

## Highlights from EHA

Novità dall'EHA >>  
[ Disordini mieloproliferativi cronici ]

Relatore: **A.M. VANNUCCI**

27-28 ottobre 2008

Borgo S. Luigi – Monteriggioni (Siena)

## Abstract presi in considerazione:

2

- Di argomento “basic science” : n= 21
- Di argomento “clinical study”: n= 31
- Di argomento “clinical trial”: n= 17

3

## “Basic science”

- ❑ Anomalie molecolari
- ❑ Meccanismi molecolari
- ❑ Mediatori umorali

# Anomalie molecolari - 1

4

- Familial erythrocytosis and HIF2A hotspot *Percy MJ, #0442, or BPGM deficiency Vercellati CV, #0734*
- Through high-resolution SNP arrays *Stegelman FS, #0727*
- Through targeted array CGH for tyrosine kinase fusion genes in atypical MPD *Ernst T, #0730*
- Der(9;18) in ET highly linked to MF development *Ohyashiki K, #0737*

## Anomalie molecolari - 2

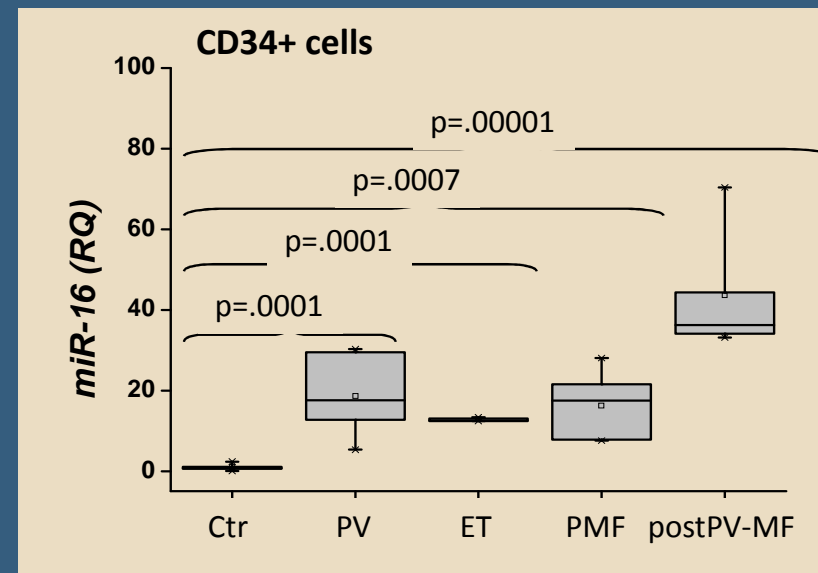
5

- Chronic phase PV evolves by accruing genetic lesions with subtle consequences  
*Scott M, #0725* V615L in associazione con V617F con progressivo incremento della doppia omozigotità
- Extreme variability of FIP1L1-PDGFR $\alpha$  transcripts in CEL; analysis in 30 pts treated with Imatinib and correlation with clinical and molecular responses  
*Rondoni MR, #0739*
- The ETV6-PDGFR $\beta$  and FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion protein escape ubiquitination and degradation *Toffalini E, #0443* recettori tirosino-chinasi chimerici riescono a sfuggire più efficacemente dei normali alla down-regolazione lisosomiale e nel proteasoma

## Characterization of differentially expressed microRNA in hematopoietic cells of chronic MPD *Guglielmelli P, #0726*

6

- Studio del profilo di espressione di miRNA in CD34<sup>+</sup> di MPD
  - miR-16-2 risultava preferenzialmente aumentato
  - La iper-espressione di miR16 induceva il differenziamento eritroide
  - Non correlazione con *JAK2*
  - La inibizione di miR16-2 abrogava la formazione di EEC
- Anomalie nella espressione di miRNA possono contribuire al fenotipo delle MPD



## Increased bioavailability of TGF- $\beta$ in plasma from patients with PMF *Campanelli R, #0732*

7

- Discriminazione tra livelli totali e bioattivi di TGF- $\beta$  basata sull'inibizione della proliferazione di linea CCL64
- Livelli di bioattività significativamente elevati nel plasma di MPD rispetto ai controlli
- Livelli plasmatici di TGF- $\beta$  totale più elevati nel plasma di PMF non correlano con la bioattività
- Simile bioattività tra PMF e controlli nei lisati piastrinici
- Il meccanismo alla base del fenomeno deve essere definito

## “Clinical study”

- ❑ *JAK2* V617F: genotipo-fenotipo
- ❑ *JAK2* V617F: prognosi
- ❑ Mutazioni *JAK2* esone 12
- ❑ Mutazioni *MPL*W515L/K
- ❑ Leucociti e trombosi
- ❑ Trombosi in sedi inusuali

