

**Перспективы терапии  
Rh-негативных хронических  
миелопролиферативных  
неоплазий**

**Ломаиа Е.Г.  
Вед.н.с. НИЛ онкогематологии  
ФЦСКЭ им.В.А.Алмазова**

# WHO классификация миелоидных неоплазий (2008)

- Хронический миелолейкоз
- Хронический нейтрофильный лейкоз
- **Истинная полицитемия**
- **Эссенциальная тромбоцитемия**
- **Первичный миелофиброз**
- Хронический эозинофильный лейкоз
- Гиперэозинофильный синдром
- Мастоцитоз
- Миелоидный неоплазий, неклассифицируемые

# **Диагностика миелоидных неоплазий**

# 2008 WHO диагностические критерии для

## ИП

Большие критерии

1. Hb > 18.5 г/л (мужчины) или > 16.5 г/л (женщины) или увеличение массы Эр > 25% выше нормы
2. Наличие мутации JAK2V617F или других подобных мутаций таких как мутаций Jak 2 в экзоне 2.

## Малые критерии

1. Гиперклеточность КМ с трехлинейной гиперплазией
2. Рост эндогенных эритроизных колоний
3. Низкий уровень эритропоэтина

**Диагноз ИП: Оба больших и один малый критериев  
или  
Первый большой и оба малых критериев**

# 2008 WHO диагностические критерии для ЭТ

## Большие критерии

- Тромбоциты  $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$
- Пролиферация мегакариоцитов с крупной и зрелой морфологией. Нет или незначительная пролиферация гранулоцитов и эритроцитов
- Нет WHO критериев для ХМЛ, ИП, ХМФ, МДС или других миелоидных неоплазий
- Наличие JAK2V617F или других клональных маркеров или отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза

**Диагноз ЭП: все 4 больших критериев**

# 2008 WHO диагностические критерии для

## Большие критерии

- Пролиферация мегакариоцитов или их атипия\* в сочетании или с ретикулиновым или коллагеновым фиброзом или
- в отсутствии ретикулинового фиброза изменения мегакариоцитов должны сопровождаться с гиперклеточностью КМ, пролиферацией гранулоцитов и часто подавлением эритропоэза (префибротическая фаза)
- Нет критериев ХМЛ, ИП, МДС или других миелоидных неоплазий
- Наличие JAK2V617F или других клональных маркеров или отсутствие реактивного фиброза КМ

## Малые критерии

- Лейкоэритробластоз
- Повышенный сывороточный ЛДГ
- Анемия
- Пальпируемая спленомегалия

**Диагноз ХМФ:** все 3 большие критерии  
и 2 малых критериев

# **Группы риска миелоидных неоплазий**

# Частота тромбозов и кровотечений при ЭТ и ИП

Частота развития: тромбозов - до 35%  
кровотечений - до 8%

Риск ежегодных осложнений для больного:

тромбозы 6,6% (в общей популяции 1,2%)  
кровотечения 0,33% (в общей популяции 0%)



# Факторы риска тромбозов при ИП и ЭТ

Тромбозы в анамнезе или возраст >60 лет	Тромбоцитов >1000x10 <sup>9</sup> /л
---	--------------------------------------

Низкий

НЕТ

НЕТ

Средний

Нет

Да

Высокий

Да

Да или нет

**Тромбоцитоз >1500x10<sup>9</sup>/л м.б. ассоциирован с приобретенным с-ом Виллебранда и повышенным риском кровотечений**

**Table 1. Risk stratification of PV and ET patients**

**POLYCYTHAEMIA**

**High risk PV** ANY ONE of the following:

- Age >60 years
- Previous documented thrombosis, erythromelagia (if refractory to aspirin)
- Platelets > 1000 x 10<sup>9</sup>/L
- Diabetes or hypertension requiring pharmacological therapy\*
- Significant (i.e. > 5cm below costal margin on palpation) or symptomatic (pain, early satiety) splenomegaly. NB this may be an indication for treatment rather than a risk factor *per se*

**Low risk PV** – patients not having any of the above risk factors.

**ESSENTIAL THROMBOCYTHAEMIA**

**High risk ET** ANY ONE of the following factors:

- Age > 60 years
- Platelet count > 1500 x 10<sup>9</sup>/L
- Previous thrombosis, erythromelagia (if refractory to aspirin)
- Previous hemorrhage related to ET
- Diabetes or hypertension requiring pharmacological therapy\*

**Low risk ET\*** patients less than 40years lacking any of the above markers of high risk disease

**Intermediate risk ET\*** patients 40-60 years lacking any of the above markers of high risk disease

# Факторы риска для ПМФ

## По шкале IPSS (International Prognostic Scoring System)

- Возраст >60 лет
- Конституциональные симптомы
- Hb <100г/л
- Лейкоциты > 25x10<sup>9</sup>/л
- Бласты ПК ≥1%

	Количество факторов
Низкий риск:	0
Средний риск 1:	1
Средний риск 2:	2 (медиана ОВ 48 мес)
Высокий риск:	≥3 (медиана ОВ 27 мес)

## По шкале Lille

- Hb < 10 g/dL
- лейкоциты < 4 или > 30 x 10<sup>9</sup>/L

Низкий риск: 0 факторов (медиана ОВ 93 мес)  
Средний риск 1 фактор (медиана ОВ 26 мес)  
Высокий риск: 2 фактора (медиана ОВ 13 мес)

# **Стандартная терапия миелоидных неоплазий**

# Цели терапии:

**Для ИП и ЭТ цель лечения снижение риска**

- тромбозов**
- кровотечений**
- трансформации в ОЛ**
- трансформации в миелофиброз**

**Для ПМФ**

- Контроль симптомов для повышения качества жизни**
- Излечение? - аллоТГСК**

# Показания для терапии при ИП:

Рекомендуется поддерживать уровень Htc >45% с помощью флеботомий

## Циторедукция показана при:

- плохой коррекции гематокрита с помощью флеботомий
- симптоматической и прогрессивной спленомегалии
- тромбоцитах  $>1500 \times 10^9/\text{л}$
- прогрессирующий лейкоцитоз

## Первая линия терапии:

- Гидреа (для пациентов старше 40 лет) или
- Интерферон (предпочтительно для пациентов моложе 40 лет) или
- Бусульфан (для пациентов старше 70 лет)

**!!!** Аспирин показан при высоком риске тромботических осложнений

## Table 2. Recommendations for therapy in ET and PV patients

---

### **POLYCYTHEMIA VERA**

- **ALL** patients assess and manage cardiovascular risk factor; low dose aspirin (unless contraindicated); venesection to target PCV 0.45.
- **HIGH RISK PATIENTS**
  - > 60 years Hydroxycarbamide    2<sup>nd</sup> line interferon, if >75 years busulfan or 32P
  - <60 years Interferon                2<sup>nd</sup> line hydroxyurea, or anagrelide\*

### **ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA**

- **ALL** patients assess and manage cardiovascular risk factor; low dose aspirin (unless contraindicated).
- **HIGH RISK PATIENTS**
  - > 60 years Hydroxycarbamide    2<sup>nd</sup> line interferon, anagrelide\* alone or in combination if >75 years busulfan or 32P
  - <60 years Hydroxycarbamide or interferon    2<sup>nd</sup> line interferon, anagrelide\* alone or in combination

# Показания для терапии при ЭТ:

## Циторедукция показана при:

- тромбоцитах  $>1500 \times 10^9/\text{л}$  или
- высоком риске тромботических осложнений

## Первая линия терапии:

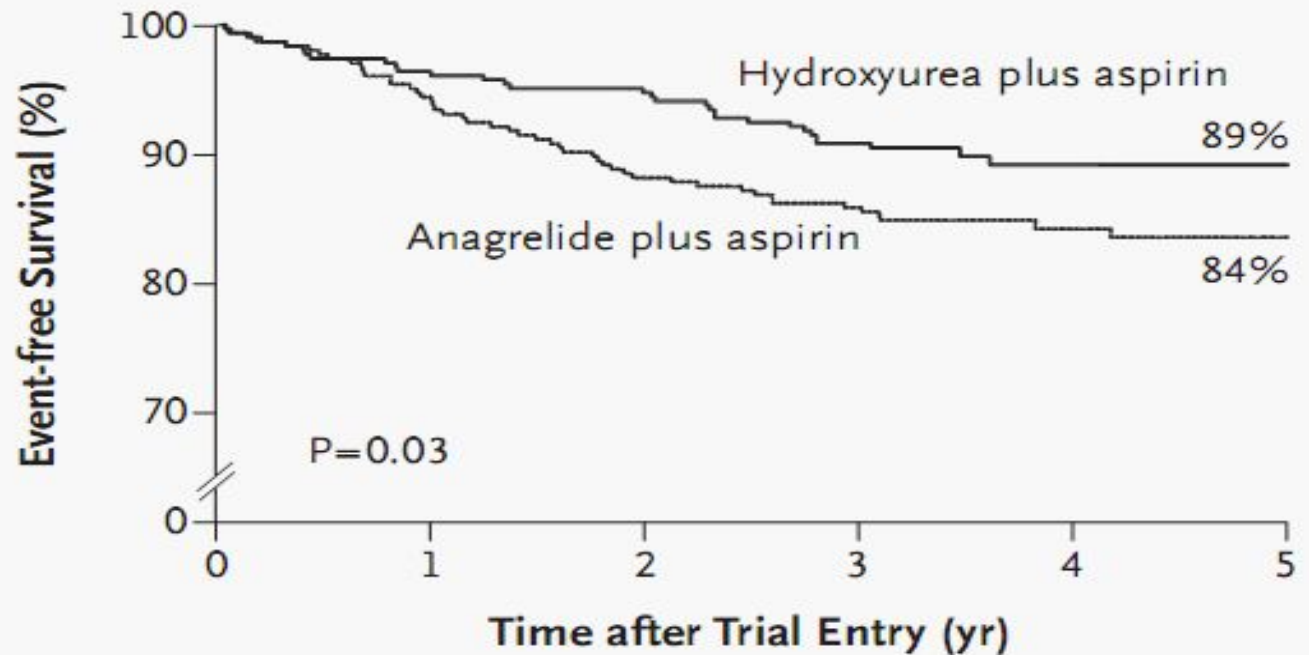
- Гидреа (для пациентов старше 40 лет) или
- Интерферон (предпочтительно для пациентов моложе 40 лет)

**!!!** Аспирин показан при высоком риске тромботических осложнений

Анагрелид рекомендован в качестве второй линии терапии для пациентов с непереносимостью или резистентностью к гидреа



# Анагрелид при ЭТ



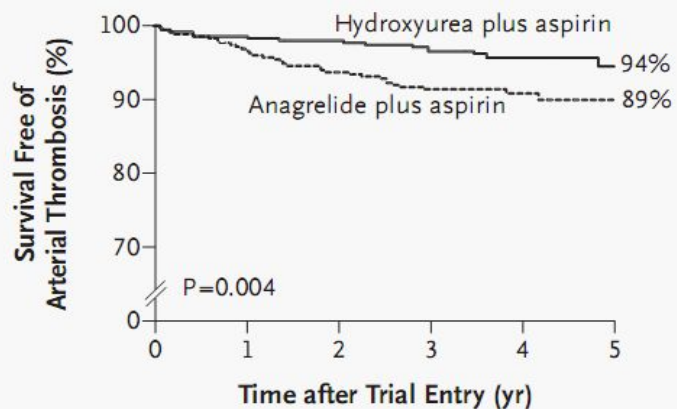
## No. at Risk

Hydroxyurea plus aspirin	404	388	298	204	129	57
Anagrelide plus aspirin	405	379	272	190	119	52

**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of Survival Free of the Primary End Point of Arterial or Venous Thrombosis, Serious Hemorrhage, or Death from Any of These Causes.

