

# Myeloproliferative Neoplasien (MPN) bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen

Zusammenstellung 2024

**Prof. Dr. med. Eva Lengfelder**  
III. Medizinische Universitätsklinik Mannheim  
der Universität Heidelberg

# Agenda

## Kurzüberblick über allgemeine Grundlagen der MPN

Pathophysiologische und klinische Charakteristika der MPN

## Jüngere MPN-Patientinnen und -Patienten (Pat.):

Unterschiedliche Verwendung des Begriffes „jünger“

Klinische Merkmale

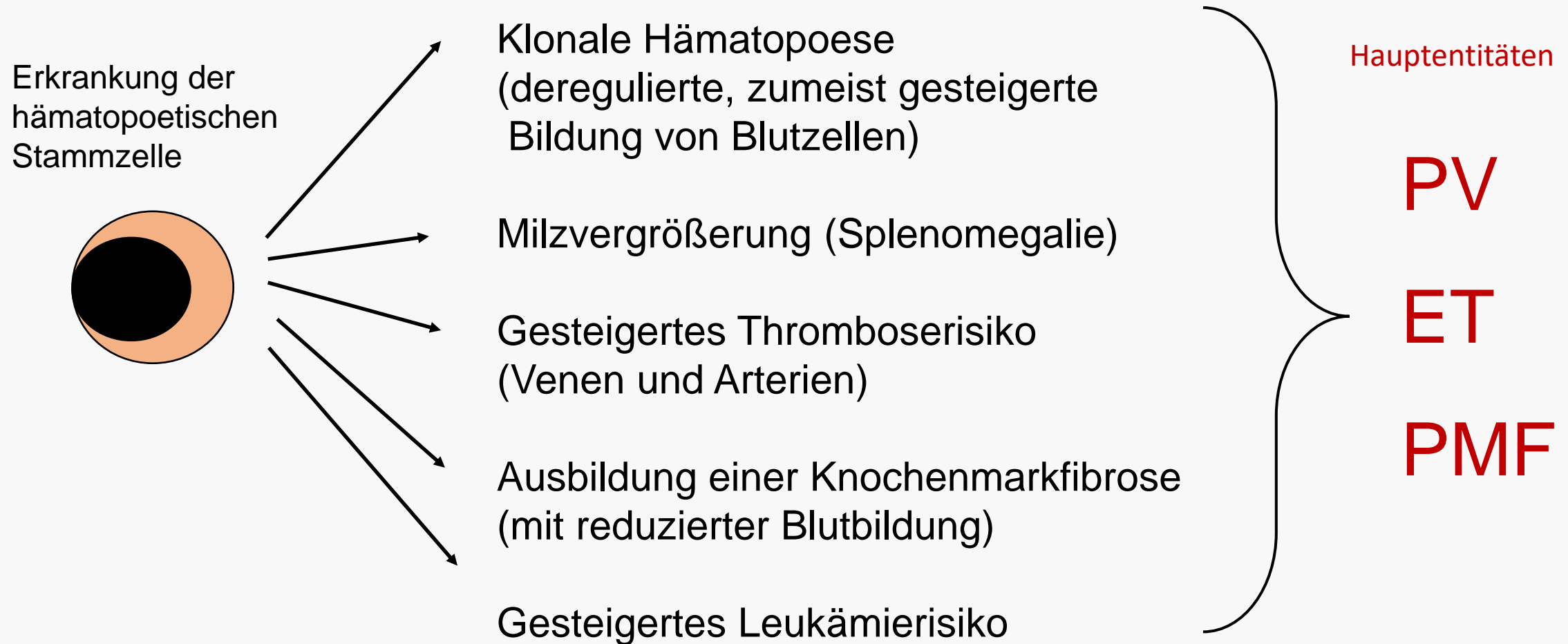
Molekulare Charakteristika

Prognose

Therapie

Besondere Situationen

# Klinische Gemeinsamkeiten von Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)



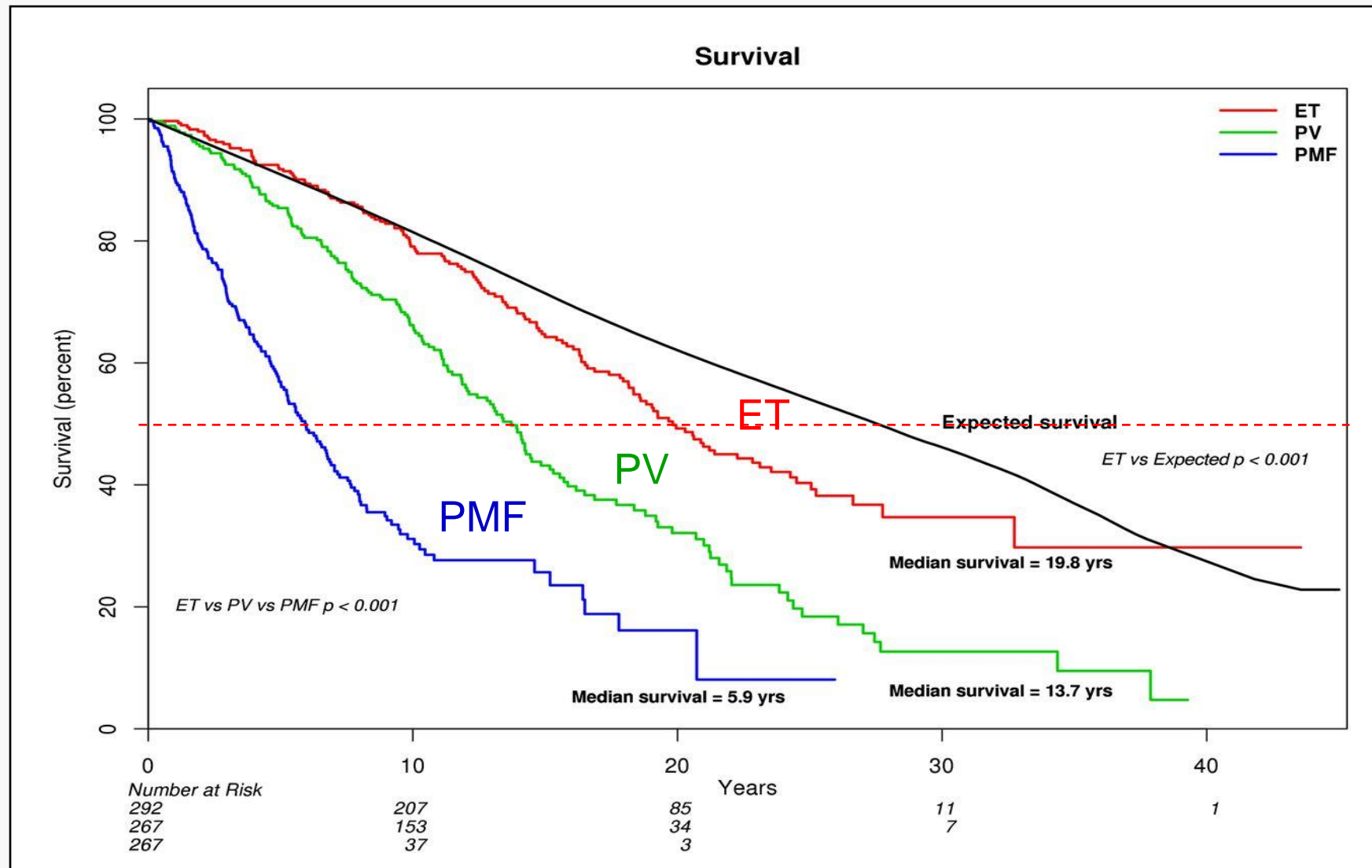
Diagnostische Zuordnung anhand der WHO-(ICC) Kriterien) .

# Epidemiologie

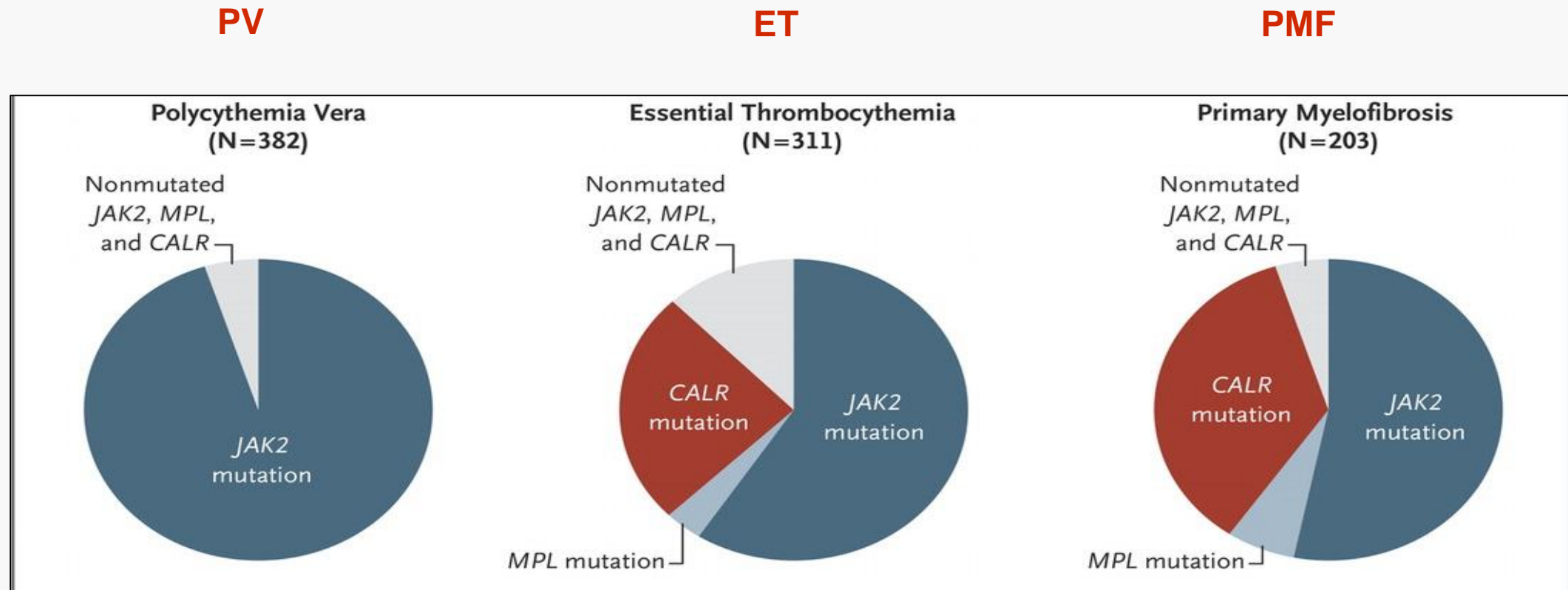
	PV	ET	PMF
Medianes Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	ca. 65	ca. 55 – 65 (10 – 25% unter 40)	ca. 60 - 70
Geschlecht	Männer häufiger	Frauen häufiger	Männer häufiger
Inzidenz* (pro 100 000 pro Jahr)	1.57 (1.55-1.60)	1.55 (1.52-1.57)	0.44 – 1.5

\*SEER-Analyse USA

# Überleben bei ET, PV and PMF (Mayo Clinic)



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

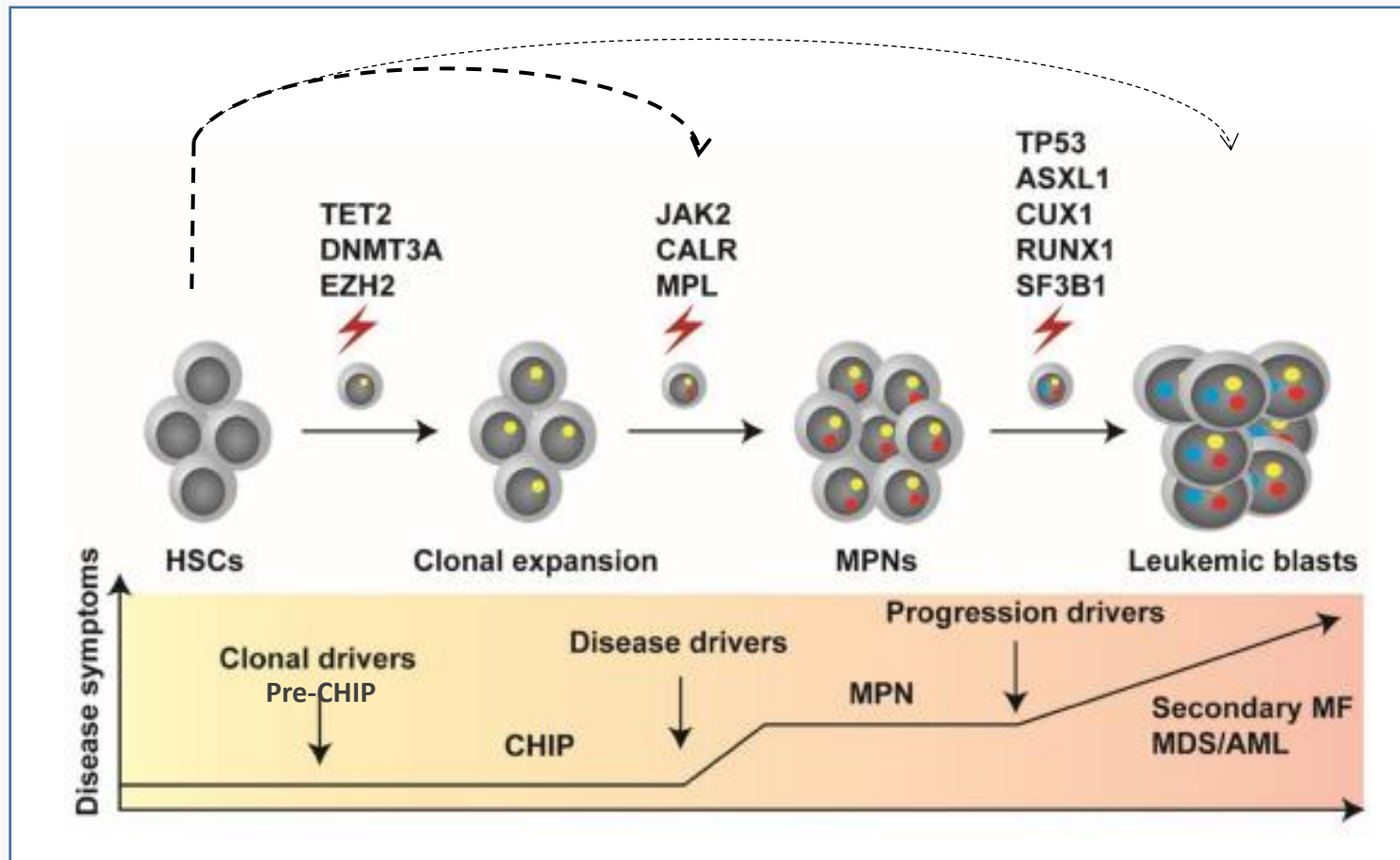


außerdem Auftreten weiterer somatischer Mutationen („Non-driver mutations“) mit möglichem prognostischem Einfluss

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

außerdem Karyotypanomalien

# Klonale Evolution bei MPN



## Einflussfaktoren:

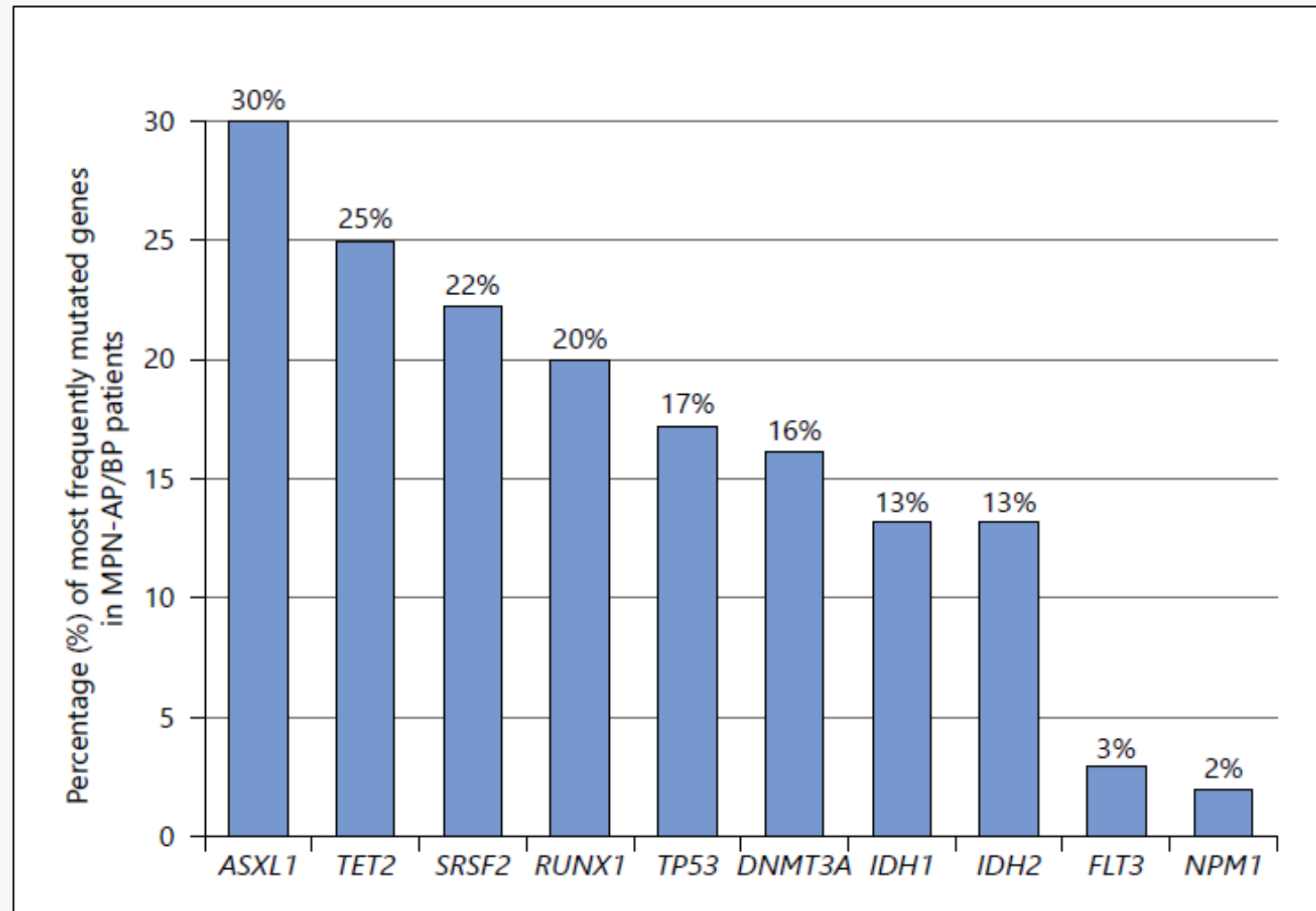
- Somatische Zusatzmutationen mit unterschiedlichem Risiko.
- Hochrisiko-Mutationen: *ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, SRSF2, TP53* u.a.
- Erbliche Faktoren
- Inflammation (Entzündung)
- Kontrollverlust des Immunsystems
- u.a.

