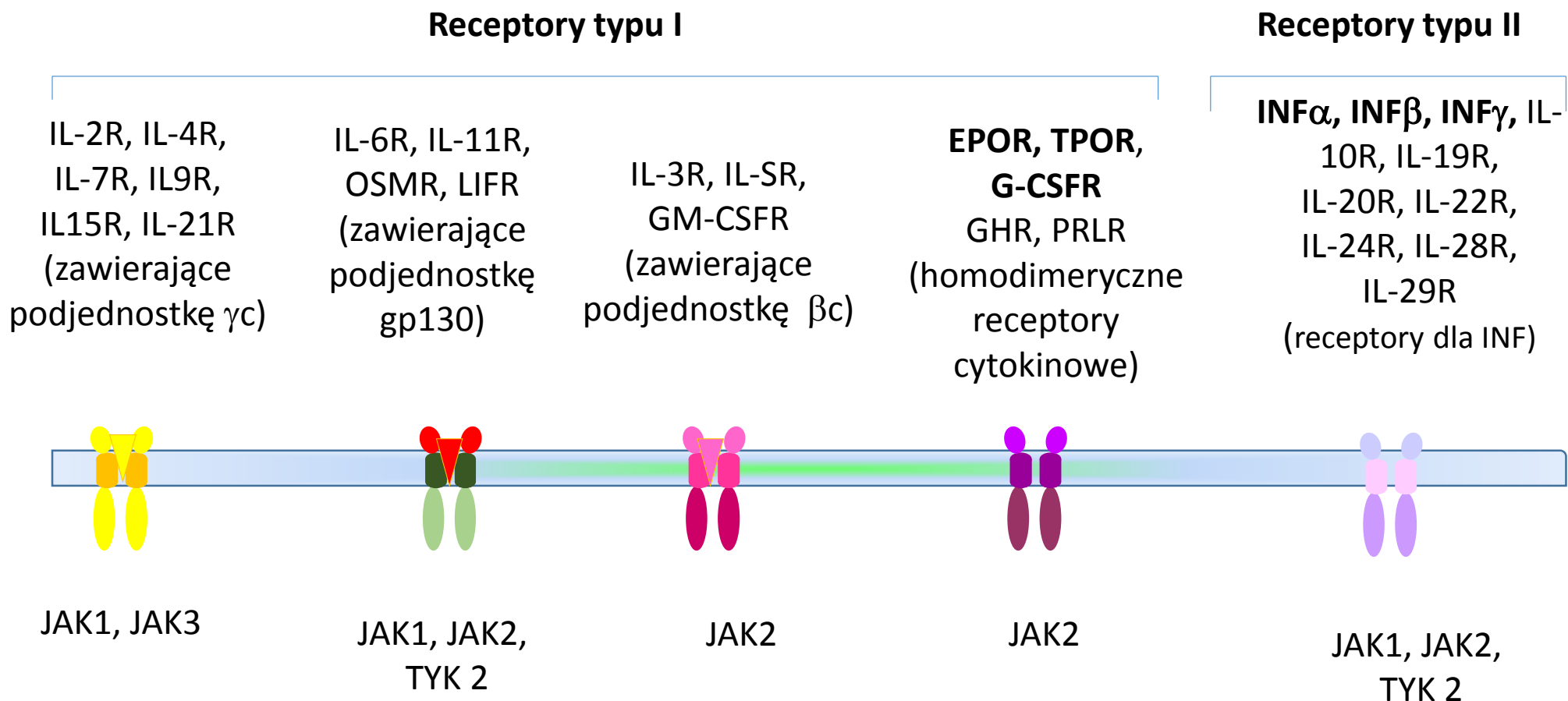


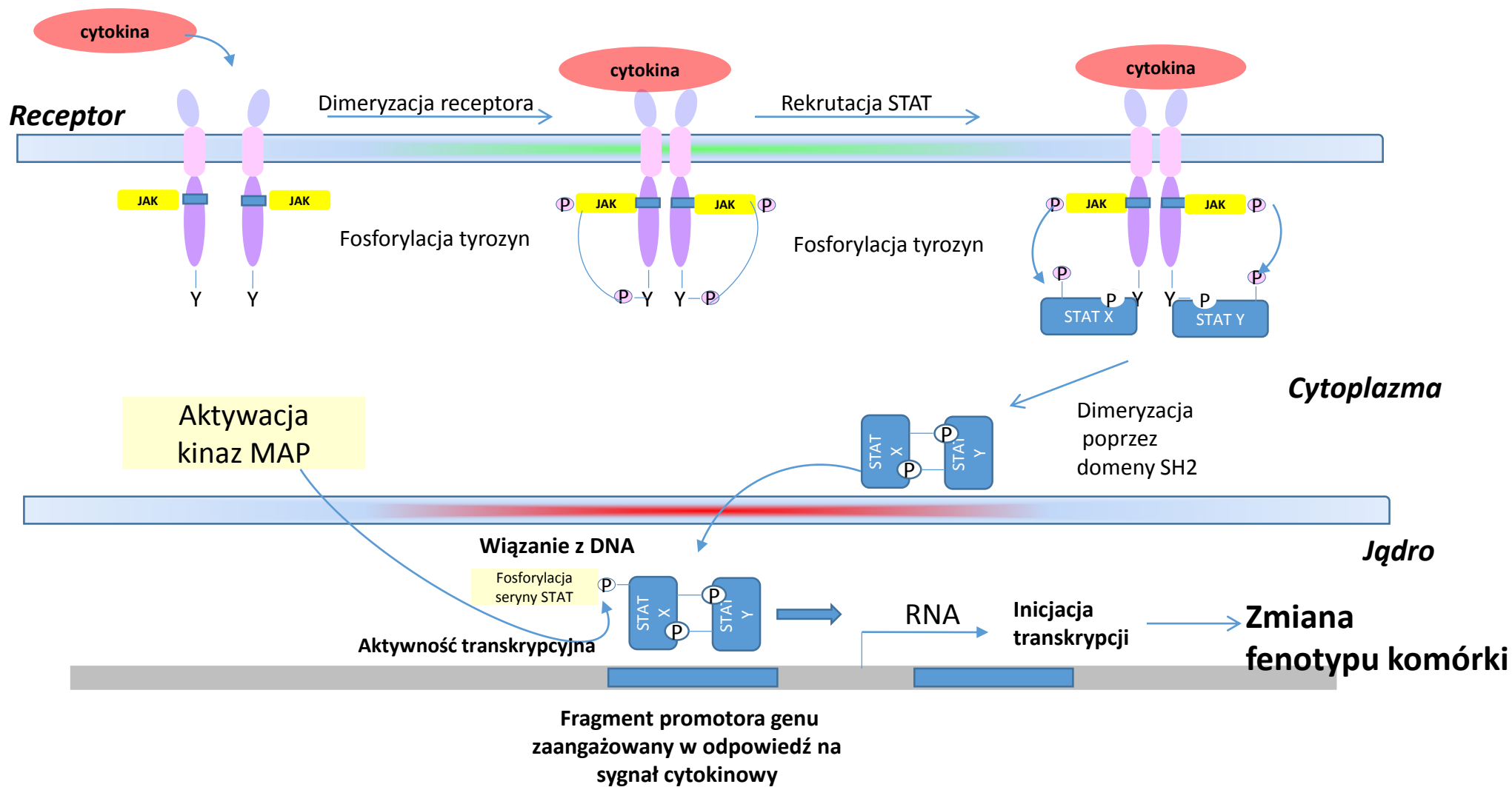
# Typy receptorów dla cytokin, w tym kinazy Janus 2



**Objaśnienia użytych skrótów:** IL-xR – receptor dla określonego (x) typu interleukiny, OSMR- receptor dla onkostatyny M (ang. oncostatin M receptor), LIFR – receptor dla czynnika hamującego białaczkę (ang. leukemia inhibitory factor), GM-CSFR- receptor dla granulocytowo-makrofagowego czynnika wzrostu, PRLR- receptor dla prolaktyny, INF – interferon, JAK –kinaza tyrozynowa Janus, TYK – receptor dla kinazy tyrozynowej Tyk

# Szlak przekazywania sygnału komórkowego drogą JAK-STAT

Po związaniu agonisty receptora (cytokina) dochodzi do dimeryzacji receptora, fosforylacji związanych z nim kinaz JAK, a następnie w wyniku zmian konformacyjnych w obrębie receptora, udostępnienia miejsca „dokowania” dla odpowiednich cząsteczek STAT. Po fosforylacji związanych cząsteczek STAT przez kinazę JAK, dochodzi do ich dimeryzacji poprzez domeny SH2. W obrębie jądra dimery STAT są ponownie fosforyzowane przez kinazę MAP (MAPK), a następnie wiążą się z odpowiednim miejscem w obrębie genów docelowych inicjując proces transkrypcji



Po związaniu agonisty receptora (cytokina) dochodzi do dimeryzacji receptora, fosforylacji związanych z nim kinaz JAK, a następnie w wyniku zmian konformacyjnych w obrębie receptora, udostępnienia miejsca „dokowania” dla odpowiednich cząsteczek STAT. Po fosforylacji związanych cząsteczek STAT przez kinazę JAK, dochodzi do ich dimeryzacji poprzez domeny SH2. W obrębie jądra dimery STAT są ponownie fosforyzowane przez kinazę MAP (MAPK), a następnie wiążą się z odpowiednim miejscem w obrębie genów docelowych inicjując proces transkrypcji

	Chronic myeloid neoplasms			
	Myelodysplastic syndromes	Myelodysplastic syndromes/ myeloproliferative neoplasms overlap	Myeloproliferative neoplasms	Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and <i>PDGFR/FGFR1</i> mutation
Peripheral blood or bone marrow morphology	Absence of cytosis	Dyserythropoiesis Dysgranulopoiesis	Monocytosis Granulocytosis Thrombocytosis	Erythrocytosis Mastocytosis Eosinophilia
Disease Associated mutation(s) (estimated frequency)	Myelodysplastic syndrome <i>TET2</i> (20%)  Refractory anemia with ring sideroblasts <i>SF3B1</i> (80%-90%)	Chronic myelomonocytic leukemia <i>TET2</i> (40%-60%) <i>SRSF2</i> (30%-50%) <i>ASXL1</i> (40%)  Refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis <i>SF3B1</i> (80%-90%) <i>JAK2V617F</i> (50%)  Atypical chronic myeloid leukemia <i>SETBP1</i> (30%)  Myelodysplastic/myeloprolif- erative neoplasm—unclassifiable	Chronic myeloid leukemia <i>BCR-ABL1</i> (100%)  Polycythemia vera <i>JAK2</i> (99%)  Essential thrombocythemia <i>JAK2/CALR/MPL</i> (85%)  Primary myelofibrosis <i>JAK2/CALR/MPL</i> (90%)  Chronic neutrophilic leukemia <i>CSF3R</i> (80%-100%) <i>SETBP1</i> (30%)  Systemic mastocytosis <i>KITD816V</i> (80%-100%)  Chronic eosinophilic leukemia  Myeloproliferative neoplasm— unclassifiable	Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , or <i>FGFR1</i> mutations

# MPN classification (WHO 2008)

## 1. Myeloproliferative neoplasms (MPN)

1.1. Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1*-positive (CML)

1.2. Polycythemia vera (PV)

1.3. Essential thrombocythemia (ET)

1.4. Primary myelofibrosis (PMF)

1.5. Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

1.6. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL-NOS)

1.7. Mast cell disease (MCD)

1.8. MPN, unclassifiable

## 2. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB*, and *FGFR1*

## 3. MDS/MPN

3.1. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

3.2. Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

3.3. Atypical chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL*-negative (aCML)

3.4. MDS/MPN, unclassifiable

## 4. Myelodysplastic syndromes (MDS)

## 5. Acute myeloid leukemia (AML)

# MPN characteristics

	Overall MPN	CML	PV	ET	IMF	CNL	Mastocytosis
Incidence	1.15–4.99/100,000	0.89–1.75/100,000	0.01–2.61/100,000	0.21–2.27/100,000	0.22–0.99/100,000		0.89/100,000
Prevalence			0.49–46.88/100,000	11.00–42.51/100,000	1.76–4.05/100,000		0.5–1.0/10,000
5-year survival (%)		56.7 (USA) 88.6 (UK)	84.8	89.9	39 (Sweden)	28	

# World Health Organization Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis

2008 WHO diagnostic criteria						
Polycythemia vera <sup>a</sup>			Essential thrombocythemia <sup>a</sup>		Primary myelofibrosis <sup>a</sup>	
Major criteria	1	Hgb >18.5 g/dL (men) >16.5 g/dL (women) <u>or</u> <sup>b</sup>	1	Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$	1	Megakaryocyte proliferation and atypia <sup>c</sup> accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, <u>or</u> <sup>d</sup>
	2	Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation	2	Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology.	2	Not meeting WHO criteria for CML, PV, MDS, or other myeloid neoplasm
Minor criteria	1	BM trilineage myeloproliferation	3	Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm	3	Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker <u>or</u> no evidence of reactive marrow fibrosis
	2	Subnormal serum Epo level	4	Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker <u>or</u> no evidence of reactive thrombocytosis	1	Leukoerythroblastosis
	3	EEC growth			2	Increased serum LDH level
					3	Anemia
					4	Palpable splenomegaly

Abbreviations: BM, bone marrow; CML, chronic myelogenous leukemia; EEC, endogenous erythroid colony; Epo, erythropoietin; Hct, hematocrit; Hgb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; MDS, myelodysplastic syndromes; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization.

**a PV diagnosis requires meeting either both major criteria and one minor criterion or the first major criterion and second minor criteria.** ET diagnosis requires meeting all four major criteria. PMF diagnosis requires meeting all three major criteria and two minor criteria.

**b or Hgb or Hct > 99th percentile of reference range for age, sex, or altitude of residence or red cell mass >25% above mean normal predicted or Hgb >17 g/dL (men)/>15 g/dL (women) if associated with a sustained increase of 2 g/dL from baseline that cannot be attributed to correction of iron deficiency.**

**c** Small to large megakaryocytes with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.

**d** or In the absence of reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (i.e. pre-fibrotic PMF).

# Proposed 2016 WHO diagnostic criteria for *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms

PV	ET	PMF	
Major criteria			
1 Hemoglobin > 16.5 g/dl (men) > 16 g/dl (women) or hematocrit > 49% (men) > 48% (women) or increased red cell mass (RCM)	Platelet count $\geq 450 \times 10^9/l$	prePM Megakaryocytic proliferation and atypia <sup>d</sup> , without reticulin fibrosis > grade 1, <sup>e</sup> accompanied by increased age-adjusted bone marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis	Overt PMF Megakaryocyte proliferation and atypia <sup>d</sup> accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis (grade 2 or 3)
2 BM with age-adjusted hypercellularity and trilineage myeloproliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)	BM with megakaryocyte proliferation with large and mature morphology. No significant left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers	Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> + CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm	Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> + CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm
3 Presence of <i>JAK2</i> mutation	Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> + CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm	Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker <sup>f</sup> or absence of minor reactive bone marrow reticulin fibrosis <sup>g</sup>	Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> or <i>MPL</i> mutation or in the absence, the presence of another clonal marker <sup>f</sup> or absence of evidence for reactive bone marrow fibrosis <sup>h</sup>
4	Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> or <i>MPL</i> mutation		

PV	ET	PMF	
Minor criteria			
1 Subnormal serum erythropoietin level	Presence of a clonal marker (e.g. abnormal karyotype) or absence of evidence for reactive thrombocytosis	Presence of one or more of the following <sup>i</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia not attributed to a comorbid condition</li> <li>Palpable splenomegaly</li> <li>Leukocytosis <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>Elevated LDH<sup>j</sup></li> </ul>	Presence of one or more of the following <sup>i</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia not attributed to a comorbid condition</li> <li>Palpable splenomegaly</li> <li>Leukocytosis <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>Leukoerythroblastosis<sup>i</sup></li> </ul>

**a PV diagnosis requires meeting either all three major criteria or the first two major criteria and one minor criterion**

**b ET diagnosis requires meeting all four major criteria or first three major criteria and one minor criterion**

**c prePMF diagnosis requires all three major criteria and at least one minor criterion. Overt PMF diagnosis requires meeting all three major criteria and at least one minor criterion**

<sup>d</sup> Small-to-large megakaryocytes with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.

<sup>e</sup> In cases with grade 1 reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (that is, prePMF).

<sup>f</sup> In the absence of any of the 3 major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) are of help in determining the clonal nature of the disease.

<sup>g</sup> Minor (grade 1) reticulin fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies.

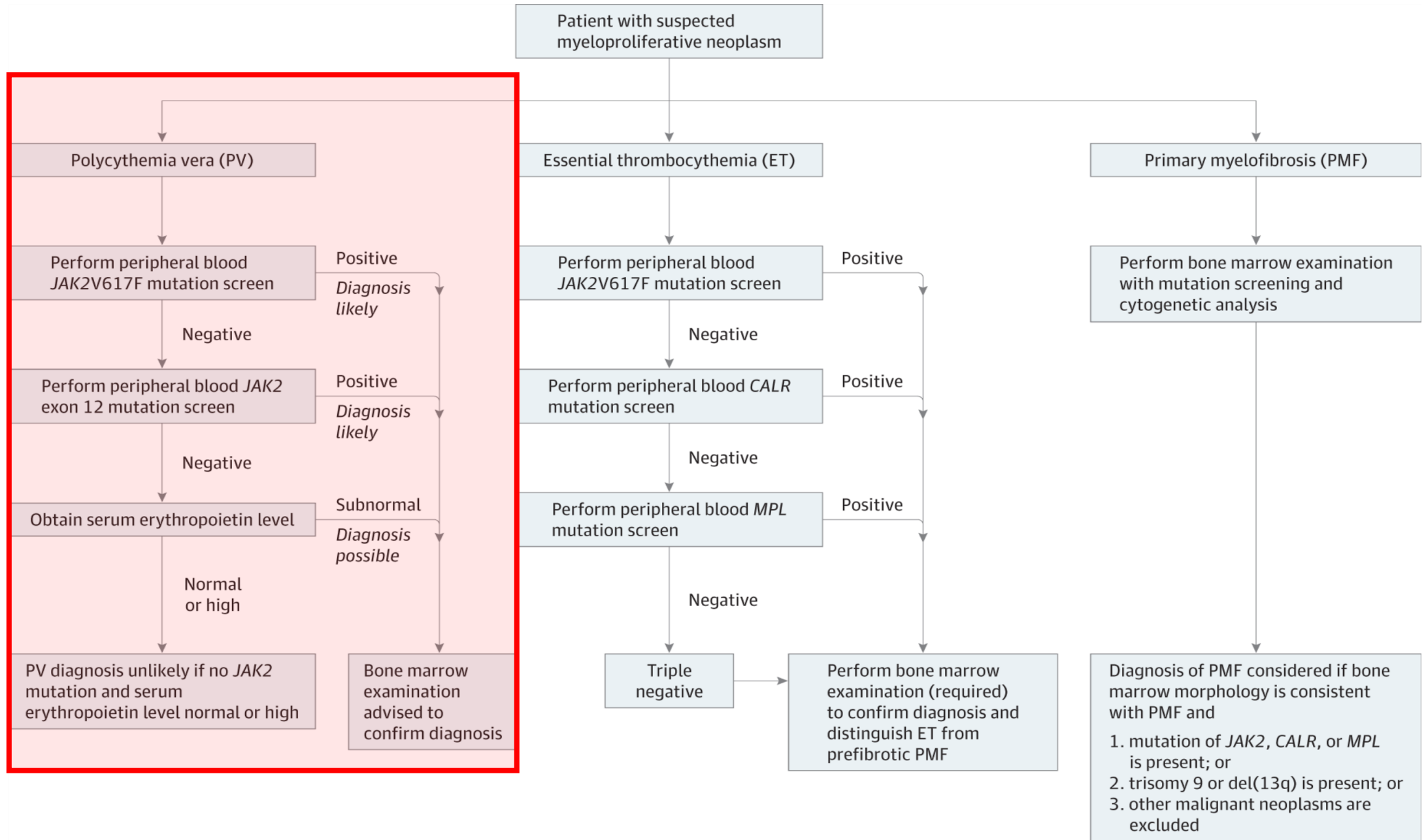
<sup>h</sup> Bone marrow fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder or other chronic inflammatory conditions, hairy cel leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy or toxic (chronic) myelopathies.

<sup>i</sup> Confirmed in two consecutive determinations

<sup>j</sup> Degree of abnormality can be borderline or marked and institutional reference range should be used for lactate dehydrogenase level (LDH)



# Practical Algorithm for Diagnosis of Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET), and Primary Myelofibrosis (PMF)





**Katedra i Klinika  
Hematologii i Transplantacji Szpiku**

prof. zw. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

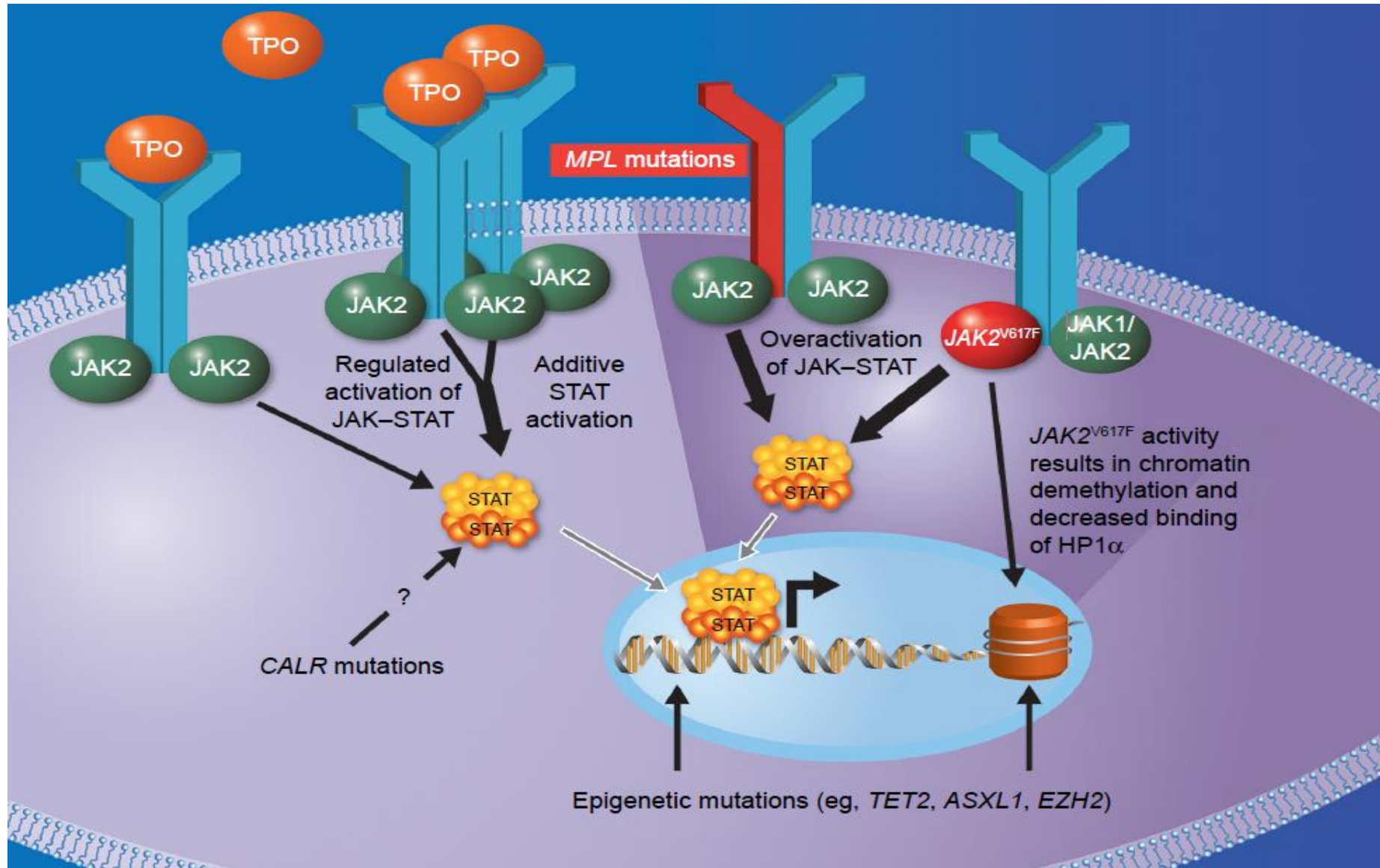


**Szpital Kliniczny  
Przemienienia Pańskiego**

Uniwersytetu Medycznego  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Nadpłytkowość

# Rola szlaku JAK–STATw pataogenezie nowotworów mieloproliferacyjnych



# Nadpłytkowość (Thrombocytosis)

## DEFINICJA

- Podwyższenie liczby płytek krwi (>450,000/ml) we krwi obwodowej spowodowane ich nadprodukcją (**reaktywna nadpłytkowość**) lub będąca wynikiem klonalnej ekspansji megakariocytów (**klonalna nadpłytkowość**)
- Reaktywna nadpłytkowość jest wynikiem wzrostu stężenia cytokin w przebiegu np. urazu, stanu zapalnego, a także obecności nowotworu nie-hematopetycznego
- Klonalna nadpłytkowość jest rezultatem obecności defektów molekularnych w komórkach hematopoetycznych (np. genu fuzji *BCR-*

# EPIDEMIOLOGIA I DEMOGRAFIA

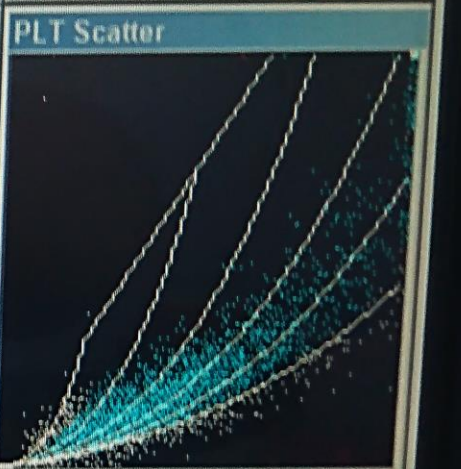
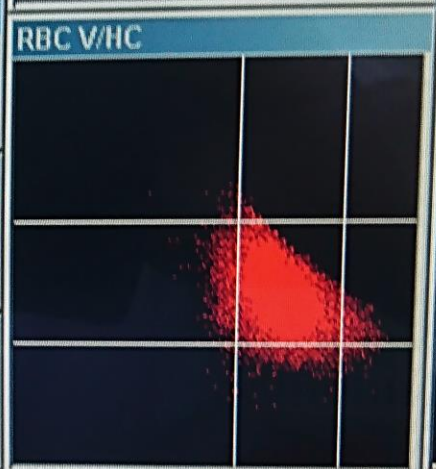
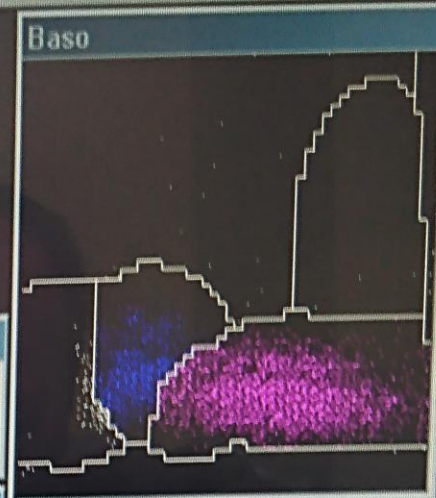
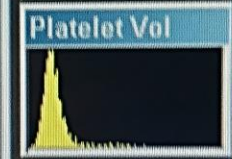
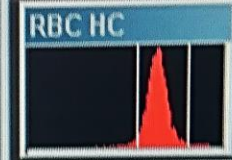
- Nadpłytkowość o charakterze reaktywnym występuje znacznie częściej niż klonalna (70% vs. 22%)
- Epidemiologia jest trudna do określenia
- **Dane dotyczące nadpłytkowości samoistnej:**
  - **częstość zachorowań** - 2.5 /100.000 osób/rok
  - **Występowanie** - 24 PRZYPADKI/100,000 OSÓB Z POPULACJI OGÓLNEJ
  - **WIEK ZACHOROWANIA** - ŚREDNIO 60 LAT
  - **CZĘSTOŚĆ U MĘŻCZYZN/KOBIET** 2:1

Header - WB	
SID	BLE
Aspiration Date/Time	02-03-18 10:40:12
Sample Type	PATIENT
Rack & Position	00
Cal Factors	Current
<b>FOR LABORATORY USE ONLY</b>	

Additional Platelet Parameters		
PDW	46.0	%
PCT	0.25	%
MPC	269	g/L
MPM	1.98	pg
Large Plt	4	x10 <sup>9</sup> cells/L

Routine CBC		
WBC	6.68	x10 <sup>9</sup> cells/L
RBC	5.09	x10 <sup>12</sup> cells/L
HGB	8.8	m mol/L
HCT	0.432	L/L
MCV	84.8	fL
MCH	1.72	fmol
MCHC	20.28	m mol/L
CHCM	20.74	m mol/L
CH	1.75	fmol
RDW	13.5	%
HDW L	1.63	m mol/L
PLT	330	x10 <sup>9</sup> cells/L
MPV	7.7	fL

Additional Routine Parameters			
%Blast Suspect	1.5		
%Hyper	0.7		
%Hypo	1.9		
%Macro	0.2		
%Micro	1.1		
RBC Fragments	0.03	x10 <sup>12</sup> cells/L	
RBC Ghosts	0.01	x10 <sup>12</sup> cells/L	
Neut X	59.4		
Neut Y	77.7		
MNx	13.4		
MNy	13.0		
%MN	26.4		
%PMN	73.0		
Cellular HGB	9.0	m mol/L	



Routine WBC Differential			
	%	#	
WBC		6.68	x10 <sup>9</sup> cells/L
Neut	69.6	4.65	x10 <sup>9</sup> cells/L
Lymph L	19.7	1.31	x10 <sup>9</sup> cells/L
Mono	6.7	0.45	x10 <sup>9</sup> cells/L
Eos	1.2	0.08	x10 <sup>9</sup> cells/L
Baso	0.3	0.02	x10 <sup>9</sup> cells/L
LUC	2.5	0.17	x10 <sup>9</sup> cells/L
NRBC	0.0	0.0	x10 <sup>9</sup> cells/L
LI		2.26	
MPXI		-7.7	
WBCP		6.88	x10 <sup>9</sup> cells/L

Morphology Flags

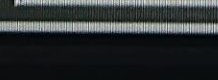
RBC Rate



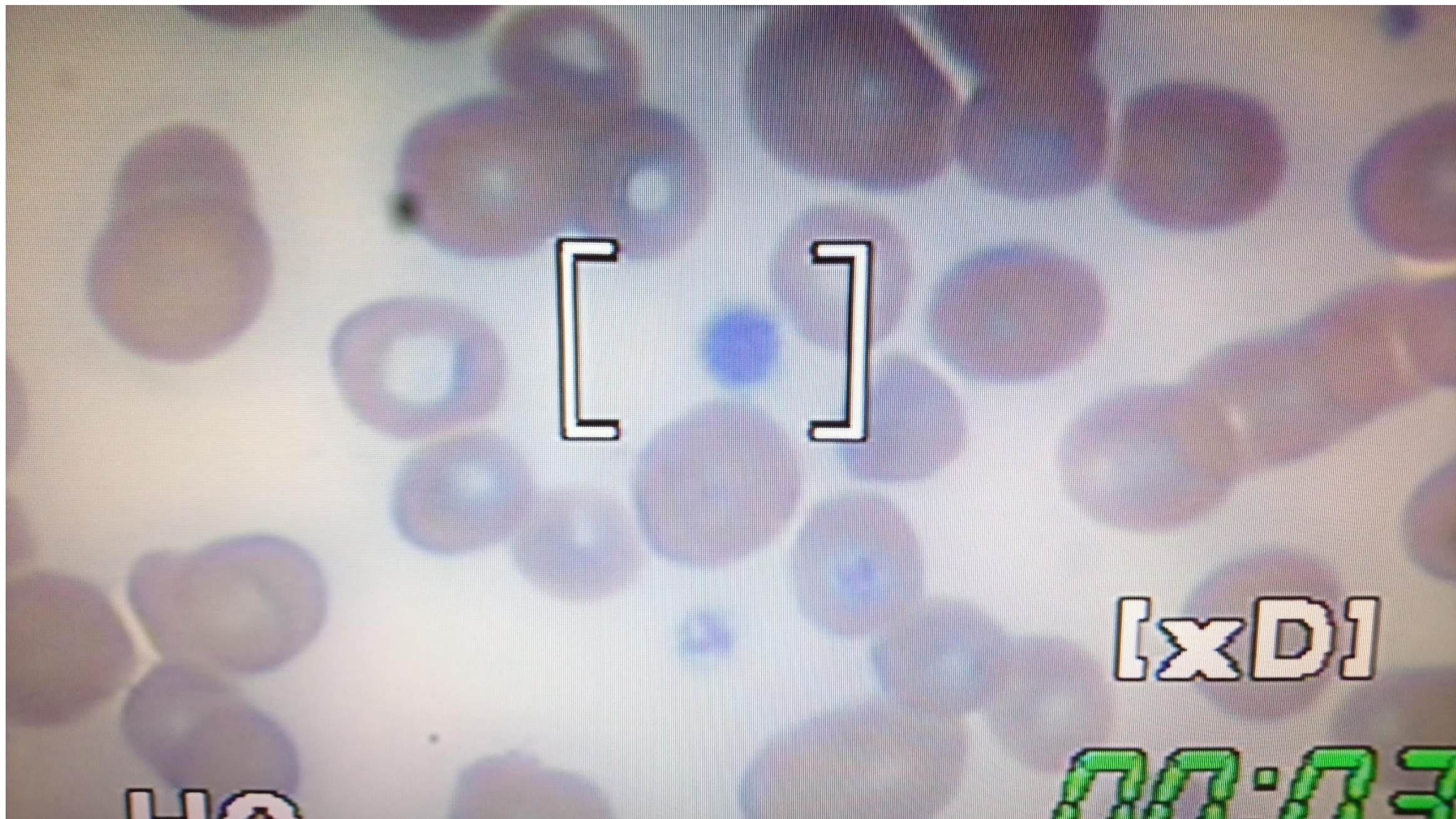
Baso Rate



Perox Rate

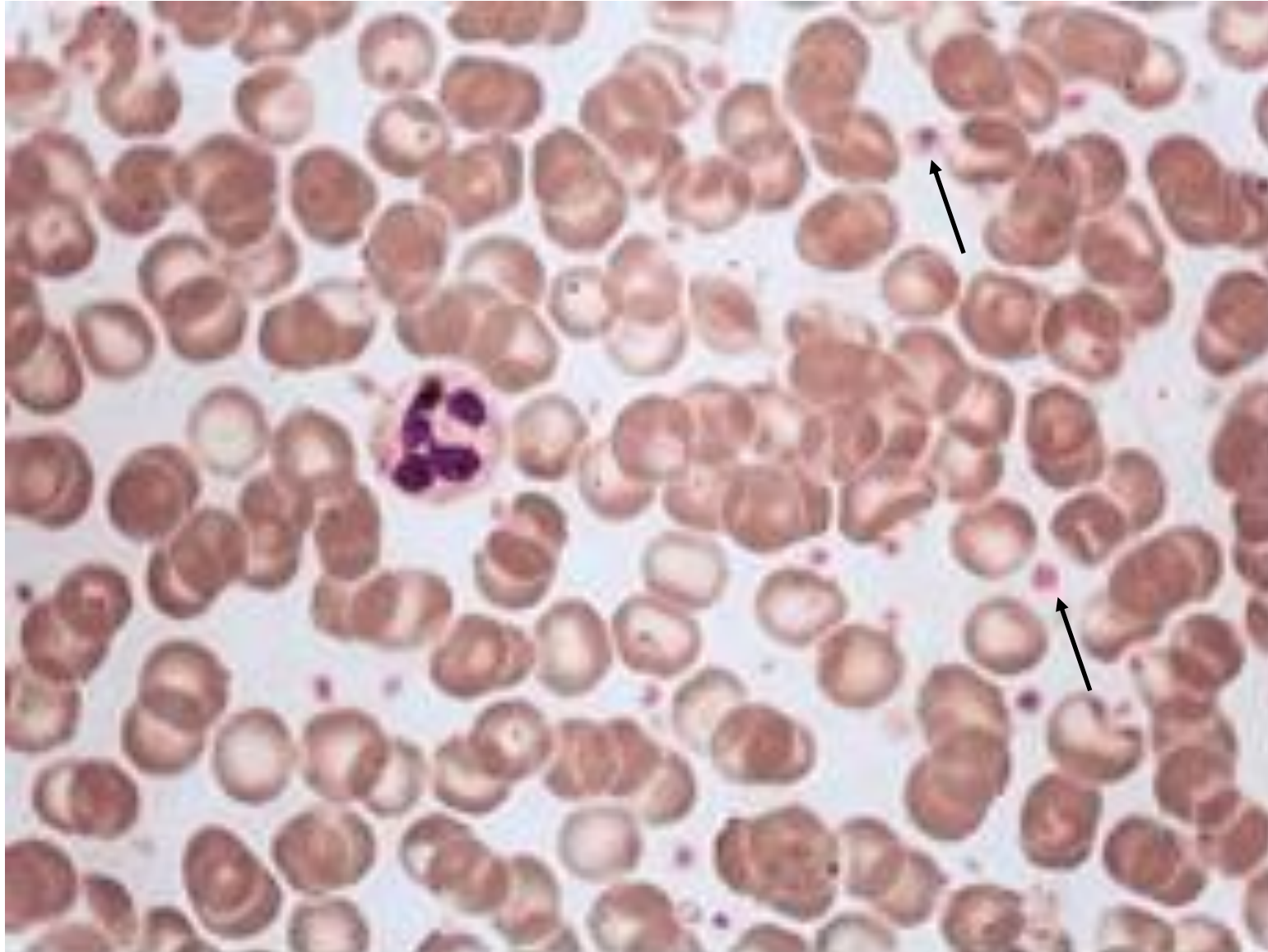


Sample/System Flags



# Nadpłytkowość samoistna

rozmaz krwi obwodowej

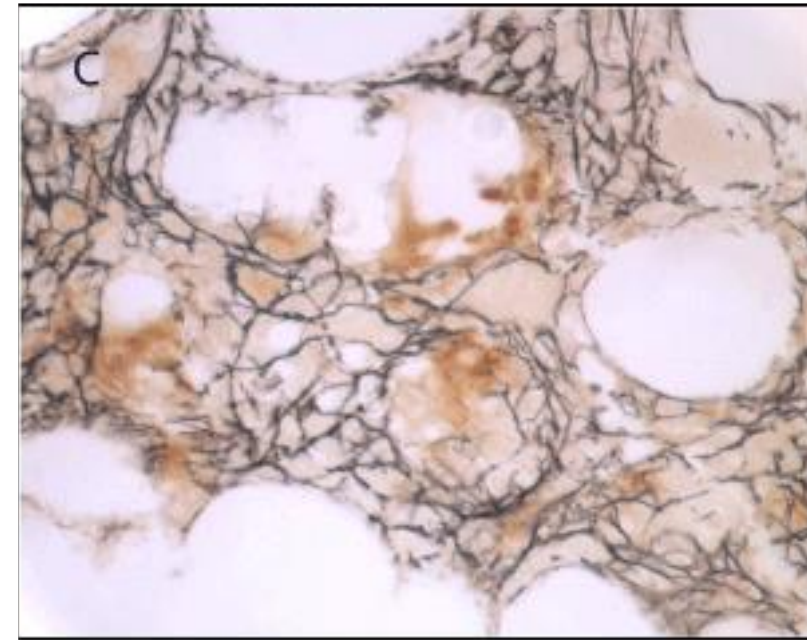
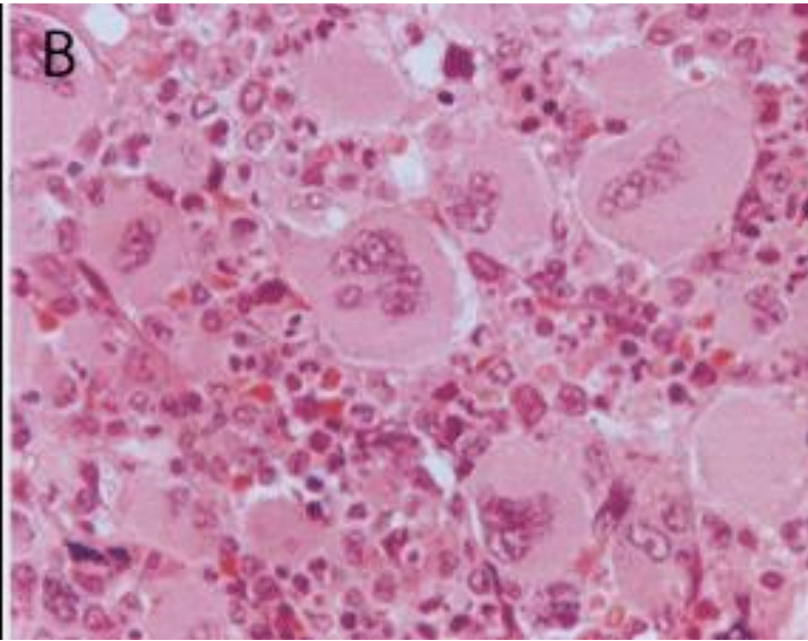
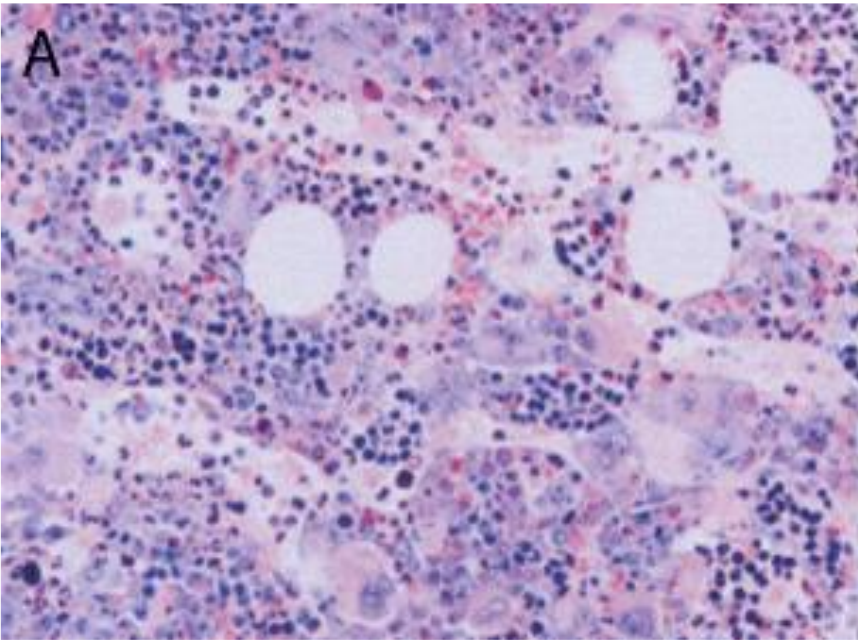




# Nadpłytkowość samoistna

## Histologia szpiku

## Faza zwłóknieniowa ET (Post ET - MF)



# ZMIANY W BADANIU PRZEDMIOTOWYM I MANIFESTACJA KLINICZNA

- NIEZALEŻNIE OD PRZYCZYNY, WYSOKA LICZBA PŁYTEK KRWI PROWADZI DO OBJAWÓW WAZOMOTORYCZNYCH TAKICH JAK BÓLE GŁOWY, ZABURZENIA WIDZENIA, ZAWROTY GŁOWY, NIETYPOWE BÓLE W KLATCE PIERSIOWEJ, ACRAL DYSTHESIA I ERYTROMELALGIA , OBJAWY CZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄ W KLONALNEJ NADPŁYTKOWOŚCI NIŻ W REAKTYWNEJ
- mogą wystąpić zarówno objawy zakrzepicy jak i skazy krwotocznej
- STOPIEŃ WZORSTU LICZBY PŁYTEK KRWI NIE JEST POWIĄZANY Z WYŻSZYM PRAWDOPODOBIENSTWEM KLONALNEJ NADPŁYTKOWOŚCI A TAKŻE NIE KORELUJE Z RYZYKIEM ZAKRZEPICY
- WSPÓŁWYSTĘPOWANIE SPLENOMEGALI SUGERUJE NOWOTWÓR MIELOPROLIFERACYJNY
- JEDNOCZESNY WZROST LEUKOCYTOZY LUB LICZBY ERYTROCYTÓW (WYSOKI HCT) SUGERUJE PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ LUB CZERWIENICĘ
- RYZYKO TRANSFORMACJI DO WTÓRNEJ BIAŁACZKI JEST NISKIE

# Etiologia nadpłytkowości samoistnej

- Klonalna choroba multipotencjalnej komórki macierzystej
- u podłoża Najczęściej zaburzenia przewodzenia sygnałów cytokinowych szlakiem JAK2-STAT (mutacje genów *JAK2*, *CALR* i *MPL*)

# Diagnostyka różnicowa

- **Klonalna nadpłytkowość**

1. PBSz
2. Czerwienica prawdziwa
3. Pierwotne zwłóknienie szpiku
4. Zespół 5q-
5. OBSz z inv(3), t(3;3)
6. Nadpłytkowość samoistna

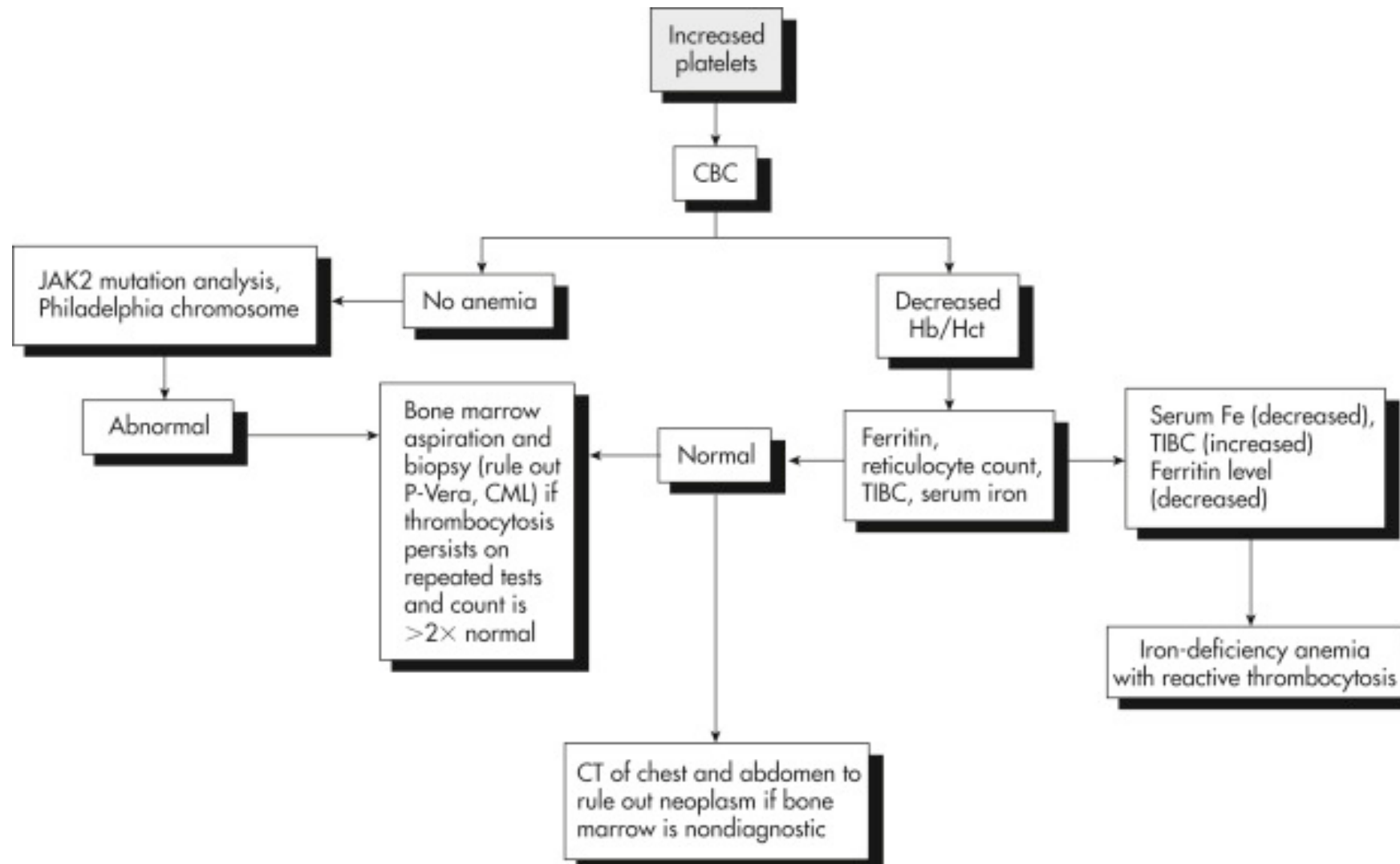
- **Fałszywa nadpłytkowość**

1. krioglobulinemia mieszana
2. Krążące fragmenty cytoplazmy w przebiegu białaczki, chłoniaka, ciężkiej hemolizy, oparzeń

