



## MYELOFIBROSE

26.09.2017



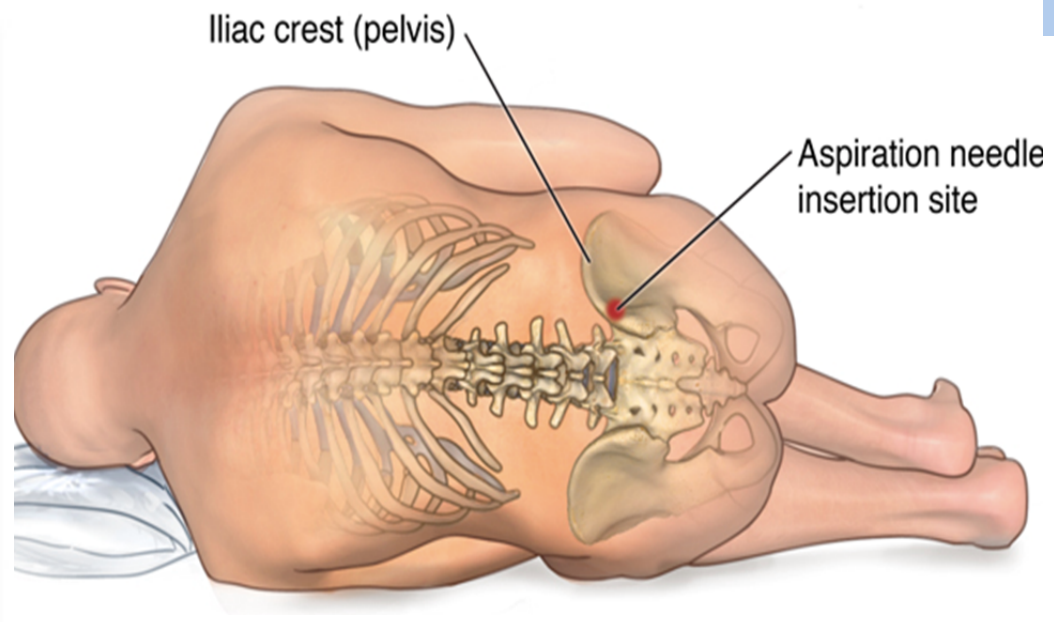
Hoa Tran, avdelingsleder, Avd. for blodsykdommer.

