

Ghid de diagnostic și tratament în mielofibroza primară

Comisia de Hematologie

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările
Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN).

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic și clasificare.....	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc.....	9
IV. Opțiuni terapeutice.....	17
V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare.....	21
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire	22
VI. Bibliografie selectivă	23

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Definiție

Mielofibroza primară aparține grupului neoplaziilor mieloproliferative cronice clasice, alături de policitemia vera, trombocitemia esențială și mieloproliferările cronice neclasificabile. Este o boala clonală a celulei stem hematopoietice, dar și a micromediului medular, afectând structura și funcționalitatea normală a nișei hematopoietice.

Consecințele sunt: hematopoieză clonală inefficientă, mielofibroză și depunere de reticulină și collagen intramedular, hematopoieză extramedulară cu splenomegalie progresivă și citopenii. Evoluția este bifazică: după o perioadă de pancitoză, urmează progresiv dezvoltarea citopeniilor și a (hepato)splenomegaliei, însoțite de accentuarea citopeniilor (anemie), ca expresie a hematopoiezei extramedulare și a insuficienței medulare progresive prin osteomielofibroză.

Epidemiologie

Este o afecțiune rară, afectând în medie, în funcție de studiile populaționale efectuate, între 0,1 și 1,5 persoane/100.000 locuitori/an. Afectează populația de vârstă medie (peste 60 ani), preponderent sex masculin. Dintre toate mieloproliferările cronice, are durata de supraviețuire cea mai redusă (4,5–5 ani), în funcție de scorurile prognostice. [1, 2, 3]

Patogeneza este bazată pe anomalii moleculare (mutații *driver*: jak2V617F, CALR, MPL) sau mutații de însoțire, prezente într-o măsură mai mică de la debut, apărute mai ales pe parcursul evoluției și având un impact prognostic, contribuind la progresia bolii spre leucemie acută (ASXL1, IDH1/2, EZH2, SRSF2, SF3B1, TET2, RUNX1).

II. Diagnostic și clasificare

Clasificarea OMS-2016 recunoaște următoarele entități în cadrul mielofibrozelor:

- Mielofibroză prefibrotică (Pmf)
- Mielofibroză primară
- Mielofibroză secundară post-policitemia vera (MFPPV)
- Mielofibroză secundară post-trombocitemie esențială (MFPTe)

Diagnostic

Mielofibroza primară – stadiul prefibrotic are următoarele caracteristici [4, 5, 6]:

- Entitate clinicopatologică distinctă începând cu anul 2016, diagnosticul fiind bazat pe caracteristici clinice, histopatologice și evolutive particulare.

- Diagnostic diferențial dificil de făcut cu trombocitemia esențială.
- Prezentare cu trombocitoză izolată, splenomegalie absentă sau gradul I–II, fără fenomene generale.
- Măduva osoasă este crucială pentru diagnostic – celularitate crescută față de vârstă, pe seama seriei granulocitare, cu predominanța precursorilor; seria megakariocitară este bogată, cu atipii (aspect bulbos al nucleilor) și dispoziție particulară a megakariocitelor, grupate în clustere; fibroza este minimală, de tip reticulinic, gradul 0 sau 1, conform Consensului European.

Pot exista criterii minore de diagnostic, precum anemie neatribuibilă unei cauze concomitente, leucocitoză mai mare sau egală cu $11.000/\text{mm}^3$, splenomegalie palpabilă, creșterea nivelului LDH peste limita normală.

Mielofibroza primară *per se* poate avea la diagnostic următoarele modalități de prezentare, în funcție de stadiul în care se află: stadiul hiper celular, respectiv stadiul de insuficiență medulară și de instalare a hematopoiezei extramedulare (aparitia splenomegaliei/hepatomegaliei).

- asimptomatic
- simptome constituționale (scădere în greutate, transpirații, astenie)
- semne și simptome date de splenomegalie (tulburări compresive – disconfort, jenă, durere în hipocondrul și flancul stâng, constipație, sațietate precoce, meteorism abdominal)
- tromboze în teritorii neobișnuite (splanhnice – sistem portomezenteric, suprahepatic)
- semne date de hipoxia anemică
- sindrom hemoragipar secundar trombocitopeniei/deficitului dobândit de factor von Willebrand

Anomalii de laborator

- Pancitoză sau leucotrombocitoză
- Anemie (normocromă, normocitară sau macrocitară, prin insuficiență medulară; pot exista mecanisme complexe, componentă autoimună sau deficite de fier și catalizatori)

- Tablou leucoeritroblastic pe frotiul de sânge periferic
- LDH crescut
- Hiperuricemie
- Prelungirea timpului de sângerare, prelungire APTT prin deficitul dobândit de factor von Willebrand
- Anomalii autoimune – anemie hemolitică (Test Coombs pozitiv, aglutinine la rece)
- Anomalii moleculare: detecția mutațiilor jak2 V617F (aproximativ 50% dintre cazuri), CALR (aproximativ 30% dintre cazuri) și MPL; mutații adiționale se caută dacă cele clasice sunt absente ori dacă există semne de progresie a bolii.