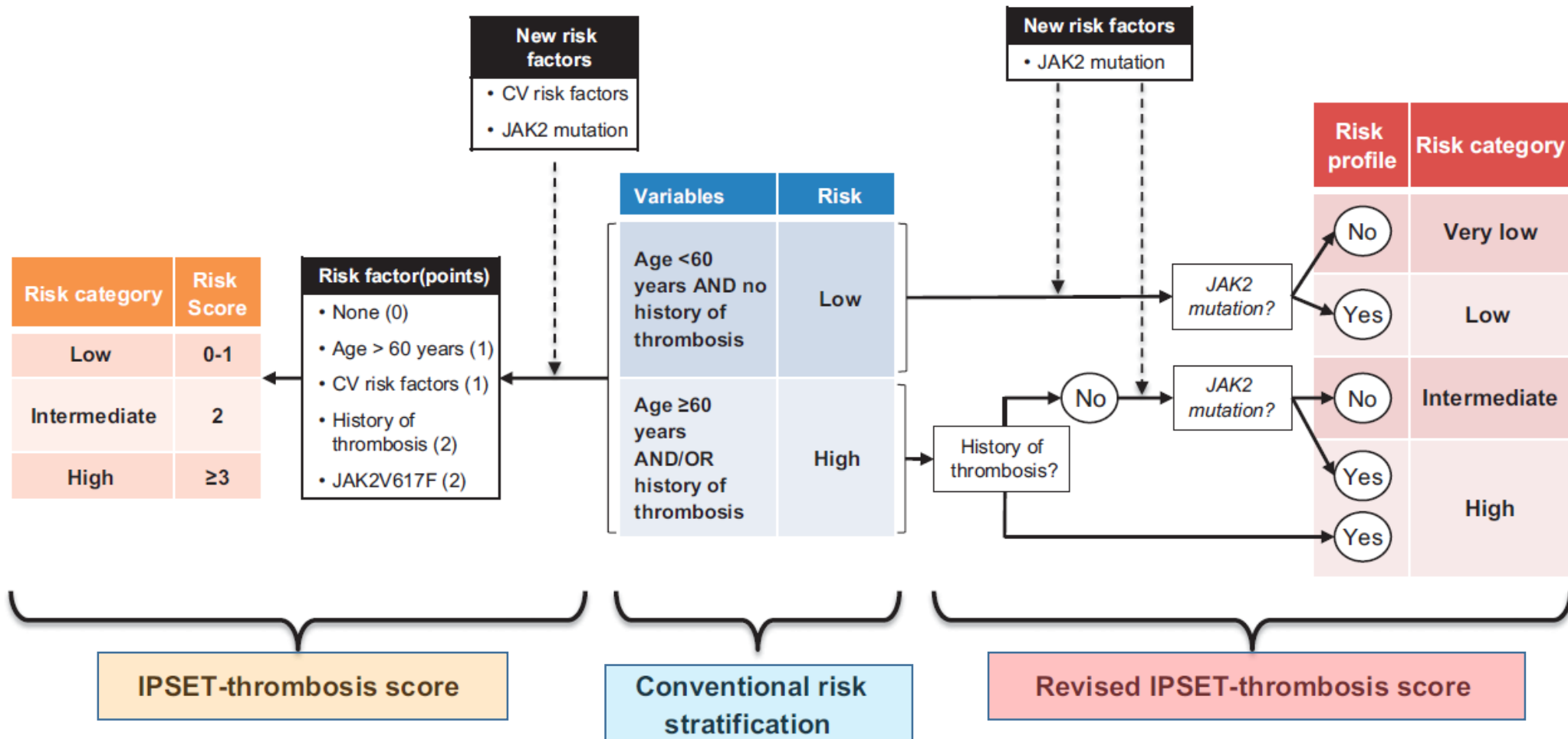
## **Reaktywna nadpłytkowość**

1. „Nieźłośliwe” choroby hematologiczne (ostre krwawienie, niedobór żelaza, niedokrwistość hemolityczna)
2. Przewlekłe infekcje (np. gruźlica)
3. Ostre i przewlekłe choroby zapalne
4. Choroby reumatologiczne
5. Choroby zapalne jelit
6. Celiakia
7. Czynnościowa asplenia, stan po splenektomii
8. Uszkodzenia tkanek
9. Uraz, oparzenie
10. Zawał serca
11. Ostre zapalenie trzustki
12. Stan po zabiegu chirurg.
13. Niewydolność nerek, zespół nerczycowy
14. Wysięk
16. leiki- winkrystyna, adrenalina

# Nadpłytkowość – algorytm diagnostyczny

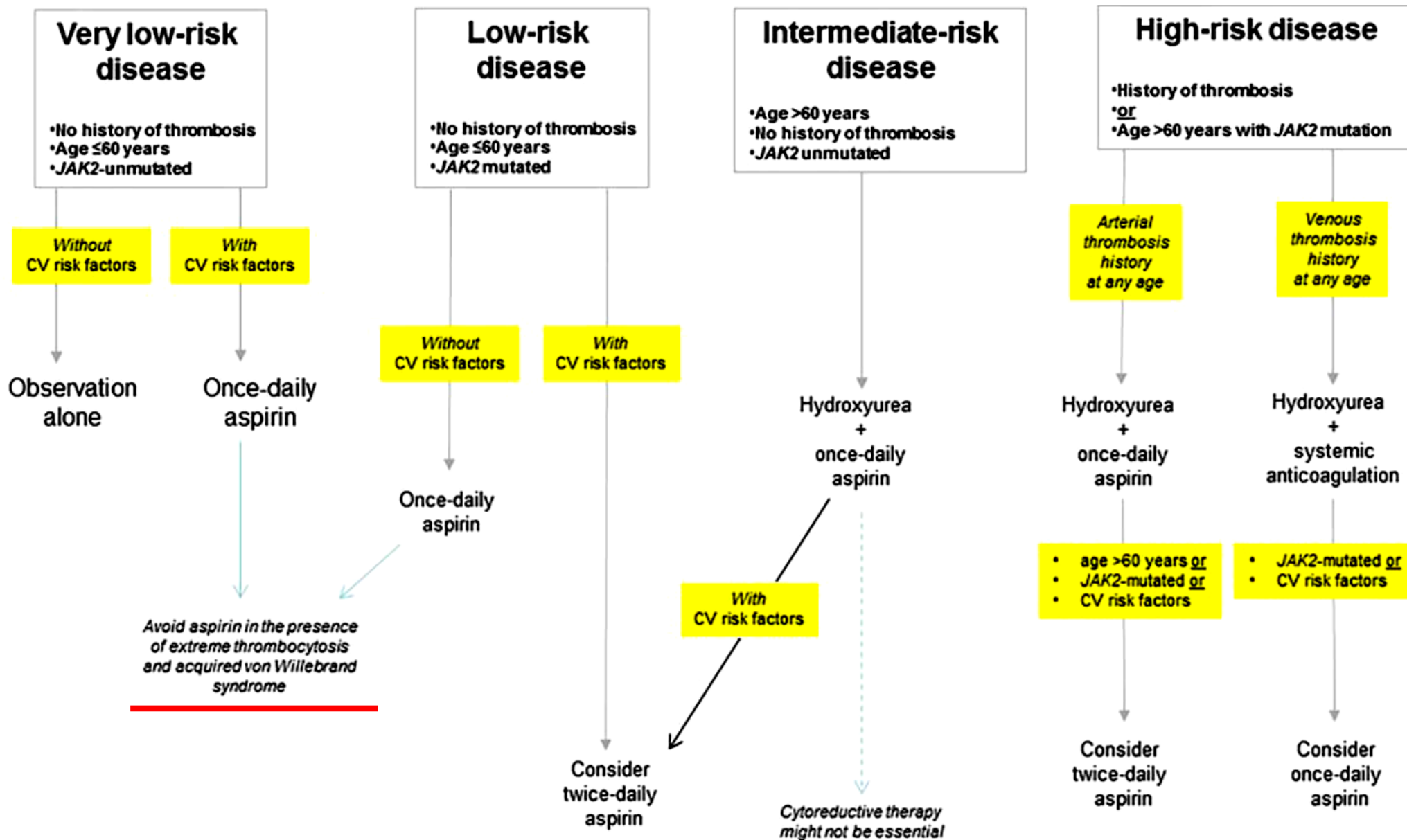


# Ocena ryzyka zakrzepowego w nadpłytkowości samoistnej

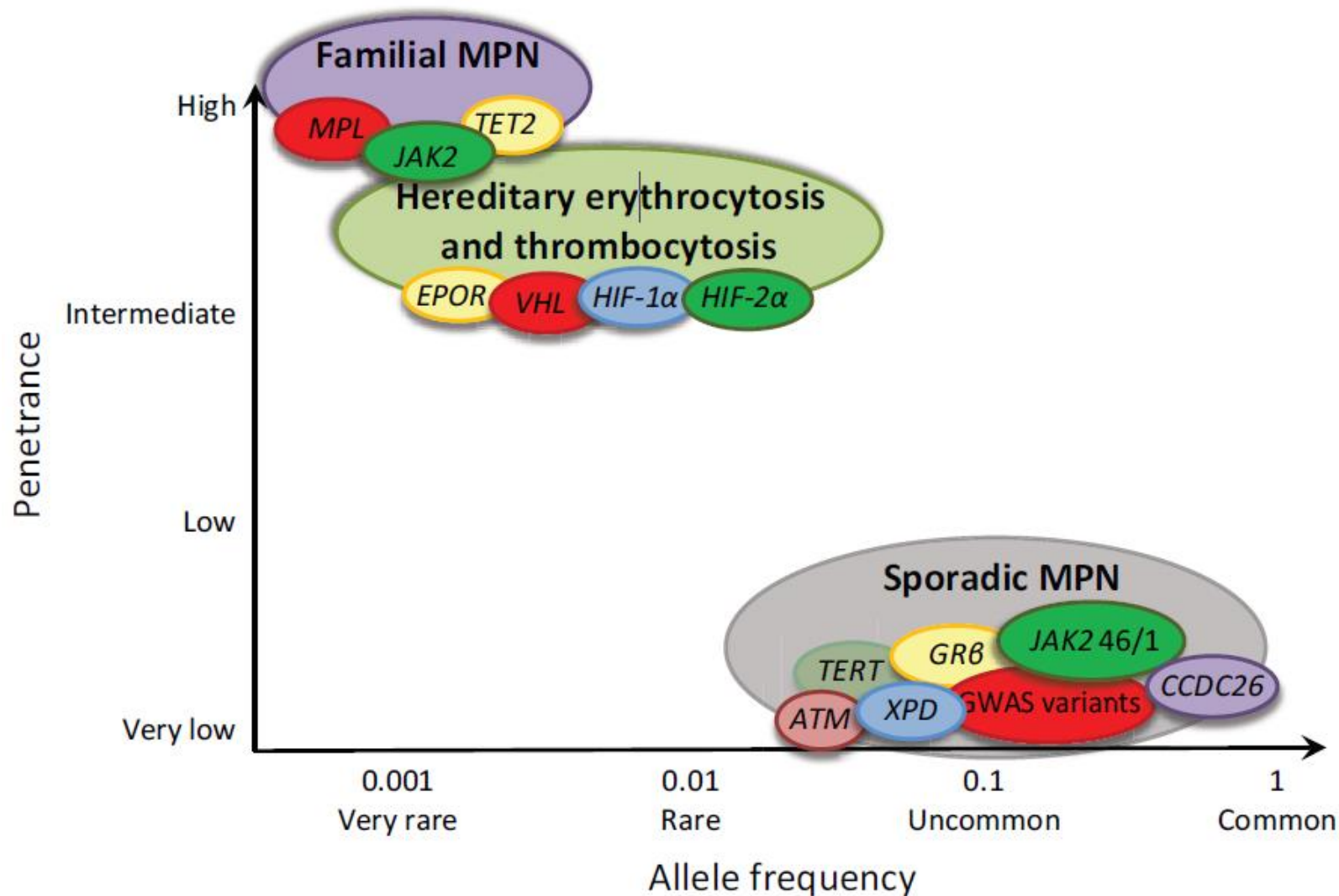


CV, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, IPSET, International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia

# Algorytm Terapeutyczny nadpłytkowości samoistnej

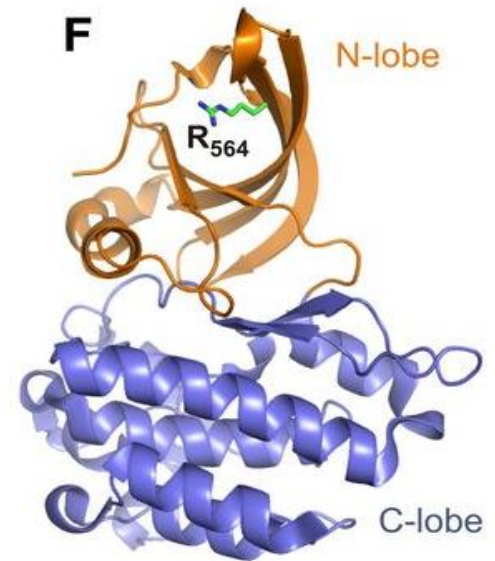
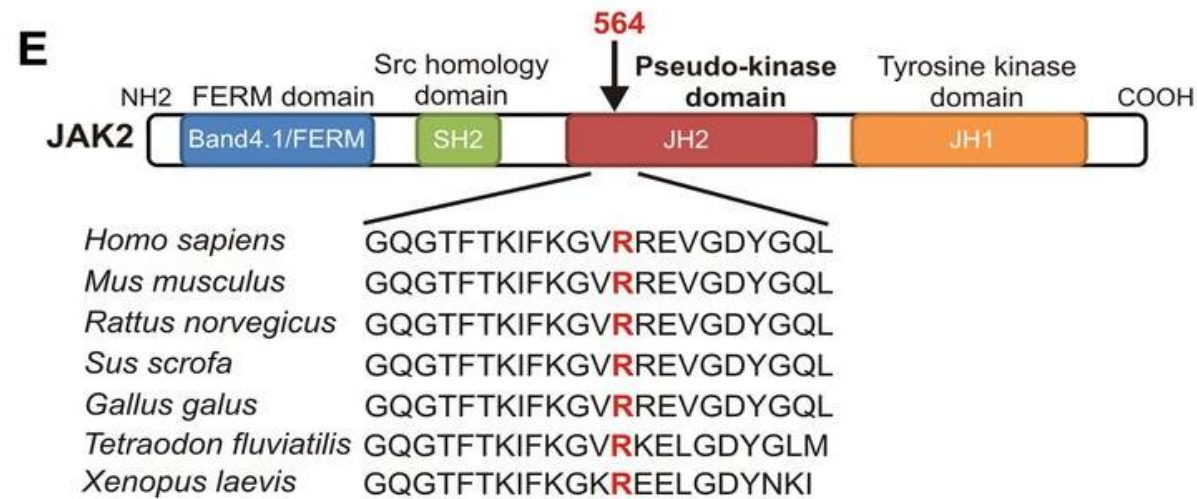
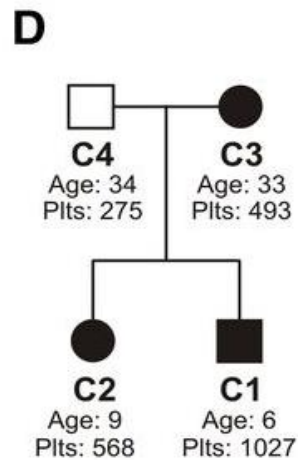
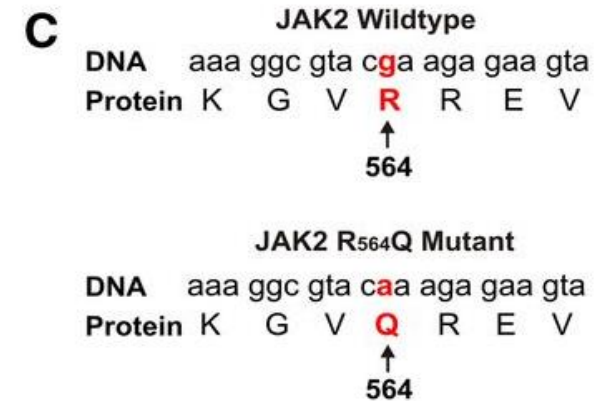
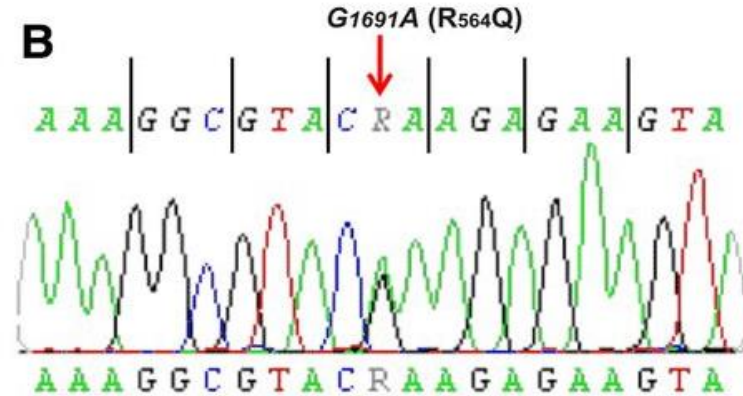
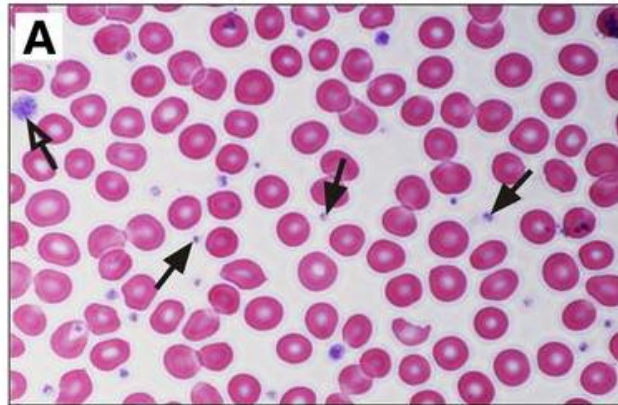


# Predyspozycja „germ-line” do nowotworów mieloproliferacyjnych





# A novel activating, germline *JAK2* mutation, *JAK2*R564Q, causes familial essential thrombocytosis



# Nadpłytkowość rodzinna

Do dnia dzisiejszego u chorych z wrodzoną nadpłytkowością opisano 3 aktywujące mutacje/polimorfizmy genu *c-MPL* :

Ser505Asn,

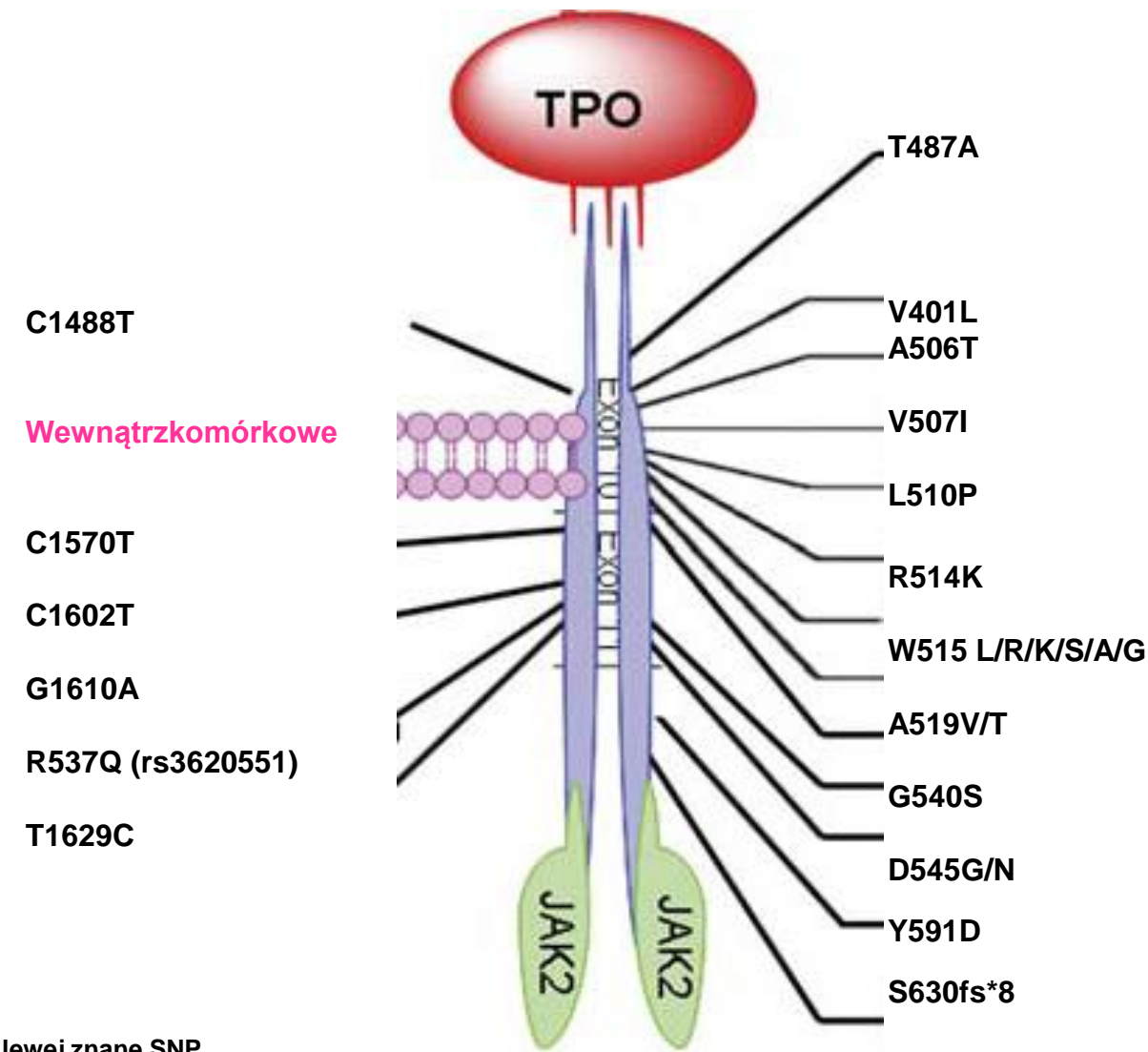
Pro106Leu

oraz

Lys39Asn

- **Ser505Asn** – zmian w części przezbłonowej receptora po raz pierwszy opisana u 8 członków rodziny w Japonii, a następnie u 24 chorych z 8 rodzin włoskich. W 16 przypadkach choroba miała charakter autosomalny dominujący ([Liu K, et al. Haematologica. 2009;94:1368–1374](#))
- **Pro106Leu** – zmiana w pozakomórkowej domenie receptora opisana po raz pierwszy w rodzinie arabskiej U homozygot stwierdza się umiarkowaną lub ciężką nadpłytkowość, a u heterozygot prawidłową liczbę płytek (sporadycznie umiarkowaną nadpłytkowość). Dziedziczenie autosomalne recesywne ([El-Harith el-HA. Br J Haematol. 2009;144:185–194](#))
- **Lys39Asn (MPL Baltimore)** – defekt obecny u osób różnych ras, u homozygot znaczna nadpłytkowość ( $800-1000 \times 10^9/l$ ) ([Standen G, ET AL. Br J Haematol. 2008;140:714–716](#))

# SCHEMATYCZNE PRZEDSTAWIENIE LOKALIZACJI MUTACJI W OBRĘBIE GENU MPL ( MYELOPROLIFERATIVE LEUKEMIA GENE)





Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

prof. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

# Polycythaemia vera

**Table. Mutations in Myeloproliferative Neoplasms (MPNs)**

Mutation	Chromosome Location	Approximate Mutational Frequency, %			
		Polycythemia Vera	Essential Thrombocythemia	Primary Myelofibrosis	Blast-Phase MPN
<b>Specific to MPN</b>					
<i>JAK2</i>					
Exon 14 mutation; ie, <i>JAK2V617F</i>	9p24	95	55	60	40
Exon 12 mutations	9p24	3	Infrequent	Infrequent	Infrequent
<i>CALR</i> Exon 9 deletions and insertions	19p13.2	Infrequent	25	25	25
<i>MPL</i> Exon 10 mutations	1p34	Infrequent	3	7	8
<i>LNK</i> (as in Links; aka SH2B3) exon 2 mutations	12q24.12	Infrequent	Infrequent	Infrequent	10
<b>Nonspecific to MPN</b>					
<i>TET2</i> Mutations involve several exons	4q24	16	5	17	17
<i>ASXL1</i> Exon 12 mutations	20q11.1	7	4	20	18
<i>IDH1/IDH2</i> Exon 4 mutations	2q33.3/ 15q26.1	2	1	4	22
<i>EZH2</i> Mutations involve several exons	7q36.1	Infrequent	Infrequent	5	Infrequent
<i>DNMT3A</i> Most frequent mutations affect amino acid R882	2p23	7	3	7	17
<i>CBL</i> Exon 8/9 mutations	11q23.3	Infrequent	Infrequent	4	Infrequent
<i>IKZF1</i> Mostly deletions including intragenic	7p12	Infrequent	Infrequent	Infrequent	21
<i>TP53</i> Exons 4 through 9	17p13.1	Infrequent	Infrequent	4	11
<i>SF3B1</i> Exons 14 and 15, mostly	2q33.1	Infrequent	Infrequent	7	4
<i>SRSF2</i> Exon 2	17q25.1	Infrequent	Infrequent	17	19
<i>U2AF1</i>	21q22.3	Infrequent	Infrequent	16	6
<i>SETBP1</i> Exon 4	18q21.1	Infrequent	Infrequent	2.5	7

Abbreviations: ASXL1, additional sex combs-like 1; CALR, calreticulin; CBL, casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene; DNMT3A, DNA cytosine methyltransferase; EZH2, enhancer of zeste homologue 2; IDH1/IDH2, isocitrate dehydrogenase; IKZF1, IKAROS family zinc finger 1; JAK2, Janus kinase 2; MPL, myeloproliferative leukemia virus oncogene; SETBP1, SET binding protein 1; SF3B1, splicing factor 3B subunit 1; SRSF2, serine/arginine-rich splicing factor; TET2, TET oncogene family member; TP53, tumor protein p53.



Z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
(kierownik: prof. dr hab. med. M. Komarnicki)

prof. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

## **Czerwieńca prawdziwa — możliwości terapeutyczne u chorych opornych / nietolerujących hydroksykarbamidu**

VI Konferencja Edukacyjna Czasopisma

# **Hematologia**

Aktualne wytyczne diagnostyczno-lecznicze

Sopot, 15-17 maja 2015 roku



# World Health Organization Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis

2008 WHO diagnostic criteria						
Polycythemia vera <sup>a</sup>			Essential thrombocythemia <sup>a</sup>		Primary myelofibrosis <sup>a</sup>	
Major criteria	1	Hgb >18.5 g/dL (men) >16.5 g/dL (women) <u>or</u> <sup>b</sup>	1	Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$	1	Megakaryocyte proliferation and atypia <sup>c</sup> accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis, <u>or</u> <sup>d</sup>
	2	Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation	2	Megakaryocyte proliferation with large and mature morphology.	2	Not meeting WHO criteria for CML, PV, MDS, or other myeloid neoplasm
Minor criteria	1	BM trilineage myeloproliferation	3	Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm	3	Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker <u>or</u> no evidence of reactive marrow fibrosis
	2	Subnormal serum Epo level	4	Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker <u>or</u> no evidence of reactive thrombocytosis	1	Leukoerythroblastosis
	3	EEC growth			2	Increased serum LDH level
					3	Anemia
					4	Palpable splenomegaly

Abbreviations: BM, bone marrow; CML, chronic myelogenous leukemia; EEC, endogenous erythroid colony; Epo, erythropoietin; Hct, hematocrit; Hgb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; MDS, myelodysplastic syndromes; PMF, primary myelofibrosis; PV, polycythemia vera; WHO, World Health Organization.

**a PV diagnosis requires meeting either both major criteria and one minor criterion or the first major criterion and second minor criteria.** ET diagnosis requires meeting all four major criteria. PMF diagnosis requires meeting all three major criteria and two minor criteria.

**b or Hgb or Hct > 99th percentile of reference range for age, sex, or altitude of residence or red cell mass >25% above mean normal predicted or Hgb >17 g/dL (men)/>15 g/dL (women) if associated with a sustained increase of 2 g/dL from baseline that cannot be attributed to correction of iron deficiency.**

<sup>c</sup> Small to large megakaryocytes with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.

<sup>d</sup> or In the absence of reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (i.e. pre-fibrotic PMF).

# MPN symptoms by subtype

Symptom	ET (n=874)		PV (n=729)		MF (n=486)		Total (n=2089)	
	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*
Worst fatigue (one-item BFI)	3.9 (2.9)	84	4.2 (2.9)	85	4.9 (2.8)	94	4.3 (2.9)	87
Early satiety	2.1 (2.6)	56	2.4 (2.7)	60	3.2 (3.0)	74	2.4 (2.8)	61
Abdominal discomfort	1.6 (2.3)	48	1.6 (2.3)	48	2.6 (2.8)	65	1.8 (2.5)	52
Inactivity	1.9 (2.5)	54	2.4 (2.8)	60	3.3 (3.0)	76	2.4 (2.7)	61
Concentration	2.2 (2.7)	58	2.6 (2.8)	62	2.8 (2.9)	68	2.5 (2.8)	62
Night sweats	1.9 (2.7)	47	2.1 (2.8)	52	2.9 (3.2)	63	2.2 (2.9)	53
Itching	1.7 (2.6)	46	2.7 (3.1)	62	2.1 (2.9)	52	2.1 (2.9)	53
Bone pain	1.7 (2.6)	45	2.0 (2.8)	48	2.2 (2.9)	53	1.9 (2.7)	48
Fever	0.4 (1.2)	17	0.4 (1.2)	19	0.6 (1.6)	24	0.5 (1.3)	19
Weight loss	0.9 (2.0)	28	1.2 (2.2)	33	2.2 (3.1)	47	1.3 (2.4)	34
<b>MPN - 10</b>	<b>18.3 (15.4)</b>	<b>---</b>	<b>21.6 (16.7)</b>	<b>---</b>	<b>26.6 (18.0)</b>	<b>---</b>	<b>21.4 (16.8)</b>	<b>---</b>

ET, essential thrombocythemia; MF, myelofibrosis; PV, polycythemia vera



# MPN complication rates, prognosis and risk scoring algorithms

	ET	PV	PMF
Thrombotic events	10%–29% <sup>23</sup>	34%–39% <sup>23</sup>	7.2–13.2% <sup>65,66</sup>
Bleeding events	0.3% <sup>67</sup>	2.9 <sup>68</sup>	–
Leukemic transformation	2% at 15 y <sup>69,70</sup>	5.5% at 15 y <sup>27</sup>	6%–18% <sup>71</sup>
Overall survival	14.7 y <sup>70</sup>	6.5–24 y <sup>72,73</sup>	6–10 y <sup>28,74,75</sup>
<b>Risk algorithms</b>	<b>IPSET<sup>26</sup></b>	<b>Tefferi criteria<sup>27</sup></b>	<b>DIPSS PLUS<sup>2</sup></b>
Age	≥60 (2 pts) vs <60	≥67 (5 pts) 57–66 (2 pts)	≥65 (1 pt) vs <65
Leukocytes	≥11 (1 pt) vs <11 × 10 <sup>9</sup> /L	≥15 (1 pt) vs <15 × 10 <sup>9</sup> /L	>25 (1 pt) vs ≤25 × 10 <sup>9</sup> /L
Prior vascular events	Yes (1 pt) vs no	Yes (1 pt) vs no	
Anemia			<10 (2 pts) vs ≥10g/dL
Constitutional symptoms			Present* (1 pt) vs absent
Peripheral blood blasts			≥1% (1 pt) vs <1%
Unfavorable karyotype			Present (1 pt) vs absent
RBC transfusion requirement			Present (1 pt) vs absent
Platelet count <100 000 × 10 <sup>9</sup> /L			Present (1 pt) vs absent
High risk	3–4 points	4 points	>4 points
Intermediate 2 risk	N/A	3 points	3–4 points
Intermediate 1 risk	1–2 points	1–2 points	1–2 points
Low risk	0	0 points	0 points

\* Constitutional symptoms were defined as weight loss over 6 months, night sweats, unexplained fever.<sup>29</sup>

# Recommendations for PV Therapy

## FIRST LINE

- Manage CV risk factors
- Low-dose aspirin to all
- **Low risk:** Phlebotomies only
- **High risk<sup>&</sup>:** Hydroxyurea\*/  
Interferon- $\alpha$   $\pm$  Phlebotomies
- Elderly: Busulfan

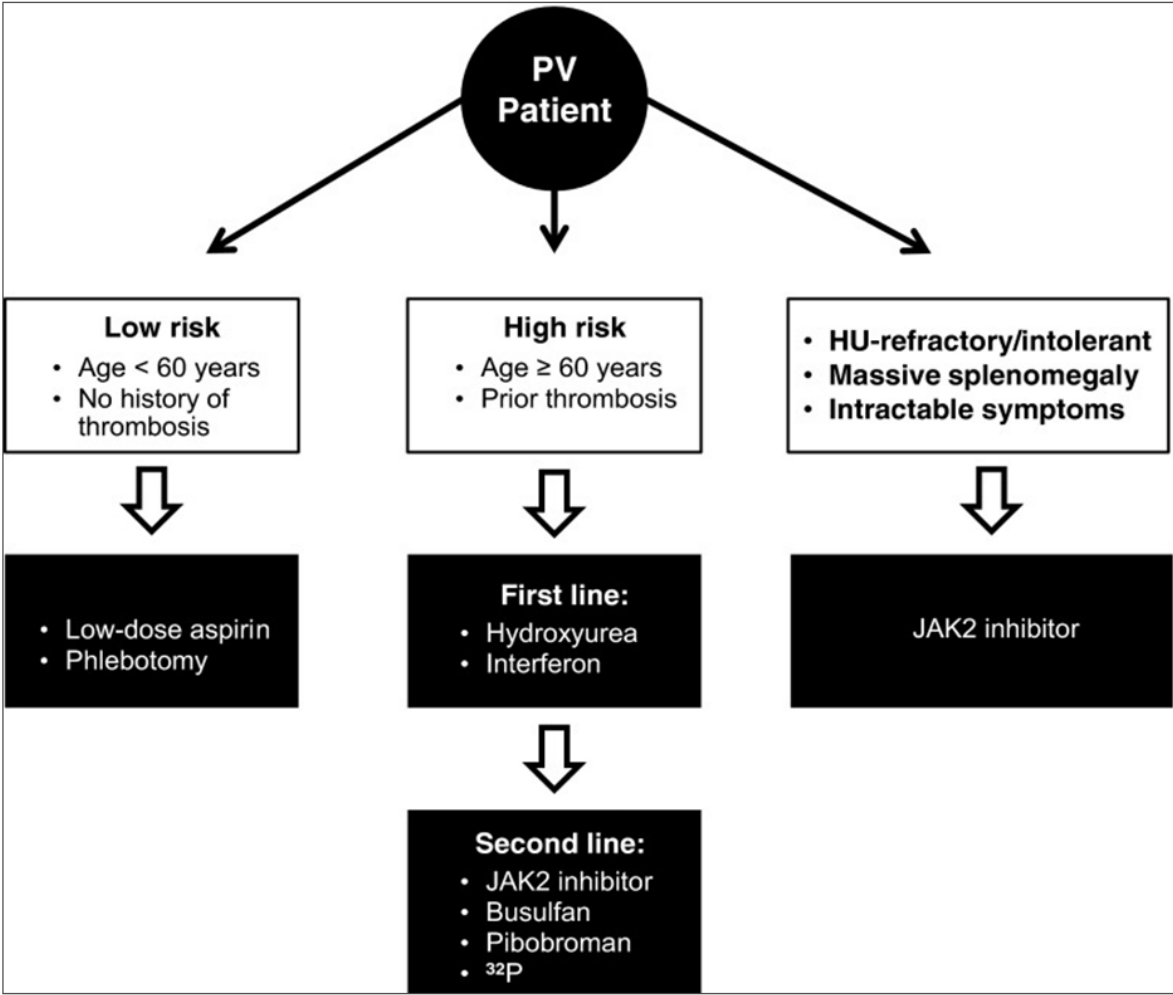
## SECOND LINE

- Interferon- $\alpha$ ,  
if HU resistant/intolerant
- Hydroxyurea,  
if IFN- $\alpha$  resistant/intolerant
- Pipobroman, busulfan, <sup>32</sup>P

<sup>&</sup> plus other ELN-based recommendations

<sup>\*</sup> use with caution in young patients (<40 yr)

# Algorithm for the treatment of polycythemia vera



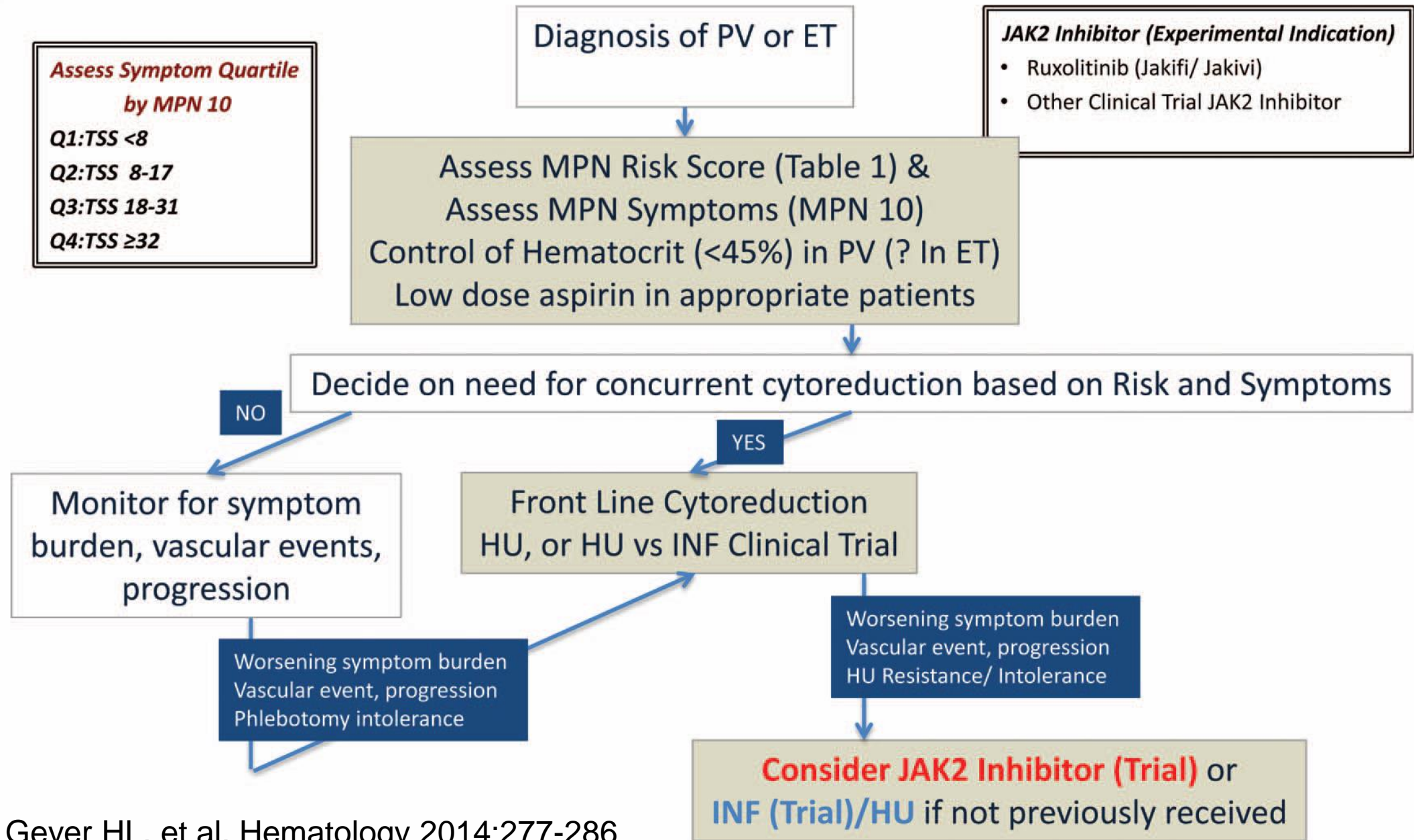
HU- hydroxyurea, PV - polycythemia vera

# Risk Stratification in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia and Risk-Adopted Therapy

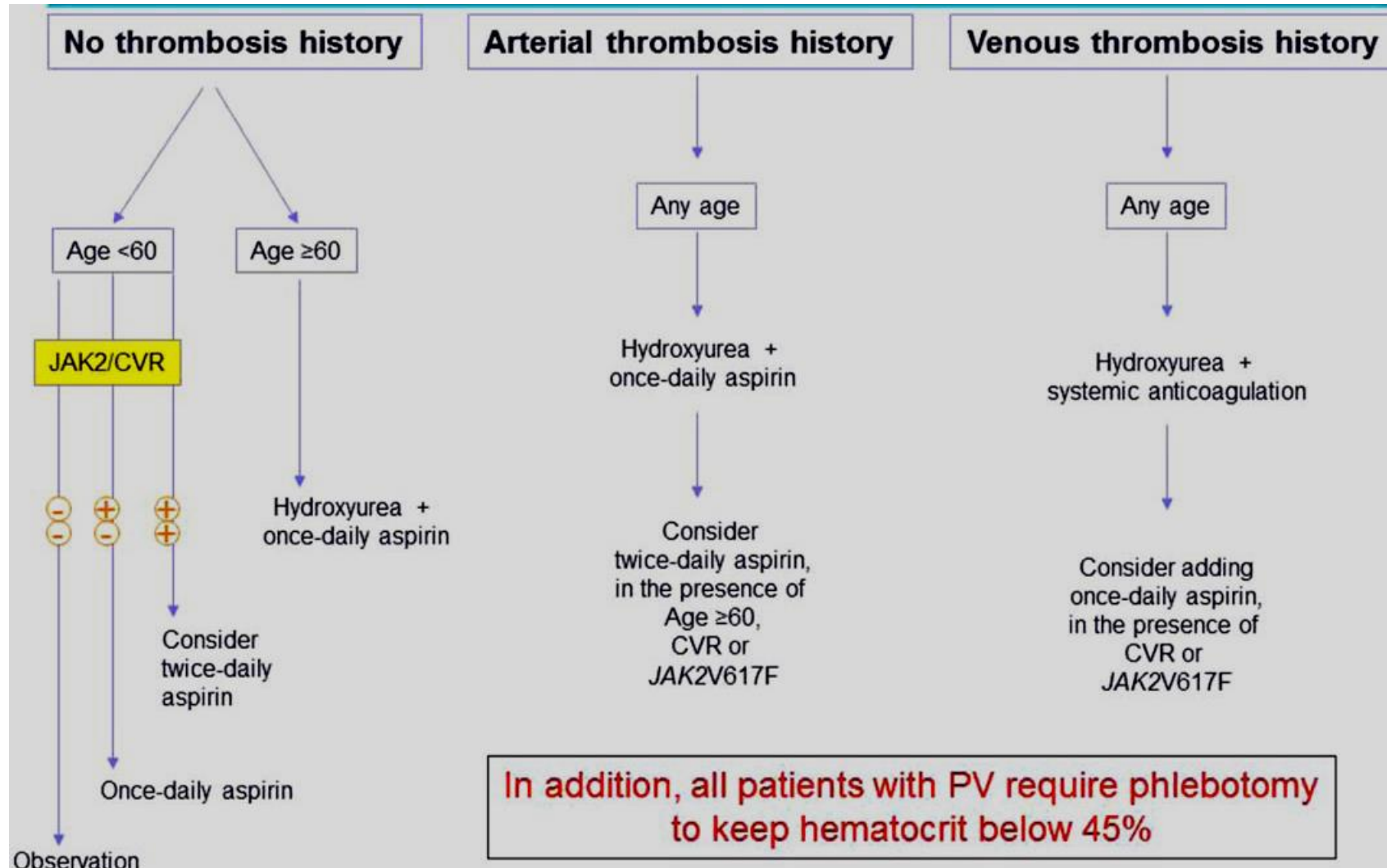
Risk categories	Essential thrombocythemia	Polycythemia vera	Management during pregnancy
Low-risk without extreme thrombocytosis (age <60 years <u>and</u> no thrombosis history)	Low-dose aspirin <u>or</u> Observation alone in the absence of both <i>JAK2V617F</i> and CV risk factors	Low-dose aspirin + Phlebotomy	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV
Low-risk with extreme thrombocytosis (platelets >1,000 × 10 <sup>9</sup> /L)	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% <u>or</u> Observation alone in the absence of both <i>JAK2V617F</i> and CV risk factors	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% + Phlebotomy	Low-dose aspirin <u>provided</u> ristocetin cofactor activity >30% + Phlebotomy if PV
High-risk (age ≥60 years <u>and/or</u> presence of thrombosis history)	Low-dose aspirin + Hydroxyurea	Low-dose aspirin + Phlebotomy + Hydroxyurea	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV + Interferon-α
High-risk disease that is refractory or intolerant to hydroxyurea	Low-dose aspirin + Interferon-α (age <65 years) or Busulfan (age ≥65 years)	Low-dose aspirin + Phlebotomy + Interferon-α (age <65 years) or Busulfan (age ≥65 years)	Low-dose aspirin + Phlebotomy if PV + Interferon-α

Abbreviations: CV, cardiovascular; PV, polycythemia vera.

