

***LE NEOPLASIE  
MIELOPROLIFERATIVE  
CRONICHE  
PHILADELPHIA-negative***

**MIELOFIBROSI PRIMARIA**

# MIELOFIBROSI PRIMARIA

- È una malattia neoplastica della cellula staminale emopoietica causata da:
  - Iperattivazione della via di segnale JAK-STAT
  - anomala produzione di citochine proinfiammatorie
- Si caratterizza clinicamente con:
  - localizzazione extramidollare (prevalentemente spleno-epatica) della malattia
  - sintomi sistemici
  - progressiva fibrosi midollare
  - Anemia/piastrinopenia
- L'eziopatogenesi molecolare si basa su:
  - Mutazione V617F gene JAK2 (50-60%)
  - Mutazioni del gene Calreticulina (CALR) (10-15%)
  - Mutazioni MPL (8%)
- In circa il 10% dei casi, non è possibile riscontare alcuna mutazione molecolare («tripli negativi»).
- La definizione “primaria” serve per distinguere la mielofibrosi che esordisce «de novo» da quella secondaria a TE o PV

# Epidemiologia delle MF

	EU Incidence* (per 100,000)	EU Prevalence (per 100,000) Rarecare	EU Prevalence (per 100,000) Orphanet	UK Prevalence (per 100,000) THIN database
MF	0.3–1.9	0.5	1–9	0.92
PV	0.6–2.8	5.5	10–50	6.05
ET	0.5–2.2	4.4	NA	6.27

**La incidenza della MF è verosimilmente sottostimata, perchè l'approccio diagnostico è stato spesso in passato trascurato a causa della mancanza di risorse terapeutiche efficaci**

# Mielofibrosi Primaria - criteri diagnostici

	Mielofibrosi Primaria
<b>Criteri maggiori</b>	
	Diagnosi istologica: atipica proliferazione dei megacariociti accompagnata da aumento delle fibre reticoliniche o da fibrosi conclamata
	Dimostrazione di un marcatore molecolare (JAK2V617F, MPL, CALR) o non evidenza di fibrosi midollare reattiva
	Assenza di criteri compatibili con diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica, Policitemia vera, Trombocitemia essenziale, Mielodisplasia o altre neoplasie mieloidi
<b>Criteri minori</b>	
	Leuco-eritroblastosi periferica
	Anemia
	Splenomegalia palpabile
	Aumentato LDH sierico

Devono essere soddisfatti tutti i criteri maggiori ed almeno due minori

# Patologie associate a fibrosi midollare

## Non neoplastiche

- Infezioni (TBC)
- Osteodistrofiarenale
- Disordini paratiroidi
- LES, Sclerodermia
- Esposizione a Rx
- Osteopetrosi
- M. Paget
- M. Gaucher

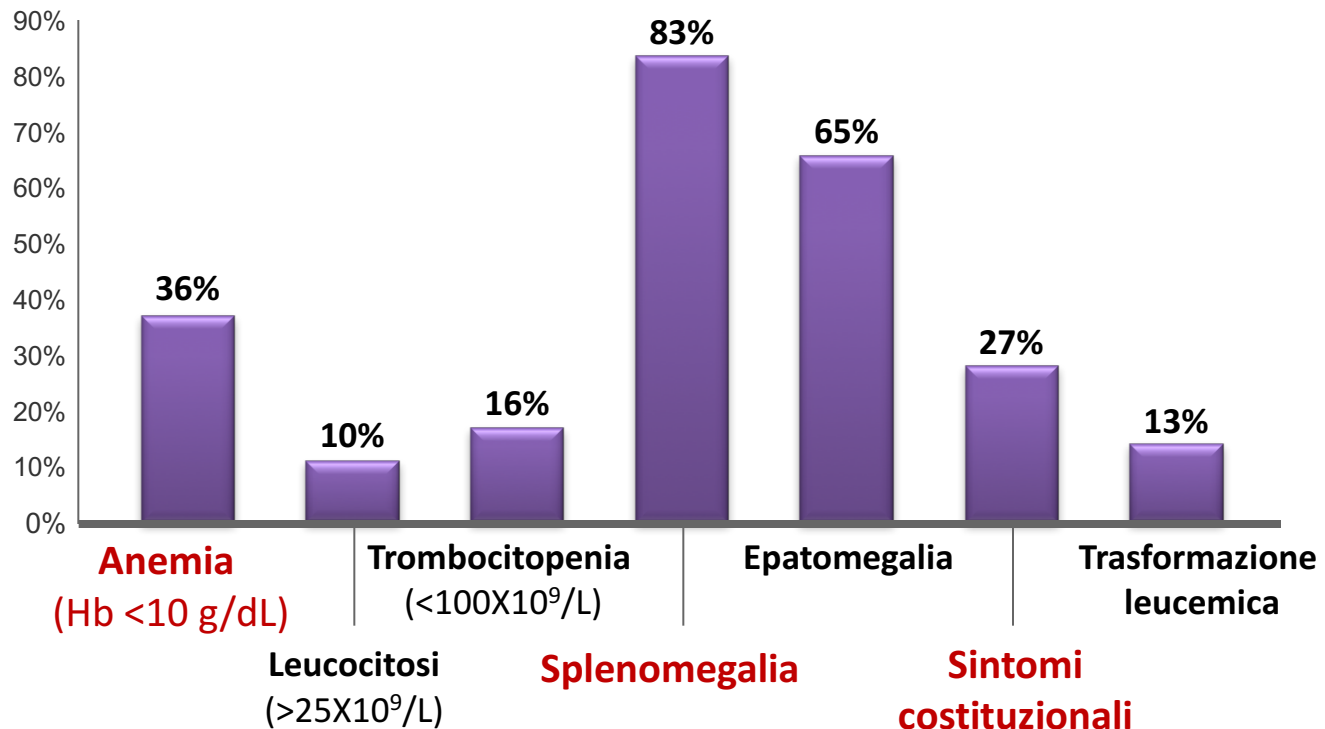
## Neoplastiche

- PV, TE, LMC, IM
- Leuc. cell. capellute
- Alcune mielodisplasie
- LAM-M7
- Mastocitosi sistemica
- Linfoma di Hodgkin
- Linfoma non-Hodgkin
- Carcinomi metastatizzanti

