

Como a estratificação de risco define a minha conduta na mielofibrose primária

Katia B. Barbosa Pagnano

Hemocentro – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

PUC-Campinas

São Paulo, 18 de maio de 2024



Conflitos de interesse

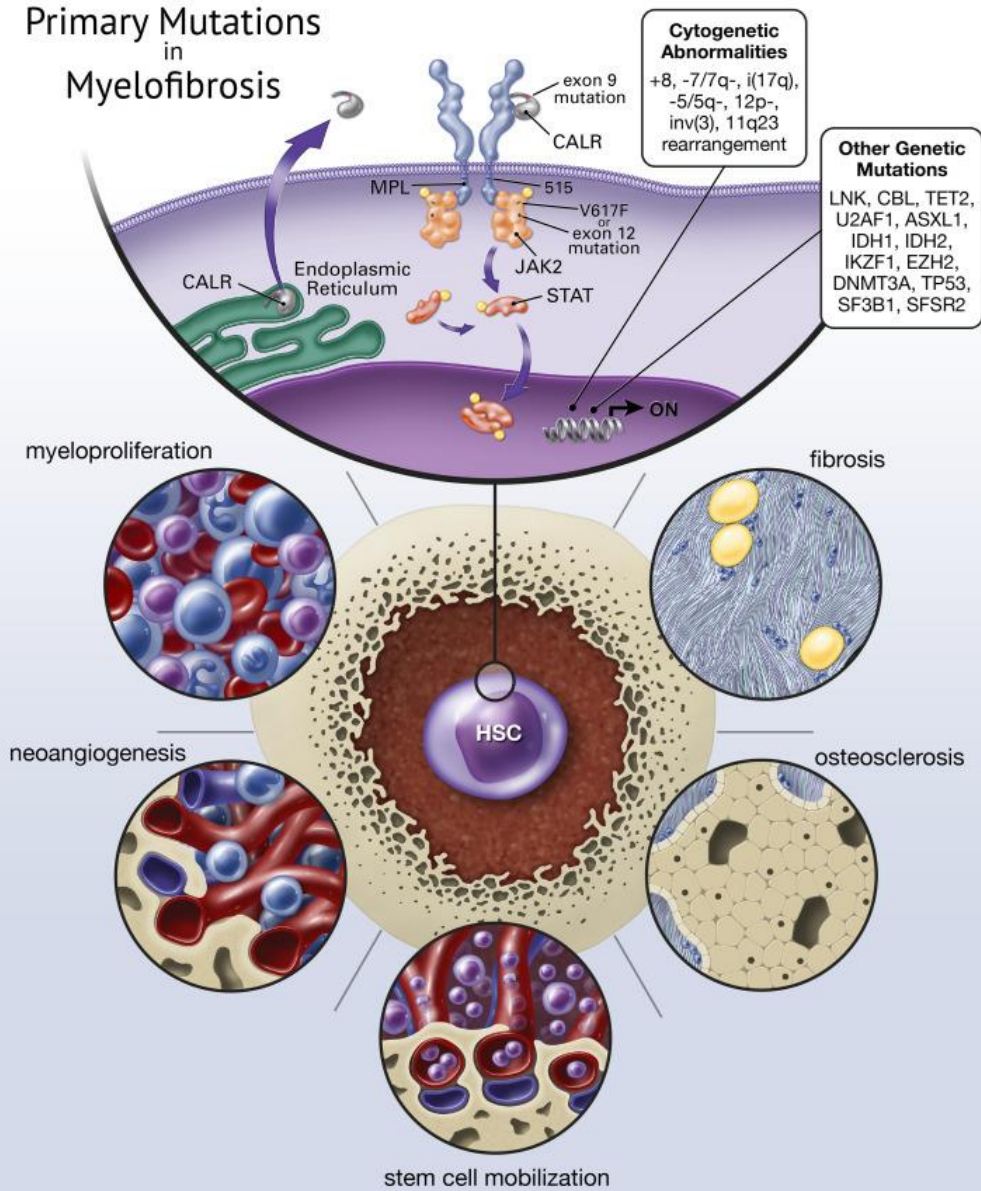
De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 96/2008 da Vigilância Sanitária, declaro os seguintes conflitos:

Participação em estudos clínicos e ou experimentais subvencionados pelo (a): Janssen, Takeda, Novartis, Bristol, Pfizer

Conferencista/palestrante dos laboratórios: Novartis, Pfizer, EMS, Pintpharma

Elaboração de material científico/Advisory Board para os laboratórios: Novartis, Pfizer

Primary Mutations in Myelofibrosis



Mielofibrose primária

Neoplasia mieloproliferativa

- Primária
- Pós policitemia vera (PV)
- Pós trombocitemia essencial (TE)

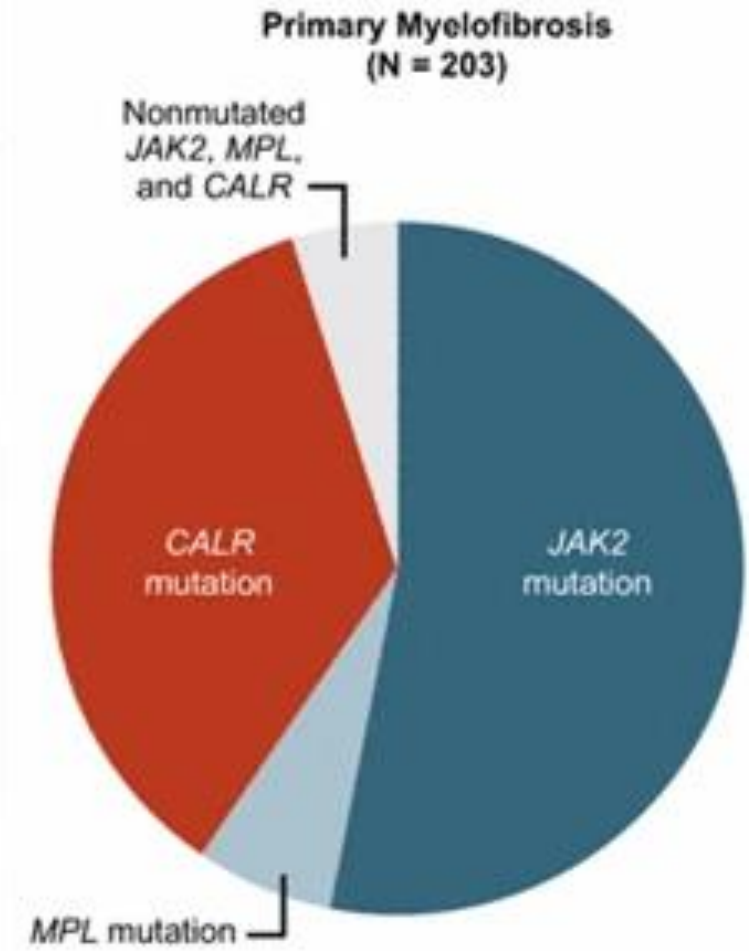
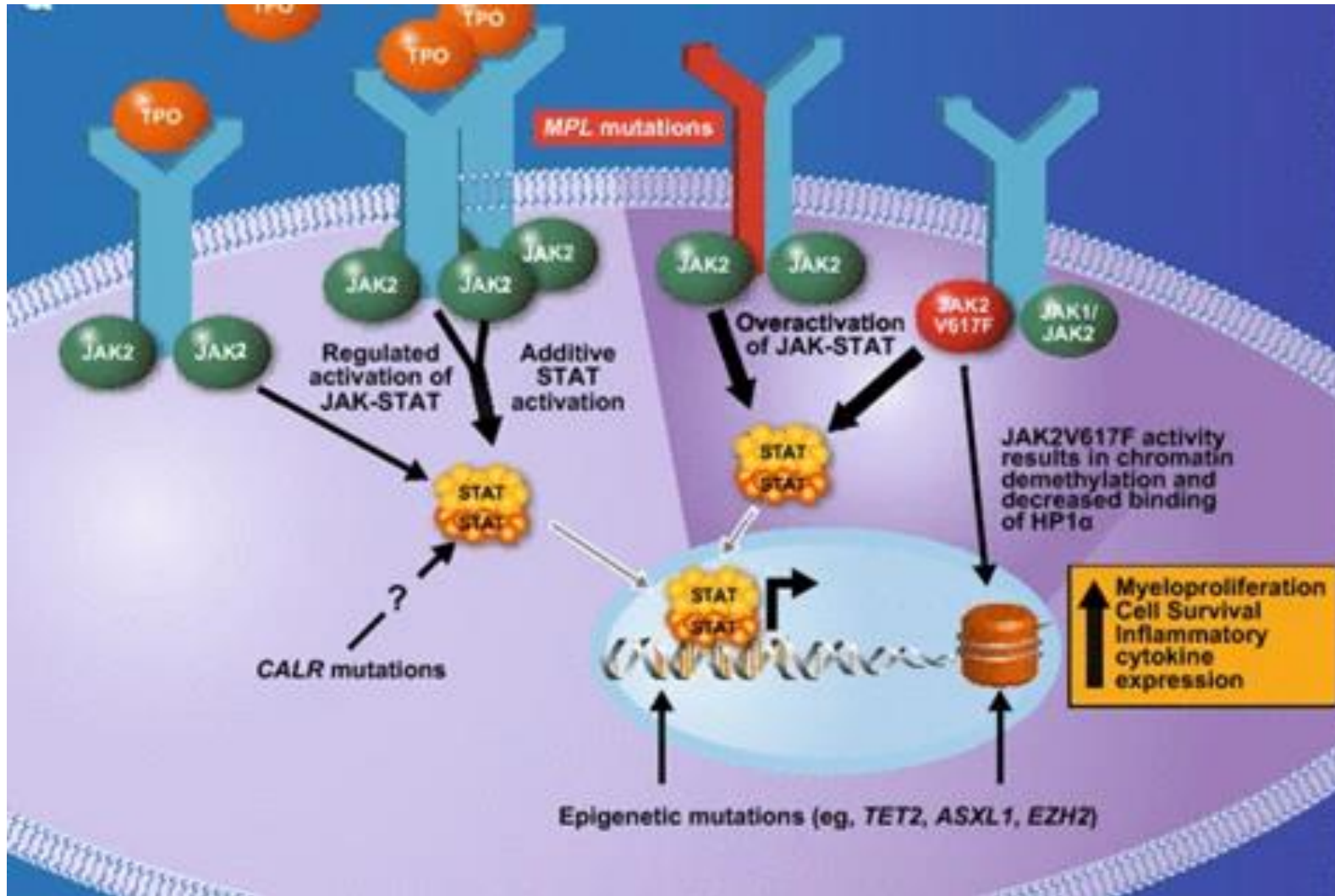
Incidência: 0.47-1.98/100.000