# Proposed Algorithm of Therapy of ET/PV in 2014



# Contemporary treatment algorithm in essential thrombocythemia and polycythaemia vera



Aspirin is used in the absence of treatment contraindications including clinically significant acquired von Willebrand syndrome. We recommend performing ristocetin cofactor activity in patients with over 1 million platelets per microliter and holding aspirin if the activity level is below 20%.

# Response criteria for PV

	Criteria
<b>Complete remission</b>	
A	Durable <sup>a</sup> resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptom improvement, <sup>b</sup> AND
B	Durable <sup>a</sup> peripheral blood count remission, defined as Hct <45 % without phlebotomy; platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$ , WBC count $< 10 \times 10^9/L$ , AND
C	Without progressive disease and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND
D	Bone marrow histologic remission defined as the presence of age-adjusted normocellularity and disappearance of trilinear hyperplasia and absence of reticulin fibrosis > grade 1
<b>Partial remission</b>	Achievement of A, B, and C without bone marrow histologic remission defined as persistence of trilinear hyperplasia
<b>Molecular response<sup>c</sup></b>	Complete response: eradication of a preexisting abnormality Partial response <sup>d</sup> : a $\geq 50$ % decrease in allele burden
<b>No response</b>	Any response that does not satisfy partial remission
<b>Progressive disease</b>	Transformation into post-PV MF, MDS, or acute leukemia

Republished with permission of the American Society of Hematology, from Barosi G et al. [53]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

*Hct* hematocrit, *MDS* myelodysplastic syndrome, *MF* myelofibrosis, *PV* polycythemia vera, *WBC* white blood cell

<sup>a</sup> Lasting at least 12 weeks

<sup>b</sup> Large symptom improvement ( $\geq 10$ -point decrease) in the Myeloproliferative Neoplasm-Symptom Assessment Form Total Symptom Score

<sup>c</sup> Molecular response is not required for assignment as complete response or partial response; it requires analysis in peripheral blood granulocytes

<sup>d</sup> Partial response applies only to patients with at least 20 % mutant allele burden at baseline

# Criteria for Resistance / Intolerance to Hydroxyurea

RESISTANCE	INTOLERANCE	Hydroxyurea (HU)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Need of phlebotomy to maintain Hct &lt;45%</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>PLT &gt;400x10<sup>9</sup>/L <i>and</i></li> <li>WBC &gt;10x10<sup>9</sup>/L</li> </ul>		After 3 months of at least 2 g/day HU
<ul style="list-style-type: none"> <li>Spleen reduction by &lt;50% <i>or</i></li> <li>No complete relief of spleen-related symptoms</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ANC &lt;10<sup>9</sup>/L <i>or</i></li> <li>PLT &lt;100x10<sup>9</sup>/L <i>or</i></li> <li>Hb &lt;100g/L</li> </ul>	At the lowest dose required to achieve complete or partial hematologic response (ELN criteria)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leg ulcers <i>or</i></li> <li>Other unacceptable HU-related toxicities*</li> </ul>	At any dose of HU

\*Mucocutaneous, gastrointestinal, pneumonitis, fever



# Definition of resistance to/intolerance of HU in patients with PV

After 3 months of  $\geq 2$  g/day of HU, any one of the following:

OR

At the lowest dose of HU required to achieve a complete or partial response,<sup>a</sup> any one of the following:

OR

At any dose of HU

- 
- Need for phlebotomy to keep Hct <45 %
  - Uncontrolled myeloproliferation (i.e., PLT count  $>400 \times 10^9/L$  and WBC count  $>10 \times 10^9/L$ )
  - Failure to reduce massive<sup>b</sup> splenomegaly by >50 % by palpation or resolve splenomegaly-related symptoms

- ANC  $<1.0 \times 10^9/L$
- PLT count  $<100 \times 10^9/L$
- Hgb  $<100$  g/L

- Presence of leg ulcers or other unacceptable HU-related nonhematologic toxicities (e.g., mucocutaneous manifestations, gastrointestinal symptoms, pneumonitis, or fever)
- 

From [53]

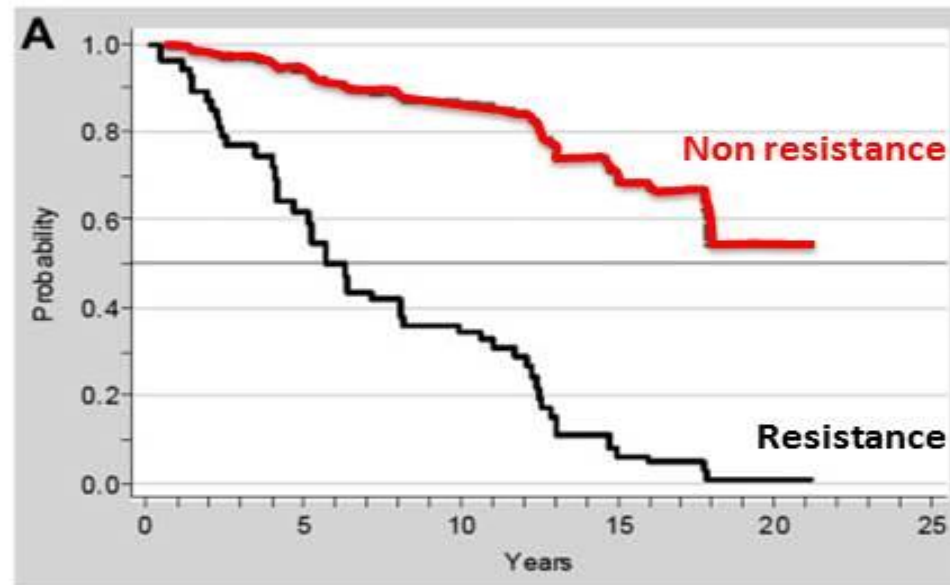
*ANC* absolute neutrophil count, *Hct* hematocrit, *Hgb* hemoglobin, *HU* hydroxyurea, *PLT* platelet, *PV* polycythemia vera, *WBC* white blood cell

<sup>a</sup> Complete response was defined as Hct <45 % without phlebotomy, platelet count  $\leq 400 \times 10^9/L$ , WBC count  $\leq 10 \times 10^9/L$ , and no disease-related symptoms. Partial response was defined as Hct <45 % without phlebotomy or response in  $\geq 3$  other criteria

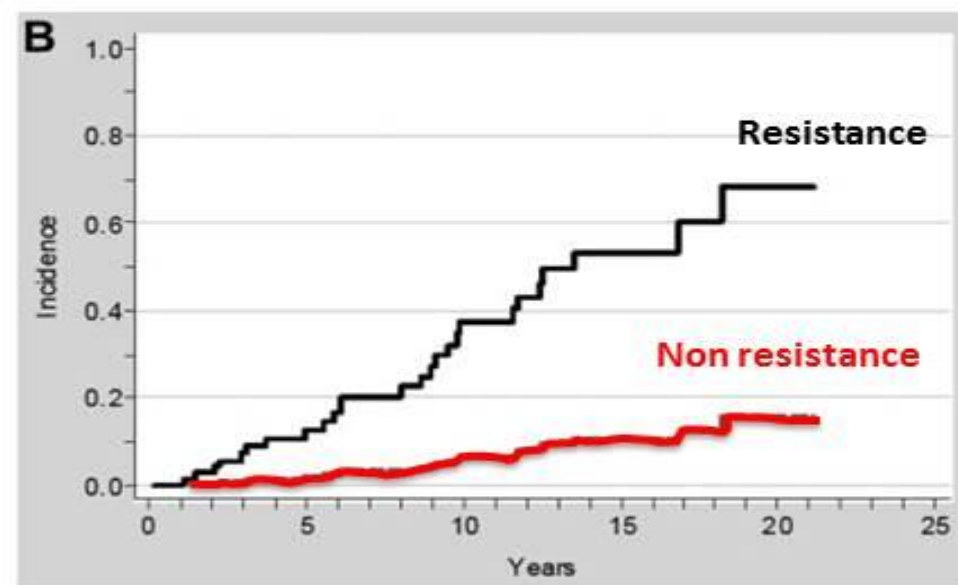
<sup>b</sup> Spleen extending >10 cm from the costal margin

# Resistance to Hydroxyurea Adversely Affects Survival and Disease Progression in PV

Overall survival

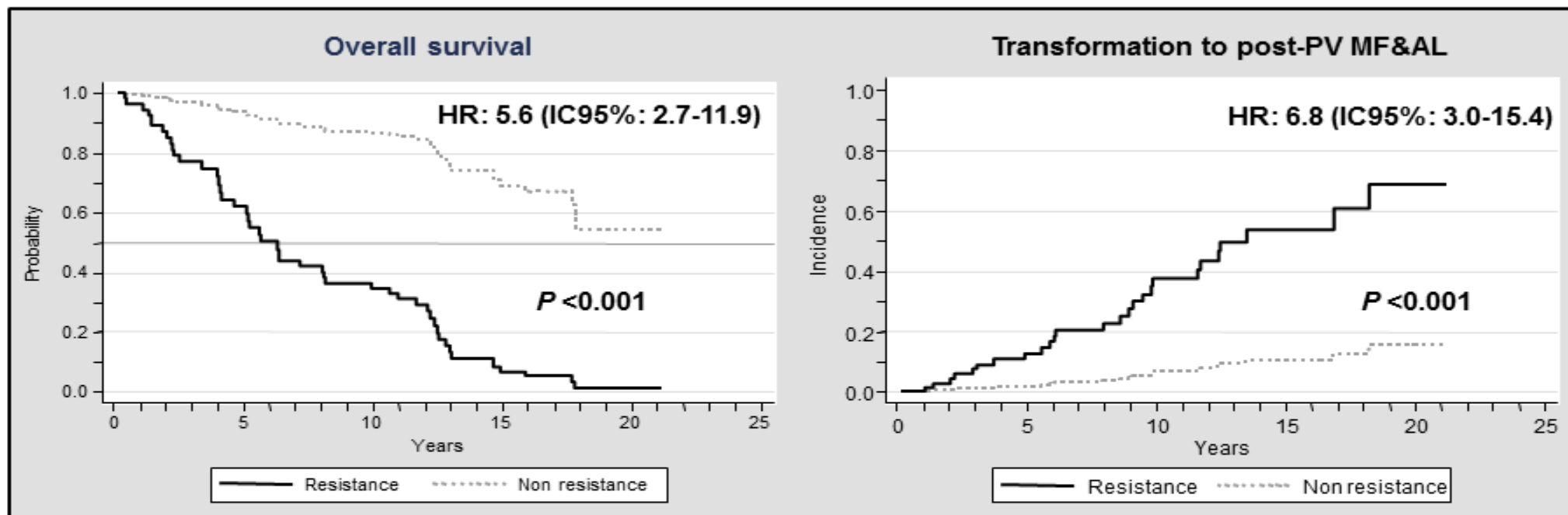


Transformation to PPV-MF and AL



- Resistance and intolerance to HU occurred in 11% and 13% of 261 PV patients, resp.
- Resistance to HU implied a 5.6 fold increase in the risk of death, and a 6.8 fold increase in the risk of transformation

## Resistance to hydroxyurea adversely affects survival and disease progression in PV



- **Resistance and intolerance to HU occurred in 11% and 13% of 261 PV patients**
- Intolerance to HU can be a reason to move patients to second-line therapy but does not entail any prognostic significance

## Recommendations for second-line therapy in PV

### Current drug options

**Interferon- $\alpha$** , *if hydroxyurea resistant / intolerant*

**Hydroxyurea**, *if Interferon- $\alpha$  resistant / intolerant*

**Busulfan**, for patients with short life expectancy

Pipobroman,  $^{32}\text{P}$  (not frequently used)

Barbui *et al*, J Clin Oncol 2011;29(6):761-70

**Ruxolitinib**, in patients with inadequate response or intolerant to hydroxyurea



[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202192s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202192s008lbl.pdf)



**Katedra i Klinika  
Hematologii i Transplantacji Szpiku**



**Szpital Kliniczny  
Przemienienia Pańskiego**

Uniwersytetu Medycznego  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. zw. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

## **Pierwotne zwłóknienie szpiku**

- ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby a wskazania do inicjacji terapii**

# Diagnostic criteria of prefibrotic and primary myelofibrosis in revised WHO classification

	PrePMF	PMF
Major criteria	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis &gt; grade 1, accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis</li> <li>2. Not meeting the WHO criteria for BCR-ABL1+ CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms</li> <li>3. Presence of <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3</li> <li>2. Not meeting WHO criteria for ET, PV, BCR-ABL1+ CML, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms</li> <li>3. Presence of <i>JAK2</i>, <i>CALR</i>, or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker or absence of reactive myelofibrosis</li> </ol>
Minor criteria	<p>Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia not attributed to a comorbid condition</li> <li>b. Leukocytosis &gt; <math>11 \times 10^9/L</math></li> <li>c. Palpable splenomegaly</li> <li>d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range</li> </ol>	<p>Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia not attributed to a comorbid condition</li> <li>b. Leukocytosis &gt; <math>11 \times 10^9/L</math></li> <li>c. Palpable splenomegaly</li> <li>d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range</li> <li>e. Leukoerythroblastosis</li> </ol>
Diagnosis		All three major criteria, and at least one minor criterion

# European consensus on the grading of myelofibrosis (MF)

---

MF—0 Scattered linear reticulin with no intersection (cross-overs)  
corresponding to normal bone marrow

MF—1 Loose network of reticulin with many intersections, especially in  
perivascular areas

MF—2 Diffuse and dense increase in reticulin with extensive  
intersections, occasionally with only focal bundles of collagen and/or  
focal osteosclerosis

MF—3 Diffuse and dense increase in reticulin with extensive  
intersections with coarse bundles of collagen, often associated with  
significant osteosclerosis

---

Fibre density should be assessed in haematopoietic (cellular) areas.

# MPN symptoms by subtype

Symptom	<u>ET (n=874)</u>		<u>PV (n=729)</u>		<u>MF (n=486)</u>		<u>Total (n=2089)</u>	
	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*	Mean (SD)	Incidence (%)*
Worst fatigue (one-item BFI)	3.9 (2.9)	84	4.2 (2.9)	85	4.9 (2.8)	94	4.3 (2.9)	87
Early satiety	2.1 (2.6)	56	2.4 (2.7)	60	3.2 (3.0)	74	2.4 (2.8)	61
Abdominal discomfort	1.6 (2.3)	48	1.6 (2.3)	48	2.6 (2.8)	65	1.8 (2.5)	52
Inactivity	1.9 (2.5)	54	2.4 (2.8)	60	3.3 (3.0)	76	2.4 (2.7)	61
Concentration	2.2 (2.7)	58	2.6 (2.8)	62	2.8 (2.9)	68	2.5 (2.8)	62
Night sweats	1.9 (2.7)	47	2.1 (2.8)	52	2.9 (3.2)	63	2.2 (2.9)	53
Itching	1.7 (2.6)	46	2.7 (3.1)	62	2.1 (2.9)	52	2.1 (2.9)	53
Bone pain	1.7 (2.6)	45	2.0 (2.8)	48	2.2 (2.9)	53	1.9 (2.7)	48
Fever	0.4 (1.2)	17	0.4 (1.2)	19	0.6 (1.6)	24	0.5 (1.3)	19
Weight loss	0.9 (2.0)	28	1.2 (2.2)	33	2.2 (3.1)	47	1.3 (2.4)	34
<b>MPN - 10</b>	<b>18.3 (15.4)</b>	<b>---</b>	<b>21.6 (16.7)</b>	<b>---</b>	<b>26.6 (18.0)</b>	<b>---</b>	<b>21.4 (16.8)</b>	<b>---</b>

ET, essential thrombocythemia; MF, myelofibrosis; PV, polycythemia vera



# Karyotype of 476 patients with primary myelofibrosis stratified according to *JAK2*, *CALR* and *MPL* mutational status

Cytogenetics	All <i>n</i> (%)	<i>JAK2</i> mutated <i>n</i> = 283 (59.5%)	<i>CALR</i> mutated <i>n</i> = 113 (23.7%)	<i>MPL</i> mutated <i>n</i> = 33 (6.9%)	Triple negative <i>N</i> = 47 (9.9%)	<i>P</i>
Normal karyotype	281 (59)	162 (57.2)	66 (58.4)	22 (66.7)	31 (66)	0.5
Abnormal karyotype	195 (41)	121 (42.8)	47 (41.6)	11 (33.3)	16 (34)	0.3
Sole abnormality	141 (72.3)	82 (67.8)	37 (78.7)	9 (81.8)	13 (81.2)	
Two abnormalities	33 (16.9)	24 (19.8)	4 (8.5)	2 (18.2)	3 (18.8)	
Complex abnormalities	21 (10.8)	15 (12.4)	6 (12.8)	0	0	
20q–	38 (19.5)	29 (24)	4 (8.5)	2 (18.2)	3 (18.8)	0.2
13q–	36 (18.5)	16 (13.2)	15 (31.9)	3 (27.3)	2 (12.5)	<b>0.03</b>
+8	15 (7.7)	13 (10.7)	1 (2.1)	0	1 (6.2)	0.2
+9	19 (9.7)	18 (14.9)	1 (2.1)	0	0	<b>0.02</b>
–7/7q–	12 (6.1)	9 (7.4)	2 (4.3)	1 (9.1)	0	0.6
5q–	6 (3.1)	4 (3.3)	1 (2.1)	0	1 (6.2)	0.8
i(17q)	3 (1.5)	3 (2.5)	0	0	0	0.6
inv(3)	1 (0.5)	1 (8.3)	0	0	0	0.4

Bold values indicate significant figures.

# Presenting clinical and laboratory features of 826 PMF patients with successful cytogenetic analysis

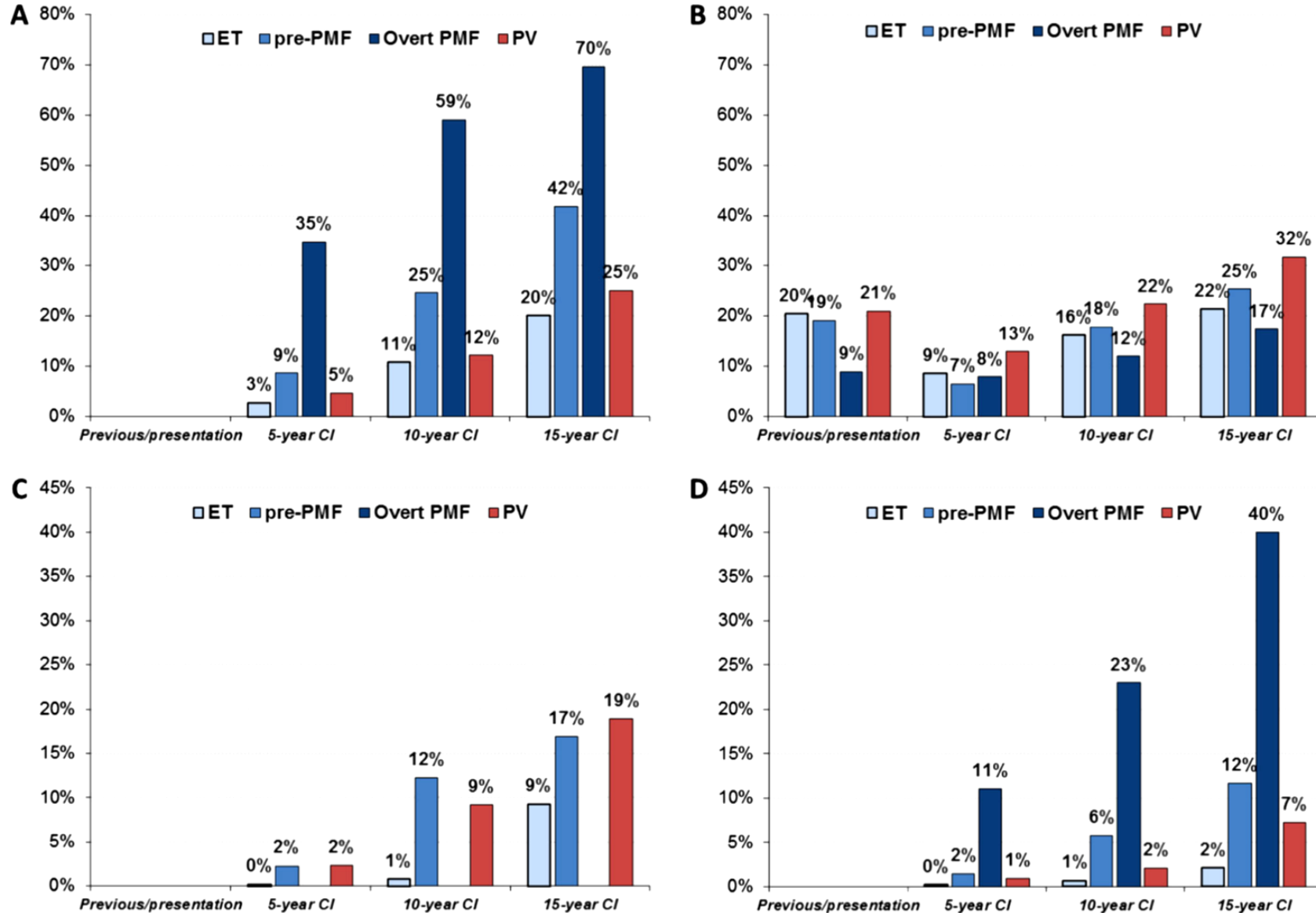
Variables	Normal Karyotype N=474 (57.4%)	All abnormalities N=352 (42.6%)	Sole abnormality N=240 (68.2%)	Two abnormality N=64 (18.2%)	Complex Abnormality N=48 (13.6%)	P Value Sole vs Two vs Complex
Age median(range)	65 (19-89)	65 (37-92)	66 (37-92)	67 (40-90)	61 (38-83)	0.07
Age>65	224 (47.2%)	173 (49.1%)	121 (50.4%)	36 (56.2%)	16 (33.3%)	<b>0.04</b>
Males (%)	298 (62.9%)	227 (64.5%)	157 (65.4%)	40 (62.5%)	30 (62.5%)	0.9
DIPPS plus						
<i>Low</i>	67 (14.1%)	27 (7.7%)	21 (8.7%)	6 (9.4%)	0 (0%)	<b>0.03</b>
<i>Intermediate-1</i>	70 (14.8%)	48 (13.9%)	37 (15.4%)	7 (10.9%)	5 (10.4%)	
<i>Intermediate-2</i>	192 (40.5%)	122 (34.7%)	88 (36.7%)	23 (35.9%)	11 (22.9%)	
<i>High</i>	145 (30.6%)	154 (43.7%)	94 (39.2%)	28 (43.8%)	32 (66.7%)	
Transfusion requirement	168 (35.4%)	135 (38.3%)	85 (35.4%)	26 (40.6%)	24 (50%)	0.1
Hemoglobin median (range)	10.2 (5.8-16.1)	10.0 (5.2-16.0)	10.0 (6.2-15.0)	10.0 (7.0-14.9)	9.9 (5.2-16.0)	0.6
WBC median (range)	9.0 (1.0-236.0)	8.0 (1.0-218.5)	7.9 (1.0-218.5)	9.5 (1.6-179.0)	8.9 (1.4-128.1)	1.0
WBC>25x10 <sup>9</sup> /L (%)	77 (16.2%)	58 (16.5%)	38 (15.8%)	9 (14.1%)	11 (22.9%)	0.4
Platelet median (range)	234 (10-2466)	150 (6-2282)	177 (7-1921)	140 (10-2282)	97 (6-885)	<b>0.001</b>
Platelet <100x10 <sup>9</sup> /L (%)	96 (20.2%)	118 (33.5%)	70 (29.2%)	23 (35.9%)	25 (52.1%)	<b>0.008</b>
Peripheral Blast ≥1% (%)	237 (50%)	155 (44.0%)	113 (47.1%)	27 (42.2%)	15 (31.2%)	0.1
Constitutional Symptoms	152 (32.1%)	120 (34.1%)	85 (35.4%)	17 (26.6%)	18 (39.6%)	0.4

# Summary of driver mutations and their implications in primary myelofibrosis

Mutation	Mutational frequency	Phenotypic implications	Prognostic implications
<i>JAK2V617F</i>	50–60%	Older age Higher hemoglobin level Higher WBC count Lower PLT count Highly thrombophilic	Compared with <i>CALR+</i> , <i>MPL+</i> , and triple-negative cohorts: Intermediate overall survival [6]
<i>CALR</i>	20–25% overall Up to 74% cases of <i>JAK2/MPL</i> unmutated [5 <sup>■</sup> ]	Compared with <i>JAK2V617F+</i> : Less thrombophilic [26 <sup>■</sup> ]	Compared with <i>JAK2V617F+</i> and triple-negative cohorts (type 1/2 variants confounded): Lower DIPPS plus scores [5 <sup>■</sup> ] Lower rates leukemic transformation [6,37] Superior overall survival [5 <sup>■</sup> ]
<i>CALR</i> type 1/like Exon 9, 52-bp deletion	~70% of <i>CALR</i> mutations	Compared with <i>JAK2V617F+</i> : Younger age Less frequent anemia Less frequent leukocytosis Higher PLT count [28,36]	Compared with <i>JAK2V617F/CALR</i> type 2/ <i>MPL</i> -mutated or triple-negative: Superior overall survival [50]
<i>CALR</i> type 2/like Exon 9, 5-bp insertion	~15% of <i>CALR</i> mutations	Compared with <i>CALR</i> type 1+: Higher WBC count Higher circulating blast% [28,36]	Compared with <i>CALR</i> type 1+: Higher DIPPS plus scores Inferior overall survival [6,36]
<i>MPL</i> Predominantly <i>MPLW515L</i> and <i>W515K</i>	6–7%	Compared with <i>JAK2V617F+</i> : Less thrombophilic	Compared with <i>JAK2V617F+</i> , <i>CALR+</i> and triple-negative cohorts: Intermediate overall survival [6]
Triple-negative	10–15%	Older age Lower hemoglobin level Lower WBC count Lower PLT count [26 <sup>■</sup> ,39] Compared with <i>JAK2V617F+</i> : Less thrombophilic	Compared with <i>JAK2V617F/CALR/MPL+</i> cohorts: Higher IPSS scores [26 <sup>■</sup> ,39] Higher rates leukemic transformation and inferior overall survival [5 <sup>■</sup> ,6,50]

Bp, base pair; *CALR*, calreticulin; DIPPS plus, dynamic international prognostic scoring system plus; IPSS, international prognostic scoring system; *JAK2*, Janus kinase 2; *MPL*, myeloproliferative leukemia; PLT, platelet; WBC, white blood cell.

# Mortality in MPN



Mortality **a**, major arterial and venous thrombotic complications **b**, myelofibrosis **c**, and Blast transformation **d** in ET, Pre-PMF, overt PMF and PV cohorts. Prevalence of previous events and cumulative incidence (CI) during follow-up calculated at 5, 10, and 15 years from diagnosis. For PMF, two different data sets were considered: n = 707 for panel **a**, **b** and n = 383 for panel **d** and regarding PV for all panels

# Skala prognostyczna dla chorych na pierwotne zwłóknienie szpiku

Czynnik ryzyka	Punktacja wg Rumi i wsp.	Kategoria ryzyka
Wiek > 65 lat	1	0 pkt. — bardzo niskie 1 pkt — niskie 2–3 pkt. — pośrednie 4–5 pkt. — wysokie > 5 pkt. — bardzo wysokie
Objawy ogólne	1	
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	1	
Liczba leukocytów > 25 G/l	1	
Odsetek blastów we krwi obwodowej $\geq$ 1%	1	
Obecność mutacji <i>CALR</i>	1	
Obecność mutacji <i>JAK2 V167F</i>	1	
Obecność mutacji <i>MPL</i>	1	
TN	1	

TN (*triple negative*) — tzw. populacja potrójnie ujemna

Rumi E, et al. Blood 2014;124:1062-1069

Sobas M, Wróbel T. Hematologia 2017;4: 271-279

# Propozycja postępowania terapeutycznego u chorych na PMF zgodnie ze statusem mutacyjnym i ryzykiem wg DIPPS plus

Ryzyko wg DIPPS plus	Ryzyko molekularne		
	<i>CALR</i> -/ <i>ASXL1</i> +	<i>CALR</i> +/ <i>ASXL1</i> + <i>CALR</i> -/ <i>ASXL1</i> -	<i>CALR</i> +/ <i>ASXL1</i> -
Wysokie	allo-HSCT lub badania kliniczne	allo-HSCT	allo-HSCT
Pośrednie-2	allo-HSCT lub badania kliniczne	allo-HSCT lub badania kliniczne	Badania kliniczne
Pośrednie-1	allo-HSCT lub badania kliniczne	Obserwacja lub badania kliniczne	Obserwacja
Niskie	allo-HSCT lub badania kliniczne	Obserwacja	Obserwacja

Tefferi A, et al. *Leukemia* 2014;28:1494-1500

Sobas M, Wróbel T. *Hematologia* 2017;4: 271-279

# Nowe propozycje skal prognostycznych dla chorych z PMF

**A**

Czynnik ryzyka	Punktacja		
	MIPSS	GPSS	Rozovski i wsp.
Wiek > 60 lat	1,5	2	> 65 rż.
Objawy ogólne	0,5	–	–
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	0,5	–	–
Liczba płytek krwi < 200 G/l	1	2	–
TN	1,5	2	–
Obecność mutacji <i>JAK2</i> V617F	0,5	2	Tak
Obecność mutacji <i>MPL</i>	0,5	<i>ASXL1</i> — 1 pkt	<i>JAK2</i> < 50%***
Obecność mutacji HMR ( <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> )*	0,5	<i>SRSF2</i> — 1 pkt	–
Cytogenetyka**:			
• bardzo wysokie ryzyko		1	–
• wysokie ryzyko		1	–
Obecność mutacji <i>CALR</i> (typ 2)		2	–

\*Mutacje *EZH2*, *IDH1/IDH2* - nie osiągnięto statystycznie znaczącego p; \*\* **bardzo wysokie ryzyko cytogenetyczne: monosomia, inv (3), i (1 7q), -7 / 7 q-, zaburzenia 11 q lub 12p, ryzyko wysokie: kariotyp złożony.2 zaburzenia inne niż wysokiego ryzyka, 5q-, +8, inne trisomie poza +9, inne zaburzenia cytogenetyczne niezaliczane do pozostałych grup ryzyka cytogenetycznego, ryzyko pośrednie: izolowane 20q-, 1q+ lub inne zaburzenia cytogenetyczne, -Y lub inne zaburzenia cytogenetyczne w chromosomie Y lub X, ryzyko niskie: kariotyp normalny, izolowane 13q- lub +9; \*\*\*obciążenie nieprawidłowym allelem *JAK2* V611F (allelic burden), TN- triple negative, HMR- high molecular risk  
MIPPS (Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System), GPSS (Genefic-Based Prognostic Scoring System)**

# Nowe skale prognostyczne a przeżycie chorych na PMF

Liczba punktów	Kategoria ryzyka	Mediana przeżycia (lata)
<b>MIPSS</b>		
0–0,5	Niskie	26,4
1–1,5	Pośrednie-1	9,7 (HR 4,7; 95% CI, 2,3–9,6)
2–3,5	Pośrednie-2	6,4 (HR 9,9; 95% CI, 5,5–17,7)
≥ 4	Wysokie	1,9 (HR 36,5; 95% CI, 19,4–68,9)
<b>GPSS</b>		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1–2	Pośrednie-1	> 17,9 (HR 4,7; 95% CI, 1,7–13,0)
3–4	Pośrednie-2	5 (HR 10,7; 95% CI, 3,9–29,3)
5–6	Wysokie	2,2 (HR 29,2; 95% CI, 10,6–80,0)
<b>Rozovski i wsp.</b>		
0	Niskie	10,5
1	Pośrednie	6
2	Wysokie	2,9

HR (hazard ratio) współczynnik ryzyka; CI (confidence interval) przedział ufności



# Obowiązujące skale prognostyczne dla chorych na PMF

Czynnik ryzyka	Punktacja		
	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1	2	1
Leukocyty > 25 G/l	1	1	1
Odsetek blastów we krwi obwodowej $\geq$ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkc <sup>*</sup>	–	–	1
Niekorzystny kariotyp <sup>**</sup>	–	–	1
Liczba płytek krwi < 100 G/l	–	–	1

\*Niekorzystny kariotyp: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23;  
kkcz - koncentrat krwinek czerwonych

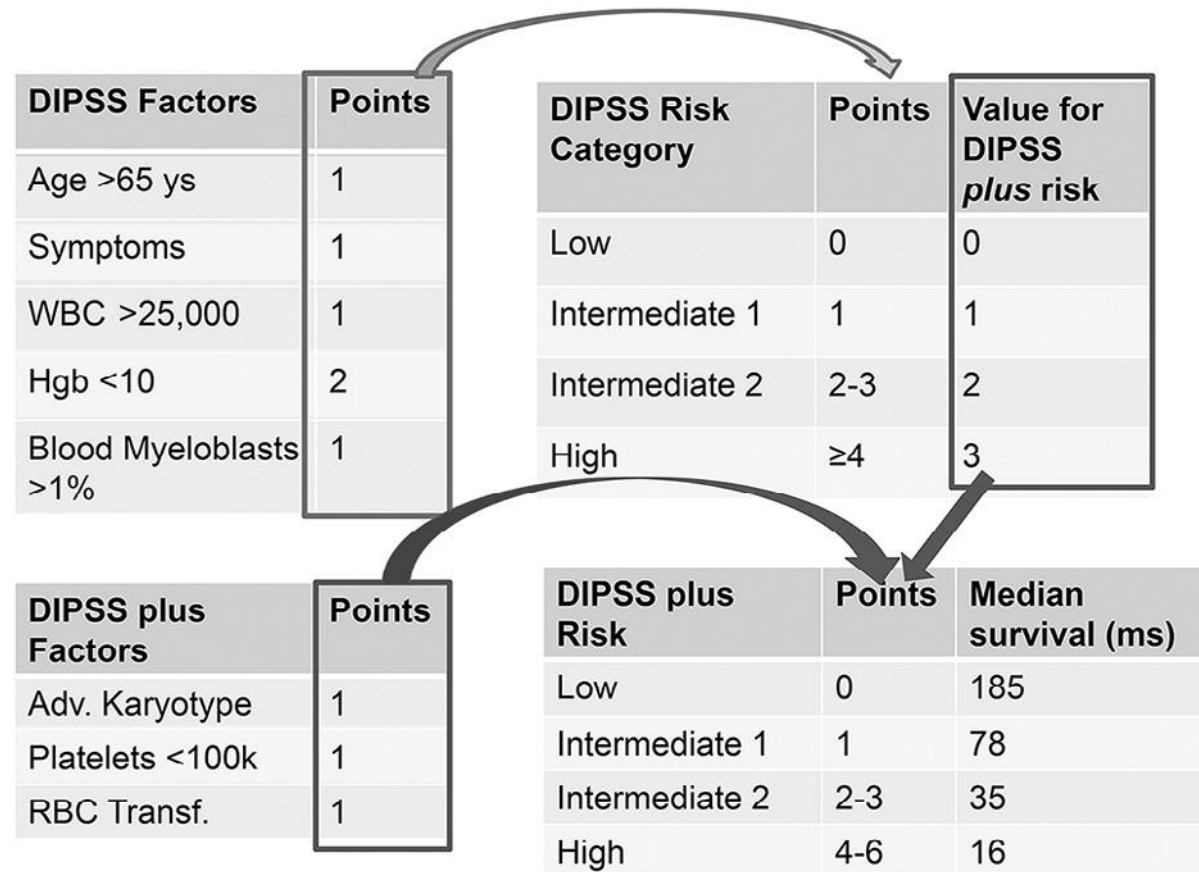
# Indeks prognostyczny a przeżycie chorych na PMF

Liczba punktów	Kategoria ryzyka	Mediana przeżycia (lata)
<b>IPSS</b>		
0	Niskie	11,3
1	Pośrednie-1	7,9
2	Pośrednie-2	4
> 3	Wysokie	2,3
<b>DIPSS</b>		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1-2	Pośrednie-1	14,2
3-4	Pośrednie-2	4
5-6	Wysokie	1,5
<b>DIPSS plus</b>		
0	Niskie	15,4
1	Pośrednie-1	6,5
2-3	Pośrednie-2	2,9
≥ 4	Wysokie	1,3

IPSS - International Prognostic scoring system: DIPPs - Dynamic International Prognostic scoring system

# Five parameters are scored in the DIPSS

## DIPSS/DIPSS-plus Scoring



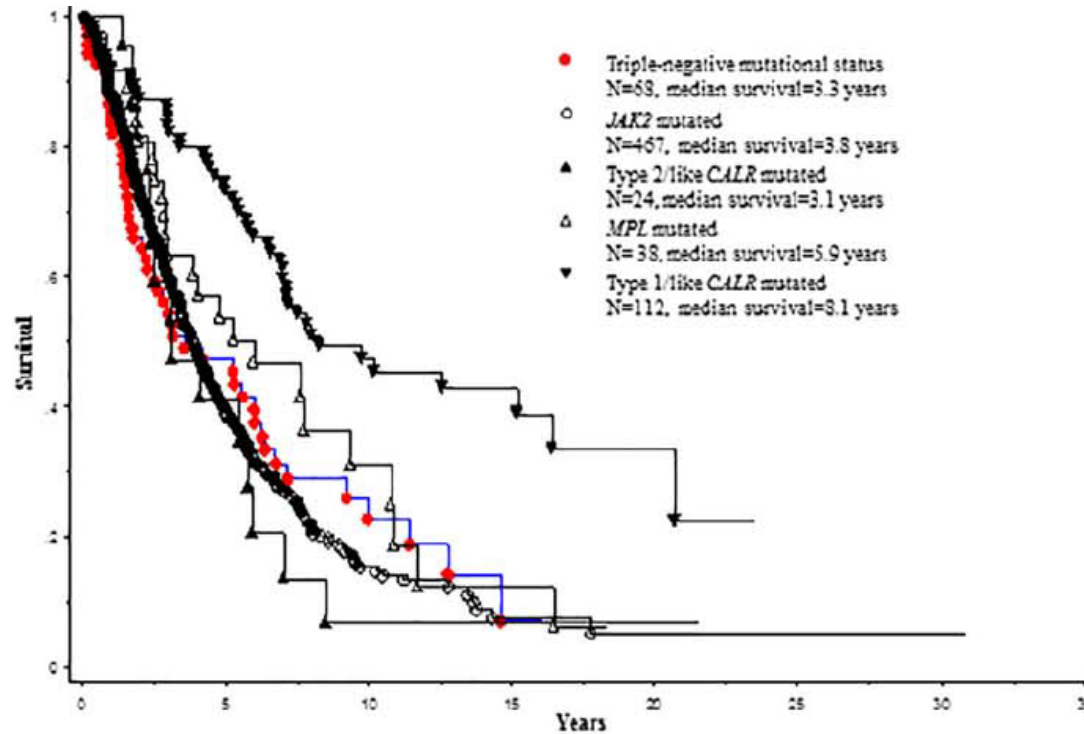
Three additional factors are added in the DIPSS plus [6]. The final score in the DIPSS plus is composed of the value assigned to the DIPSS risk categories (0, 1, 2, or 3) plus the points added from the 3 DIPSS plus factors. Adverse karyotypes include +8,-5/del5q,-7/del7q,i(17q), inv(3),11q23 rearrangements

# Clinical and molecular risk stratification and risk-adapted therapy in PMF; zmodyfikowano]

		Molecular risk		
		High type1/like CALR <sup>-</sup> and ASXL1 <sup>+</sup> /SRSF2 <sup>+</sup>	Intermediate not classifiable as high or low risk	Low type1/like CALR <sup>+</sup> and ASXL1 <sup>-</sup> /SRSF2 <sup>-</sup>
DIPPS-plus risk	High	SCT/IDT	SCT/IDT	SCT/IDT
	Intermediate-2	SCT/IDT	SCT/IDT	IDT
	Intermediate-1	SCT/IDT	OBSERVATION/IDT	OBSERVATION
	Low	SCT/IDT	OBSERVATION	OBSERVATION

SCT (*stem cell transplant*), IDT (*investigational drug therapy*)

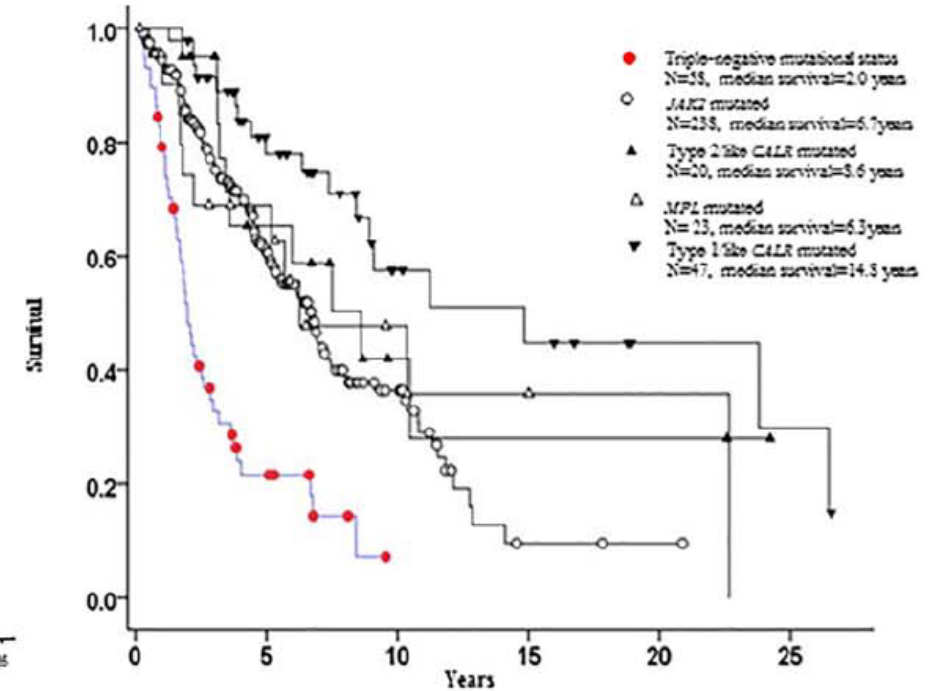
# Przeżycie u chorych na PMF (Mayo-Careggi MPN alliance study, n=1095)



a: Overall survival of 709 primary myelofibrosis patients from the Mayo Clinic, stratified by driver mutational status



*P* < 0.0001  
*HR* 2.6 (95% *CI* 1.9-3.5) JAK2 vs type 1/like CALR  
*HR* 2.5 (95% *CI* 1.4-4.5) Type 2/like CALR vs type 1/like CALR  
*HR* 1.8 (95% *CI* 1.1-3.0) MPL vs type 1/like CALR  
*HR* 2.4 (95% *CI* 1.6-3.6) Triple-negative vs type 1/like CALR  
  
*P* = 0.41  
 JAK2 vs type 2/like CALR vs MPL vs triple-negative

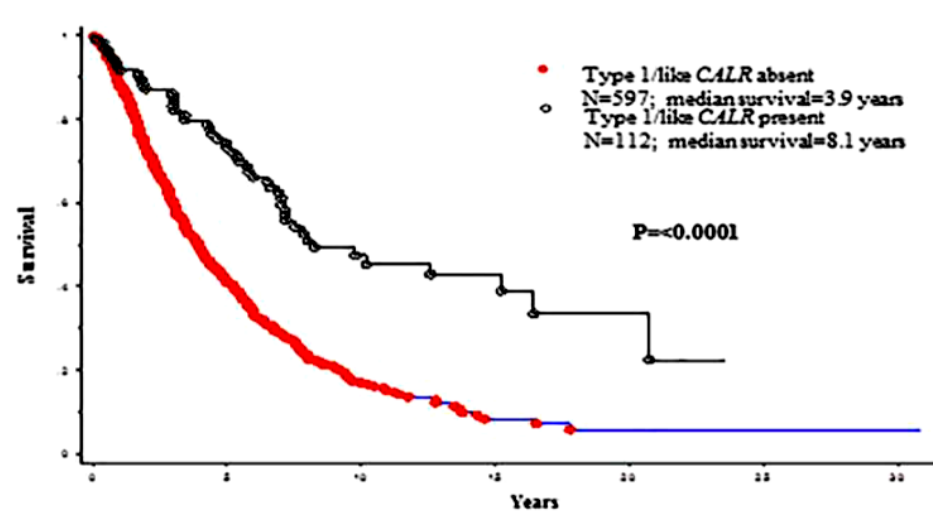


b: Overall survival of 386 primary myelofibrosis patients from Florence group, stratified by driver mutational status

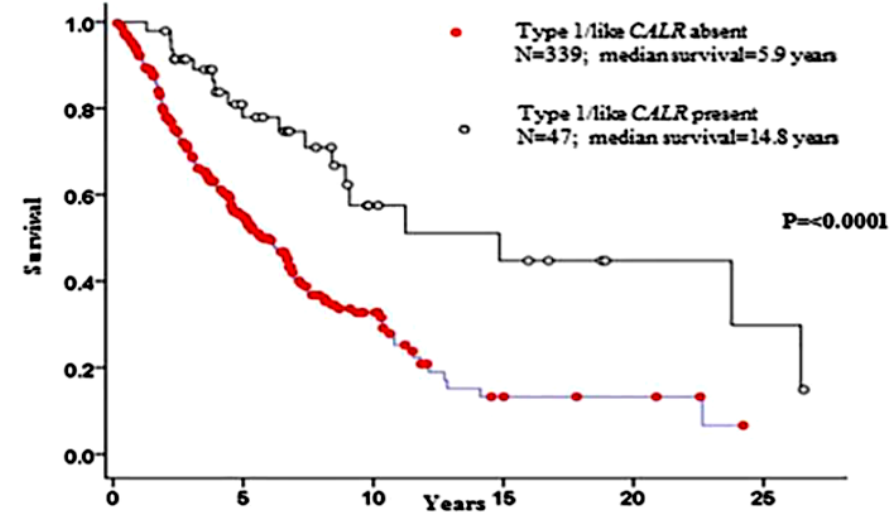


*HR* 2.4 (95% *CI* 1.4-4.0) JAK2 vs type 1/like CALR *P* = .001  
*HR* 1.6 (95% *CI* 0.9-3.5) Type 2/like CALR vs type 1/like CALR *P* = .051  
*HR* 2.1 (95% *CI* 1.0-4.5) MPL vs type 1/like CALR *P* = .048  
*HR* 7.5 (95% *CI* 4.2-13.5) Triple-negative vs type 1/like CALR *P* < .0001  
  
 JAK2 vs type 2/like CALR *P* = .397  
 JAK2 vs MPL *P* = .129  
 JAK2 vs triple-negative *P* < .0001

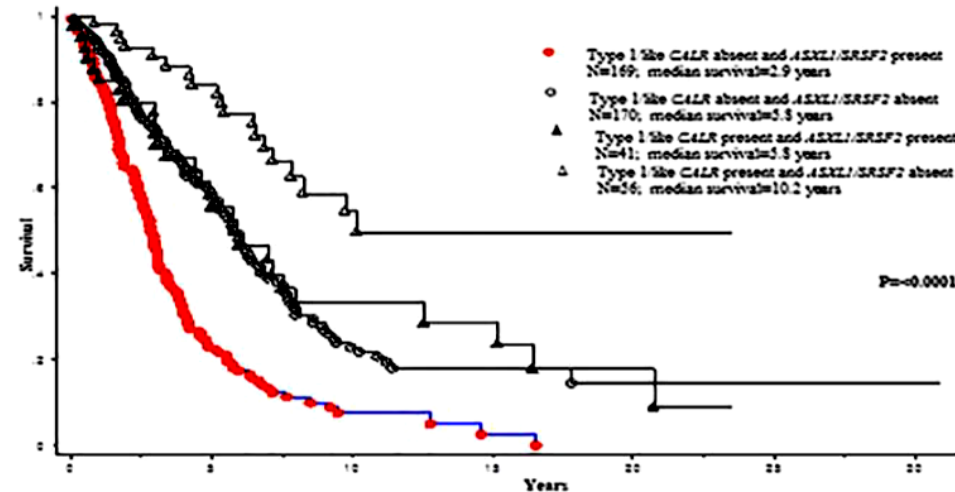
# Przeżycie u chorych na PMF (Mayo-Careggi MPN alliance study, n=1,095)