# Presentazione clinica della MF

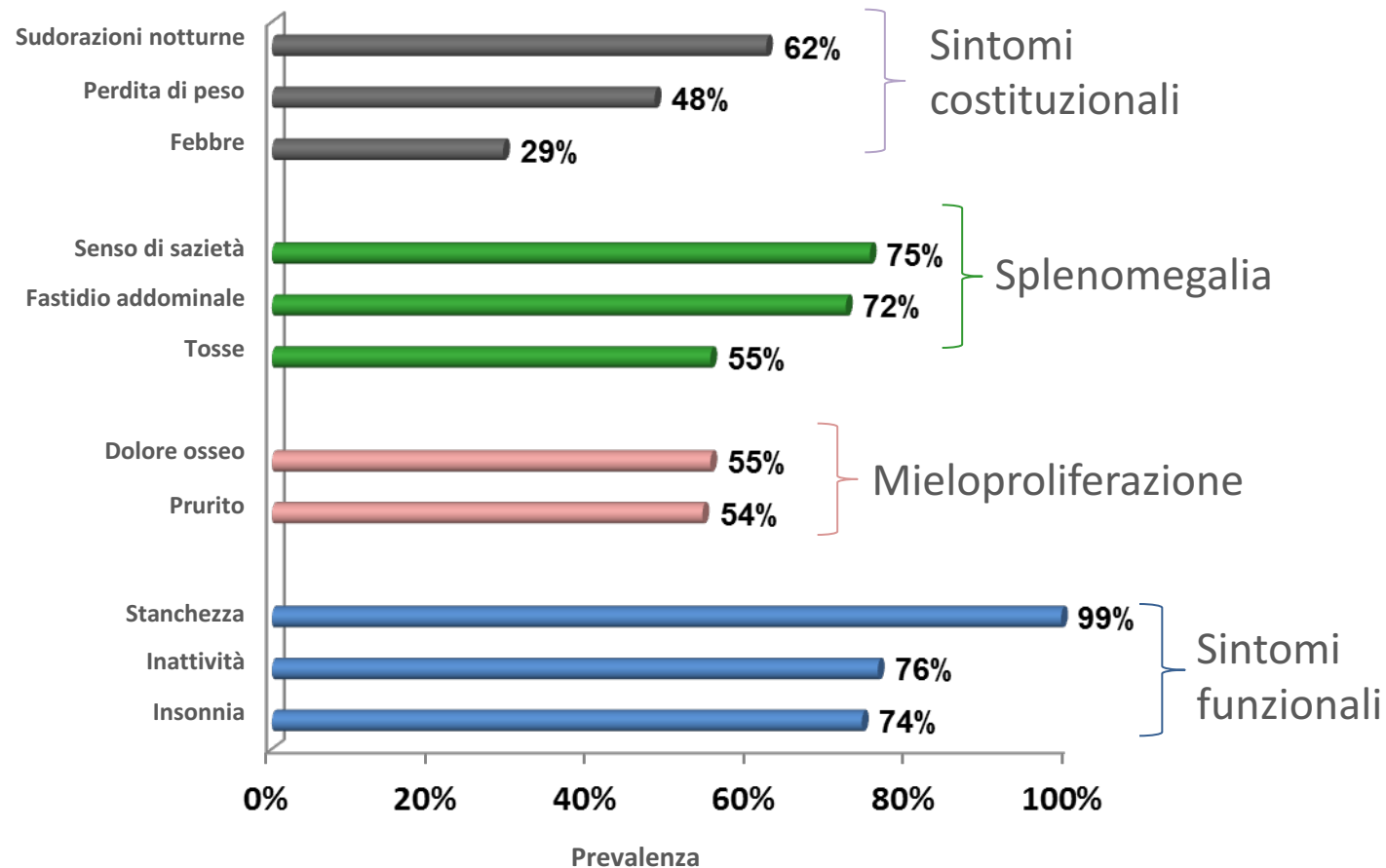
- Febbricola
- Perdita peso
- Sudorazioni notturne
- Dolori osteoarticolari
- Astenia
  
- Pallore
- Petecchie/ecchimosi
  
- Splenomegalia
- Epatomegalia
- Sintomi da ingombro addominale splenico
- Ipertensione portale, ascite
  
- Ipertensione polmonare

# Eterogeneità clinica nella mielofibrosi



Pazienti valutati: n = 525

# I sintomi sistemici associati alla MF contribuiscono in modo sostanziale al carico globale di malattia<sup>1</sup>



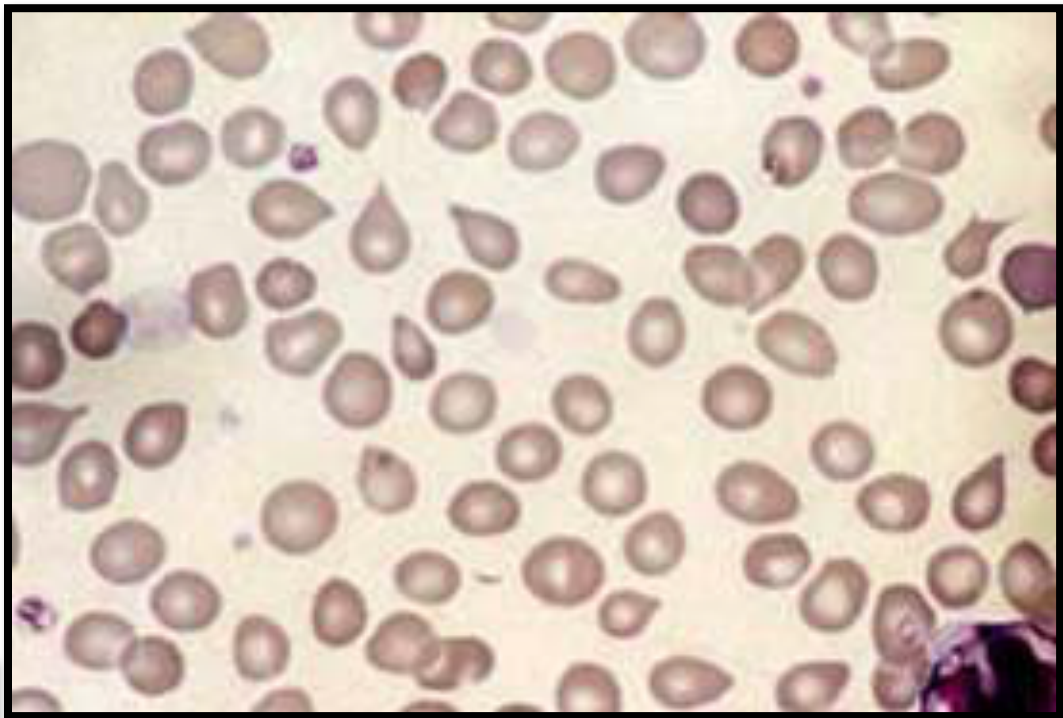


# La splenomegalia: dimensioni del problema e impatto clinico e sulla qualità di vita

- Splenomegalia: >80% dei pazienti
- Il 60-80% dei pazienti con MF presenta sintomi correlati alla splenomegalia (fastidio/dolore addominale, senso di sazietà precoce)
- Possibili complicanze: infarto splenico, ipertensione portale → sanguinamento varici esofagee
- La splenomegalia può causare (o esacerbare) citopenie
- La splenomegalia può causare ritardo dell'*engrafment* in caso di trapianto di cellule staminali