Criterii de diagnostic (OMS-2016) [1–6]

Mielofibroza în stadiul prefibrotic

Diagnosticul pozitiv: prezența celor 3 criterii majore și a cel puțin unui criteriu minor.

Criterii majore	Criterii minore
1. Biopsia osteomedulară cu celularitate crescută, seria granulocitară crescută, eritroblastopenie, megacariocite hiperplazice, cu atipii (nucleu tahicromatic, hiperlobulat), grupate în clustere perivascular; fibroză reticulinică/colagenică ≤ 1	1. Anemie fără cauze decelabile
2. Detecția mutațiilor <i>driver</i> (jak2, CALR sau MPL) sau alte dovezi ale clonalității* ori excluderea altor cauze de fibroză medulară**	2. Leucocite $\geq 11.000/\text{mm}^3$
3. Excluderea altor neoplazii mieloid/mielodisplazice (PV, TE, SMD, LMC)	3. Splenomegalie palpabilă
* ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2 ** infecții, boli autoimune, leucemie cu celule cu peri, metastaze ale cancerelor solide	4. LDH crescut

Mielofibroza primară stadiul fibrotic (mielofibroza constituită, *overt myelofibrosis*) [2]

Diagnosticul pozitiv: prezența celor 3 criterii majore și a cel puțin unui criteriu minor.

Criterii majore	Criterii minore
1. Biopsia osteomedulară cu celularitate crescută, seria granulocitară crescută, eritroblastopenie, megacariocite hiperplazice, cu atipii (nucleu tahicromatic, hiperlobulat), grupate în clustere perivascular; fibroză reticulinică/colagenică ≥ 2 , difuză	1. Anemie fără cauze decelabile
2. Detecția mutațiilor <i>driver</i> (jak2, CALR sau MPL) sau alte dovezi ale clonalității* ori excluderea altor cauze de fibroză medulară**	2. Leucocite $\geq 11.000/\text{mm}^3$
3. Excluderea altor neoplazii mieloid/mielodisplazice (PV, TE, SMD, LMC)	3. Splenomegalie palpabilă
* ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2	4. LDH crescut
** infecții, boli autoimune, leucemie cu celule cu peri, metastaze ale cancerelor solide	5. Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic

Mielofibroză secundară (post-policitemia vera și post-trombocitemie esențială)

Pentru diagnostic se folosesc criteriile IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment) [6, 10]

Mielofibroză post-policitemia vera	Mielofibroză post-trombocitemie esențială
Criterii obligatorii	Criterii obligatorii
1. Diagnostic anterior de PV (OMS-2016)	1. Diagnostic anterior de TE (OMS-2016)
2. Fibroză medulară grad $\geq 2^*$	2. Fibroză medulară grad $\geq 2^*$
Criterii adiționale (cel puțin 2)	Criterii adiționale (cel puțin 2)
Anemie sau absența necesarului de flebotomii	Anemie și scăderea nivelului de hemoglobină cu $\geq 2\text{g/dl}$
Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic	Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
Splenomegalie progresivă	Splenomegalie progresivă
Apariția simptomelor constituționale	Apariția simptomelor constituționale
* fibroza reticulică sau colagenică	Creșterea LDH

III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc

Scoruri prognostice

Au fost folosite mai multe scoruri prognostice, create pentru a-i clasifica pe pacienți în grupe de risc în funcție de evoluția potențială către leucemie acută și supraviețuire.

Mielofibroza are cea mai scurtă durată de supraviețuire dintre neoplaziile mieloproliferative cronice clasice, de 4,5–6 ani.

Cel mai folosit este scorul IPSS la diagnostic, iar DIPSS și DIPSS plus se pot folosi oricând pe parcursul evoluției. [7–9]

Pentru pacienții tineri la care se are în vedere efectuarea ca terapie curativă a unui allotransplant de măduvă se aplică scorul de prognostic MIPSS-70 și MIPSS-70 plus. [11]

Mielofibrozele secundare sunt evaluate de scorurile MYSEC-PV, respectiv MYSEC-ET. [11–15]

Scorul IPSS (International Prognostic Score System) – mielofibroză primară (Cervantes, 2009)

Parametru	Valoare
Vârstă	> 65 ani
Semne generale (astenie, scădere ponderală, transpirații, subfebră)	prezente
Anemie (fără cauze decelabile)	Hemoglobină < 10 g/dl
Leucocitoză în absența infecției	Leucocite > 25.000/mm ³
Procentul de blaști în sângele periferic	> 1%

Categorii de risc IPSS și corelarea cu mediana speranței de viață

Număr factori prezenți	Grupă de risc	Speranța de viață (ani)
0	Scăzut	11,3
1	Intermediar 1	7,9
2	Intermediar 2	4
3	Înalt	2,3