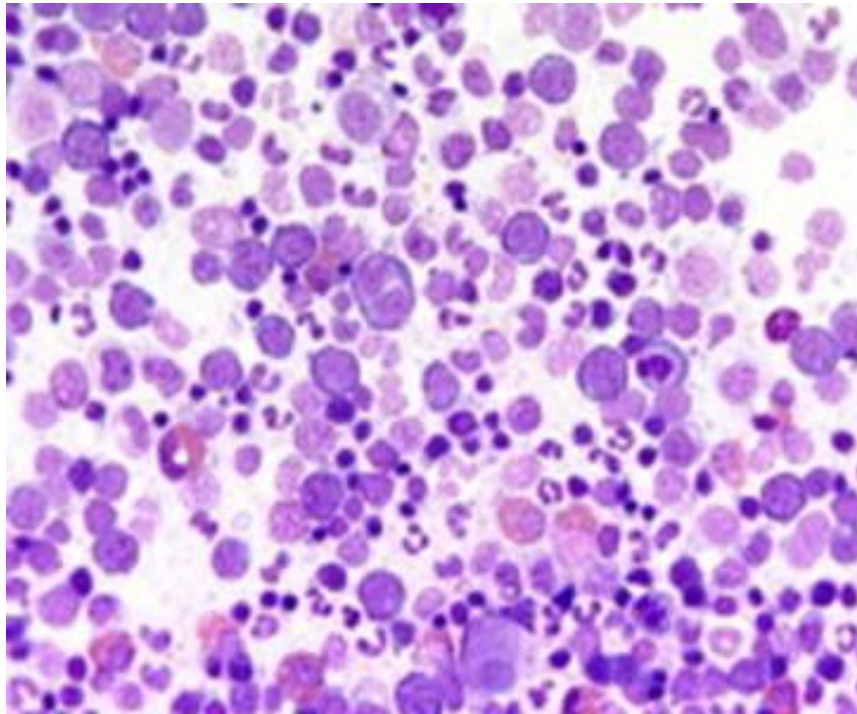


## STERNUM

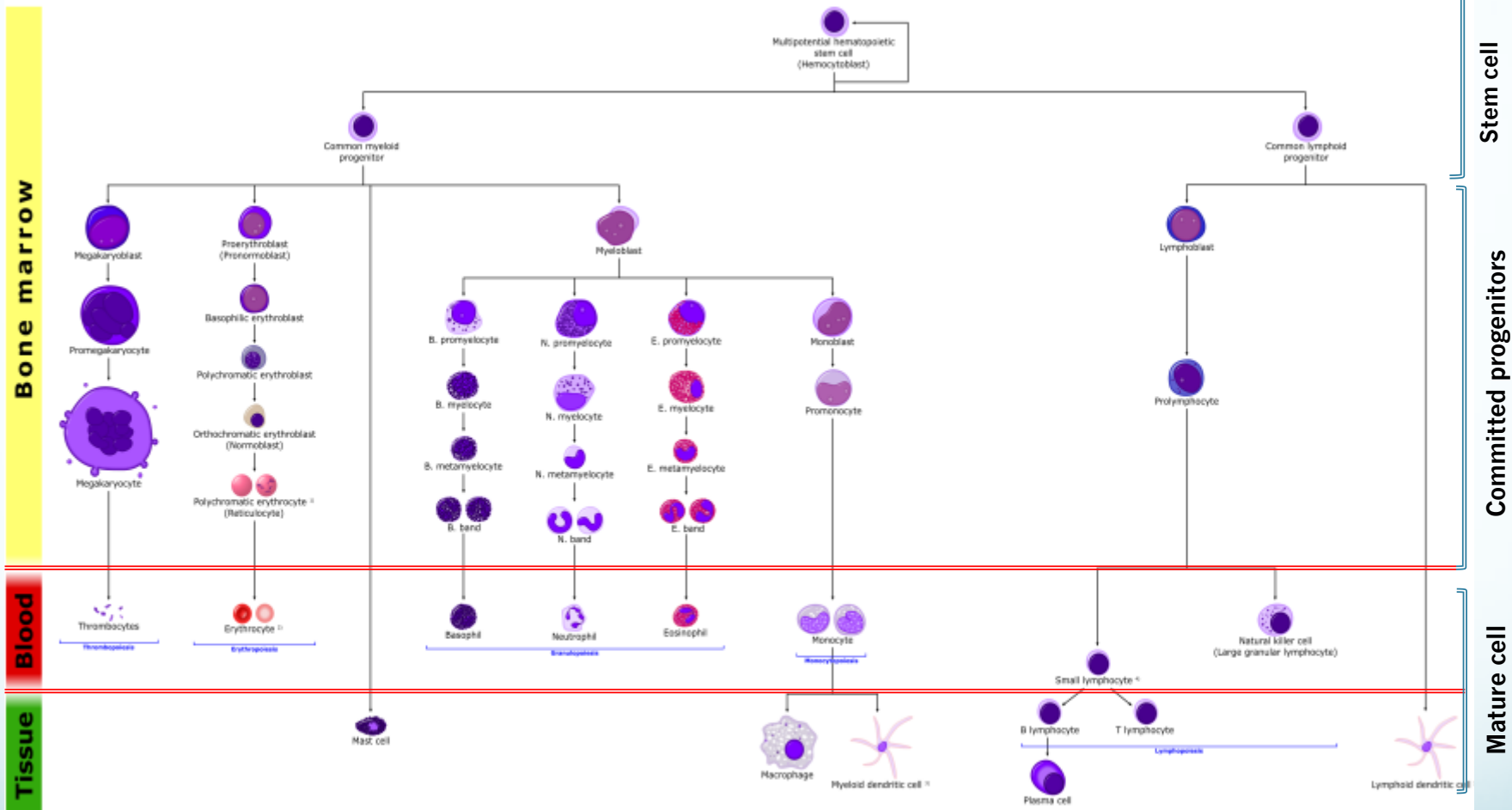


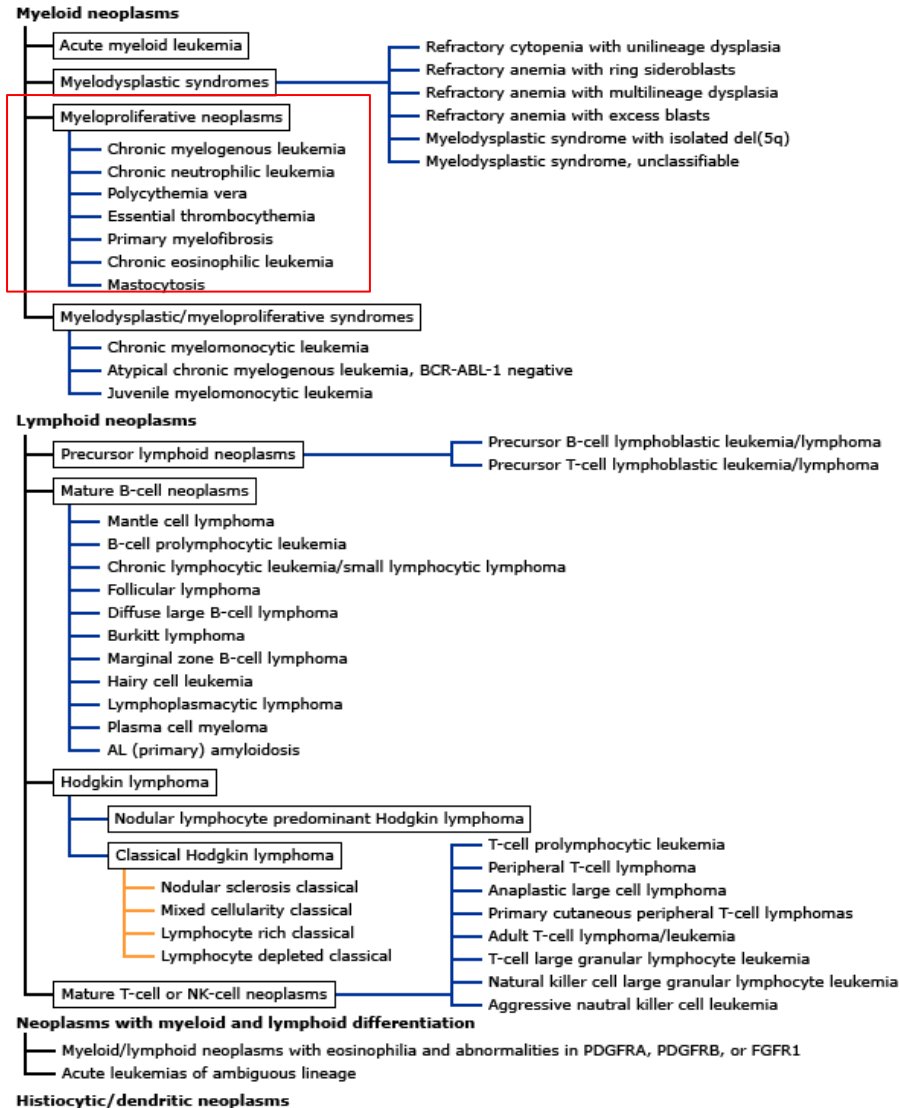
## Bone marrow biopsy





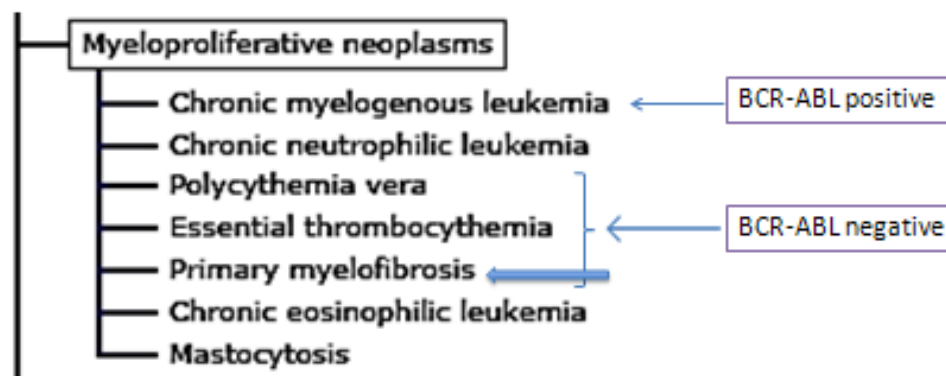
# Hematopoiesis in humans





Organization