

Tema: mielofibrose primária

Versão nº 02

Protocolo nº 110

1ª versão: junho de 2016

Atualização: maio de 2023

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	2
OBJETIVOS.....	2
CRITÉRIOS DE ADMISSÃO.....	2
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	2
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS.....	2
AVALIAÇÃO INICIAL.....	3
AVALIAÇÃO MEDULAR	3
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	4
AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA.....	4
TRATAMENTO - Em pacientes com anemia sintomática	5
TRATAMENTO - Em pacientes com esplenomegalia sintomática	6
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA.....	7
MONITORAMENTO	8
CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO	9
CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
REFERÊNCIAS.....	9
SIGLAS	10
HISTÓRICO DAS VERSÕES.....	11

INTRODUÇÃO

A mielofibrose primária é uma neoplasia mieloproliferativa rara, com incidência estimada de 1,5 casos por 100.000 habitantes por ano. A idade média ao diagnóstico é de 67 anos. É caracterizada pela proliferação clonal de células tronco, expressão de citocinas anormais, fibrose medular, anemia, esplenomegalia, hematopoiese extramedular, sintomas constitucionais, caquexia e progressão leucêmica.

Ela pode se apresentar como uma desordem primária ou secundária à trombocitemia essencial (TE) e policitemia vera (PV).

OBJETIVOS

Padronizar o atendimento aos pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária (MFP), baseado em evidências clínicas.

CRITÉRIOS DE ADMISSÃO

- Pacientes encaminhados ao ambulatório de doença mieloproliferativa crônica, com suspeita diagnóstica de mielofibrose primária através de agendamento de consulta via Comissão Municipal de Oncologia (CMO).
- Adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico. Os demais podem relatar sintomas como fadiga, desconforto abdominal devido à esplenomegalia, saciedade precoce, perda ponderal, sudorese noturna, febre, prurido e dor óssea.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Para o diagnóstico são necessários os três critérios maiores e um critério menor:

Critérios Maiores
1. Proliferação megacariocítica e atipias, acompanhada por fibrose reticulínica e/ou colagênica grau 2 ou 3
2. Ausência de critérios diagnósticos para TE, PV, LMC, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia mieloide
3. Presença de JAK2, ou CALR, ou MPL. Na ausência dessas mutações, presença de outro marcador clonal* ou ausência de mielofibrose reativa

Critérios Menores
Presença de pelo menos um dos seguintes, confirmado em duas determinações consecutivas:
1. Anemia não atribuída a outra condição/comorbidade
2. Leucocitose superior a $11 \times 10^9/L$
3. Esplenomegalia palpável
4. Desidrogenase láctica acima do valor de referência
5. Presença de Leucoeritroblastose

*Na ausência das alterações clonais mais comuns, a pesquisa de outras mutações pode ajudar na definição da natureza clonal da doença – por exemplo: *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*.

AVALIAÇÃO INICIAL

Parâmetros clínicos e laboratoriais:

A suspeita diagnóstica surge na presença de esplenomegalia palpável, prurido, leucoeritroblastose no esfregaço de sangue periférico, fibrose medular, trombose em local não usual como veia porta e hepática, hematopoiese extramedular (4).

Marcadores Moleculares

- Mutação JAK2 V617F em sangue periférico.
- BCR ABL em sangue periférico.
- PDGFRA e PDGFB na presença de eosinofilia significativa (Sem cobertura pelo SUS).
- CALR, MPL e ASXL1 (após discussão com a equipe) (Sem cobertura pelo SUS).

AVALIAÇÃO MEDULAR

Histologia de medula óssea

A biópsia de medula óssea é necessária para demonstrar a presença de fibrose – que é tipicamente extensa e melhor visualizada com coloração prateada (reticulina) ou tigrômica (colagênica). A fibrose está geralmente associada a hiperplasia megacariocítica atípica e distorção das trabéculas ósseas.

Cariótipo de Medula óssea

Pode haver maior dificuldade para obtenção de amostra para análise devido à fibrose da medula. Mostra-se alterado em 60% dos casos, com *del(13q)*, *del(20q)*, trissomia parcial 1q, além de +8 e +9.

Mielograma

Em muitos casos é seco, devido à presença de fibrose. É útil na suspeita de transformação para Leucemia Aguda.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Outras doenças hematológicas podem cursar com fibrose medular – como tricoleucemia, linfoma e mieloma múltiplo.

