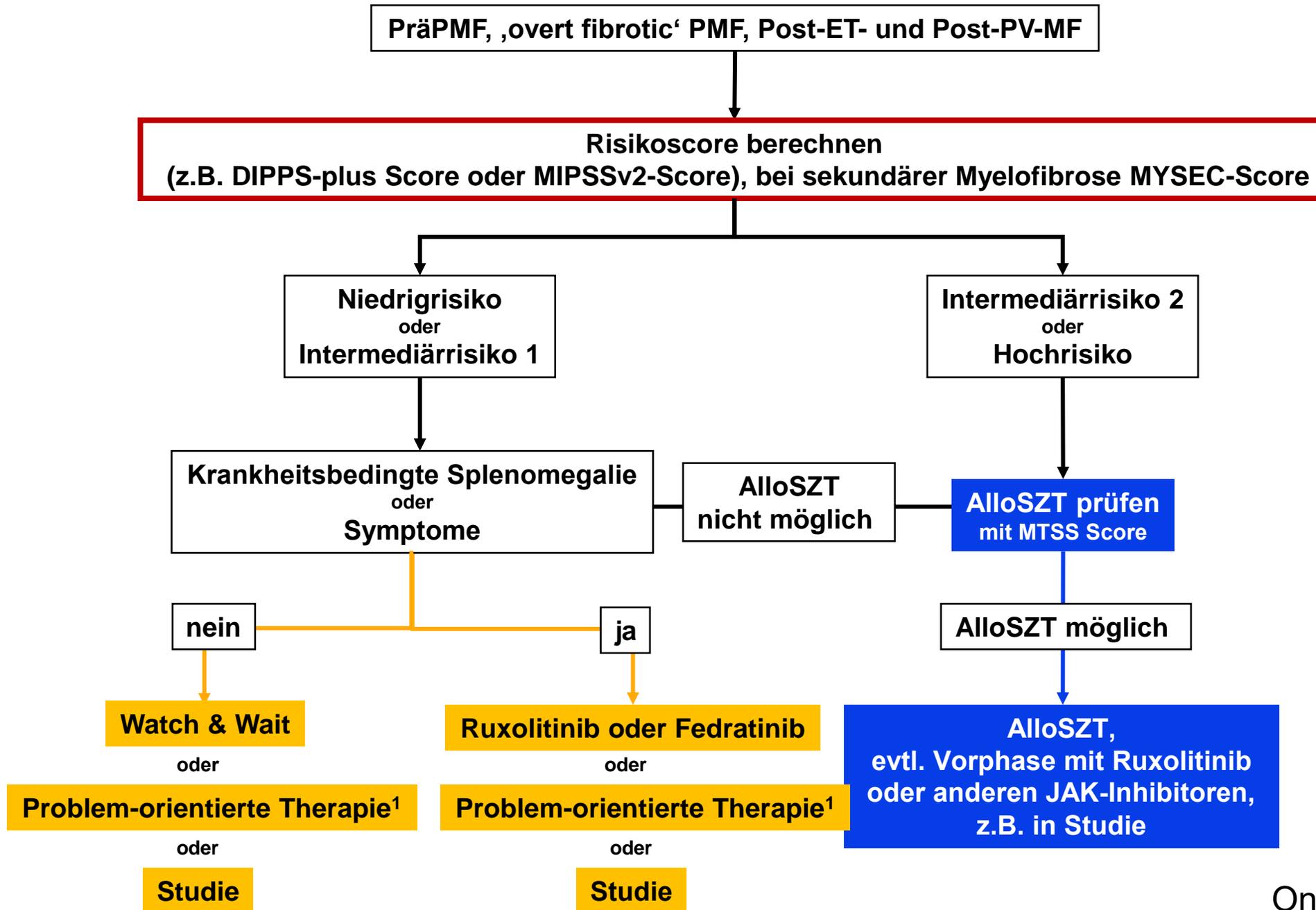
Passamonti et al. Leukemia 2017



Covariates	HR	95% CI	P value	Risk coefficient Beta	Points assigned in the MYSEC-PM
Age at diagnosis of SMF	1.07	1.05–1.09	< 0.0001	0.068	0.15 <sup>a</sup>
Hemoglobin < 11 g/dl	2.3	1.6–3.3	< 0.0001	0.8	2
Platelet < 150 × 10 <sup>9</sup> /l	1.7	1.2–2.5	0.006	0.5	1
Circulating blast cells ≥ 3%	2.9	1.8–4.8	< 0.0001	1.1	2
CALR-unmutated genotype	2.6	1.2–5.3	0.001	0.9	2
Constitutional symptoms	1.5	1.0–2.0	0.03	0.4	1

