

Myelofibrose
12.september 2019



Hoa Tran, avdelingsleder, Avd. for blodsykdommer.

Symptomer:

- Slitenhet, sykdomsfølelse. Metthetsfølelse.
- Vekttap, feber, svette.
- Trombose, blødning.
- Kløe
- Skjelett smerter
- Høyt trykk i leversystem med veske oppsamling i magen, lunger. Blødning fra spiserøret.

Fastlege:

Blodprøver: anemi. Ikke mangel på jern eller vitaminer.

Undersøkelse: stor milt. Splenomegali. Blåmerker.

Henviser: Hematolog/Ultralyd milt, lever.

Utredning på sykehus:

- Blodprøver : BCR-ABL, JAK-2, CALR, MPL, del 13q, trisomy 9 , hematologi status, blodutstryk, virus serol, kronisk inflammatoriske tilstander.
- Beinmargsundersøkelse: Flowcytometri (hårcele leukemi), aspirat, biopsi, cytogenetikk(del(5q31))



WHO 2016 klassifikasjon for myelofibrose (MF) og prefibrotisk (MF).

Hovedkriterier

1. Beinmargsbiopsi som viser megakaryocytproliferasjon og atypi ledsaget av enten retikulin og/eller kollagen fibrose europeisk grad 2 eller 3 (0-1 ved preMF).
2. Tilfredsstillende ikke WHO kriteriene for ET, PV, BCR-ABL1+ KML, MDS, eller andre myeloide neoplasier.
3. Påvisning av JAK2V617F, CALR eller MPL mutasjon eller i fravær av disse mutasjonene, tilstedeværelse av en annen klonal markør* eller fravær av reaktiv fibrose**.

Bikriterier:

1. Anemi som ikke er betinget i annen sykdom
2. Leukocytose ≥ 11
3. Palpabel splenomegali.
4. Forhøyet LD.
5. Leukoerytoblastose (ikke ved prefibrotisk PF)

Diagnosen krever at 3 hovedkriteriene oppfylles, og minst ett bikriterium.

*ved fravær av en av hovedmutasjonene, kan undersøkelse på en av de hyppigste ledsagende mutasjonene (f. eks. ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) være til hjelp i å avklare om det foreligger en klonal sykdom

** mindre (grad 1) retikulin fibrose sekundær til infeksjon, autoimmun sykdom eller annen kronisk inflammatorisk tilstand, hårcelle leukemi, eller annen lymfoid neoplasme, metastatisk malignitet eller toksisk (kronisk) myelopati.

Primary myelofibrosis (overtly fibrotic) (diagnosis requires meeting all 3 major criteria and one minor criterion)	Primary myelofibrosis (prefibrotic) (diagnosis requires meeting all 3 major criteria and one minor criterion)
<i>Major criteria</i>	<i>Major criteria</i>
1. Typical megakaryocyte changes, ^a accompanied by \geq grade 2 reticulin/collagen fibrosis	1. Typical megakaryocyte changes, ^a accompanied by \leq grade 1 reticulin/collagen fibrosis
2. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> or <i>MPL</i> mutations, or presence of other clonal markers, or absence of evidence for reactive bone marrow fibrosis	2. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> or <i>MPL</i> mutations, or presence of other clonal markers, or absence of evidence for reactive bone marrow fibrosis
3. Not meeting WHO criteria for other myeloid neoplasms	3. Not meeting WHO criteria for other myeloid neoplasms
<i>Minor criteria</i>	<i>Minor criteria</i>
Anemia not otherwise explained	Anemia not otherwise explained
Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$	Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
Palpable splenomegaly	Palpable splenomegaly
Increased serum lactate dehydrogenase	Increased serum lactate dehydrogenase
A leukoerythroblastic blood smear	