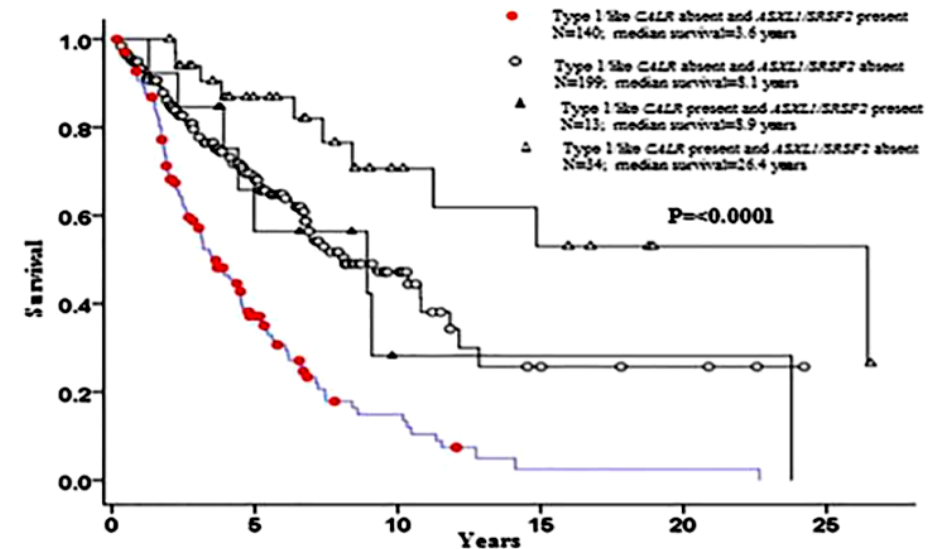
a: Overall survival of 709 primary myelofibrosis patients from the Mayo Clinic, stratified by presence or absence of type 1/like *CALR* mutations



b: Overall survival of 386 primary myelofibrosis patients from Florence Group, stratified by presence or absence of type 1/like *CALR* mutations



c: Overall survival of 436 primary myelofibrosis patients from the Mayo Clinic, stratified by type 1/like *CALR* and *ASXL1* or *SRSF2* mutations

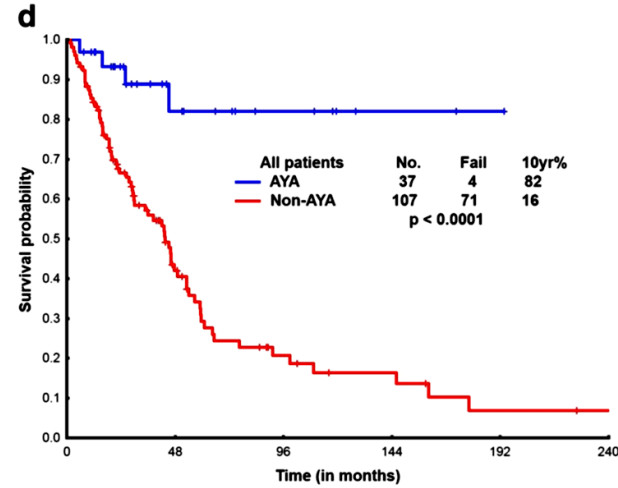
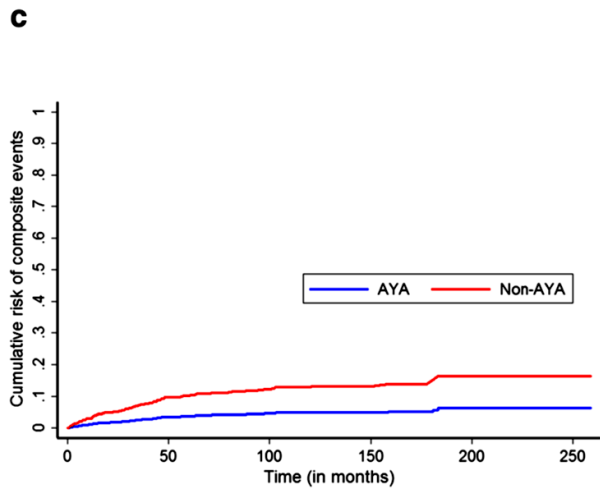
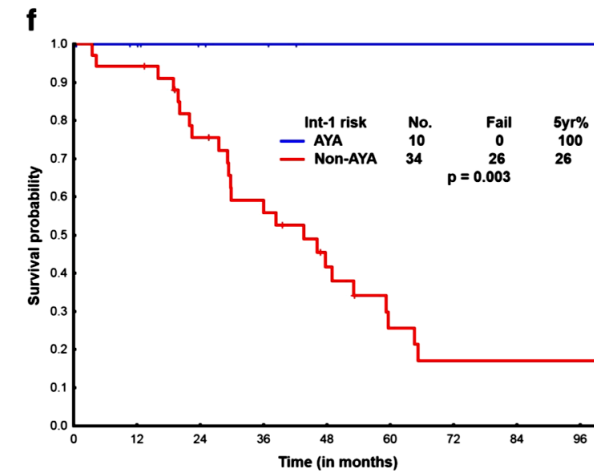
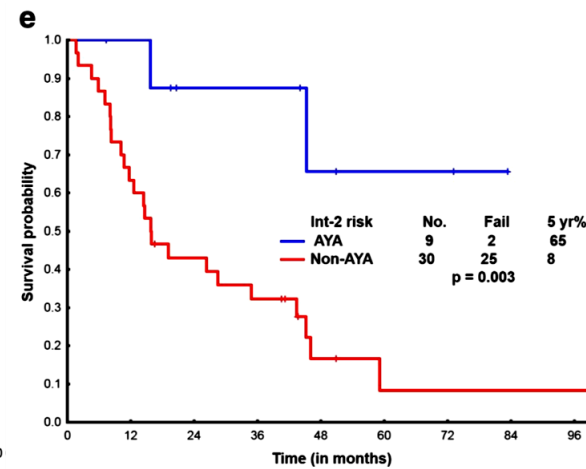
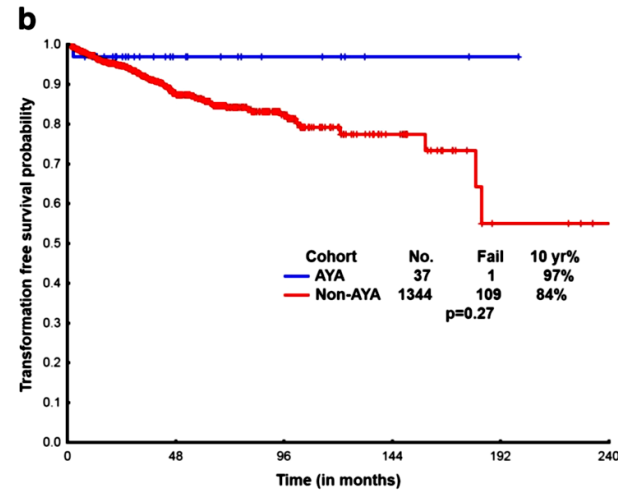
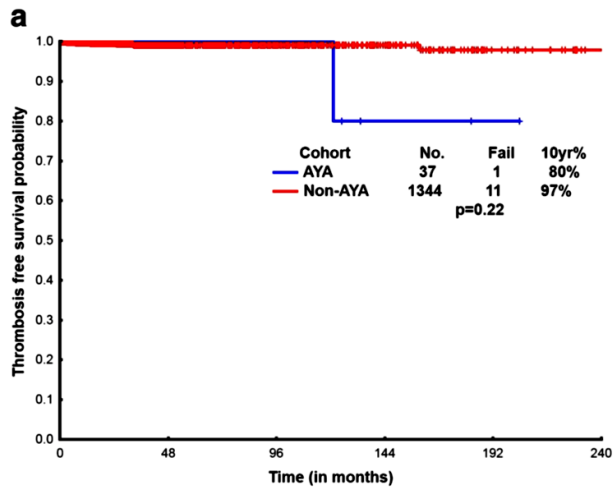


d: Overall survival of 386 primary myelofibrosis patients from Florence group, stratified by type 1/like *CALR* and *ASXL1* or *SRSF2* mutations

# Primary myelofibrosis

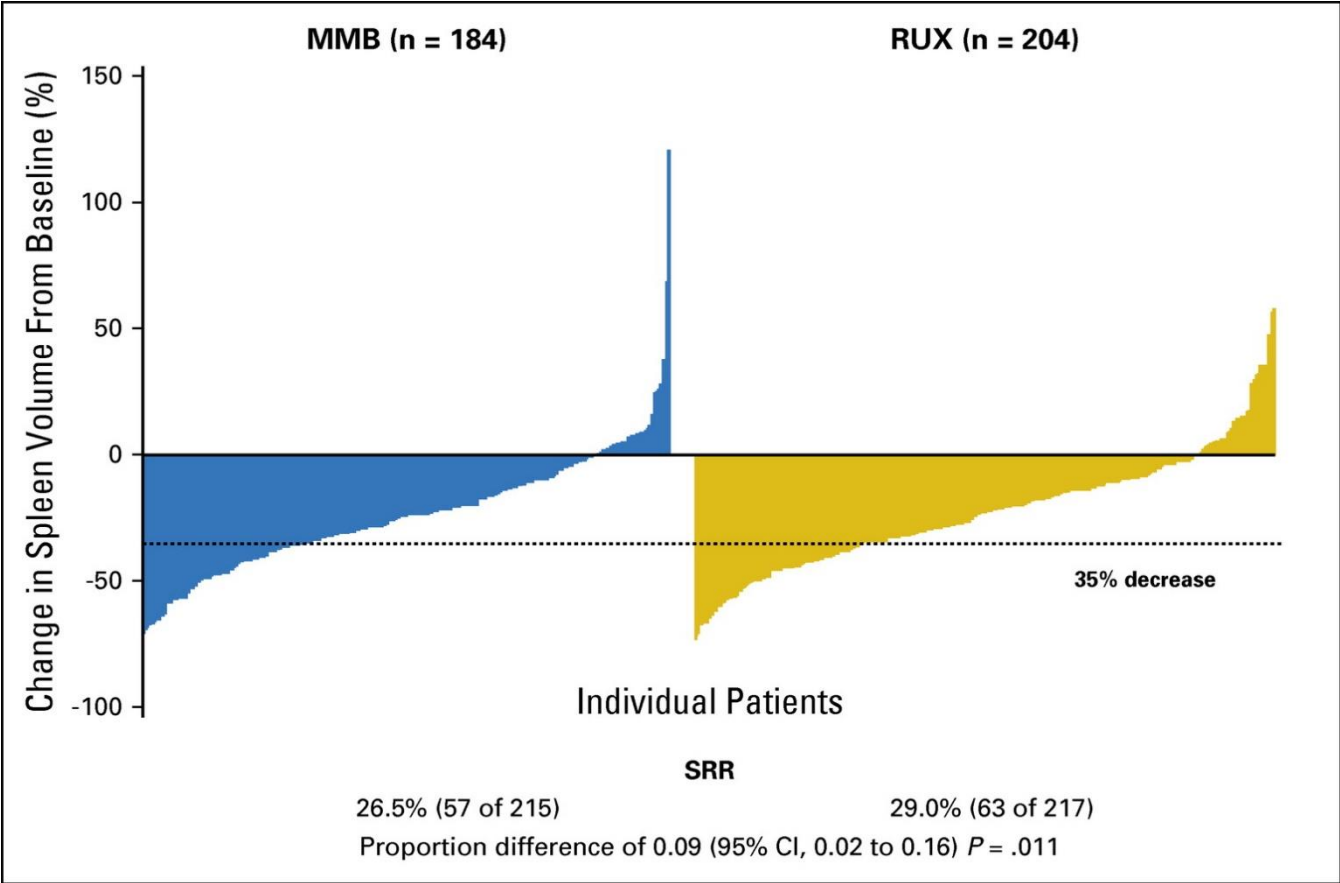
Thrombosis-free survival (a), transformation-free survival (b), and cumulative incidence of composite events (c) comparing the adolescents and young adults (AYA) and non-AYA cohorts

Overall survival by AYA status in the overall (d), and intermediate-2 DIPSS plus risk (e) and intermediate-1 DIPSS plus risk (f) MF



# SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naive Patients With Myelofibrosis

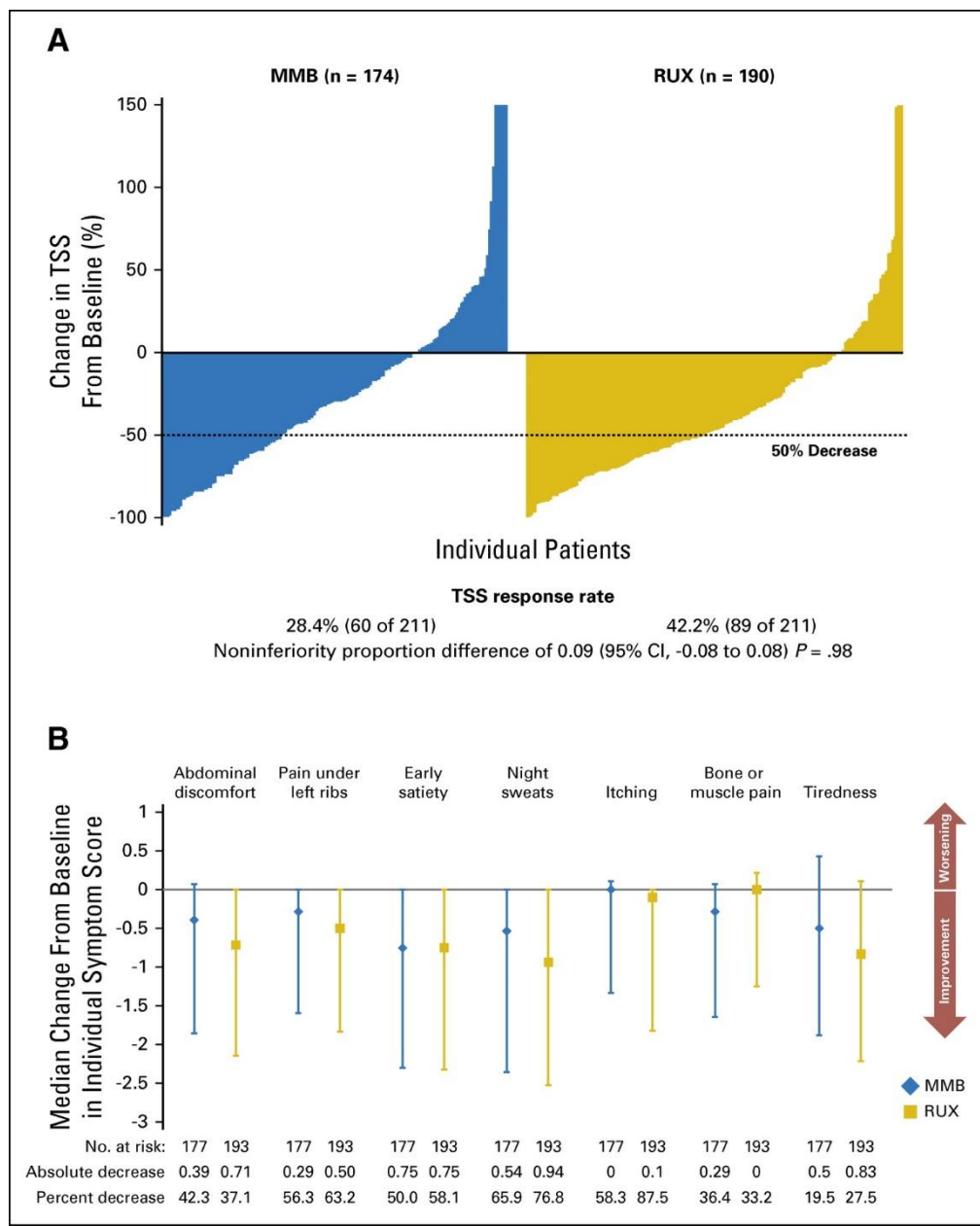
Change in spleen volume and spleen response rate (percentage of patients with a  $\geq 35\%$  reduction in spleen volume) at week 24



MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib; SRR, spleen response rate



Change in Total Symptom Score (TSS) from baseline and TSS response rate (percentage of patients with  $\geq 50\%$  reduction in TSS) at week 24.  
 (B) Absolute and percent changes in individual symptoms of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form from baseline to week 24



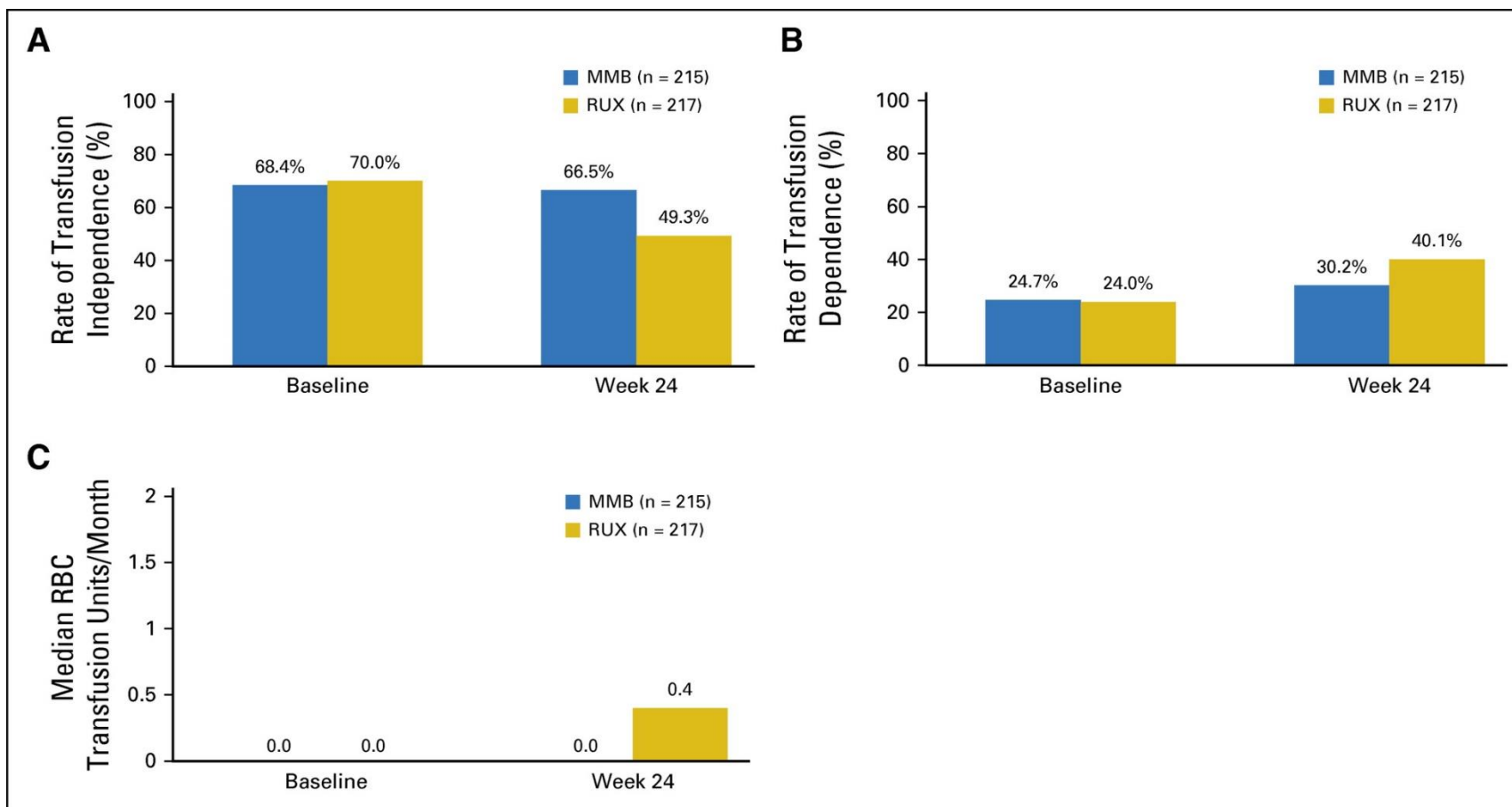
## SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naive Patients With Myelofibrosis

MMB, momelotinib; RUX, ruxolitinib.

# SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naive Patients With Myelofibrosis

## Comparison of momelotinib (MMB) and ruxolitinib (RUX) effects on transfusion requirements at week 24

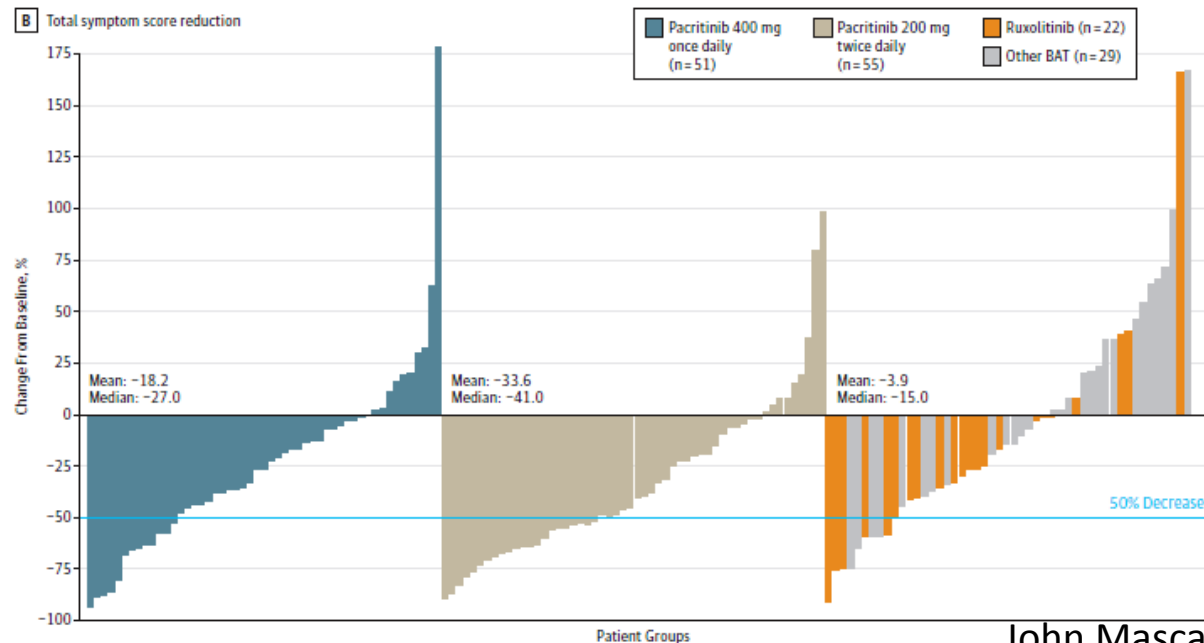
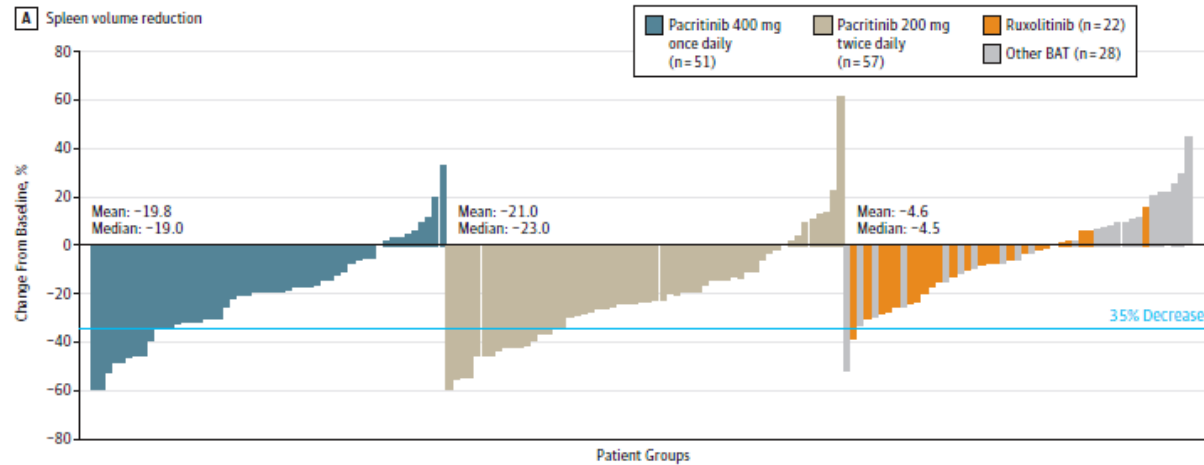
(A) RBC transfusion independence rate (no RBC transfusion and no hemoglobin [Hb] < 8 g/dL in the prior 12 weeks; nominal  $P < .001$ )  
(B) RBC transfusion dependence rate ( $\geq 4$  units of RBC transfusion or Hb < 8 g/dL in the prior 8 weeks; nominal  $P = .019$ ). (C) Rate of RBC transfusions through week 24 (nominal  $P < .001$ ).



# Pacritinib vs BAT, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial

clinicaltrials.gov Identifier: NCT02055781

## Spleen Volume Reduction and Reduction in Total Symptom Score in Evaluable Patients

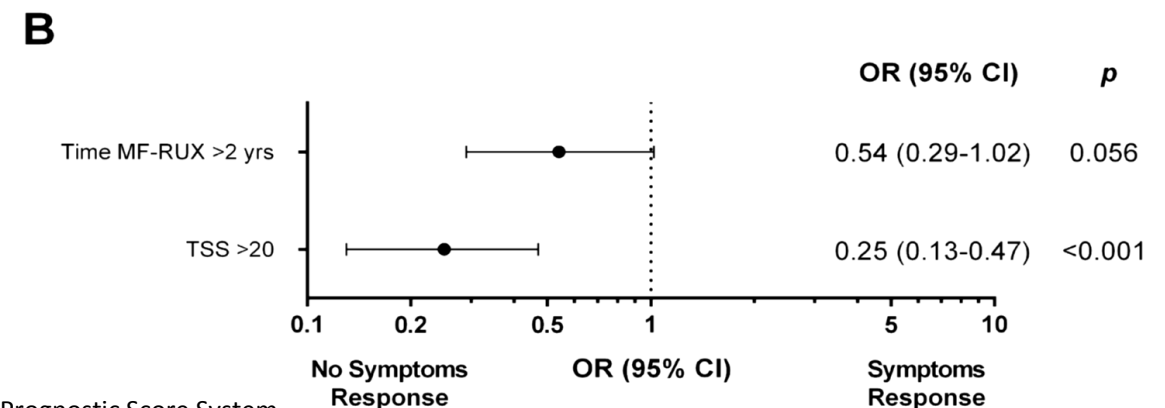
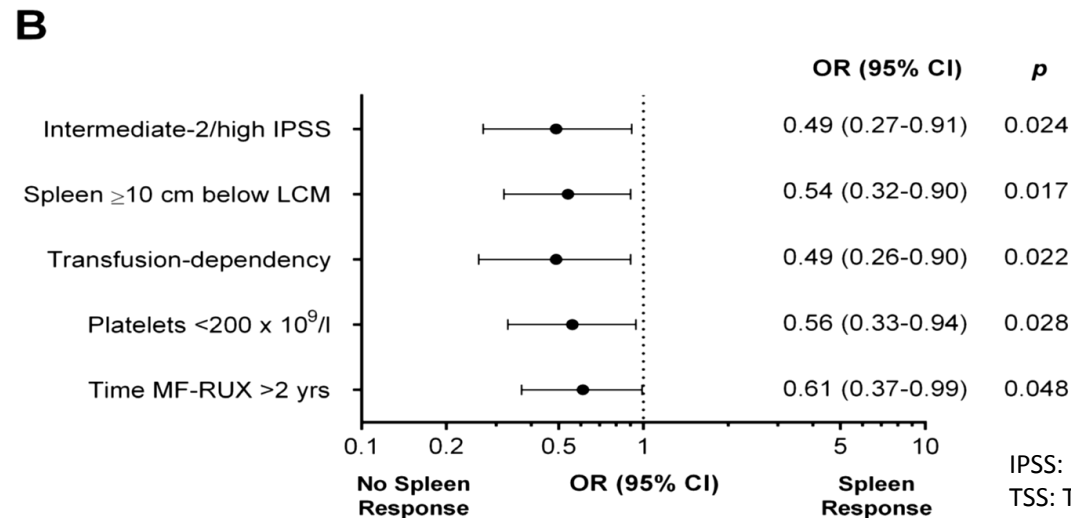
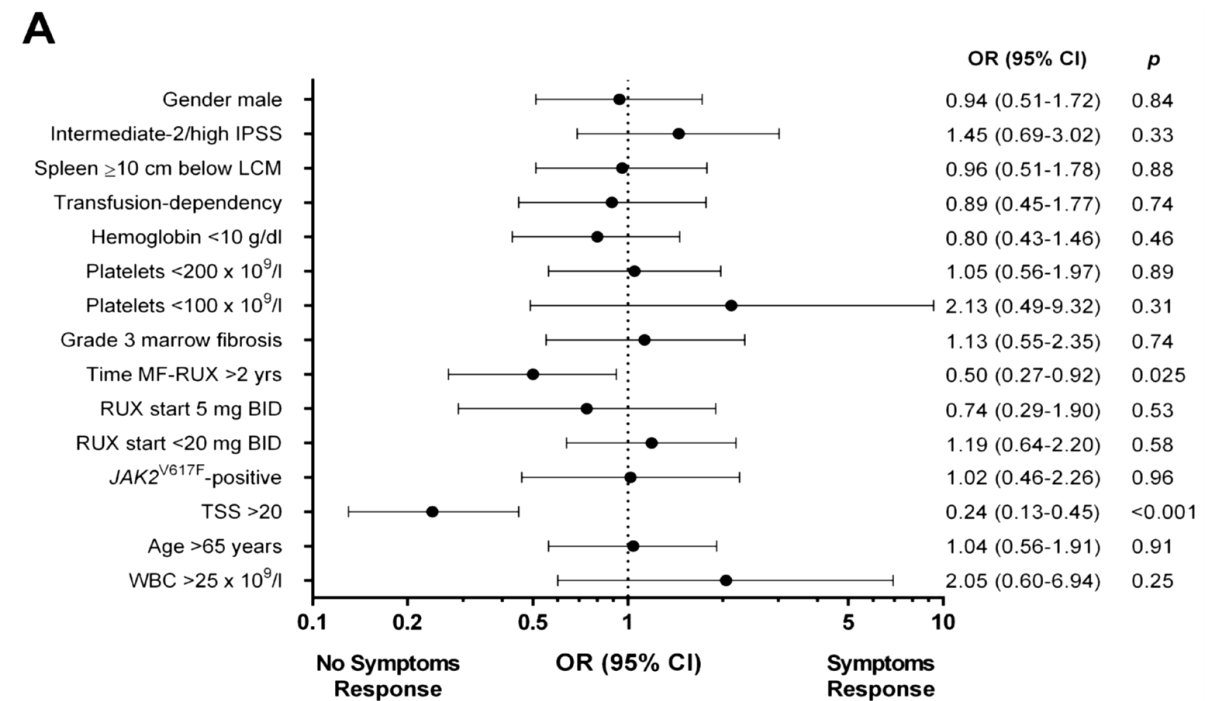
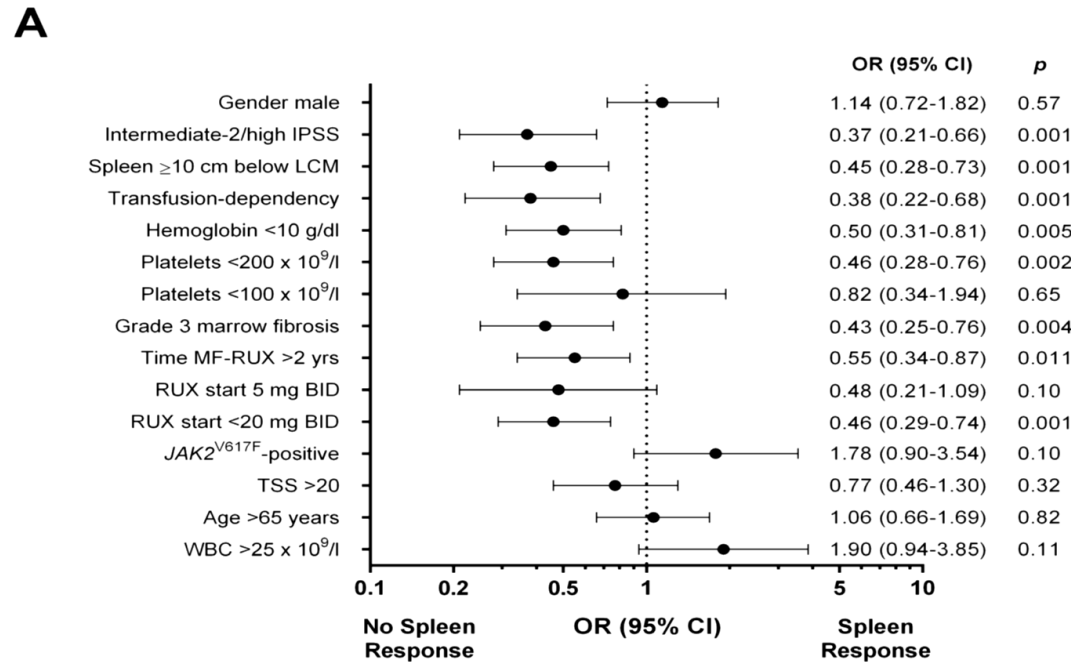


Patients were centrally randomized 1:1:1 via interactive web or voice response system to pacritinib 400mg once daily, pacritinib 200mg twice daily, or BAT; BAT included any physician selected treatment for myelofibrosis, symptom-directed treatment, or watch-and-wait. Randomization was stratified by geographic region, risk category, and rebound platelet count.

Note, “rebound” refers to recovery of platelet count between informed consent and randomization, indicating likelihood of drug-induced thrombocytopenia rather than thrombocytopenia associated with myelofibrosis

**Conclusion:** in patients with PMF and thrombocytopenia, including those with prior anti-JAK therapy, pacritinib twice daily was more effective than BAT, including ruxolitinib, for reducing splenomegaly and symptoms

# Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis



IPSS: International Prognostic Score System  
TSS: Total Symptom Score

# Current Recommendations to Consider Transplantation

---

Based on baseline characteristics

- DIPSS/DIPSS plus:
  - Intermediate-2 and high risk
  - Intermediate-1/low risk—dependent on mutations, patient age, response to JAK2 inhibitor therapy (see below)
- Transfusion dependence
- Leukemic transformation, if responsive to induction therapy
- Patients without excessive comorbidity (HCT-specific comorbidity index < 4)
- Up to eighth decade of life

Based on disease course

- Disease progression
  - Increasing DIPSS/DIPSS plus scores
  - Loss of response to JAK2 inhibitor therapy
  - Clonal evolution on JAK2 therapy

Based on mutational characteristics\*

- Triple negative
- *ASXL1* (In PMF)
- *SRSF2*
- *IDH1/2*
- *TP53*
  - *SF3B1 + IDH*

---

\* As discussed in the text, data on additional mutations are evolving, and decisions will need to be reassessed on an ongoing basis.

# The molecular status and transplantation outcome

- Early reports evaluating the impact of mutational status on ASCT outcomes suggested a favorable survival effect of *JAK2V617F* mutations as compared with *JAK2* wild-type disease
- Moreover, achievement of *JAK2V617F* negativity after ASCT may be associated with a lower incidence of relapse [1]
- Later studies demonstrated respectively favorable and detrimental effects of a *CALR*-positive versus triple-negative status [2], with presence of *CALR* mutation representing an independent factor for lower non-relapse mortality and improved progression-free and overall survival (OS)
- Significantly, in this context, type 1 and type 2 *CALR* mutations resulted in similar posttransplant outcomes [3]

1. Alchalby H, et al. *Blood* 2010; 116:3572–3581

2. Panagiota V, et al. *Leukemia* 2014; 28:1552–1555

3. Kroger N, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23:1095–1101

# Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet 2018

## *Primary Myelofibrosis*

- Key differences from the 2011 diagnostic recommendations included the search for complementary clonal markers, such as *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/IDH2*, and *SRSF2* for the diagnosis of myelofibrosis (MF) in patients who test negative for *JAK2V617*, *CALR* or *MPL* driver mutations

# Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet 2018

## *Primary Myelofibrosis*

- Ruxolitinib is recommended as first-line approach for MF-associated splenomegaly in patients with intermediate-2 or high-risk disease; in case of intermediate-1 disease, ruxolitinib is recommended in highly symptomatic splenomegaly
- Allogeneic stem cell transplantation is recommended for transplant-eligible MF patients with high or intermediate-2 risk score
- Allogeneic stem cell transplantation is also recommended for transplant-eligible MF patients with intermediate-1 risk score who present with either refractory, transfusion-dependent anemia, blasts in peripheral blood > 2%, adverse cytogenetics, or high-risk mutations. In these situations, the transplant procedure should be performed in a controlled setting.



# Treatment algorithm for primary myelofibrosis

DIPSS plus, Dynamic International Prognostic Scoring System plus additional prognostic factors

Variable	IPSS [2]	DIPSS [29]	DIPSS plus [30]
Age > 65 years	✓	✓	✓
Constitutional symptoms <sup>a</sup>	✓	✓	✓
Hb < 10 g/dL	✓	✓	✓
WBC > 25,000/ $\mu$ L	✓	✓	✓
Peripheral blood blasts $\geq$ 1%	✓	✓	✓
Platelets < $10 \times 10^4/\mu$ L			✓
Red cell transfusion need <sup>b</sup>			✓
Unfavorable karyotype <sup>c</sup>			✓
Point per variable	1 point each	1 point each but Hb = 2	1 point each

IPSS, International Prognostic Scoring System;  
 DIPSS, Dynamic IPSS; DIPSS plus,  
 Dynamic IPSS plus additional prognostic factors

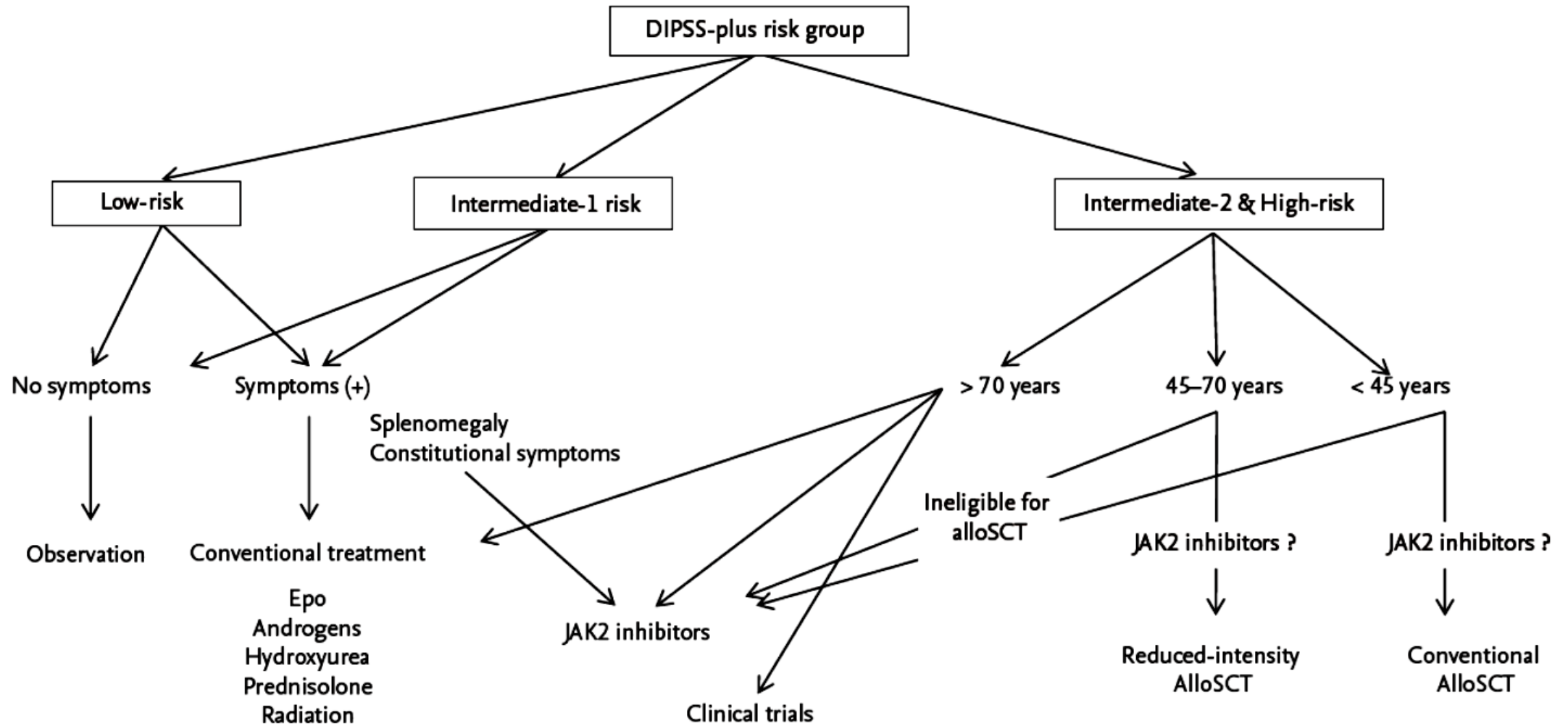
**a** Weight loss 10% of the baseline value in the year preceding primary myelofibrosis diagnosis and/or unexplained fever or excessive sweats persisting for more than 1 month.

**b** Red blood cell (RBC) transfusion at the time of referral and those with history of RBC transfusions, for myelofibrosis-associated anemia.

**c** Complex karyotype or single or tow abnormalities including +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangements.

# Treatment algorithm for primary myelofibrosis

DIPSS plus, Dynamic International Prognostic Scoring System plus additional prognostic factors



## **Criteria for post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET MF)**

Diagnosis of post-ET MF entails meeting both required criteria and at least two additional criteria

### Required criteria

1. Documentation of a previous diagnosis of essential thrombocythemia as defined by the WHO criteria
2. Bone marrow fibrosis grades 2–3 (on 0–3 scale)\* or grades 3–4 (on 0–4 scale)\*\*

### Additional criteria

1. Anemia and a  $\geq 2$  g/dL decrease from baseline hemoglobin level
2. A leukoerythroblastic peripheral blood picture
3. Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of  $\geq 5$  cm (distance of the tip of the spleen from the left costal margin) or the appearance of a newly palpable splenomegaly
4. Increased LDH (above reference level)
5. Development of  $\geq 1$  of three constitutional symptoms:  $> 10\%$  weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever ( $> 37.5$  °C)

\*Grades 2–3 according to the European classification: diffuse, often coarse fiber network with no evidence of collagenization (negative trichrome stain); or diffuse, coarse fiber network with areas of collagenization (positive trichrome stain)

\*\*Grades 3–4 according to the standard classification: diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections, occasionally with only focal bundles of collagen and/or focal osteosclerosis; or diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections with coarse bundles of collagen, often associated with significant osteosclerosis

# The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWGMRT) criteria for post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera myelofibrosis

## Criteria for post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF)

Diagnosis of post-PV MF entails meeting both required criteria and at least two additional criteria

### Required criteria

1. Documentation of a previous diagnosis of polycythemia vera as defined by the WHO criteria
2. Bone marrow fibrosis grades 2–3 (on 0–3 scale)\* or grades 3–4 (on 0–4 scale)\*\*

### Additional criteria

1. Anemia or sustained loss of requirement of either phlebotomy (in the absence of cytoreductive therapy) or cytoreductive treatment for erythrocytosis
2. A leukoerythroblastic peripheral blood picture
3. Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of  $\geq 5$  cm (distance of the tip of the spleen from the left costal margin) or the appearance of a newly palpable splenomegaly
4. Development of  $\geq 1$  of three constitutional symptoms:  $> 10\%$  weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever ( $> 37.5$  °C)

\*Grades 2–3 according to the European classification: diffuse, often coarse fiber network with no evidence of collagenization (negative trichrome stain); or diffuse, coarse fiber network with areas of collagenization (positive trichrome stain)

\*\*Grades 3–4 according to the standard classification: diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections, occasionally with only focal bundles of collagen and/or focal osteosclerosis; or diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections with coarse bundles of collagen, often associated with significant osteosclerosis

# A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis

## MYSEC Prognostic Model Risk Calculator (MYSEC-PM)

**Age at diagnosis:**

40 64 90

Haemoglobin < 11 g/dL [+2 pt]

Platelets < 150 × 10<sup>9</sup>/L [+1 pt]

Blasts ≥ 3% [+2 pt]

CALR -unmutated genotype [+2 pt]

Constitutional symptoms [+1 pt]

**Calculation**

Risk points for age: **9.6**

Risk points for non-age factors: 0

Total risk: **9.6**

**Results**

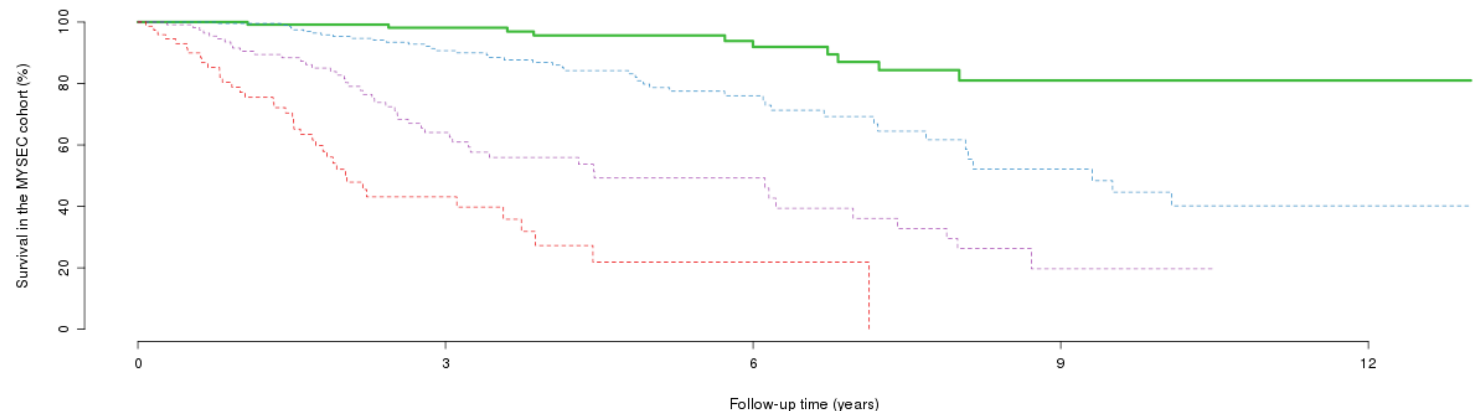
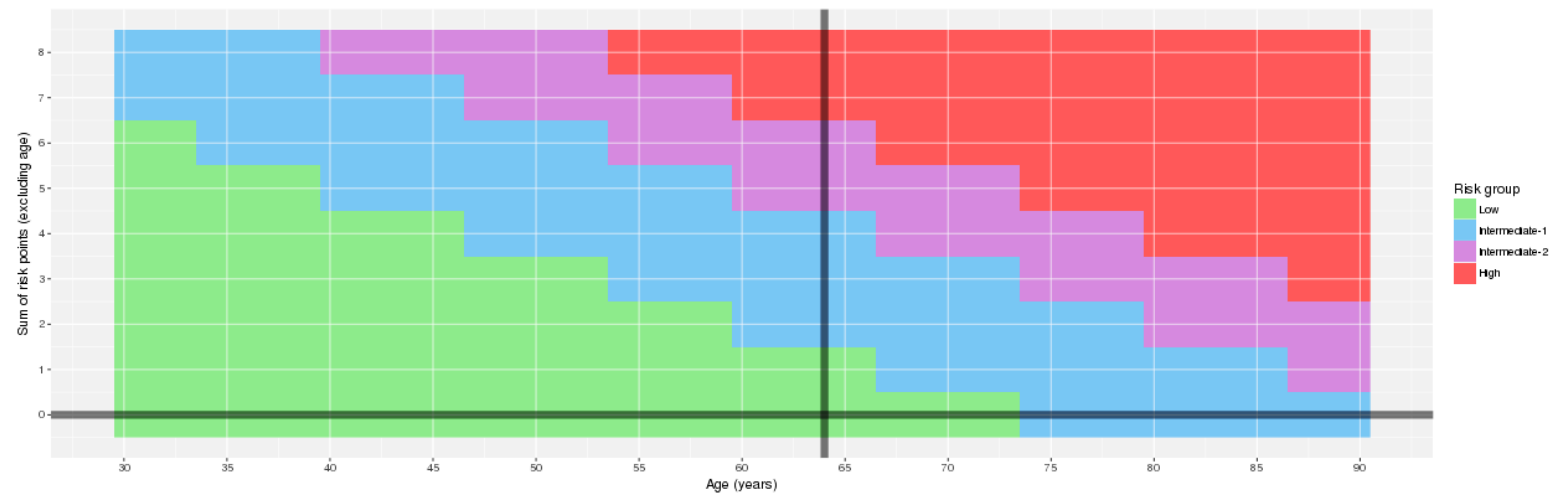
Risk group: **Low**

Median survival: **NA** years  
(95% CI: **NA-NA** years)

**Reference**

Passamonti F, Giorgino T, et al., A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis, *Leukemia* 31, 2726–2731 (2017). [doi:10.1038/leu.2017.169](https://doi.org/10.1038/leu.2017.169)

IMPORTANT: This tool is for educational use only. It is not meant to replace professional advice. It should not be used for medical diagnosis and/or medical treatment. This site sends Google Analytics' tracking cookies.



