

# Primaire myelofibrose: voorbij janus

## Primary myelofibrosis: beyond janus

**Auteurs** S. Slot, C. Schilthuisen, P. te Boekhorst, S. Commandeur, P. Sonneveld, P.C. Huijgens, M.-D. Levin en S. Zweegman

**Trefwoorden** allogene stamceltransplantatie, JAK2, JAK2-tyrosinekinaseremmers, primaire myelofibrose, TET2

**Keywords** allogenic stem cell transplantation, JAK2, JAK2 tyrosin kinase inhibitors, primary myelofibrosis, TET2

### Samenvatting

Met de ontdekking van mutaties die leiden tot constitutieve activering van het janus-tyrosinekinase JAK2 is een voorheen onbekende proliferatieve stimulus bij myeloproliferatieve ziekten omschreven. Deze heeft geleid tot een nieuwe vorm van therapie. Daarnaast is het van nut gebleken bij de diagnosestelling van de diverse vormen van myeloproliferatieve ziekten. De aanwezigheid van de JAK2-mutatie ondersteunt de diagnose 'primaire myelofibrose' in ongeveer de helft van de patiënten. De verschillen in fenotype van de diverse myeloproliferatieve ziekten bij hetzelfde genotype en het feit dat er myeloproliferatieve ziekten zonder JAK2-mutaties voorkomen, doen vermoeden dat er nog onbekende pre-JAK2-events en/of additionele mutaties bestaan. Voortschrijdend pathofysiologisch inzicht en de introductie van non-myeloablatief transplanteren heeft de behandelmogelijkheden voor patiënten met myeloproliferatieve ziekten en in het bijzonder primaire myelofibrose verbeterd.

*(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:300-9)*

### Summary

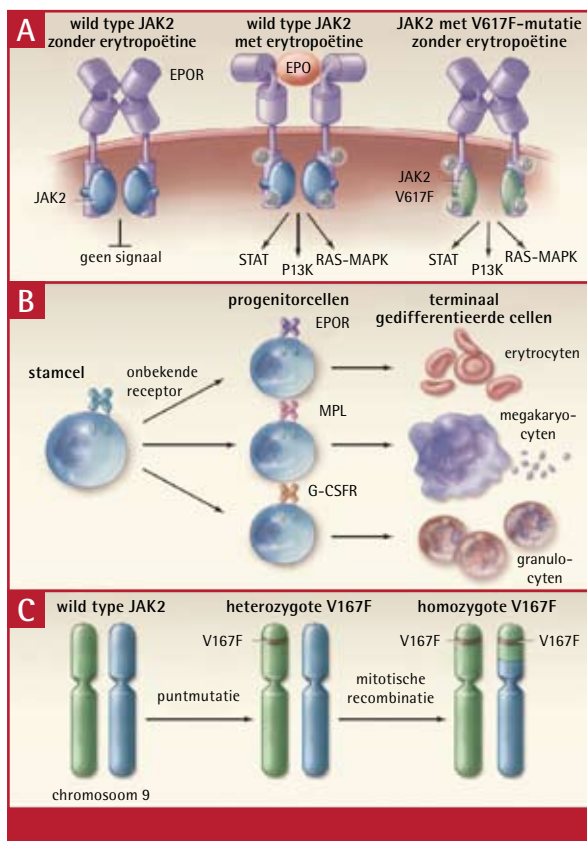
With the discovery of mutations which lead to constitutive activation of the tyrosine kinase Janus kinase 2 (JAK2), a hitherto unknown proliferative stimulus in myeloproliferative disorders has been described. This discovery has yielded opportunities for rationally targeted therapies. Furthermore, it has proven to be useful in diagnosing myeloproliferative neoplasms (MPN). The presence of the JAK2 mutation supports the diagnosis 'primary myelofibrosis' in about half of the patients. However, the fact that not in all patients with MPN a JAK2 mutation is found, and that a JAK2 mutation can result in different phenotypes (polycythemia vera, essential thrombocytosis and myelofibrosis), support the presence of still unknown pre-JAK2 events and/or additional mutations. The ongoing pathophysiological insights and the introduction of non-myeloablative transplantation has ameliorated the treatment options for patients with MPN, and in particular for those with PMF. Here we discuss the pathogenesis, diagnostic criteria and treatment of PMF in light of the discovery of JAK2 and pre-JAK2 mutations.

### Inleiding

In 1879 beschreef Gustav Hueck, een Duitse arts, voor het eerst een patiënt met fibrose van het merg en extramedullaire hematopoëse. Pas in 1951 introduceerde William Dameshek de term 'myeloproliferatieve ziekten' (in de nieuwste WHO-classificatie wordt gesproken over 'myeloproliferatieve neoplas-

mata'), waarbij hij essentiële trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV), en myelofibrose (MF) beschreef als gerelateerde ziekten, gekenmerkt door beenmergproliferatie ten gevolge van een nog onbekende stimulus.<sup>1</sup>

Met de ontdekking van mutaties die leiden tot constitutieve activering van het janus-tyrosinekinase JAK2



