

# Kronisk myeloproliferative neoplasmer (MPN)

AHUS 26.sept.2017

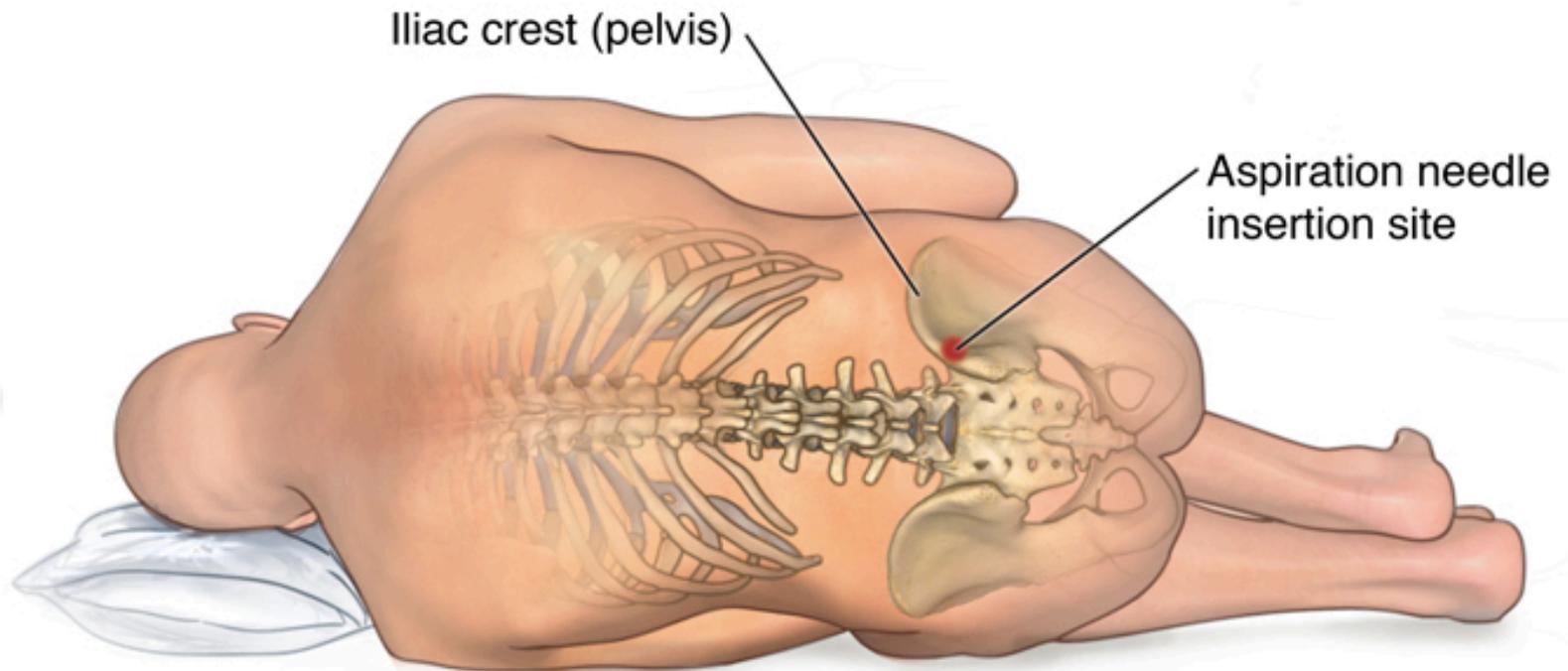
Ved Hoa Tran, overlege PhD, avdelingssjef

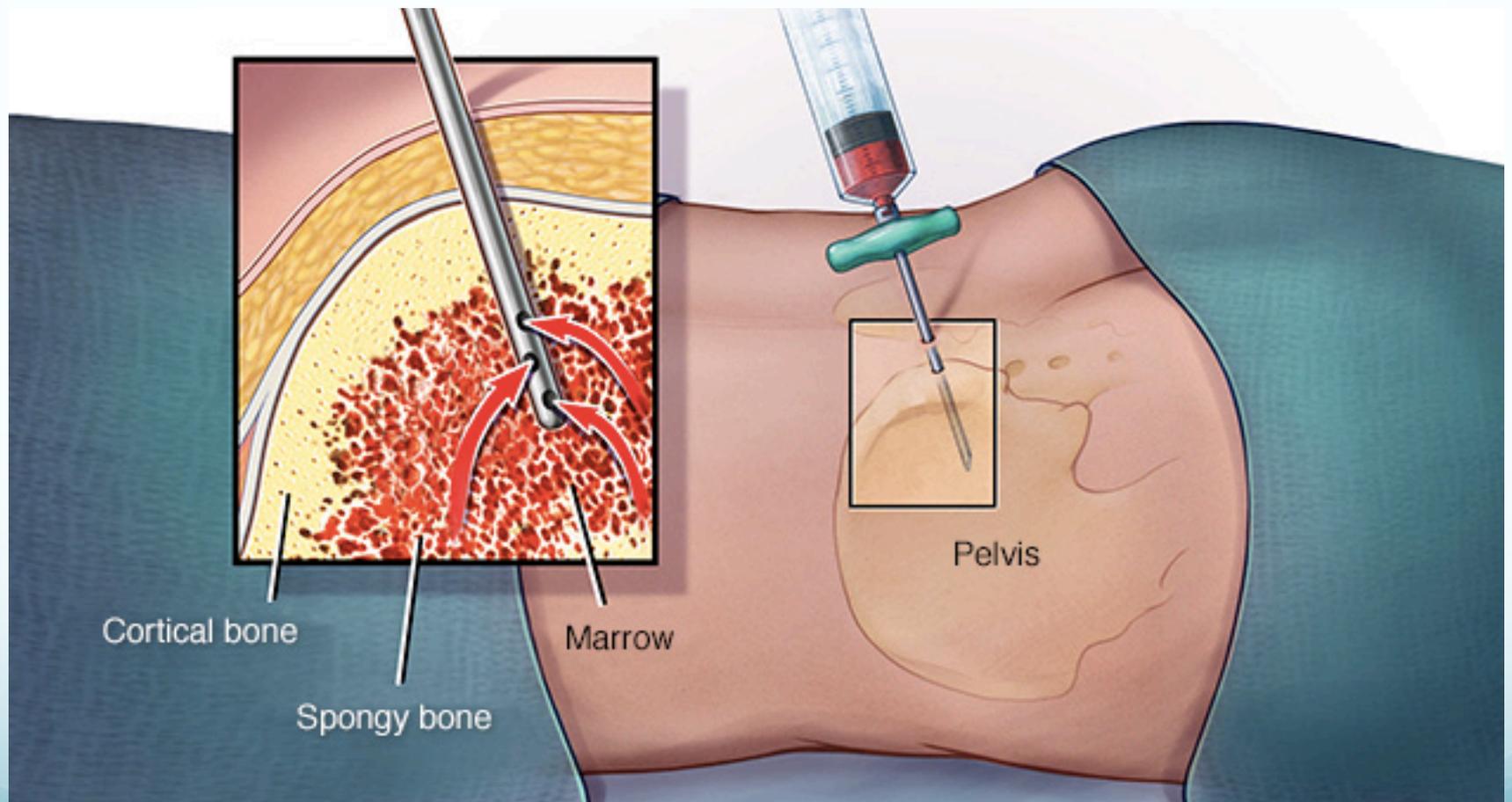
Avd. for blodsykdommer

Akershus Universitetssykehus.