## Sum of differences between primary and post-PV and post-ET myelofibrosis

	Primary myelofibrosis	Secondary myelofibrosis
Diagnostic criteria	WHO 2016	IWG-MRT (2008)
Phenotype	Higher transfusion dependence	
Cytogenetics		Higher % of complex karyotype
High molecular risk mutations	<i>ASXL1, EZH2, IDH1/2, SRSF2</i>	<i>SRSF2</i>
Treatment guidelines	ELN 2018	ELN 2018
JAK2 inhibitors		Possible higher efficacy
Prognostic scores	IPSS/DIPSS/DIPSS-plus/MIPSS70	MYSEC-PM
Median survival	69 months (IPSS study)	112 months (MYSEC study)
Most frequent cause of death	Blast phase progression	Non-clonal progression

# Treatment of PMF and SMF

- With regard to available JAK-inhibitor trial data, evidence of a differential response according to MF subtype derives from a multivariate analysis of COMFORT-2 suggesting a higher response to ruxolitinib in PET MF with respect to PMF
- A pooled analysis of overall survival in COMFORT-1 and COMFORT-2 showed that SMF was associated with a better prognosis than PMF independently of treatment



prof. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

# Przewlekła białaczka szpikowa

## OBRAZ KLINICZNY

Z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



# PBSz

## Epidemiologia

- roczna zapadalność na CML wynosi od 0,6-2,0/100 000 osób z populacji ogólnej
- dane dostępne z różnych rejestrów potwierdzają występowanie różnic w zachorowalności w zależności od grupy etnicznej i rejonu geograficznego
- stanowi 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci
- chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1)
- średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat (mniej niż 10% zachorowań <20 roku życia)

# PBSz

## Etiopatogeneza

- etiologia choroby jest nieznana
- pierwsze doniesienie dotyczące prawdopodobnej patogenezy PBSz ukazało się w 1960 roku. Opisano wówczas obecność nieprawidłowego chromosomu (Ph, *Philadelphia chromosome*) w kariotypie chorych na CML
- kilkanaście lat później wykazano, że zmiana ta jest rezultatem zrównoważonej translokacji pomiędzy chromosomami 9. i 22. pary
- prawdopodobne wyjaśnienie mechanizmu prowadzącego do wymienionej zmiany przedstawiono w 1999 roku
- okazało się, że w trakcie cyklu komórkowego może preferencyjnie dochodzić do jukstapozycji genów partnerskich *ABL* i *BCR*
- jest to wynikiem bliskości topograficznej chromosomów 9. i 22. pary w krytycznym okresie cyklu komórkowego

# PBSz

## Obraz kliniczny

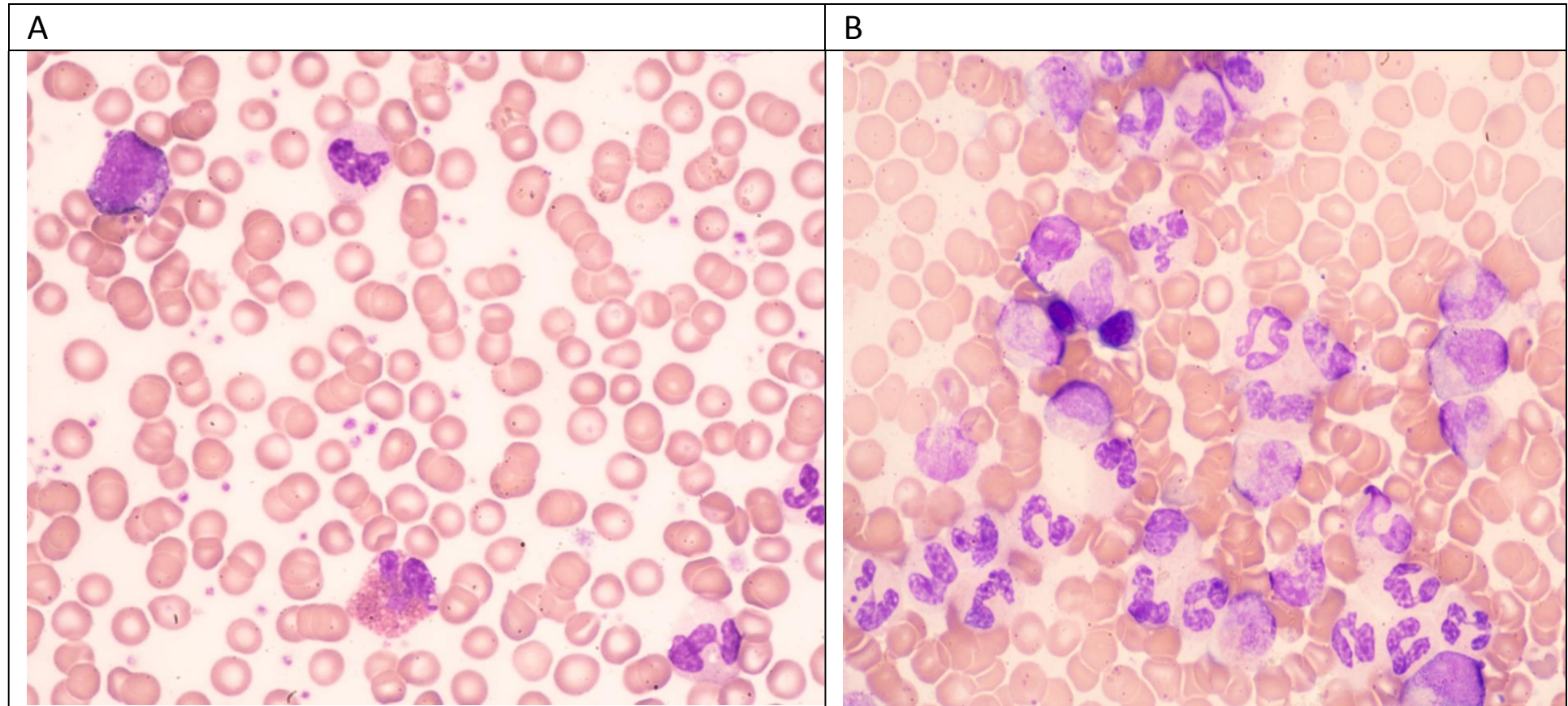
- W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy
- W znacznym odsetku przypadków schorzenie jest wykrywane przypadkowo podczas przeprowadzania okresowych badań kontrolnych
- U pozostałych chorych do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą: uczucie zmęczenia, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, utrata apetytu, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, uczucie pełności w nadbrzuszu spowodowane powiększeniem śledziony, zmniejszenie masy ciała i nadmierne pocenie się
- Większość z wymienionych objawów ma charakter niespecyficzny.

# PBSz

## Obraz kliniczny (2)

- W przypadkach nieleczonych w miarę trwania schorzenia objawy choroby się nasilają
- U większości pacjentów w badaniu przedmiotowym stwierdza się bladość powłok, a u 90% z nich — powiększenie śledziony
- Charakterystycznym objawem jest tkliwość dolnej części mostka. Chorzy rzadko skarżą się na dolegliwości sugerujące nadczynność tarczycy (nocne poty, nietolerancja ciepła), zapalenie stawów związane z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi
- U osób ze znaczną leukocytozą mogą wystąpić objawy leukostazy, w tym priapizm
- Część pacjentów zgłasza również występowanie bólu w lewej okolicy podżebrowej promieniującego do lewego barku (jako wyraz nie- dokrwienia/zawału śledziony), objawy moczówki (ustępujące po podaniu wazopresyny) oraz pokrzywki (związane z podwyższeniem stężenia histaminy we krwi)
- Do bardzo rzadko występujących objawów choroby należą: neutrofilowe zapalenie skóry (zespół Sweet), obecność skórnych nacieków neutrofilowych okołonaczyniowych, a także bardzo charakterystyczna dla CML gorączka powiązana z pojawieniem się plamisto-grudkowych fioletowych zmian na skórze tułowia, ramion i twarzy

# Przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej. Typowe obrazy mikroskopowe krwi obwodowej oraz szpiku



- A. **Rozmaz krwi obwodowej.** Powiększenie 500x. Zwraca uwagę zwiększona liczba płytek krwi, obecność niedojrzałych form krwinek białych, segmentów oraz eozynofili. Widoczna jest także niewielka anizo- i poikilocytoza krwinek czerwonych.
- B. **Rozmaz szpiku.** Powiększenie 500x. Zwraca uwagę wyraźne zwiększenie ilości komórek linii granulocytarnej (mielocytów, metamielocytów, pałek i segmentów) oraz względne zmniejszenie odsetka komórek linii erytroblastycznej.

## Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i fazy kryzy blastycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Faza akceleracji			
Sokal i wsp.	<i>International Bone Marrow Transplant Registry</i>	<i>M.D. Anderson Cancer Center</i>	<i>World Health Organization</i>
<p>Blasty we krwi obwodowej lub szpiku <math>\geq 5\%</math>                      Odsetek bazofili <math>&gt; 20\%</math> Liczba płytek <math>&gt; 1000 \times 10^9/l</math>, pomimo adekwatnego leczenia                      Cechy ewolucji klonalnej Liczne neutrofile Pelger-Hu- et-podobne, jądrzaste formy erytrocytów, fragmenty jąder megakariocytów                      Obecność włóknienia kolo- genowego w szpiku Niedokrwistość lub małopłytkowość niezwiązana z leczeniem                      Progresywna splenomegalia Czas podwojenia liczby leukocytów <math>&lt; 5</math> dni                      Gorączka nieokreślonego pochodzenia</p>	<p>Brak możliwości kontroli liczby leukocytów w trakcie leczenia za pomocą HU lub busulfanu                      Szybki czas podwojenia liczby leukocytów (<math>&lt; 5</math> dni) Liczba blastów we krwi obwodowej lub szpiku <math>\geq 10\%</math> Liczba blastów i promielocytów we krwi lub szpiku <math>\geq 20\%</math>                      Liczba bazofili i eozynofili we krwi <math>\geq 20\%</math>                      Anemia lub małopłytkowość nieodpowiadająca na leczenie HM lub busulfanem                      Przetrwiała nadpłytkowość Ewolucja klonalna choroby Progresywna splenomegalia Wystąpienie zwłóknienia szpiku</p>	<p>Liczba blastów we krwi <math>\geq 15\%</math> Liczba blastów i promielocytów we krwi <math>\geq 30\%</math> Liczba bazofili we krwi <math>\geq 20\%</math> Małopłytkowość niezwiązana z leczeniem <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>                      Ewolucja klonalna choroby</p>	<p>Liczba blastów we krwi 10–19% leuko- cytów i/lub obecne jądrzaste komórki szpiku                      Liczba bazofili we krwi obwodowej <math>\geq 20\%</math> Przetrwiała małopłytkowość (<math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>) niezwią- zana z leczeniem lub nadpłytkowość (<math>&gt; 1000 \times 10^9/l</math>) nieodpowiadająca na leczenie                      Zwiększenie wielko- ści śledziony i liczby leukocytów                      Cytogenetyczne cechy ewolucji klonalnej choroby</p>
Faza blastyczna			
	<p>Liczba blastów <math>\geq 20\%</math> leukocytów krwi obwodowej lub obecność jądrzastych komórek szpiku Pozaszpikowa proliferacja blastów                      Olbrzymie ogniska lub klastry blastów w badaniu bioptycznym szpiku</p>		<p><math>\geq 20\%</math> blastów we krwi i/lub szpiku                      Obecność poza- szpikowych nacie- ków z komórek blastycznych</p>

# PBSz

## Obraz kliniczny (3)

- W okresie transformacji dołączają się inne objawy
- U około 80% tych chorych dochodzi do pojawienia się innych niż t(9;22) aberracji cytogenetycznych

<b>Trisomie chromosomów</b>	+8, +21, +19, +9, +12, +4, +11, +13, +14
<b>Dodatkowy chromosom Ph</b>	
<b>Trisomia chromosomu Ph</b>	
<b>Isochromosom</b>	i(17)(q10)
<b>Translokacje</b>	t(2;7)[p13;p22]
	t(4;12)[p16;q13]
	t(5;21)[q13;q22]
	t(6;6)[q13;p24]
	t(7;15)[q34;q21]
	t(9;17)[p13;p11]
	t(7;15)[0]
	t(17;19)[0]
t(8;17)[0]	
<b>Delecje</b>	3q-, 5q-, 11q-, 15q-, 16q-, 4p-, 5p-, 6p-, 7p-, 11p-, 12p-
<b>Addycje</b>	6q+, 9q+, 13q+, 15q+, 22q+, 6p+, 8p+
<b>Monosomie chromosomów</b>	7, 11, 13, 17, 19
<b>Inwersje</b>	inv(3)[q21;q26]

# PBSz

## Obraz kliniczny (4)

- Istotnym z punktu widzenia klinicznego powikłaniem CML są priapizm oraz białaczkowe zajęcie opon mózgowych i/lub mózgu. Zbyt późne ich rozpoznanie i podjęcie leczenia może mieć bowiem fatalne następstwa
- priapizm jest schorzeniem urologicznym, którego istota polega na niezależnym od pobudzenia erotycznego przetrwałym wzwodzie prącia (powyżej 4 godzin). Przyjmuje się, że priapizm jest wynikiem zależnego od leukocytozy wzrostu lepkości krwi, której konsekwencją jest tworzenie zakrzepów i mikrozakrzepów w łożysku żylnym. Duże znaczenie wydaje się odgrywać wzmożona produkcja cytokin i molekuł adhezyjnych przez komórki białaczkowe, aktywacja komórek śródbłonna oraz sekwestracja komórek krwi w mikrokrażeniu. Podobne powikłanie odnotowano także u kobiet w obrębie naczyń łechtaczki (u około 1,5/100 000 osób z populacji ogólnej/rok)
- Schorzenia hematologiczne są przyczyną około 20% przypadków priapizmu. Do powikłania tego dochodzi u około 5% mężczyzn ze wszystkimi typami białaczki. Około 50% z nich stanowią jednak pacjenci z PBSz. U około 1-2% chorych płci męskiej priapizm jest pierwszą manifestacją choroby



# PBSZ

## - objawy kliniczne (5)

### PRIAPIZM

- W przypadkach podejrzanych priapizmu niezwykle ważne jest ustalenie niedokrwiennego lub nie-niedokrwiennego charakteru zmian (czas trwania erekcji, ocena ciężkości nasilenia bólu, uprzednie epizody o podobnym charakterze, zastosowane leczenie, wywiad odnośnie chorób hematologicznych, stosowanych leków, przebytych urazów miednicy, narządów płciowych oraz okolicy odbytu), a także szczegółowe badanie lekarskie z oceną towarzyszącej hepatosplenomegalii, objawów wzmożonej lepkości krwi w badaniu neurologicznym i dna oka
- Bardzo ważne jest wykonanie gazometrii krwi pobranej z ciała jamistego prącia. Hipoksja jest wyraźna w przypadkach niedokrwiennych. W przypadkach nie-niedokrwiennych wynik gazometrii jest prawidłowy, zbliżony do gazometrii krwi tętniczej
- Leczenie cytoredukcyjne (wysokie dawki hydroksykarbamidu, IKT) powinny być podjęte niezwłocznie. W każdym przypadku należy rozważyć celowość wykonania leukaferazy w celu zmniejszenia lepkości krwi. Równie ważne jest nawodnienie chorego i podawanie allopurinolu w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu guza
- Powinno być także wdrożone postępowanie przeciwzakrzepowe w celu zapobieżenia wystąpieniu powikłań zakrzepowo-zatorowym za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych
- Niezależnym sposobem leczenia jest postępowanie zabiegowe

# PBSZ

## - objawy kliniczne (6)

### ZAJĘCIE CUN

- rzadko dochodzi u chorych w fazie przewlekłej schorzenia oraz u chorych z całkowitą remisją cytogenetyczną po leczeniu IKT
- powikłanie to częściej dotyczy mężczyzn (M:K=5:2). W większości przypadków do rozwoju powikłania dochodzi w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia
- możliwość zajęcia przez komórki białaczkowe CUN należy rozważyć szczególnie u chorych w zaawansowanych fazach choroby (faza akceleracji, przełomu blastycznego) oraz u pacjentów z dodatnim wywiadem odnośnie przebytych chorób infekcyjnych a także uszkodzenia CUN w przedobjawowej fazie choroby
- zmiany w badaniach podmiotowym i przedmiotowym mogą wynikać z zajęcia zarówno opon mózgowo-rdzeniowych jak i tkanki mózgowej. W części przypadków zmiany chorobowe mogą mieć charakter guzów CUN.

# PBSZ

## - objawy kliniczne (7) ZAJĘCIE CUN

- Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy pamiętać, że stężenie IM w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi jedynie 3% jego osoczowego stężenia oraz że pomimo niewielkiego przenikania dazatynibu do przestrzeni płynowych CUN jego skuteczność jest znacznie lepsza
- Wynika to ze znacznie silniejszego efektu inhibicyjnego dazatynibu wobec kinazy tyrozynowej BCR-ABL.

# PBSz

## - zmiany w badaniach laboratoryjnych

- u większości osób w chwili rozpoznania choroby stwierdza się niedokrwistość, a liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) przekracza 25,0 G/L
- u prawie 50% chorych ich liczba przekracza 100,0 G/L
- u pacjentów nieleczonych dochodzi do stopniowego narastania leukocytozy
- nadpłytkowość, często powyżej 1000,0 G/L, stwierdza się u około 50% osób, a u pozostałych liczba płytek pozostaje w granicach normy
- W rozmazie krwi obwodowej obecne są wszystkie postaci rozwojowe granulocytów, w tym mieloblasty, promielocyty, mielocyty, metamielocyty, pałki, granulocyty podzielone, mogą być także obecne pojedyncze erytroblasty

# PBSz

## - zmiany w badaniach laboratoryjnych (2)

- szpik uzyskany metodą biopsji aspiracyjnej w ocenie morfologicznej u większości chorych jest bogatokomórkowy, a w części przypadków wybitnie bogatokomórkowy
- w preparacie dominują komórki linii granulocytarnej, a stosunek zawartości komórek układu granulocytarnego do erytroblastycznego wynosi 10:1–30:1 (norma 2:1–4:1). Układ erytroblastyczny jest relatywnie gorzej reprezentowany. W jego obrębie dojrzewanie jest zachowane, a komórki (proerytroblasty, erytroblasty zasadochłonne, polichromatofilne i kwasochłonne) nie wykazują większych zmian jakościowych. Liczba megakariocytów jest prawidłowa lub zwiększona
- zawartość granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych może być zwiększona i zwykle wiąże się z ich liczbą we krwi obwodowej
- obok oceny szpiku metodą aspiracyjną postuluje się także jego oceną techniką histologiczną za pomocą trepanobiopsji. Analiza ta pozwala na określenie nasilenia stopnia włóknienia retykulinowego/kolagenowego szpiku, lepszą ocenę komórkowości szpiku w przypadkach cytopenii po IKT, a także potwierdzenie obecności skupień komórek blastycznych w przypadkach podejrzanych o progresję do faz bardziej zaawansowanych
- stopień włóknienia jest zwykle proporcjonalny do liczby megakariocytów w szpiku, a klinicznie koreluje z wielkością śledziony, nasileniem niedokrwistości i liczbą blastów we krwi i szpiku

# PBSz

## - zmiany w badaniach laboratoryjnych (3)

- u ponad 90% chorych stwierdza się brak lub niską aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG)
- w przypadku współwystępowania procesu zapalnego, infekcji lub ciąży może ona jednak być prawidłowa (norma 40–80 score) lub nawet podwyższona
- także w sytuacji normalizacji WBC w wyniku prowadzonej terapii aktywność FAG może się zmienić

# PBSz

## ocena ciężkości choroby

- Przewidzenie ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby jest możliwe dzięki opracowanym modelom prognostycznym (wskaźnik Sokala lub wskaźnik Hasforda)
- Ich formuła uwzględnia odsetek komórek blastycznych, liczbę eozynofili, liczbę bazofilii, wielkość śledziony, liczbę płytek krwi oraz wiek chorego
- Obliczenie wyżej wymienionych wskaźników jest możliwe za pomocą kalkulatora zamieszczonego na oficjalnej stronie European LeukemiaNet ([http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/))
- Pierwszy z nich został opracowany dla określenia ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby u pacjentów leczonych busulfanem i hydroksykarbamidem, a drugi dla chorych poddanych terapii za pomocą interferonu alfa
- Ich zastosowanie w przypadku chorych leczonych IKT (imatynibem) okazało się także mieć duże znaczenie praktyczne

# Treatment

## Prognostic factors

- Sokal score =

$$= (11 \times \text{age} + 35 \times \text{spleen} + 89 \times \text{blasts} + 0,4 \times \text{platelet} - 550) / 1000$$

- Euro scale =

$$= (0,666 \times \text{age} / 0 \text{ when age } < 50, 1 \text{ when } > / + 0,0420 \times \text{spleen} + 0,0584 \times \text{blasts} + 0,0413 \times \text{eosinophils} + 0,2039 \times \text{basophils} / 0 \text{ when basophils } < 3\%, 1 \text{ when basophils } > 3\% / + 1,0956 \times \text{platelet} / 0 \text{ when platelet } < 15000 \text{ G/l}, 1 \text{ when } > /) \times 1000$$

	Sokal	Euro
Low risk	<0,8	<780
Moderate risk	0,8-1,2	781-1479
High risk	>1,2	>1480



# EUTOS SCORE

- The new EUTOS score predicts complete cytogenetic remission (CCgR) 18 months after the start of therapy, which is an important predictor for the course of disease. Patients without CCgR at this point of treatment are less likely to achieve one later on and are at a high risk of progressing to blastic and accelerated phase disease
- The strongest predictors for CCgR at 18 months are spleen size and percentage of basophils. Spleen size is measured in cm under the costal margin, basophils as their percent in peripheral blood. Both need to be assessed at baseline. Their relationship to CCgR is expressed by the formula:

$$7 * \text{basophils} + 4 * \text{spleen size}$$

If the sum is greater than 87, the patient is at high risk of not achieving a CCgR at 18 months, while a sum less than or equal to 87 indicates a low risk



prof. dr hab. med. Krzysztof Lewandowski

# Przewlekła białaczka szpikowa

## Od starych do nowych metod terapii

Z Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

# Treatment

## Hydroxyurea

Often used initially for white cell count reduction

Dose: 1-6g/d orally, depending on the height of the white cell count

The dose should be decreased to 1-2g/d when the leukocyte count reaches 20000/ $\mu$ l

Drug should be stopped if the white count falls to 5000/ $\mu$ l

Side effects: suppression of hematopoiesis, often with megaloblastic erythropoiesis

# Treatment

## Interferon-alfa

- In CML patients during pregnancy
- Patients with low risk (Sokal/Euro score) and high TRM, patient not eligible for alloSCT (treatment initiated before imatinib era)
- Dose: 3 million units/m<sup>2</sup> subcutaneously 3 days per week, and after 1 week – 5 million u/m<sup>2</sup>. Maximal dose: 5 million u/m<sup>2</sup> per day. After maximal response (6-8 months) 3-5 million u/m<sup>2</sup> once or twice weekly
- Dose should be reduced or temporarily discontinued if the white cell count less than 5000/ $\mu$ l or platelet count less than 50000/ $\mu$ l

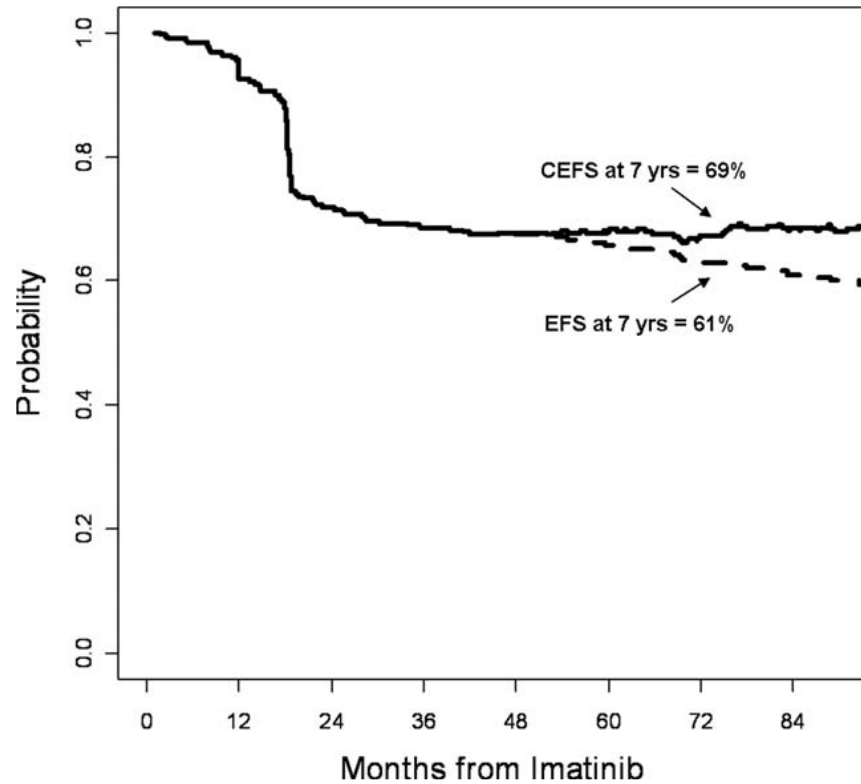
# Treatment

## Interferon alfa

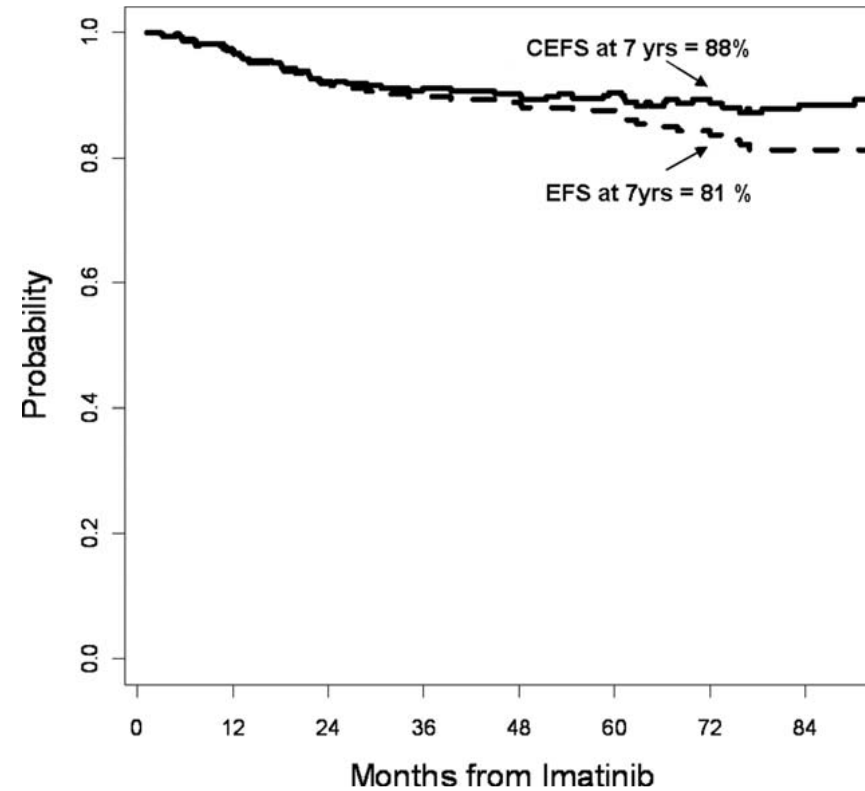
- Initial side effects of INFalfa: fever, fatigue, sweats, anorexia, headache, muscle pain, nausea, and bone pain – 50% of patients
- Later effects: apathy, insomnia, depression, bone and muscle pain, hepatic, renal and cardiac dysfunction, immunemediated anemia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hypertriglyceridemia
- Hematologic improvement – 75% of patients, cytogenetic remission – 10%, molecular remission- 2%
- A polyethylene glycol-conjugated interferon-alfa (PEG-interferon)- better toleration, treatment once per week

# Przeżycie wolne od zdarzeń oraz bieżące przeżycie wolne od zdarzeń u chorych leczonych IKT

IKT po niepowodzeniu terapii za pomocą INF



IKT Jako leczenie 1-linii



# Skumulowana częstość CCR i MMR u chorych na PBSz leczonych IM oraz IM w skojarzeniu z INF $\alpha$

Time after start	Cumulative incidences of achieving a							
	CCR (%)				MMR (%)			
	IM400 n=259	<i>D</i>	IM800 n=241	IM400+IFN n=290	IM400 n=267	<i>D</i>	IM800 n=261	IM400+IFN n=295
6 mo	22.7	12.4	35.1	18.4	6.4	11.8	18.2	6.2
12 mo	52.3	12.6	64.9	50.6	29.0	23.1	52.1	34.3
18 mo	69.3	6.7	76	70.8	48.1	18.9	67.0	55.4
24 mo	78.3	6.3	84.6	77.6	63.3	14.1	77.4	63.8

Znacząco wyższe odsetki niewykrywalnej choroby resztkowej i odpowiedzi molekularnych u nowo rozpoznanych chorych z PBSz leczonych pegylowaną formą Interferonu  $\alpha 2a$  w skojarzeniu z imatynibem (IM)

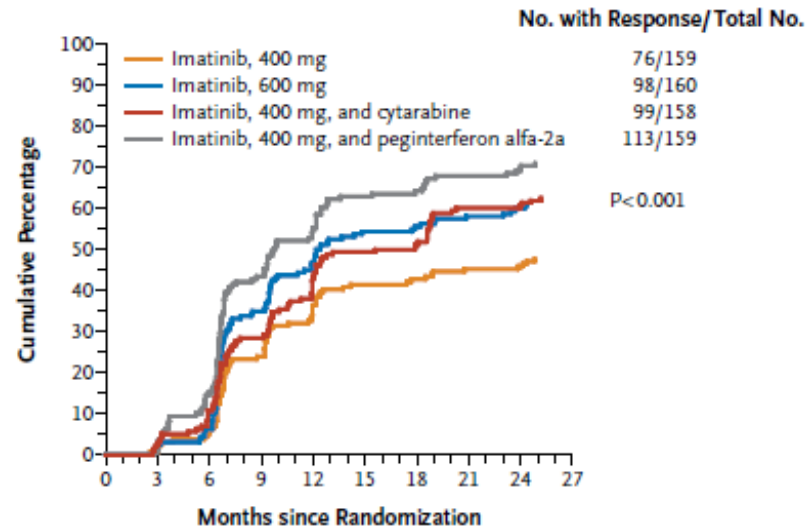
Rates at 18 months (ITT)	IM+Peg-IFN2a	IM 400 mg	IM 600 mg	IM + Ara-C	P value PegIFN versus IM 400mg
MMR	62%	41%	52%	53%	p = .0001
OMR	36%	19%	25%	19%	p = .0007
UMRD	15%	4%	7%	5%	p = .0013



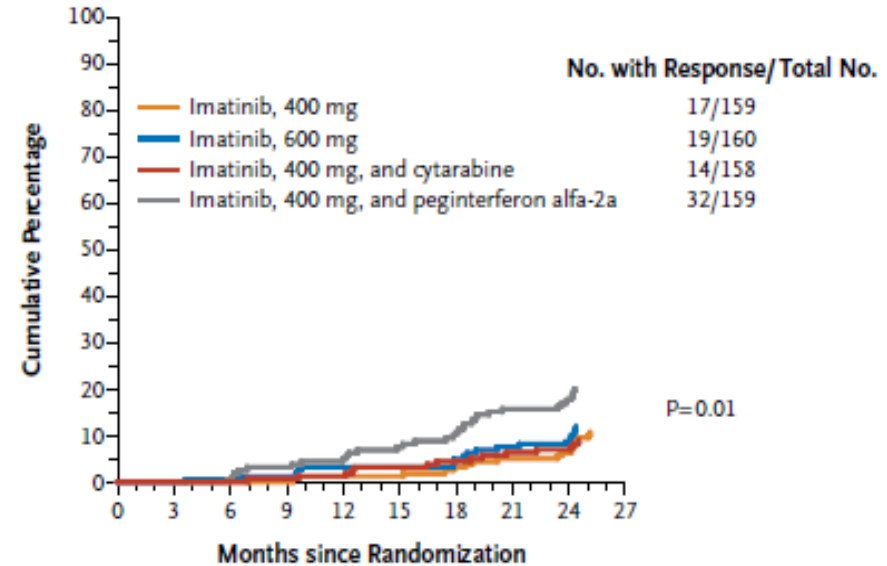
# Imatinib + PEG- $\text{INF}\alpha$ w 1-linii terapii PBSz

Skumulowana częstość odpowiedzi w zależności od rodzaju terapii

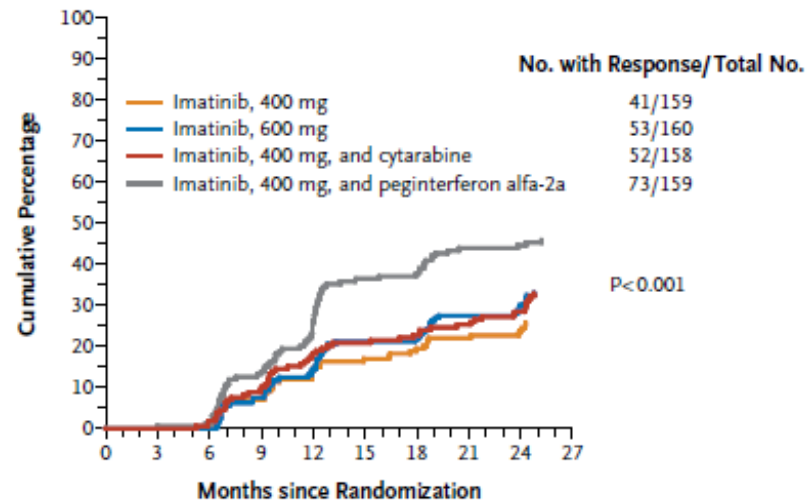
**A Major Molecular Response**



**C Undetectable Molecular Residual Disease**

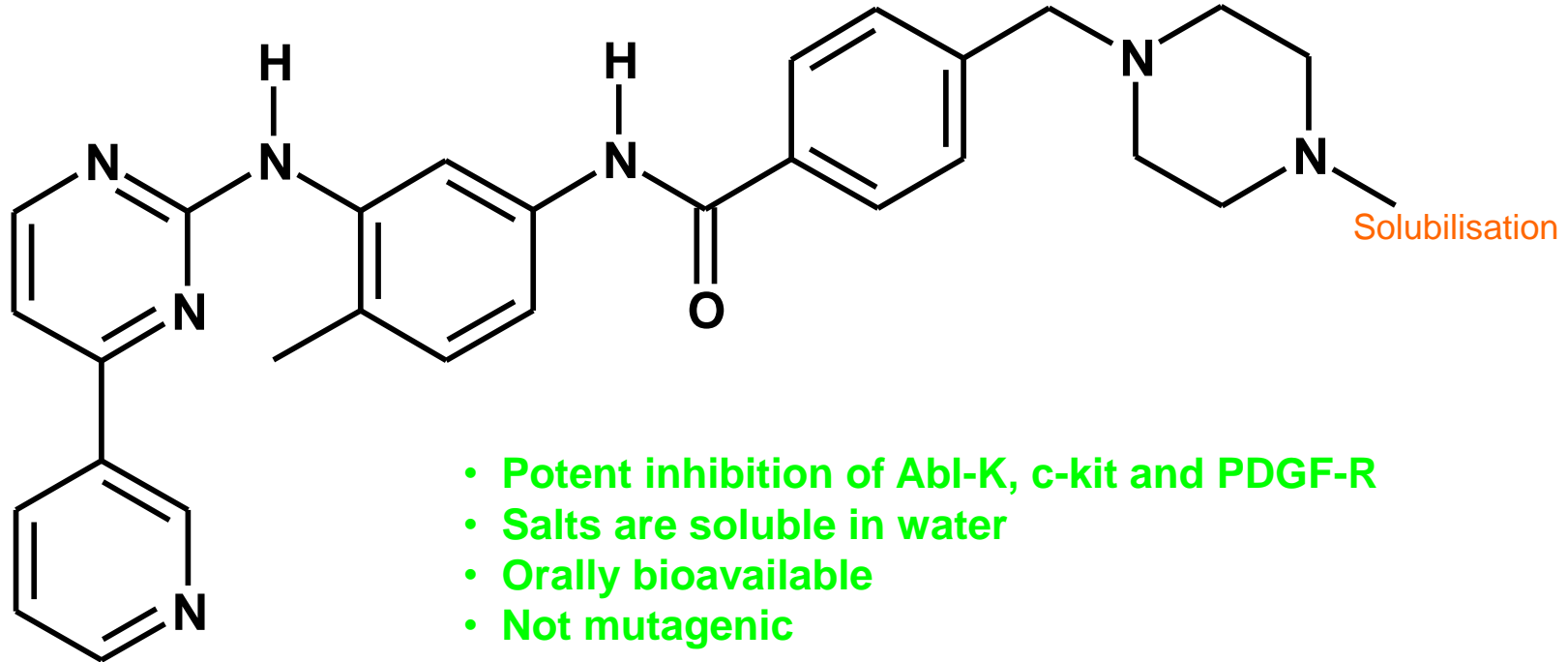


**B Superior Molecular Response**

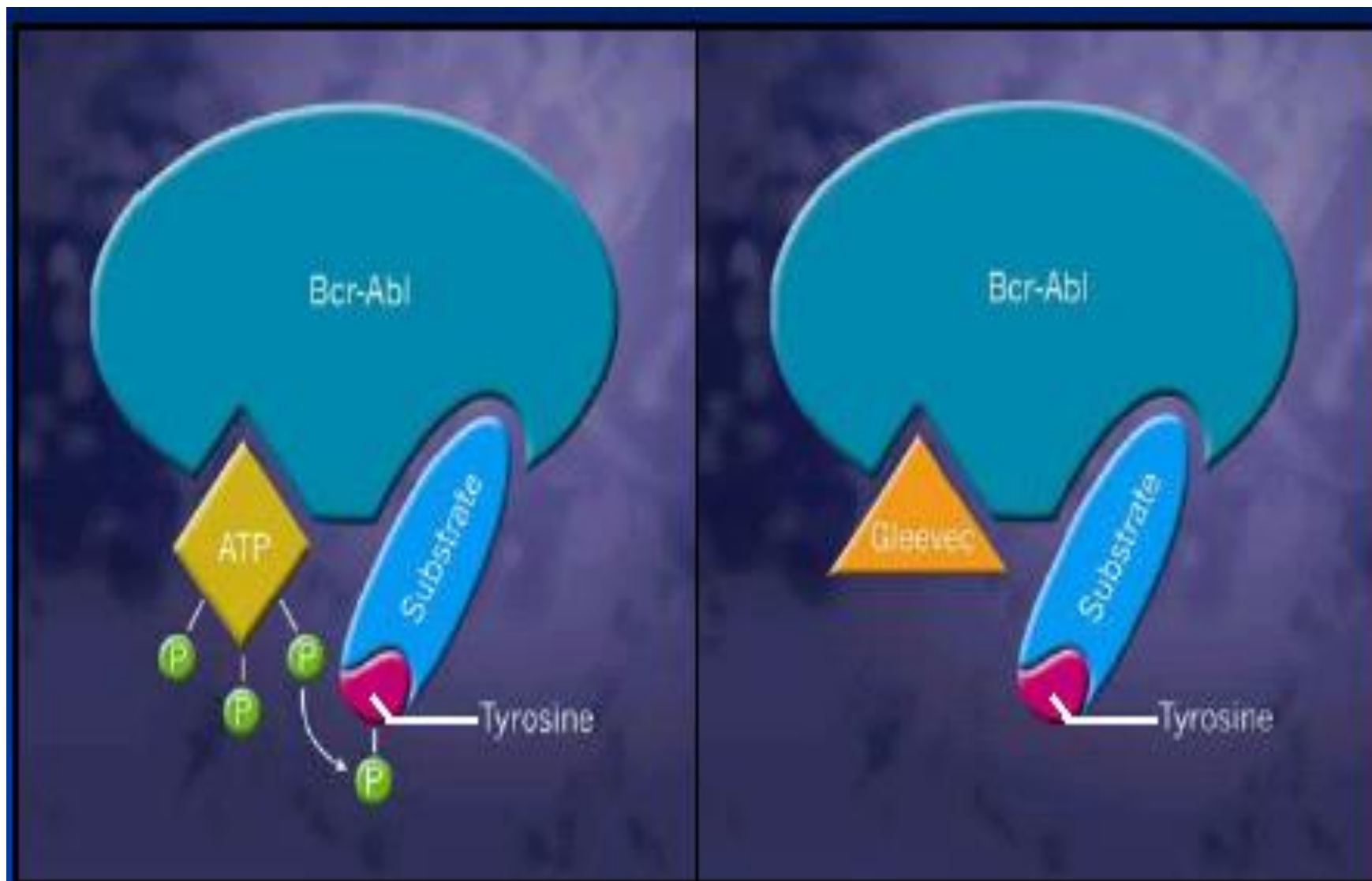


# CGP57148; STI571; imatinib; Glivec

TK inhibitory activity  
Stability to hydrolysis

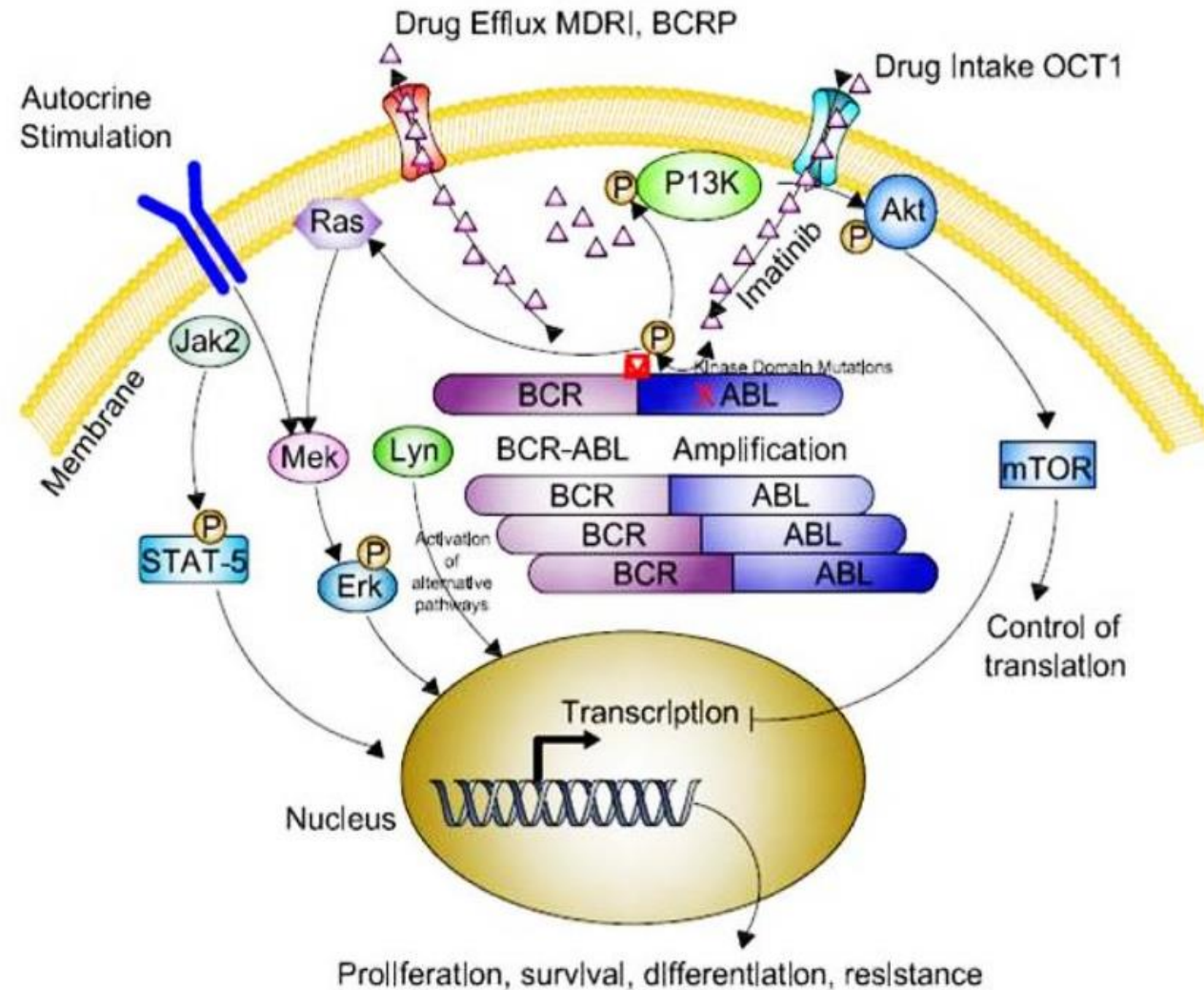


1992



# Resistance mechanism in Chronic Myeloid Leukemia

Principal mechanisms involved in dependent and independent BCR-ABL mechanisms are shown



