

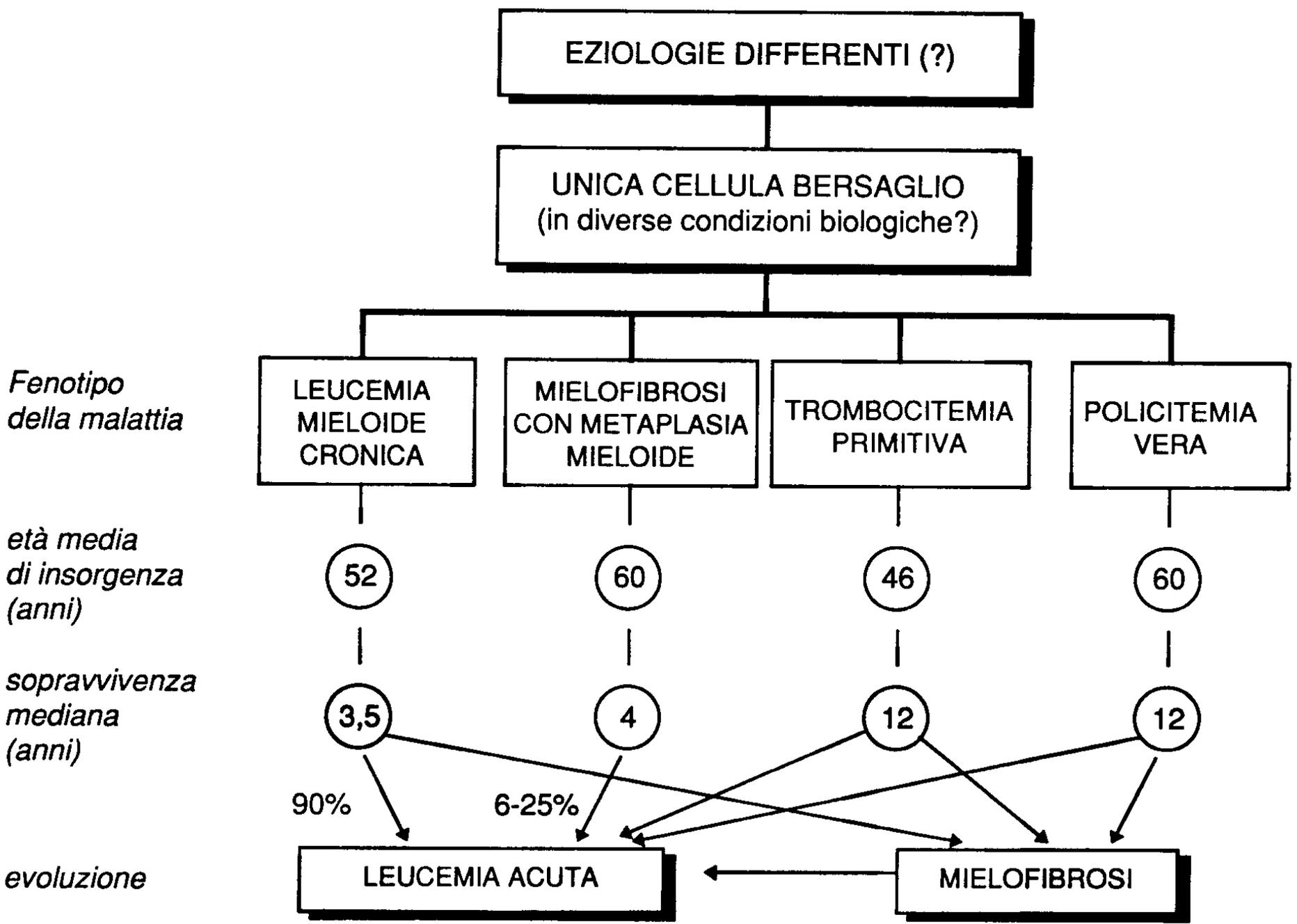


# ***LE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE***



# **Neoplasie mieloproliferative croniche (NMC) Philadelphia-negative classificazione WHO 2016**

- 1. Leucemia Mieloide cronica (LMC)**
- 2. Policitemia vera(PV)**
- 3. Trombocitemia Essenziale (TE)**
- 4. Mielofibrosi Primaria (PMF)**
  
5. Leucemia neutrofilica cronica (CNL)
6. Leucemia eosinofilica cronica (CEL), non altrimenti specificata
7. Sindrome ipereosinofila (HES)
8. Mastocitosi (MCD)
  
9. NMC, non classificabile



EZIOLOGIE DIFFERENTI (?)