Mediana de idade no Brasil: 65 anos (24-89)

77% idade < 70 anos



Mutações na mielofibrose



ICC 2022*

Mielofibrose primária

Pré fibrótica

Fibrótica

Trombocitemia essencial

Leucemia mielóide crônica

Policitemia vera

Leucemia neutrofílica crônica

Leucemia eosinofílica crônica

NMP não classificadas

Mielofibrose secundária*

Pós-PV

Pós-TE

**15% dos pacientes
com TE ou PV evoluem
para MF**

WHO 2022**

Mielofibrose primária

Policitemia vera

Trombocitemia essencial

Leucemia neutrofílica crônica

Leucemia eosinofílica crônica

LMMC juvenil

NMP não classificadas

*Arber et al. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.

**Khoury. Leukemia. 2022;36:1703

Mielofibrose primária – critérios diagnósticos fase pré fibrótica/precoce

- **Maiores**

1. BMO-proliferação megacariocítica e atipias, **fibrose reticulínica <2**, celularidade aumentada para idade, proliferação granulocítica e redução da eritropoiese
2. Presença da mutação do JAK2, CALR ou MPL ou outro marcador clonal ou ausência de fibrose reacional
3. Não ter critérios para PV, LMC, TE, SMD ou outra neoplasia mielóide

- **Menores:** pelo menos 1 dos abaixo, em 2 análises:

- a. Anemia não associada a comorbidade
- b. Leucocitose $\geq 11.000/\text{mm}^3$
- c. Esplenomegalia palpável
- d. Aumento de LDH

**3 critérios
maiores+ 1 menor**

Mielofibrose primária – critérios diagnósticos fase fibrótica

- **Maiores**
 1. BMO - proliferação megacariocítica e atipias, **fibrose reticulínica e/ou colágena graus 2-3**
 2. Presença da mutação do JAK2, CALR ou MPL ou outro marcador clonal ou ausência de fibrose reacional
 3. Não ter critérios para PV, TE, LMC, SMD ou outra neoplasia mielóide
- **Menores:** pelo menos 1 dos abaixo, em 2 análises:
 - a. Anemia não associada a comorbidade
 - b. Leucocitose $\geq 11.000/\text{mm}^3$
 - c. Esplenomegalia palpável
 - d. Aumento de LDH
 - e. **Leucoeritroblastose**

**3 critérios
maiores+ 1 menor**

Mielofibrose secundária

O diagnóstico requer 2 critérios necessários e pelo menos 2 adicionais

Pós-PV- critérios necessários

1. Diagnóstico prévio de PV
2. Fibrose de medula óssea grau ≥ 2

Crítérios adicionais

1. Anemia ou perda da necessidade de realizar flebotomia, na ausência de terapia citorrredutora
2. Leucoeritroblastose
3. Esplenomegalia $>5\text{cm}$ ou nova esplenomegalia
4. Sintomas constitucionais (2 de 3): perda peso $>10\%$ em 6 meses, sudorese noturna, febre inexplicada ($>37.5^{\circ}\text{C}$)

Pós-TE- critérios necessários

1. Diagnóstico prévio de TE
2. Fibrose de medula óssea grau ≥ 2

Crítérios adicionais

1. Anemia e diminuição de $>2\text{g/dL}$ da Hb basal
2. Leucoeritroblastose
3. Esplenomegalia $>5\text{ cm RCE}$ ou nova esplenomegalia
4. Aumento de LDH
5. Sintomas constitucionais (2 de 3): perda peso $>10\%$ em 6 meses, sudorese noturna, febre inexplicada ($>37.5^{\circ}\text{C}$)

Objetivos no manejo da mielofibrose primária

Redução da
esplenomegalia

Melhorar sintomas

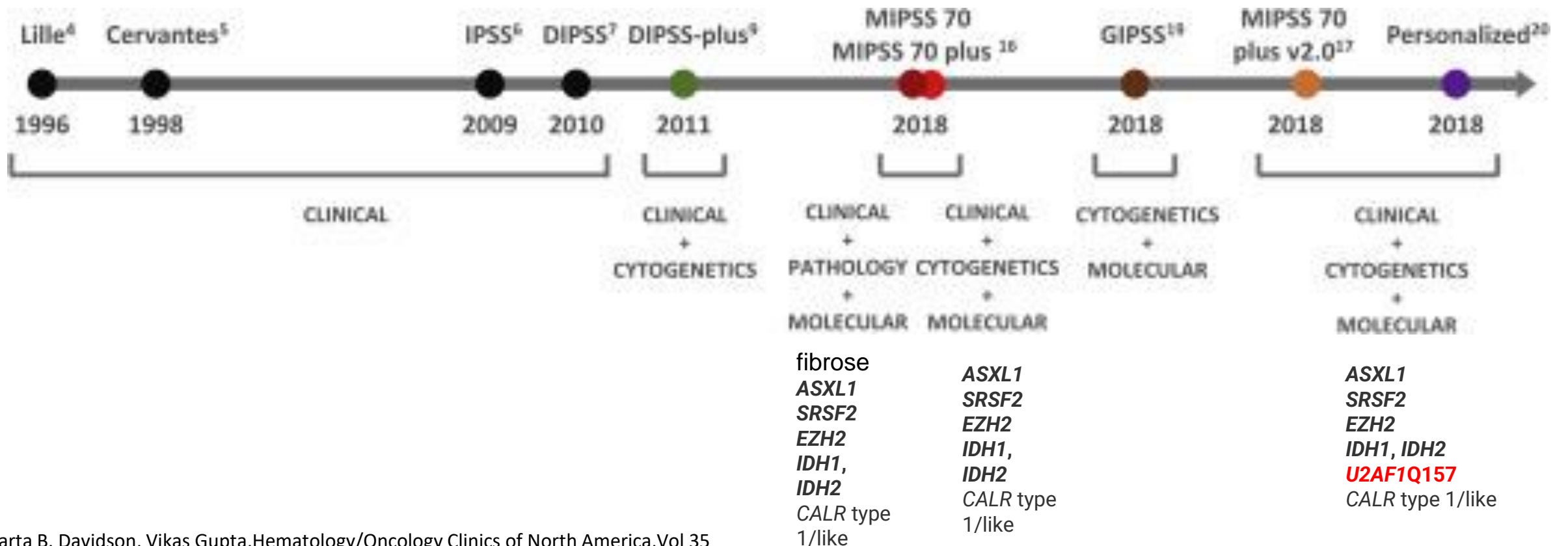
Aumentar a
sobrevida

Os objetivos podem mudar ao longo do tempo e de acordo com o risco do paciente

- Apesar da aprovação de vários inibidores do JAK2 e outros tratamentos sintomáticos, o transplante alogênico ainda é o único tratamento curativo para a mielofibrose primária
- Para selecionar o paciente para transplante é necessário função orgânica adequada para minimizar as toxicidades (toxicidade do condicionamento, GVHD, citopenias, infecções)

Seleção dos pacientes elegíveis para transplante - como a estratificação de risco pode ajudar

Estratificação de risco na mielofibrose primária



Classificação prognóstica da MFP

IPSS, DIPSS, e DIPSS-Plus¹

Parâmetro	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Idade >65 anos	Sim (1 ponto)	Sim (1 ponto)	Sim*
Hgb <10 g/dL	Sim (1 ponto)	Sim (2 pontos)	Sim*
Leuc >25 x 10 ⁹ /L	Sim (1 ponto)	Sim (1 ponto)	Sim*
Blastos SP ≥1%	Sim (1 ponto)	Sim (1 ponto)	Sim*
Sintomas constitucionais	Sim (1 ponto)	Sim (1 ponto)	Sim*
Cariótipo desfavorável	NA	NA	Sim (1 ponto)
Dependência transfusional	NA	NA	Sim (1 ponto)
Plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	NA	NA	Sim (1 ponto)
Pode ser usado em qq ponto	Não (somente ao diagnóstico)	Sim	Sim

*0-3 pontos para cada, baseado nas categorias de risco DIPSS.