# Treatment

## Imatinib mesylate (Gleevec)

- Inhibits activity of mutant tyrosine kinase by blocking ATP binding
- Imatinib has less toxicity, is easier to administer, and induces higher hematologic (90 percent vs. 75percent), cytogenetic (40 percent vs. 10 percent) and molecular (7% vs. 2 %) types of remission
- Dose: 400mg/d orally (maximal dose 600-800mg/d in two divided doses)

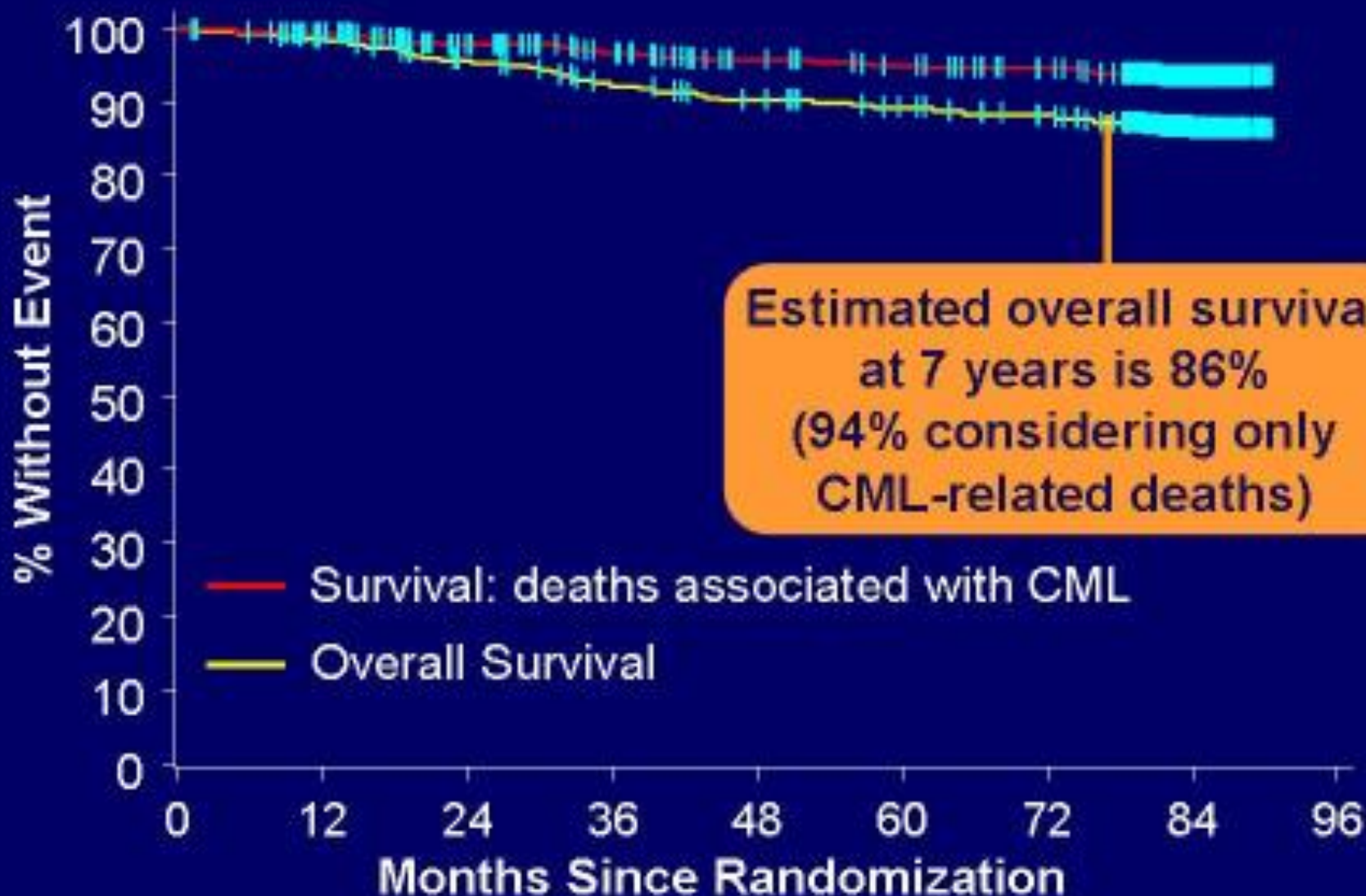
# Treatment

## Imatinib mesylate

Side effects: nausea, vomiting, edema, muscle cramps, diarrhea, headache, abdominal pain- usually low-grade

The drug can be used prior the alloSCT if eligible, or nonmyeloablative SCT for older patient

## IRIS: Overall Survival: Imatinib Arm



## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej

### **IMATYNIB**

- Lekiem 1-lini terapii jest imatynib (Gleevec, STI571). Rejestracja leku przez FDA (*Food and Drug Administration*) miała miejsce w maju 2001 roku, w 2003 roku został wprowadzony na rynek Polski
- Mechanizm działania leku polega na interakcji z miejscem wiążącym adenozynotrójfosforan (ang. ATP-binding site) kinazy BCR-ABL
- Reakcja ta zachodzi jedynie w przypadku, gdy kinaza przyjmuje konformację nieaktywną
- W procesie wiązania imatynibu (IM) z cząsteczką kinazy BCR-ABL kluczową rolę odgrywa łańcuch boczny treoniny w pozycji 315. Umożliwia on wytworzenie stabilizującego wiązania wodorowego z drugą grupą aminową cząsteczki IM
- Z tego powodu mutacje punktowe genu BCR-ABL prowadzące do zmian aminokwasowych w pozycji 315 białka skutkują niemożnością przyłączenia cząsteczki leku, a klinicznie opornością na IM



## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej **IMATYNIB (2)**

- Dawkowanie leku u chorych na PBSz zależy od fazy choroby. I tak, w fazie przewlekłej dawka doustna wynosi 1x 400 mg dziennie, w fazie akceleracji choroby 600mg dziennie, a w fazie przełomu blastycznego 800mg dziennie
- Biodostępność IM po podaniu doustnym sięga 98%. Stężenie maksymalne leku w osoczu osiąga maksimum po około dwóch godzinach od podania doustnego ( $T_{1/2}$  18 godzin)
- Przyjmowanie pokarmów nie wpływa znacząco na wchłanianie jelitowe IM. Niektóre z pokarmów (np. sok z grapefruitów) w wyniku interferencji z mechanizmami metabolizmu leku mogą zmniejszać jego skuteczność kliniczną lub nasilać toksyczność terapii
- W osoczu IM wiąże się w 85-95% z białkami, głównie z  $\alpha$ 1-glikoproteina oraz albuminami
- Lek przenika jedynie w niewielkim stopniu przez barierę krew-mózg, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest stukrotnie niższe niż w osoczu

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej **IMATYNIB (3)**

- Dokomórkowy transport IM odbywa się przy udziale ludzkiego organicznego transportera kationów (ang. *human organic cation transporter*, białko hOCT-1), a w wydalaniu leku z komórek biorą udział transportery ABCB1 oraz ABCG2 (ang. *ATP-binding cassette*)
- Metabolizm IM odbywa się z udziałem cytochromu P450, głównie enzymów CYP3A4 oraz CYP3A5. Należy nadmienić, że metabolity leku nie mają właściwości inhibitorowych wobec kinazy BCR-ABL
- Po podaniu pojedynczej dawki leku osobom zdrowym doustnie 81% dawki leku ulega eliminacji w ciągu 7 dni poprzez drogi moczowe (13.2%; 5% w postaci niezmięnionej) i stolec (67.8%; 23% w postaci niezmięnionej)
- Dane farmakokinetyczne sugerują, że na klirens leku w większym stopniu wpływa upośledzenie funkcji wątroby niż upośledzenie czynności nerek. Dane kliniczne wskazują jednak na bardziej istotny wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę leku

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej

### **IMATYNIB (4)**

- Po podaniu doustnym w dawce 400mg lek jest dobrze tolerowany. Tolerancja wyższych dawek leku jest tylko nieznacznie gorsza od tej stwierdzanej przy dawkowaniu standardowym
- Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą: nudności, biegunki, obrzęki powłok (głównie twarzy w okolicy oczodołów), bóle mięśniowe oraz przybór wagi ciała. W większości przypadków objawy te mają niewielkie nasilenie
- Do rzadko występujących objawów ubocznych należą alergiczne zmiany skórne (wysypki plamisto-grudkowe) i zatrzymanie płynów (obrzęki uogólnione)
- W trakcie stosowania leku obserwuje się także objawy toksyczności hematologicznej pod postacią związanej ze stosowaniem leku granulocytopenii, małopłytkowości oraz niedokrwistości
- Działanie mielosupresyjne IM jest szczególnie wyraźne u chorych w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, u których zgodnie z rekomendacjami stosowane są wyższe dawki leków (odpowiednio 600 i 800mg)

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej

### **DAZATYNIB (1)**

- Do rejestracji dazatynibu (BMS-354825) przez FDA w USA doszło w czerwcu 2006, a do rejestracji w Polsce w 2007 roku. Pod względem budowy chemicznej dazatynib należy do 2-aminotiazoli, a pod względem czynnościowym do inhibitorów kinaz tyrozynowych grupy SRC
- Budowa leku jest dopasowana do struktury domen katalitycznych kinaz SRC. Z tego powodu lek wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznej
- Po podaniu doustnym dazatynib osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 0,5-6 godzin.  $T_{1/2}$  dla dazatynibu określono na 3 do 5 godzin
- Dane dotyczące biodostępności leku nie są znane
- Dazatynib w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg, jednak z uwagi na wysoką aktywność inhibitorową wobec kinazy tyrozynowej BCR-ABL jest on skuteczny w przypadkach zajęcia centralnego układu nerwowego przez proces białaczkowy

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej **DAZATYNIB (2)**

- Lek jest metabolizowany przy udziale cytochromu P450 (głównie izoenzymu CYP3A4)
- Z tego powodu induktory CYP3A4 mogą zmniejszać ekspozycję na dazatynib i obniżać jego skuteczność leczniczą
- W podobnym mechanizmie, inhibitory CYP3A4 (leki przeciwwirusowe, azole o działaniu przeciwgrzybiczym i makrolidy) zwiększają ekspozycję na lek i nasilają objawy toksyczne związane z jego stosowaniem
- Nie zaleca się także jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i H2 blokerów, bowiem wzrost pH soku jelitowego może zmniejszyć stężenie leku o nawet 60%
- Metabolity leku, w odróżnieniu od metabolitów IM, są aktywne biologicznie
- W wydalaniu dazatynibu z komórek uczestniczą transportery ABCB1 oraz ABCG2 (ang. *ATP-binding cassette*)
- Główną drogą wydalania leku jest kał

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej **DAZATYNIB (3)**

- Tolerancja dazatynibu u chorych na PBSz jest nieco gorsza niż IM
- Do najczęściej występujących objawów ubocznych związanych ze stosowaniem leku należą uczucie zmęczenia, nudności, biegunki, anoreksja, bóle brzucha, bóle mięśniowe, bóle głowy, rumień skórny, zaburzenia elektrolitowe (hipokalcemia, hypofosfatemia) i przejściowy wzrost aktywności transaminaz i kreatyniny we krwi
- Rzadko występującym powikłaniem jest wysięk opłucnowy, nierzadko obustronny
- Prawdopodobieństwo wystąpienia wysięku opłucnowego jest większe u chorych otrzymujących wyższe dawki leku, np. u pacjentów z objawami przełomu blastycznego. Patomechanizm tego powikłania nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie przyczyną są zjawiska autoimmunologiczne
- U niektórych chorych powikłaniem stosowania dazatynibu może być wysięk osierdziowy

## Charakterystyka leków stosowanych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej

### **DAZATYNIB (4)**

- U części chorych w trakcie stosowania leku występują także objawy supresji szpiku, zwykle przemijające po przerwie w stosowaniu lub zmniejszeniu dawki leku (3-4 stopnia częściej u chorych z objawami akceleracji lub przełomu blastycznego)
- Najczęściej występującym powikłaniem jest małopłytkowość lub/i granulocytopenia. Małopłytkowość może prowadzić do wystąpienia epizodu krwawienia z przewodu pokarmowego lub krwawienia do CUN (odpowiednio u <4 i <1% chorych)
- Szczególną ostrożność zaleca się przy stosowaniu leku u chorych w trakcie leczenia antyagregacyjnego lub antykoagulacyjnego
- Objawy uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego występują sporadycznie. Dotyczą one głównie upośledzenia funkcji lewej komory serca, niewydolności serca a w badaniu elektrokardiograficznym wydłużenia odcinka QT
- Lek nie wykazuje krzyżowej nietolerancji z IM

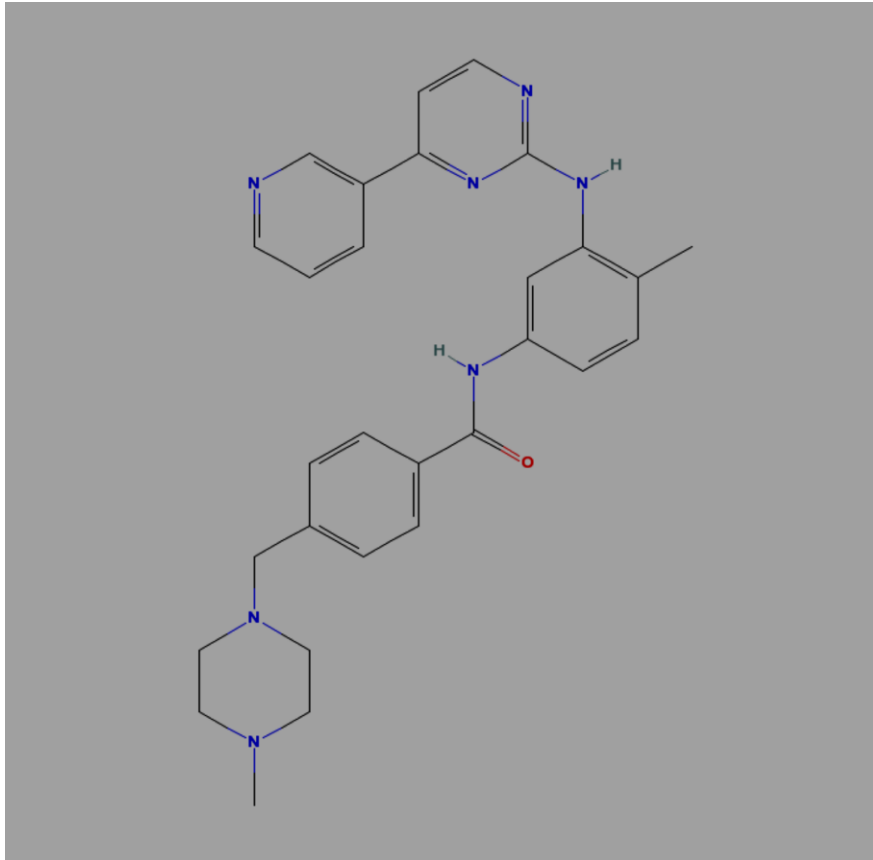




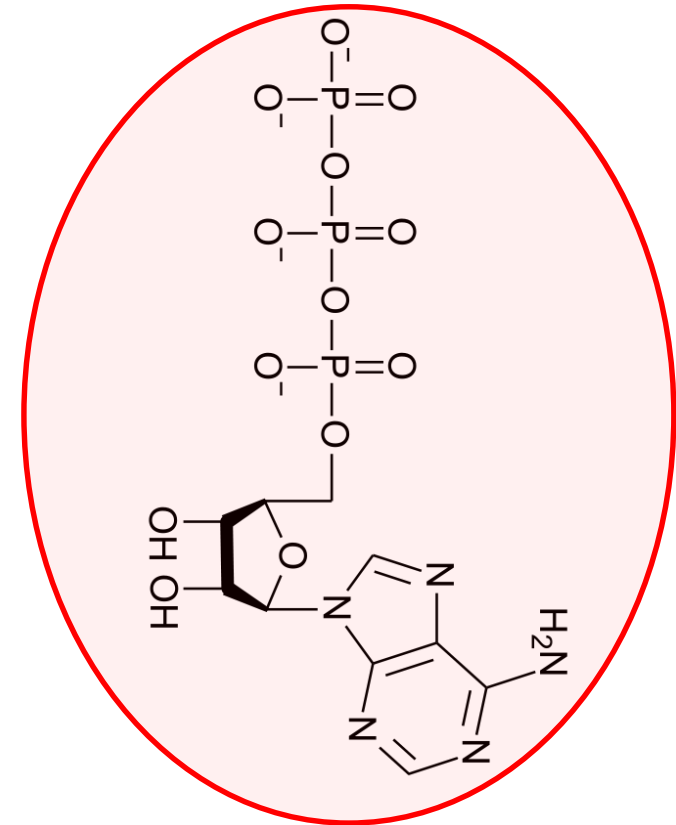
# Budowa chemiczna imatynibu (CGP 57148, STI517, Gleevec)

Nazwa chemiczna związku:

4-[[4-metylpiperazyn-1-yl)metyl]-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-ylopirymidyn-2-yl)amino]fenyl]benzamid.



*adenozynotrójfosforan, ATP*

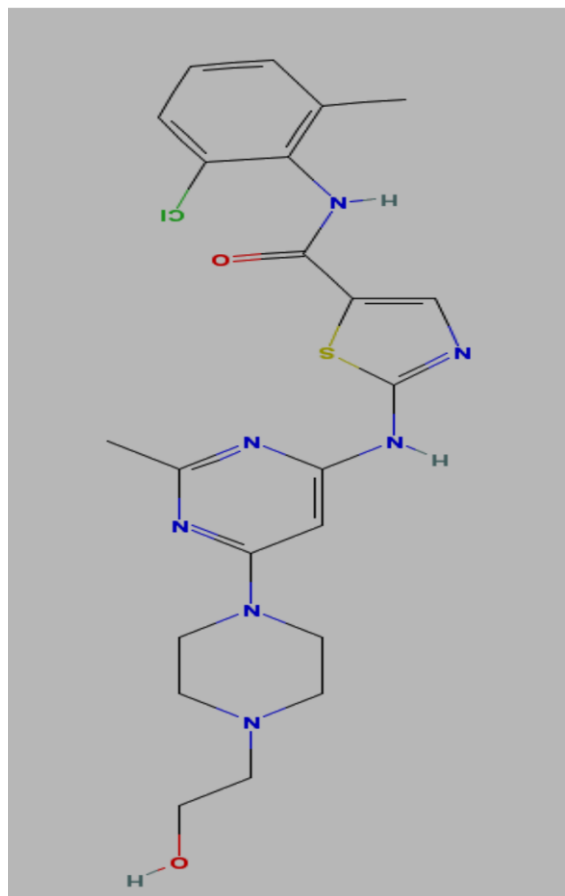


# Budowa chemiczna

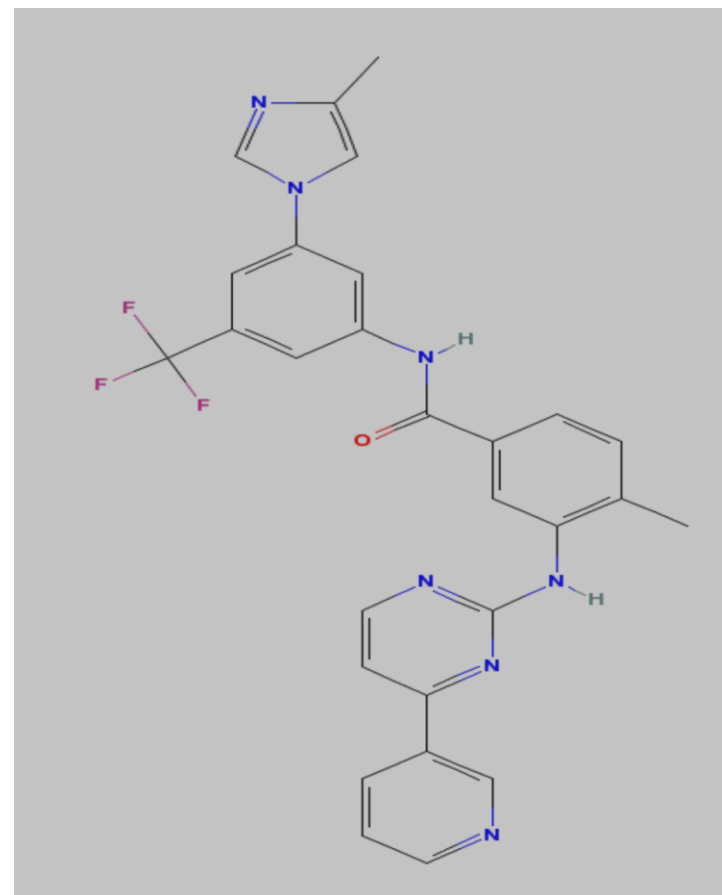
**A)** dazatynibu (N-(2-chloro-6-metylofenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroksyetyl)piperazyn-1-yl]-2-metylopyrimidyn-4-yl]amino]-1,3-tiazol-5-karboksyamid)

**B)** nilotynibu (4-metyl-N-[3-(4-metyloimidazol-1-yl)-5-(trifluorometyl)fenyl]-3-[(4-pirydyn-3-yl)opirymidyn-2-yl]amino]benzamid)

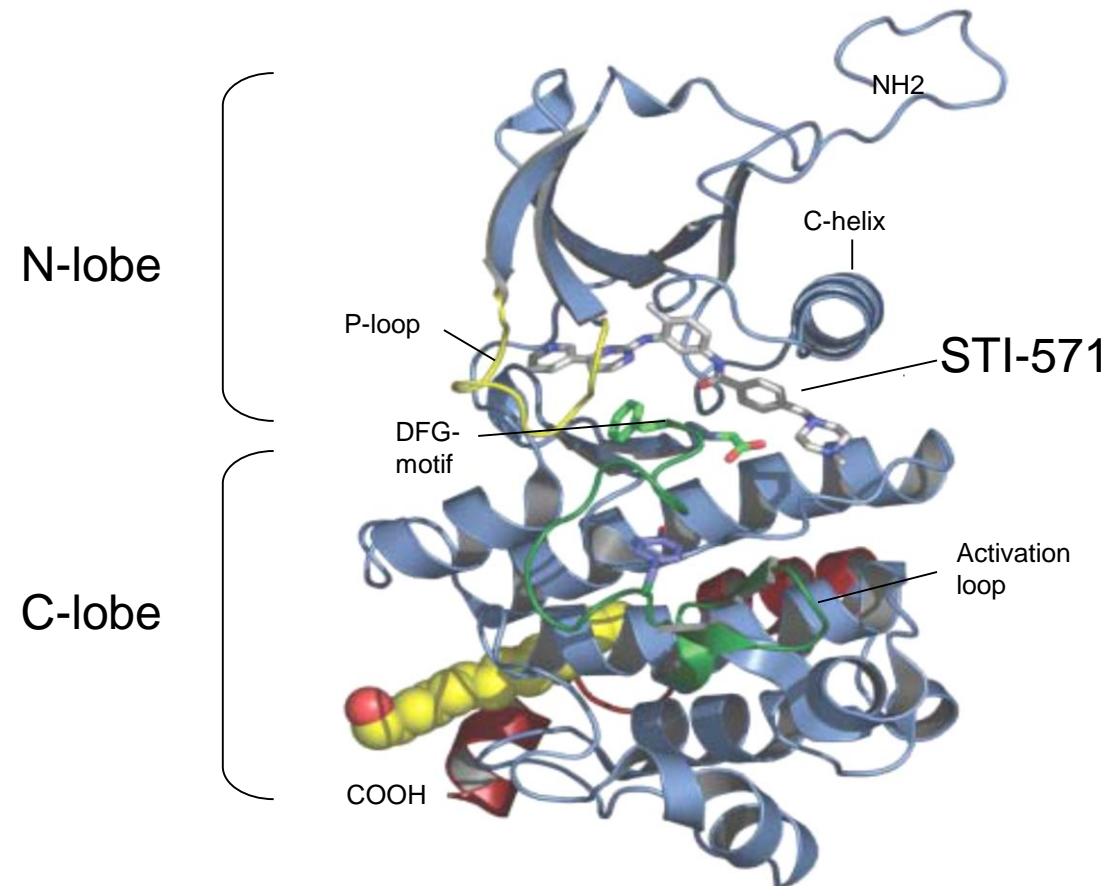
A



B



# Struktura krystalograficzna kinazy Abl z STI-571 (Imatynib)



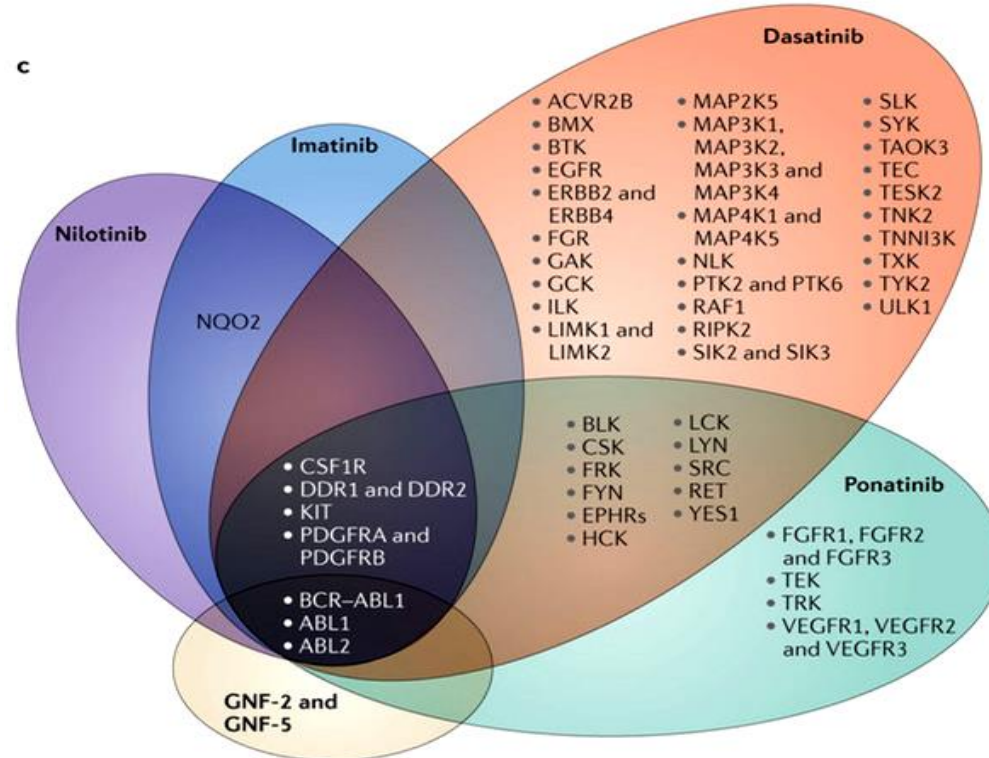
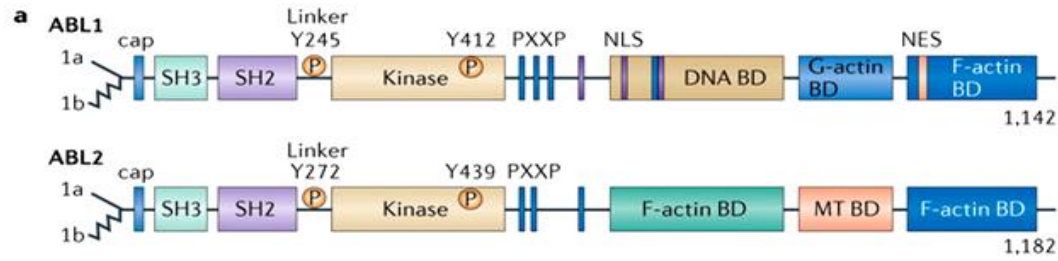
# Spektrum aktywności biologicznej inhibitorów kinaz tyrozynowych w stosunku do kinaz tyrozynowych

IMATYNIB	NILOTYNIB			DAZATYNIB	
ABL	ABL	ABL	TXK	ERBB2	MAPK14/p38
ARG	ARG	ARG	DDR1	ERBB4	alpha
BCR-ABL	BCR-ABL	BCR-ABL	DDR2	FAK	MYT1
KIT	KIT	KIT	ACK	GAK	NLK
PDGFR	PDGFR	PDGFR	ACTR2B	GCK	PTK6/Brk
DDR1	DDR1	SRC	ACVR2	HH498/TNNI3K	QIK
NQO2	NQO2	YES	BRAF	ILK	QSK
		FYN	EGFR/ERBB1	LIMK1	RAF1
		LYN	EPHA2	LIMK2	RET
		HCK	EPHA3	MAP2K5	RIPK2
		LCK	EPHA4	MAP3K1	SLK
		FGR	EPHA5	MAP3K2	STK36/ULK
		BLK	EPHA8	MAP3K3	SYK
		FRK	EPHB1	MAP3K4	TAO3
		CSK	EPHB2	MAP4K1	TESK2
		BTK	EPHB4	MAP4K5/KHS1	TYK2
		TEC	EPHB6	MAPK11/p38 beta	ZAK
		BMX			

## Charakterystyka wysokoaktywnych inhibitorów kinaz tyrozynowych 2-generacji (według Kantarjian i Cortes, 2009)

Parametr	Dazatynib	Nilotynib
Siła działania inhibicyjnego (vs IM)	325	30
Cel główny	Kinazy Src, kinaza Abl	Kinaza Abl
Wiązanie z konformacją kinazy BCR-ABL	Aktywną i nieaktywną	Nieaktywną
Mutanty: - odporne	T315I	T315I, E255V
- o pośredniej wrażliwości	E255K/V, V299, F317L	E255K/V, Y253F/H, Q252H, F359V
Dawka standardowa (faza przewlekła)	100mg 1 x dziennie	400mg 2x dziennie
Częstość neutro- i trombocytopeni (3-4 stopień)	33/22%	31/33%
Główne objawy toksyczne	wysiłek opłucnowy, skaza małopłytkowa	↑ bilirubiny, aktywności amylazy we krwi
Hamowanie c-kit (vs IM)	↑	podobne
Hamowanie PDGFR (vs IM)	↑	podobne

# Modular domain structure of ABL family kinases (a) and molecular targets of different TKI inhibitors (c)



## Specificity of selected ABL TKIs:

imatinib (Gleevec, STI571; Novartis), nilotinib (Tasigna, AMN107; Novartis), dasatinib (Sprycel, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb), ponatinib (Iclusig, AP24534; Ariad Pharmaceuticals) and GNF-2, GNF-5 (allosteric inhibitors in preclinical studies).

The kinase selectivity profiles for imatinib, nilotinib, and dasatinib were generated based on the binding of cellular kinases to inhibitors immobilized on solid support matrices (reviewed previously in ). Ponatinib-sensitive kinases were identified by in vitro kinase assays; shown are targets with IC<sub>50</sub> values of less than 20 nM. Kinases sensitive to GNF-2 and GNF-5 were identified by in vitro kinase assays, ,

Relative TKI activity against known target tyrosine kinases as determined by the IC50, imatinib concentration that will inhibit phosphorylation of a given substrate by 50 %, for phosphorylation

	Bcr-Abl1	PDGFR	Kit	Src
Imatinib	100–1000 nm	10–100 nm	10–100 nm	1000–10,000 nm
Dasatinib	1–10 nm	1–10 nm	10–100 nm	<1 nm
Nilotinib	10–100 nm	10–100 nm	100–1000 nm	1000–10,000 nm
Bosutinib	10–100 nm	1000–10,000 nm	>10,000 nm	1–10 nm
Ponatinib	<1 nm	1–10 nm	10–100 nm	1–10 nm

# Oporność na IM

- Oporność pierwotna oznacza całkowity brak skuteczności terapii już od początku leczenia
- Odpowiedź suboptymalna może być klasyfikowana jako jedna z postaci oporności pierwotnej (częściowa oporność pierwotna)
- Z nabytą lub wtórną opornością mamy do czynienia wówczas gdy dochodzi do utraty odpowiedzi optymalnej w trakcie stosowania leku



# Oporność pierwotna na IM

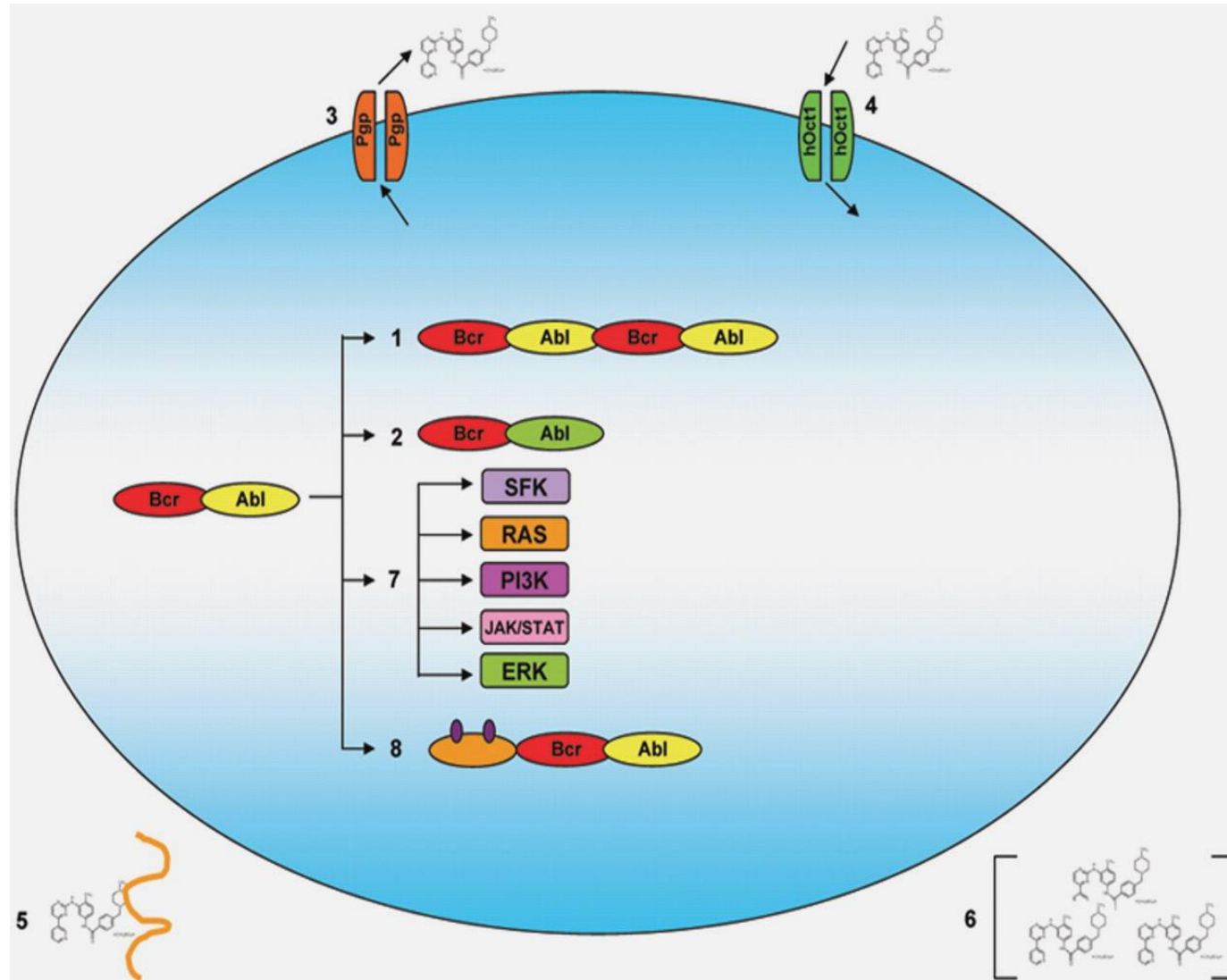
<b>Typ oporności</b>	<b>Definicja</b>
<b>Pierwotna; całkowita</b> <a href="#">[1]</a>	<b>Bez odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies (&gt;95% metafaz Ph+ ); lub</b>
	<b>Bez częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po &gt;12 miesiącach terapii (&gt;65% metafaz Ph+ w cytogenetyce klasycznej)</b>
<b>Pierwotna częściowa; partial</b> <a href="#">[2]</a>	<b>Częściowa, ale nie całkowita odpowiedź cytogenetyczna po 12 miesiącach terapii (1–65% metafaz Ph+ w badaniu met. klasycznej cytogenetyki)</b>
<b>Wtórna</b> <a href="#">[3]</a>	<b>Utrata całkowitej lub większej odpowiedzi cytogenetycznej; lub</b>
	<b>Utrata odpowiedzi cytogenetycznej; lub</b>
	<b>Progresja do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej</b>
<b>Inna</b> <a href="#">[4]</a>	<b>Nie spełniająca żadnego z powyższych kryteriów (np. odpowiedź całkowita cytogenetyczna przy suboptymalnej odpowiedzi molekularnej)</b>

1. Burgess MR, Sawyers CL. Treating imatinib-resistant leukemia: the next generation targeted therapies. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:918–30.
2. Martinelli G, Soverini S, Rosti G, Cilloni D, Baccarani M. New tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90:534–41.
3. Hochhaus A, Erben P, Ernst T, Mueller M. Resistance to targeted therapy in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol*. 2007;44:15–24.
4. Hochhaus A, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002;16:2190–6.

# Oporność pierwotna

- obecna u 10-15% chorych leczonych IM
- dane na temat oporności pierwotnej na NILO i DAZA niedostępne (prawdopodobnie niska częstość)
- mechanizm odpowiedzialny złożony i prawdopodobnie różny w poszczególnych przypadkach

# Proponowane mechanizmy oporności na IM

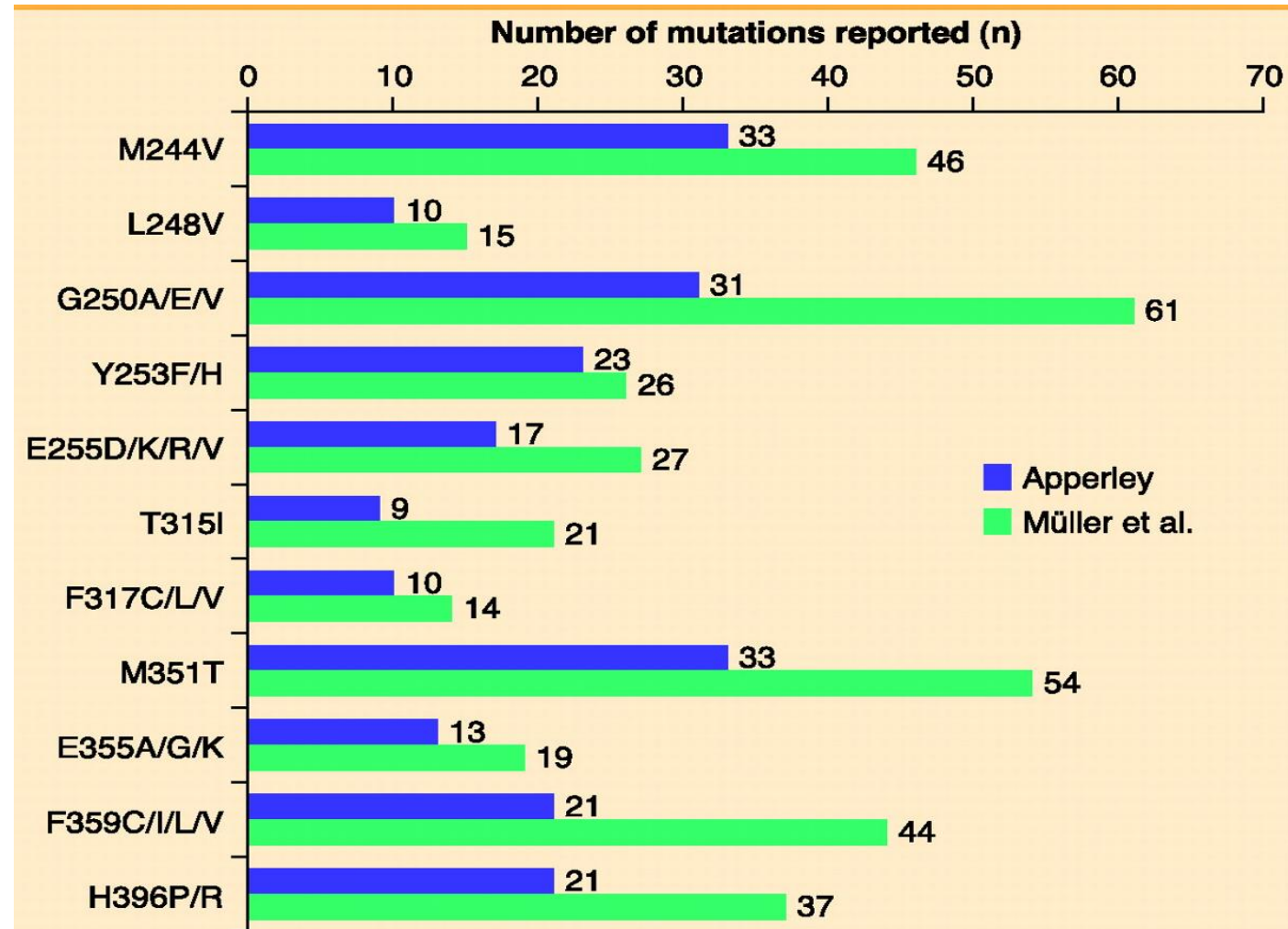


- 1) duplikacja lub amplifikacja sekwencji *BCR-ABL*
- 2) mutacje *BCR-ABL*
- 3) eksport IM przez glikoproteinę P
- 4) import IM przez hOCT-1
- 5) wiązanie IM przez 1-AGP
- 6) zmienność stężenia IM w osoczu
- 7) aktywacja alternatywnych szlaków przekazywania sygnału dla wzrostu
- 8) zaburzenia epigenetycznej regulacji ekspresji *BCR-ABL*

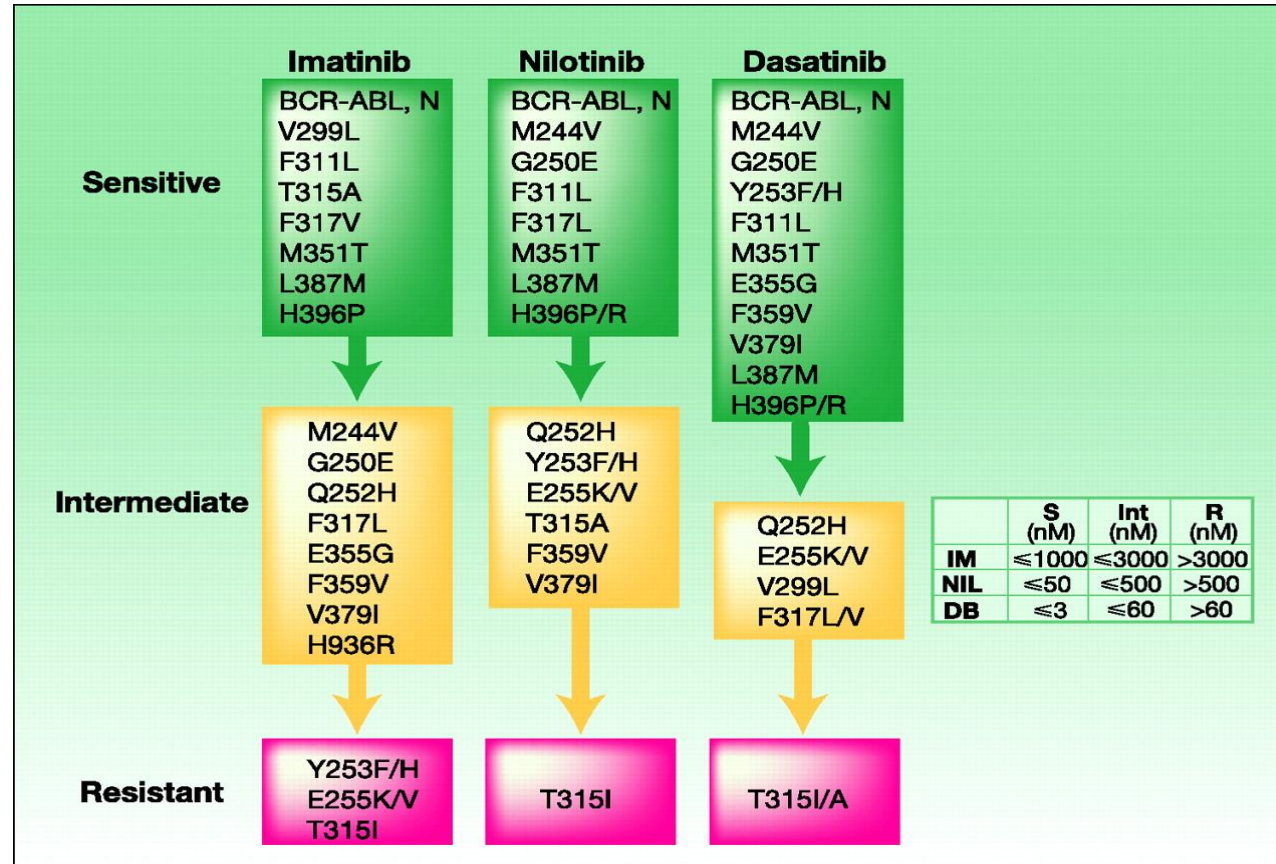
# Przyczyny oporności na IKT

<b>Niezależne od <i>BCR-ABL1</i></b>	<b>Zależne od <i>BCR-ABL1</i></b>
<b>Zależne od pacjenta</b> - niskie compliance	Zwiększona ekspresja BCR-ABL1
	Mutacje domeny kinazowej BCR-ABL
<b>Farmakologiczne</b> - słaba absorpcja jelitowa - interakcje lekowe - wiązanie z białkami osocza	-
	-
	-
	-
<b>Związane z komórkami białaczkowymi</b> - heterogenność komórek PBSz - obniżony poziom transporterów (hOCT1) - podwyższona aktywność eksporterów(ABCB1, ABCG2)	-
	-
	-
Śpiące komórki macierzyste (QSCs)	-
Ewolucja klonalna	-
Nadekspresja SRC	