Ungleichgewicht zwischen "Krankheitstreibern" vs. protektiven Faktoren.

Kleiner Klon von mutierten Allelen kann schon Dekaden vor Krankheitsbeginn präsent sein.

*Jia and Kralovics, Int J Hematol 2020 (modif.)  
Williams et al, Nature 2022*

## Zusatzmutationen bei akzelerierter und Blastenphase von MPN (n=122)

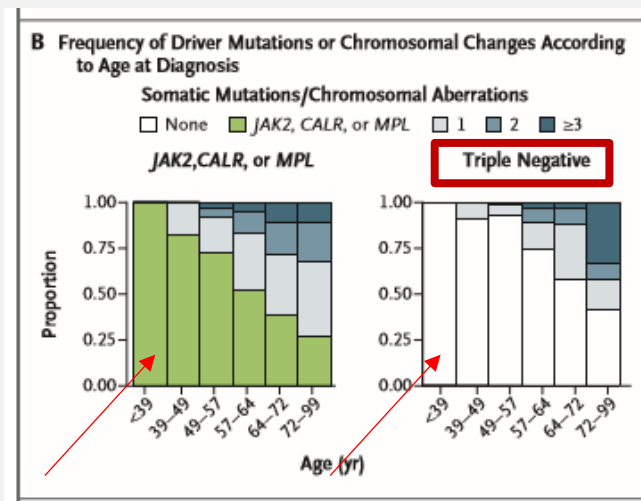
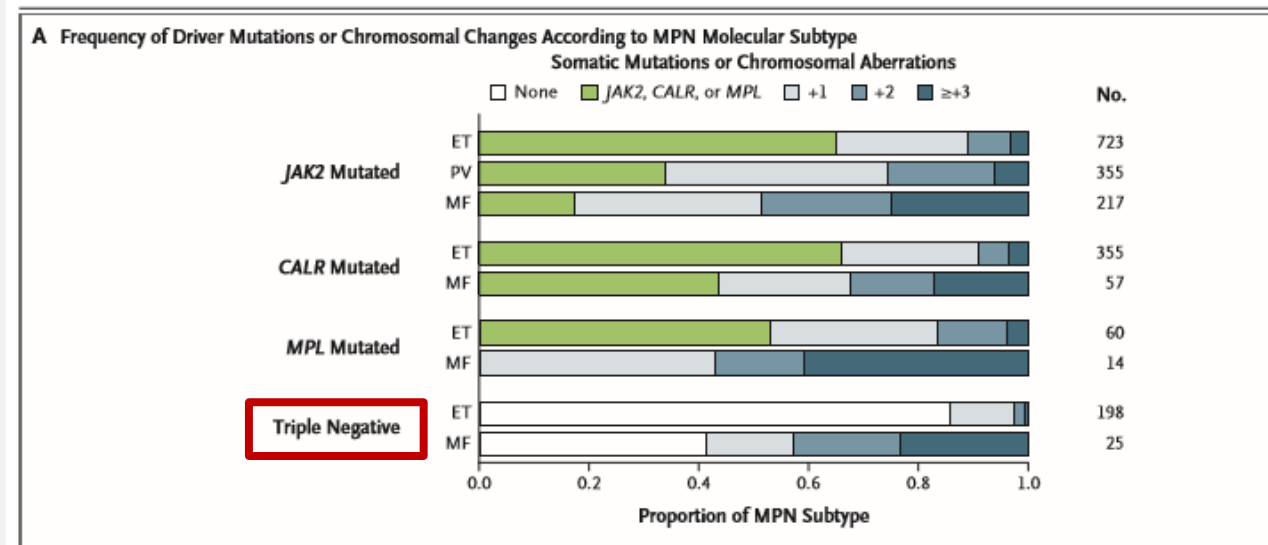


Sharin et al, *Acta Haematol* 2021;144:484–499

(nach McNamara et al, *Blood Adv* 2018;20,2658-2671)

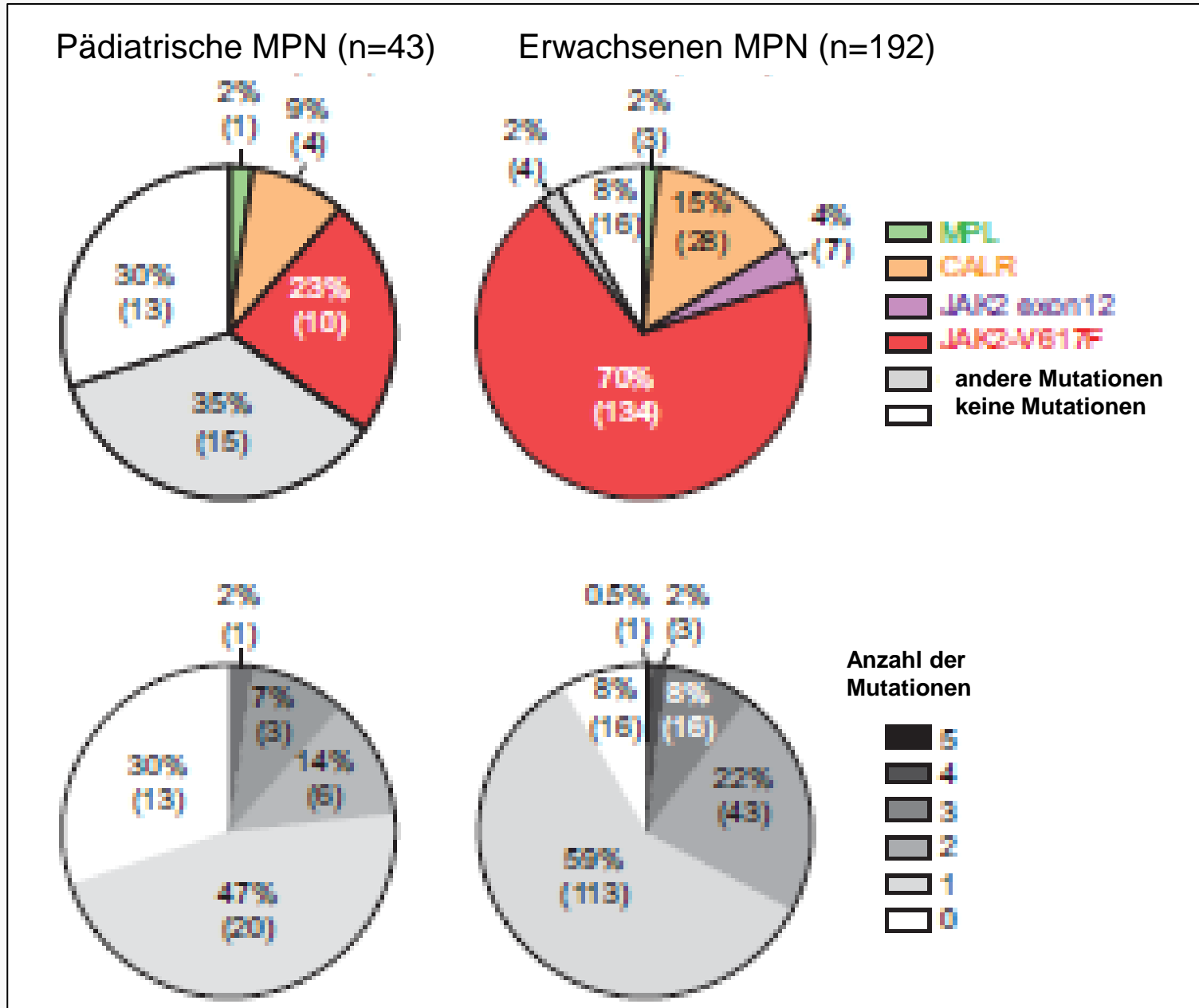


# ‘Driver’ Mutationen und Häufigkeit von zusätzlich mutierten Genen bei MPN Subtypen, - Focus auf junge Patienten und ‚triple negative‘ -



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

## Mutationsprofil bei pädiatrischen MPN bis ≤18 Jahre (Median 9 Jahre; 1-18) im Vergleich zu Erwachsenen



Andere Mutationen  
(,other mutations‘):

- IRF8
- CUX1
- DNMT3A
- EP300
- EPOR
- MYB
- NF1
- PTPRF
- AKT3
- FOXP1
- IDH1
- IFI30
- JAK2-Q780fs
- PIK3AP1
- PIK3C2A
- RBL2
- SH2B3
- KRAS
- PTPN11
- TET2

## Prädisponierende genetische Faktoren für das Auftreten von MPN

- In einer Bevölkerung vorkommende **Zusammensetzungen von Genen**, die mit einem höheren Risiko von sporadisch auftretenden MPN (Auftreten einer *JAK2* V617F-Mutation) verbunden sind (definierte *JAK2*-Haplotyp).
- Seltene **Risiko-Allele oder mutierte Gene** („Germ line variants/predisposition“), die familiäre Häufungen von MPN begünstigen können (ca. 5% der MPN).
- **Extrem seltene Keimbahnmutationen** z.B. im *JAK2*-Gen, *MPL*-Gen oder *EPO-Rezeptor*-Gen (Familien mit erblicher MPN-ähnlicher Erkrankung).

*Bellanné-Chantelot et al, Blood Rev 2020*

---

***Humangenetische Beratung*** bei familiärem Mehrfachauftreten von MPN und anderen hämatologischen Neoplasien oder weiteren Krebserkrankungen wird generell empfohlen.

# Prävalenz von Thrombosen und Blutungen bei MPN

## Prävalenz von Thrombosen bei Diagnose

PV	28,6%
ET	20,7%
PMF	9,5%

## Prävalenz von Blutungen bei Diagnose

PV	6,9 %
ET	7,3 %
PMF	8,9 %

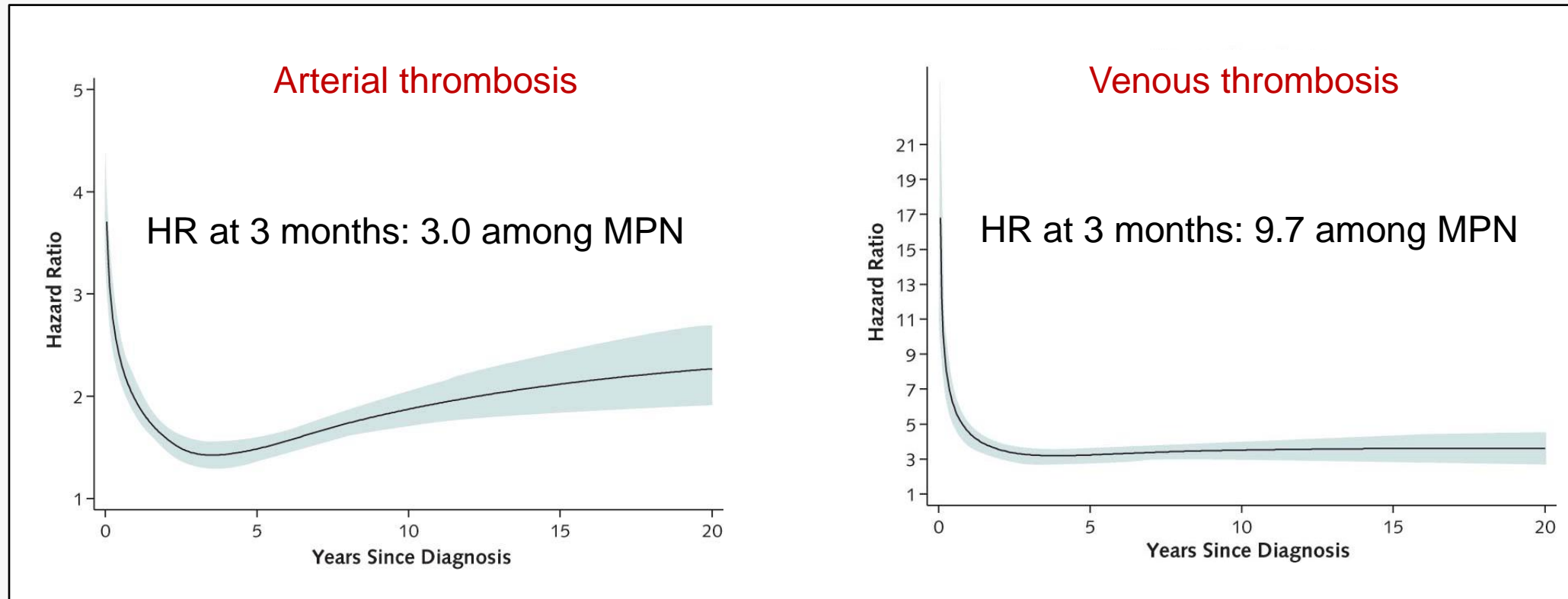
---

### Thrombosen:

arteriell ca. 66% (häufig kardiovaskulär, zerebral)

venös ca. 33% (häufig periphere Venen, Lungenembolie)

**Hazard ratio during follow up:  
Arterial and venous thrombosis in patients with MPN (n=9,429)  
versus matched control participants (n=35,820)  
(Swedish population based study)**

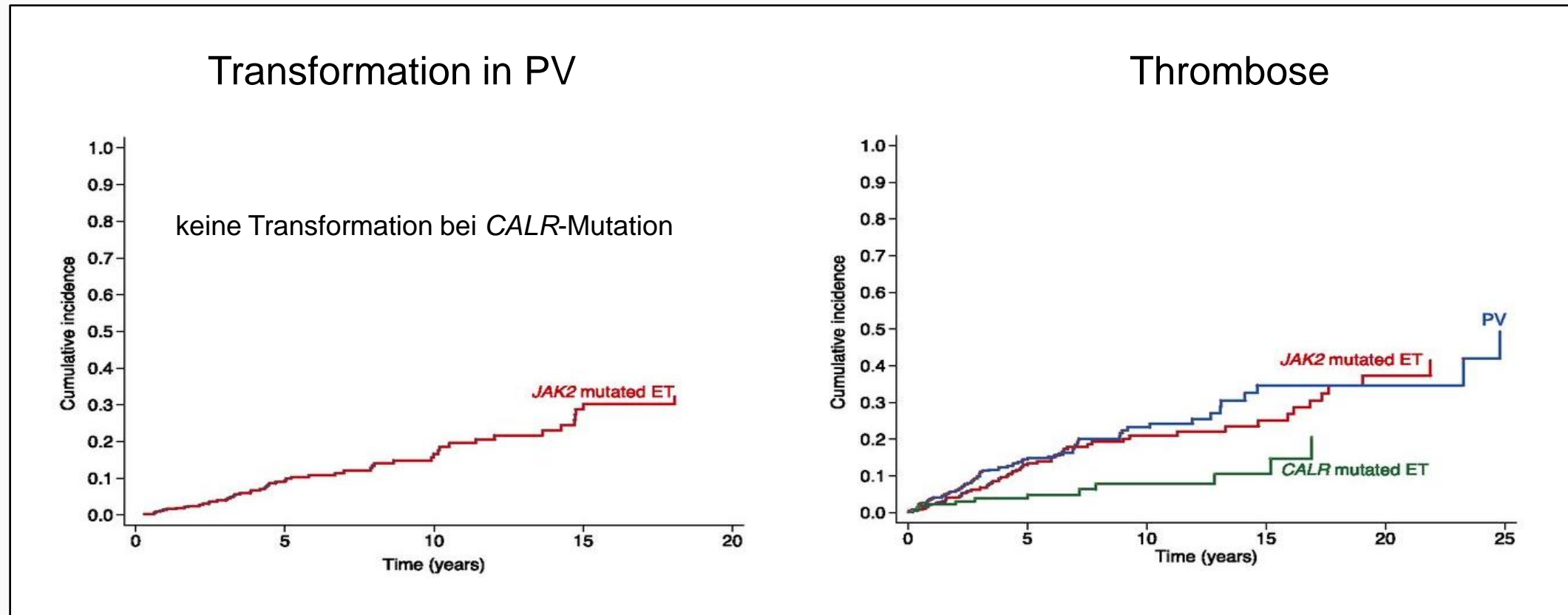


Analysis started 30 days after diagnosis

## Stratifizierung basierend auf dem Thromboserisiko bei PV und ET

Risikogruppe	Thrombose	Alter (Jahre)	weitere Risikofaktoren
durch Studien belegt (etabliert):			
niedrig	nein	und $\leq 60$	
hoch	ja	oder $> 60$	
nicht validiert:			
intermediär	nein	$\leq 60$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes, Nikotinkonsum)</li> <li>• Leukozytose</li> </ul>

# Kumulative Inzidenz von Transformation in PV (links) und Entwicklung von Thrombosen (rechts) bei *CALR*- oder *JAK2*-mutierter ET

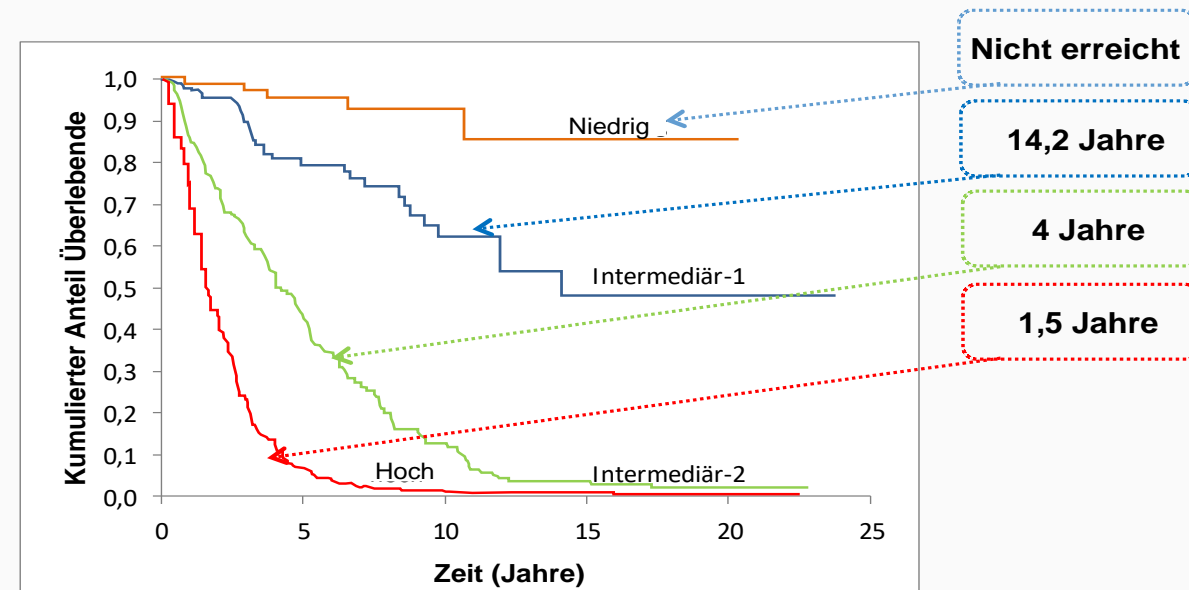


# Primäre Myelofibrose

Stratifizierung nach Risikofaktoren,  
Einfluss auf die Lebenserwartung

## **DIPSS Risikofaktoren:**

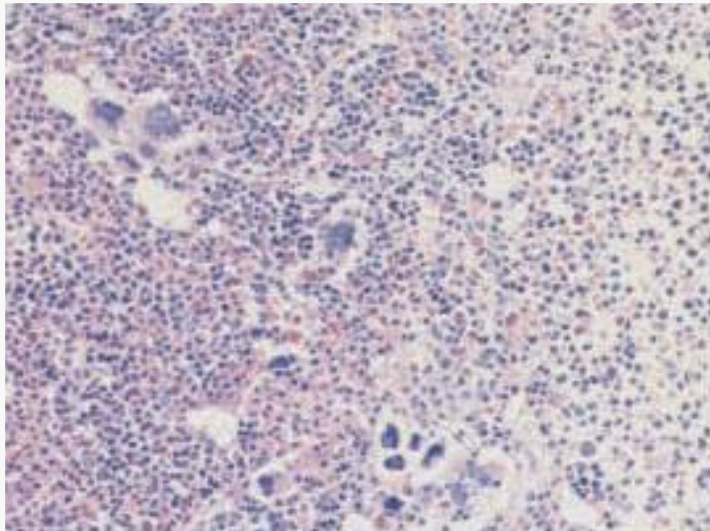
- Alter > 65 J
- Hb < 10 g/dl
- WBC > 25 G/L
- B-Symptome
- PB Blasten  $\geq 1$  %