**Figuur 1.** A. Zonder binding van een ligand aan een cytokine-receptor is janus kinase 2 (JAK2) een inactieve dimeer. Na binding van een ligand aan de cytokinereceptor, treedt een conformatieverandering op in de receptor, dat resulteert in fosforylering van JAK2 en het cytoplasmatische deel van de receptor. Hierna treedt activering van signaleringspaden en transcriptiefactoren op, zoals 'janus kinase-signal transducer and activator of transcription' (JAK-STAT), fosfatidyl-inositol-3-kinase ('phosphatidyl inositol 3 kinase'; PI3-kinase) en 'RAS-mitogen activated protein kinase' (RAS-MAPK), die tot gentranscriptie leiden. De *JAK2V617F*-mutatie leidt tot constitutieve activering van de JAK2-receptor. B. Het JAK2-eiwit bindt aan diverse cytokine-receptoren en kan daarom de proliferatie en differentiatie van alle hematopoëtische cellijnen beïnvloeden, dat mogelijk het fenotype verklaart (zie punt 1 in de paragraaf *Pathogenese*). C. Zowel zonder als met een initiële pre-*JAK2*-mutatie (niet in de figuur) verandert de mate van aangedane JAK2-allelen door een 2-staps proces. Allereerst vindt in een allel de mutatie plaats. Door mitotische recombinatie van chromosoom 9p waar het *JAK2*-gen op is gelegen, treedt er verlies van heterozygotie op en is er sprake van een homozygote *JAK2*-mutatie. De mate van aangedane allelen wordt in verband gebracht met het fenotype van de ziekte (zie punt 3 in de paragraaf *Pathogenese*).

Met toestemming overgenomen uit: Campbell PJ, Green AR. *The myeloproliferative disorders*. *New Engl J Med* 2006;355:2452-66.

(de *JAK2V617F*-mutatie, enkele mutaties in exon 12 van het *JAK2*-gen en de *MPLW515L/K*-mutatie) leek

een sleutel tot de pathogenese van de ziekte gevonden te zijn en daarmee mogelijk ook een target voor directe therapeutische interventie.<sup>2-6</sup> Ongeveer de helft van de patiënten met primaire myelofibrose (PMF) heeft echter geen aantoonbaar moleculair defect in JAK2. Daarnaast leidt de behandeling met de huidige generatie JAK2-remmers wel tot vermindering van constitutionele symptomen en miltgrootte, maar dit gaat meestal niet gepaard met kwantitatieve vermindering van de *JAK2*-expressie. Omdat het effect onafhankelijk van de *JAK2*-mutatiestatus is, lijkt met de ontdekking van de *JAK2*-mutatie de pathogenese van PMF nog niet geheel verklaard.

## Pathogenese

### *JAK2V617F*-mutatie

De *JAK2V617F*-mutatie is aan te tonen bij ongeveer 50% van de PMF-patiënten. Bij ET-patiënten is dat ook ongeveer 50% en bij patiënten met PV nagenoeg 100%. Hoe 1 mutatie tot 3 verschillende ziektebeelden kan leiden, is nog niet opgehelderd. Diverse verklaringen zijn geopperd:<sup>7</sup>

1. Het fenotype is afhankelijk van de targetcel binnen de fractie van de hematopoëtische voorlopercellen waarin de *JAK2*-mutatie voor het eerst plaatsvindt (zie *Figuur 1B*).
2. De genetische achtergrond verklaart het fenotype, mogelijk door polymorfismen in nog onbekende genen of additionele mutaties. Inderdaad leidt de *JAK2*-mutatie in C57Bl/6-muizen tot een PV-achtig fenotype, terwijl Balb/c-muizen MF ontwikkelden.
3. De mate van *JAK2V617F*-kinaseactiviteit beïnvloedt het fenotype. Een hoge *JAK2V617F*-wild-type-ratio wordt gevonden bij PV, een lage bij ET. Volgens deze hypothese zou, afhankelijk van het niveau en de duur van de blootstelling, voortdurende kinaseactiviteit uiteindelijk kunnen leiden tot myelofibrose (zie *Figuur 1C*).

Deze hypothesen verklaren echter niet waarom de klonale hematopoëse soms meer uitgesproken is dan de grootte van de *JAK2*-kloon doet vermoeden en hoe uit een *JAK2*-positieve MPN een *JAK2*-negatieve acute myeloïde leukemie (AML) kan ontstaan.

### Pre-*JAK2*-hit

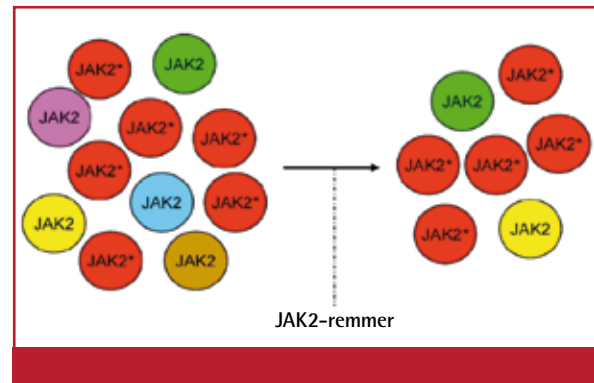
Om bovengenoemde redenen wordt momenteel gedacht dat de *JAK2*-mutatie pas optreedt na een nog onbekende, pre-*JAK2*-hit. Deze eerste hit geeft een groeivoordeel waardoor reeds monoklonale hematopoëse

ontstaat. Vervolgens vindt de mutatie plaats in het *JAK2*-gen. Het fenotype van de ziekte zou dan verklaard kunnen worden door de intensiteit van *JAK2*-V617F-signalering of het type pre-*JAK2*-mutatie.<sup>7</sup>