Scorurile DIPSS (Dynamic International Prognostic Score System – Passamonti, 2010) și DIPSS-Plus (Gangat, 2011) aduc în plus 2 parametri: trombocitopenia (*cutoff* 100.000/mm³) și necesarul transfuzional, respectiv anomaliile citogenetice – cariotipul nefavorabil exprimat prin prezența următoarelor anomalii: +8, -7/-7q, i (17q), inv (13), del5, 5q-, 12p-. Poate fi aplicat atât la diagnostic, cât și pe parcursul evoluției. [13]

Scorul DIPSS (Passamonti, *Blood*, 2010)

Variabila	0	1	2
Vârstă	≤ 65 ani	> 65 ani	
Leucocite	≤ 25.000/mm ³	> 25.000/mm ³	
Hemoglobină	≥ 10 g/dl		< 10 g/dl
Blaști în sânge periferic	< 1%	> 1%	
Semne generale	absente	prezente	

Grupe de risc asociate scorului DIPSS

Grupă de risc	Scor
Risc scăzut	Scor 0
Risc intermediar 1	Scor 1 sau 2
Risc intermediar 2	Scor 3 sau 4
Risc înalt	Scor 5 sau 6

Scorul DIPSS-PLUS (Dynamic IPSS Plus) este folosit atât la diagnostic (înaintea începerii tratamentului), cât și în timpul tratamentului, ca element implicat în evaluarea progresiei, monitorizării răspunsului la tratament și oportunității schimbării liniei terapeutice. (Gangat *et al.*, *JCO*, 2011) [7, 8, 13]

Parametru	Scor 0	Scor1
Vârstă (ani)	≤ 65	> 65
Leucocite (mm ³)	≤ 25.000	> 25.000
Hemoglobină (g/dl)	≥ 10	< 10
% blaști în sânge periferic	< 1	≥ 1
Semne generale	absente	prezente
Necesar transfuzional	absent	prezent
Trombocite (mm ³)	≥ 100.000	< 100.000
Cariotip nefavorabil	absent	prezent

Grupe de risc DIPSS-plus și corelarea cu speranța de viață

Scor	Grupă de risc	Speranța de viață (ani)
0	Scăzut	15,4
1	Intermediar 1	6,5
2 sau 3	Intermediar 2	2,9
≥ 4	Înalt	1,3

Scorul MIPSS-70 (Mutation Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation Age Related Patients with Primary Myelofibrosis) este un scor folosit pentru pacienții tineri, cu vârsta sub 70 ani care au indicație pentru transplant. (Vannuchi, Lasho, Guglielmelli *et al.*, *Leukemia*, 27, 2013)

A fost completat ulterior în 2018 de către Tefferi *et al.* (JCO, 36, nr. 17) cu scorul MIPSS-70+v2.0, care include și anomalii de cariotip și mutațiile adiționale cu risc înalt. Ambele scoruri sunt folosite pentru selecția pacienților pentru allotransplant. [9, 10]

Parametru	Scor
Hemoglobină < 10g/dl	1
Leucocite > 25.000/mm ³	2
Trombocite < 100.000/mm ³	2
% blaști în sânge periferic ≥ 2	1
Fibroză medulară grad ≥ 2	1
Semne generale	1
CALR nemutat	1
Mutații <i>high risk</i> (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2); U2AF1 (v2.0)	1
≥ 2 mutații <i>high risk</i>	2

Grupe de risc conform MIPSS-70/plus

Grupă de risc	Scorul
Scăzut	0–1
Intermediar	2–4
Înalt	≥ 5

În completarea MIPSS-70 și MIPSS-70/v2.0 a fost dezvoltat scorul genetic GIPSS, care ia în calcul anomaliile cariotipului, separând cariotipul *very high risk* (anomalii –7, i7, inv3, 11q–, trisomii, cariotipul complex) și cariotipul nefavorabil (care este anormal, dar nu încadrabil în precedentul – anomalii ale cromozomilor 1, 19, 20q–, 13q–, translocatii, duplicatii, anomalii ale cromozomilor de sex în afara deleției Y). [9, 11–13]

Parametru	Scor
Cariotip <i>very high risk</i>	2
Cariotip nefavorabil	1
Absenta mutației CALR1	1
ASXL1 prezentă	1
SRSF2 prezentă	1
U2AF1 prezentă	1

Grupe de risc conform scorului GIPS și corelația cu durata mediană de supraviețuire

Grupă de risc	Scor	Supraviețuire mediană (ani)
Scăzut	0	26,4
Intermediar 1	1	8
Intermediar 2	2	4,2
Înalt	≥ 3	2

În cazul evaluării prognosticului la pacienții cu mielofibroze secundare (post-PV și post-TE) se folosesc scorurile MYSEC–PV/ET. Aceste scoruri sunt recomandate a fi folosite în locul MIPSS–70 întrucât au o încadrare mai relevantă în grupele de risc. O parte din pacienții încadrați de scorul MIPSS–70/plus în grupa de risc înalt au fost reîncadrați în grupa de risc intermediar sau scăzut dacă a fost folosit scorul MYSEC. În cazul mielofibrozelor secundare, prezența mutațiilor ASXL1, EZH2, IDH1 nu se corelează cu o evoluție mai accelerată spre leucemie acută. Pacienții cu mielofibroze secundare nu primesc de regulă recomandare pentru transplant, vârsta fiind un parametru decisiv.