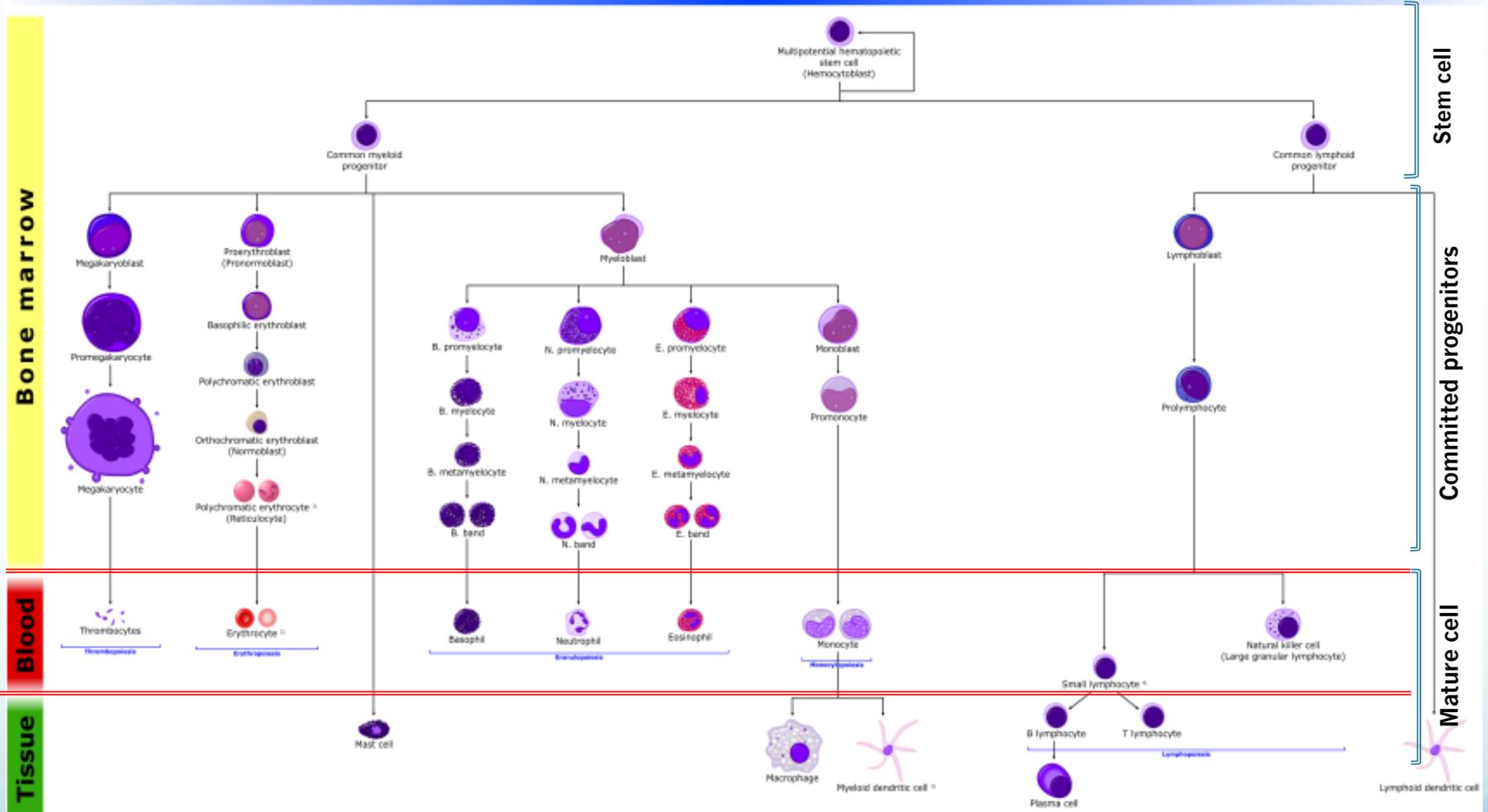
- Myelo – gresk- myelos betyr marg.
- Proliferative – Vekst.
- Myeloproliferative - Vekst av celler i beinmargen.