### *TET2*-tumorsuppresorgen

Recentelijk werden de eerste data die de aanwezigheid van een pre-*JAK2*-mutatie ondersteunen door de groep van William Vainchenker gepresenteerd.<sup>8</sup> Deze groep toonde al eerder aan dat 85% van de MPN-patiënten met name expansie had van gecommiteerde voorlopercellen, terwijl 15% expansie vertoonde van vroege multipotente stamcellen. Deze laatste patiëntengroep had een hoger percentage *JAK2*V617F-positieve multipotente of gecommiteerde stamcellen (>80% versus <50%). Dit veronderstelt een pre-existent moleculair defect dat leidt tot vroege expansie van de maligne kloon. Daarom onderzochten zij bij 5 patiënten met expansie van vroege multipotente stamcellen zowel het DNA van maligne granulocyten als van de lymfocyten. Bij 3 van de 5 patiënten vonden zij een verkregen verlies van heterozygotie van de lange arm van chromosoom 4. Nadere analyse leerde dat dit bij 1 patiënt veroorzaakt werd door een 325 kilobasen microdeletie, welke maar voor 1 gen codeert: het tumorsuppresorgen 'ten-eleven translocation-2' (*TET2*). Vervolgens werd van 181 patiënten met een MPN het *TET2*-gen gesequenced en men vond bij 14% deleties, frameshifts, stopcodons of aminozuursubstituties in het *TET2*-gen, allen leidend tot inactivering. *TET2*-inactivering bleek een pre-*JAK2* moleculair event te zijn, daar defecten in *TET2* in zowel vroege multipotente als commiteerde progenitoren voorkwamen, waarvan sommigen *JAK2*-negatief waren.<sup>8</sup>

Recentelijk werd nog een andere groep van 239 patiënten met MPN onderzocht op de aanwezigheid van *TET2*-mutaties.<sup>9</sup> Er werden 32 mutaties (-13%) aangetoond (19 frameshift-, 10 nonsense- en 3 missense-mutaties, meestal in exon 4 en 12). De frequentie bedroeg 16% bij PV, 5% bij ET, 17% bij PMF, 14% bij post-PV MF, 14% bij post-ET MF en 17% bij leukemische transformatie. In een recente publicatie kwam bij patiënten met PMF of MPN met hematologische transformatie naar MF of AML de *TET2*-mutatie vaker voor dan in de groep patiënten met een MPN zonder hematologische transformatie naar MF of AML (-30 versus 8%).<sup>10</sup> Dit suggereert dat bij patiënten met een *TET2*-mutatie de kans op hematologische transformatie hoger is. De *TET*-genfamilie speelt een rol in de epigenetische regulatie van stamcelgenen. Bij een



**Figuur 2.** Effect van JAK2-remmers in een patiënt met polyklonale JAK2-hematopoëse en abnormale klonale hematopoëse met de *JAK2*V617F-mutatie. Het feit dat de klinische respons op therapie niet gerelateerd hoeft te zijn aan de afname in klonale hematopoëse wordt verklaard door de afname in proliferatie van cytokineproducerende, niet-klonale, hematopoëtische voorlopercellen.

Met toestemming overgenomen uit: R. Mesa, R.P. Gale. Hypothesis: How do JAK2-inhibitors work in myelofibrosis. *Leukemia Research* 2009;33;1156-7.

deletie van *TET2* werd een klonaal voordeel van vroege voorlopercellen waargenomen. Dit zou kunnen verklaren waarom patiënten met een defect in *TET2* een grotere kans hebben op progressie naar MF.

### Myelofibrose een inflammatoire ziekte?

Bij patiënten met PMF worden verhoogde spiegels van angiogenese- en fibrose bevorderende factoren, zoals 'vascular endothelial growth factor', 'fibroblast growth factor', 'platelet derived growth factor' (PDGF) en 'transforming growth factor- $\beta$ ' (TGF- $\beta$ ) gevonden en tevens van pro-inflammatoire cytokines, zoals 'tumor necrosis factor- $\alpha$ ' (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\alpha$ , interleukine (IL)1- $\beta$  en IL-6. De eerste geven aanleiding tot een toename in stromale cellen, extracellulaire matrixeiwitten, angio- en osteogenese; de laatste tot constitutionele symptomen.<sup>11</sup>

Behandeling met de huidige generatie JAK2-remmers geeft bij een substantieel deel van de patiënten een snelle vermindering van deze constitutionele symptomen. Omdat JAK2 betrokken is bij zowel proliferatie van cytokineproducerende hematopoëtische voorlopercellen, als bij de intracellulaire signalering na binding van cytokines aan hun receptor, werd verondersteld dat een niet-mutatiespecifieke remming van cytokinesignalering hierbij een rol zou kunnen spelen. Inderdaad doet behandeling met JAK2-remmers de concentratie van inflammatoire cytokines in zowel het beenmerg als het perifere bloed afnemen (zie *Figuur 2*).<sup>12</sup> Ook het effect

**Tabel 1. WHO-criteria 2008. De diagnose 'myelofibroze' kan gesteld worden indien aan alle 'major'- en aan minimaal 2 van de 'minor'-criteria wordt voldaan.<sup>13</sup>**

'major'-criteria
Proliferatie van atypische* megakaryocyten, meestal in aanwezigheid van reticuline- en/of collageenfibrose. Indien geen reticulinefibrose, dient er, naast proliferatie van de megakaryocytaire reeks, proliferatie te zijn van de myeloïde reeks, vaak in combinatie met een verminderde erythrocytaire reeks.
Afwezigheid van polycythaemia vera, chronische myeloïde leukemie (afwezigheid van translocatie (9;22) of <i>bcr/abl</i> -fusiegen), myelodysplasie of andere myeloïde maligniteit.
Aanwezigheid van <i>JAK2V617F</i> of andere klonale merker (bijvoorbeeld <i>MPLW515L/K</i> ), of, bij afwezigheid van een klonale merker, geen beenmergfibroze door een onderliggende inflammatoire of maligne aandoening.
'minor'-criteria
leuko-erythroblastair bloedbeeld
anemie
palpabele milt
verhoogd lactaatdehydrogenase
* <i>aberrante kern-cytoplasmaverhouding, hyperchromatisch, irregulaire nuclei en zeer dichte clustering.</i>

van de behandeling met histondeacetylaseremmers (zie de paragraaf *Epigenetische therapie*), lijkt verklaard te worden door verminderde productie van pro-inflammatoire cytokines.