of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues as described by the World Health Classification 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.





## 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  $\geq 11$
3. Palpabel splenomegali.
4. Forhøyet LD.
5. Leukoerytoblastose (ikke ved prefibrotisk PF)

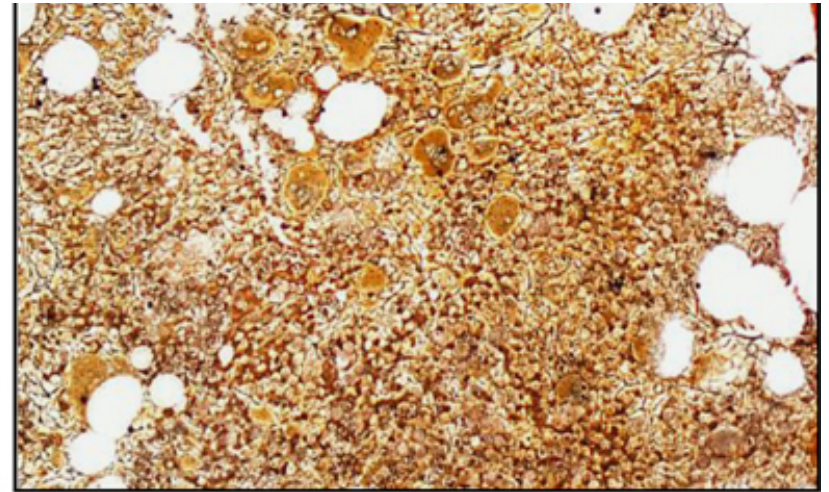
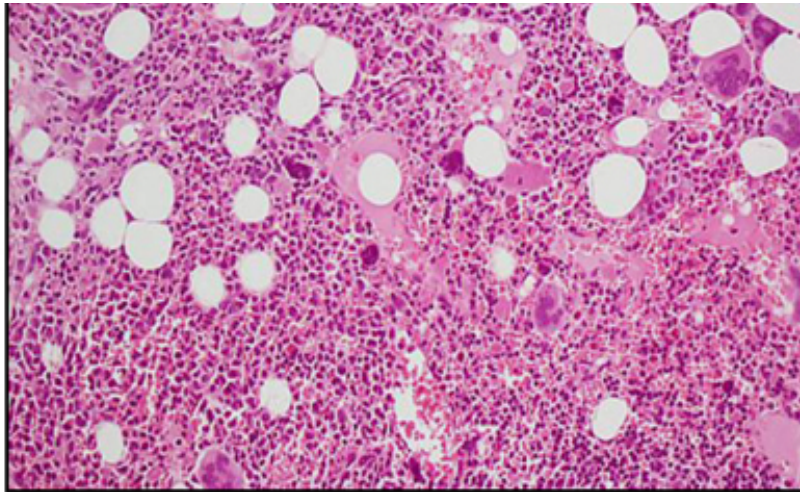
Diagnosen krever at 3 hovedkriteriene oppfylles, og minst ett bikriterium.

