

# Nadir Rastlanan Myeloproliferatif Neoplazmlarda Tanı ve Tedavi

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dr. Burhan Turgut

## Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*<sup>+</sup>

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

---

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

## Mastocytosis

## Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of

*PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

*Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2*

## Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*<sup>-</sup>

---

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)

---

MDS/MPN, unclassifiable

# KNL

- ▶ Süreklilik gösteren olgun nötrofillerin hakimiyetinde lökositoz, hepatosplenomegali, ve belirgin granülositik hiperplazi ile karakterize hipersellüler kemik iliği

Ortanca yaş=64

%67 erkek

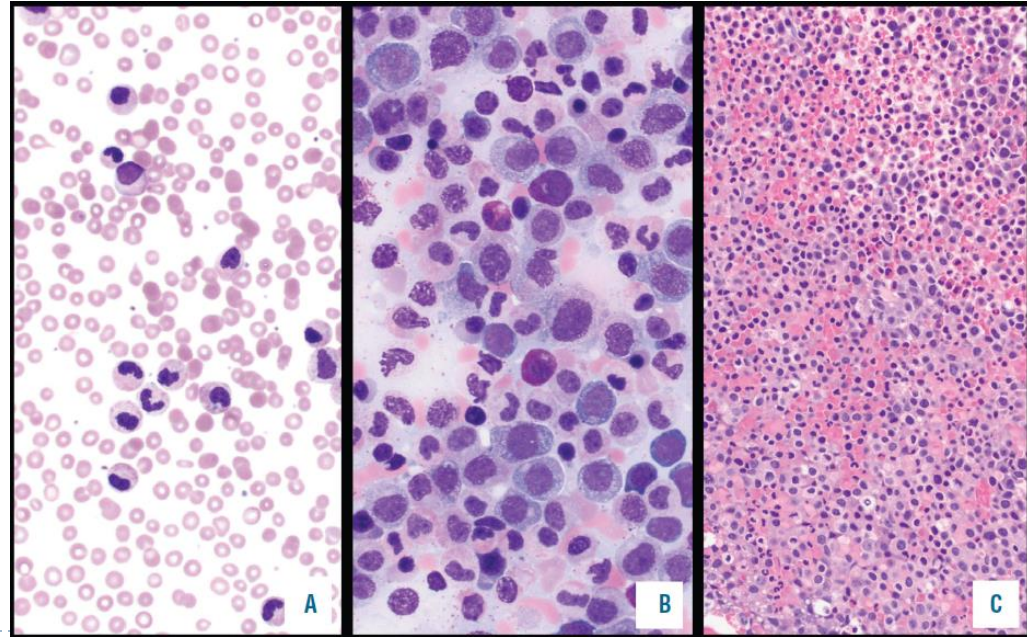
Tanı anında genellikle spesifik semptom yok

En sık semptomlar

Hepatosplenomegali

Yorgunluk, kilo kaybı, gece terlemesi

Ekimozlar, kemil ağrısı



HOD 2017

# KNL

---

- ▶ Kalıcı nötrofili-minimal sola kayma
  - ▶ Ortanca lökosit sayısı 39.000/micl
- ▶ Hafif anemi
- ▶ Trombosit sayısı normal→düşük
- ▶ Sıklıkla toksik granülasyon ve Döhle cisimcikleri ve yüksek lökosit alkalın fosfataz (LAP) ve vitamin B12 düzeyi
- ▶ Sitogenetik anormallikler %23 hastada;
  - ▶ en sık del 20q, 121, del 11q ve del 12p.
- ▶ Blastik transformasyona kadar geçen süre ortalanca= 21 ay (3–94 ay)
- ▶ Ortanca yaşam süresi=23.5 ay (1–106 ay)
- ▶ %33 olguda MGUS ile birlikte

## CNL diagnostic criteria

1. PB WBC  $\geq 25 \times 10^9/L$

Segmented neutrophils plus band forms  $\geq 80\%$  of WBCs

Neutrophil precursors (promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes)  $< 10\%$  of WBC

Myeloblasts rarely observed

Monocyte count  $< 1 \times 10^9/L$

No dysgranulopoiesis

2. Hypercellular BM

Neutrophil granulocytes increased in percentage and number

Neutrophil maturation appears normal

Myeloblasts  $< 5\%$  of nucleated cells

3. Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1*<sup>+</sup> CML, PV, ET, or PMF