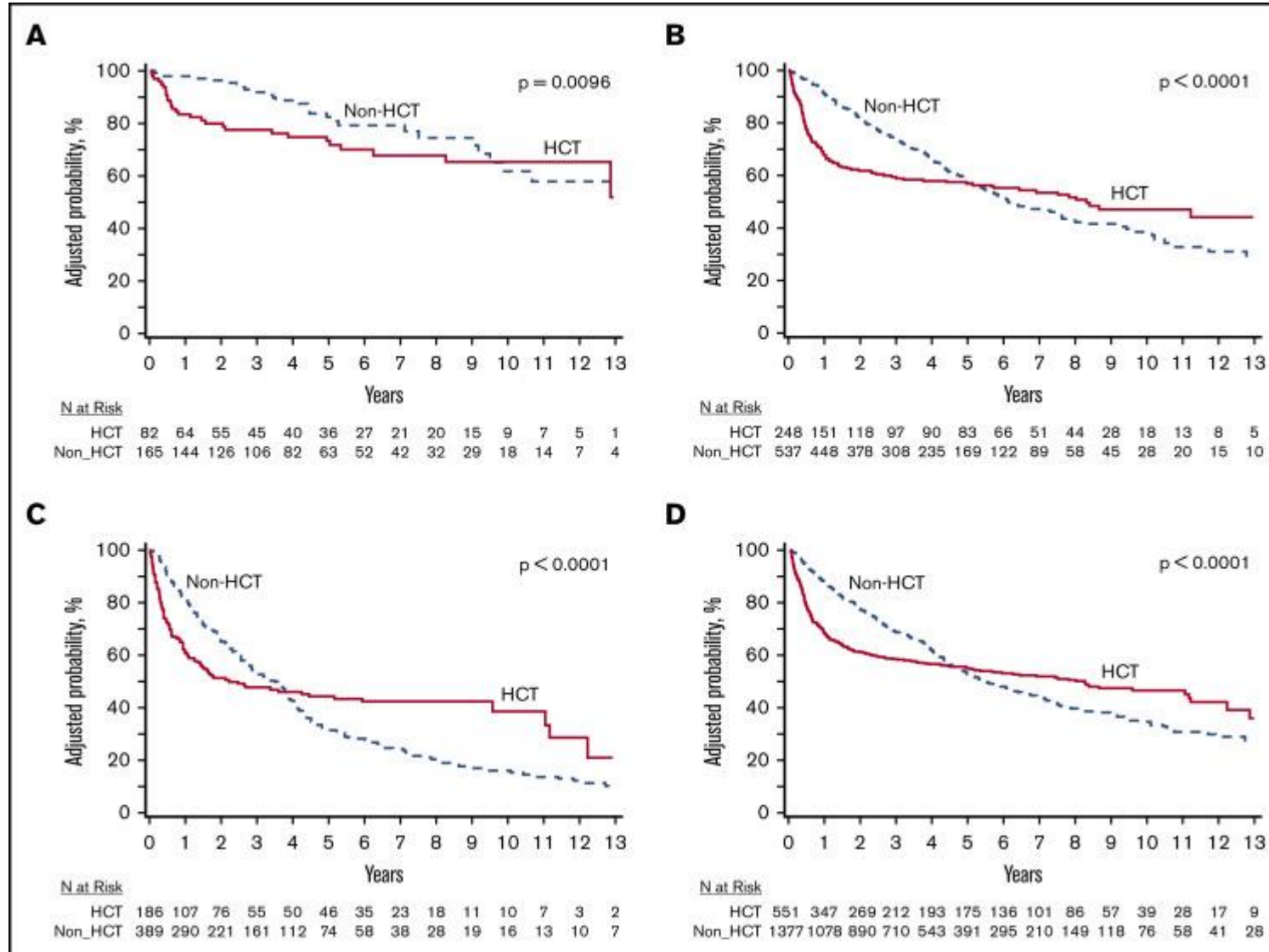
Sobrevida por grupo de risco e modelo prognóstico

Grupo de risco	Sobrevida global, mediana, anos		
	IPSS ²	DIPSS ³	DIPSS-Plus ⁴
Baixo	11.3	NR	15.0
Intermediário-1	7.9	14.2	6.6
Intermediário-2	4.0	4.0	2.9
Alto	2.3	1.5	1.3

Sobrevida global de pacientes com MFP: Transplante alogênico vs. não TMO de acordo com DIPSS

Baixo risco

Intermediário 1

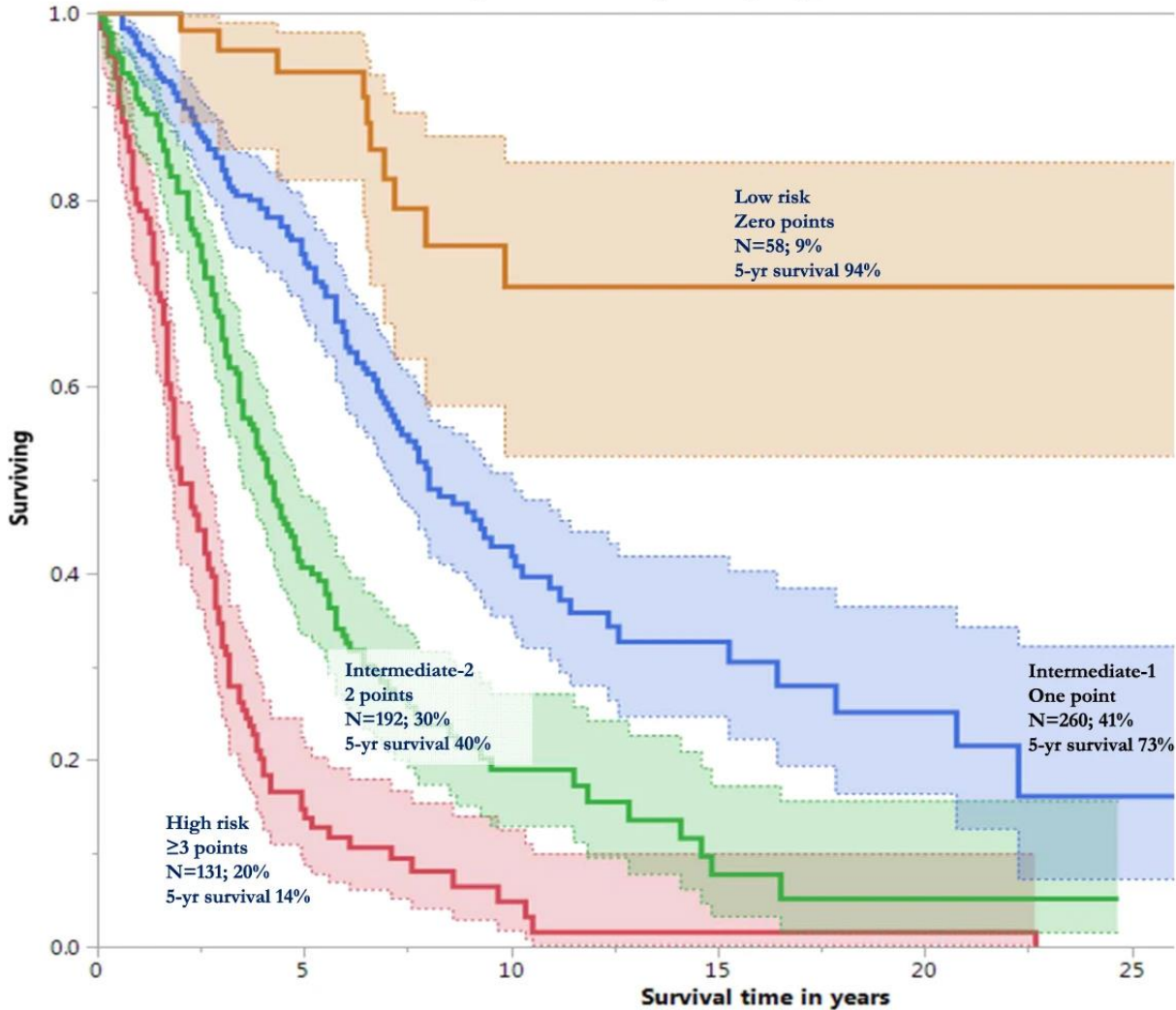


Intermediário 2
Alto risco

Todos os DIPSS

GIPSS

genetically-inspired prognostic scoring system-stratified survival data in 641 patients with primary myelofibrosis



Karyotype:

Very high risk = 2 points
 Unfavorable = 1 point

Driver mutations:

Type 1/like *CALR* absent = 1 point

High risk mutations:

ASXL1 mutation = 1 point
SRSF2 mutation = 1 point
U2AF1 Q157 mutation = 1 point

Tefferi, A. et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 32, 1631–1642 (2018).