\*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

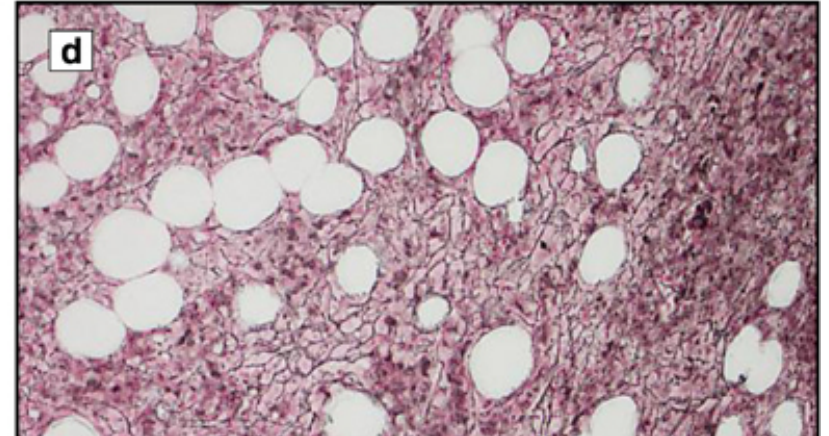
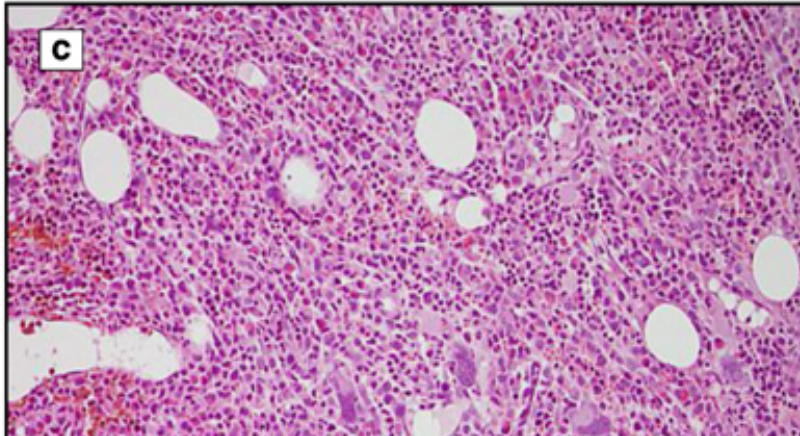
\*\* mindre (grad 1) retikulin fibrose sekundær til infeksjon, autoimmun sykdom eller annen kronisk inflammatorisk tilstand, hårcelle leukemi, eller annen lymfoid neoplasme, metastatisk **Oslo universitet i Oslo** toksisk (kronisk) myelopati.

# Europeisk konsensus for gradering av MF.

MF-0



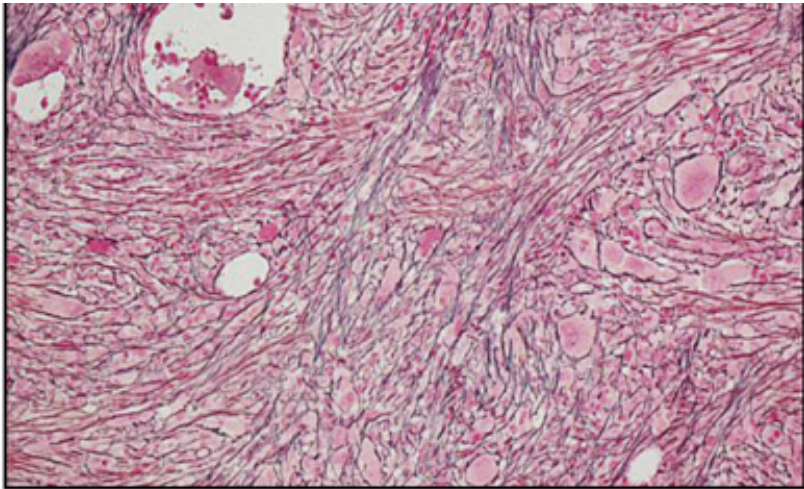
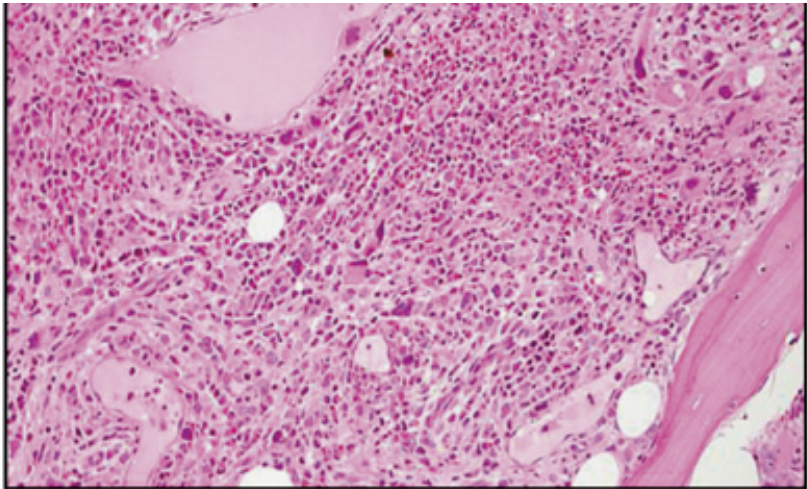
MF-1