4. No rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or *PCM1-JAK2*

5. Presence of *CSF3R* T618I or other activating *CSF3R* mutation

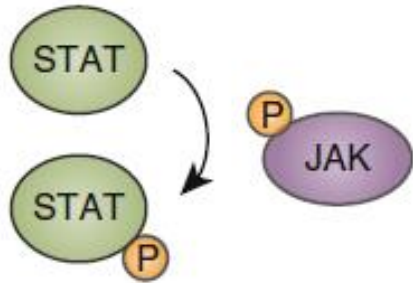
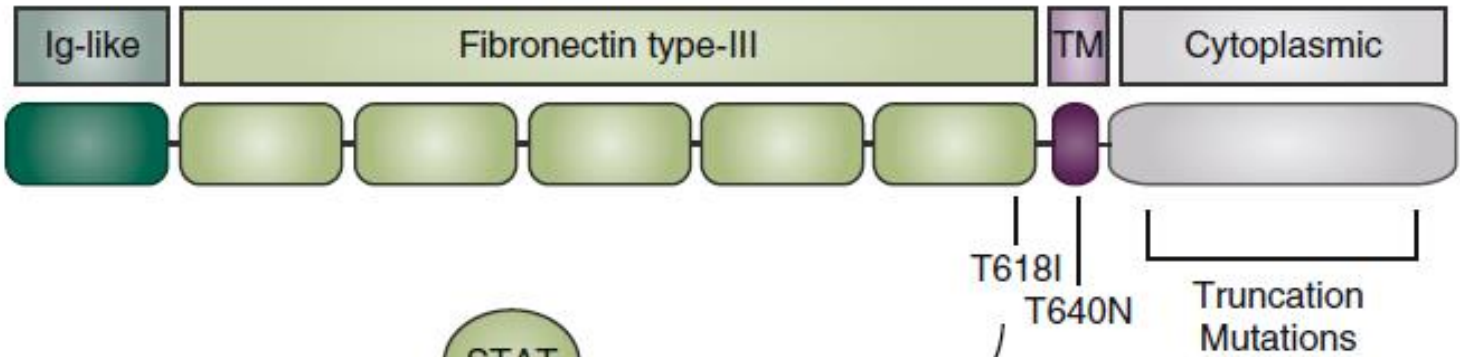
or

In the absence of a *CSFR3R* mutation, persistent neutrophilia (at least 3 mo), splenomegaly and no identifiable cause of reactive neutrophilia including absence of a plasma cell neoplasm or, if present, demonstration of clonality of myeloid cells