MIPSS70 score

Variáveis clínicas

#	Question	Answer
1	Severe Anemia (hemoglobin <80g/L)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
2	Moderate Anemia (hemoglobin 80-100g/L)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
3	Leucocytosis >25x10 ⁹ /L	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4	Thrombocytopenia (platelet count <100x10 ⁹ /L)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5	Peripheral blood blast count ≥2%	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6	Bone marrow fibrosis grade ≥2	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
7	Constitutional symptoms	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
8	Absence of CALR type 1/like mutation	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
9	HMR ¹ category	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
10	≥2 HMR mutated genes	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
11	Unfavorable karyotype ²	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not available
12	Very High Risk karyotype ³	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not available
Score	Result	
MIPSS70		
MIPSS70-plus version 2.0		

Variáveis moleculares de alto risco

ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2
UAF2 na versão 2.0

11-cariótipo anormal ou anormalidades do 20q-, 13q-, +9, translocação/duplicação do crom 1, -Y ou outra anormalidade do Y
12- -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, or other autosomal trisomies not including + 8/ + 9 (e.g., +21, +19)

* presence of at least one mutated gene among ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2

— Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al: Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27:1861-9, 2013

¹ HMR for MIPSS70+ version 2.0 included also mutation in U2AF1 gene.

— Tefferi A et al: MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *JCO* 36, no. 17:1769-1770, 2018

#	Question	Answer
1	Severe Anemia (hemoglobin <80g/L)	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
2	Moderate Anemia (hemoglobin 80-100g/L)	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
3	Leucocytosis >25x10 ⁹ /L	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
4	Thrombocytopenia (platelet count <100x10 ⁹ /L)	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5	Peripheral blood blast count ≥2%	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
6	Bone marrow fibrosis grade ≥2	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
7	Constitutional symptoms	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
8	Absence of CALR type 1/like mutation	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
9	HMR ¹ category	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
10	≥2 HMR mutated genes	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
11	Unfavorable karyotype ²	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Not available
12	Very High Risk karyotype ³	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Not available

Reset form

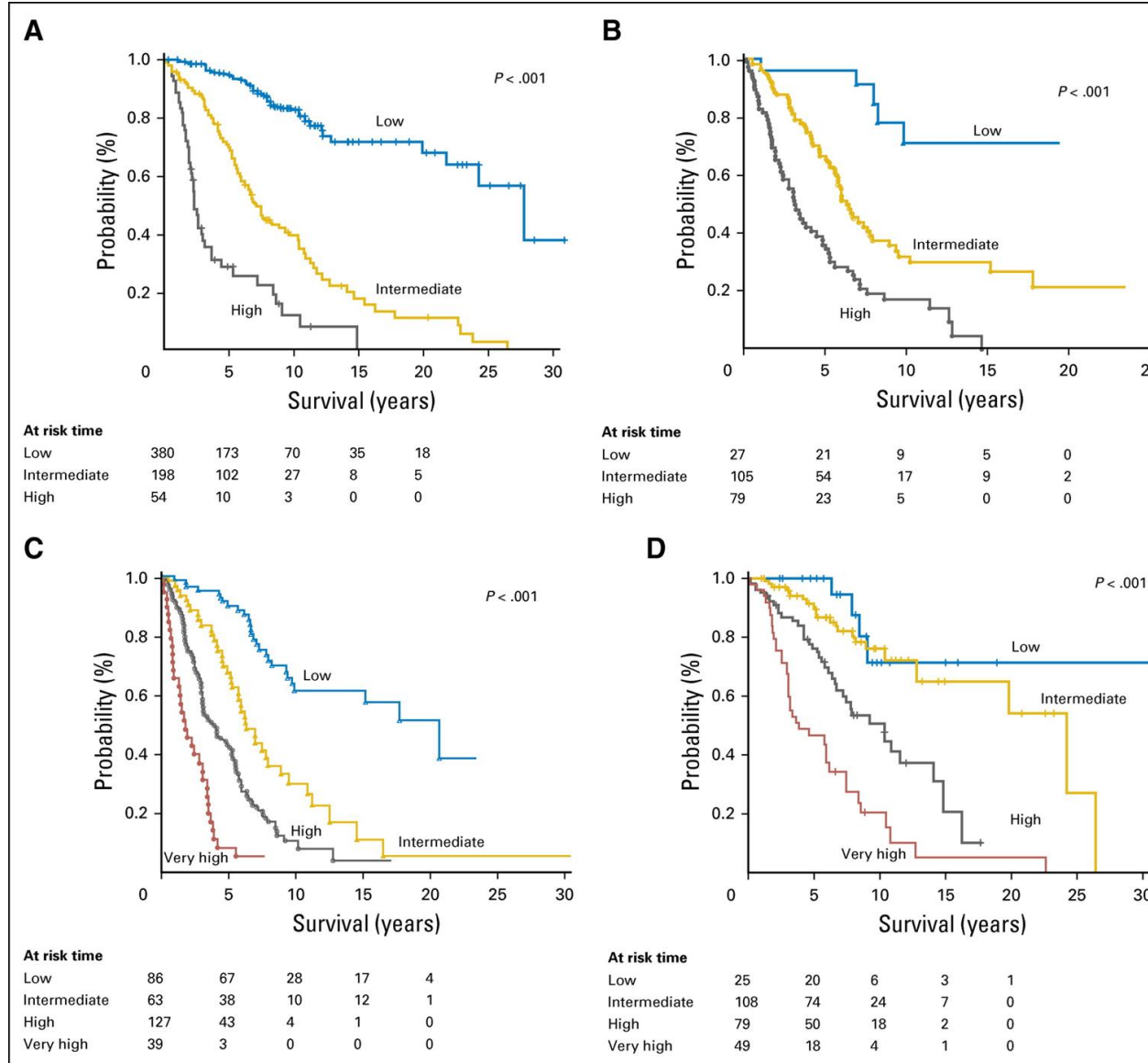
Score	Result
MIPSS70	HIGH RISK [5-year OS= 34%]
MIPSS70-plus version 2.0	VERY HIGH RISK [10-year OS< 5%]