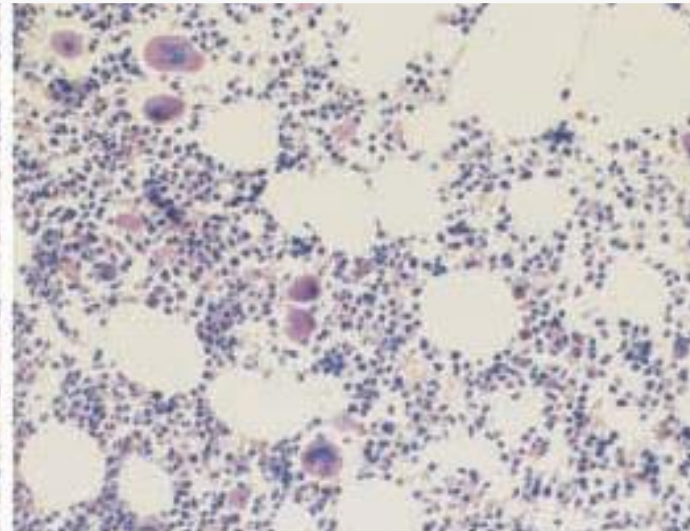
DIPSS = Dynamic International Prognostic Scoring System



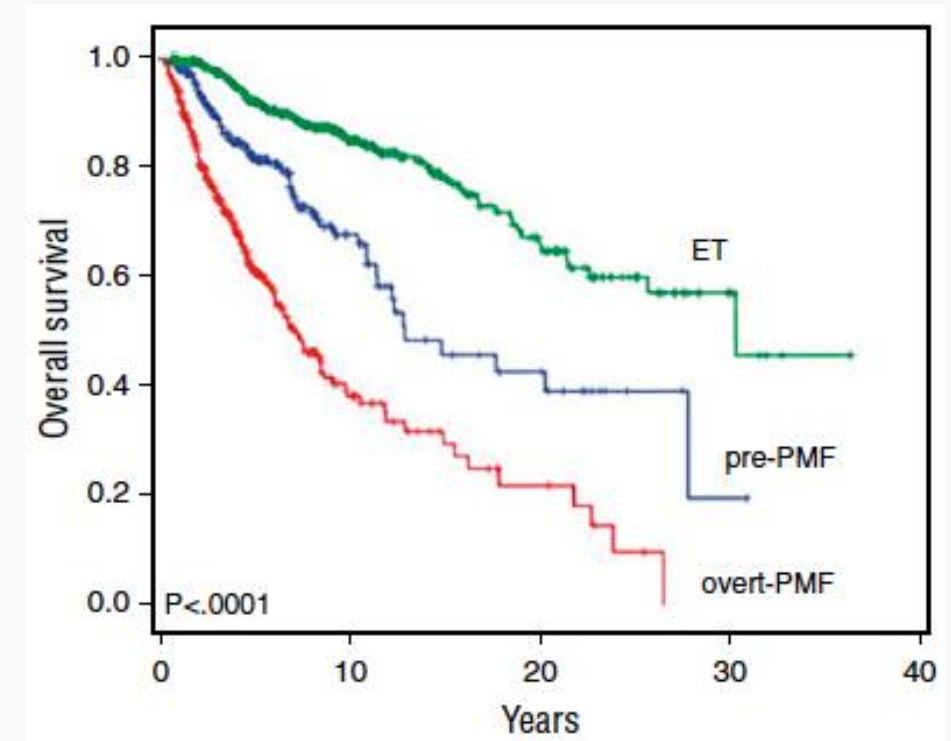
## ET versus präfibrotische MF versus klassische PMF (WHO/ICC-Klassifikation 2022)



Präfibrotische MF: viel Granulopoese, wenig Fibrose



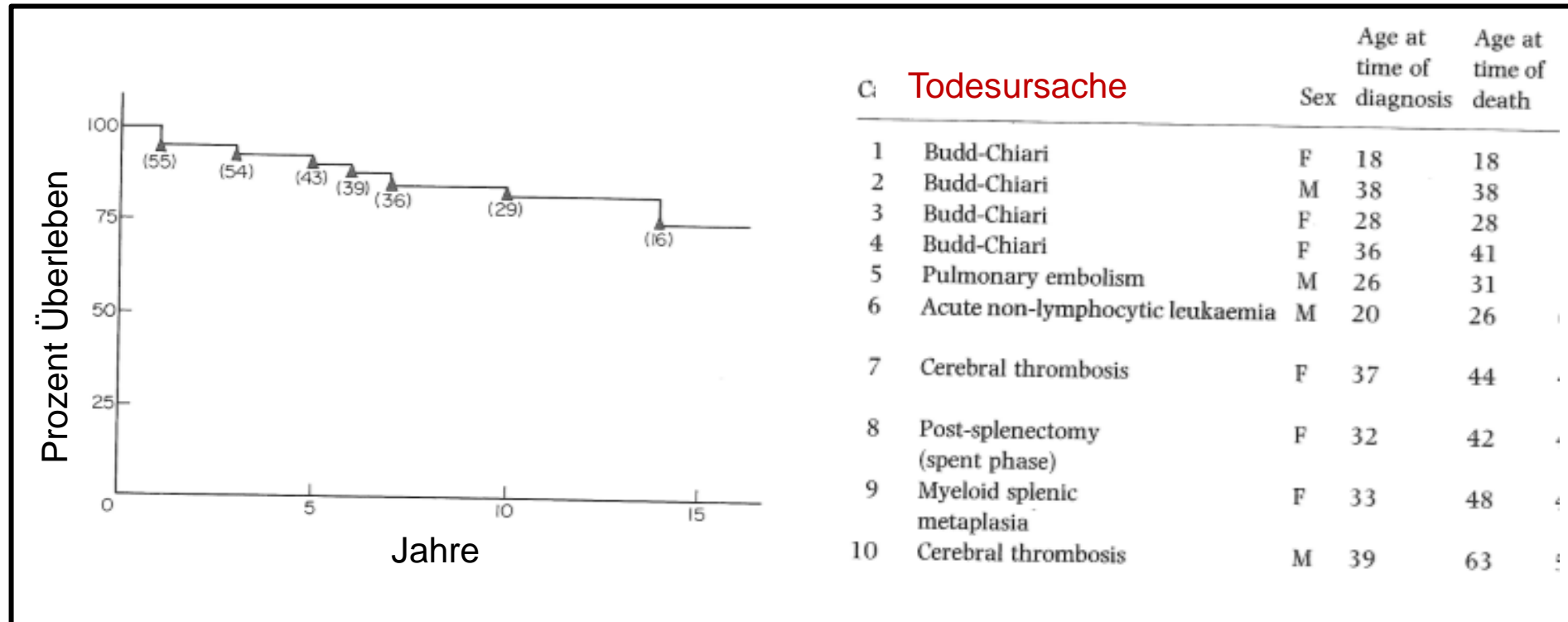
ET: Granulopoese normal, vermehrt große Megakaryozyten



Signifikanter Unterschied im Überleben

Ergebnisse bei jüngeren Patienten und Patientinnen mit MPN

## Frühe Beobachtungen bei jungen Pat. mit Polycythaemia vera (PV) (n=58)



*Najean et al, Br J Haematol 1987*

## Frühe Beobachtungen bei jungen Pat. mit Essentieller Thrombozythämie

Autor (Publikationsjahr) Altersgrenze (Jahre)	n	Rate von symptomat. Patienten	Rate von schweren Komplikat.	Tod (n)
Mitus (1990) <45	44	39 %	23 %	2
Randi (1990) <40	20	20 %	15 %	n .r.
Millard (1990) <35	13	85 %	23 %	0
Lengfelder (1998) <45	39	54 %	21 %	2

### Relevante Beobachtungen an begrenzten Fallzahlen:

zumeist sehr hohe Thrombozytenzahl, häufig Symptome, nicht selten schwere Komplikationen: z.B. Blutungen, Myokardinfarkt, abdominelle und zerebrale Thrombosen

In den 80-iger und 90-iger Jahren bereits wenige, aber weiterhin gültige Beobachtungen :

MPN bei Kindern und AYA (adolescents and young adults) als relativ selten eingestuft.

Langzeitprognose bei jüngeren MPN-Pat. als günstig eingeschätzt.

Auffällig schwere Komplikationen (Gefäßkomplikationen, Blutungen, Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen).

Zum Teil sehr hohe Thrombozytenzahlen bei ET (exzessive Thrombozytose), zum Teil Hyperzellularität des Knochenmarkes bei PMF, Splenomegalie.

Weibliches Geschlecht häufiger betroffen.

Größere Datensammlungen erst seit wenigen Jahren verfügbar.

## Neuere Datensammlungen von MPN bei Kindern, Adoleszenten und jüngeren Erwachsenen (2018-2024)

Erstautor (Jahr)	Altersgruppe jüngere Pat. (Jahre)	Patienten- zahl	Alters- median	Range (Jahre)	Rekrutierungs- zeitraum	Medianes Follow up (Jahre)
Szuber (2018)	≤40	361	32-37	18-40	1967-2017	k.A.
Boddu (2018)	<40	185	28	16-39	1988-2016	2,6 (0,1-26)
Janotto (2019)	≤20	471	9,3-12	2-20	1980-2010	k.A.
Choi (2021)	<39	990	31	1-39	2008-2017	4,8 (0,5-10,9)
Sobas (2022)	<25	444	~20	2-25	1990-2019	9,7 (0-47,8)
Harris (2022)	<40	171	31	<1-39	2005-2015	10,0
Abu-Zeinah (2023)	<60	13779	-	bis <60	2001-2017	k.A.
England (2024)	<45	609	34,2	10-45	2000-2022	9,1 (0,1-42)

unterschiedliche Verwendung des Begriffs "jünger"

## Häufigkeit der verschiedenen Entitäten in unterschiedlichen Altersgruppen

Erstautor (Jahr)	Alter (Jahre)	Patientenzahl n, %	PV	ET	PMF
Szuber (2018)		Gesamt 3023			
	≤40	12%	22%	61%	17%
	41-60	32%	23%	37%	40%
	>60	56%	22%	29%	49%
Boddu (2018)		Gesamt 2206			
	<40	8%	23%	57%	20%
	≥40	92%	18%	16%	66%
Harris (2022)		Gesamt 630			
	<40	27%	26%	67%	7%
	≥40	73%	45%	39%	16%
Abu-Zeinah (2023)		Gesamt 40333			
	<60	34%	48%	44%	8%
	≥60	66%	43%	43%	14%

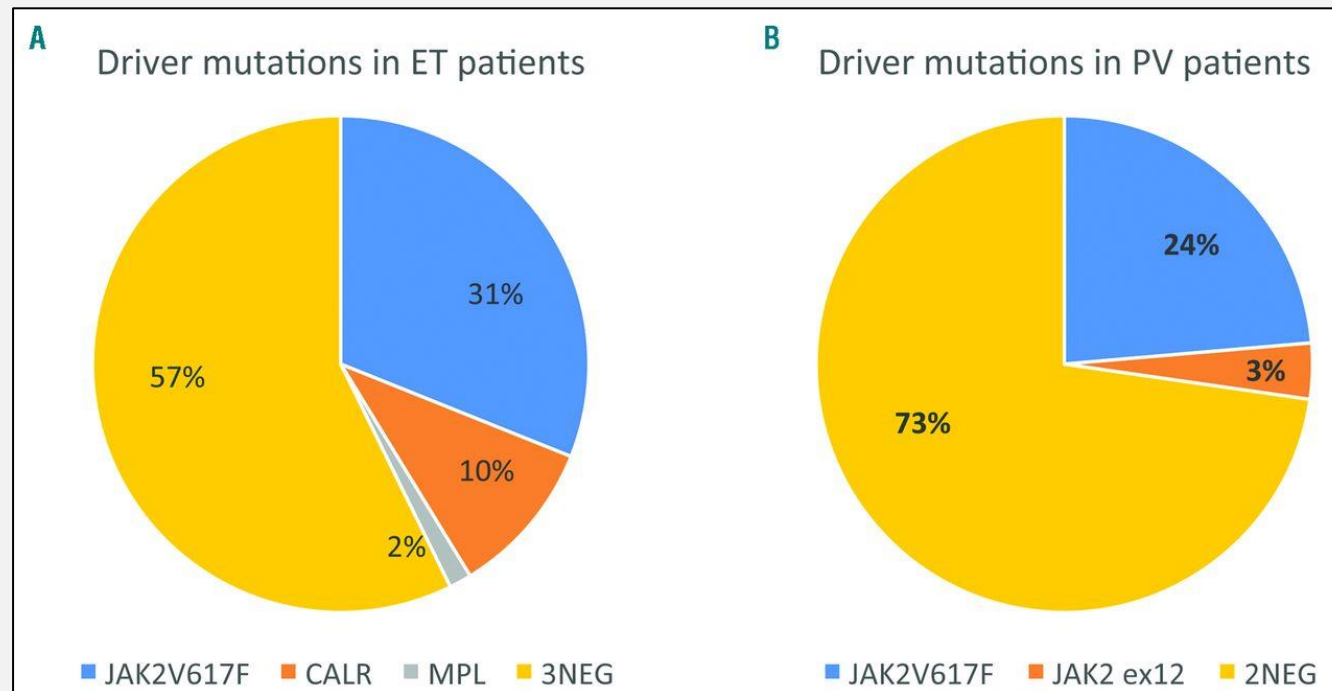
## Charakteristika von 471 Patienten mit PV oder ET aufgetreten im Alter unter 20 Jahren (systematisches Literaturreview von 53 nach 2005 publizierten Arbeiten)

Hauptresultate:

ET: n= 396, 84%, medianes Alter 9,3 Jahre, weibliches Geschlecht 57,6%;  
> 50% Splenomegalie bei ET;

PV: n=75, 16%, medianes Alter 12 Jahre ~ 50% asymptomatisch bei Diagnose,  
wenig Thrombosen und Blutungen im Verlauf;

hoher Anteil an Patienten ohne Nachweis üblicher ‚Driver‘ Mutationen = **triple negative**





## Charakterisierung von myeloproliferativen Neoplasien (gesamt n=3023) im Altersvergleich bei Pat. unter oder über 40 Jahren (Datenübersicht der Mayo Clinic, USA)

Diagnosestellung zwischen 1967 und 2017

≤ 40 Jahre (18-40) 361 Pat.: ET 61% - PV 22% - PMF 17%

> 40 Jahre (41-96) 2662 Pat.: ET 32% - PV 22% - PMF 46%

Mediane Beobachtungszeit 2,7 – 11,9 Jahre

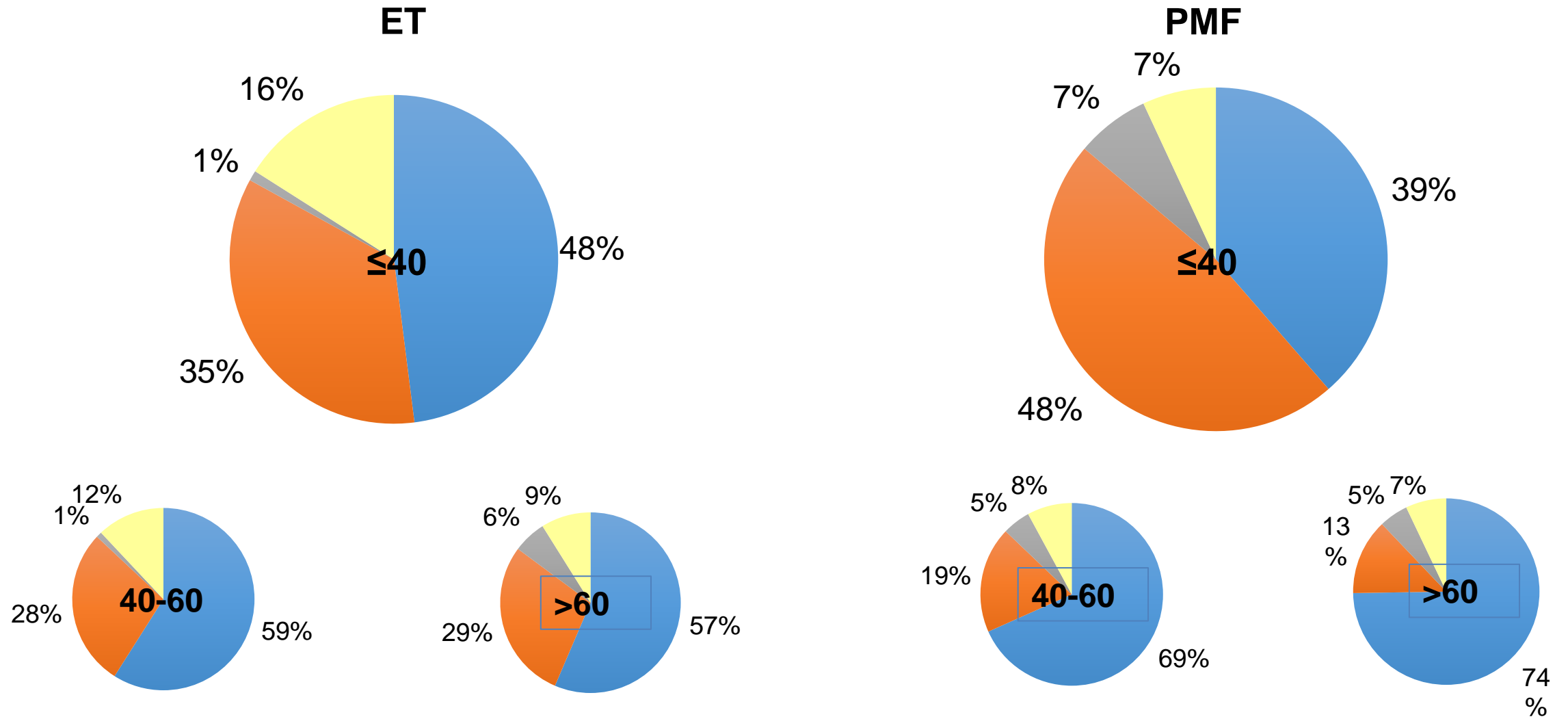
## Fortsetzung: Datenübersicht der Mayo Clinic, USA