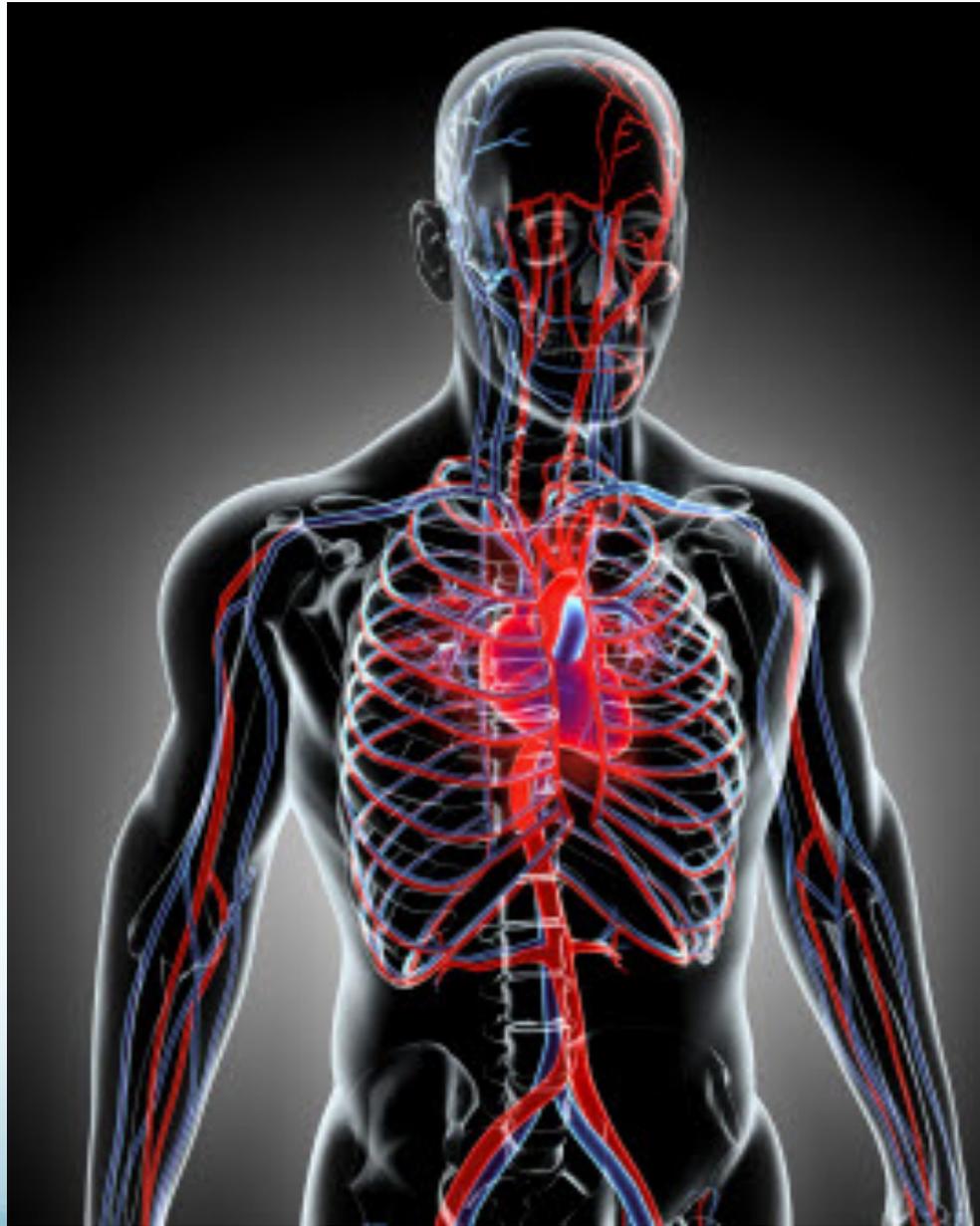
## Bone marrow biopsy



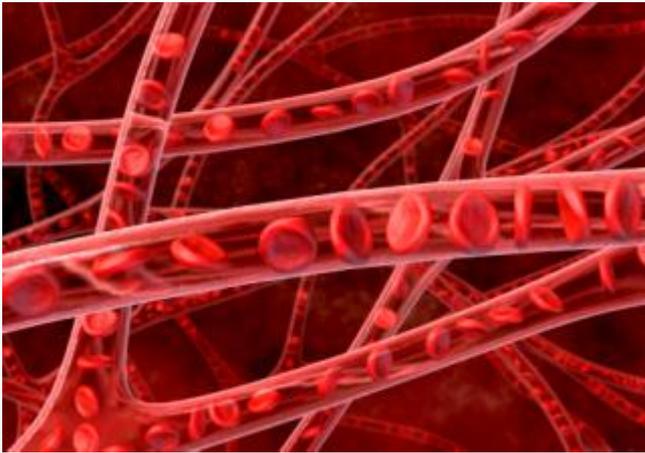


# Hematopoiesis in humans



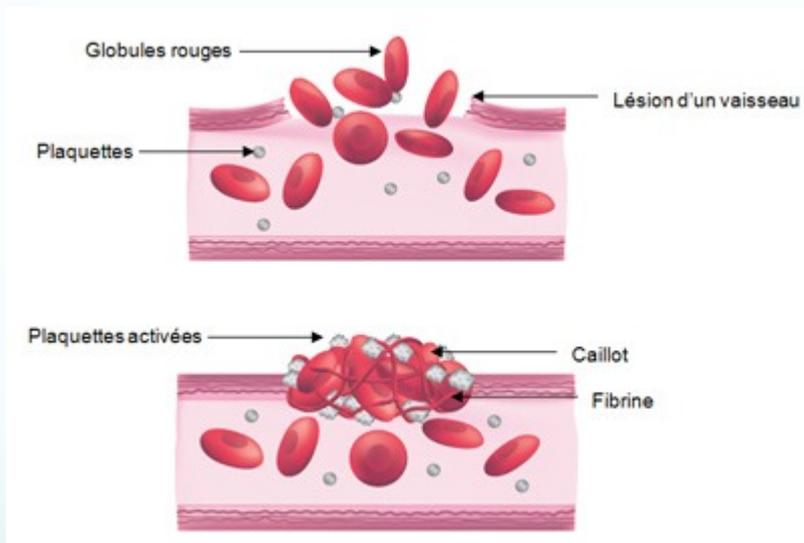


# Røde blodceller.



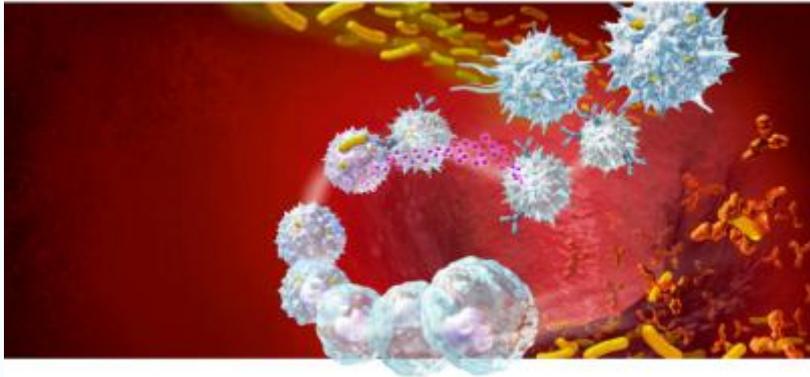
Frakter  $O_2$  fra lungene til cellene og  $CO_2$  fra cellene til lungene.