Scorul MYSEC

Scorul MYSEC (Passamonti, *Leukemia*, 2017) ia în calcul 6 variabile și ține cont de absența mutației CALR, considerată a fi cu impact negativ (prezența acesteia este un factor favorabil). [6, 14]

Parametru	Scor
Vârsta la diagnostic	0,15 x vârsta pacientului
Hemoglobină ≤ 11 g/dl	2
Blaști în sângele periferic $\geq 3\%$	2
Mutație CALR absentă	2
Trombocite $< 150.000/\text{mm}^3$	1
Semne generale prezente	1

Grupe de risc conform scorului MYSEC

Grupă de risc	Scor/puncte
Scăzut	< 11
Intermediar 1	≥ 11
Intermediar 2	≥ 14 , dar < 16
Înalt	≥ 16

Pentru pacienții eligibili pentru allotransplant se aplică un scor separat, denumit MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System), dezvoltat de Gaglianelli *et al.* (2019, *Blood*, 133, 20), revizuit și revalidat ulterior în 2021 de Ali și Bacigalupo (*Am J Hematology*, 96). [17]

Acest scor funcționează mai bine decât DIPSS plus, MIPSS–70 plus v2 pentru acești pacienți, întrucât ține cont și de caracteristicile donatorului. Semnele generale, riscul citogenetic, nivelul hemoglobinei și numărul mare de mutații adiționale *high risk* nu sunt luate în calcul, nefiind considerate cu impact prognostic. Scopul acestui scor este de a evalua just riscurile *versus* beneficiile allotransplantului la pacientul cu mielofibroză selectat. [17]

Variabilă prognostică	Punctaj
Vârsta > 57 ani	1
Indice Karnofsky < 90	1
Trombocite < 150.000/mm ³	1
Leucocite > 25.000/mm ³	1
Donor HLA <i>mismatched</i>	1
ASXL1 prezentă	1
Mutație <i>driver</i> non-CALR/MPL	1

Grupe de risc asociate MTSS și corelația cu supraviețuirea mediană la 5 ani

Grupă de risc	Scor	Supraviețuire mediană (la 5 ani)
Scăzut	0–2	83%
Intermediar	3–4	64%
Înalt	5	37%
Foarte înalt	> 5	22%

Concluzionând, dacă pacientul este diagnosticat fără evaluarea datelor molecular/NGS, se aplică scorurile prognostice DIPSS-PLUS, AIPSS-MF, respectiv MYSEC-PM. Dacă există evaluare moleculară/NGS, pacientul este < 70 ani sau tânăr și se are în vedere transplantul medular, se recomandă evaluarea prognosticului prin aplicarea scorurilor MIPSS-70+v2, respectiv MTSS. [23]

Pacienți fără evaluare moleculară/NGS

Tipul scorului	Subtipul NPM	Factori de risc	Stratificare risc	Supraviețuire mediană (ani)
IPSS	MF primară	Vârsta la dg > 65 ani (1) Semne generale (1) Hb < 10 g/dl (1) WBC > 25.000/mm ³ (1) Blaști periferie > 1% (1)	<i>Low</i> : 0 puncte Intermediar 1: 1 punct Intermediar 2: 2 puncte <i>High</i> : 3–5 puncte	11–25 7,9 4 2,25
DIPSS	MF primară	Vârsta > 65 ani (1) Semne generale (1) Hb < 10 g/dl (2) WBC > 25.000/mm ³ (1) Blaști periferie > 1% (1)	<i>Low</i> : 0 puncte Intermediar 1: 1–2 puncte Intermediar 2: 3–4 puncte <i>High</i> : 5–6 puncte	14,2 4 1,5
DIPSS-PLUS	MF primară	DIPSS int1 (1) DIPSS int2 (2) DIPSS HIGH (3) Trombocite < 100.000/mm ³ (1) Dependență transfuzională (1) Cariotip nefavorabil (1)	<i>Low</i> : 0 puncte Intermediar 1: 1 punct Intermediar 2: 2–3 puncte <i>High</i> : 4–6 puncte	15 6,6 2,9 1,3
MYSEC-PM	MF secundară	Vârsta la diagnostic (0, 15a puncte) Hb < 11 g/dl (2) Trombocite < 150.000/mm ³ (1) Blaști periferie ≥ 3% (2) Absența mutației CALR (2) Semne generale (1)	<i>Low</i> : < 11 Intermediar 1: ≥ 11 Intermediar 2: ≥ 14 <i>High</i> : ≥ 16 Calculare web	9,3 4,4 2
AIPSS-MF	MF	Vârsta la diagnostic Sexul masculin Semne generale Anemie Hiperleucocitoză Trombocitopenie Blaști din sânge periferic Leucoeritrocitoză	Risc individual	