- Jüngere Pat. (n=361) hatten häufiger im Vergleich zu älteren:
  - Niedriges Risiko (low risk disease) ( $p < 0,001$ )
  - Weibliches Geschlecht bei ET überwiegend ( $p = 0,04$ )
  - Niedrigere Inzidenz von arteriellen Thrombosen ( $p < 0,001$ )
  - Höhere Inzidenz von venösen Thrombosen bei PV ( $p = 0,01$ )

## Fortsetzung: Datenübersicht der Mayo Clinic, USA

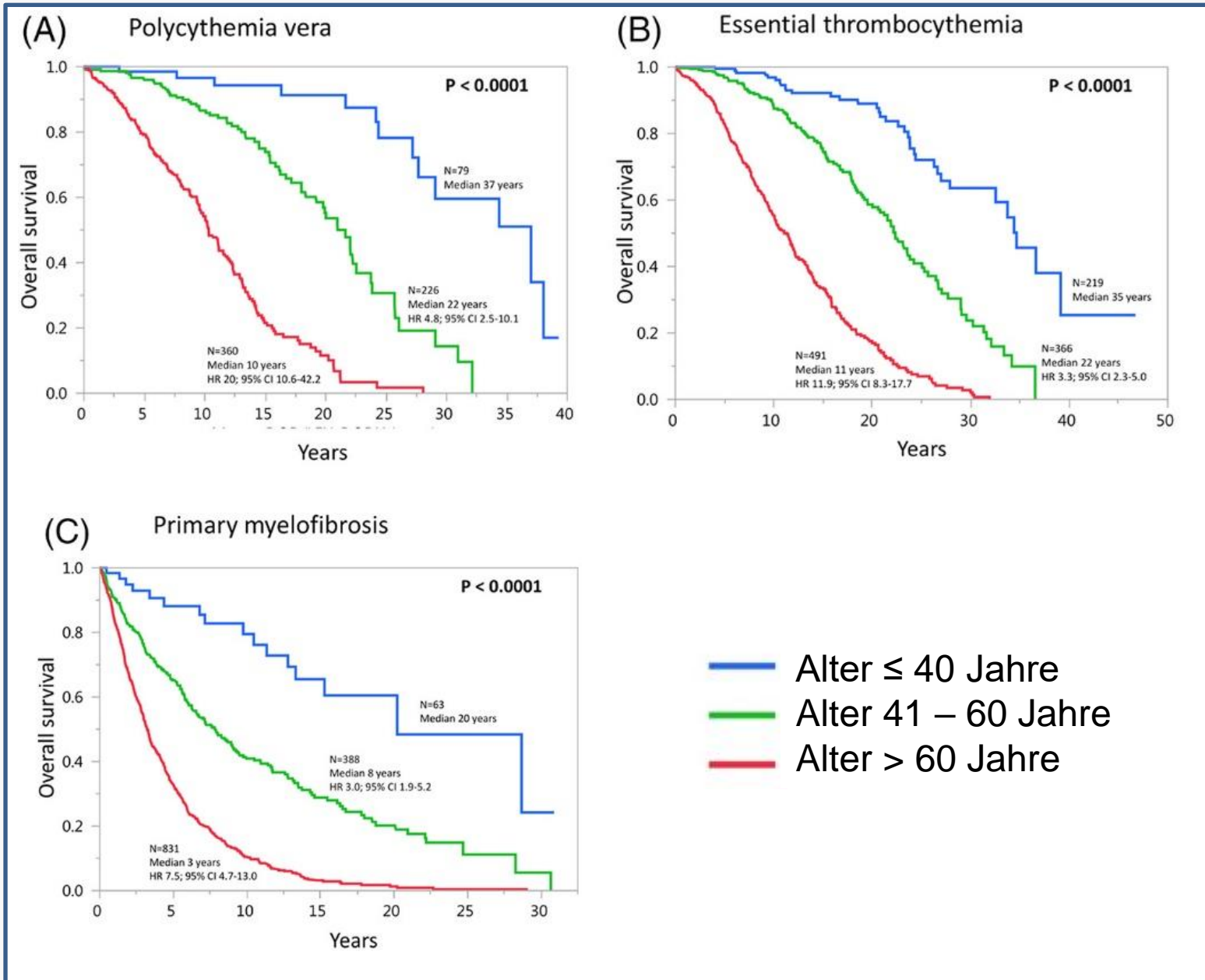
- Jüngere Patienten hatten ein günstigeres molekulares und zytogenetisches Risikoprofil:
  - *JAK2*-Mutation seltener
  - *CALR*-Mutationen häufiger (ET 35%, PMF 48%)
  - Karyotyp fast immer normal (insb. keine Hochrisiko-Aberrationen bei PMF)
  - Weniger Zusatzmutationen (insbes. *ASXL1*, *SRSF2* etc.) bei PMF (p=0,005)

# Verteilung der Treiber-Mutationen in den Altersgruppen $\leq 40$ , 40-60, $> 60$ Jahre



JAK2
  CALR
  MPL
  triple negative

# Gesamtüberleben bei PV, ET, PMF: Vergleich der Altersgruppen (Mayo Clinic)



Pat. ≤ 40 Jahre:

Medianes Überleben:

ET: 35 Jahre

PV: 37 Jahre

PMF: 20 Jahre

Leukämische Transformation:

ET: 2%

PV: 4%

PMF: 10%

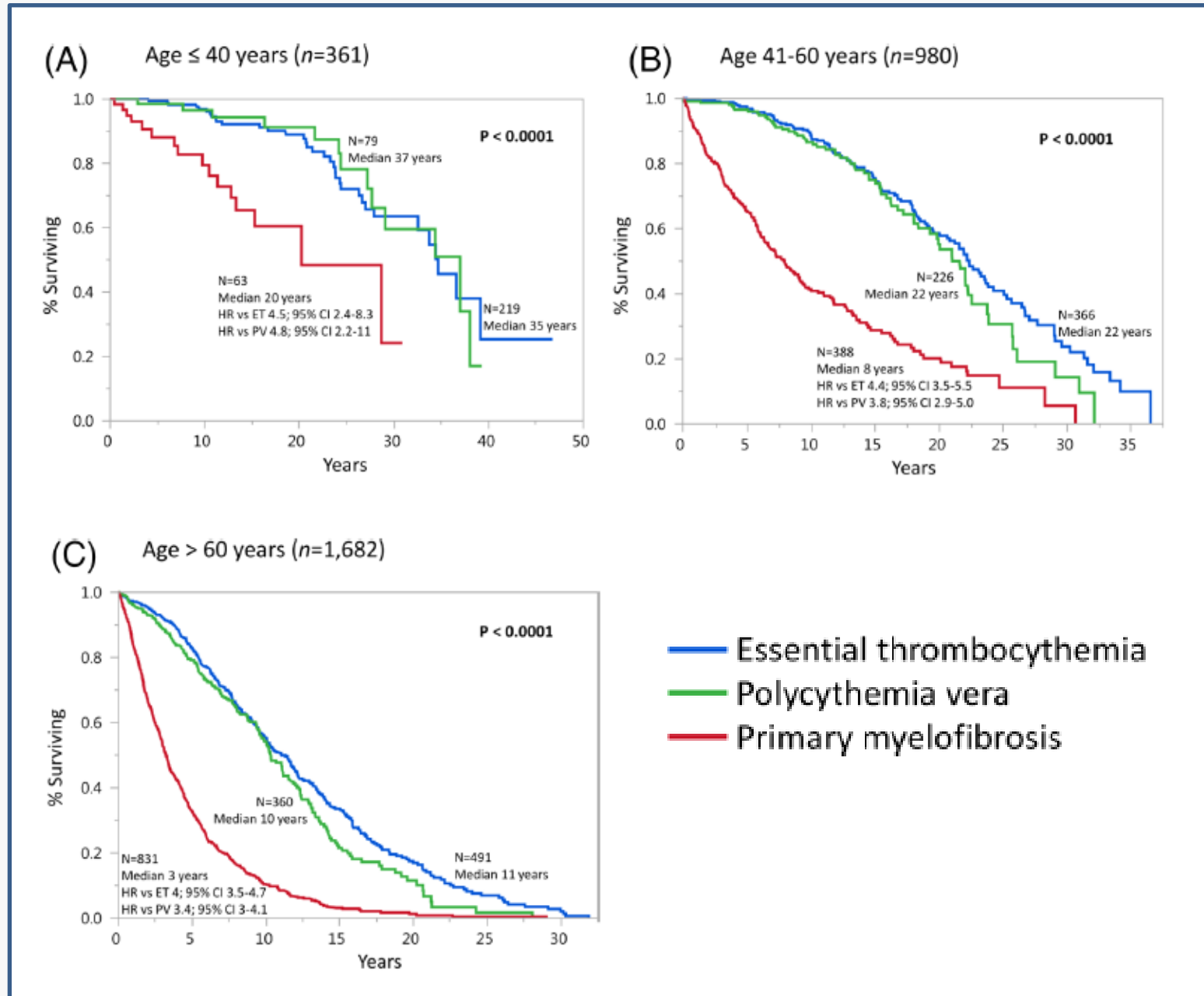
Fibrose-Entwicklung:

ET 16% (ET)

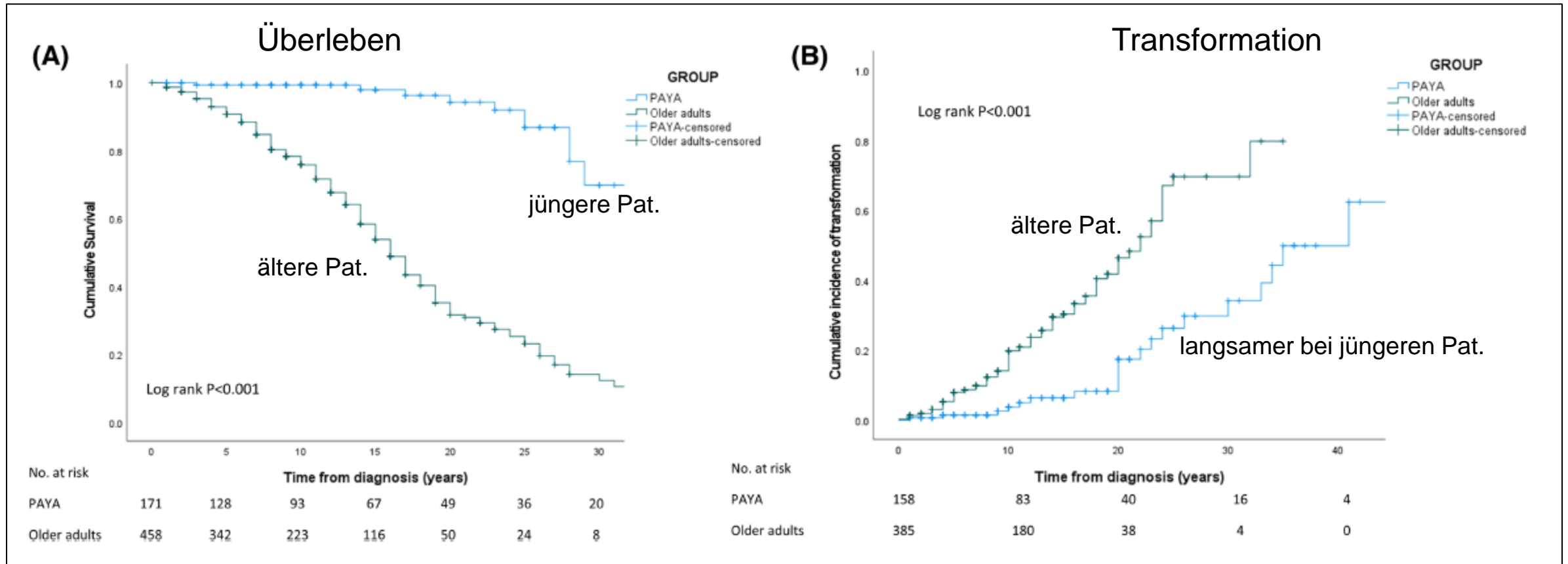
PV 22% (PV) –

↑ vergl. mit Älteren

# Gesamtüberleben der jeweiligen Altersgruppen: Vergleich von ET, PV, PMF



# Vergleich von MPN-Pat. unter und über 40 Jahre bei Diagnose Überleben (A) und Transformation in Myelofibrose (B) (Johns Hopkins, USA)



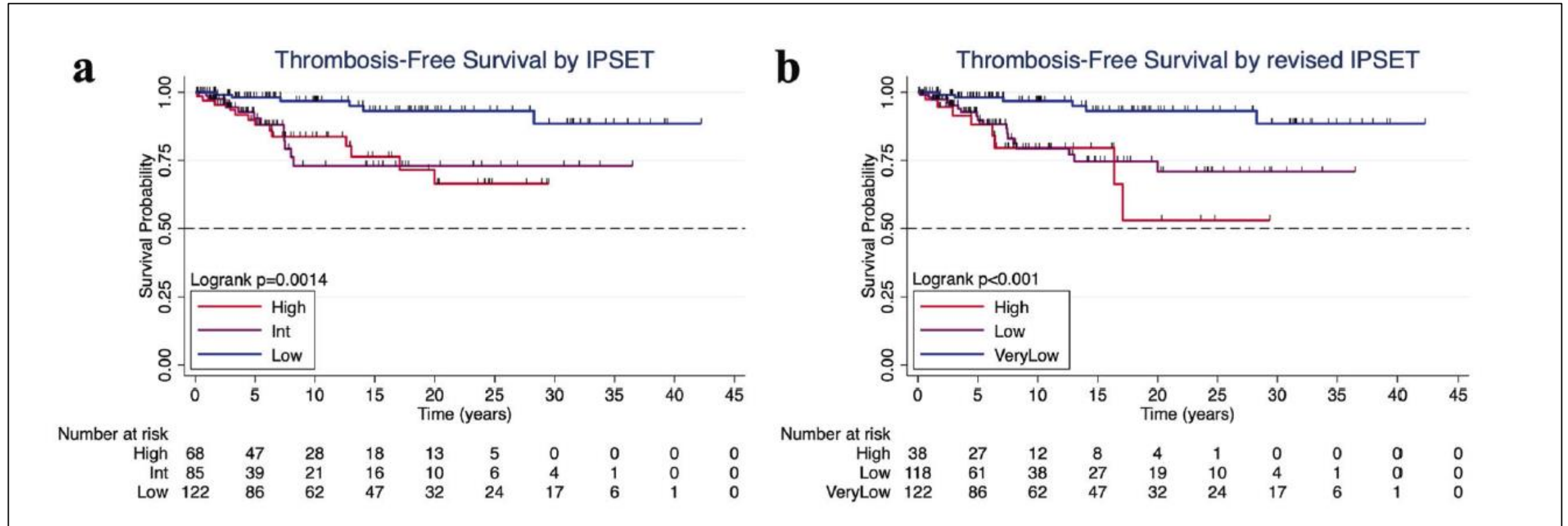
## Weitere Themen:

Anwendbarkeit von Prognose-Scores

Beobachtungen zur Exzessmortalität



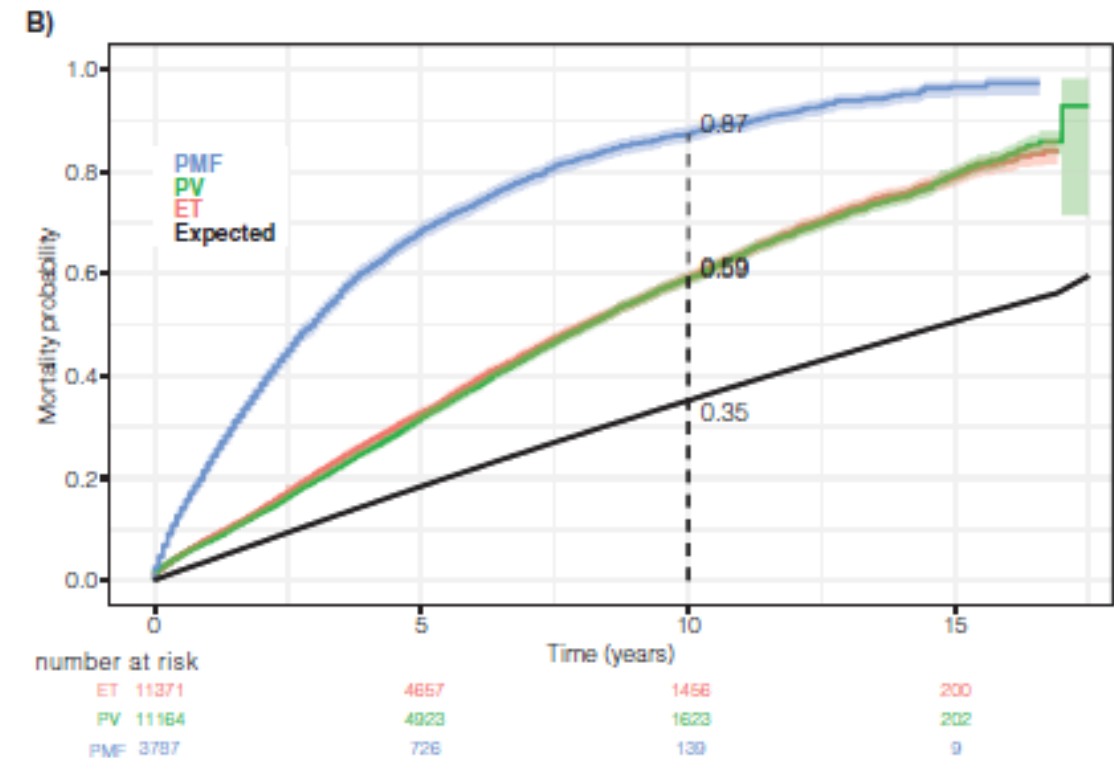
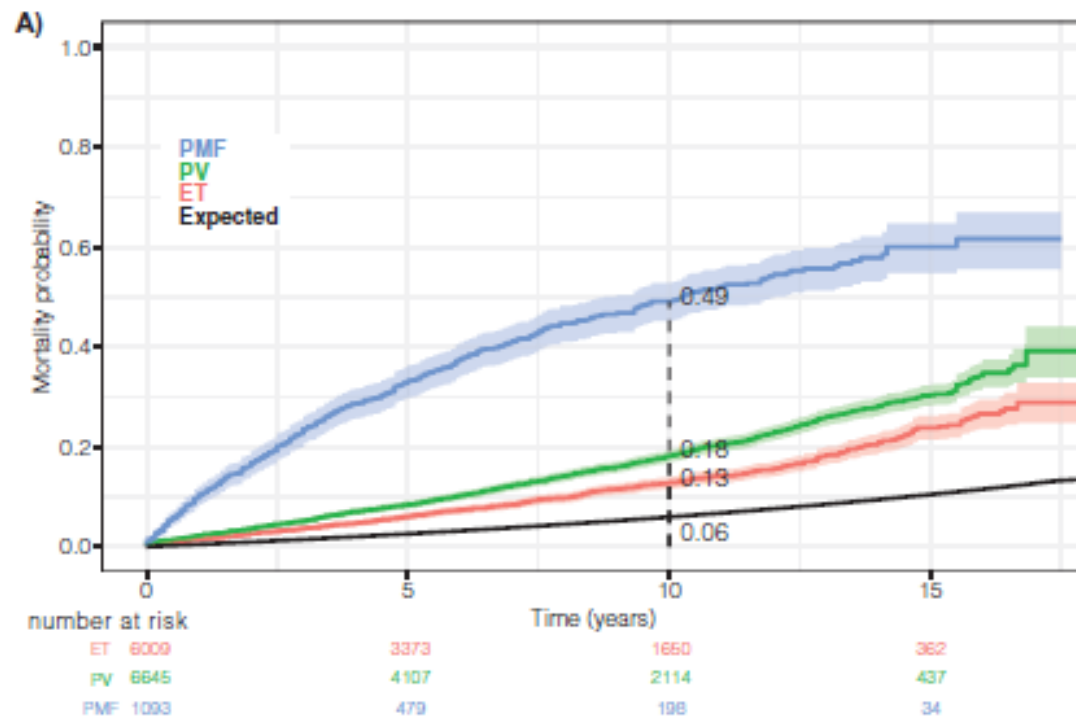
## Thrombose-freies Überleben bei ET stratifiziert nach IPSET- und revised IPSET-Score