## Diagnose

Recentelijk heeft de WHO nieuwe criteria voor de diagnose 'primaire myelofibroze' vastgesteld (zie *Tabel 1*).<sup>13</sup> Voor een diagnose is beoordeling van het perifere bloed en een botbiopt nog steeds noodzakelijk, omdat de *JAK2*-mutatie niet specifiek is voor de diagnose 'PMF'. De *JAK2*-mutatiestatus moet echter wel van iedere patiënt bepaald worden; volgens deze nieuwe criteria staat dan immers bij ongeveer 50% al 1 positief criterium vast. Het is nog niet bekend of met de invoering van de nieuwe criteria de diagnose 'PMF' vaker gesteld zal worden. In een recente publicatie waarin deze nieuwe diagnostische criteria nog niet zijn betrokken, was de incidentie 0,21 per 100.000.<sup>14</sup>

## Klinische verschijnselen

De klinische verschijnselen variëren afhankelijk van de fase waarin de ziekte zich bevindt. In het begin zijn de verschijnselen het gevolg van myeloproliferatie, hetgeen zich uit in een trombo- en leukocytose. Er is vaak een anemie in deze fase. Vervolgens treedt in het beloop van de ziekte een trombopenie en leukoerythroblastose op ten gevolge van beenmergfalen door toenemende beenmergfibroze. Dit gaat gepaard met extramedullaire hematopoëse, met name in de milt, waarbij soms mechanische bezwaren optreden. Vanaf

deze fase treedt meestal ook een verhoging van het lactaatdehydrogenase op en verschijnen er traandruppellen in het perifere bloed.

Aanvankelijk hebben patiënten met name last van klachten door anemie en/of trombotische verschijnselen (kans op trombose 9,6% na 5 jaar, waarvan 60% arterieel). Risicofactoren voor trombose zijn een trombocytenaantal  $>450 \times 10^9/l$ , een hemoglobine  $>6,9 \text{ mmol/l}$ , cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus) en een hypercellulair beenmerg. In de laatste fase van de ziekte treden veelal constitutionele verschijnselen op, zoals moeheid, nachtzweeten, gewichtsverlies en koorts.

## Therapie

Momenteel is de enige curatieve mogelijkheid voor PMF een allogene stamceltransplantatie. Alle andere behandelingen zijn gericht op het verminderen van ziektegerelateerde symptomen en het voorkómen van complicaties.

Een risicoschatting van de prognose is van belang om de voordelen van therapie af te wegen tegen de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van de behandeling. Recentelijk is door de International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment het nieuwste International Prognostic Scoring System voor MF (IPSS-MF) gepubliceerd (zie *Tabel 2*).<sup>15</sup> Bij deze risicostratificatie wordt geen rekening gehouden met de *JAK2*-mutatiestatus, omdat over het effect van de *JAK2V617F*-mutatie op het ziektebeloop bij MF-patiënten nog geen consensus bestaat. In het algemeen wordt bij de intermediair 2- en hoogrisico-

**Tabel 2. International Prognostic Scoring System voor primaire myelofibrose van de International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment.<sup>15</sup>**

Risicogroep	Aantal risicofactoren	Mediane overleving (maanden) (95% BI)
laag	0	135 (117-181)
intermediair 1	1	95 (79-114)
intermediair 2	2	48 (43-59)
hoog	≥3	27 (23-32)

risicofactoren bij diagnose:

- leeftijd >65 jaar
- hemoglobine <6,25 mmol/l
- leukocyten >25 x 10<sup>9</sup>/l
- percentage blasten in perifeer bloed ≥1%
- constitutionele symptomen (>10% gewichtsverlies, nachtzweeten of koorts)

BI=betrouwbaarheidsinterval.

groepen een allogene transplantatie overwogen (zie de paragraaf *Allogene stamceltransplantatie*). In de intermediair 1- en laagrisicogroepen worden onderstaande vormen van therapie toegepast.

#### *Therapie gericht op preventie van trombose*

Er zijn geen (gerandomiseerde) studies naar het effect van trombocytenuitremming op de preventie van trombose. Naar analogie van het effect van aspirine bij PV kan overwogen worden bij patiënten met een verhoogd trombocytenaantal aspirine als preventie te geven.<sup>16</sup> Bij patiënten met een trombocytenaantal >1500 x 10<sup>9</sup>/l moet eerst het bestaan van verworven vonwillebrandziekte uitgesloten worden. Bij patiënten met klinisch een verhoogde bloedingsneiging moet afgezien worden van preventie met aspirine.