Estratificação de risco molecular

coorte treinamento

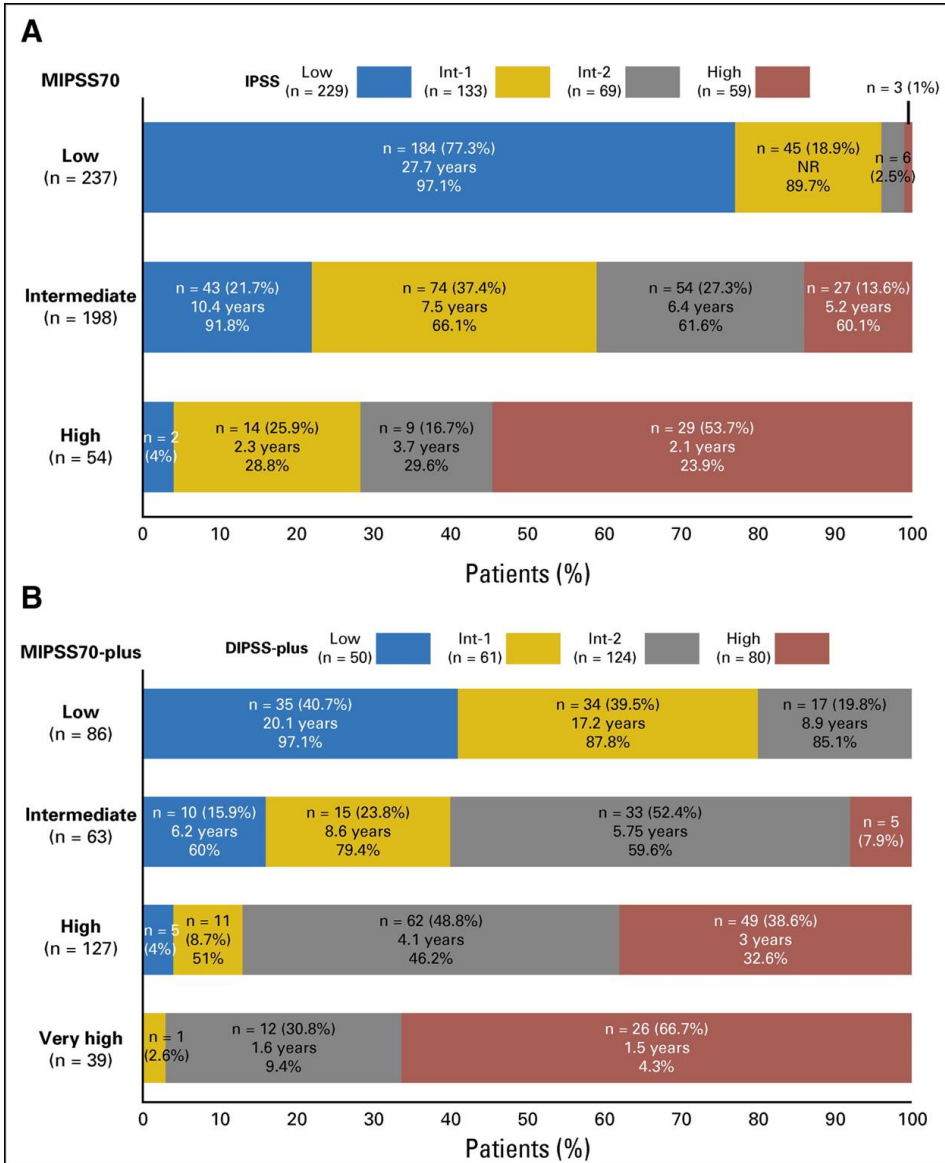
coorte validação

MIPSS70



MIPSS70-plus
(com citogenética)

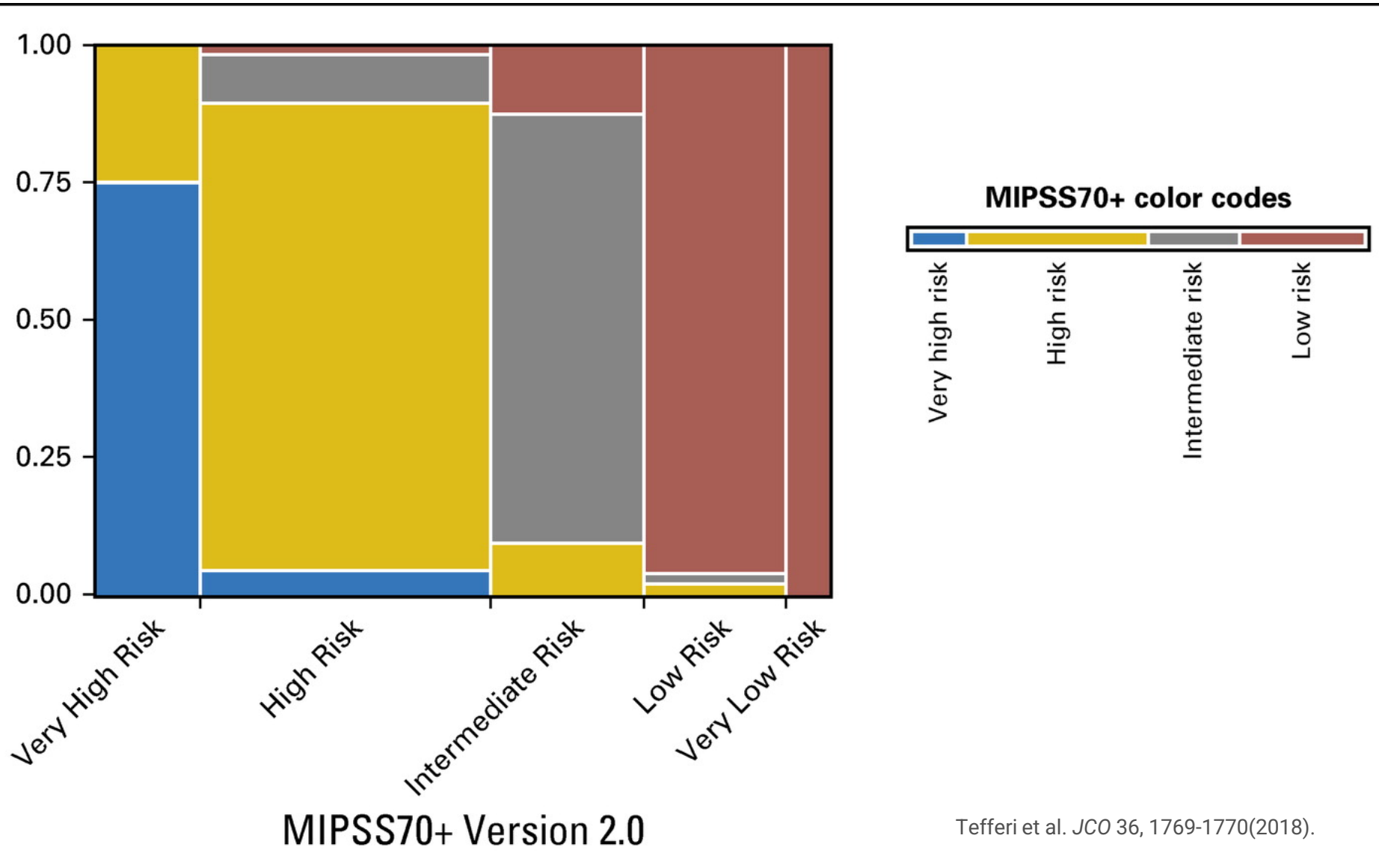
Paciente com DIPSS intermediário 1 deve ser encaminhado para transplante?



MIPSS70 e MIPSS70-plus (com citogenética) melhoraram a seleção do grupo intermediário 1

MIPSS70-plus versão 2.0- incorpora a variante de alto risco *U2AF1Q157*

Vantagens do MIPSS70+versão2.0

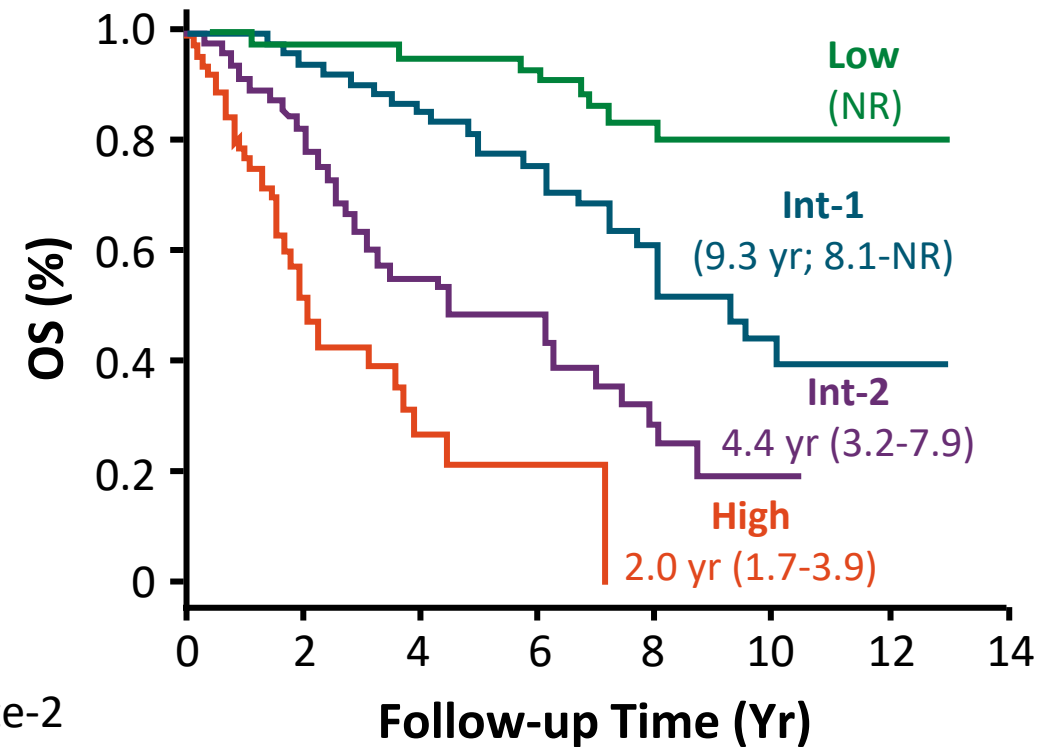
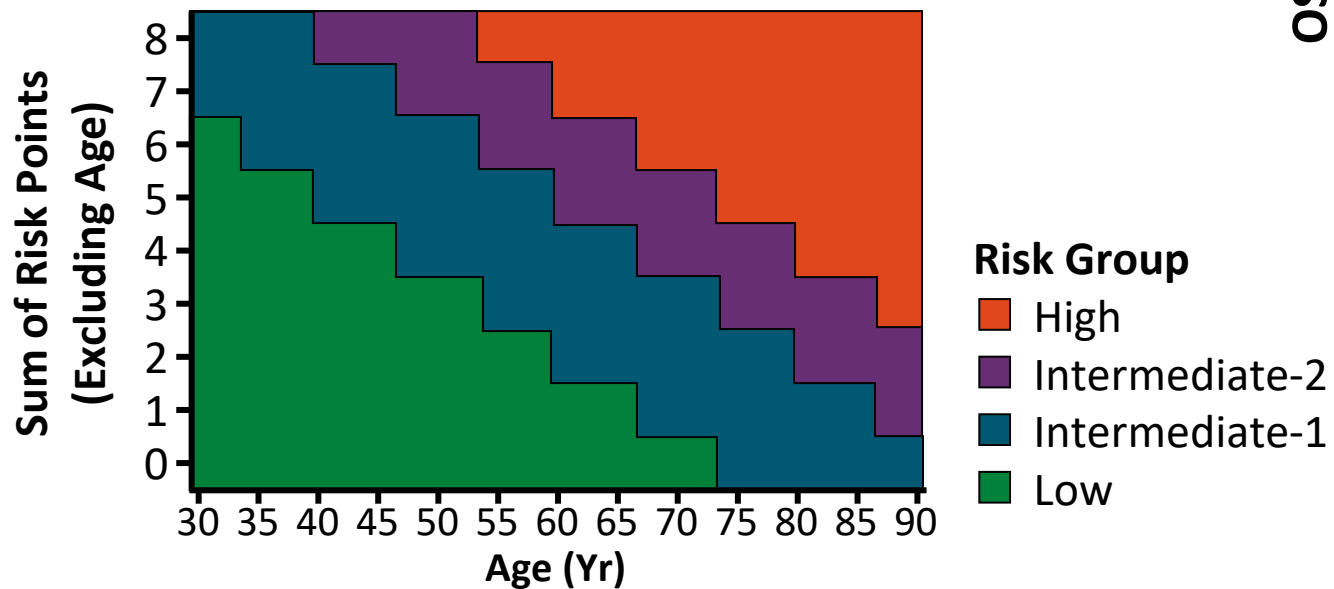