# Анагрелид при ЭТ

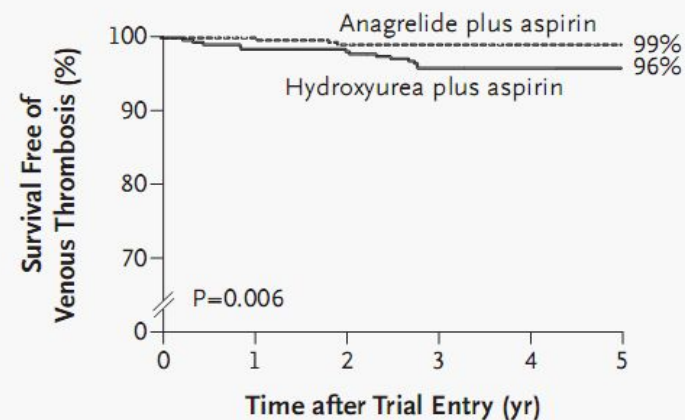
**A**



**No. at Risk**

Hydroxyurea plus aspirin	404	393	305	214	137	58
Anagrelide plus aspirin	405	385	284	199	127	53

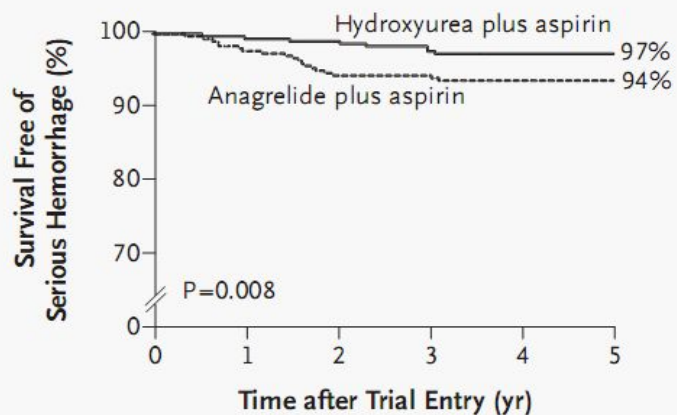
**B**



**No. at Risk**

Hydroxyurea plus aspirin	404	394	304	207	130	57
Anagrelide plus aspirin	405	399	297	216	135	54

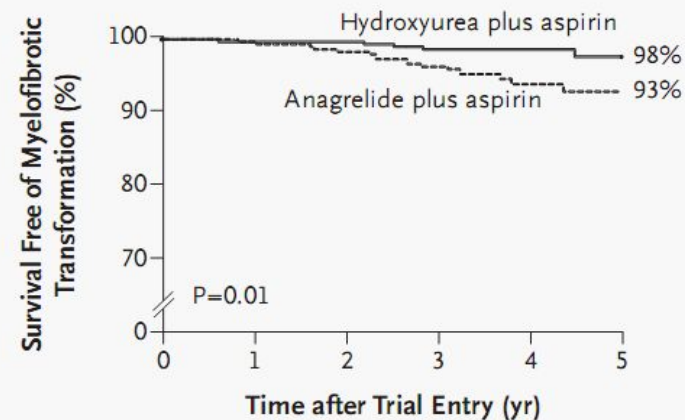
**C**



**No. at Risk**

Hydroxyurea plus aspirin	404	397	307	214	135	58
Anagrelide plus aspirin	405	391	286	206	126	53

**D**



**No. at Risk**

Hydroxyurea plus aspirin	404	397	308	213	136	58
Anagrelide plus aspirin	405	398	293	211	127	50

# Анагрелид при ЭТ

**Table 3. Treatment Withdrawal and Adverse Events.**

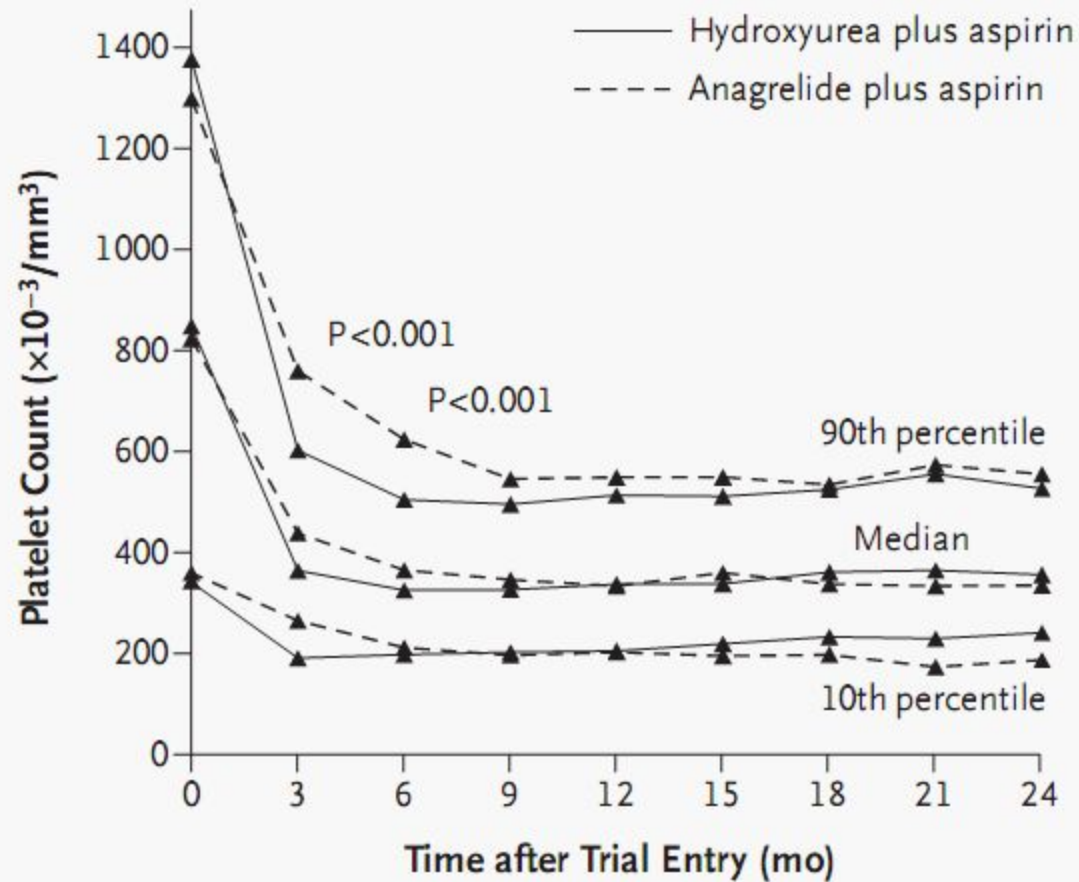
Feature	Hydroxyurea plus Aspirin (N=404)	Anagrelide plus Aspirin (N=405)	P Value*
<b>Withdrawal from treatment</b>			
No. of patients who withdrew from assigned treatment	79	148	<0.001
Reason for withdrawal			
Side effect	43	88	<0.001
Serious adverse or end-point event	4	22	<0.001
Lack of platelet control	15	19	NS
Pregnancy or other contraindication	2	8	0.03
Choice of patient	10	5	NS
Other reason	5	6	NS
<b>Adverse events</b>			
Nonthrombotic cardiovascular events	27	92	<0.001
Cardiac failure (including acute ventricular failure)	7	14	NS
Arrhythmia (atrial flutter, atrial fibrillation, need for pacemaker)	4	8	NS
Palpitations (including irregular pulse)	7	63	<0.001
Other nonthrombotic cardiovascular event†	12	22	NS
Gastroenterologic events	36	59	0.01
Diarrhea	6	18	0.01
Nausea and vomiting	12	16	NS
Peptic ulcer, esophagitis, and gastritis	18	18	NS
Abdominal pain	1	9	0.008
Irritable-bowel symptoms	0	5	NE
Inflammatory bowel disease	2	2	NS
Other gastroenterologic event‡	8	18	0.04

# Анагрелид при ЭТ

**Table 3.** (Continued.)

Feature	Hydroxyurea plus Aspirin (N=404)	Anagrelide plus Aspirin (N=405)	P Value*
Dermatologic event	45	29	0.05
Rash	10	15	NS
Leg ulcer	20	9	0.04
Mouth ulcers	8	1	0.02
Other dermatologic event	16	7	NS
Hematologic event (excluding transformation)	24	35	NS
Iron-deficiency anemia	4	10	NS
Other anemia	13	22	NS
Thrombocytopenia, neutropenia, or both	8	5	NS
Other hematologic event	1	4	NS
Event involving other systems			
Noncardiac edema	5	25	<0.001
Headache	8	51	<0.001
Constitutional symptoms§	12	41	<0.001
Diabetes	10	3	0.05
Peripheral vascular disease	11	11	NS
Minor hemorrhage	42	50	NS
Nonhematologic cancer	14	11	NS

# Анагрелид при ЭТ



## No. at Risk

Hydroxyurea plus aspirin	389	352	329	311	297	274	265	276	248
Anagrelide plus aspirin	385	337	300	277	243	211	193	200	166



# Показания для терапии при ПМФ:

## 1. Уровень Hb менее 100г/л

### Лечение анемии:

- Эритропоэтин
- кортикостероиды (0,5-1мг/кг/д)
- андрогены (тестостерон энантат 400-600мг в нед или флюоксиместерон 10мгх3р/д)
- даназол (600мг/д)
- талидомид – 50мг/д +/- преднизолон 15-30мг/д (ответ около 20%)
- леналидомид при наличии del(5)(q31) (ответ около 20%)

## 2.Спленомегалия

- Гидреа
- Кладрибин (5мг/м2/д в течение 5 дней №4-6 ежемесячных курсов)
- мелфалан (2,5мг 3р/нед)
- бусульфан (2-6мг/д)
- Интерферон
- Облучение
- Спленэктомия (периоперативная летальность 5-10%)

# АллоТГСК при ПМФ

-Летальность к 12 мес 30%

-5-летняя ОВ 45%

**Поэтому аллоТГСК рекомендовано для пациентов с медианой ОВ менее 5 лет**

-с высоким риском (медиана ОВ 27 мес)

-с средним риском 2 (медиана ОВ 48 мес)

-зависимых от трансфузий ЭМ (медиана ОВ 20 мес)

-неблагоприятные цитогенетические перестройки

(ЦГ изменения кроме +9, 13q-, 20q-) (медиана ОВ 40 мес)