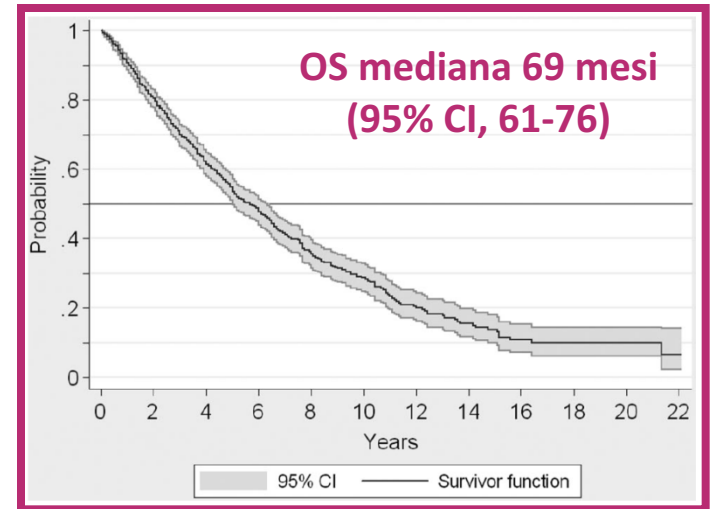
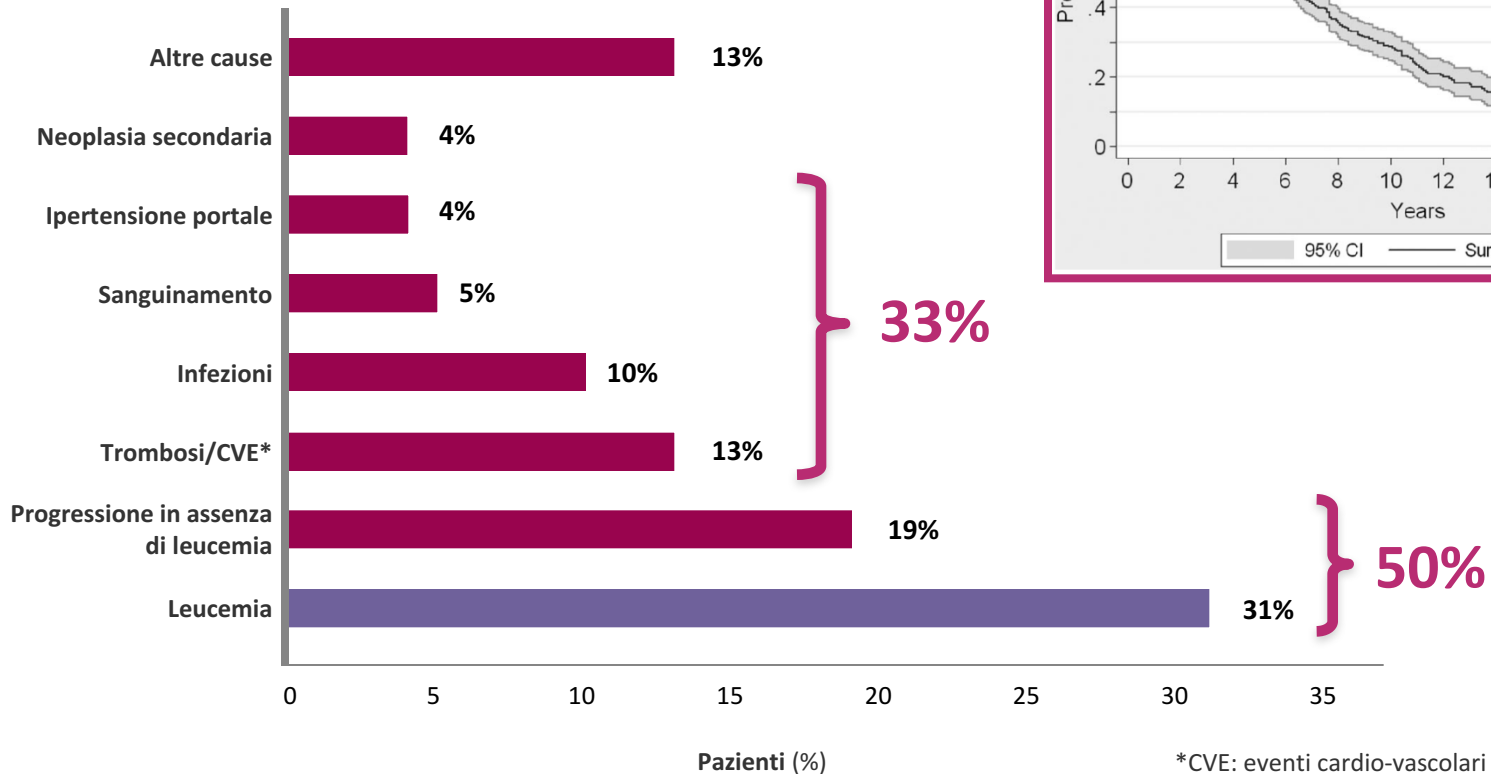
# Iter diagnostico-strumentale della MF

1. Emocromo completo
  - Anemia (da eritropoiesi inefficace; emolisi; da emorragie gastrointestinali e da varici; emodiluizione)
  - Piastrinopenia/piastrinosi, con difetti funzionali
  - Leucocitosi/leucopenia
2. esame morfologico dello striscio:
  - Leucoeritroblastosi periferica con dacriociti
3. LDH aumentato
4. Test funzionalità epatica e renale, uricemia
5. Aumento di cellule CD34+ e progenitori in circolo
6. Ecografia addome (valutazione epato-splenomegalia)
7. Ricerca mutazione JAK2 (solo V617F), CALR e MPL
  - Se concomita leucocitosi, valutare esecuzione di ricerca trascritto Bcr-abl
8. Biopsia osteomidollare con Cariotipo
9. ECOcardiogramma (ipertensione polmonare?)



