

# MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

STELLENWERT VON JAK-2 BEI DER DIFFERENZIERUNG

K.P. Hellriegel, Berlin

6. Juni 2009

## JAK 2 – V617F \*

### Definition

Erworbene klonale Mutation der Janus-Kinase 2, einer durch die V617F Punktmutation aktivierten Tyrosinkinase mit einer Schlüsselrolle in der Signaltransduktion vieler hämatopoetischer Wachstumsfaktoren.

\*James et al, 2005; Kralovics et al, 2005; Baxter et al, 2005, Levine et al, 2005; Jones et al, 2005

## MUTATIONEN BEI BCR-ABL-NEGATIVEN MPN

	JAK 2 V617F	JAK 2 Exon 12	MPL W515/L	TET 2 (JAK 2-V 617F positive MPN)
PV	> 95 %	2 - 3 %*	-	~ 14 %
ET	~ 50 %	-	~ 1 – 5 %	~ 11 %
PMF	~ 50 %	-	~ 5 – 10 %	~ 3 %
RARS-T	67 %**	-	-	-

vereinzelt bei seltenen Formen (atyp. CML, MPN unklass., HES)

\* häufig isolierte Erythrozytose

\*\* n = 9 SZPUKRA et al. Blood 108, 2137 (2006)

## Mutationen bei PV

JAK2 V617F in Exon 14  
Exon 12 Mutationen

Punktmutation  
Längsmutation □ Variabilität

SCOTT et al. NEJM 356, 459 (2007)

## JAK-2 Mutationen bei 100 % der PV nachweisbar

Voraussetzungen:

- Klinische Diagnose korrekt
- Assays ausreichend sensitiv
- Material für Wiederholungsuntersuchung ausreichend
- Therapieeffekt ausgeschlossen
- Exon 12 Mutationen berücksichtigt

WANG et al. Leukemia 22, 1289 (2008)

## Aggressiverer Krankheitsverlauf bei JAK2 V617F-homozygoter vs. -heterozygoter PV

### Mutationsstatus

	homozygot	heterozygot	p-Wert
<b>PV</b>			
Kardiovaskuläre Kompl. (%)	21,0	15,4	n.s.
Chemotherapie (%)	67,3	55,5	<b>0,044</b>
Leukämie (%)	11,5	1,4	<b>&lt;0,001</b>

## GEN-DOSIS-EFFEKT BEI PV

JAK2-Homozygotie mit symptomreicherer Myeloproliferation verbunden  
stimulierte Erythro- und Myelopoese  
höhere Splenomegalie-Inzidenz  
ausgedehntere Splenomegalie  
höherer Bedarf an zytoreduktiver Therapie  
höhere Pruritus-Inzidenz  
höhere Fibrose-Rate  
Leukozytose  
höhere Leukämie-Inzidenz

VANUCCHI et al Blood 110, 840 (2007)

TEFFERI et al. Cancer 106, 631 (2006)

# Prognosefaktoren

- Alter
- Anamnestisch Thrombembolien
- JAK2V617F Mutationsstatus
- Leukozytose ( $>15 \times 10^9 /l$ )

1 Marchioli et al., JCO 2005; 23, 2224-32 (ECLAP)

2 Vannucchi et al., Leukemia 2007; 21, 1952-59

3 Landolfi et al., Blood 2007; 109, 2446-52; Gangat et al., Br J Haematol 2007; 138, 354-58

## POLYZYTHÄMIA VERA (PV) SIGNALAKTIVITÄT, PHÄNOTYP UND PROGNOSE

- Die Signalaktivität steigt mit der Krankheitsdauer an, fällt bei wirksamer zytoreduktiver Therapie.
- JAK2-Homozygotie bei 1/3 der Patienten, - Heterozygotie bei 2/3.
- Die Signalaktivität ist ein Prognosefaktor: Je höher die Signalaktivität, desto symptomatischer die Erkrankung, desto ungünstiger die Prognose und desto höher die Leukämie-Inzidenz

## JAK2 EXON 12-Mutationen: Klinisches Bild

Isolierte Erythrozytose (diagnostische Kriterien für PV oder idiopathische Erythrozytose)