Doenças não hematológicas que podem cursar com fibrose medular: neoplasias metastáticas para medula óssea; doenças autoimunes (como Lúpus, Esclerodermia, Polimiosite); hipertensão pulmonar primária; hiperparatireoidismo secundário relacionado à deficiência de vitamina D e osteodistrofia renal.

AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

Os critérios de gravidade são definidos pelos critérios prognósticos abaixo:

IPSS (*International Prognostic Scoring System*)

- Utilizar apenas ao diagnóstico.
- Parâmetros (um ponto para cada fator de risco):
 1. Idade > 65 anos.
 2. Sintomas constitucionais.
 3. Hemoglobina >10g/dL.
 4. Leucócitos > 25.000.
 5. Blastos no sangue periférico >1%.

Tabela 1: relação entre IPSS e sobrevida

	IPSS	
	FATORES DE RISCO (N)	Sobrevida mediana(anos)
Baixo	0	11,3
Intermediário 1	1	7,9
Intermediário 2	2	4
Alto	>3	2,3

DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System Plus*)

- Pode ser usado em qualquer momento durante o curso da doença.
- Parâmetros (1 ponto para cada fator de risco):
 - Dependência transfusional.
 - Hemoglobina <10g/dl.
 - Plaquetas <100 000.

- Global de leucócitos > 25000.
- Blastos circulantes >1%.
- Cariótipo desfavorável: equivalente a cariótipo complexo, uma ou duas anormalidades incluindo +8, -7/7q-, i (17q), -5/5q-, 12p-, inv (3) ou rearranjo 11q23.
- Idade > 65 anos.
- Sintomas constitucionais.

Tabela 2: relação entre DIPSS PLUS e sobrevida

	DIPSS PLUS	
	FATORES DE RISCO (N)	Sobrevida mediana(anos)
Baixo	0	15,4
Intermediário 1	1	5-6
Intermediário 2	2-3	2-9
Alto	>4	1-3

TRATAMENTO - Em pacientes com anemia sintomática

1ªLinha

AGENTES ESTIMULADORES DE ERITROPOIESE

- **Eritropoietina humana recombinante:** tem como fatores positivos para resposta falta de dependência transfusional e nível sérico < 125U/ml. A dose é de 30.000-40.000UI uma vez por semana. O tratamento deve ser descontinuado se não houver resposta em 3 a 4 meses.

2ªLinha

ANDRÓGENOS

- **Danazol** é o andrógeno com menos efeitos colaterais. É usado na dose de 600mg/dia devendo ser mantido por 6 meses pois as respostas são observadas com 3- 6 meses. Após este período, reduzir a dose para o mínimo necessário para manter a resposta (usualmente 200mg/dia). Fatores associados a boa resposta são: sexo feminino, esplenectomia prévia ou ausência de esplenomegalia acentuada, cariótipo normal. Pacientes devem ser monitorizados com função renal e hepática em todas as consultas, ultrassonografia de abdome anualmente para excluir tumor hepático e também rastreamento de câncer de próstata periodicamente.

IMUNOMODULADORES

- **Talidomida** em baixas doses e em combinação com prednisona é eficaz. O tempo de resposta é geralmente 12 semanas e a duração variável de acordo com cada estudo. Dose de 50mg/dia associada a prednisona 0,5mg/kg/dia por 3 meses. Após esse período reduzir corticoterapia gradualmente.

TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS

- A transfusão de hemácias deleucotizadas deve ser realizada em pacientes com anemia sintomática, a qualquer momento.

TRATAMENTO - Em pacientes com esplenomegalia sintomática

1ª linha

- **Hidroxiureia:** é uma droga bem tolerada e eficaz nos sintomas de hiperproliferação da mielofibrose. Dose inicial: 15 a 20 mg/kg/dia. A anemia pode ser agravada e manejada com o uso de eritropoetina. A presença de um dos critérios abaixo define resistência à hidroxiureia:
 - < 50% de redução da organomegalia.
 - Falha de resolução completa dos sintomas relacionados à organomegalia.
 - Mieloproliferação não controlada apesar do uso de >2g/dia por 3 meses.
- **Talidomida e prednisona:** na presença de citopenias.