# MTSS-Score („Myelofibrosis Transplant Scoring System“): Prognose nach allogener Stammzelltransplantation



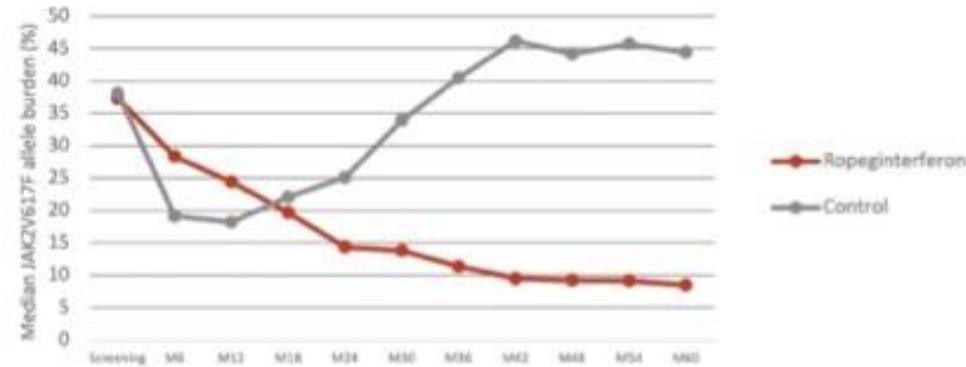


# PV: Stellenwert der JAK2 V617F Allellast

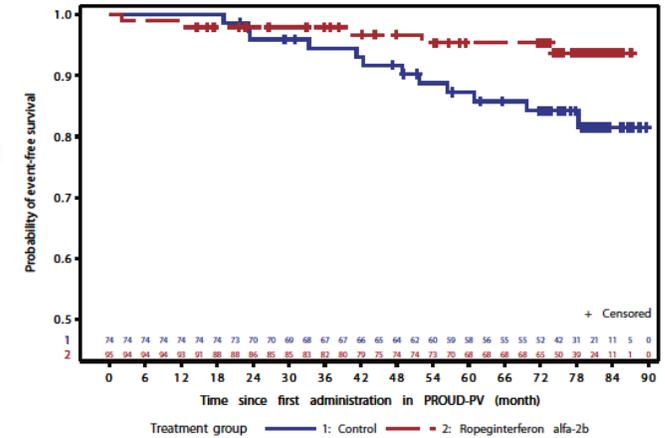
## PROUD-PV/CONTI-PV: Besremi vs. BAT bei PV mit R/I ggü. HU

Giessler et al. LANCET 2020  
ASH 2020, Leukemia 2023

Median *JAK2V617F* allele burden (LOCF)