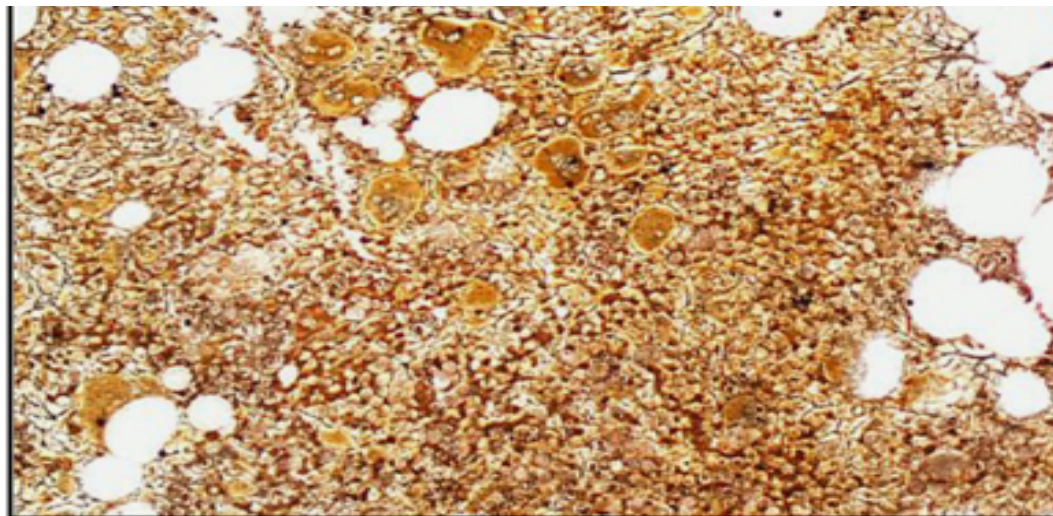
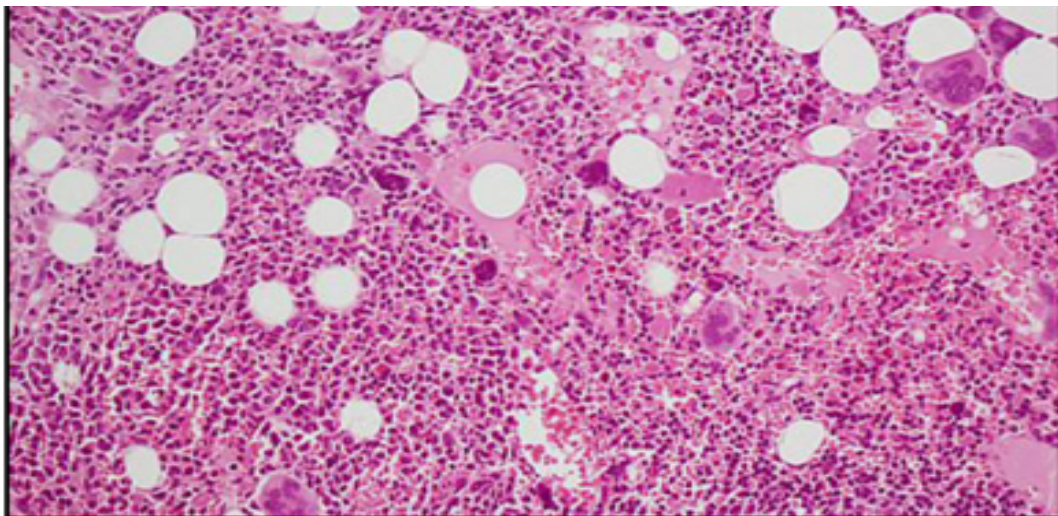
These changes are often accompanied by increased cellularity, granulocytic proliferation and decreased erythropoiesis.

^a Megakaryocyte proliferation and atypia; aberrant nuclear/cytoplasmic ratio; hyperchromatic and irregularly folded nuclei; dense megakaryocyte clustering.

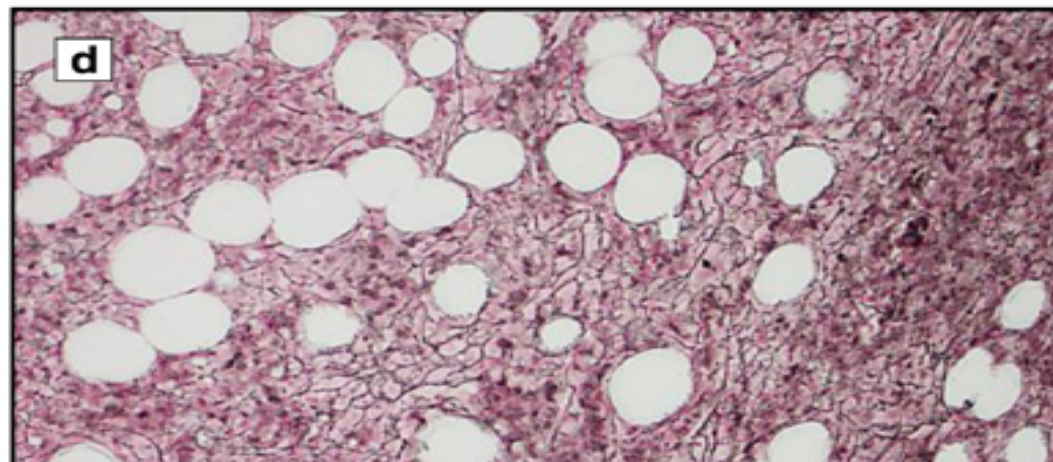
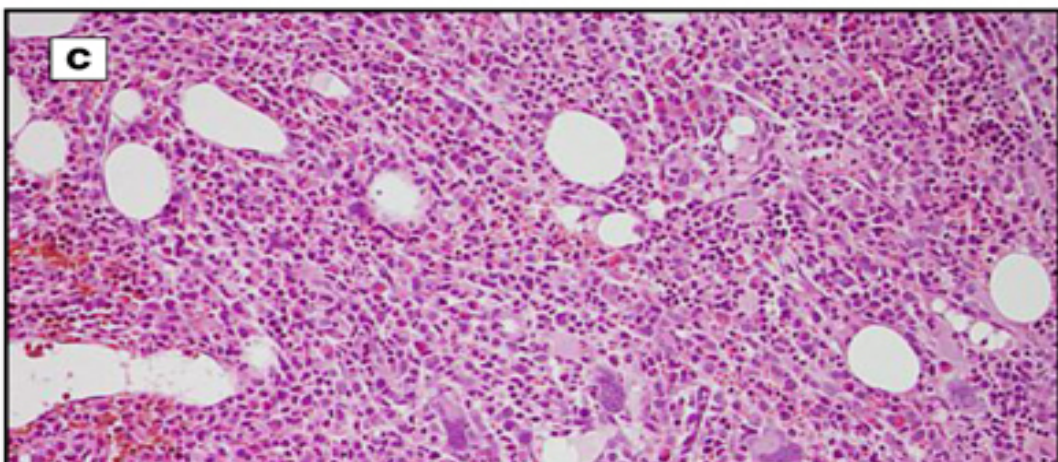
^b Diffuse often coarse fiber network with or without evidence of collagenization (trichrome stain).