2ª linha

- **Esplenectomia:** o procedimento está associado com uma taxa de morbidade e mortalidade de 37% e 9% respectivamente. Uma avaliação pré operatória extensa deve ser realizada para avaliar se os riscos cardíaco, renal, hepático e hemostático são aceitáveis. Não é aconselhado laparoscopia devido ao risco de sangramento. Uma trombocitose significativa pode ocorrer em 20 % dos pacientes. Indicações:
 - Esplenomegalia sintomática refratária às medicações.
 - Anemia refratária.
 - Hipertensão porta sintomática (por exemplo com ascite e sangramento de varizes).
- **Radioterapia de campo envolvido esplênica:** a radioterapia é uma alternativa viável para esplenectomia em pacientes com esplenomegalia sintomática e uma adequada contagem de

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotográfico e gravável, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas da UFMG (Lei Nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998).

plaquetas (> 50.000) e nos quais a cirurgia é considerada contra indicada. Dose: 100 cGy em 5-10 frações.

- **Ruxolitnib:** está associado à redução durável da esplenomegalia e sintomas relacionados à doença. Indisponível pelo SUS.

Manejo dos sintomas constitucionais

Sintomas como fraqueza, fadiga, dor abdominal, prurido, emagrecimento, sudorese noturna, caquexia são comuns à mielofibrose e atribuídos à esplenomegalia maciça e liberação de citocinas pro inflamatórias.

1ª escolha: hidroxiureia.

2ª escolha: ruxolitnib.

Transplante de células tronco hematopoiéticas

Atualmente o único tratamento potencialmente curativo e que aumenta sobrevida é o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Mortalidade relacionada ao TCTH ou morbidade grave ocorrem em mais da metade dos transplantados. Por isso há uma recomendação de indicar TCTH em pacientes com menor ou igual a 60 anos e DIPSS PLUS intermediário 2 ou alto risco.⁹

Toda indicação deverá ser discutida no grupo de forma individualizada.

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

Critérios Revisados de resposta para mielofibrose¹¹

Categorias de respostas	Critério requerido (para todas as categorias o benefício deve permanecer por no mínimo 12 semanas para classificar a resposta)
Resposta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> – Medular óssea: normocelular para a idade; < 5% de blastos; grau de fibrose ≤ 1. – Sangue periférico: hemoglobina > 10 g/dl, neutrófilos > 1000, plaquetas > 100.000 e < 2% de células mielóides imaturas. – Clínica: resolução dos sintomas da doença, baço e fígado não palpáveis, nenhuma evidência de hematopoiese extramedular.
Resposta parcial (RP)	<p>Sangue periférico: hemoglobina > 10 g/dl, neutrófilos >1000, plaquetas >100.000 e < 2% de células mielóides imaturas</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Clínica: resolução dos sintomas da doença, baço e fígado não palpáveis, nenhuma evidência de hematopoiese extramedular.</p> <p style="text-align: center;">OU</p>

	<p>Medular óssea: normocelular para a idade; <5% de blastos; grau de fibrose ≤ 1</p> <p>+</p> <p>Sangue periférico: hemoglobina > 8,5 g/dl e < 10 g/dl, neutrófilos > 1000, plaquetas > 50000 e < 100 000 e < 2% de células mielóides imaturas</p> <p>+</p> <p>Clínica: resolução dos sintomas da doença, baço e fígado não palpáveis, nenhuma evidência de hematopoiese extramedular.</p>
Melhora clínica (MC)	Obtenção de resposta da anemia, esplênica ou dos sintomas sem progressão da doença ou aumento da gravidade da anemia, neutropenia ou trombocitopenia.

Resposta da anemia	<p>– Não dependente transfusional: um ≥ 2g/dl no valor da hemoglobina.</p> <p>– Dependente transfusional: se tornar independente transfusional</p>
Resposta esplênica	<p>– Esplenomegalia palpável 5-10 cm abaixo do RCE, se tornar não palpável</p> <p>– Esplenomegalia palpável > 10cm abaixo do RCE, com redução $\geq 50\%$.</p> <p>– Esplenomegalia palpável <5cm abaixo do RCE, não é elegível para resposta esplênica.</p> <p>– A resposta esplênica necessita de confirmação por RM ou TC mostrando uma redução de $\geq 35\%$</p>
Resposta em relação aos sintomas	<p>– $\geq 50\%$ de redução do escore MPN-SAF TSS.</p> <p>(MPN-SAF TSS é uma avaliação feita pelo paciente que incluir sintomas como fadiga, concentração, saciedade precoce, inatividade, sudorese noturna, prurido, dor óssea, desconforto abdominal, perda de peso e febre).</p>

