

MF Nasıl Bir Hastalık? Patofizyolojiden Kliniğe Giden Yol

Dr. Tülin Fıratlı Tuğlular
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
Bilim Dalı

Miyeloproliferatif Neoplazmlar

- Miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN'ler) multipotent hematopoietik miyeloid progenitörlerden köken alan bir grup klonal bozukluktur¹
 - Aynı zamanda miyeloproliferatif hastalıklar (MPD'ler) olarak da adlandırılırlar
- MPN'lerin WHO sınıflandırmasına aşağıdakiler dahildir²:
 - *BCR-ABL1*–pozitif
 - Kronik miyeloid lösemi (CML)
 - *BCR-ABL1*–negatif
 - Mastositoz
 - Kronik nötrofilik lösemi
 - Kronik eozinofilik lösemi, aksi belirtilmedikçe
 - Esansiyel trombositemi (ET)
 - Polisitemi vera (PV)
 - Miyelofibroz (MF)
- *BCR-ABL1*–negatif MPN'lerin bir alt grubunda Disregüle Janus kinaz (JAK) sinyalizasyonu meydana gelmektedir³⁻⁵
 - Bu alt gruplarda *JAK2V617F* mutasyonu yüksek bir sıklıkla gözlenmektedir
 - ET: %69 - %79
 - PV: %89 - %94
 - MF: %47 - %78

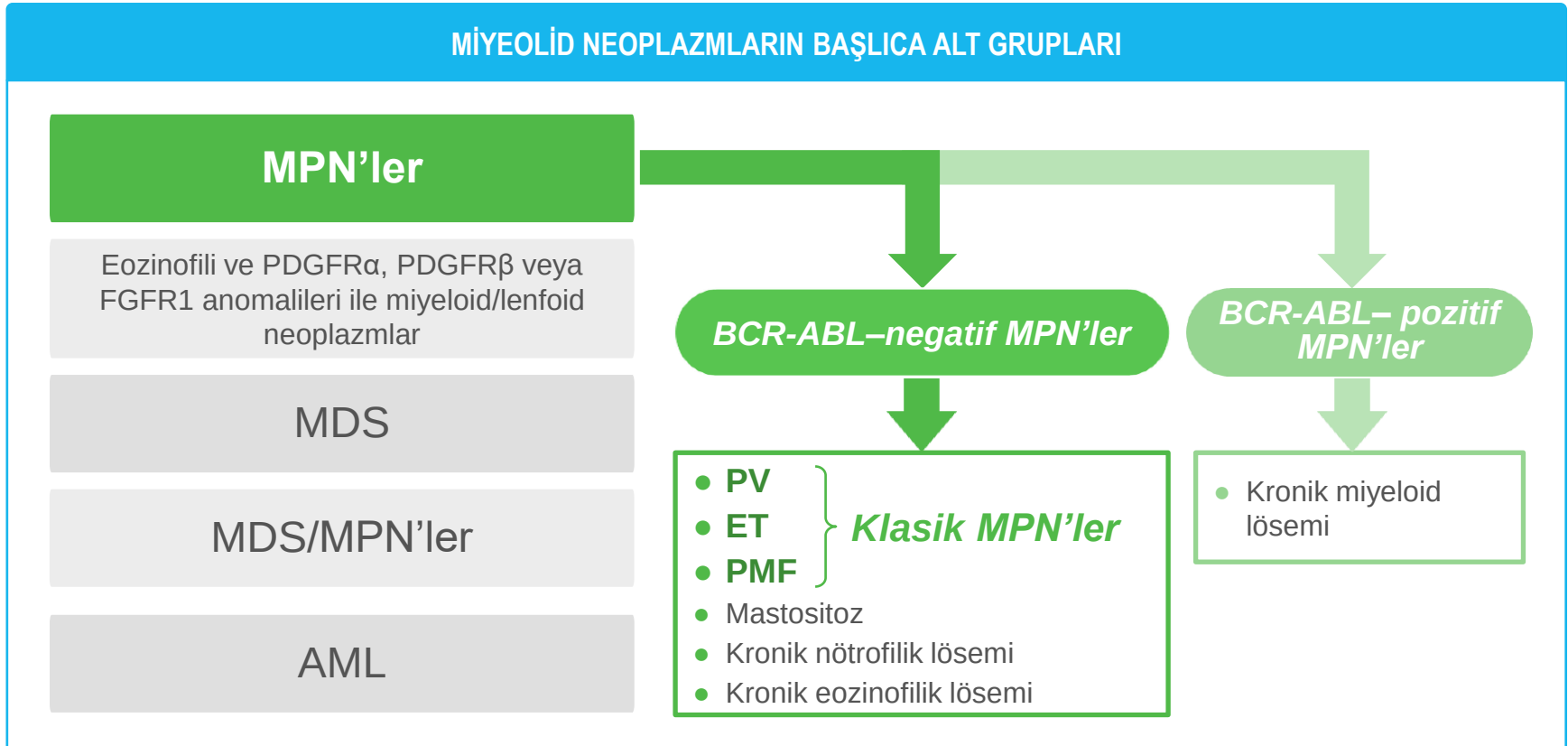
İnsidans1980-2007		
INSEE ⁶ 'ye göre		
	100,000 kişi başına insidans	
Alt tip	ESP	WSP
MF	0.5	0.3
PV	0.9	0.6
ET	2.0	1.4

INSEE, Ulusal İstatistik ve Ekonomik Araştırmalar Enstitüsü; ESP, Avrupa standart popülasyonu; WSP, Dünya standart popülasyonu.

1. Levine R, Gilliland DG. *Blood*. 2008;112:2190-2198.
2. Vardiman JW, ve ark. *Blood*. 2008;114(5):937-951.
3. Xiao Z, ve ark. *Haematologica*. 2008;93(5):787-788.
4. Lucia E, ve ark. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(10):1907-1915.
5. Basquiera AL, ve ark. *Hematology*. 2009;14(6):323-330.
6. Girodon F, ve ark. *Haematologica*. 2009;94(6):866-869.

Genetik ve morfolojik özellikler MPN'lerin sınıflandırılmasında temel nitelik taşır

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şeması MPN'lerin sınıflandırılmasında moleküler bulguları kullanır^{1,2}



AML, akut miyeloid lösemi; ET, esansiyel trombositemi; MDS, miyelodisplastik sendrom; MPN, miyeloproliferatif neoplazm; PMF, primer miyelofibrozis; PV, polisitemia vera.

1. Vardiman JW, et al. *Blood*. 2009;114:937-951.
2. Smith CA, Fan G. *Hum Pathol*. 2008;39:795-810.

PV, ET ve PMF birçok aynı klinik seyri paylaşır

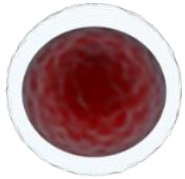
	PV	ET	PMF
Klinik semptomlar			
Splenomegali ve ilişkili semptomlar	✓	✓	✓✓
MPN ile ilişkili genel semptomlar	✓✓	✓✓	✓✓
Mikrovasküler semptomlar	✓	✓	
Trombotik olaylar	✓✓	✓✓	
Hemorajik belirtiler	✓	✓✓	
Kan sayımı anomalileri			
Anemi ve sitopeniler			✓✓
Trombositoz	✓	✓✓	✓
Eritrositoz	✓✓		
Lökositoz	✓	✓	✓

✓ özelliğin bulunduğunu gösterir; ✓✓ özellik için yüksek prevalansı gösterir.

1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.
2. Scherber R, et al. *Blood*. 2011;118:401-408.
3. Landolfi R, et al. *Intern Emerg Med*. 2010;5:375-384.

MPN'lerin Tanısının Yıllar İçindeki Gelişimi

MİYELOİD NEOPLAZMLARIN BAŞLICA ALT GRUPLARI



1951

MPN'lere ilk kez tanı konulmuştur

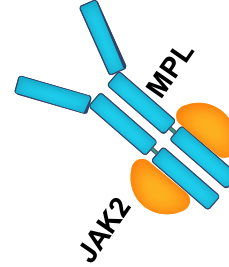
William Dameshek miyeloproliferatif bozukluklar kavramlarını tanımlamıştır¹



2001

WHO tanı kriterleri belirlenmiştir

Kemik iliği morfolojisi kritik faktör olarak tanımlanmıştır²



2008

WHO tanı kriterleri revize edilmiştir

JAK2 mutasyonları ve diğer klonal belirteçler dahil edilmiştir¹



2014

2008 WHO tanı kriterlerinde önerilen güncelleme

CALR mutasyonlarının dahil edilmesi³
PV sınıflandırması için daha düşük Hb eşiği³

1. Tefferi A. *Leukemia*. 2008;22:14-22. 2. Vardiman JW. *Blood*. 2002;100:2292-2302. 3. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28:1407-1413.

MPN'lerin tanısı klinik, mutasyonel ve histolojik değerlendirmeleri içerir

MPN'Lİ BİR HASTANIN TANISAL DEĞERLENDİRMESİ AŞAĞIDAKİLERİ İÇERİR:



HASTA ÖYKÜSÜ

- BCR-ABL-pozitif lösemi ve diğer miyeloid bozukluklar elenir



KLİNİK TABLO

- Splenomegali
- Hb veya eritrositoz
- Trombositler
- EPO



KEMİK İLİĞİ MORFOLOJİSİ

- Selülarite
- Megakaryosit morfolojisi
- Fibrozis



ÖZELLEŞTİRİLMİŞ LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ ASSESSMENT

- Serum laktat dehidrogenaz
- Lökoeitroblastoz
- Eritroid koloni oluşumu
- JAK2V617F
- Diğer klonal belirteçler

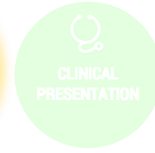
EPO, eritropoetin.

1. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28:1407-1413.

2. Vardiman JW, et al. *Blood*. 2009;114:937-951.

3. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.

MPN Tanısı; Hasta Öyküsü



Klasik MPN tanısı için belli hastalıklar veya bozuklukların elenmesi gerekir

ÖNCEKİ HASTALIK VEYA ANOMALİLER

BCR-ABL–pozitif kronik miyeloid lösemi

Miyelodisplastik sendromlar

Diğer miyeloid neoplazmlar

Diğer bozukluklar/hastalıklar^a

^aOtoimmün bozukluk, kronik enflamatuvar rahatsızlık, metastatik maligniteler, toksik miyelopatiler, bağ dokusu hastalığı, lenfoproliferatif bozukluklar, kronik miyelojenöz lösemi, miyelodisplastik sendromlar veya diğer miyeloid neoplazmlar.

1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.

2. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28;1407-1413.

MPN Tanısı; Klinik Tablo



FİZİK MUAYENE VE TAM KAN SAYIMINDAN KRİTİK BİLGİLER:

Fizik muayene

Splenomegali

Tam kan sayımı

Hemoglobin düzeyi veya diğer eritrositoz kanıtı^a

Trombosit sayımı

Serum eritropoetin düzeyi

Hematokrit düzeyi

^aArtmış paketlenmiş eritrosit sayısı veya ortalama normal öngörülen değerin >%25 üzerine artmış eritrosit kütlesi.

Klinik tablo: Ayırıcı faktörler



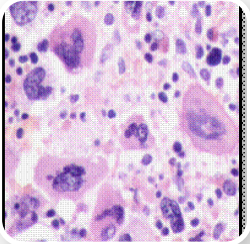
	PMF	PV	ET
Splenomegali	●		
Hemoglobin düzeyi	● ↓	● ↑	
Trombosit sayısı			● ↑
Serum eritropoetin düzeyi		● ↓	
Hematokrit düzeyi		● ↑	
Diğer eritrositoz kanıtı ^a		● ↑	

● Majör kriterler ● Minör kriterler

^a Artmış paketlenmiş eritrosit sayısı veya ortalama normal öngörülen değerin >%25 üzerine artmış eritrosit kütlesi.

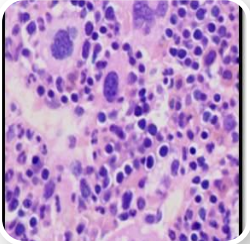
1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.
2. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28;1407-1413.