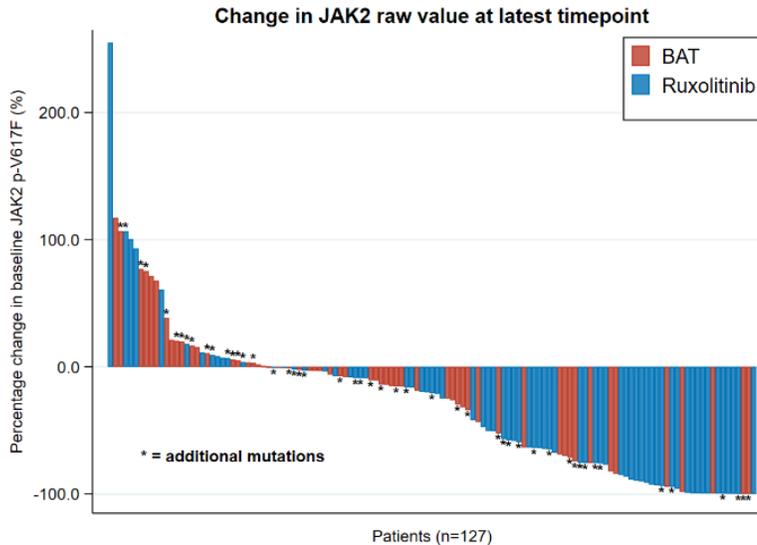


## EFS

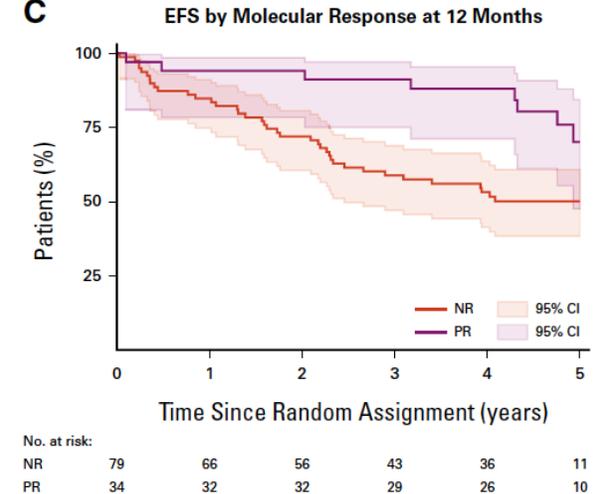


## MAJIC-PV: Rux vs. BAT bei PV mit R/I ggü. HU

Harrison et al. JCO 2023



## C



Events: major Thromboses,  
Hämorrhagie, Transformation, Tod

- Beachtung der WHO-Kriterien
- KMP immer erforderlich !
- JAK2 (bei PV incl. Exon 12) => CALR => MPL
- Bei V.a. ET, pre-PMF, aCML, CNL immer Bcr-Abl testen
- Myeloid panel und Zytogenetik bei MF oder PV/ET mit Transformation
- JAK2 VAF bei PV: Monitoring molekulare Remission: Korreliert mit EFS, kein validierter Parameter zur Therapiestratifizierung.

**A. N. männlich, Jahrgang 1947**

---

**Abgeschlagenheit**

**Kein Fieber, keine Infektzeichen**

**Splenomegalie 3 QF unter RB**

**Leuko 37 G/L**

**Linksverschiebung bis Promyelozyt**

**Hb 11,3 g/dL**

**PLT 137 G/L**

**LDH 379 U/L**

## Was würden Sie jetzt machen?

---

**Welche Diagnostik ist erforderlich:**

**A: Verlaufskontrolle, zunächst keine Diagnostik**

**B: KM-Histologie, Zytogenetik**

**C: KM-Histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik**

**Teilnehmer können live abstimmen**

- sehr selten !
- Inzidenz 0.1 / 1 Mio / Jahr<sup>1</sup>
- medianes Alter 66,5 Jahre
- 56-58% männliche Patienten
- 3 Fälle familiärer CNL, 2 mit CSF3R T618I Keimbahnmutation<sup>2</sup>
- Assoziiert mit MGUS/Plasmozytom

1 Ruan et al. Blood Cancer J 2020

2 Kojima BJH 2020; Druhan Blood 2016; Duployez Blood 2019

- meist asymptomatisch
- Hepatosplenomegalie
- neben Neutrophilie milde Anämie u/o Thrombopenie
- LDH häufig erhöht
- Blutungsneigung incl. Hirnblutungen
- G-CSF erniedrigt (Messung nicht routinemäßig empfohlen)
- Zytogenetik: 2/3 Normalkaryotyp