#### *Therapie gericht op anemie*

Bij het bestrijden van anemie wordt veelal gestart met bloedtransfusies; deze kunnen bij hoge frequenties echter zeer belastend zijn en tot ijzerstapeling leiden. Behandeling met erythropoëtine leidt bij 33-45% van de MF-patiënten tot verbetering van anemie; op de lange termijn echter slechts bij 20%.<sup>17</sup> Behandeling heeft alleen effect bij patiënten die vooraf lage erythropoëtinespiegels in het bloed hebben (<125 µmol/l). Androgenen, zoals danazol, resulteren in een respons van 30-60%.<sup>17</sup> Etanercept (een TNF-α-antagonist) geeft bij 20% respons en tevens bij meer dan de helft van de patiënten ook vermindering van constitutionele symptomen.<sup>18</sup> Corticosteroiden hebben zelf een bescheiden effect op anemie, maar kunnen wellicht wel voordeel bieden in combinatie met androgenen en/of thalidomide.<sup>19</sup>

#### *Therapie gericht op myeloproliferatie*

##### *Cytoreductieve therapie*

In het algemeen is hydroxycarbamide de eerste keus voor behandeling van trombo- en leukocytose en een milde splenomegalie. Bij zeer uitgesproken splenomegalie is het klinische effect van hydroxycarbamide beperkt, omdat door het optreden van (pan)cypopenie niet optimaal gedoseerd kan worden. Verouderde alternatieven zijn busulfan, melfalan, chlorambucil en radioactief fosfor (<sup>32</sup>P). Deze middelen geven echter op de lange termijn een verhoogde kans op een secundaire maligniteit, met name AML, waardoor het gebruik van deze middelen bij jongere patiënten ongewenst is.<sup>17,18,20</sup> Resultaten van klinische studies met interferon-α bij PMF-patiënten zijn teleurstellend; er is geringe effectiviteit en vaak prominente toxiciteit.<sup>17,18</sup> Bij individuele patiënten wordt soms een effect gezien.

##### *Splenectomie*

Bij patiënten met een symptomatische splenomegalie, therapieresistente anemie en/of trombocytopenie, portale hypertensie of recidiverende miltinfarcering kan een splenectomie overwogen worden. De morbiditeit en mortaliteit, veroorzaakt door perioperatieve infecties, trombose en bloedingen, zijn echter groot (respectievelijk 31% en 9-26%).<sup>17</sup> De kans op overleving is significant lager indien het pre-operatieve trombocytenaantal <50 x 10<sup>9</sup>/l is. Na de splenectomie treedt bij ongeveer 20% van de patiënten hepatomegalie en trombocytose op.<sup>17</sup> In dat geval kan 2-chlorodeoxyadenosine een therapeutische optie zijn. In een onderzoek van Faoro et al. leidde dit bij een kleine groep patiënten na splenectomie (n=14) tot een respons van gemiddeld 50-55% wat betreft hepatomegalie, trombocytose en leukocytose.<sup>21</sup>



**Tabel 3. Overzicht van allogene stamceltransplantaties met myeloablatieve (My), dan wel met 'reduced-intensity conditioning' (RIC).**

Onderzoek	Aantal patiënten	Conditio- nering	Gemid- delde leeftijd	% overleving	% mortaliteit na 1 jaar	% graad II-IV acute GVHD	% uitgebreide chronische GVHD
Guardiola et al. <sup>22</sup>	55	My	42 (4-53)	47 (5 jr)	27	60	36
Deeg et al. <sup>23,24</sup>	56	My	43 (10-66)	58 (3 jr)	20	68*	51
Daly et al. <sup>23,25</sup>	25	My	49 (46-50)	41 (2 jr)	48	52	35
Ditschkowski et al. <sup>23,26</sup>	20	My	45 (22-57)	39 (3 jr)	45	15*	30
Anderson et al. <sup>23</sup>	13	My	38 (18-49)	77 (2 jr)	23	46	46
Kerbaay et al. <sup>27,28</sup>	104	My	49 (18-70)	61 (5 jr)	34**	64	59
Mittal et al. <sup>23,29</sup>	5	My	54 (46-58)	60 (1 jr)	40	60	80
Przepiorka et al. <sup>23,30</sup>	5	My	43 (34-51)	60 (2 jr)	20	20	20
Rondelli et al. <sup>23,31</sup>	21	RIC	54 (27-68)	86 (3 jr)	10	43	44
Kroger et al. <sup>32</sup>	21	RIC	53 (32-63)	84 (3 jr)	16	48	28
Hessling et al. <sup>23</sup>	3	RIC	51 (44-58)	100 (1 jr)	0	0	33
Devine et al. <sup>23,33</sup>	4	RIC	56 (48-58)	100 (1 jr)	0	0	25
Snyder et al. <sup>27,34</sup>	9	RIC	54 (46-68)	56 (1 jr)	44	78	67

\*graad III-IV acute graft-versus-host disease (GVHD).

\*\*transplant related mortality' na 5 jaar.

Overigens is na splenectomie een toename van blasten-transformatie waargenomen, echter de mogelijke invloed van splenectomie op het ontwikkelen van deze complicatie is controversieel.<sup>17</sup> Bestraling van de milt kan kortdurend de miltgrootte verminderen en symptomen verlichten. Het risico van een ernstige en aanhoudende (pan)cypopenie is echter hoog, daarom wordt deze therapie niet standaard aanbevolen.<sup>17</sup>

#### Allogene stamceltransplantatie

Sinds begin jaren 90 worden bij PMF-patiënten allogene stamceltransplantaties toegepast, in het algemeen alleen bij patiënten <65 jaar die een intermediair 2 of hoog risico hebben (zie Tabel 2 op pagina 304). Aanvankelijk werd gebruik gemaakt van myeloablatieve conditioneringsschema's. Hoewel de overleving bij een follow-up van 1 tot 5 jaar na myeloablatieve allogene stamceltransplantaties uiteenloopt van 39 tot 77%, bleek de mortaliteit na 1 jaar hoog (20-48%) (zie Tabel 3). De introductie van non-myeloablatieve ('reduced-intensity conditioning'; RIC) stamceltransplantaties reduceerde de mortaliteit na 1 jaar tot minder dan 20% en lijkt daarmee veelbelovend. Bij een nog korte follow-up van 1 tot 3 jaar varieert de overleving van 84 tot 100% (zie Tabel 3). Langetermijngegevens over de

effectiviteit aangaande de myelofibrose zijn nagenoeg onbekend. Gezien de goede effectiviteit en de lage mortaliteit na RIC in vergelijking met myeloablatieve conditionering, kan ook bij jongere patiënten overwogen worden de voorkeur te geven aan een non-myeloablatieve in plaats van een myeloablatieve allogene stamceltransplantatie.