UNICA CELLULA BERSAGLIO  
(in diverse condizioni biologiche?)

LEUCEMIA  
MIELOIDE  
CRONICA

MIELOFIBROSI  
CON METAPLASIA  
MIELOIDE

TROMBOCITEMIA  
PRIMITIVA

POLICITEMIA  
VERA

52

60

46

60

3,5

4

12

12

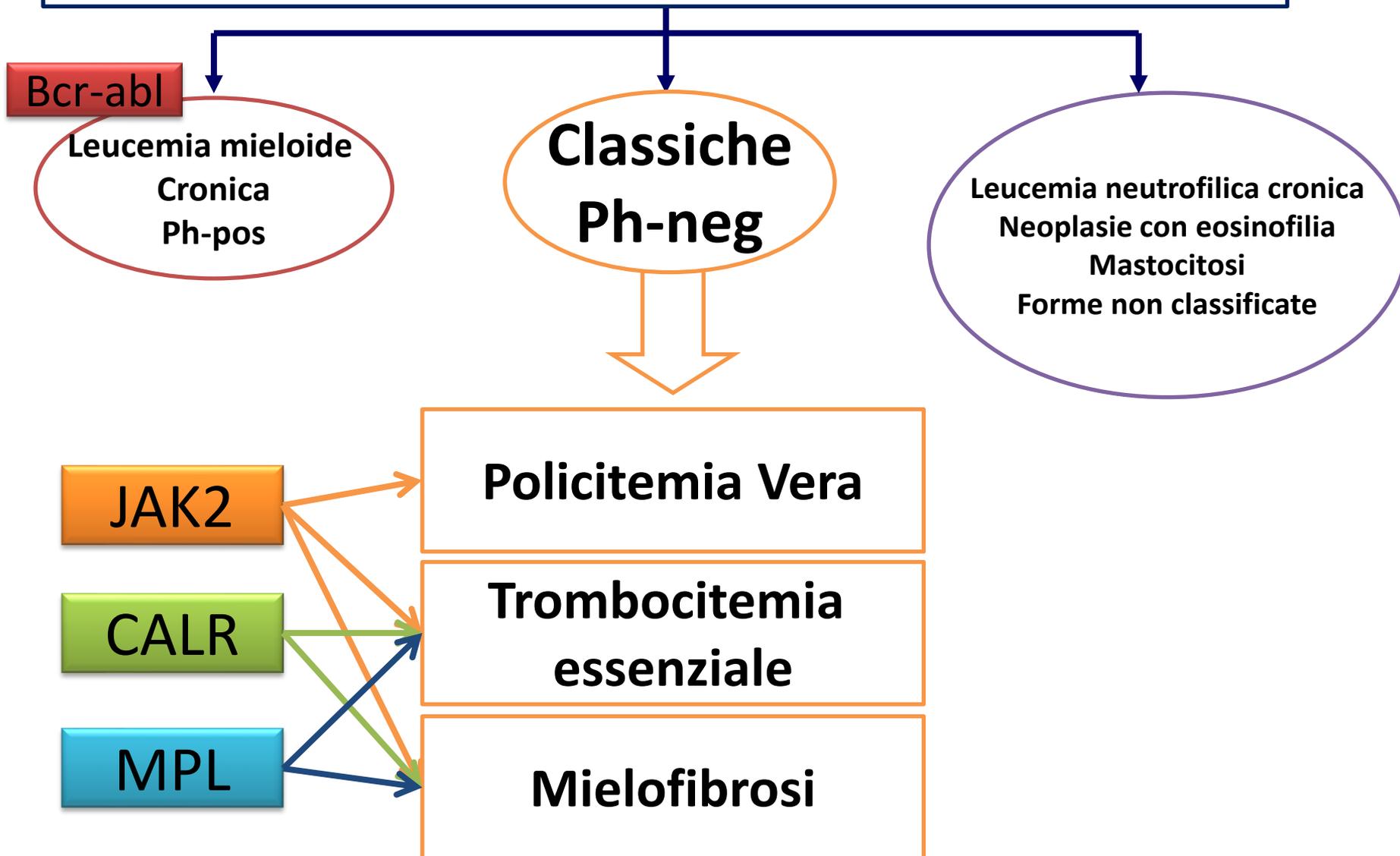
90%