# IWG критерии ответа на терапию при ХМФ

**Table 1. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia**

1. Complete remission (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>i. Complete resolution of disease-related symptoms and signs including palpable hepatosplenomegaly.</li> <li>ii. Peripheral blood count remission defined as hemoglobin level at least 110 g/L, platelet count at least <math>100 \times 10^9/L</math>, and absolute neutrophil count at least <math>1.0 \times 10^9/L</math>. In addition, all 3 blood counts should be no higher than the upper normal limit.</li> <li>iii. Normal leukocyte differential including disappearance of nucleated red blood cells, blasts, and immature myeloid cells in the peripheral smear, in the absence of splenectomy.*</li> <li>iv. Bone marrow histologic remission defined as the presence of age-adjusted normocellularity, no more than 5% myeloblasts, and an osteomyelofibrosis grade no higher than 1.†</li> </ul>
2. Partial remission (PR)	Requires all of the above criteria for CR except the requirement for bone marrow histologic remission. However, a repeat bone marrow biopsy is required in the assessment of PR and may or may not show favorable changes that do not however fulfill criteria for CR.
3. Clinical improvement (CI)	Requires one of the following in the absence of both disease progression (as outlined below) and CR/PR assignment (CI response is validated only if it lasts for no fewer than 8 weeks) <ul style="list-style-type: none"> <li>i. A minimum 20-g/L increase in hemoglobin level or becoming transfusion independent (applicable only for patients with baseline hemoglobin level of less than 100 g/L).‡</li> <li>ii. Either a minimum 50% reduction in palpable splenomegaly of a spleen that is at least 10 cm at baseline or a spleen that is palpable at more than 5 cm at baseline becomes not palpable.§</li> <li>iii. A minimum 100% increase in platelet count and an absolute platelet count of at least <math>50\,000 \times 10^9/L</math> (applicable only for patients with baseline platelet count below <math>50 \times 10^9/L</math>).</li> <li>iv. A minimum 100% increase in ANC and an ANC of at least <math>0.5 \times 10^9/L</math> (applicable only for patients with baseline absolute neutrophil count below <math>1 \times 10^9/L</math>).</li> </ul>
4. Progressive disease (PD)	Requires one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Progressive splenomegaly that is defined by the appearance of a previously absent splenomegaly that is palpable at greater than 5 cm below the left costal margin or a minimum 100% increase in palpable distance for baseline splenomegaly of 5-10 cm or a minimum 50% increase in palpable distance for baseline splenomegaly of greater than 10 cm.</li> <li>ii. Leukemic transformation confirmed by a bone marrow blast count of at least 20%.</li> <li>iii. An increase in peripheral blood blast percentage of at least 20% that lasts for at least 8 weeks.</li> </ul>
5. Stable disease (SD)	None of the above.
6. Relapse	Loss of CR, PR, or CI. In other words, a patient with CR or PR is considered to have undergone relapse when he or she no longer fulfills the criteria for even CI. However, changes from either CR to PR or CR/PR to CI should be documented and reported.



# Перспективы в терапии миелоидных неоплазий

# Myeloproliferative Neoplasms

*BCR-ABL1*

CML

“Classical”

CNL  
CEL-NOS  
Mastocytosis  
MPN-u

*JAK2 ex12*

Polycythemia Vera

>95%

Essential  
Thrombocythemia

≅70%

*MPL W515L/K*

≅3-8%

Primary  
Myelofibrosis

≅60%

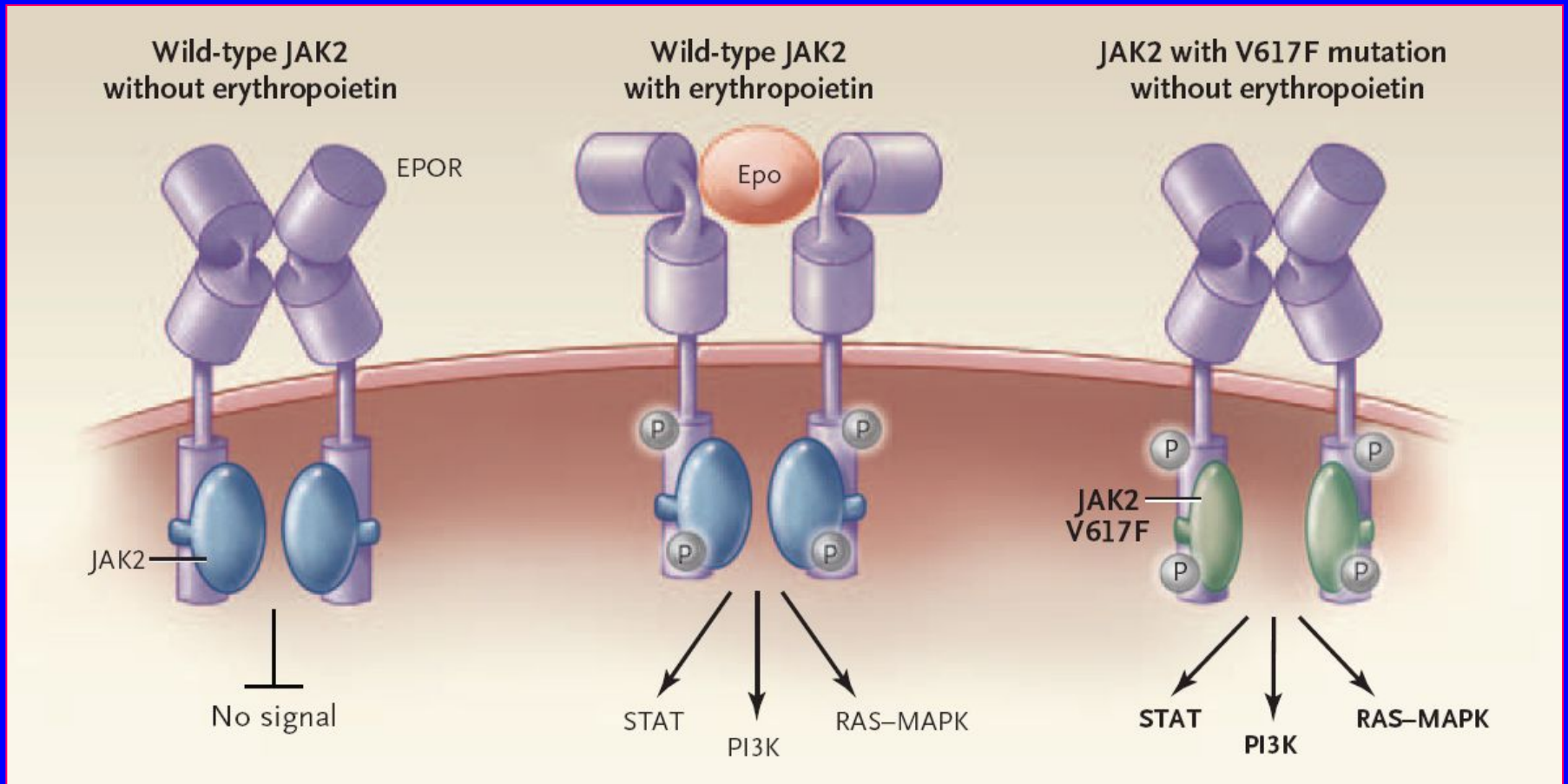
*JAK2<sup>V617F</sup>*

# JAK2 V617F and constitutive activation of EPO-R

Baylter EJ *et al.* Lancet 365:1054-1061, 2005  
James C *et al.* Nature 434:1144-1148, 2005

Levine RL *et al.* Cancer Cell 7:387-397, 2005  
Kralovics R *et al.* N Engl J Med 352:1779-1790, 2005

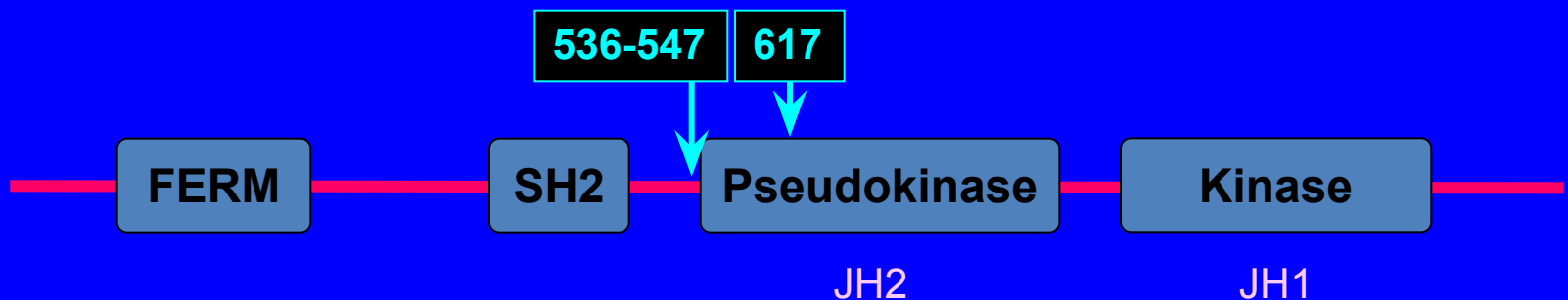
- Point mutation in exon 14 of JAK2 (1849 G → T)
- JAK2 V617F disrupts the autoregulatory function of the pseudokinase (JH2) domain



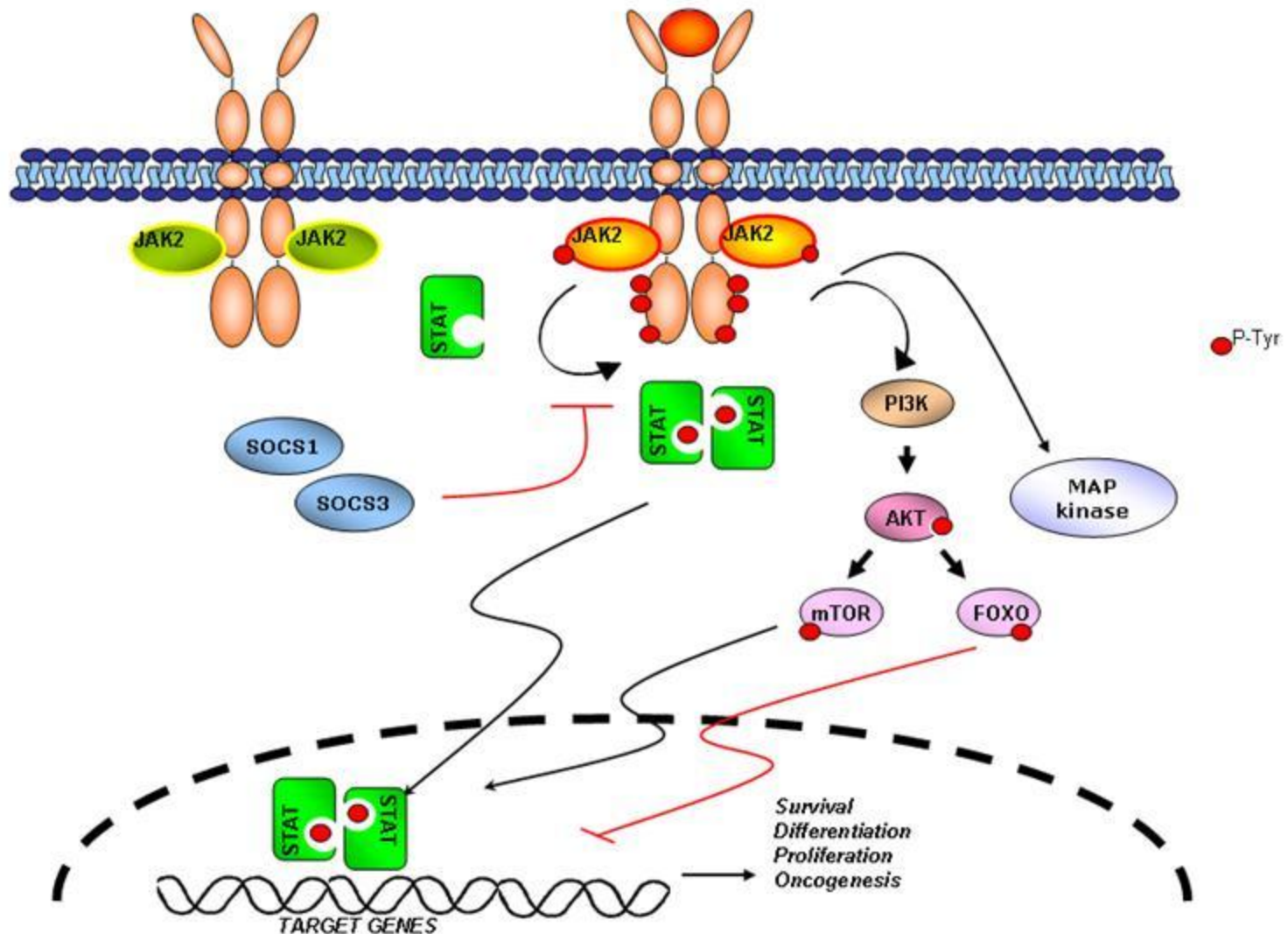
# JAK2

Janus kinase 2 — non-receptor TK

- “just another kinase”
- Roman god of doors and gateways
  - 2 faces, representing 2 kinase domains
- mediates intracellular signalling from cytokine receptors
  - EPO · TPO · IL3 · G-CSF · GM-CSF
- signals via several pathways
  - STAT5 · MAPK / ERK · PI3K / AKT