Paziente con MF all'esordio

# MF primaria: riduzione della sopravvivenza e cause di morte<sup>1</sup>



1.Cervantes F et al, Blood 2009;113:2895-2901

# IPSS (*International Prognostic Scoring System*): classificazione prognostica alla diagnosi di PMF<sup>1</sup>

## Fattori di rischio

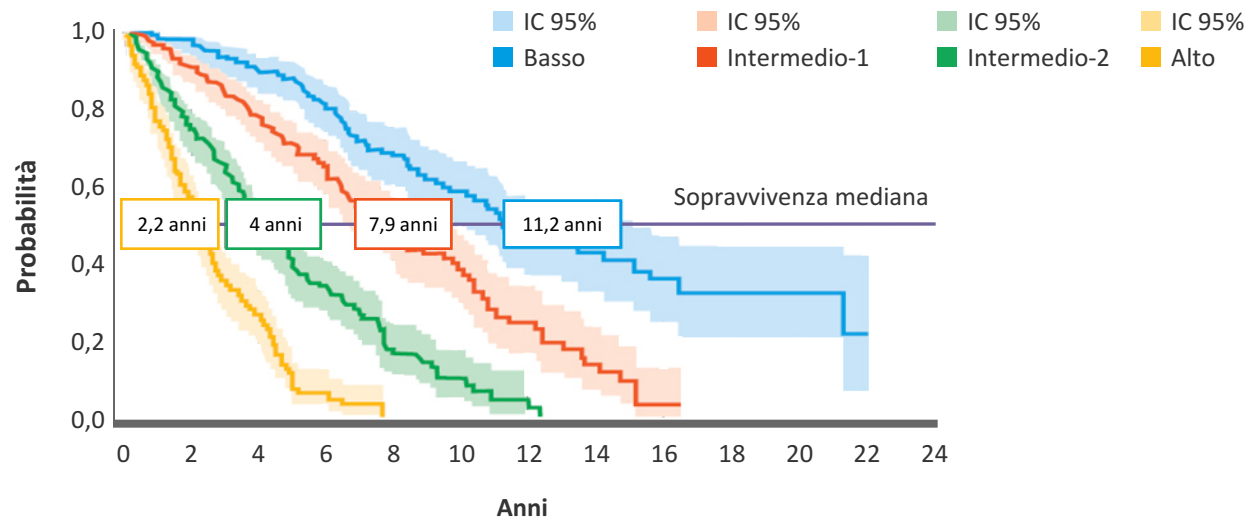
(Ogni fattore di rischio vale 1 punto)

1. Et  >65 anni
2. Sintomi costituzionali\*
3. Livelli di emoglobina <10 g/dL
4. Conta leucocitaria >25X10<sup>9</sup>/L
5. Blasti periferici circolanti ≥1%

\* Febbre, perdita di peso e sudorazioni notturne

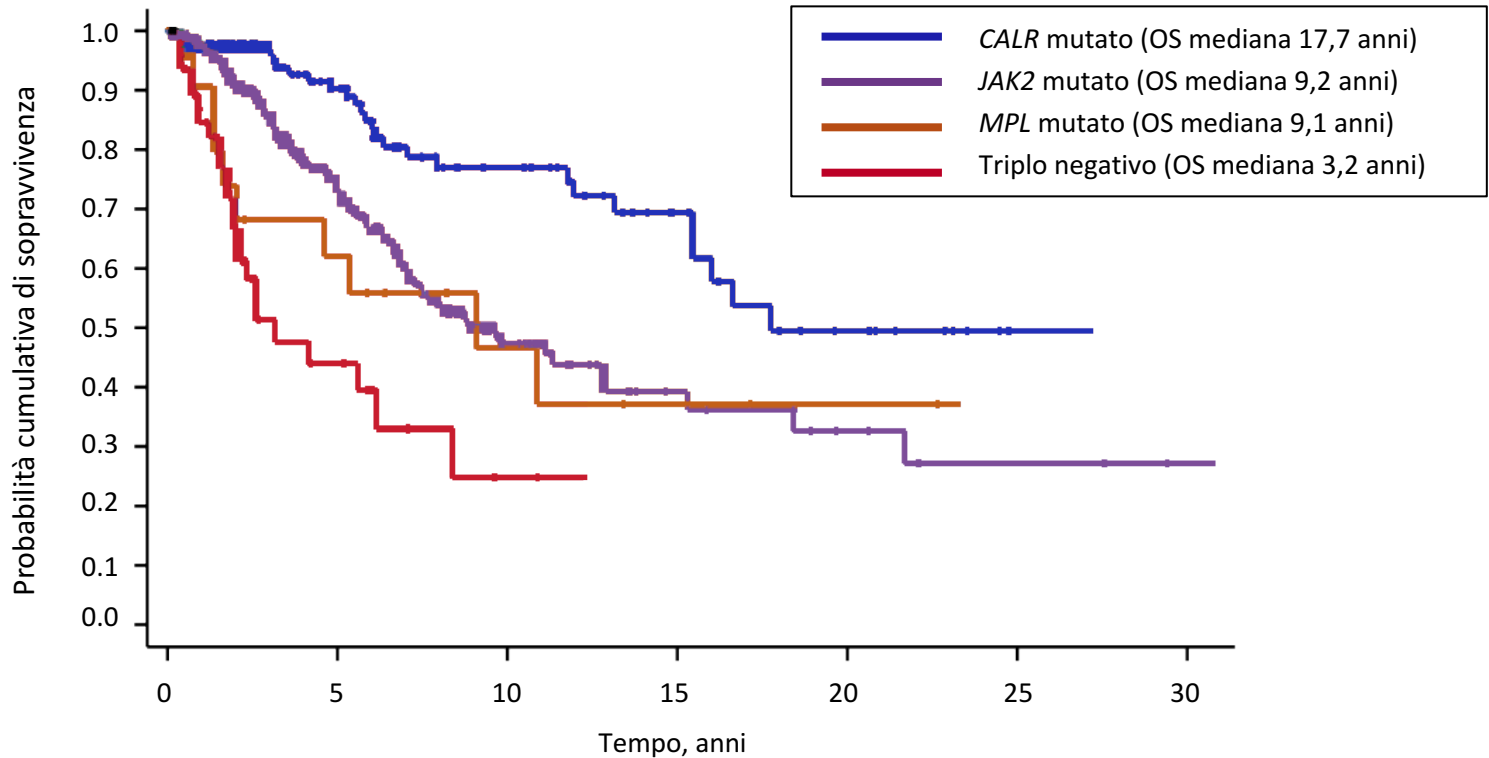


Categorie di rischio	Punteggio
Rischio basso	0
Rischio intermedio-1	1
Rischio intermedio-2	2
Rischio alto	≥3