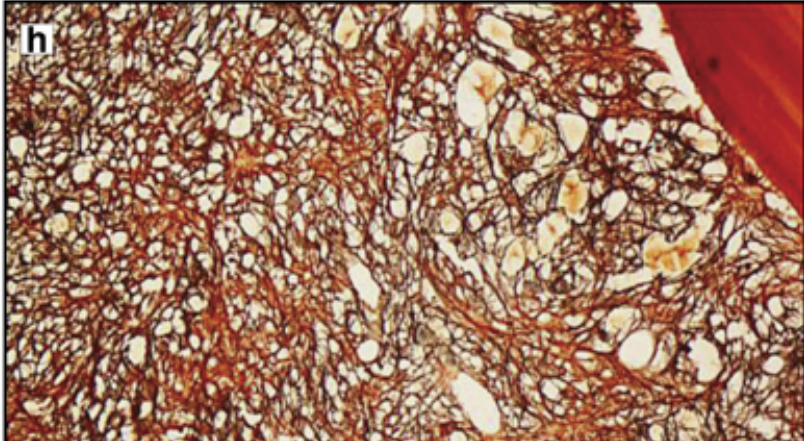
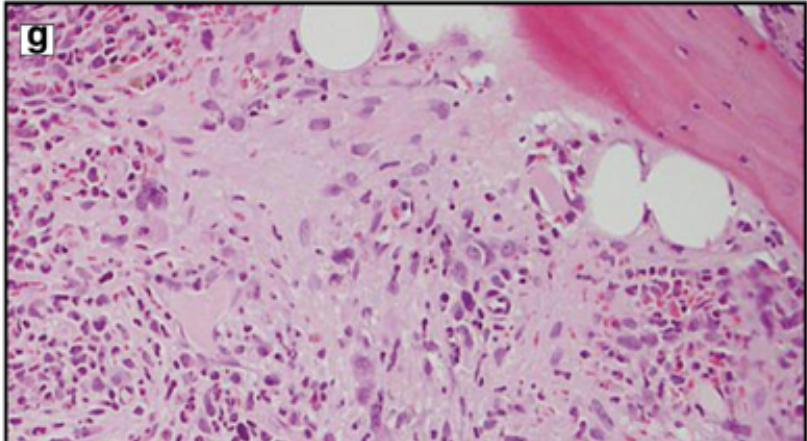


# Europeisk konsensus for gradering av MF.

MF-2



MF-3





## Symptomer:

- Anemi.
- Metthet følelse pga splenomegali.
- Konstitusjonelle symptomer: slitenhet, vekttap, feber, svette, sykdomsfølelse.

## Utredning:

Blodprøver : BCR-ABL, JAK-2, CALR, MPL, hematologi status, blodutstryk, virus serol, kronisk inflammatoriske tilstander.

Beinmargsundersøkelse: flowcytometri (hårcele leukemi), aspirat, biopsi, cytogenetikk.