Naast conditionering is het optreden van graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) een andere belangrijke oorzaak van behandelingsgerelateerde morbiditeit en mortaliteit (zie Tabel 3). Een algemeen effectieve strategie om GVHD te voorkomen is T-cel-depletie van de graft, hetgeen doorgaans echter wel geassocieerd is met een hoger risico op recidief. Wellicht kunnen bij patiënten met progressie, gemeten aan de hand van de JAK2-'allelic burden', donorlymfocyten-infusies de kans op een klinisch recidief verminderen. Of deze strategie werkzaam is bij PMF moet nog onderzocht worden.<sup>18</sup>

#### Nieuwe vormen van behandeling

##### JAK2-tyrosinekinaseremmers

Behandeling met de eerste generatie JAK2-remmers leidt met name tot vermindering van splenomegalie

**Tabel 4. Criteria voor complete remissie volgens de International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).<sup>35</sup>**

**Criteria voor complete remissie**

Geen ziektegerelateerde symptomen, inclusief afwezig zijn van hepatosplenomegalie.

Remissie van het perifere bloedbeeld, gedefinieerd als hemoglobine  $\geq 6,9$  mmol/l, trombocyten  $\geq 100 \times 10^9/l$  en neutrofielen  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ . Geen van deze waarden mag boven de bovengrens van de normaalwaarde komen.

Normale leukocytendifferentiatie met verdwijnen van erytroblasten, myeloïde blasten en immature myeloïde cellen uit het perifere bloeduitstrijkje.\*

Histologische beenmergremissie, gedefinieerd als normocellulair beenmerg (gecorrigeerd voor leeftijd),  $\leq 5\%$  myeloblasten en osteomyelofibrose  $\leq$ graad I.

\*Indien splenectomie niet werd verricht.

en constitutionele symptomen. Met INCB018424, een selectieve JAK1- en JAK2-remmer, is er momenteel de meeste ervaring. In een fase I/II-studie werden meer dan 100 patiënten met PMF, post-PV- of post-ET-fibrose behandeld met tweemaal daags 10 mg INCB018424. Bij 35% van de patiënten vond  $\geq 50\%$  reductie van de miltgrootte plaats. Werd de dosis verhoogd naar tweemaal daags 25 mg INCB018424, dan toonde 59% van de patiënten een dergelijke reductie. De respons trad binnen een maand op, met voortgaande langzamere reductie nadien. Tevens trad er verbetering van de constitutionele symptomen op, hetgeen verklaard kon worden door een afname van PMF-geassocieerde inflammatoire cytokines. De therapie werd meestal goed verdragen en de graad III-IV bijwerkingen betroffen vooral trombocytopenie.<sup>36</sup> In Nederland zal in een aantal centra, waaronder het Universiteir Medisch Centrum St Radboud, het Universitair Medisch Centrum Maastricht, het Erasmus Medisch Centrum en het VU medisch centrum (VUmc) gestart worden met een gerandomiseerde fase II-studie met INCB018424.

Preliminaire gegevens uit fase I-studies waarin XL019 en TG101348, beide selectieve JAK2-remmers, zijn onderzocht, tonen eveneens klinische verbetering. Bij XL019 trad geen hematologische toxiciteit op, maar traden wel neurologische bijwerkingen op, waardoor de studie met dit middel voortijdig beëindigd is.

De vraag is echter wel of curatie is te bereiken met JAK2-remmers, hetgeen onwaarschijnlijk is als een pre-JAK2-ziekte-initiërende mutatie aanwezig is. Dit wordt ondersteund door het feit dat tijdens behandeling met de huidige generatie JAK2-remmers weliswaar vermindering van klachten en miltgrootte optreedt, maar de JAK2V617F-kloon vooralsnog niet lijkt te verminderen. Dat is mogelijk te verklaren door het feit dat de huidige JAK2-remmers, weliswaar selectief tegen JAK2 (soms overigens ook tegen JAK1) zijn gericht, maar niet specifiek tegen het gemuteerde

JAK2. Dit verklaart tevens dat ook patiënten zonder een JAK2-mutatie klinische respons kunnen vertonen. Het effect op de JAK2-mutatie is echter nog niet opgehelderd. Bij de laatste bijeenkomst van de European Hematology Association toonde de groep van Tefferi dat behandeling met TG101348 wel zou kunnen leiden tot vermindering van de JAK2-‘allelie burden’.<sup>37</sup>

*Therapie die het cytokinemilieu beïnvloedt*

Immunomodulatoire cytokineremmers en anti-angiogene middelen (‘immunomodulatory drugs’; IMiDs) beïnvloeden het beenmergmilieu en met name de daarin aanwezige cytokines. Thalidomide heeft, vooral in combinatie met prednison, een gunstig effect op anemie (67%), trombocytopenie (75%) en splenomegalie (33%), maar er worden geen verbeteringen van beenmergfibrose en/of cytogenetische afwijkingen gezien.<sup>17,18</sup> Lenalidomide gaf iets minder hoge responspercentages wat betreft symptomatologie (anemie 22%, trombocytopenie 50% en splenomegalie 33%), maar hierbij werd wel een afname van fibrose in het beenmerg beschreven, hetgeen voor de lange termijn van belang zou kunnen zijn.<sup>17,18</sup> Zowel lenalidomide als pomalidomide, een nog meer potent immunomodulatoir middel, worden momenteel in een internationale gerandomiseerde studie onderzocht.