Europeisk konsensus for gradering av preMF.

MF-0

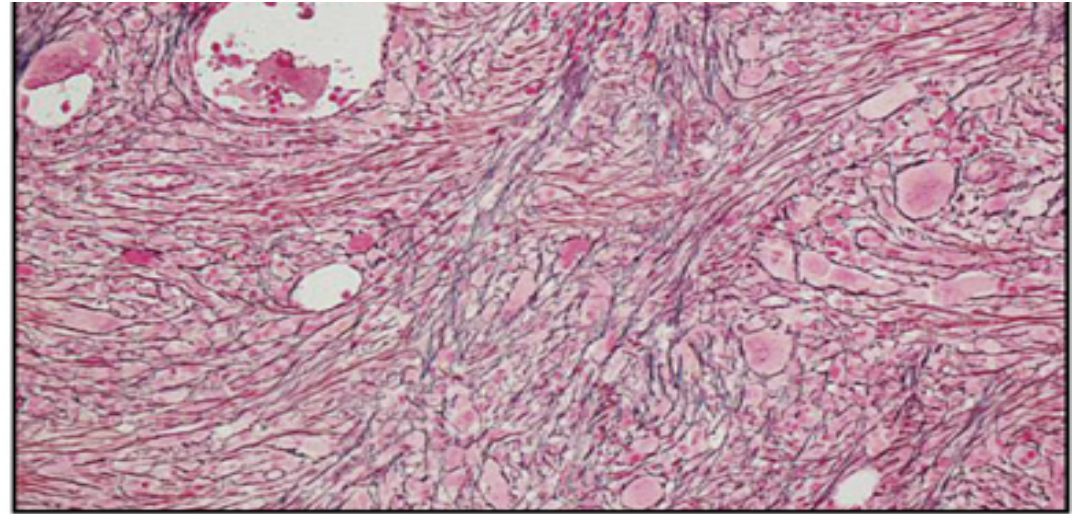
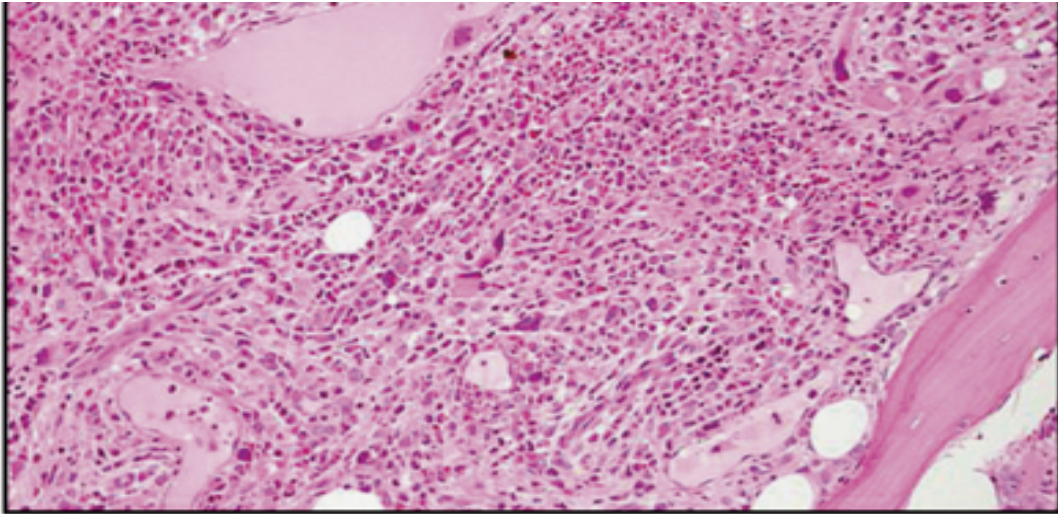


MF-1



Europeisk konsensus for gradering av MF.