Pacienți cu analiză moleculară

Scor	Subtip mielo-fibroză	Factori de risc	Stratificare risc	
MIPSS70	MF primară	Hb < 10 g/dl (1) Blaști periferie ≥ 2% (1) Fibroză medulară ≥ 2 (1) Semne generale (1) Absența mutației CALR tip I (1) 1 dintre mutații decelată ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 (1) WBC ≥ 25.000/mm ³ (2) Trombocite < 100.000/mm ³ (2) ≥ 2 mutații <i>high risk</i> decelate (2)	<i>Low</i> : 0–1 puncte Intermediar: 2–4 puncte <i>High</i> : ≥ 5 puncte	96% 67% 34%
MIPSS70+	MF primară	Hb < 10g/dl (1) Blaști periferie ≥ 2% (1) Semne generale (1) 1 dintre mutații (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2) (1) Absența mutației CALR tip I (2) ≥ 2 mutații <i>high risk</i> decelate (2) Cariotip nefavorabil (3)	<i>Low</i> : 0–2 puncte Intermediar: 3 puncte <i>High</i> : 4–6 puncte <i>Very high</i> : 7 puncte	100% 90% 76% 46,5%
MIPSS70+v2.0	MF primară	Cariotip <i>very high risk</i> (4) Cariotip nefavorabil (3) ≥ 2 mutații <i>high risk</i> decelate (3) 1 dintre mutații <i>high risk</i> decelate (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2, U2AF1, Q157) (2) Absența CALR tip I (2) Semne generale (2) Anemie severă: Hb < 8 g/dl la femei și < 9 g/dl la bărbați (2) Anemie moderată: Hb 8–9, 9 g/dl la femei; Hb 9–10, 9 g/dl la bărbați (1) Blaști în periferie ≥ 2% (1)	<i>Very low</i> : 0 puncte <i>Low</i> : 1–2 puncte <i>Intermediary</i> : 3–4 puncte <i>High</i> : 5–8 puncte <i>Very high</i> : ≥ 9	16,4% 7,7% 4,1% 1,8%

GIPSS	MF primară	Cariotip <i>very high risk</i> (2) Cariotip nefavorabil (1) Absența mutației CALR tip I Mutație ASXL1, SRSF2 sau U2AF1, Q157 (1)	<i>Low</i> : 0 puncte <i>Intermediar 1</i> : 1 punct <i>Intermediar 2</i> : 2 puncte <i>High</i> : ≥ 3 puncte	26,4% 8% 4,2% 2%
MTSS	MF post-transplant	Vârsta ≥ 57 ani (1) Indice Karnofsky < 90% (1) Trombocite < 150.000/mm ³ (1) WBC > 25.000/mm ³ (1) Absența mutației CALR tip I (1) MISMATCH HLA donor neînruit (1) Mutație ASXL1 (1)	<i>Low</i> : 0–2 puncte <i>Intermediar</i> : 3–4 puncte <i>High</i> : 5 puncte <i>Very high</i> : > 5 puncte	83% 64% 37% 22%

Evaluarea riscului trombotic și hemoragic în mielofibroză (ARTS și VETS [23])

Tromboze arteriale (ARTS)

Toate tipurile de NPM/MF	Vârsta > 60 ani (2)	Scoruri de risc	Rata de tromboze (% pacient/an)
	Istoric anterior de tromboză arterială (1)	<i>Low</i> : 0–3 puncte	0,37
	Factori de risc cardiovasculari (3)	<i>High</i> : 4–7 puncte	1,19
	Mutații TET2 sau DNMT3A (1)		

Tromboze venoase (VETS)

Toate tipurile de NPM/MF	Istoric de tromboză venoasă (1)	Scoruri de risc	Rata de tromboze (% pacient/an)
	Mutația jak2V617F și <i>burden</i> alelic > 50% (1)	<i>Low</i> : 0 puncte	0,6
		<i>Intermediar</i> : 1 punct	1,09
		<i>High</i> : 2 puncte	2,96

IV. Opțiuni terapeutice

„Treatment can never follow an exact recipe.”

[„Tratamentul nu poate urma niciodată o rețetă exactă.”]

Cf. Hockland în Tefferi A., Ianotto J.-C., Mathews V., Samuelson J., Szuber N., Xiao Z., Hockland P., „Myeloproliferative neoplasms – a global view”, *Br J Haem*, 2022, 198 [20]

Deși cercetările aprofundate din ultimii ani referitoare la mecanismele etiopatogenice și în special la anomaliile moleculare au contribuit esențial la diagnosticul și încadrarea în grupe de risc, mielofibroza primară rămâne o afecțiune complexă. Tratamentul este direcționat mai puțin către curabilitate și mai ales către reducerea simptomelor, corecția citopeniilor, creșterea calității vieții și împiedicarea progresiei.