MPN Tanısı;Kemik İliği Histolojisi



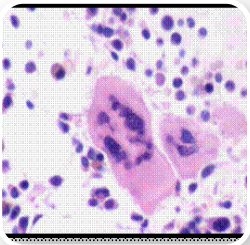
Retikülin/kollajen fibrozis varlığında veya yokluğunda atipik megakaryosit proliferasyonu

PMF
(majör kriterler)



Trilinaj proliferasyon ile hiperselülarite

PV
(minör kriterler)



Genişlemiş, olgun megakaryositlerin proliferasyonu

ET
(majör kriterler)

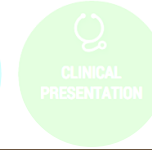
Kemik iliği histolojisi: WHO kriterleri temelinde PV, ET ve PMF'de megakaryosit özellikleri



	PV	ET	PMF
Megakaryosit sayısı	Artar	Belirgin olarak artar	Artar
Histotopografi	Gevşek kümeler	Gevşek kümeler veya rastgele dağılım	Gevşek ile yoğun kümeler
Boyut	Küçük ila dev	Büyük ila dev	Küçük ila büyük
Nükleer özellikler	Geyik boynuzu benzeri, derin lobülasyon	Geyik boynuzu benzeri, derin lobülasyon	Soğanlı lobülasyon, bulut benzeri özellikler
Olgunlaşma defektleri	Hayır	Hayır	Evet

- Anormal megakaryopoez özellikleri her bir hastalıkta değişken sıklıklarla 3 MPN arasında yaygındır¹

MPN tanısı; Özelleştirilmiş Laboratuvar Değerlendirmesi



KRİTİK LABORATUAR TESTLERİ:

In vitro analiz

İn vitro endojen eritroid koloni oluşumu

Serum metabolik paneli

Serum laktat dehidrogenaz düzeyleri

Kan filminde (smear/yayma) lökoeritroblastoz varlığı

İlave değerlendirmeler

JAK2V617F veya JAK2 ekzon 12 mutasyonu

MPL mutasyonu

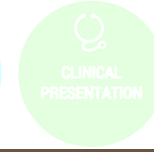
Diğer klonal belirteç

Rektif trombositoz

Reaktif kemik iliği fibrozisi

1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.
2. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28:1407-1413.

Özelleştirilmiş laboratuvar değerlendirmesi: Ayırıcı faktörler



	PMF	PV	ET
İn vitro endojen eritroid koloni oluşumu		●	
Serum laktat dehidrogenaz düzeyleri	● ↑		
Kan filminde (smear/yayma) lökoeritroblastoz varlığı	●		
JAK2V617F veya benzer mutasyon varlığı		●	
JAK2V617F veya diğer klonal belirteç görülmesi veya reaktif trombositoz kanıtı			●
JAK2V617F veya diğer klonal belirteç görülmesi veya reaktif kemik iliği fibrozisi kanıtı	●		

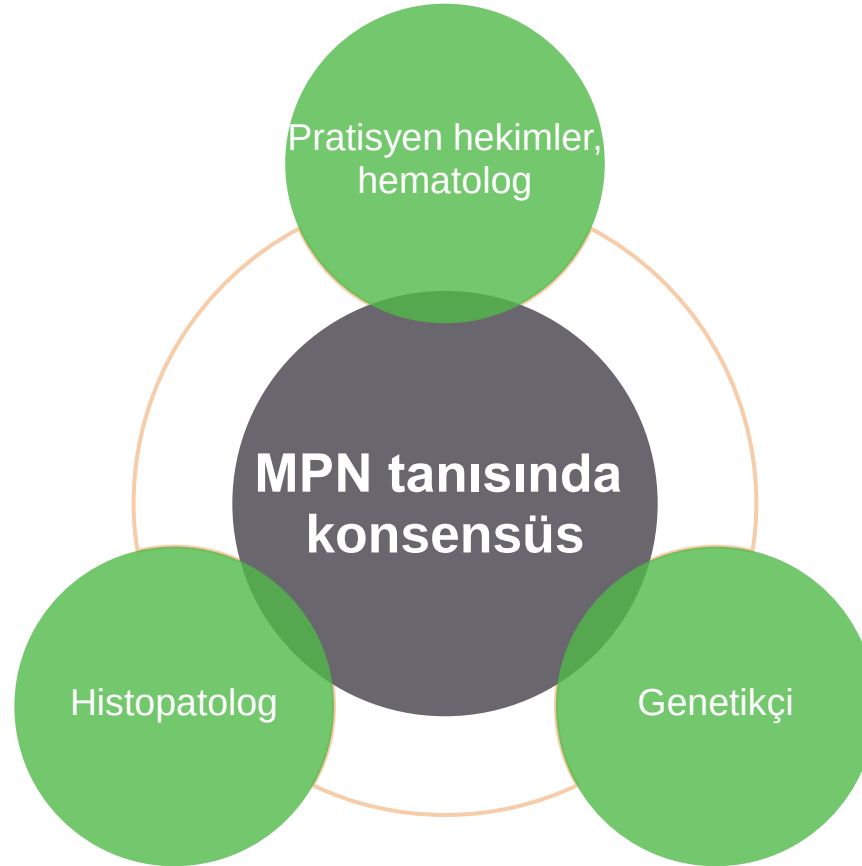
1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008. 2. Tefferi A, et al. *Leukemia*. 2014;28;1407-1413.

● **Majör kriterler**

● **Minör kriterler**

Tanıyı kolaylaştırmak üzere klinik bakımın entegrasyonu

SAĞLIK UZMANLARI ARASINDA İŐBİRLİĐİ MPN'LER İÇİN DAHA DOĐRU VE ETKİLİ
TANI İLE SONUÇLABİLİR



PMF Tanısı İçin 2008 WHO Kriterleri



PATIENT HISTORY



CLINICAL
PRESENTATION



BONE MARROW
MORPHOLOGY



SPECIALIZED
LABORATORY
ASSESSMENT

Diğer miyeloid
bozukluk veya
neoplazm için
kriterleri karşılamaz

Splenomegali
varlığı (ele gelir)^a

Retikülin ve/veya
kollajen fibrozisin
eşlik ettiği
YA DA
retikülin fibrozis,
hiperselülarite
yokluğunda
megakaryosit
proliferasyonu ve
atipi

JAK2V617F veya diğer
klonal belirteç
VEYA
reaktif kemik iliği
fibrozis kanıtı yok



Major WHO diagnostic criteria



Minor WHO diagnostic criteria

Tüm Majör Kriterler

VE

En az 2 minör kriter
karşılanmalıdır

Anemi^a

Lökoeritroblastoz^a

Artmış serum LDH'si^a

LDH, laktöz dehidrogenaz.

^aAnomali derecesi sınırdan veya belirgin olabilir.

1. Swerdlow SH, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.

2. Tefferi A. *Leukemia*. 2008;22:14-22.

- En az bir seri tedaviye yanıtız,
- Kemik iliğı nakline uygun olmayan
- DIPSS plus skoru orta/yüksek olup,
- Primer miyelofibrosis,
- Post polisitemik miyelofibrosis veya esansiyel trombositemi sonrası ikincil miyelofibrosis tanılı hastalarda
- Splenomegalie bağılı semptomların tedavisinde endikedir.

Post-ET/PV MF için Önerilen IWG-MRT Tanı Kriterleri

Post-ET MF

- WHO kriterlerini karşılayan önceki ET tanısı
ve
- Kemik iliğinde fibroz, evre 2-3 (0-3 ölçekte) veya 3-4 (0-4 ölçekte)

Bazal değerine göre Hb $\geq$ 2 g/dL azalma gösterilen anemi

Lökoeritroblastik periferik kan tablosu

Splenomegalide $\geq$ 5-cm artış veya splenomegalinin ortaya çıkışı

LDH artışı

Üç konstitüsyonel semptomdan birden fazlasının gelişimi

Gerekli kriterler

VE

İki ek kriter
karşılanmalıdır

Post-PV MF

- WHO kriterlerini karşılayan önceki PV tanısı
ve
- Kemik iliğinde fibroz, evre 2-3 (0-3 ölçekte) veya 3-4 (0-4 ölçekte)

Anemi ya da sitoredüktif tedavi veya flebotomi gereksiniminin uzun süreyle ortadan kalkması

Lökoeritroblastik periferik kan tablosu

Splenomegalide $\geq$ 5-cm artış veya splenomegalinin ortaya çıkışı

Üç konstitüsyonel semptomdan birden fazlasının gelişimi

Miyelofibroz

Epidemiyoloji

- 100,000'de 0.5 ila 1.5 kişilik yıllık insidans oranı ile nadir bir hastalıktır.¹
- Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda MF için insidans oranı erkekler (Yılda 0.32 -0.9 / 100.000) için kadınlara(Yılda 0.2 -0.7 / 100.000) göre daha sık olarak belirtilmektedir.³
- Orphanet verisine göre bu hastalığın prevelansı ise 100.000'de 2.7 olarak belirtilmektedir.⁴

1-Spivak JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2008

3-Moulard et al., European Journal of Haematology 92 (289–297)

4-Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> (Erişim December 2012).

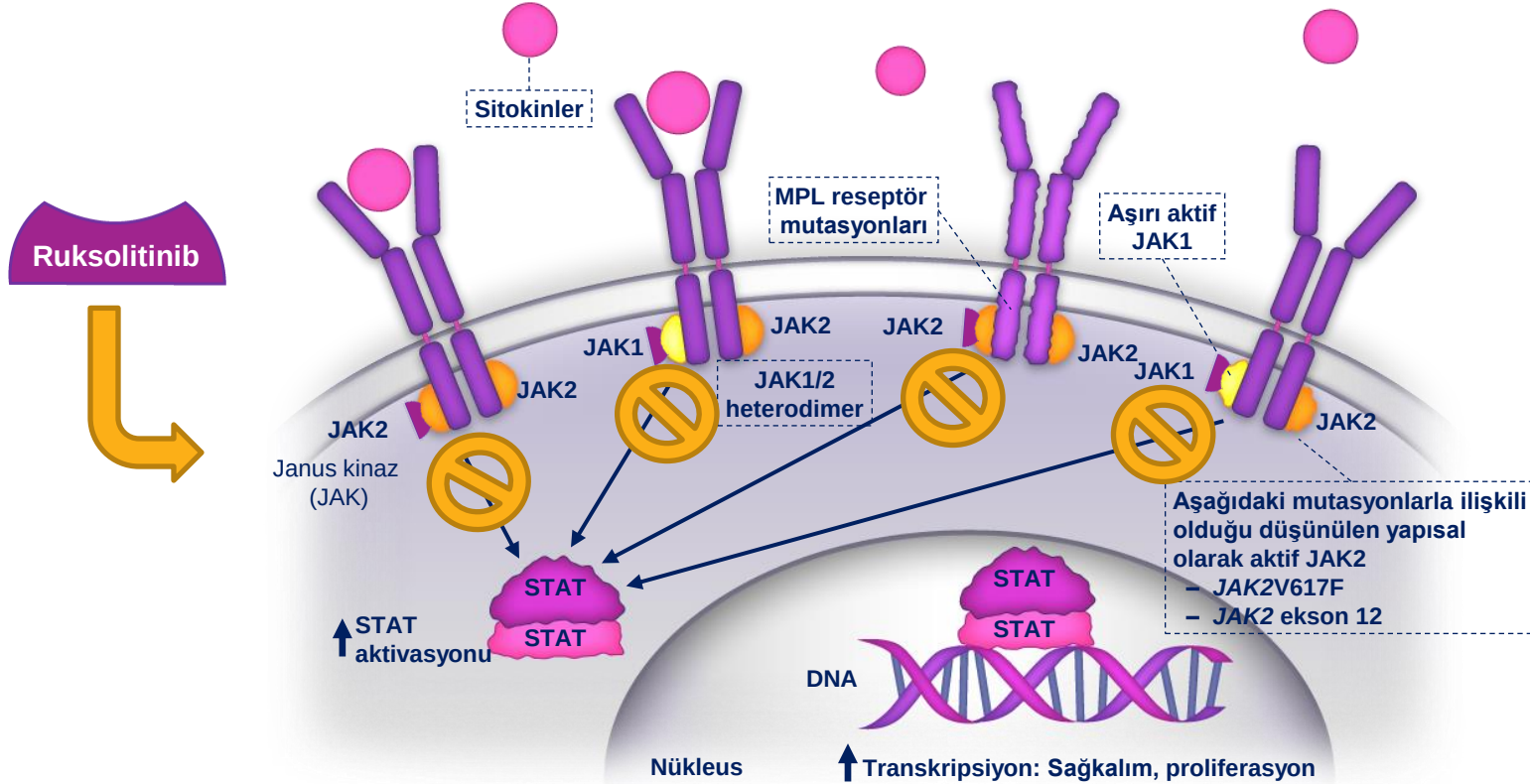


Janus Kinazlar

MPN'lerde JAK Yolağında Disregölasyonun Rolü

MF, JAK yolak aktivasyonu ile karakterizedir.