MF-2



MF-3

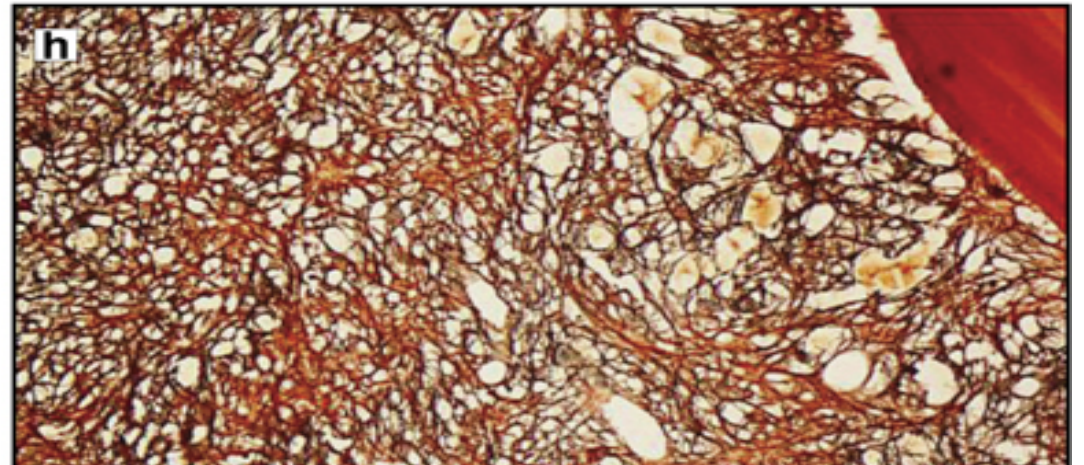
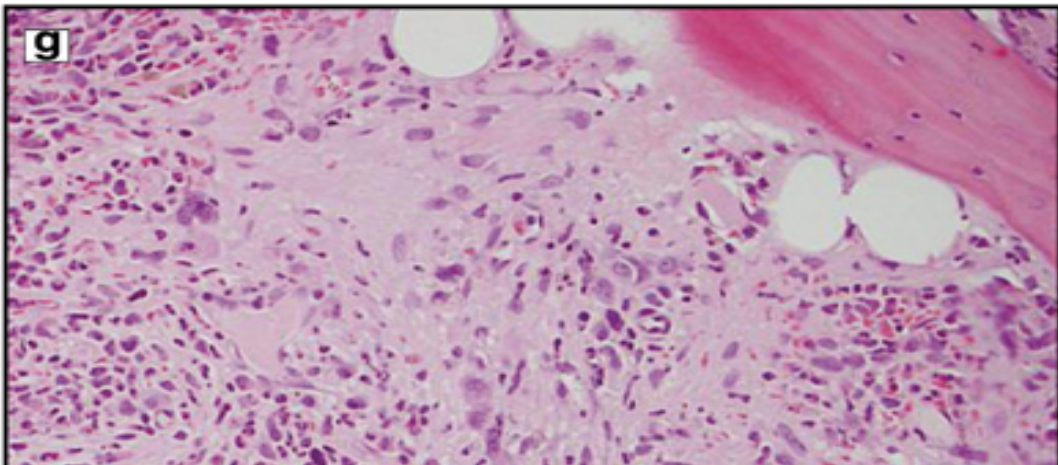


TABLE 3 Somatic mutations in primary myelofibrosis (PMF) and the closely related *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) including polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET)

Mutations	Chromosome location	Mutational frequency	Pathogenetic relevance
<i>JAK2</i> (Janus kinase 2) <i>JAK2V617F</i> exon 14 mutation	9p24	PV ~ 96% ET ~ 55% PMF ~ 65%	Contributes to abnormal myeloproliferation and progenitor cell growth factor hypersensitivity
<i>JAK2</i> exon 12 mutation	9p24	PV ~ 3%	Contributes to primarily erythroid myeloproliferation
<i>CALR</i> (Calreticulin) Exon 9 deletions and insertions	19p13.2	PMF ~ 25% ET ~ 20% PV 0%	Wild-type <i>CALR</i> is a multifunctional Ca^{2+} binding protein chaperone mostly localized in the endoplasmic reticulum
<i>MPL</i> (myeloproliferative leukemia virus oncogene) MPN-associated <i>MPL</i> mutations involve exon 10	1p34	ET ~ 3% PMF ~ 10%	Contributes to primarily megakaryocytic myeloproliferation
<i>LNK</i> (as in links) <i>a.k.a.</i> <i>SH2B3</i> (a membrane-bound adaptor protein) MPN-associated mutations were monoallelic and involved exon 2	12q24.12	PV ~ rare ET ~ rare PMF ~ rare BP-MPN ~ 10%	Wild-type <i>LNK</i> is a negative regulator of <i>JAK2</i> signaling

<i>TET2</i> (TET oncogene family member 2) <i>Mutations involve several exons</i>	4q24	PV ~ 16% Et~5% PMF ~ 17% BP-MPN ~ 17%	TET proteins catalyze conversion of 5-methylcytosine (5mC) to 5-hydroxymethylcytosine (5hmC), which favors demethylated DNA. Both TET1 and TET2 display this catalytic activity. <i>IDH</i> and <i>TET2</i> mutations might share a common pathogenetic effect
<i>ASXL1</i> (additional sex combs-like 1) <i>Exon 12 mutations</i>	20q11.1	ET ~ 3% PMF ~ 13% BP-MPN ~ 18%	Wild-type <i>ASXL1</i> is needed for normal hematopoiesis and might be involved in co-activation of transcription factors and transcriptional repression
<i>IDH1/IDH2</i> (Isocitrate dehydrogenase) <i>Exon 4 mutations</i>	2q33.3/ 15q26.1	PV ~ 2% Et ~ 1% PMF ~ 4% BP-MPN ~ 20%	<i>IDH</i> mutations induce loss of activity for the conversion of isocitrate to 2-ketoglutarate (2-KG) and gain of function in the conversion of 2-KG to 2-hydroxyglutarate (2-HG). 2-HG might be the mediator of impaired TET2 function in cells with mutant <i>IDH</i> expression
<i>EZH2</i> (enhancer of zeste homolog 2) <i>Mutations involve several exons</i>	7q36.1	PV ~ 3% PMF ~ 7% MDS ~6%	Wild-type <i>EZH2</i> is part of a histone methyltransferase (polycomb repressive complex 2 associated with H3 Lys-27 trimethylation). MPN-associated <i>EZH2</i> mutations might have tumor suppressor activity, which contrasts with the gain-of-function activity for lymphoma-associated <i>EZH2</i> mutations
<i>DNMT3A</i> (DNA cytosine methyltransferase 3a) <i>Most frequent mutations affect amino acid R882</i>	2p23	PV ~7% PMF ~7% BP-MPN ~14%	DNA methyl transferases are essential in establishing and maintaining DNA methylation patterns in mammals
<i>CBL</i> (casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene) <i>Exon 8/9 mutations</i>	11q23.3	PV ~ rare ET ~ rare MF ~6%	<i>CBL</i> is an E3 ubiquitin ligase that marks mutant kinases for degradation Transforming activity requires loss of this function
<i>IKZF1</i> (IKAROS family zinc finger 1) <i>Mostly deletions including intragenic</i>	7p12	CP-MPN ~ rare BP-MPN~ 19%	<i>IKZF1</i> is a transcription regulator and putative tumor suppressor
<i>TP53</i> (tumor protein p53) <i>Exons 4 through 9</i>	17p13.1	PMF ~4% BP-MPN ~ 27%	A tumor suppressor protein that targets genes that regulate cell cycle arrest, apoptosis and DNA repair.
<i>SF3B1</i> (splicing factor 3B subunit 1) <i>Exons 14 and 15, mostly</i>	2q33.1	PMF ~7%	<i>SF3B1</i> is a component of the RNA spliceosome <i>SF3B1</i> mutations are closely associated with ring sideroblasts.
<i>SRSF2</i> (serine/arginine-rich splicing factor 2) <i>Exon 2</i>	17q25.1	PMF ~17%	<i>SRSF2</i> is a component of the RNA spliceosome, whose dysfunction promotes defects in alternative splicing.
<i>U2AF1</i> (U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1)	21q22.3	PMF ~16%	<i>U2AF1</i> is subunit of the U2 small nuclear ribonucleoprotein auxiliary factor involved in pre-mRNA processing