# JAK2 signalling



# Частота JAK2 V617F мутации при МПН

RL Levine & G Wernig: ASH, 2006

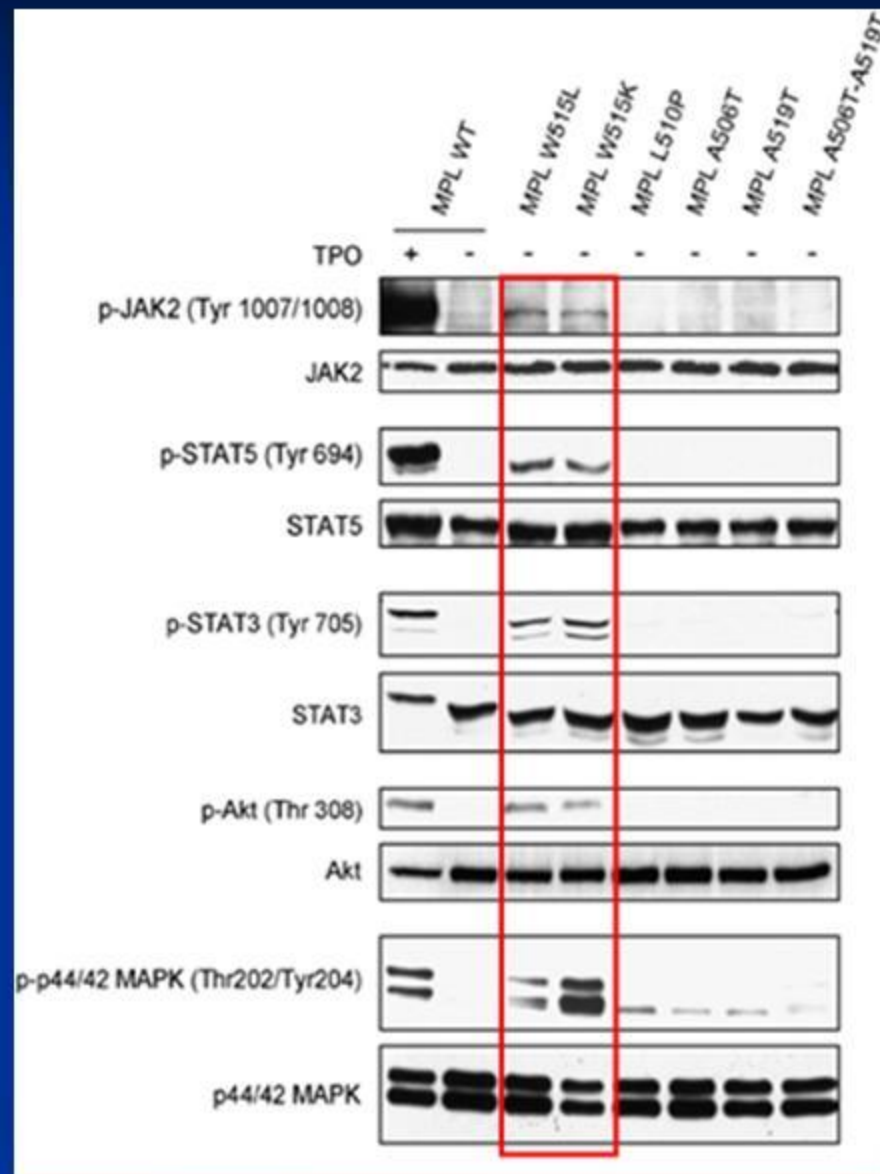
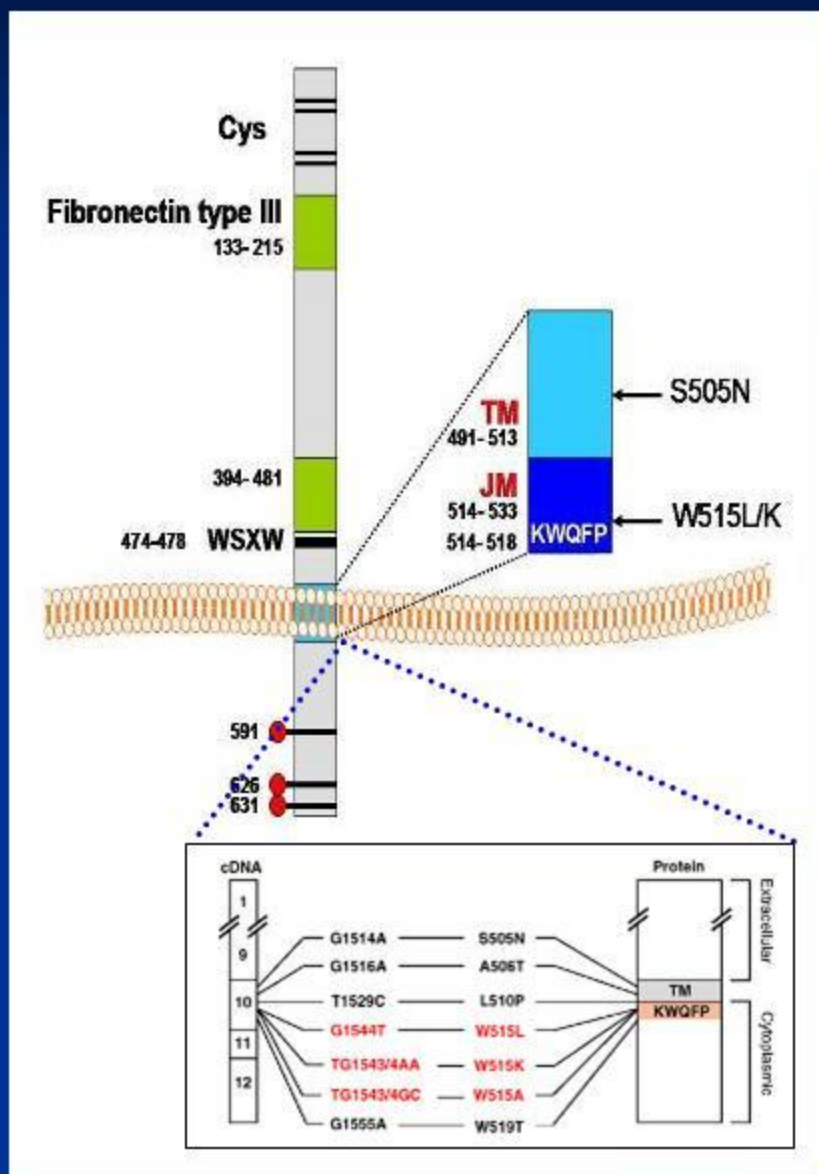
	% JAK2 V617F +ve (homozygotes)		
	PV	ET	IMF
James <i>et al</i>	89 (30)	43	43
Levine <i>et al</i>	74 (25)	32 (3)	35 (9)
Kralovics <i>et al</i>	65 (27)	23 (3)	57 (22)
Baxter <i>et al</i>	97 (26)	57 (0)	50 (19)
Jones <i>et al</i>	81 (33)	41 (7)	43 (29)
Levine <i>et al</i>	99	72	39