Belli bir mutasyonun varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak, JAK yolağında disregülasyon MF'nin karakteristiğidir.¹ MF hastaları JAK yolağının inhibisyonuna yanıt vermektedir.³



- Ruksolitinib, STAT'ın JAK aracılı stimülasyonunu ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini inhibe eder.

1. Levine RL, ve ark. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):673-683. 2. Wadleigh M. *Int J Hematol*. 2010;91(2):174-179.

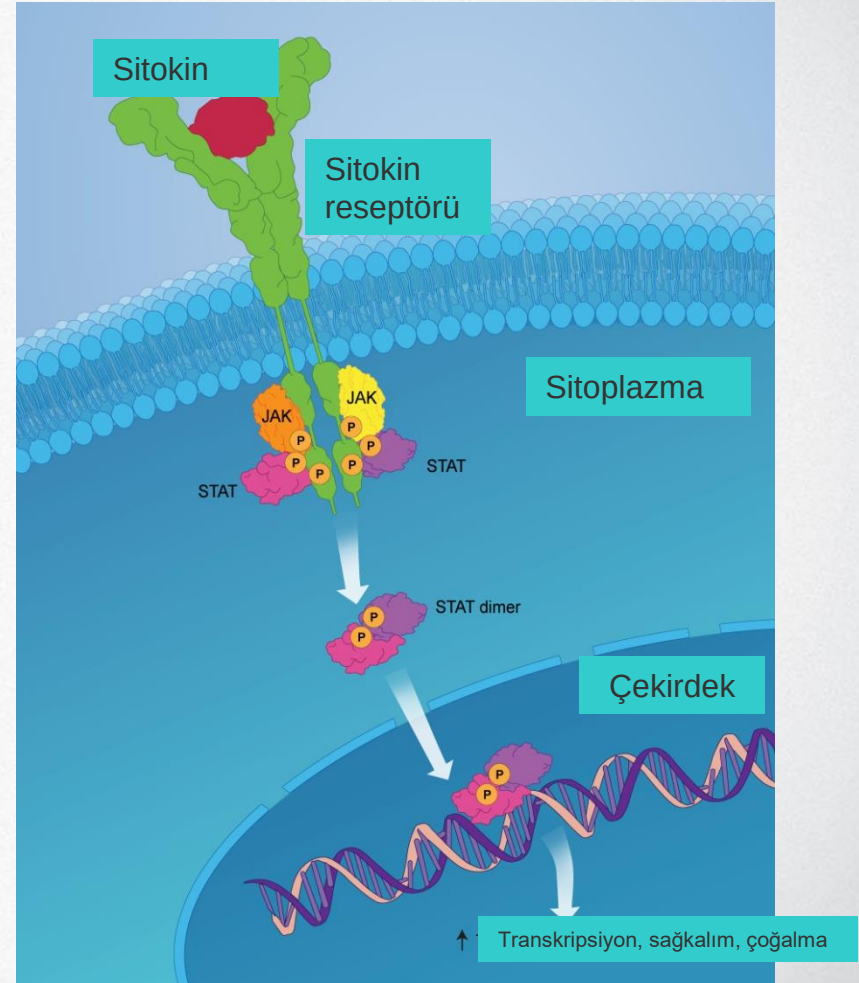
3. Verstovsek S, ve ark., 51. ASH Yıllık Toplantısında Sözlü Sunum; Aralık 5-9, 2009. Özet 311. 4. Tefferi A, ve ark. *Blood*. 2008;112(11):2804 [özet].

1. Levine RL, et al. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):673-683. 2. Quintás-Cardama A, et al. *Blood*. 2010;115(15):3109-3117.

Sitokin Sinyalizasyonu

JAK/STAT yolağı gen ekspresyonundaki değişiklikleri düzenler.

- Sitokin reseptörüne bağlanma, gen ekspresyonundaki değişiklikleri düzenleyen çok adımlı JAK/STAT yolağını aktive eder:^{1,2}
 - i. Sitokine bağlanmanın ardından, reseptörler kompleksler oluşturacak şekilde bir araya gelir ve JAK proteinlerini yakınlaştırır
 - ii. JAK proteinleri birbirini fosforile eder
 - iii. Fosforilasyon her bir JAK'ın tirozin kinaz kısmını aktive eder; bunlar da reseptörlerin hücre içi kısmını fosforile eder
 - iv. Fosforile sitokin reseptörleri STAT'lar için bağlanma noktaları oluşturur
 - v. STAT'lar fosforile reseptörlere bağlanır
 - vi. JAK'lar STAT'ları fosforile ve aktive eder
 - vii. STAT'lar, daha sonra çekirdeęe doęru hareket eden bir dimer oluşturur
 - viii. STAT'lar hedef gen ekspresyonunu aktive eder



1. Murray P.J. *J Immunol.* 2007;178(5):2623-2629.
2. Shaheen M et al. *Hoffman Hematology Basic Principles and Practice.* 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier Ins.; 2009:253-275.

Sitokin Sinyalizasyonu

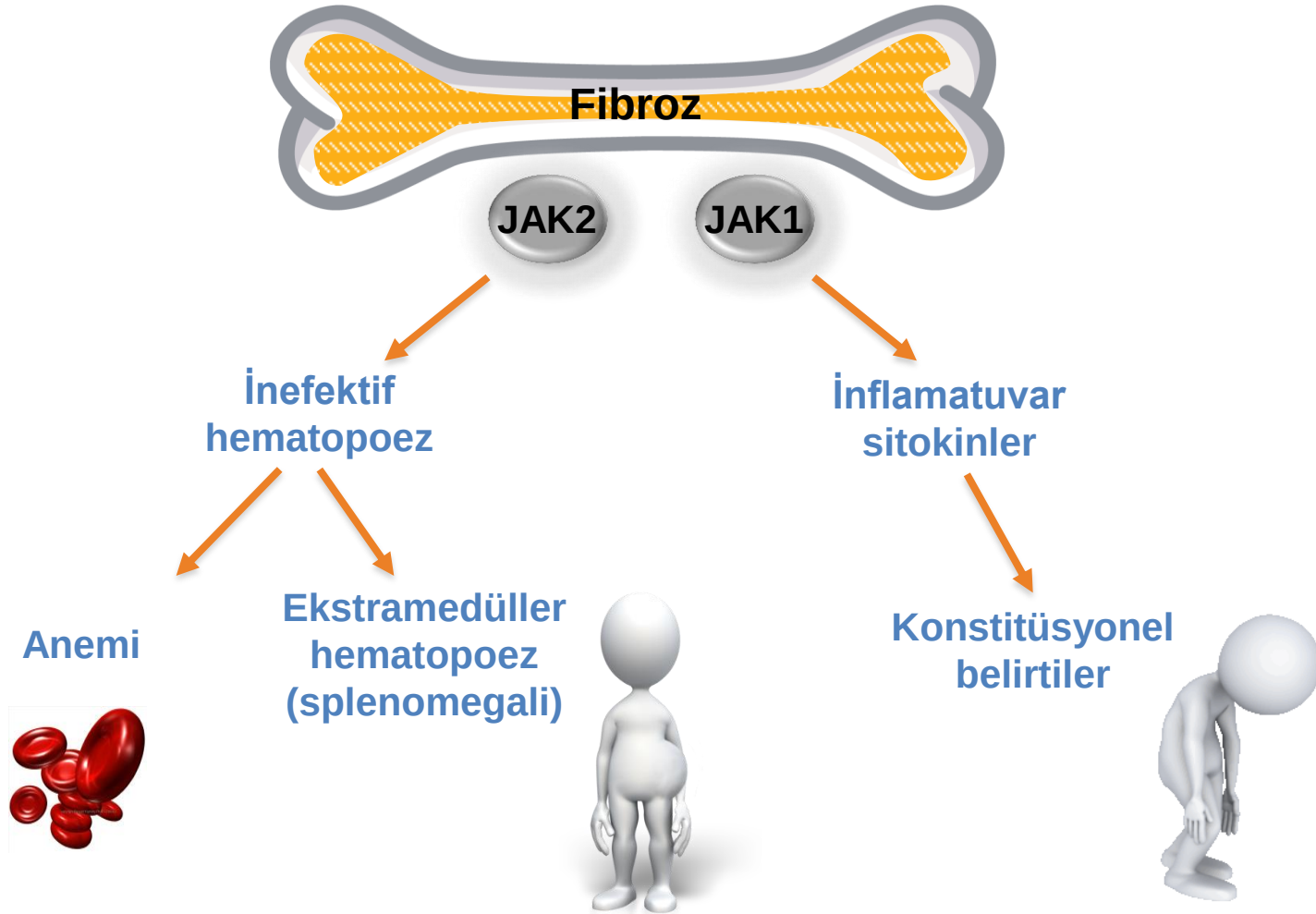
JAK/STAT yolağı

Jak proteinleri hücrenin yaşam döngüsünde hayati önem sahiptir.

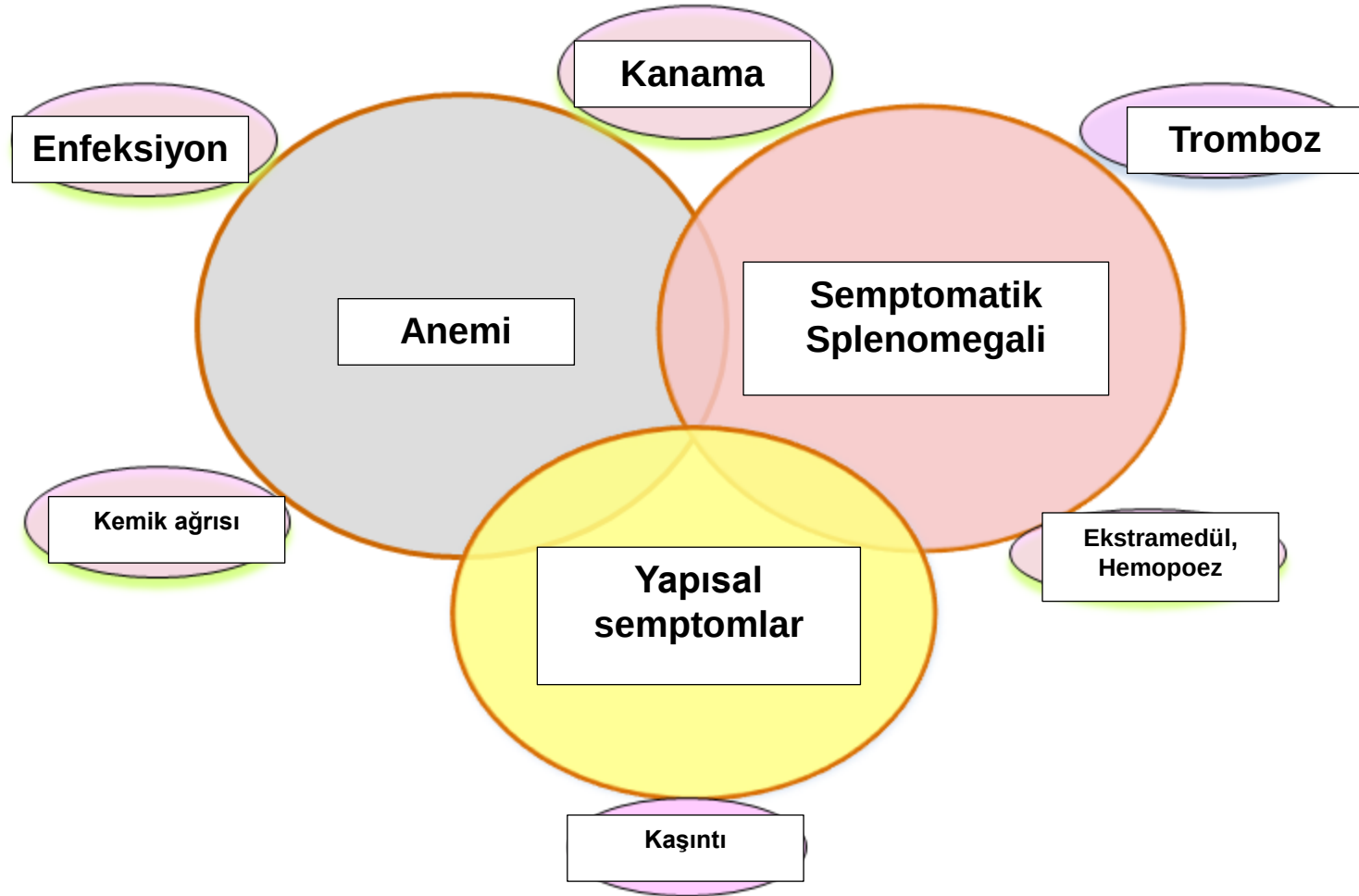
JAK proteini	Görevi	Eksikliđin sonucu
JAK1	• Lenfosit oluşturma • Sitokin yanıtı	• Perinatal ölüm
JAK2	• Eritrositlerin, monositlerin/granülositlerin ve trombositlerin gelişimi ve çoğalması	• Embriyonik ölüm
JAK3	• Lenfositlerin oluşumu ve çoğalması • İmmün yanıt	• Şiddetli kombine immünyetmezlik (SCID)
TYK2	• Sitokin sinyalizasyonu aracılığı	• Kusurlu IL-12 sinyalizasyonu • Enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artması