Hvor farlig er det å ha myelofibrose ?

Skårings- system	Anvendbarhet	Prognostiske Faktorer	Risiko- skår	Risikoskår og median overlevelse (MO) (måneder)
IPSS (12)	Ved diagnose	Alder > 65 år	1	Lav risiko (skår 0), MO 135 Intermediær- 1 risiko (skår 1), MO 95 Intermediær- 2 risiko (skår 2), MO 48 Høyrisiko (skår ≥ 3), MO 27
		Anemi (Hb < 10g/dL)	1	
		Leukocytter > 25x10 ⁹ /L	1	
		Blaster i blod ≥ 1 %	1	
		Konstitusjonelle Symptomer (feber, nattesvette, vekttap)	1	
DIPSS (13)	Under hele sykdomsforløpet	Alder > 65 år	1	Lav risiko (skår 0), MS ikke nådd Intermediær-1 risiko (skår 1-2), MO 170 Intermediær-2 risiko (skår 3-4), MO 48 Høyrisiko (skår 5-6), MO 18
		Leukocytter > 25x10 ⁹ /L	1	
		Blaster i blod ≥ 1 %	1	
		Konstitusjonelle Symptomer	1	
		DIPSS lav risiko	0	Lavrisiko (skår 0), MO 185 Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 78 Intermediær-2 risiko (skår 2-3), MO 35 Høyrisiko (skår ≥ 4), MO 16
<p>* Kalkuler først DIPSS skår, og legg deretter til skår for transfusjonsavhengighet, cytogenetikk og trombocytopeni for å kalkulere endelig DIPSS pluss skår. ¶ Prognostisk ugunstige karyotyper er kompleks karyotype eller ett eller to avvik som inkluderer +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), eller 11q23 rearrangering.</p>		DIPSS pluss*(14) .	Under hele sykdomsforløpet	

Skårings- system	Anvendbarhet	Prognostiske Faktorer	Risiko- skår	Risikoskår og median overlevelse (MO) (måned)
DIPSS pluss*(14) .	Under hele sykdomsforløpet	DIPSS lav risiko	0	Lavrisiko (skår 0), MO 185 Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 78 Intermediær-2 risiko (skår2-3), MO 35 Høyrisiko (skår ≥4), MO 16
		DIPSS intermediær-1	1	
		DIPSS intermediær-2	2	
		DIPSS høyrisiko	3	
		Transfusjons- avhengighet	1	
		Ugunstig cytogenetikk¶	1	
		Trombocytter < 100x10 ⁹ /L	1	

* Kalkuler først DIPSS skår, og legg deretter til skår for transfusjonsavhengighet, cytogenetikk og trombocytopeni for å kalkulere endelig DIPSS pluss skår.
 ¶ Prognostisk ugunstige karyotyper er kompleks karyotype eller ett eller to avvik som inkluderer +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), eller 11q23 rearrangering.

Det er undergrupper av myelofibrose med alvorligere prognose knyttet til forskjellige genmutasjoner (AS XL1, EZH2, SRSF2 or IDH1/2), uavhengig av DIPSS og DIPSS pluss skår.

Skårings- system	Anvendbarhet	Prognostiske Faktorer	Risiko- skår	Risikoskår og median overlevelse (MO) (måneder)
DIPSS pluss*(14) .	Under hele sykdomsforløpet	DIPSS lav risiko	0	Lavrisiko (skår 0), MO 185 Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 78 Intermediær-2 risiko (skår2-3), MO 35 Høyrisiko (skår ≥4), MO 16
		DIPSS intermediær-1	1	
		DIPSS intermediær-2	2	
		DIPSS høyrisiko	3	
		Transfusjons- avhengighet	1	
		Ugunstig cytogenetik¶	1	
		Trombocytter < 100x10 ⁹ /L	1	

* Kalkuler først DIPSS skår, og legg deretter til skår for transfusjonsavhengighet, cytogenetik og trombocytopeni for å kalkulere endelig DIPSS pluss skår.