Tratamentul curativ este reprezentat de allotransplant, dar numai o minoritate dintre pacienții beneficiază de el din motive legate mai ales de vârstă, comorbidități, disponibilitatea donatorului. Aplicarea scorurilor de risc DIPSS plus, MIPSS (plus, v2), GIPSS conturează un profil al pacientului candidat pentru allotransplant: tânăr, în grupa de risc înalt (citogenetic și molecular). Se acordă o indicație specială pentru pacienții care au anomalie TP53 și mutații NRAS, care asociază prognostic nefavorabil, dar care nu sunt incluse în actualele scoruri de risc. (Schieber *et al.*, *Blood Cancer Journal*, 2019; Grinfeld *et al.*, *NEJM*, 379, 2018) [16, 18]

Tratamentul standard pentru mielofibroza primară se adresează pacienților cu următoarele scopuri:

- creșterea duratei de supraviețuire
- îmbunătățirea calității vieții (reducerea simptomelor constituționale)
- prevenirea sângerărilor și trombozelor
- reducerea anemiei
- regresia splenomegaliei

Tratamentul nu este eficient întru totul în ameliorarea/regresia fibrozei medulare și nici nu are efect anticlonal major.

În cele ce urmează, simbolul * marchează medicație indisponibilă în România, neaprobată, cu utilizare *off-label* sau în cadrul unor trialuri clinice.

Pacientul cu risc scăzut și intermediar (DIPSS), asimptomatic

- Monitorizare, fără tratament (în absența riscului trombotic)
- Tratament citoreductor convențional (hidroxicarbamidă)
- Imunomodulatori (talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă)*
- Agenți de stimulare ai eritropoiezei (eritropoietine)*; agenți de maturare ai eritropoiezei (Luspatercept)*

în cazurile cu anemie simptomatică.

- Androgeni* anabolizanți (Danazol) – pentru tratamentul anemiei/trombopeniei
- Interferon (standard/pegilat)*

Pacientul cu risc intermediar 2 și înalt, simptomatic (simptome constituționale, anemie, splenomegalie compresivă)

- Jak2 inhibitori (ruxolitinib, fedratinib, momelotinib*, pacritinib*)
- Imunomodulatori* (talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă), interferoni*
- Inhibitori ai căilor de semnalizare*, terapii investigaționale*, trialuri clinice (MDM2 inhibitori, BET inhibitori, FLT3 inhibitori, PI3K inhibitori – Idelalisib; Hedgehog inhibitori – Sonidegib, Vismodegib; anti-TGF betaligand – Luspatercept, Sotatercept; aurorakinase inhibitori – Alisertib, Galunisertib; bcl2 mimetici – Navitoclax; inhibitori ai *human telomerase* reverstranscriptazei – Imetelstat; inhibitori ai histonedeacetilazei – Pacrinostat, Panobinostat)*
- combinații*

Pacientul cu progresie spre faza accelerată/blastică se va încadra la indicațiile de tratament pentru leucemie acută secundară (agenți hipometilanți inhibitori bcl2/trial clinic).

Clase de agenți indicați în terapia mielofibrozei

Indicațiile, contraindicațiile, dozele vor fi în acord cu legislația și protocoalele terapeutice aprobate.

Terapia citoreductoare

1. Hidroxicarbamidă

Inițiere în cazul în care există pancitoză, risc trombotic (tromboză în antecedente, vârsta > 60 ani, coexistență cu factori de risc cardiovasculari – fumat, diabet, obezitate, hipertensiune), splenomegalie simptomatică.

Indicată pentru:

- controlul leucotrombocitozei
- controlul splenomegaliei
- eliminarea riscului trombotic
- controlul (limitat) al semnelor generale
- se poate asocia pentru controlul trombocitozei cu **anagrelid*** (**doze titrate în funcție de parametrii hematologici**)

• se poate asocia cu **aspirină** pentru prevenirea/terapia simptomelor microvasculare (eritromelalgie); atenție la riscul de sângerare din deficitul câștigat de factor von Willebrand, când aspirina este contraindicată.

2. Imunomodulator – Interferon alfa standard sau forme pegylate* (Ropeginterferon alfa)*

- indicat la tineri sau în cazul în care apar fenomene de intoleranță la hidroxicarbamidă
- controlul bun al leucotrombocitozei
- administrare discontinuă
- agent biologic, imunomodulator, noncitotoxic, cu potențial de diminuare a *burden*-ului alelic (jak2) și împiedicare a progresiei către fibroză și extinderea hematopoiezei extramedulare
- eficient în cazurile cu splenomegalie absentă sau moderată
- se poate asocia cu hidroxicarbamidă pe perioade scurte și cu aspirină

Terapia cu agenți de stimulare/maturare ai eritropoiezei* – tratamentul anemiei

1. Eritropoietine recombinante*

- controlul anemiei
- indicate ca adjuvant al terapiei citoreductoare cu hidroxicarbamidă, mai ales dacă anemia a apărut în contextul acestui tratament
- eficiență limitată, există riscul accentuării splenomegaliei și apariției trombozei
- recomandată cu prudență în formele de mielofibroză cu risc scăzut, int1, preferabil fără risc trombotic
- terapie limitată ca timp/doză – poate induce accentuarea splenomegaliei, hiperplachetoză, tromboze