▶ 5 by cytogenetic or molecular studies

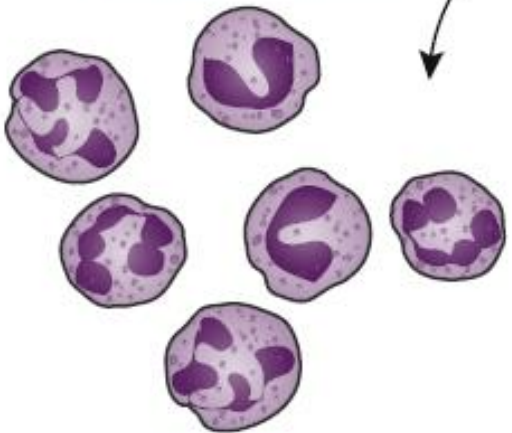
HOD 2017

CSF3R Mutations



Kinase pathway activation

Proliferation and differentiation of granulocyte precursors



Chronic Neutrophilic Leukemia

# KNL-ilişkili mutasyonlar

---

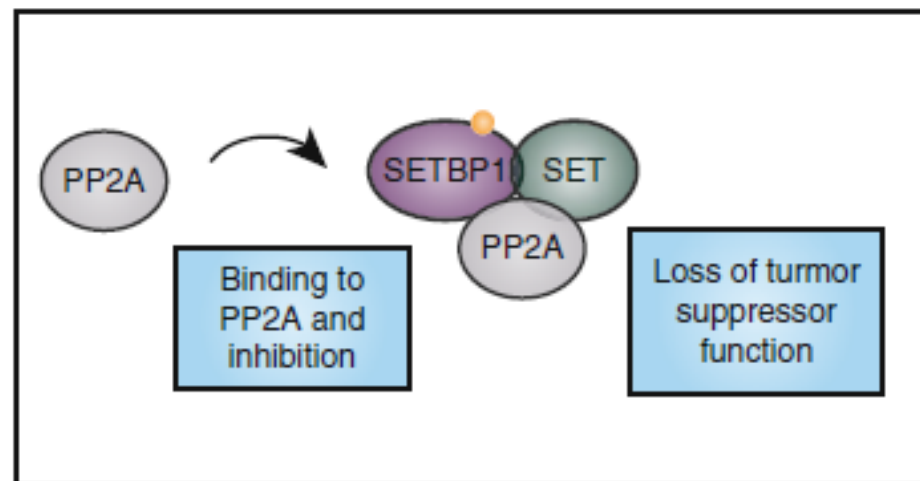
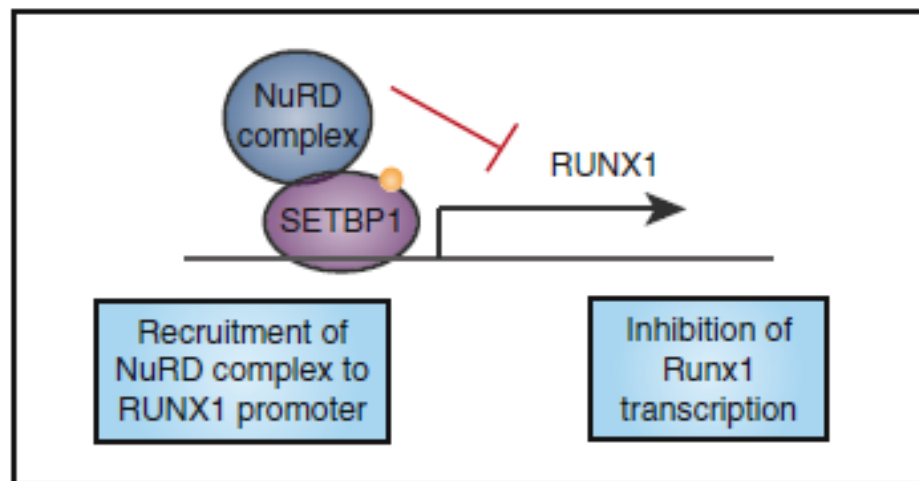
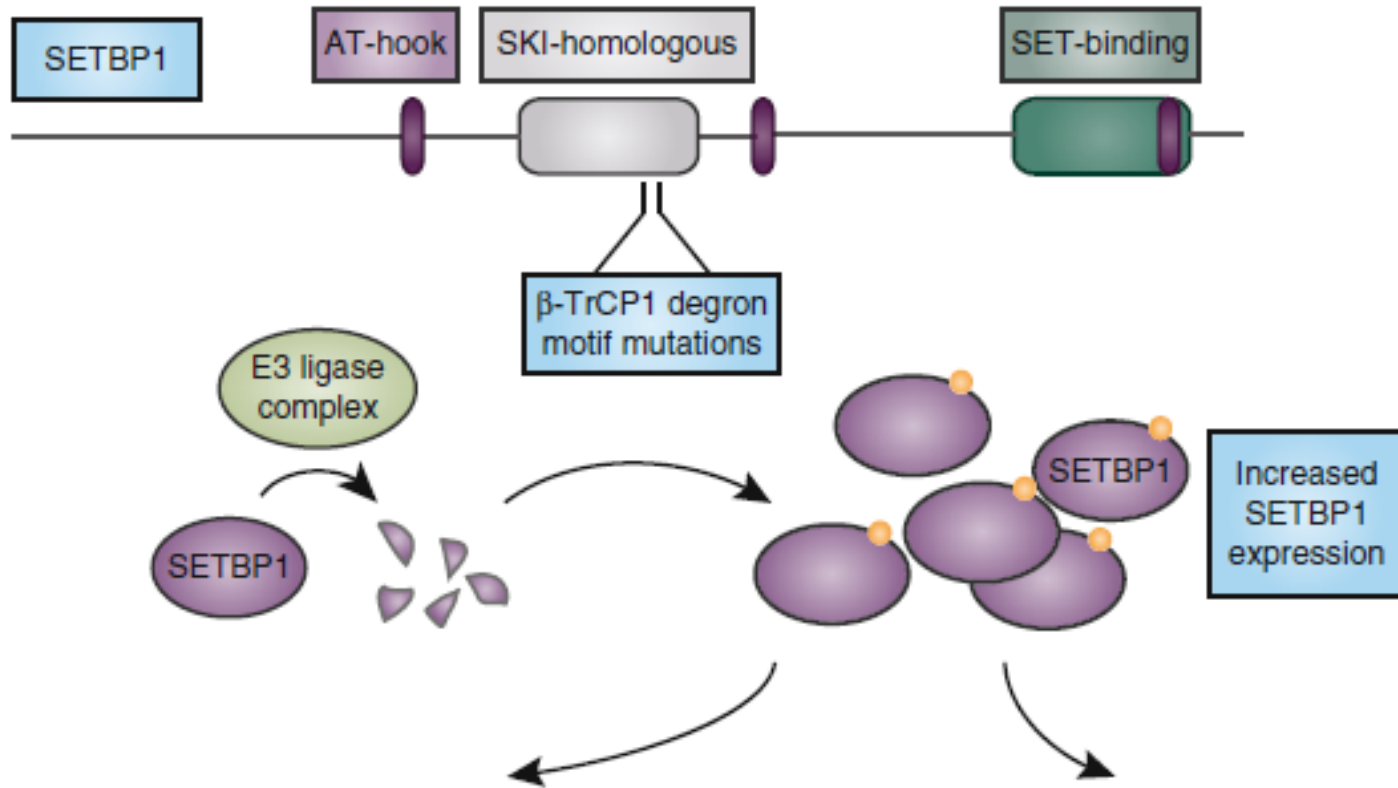
- ▶ Colony-stimulating factor 3 receptor(CSF3R) mutasyonları (yaklaşık %80)
  - ▶ **T618I**,T615A,T640N
  - ▶ Truncation mutasyonlar
  - ▶ *Membran proximal CSF3R mutasyonları %75'i tek başına, %25 truncation mutasyonlarını ile beraber*
- ▶ Ek genetik mutasyonlar (diğer myeloid neoplazilere benzer)