## JAK2 V617F: correlazioni genotipo-fenotipo

9

- **“angiogenesis”** Medinger M, #0427 😊; Cacciola E, #1327 😞
- **“MPV”** Sobas M, #0142
- **older age**” Randi ML, #0150
- **“thrombosis”** Schwarz J, #0144 😊; Bang SM, #0756 😊;  
Marton E, #1370 😞; De Stefano V, #0745 🙌

## JAK2 V617F: correlazioni genotipo-fenotipo

10

- Influence of the *JAK2* V617F homo- or hetero-zygous mutation and of inherited thrombophilia on thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia

*De Stefano V, #0745*

132 ET pts, 45 pts (34%) with major thrombosis.

83 pts (62.8%) V617F+, 8 pts (6%) were Homo

	RR
<i>JAK2</i> V617F+	2.1 (1.1-3.8)
Homo	3.7 (1.8-7.2)
Hetero	1.9 (1.0-3.5)
Homo vs Hetero	1.9 (1.2-3.2)
<i>JAK2</i> + Thr'ph'+ vs WT Thr'ph'-	4.4 (2.2-8.8)
<i>JAK2</i> + Thr'ph'- vs WT Thr'ph'-	2.1 (1.1-4.0)
<i>JAK2</i> + Thr'ph'+ vs <i>JAK2</i> +Thr'ph'-	2.1 (1.3-3.4)

## JAK2 V617F: implicazioni prognostiche

11

### □ **Impact of JAK2V617F and allele burden on disease progression in cMPD**

*Passamonti F, #0744*

830 pts in a prospective observational cohort; FU pari a 21.036 person/years (median FU, 26 mo) con 28 eventi progressione.

In PV, >50% allele si associava a PFS in multivariata (HR 5.4).

In ET, JAK2 mut avevano peggiore PFS (HR 3.45).

In PMF, paz mutati hanno peggiore PFS (P=.03)

### □ **Higher JAK2 mutation levels correlate with MF and blastic transformation of PV** *Kore-Michowitz N, #0747*

96 PV pts; quota allelica più elevata in quelli che evolvevano verso MF (85% vs 50%) or AML (81%) indipendente dalla durata di malattia

## *The clinical phenotype of pts with ET harboring MPL*

**W515L/K mutation Antonioni E, #0445**

12

*(Pubblicato in Blood 2008 112:844)*

- 31 MPL mutati (18>L, 12>K, 1 >A) in 995 ET, pari al 3.1% del totale e 8.3% V617Fneg
  - 8/31 anche V617Fpos (26%)
  - La mutazione si associa a più bassi indici eritrocitari e conta plt più elevata
  - I paz mutati hanno rischio elevato di episodi microvascolari
  - Alterazioni della serie megacariocitaria all'esame della biopsia
- ..... MPL mutated pts do not constitute a defined ET sub-group but MPL genotyping is worthwhile in the clinical workup of suspicious ET**

## Correlation between leukocytosis and thrombosis in Ph'-negative chronic MPD *Caramazza CD, #0752*

13

- 75 pts, PV (25) ET (42) PMF (9),  
FU almeno 2 aa
- Anagrelide, HU, IFN
- 21 pt con almeno 1 trombosi,  
totale 28 eventi
- Leucociti  $>8.5 \times 10^6/L$  associati a  
trombosi (P=0.03)
- Validata in mutivariata

	HR
Low risk low leuk	1
Low risk, high leuk	6.3 (4.1-8.4)
High risk, low leuk	2.3 (1.2-3.4)
High risk, High leuk	6.8 (2.9-10.7)

## Trombosi in sedi inusuali - 1

14

### □ Unusual vein thrombosis in patients with PV and ET

*Randi ML, #0151*

22 paz. con trombosi in sedi “inusuali”: 5 PVT, 3 CVT, 14 BC

Tutti sono risultati MPD (16 ET, 6 PV), 18 JAK2 pos (81%), 14 (60%) JAK2+/EEC+ e 20% EEC+/JAK2neg

*→...suggest to use these tests as first line diagnostic tools in pts with splanchnic vein thrombosis of unknown origin*

## Trombosi in sedi inusuali - 2

15

- The **JAK2 V617F** mutation is not a frequent event in pts with cerebral vein thrombosis without overt chronic MPD *Bellucci S, #0750*

1 solo caso mutato in 87 paz. con CVT senza evidenza di MPD

*→...do not justify systematic research of the mutation in pts with CVT, ..but it might be discussed in cases with thrombocytosis even when initially considered as secondary*