+ approximately 50% of patients with RARS-T

+ a small minority of patients with HES, CMML, CNL, MDS, and AML

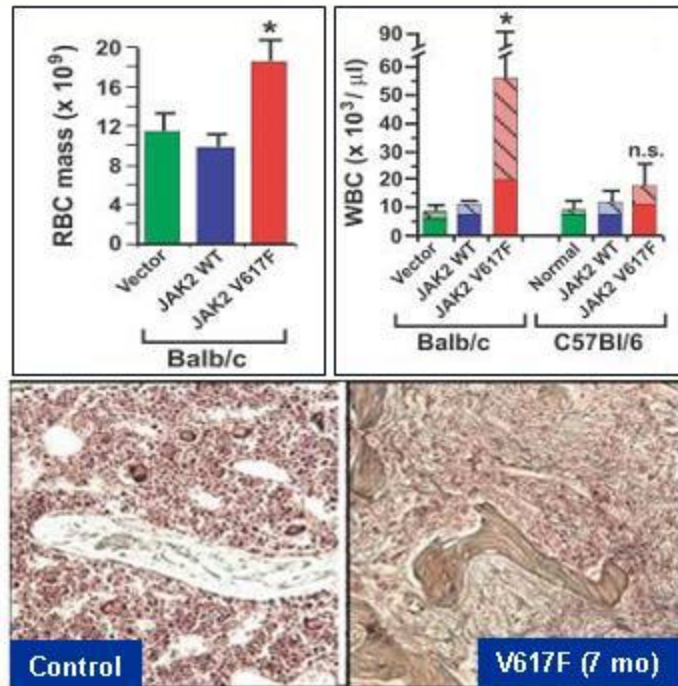


# MPL W515 mutations

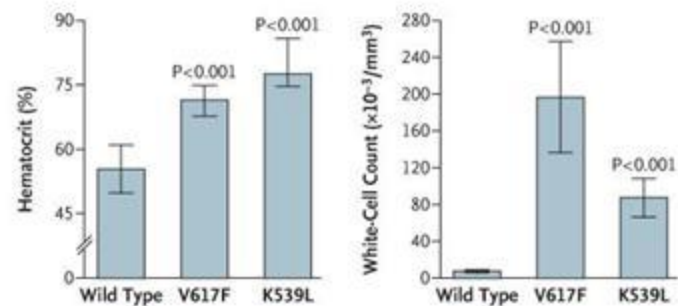


# A myeloproliferative disorder is induced *in vivo* by mutant JAK2 or MPL

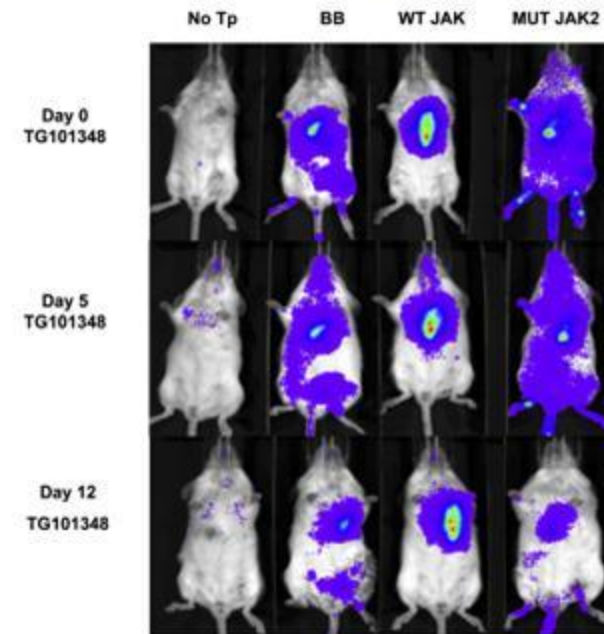
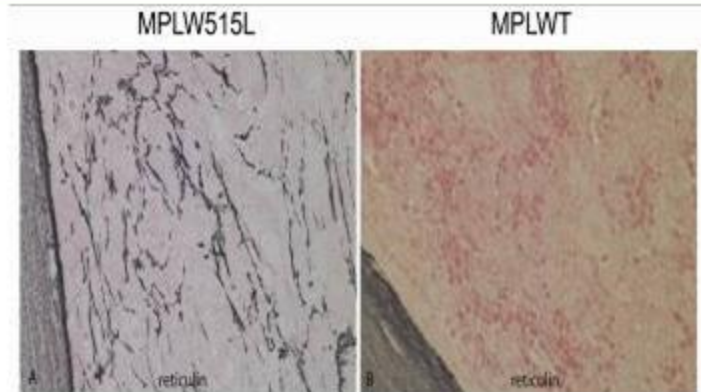
## JAK2 V617F



## JAK2 K539L



## MPL W515L

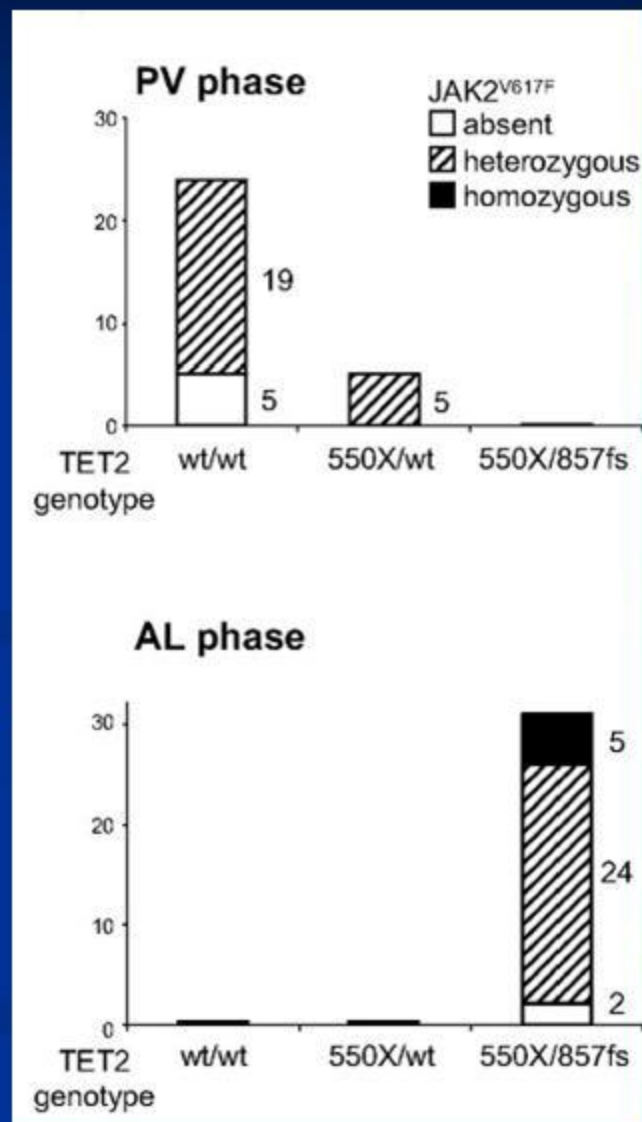




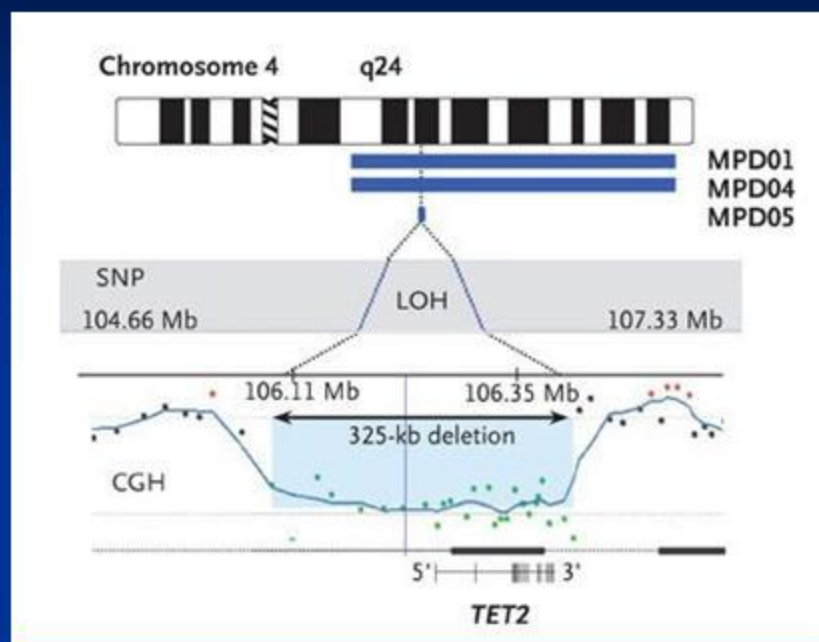
# TET2 mutations: Temporal relationships to JAK2 V617F

- TET2 mutations were found in a small proportion of CD34+/CD38- cells and increased in CD34+/CD38+ cells
- TET2 mutations appeared associated with amplification at early stages of hematopoietic differentiation
- In 5 pts evaluated, no clone was JAK2V617F mutant in the absence of TET2 mut  
→TET2 mut preceded JAK2 mut

- However, at least in this case, a second TET2 mut followed a JAK2V617F mut



# Mutations in TET2



	Prevalence
MPN	7.6-13%
MDS/MPN	58%
SM	29%
CMML	20-42%
MDS	19-26%
AML	12-32% (sAML)
Familial MPN	20% (n=61, 42 fam)

Location of mutation (No) : **FRAMESHIFT, NONSENSE AND MISSENSE MUTATIONS**

	28	1	0	7	8	0	3	7	26
--	----	---	---	---	---	---	---	---	----

*TET2* mutations can be monoallelic or biallelic, suggesting **loss of function** as the mechanism and supporting its role as a **tumor suppressor** gene

Abdel-Wahab et al. *Blood* 2009; 114:144  
 Tefferi et al. *Leukemia* 2009; 23:900  
 Tefferi et al. *Leukemia* 2009; 23:905  
 Tefferi et al. *Leukemia* 2009; 23:1343

Delhommeau et al. *NEJM* 2009; 22: 2289  
 Jankowska et al. *Blood* 2009; 113:604  
 Langemeijer et al. *Nat Genet* 2009; 41:838  
 Saint-Martin et al. *Blood* 2009; 114:1628



# JAK2, MPL and TET2 mutations: clinical correlates

- **JAK2:** in PV, higher allele burden with leukocytosis, thrombosis, and evolution to MF; in ET, a “forme fruste” of PV, correlates with thrombosis and evolution to MF; in PMF, lower allele burden with reduced OS

Vannucchi et al. Blood 2007; 110:840; Vannucchi et al. Leukemia 2007; 21:1952; Tefferi et al. Cancer 2006; 106:631; Carobbio et al. Exp Hematol 2009; online June 23; Tefferi et al. Leukemia 2008; 22:756; Guglielmelli et al. Blood 2009 114:1477; Vannucchi et al. Leukemia 2008; 22:1299.

- **MPL:** in PMF and ET association with lower hemoglobin; in ET, with higher platelet count vs V617F<sup>pos</sup>; more microvessel disturbances; reduced overall and erythroid cellularity without fibrosis increase

Guglielmelli et al. BJH 2007; 137:244; Beer et al. Blood 2008; 112:141; Vannucchi et al. 2008; Blood 112:844.

- **TET2:** Older age, trend towards an association with Hb <10g/dL in PMF; no influence on survival, leukemic transformation, thrombosis in PV or PMF

Tefferi et al. Leukemia 2009; 23:905; Abdel-Wahab et al. Blood 2009; 114:144; Jankowska et al. Blood 2009; 113:6403; Saint-Martin et al. Blood. 2009 Aug 20;114:1628.

# Молекулярный ответ при терапии гидреа

-У 27/47 пациентов с ИП и ЭТ достигнут частичный ответ в виде уменьшения уровня Jak2V617F

-Медиана времени до ответа 14 мес (3-66 мес)

Br J Haematol. 2011 Feb;152(4):413-9.

# Молекулярный ответ при терапии интерфероном

- 40 больных с ИП
- Медиана наблюдения 31,4 мес
- ПГО к 12 мес у 37/37 оцениваемых больных
- Уменьшение уровня Jak2V617F у 26/29 (90%) больных с полной молекулярной ремиссией у 7 пациентов (сохранялась у 5/7 после отмены препарата)

**Blood. 2008 Oct 15;112(8):3065-72. Epub 2008 Jul 23.**

- 40 больных с ИП и 39 с ЭТ
- Медиана наблюдения 54 мес для ИП и 33 мес для ЭТ
- ПГО 70% для ИП и 76% для ЭТ
- Уменьшение уровня Jak2V617F отмечено у 36%(полный 6%) для ИП и 54%(полный 14%) для ЭТ

**J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5418-24. Epub 2009 Oct 13**

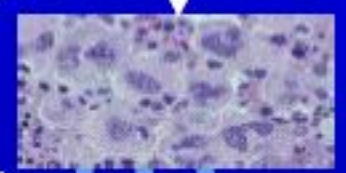


# Pathogenesis of MMM

↑ TPO

↓ GATA-1

Clonal megakaryocyte proliferation



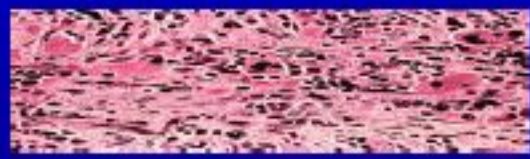
Clonal monocyte/histiocyte proliferation