# Blodplater



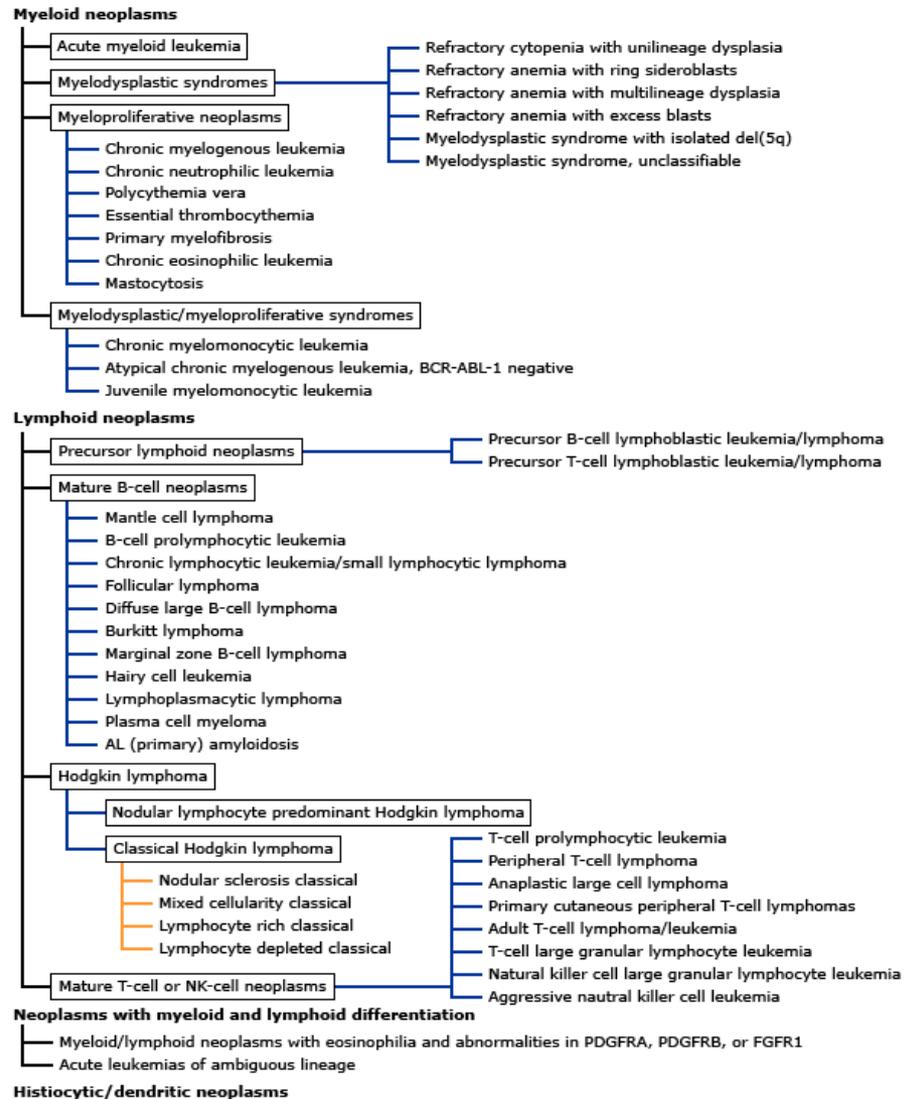
Å stoppe blødning.

# Hvite blodceller



- Immunforsvaret – beskytter mot infeksjon.

## Conceptual organization of hematologic malignancies



Organization of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues as described by the World Health Classification 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.

## Myeloproliferative neoplasms

Chronic myelogenous leukemia

BCR-ABL positive

Chronic neutrophilic leukemia

Polycythemia vera

Essential thrombocythemia

BCR-ABL negative

Primary myelofibrosis

Chronic eosinophilic leukemia

Mastocytosis

# Kronisk myeloproliferative sykdommer

- Polycytemia vera
- Essensiell trombocytose
- Myelofibrose.

# Mutasjoner ved MPN

- JAK-2- mutasjon

> 95% av pas med PV, 60% hos ET pas. og hos PMF.

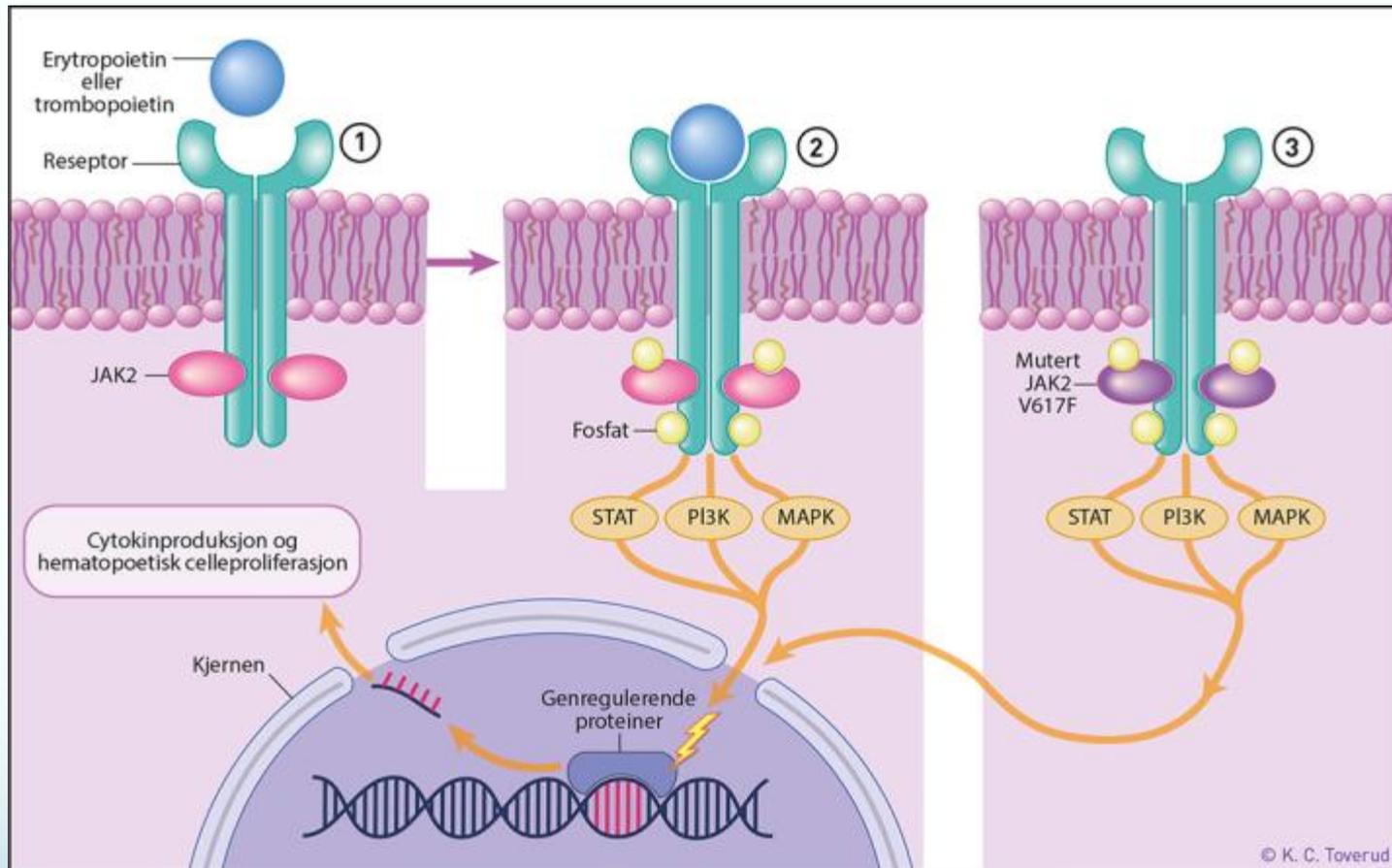
- Calreticulin- mutasjon (exon 9 del/insertion)

15%-32 % hos ET og 25-35 % hos PMF.

- MPL (Myeloproliferative leukemia virus oncogene mutations).  
Megakaryocyt/trombopoietin reseptor .