¶ Prognostisk ugunstige karyotyper er kompleks karyotype eller ett eller to avvik som inkluderer +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), eller 11q23 rearrangering.

Det er undergrupper av myelofibrose med alvorligere prognose knyttet til forskjellige genmutasjoner (AS XL1, EZH2, SRSF2 or IDH1/2), uavhengig av DIPSS og DIPSS pluss skår.

Nye skåring system (under diskusjon i Europa)

- MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic system for transplant-age patients (age \leq 70 years) (J Clin Oncol. 2018;36:310);
- MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype enhanced international prognostic system (J Clin Oncol. 2018. doi:10.1200/JCO.2018.78.9867). Survival quotes are for age \leq 70 years;
- GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system (Leukemia. 2018. oi:10.1038/s41375-018-0107-z). Survival quotes are for all age groups;

- HMR: high molecular risk mutations include ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 and, in addition, for GIPSS and MIPSS70+ version 2.0, U2AF1Q157; VHR: very high risk karyotype.

- Severe anemia: Hemoglobin <8 g/dL in women and <9 g/dL in men. Moderate anemia: Hemoglobin 8-9.9 in women and 9-10.9 in men

TABLE 5 New prognostic models in primary myelofibrosis

	MIPSS70 (3-tiered)		MIPSS70+ version 2.0 (5-tiered)		GIPSS (4-tiered)
	Genetic variables	Clinical variables	Genetic variables	Clinical variables	Genetic variables
	One HMR mutation (1 point)	Hemoglobin < 10 g/dL (1 point)	VHR karyotype (4 points)	Severe anemia (2 points)	VHR karyotype (2 points)
	≥2 HMR mutations (2 points)	Leukocytes > 25 × 10 ⁹ /L (2 points)	Unfavorable karyotype (3 points)	Moderate anemia (1 point)	Unfavorable karyotype (1 point)
	Type 1/like CALR absent (1 point)	Platelets < 100 × 10 ⁹ /L (2 points)	≥2 HMR mutations (3 points)	Circulating blasts ≥2% (1 point)	Type 1/like CALR absent (1 point)
		Circulating blasts ≥2% (1 point)	One HMR mutation (2 points)	Constitutional symptoms (2 points)	ASXL1 mutation (1 point)
		Constitutional symptoms (1 point)	Type 1/like CALR absent (2 points)		SRSF2 mutation (1 point)
		Bone marrow fibrosis grade ≥2 (1 point)			U2AF1Q157 mutation (1 point)
Very low risk (median survival)			Zero points (not reached)		
Low risk (median survival)	0-1 points (not reached)		1-2 points (16.4 years)		Zero points (26.4 years)
Intermediate-1 risk (median survival)					One point (8 years)
Intermediate risk (median survival)	2-4 points (6.3 years)		3-4 points (7.7 years)		
Intermediate-2 risk (median survival)					Two points (4.2 years)
High risk (median survival)	≥5 points (3.1 years)		5-8 points (4.1 years)		≥3 points (2 years)
Very high risk (median survival)			≥9 points (1.8 years)		

Treatment algorithm in myelofibrosis

based on risk stratification according to the mutation- and karyotype-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS70+ version 2.0); see table 5 for risk variables and risk point allocations