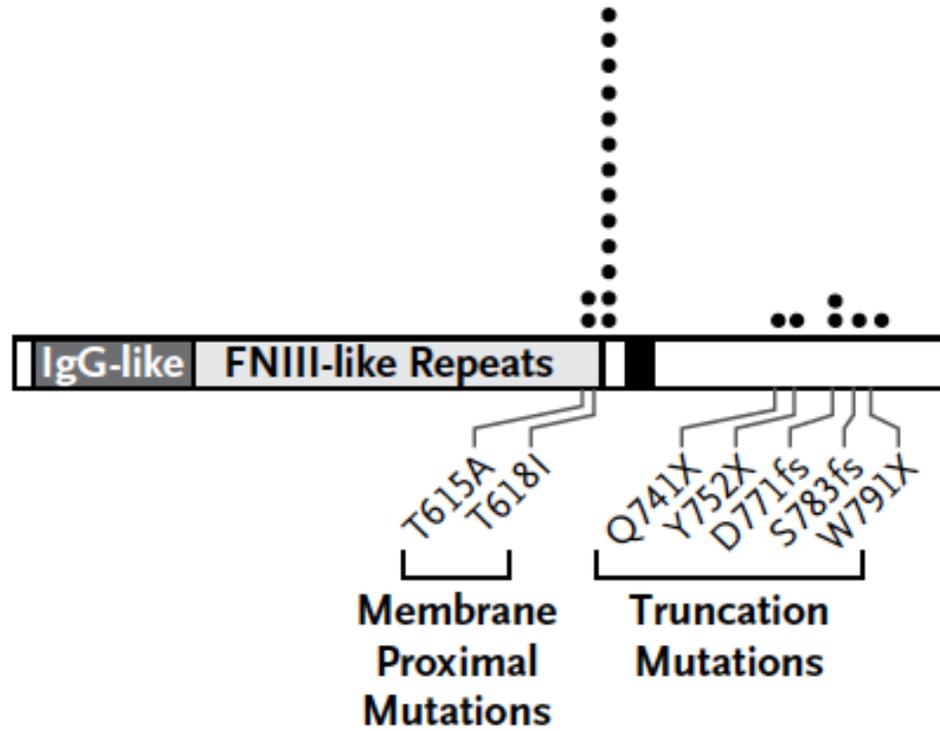
- WBC  $\geq 13 \times 10^9/L^*$ 
  - $\geq 80\%$  Neutrophile/Stäbe
  - $< 10\%$  Vorläufer
  - Blasten „rarely observed“
  - Mono  $< 10\%$  (ICC);  $< 1 \times 10^9/L$  (WHO)
  - Keine Dysplasiezeichen
- KM hyperzellulär
  - ausreifende GP,  $< 5\%$  Blasten
- Kriterien für CML, PV, ET, PMF nicht erfüllt
- CSF3R Mutation (z.B. T618I)