- einzige bei jüngeren Pat. (<45 Jahren) anwendbare Scores -

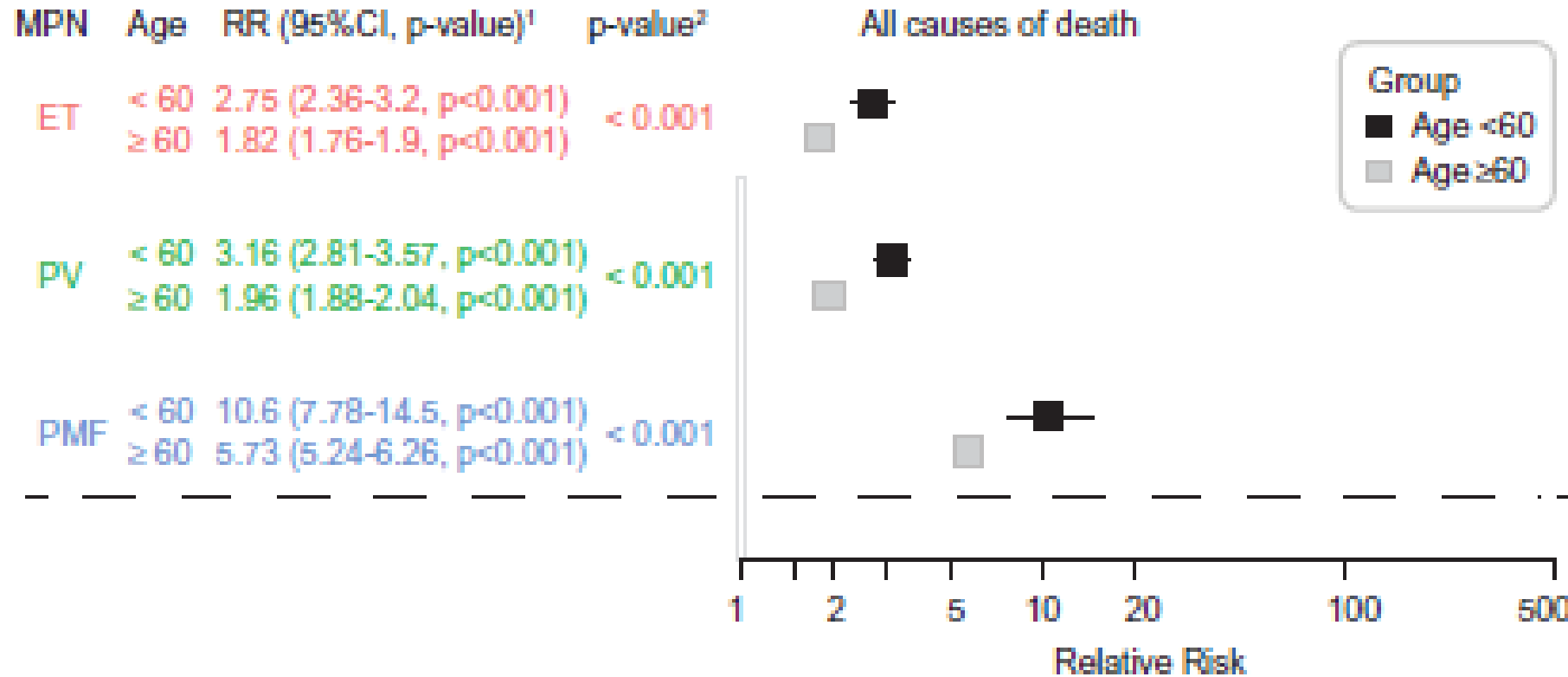
*England et al, Leukemia 2024;  
published online: 06 February 2024  
(siehe auch: Sobas et al, Blood Adv 2022)*

# Gesamtmortalität bei Pat. < 60 (A) und $\geq 60$ Jahren (B) nach Entitäten



Höhere Exzessmortalität bei den jüngeren Pat. (<45 Jahren)

## Exzessmortalität (alle Ursachen) bei Pat. < 60 und ≥ 60 Jahren nach Entitäten



Auffällig: kardiovaskuläre Exzessmortalität bei Pat. mit PV < 60 Jahren höher (p=0,036); kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Leukämierate.

Resultate der größten europäischen Datensammlung  
bei Kindern und jungen Erwachsenen unter 25 Jahren

# Spezielle Ergebnisse einer umfassenden europäischen Datenerhebung zu Kindern und jungen Erwachsenen bis zu 25 Jahren mit MPN

REGULAR ARTICLE

 blood advances

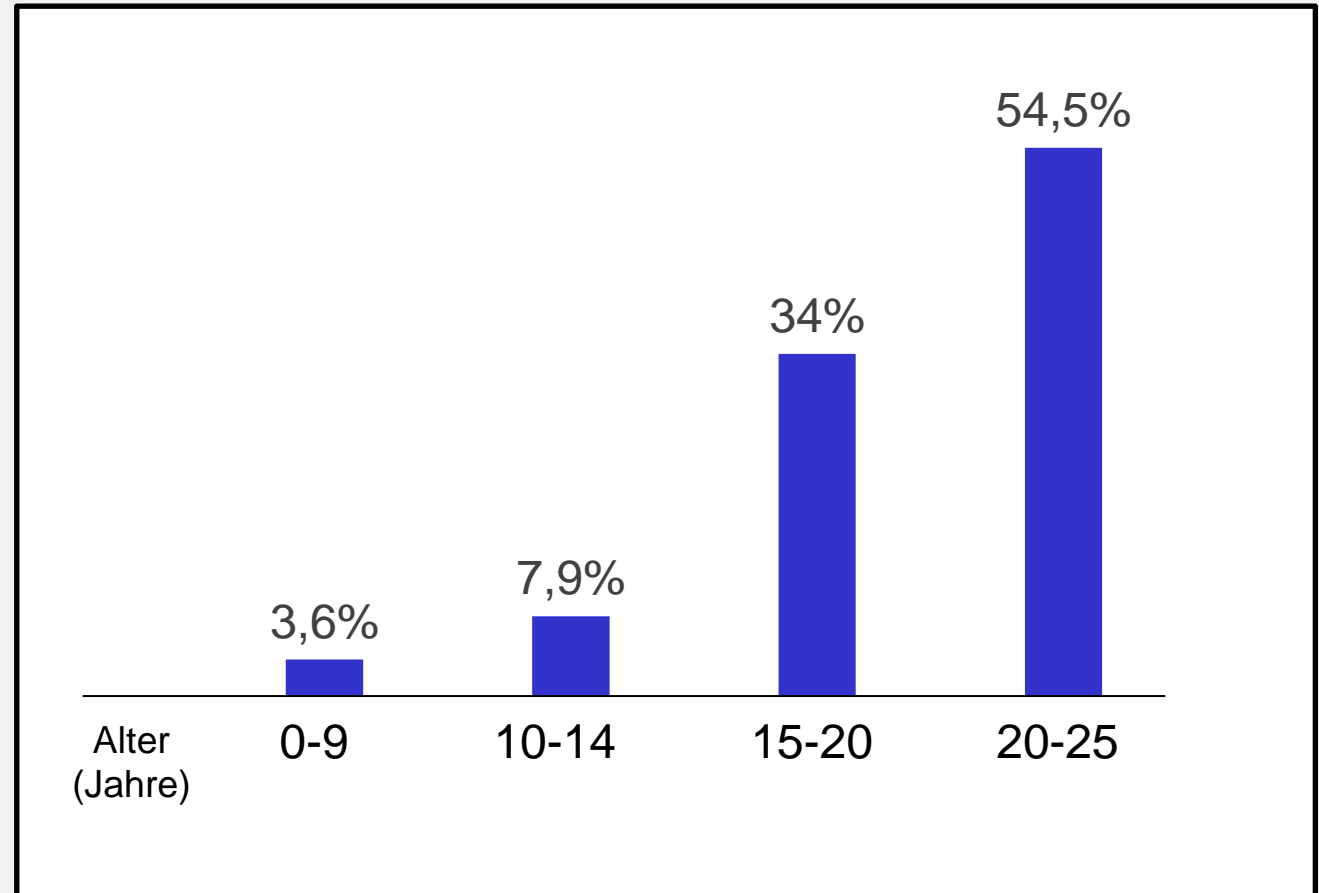
## Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs

Marta Sobas,<sup>1</sup> Jean-Jacques Kiladjian,<sup>2</sup> Yan Beauverd,<sup>3</sup> Natalia Curto-Garcia,<sup>4</sup> Parvis Sadjadian,<sup>5</sup> Lee Yung Shih,<sup>6</sup> Timothy Devos,<sup>7</sup> Dorota Krochmalczyk,<sup>8</sup> Serena Galli,<sup>9</sup> Maria Bieniaszewska,<sup>10</sup> Ilona Seferynska,<sup>11</sup> Mary Frances McMullin,<sup>12</sup> Anna Armatys,<sup>13</sup> Adrianna Spalek,<sup>13</sup> Joanna Waclaw,<sup>8</sup> Mihnea Zdrengea,<sup>14</sup> Laurence Legros,<sup>15</sup> François Girodon,<sup>16</sup> Krzysztof Lewandowski,<sup>17</sup> Anna Angona Figueras,<sup>18</sup> Jan Samuelsson,<sup>19</sup> Aitor Abuin Blanco,<sup>20</sup> Pascale Cony-Makhou,<sup>21</sup> Angela Collins,<sup>22</sup> Chloé James,<sup>23</sup> Rajko Kusec,<sup>24</sup> Marie Lauermannova,<sup>25</sup> Maria Sol Noya,<sup>26</sup> Malgorzata Skowronek,<sup>27</sup> Lukasz Szukalski,<sup>28</sup> Anna Szmigielska-Kaplon,<sup>29</sup> Marielle Wondergem,<sup>30</sup> Iryna Dudchenko,<sup>31</sup> Joanna Gora Tybor,<sup>29</sup> Kamel Laribi,<sup>32</sup> Anna Kulikowska de Nalecz,<sup>33</sup> Jean-Loup Demory,<sup>34</sup> Katell Le Du,<sup>35</sup> Sonja Zweegman,<sup>36</sup> Carlos Besses Raebel,<sup>18</sup> Radek Skoda,<sup>9</sup> Stéphane Giraudier,<sup>37</sup> Martin Grieshammer,<sup>5</sup> Claire N. Harrison,<sup>4,\*</sup> and Jean-Christophe Ianotto<sup>38,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Blood Neoplasms and Bone Marrow Transplantation, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; <sup>2</sup>Université de Paris, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Louis, Centre d'Investigations Cliniques 1427, INSERM, Paris, France; <sup>3</sup>Division of Hematology, Department of Oncology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Hematology, Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>5</sup>University Clinic for Hematology, Oncology, Hemostasis, and Palliative Care, Johannes Wesling Medical Center, University of Bochum, Minden, Germany; <sup>6</sup>Division of Hematology-Oncology, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan; <sup>7</sup>Department of Hematology, University Hospitals Leuven and Department of Microbiology and Immunology, Laboratory of Molecular Immunology (Rege Institute), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; <sup>8</sup>Department of Hematology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Krakow, Poland; <sup>9</sup>Department of Biomedicine, Experimental Hematology, University Hospital and University, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>Department of Hematology and Transplantation, Medical University and Clinical Center, Gdansk, Poland; <sup>11</sup>Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Warsaw, Poland; <sup>12</sup>Hematology, Belfast City Hospital, Queen's University Belfast, Belfast, United Kingdom; <sup>13</sup>Department of Hematology, Jagiellonian University Hospital, Krakow, Poland; <sup>14</sup>Department of Hematology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania; <sup>15</sup>Department of Hematology, Paul Brousse Hospital, Paris, France; <sup>16</sup>Laboratory of Biological Hematology, University Hospital, Dijon, France; <sup>17</sup>Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, University of Medical Sciences, Poznan, Poland; <sup>18</sup>Department of Hematology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>19</sup>Department of Hematology, University Hospital, Linköping, Sweden; <sup>20</sup>Department of Hematology, University Hospital, Santiago de Compostela, Spain; <sup>21</sup>Department of Hematology, Anecy-Genoëvois Hospital Centre, Pringy, France; <sup>22</sup>Department of Hematology, Norfolk and Norwich University Hospitals National Health Service Trust, Norwich, United Kingdom; <sup>23</sup>Biology of Cardiovascular Diseases, University of Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Pessac, France; <sup>24</sup>Department of Hematology, University Hospital Dubrava, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>25</sup>Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czech Republic; <sup>26</sup>Department of Hematology, University Hospital Juan Canalejo-Complejo Hospitalario Universitario a Coruña, La Coruña, Spain; <sup>27</sup>Department of Hematology, Holy Cross Oncology Center, Kielce, Poland; <sup>28</sup>Department of Hematology, Collegium Medicum Nicolaus Copernicus, University of Torun, Bydgoszcz, Poland; <sup>29</sup>Department of Hematology, Medical University, Lodz, Poland; <sup>30</sup>Department of Hematology, Amsterdam University Medical Centers, Universiteit Amsterdam, Cancer Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>31</sup>Department of Internal Medicine, Sumy State University, Medical Institute, Respiratory Medicine Center, Sumy, Ukraine; <sup>32</sup>Department of Hematology, Le Mans Hospital, Le Mans, France; <sup>33</sup>Department of Hematology, State Hospital, Opole, Poland; <sup>34</sup>Department of Hematology, St. Vincent De Paul Hospital, Lille, France; <sup>35</sup>The Confluent, Private Hospital, Nantes, France; <sup>36</sup>Department of Hematology, University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>37</sup>Department of Cellular Biology, INSERM UMRS 1131, St Louis Hospital, AP-HP, Paris, France; and <sup>38</sup>Department of Hematology, Institute of Oncology and Hematology, University Hospital, Brest, France


## MPN bei 444 Pat. unter 25 Jahren zum Diagnosezeitpunkt: eine retrospektive Datensammlung der europäischen Arbeitsgruppe (ESH SWG MPN)

- Patientenzahl: 444
- Weiblich: 72,3%
- Medianes Alter bei Diagnose:  
~ 20 Jahre (2-25)
- ET (72%) - PV (18%)
- PMF/PreMF & MPNu (10%)
- Mediane Beobachtungszeit:  
9,7 Jahre (0-47,8)



## MPN bei Alter unter 25 Jahren bei Diagnose: eine retrospektive Datensammlung der ESH SWG MPN Gruppe

- **Klinische Daten bei Diagnose:**

- **Asymptomatisch: 33,3 %**
- Symptome 
- Thrombose bei Diagnose oder zuvor: 11,1%
- Schwangerschaften: 41,2% der Frauen

**Hyperviskosität = 34,5%**

(Kopfschmerzen, Schwindel, Verschwommen-Sehen)