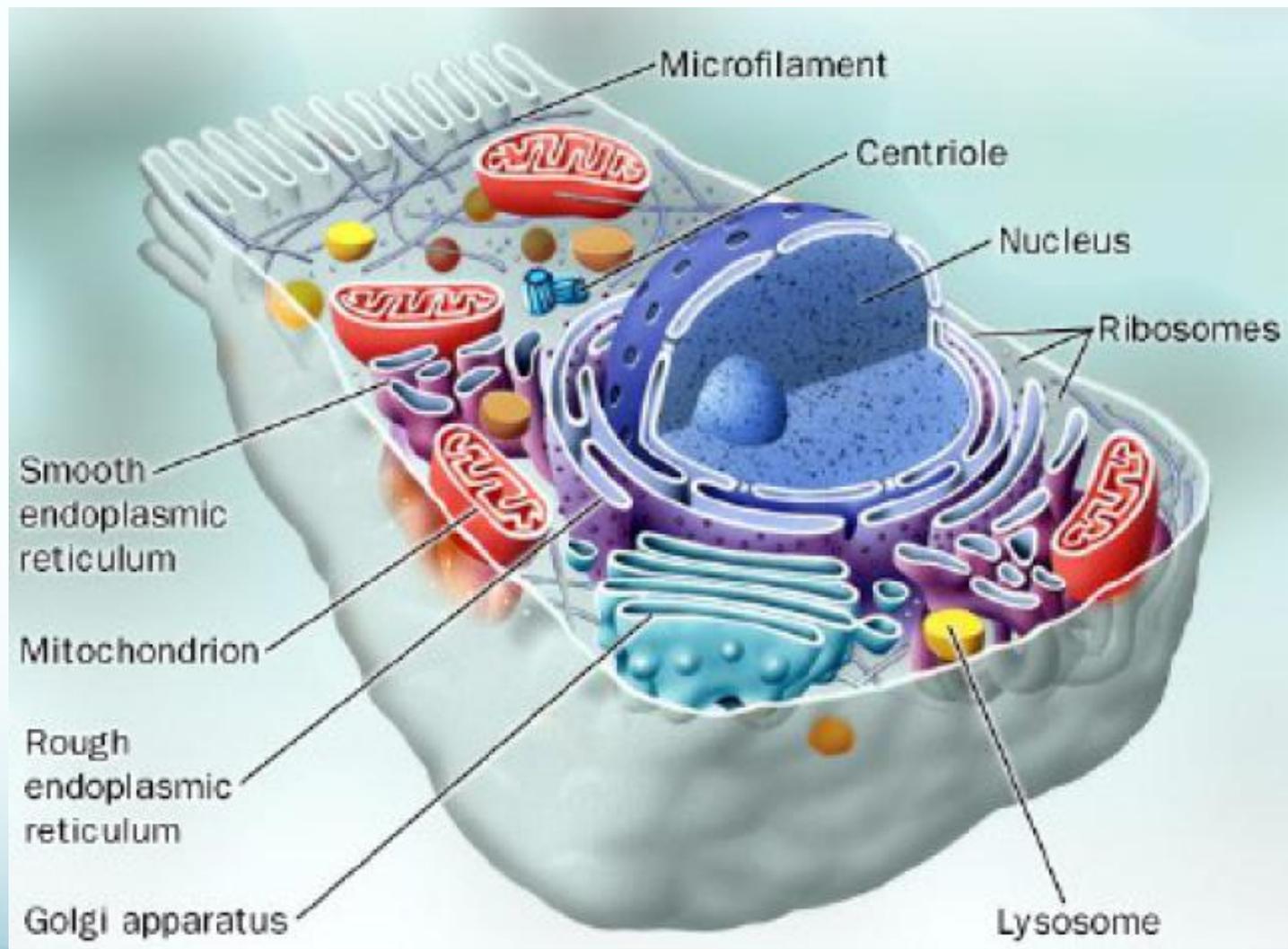
4% hos ET og 8% PMF.

**Figur 1** JAK2 er en intracytoplasmatisk ikke-reseptor tyrosinkinase. 1) Inaktiv villtype JAK2-reseptor på overflaten av de hematopoetiske cellene blir stimulert når erythropoietin eller trombopoietin binder seg til den (2). Aktivering av reseptoren fører til konformasjonsendring av denne og binding av fosfat (P) og aktivering av den intracytoplasmatiske delen av reseptoren med påfølgende aktivering av diverse signalveier som STAT (signaltransduser og aktivator av transkripsjon), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) og MAPK (mitogenaktivert proteinkinase) som fører til celleproduksjon og differensiering. I celler med mutert JAK2 (3) pågår det en konstant signalering av signalveier og dermed økt produksjon av hematopoietiske celler



Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1946-50





## Forekomsten av "driver" mutasjoner

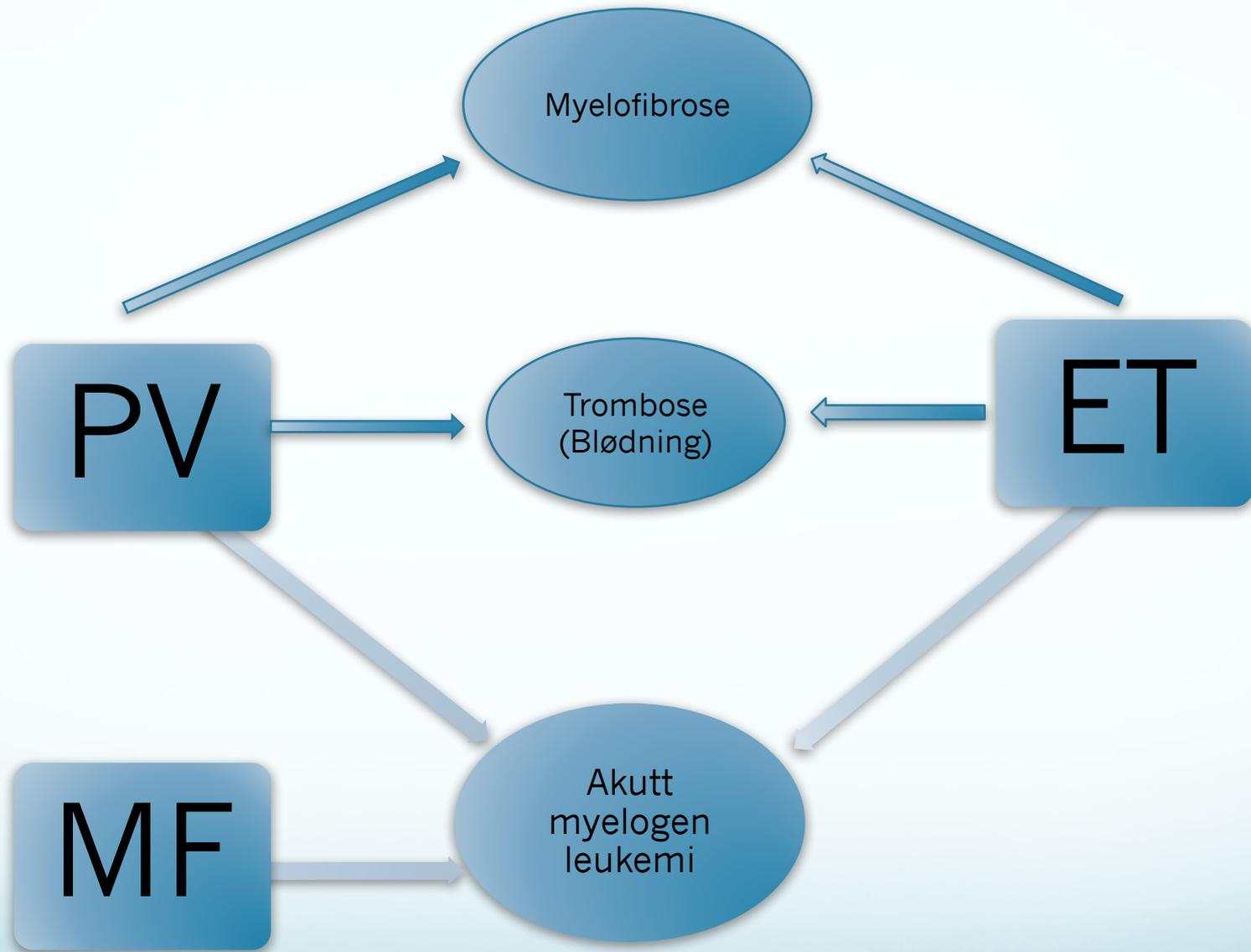
	JAK2V617F (JAK2 exon12.)	CALR1/ CALR2	MPL	Trippel negative
PV	98%			
ET	60 %	22%	3 %	10-15%
PMF	58%	25%	7%	10-15%