\*  $\geq 25 \times 10^9/L$  bei CSF3R neg. Fällen

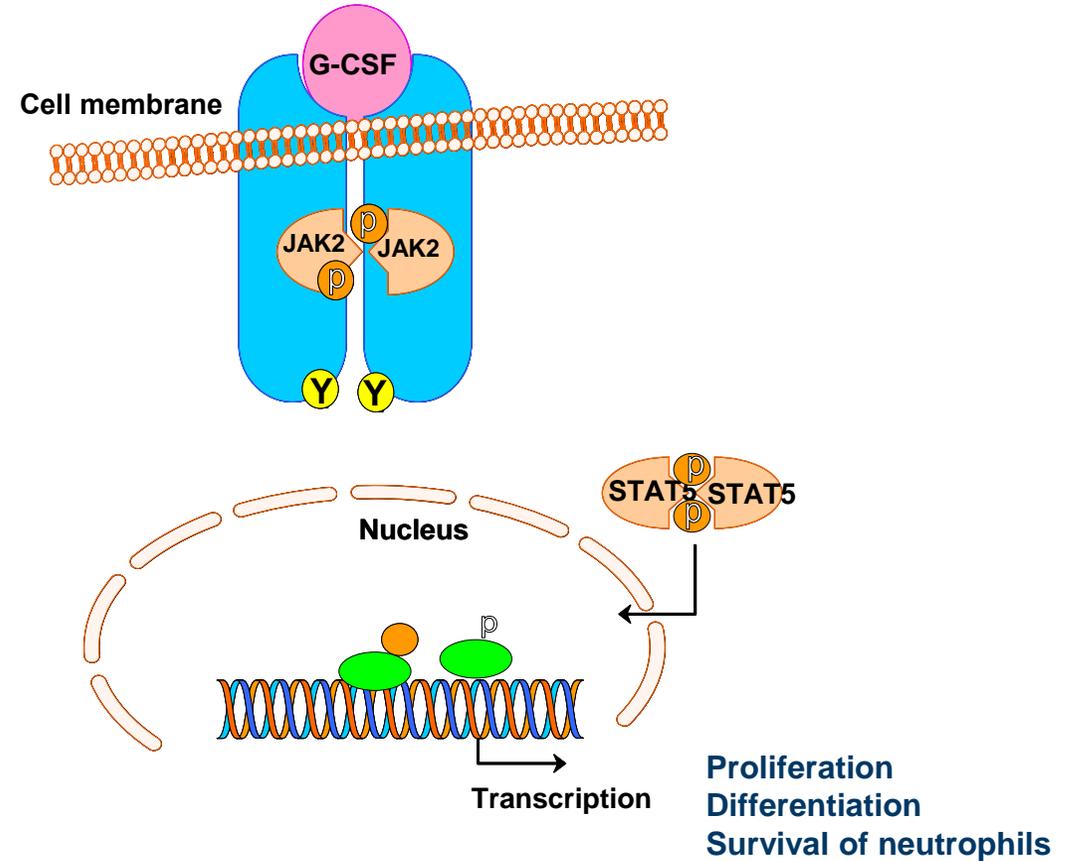
- Falls keine CSF3R Mutation:
  - Neutrophilie  $\geq$  3 Monate
  - Splenomegalie
  - kein Hinweis auf reaktive Neutrophilie (incl. Plasmazell-NPL)**ODER**
  - falls Plasmazell-NPL Klonalitätsnachweis myeloischer Zellen

- CML (Bcr-Abl, Eos, Basos, PLT↑, ausgepr. Linksversch.)
- CMML (Monozytose, Dysplasie)
- reaktive Neutrophilie (manchmal nicht einfach: Klonalitätsnachweis!)
- MDS/MPN mit Neutrophilie nach WHO (vormals aCML): ≥10% Vorläufer im PB, mehr Blasten (aber <20%), Dysplasie, Fehlen einer CSF3R Mutation, 1/3 der Fälle assoziiert mit SETBP1, ASXL1 u/o ETNK1 Mutationen

# CSF3R Mutationen



80-85% membrane-proximal  
10-15% truncation  
5-10% combination



Präferenzielle Aktivierung des JAK/STAT Signalweges durch membranproximale Mutationen

- Als MDS/MPN mit Neutrophilie diagnostizierte Fälle mit *CSFR3* Mutation sollten als CNL eingestuft werden.

- OS 24 Monate<sup>1,2</sup>
- **WBC** > 50 x 10<sup>9</sup>/L OS 11 vs. 39 mts<sup>1</sup>
- **ASXL1mut** und **PLT↓** ungünstig<sup>2</sup>
- Mayo Prognosescore (siehe rechts)<sup>3</sup>
- CSF3R T618I versus andere CSF3R Mutationen: Höheres Alter, Höhere Leukozyten, Anämie, Thrombopenie, Kürzeres Überleben
- Fatale Komplikationen:
  - Hirnblutung
  - Leukämische Transformation in 10-20%

1 Cui et al. Zhonghua XueYe Xue Za Zhi 2017

2 Elliott et al. Curr Hematol Rep 2004

3 Szuber et al. BCJ 2018

- Fallserie n=12
- Ansprechrate 75% (Leukozytose, Milzgröße)
- Ansprechdauer 12 Monate

- Phase 2 Studie CNL (n=21), aCML (n=23)
- CSF3R Mutation: CNL 17/21 (81%); aCML 6/23 (26%); 20/23 T618I
- mittlere Rux Dosis 30 mg/Tag
- ORR 35%
  - 11 PR (9 CNL, 2 aCML)
  - 4 CR (CNL)
- CNL und CSF3R Mutation korrelierten mit Ansprechen auf Rux
- OS: Responder 23.1 mts vs. non-Responder 15.6 mts