1. Ghoreschi K et al. *Immunol Rev.* 2009;228(1):273-287.
2. Murray PJ. *J Immunol.* 2007;178(5):2623-2629.

Anormal JAK1 ve JAK2 sinyal iletimi klinik MF tablosuna yol açar.^{1,2}

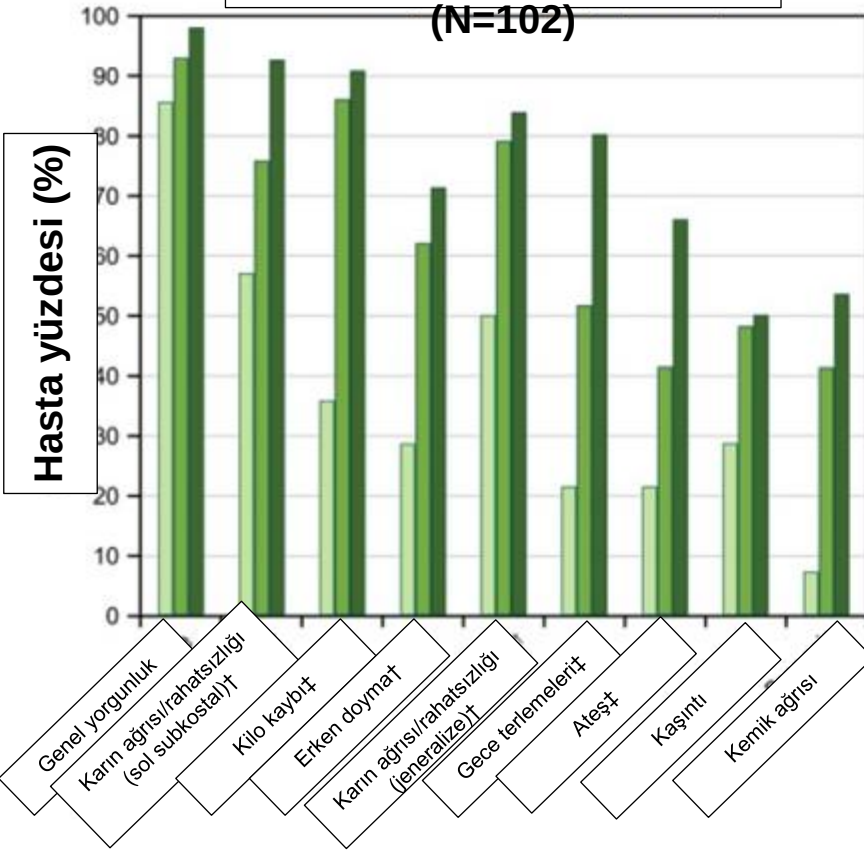


Myelofibrozun Klinik Belirtileri

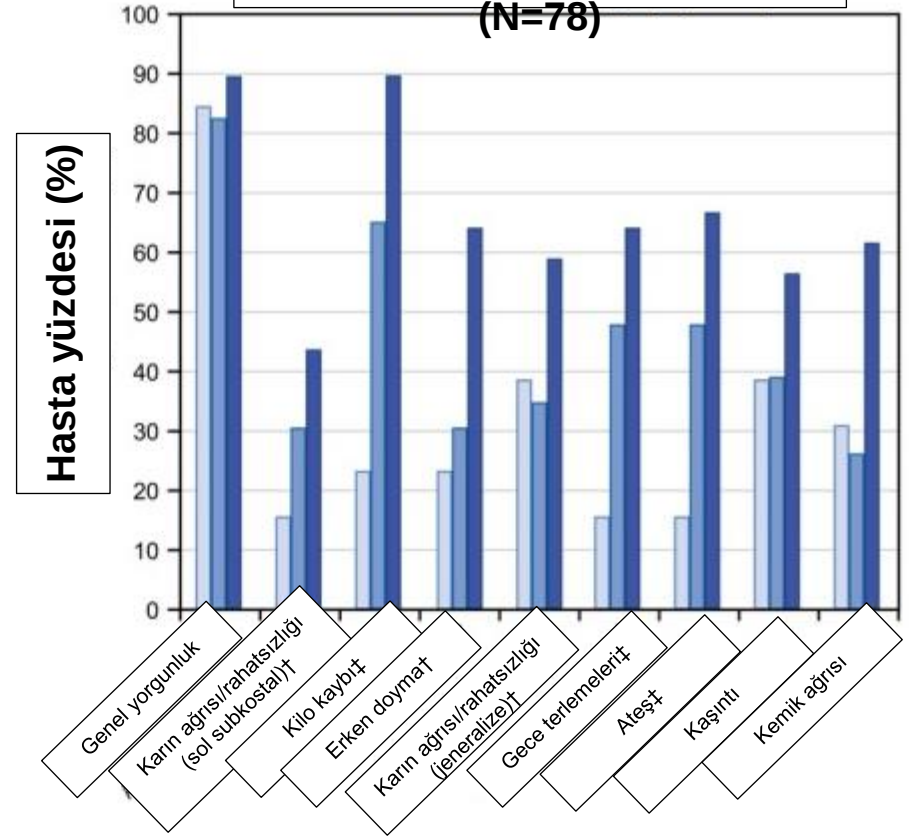


Miyelofibrozda Semptom Yüğü

Splenomegali görülen (N=102)



Splenomegali görülmeyen (N=78)



IPSS Kategorisi

Düşük/Orta

Orta 2

Yüksek

n=102

†Abdominal
semptomlar

‡Yapısal semptomlar

IPSS Kategorisi

Düşük/Orta

Orta 2

Yüksek

n=78

†Abdominal
semptomlar

‡Yapısal semptomlar

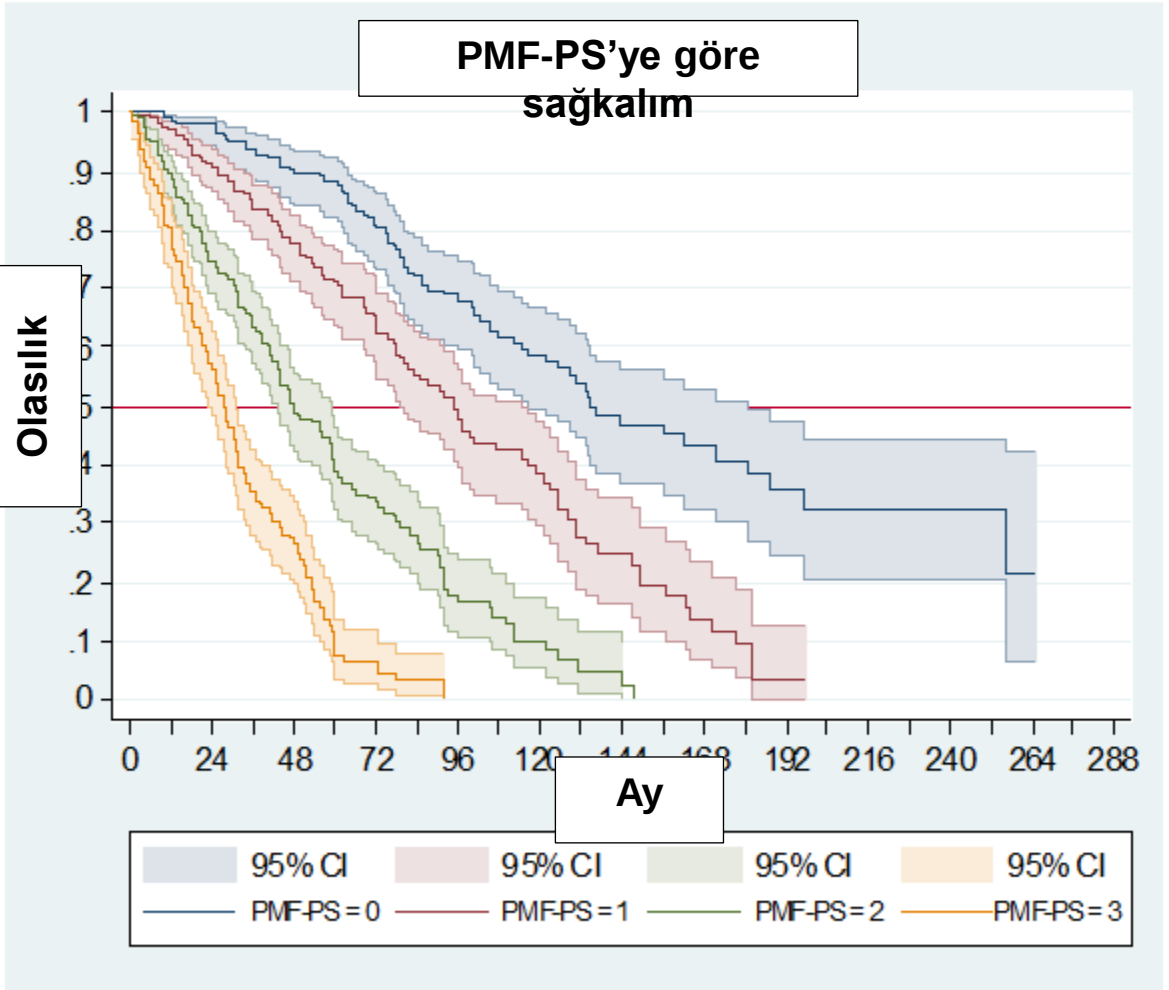
IPSS: Başvuruda PMF İçin Risk Sınıflandırması

Prognostik faktörler

Yaş >65
Yapısal
semptomlar
Hb <10 g/dL
Lökosit >25 x 10⁹/L
Kan blastları ≥%1

Risk grupları

Düşük 0
Orta-1 1
Orta-2 2
Yüksek ≥3



Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi

DIPSS - Plus

Değişken	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus
Yaş >65	✓	✓	✓
Konstitüsyonel semptomlar	✓	✓	✓
Hemoglobin <10 g/dL	✓	✓	✓
Lökosit sayımı >25x10 ⁹ /L	✓	✓	✓
Dolaşımdaki blastlar ≥%1	✓	✓	✓
Trombosit sayımı <100x10 ⁹ /L			✓
RBC transfüzyonu ihtiyacı			✓
Olumsuz karyotip +8,-7/7q-,i(17q),inv(3), -5/5q-,12p-, 11q23 rearr.			✓

DIPSS	Puan		
	0	1	2
Yaş	≤65	>65	
Konstitüsyonel semptomlar	N	Y	
Hemoglobin	≥10		<10
Lökosit sayımı	≤25	>25	
Dolaşımdaki blastlar	<1	≥1	
Düşük Risk	0 puan		
Orta -1	1 - 2 puan		
Orta -2	3 - 4 puan		
Yüksek	5 - 6 puan		

DIPSS Skoru	DIPSS Risk Kategorisi	DIPSS'TEN GELEN	DIPSS-PLUS SKORU	DIPSS-PLUS Risk Kategorisi
0 puan	Düşük Risk	0 puan + X	0 puan	Düşük Risk
1 - 2 puan	Orta -1	1 puan + X	1 puan	Orta -1
3 - 4 puan	Orta -2	2 puan + X	2 - 3 puan	Orta -2
5 - 6 puan	Yüksek	3 puan + X	4 - 6 puan	Yüksek

Trombosit sayımı <100x10 ⁹ /L	+1 puan
RBC transfüzyonu ihtiyacı	+1 puan
Olumsuz karyotip +8,-7/7q-,i(17q),inv(3), -5/5q-,12p-, 11q23 rearr.	+1 puan

Toplam X Puan

Cervantes et al. *Blood*. 2009;113:2895-901. Passamonti et al. *Blood*. 2010; 115:1703-8. Gangat N, et al. *JCO*. 2011; 29:392-7.