# Ek mutasyonlar

---

- **SET binding protein 1 (SETBPI)** %14-%56
  - ▶ (D868N ve G870S....)
  - ▶ Spliceosome mutasyonları; Q157 varyant U2AF1, SRSF2
  - ▶ Epigenetik mutasyonlar; **ASXL1, TET2**, EZH2 ve KDM6A
  - ▶ Signaling mutasyonları; CBL, NRAS, KRAS, ve JAK2





# KNL- Tedavi

---

- ▶ Bekle gör
- ▶ Hidrea
- ▶ İnterferon
  
- ▶ Allojenik kök hücre nakli
  
- ▶ Hedefe yönelik tedavi

# KNL-Tedavi

---

## ▶ Ruxolitinib

- ▶ T618I mut hastalarda etkinliğini gösteren olgu bildirimleri olduğu gibi in vitro etkinliğine rağmen yanıt alınamayan olgu bildirimleri de var
- ▶ NCT02092324 prospektif çalışma, devam ediyor
  -
- ▶ SETBPI ve ASXL mutasyonları, trombositopeni; kötü prognoz
- ▶ SETBPI mutasyonu ruxolitinib'e yanıtızlılıkla ilişkili

▶

Stahl M, et al. Ann Hematol. 2016;95

▶

Lasho TL, et al.. Leukemia. 2014;28(6)

# Atipik Kronik Myeloid Lösemi

---

- ▶ Çok nadir her 100 KML'ye karşılık 1-2 tane
  - ▶ KML'e benzer ancak belirgin displazi var
- ▶ Ortanca yaşam süresi 25 ay (55 hastalık retrospektif bir hasta serisinde)
- ▶ Tanıda ortalama yaş 72
- ▶ Splenomegali %45
- ▶ Lökositoz (ortalama 40.000/micL), orta derecede anemi, trombositopeni
- ▶ %40 blastik transformasyon (ortalama 18 ayda)