# Effetto delle mutazioni sulla prognosi dei pazienti<sup>1</sup>

Sopravvivenza globale dei pazienti con MF in base allo stato mutazionale<sup>1</sup>



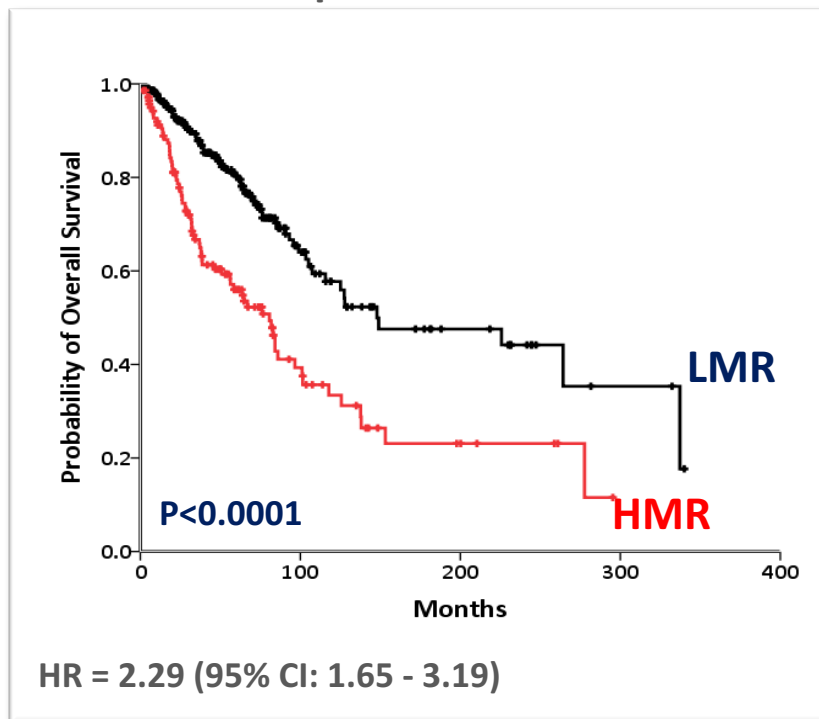
Dati confermati in 253 pazienti MF del Mayo Clinic<sup>2</sup>

# Mutazioni di *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* o *IDH1/2* si associano a OS ridotta e incremento del rischio di trasformazione leucemica

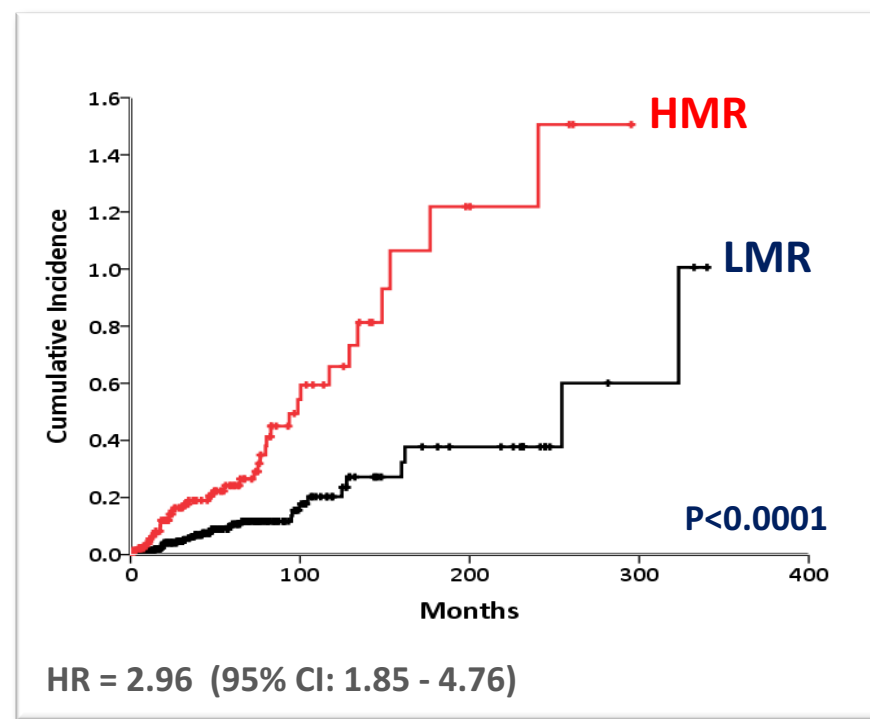
**HMR (Alto rischio molecolare):**  $\geq 1$  tra *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1/2*