- Melhor estratificação do grupo de baixo risco do MIPSS70+ version 2.0 em muito baixo risco (20%), baixo (68%), e intermediario (10%)
- Sobrevida em 10 anos 92%, 56%, and 37%.
- MIPSS70+2.0 permitiu a identificação de 25% de pacientes na categoria de alto risco do MIPSS70+ que passaram para a classificação de muito alto risco

Tefferi et al. JCO 36, 1769-1770(2018).

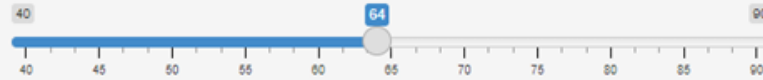
MYSEC-PM: para mielofibrose pós-PV e pós-TE

Covariate*	Points
Hgb <11 g/dL	2
Platelets <150 x 10 ⁹ /L	1
PB blasts ≥3%	2
<i>CALR</i> wild-type	2
Constitutional symptoms	1



MYSEC Prognostic Model Risk Calculator (MYSEC-PM)

Age at diagnosis:



- Haemoglobin < 11 g/dL [+2 pt]
- Platelets < 150 × 10⁹/L [+1 pt]
- Blasts ≥ 3% [+2 pt]
- CALR -unmutated genotype [+2 pt]
- Constitutional symptoms [+1 pt]

Calculation

Risk points for age: **9.6**
 Risk points for non-age factors: **0**
 Total risk: **9.6**

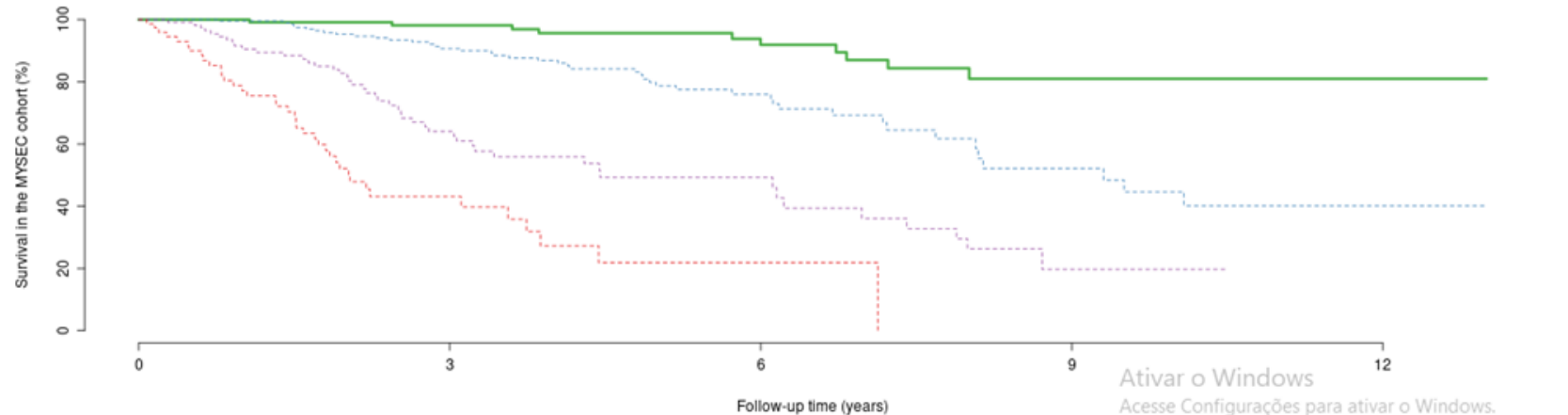
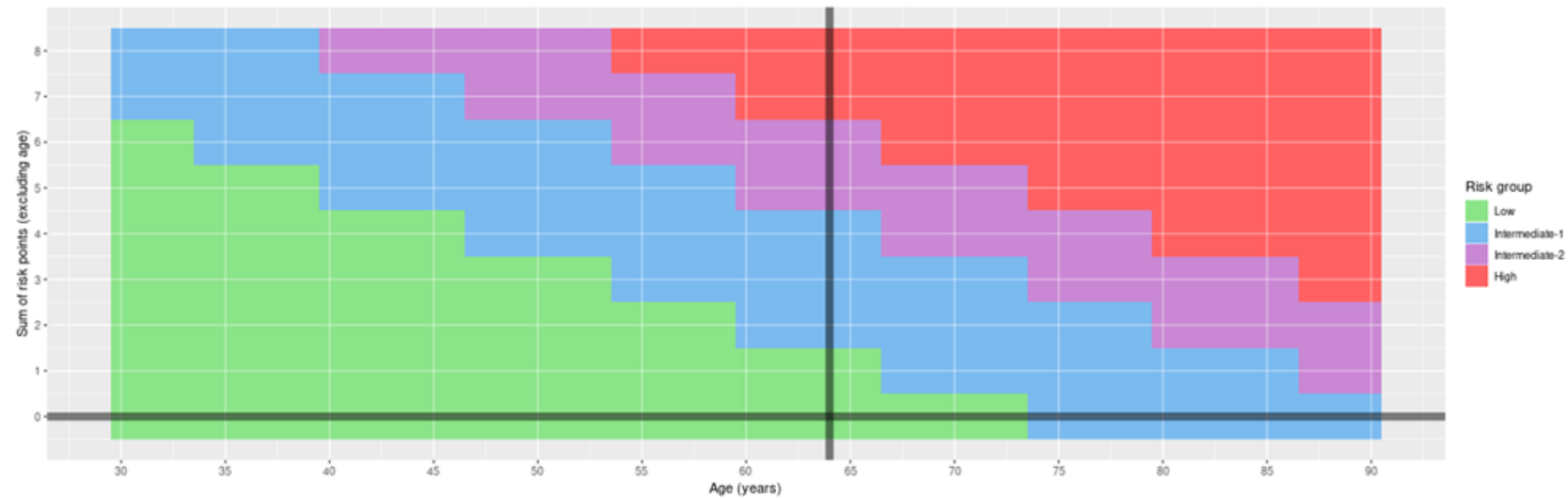
Results

Risk group: **Low**
 Median survival: **NA** years
 (95% CI: **NA-NA** years)