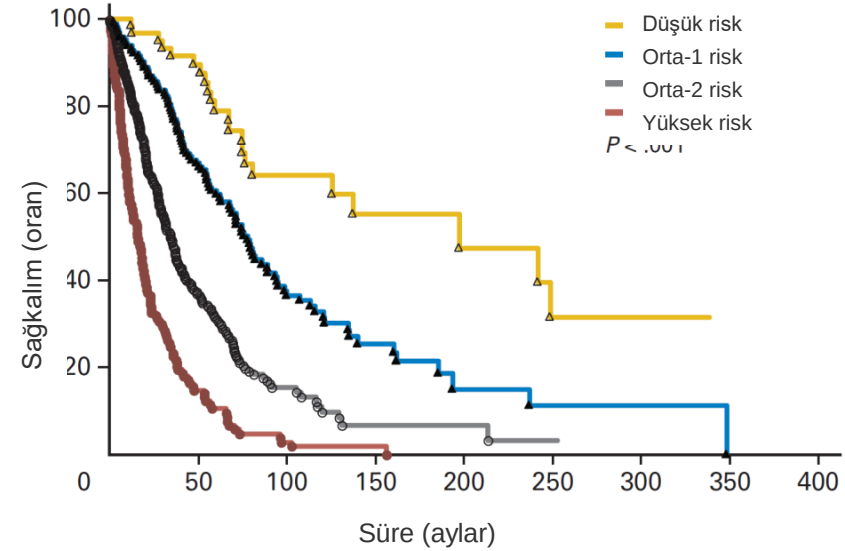
Miyelofibroзда Sağkalım

- JAKAVI- Ruksolitinib
Endikasyon
- En az bir seri tedaviye yanıtız,
 - Kemik iliği nakline uygun olmıyorsa,
 - DIPSS plus skoru orta/yüksek olup,
 - Primer miyelofibrozis,
 - Post polisitemik miyelofibrosis veya esansiyel trombositemi sonrası ikincil miyelofibrosis tanılı hastalarda
 - Splenomegaliye bağlı semptomların tedavisinde endikedir.

- Primer MF hastaları riske göre sınıflandırılmıştır. Dinamik Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (DIPSS)-plus sistemi sağkalımı öngörmek için sekiz risk faktörü kullanır
- Yüksek riskli hastalar için medyan sağkalım sadece 16 aydır

Primer MF'de risk sınıflandırması ve medyan sağkalım (Gangat ve ark., 2011)

DIPSS-plus risk grubu	Medyan sağkalım (n=793)	
Düşük risk (0 risk faktörü)	185 ay (~15.4 yıl)	
Orta-1 risk (1 risk faktörü)	78 ay (~6.5 yıl)	HR, 2.2; %95 CI, 1.4-3.6 P < .001
Orta-2 risk (2 veya 3 risk faktörü)	35 ay (~2.9 yıl)	HR, 4.9; %95 CI, 3.2-7.7 P < .001
Yüksek risk (≥4 risk faktörü)	16 ay (~1.3 yıl)	HR, 10.7; %95 CI, 6.8-16.9 P < .001



Risk faktörleri:

- 1-Yaş >65
- 2-Hemoglobin <10 g/dL
- 3-Lökosit sayısı > 25 x 10⁹/L
- 4-Dolaşımdaki blastlar ≥%1

- 4-Konstitusyonel semptomların varlığı
- 5-stenmeyen karyotip varlığı
- 6-Trombosit sayısı < 100 x 10⁹/L
- 7-Kırmızı hücre transfüzyonu ihtiyacının varlığı

MF is a Progressive Disease

- After 1 year of diagnosis, significantly more patients have anemia, thrombocytopenia, circulating blasts, transfusion requirements, constitutional symptoms, splenomegaly, and unfavorable karyotype compared with patients evaluated at the time of diagnosis

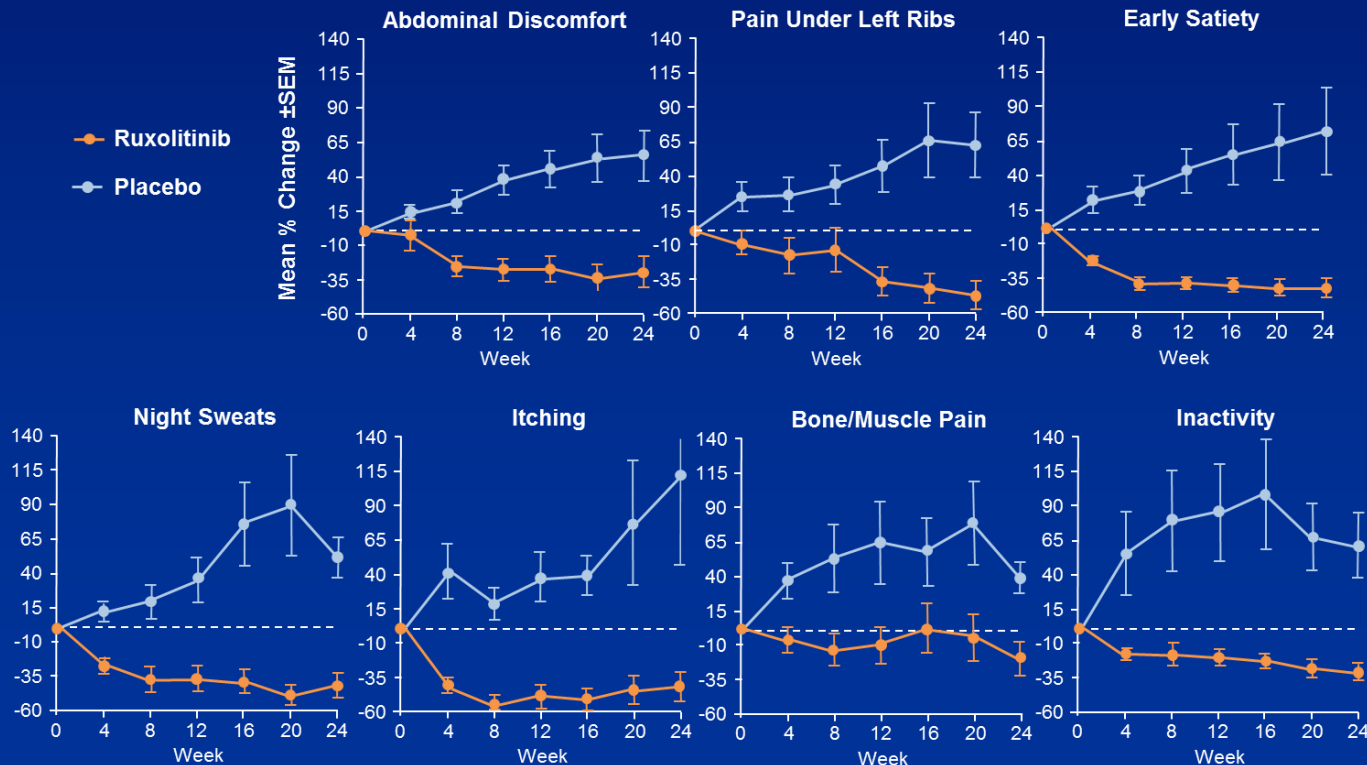
	At diagnosis (n = 340)	After 1 year of diagnosis (n = 386)
Hemoglobin < 10 g/dL	38%	64%
Platelet count < 100×10 ⁹ /L	18%	31%
Circulating blasts ≥ 1%	45%	66%
Requires transfusions	24%	45%
Constitutional symptoms	29%	34%
Splenomegaly > 10 cm	21%	46%
Unfavorable karyotype	10%	18%

- As factors above indicate an advancing disease burden, early treatment to prevent progression may be warranted

MF Symptoms Are Progressive

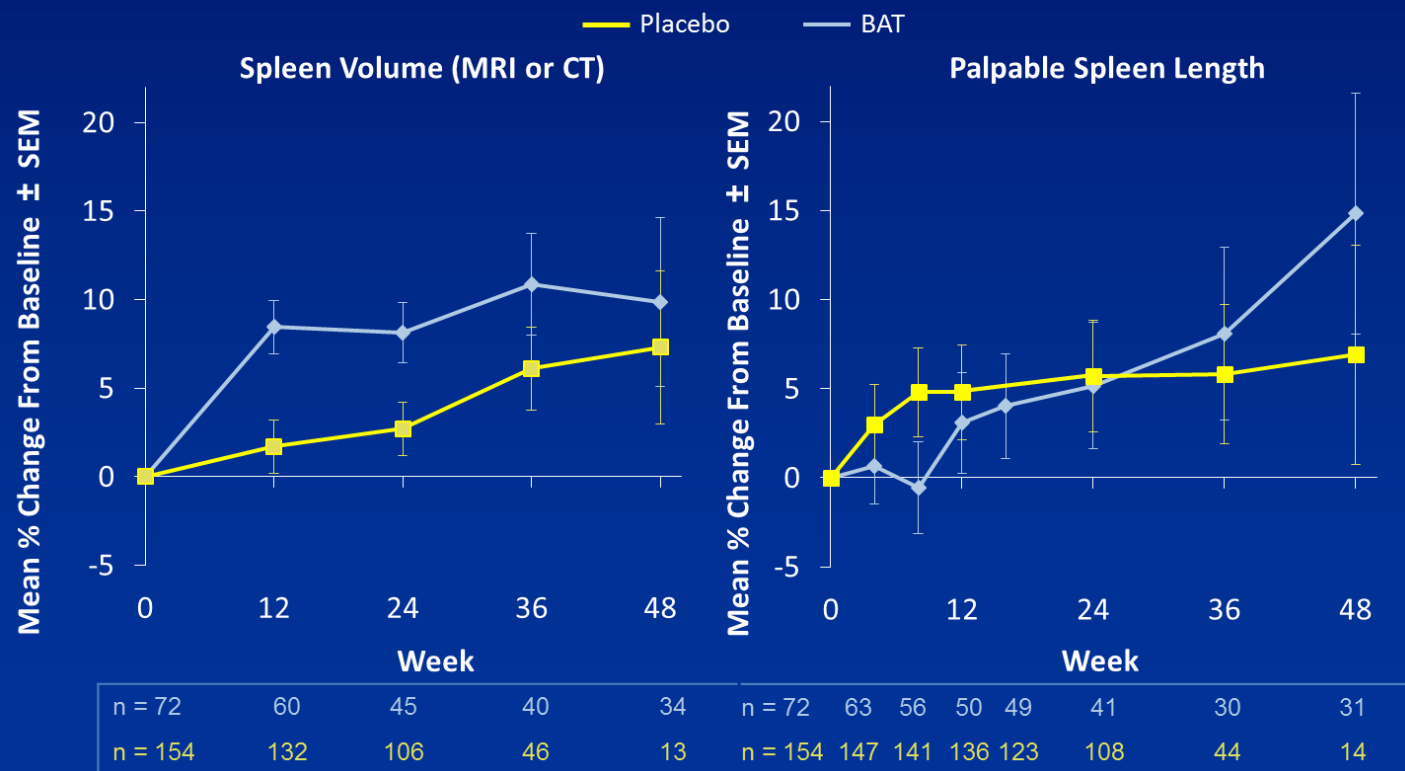
- Patients who received placebo in COMFORT-I experienced an increased symptom burden over the course of the study, while patients who received ruxolitinib had improvements in their symptoms

Change in Individual Symptom Burden Over Time
(Modified MFSAF v2.0)