**LMR (Basso rischio molecolare):** nessuna mutazione nel gruppo di quattro geni

Sopravvivenza

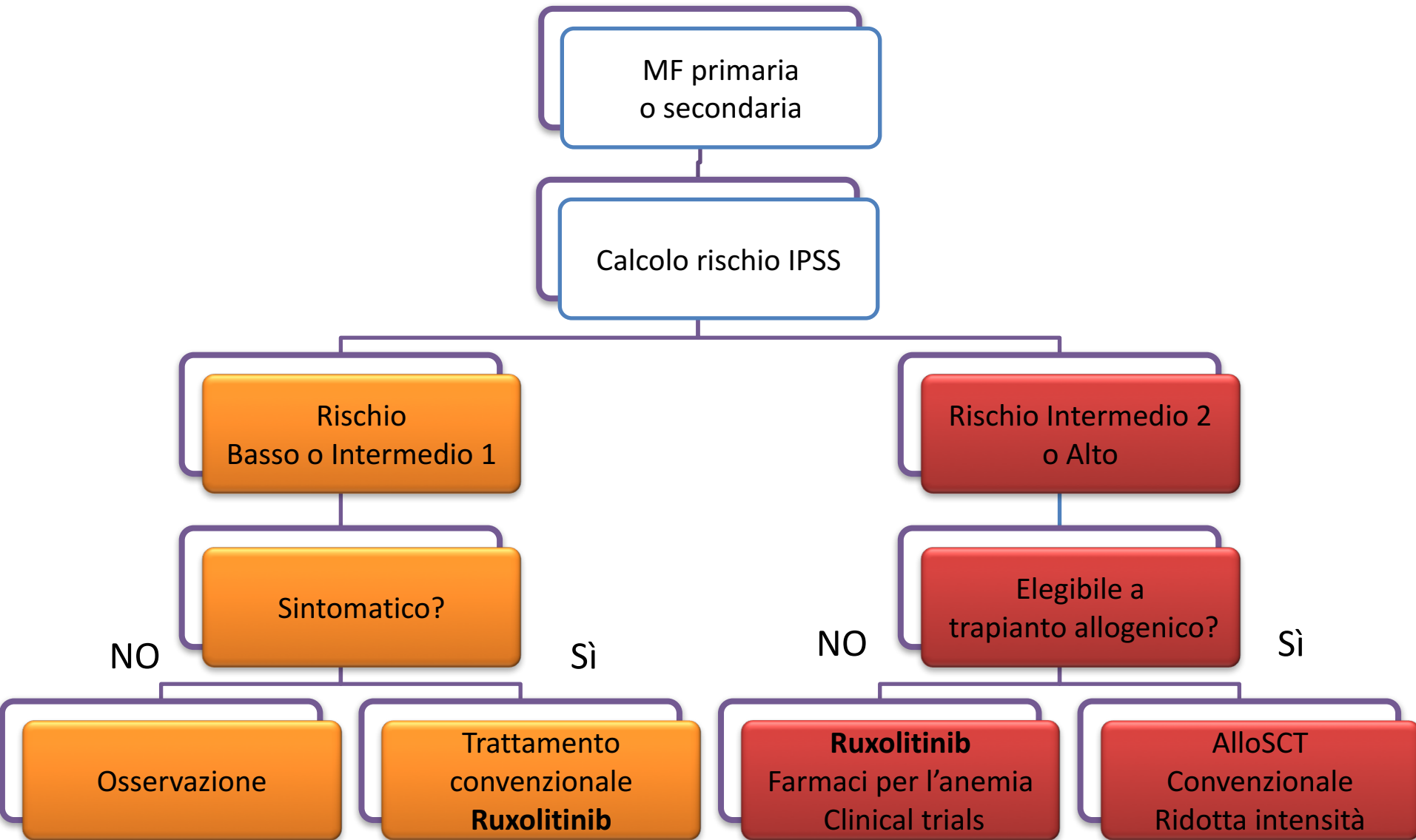


Trasformazione leucemica



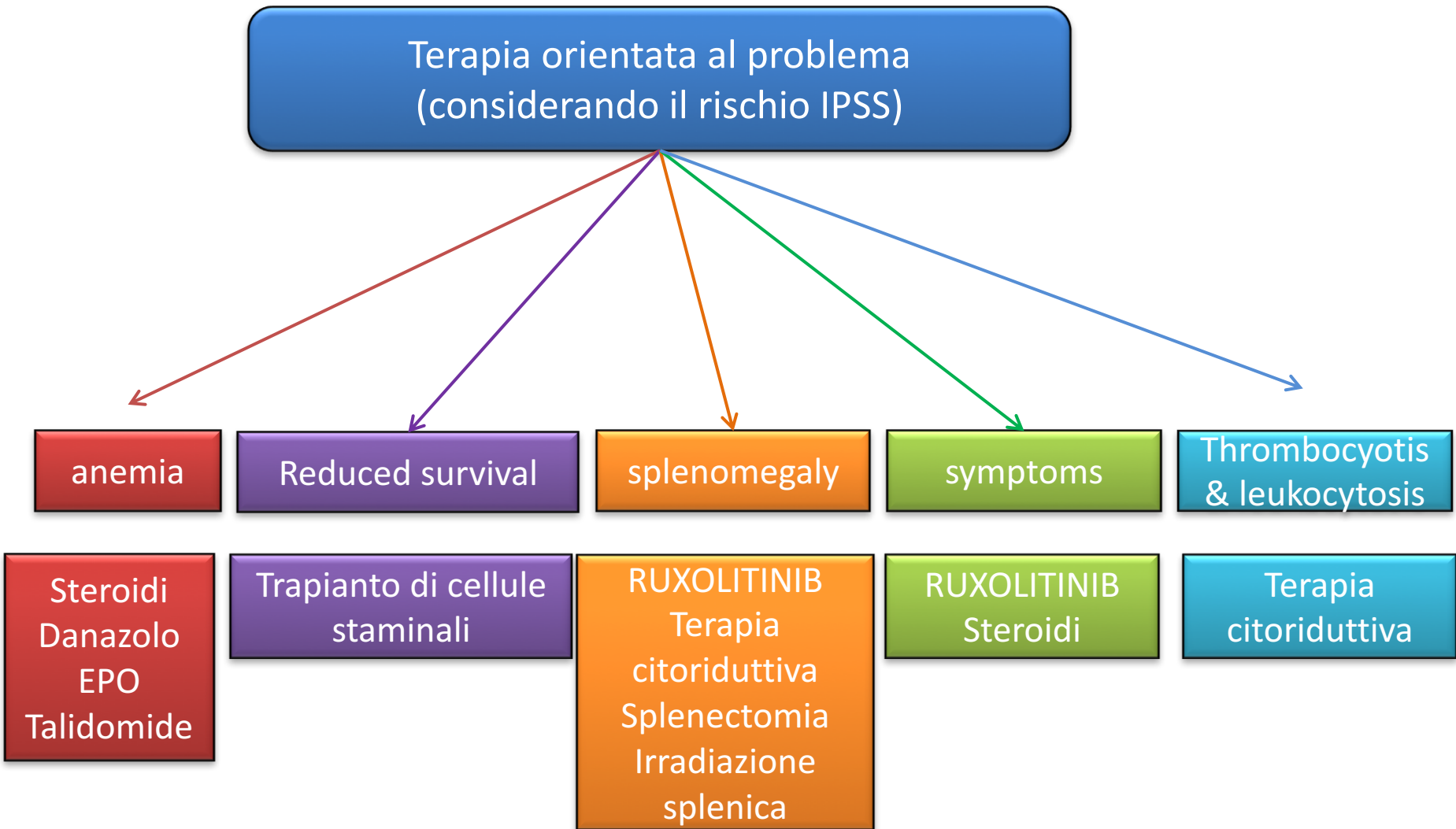
# Algoritmo di trattamento della MF - OGGI