Reference

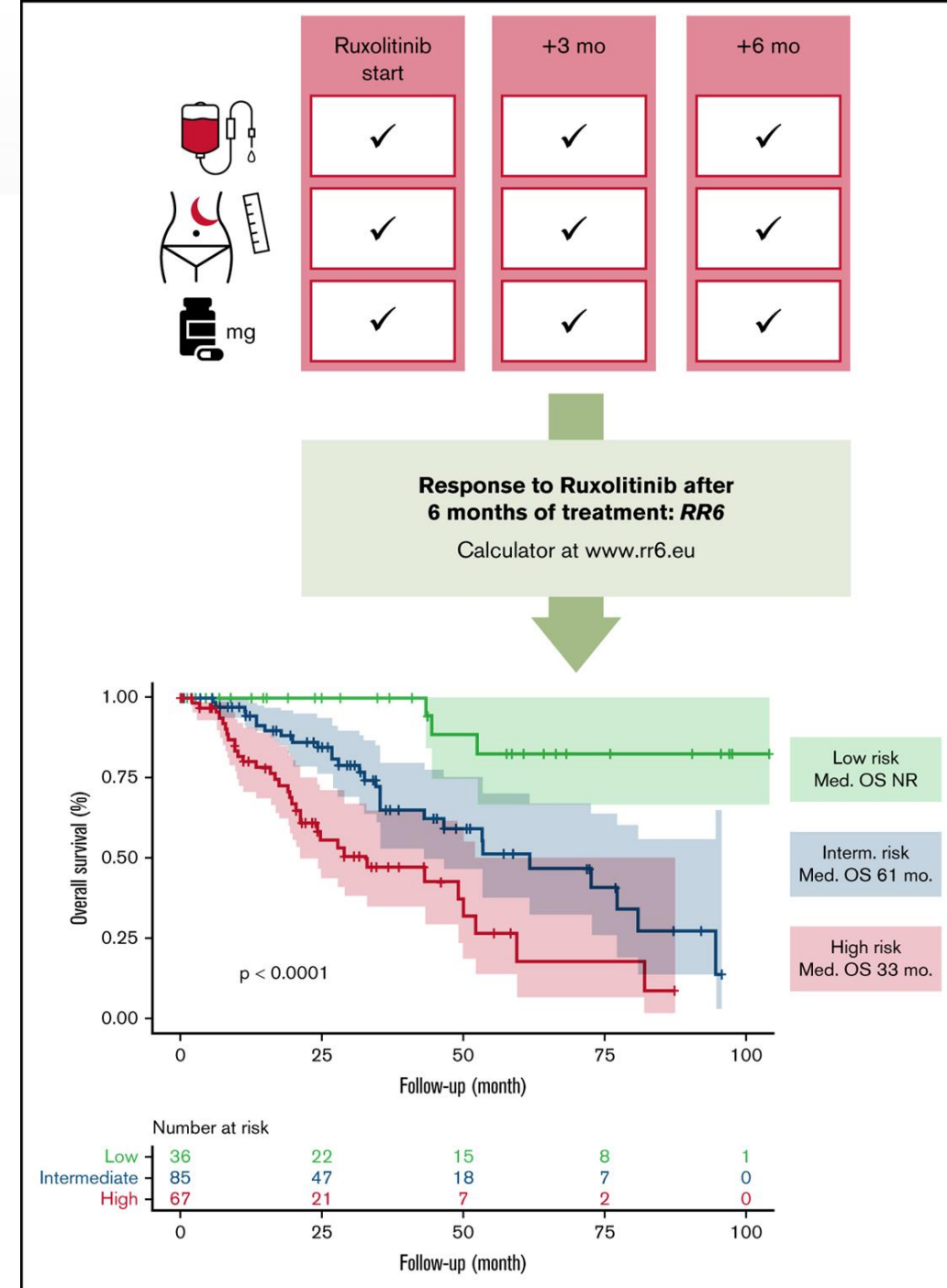
Passamonti F, Giorgino T, et al., A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis, *Leukemia* 31, 2726–2731 (2017). doi:10.1038/leu.2017.169

IMPORTANT: This tool is for educational use only. It is not meant to replace professional advice. It should not be used for medical diagnosis and/or medical treatment. This site sends Google Analytics' tracking cookies.

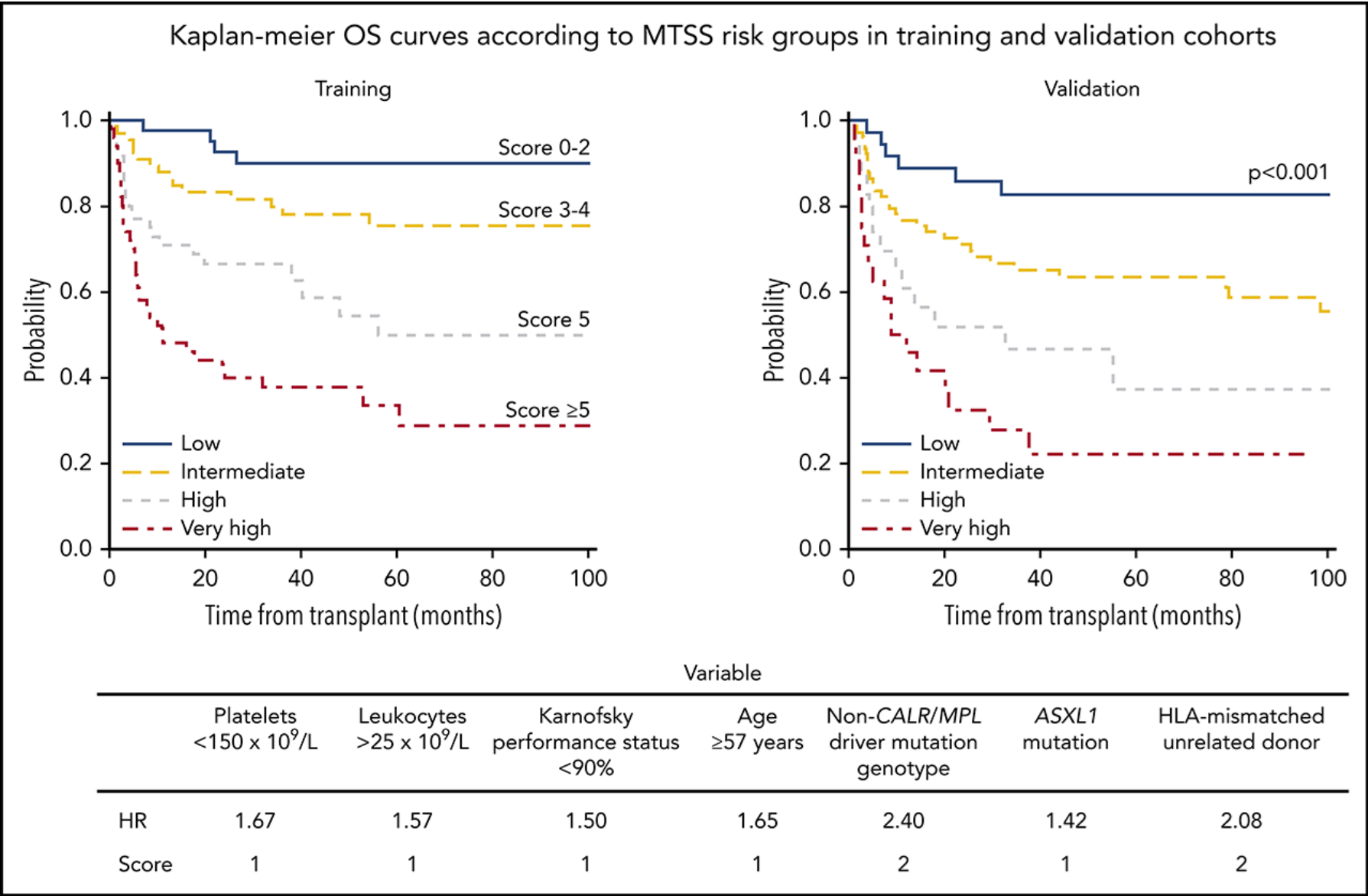


Modelo prognóstico de predição de sobrevida após 6 meses de ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose (RR6)

Variável	Análise Multivariada, RR(95%CI); valor de P
Redução do baço $\leq 30\%$ pela palpação aos 3 e 6 meses	2.26 (1.40-3.65); .0009
Transfusão aos 3 e ou 6 meses	1.66 (0.95-2.88); .07
Transfusão em todos os pontos- basal, 3 e 6 meses	2.32 (1.19-4.54); .02
Dose RUXO <20 mg 2x/dia em todos os pontos (basal, 3 e 6 meses)	1.79 (1.07-3.00); .03



Clinical-molecular myelofibrosis transplant scoring system (MTSS)



Gagelmann, et al.
Blood 2019; 133
(20): 2233–2242.

Primary Myelofibrosis (PMF) prognostic scores calculator

Clinical Features

Age (y):

Gender: Male Female

Constitutional Symptoms: Yes No N/A

RBC transfusions need: Yes No N/A

Karnofsky <90%: Yes No N/A

HLA-mismatched unrelated donor: Yes No N/A

Complete Blood Count

Hb (g/dl):

WBC > 25x10⁹/l: Yes No N/A

Blasts (%):

PLT (x10⁹/l):

Driver Mutations Status

Absence of type 1/type 1 like *CALR* mutation: Yes No N/A

Non-*CALR/MPL* driver mutation genotype: Yes No N/A

Additional Myeloid Mutations

A mutation in only one of the following genes *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*: Yes No N/A

At least 2 mutated genes among *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*: Yes No N/A

A mutation in only one of the following genes *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *U2AF1Q157*: Yes No N/A

At least 2 mutated genes among *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *U2AF1Q157*: Yes No N/A

ASXL1 mutated: Yes No N/A

Cytogenetics

Unfavourable by DIPSS plus ¹: Yes No N/A

Unfavourable by MIPSS70 plus v. 2.0²: Yes No N/A

Very high-risk by MIPSS70 plus v. 2.0³: Yes No N/A

¹= complex karyotype or sole or two abnormalities including +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) or 11q23 rearrangement.