### WHO Diagnostic Criteria for Chronic Neutrophilic Leukemia

Peripheral blood leukocytosis  $\geq 25 \times 10^9/L$

- Segmented neutrophils and bands  $>80\%$  of white cells
- Immature granulocytes\*  $<10\%$  of white cells
- Myeloblasts  $<1\%$  of white cells

Hypercellular bone marrow biopsy

- Neutrophilic granulocytes increased in percent and number
- Myeloblasts  $<5\%$  of nucleated marrow cells
- Neutrophilic maturation pattern normal
- Megakaryocytes normal or left shifted

Hepatosplenomegaly

No identifiable cause of physiologic neutrophilia or if present, demonstration of clonality by cytogenetic or molecular studies

- No infectious or inflammatory process
- No underlying tumor
- Or if these present, demonstration of myeloid clonality

No Philadelphia chromosome or *BCR-ABL1* fusion

No rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGRF1*

No evidence of another myeloproliferative neoplasm

- No polycythemia vera, essential thrombocythemia or primary myelofibrosis

No evidence of a myelodysplastic syndrome or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm

- No granulocytic dysplasia
- No dysplasia in other myeloid lineages
- Monocytes  $<1 \times 10^9/L$  of WBC

\*Promyelocytes, myelocytes and metamyelocytes

### WHO Diagnostic Criteria for Atypical Chronic Myeloid Leukemia

Peripheral blood leukocytosis  $\geq 13 \times 10^9/L$

- Due to increased neutrophils and their precursors with prominent dysgranulopoiesis
- Immature granulocytes\*  $\geq 10\%$  of white cells
- Myeloblasts  $<20\%$  of white cells

Minimal absolute basophilia

- Basophils usually  $<2\%$  of white cells

No or minimal absolute monocytosis

- Monocytes are  $<10\%$  of white cell

Hypercellular bone marrow biopsy

- Granulocytic proliferation and dysplasia with or without dysplasia in the erythroid and megakaryocytic lineages
- Myeloblasts  $<20\%$  of nucleated marrow cells

No Philadelphia chromosome or *BCR-ABL1* fusion

No rearrangement of *PDGFRA* or *PDGFRB*

\*Promyelocytes, myelocytes and metamyelocytes



# Neden myeloid mutasyon analizi?

Sadece tanı veya prognostik değerlendirme için değil,  
**ilaç için hedef** belirlemek için