*New ESMO guidelines*





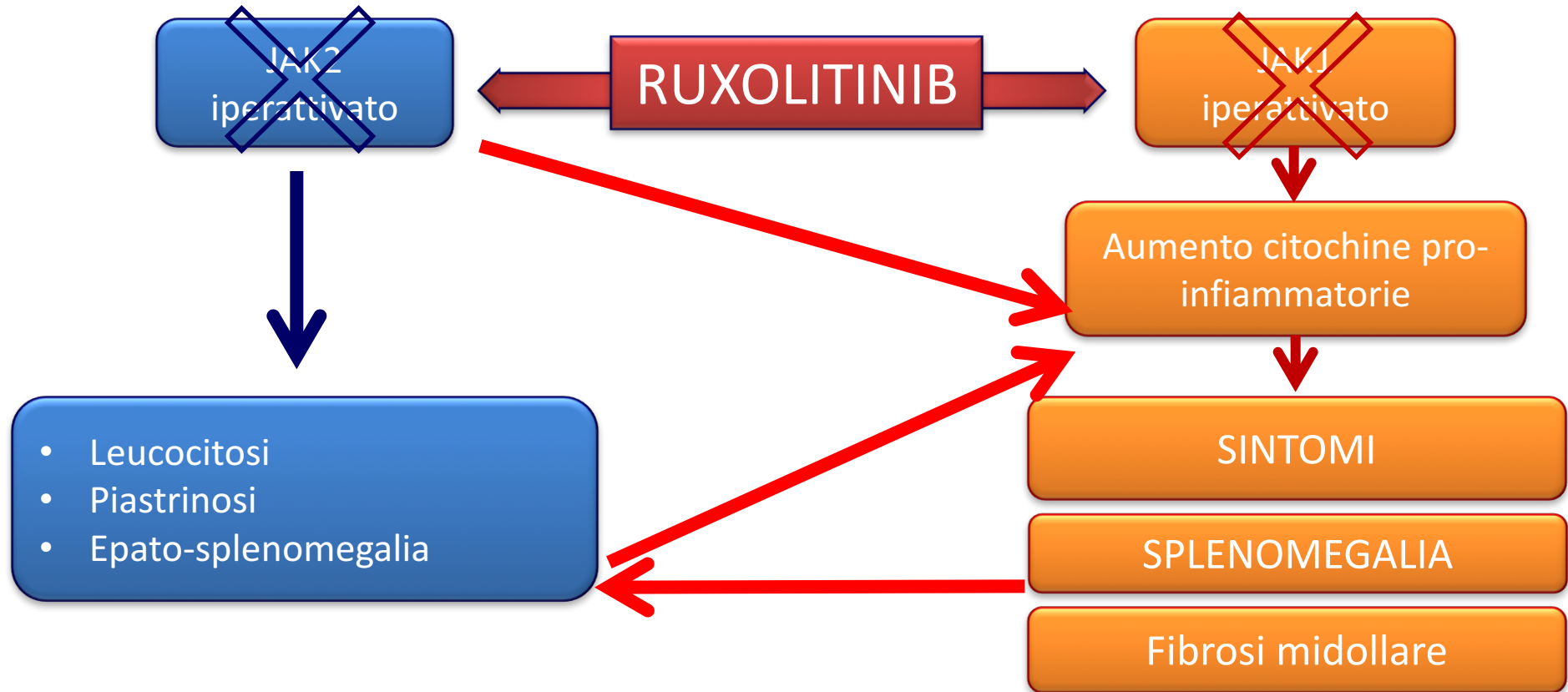
# Terapia della MF



# Raccomandazioni per la terapia

- Pazienti a basso rischio non sintomatico: “*wait and watch*”
- Pazienti a basso rischio sintomatico: in base ai sintomi
- Pazienti ad alto rischio, <65 aa: trapianto familiare/donatore, non mieloablativo. Terapia specifica per i sintomi prima del trapianto
- Pazienti ad alto rischio non candidabili a trapianto: in base ai sintomi

# Ruxolitinib: meccanismo di azione



- *JAK2 è fondamentale per regolare la proliferazione cellulare, in particolare delle cellule emopoietiche (globuli rossi, globuli bianchi, megacariociti e piastrine)*
- *JAK1 è il principale mediatore della produzione di sostanze (citochine) che si liberano normalmente durante le infezioni e le infiammazioni*

# Ruxolitinib determina una rapida riduzione della splenomegalia

Studio 251



Paziente con MF prima della terapia



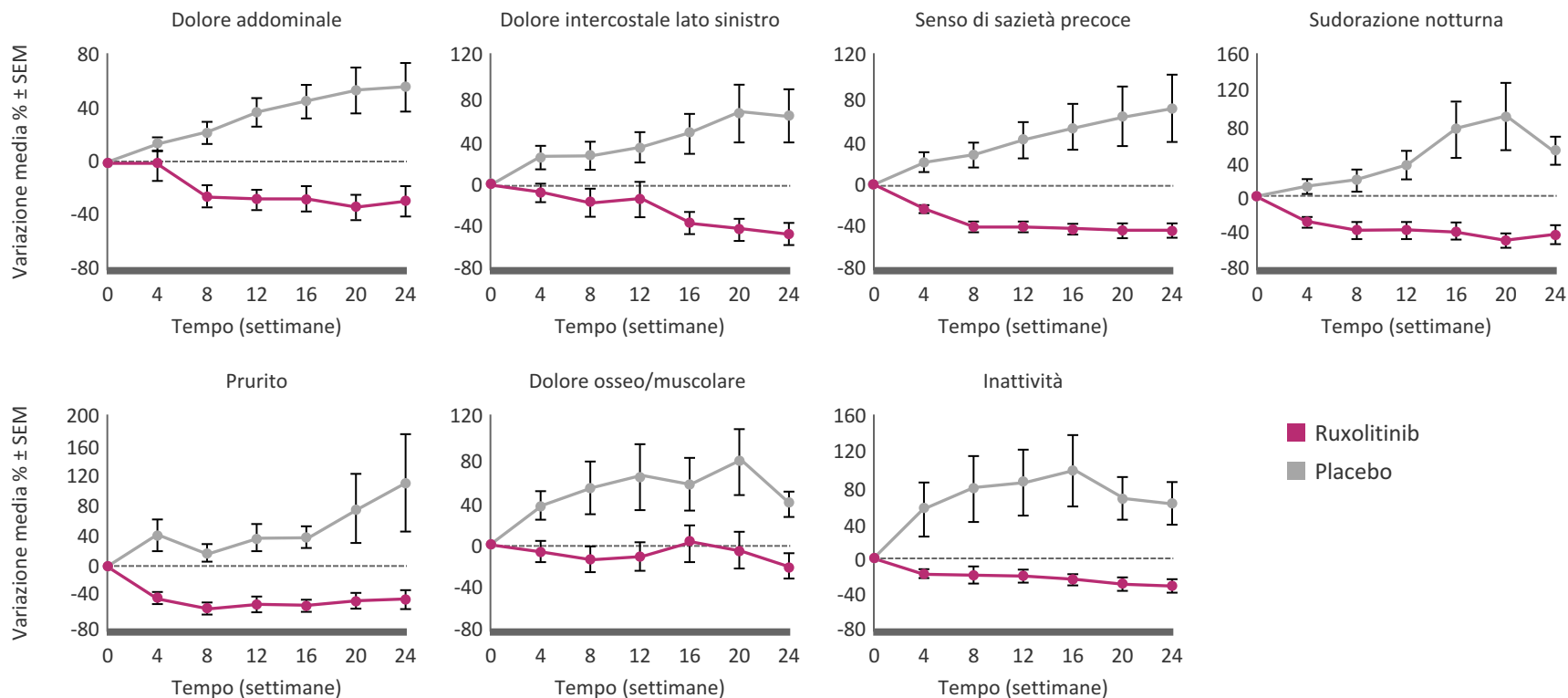
Paziente dopo 2 mesi di terapia con ruxolitinib