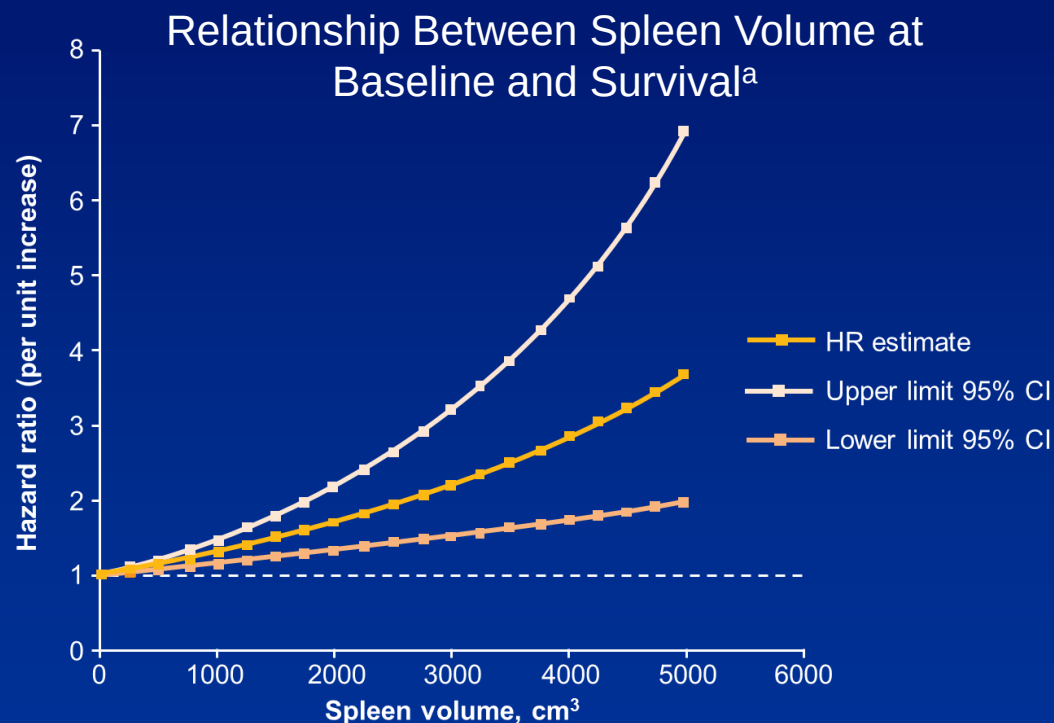
Splenomegaly in MF is Progressive

- Patients who received placebo or BAT experienced increases in splenomegaly over the course of the COMFORT studies
- This suggests that if left untreated, or treated with ineffective therapies, splenomegaly is a progressive feature of MF



Spleen Size is Prognostic for Survival

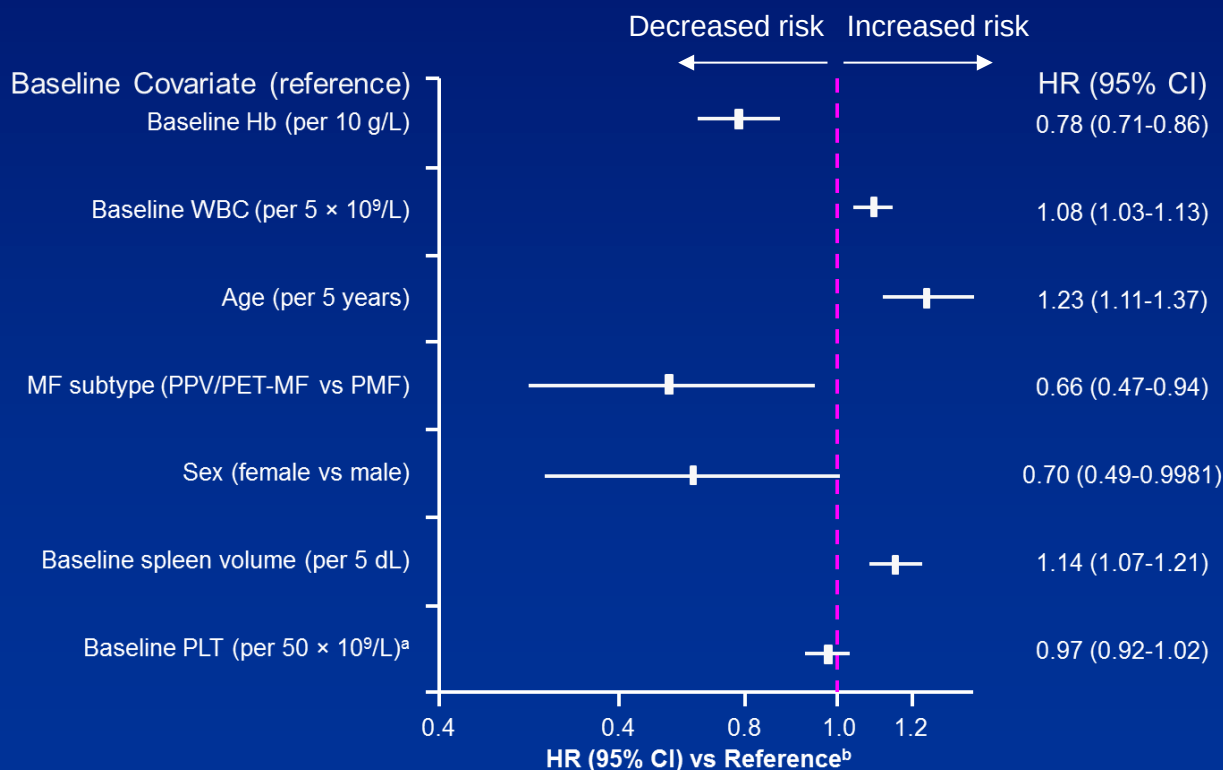
- An analysis of the COMFORT data sets identified larger baseline spleen volume as correlated with an increased risk of death
 - The risk of death was 1.14 times higher for each additional 5 dL in spleen volume at baseline (HR = 1.14; 95% CI, 1.07-1.21)
- This suggests that early intervention before progressive splenomegaly may further improve outcomes



^a Based on a multivariate model with adjustments for other covariates.

Anemia is Prognostic for Survival

- Increasing Hb levels have been shown to be associated with a decreased risk of death, suggesting that intervention before the onset of worsening anemia may lead to better patient outcomes

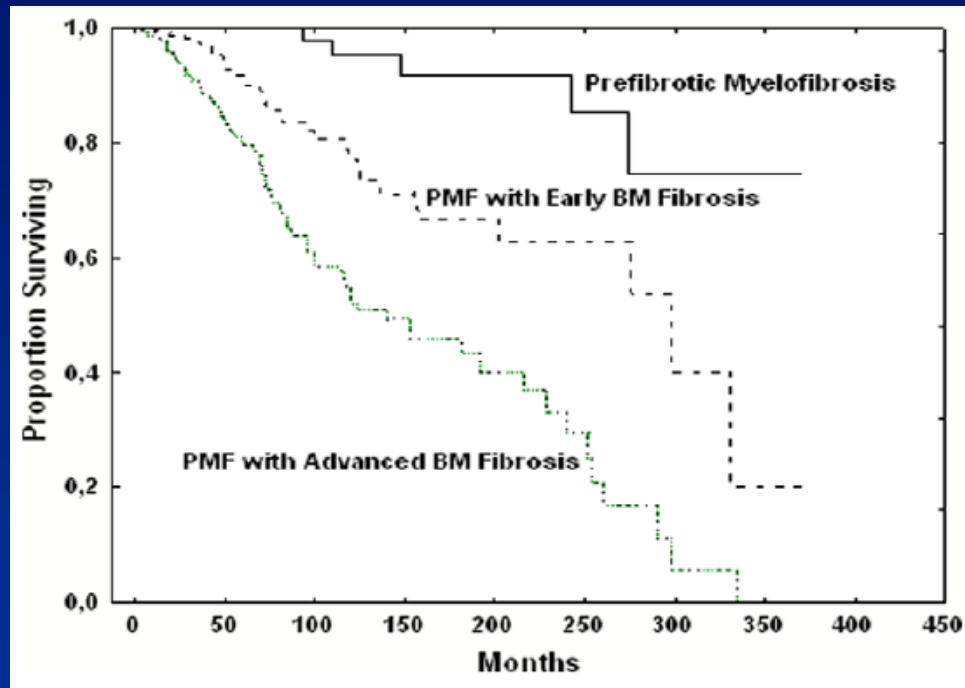


^a Patients were required to have PLT counts $\geq 100 \times 10^9/L$ at baseline.

^b Adjusted for prognostic baseline characteristics and controlled for treatment.

Bone Marrow Fibrosis Correlates With Survival

- Among patients with primary MF, those with more advanced bone marrow fibrosis (grades 2 or 3) had reduced survival compared with patients with early fibrosis (grade 1) or no fibrosis¹

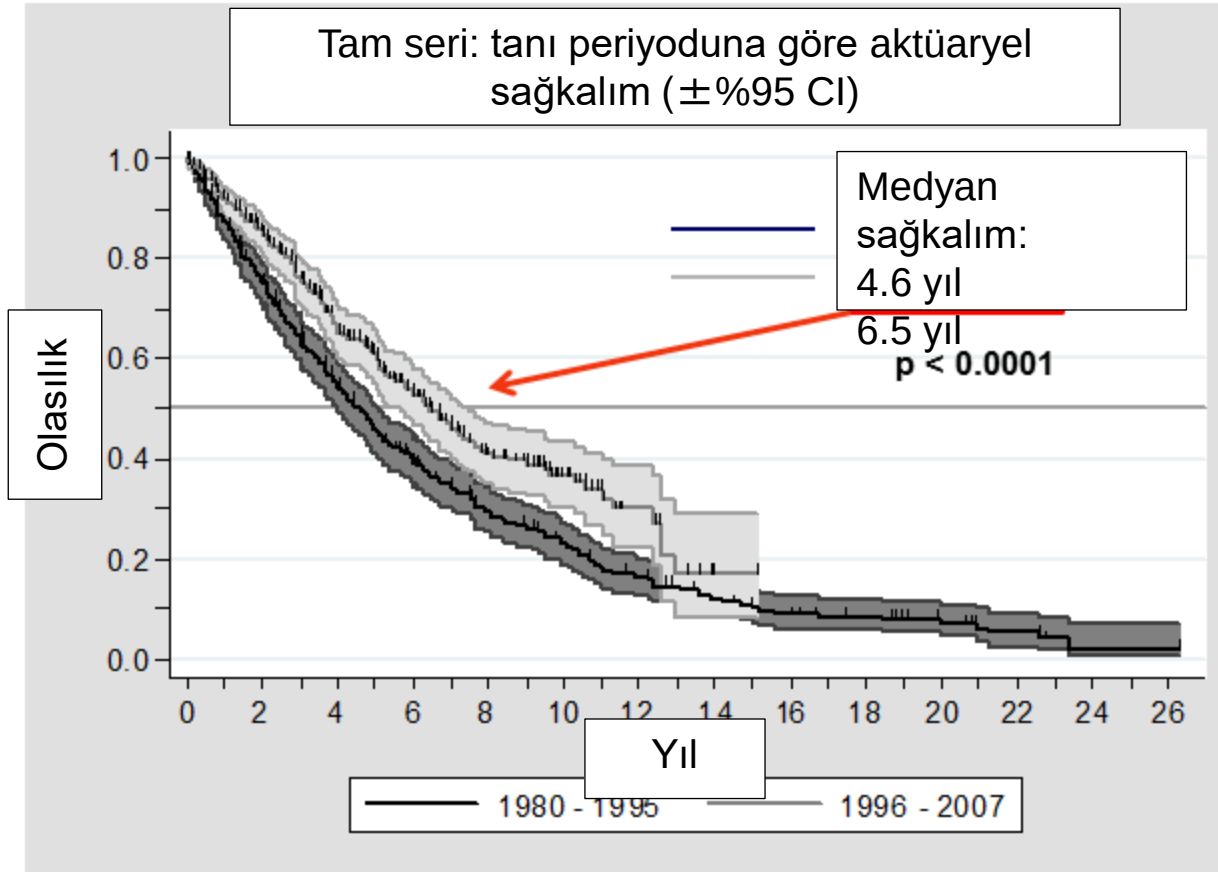


- Early intervention with therapies that slow or reverse bone marrow fibrosis may further improve outcomes for these patients
- 5-year follow-up results from COMFORT-II indicated improvement or preservation of bone marrow grades in nearly half of the patients treated with ruxolitinib (16% and 32% respectively)²

1. Barosi G, et al. *Plos One*. 2012;7(4):e35631.

2. Harrison CN, et al. *Blood*. 2015; abstract 59.

PMF: Tanı Periyoduna Göre Sağkalım (n=802)



PMF'de Güncel Tedavi Hedefleri

Ana hedefler semptomlarda hafifleme ve yaşam kalitesinde iyileşmedir; tedavi hastalık belirtilerine göre düzenlenir

Seçili hastalarda (hem yaş hem de risk grubu temelinde) kesin tedavi düşünülebilir (Allo-HSCT)

Bir tedavi ile potansiyel sağkalım uzaması, toksisite ve yaşam kalitesinde faydaya karşı dengelenmelidir

Mevcut MF Tedavileri ve Sonuçları

Farmakolojik Tedavi

Daha önce kullanılan ilaç tedavileri **MF'nin doğal seyrini etkilememektedir¹**

Daha önce kullanılan MF ilaç tedavileri lösemiye dönüşüm, nöropati, depresyon ve mielosüpresyon gibi önemli yan etkiler ile ilişkili bulunmuştur¹⁻³

Klinik ihtiyaç	Tedavi	
Anemi	- Kortikosteroid - Danazol - ESA	- Thalidomide - Lenalidomide
Semptomatik splenomegali	- Hidroksiüre - Kladibrin	Splenektomi
Extrameduler hematopoez	Radyasyon	
Tromboz riski	Düşük doz ASA	Hidroksiüre
Konstitusyonel semptomlar/yaşam kalitesi	Spesifik bir tedavi yok	
Lösemi transformasyon riski	Spesifik bir tedavi yok	
Anlamlı sağkalım	Allo SCT (?)	