2. Androgeni anabolizanți (Danazol)* – indisponibili în țara noastră

- ameliorarea semnelor generale, controlul anemiei și trombocitopeniei, efect limitat asupra splenomegaliei
- doza maximă recomandată: 600 mg/zi
- efectele secundare (hirsutism, colestază, hepatocitoliză, risc de carcinogenază prostatică) determină limitarea administrării pe termen lung; controale periodice ale funcției hepatice, supravegherea prostatei la bărbați

3. Anti TGF beta ligand – Luspatercept*

- controlul anemiei asociate terapiei cu jak2 inhibitori
- deocamdată în trialuri clinice

Terapia cu imunomodulatori* (IMiDs) [20, 21]

- talidomidă, lenalidomidă, pomalidomidă
- indicate în asociere cu preparate cortizonice
- controlul anemiei
- efecte mai puțin vizibile pe splenomegalie
- Lenalidomidă 10–15–25 mg/zi, 21–28 zile, asociere cu Prednison 10–20 mg/zi, cu profilaxie antitrombotică [21]
- risc de neuropatie și tromboză; necesită profilaxie antitrombotică

Terapia cu inhibitori ai căii jak2 (Ruxolitinib, Fedratinib, Momelotinib*, Pacritinib*) [18–20]

- indicate în formele cu risc intermediar 2 și înalt
- splenomegalie importantă, anemie, fenomene generale, fibroză medulară ≥ 2
- controlează simptomele generale
- reduce splenomegalia (limitare în funcție de doza eficientă)
- efecte adverse: accentuarea anemiei și trombopeniei, infecții recurente, în special virale (varicelozosteriene, reactivare VHB, CMV, tuberculoză secundară), a 2-a neoplazie (cutanată)
- se poate asocia pentru controlul leucocitozei și splenomegaliei cu hidroxicarbamidă
- studii în derulare pentru asocierea cu interferoni (efect anticlonal, antifibrotic) și luspatercept (controlul anemiei asociate terapiei cu jak2 inhibitori)
- Ruxolitinib: doza eficientă ~50 mg/zi, la care se ajunge treptat, cu urmărirea parametrilor hematologici; doza medie folosită, cu echilibrarea efectelor adverse cu beneficii clinice: 30 mg/zi
- Fedratinib 400 mg/zi, cu monitorizarea nivelului de tiamină pre- și în timpul tratamentului la 3 luni; doza minimă admisă: 300 mg/zi, la mese bogate în lipide. CAVE intoleranță digestivă poate induce deficit de vitamina B1, prin lipsa aportului alimentar corect, tulburări de absorbție și pierderi

- Momelotinib*: aprobat în SUA și Europa, indicat în formele cu anemie hemoglobină < 10 g/dl
- Pacritinib*: aprobat în SUA, indicat în mielofibroză cu trombocitopenie cu număr de trombocite < 50.000/mm³

Terapii inovatoare: trialuri clinice [22], anticorpi anticalretulină mutantă [22], inhibitori *checkpoint* [22], combinații [22]

Splenectomy nu este recomandată decât în cazuri particulare:

- pre-transplant, în cazurile cu hipersplenism, în scopul scăderii necesarului transfuzional, **doar pentru situațiile în care tratamentul cu inhibitori jak2 nu a indus scăderea splenomegaliei**
- splenomegalie compresivă, nonresponsivă la alte medicații citoreductoare
- risc de ruptură splenică (hematom)

Radioterapia *involved field*, cu doză mică:

- indicată focarelor de hematopoieză extramedulară
- radioterapia splenică (pol inferior), în doză mică, nu este indicată de rutină, fiind asociată cu citopenii severe, prelungite postprocedurale

Algoritm general de tratament pentru mielofibroză – recomandări

Terapia va fi individualizată în funcție de profilul pacientului, disponibilitatea medicației, protocoalele de tratament și RCP-ul produsului în ceea ce privește indicația și dozele. [20, 22]

IPSS *low/int1*

- **asimptomatic** → supraveghere fără tratament
- **simptomatic** → tratament convențional: hidroxycarbamidă, interferon, jak2 inhibitor, combinații, trial clinic

IPSS *int2/high*

- **eligibil pentru transplant** → allotransplant (pretratament cu jak2 inhibitori pentru reducerea splenomegaliei)
- **noneligibil pentru transplant** → tratament convențional *versus* trial clinic

Tratament convențional

- **vârstnic, non-*fit*/semne generale** → hidroxycarbamidă, jak2 inhibitori, IMIDS, agenți de stimulare/maturare ai eritropoezei (când se vor aproba)
- ***fit*** → trial clinic

Radioterapie *involved field* – sediile de hematopoieză extramedulară

V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare

Răspunsul la tratament este reprezentat de:

- reducerea simptomelor și semnelor clinice, îmbunătățirea calității vieții, ameliorarea parametrilor hematologici
- dispariția simptomelor constituționale
- splenomegalie staționară sau în regresie
- reducerea citopeniilor

Regresia fibrozei medulare este rar întâlnită.