- retrospektive Studie aus Japan<sup>1</sup>
- 14 CNL, 5 aCML
- 1 Jahr OS 54,4% aCML, 40% CNL
- empfohlen bei Transplant-fähigen Hochrisikopatienten (Mayo-Score)

- Fallberichte und kleine Fallserien<sup>1,2</sup>
- Bei einzelnen Patienten Remissionen, die über mehrere Jahre anhielten
- Ein Therapieversuch mit IFNa kann daher erwogen werden

1 Böhm et al. J Clin Pathol. 2002

2 Meyer et al. Am J Hematol. 1993

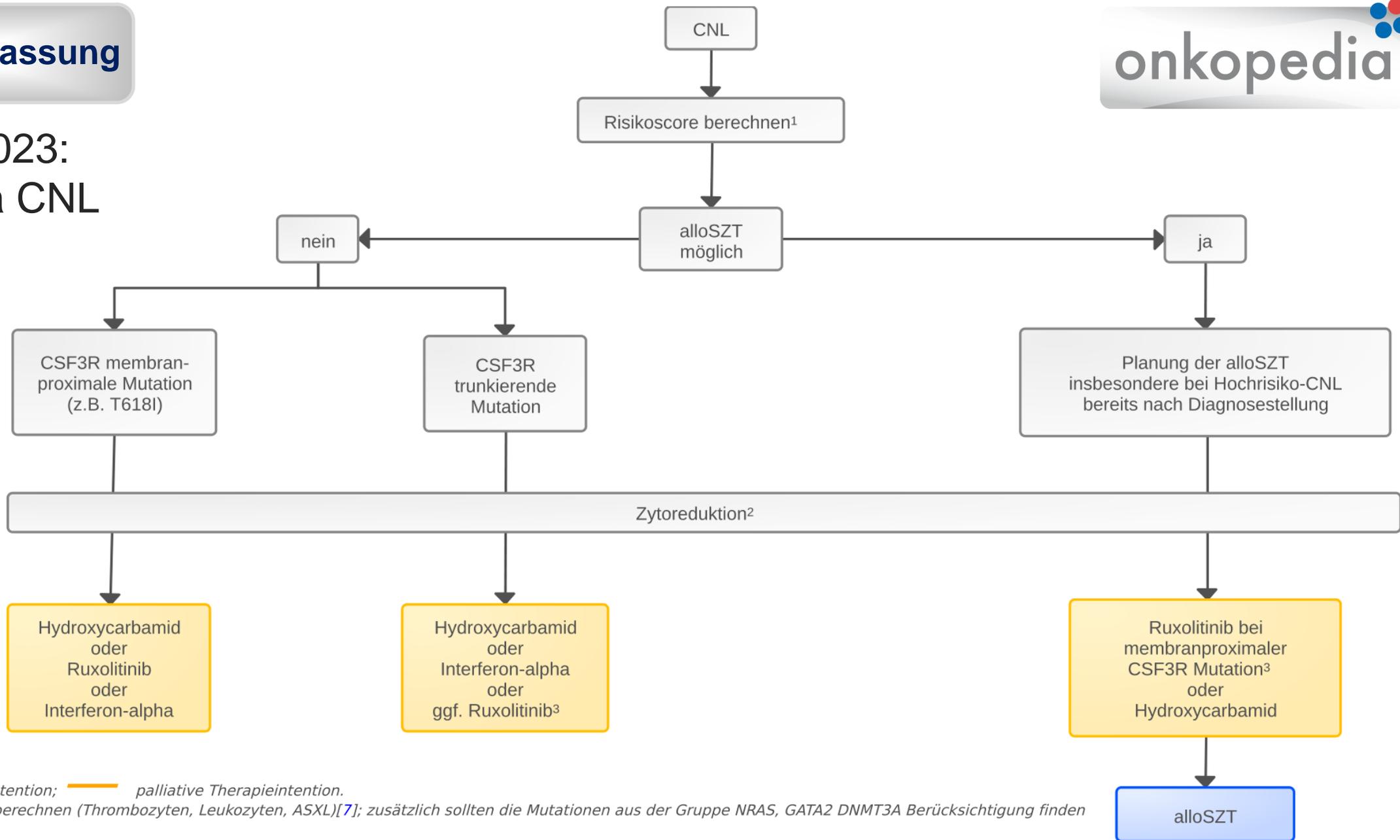
- Aktivierung des AKT/mTOR Signalweges durch den G-CSF Rezeptor wird mutmaßlich durch LYN vermittelt
- Wirksamkeit von Dasatinib bei trunkierender CSF3R Mutation S783fs in einem in vitro Modell<sup>2</sup>
- Fehlen von klinischer Evidenz für den Einsatz von Dasatinib oder anderen Inhibitoren der SRC Familie bei CNL