**Abgeschlagenheit (Fatigue) = 19,8%**

Mikrovaskuläre Symptome = 10,8%

Aquagener Pruritus = 5,6%

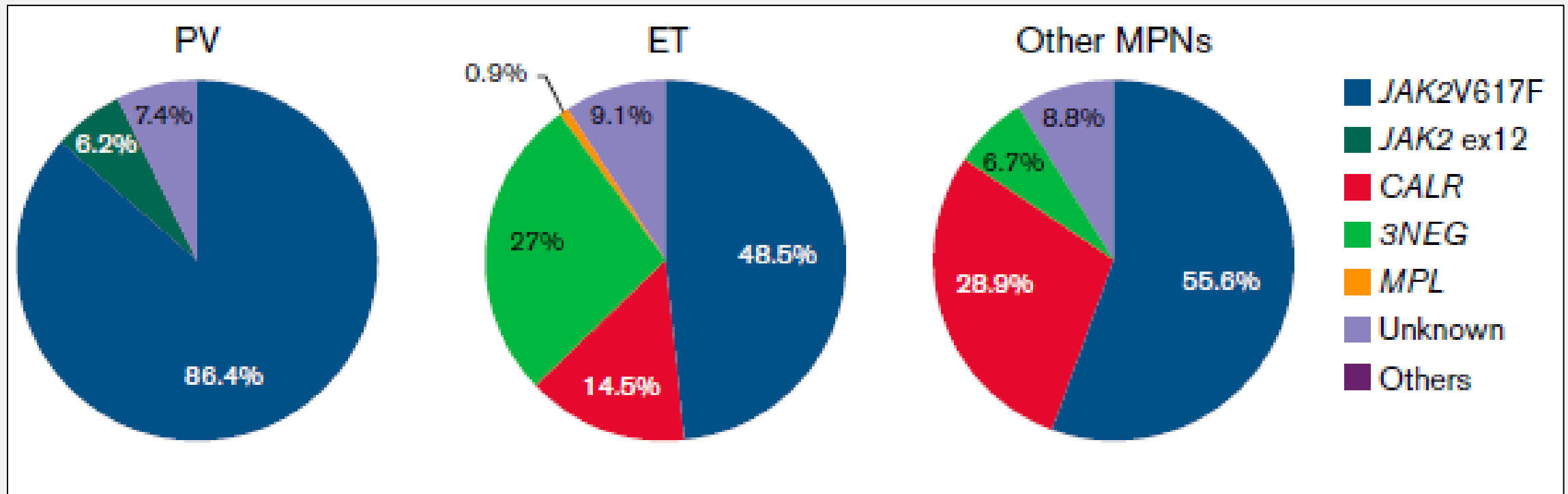
Konstitutionelle Symptome = 6,2%

**Palpable Splenomegalie = 20,3%**

Kardiovask. Risikofaktoren = 12,9%

- **Nach klassischer Einteilung (Alter /Thrombose)  
überwiegend 'low risk'**

## Treiber-Mutationen bei Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen bis 25 Jahre

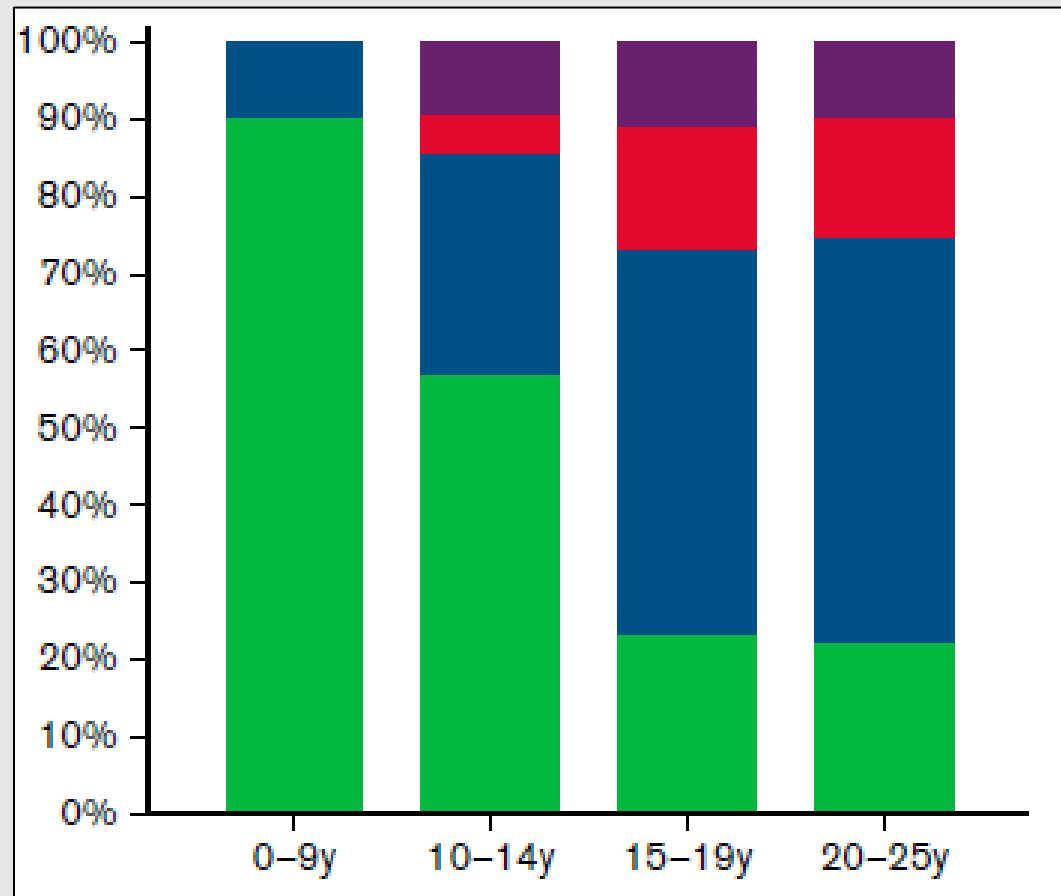
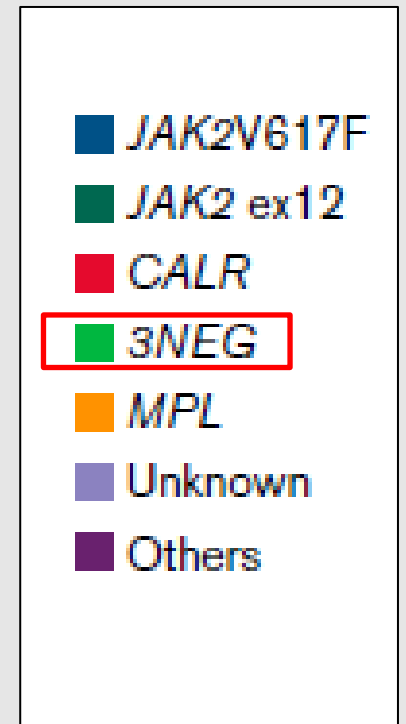
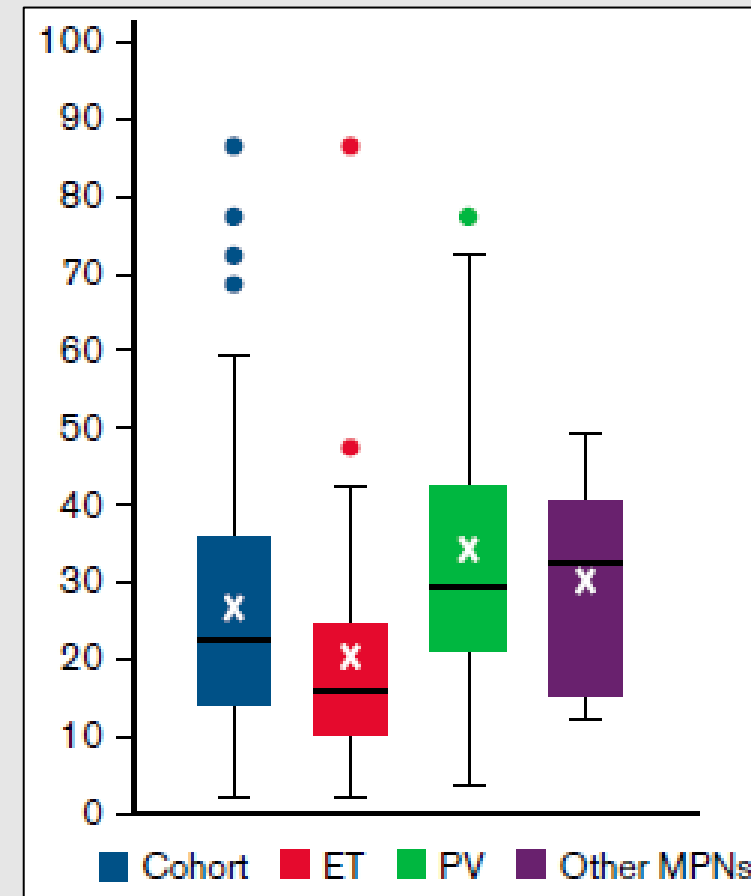


- Insgesamt ähnliches Verteilungsmuster wie bei der höheren Altersgruppe,
- bei jungen MPN-Pat. ‚triple‘ negative ET häufiger und *CALR*- und *JAK2*-positive ET seltener



# Treiber-Mutationen bei ET und *JAK2V617F*-Allellast bei den verschiedenen MPN-Entitäten

Verteilung der Treiber-Mutationen bei ET

*JAK2V617F*-Allellast

- Triple negative (grün) ET besonders bei Kindern sehr häufig, mit ansteigendem Alter abnehmend
- Relativ niedrige mediane *JAK2V617F*-Allellast

# Therapieübersicht

- Medianes Follow up = 9,7 Jahre (0 bis 47,8)

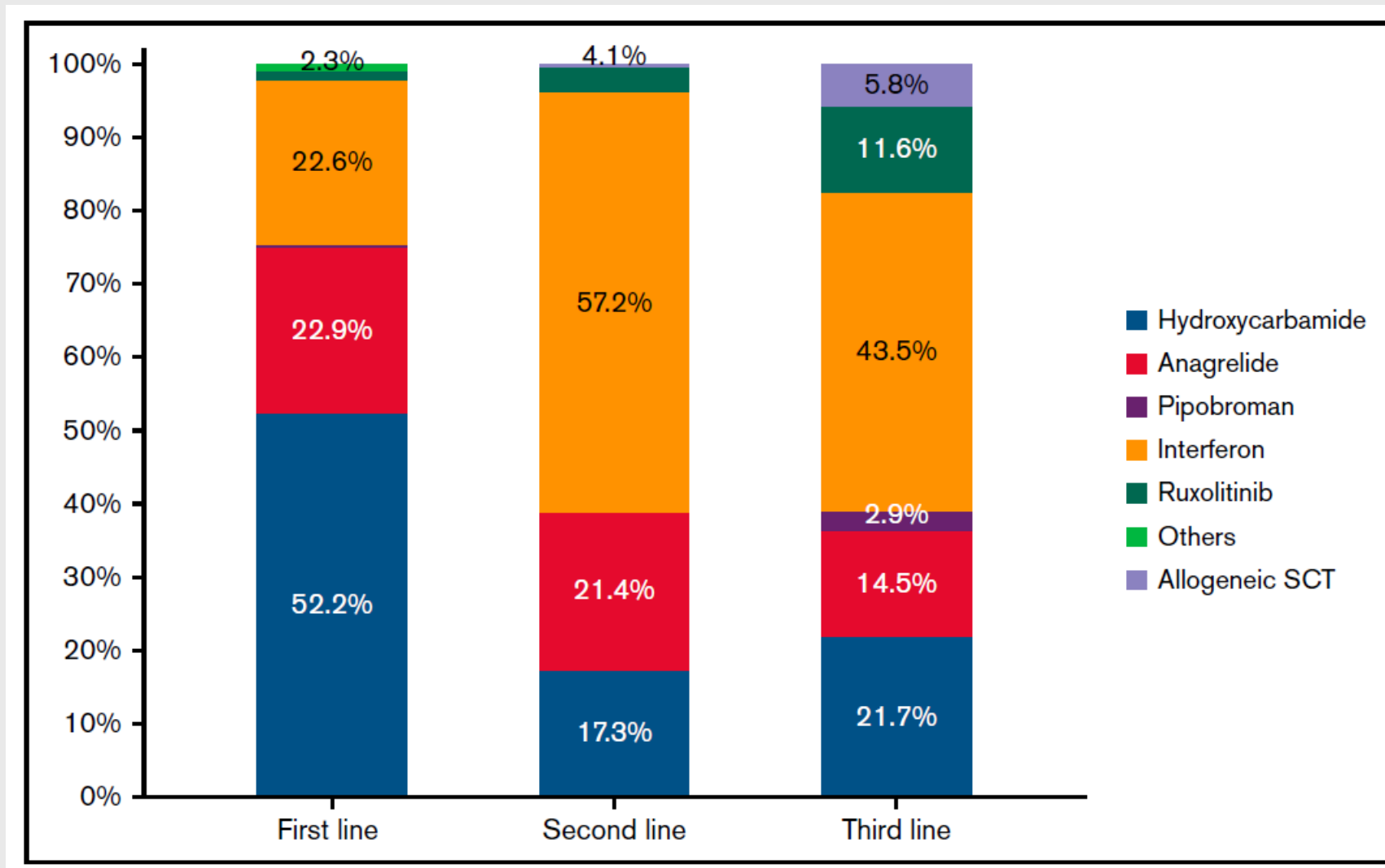
## Zytoreduktive Therapie:

- Mindestens eine zytoreduktive Therapieform:  
n = 301 (68%)  
(Indikation nach den üblichen ELN-Kriterien theoretisch nur bei 21%)

## Antithrombotische Therapie:

- Thrombozyten- oder Gerinnungshemmer:  
n = 333 (75%)  
(Thrombozytenaggregationshemmer davon bei 83%, Vit. K-Antag. 13%)

## Verteilung der zytoreduktiven Therapieformen in Primär-, Zweit- und Dreittlinientherapie



=> bei 68% der Patienten Einsatz von zytoreduktiver Primärtherapie (trotz sehr hohem Anteil an Niedrig-Risiko-Pat.)

## Gesamtübersicht über aufgetretene Thrombosen und Blutungen bei 444 Pat.

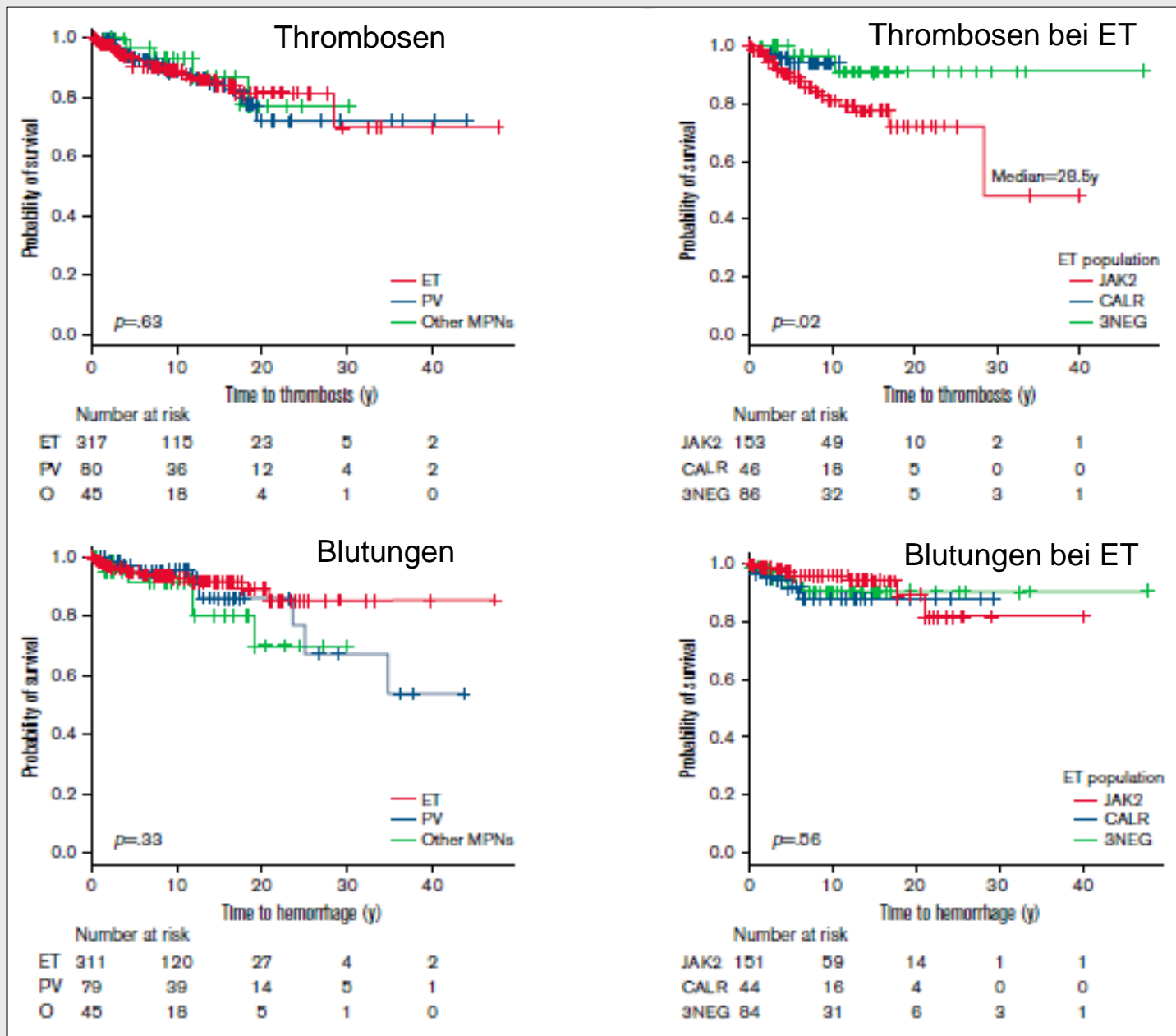
Thrombosen		Gesamt (vor Diagnose und im Verlauf)		
		Anzahl	%	
Gesamtereignisse		115		
Lokalisation				
<b>Venöse Thrombosen</b>		82	71,3	
	Budd-Chiari	21	25,6	} 67%
	Portal-/Splanchnisch	18	22	
	Cerebralvenen	16	19,5	
	Tiefe Venen/ Lungenembolie	18	22	
	Andere	9	11	
<b>Arterielle Thrombosen</b>		29	25,2	
	Myokardinfarkt	8	27,6	
	Apoplex	8	27,6	
	TIA	13	44,8	
Unbekannt		4	3,5	

67% der Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen;

69,4% der Thrombosen vor Diagnose: Budd-Chiari-Syndrom oder zerebrale Venenthrombose.

*Sobas et al, 2022*

# Thrombosen und Blutungen im Verlauf



Thrombosen und Blutungen nach MPN-Diagnosestellung im Verlauf:

- Venöse Thrombosen: 71%
- Arterielle Thrombosen: 20%
- Blutungen: 9,9%

Bei *JAK2*-positiver ET höchste Thromboserate

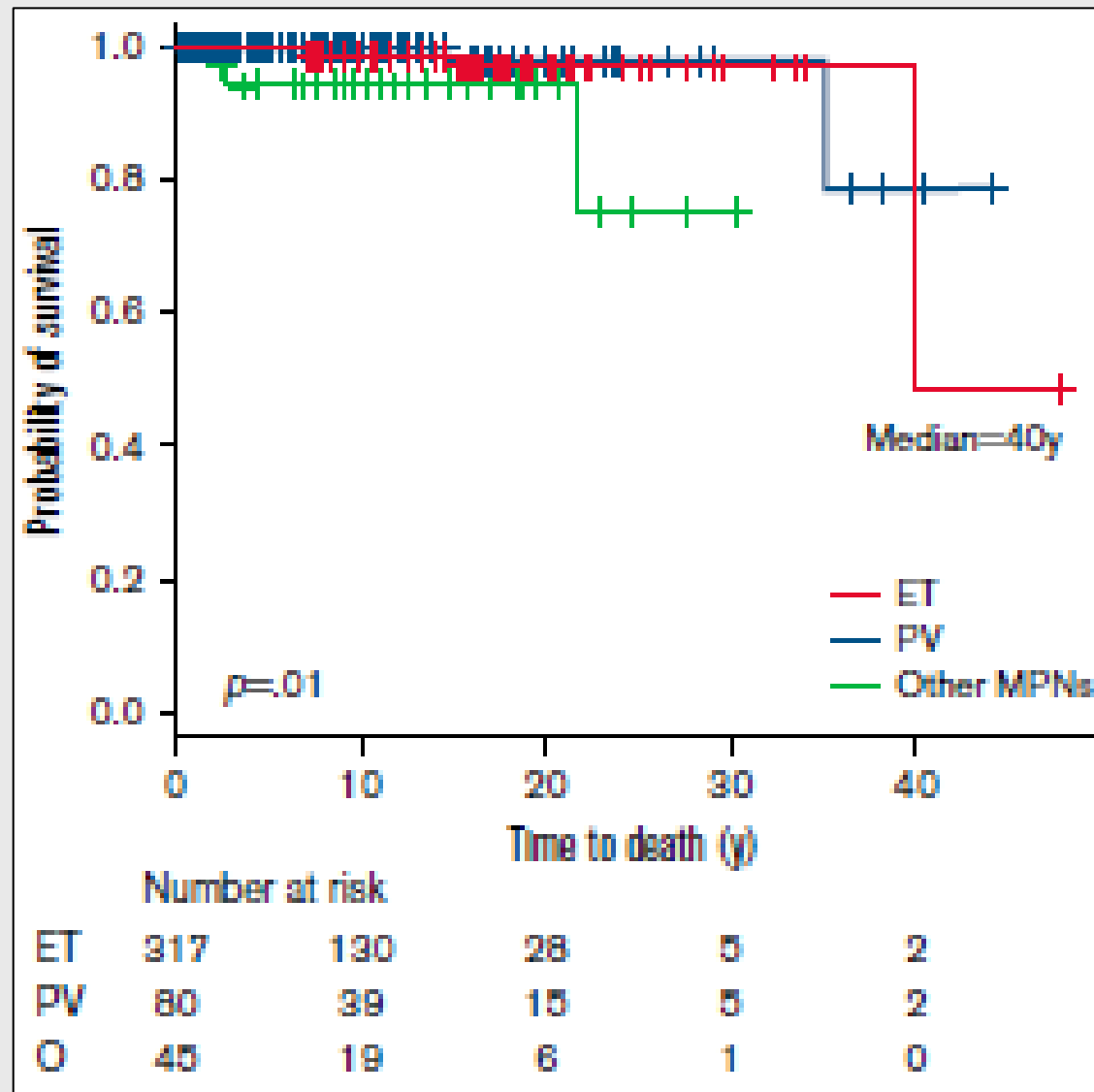
Auffällig hohe Gesamtinzidenz von Thrombosen (98 Pat. = 22%) und Blutungen (69 Pat. = 16%) bei einer Niedrig-Risiko-Population.