Doença progressiva	<p>Aparecimento de esplenomegalia palpável pelo menos a 5cm do RCE</p> <p>OU</p> <p>Aumento $\geq 100\%$ na distância palpável abaixo do RCE na esplenomegalia basal 5-10cm</p> <p>OU</p> <p>50% de aumento na distância palpável abaixo do RCE na esplenomegalia basal > 10cm</p> <p>OU</p> <p>Transformação leucêmica confirmada pela contagem de blastos $\geq 20\%$.</p>
Doença estável	Não pertencer a nenhuma outra categoria descrita.
Recaída	<p>Não satisfaz critérios para MC após adquirir RC, RP ou MC</p> <p>OU</p> <p>Perda da resposta da anemia por pelo menos um mês</p> <p>OU</p> <p>Perda da resposta esplênica por pelo menos um mês.</p>
Remissão citogenética	<p>– Pelo menos 10 metáfases devem ser analisadas para avaliação citogenética e ter confirmação repetindo o exame em 6 meses.</p> <p>– RC: erradicação da anormalidade pré-existente.</p> <p>– RP: $\geq 50\%$ de redução das metáfases anormais (neste caso o paciente deve ter pelo menos 10 metáfases anormais ao diagnóstico).</p>

MONITORAMENTO

O monitoramento será feito através de consultas e exames laboratoriais com regularidade a ser definida pelo médico assistente.

CRITÉRIOS DE SAÍDA DO PROTOCOLO

- Óbito.
- Transferência do paciente.
- Diagnóstico equivocado com definição de outra doença.
- Progressão para Leucemia aguda.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os participantes declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Arber D. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 may 2016, volume 127, number 20.
2. John T Reilly et al. Guideline of diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of hematology* 2012, 158, 453- 471.
3. Naseema Gangat 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. *J Clin Oncol* 29:392-397 2011.
4. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasm - A contemporary review. *JAMA Oncology*, april 2015 vol 1, number 1.
5. Landgren O et al. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myelofibrosis neoplasms in Sweden. *Blood* 2008;112(5): 2199-2204.
6. Gunnar Birgegard. Does anything work for anemia in myelofibrosis. *Blood reviews* 2014.
7. Francisco Cervantes. How i treat myelofibrosis, *Blood* 2014, 124: 2635-2642.
8. Claire Harrison et al. Jak inhibition with ruxolitinib vesus best available therapy for myelofibrosis. *NEJM* mai 1, 2012.
9. K Ballen. How to manage the transplant question in myelofibrosis. *Blood Cancer Journal* 2012.

10. Bacigalupo et al. Allogenic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. Bone marrow transplantation 2010 45, 458-463.
11. Tefferi et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International working Group Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment(IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. Blood, 22 august 2013, volume 122, number 8.
12. Emanuel RM et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012; 30 (33): 4098-4103.
13. Thomas E. Witzig et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Epoetin Alfa Compared With Placebo in Anemic Patients Receiving Chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23(12): 2606-2617.

SIGLAS

MS	Ministério da Saúde
CMO	Comissão Municipal de Oncologia
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
MC	Melhora Clínica
MFP	Mielofibrose Primária
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
PV	Policitemia Vera
RC	Resposta Completa
RCE	Rebordo Costal Esquerdo
RP	Resposta Parcial
SMD	Síndrome Mielodisplásica
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TE	Trombocitemia Essencial

HISTÓRICO DAS VERSÕES

1ª versão

- Elaborada em 2016 por Emanuella Graciott Souza.
- Avaliado em 2016 por Gustavo Henrique Romani Magalhães.
- Aprovado em junho de 2016 por Andréa Maria Silveira, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.

2ª versão

- Elaborada em agosto de 2022 por Júlia Pereira Torga.
- Responsável técnico: Daniel Dias Ribeiro.
- Aprovado em maio de 2023 por Luciana Cristina dos Santos Silva, gerente de Atenção à Saúde e diretora técnica.