1 Zhu et al. Blood 2004

2 Maxson et al NEJM 2013

- Therapiesequenz: Rux bei membranproximaler CSF3R Mutation: Erst-/Zweitlinie ?
- Stellenwert von Ruxolitinib bei trunkierenden CSF3R Mutationen ?
- Stellenwert von Zusatzmutationen im Hinblick auf das Therapieansprechen/Remissionsdauer ?
- Rux vor/nach alloSCT ?

## Neu Juli 2023: Onkopedia CNL



— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention.

<sup>1</sup> Risikoscore nach [Tabelle 2](#) berechnen (Thrombozyten, Leukozyten, ASXL)[7]; zusätzlich sollten die Mutationen aus der Gruppe NRAS, GATA2 DNMT3A Berücksichtigung finden [53].

<sup>2</sup> Die Indikation zur Durchführung einer zytoreduktiven Therapie besteht bei ausgeprägter Leukozytose, Splenomegalie oder Symptomlast.

<sup>3</sup> Zur Wirksamkeit von Ruxolitinib bei trunkierenden CSF3R Mutationen liegen keine aussagekräftigen Daten vor.

Allo SZT: allogene Stammzelltransplantation

- Beachtung der Diagnosekriterien
- Kennzeichnend ist eine CSF3R Mutation
- Schlechte Prognose: OS 24 Monate
- Mayo Risikoscore (Leuko >60; PLT < 160; ASXL1 Mut)
- Zytoreduktion (HU; Ruxolitinib bei membranproximaler Mutation)
- Bei Hochrisiko allogene SCT
- Bitte Fälle melden in GSG-MPN Register
- Onkopedia Leitlinie Juli 2023

- Patienten mit Nachweis einer CSF3R Mutation (T618I oder andere) mit CNL oder aCML

*Oder*

- Patienten mit CNL ohne Nachweis einer CSF3R Mutation
- unabhängig von Zeitpunkt der Diagnosestellung und der bisherigen oder aktuellen Behandlung.

### **Vorgehen:**

- Meldung und Dokumentation dieser Patienten im **GSG-MPN Register**, falls noch nicht erfolgt.
- Kontaktaufnahme mit [nikolas.vonbubnoff@uksh.de](mailto:nikolas.vonbubnoff@uksh.de)

### **Materialversendung:**

Buffy coat, aus peripherem Blut oder Knochenmark, gefroren oder RNA

Wir organisieren den Versand, so dass Sie keine Kosten haben.

## Was würden Sie machen?

---

### Therapie der CNL mit Ruxolitinib:

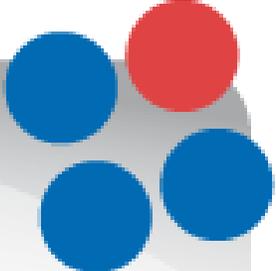
**A: Sollte bei Vorliegen einer CSF3R T618I\* Mutation in der Erstlinie erfolgen**