## Transformation im Verlauf

Transformation	in PV	in MF	in AML	gesamt
ET	2,8%	7,3%	0,3%	10,4%
PV	-	8,8%	1,2%	10%
PreMF/MPNu	6,7%	6,7%	2.2%	15.6%
Alle (n)	2,7% (12)	7.5% (33)	0.7% (3)	<b>10.9% (48)</b>
Inzidenz (% Pat/Jahr)	0,28	0,77	0,07	1,13

Mediane Beobachtungszeit: 9,7 Jahre (0-47,8)

## Gesamtüberleben bei ET, PV und den anderen Entitäten (präPMF, PMF, MPN-u)



O = andere MPN

8 Todesfälle (1,8%):

Todesursachen:

- akute Leukämie
- Leberinsuffizienz
- Blutung
- Zytomegalie-Pneumonie
- GVHD nach allogener Transplantation

## Besonderheiten von MPN bei Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen im Vergleich zu MPN in höherem Lebensalter

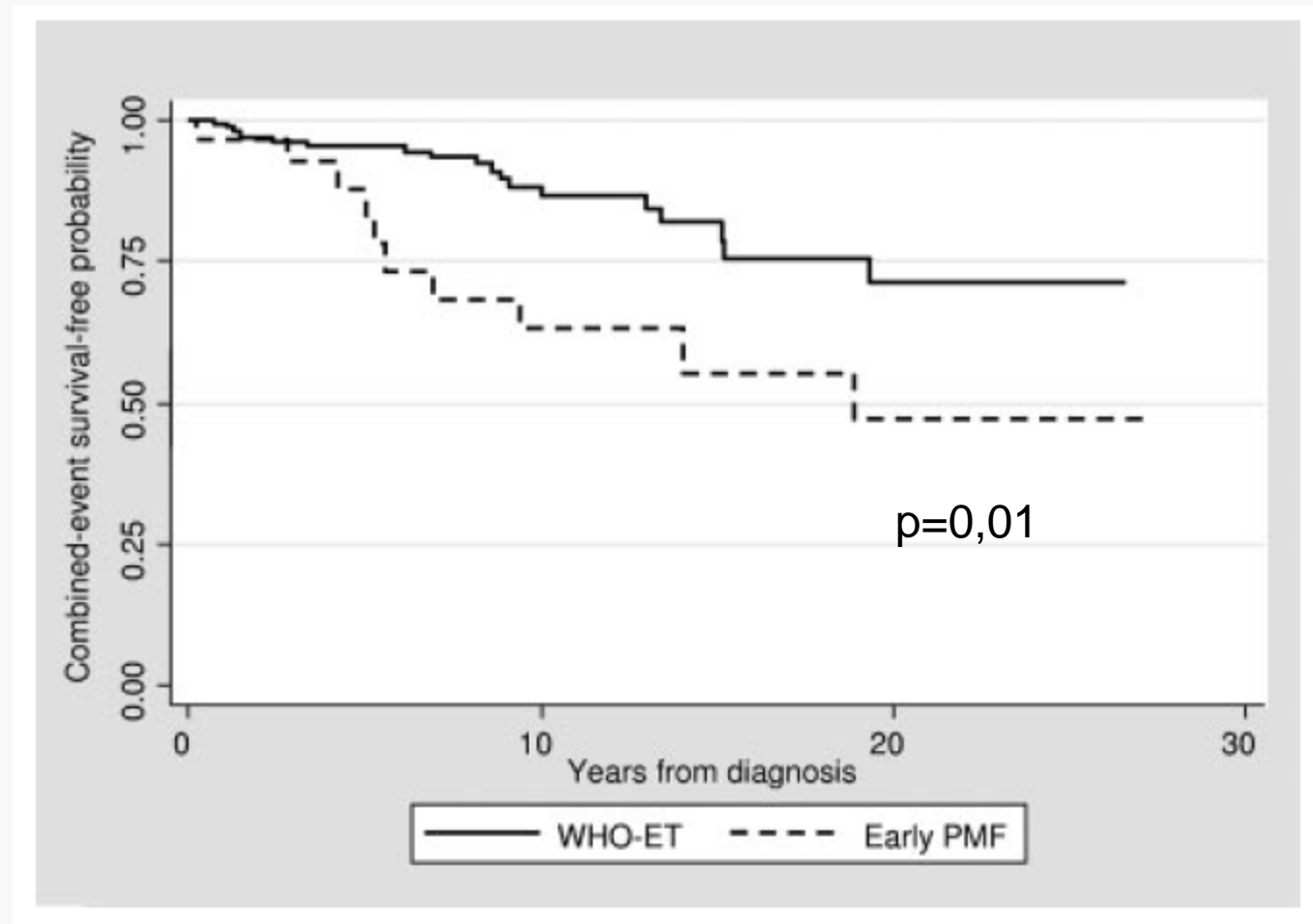
- Das klinische Erscheinungsbild unterscheidet sich von den höheren Altersgruppen.
- Nur begrenzt Zuordnung zu den Entitäten der WHO-Klassifikation möglich.
- Die Knochenmarkhistologie ist bei jungen Pat. differentialdiagnostisch unzuverlässig (insbesondere bei Kindern).
- Die üblichen Thrombose-Risiko-Scores sind nur eingeschränkt verwendbar.
- Hohe Rate an vaskulären Komplikationen, besonders venös (abdominelle Thrombosen).
- Bei MPN in jüngerem Lebensalter ist ein abgeschwächtes molekulares und zytogenetisches Risikoprofil charakteristisch.
- Das Überleben ist deutlich länger als bei älteren MPN-Pat., die Transformationsrate erscheint ähnlich, aber verzögert.
- Die kardiovaskuläre Exzessmortalität ist auffällig hoch.



# Details zu ausgewählten klinischen Aspekten

- Präfibrotische PMF
- ET mit exzessiver Thrombozytose
- Venöse Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen
- Effekte von Interferon-alpha

## Ereignisfreies Überleben bei ET versus Prä-PMF bei jungen Erwachsenen (13-40 Jahre, n=213)

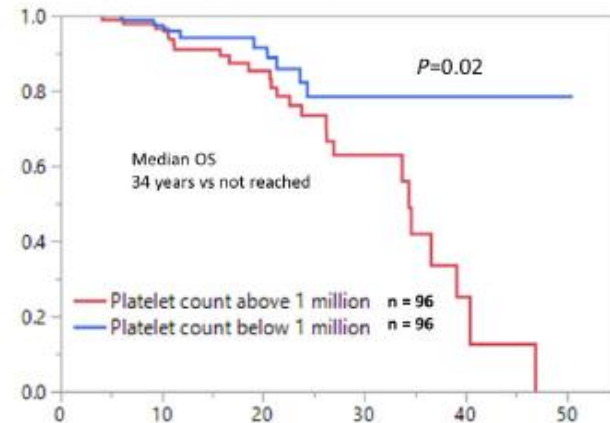


Häufigste Ereignisse: Thrombose, Übergang in MF, weniger Blutungen (**kein Todesfall, keine akute Leukämie**)

# Prognose von jungen ET-Patienten mit extrem erhöhter Thrombozytenzahl

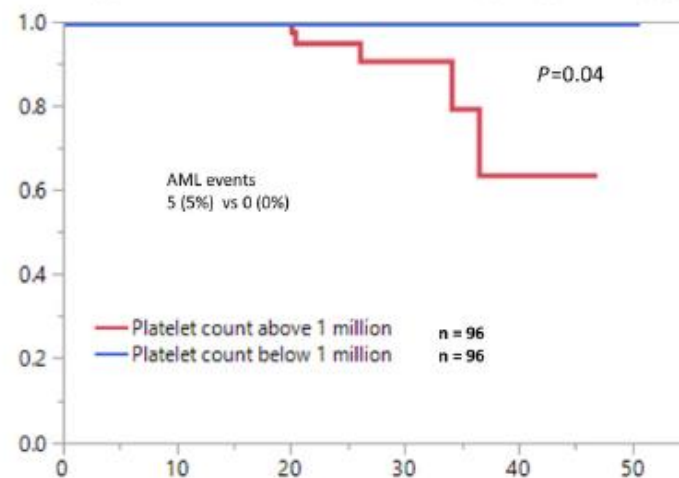
Überleben

(A) Overall survival (OS) for 192 ET patients below age 40 years stratified by presence or absence of extreme thrombocytosis ( $>1000 \times 10^9/L$ ).  
(median follow up for surviving patients: 14.9 years)

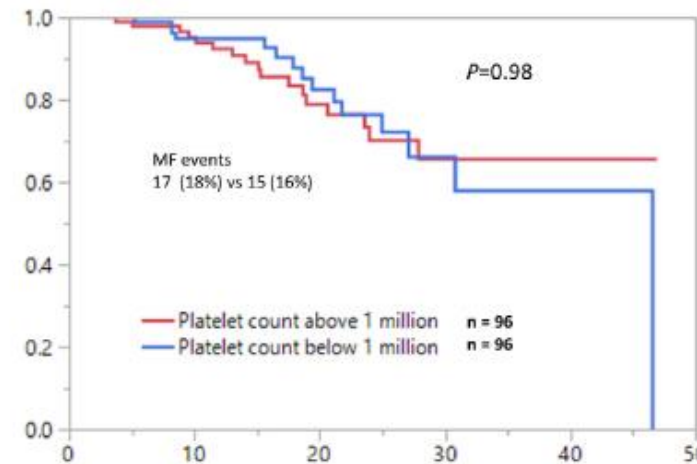


Leukämie-freies  
Überleben

(B) Leukemia-free survival (LFS) for 192 ET patients below age 40 years stratified by presence or absence of extreme thrombocytosis ( $>1000 \times 10^9/L$ ).

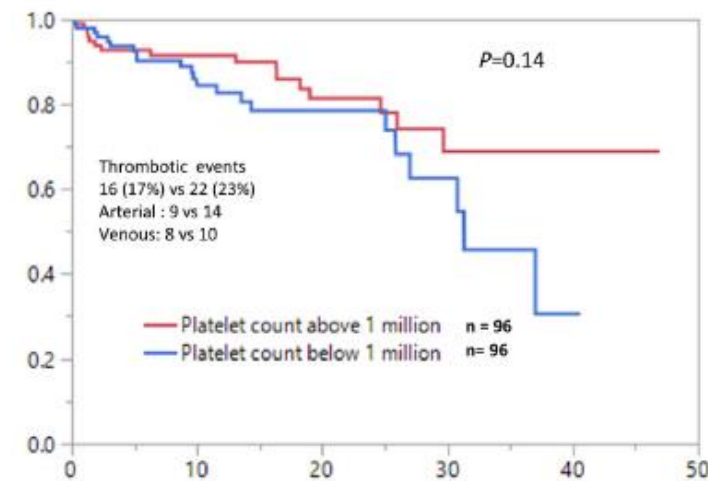


(C) Myelofibrosis-free survival (MFFS) for 192 ET patients below age 40 years stratified by presence or absence of extreme thrombocytosis ( $>1000 \times 10^9/L$ ).



Myelofibrose-freies  
Überleben

(D) Thrombosis-free survival (TFS) for 192 ET patients below age 40 years stratified by presence or absence of extreme thrombocytosis ( $>1000 \times 10^9/L$ ).



Thrombose-freies  
Überleben

Years

## Venöse Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen bei MPN

- Splanchnische Venenthrombosen (SVT)  
(Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose,  
Milzvenenthrombose, Nierenvenenthrombose)
- Vena cava - Thrombose
- Zerebrale Sinus - und Venenthrombose
- Retinalvenenthrombose (selten)
- Intraventrikuläre Thrombenbildung (selten)

Sollte bei splanchnischer Venenthrombose routinemäßig  
ein *JAK2*-Mutations-Screening erfolgen?  
Resultate einer Metaanalyse von 24 Studien

		Mittlere Prävalenz von <i>JAK2</i> V617F
Splanchnische Venenthrombose (SVT)	n=831	32.7%
Tiefe Venenthrombose der unteren Extremitäten / Lungenembolie	n=1293	0.88%
Zerebrale Sinus- und Venenthrombose	n=248	2.57%
Retinalvenenthrombose	n=153	0.99%

---

Assoziation zwischen *JAK2* V617F Mutation und SVT:  
(5 Fall-Kontrollstudien an 297 Pat. und 363 Kontrollen)

Odds ratio 53.98

# Nachweis der JAK2 V617F-Mutation zum Zeitpunkt der Thrombose bei Patienten mit splanchnischer Venethrombose (SVT) mit und ohne klinische Zeichen einer MPN

139 Patienten mit SVT

(1994-2006, retrospektive Analyse)

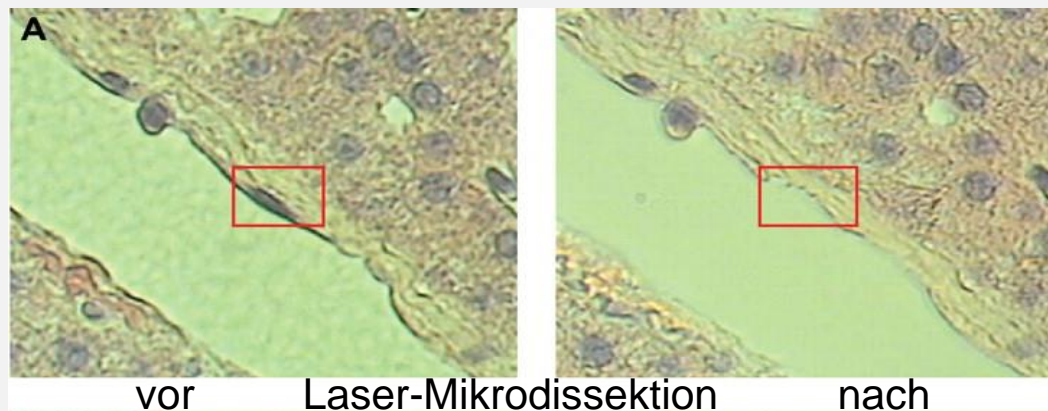
---

	<i>JAK2 V617F positiv</i>
Pat. <b>mit</b> klinischen Zeichen einer MPN (n=19)	100%
Pat. <b>ohne</b> klinische Zeichen einer MPN (n=120)	21,5%

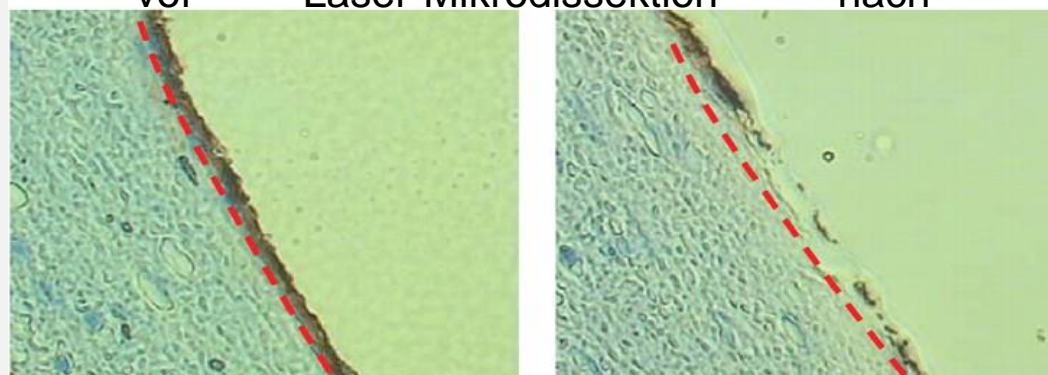
# Offene Fragen zur Pathogenese der Thrombosen in ungewöhnlichen Lokalisationen bei MPN; gemeinsame Vorläuferzelle auf Stammzellebene?