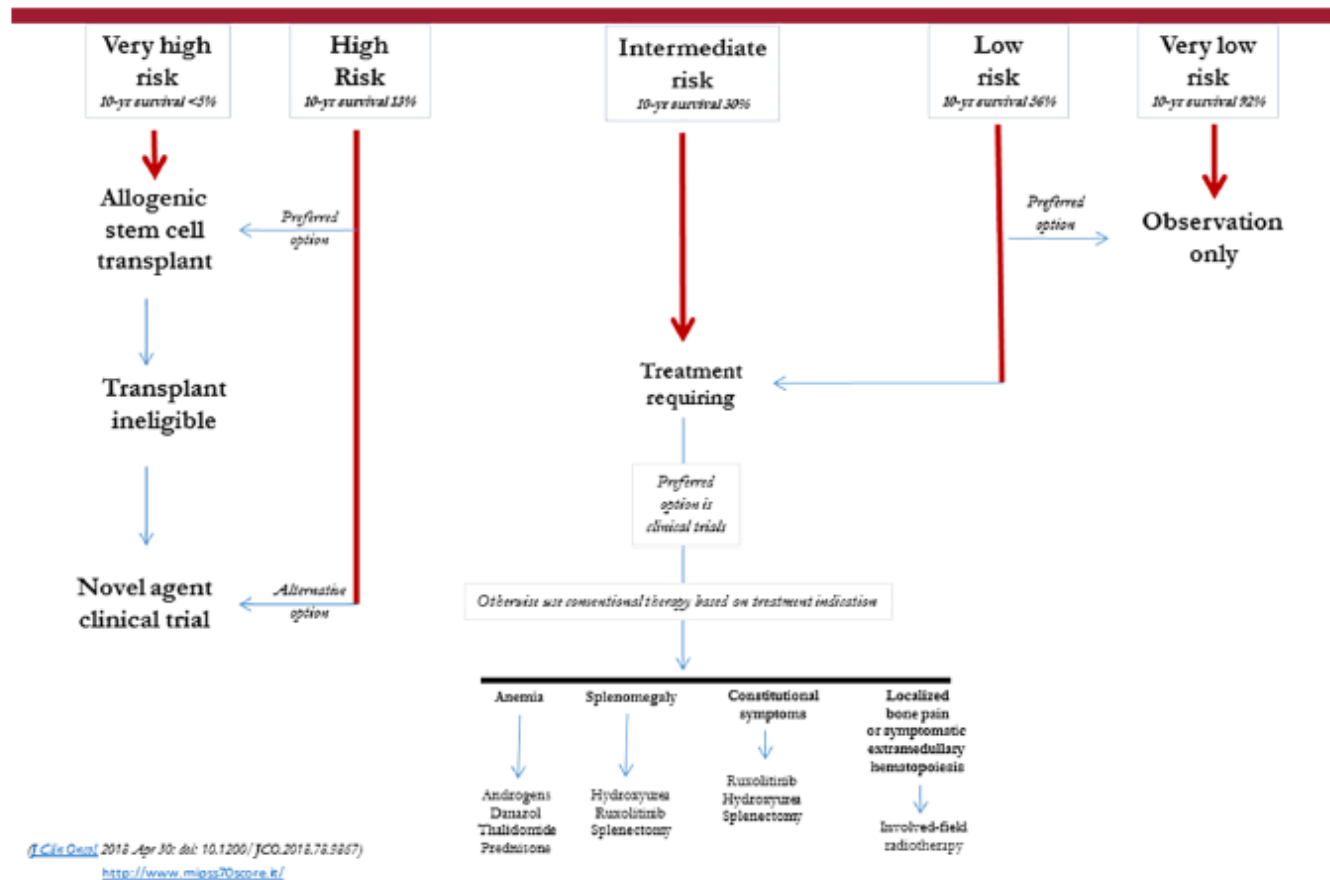


FIGURE 1 Treatment algorithm in myelofibrosis based on risk stratification according to the mutation- and karyotype-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS70+ version 2.0); see Table 5 for risk variables and risk point allocations

Treatment Algorithm in Myelofibrosis
based on GIPSS (genetically-inspired international prognostic scoring system)

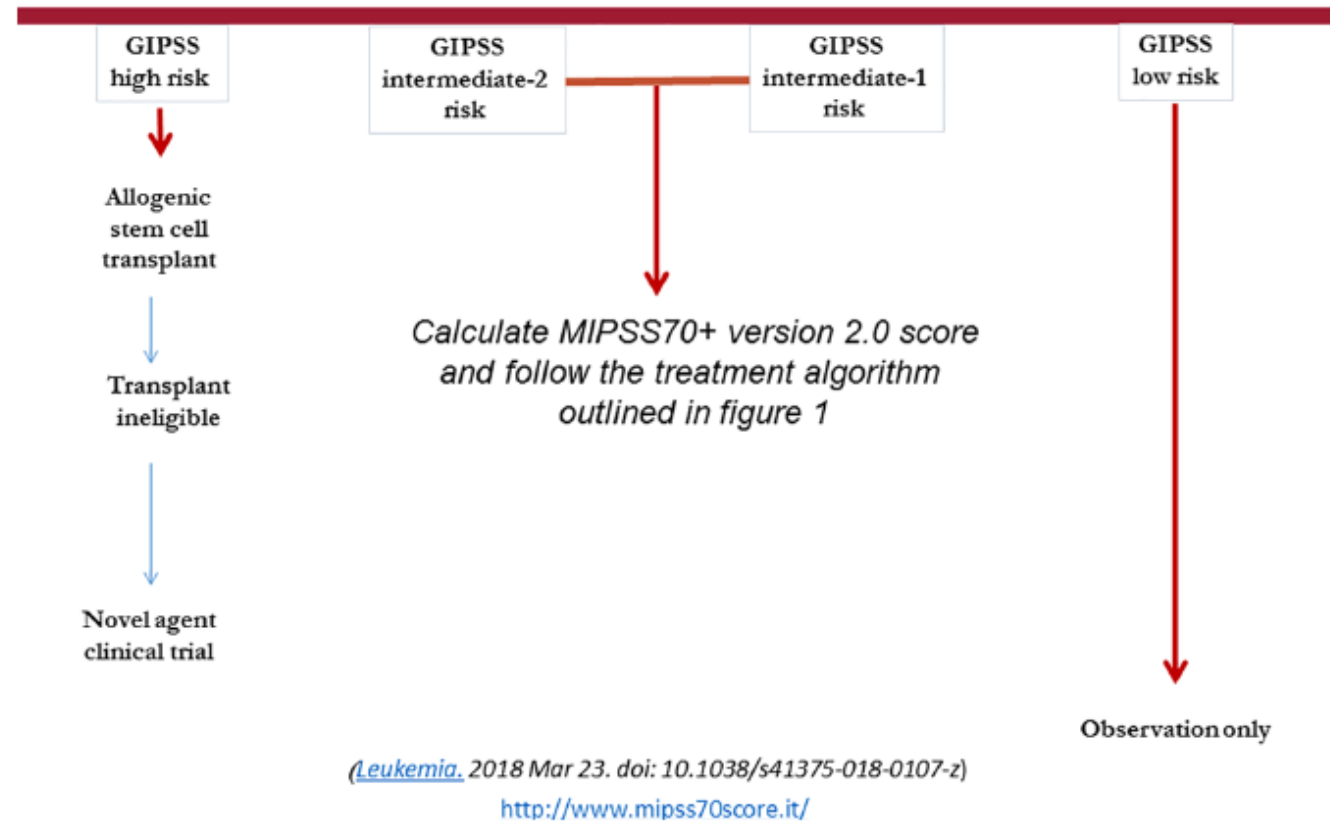


FIGURE 2 Treatment algorithm in myelofibrosis based on GIPSS (genetically inspired international prognostic scoring system)