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Posibile evoluții și complicații

- boală cu progresie către mielodisplazie / leucemie acută secundară
- accentuarea citopeniilor și splenomegalie progresivă, asociată cu rezistență la tratament
- complicații hemoragice
- hipertensiune portală
- episoade trombotice/hemoragice
- a doua neoplazie
- infecții (reactivare infecții virale latente, infecții bacteriene)

Predispoziția către tromboze este asociată cu anomalia jak2V617F și MPL.

Prognostic favorabil are mielofibroza CALR tip1, asociată unui risc scăzut de tromboze și cu supraviețuire mai mare, precum și cu o evoluție bună după allotransplant.

Mielofibroza triplu negativă (jak2/CALR/MPL) este asociată cu rată mai mare de transformare leucemică și cu supraviețuire scăzută.

Scorurile prognostice integrează anomaliile moleculare și le corelează cu supraviețuirea (vezi secțiunea scoruri prognostice). [14–17]

VI. Bibliografie selectivă

1. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H. *et al.*, „The 2016 WHO Classification and Diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms”, *Blood Cancer J.*, 2018, 8, 15.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. *et al.*, „The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia”, *Blood*, 2016, 127 (20), pp. 2391–2405.
3. Barbui T., Tefferi A., Vannucchi A.M., Passamonti F., Silver R.T., Hoffman R. *et al.*, „Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet”, *Leukemia*, mai 2018, 32 (5), pp. 1057–1069.
4. Tefferi A., „Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management”, *Am. J. Hematol*, 2021, 96, pp. 145–162, <https://doi.org/10.1002/ajh.26050>.
5. Mudireddy M., Shah S., Lasho T. *et al.*, „Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons”, *Br. J. Haematol*, 2017, 182, pp. 594–597, <https://doi.org.101111/bjh.14838>.
6. Barosi G., Mesa R.A., Thiele J. *et al.*, „Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: A consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment”, *Leukemia*, 2008, 22, pp. 437–438.
7. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. *et al.*, „A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis; a study by the IWG-MRT”, *Blood*, 2010, 115, pp. 1703–1706.
8. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. *et al.*, „DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status”, *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29 (4), pp. 392–397.
9. Guglielmelli P., Lasho T.L., Rotunno G. *et al.*, „MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis”, *J Clin Oncol.*, 2018, 36 (4), pp. 310–318.
10. Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. *et al.*, „Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis”, *Blood*, 2017, 28, pp. 2017–2001.
11. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. *et al.*, „MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis”, *J Clin Oncol.*, 2018, 36 (17), pp. 1769–1770.
12. Tefferi A., Guglielmelli P., Nicolosi M. *et al.*, „GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis”, *Leukemia*, 2018, 32, pp. 1631–1642.
13. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. *et al.*, „Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis”, *Blood*, 2010, 116 (15), pp. 2857–2858.
14. Passamonti F., Giorgino T., Mora B. *et al.*, „A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis”, *Leukemia*, 2017, 31 (12), pp. 2726–2731.
15. Baumeister J., Chatain N., Sofias M.A., Lammers T., Koschmieder S., „Progression of myeloproliferative neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives”, *Cells*, 2021, 10, 3551, <https://doi.org/10.3390/cells10123551>.
16. Vannucchi A.M., Guglielmelli P., „Molecular prognostication in Ph negative MPNs in 2022”, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2022), 2022 (1), pp. 225–234.

17. Ali H., Bacigalupo A., „Update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: A Review of current data and applications on risk stratification and management”, *Am. J. Hematol*, 2021, 96 (11), pp. 1532–1538, doi: 10.1002/ajh.26349.
18. Schieber M., Crispino J.D., Stein B., „Myelofibrosis in 2019: moving beyond jak2 inhibition”, *Blood Cancer Journal*, 2019, 9, p. 74, doi.org/10.1038/s41408-019-0236-2.
19. Passamonti F., Maffioli M., „The role of jak2 inhibitors in MPN 7 years after approval”, *Blood*, 31 mai 2018, vol. 131, 22, pp. 2426–2435.
20. Tefferi A., Ianotto J.C., Mathews V., Samuelsson J., Szuber N., Xiao Z., Hokland P., „Myeloproliferative neoplasms – a global view”, *B.J. Haematol*, 2022, 198, pp. 953–964.
21. Quintas-Cardama A., Kantarjian H.M., Manshouri T. *et al.*, „Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathological and molecular responses in patients with myelofibrosis”, *J. Clin Oncol*, 2009, 27, pp. 4760–4766.
22. Koschmieder S., „Novel approaches in myelofibrosis”, *HemaSphere*, 2024, doi: 10.1002/hem3.70056.
23. Pasquer H., Kiladjian J.-J., Benajiba L., „Current myeloproliferative neoplasm scoring systems for clinical practice”, *Blood*, 16 ianuarie 2025, vol. 145, nr. 3, pp. 257–276.