# Epidemiologi - Norge

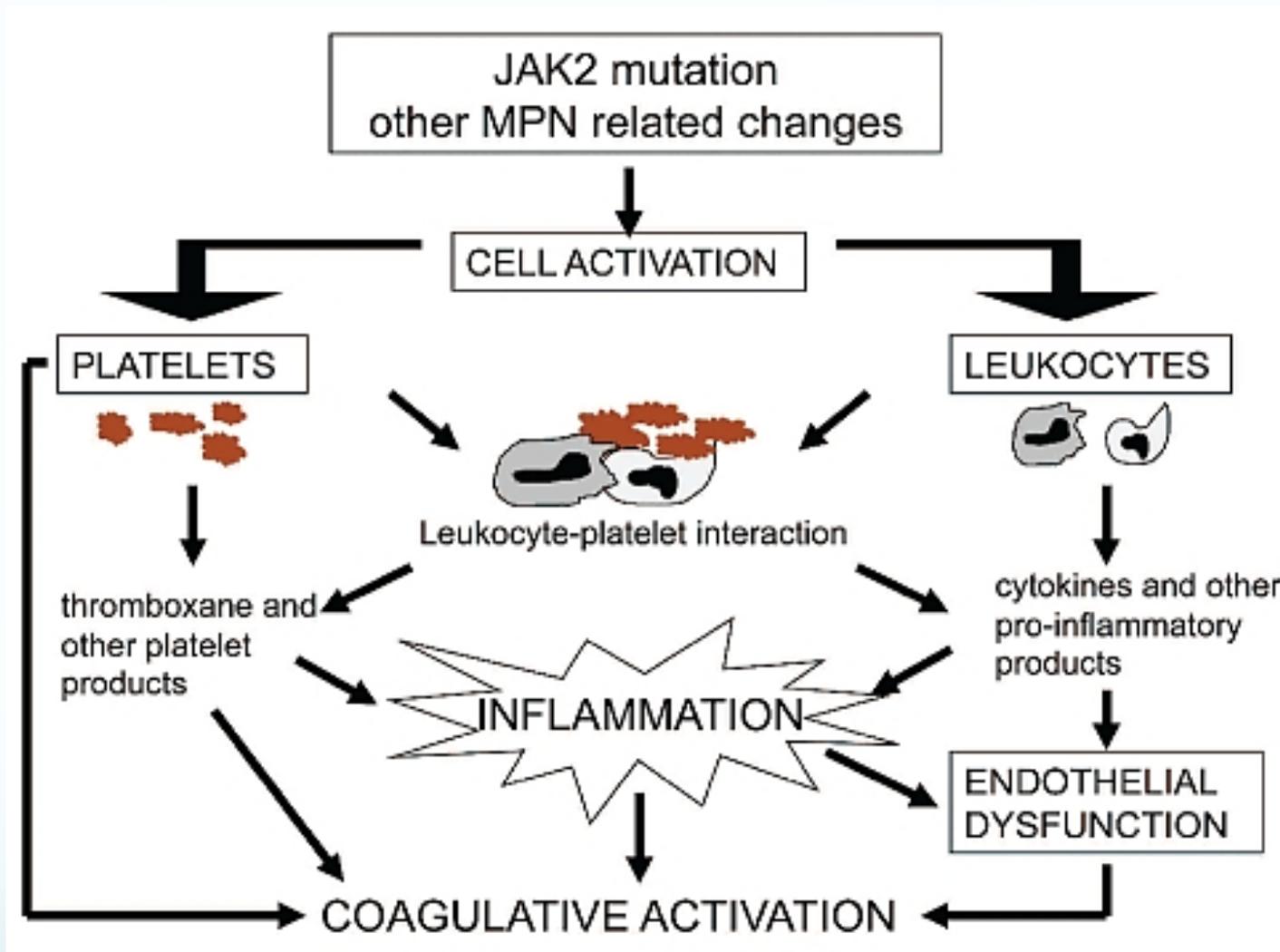
	Antall	Median alder (år)	Insidens (Antall nye tilfelle/10 <sup>5</sup> )
PV	945	70	0,7
ET	762	65	0,9
PMF	418	71	0,5
Total	2344		

*Incidence of MPN per 10<sup>5</sup> inhabitants during the period 1995 to 2012 in Norway. Kreftregisteret*

Christina Roaldsnes, RN<sup>1\*</sup>, Anders Waage, MD, PhD<sup>2</sup>, Mette Nørgaard, MD, PhD<sup>3\*</sup> and **Waleed Ghanima, MD, PhD<sup>4\*</sup>**



Komplikasjoner og overgangsformer ved MPS.