Nachweis der *JAK2V617F*-Mutation in Endothelzellen der Lebervenen -  
Schnitte archivierter Leberbiopsien von Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom

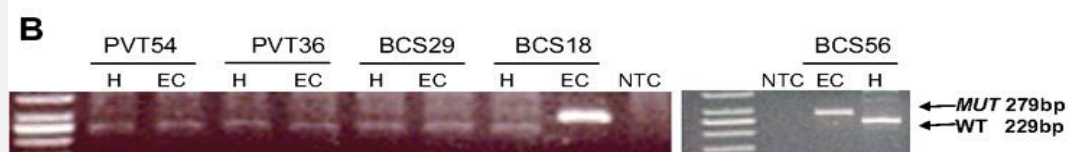
Hämatoxylin-  
Eosin-Färbung



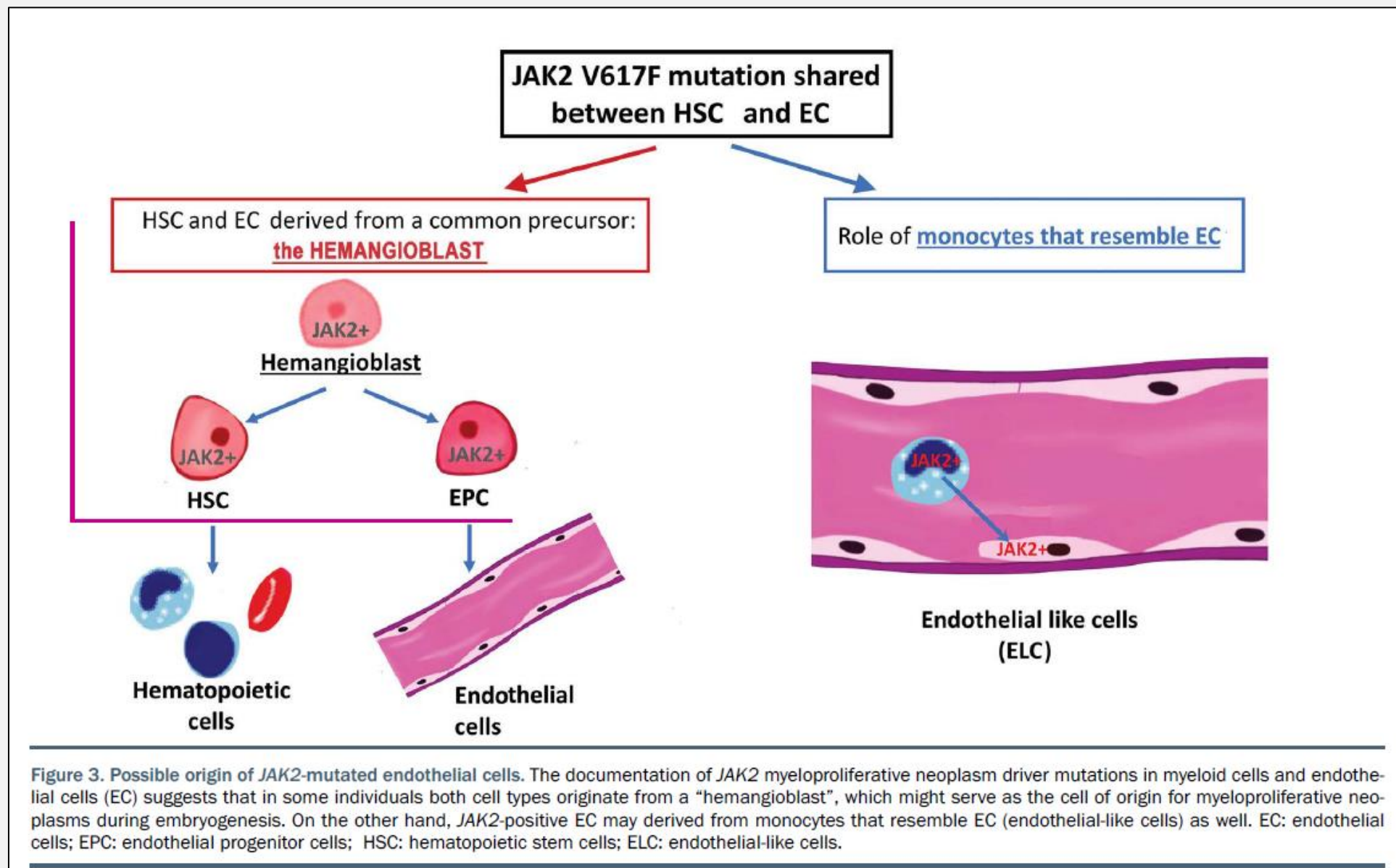
Immunhistochemie  
mit AK gegen CD34



Allel-spezifische  
Nested-PCR für  
*JAK2 V617F*



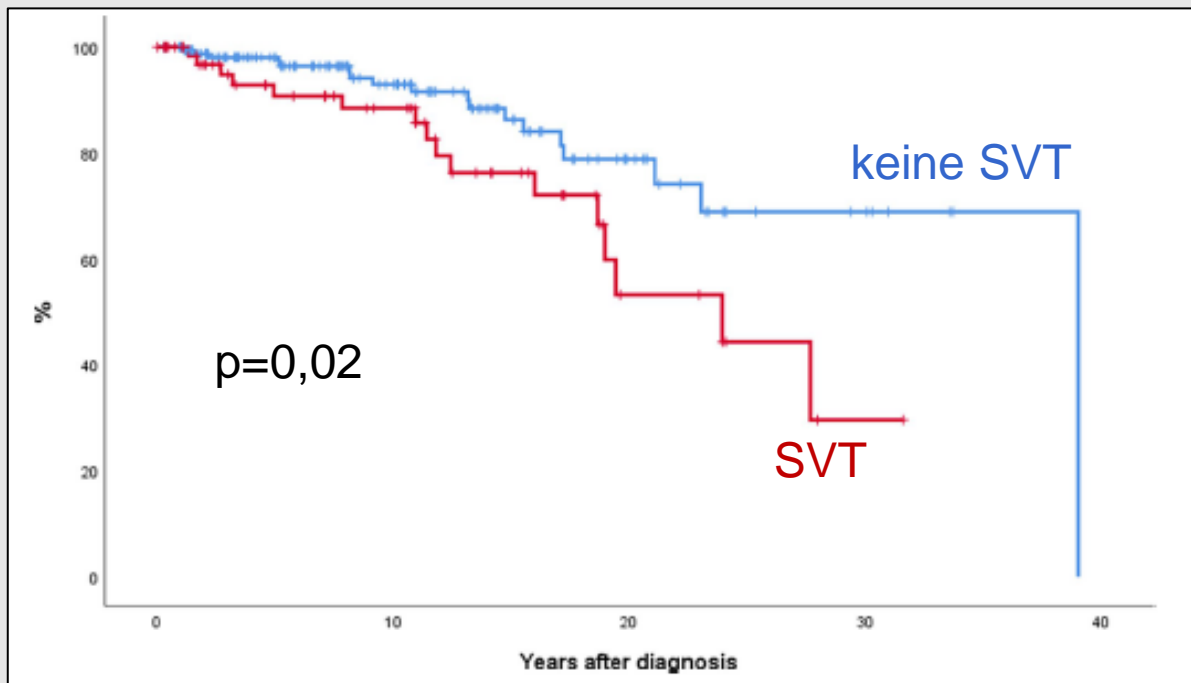
## Möglicher Ursprung *JAK2*-mutierter endothelialer Zellen





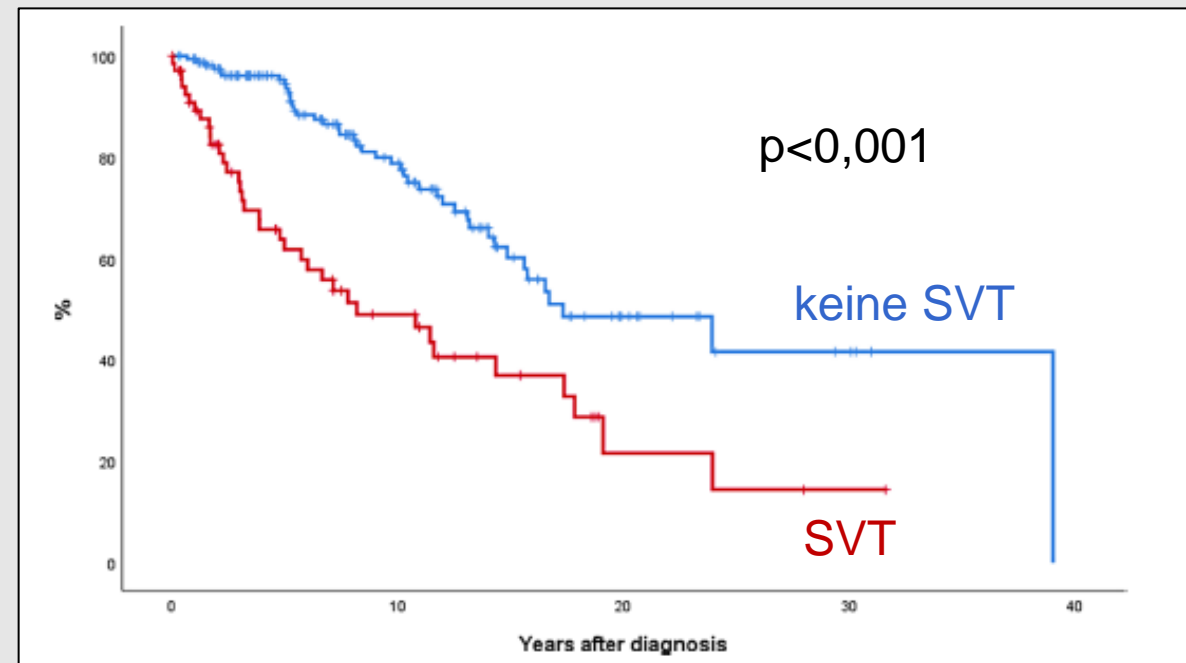
# Prognostischer Einfluss von splanchnischer Venenthrombose gegenüber Kontrolle ohne SVT bei jungen Pat. mit PV oder ET

## Überleben



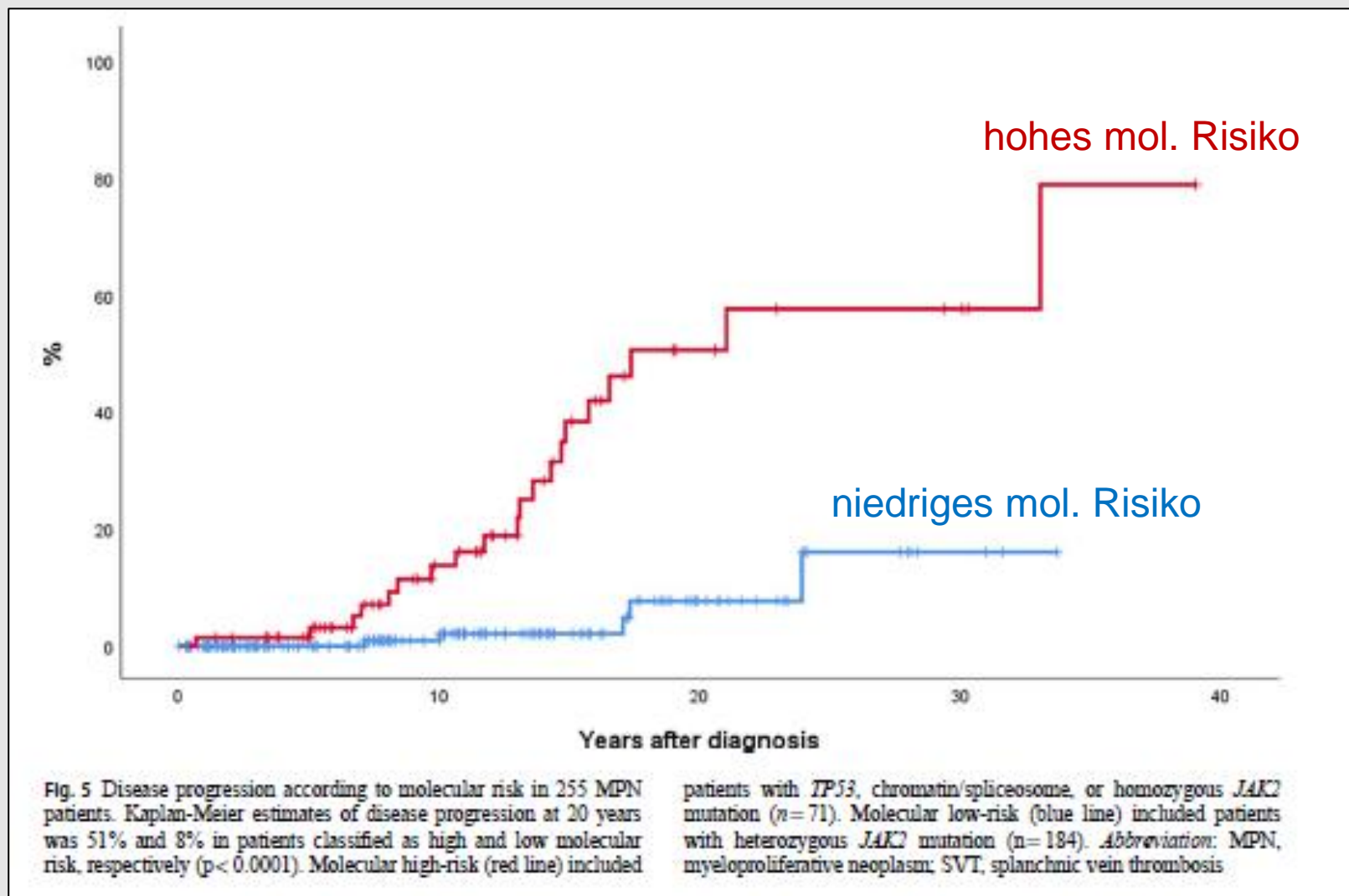
Pat. mit SVT: n=90  
Pat. ohne SVT: n=165

## Ereignis-freies Überleben



Ereignisse: Tod, Thrombose, schwere Blutung, Übergang in Leukämie oder Myelofibrose

# Krankheitsprogression in Abhängigkeit vom molekularen Risikoprofil (255 junge Pat. mit MPN)



## Molekulares Risiko

### Hoch:

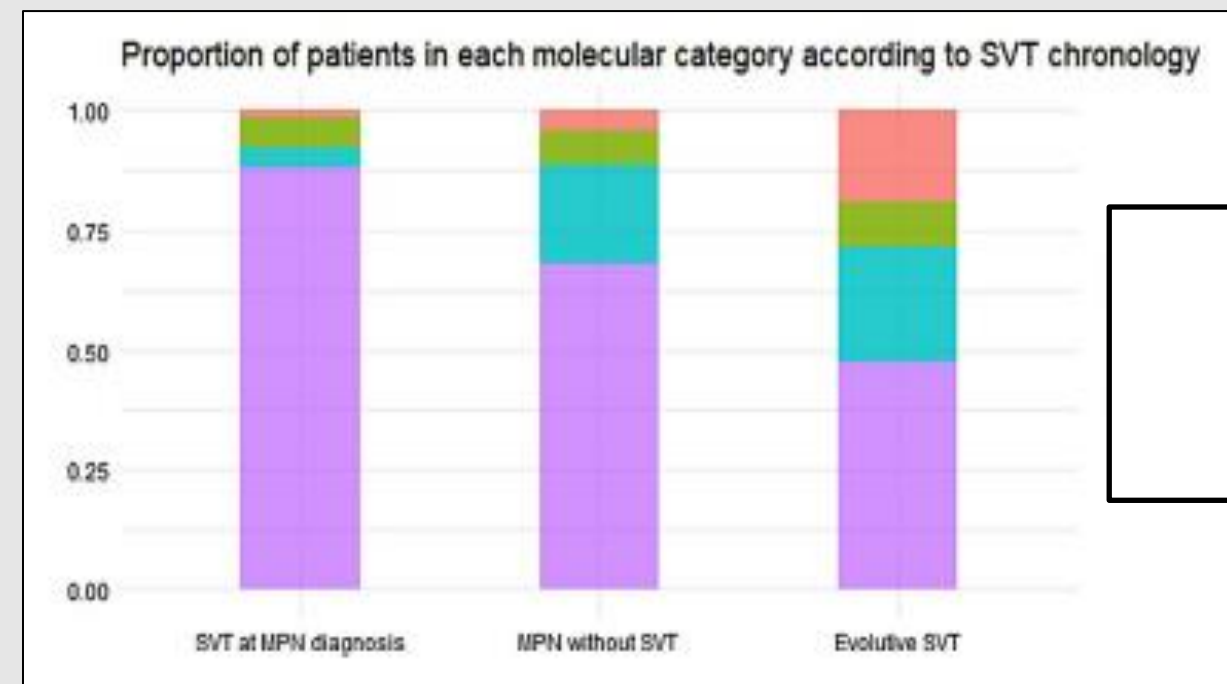
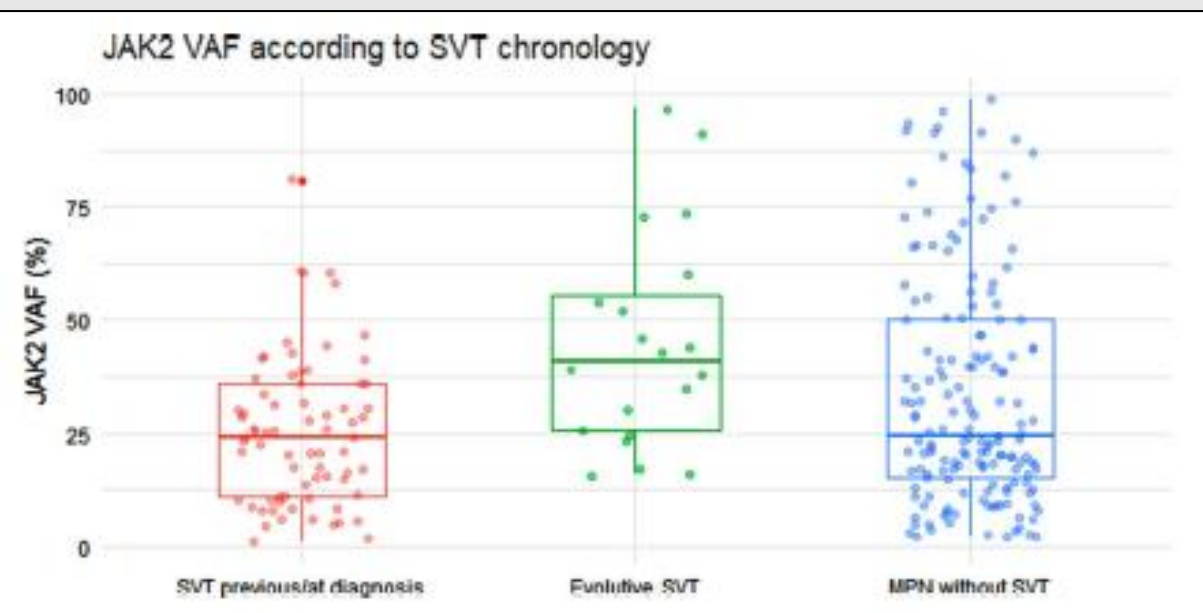
TP53-Mutation  
Chromatin/Spliceosom-Mut.  
JAK2-Mutation homozygot

### Niedrig:

JAK2-Mutation heterozygot

Molekulares Hochrisiko stellt einen Risikofaktor für venöse Rethrombosen dar ( $p = 0,01$ ).

## Molekulare Befunde bei SVT (255 junge Pat. mit MPN)



Splanchnische Venenthrombose zum Diagnosezeitpunkt sind assoziiert mit relativ niedriger *JAK2*-VAF und weniger Hochrisiko-Mutationen.

### Molecular\_classification

- MPN with TP53 disruption or aneuploidy
- MPN with chromatin/spliceosome gene mutation
- MPN with homozygous JAK2 mutation
- MPN with heterozygous JAK2 mutation

## Präventive Effekte von IFN-alpha bei MPN

### Splanchnic vein thrombosis:

N=20: ORR of 70% (15% CR, 55% PR at 12 months of IFN-therapy)

No recurrence during a median follow up of 2.2 years

*Mascarenhas et al, Leukemia 2019;33:2974-2978*

HU no preventive effect (pooled analysis: 258 of 1500 MPN cases in atypical locations)

*De Stefano, Blood Cancer J. 2018;8,112.*

Transformation to MF in PV and ET in 278 adolescents and young adults:

Ten and 20 year myelofibrosis free survival with IFN was 100%.

*Beauverd et al, ASH 2023, Abstr. 748*

# Junge Pat. mit MPN - Zusammenfassung

- MPN bei jungen Pat. werden auf bis zu 20% aller MPN geschätzt.
- Insgesamt gute Überlebensprognose.
- Weniger Hochrisiko-Mutationen.
- Relativ hohe Rate an thrombotischen Komplikationen, überwiegend in ungewöhnlichen Lokalisationen.
- Splanchnische Thrombosen häufig, gehen der Diagnose oft voraus.
- Interferon alpha zeigt präventive Therapieeffekte.
- Beratung und Therapieentscheidungen angepasst an die individuelle Situation.

Vielen Dank für Ihr Interesse