Immagine scaricate da: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>  
In data 17/02/2014.

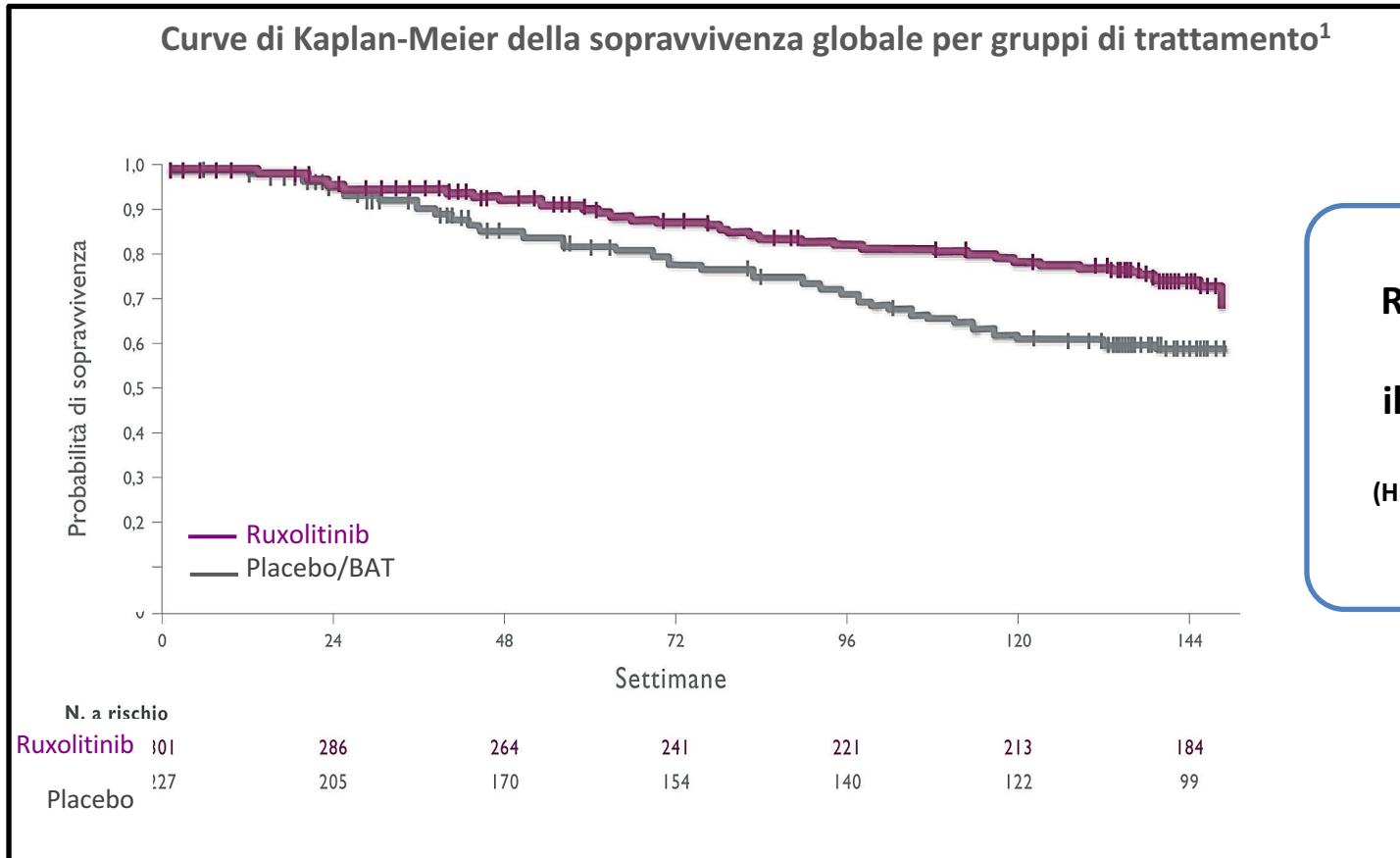
# I pazienti trattati con ruxolitinib riportano un miglioramento rapido di tutti i sintomi

- Il 91,2% dei pazienti con TSS  $\geq 50\%$  ha definito il proprio *status* “molto migliorato” o “decisamente molto migliorato»

Studio COMFORT-I verso placebo<sup>1</sup>



# Ruxolitinib migliora la sopravvivenza nei pazienti con MF



**Ruxolitinib riduce  
del 35%  
il rischio di morte  
vs controllo  
(HR=0,65, IC 95%: 0,46-0,90;  
p=0,01)<sup>1</sup>**

- Nonostante il *crossover*, i pazienti trattati con ruxolitinib hanno ottenuto un aumento della sopravvivenza<sup>2</sup>