6-25%

LEUCEMIA ACUTA

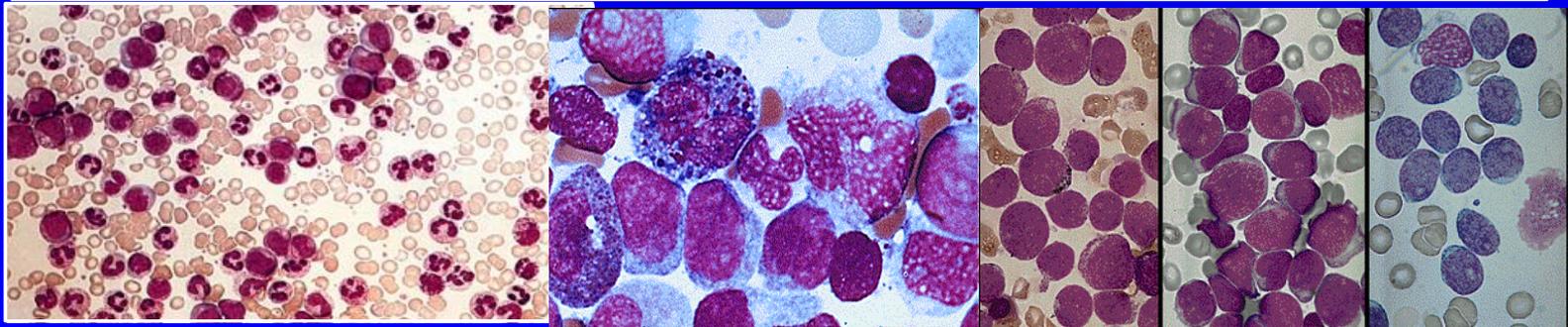
MIELOFIBROSI

# Neoplasie mieloproliferative (WHO2016)

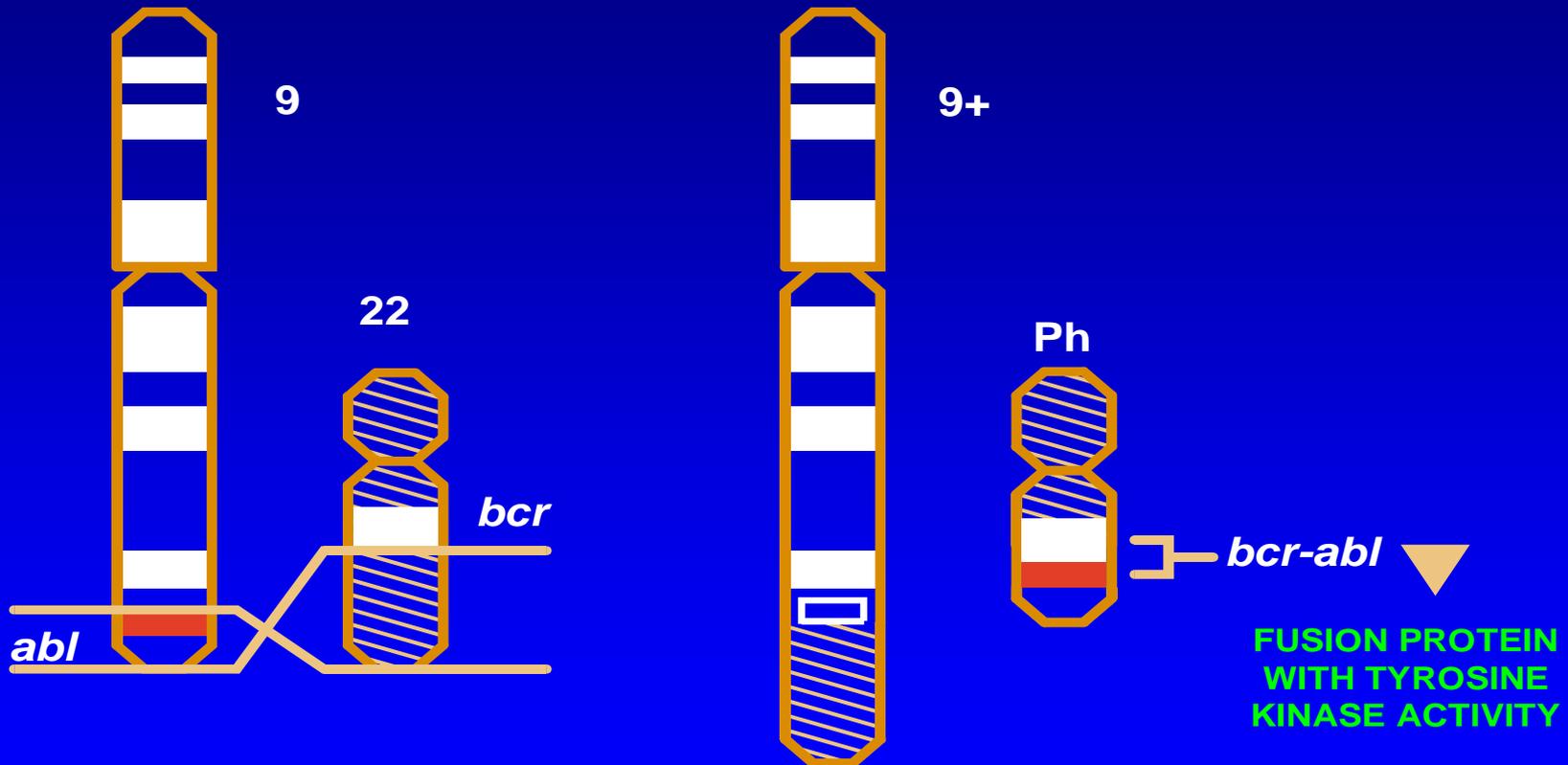


# Clinical Course: Phases of CML

Chronic phase	Advanced phases	
	Accelerated phase	Blastic phase (blast crisis)