# aKML

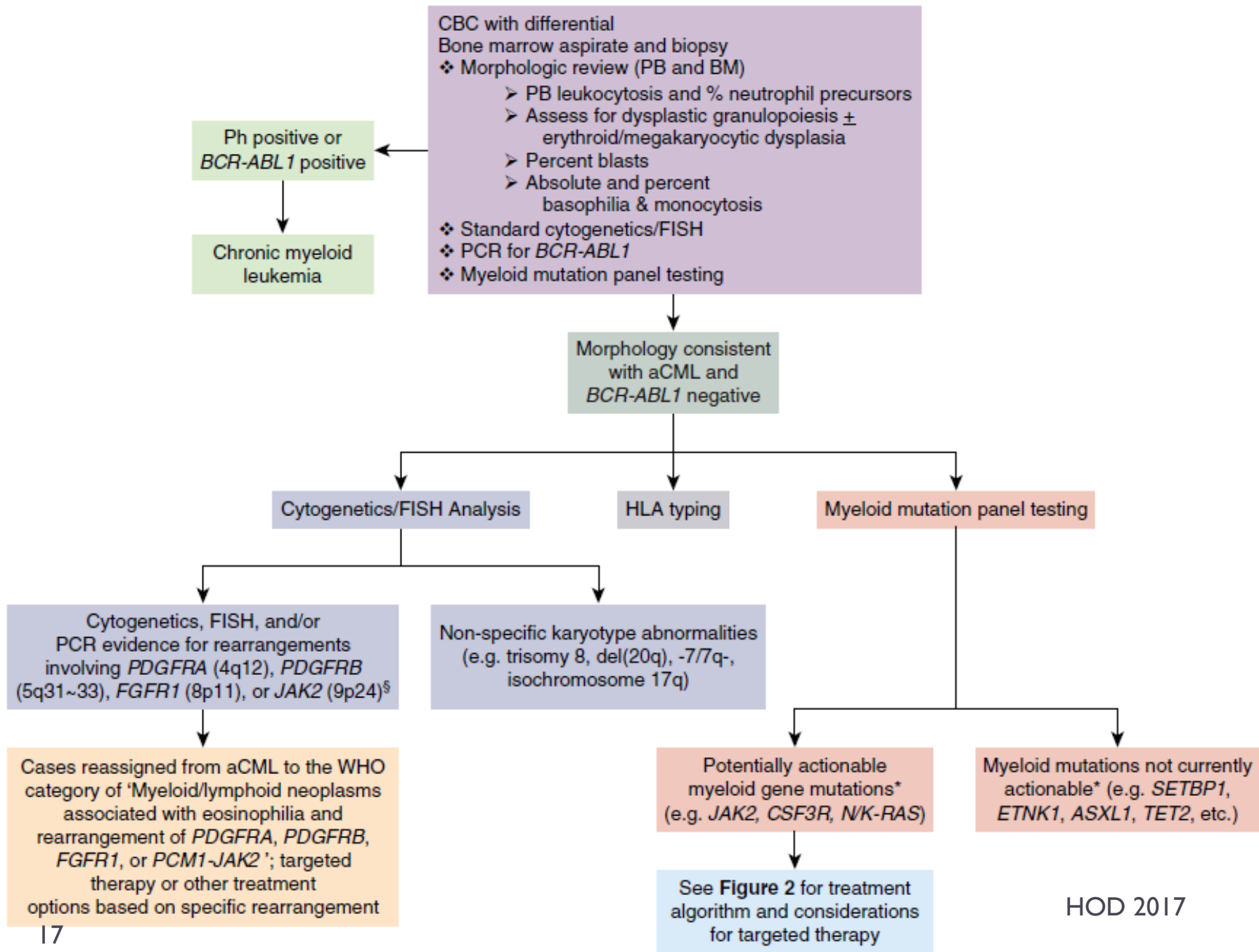
---

- ▶ Yüksek sıklıktaki mutasyonlar (>%20)
  - ▶ SETBP1, ASXL1, N/K-RAS, SRSF2, ve TET2
- ▶ Düşük sıklıktaki mutasyonlar (<%10)
  - ▶ CBL, CSF3R, JAK2, and ETNK1.3

**CSF3RT618I** varsa

aKML? KNL?





# aKML; Tedavi

---

- ▶ Standart tedavi yaklaşımı yok
- ▶ Tedaviye başlama kararı
  - ▶ İlerleyici lökositoz, anemi, trombositopeni
  - ▶ Semptomatik splenomegali
  - ▶ Konstitüsyonel semptomlar
- ▶ Allojenik kök hücre nakli
- ▶ Hipometilasyon ajanları
- ▶ INF-alfa
- ▶ Hidroksiüre
- ▶ Eritropoetin
- ▶ Klinik çalışmalar, endikasyon dışı tedaviler
  - ▶ Ruxolitinib, MEK inhibisyonu

# Allojenik kök hücre nakli

---

- ▶ Deneyimler yetersiz
- ▶ Allojenik nakil yapılan 21 aKML hastası; 17'si 5. yılda hayatta, ortanca yaşam 47 ay
  
- ▶ Kötü risk mutasyonları (SETBPI ve ASXLI gibi) transplantasyon endikasyonu oluşturabilir mi?
  - ▶ Henüz yeterli veri yok

Koldehoff M, et al, Int J Lab Hematol. 2012;34

# Hipometile edici ajanlar

---

- ▶ **Deneyim oldukça kısıtlı**
  - ▶ AKHN öncesi köprü tedavisi olarak
  - ▶ Nakil olmadan tek başına
- ▶ 4 ayrı çalışmada bildirilen 8 hastanın 7'sinde desitabin ile tam hematolojik yanıt

Gotlib J et al. Blood. 2017;129(7)

# Deneyysel tedaviler

---

## ▶ Ruxolitinib

- ▶ CSF3R T618I veya JAK2V617F mutasyonlu hastalarda etkili olabilir
  - ▶ Allojenik kök hücre naklinin alternatifi değil
- ▶ Mutasyondan bağımsız ruxolitinib'in denendiği bir çalışma yürüyor