Mevcut MF Tedavileri ve Sonuçları

Nakil, Cerrahi, Işınlama Girişimleri

- Allojeneik kök hücre nakli (alloSCT) kür potansiyeli olan tek tedavidir.¹
 - Miyeloablatif-alloSCT: ≥ 45 ve < 45 yaşlarındaki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %14 ve %62'dir.
 - Medyan tanı yaşı 67'dir; hastaların çoğu nakil adayı değildir.
- Splenomegali için cerrahi ve ışınlama tedavileri önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve altta yatan hastalığı etkilememektedir.
 - Splenektomi semptomatik iyileşmeye yol açabilmektedir.¹
 - ≥ 9 prosedürle ilişkili mortalite²
 - Lösemiye dönüşümü artırabilmektedir.^{2*}
 - Dalak ışınlaması kısa bir süre için semptomları giderebilmektedir (6 aya kadar).¹
 - Yaşamı tehdit edici sitopenilerle ilişkilidir.

*Doğrudan kanıta değil, tarihsel datanın karşılaştırmasına dayanmaktadır.

Dalak boyutunda azalma, MF hastaları için anlamlı bir etkililik sonlanım noktasıdır.

- MF, splenomegali ile karakterizedir.^{1,2}
 - Bağımsız bir majör morbidite kaynağı olabilmekte ve yaşam kalitesine zarar verebilmektedir.
 - Dalak sekestrasyonu, sitopeniler ve anemi için önemli bir katkı olabilmektedir.³
 - Splenektomi yüksek perioperatif komplikasyon (%28) ve mortalite riskleri (%7) ile ilişkilendirilmektedir.⁴
 - Dalak ışınlaması %26'sı şiddetli ve %13'ü ölümcül olacak şekilde tedavi sonrası sitopeniler (%44) ile ilişkilendirilmektedir.²
- Dalak boyutunda azalma, başarılı MF tedavisinin bir belirteci ve dolayısıyla önemli bir sonlanım noktası olarak görülmektedir.⁵
 - Splenomegali düşük risk taşıyan hastalarda bile yaşam kalitesini etkilemektedir.^{1,4}
 - Fizik muayenede hissedilen dalak boyunda %50'lik azalma MF'de klinik iyileşmenin kabul edilen bir kriteridir.⁵
 - Dalak boyutunda azalma, Faz 3 MF ilaç çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır.⁶

1. Cervantes F, et al. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901. 2. Mesa R, et al. *Blood*. 2009;113(22):5394-5400.
3. Verstovsek S, et al. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):1988-1996. 4. Mesa R, et al. *Cancer*. 2006;107:361-370.
5. Tefferi A, et al. *Blood*. 2006;108(5):1497-1503. 6. ClinicalTrials.gov listesi COMFORT-I ve COMFORT-II çalışmaları.

- En az bir seri tedaviye yanıtız,
- Kemik iliği nakline uygun olmayan
- DIPSS plus skoru orta/yüksek olup,
- Primer miyelofibrosis,
- Post polisitemik miyelofibrosis veya esansiyel trombositemi sonrası ikincil miyelofibrosis tanılı hastalarda
- Splenomegaliye bağlı semptomların tedavisinde endikedir.

MF Ölçüm Araçları

- Dalak boyutu¹
 - Fizik muayene, Manyetik Rezonans (MR)
- Semptom değerlendirmesi
 - Miyelofibrozu Semptom Deđerlendirme Formu (MFSAF)^{1,2}
 - Diğer^{2,3}
 - Egzersiz kapasitesi/ hareketli aktivite
 - 6 dakikalık yürüme testi (6MWT)
 - Tek nokta değerlendirmesi
 - ECOG performans durumu
 - EORTC QLQ C30, HAQ, FACT-LymS, PGIC
- Lösemiye dönüşüm⁴
- Hastalık progresyonu
- Genel sağkalım

ECOG, Dođu Kooperatif Onkoloji Grubu; EORTC, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü; QLQ, Yaşam Kalitesi Anketi; HAQ, Sağlık Deđerlendirme Anketi; FACT-LymS, Kanseri Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Lenfoma Belirtileri; PGIC, hastanın global değişim izlenimi.

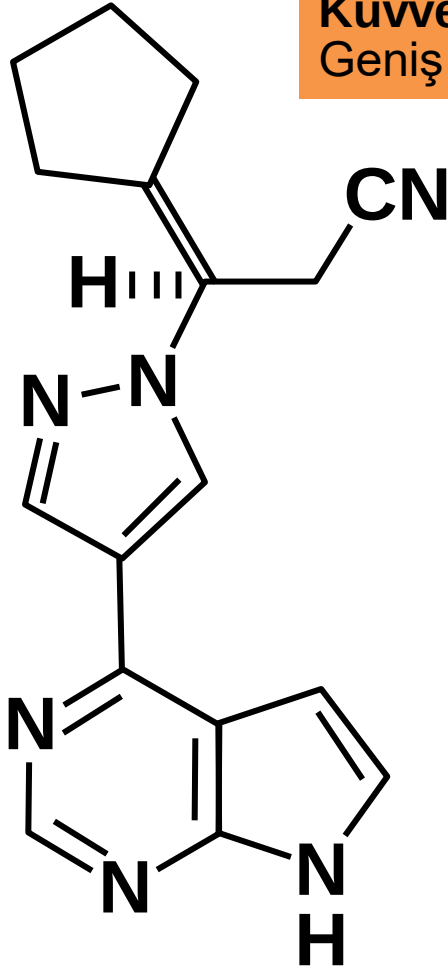
1. Verstovsek S, et al. 51. ASH Yıllık Toplantısında Sözlü Sunum; Aralık 5-9, 2009. Özet756. 2. Mesa R. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010 Ocak;5(1):15-21. 3. Mesa R, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27(15s):Özet7083. 4. Mesa R, et al. *Blood.* 2005;105(3):973-977.

Miyelofibroзда JAK İnhibitörlerinin Etkililiği

	Dalak	MF Sempt.	Anemi	Sağkalım etkisi	JAK2
Ruksolitinib	+	+		+	?
Momelotinib	+	+	+	?	?
Pacritinib	+	+		?	?
AZD-1480	+	+		?	?
NS-018	+	+		?	?

Ruksolitinib

Farmakokinetik Özellikler



Kuvvetli bir JAK1 ve JAK2 inhibitörü¹

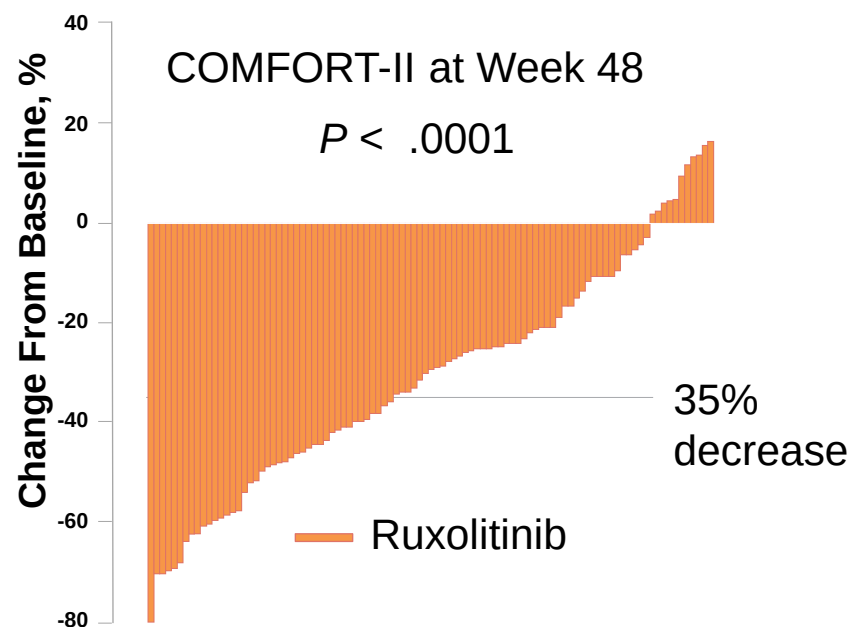
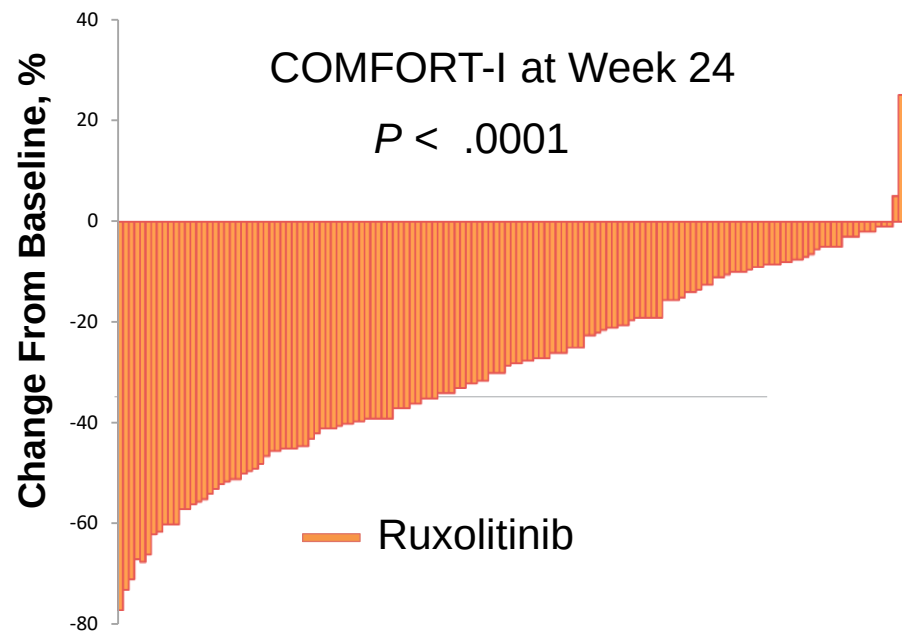
Geniş bir kinaz grubuna karşı 100 kattan fazla seçiciliğe sahiptir.¹

- Oral tabletler: 5, 10, 25, 50, 100, and 200 mg²
- $t_{1/2}$ =2.6-4.7 saat²
 - 1-2 saat içinde doruk plazma konsantrasyonu
- Oral doz uygulamasından (25 mg) sonra > %95 emilim³
 - Protein bağlama, %97
- Hepatik metabolizma
 - CYP3A4 baskın izoenzimdir.²
 - CYP3A4'ü inhibe etmez veya indüklemes.⁴

1. Quintás-Cardama A, ve ark. *Blood*. 2010;115(15):3109-3117. 2. Shi JG, ve ark. *J Clin Pharmacol*. 2011.
3. Shilling AD, ve ark. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(11):2023-2031. 4. Incyte Pharmaceuticals. Data on file.