## 11 najczęściej występujących mutacji BCR-ABL u chorych z PBSz w fazie przewlekłej po leczeniu IM

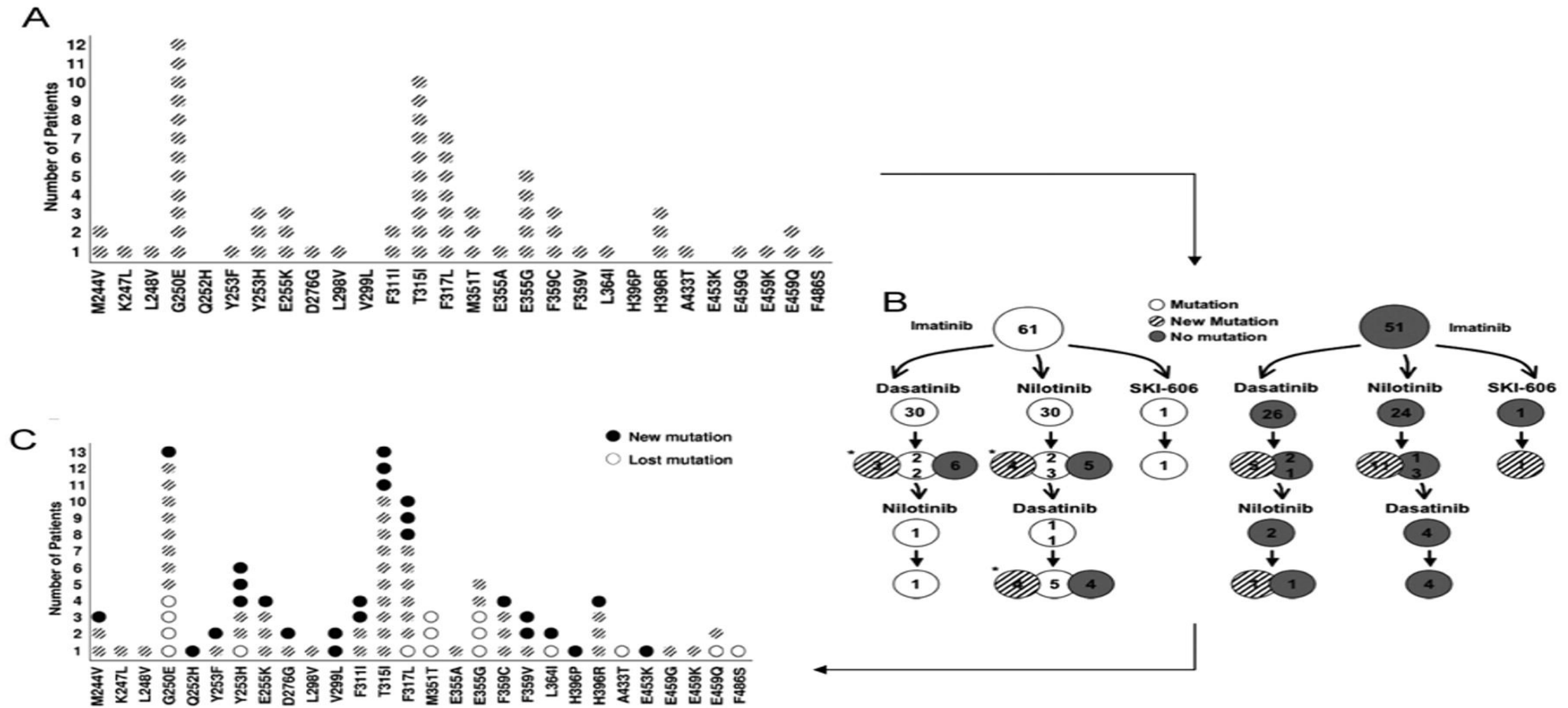


# Mutacje *BCR-ABL* a skuteczność IKT w warunkach in vitro



Oporność na IKT w wyniku  
leczenia sekwencyjnego

# Mechanizm pojawiania się mutacji u chorych z PBSz Ph+ opornych na IM leczonych IKT 2-generacji

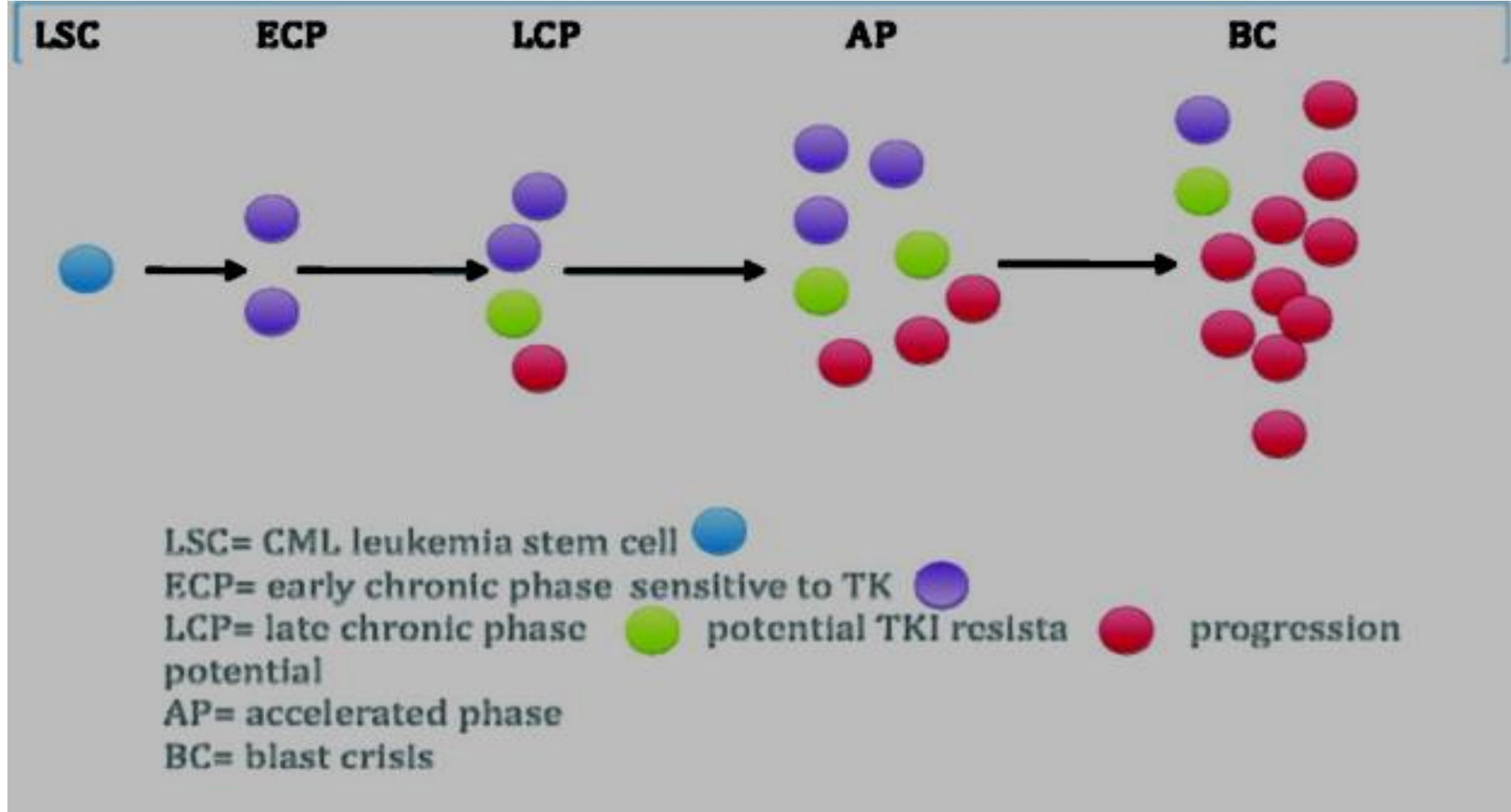


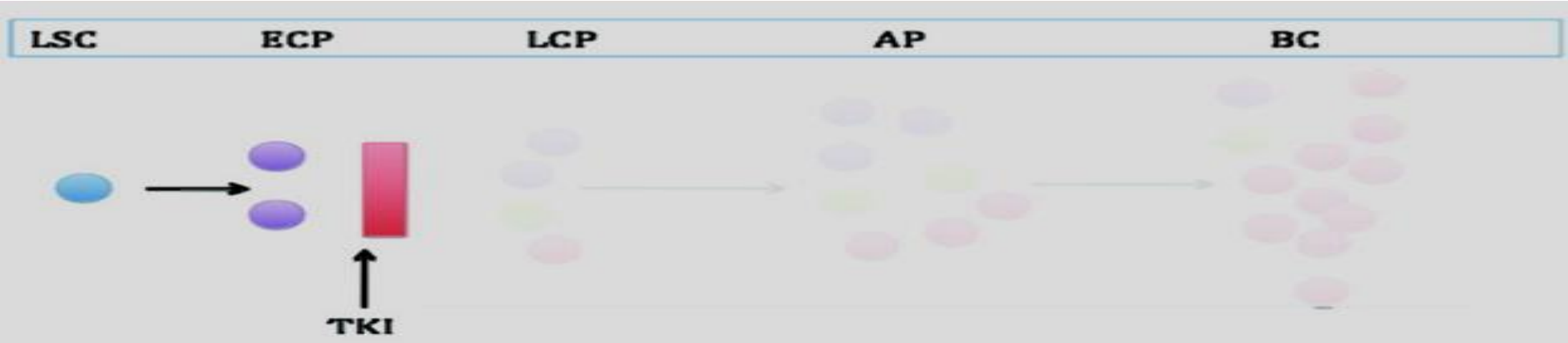
- A) Mutacje wykryte u 61 chorych opornych na IM
- B) Chorzy oporni na IM (z lub bez mutacji wyjściowo) leczeni IKT 2-linii (3-linii)
- C) Lokalizacja i częstość pojawiania się/zaniku mutacji *BCR-ABL* po zastosowaniu leczenia 2- i 3-linii



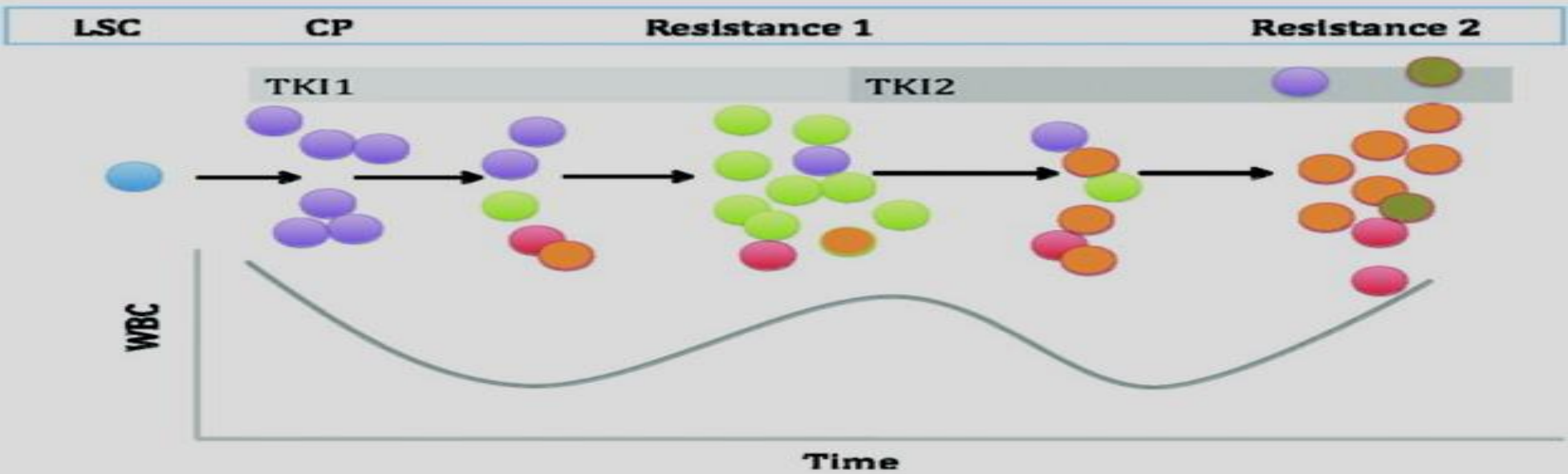
# **Ewolucja klonalna PBSz w trakcie leczenia IKT**

# Uproszczony schemat rozwoju i ewolucji PBSz





**C**      **The natural selection of resistant clones**



# Oporność mutacyjna na DAZA lub NILO (defekty low-level) po niepowodzeniu terapii za pomocą IM

Bezpośrednie sekwencjonowanie (DS) może nie wykrywać obecności mutacji KD *BCR-ABL* w niskim mianie

→ w celu zbadania częstości ich występowania oraz wpływu na wynik terapii IKT zastosowano wysokowydajną metodę mass spec opartą o technikę chip; N = 222 (CP: n = 102; AP: n = 64; BC: n = 56)

Retrospektywna ocena sekwencji *BCR-ABL* przed włączeniem terapii za pomocą dazatynibu (n = 131) lub nilotynibu (n = 91)

→ częstość mutacji u chorych z opornością na dazatynib lub nilotynib:

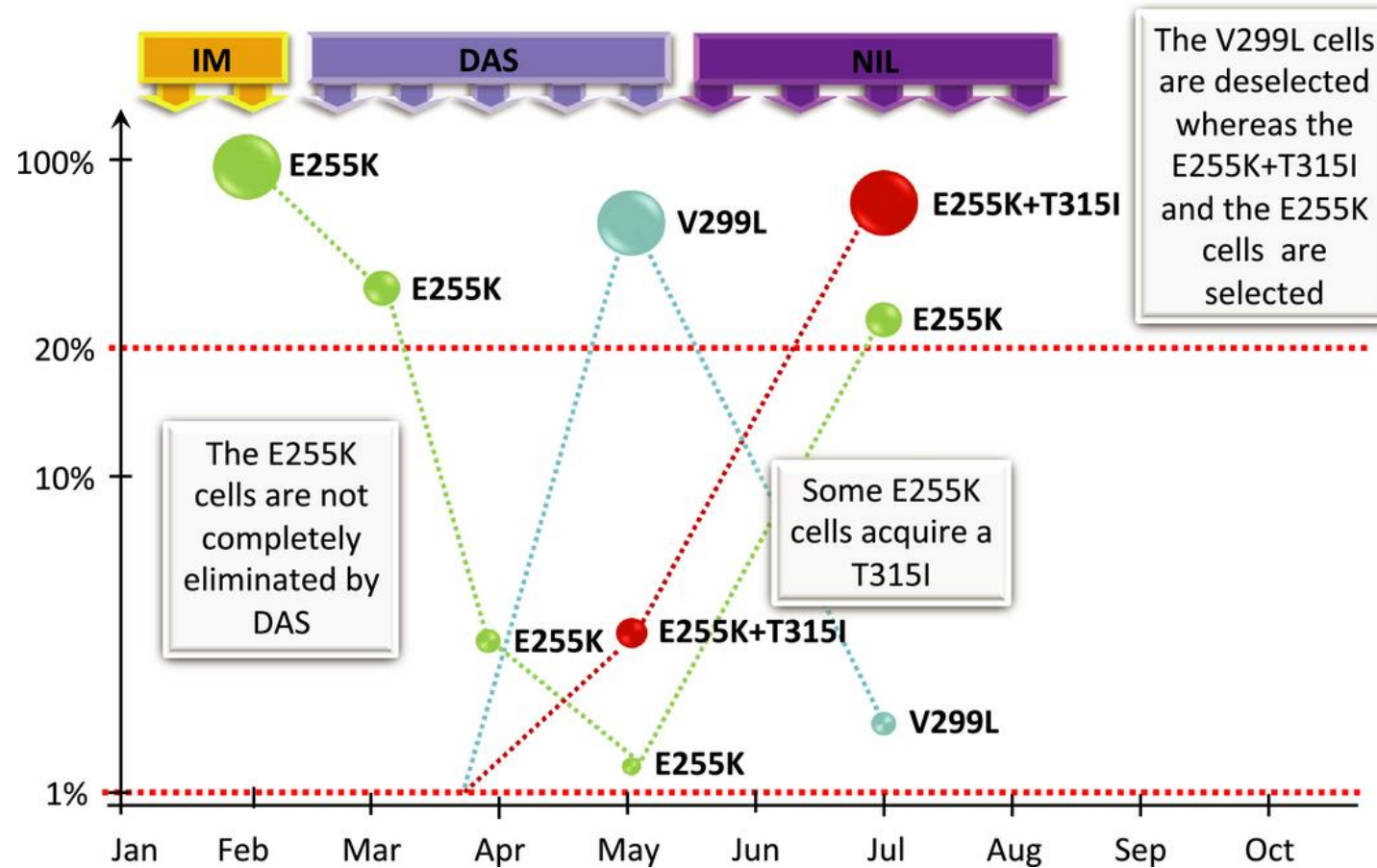
**DS 23% vs mass spec 32%**

## Wpływ obecności mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie oporności na Dazatynib/Nilotynib na odsetek uzyskiwanych CCyR

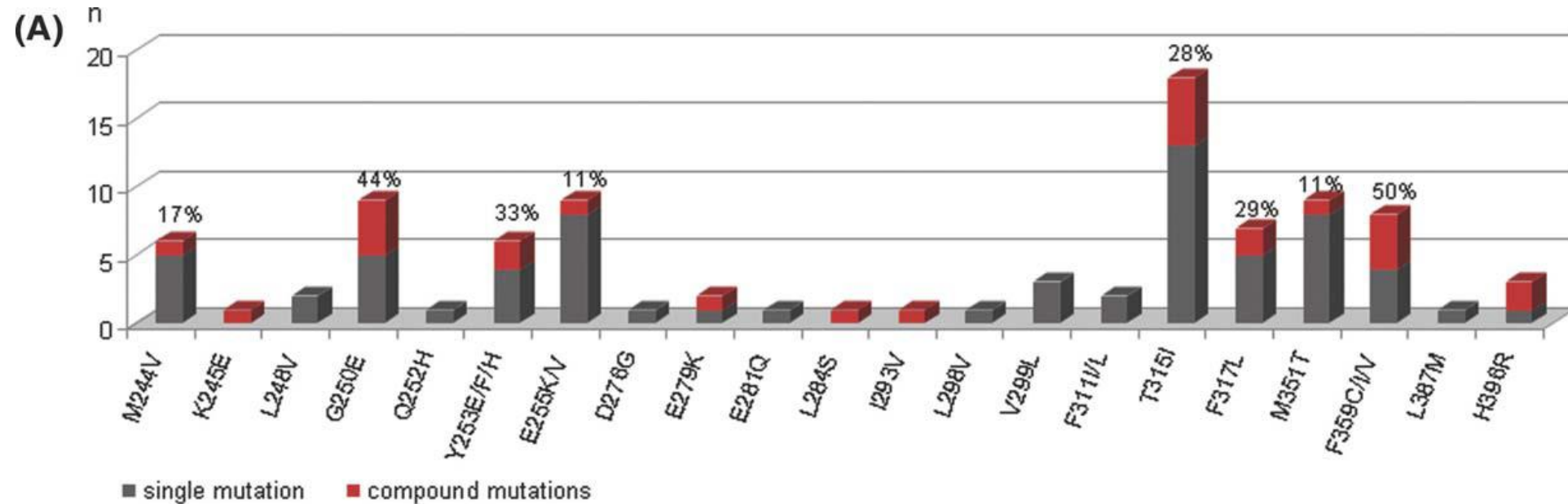
CCyR zależnie od wyjściowo obecnych mutacji				
Mutacje	n	Sekwencjonowanie	CCyR, %	P Value
Oporne na dazatynib/nilotynib	26	Bezpośrednie	0	< .0001
Oporne na dazatynib/nilotynib	19	Jedynie Mass spec	16	
Inne	95	DS i/lub mass spec	41	
Żadne	82	DS i/lub mass spec	43	

- Identyfikacja za pomocą mass spec obecności wyjściowo mnogich mutacji genu *BCR-ABL* (n = 60) powiązana jest ze znacząco niższym prawdopodobieństwem uzyskania CCyR po 18 miesiącach terapii (w porównaniu do ≤ 1 defektu obecnego wyjściowo (n = 162),  $P < .0001$ )
  - U ~ 50% chorych obecne są mutacje odpowiedzialne za oporność

# The complex and dynamic landscape of mutant populations that underlie tyrosine kinase inhibitor resistance as assessed by ultra-deep sequencing (UDS)

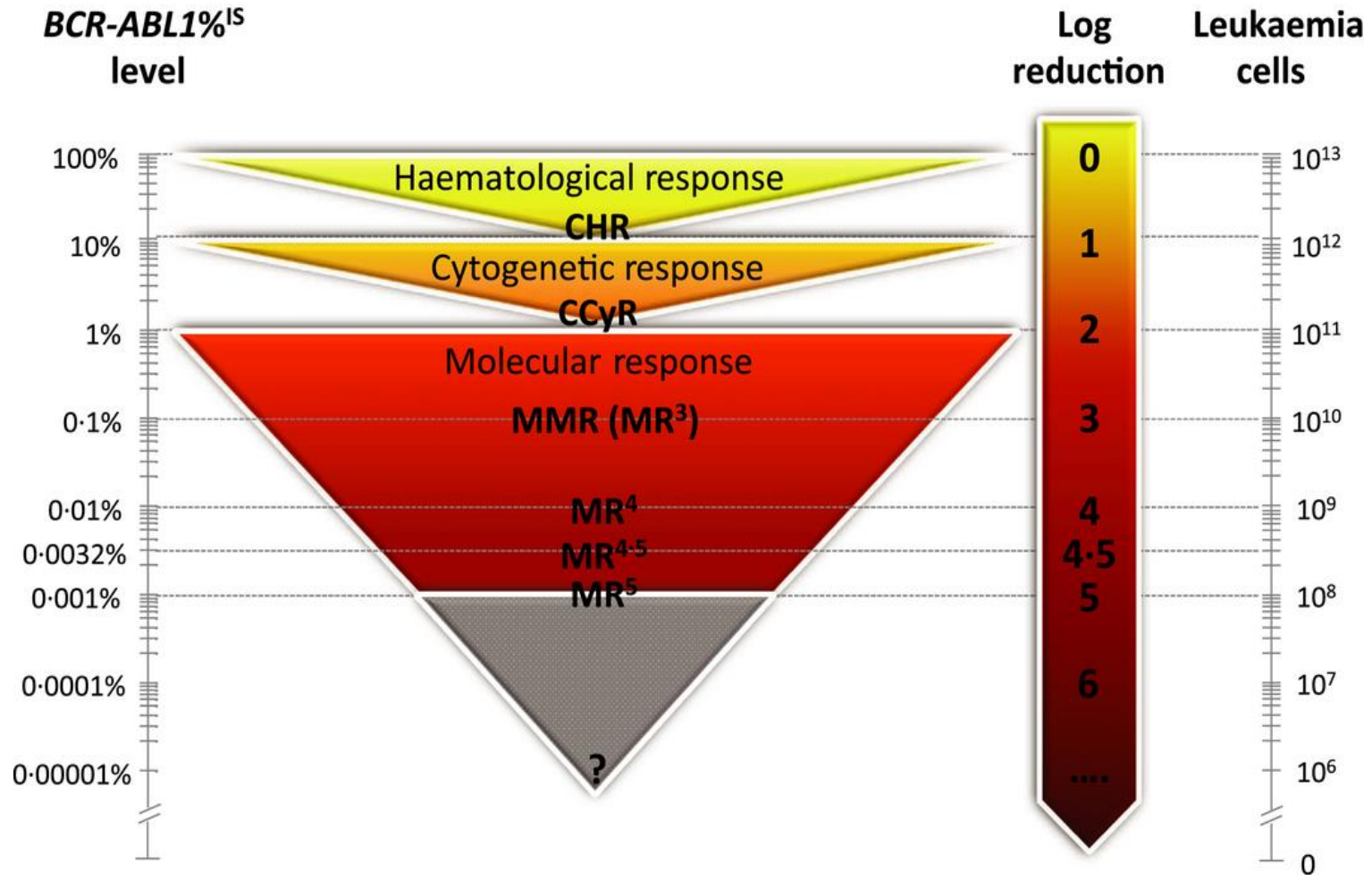


# Mutacje domeny kinazowej *BCR-ABL1* u chorych z pierwotną i wtórną opornością na IM n=79 (spośród 205)



DS pozwoliło na identyfikację obecności 27 różnych mutacji (ogółem 92 mutacje u 79 chorych)

# Key levels of molecular response (MR) on the International Scale (IS)





# Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

<b>Odpowiedź</b>	<b>Kryteria</b>
Całkowita hematologiczna	Całkowita normalizacja morfologii krwi, liczba krwinek białych < 10 g/l, liczba płytek < 450 g/l, nieobecność niedojrzałych komórek w rozmazie krwi obwodowej, prawidłowa wielkość śledziony
Częściowa hematologiczna	Podobnie jak w całkowitej odpowiedzi hematologicznej, ale obecne niedojrzałe komórki w rozmazie krwi, liczba płytek < 50% wartości przed leczeniem (jednak nadal > 450 g/l), splenomegalia obecna, ale stopień powiększenia śledziony < 50% wartości przed leczeniem

# Kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Jakość odpowiedzi cytogenetycznej	Przyjęty skrót	Definicja
Całkowita	CCyR	Nieobecność metafaz Ph+
Większa	MCyR	1–35% metafaz Ph+
Mniejsza	mCyR	36–65% metafaz Ph+
Minimalna	minCyR	66–95% metafaz Ph+
Brak odpowiedzi	noCyR	> 95% metafaz Ph+

# Kryteria rozpoznania odpowiedzi molekularnej u chorych z CML leczonych TKI

Jakość odpowiedzi molekularnej*	Przyjęty skrót	Definicja
Redukcja ilości kopi transkryptu BCR-ABL $\leq 4,5$ log	MR <sup>4,5</sup>	BCR-ABL <sub>1</sub> $\leq 0,003\%$ (IS)
Redukcja ilości kopi transkryptu BCR-ABL $\leq 4$ log	MR <sup>4</sup>	BCR-ABL <sub>1</sub> $\leq 0,01\%$ (IS)
Redukcja ilości kopi transkryptu BCR-ABL $\leq 3$ log (większa odpowiedź molekularna)	MR <sup>3</sup>	BCR-ABL <sub>1</sub> $< 0,1\%$ (IS)

\*- odpowiedź molekularna musi być dokonana metoda wystandaryzowanego RT-Q-PCR w oparciu o RNA wyizolowanego z kożuszka komórek jednojądrzastych krwi, a wynik wyrażony zgodnie z wymogami skali międzynarodowej (IS). Odpowiedź molekularną głęboką (deep molecular response, DMR) definiuje się jako niemożność wykrycia transkryptu BCR-ABL za pomocą techniki nested-PCR, przy jednoczesnej redukcji ilości kopii w ilościowej metodzie PCR poniżej granicy detekcji

## Zaproponowane przez *European LeukemiaNet* w 2013 roku kryteria oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib lub nilotynib) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
Wyjściowo	Nd	Wysokie ryzyko CCA Ph+ ( <i>major</i> )	Nd
3. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 10% i/lub Ph+ ≤ 35%	<i>BCR-ABL1</i> ≥ 10% i/lub Ph+ 36–95%	Bez CHR i/lub Ph+ > 95%
6. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 1% i/lub Ph+ 0	<i>BCR-ABL1</i> 1–10% i/lub Ph+ 1–35%	<i>BCR-ABL1</i> > 10% i/lub Ph+ > 35%
12. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1% i/lub Ph+ ≥ 1%
I następnie	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1%

Nd — nie dotyczy; CCA Ph+ — klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Ph+; CCA Ph<sup>-</sup> — klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Ph<sup>-</sup>; CHR — całkowita odpowiedź hematologiczna; CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna, MMolR — większa odpowiedź molekularna, *major route* — aberracje cytogenetyczne (wg częstości występowania) o typie:

+8,

+der(22),

i(17)(q10),

-14,

-18,

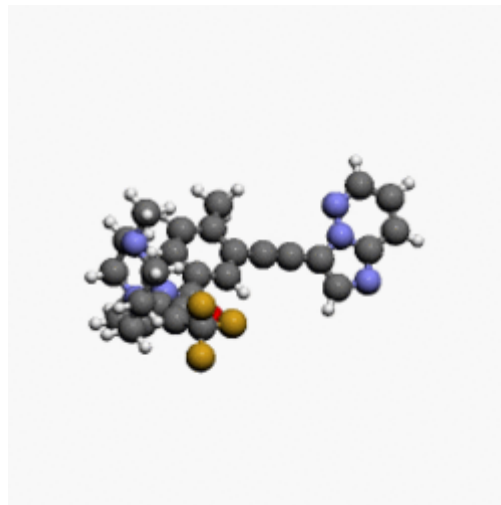
inne rzadko występujące zaburzenia +3,+8,+13,+14, +18, +19, +21

## Zaproponowane przez ELN kryteria oceny odpowiedzi na terapię 2-linii za pomocą TKI u chorych na CML po niepowodzeniu leczenia za pomocą IM

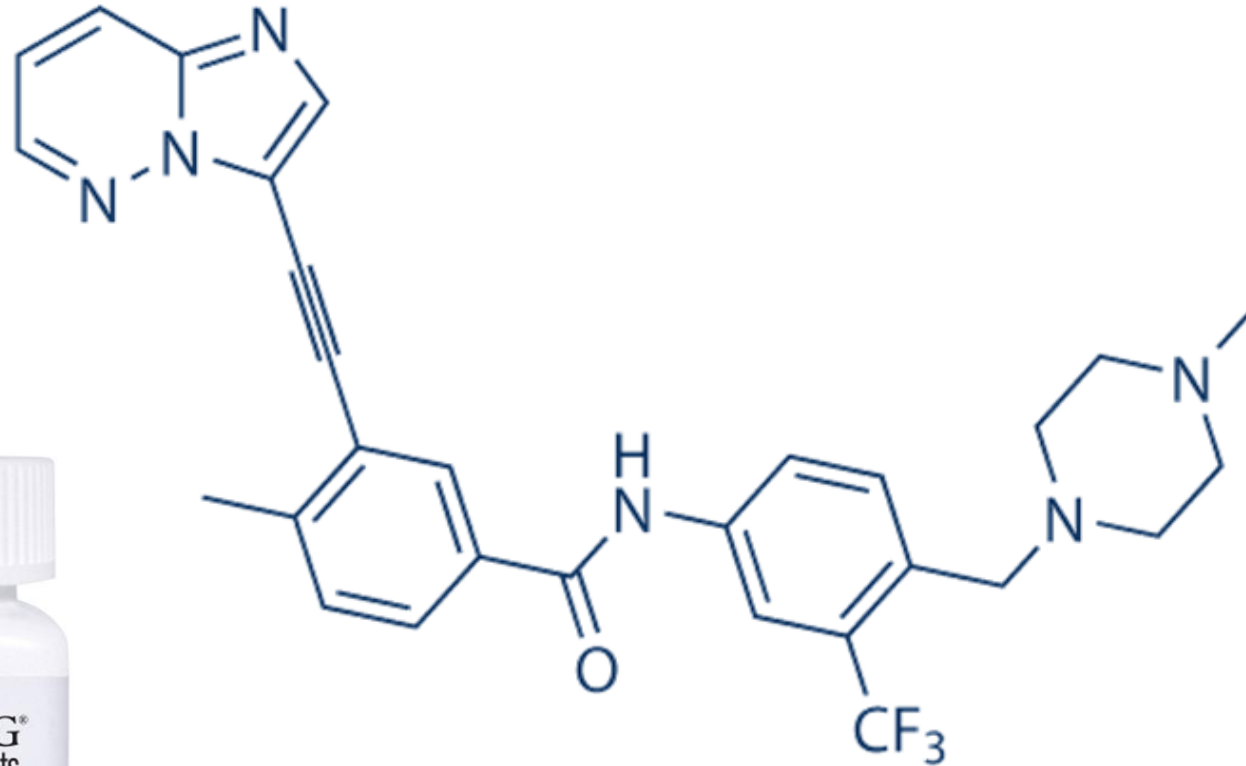
Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
Wyjściowo	Nd	Bez CHR lub utrata CHR na IM lub utrata CyR w trakcie leczenia 1 linii za pomocą TKI lub wysokie ryzyko	Nd
3 miesiąc	$BCR-ABL \leq 10\%$ i/lub $Ph^+ < 65\%$	$BCR-ABL > 10\%$ i/lub $Ph^+ 65-95\%$	bez CHR lub $Ph^+ > 95\%$ lub nowe mutacje
6 miesiąc	$BCR-ABL_1 \leq 10\%$ i/lub $Ph^+ < 35\%$	$Ph^+ 35-65\%$	$BCR-ABL > 10\%$ i/lub $Ph^+ > 65\%$ i/lub nowe mutacje
12 miesiąc	$BCR-ABL_1 < 1\%$ i/lub $Ph^+ 0\%$	$BCR-ABL_1$ pomiędzy 1-10% i/lub $Ph^+ 1-35\%$	$BCR-ABL > 10\%$ i/lub $Ph^+ \geq 35\%$ i/lub nowe mutacje
I następnie w każdej chwili	$BCR-ABL_1 \leq 0,1\%$	CCA/ $Ph^-$ (-7 lub 7q-) lub $BCR-ABL_1 > 0,1-1\%$	Utrata CHR lub Utrata CCyR lub PCyR Nowe mutacje Potwierdzona utrata MMR* CCA/ $Ph^+$

# Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL: **ponatynib (Iclusig)**

wskazania i skuteczność terapeutyczna



# Ponatinib (AP24534, Iclusig)



3-(2-Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide

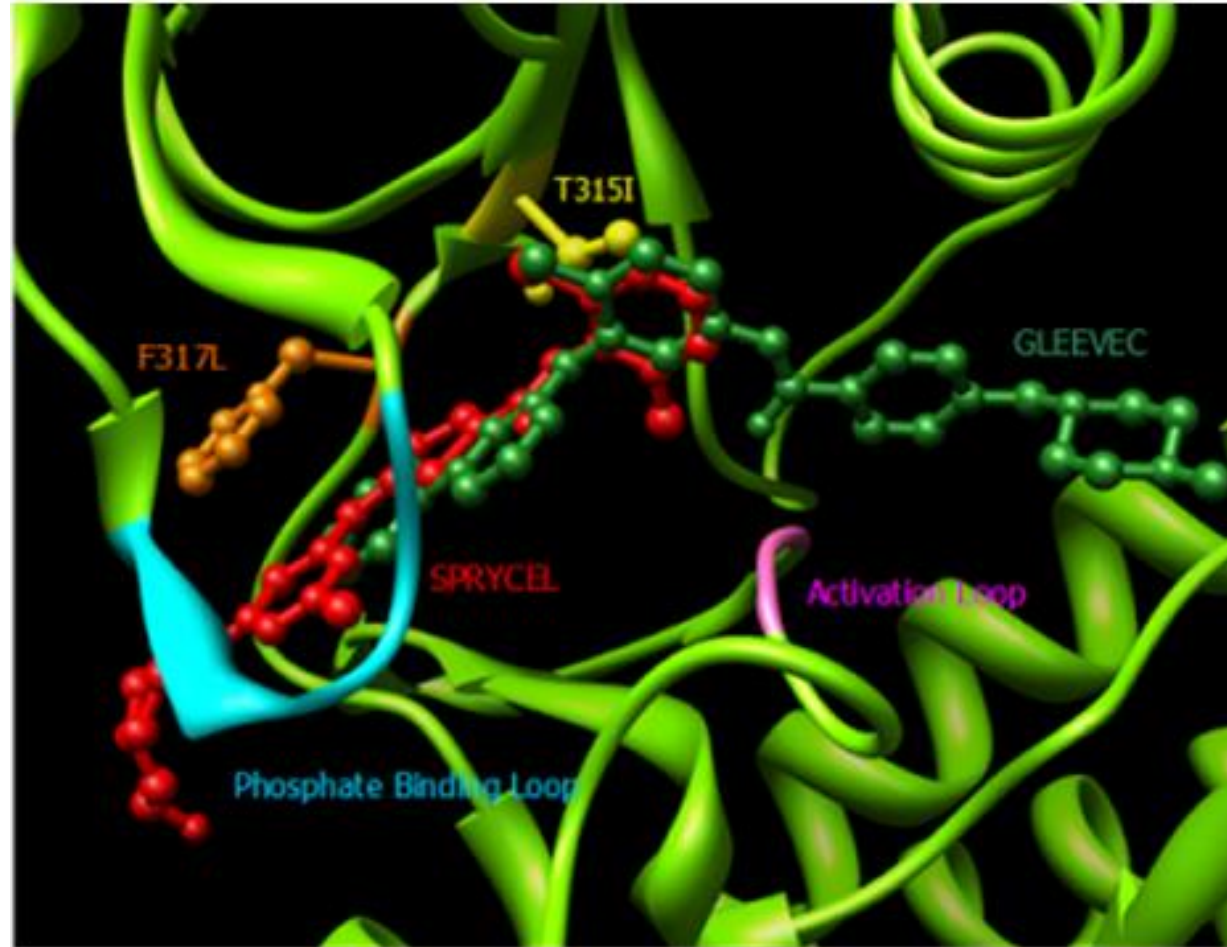
# Ponatinib

## charakterystyka

- Wywiera efekt inhibitorowy wobec kinazy tyrozynowej BCR-ABL
- hamuje aktywność kinaz rodziny SRC, KIT, RET, TIE2 oraz FLT3
- hamuje VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH

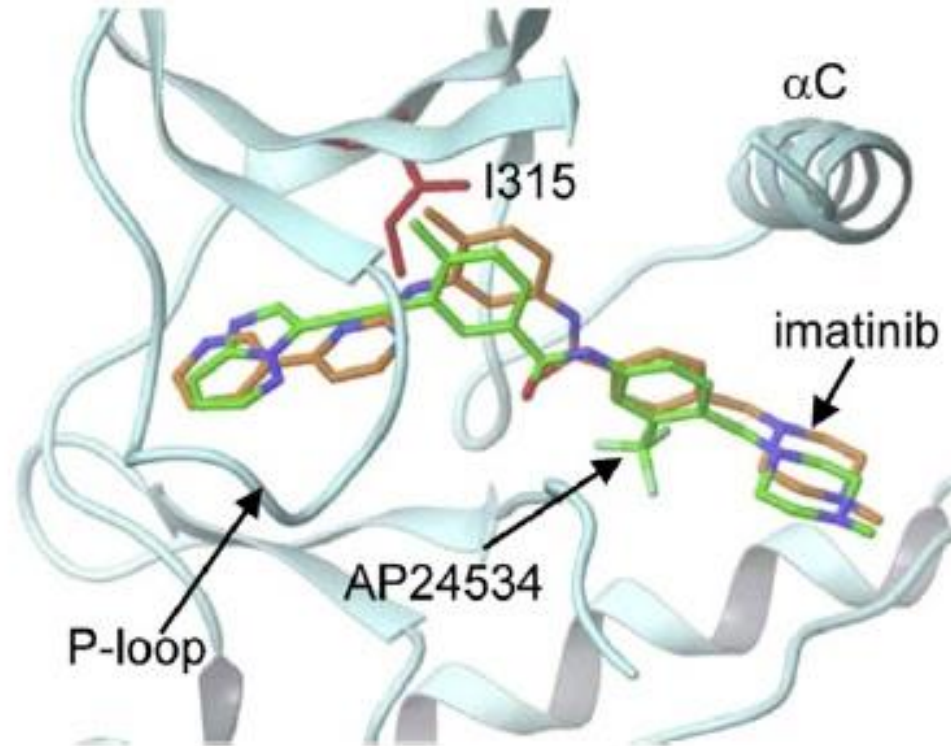


# Imatinib (Gleevec) and dasatinib (Sprycel) in the ATP-binding region of BCR-ABL kinase

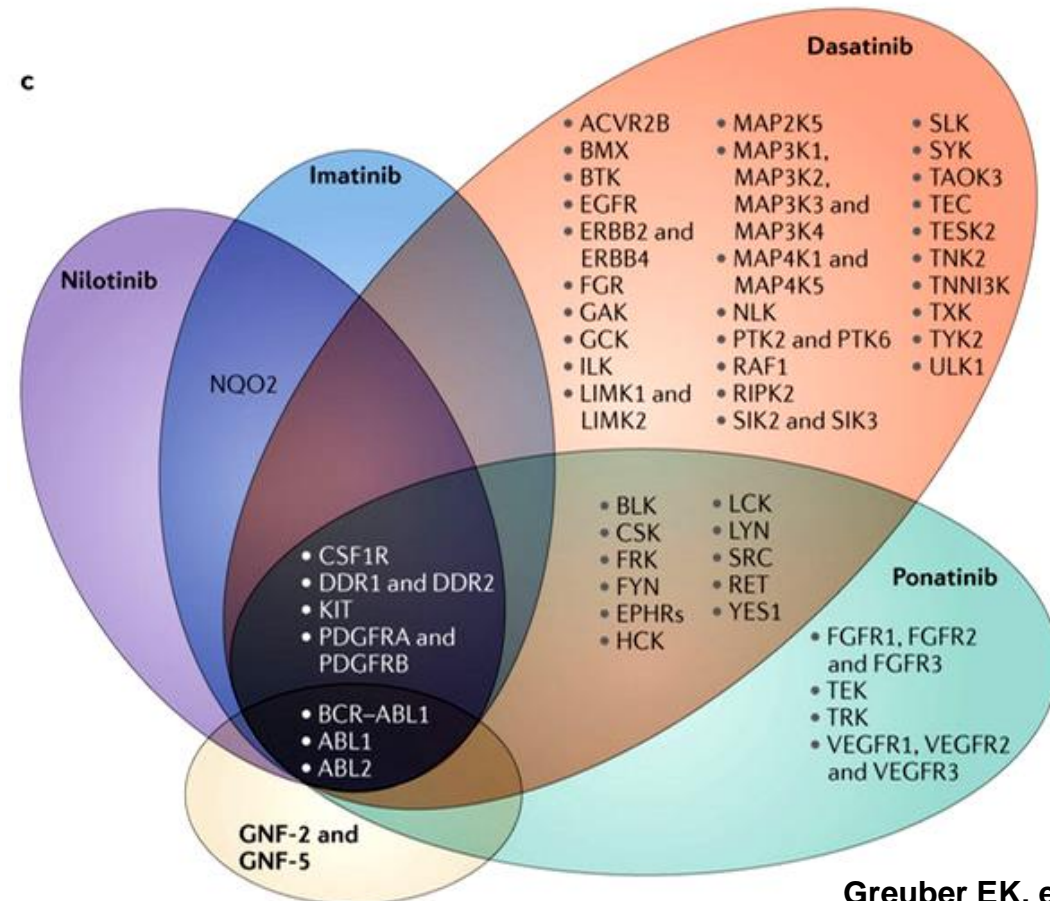
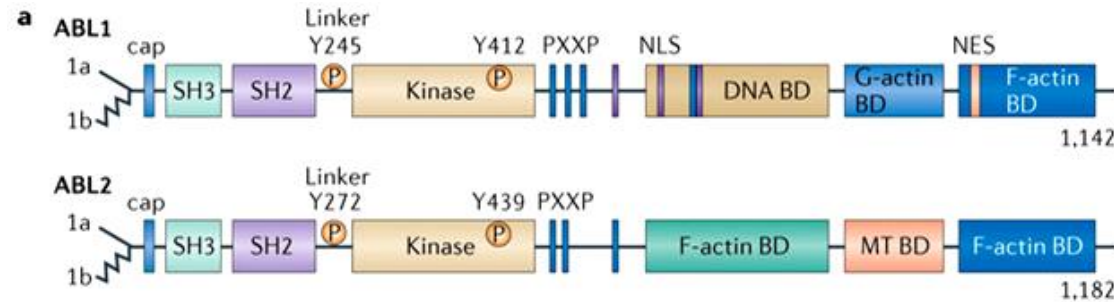


T315I (top in the yellow) interfering with the fitting of these drugs in the binding region

# Ponatinib (AP24534, Iclusig)

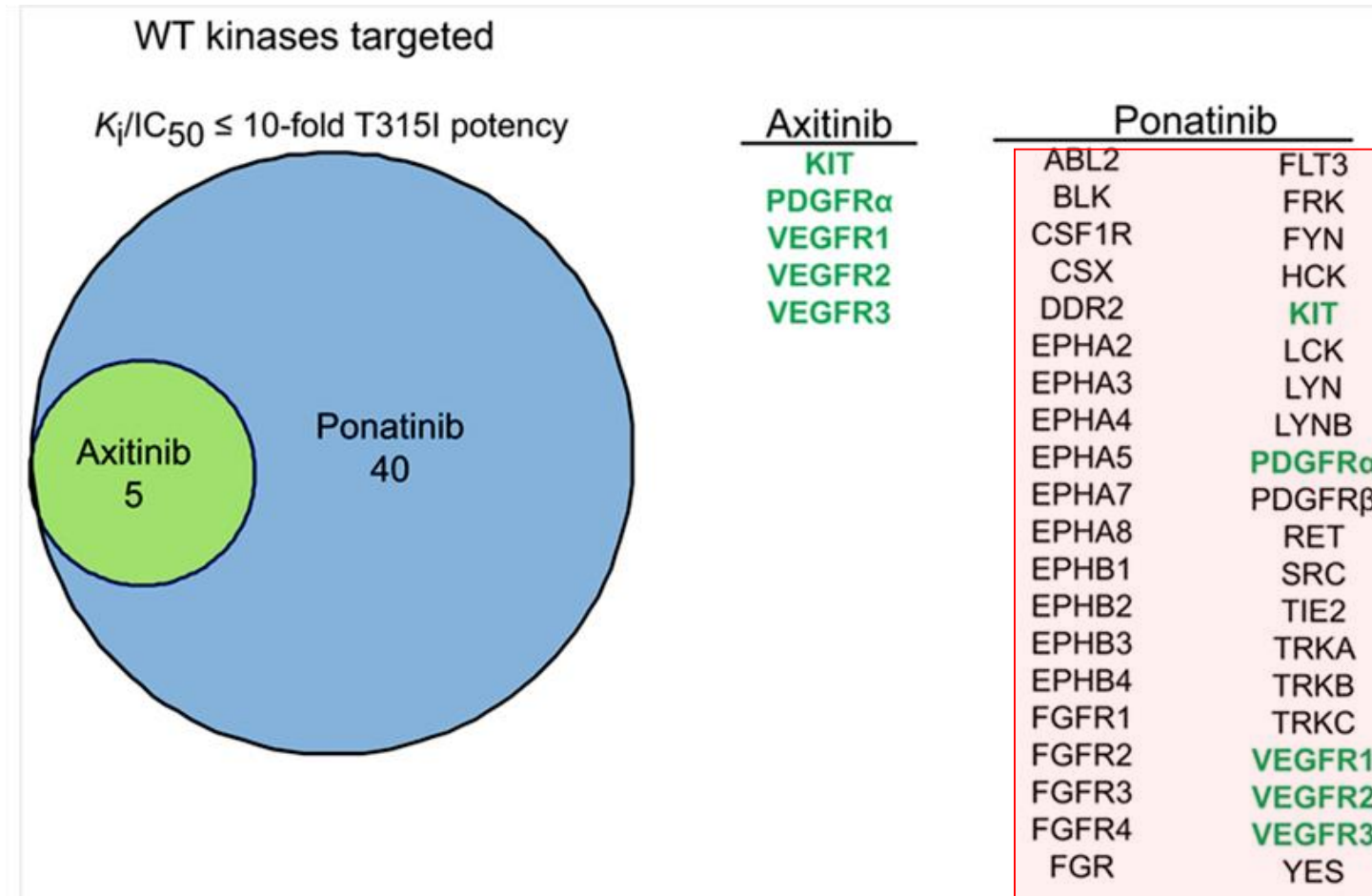


# Modular domain structure of ABL family kinases (a) and molecular targets of different TKI inhibitors (c)



Specificity of selected ABL TKIs: imatinib (Gleevec, STI571; Novartis), nilotinib (Tasigna, AMN107; Novartis), dasatinib (Sprycel, BMS-354825; Bristol-Myers Squibb), ponatinib (Iclusig, AP24534; Ariad Pharmaceuticals) and GNF-2, GNF-5 (allosteric inhibitors in preclinical studies). The kinase selectivity profiles for imatinib, nilotinib, and dasatinib were generated based on the binding of cellular kinases to inhibitors immobilized on solid support matrices (reviewed previously in ). Ponatinib-sensitive kinases were identified by in vitro kinase assays; shown are targets with IC<sub>50</sub> values of less than 20 nM. Kinases sensitive to GNF-2 and GNF-5 were identified by in vitro kinase assays, ,

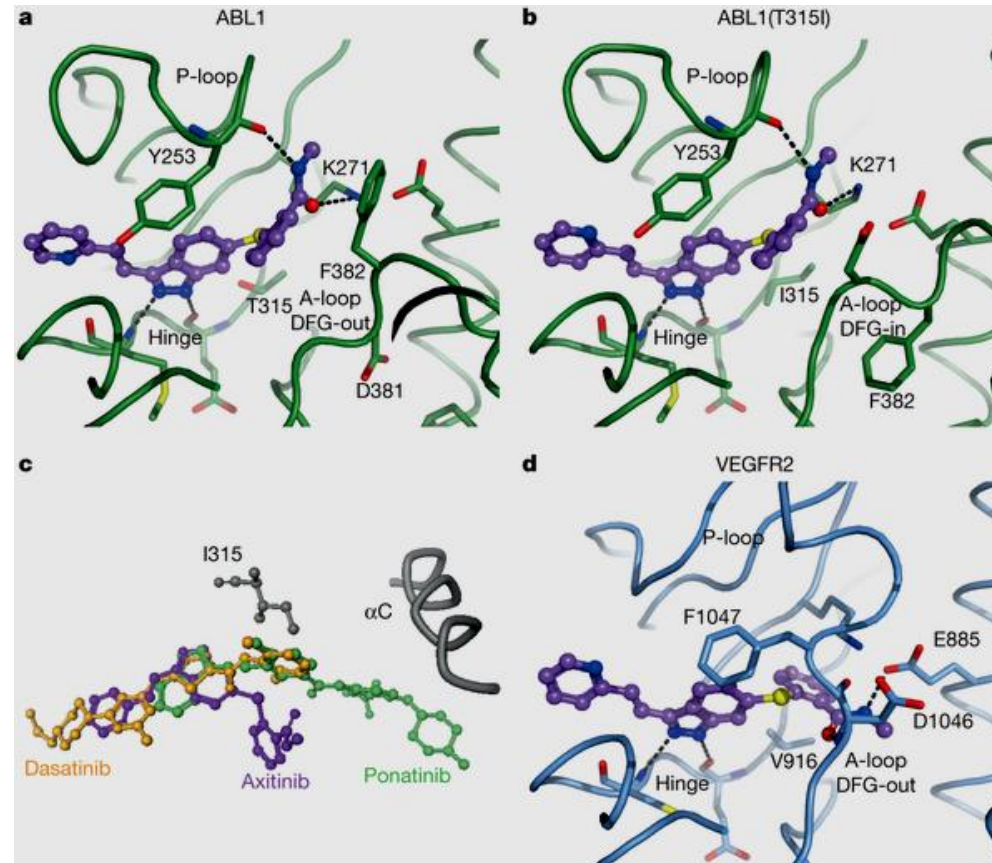
# Comparison of publicly available target specificity profiles of **axitinib** and **ponatinib**



The target specificity profiles were evaluated at  $K_i/IC_{50}$  up to tenfold ABL1(T315I) potency ( $K_i = 0.1$  nM axitinib;  $IC_{50} = 2$  nM ponatinib) illustrating that axitinib is a much less promiscuous inhibitor than ponatinib and likely to have a better safety profile in Ph leukaemia patients. Green labelled kinases are targeted by both inhibitors

# Comparison of publicly available target specificity profiles of **axitinib** and **ponatinib**

Co-crystal structures of axitinib bound to ABL1, ABL1(T315I) and VEGFR2 demonstrating different binding conformations



Axitinib forms four hydrogen bonds (dashed lines) with ABL1, two between the ABL1 kinase hinge segment and the axitinib indazole ring and two between the K271 and Y253 residues and the axitinib amide. A, crystal structure of axitinib (purple) in complex with abl1 where the a-loop is in an inactive (DFG-out) conformation. B, axitinib–ABL1(t315i) complex where the a-loop is in an active dfg-in conformation. C, overlay of the abl1-bound conformation of axitinib, dasatinib (PDB ID: 2GQG) and ponatinib (PDB ID: 3IK3). Ac,  $\alpha$ -helix c. D, axitinib bound to VEGFR2 with a DFG-out a-loop.