**Mechanisms which, in myeloproliferative neoplasms (MPN), can increase the thrombotic risk through cell activation and inflammation.**

[Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms](#)

*Haematologica. 2011 February;96(2):183-186.*

## Major contributors to increase risk of thrombosis in PV and ET patients

General factors	Features	Key references
Major risk stratification criteria	Advanced age and Prior history of thrombosis	5,36,39,41,42
Other criteria	Hypercholesterolemia	39
	Smoking	40,41
	Diabetes	41
	Hereditary thrombophilia	43,44
Novel disease- associated risk factors	JAK2 allele burden (?)	45,46,47
	JAK2 mutation (ET)	48,49
	Leukocytosis	29,41,50

### Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera

H Reikvam and R V Tiu. [Leukemia](#). 2012 Apr;26(4):563-71

# Internasjonal Prognostisk Skår for trombose ved trombocytomi (IPSET-thrombosis)

Risiko faktorer	Skår
Alder >60	1
Risiko for hjertekar sykdommer	1
Tidligere trombose	2
JAK2V617F	2

**Lavrisk 0-1; (thrombosis risk 1,03 per 100 person years)  
intermediær risk, skår 2; (thrombosis risk 2,35)  
and høy risk > 2, (thrombosis risk 3,56)**

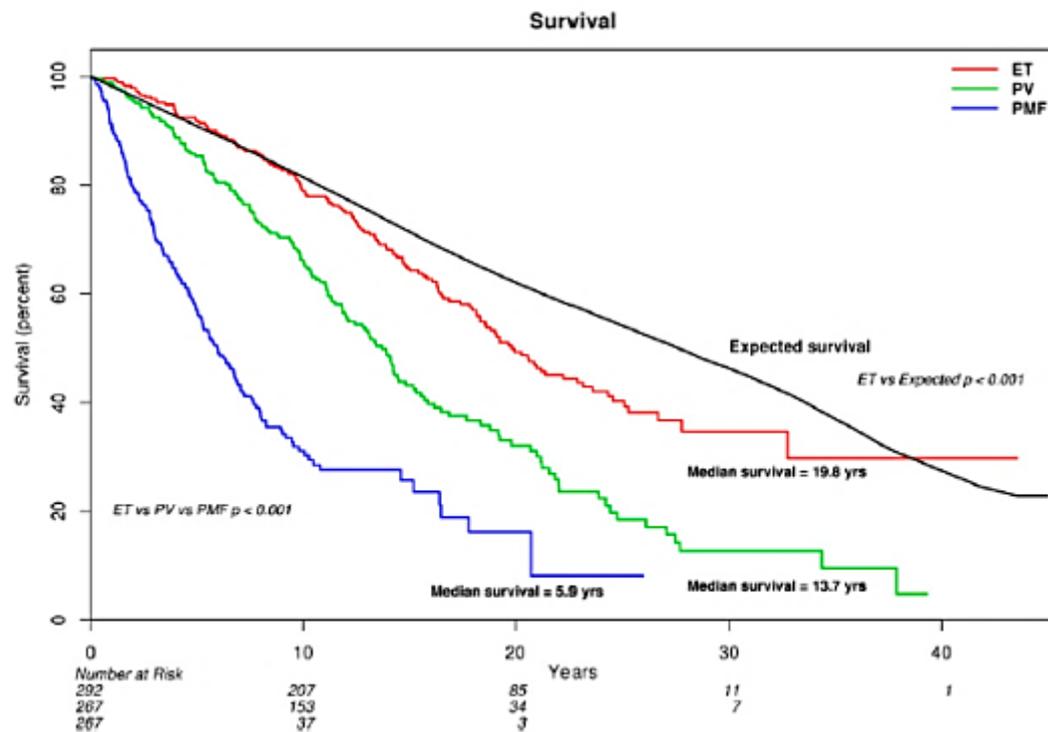


blood

2014 124: 2507-2513  
doi:10.1182/blood-2014-05-579136 originally published  
online July 18, 2014

## **Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis**

Ayalew Tefferi, Paola Guglielmelli, Dirk R. Larson, Christy Finke, Emnet A. Wassie, Lisa Pieri, Naseema Gangat, Rajmonda Fjerza, Alem A. Belachew, Terra L. Lasho, Rhett P. Ketterling, Curtis A. Hanson, Alessandro Rambaldi, Guido Finazzi, Juergen Thiele, Tiziano Barbui, Animesh Pardanani and Alessandro M. Vannucchi



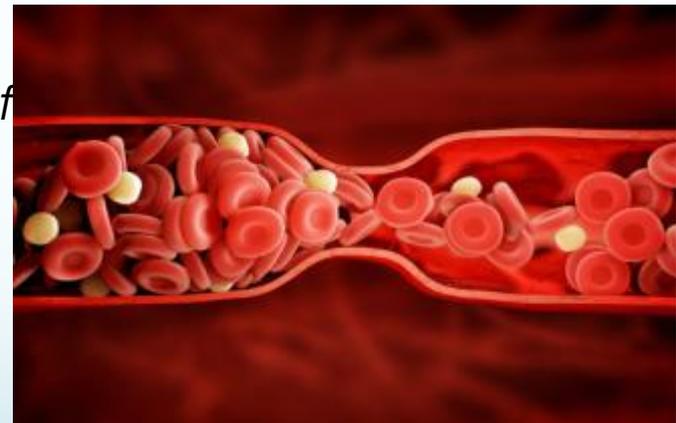
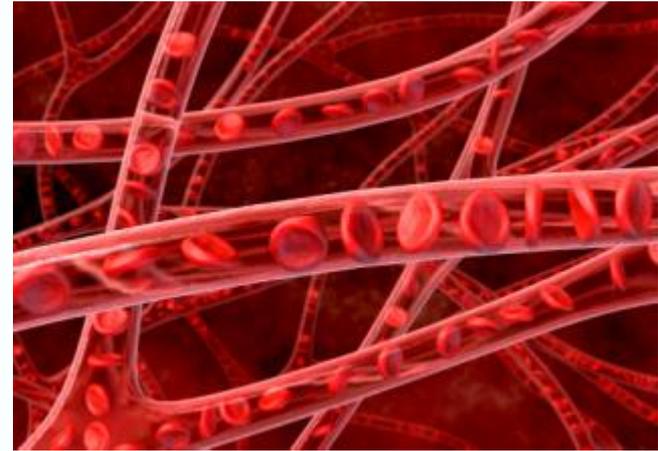
**Figure 1. Comparison of survival in 826 Mayo Clinic patients with ET vs PV vs PMF. Survival in ET was also compared with the age- and sex-matched US population.**

**Median overlevelse: 19,8 år for ET 13,7 år for PV og 5,9 år for PMF.**

N= 826	ET (N=292)	PV (N=267)	PMF (n=267)
Median overlevelse (år fra diagnose Tidspkt)	19,8	13,5	5,9
Median overlevelse < 60 år	32,7	23,8	14,6
Blast transformasjon	3,8 %	6,8 %	14,2 %
Fibrose utvikling (Italien cohort N=594)	10,3% (26%)	12,5% (21%)	
Mutasjonstatus og overlevelse	JAK-2 =CALR		CALR>JAK 2>trippel negative.