- Absence of **JAK2 exon 12** mutations in pts with splanchnic vein thrombosis and without overt chronic MPD *Fiorini A, #0145*

Nessun caso mutato in 42 paz. con SVT senza evidenza di MPD

*→...however, given the rarity of the JAK2 exon 12 mutations as cause of PV, further multicentre studies are needed*

16

## “Clinical trial”

- Inibitori di JAK2 (n=1)
- Interferone- $\alpha$  (n= 1)
- Anagrelide (n= 3)
- Imatinib (n= 2)
- Trapianto (n= 1)
- Altro (n= 9)

## The selective JAK inhibitor, INCB018424, shows efficacy in a phase I/II trial in patients with PMF and POST-PV / ET MF

*Verstovsek S, #0444*

17

*Report aggiornato del trial inizialmente presentato ad ASH 2007*

- Fase I/II, dose-escalation, PO
- 32 pts, 47% PMF, 38% post-PV, 15% post-ET MF
- 87% *JAK2V617F* mutati
- MTD =25 mg bid, DLT= 50 mg bid per piastrinopenia; 21 pts trattati alla MTD
- Risposta clinica per splenomegalia (CI in accordo al IWG-MRT)
- Miglioramento del ECOG performance status
- Marcata down-regolazione di citochine pro-infiammatorie
- Modesta riduzione a +6m del burden allelico *JAK2V617F*

# Interferon- $\alpha$ / Hydroxyurea

18

Pegylated IFN- $\alpha$ -2A induces complete hematological and molecular responses with low toxicity in PV: results of the PV-Nord PVN1 study  
*Kiladjian JJ, #0446*

*(Pubblicato in Blood 2008, 112:3065)*

- 37 PV pts treated with peg-IFN $\alpha$ -2a
- At 31 mo 78% of the pts still on IFN
- 36/37 phlebotomy-free at 3 mo
- At 12 mo 95% hematol CR
- Progressive decrease of V617F burden in 89.6% of pts
- Disappearance of V617F in 7 pts
- No thrombosis

Molecular response of PV and ET pts treated with hydroxyurea

*Girodon F #0729*

*(Pubblicato in Haematologica 2008, epub Aug 25)*

- *JAK2* V617F burden was lower in HU-treated pts as compared to pts at dx
- Progressive reduction of *JAK2* V617F burden in pts treated with HU
- In 4/12 pts, *JAK2* V617F no longer detectable

# Anagrelide

19

- Long term efficacy and tolerability of anagrelide in myeloproliferative disorders *Ejerblad ME, #0746*

Swedish MPD Study Group; 60 pts FU +7aa; 50% stop ANA nel 1 aa per scarsa tollerabilità/inefficacia, 4 ripresa; 26% stop successivamente per scarsa tollerabilità. 26 pts (43%) in terapia lungo termine. → *long term efficacy was good, tolerance and safety was satisfactorily regarding cardiotoxicity*

- Cardiovascular evaluation in 232 pts with ET treated with anagrelide: report of the Registro Italiano trombocitemia (RIT) *Gugliotta L, #0753*

RIT retrospettivo; 32% pts manifestazioni cardiache (palpitazioni, angina, scompenso, AMI, aritmie) che hanno causato sospensione del farmaco in 9 pts. → *Studio di monitoraggio prospettico in corso.*

# Imatinib- 1

20

- A time and dose to response study of Imatinib therapy for chronic hypereosinophilic syndromes *Intermesoli T, #0152*

HES (13), CEL (6), CIH (6); 100 mg → 400 mg, 12 settimane.

TCC 21%, FIP1L1-PDGFR $\alpha$  24%, anomalie citog 30%, JAK2V617F 4%.

Risposta in termini di conta Eo si ottiene in 1-2 settimane, nessuna delle TCC o JAK2+ risponde. → *a short therapeutic trial of low-dose IM may be indicated in idiopathic hypereosinophilia to identify IM-sensitive cases before the availability of complex diagnostic tests.*

## Imatinib- 2

21

□ Imatinib mesylate induces complete and durable responses in all pts with the FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positive hypereosinophilic syndromes. Clinical and molecular follow-up of the Italian multicentre prospective study.

*Rondoni RM, #0742*

72 pts, 100-400 mg IM, FU mediano 28 m.

46% FIP1L1-mutati (97% maschi vs 67% dei non-mutati).

Risposta ematologica e molecolare completa in tutti i 33 paz mutati, ma alla sospensione del farmaco il trascritto ricompare.

Dei non-mut, solo 13% ottiene CHR, perduta in 1-15mesi.