COMFORT-I and COMFORT-II (IPSS int-II and high-risk)

Comparison of spleen volume reductions

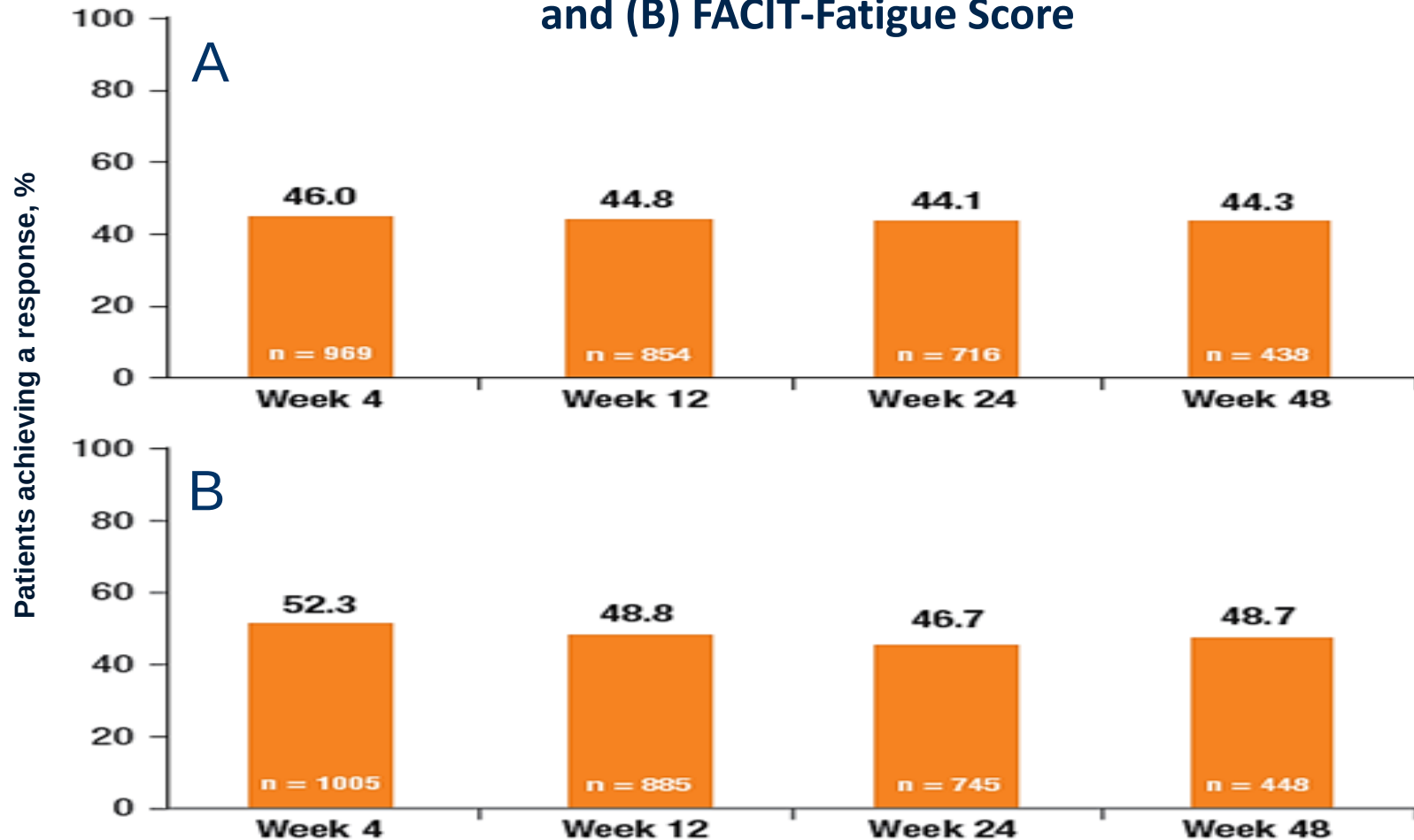


Ruxolitinib Arm	COMFORT-I	COMFORT-II	
	Week 24	Week 24	Week 48
≥35% spleen vol. ↓, n (%)	65 (41.9)	46 (31.9)	41 (28.5)
95% CI	(34.1, 50.1)	(24.4, 40.2)	(21.3, 36.6)
P value	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Improvement in Constitutional Symptoms with Ruxolitinib in MF Patients (including patients with IPSS Int-1)

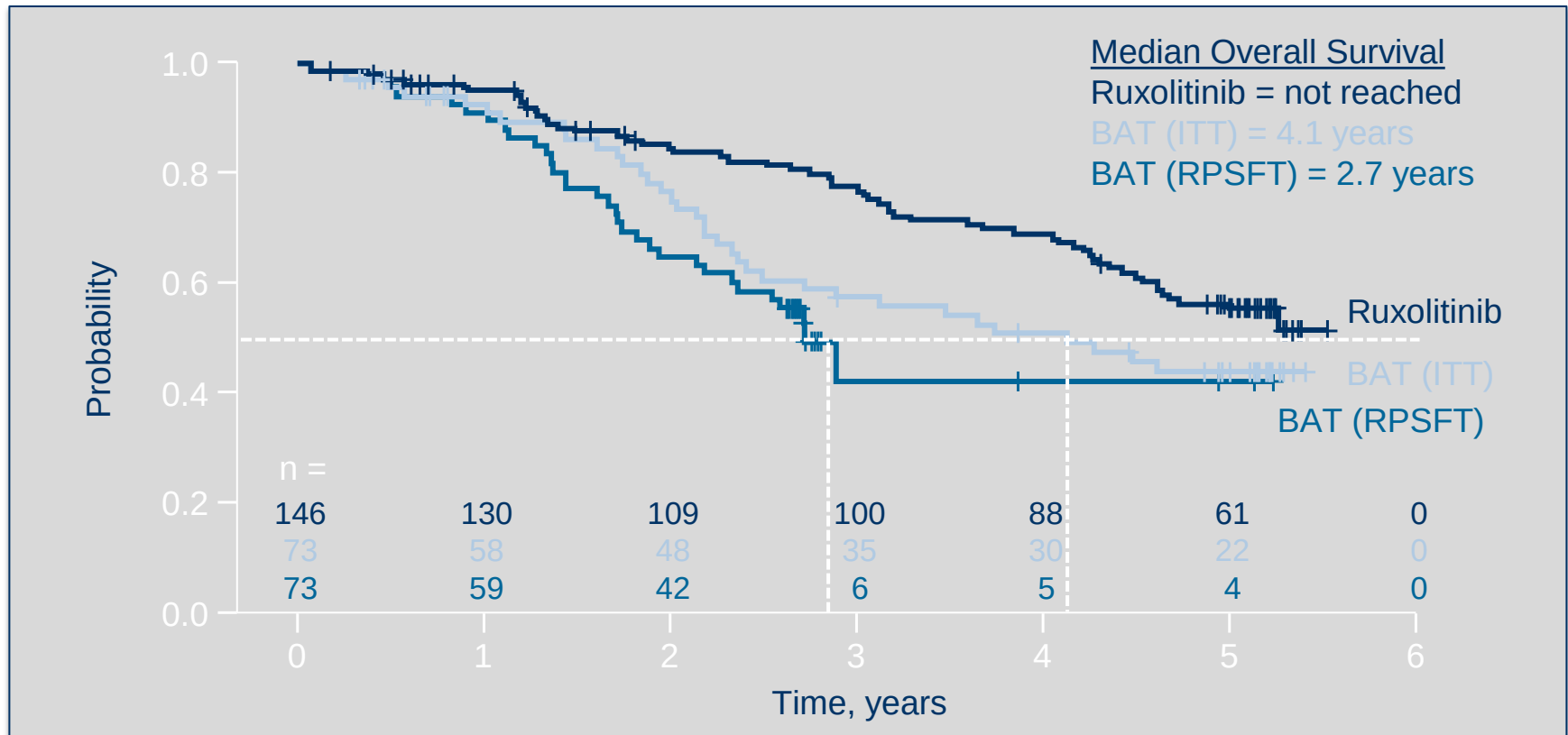
The JUMP trial (n= 1144)

Proportion of patients achieving a response on the (A) FACT-Lym total score and (B) FACIT-Fatigue Score



Response: the upper limit of minimally important difference (FACT-Lym score 11.2 points; FACIT-fatigue score 3 points)

Overall Survival at 5 years (COMFORT II)



- Median OS was not yet reached in the ruxolitinib arm (ie, > 5 years)
 - ITT: HR, 0.67 (95% CI, 0.44-1.02); $P = .06$
 - RPSFT: HR, 0.44 (95% CI, 0.18-1.04) in favor of ruxolitinib vs BAT

Infections under Ruxolitinib

:

- The rate of infections is low. Nevertheless, serious infections could occur.
- Ruxolitinib could inhibit dendritic cell activation and antigen-specific T-cell response.¹⁻²
- In addition to infections reported in trials^{3,5}, other serious infections have been described: Hepatitis B virus reactivation⁶, Cryptococcus neoformans pneumonia⁷, Toxoplasmosis retinitis⁸, Disseminated tuberculosis⁹, Progressive multifocal leukoencephalopathy¹⁰

Recommendations:

- Be aware of the potential risk of infections.
- Dose interruption of ruxolitinib if ANC <500/mm³¹¹
- Treat infections (including viral infections) appropriately.
- Screening for hepatitis B and C prior to ruxolitinib seems rational.
No data are available to the use of Lamivudine (100 mg/d) prophylactically in HBsAg+ patients
- Screening for latent tuberculosis in endemic areas?
No data are available to the use of isoniazid (300mg/d) prophylactically in high-risk patients

Abrupt Discontinuation of Ruxolitinib (ADR)

- A sudden discontinuation of ruxolitinib can cause cytokine rebound.
- Symptoms such as respiratory distress and progression of splenomegaly could appear less than 24 h after drug cessation.
- RWS is rare (7 cases have been reported to date).¹⁻³

Recommendations:

- Unless abrupt discontinuation is required, gradual tapering of ruxolitinib should be considered, although the utility of the tapering is unproven.⁴
- After discontinuation, patients should be closely monitored.
- Corticosteroids could be used to prevent ARD.
No controlled data available!
- In the case of severe ARD despite corticosteroids, the reintroduction of ruxolitinib should be considered.
No controlled data available!

1. Tefferi A, et al. Mayo Clin Proc. 2011; 2. Dai T, et al. J Clin Oncol. 2013; 3. Beauverd Y et al. Int J Hematol . 2014;

4. *Ruxolitinib*: Summary of Product Characteristics

Jakavi Pozoloji

Doz modifikasyonları

- Dozlar, güvenlik ve etkililik esas alınarak titre edilebilir. 50.000 mm³'ten düşük trombosit sayımları ya da 500/mm³'ten düşük mutla nötrofil sayımları durumlarında tedaviye ara verilmelidir. Trombosit ve nötrofil sayıları bu düzeylerin üzerine geri döndüğünde, tedaviye günde iki kez 5 mg ile tekrar başlanabilir ve akyuvar fraksiyonları dahil, tam kan sayımlarının dikkatli izlemi esas alınarak aşamalı olarak artırılabilir.
- Trombosit sayıları 100.000/mm³'ün altına düştüğü takdirde, trombositopeni için doza ara vermekten kaçınmak amacıyla dozun düşürülmesi düşünülmelidir.
- Etkililiğin yetersiz olduğu düşünülüyorsa ve trombosit ve nötrofil sayıları yeterliyse, dozlar günde iki kez maksimum 5 mg olarak yükseltilebilir.
- Başlangıç dozu, tedavinin ilk dört haftasında yükseltilmemelidir ve bu süreden sonra 2 hafta aralıklardan daha sık artırılmamalıdır.
- Maksimum JAKAVI dozu günde iki kez 25 mg'dır.

JAKAVI Pozoloji

Optimize edilmiş doz uygulaması etkililiği korumuştur.

- JAKAVI'nin önerilen başlangıç dozu, trombosit sayısı 100.000 ile 200.000/mm³ arası olan hastalarda günde iki kez oral yolla verilen 15 mg, trombosit sayısı >200.000/mm³ olan hastalarda ise günde iki kez 20 mg'dır.
- Trombosit sayıları 50.000/mm³ ve 100.000/mm³ arasında olan hastalarda başlangıç dozuna ilişkin bir öneride bulunabilmek açısından yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu hastalarda önerilen maksimum başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır ve bu hastalarda doz dikkatle titre edilmelidir.
- Kan hücre sayımları: JAKAVI ile tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı gerçekleştirilmelidir. Akyuvar fraksiyonları dahil, tam kan sayımları, dozlar stabilize olana kadar 2 ila 4 haftada bir, daha sonra klinik durumun gerektirdiği şekilde izlenmelidir.