*Epigenetische therapie*

Methylatie van de tumorsuppressorgenen *P15INK4B* en *P16NK4A* en van de retinolzuurreceptor is geconstateerd in gevorderde stadia van PMF.<sup>17,18</sup> Hypomethylerende medicamenten, zoals 5-azacytidine en decitabine zijn al goedgekeurd voor de behandeling van het myelodysplastisch syndroom en worden nu getest bij PMF.<sup>17,18</sup> Ook het effect van histondeacetylaseremmers zoals vorinostat en ITF2357 (givinostat) worden momenteel onderzocht. In Ne-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Er zijn nieuwe WHO-criteria vastgesteld voor de diagnose 'primaire myelofibrose'. Naast onderzoek naar het bestaan van de *JAK2*-mutatie, moeten een beenmergaspiraats en biopsie worden verricht om zowel de typische kenmerken van myelofibrose aan te tonen, als andere myeloïde maligniteiten uit te sluiten.
2. De behandeling van primaire myelofibrose is in het eerste stadium gericht op bestrijding van anemie, waarbij met name erytropoëtine, androgenen en de immuunmodulatoire middelen thalidomide en lenalidomide een rol spelen.
3. Trombo- en leukocytose en splenomegalie kunnen worden bestreden met hydroxycarbamide. Alternatieven zoals busulfan, chlorambucil en toediening van radioactief fosfor dienen bij jonge patiënten, gezien de verhoogde kans op secundaire maligniteiten, niet voorgeschreven te worden.
4. De enige kans op curatie wordt geboden door een allogene stamceltransplantatie, dat daarom bij patiënten, geclassificeerd als intermediair 2- of hoogrisico, overwogen moet worden.
5. Behandeling met *JAK2*-remmers doet met name de miltgrootte en constitutionele symptomen afnemen. De effecten op de lange termijn, met name het effect op myelofibrose en de *JAK2*-kloon, moeten nog worden afgewacht.

derland zal een internationale klinische studie naar de effectiviteit van vorinostat bij post PV/ET MF aanvangen in het VUmc.

### Inhibitie van fibrogenese

Er worden momenteel diverse middelen in de preklinische fase gestest die TGF- $\beta$ 1-gemedieerde signalering remmen. Pirfenidon, een PDGF-, TNF- $\alpha$ -, en TGF- $\beta$ -remmer, had in een kleine prospectieve studie (n=28) nagenoeg geen effect. Slechts bij 1 patiënt werd verbetering gezien van de anemie en splenomegalie.<sup>38</sup> Op basis van preklinische data bleek borteomib, via nucleaire factor (NF) $\kappa$ B-remming, verlaging van TGF- $\beta$ 1 te bewerkstelligen. In 2 verschillende fase I/II-studies heeft borteomib echter nog geen effect laten zien.<sup>39</sup>

### Monitoring van respons

De criteria voor complete remissie bij MF bestaan uit normalisatie van het hemogram, verdwijnen van ziektegerelateerde symptomen en hepatosplenomegalie en afname van fibrose in het beenmerg (zie *Tabel 4* op pagina 306).<sup>35</sup> Na een allogene stamceltransplantatie voldoet echter vrijwel niemand aan deze criteria door aanwezigheid van suboptimale graftfunctie of GVHD. Tegelijkertijd sluiten een normaal hemogram en de afwezigheid van ziektegerelateerde symptomen het bestaan van residuale ziekte niet uit. Er is

duis behoefte aan een meer betrouwbare manier om remissie en/of residuale ziekte te objectiveren. Naar analogie van kwantitatieve bepaling van bcr/abl bij chronische myeloïde leukemie, zal de kwantitatieve bepaling van *JAK2V617F* een rol gaan spelen.

### Conclusie

Met de ontdekking van de *JAK2V617F*-mutatie is meer inzicht verkregen in de pathogenese van PMF, maar deze is daarmee nog lang niet opgehelderd. Een mogelijke verklaring voor de verschillen in fenotypes wordt gevormd door het bestaan van pre-*JAK2*-mutaties, hetgeen ondersteund wordt door de recentelijk gevonden *TET2*-mutaties in patiënten met MPN. Voortschrijdend inzicht in de pathofysiologie heeft geleid tot nieuwe behandelingen voor PMF. De momenteel beschikbare *JAK2*-remmers leiden tot sterke vermindering van constitutionele symptomen en miltgrootte in ongeveer de helft van de patiënten. Of dit tot reductie van de *JAK2V617F*-kloon zal leiden wordt momenteel wisselend gerapporteerd. Naast de nieuwe vormen van behandeling neemt het aantal allogene stamceltransplantaties voor PMF toe. Met de komst van minder intensieve conditioneringsschema's is de transplantatiegerelateerde mortaliteit gedaald tot <20%, waardoor de uitkomst van allogene stamceltransplantatie sterk is verbeterd. Het langetermijneffect van zowel de nieuwe vormen van behandeling als van allogene transplanteren zal nog moeten blijken.