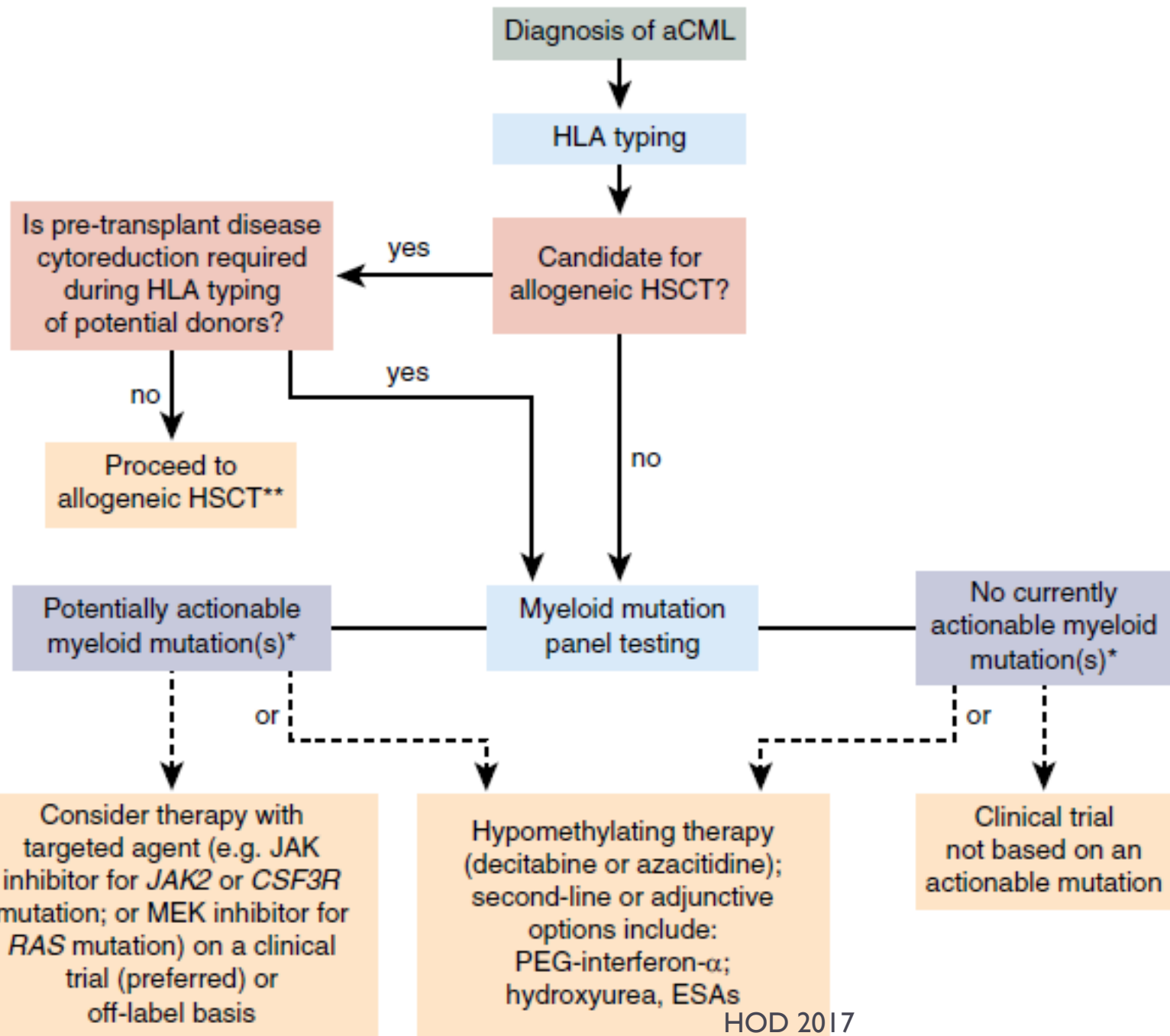
## ▶ CSF3R truncation mutasyonlar SRC ailesi kinazları ve TNK2'i aktive eder

- ▶ In vitro dasatinib'in etkisi gösterilmiş fakat klinik olgularda henüz yanıt bildirilmemiş

## ▶ Trametinib, MEK 1/2 inhibitor

- ▶ *NRAS*-mutasyonlu aKML'li bir hastada uzun süreli yanıt bildirildi.

Khanna V, Pierce ST, Dao KT, et al. 2015



# Teşekkürler