**B: Sollte bei Vorliegen einer CSF3R T618I\* Mutation erst nach Vorbehandlung mit HU erfolgen**

**C: Die vorliegenden Daten rechtfertigen den Einsatz von Ruxolitinib bei der CNL nicht**

**Teilnehmer können live abstimmen**

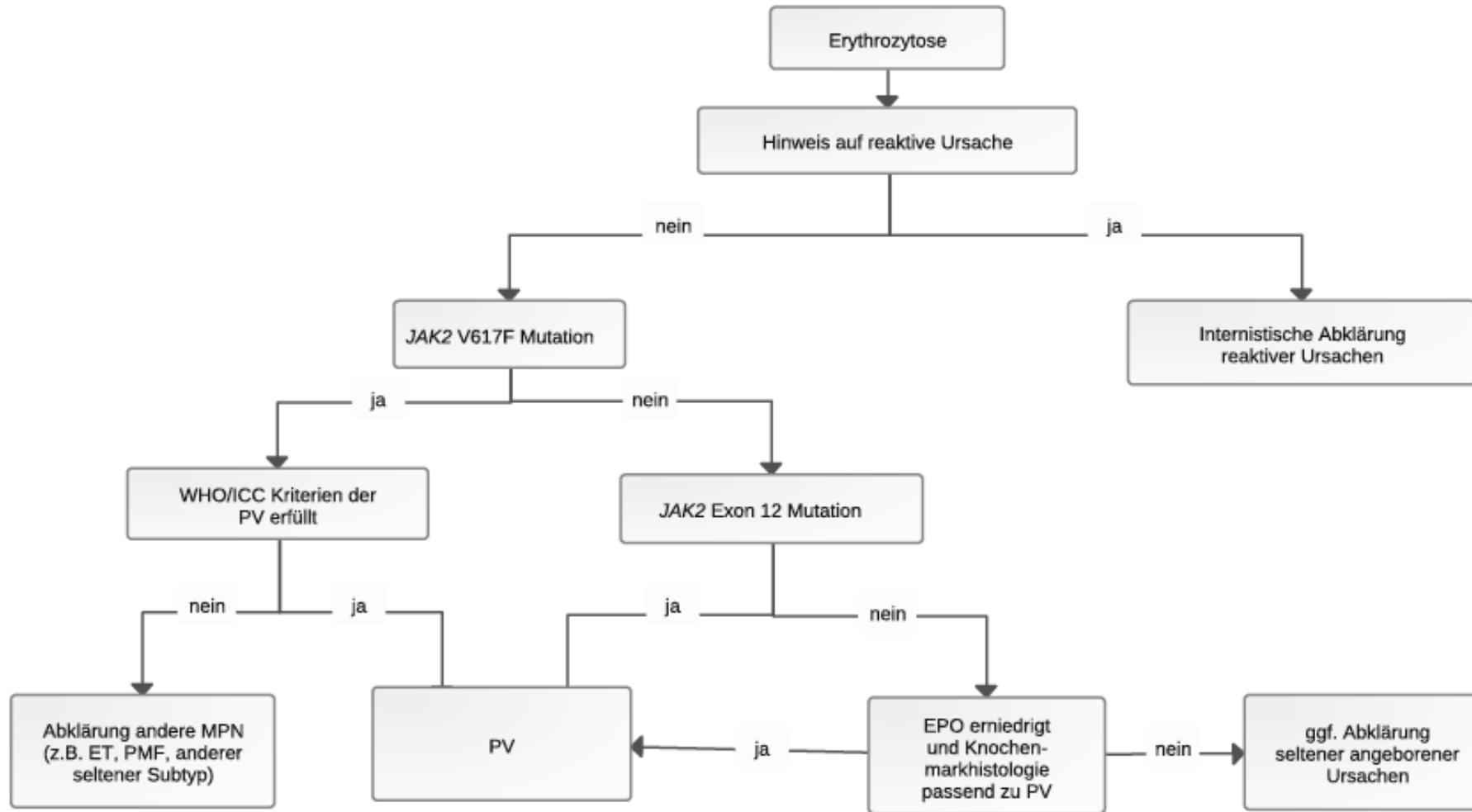
\* oder einer anderen membranproximalen Mutation



onkopedia

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

# Stufendiagnostik PV



Myeloid Panel (Zusatzmutationen) und Zytogenetik:  
Bei unklaren Fällen, Transformation in Myelofibrose oder AML