Skårings- system	Anvendbarhet	Prognostiske Faktorer	Risiko- skår	Risikoskår og median overlevelse (MO) (måneders)
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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /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) (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 cytogenetikk¶	1	
		Trombocytter < 100x10 <sup>9</sup> /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 cytogenetikk¶	1	
		Trombocytter < 100x10 <sup>9</sup> /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.



Post- ET og post - PV

nature.com



We use cookies to improve your experience with our site. [Accept and close](#) | [More info](#).

[nature.com](#) | [Publications A-Z index](#) | [Browse by subject](#)

[Subscribe](#) | [Register](#) | [Submit manuscript](#) | [My account](#)  
[Login](#) | [Cart](#)  
 Search  [go](#) [Advanced search](#)

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

FIGURE 1

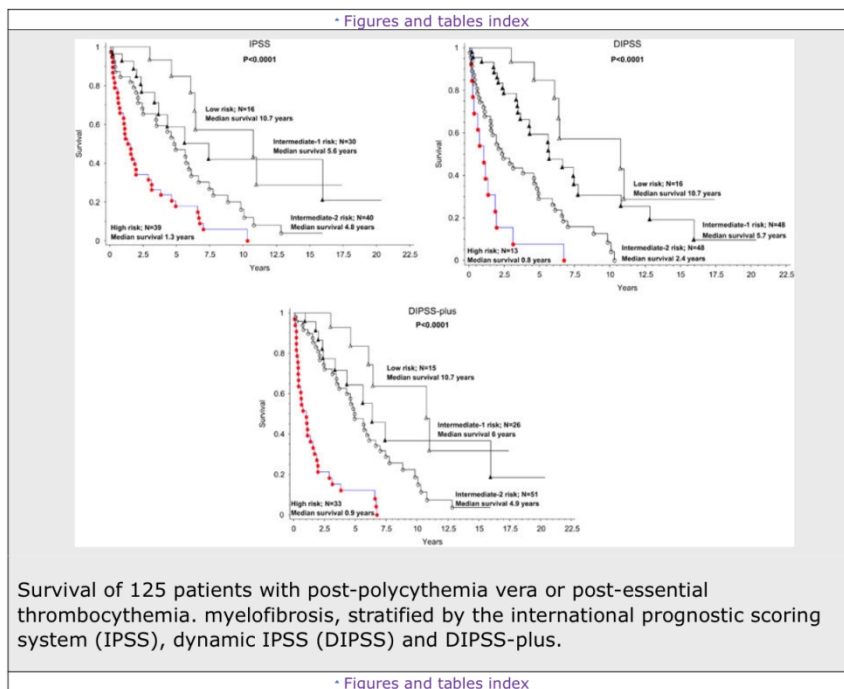
FROM:

**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.



[BACK TO ARTICLE](#)



## Behandling

**Allotransplantasjon:** vurderes hos unge pasienter hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år (evidensgrad B).

Behandling av splenomegali og konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose / leukocytose

**Hydroxyurea** er første valg til pas > 60 år (evidensgrad B).

**Interferon-** anbefales hos yngre pasienter i den tidlige hyperproliferative fase av sykdommen.

**Jakavi (Ruxolitinib)** kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroxyurea eller interferon (evidensgrad A).

Alternativ cytostatikabehandling kan ha effekt ved hydroxyurearesistens, f. eks **cladribin**.

**Anagrelide** kan brukes ved symptomatisk trombocytose og intoleranse for andre konvensjonelle cytoreduktive medikamenter.



## Behandling forts.

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).





*Takk for oppmerksomheten !!!*

SPØRSMÅL ????



**Prednisolon** anbefales ved Coombs positiv hemolytisk anemi (evidensgrad B).

Lavdose thalidomide og Prednisolon anbefales ved manglende effekt av erythropoietin eller danazol (evidensgrad B).



## Forekomsten av "driver" mutasjoner

	JAK2V617F (JAK2 exon12.)	CALR1/ CALR2	MPL	Trippel negative
PV	98%			
ET	60 %	22%	3 %	10-15%
PMF	58%	25%	7%	10-15%