# Symptomer ved PV/ET

- *Hodepine*
- *Svette*
- *Øresus/tinnitus*
- *Tåkesyn, blind spot*
- *Svimmelhet*
- *Rød hud*
- *Vekttap*
- *Blødning eller trombose*
- *Metthet følelse*
- *Kløe, spesielt i dusjen*
- *Brennende eller rød flammende hender og føtter*
- *Slapphet*
- *Nattesvette*
- *Beinsmerter*
- *Asymptomatisk*



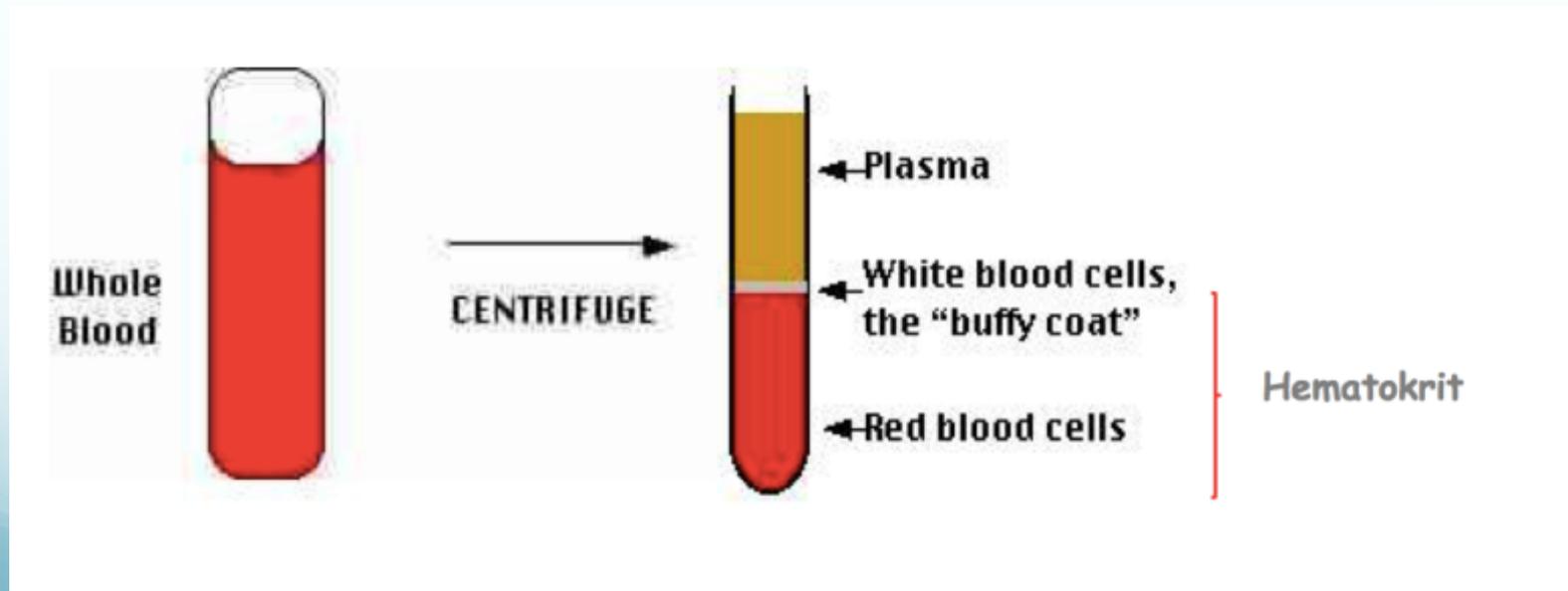
# Utredning ved MPS

## Utredning:

- Blodprøver : BCR-ABL, JAK-2, CALR, MPL, hematologi status, hematokrit, virus serol, kronisk inflammatoriske tilstander.
- Beinmargsundersøkelse: flowcytometri (hårcele leukemi), aspirat, biopsi, cytogenetikk (myelofibrose).

# Behandlingsmål ved MPN

- Reduserer symptomer.
- Reduserer risiko for trombose/blødning.  
Mål: Hematokrit < 0,45, blodplater < 450.
- Reduserer risiko for AML og fibrose utvikling.



# Aktuelle medikamenter

- Albyl-E – Blodfortynnende.
- Ikke medikamentelle behandling – Blodtapping.
- Hydroksyurea – Hydrea - Cellegift -
- Anagrelid- Reduserer antall blodplater.
- Interferon- Pegasys/Peginteron – Reduserer cellevekst.
- Ruxolitinib – Jakavi – JAK2-hemmer – Reduserer celleproduksjon og miltstørrelse.
- Antihistaminer- Cetirizin/Aurius – mot kløe.

# Behandlingstrategi

Risikokategori for trombose/blødning	ET/prefibrotisk MF	PV
<b>Lavrisiko</b> uten ekstrem trombocytose (< 65 år, ikke tidligere trombose)	<b>Albyl E lavdose</b> (ev hos selekterte pasienter med CV risiko eller JAK2+). (Ved trc 1000-1500: vW aktivitet >30%)	<b>Albyl E lavdose</b> <b>Venesectio Hct &lt;45</b>
Lavrisiko med <b>ekstrem trombocytose</b> (> 1500)	Ikke Albyl E Cytoreduktiv behandling (se under)	Ikke Albyl E Cytoreduktiv behandling (se under)
<b>Høyrisiko</b> <60 (65)? år (tidl trombose)	<b>1.INF</b> 2.Hydroxyurea eller Anagrelid	<b>1.INF</b> 2. Hydroxyurea (3.Anagrelide(kun ved trombocytose))
Høyrisiko > 60-65 år (med eller uten trombose)	<b>1.HU eller INF.</b> 2.Anagrelid	<b>1.HU eller INF</b> (2. Anagrelide)

# Behandlingstrategi

Risikokategori for trombose/blødning	ET/prefibrotisk MF	PV
Høyrisiko > 75 år	<b>1. HU</b> 2. Kombinasjon HU/anagrelid? 2. Intermitterende Busulfan	<b>HU</b> 1. <b>Intermitterende Busulfan</b>
Høyrisiko som er refraktær eller intolerant mot HU	<b>1. INF (&lt;75 år)</b> <b>2. Anagrelid</b> 1. <b>Intermitterende Busulfan (&gt;75 år)</b>	<b>1. INF (&lt;75 år) / Jakavi</b> <b>2. Intermitterende Busulfan (&gt;75 år)</b>

# Bivirkninger

- Albyl-E – Blødning, magesår.
- Hydroksyurea – Anemi, kronisk leggsår, kløe, utslett, kreftutvikling ? Utmattelse, smerter.
- Anagrelid – Hodepine, hjertebank, rytme forstyrrelse. Blødning, spes i forb med Albyl-E.
- Interferon – Influensalignende symptomer, muskesskjelett smerter.
- Ruxolitinib- Diare, beinmarsdepresjon.



**“I already diagnosed myself on the Internet.  
I’m only here for a second opinion.”**