## Referenties

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1951;6:372-5.
2. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
4. Jones AV, Kreil S, Zoi K. Widespread occurrence of JAK2V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2162-8.
5. Levine RL, Wadleigh M, Cools J. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
7. James C. The JAK2V617F mutation in polycythemia vera and other myeloproliferative disorders: one mutation for three diseases? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:69-75.
8. Delhommeau F, Dupont S, James C, Masse A, Couedic JP, Della Valle V, et al. TET2 is a novel tumor suppressor gene inactivated in myeloproliferative neoplasms: identification of a pre-JAK2 V617F event. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:#3.
9. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. *Leukemia* 2009;23:905-11.
10. Saint-Martin C, Leroy G, Delhommeau F, Panelatti G, Dupont S, James C, et al. French Group of Familial Myeloproliferative Disorders. Analysis of the ten-eleven translocation 2 (TET2) gene in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2009;114:1628-32.
11. Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC, Uzan G, Jasmin C, Martyré MC, et al. French INSERM and the European EUMNET Networks on Myelofibrosis. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence. *Blood* 2008;112:3026-35.
12. Vannucchi AM. How do JAK2-inhibitors work in myelofibrosis: An alternative hypothesis. *Leuk Res* 2009;33:12:1581-3.
13. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
14. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
15. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901.
16. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. European Collaboration on low-dose aspirin in polycythemia vera investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
17. Cervantes F, Mesa R, Barosi G. New and old treatment modalities in primary myelofibrosis. *The Cancer Journal* 2007;6:377-83.
18. Kroger N, Mesa RA. Choosing between stem cell therapy and drugs in myelofibrosis. *Leukemia* 2008;22:474-86.
19. Arana-Yi C, Quintás-Cardama A, Giles F, Thomas D, Carrasco-Yalan A, Cortes J, et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist* 2006;11:929-43.
20. Fruchtmann SM. Treatment paradigms in the management of myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2004;41(2 Suppl 3):18-22.
21. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol* 2005;74:117-20.
22. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, Arcese W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood* 1999;93:2831-8.
23. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A, Kottaridis PD. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation* 2006;38:721-7.
24. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, Sale GE, Slattery JT, Anasetti C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood*. 2003;102:3912-8.
25. Daly A, Song K, Nevill T, Nantel S, Toze C, Hogge D, et al. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:35-40.
26. Ditschkowski M, Beelen DW, Trensche R, Koldehoff M, Elmaagacli AH. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:807-13.
27. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, Soldano F, Bruno B, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2008;93:1514-22.
28. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, Flowers ME, Doney KC,

Georges GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:355-65.

29. Mittal P, Saliba RM, Giralt SA, Shahjahan M, Cohen AI, Karandish S, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1005-9.

30. Przepiorka D, Giralt S, Khouri I, Champlin R, Bueso-Ramos C. Allogeneic marrow transplantation for myeloproliferative disorders other than chronic myelogenous leukemia: review of forty cases. *Am J Hematol* 1998;57:24-8.

31. Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, Prchal JT, Popat U, Alessandrino EP, et al. Myeloproliferative Diseases-Research Consortium. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2005;105:4115-9.

32. Kröger N, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Stute N, et al. Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005;128:690-7.

33. Devine SM, Hoffman R, Verma A, Shah R, Bradlow BA, Stock W, et al. Allogeneic blood cell transplantation following reduced-intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2002;99:2255-8.

34. Snyder DS, Palmer J, Stein AS, Pullarkat V, Sahebi F, Cohen S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following reduced intensity conditioning for treatment of myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1161-8.

35. Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-503.

36. Verstovsek S, Kantarjian HM, Pardanani AD, Thomas D, Cortes J, Mesa RA, et al. The JAK Inhibitor, INCB018424, demonstrates durable and marked clinical responses in primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia/essential thrombocythemia myelofibrosis (post PV/ETMF). *Blood (ASH annual meeting abstracts)* 2008;112:#1762.

37. Pardani D, Gotlib J, Jamieson C, Cortes J, Talpaz M, Stone R, et al. TG101348, a JAK2-selective inhibitor, is well tolerated in patients with myelofibrosis and shows substantial therapeutic activity accompanied by a reduction in JAK2V617F allele burden. *Haematologica* 2009;94(s2):#1088.

38. Mesa RA, Tefferi A, Elliott MA, Hoagland HC, Call TG, Schroeder GS, et al. A phase II trial of pifrenidone (5-methyl-

1-phenyl-2-[1H]-pyridone), a novel anti-fibrosing agent, in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J of Haematol* 2001;114:111-3.

39. Barosi G, Rosti V. Novel strategies for patients with chronic myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol* 2009;16:129-34.

Ontvangen 29 augustus 2009, geaccepteerd 26 oktober 2009.

## Correspondentieadres

Mw. BSc. S. Slot, masterstudent Geneeskunde  
Dhr. prof. dr. P.C. Huijgens, internist-hematoloog  
Mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog

VU medisch centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Tel.: 020 444 26 04  
E-mailadres: stefanieslot@gmail.com

Mw. drs. C. Schilthuisen, arts-assistent Interne Geneeskunde  
Dhr. dr. M.-D. Levin, internist-hematoloog

Albert Schweitzer Ziekenhuis  
Afdeling Interne Geneeskunde  
Albert Schweitzerplaats 25  
3318 AT Dordrecht

Dhr. dr. P.A.W. te Boekhorst, internist-hematoloog  
Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog

Erasmus Medisch Centrum  
Afdeling Hematologie  
Postbus 2040  
3000 CA Rotterdam

Mw. ir. S. Commandeur, life science technologiest en voorzitter bestuur MPD-patiëntenvereniging

Leids Universitair Medisch Centrum  
Laboratorium Afdeling Huidziekten, postzone S2-P  
Eindhovenweg 20  
2333 ZC Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.