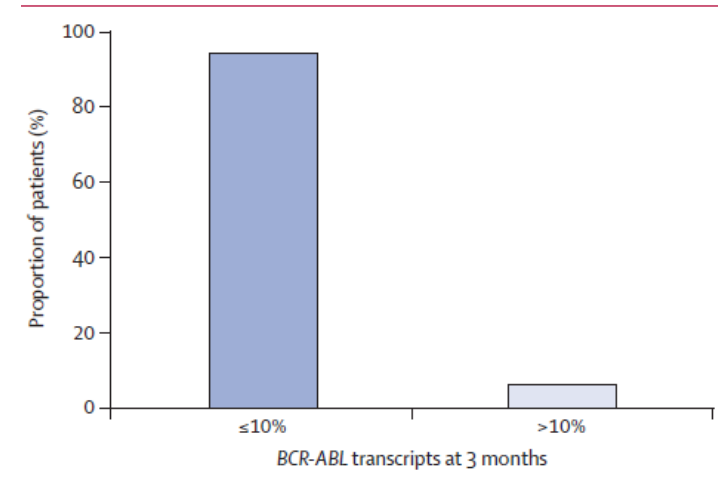
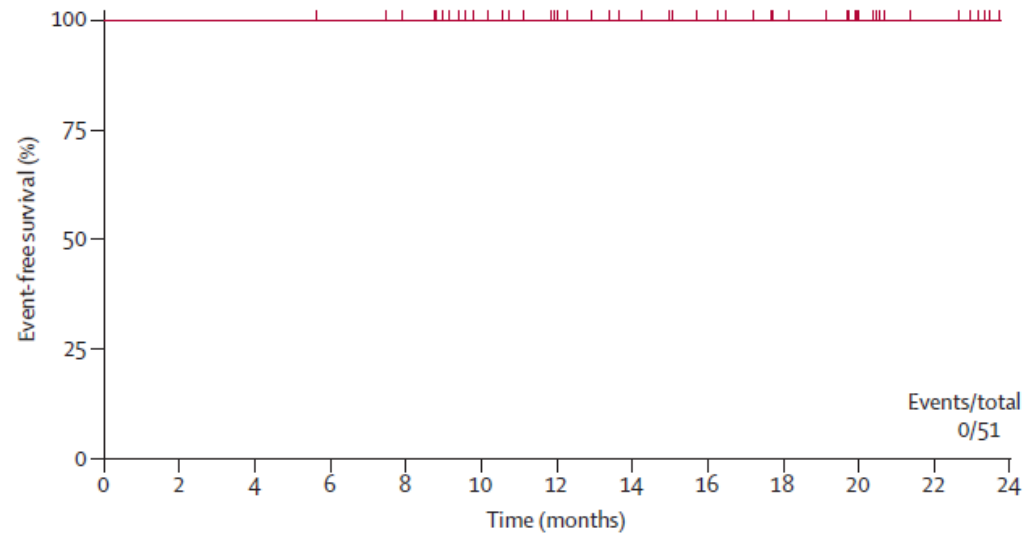
Pantininib w 1 linii leczenia PBSz

# Cytogenetic and molecular response to frontline ponatinib over time (n=51)

	3 months	6 months	9 months	12 months	18 months
<b>Cytogenetic response</b>					
CCyR (%)	45/50 (90%)	43/46 (94%)	37/40 (93%)	26/27 (96%)	21/20 (96%)
PCyR (%)	3/50 (6%)	1/46 (2%)	3/40 (7%)	1/27 (4%)	1/22 (5%)
No CG (%)	2/50 (4%)	2/46 (4%)	0	0	0
Not evaluable	1* (1)	5* (3)	11* (5)	24* (16)	29* (20)
<b>Molecular response</b>					
MMR (%)	26/50 (52%)	38/46 (83%)	33/40 (83%)	22/27 (82%)	20/22 (91%)
MR <sup>4.5</sup> (%)	2/50 (4%)	23/46 (50%)	51/40 (53%)	15/27 (56%)	16/22 (73%)
No MMR (%)	24/50 (48%)	8/46 (17%)	7/40 (17%)	5/27 (19%)	2/22 (9%)
Not evaluable	1* (1)	5* (3)	11* (5)	24* (16)	29* (20)
<b>Responses according to European Leukemia Net (ELN) categories<sup>23</sup></b>					
Optimal	48/50 (96%)	43/46 (96%)	..	22/27 (82%)	..
Warning	48/50 (4%)	1/46 (2%)	..	4/27 (15%)	..
Failure	..	1/46 (2%)	..	1/27 (3%)	..

CCyR=complete cytogenetic response. PCyR=partial cytogenetic response. CG=cytogenetic response. MMR=major molecular response. MR<sup>4.5</sup>=deep molecular response. \*All patients who were not evaluable came off study due to US Food and Drug Administration warning (indicated in parentheses) or adverse events.

## Event-free survival and *BCR-ABL* transcript levels at 3 months ( $\leq 10\%$ vs $>10\%$ ) in CML pts treated with ponatinib frontline (n=51)





# Ponatinib first line

## Adverse events

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Non-haematological</b>			
Rash*	33 (65%)	2 (4%)	0
Elevated serum lipase	9 (18%)	19 (37%)	4 (8%)
Constipation	26 (51%)	0	0
Pancreatitis†	13 (25%)	10 (20%)	0
Dry skin or xerosis	22 (43%)	0	0
Abdominal pain‡	17 (33%)	4 (8%)	0
Headache	17 (33%)	0	0
Amylase	13 (25%)	4 (8%)	0
Elevated ALT	14 (27%)	3 (6%)	0
Arthralgia	16 (31%)	0	0
Fatigue	15 (29%)	1 (2%)	0
Alopecia	14 (28%)	0	0
Infections (non-neutropenic)§	11 (22%)	3 (6%)	0
Influenza-like syndrome	11 (22%)	0	0
Elevated AST	9 (18%)	1 (2%)	0
Memory impairment	6 (12%)	0	0
<b>Haematological</b>			
Thrombocytopenia	10 (33%)	5 (10%)	2 (4%)
Neutropenia	1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)
Anaemia	0	0	2 (4%)
<b>Cardiovascular</b>			
Hypertension¶	8 (16%)	7 (14%)	0
Chest pain	8 (16%)	0	0
Raynaud's syndrome	2 (4%)	0	0
Cerebrovascular events**	2 (4%)	0	0
Vaso-occlusive disease	0	3 (6%)	0
Acute coronary syndrome	0	1 (2%)	0
Myocardial infarction	0	1 (2%)	0
Palpitations	1 (2%)	0	0
Prolonged QTc interval	1 (2%)	0	0
Pericarditis	1 (2%)	0	0

Data are n (%). No patients had grade 5 adverse events.

ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. \*15 patients had both rash and dry skin. †Ten of 23 patients had symptomatic grade 3 pancreatitis (nine with CT or ultrasound findings of pancreatitis) and 13 of 23 patients had only chemical pancreatitis; two patients had a repeated episode of pancreatitis. ‡11 of 21 patients had pancreatitis and the other cases were due to constipation or non-specific causes. §Six of 14 patients had more than one episode of infections. ¶Six patients had new-onset hypertension, and nine had pre-existing hypertension (six had worsening, three were stable); five patients with grade 3 hypertension were on 45 mg and two on 30 mg doses. ||One patient had pain due to grade 2 pericarditis and seven had negative ECG and cardiac enzymes. \*\*One patient had transient ischaemic attack and stroke; another had transient ischaemic attack (same patient also developed carotid arterial disease).

# Ponatinib first line

## Conclusions

- **Patients with newly diagnosed CML in chronic phase respond well to treatment with ponatinib, with most achieving a complete cytogenetic response**
- **Dose adjustment, extensive monitoring, and counselling of the patients for thromboembolic events is needed for patients on ponatinib therapy**
- **However, due to the risk of vascular thrombotic events and the availability of alternative options for these patients, other drugs should be considered first in the frontline setting.**

# Ponatinib w terapii kolejnego rzutu u chorych z PBSz

# Ponatinib

## Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilów
	Często	pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienno-mózgowy, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parestezja, przemijający napad niedokrwienno
	Niezbyt często	zweżenie tętnic mózgowych
Zaburzenia oka	Często	nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk powiek
	Niezbyt często	zakrzepica żył siatkówki, niedrożność żył siatkówki, niedrożność tętnic siatkówki, zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienno serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, dyskomfort ze strony serca, kardiomiopatia niedokrwienno, skurcz tętnic wieńcowych, dysfunkcja lewej komory serca, trzepotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
	Często	choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, udarzenia gorąca, niekiedy z zaczerwienieniem skóry
	Niezbyt często	słabe krążenie obwodowe, zawał śledziony, zatorowość żylna, zakrzepica żylna
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne

# Ponatinib

## Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL (2)

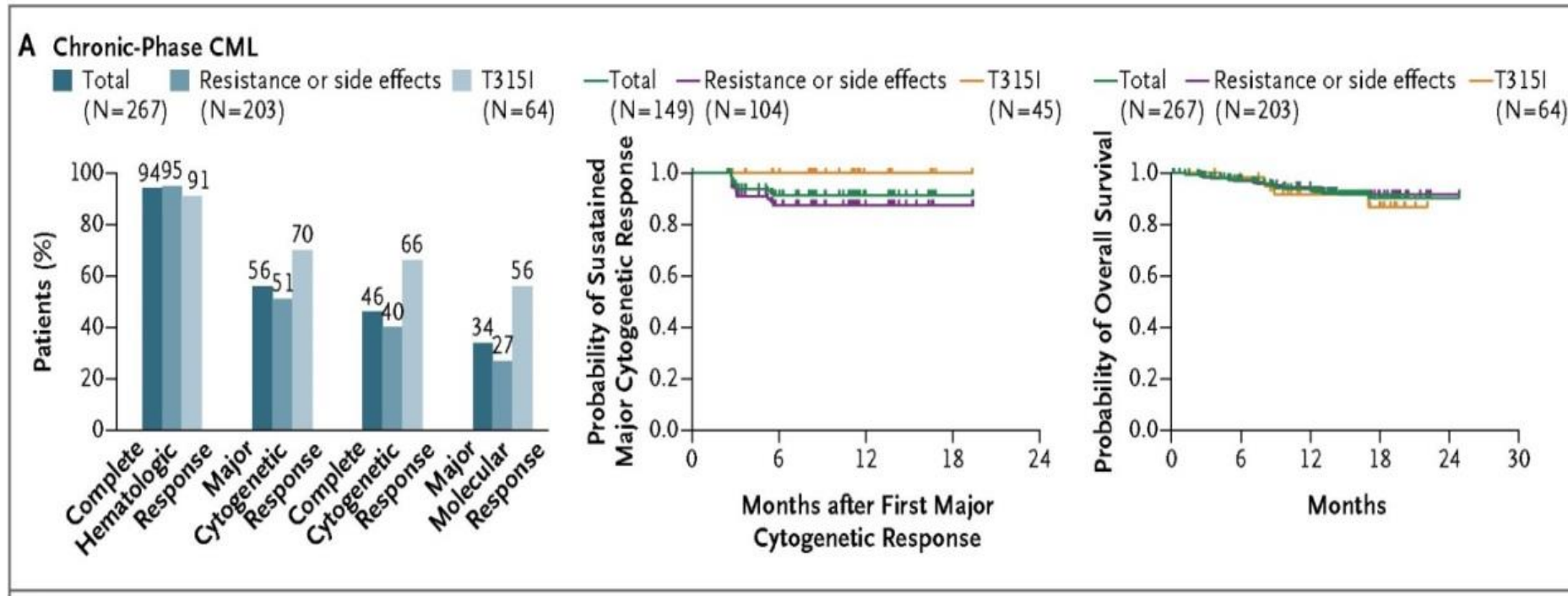
Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy
	Często	zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust
	Niezbyt często	krwotok żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	hepatotoksyczność, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	wysypka, suchość skóry
	Często	swędząca wysypka, złuszcząca wysypka, rumień, łysienie, świąd, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, podbiegnięcia, wybroczyny, ból skóry, złuszczące zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	Bardzo często	ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
	Często	ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból
	Często	dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

# Ponatinib

## Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL (3)

Test laboratoryjny	Wszyscy pacjenci (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
<b>Hematologia</b>				
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek)	40	35	49	46
Neutropenia (zmniejszenie ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (zmniejszenie WBC)	25	12	37	53
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia HGB)	20	8	31	46
Limfopenia	17	10	25	28
<b>Biochemia</b>				
Zwiększenie aktywności lipazy	13	12	13	14
Zmniejszenie stężenia fosforanów	9	9	12	9
Zwiększenie stężenia glukozy	7	7	12	1
Zwiększenie aktywności AlAT	6	4	8	7
Zmniejszenie stężenia sodu	5	5	6	2
Zwiększenie aktywności AspAT	4	3	6	3
Zwiększenie stężenia potasu	2	2	1	3
Zwiększenie fosfatazy alkalicznej	2	1	4	2
Bilirubina	1	<1	2	1
Zmniejszenie stężenia potasu	2	<1	5	2
Zwiększenie aktywności amylazy	3	3	2	3
Zmniejszenie stężenia wapnia	1	<1	2	1
AlAT=aminotransferaza alaninowa, ANC=bezwzględna liczba neutrofilów, AspAT=aminotransferaza asparaginowa, HGB=hemoglobina, WBC=liczba białych krwinek. *Zgłoszone wg wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersji 4.0.				

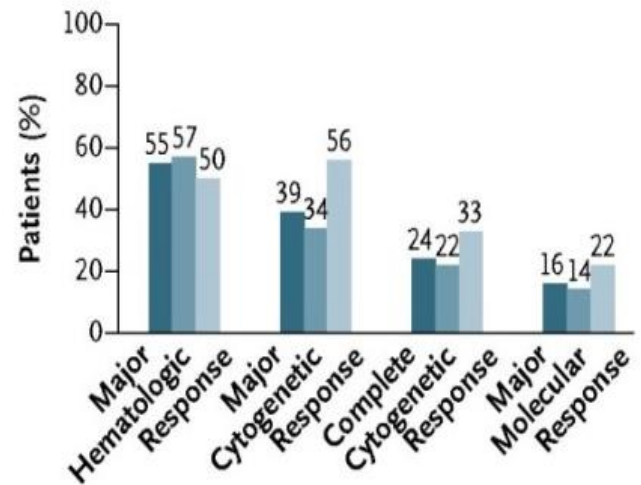
# Odpowiedź na ponatynib w zależności od typu i fazy choroby podstawowej, oporności na wcześniej zastosowane leczenie (dazatynib lub nilotynib) lub też obecności mutacji T315I genu *BCR-ABL*



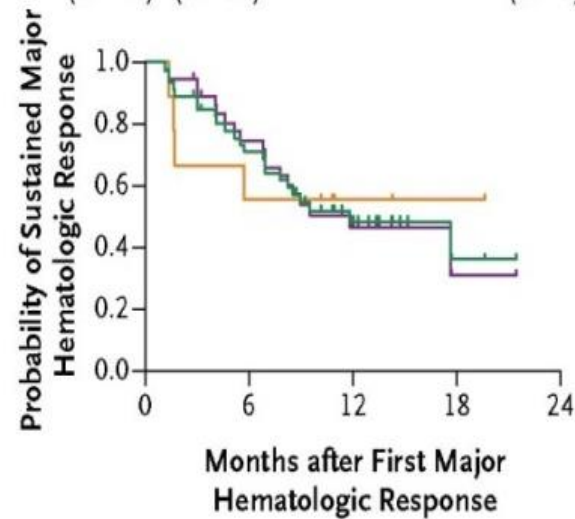
# Odpowiedź na ponatynib w zależności od typu i fazy choroby podstawowej, oporności na wcześniej zastosowane leczenie (dazatynib lub nilotynib) lub też obecności mutacji T315I genu *BCR-ABL*

## B Accelerated-Phase CML

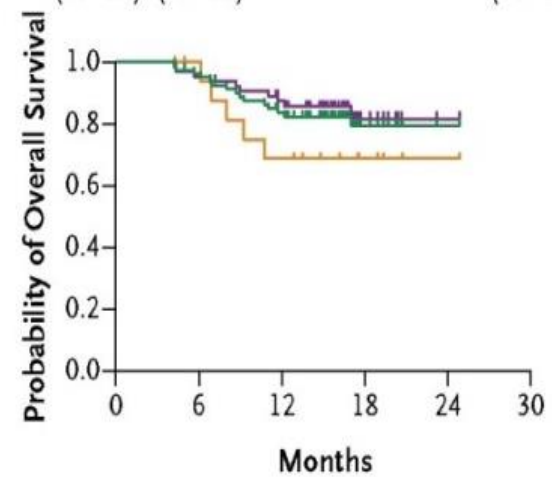
■ Total (N=83)   
 ■ Resistance or side effects (N=65)   
 ■ T315I (N=18)



— Total (N=46)   
 — Resistance or side effects (N=37)   
 — T315I (N=9)



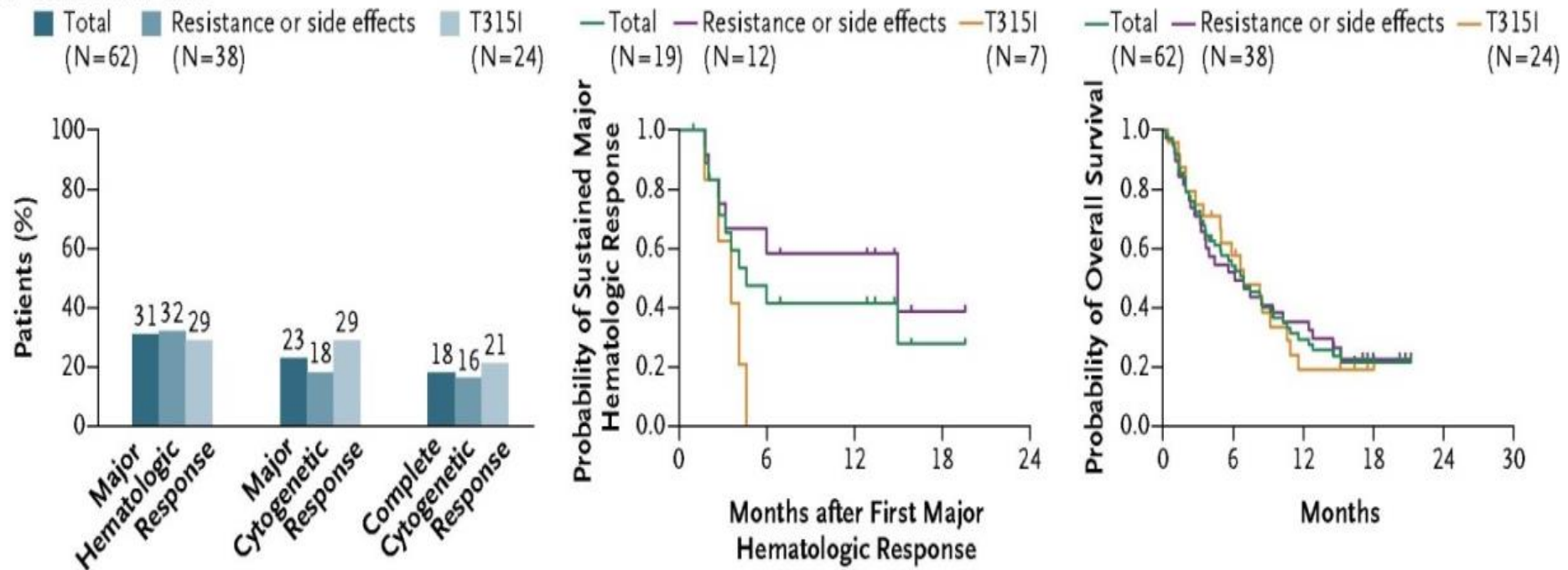
— Total (N=83)   
 — Resistance or side effects (N=65)   
 — T315I (N=18)



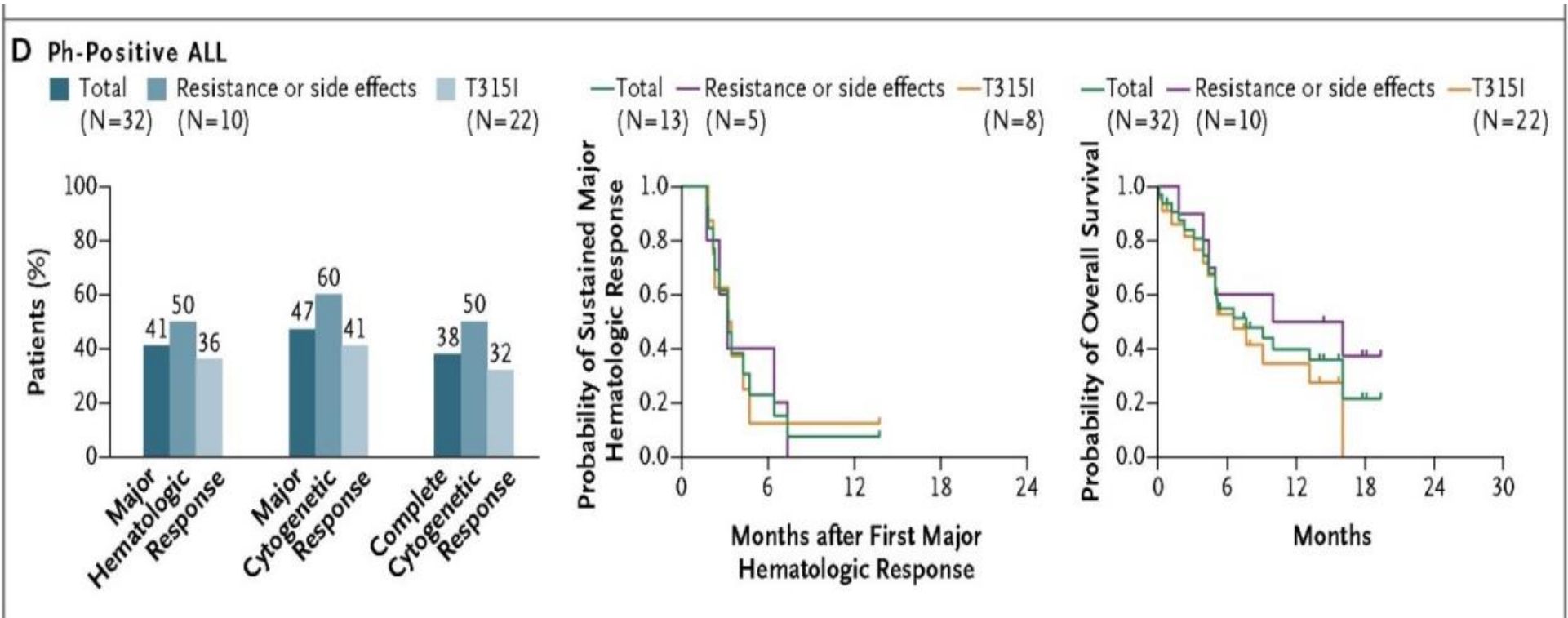


# Odpowiedź na ponatynib w zależności od typu i fazy choroby podstawowej, oporności na wcześniej zastosowane leczenie (dazatynib lub nilotynib) lub też obecności mutacji T315I genu *BCR-ABL*

## C Blast-Phase CML



# Odpowiedź na ponatynib w zależności od typu i fazy choroby podstawowej, oporności na wcześniej zastosowane leczenie (dazatynib lub nilotynib) lub też obecności mutacji T315I genu *BCR-ABL*



# Odpowiedź w zależności od wcześniejszego leczenia u pacjentów z CML w fazie przewlekłej

Zmienna	Wszyscy pacjenci		Pacjenci z opornością lub nie akceptowalnymi działaniami niepożądanymi		Mutacja T315I	
	<i>n</i>	% (95% CI)	<i>n</i>	% (95% CI)	<i>n</i>	% (95% CI)
Wcześniejsze leczenie jednym zarejestrowanych IKT*	19†		4		12	
Większa odpowiedź cytogenetyczna‡		79 (54–94)		50 (7–93)		83 (52–98)
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna		74 (49–91)		50 (7–93)		75 (43–95)
Większa odpowiedź molekularna		47 (24–71)		0		67 (35–90)
Wcześniejsze leczenie dwoma zarejestrowanych iKT*	98		68		30	
Większa odpowiedź cytogenetyczna‡		67 (57–76)		63 (51–75)		77 (58–90)
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna		56 (46–66)		49 (36–61)		73 (54–88)
Większa odpowiedź molekularna		36 (26–46)		28 (18–40)		53 (34–72)
Wcześniejsze leczenie trzema zarejestrowanych IKT*	141		119		22	
Większa odpowiedź cytogenetyczna‡		45 (37–54)		44 (35–53)		55 (32–76)
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna		39 (31–48)		37 (28–46)		50 (28–72)
Większa odpowiedź molekularna		33 (26–42)		29 (21–38)		55 (32–76)
Wcześniejsze leczenie czterema zarejestrowanych IKT*	12		12			
Większa odpowiedź cytogenetyczna‡		58 (28–85)		58 (28–85)		—
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna		25 (5–57)		25 (5–57)		—
Większa odpowiedź molekularna		8 (0.2–38)		8 (0.2–38)		—

# Wskazania do stosowania ponatynibu

- u dorosłych pacjentów z:
  - fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I
  - ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I

# Ponatinib

- przed rozpoczęciem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego
- podczas leczenia ponatinibem należy w dalszym ciągu monitorować 3 stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe

# Ponatinib

## Dawkowanie

- zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg
- leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności
- w trakcie terapii należy śledzić odpowiedź na zastosowane leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi
- należy rozważyć przerwanie leczenia ponatinibem w razie nieosiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni)

# Postępowanie w razie wystąpienia objawów toksyczności ponatynibu

- w leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania leku
- w razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie
- u pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, jeśli jest to uzasadnione klinicznie można rozważyć wznowienie podawania leku i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem określonego działania niepożądanego

# Ponatinib (Iclusig)

## toksyczność hematologiczna

**Tabela 1** Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji

ANC* < $1,0 \times 10^9/l$ albo liczba płytek < $50 \times 10^9/l$	Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie początkowej dawki 45 mg po powrocie do ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i liczby płytek <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Drugie wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i liczby płytek <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
	Trzecie wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i liczby płytek <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></li></ul>
*ANC = całkowita liczba neutrofilii	



# Ponatinib (Iclusig)

## Objawy okluzji naczyniowej

- w razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia zakrzepowego w obrębie tętnicy należy natychmiast przerwać leczenie
- decyzja o wznowieniu leczenia po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka

Uwaga:

**nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych.**

**Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać stosowanie leku**

## Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. ( $> 2,0 \times \text{IGGN}^*$ )	<p>Wystąpienie przy dawce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Ponowne wystąpienie przy dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 1. (<math>&lt; 1,5 \times \text{IGGN}</math>)</li> </ul> <p>Ponowne wystąpienie przy dawce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig</li> </ul>
Zapalenie trzustki stopnia 3.	<p>Wystąpienie przy dawce 45 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 2.</li> </ul> <p>Ponowne wystąpienie przy dawce 30 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do <math>\leq</math> stopnia 2.</li> </ul> <p>Ponowne wystąpienie przy dawce 15 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig</li> </ul>
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Przerwać leczenie produktem Iclusig
*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej instytucji	

# Ponatinib (Iclusig)

## inne sytuacje szczególne

- Pacjenci w podeszłym wieku
  - wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym 155 (35%) było w wieku  $\geq 65$  lat. W porównaniu do pacjentów wieku  $< 65$  lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych
- Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby
  - mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się jednak ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby
- Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek
  - wydalanie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatinibu. Pacjenci z szacowanym klirensem kreatyniny  $\geq 50$  ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność u chorych z szacowanym klirensem kreatyniny  $< 50$  ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.
- Dzieci i młodzież
  - nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Iclusig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat

# Ponatinib (Iclusig)

## Powikłania krwotoczne

- u pacjentów otrzymujących lek odnotowano występowanie poważnych epizodów krwawienia i krwotoków, w tym przypadki zakończone zgonem
- częstość występowania poważnych epizodów krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL
- najczęściej zgłaszane poważne epizody krwawienia obejmowały krwotok mózgowy i krwotok z przewodu pokarmowego
- większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4

# **The BCR-ABL inhibitor ponatinib inhibits platelet immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) signaling, platelet activation and aggregate formation under shear**

- ponatinib, similar to other TKIs, acts as a platelet antagonist. Ponatinib inhibited platelet activation, spreading, granule secretion, and aggregation, likely through broad spectrum inhibition of platelet tyrosine kinase signaling, and also inhibited platelet aggregate formation in whole blood under shear
- the adverse cardiovascular events observed in patients taking ponatinib may be the result of the effect of ponatinib on other organs or cell types, or disease-specific processes, such as BCR-ABL+ cells undergoing apoptosis in response to chemotherapy, or drug-induced adverse effects on the integrity of the vascular endothelium in ponatinib-treated patients

# Ponatinib (Inclusig)

## Interakcje z produktami leczniczymi

- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leku z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A takimi jak: ketokonazol, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejpfrutowy)
- należy unikać łącznego stosowania leku z silnymi induktorami CYP3A takimi jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca
- u pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatinibu i leków przeciwzakrzepowych
- Jak dotąd nie przeprowadzono bowiem formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatinibu i leków przeciwzakrzepowych

## Strategia postępowania terapeutycznego u chorych z CML w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego według ELN 2013

Rodzaj chorych	Leczenie
AP lub BP u nowo zdiagnozowanych chorych nie eksponowanych na IKT	IM 400mg 2xdz lub Dazatynib 140mg 1xdz Poszukiwanie dawcy komórek macierzystych Przeprowadzenie HSCT jest rekomendowane u wszystkich chorych w BP oraz u chorych w AP bez odpowiedzi optymalnej Niektórzy chorych mogą wymagać zastosowania chemioterapii przed allo-HSCT w celu kontroli aktywności choroby
Progresja do AP lub BP u chorych uprzednio leczonych IKT	Každy IKT których nie był stosowany przed progresją do AP/BP (ponatynib w przypadku obecności mutacji T315I). Potem allo-HSCT u wszystkich chorych  Chemioterapia jest często niezbędna aby przygotować tę kategorie pacjentów do allo-HSCT

# Wskazania do wykonania badania w kierunku obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową według *National Comprehensive Cancer Network* (v. 4.2013)

## A. Faza przewlekła

- u chorych z nieadekwatną odpowiedzią początkową (niepowodzenie w zakresie uzyskania MCyR lub *BCR-ABL1/ABL*  $\leq 10\%$  po 3 miesiącach terapii, lub CCyR po 12 i 18 miesiącach leczenia)
- w przypadkach utraty uzyskanej odpowiedzi (hematologicznej lub cytogenetycznej) albo wzrostu liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1/ABL* o 1 log i utraty MMolR

## B. Progresja choroby do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej

CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MCyR — większa odpowiedź cytogenetyczna; MMolR — większa odpowiedź molekularna; 1 log — 10-krotny wzrost



**Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według *National Comprehensive Cancer Network* (v. 4.2013)**

<b>Mutacja</b>	<b>Postępowanie</b>
T315I	Ponatinib (preferowany) lub omecateksyna, rozważ wykonanie HSCT lub udział w badaniu klinicznym
E299L	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotynibu lub omecateksyny
T315A	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotynibu, imatynibu, bosutynibu lub omecateksyny
F317L/V/I/C	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotynibu, bosutynibu lub omecateksyny
Y253H E255V/K, F359V/C/I	Rozważ zastosowanie ponatinibu, dazatynibu, bosutynibu lub omecateksyny
Inne mutacje	Rozważ zastosowanie ponatinibu, dużych dawek imatynibu, dazatynibu, nilotynibu, bosutynibu lub omecateksyny

**Harmonogram wykonywania badań laboratoryjnych służących ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową zaproponowany przez Polish Adult Leukemia Group w 2013 roku**

<b>Badanie</b>	<b>Opis, terminy wykonania</b>
Morfologia krwi obwodowej	DGN; przynajmniej co 2 tygodnie do potwierdzenia CHR, następnie przynajmniej raz na 3 miesiące lub według potrzeby
Trepanobiopsja	DGN (opcjonalnie)
Cytogenetyka klasyczna (punkcja szpiku)	DGN; po 3 m-cach w przypadku BCR/ABL IS >10%; po 6 m-cach w przypadku BCR/ABL >1%; po 12 m-cach, następnie co 12 m-cy, jeśli regularna kontrola RQ nie jest możliwa niepowodzenie (oporność pierwotna i wtórna), niewyjaśniona niedokrwistość, leukopenia lub małopłytkowość
Molekularne RT-PCR multipleks	DGN
RQ-PCR [IS]*	co 3 m-ce
Analiza mutacji genu <b><i>BCR-ABL</i></b>	niepowodzenie leczenia, progresja do bardziej zaawansowanej fazy PBSz, utrata MMR; zawsze przed zmianą na inny TKI z powodu oporności

## Wskazania do wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku u chorych z CML według zasad obowiązujących w Hammersmith Hospital, 2013

Pierwsza faza przewlekła	Faza akceleracji		Faza przełomu blastycznego
<p>Niepowodzenie terapii za pomocą dostępnych TKI (poszukiwanie dawcy komórek hematopoetycznych powinno zostać zainicjowane po niepowodzeniu terapii 1-linii za pomocą TKI)</p>	<p>Mniej zaawansowana faza akceleracji w chwili rozpoznania – leczenie jak w przypadku pierwszej fazy przewlekłej</p>	<p>Przypadki na pograniczu rozpoznania fazy blastycznej oraz choroby z objawami transformacji do fazy akceleracji w trakcie leczenia TKI – leczenie jak w przypadku fazy blastycznej</p>	<p>Przeszczepienie należy przeprowadzić jak najszybciej po uzyskaniu fazy przewlekłej choroby w wyniku stosowania TKI lub chemioterapii (należy rozważyć następowe leczenie za pomocą TKI 2- generacji po stwierdzeniu przyjęcia przeszczepu)</p>

# Wskazania do HSCT w PBSz

wg Baccarrani M, ELN Meeting, Berlin 2014

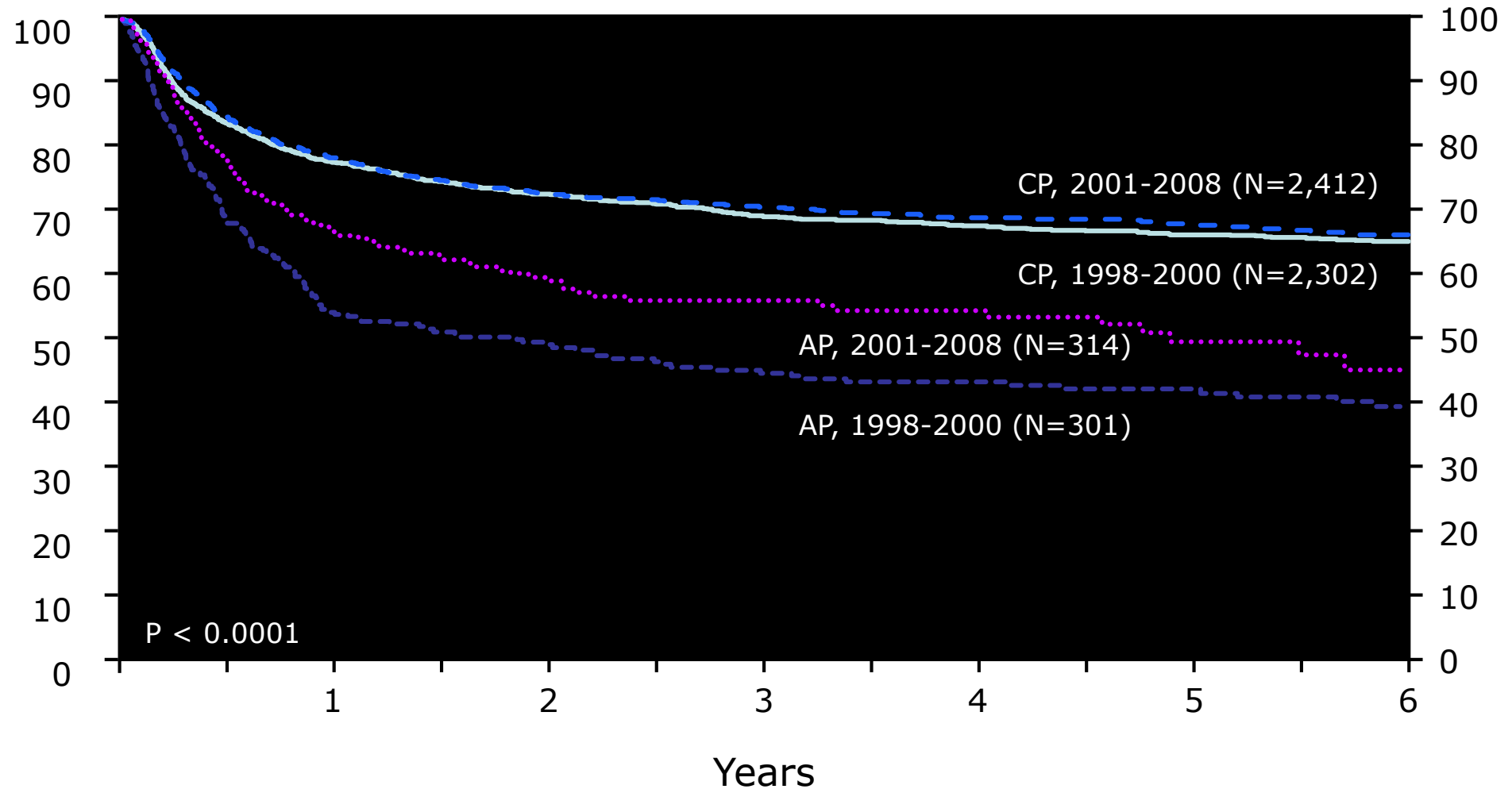
- **Wyjściowo:**
  - nigdy
- **2-linia:**
  - zawsze w fazie blastycznej niezależnie od odpowiedzi na IKT
  - zawsze w fazie akceleracji jeśli odpowiedź na IKT jest gorsza niż optymalna
  - nigdy a fazie przewlekłej
- **3 linia:**
  - zawsze jeśli odpowiedź na IKT 2-generacji jest gorsza niż optymalna

# Ryzyko śmiertelności związanej z przeszczepieniem (TRM)

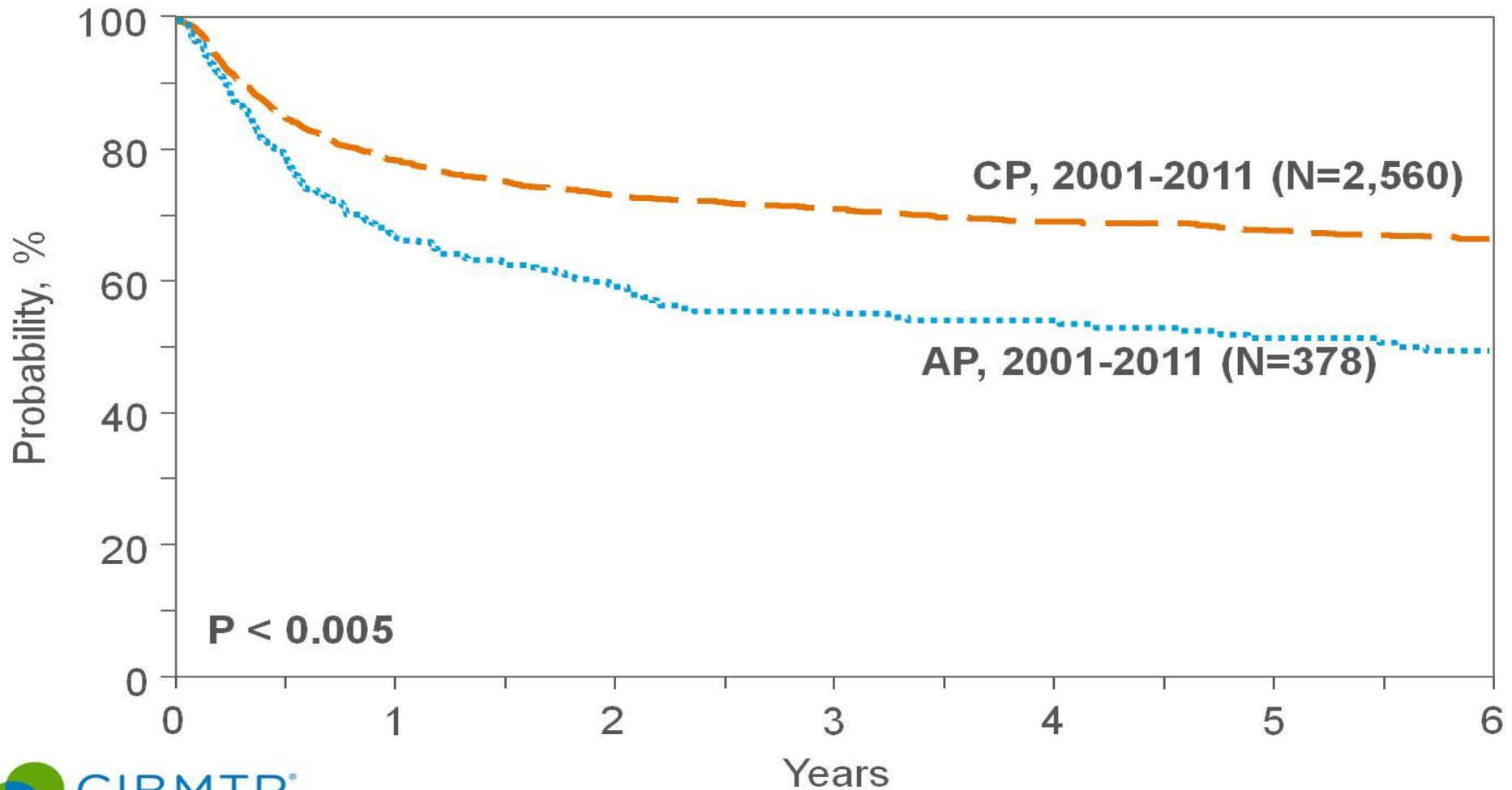
Parametr	Czynnik	Punkty
Typ dawcy	Rodzeństwo zgodne w HLA	0
	Dawca niespokrewniony zgodny w HLA	1
Zaawansowanie choroby	Faza przewlekła (pierwsza)	0
	Faza akceleracji	1
	Inne	2
Wiek chorego (biorcy)	<20 lat	0
	20-40 lat	1
	>40 lat	2
Płeć biorcy/dawcy	Inne	0
	Mężczyzna biorca/kobieta dawca	1
Czas od rozpoznania choroby	≤12 miesięcy	0
	> 12 miesięcy	1

\*- niskie ryzyko transplantacyjne wg EBMT - score 0 do 2

# Prawdopodobieństwo przeżycia chorych z PBSz po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych od zgodnego w HLA dawcy rodzinnego w zależności fazy choroby oraz roku zabiegu, lata 1998-2008



# Survival after HLA-identical Sibling Donor Transplants for CML, 2001-2011



# 100-day Mortality after Unrelated Donor Transplants, 2010-2011