PDGF  
bFGF  
TGF-β



Reactive fibroblast proliferation and fibrosis



Neoangiogenesis



Osteosclerosis

Ineffective erythropoiesis

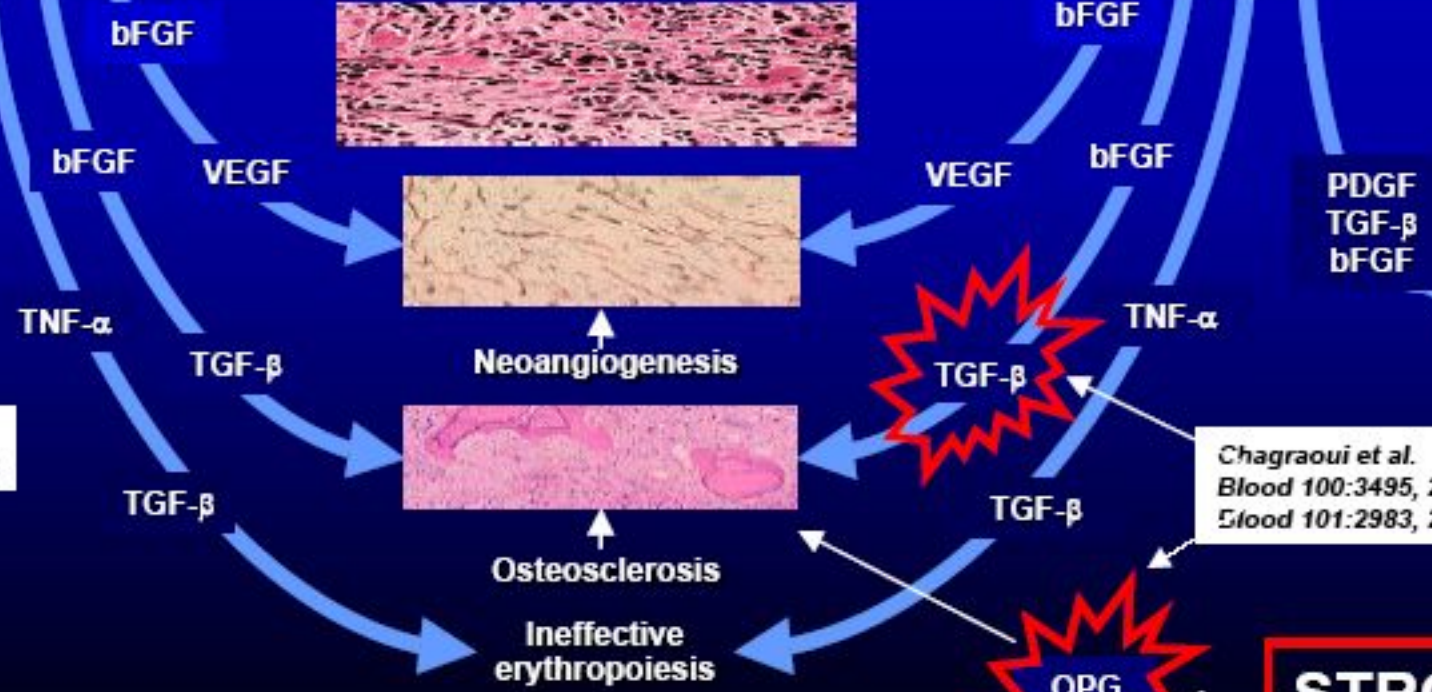
Vannucchi et al.  
Blood 100:1123, 2002

Chagraoui et al.  
Blood 100:3495, 2002  
Blood 101:2983, 2003

Tefferi, A. NEJM  
342:1255, 2000



STROMA



# Эффективность талидомида при ХМФ

Table 3. *Thalidomide studies*

Recent studies	No. of patients	Dose (mg)	Pred.	Responders / evaluable patients				TID / TD after therapy
				Hb	PLT	WBC	Spleen	
Weinkove <i>et al.</i> , <sup>15</sup> 2008	15	50	+	5/7	0	0	4/13	2/7
Berrebi <i>et al.</i> , <sup>14</sup> 2008	1	50	+	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Abgrall <i>et al.</i> , <sup>13</sup> 2006	52	400	-	NS	NS	NS	S	NR
Thomas <i>et al.</i> , <sup>12</sup> 2006	44	100-800	-	7/35	5/24	NR	9/29	5/24
Benatatos <i>et al.</i> , <sup>11</sup> 2005	5	50	+	5/5	2/2	4/5	1/5	3/3
Marchetti <i>et al.</i> , <sup>17</sup> 2004	63	50-400	-	11/49	20/49	0	20/47	7/18
Mesa <i>et al.</i> , <sup>8</sup> 2003	21	50	+	13/20	6/8	NR	4/20	4/10
Piccaluga <i>et al.</i> , <sup>6</sup> 2002	12	100-600	-	3/4	2/2	2/4	7/11	2/4
Elliott <i>et al.</i> , <sup>18</sup> 2002	15	50-400	-	3/13	12/13	NR	3/12	1/5
Barosi <i>et al.</i> , <sup>9</sup> 2001	21	100-400	-	3/13	2/3	4/5	4/13	1/7

Hb = haemoglobin; WBC = white blood count; PLT = platelets; NR = not reported; NS = not significant with placebo; S = significant with placebo; TID = transfusion independent (Hb); TD = transfusion dependent (Hb); Pred. = prednisone.

# Леналидомид в сочетании с преднизолоном при ХМФ

Всего 40 пациентов

**Table 2.** Baseline Clinical Characteristics of Patients With Myelofibrosis Receiving Lenalidomide and Prednisone

Characteristic	No.	%
Median age, years		62
Range		41-86
Median time from diagnosis, months		10
Range		0-269
Median WBC, $\times 10^9/L$		8.7
Range		1.1-89
Median hemoglobin, g/dL		9.8
Range		7.8-17.3
Median platelets, $\times 10^9/L$		137
Range		8-1,183
Previously treated	30	75
No. of prior therapies		1
Range		1-4
Hydroxyurea	14	35
Azacitidine	6	15
Corticosteroids	5	12.5
Anagrelide	4	10
Thalidomide	4	10
Interferon- $\alpha$	3	7.5
Previously untreated	10	25
JAK2 <sup>V617F</sup> mutation*	20/36	56
Abnormal cytogenetics	18/36	50

Abbreviation: WBC, white blood cell.

\*Assessed in bone marrow by a quantitative pyrosequencing assay.



# Леналидомид в сочетании с преднизолоном при ХМФ

Медиана наблюдения 22 мес

## Клинический ответ:

- Общий ответ по IWG-MRT составил 12/40 (30%). Медиана времени до ответа – 3 мес (2-32нед)
- Уменьшение анемии – у 7/23(30%) больных с егмоглобином менее 100г/л
- Уменьшение размеров селезенки у 10/24 (43%) больных с размерами селезенки +5 и более
- Не было повышения уровня нейтрофилов и тромбоцитов у пациентов с нейтропенией или тромбоцитопенией
- 10/12 больных, ответивших на лечение сохраняют ответ

## КМ ответ:

- 10/11 больных с + клиническим ответом и с исходным ретикулиновым фиброзом 4 ст фиброзом уменьшили фиброз до  $\leq 2$ ст. (медиана до ответа 6 мес)
- Уменьшение коллагенового фиброза у 3/5 пациентов с + клинич. ответом
- Только у 2-х больных было уменьшение клеточности КМ более 50%

# Леналидомид в сочетании с преднизолоном при ХМФ

**Table 1.** Lenalidomide Treatment Schema

Dose Level	Schedule (28-day cycle)
+1	15 mg/day on days 1-21
0	10 mg/day on days 1-21
-1, starting dose if platelet count $<100 \times 10^9/L$	5 mg/day on days 1-21
-2	5 mg every other day for 10 consecutive days

NOTE. Lenalidomide was given at the dose schedules shown. Therapy was given for a minimum of 6 cycles and continued indefinitely in patients showing clinical benefit.

Преднизолон – цикл 1 30мг/д  
цикл 2 15 мг/д  
цикл 3 15 мг через день  
далее без преднизолона

# Леналидомид в сочетании с преднизолоном при ХМФ

## ЦГ и молекулярный ответ:

- отмечалось на >50% уменьшение количества Jak2V617F у всех 8 больных с общим ответом и наличием данной мутации исходно (исчезновение у 1)
- уменьшение **Jak2V617F** не наблюдалось среди пациентов без клинического ответа
- Уровень FGF, PDGF, TGF- $\beta$ 1 было у всех пациентов резко повышено до терапии и не снизилось в динамике

# Леналидомид в сочетании с преднизолоном при ХМФ

- В течение 3-х мес по токсичности терапию прекратили 26% пациентов
- Негематолог токсичность 3-4ст-слабость(27%), диарея( 15%), инфекция(15%).
- Тромботических осложнений не было.
- Снижение дозы потребовалось 60% больным
- Терапию прекратили из-за осложнений 25% больных.

**Table 4.** Baseline Hematologic Toxicities Prior to Therapy and Grade 3 to 4 Toxicities Reported in Patients With Myelofibrosis During Lenalidomide and Prednisone Therapy

Toxicity Grade at Baseline	Neutropenia		Anemia		Thrombocytopenia				
	Patient No. at Baseline	With Grade 3-4 During Therapy		Patient No. at Baseline	With Grade 3-4 During Therapy		Patient No. at Baseline	With Grade 3-4 During Therapy	
		No.	%		No.	%		No.	%
0	38	23	60	7	1	14	26	3	11
1	0			12	6	50	6		
2	0			20	9	45	2		
3	0			1			2	2*	100
4	2			0			4		
Overall	40	23	58	40	17	42	40	5	13

\*Grade 4 only.

**Table 1. Preliminary clinical observations in selected JAK2 inhibitor trials.**

Agent	Company	Target(s)	JAK IC <sub>50</sub> (nM)	Current phase	Preliminary clinical observations in myelofibrosis studies
INC018424	Incyte	JAK1, JAK2	JAK1 = 2.7* JAK2 = 4.5* JAK3 = 322*	III	Decreased spleen size irrespective of JAK2 mutational status; improved quality of life, weight and performance; decreased inflammatory cytokine levels. Myelosuppression.
TG101348	TargeGen	JAK2	JAK1 = 105 JAK2 = 3 JAK3 = 996	II	Decreased spleen size; decrease in WBC. Myelosuppression; gastrointestinal disturbance.
XL019	Exelixis	JAK2	JAK1 = 132 JAK2 = 2 JAK3 = 250	discontinued	Decreased spleen size only in patients with JAK2 V617F or MPL mutation; decreased pruritis and improved fatigue. Neurotoxicity.
CEP701 (lestaurinib)	Cephalon	JAK2, FLT3	JAK2 = 1	I/II	Decreased spleen size, improvement in blood cell count. Myelosuppression; gastrointestinal disturbance.

\*Assays performed at 1 mM ATP concentration.