²= chromosomal abnormalities except "very high-risk" (see below) or "favorable" (sole 13q-, +9, 20q-, chromosome 1 translocation/ duplication or sex chromosome alterations including -Y)

³= single/multiple abnormalities of -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, or other autosomal trisomies except +8/9

Primary Myelofibrosis (PMF) prognostic scores calculator

Clinical Features

Age (y):
 Gender: Male Female
 Constitutional Symptoms: Yes No N/A
 RBC transfusions need: Yes No N/A
 Karnofsky <90%: Yes No N/A
 HLA-mismatched unrelated donor: Yes No N/A

Complete Blood Count

Hb (g/dl):
 WBC > 25x10⁹/l: Yes No N/A
 Blasts (%):
 PLT (x10⁹/l):

Driver Mutations Status

Absence of type 1/type 1 like *CALR* mutation: Yes No N/A
 Non-*CALR/MPL* driver mutation genotype: Yes No N/A

Additional Myeloid Mutations

A mutation in only one of the following genes *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*: Yes No N/A
 At least 2 mutated genes among *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*: Yes No N/A
SRSF2, *EZH2*, *IDH1/2*, *U2AF1Q157*: Yes No N/A
IDH1/2, *U2AF1Q157*: Yes No N/A

Histopathology

BMF grade ≥ 2: Yes No N/A

[Calculate Scores](#)

Risk category (score), survival

DIPSS: -
 DIPSS-Plus: -
 MIPSS70: -
 MIPSS70 plus version 2.0: -
 MTSS: -

Notes

12p-, inv(3) or 11q23 rearrangement.
 (sole 13q-, +9, 20q-, chromosome 1 translocation/ duplication or sex chromosome abnormalities, or other autosomal trisomies except +8/9)

Tratamento da mielofibrose baseada em risco e sintomas

Baixo risco

- MIPSS-70: ≤ 3
- MIPSS-70+ versão 2.0: ≤ 3
- DIPSS-Plus: ≤ 1
- DIPSS: ≤ 2
- MYSEC-PM: < 14



- Assintomático: observação ou estudo clínico
- Sintomático: estudo clínico, IFN, ou **ruxolitinibe**
- Manejo de citopenias
- TCTH alogênico (casos selecionados)

Mediana de sobrevida estimada de 5 anos

Alto risco

- MIPSS-70: ≥ 4
- MIPSS-70+ versão 2.0: ≥ 4
- DIPSS-Plus: > 1
- DIPSS: > 2
- MYSEC-PM: ≥ 14



- Elegível para transplante: TCTH alogênico
- Inelegível para transplante: **ruxolitinibe** ou **fedratinibe** (se plaquetas > 50 mil) ou **pacritinibe** (se plaquetas < 50 mil) ou **momelotinibe** ou estudo clínico
- Manejo de anemia, plaquetopenia e sintomas



Obrigada!

Katia B. Barbosa Pagnano

kborgia@unicamp.br

- observação para pacientes MIPSSv2 baixo e muito baixo risco (sobrevida estimada em 10 anos *56%–92%*);
- transplante alogênico - tratamento de escolha para doença de alto e muito alto risco (*sobrevida estimada em 10 anos de 0–13%*) e para aqueles com risco intermediário, cuidadosamente selecionados (sobrevida 30%)
- tratamento medicamentoso para sintomas constitucionais, anemia, esplenomegalia

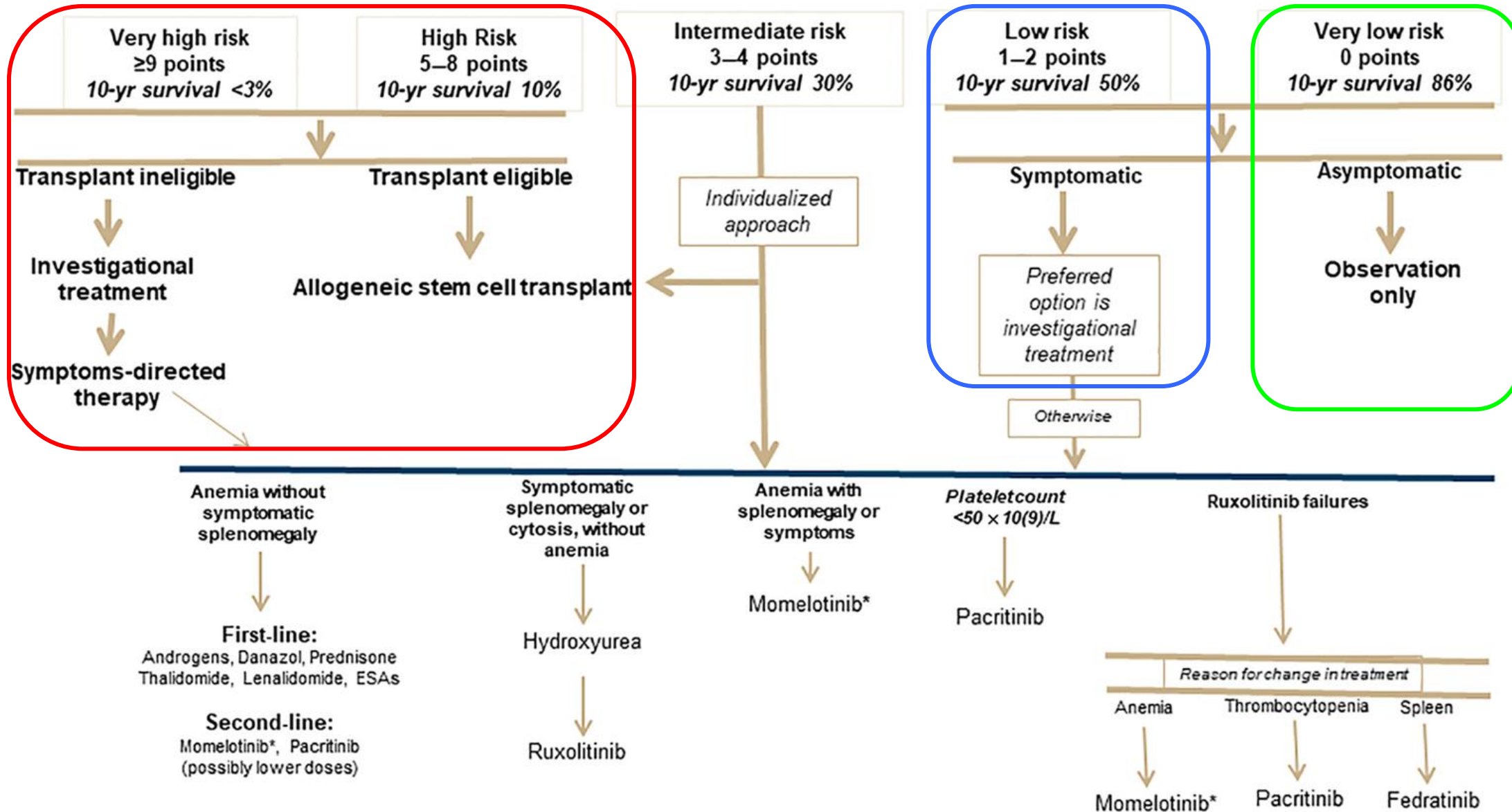
Mutation-enhanced international prognostic scoring system, version 2.0. (MIPSSv2)

Karyotype: Very high risk 4 points; unfavorable 3 points;

Mutations: ≥ 2 high risk mutations 3 points; one high risk mutation 2 points;

Type 1 CALR mutation: absent 2 points;

Clinical risk factors: constitutional symptoms 2 points; severe anemia 2 points; moderate anemia 1 point; $\geq 2\%$ circulating blasts 1 point



*Pending approval

- DIPSS intermediário-2 ou alto risco ou MIPSS70 ou MIPSS70-plus alto risco ou MYSEC-PM risco alto ou intermediário-2 e MTSS baixo-risco ou intermediário
- MF secundária e MYSEC intermediário-2 ou alto risco
- MFP com DIPSS intermediário-1 ou MIPSS70 ou MIPSS70-plus intermediário e MTSS baixo risco após discussão com paciente de outras opções terapêuticas e outros fatores de risco como mutações do TP53
- Pacientes >70 anos - pode ser considerado se bom performance status
- Momento da indicação do transplante:
 - Imediatamente se DIPSS intermediário 2 e alto risco
 - Pacientes em tratamento com inibidores do JAK devem ser avaliados após 6 meses de tratamento pelo modelo RR6 - se alto risco devem ir para tmo