Leukemia

Journal home > Advance online publication > 12 September 2017 > Full text > Figure 1

FIGURE 1

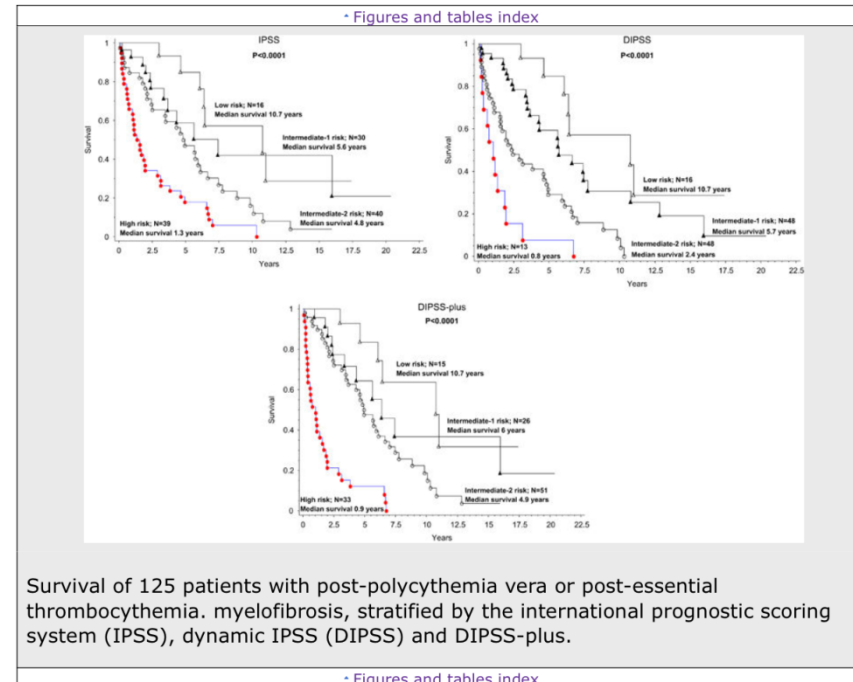
FROM:

Application of current prognostic models for primary myelofibrosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis

A Tefferi, L Saeed, C A Hanson, R P Ketterling, A Pardanani and N Gangat

[BACK TO ARTICLE](#)

Figure 1.



Survival of 125 patients with post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis, stratified by the international prognostic scoring system (IPSS), dynamic IPSS (DIPSS) and DIPSS-plus.

[BACK TO ARTICLE](#)

Behandling –

- **Allotransplantasjon:** vurderes hos unge pasienter hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år (evidensgrad B).
- IPSS/DIPPS/DIPSS-pluss – Lav risk 0g intermed 1 uten symptomer – ingen behandling.
- Behandling av splenomegali og konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose / leukocytose
- **Hydroxyurea** er første valg til pas > 60 år (evidensgrad B).
- **Interferon- α** anbefales hos yngre pasienter i den tidlige hyperproliferative fase av sykdommen.
- Pegasys, PegIntron.
- **Jakavi (Ruxolitinib)** kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroxyurea eller interferon.
- Alternativ cytostatikabehandling kan ha effekt ved hydroxyurearesistens, f. eks **cladribin**.
- **Anagrelide** kan brukes ved symptomatisk trombocytose og intoleranse for andre konvensjonelle cytoreduktive medikamenter.

- Strålebehandling av milt kan gi symptomatisk bedring, med effekten varer kun 3-6 måneder. Strålebehandling kan anvendes mot symptomgivende ekstramedullær hematopoiese.
- Splenectomi er indisert ved symptomatisk portal hypertensjon, medikament- refraktær betydelig splenomegali, og etablert transfusjonstrengende anemi, men har en perioperativ mortalitet på 5-10 %, og komplikasjoner oppstår hos ca 50 %.
- Behandling av anemi:
 - Monoterapi med androgener, prednison, danazol± prednison, thalidomid ± prednison, lenalidomid ± prednison, og erythropoietin (særlig ved lavere EPO verdier) har effekt, men responsratene er mellom 15-25 % med responsvarighet 1-2 år.
 - Erythropoietin anbefales som førstelinje behandling ved anemi, men har liten effekt hos transfusjonstrengende pasienter (evidensgrad B).
 - Danazol, hvis tilgjengelig, anbefales som alternativ førstelinjebehandling ved anemi (evidensgrad B).
 - Prednisolon anbefales ved Coombs positiv hemolytisk anemi (evidensgrad B).
- Lavdose thalidomide og Prednisolon anbefales ved manglende effekt av erythropoietin eller danazol (evidensgrad B).