# Памолидомид и миелофиброз

Механизм действия:

- Повышает выживаемость эритроидных предшественников
- Повышает экспрессию фетального гемоглобина

Moutouh-de Parseval LA,

- Снижает образование Эр и повышает образование миелоидных колоний

Кор КВ'

- Активирует интерферон гамма, IL-2, IL-5, IL-10

- Снижает активность TNFальфа, IL1B, IL-11, IL-12

Kaushansky K

Schafer PH

# Памолидомид и миелофиброз

## Характеристика пациентов:

- 84 пациента с первичным или вторичным (после ИП и ЭТ) миелофиброзом
- ранее не получающие талидомид или леналидомид
- С анемией <100г/л
- Ветки терапии: памолидом 2мг/д, памолидом 2мг/д и преднизолон, памолидом 0,5мг/д+преднизолон, преднизолон +плацебо
- С мутацией Jak2V617F 60%, цитогенетическими изменениями 45%



# Памолидомид и миелофиброз

Ответ	Памолид омид 20мг N=22	Памолидо мид 20мг+пред низолон N=19	Памолидоми д 0.5 мг+преднизо лон N=22	Предниз олон+пл ацебо N=21
Частота общего ответа (IWG-MRT)	23%	16%	36%	19%
Частота ответа среди больных, получивших не менее 3-х курсов	38%	23%	40%	25%
Время до ответа, медиана	2 мес	3 мес	2 мес	3 мес

**Длительность сохранения ответа у пациентов , ответивших на памолидомид составила 7,8мес (3,2 мес-16,9 мес)**

# Памолидомид и миелофиброз

- Ни у кого не было уменьшения селезенки
- Ответ в основном по уменьшению анемии. 15 пациентов стали независимыми от трансфузий ЭМ.
- У 6/14 больных с тромбоцитопенией  $50-100 \times 10^9/\text{л}$  (ветка с памолидомидом) был прирост  $> 50\%$
- У 3/4 больных с повторными исследованиями КМ не было динамики по клеточности или по фиброзу, а также по ЦГ. Еще у 1 – снижение фиброза с 3ст до 1ст и уменьшение метафаз с -7 хромосомой с 18/20 до 3/20.
- Jak2V617F количественно измерено в динамике у 4 больных – нет эффекта.
- Частота ответа не зависела от наличия или отсутствия Jak2V617F или ЦГ изменений
- Высокий лейкоцитоз или большие размеры селезенки( $+>10\text{см}$ ) негативно влияли на результат

# Памолидомид и миелофиброз

**Table 4.** Adverse Events Graded at  $\geq 3$  per the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3<sup>23</sup> and Occurring in Two or More Patients

Adverse Event	All Patients		No. of Events			
	No.	%	Pomalidomide (2 mg/d) + Placebo	Pomalidomide (2 mg/d) + Prednisone	Pomalidomide (0.5 mg/d) + Placebo	Prednisone
No. of patients	84		22	19	22	21
Fatigue/asthenia	10	12	1	4	3	2
Pneumonia/sepsis	9	11	3	3	2	1
Thrombocytopenia	9	11	3	3	2	1
Anemia	8	10	2	3	1	2
Neutropenia	7	8	2	3	1	1
Hyperglycemia/diabetes	4	5	0	1	1	2
Dyspnea	4	5	2	0	2	0
Venous thrombosis	3	4	2	1	0	0
Bleeding	3	4	2	0	0	1
Diarrhea	3	4	0	2	0	1
Memory impairment	3	4	1	1	1	0
Nausea/vomiting	2	2	0	2	0	0
Abdominal pain	2	2	0	0	0	2
Pulmonary hypertension	2	2	1	0	0	1
Respiratory failure	2	2	1	1	0	0
Hyperuricemia	2	2	0	0	1	1
Arrhythmia/bradycardia	2	2	0	2	0	1
Cardiac failure	2	2	1	0	0	1
Hyperbilirubinemia	2	2	0	1	0	1
Myalgia	2	2	1	0	1	0
Dizziness	2	2	0	1	1	0

# INCB018424 in PV and ET

- INCB 10 mg BID in PV (n=34), 25 mg BID in ET (n=39)

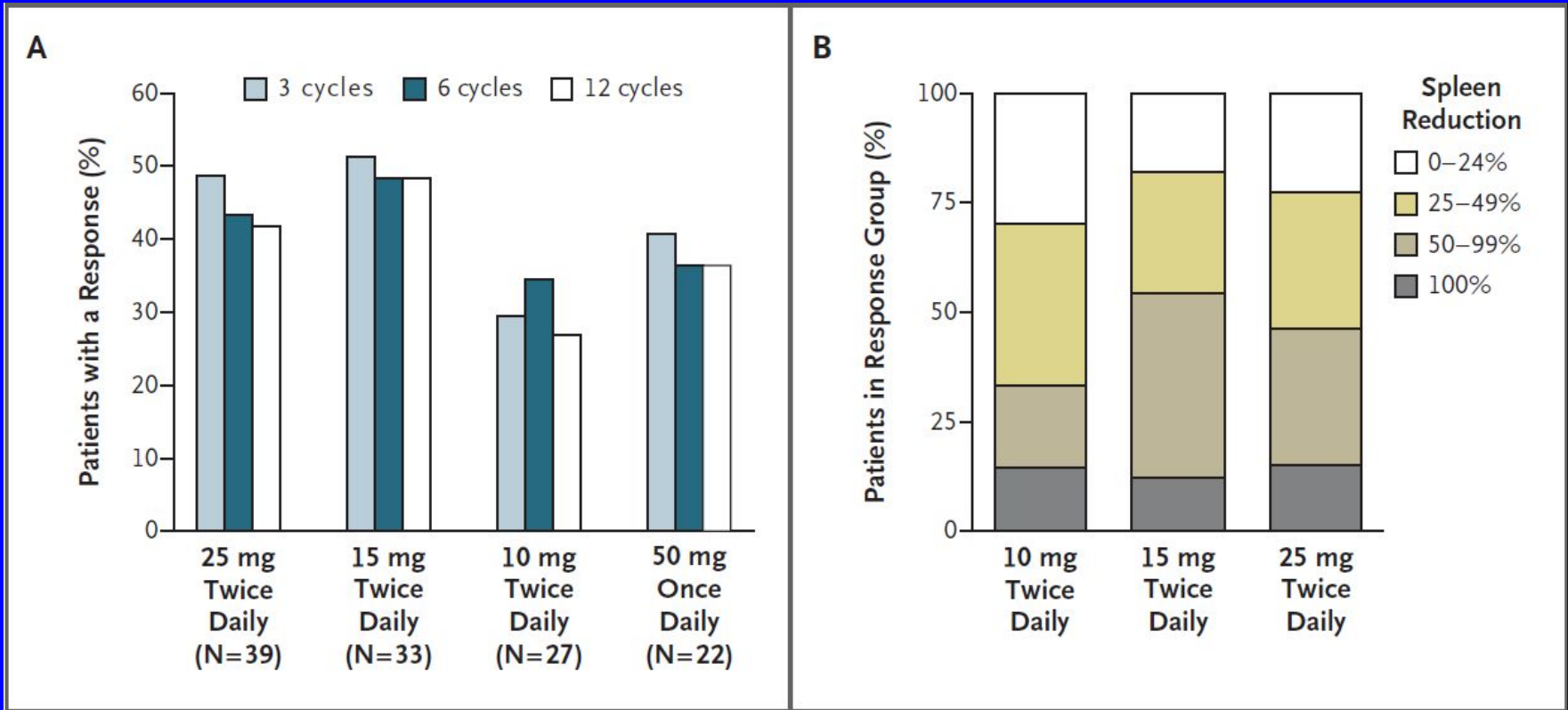
<b>Outcome</b>	<b>PV</b>	<b>ET</b>
<b>CR + PR</b>	<b>94%</b>	<b>61%</b>
<b>Improved 2-3 counts</b>	<b>75%</b>	<b>50%</b>
<b>Phlebotomy indep.</b>	<b>24/24 (100%)</b>	<b>-</b>
<b>↓ Spleen &gt;50%</b>	<b>60%</b>	<b>4/4</b>
<b>Improved pruritis</b>	<b>26/26 (100%)</b>	<b>NA</b>
<b>% HCT pre/post</b>	<b>46/39</b>	<b>NA</b>
<b>Mean WBC pre/post</b>	<b>15/10</b>	<b>9.3/6.9</b>
<b>Mean plts pre/post</b>	<b>553/311</b>	<b>1059/584</b>

# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ

**Table 1. Baseline Characteristics of the 153 Patients.**

Variable	Value
Median age (range) — yr	65 (40–84)
Sex — % of patients	
Male	63
Female	37
Risk category — % of patients*	
Intermediate-2	27.5
High	65.4
Not determined	7.1
Myelofibrosis subtype — % of patients	
Primary myelofibrosis	53.0
Post-polycythemia vera myelofibrosis	31.8
Post-essential thrombocythemia myelofibrosis	15.2
Median time since diagnosis (range) — yr	6.0 (0.1–36.0)
Previous myelofibrosis therapy — % of patients	86
Median previous therapies (range) — no.†	2 (0–15)
Peripheral-blood blast count $\geq 1\%$ — % of patients	97.5
JAK2 V617F-positive — % of patients	82
Median JAK2 V617F allele burden (range) — %	84 (4–98)
>75% mutant allele burden — %	61
Cytogenetic abnormalities — % of patients‡	45
Previous transfusions — no. of patients (%)	52 (34)
Median hemoglobin (range) — g/liter	104 (72–169)
Median platelet count (range) — $\times 10^9$ /liter	263 (101–1195)
Median absolute neutrophil count (range) — $\times 10^9$ /liter	12.1 (1.1–135.0)
Median white-cell count (range) — $\times 10^9$ /liter	17 (2–202)
Splenomegaly — % of patients	92
Splenectomy — % of patients	1.3
Median palpable spleen length (range) — cm§	19 (2–36)

# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ





# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ

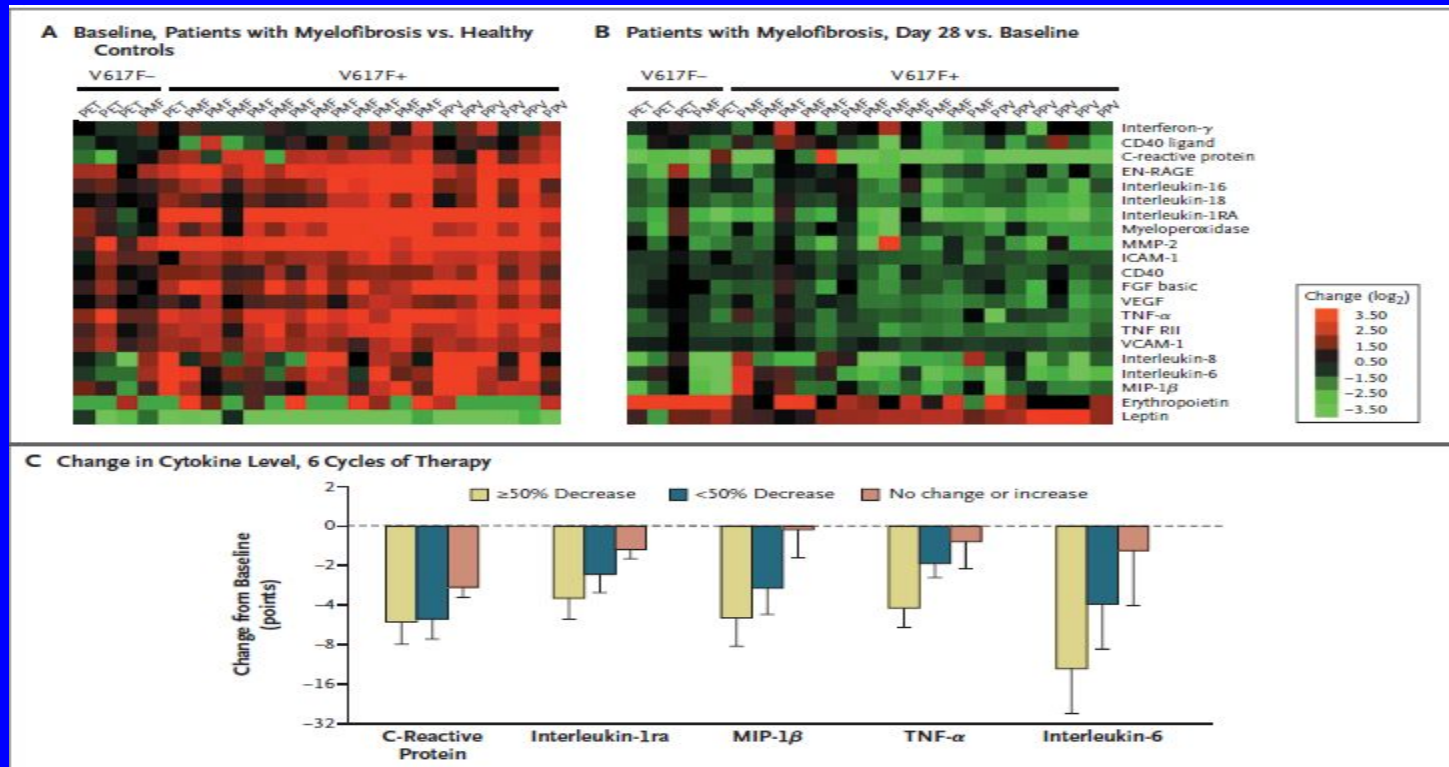
## Клинический ответ на терапию:

- Независимость от трансфузий ЭМ 4/28(14%)
  - Уменьшение уровня тромбоцитов у 16/17 пациентов к 3 мес. Полная нормализация уровня тромбоцитов у 10, у 7 из них ответ сохранялся более 1 года
  - Уменьшение CD34+ клеток к 3 мес
  - ОВ к 2 годам терапии 84%.
- NB! Ожидаемая медиана ОВ при среднем и высоком риске по IPSS 27 мес**

## Молекулярный ответ:

- Уменьшение уровня **Jak2V617F** –медиана снижения всего 13% ( у 4-больных на 30-4% от исходного, еще у 1- с 38% до 5%)
- У всех больных была высокая активность STAT 3 и STAT 5 независимо от статуса Jak 2.
- Глубина ответа на терапию также в целом не зависела от статуса Jak2.
- На фоне лечения отмечалось дозозависимое уменьшением уровня STAT3.

# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ



-Снижение уровня цитокинов коррелировало с улучшением конституциональных симптомов, но не зависело от статуса гена Jak 2

# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ

**Table 3.** Hematologic Adverse Events

Variable	10 mg Twice Daily	15 mg Twice Daily	25 mg Twice Daily	50 mg Twice Daily	25 mg Once Daily	50 mg Once Daily	100 mg Once Daily	200 mg Once Daily	Total
Thrombocytopenia — no./total no. (%) <sup>*</sup>									
Grade 3	3/29 (10)	1/35 (3)	11/47 (23)	3/5 (60)	0/6 (0)	6/22 (27)	2/6 (33)	0	26/153 (17)
Grade 4	0	0	3/47 (6)	1/5 (20)	0	2/22 (9)	0	1/3 (33)	4/153 (3)
New-onset anemia among patients who were transfusion-independent at baseline — no./total no. (%) <sup>†</sup>	3/19 (16)	2/24 (8)	8/30 (27)	0/2 (0)	1/4 (25)	5/15 (33)	1/4 (25)	3/3 (100)	23/101 (23)

<sup>\*</sup> Values for platelet-count abnormalities were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0 (grade 3 =  $25 \times 10^9$ /liter to  $<50 \times 10^9$ /liter, grade 4 =  $<25 \times 10^9$ /liter).

<sup>†</sup> Anemia was defined as a decrease in the hemoglobin level of more than 20 g per liter to a grade 3 or 4 level (as defined according to the CTCAE, version 3.0) in patients who were not transfusion-dependent.

# Ингибитор Jak1/Jak 2 INCB018424 при ХМФ

**Table 2. Nonhematologic Adverse Events in 153 Patients.\***

<b>Event</b>	<b>All Grades</b>	<b>Grade 3 or 4</b>
	<i>percent of patients</i>	
Diarrhea	5.9	0
Fatigue	4.3	1.3
Headache	3.3	0
Peripheral edema	2.6	0
Pain in extremities	2.6	0
Urinary tract infection	2.6	0
Dizziness	2.6	0
Dyspnea	2.6	0
Asthenia	2.0	2.0
Fever	2.0	0.7
Cardiac murmur	2.0	0
Musculoskeletal pain	2.0	0
Peripheral neuropathy	2.0	0
Edema	2.0	0
Anxiety	2.0	1.3
Insomnia	2.0	1.3
Epistaxis	2.0	0
Flatulence	2.0	0
Nausea	2.0	0

# CEP-701 (Lestaurtin) и ХМФ

Включено 22 пациента

**Table 1. Baseline patient characteristics**

Characteristic	Value
Median age, y (range)	61 (38-83)
Male sex, no. (%)	16 (73)
<b>MF type, no. (%)</b>	
Primary	15 (68)
Post-PV	4 (18)
Post-ET	3 (14)
Time from diagnosis, mo	28 (2-184)
No. of prior therapies	3 (0-6)
Patients previously untreated	2 (9)
Hemoglobin, g/dL	9.7 (6.9-15.8)
WBC, $\times 10^9/L$	13.3 (1.3-62.2)
Platelets, $\times 10^9/L$	135 (14-1328)
Transfusion dependency	8 (36)
Splenomegaly	18 (90)*
Spleen size, cm from left costal margin	19 (0-30)
JAK2 <sup>V617F</sup> /total JAK2 ratio, percentage	53.5 (13.5-96.6)
Abnormal cytogenetics	14 (64)



# CEP-701 (Lestaurtin) и ХМФ

Ответ на лечение при медиане наблюдения 16,5 мес

## Клинический ответ:

-Общий ответ 6/22 больных (27%) – медиана ответа 3 мес

Table 2. Clinical characteristics of patients with MF who responded to CEP-701

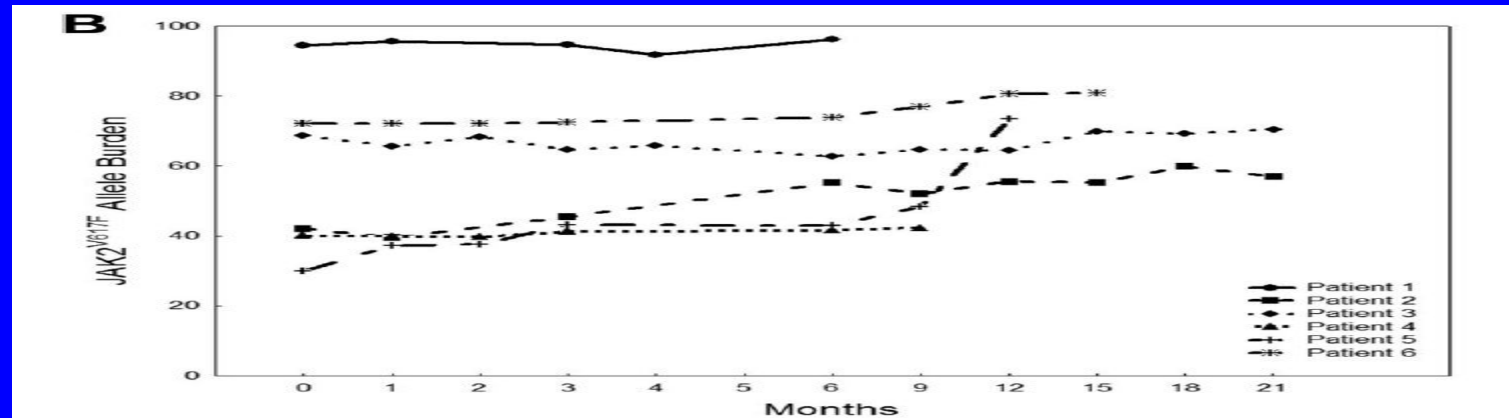
Patient no.	Sex/age, y	Prior treatment	Hemoglobin (g/dL)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	Platelets ( $\times 10^9/L$ )	Spleen, cm	JAK2 <sup>V617F</sup> allele burden, percentage	Karyotype	Cycles to response, mo	Response and response duration, mo
1	Female/61	Hydroxyurea, anagrelide	13.3	39.2	457	9	94.5	Diploid	3	CI (spleen) 3+
2	Male/59	Erythropoietin	8.9*	3.8	66	0	42.1	Insufficient yield	1	CI (hemoglobin) 22+
3	Male/56	Lenalidomide	13	19.7	223	13	68.7	46, XY, del 13(q12;q22)[3]	3	CI (spleen) 19+
4	Female/70	IFN, thalidomide, lenalidomide, erythropoietin, prednisone	10	14.9	70	21	40.2	46, X, t(X;1)(q11;p31), del(13)(q12q22)[11]; 46, XX, del(20)(q11q13)[9]	4	CI (spleen) 5
5	Female/71	Chlorambucil, hydroxyurea, thalidomide, lenalidomide, anagrelide, erythropoietin	8.4*	1.6	22	10	30	46, XX, del(4)(q21q33) [7]; 46, X, del(X)(q22q28) [6]; 46, XX, add(3)(q27), del(3)(q21q26.2), del(5)(q31q35), del(6)(p21p23), add(20)(q13) [2]; 46, XX, del(2)(p11p25) [1]	1	CI (absolute neutrophil count, spleen, platelets) 14
6	Male/60	Hydroxyurea, anagrelide, darbepoietin	9.5*	11.7	216	0	72.2	Diploid	9	CI (hemoglobin) 12



# СЕР-701 (Lestaurtin) и ХМФ

## Молекулярный ответ:

-Лечение не влияло на уровень Jak 2 V617F у больных с + ответом



## Анализ цитокинов и STAT 3:

- Исследованы IL-1,2,6,8,9,10,12,13,15, FGFb, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α и др.
- Уровень был значимо выше у пациентов по сравнению с контрольной группой.
- Уровень до и на фоне терапии не отличался между группами с ответом и без ответа
- Активность STAT 3 значительно уменьшился в группе с ответом по сравнению с больными, не ответившими на лечение

# CEP-701 (Lestaurtin) и ХМФ

**Table 3. Recorded side effects of CEP-701 therapy**

Toxicity	No. (%) of patients	
	Any grade	Grade 3 or 4
<b>Hematologic</b>		
Anemia	6 (27)	3 (14)
Thrombocytopenia	5 (23)	5 (23)
<b>Nonhematologic</b>		
Diarrhea	16 (73)	2 (9)
Nausea	11 (50)	—
Headache	7 (32)	—
Vomiting	6 (27)	—
Flatulence	5 (23)	—
Heartburn	4 (18)	—
Mucositis	3 (14)	—
Peripheral neuropathy	3 (14)	—
Anorexia	2 (9)	—
Fatigue	2 (9)	—
<b>Laboratory</b>		
Liver enzymes (AST, ALT)	6 (27)	—
Alkaline phosphatase	2 (9)	—
Bilirubin	2 (9)	—

# Другие экспериментальные препараты

## Ингибиторы гистондеацетилазы и ХМН

**Givinostat (ITF2357)** – общий ответ у 7/13 пациентов с ИП/ЭТ  
(1 полный+6 частичный),  
-большой ответ 3/16 больных с ХМФ

Отмечалось редукция спленомегалии, а также уменьшение уровня Jak2V617F.

Br J Haematol. 2010 Aug;150(4):446-55.

**Vorinostat (LBH589)** – преклинические данные

## HSP90 ингибитор:

-PU-H71

## Ингибитор Jak2

-TG101348