Median 4–6 years stabilization	Median duration up to 1 year	Median survival 3–6 months Terminal phase



# The Philadelphia Chromosome: t(9;22) Translocation



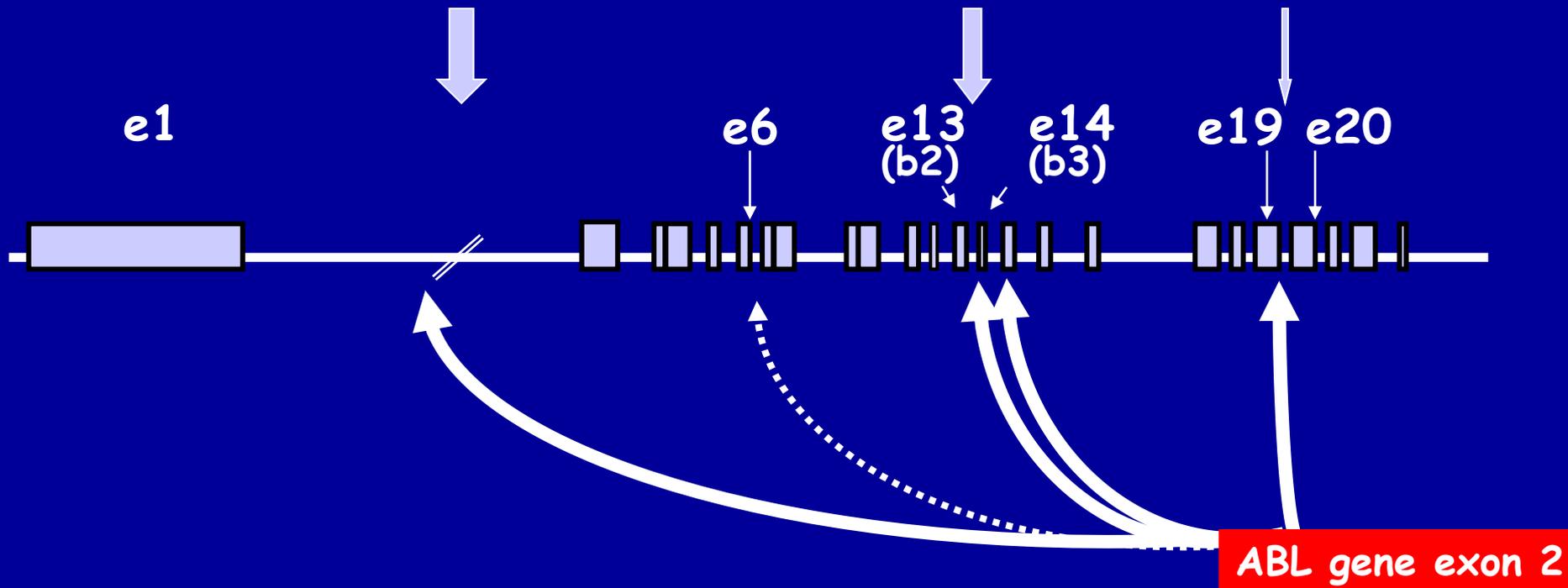
# MOLECULAR ANATOMY OF THE BCR-ABL FUSION GENE