Erniedrigtes Serum-Erythropoietin

Endogene erythroide Kolonienbildung in vitro

Jünger als V617F-Patienten

Höhere Hb-Werte, niedrigere Leukozyten- und Thrombozytenzahlen

Isolierte erythropoetische Hyperplasie mit/ohne Megakaryo- und Granulozytopoese-Beteiligung

SCOTT et al. NEJM 356, 459 (2007)

## WHO-Kriterien der PV 2008

### Hauptkriterien

- 1) Erhöhte Erythrozytenzellmasse (Hb > 18,5 M; > 16,5 F)
- 2) Nachweis der JAK 2 V617F Mutation oder anderer funktionell ähnlicher Mutationen wie JAK 2 exon 12

### Nebenkriterien

- 1) Panmyelose mit gesteigerter Erythro-, Granulo- und Megakaryozytopoese
- 2) Erniedrigter Erythropoetin-Spiegel
- 3) Nachweis von endogenen erythroiden Kolonien in vitro

**Diagnose PV, wenn beide Hauptkriterien und ein Nebenkriterium oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien vorliegen**

**Ab wann ist die  
Thrombozytenzahl  
erhöht?**

## WHO-Kriterien der ET 2008

- 1) Anhaltende Thrombozytenzahl  $> 450\ 000/\mu\text{l}$
- 2) Knochenmark mit Proliferation vor allem der Megakaryozytopoese und gesteigerter Zahl vergrößerter, reifer Megakaryozyten. Keine signifikante Steigerung oder Linksverschiebung der neutrophilen Granulo- oder Erythrozytopoese
- 3) Ausschluss einer PV, PMF, CML, MDS oder anderer myeloischer Neoplasien
- 4) Nachweis der JAK 2 V617F Mutation oder anderer klonaler Marker; bei fehlendem Nachweis von JAK 2 V617F Ausschluss einer reaktiven Thrombozytose

**Diagnose ET, wenn alle vier Kriterien vorliegen.**

## WHO-Kriterien der primären Myelofibrose (PMF) 2008

### Hauptkriterien

- 1) Gesteigerte und atypische Megakaryozytopoese mit Retikulin- und/oder Kollagenfibrose oder bei fehlender Retikulinfibrose erhöhte Knochenmarkszellularität mit gesteigerter Granulo- und oft verminderter Erythrozytopoese (d.h. prä-fibrotische Zellulär-Phase).
- 2) Ausschluss einer PV, CML, MDS oder anderer myeloischer Neoplasien
- 3) Nachweis der JAK 2 V617F-Mutation oder anderer klonaler Marker (z.B. MPL W515K/L);  
bei fehlendem Nachweis klonaler Marker Ausschluss sekundärer Veränderungen infolge Infektion, Autoimmunerkrankung, Haarzelleukämie oder anderer Malignome

### Nebenkriterien

- 1) Leukoerythroblastose
- 2) Erhöhte LDH
- 3) Splenomegalie
- 4) Anämie

**Diagnose PMF, wenn alle drei Hauptkriterien und ein Nebenkriterium vorliegen**

## Zusammenfassung

Molekularbiologische Untersuchungen und speziell der Nachweis von Mutationen ergeben Einblicke in die Pathogenese der MPN. Sie ist die Basis für die Optimierung der Behandlung und die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

Der Phänotyp der MPN wird durch die Stärke und Dauer der JAK 2 V617F-Signalaktivität determiniert („dosage hypothesis“).

Bei (nahezu) allen Patienten mit PV ist die JAK 2 V617F-Mutation nachweisbar (1/3 homozygot, 2/3 heterozygot). Die Signalaktivität ist ein Prognosefaktor.

Etwa 50 % der Patienten mit ET und PMF weisen eine JAK 2 V617F-Signalaktivität auf. ET-Patienten sind in der Regel JAK2-heterozygot; bei Homozygotie besteht der dringende Verdacht, dass es sich um ein Frühstadium einer PV handelt. Die JAK 2 Exon12-Mutation kommt nur bei PV, nicht bei ET und PMF vor.

Bei MPN:                   gleiche molekulare Läsionen bei differentem Phänotyp, aber auch gleicher Phänotyp bei differenter molekularer Genese.