BCR gene

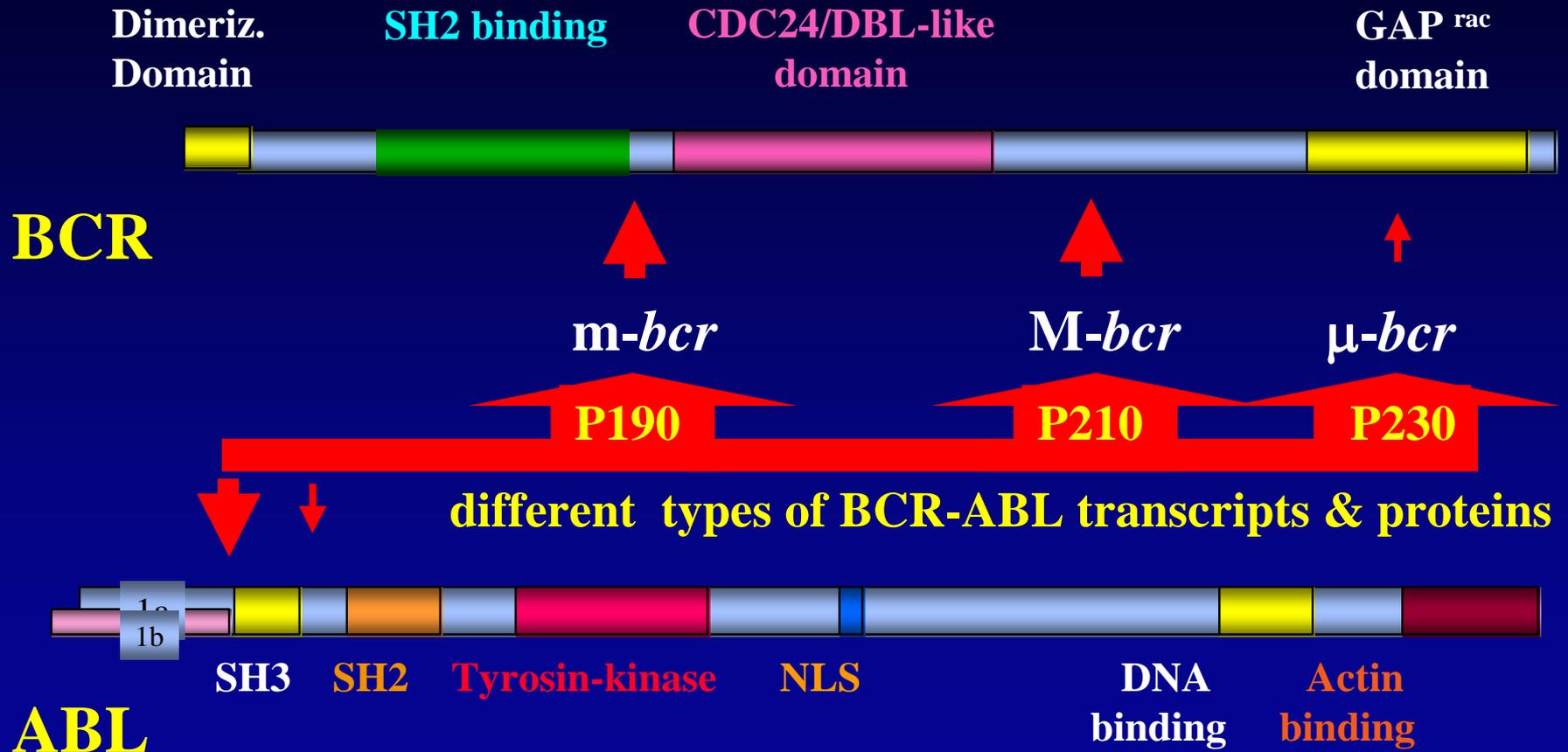
*m-bcr*

*M-bcr*

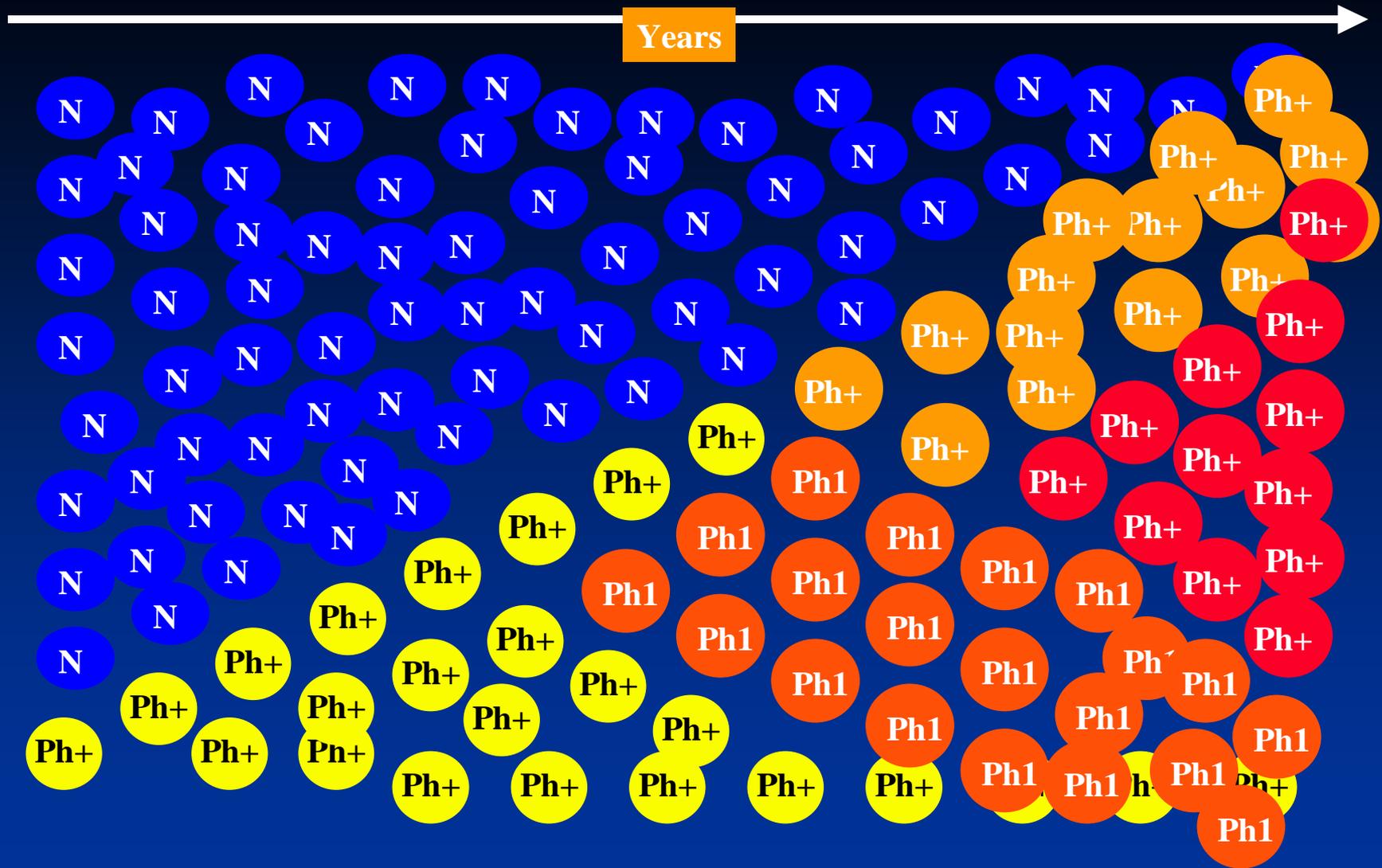
$\mu$ -*bcr*



# Molecular variability of the BCR/ABL fusion in Ph-positive leukemias



# CML PROGRESSION



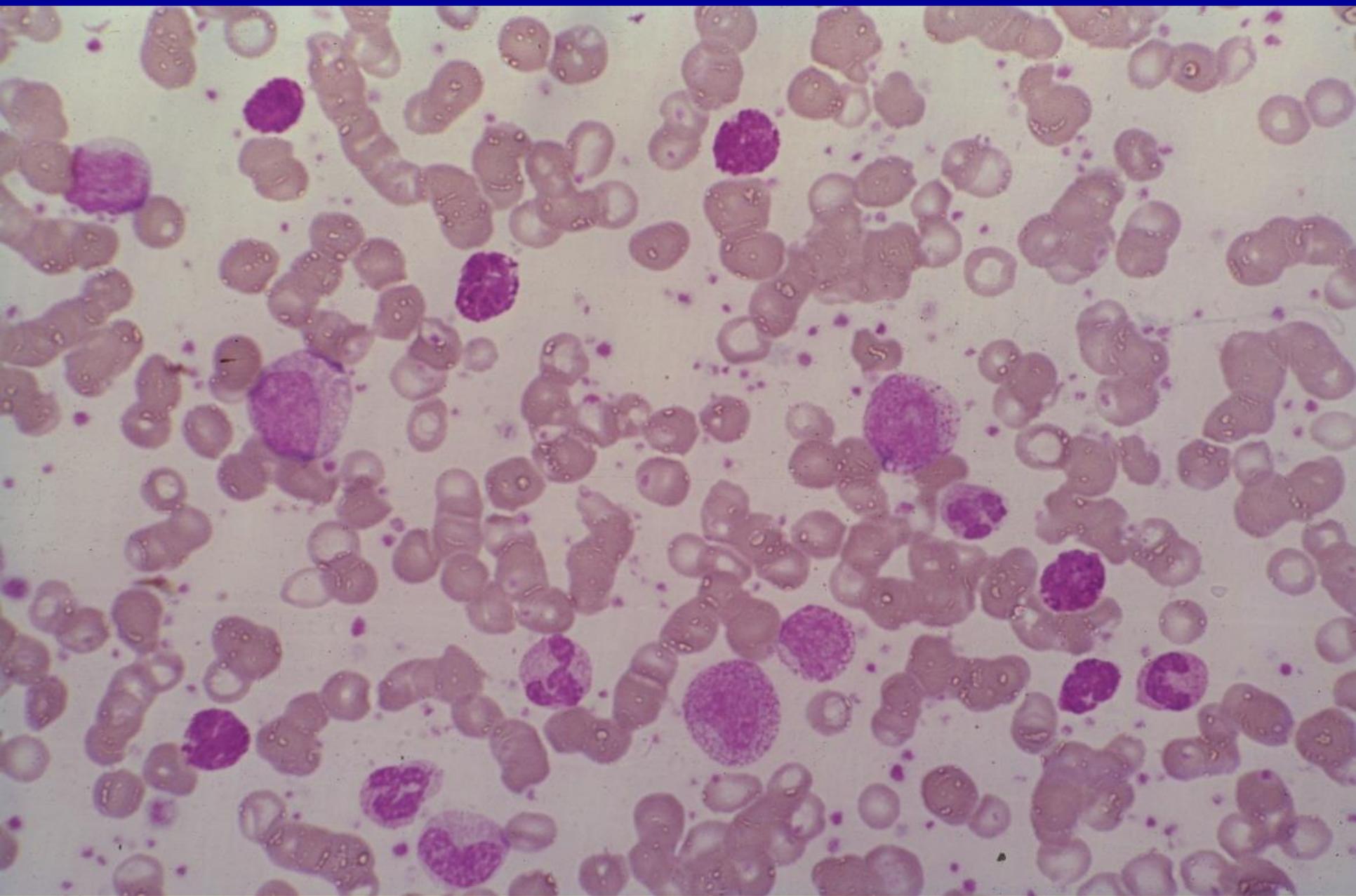
# **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

## ***DIAGNOSI***

---

- **EMOCROMO**
  - **ESAME MORFOLOGICO  
SANGUE PERIFERICO**
  - **ASPIRATO MIDOLLARE (RARAMENTE  
BIOPSIA OSSEA)**
  - **CARIOTIPO**
  - **BIOLOGIA MOLECOLARE**
-





# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

## FORMULA LEUCOCITARIA

	<i>LMC</i>	<i>V.M</i>
• GRANULOCITI NEUTROFILI	50 - 60%	50 - 70%
• METAMIELOCITI	2 - 10%	0%
• MIELOCITI	3 - 20%	0%
• PROMIELOCITI	1 - 6%	0%
• MIELOBLASTI	0 - 5%	0%
• GRANULOCITI EOSINOFILI	1 - 5%	1 - 2%
• GRANULOCITI BASOFILI	1 - 5%	0 -
• LINFOCITI	5 - 10%	25 - 45%
• MONOCITI	2 - 6%	2 - 6%

# **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

## ***CLINICA***

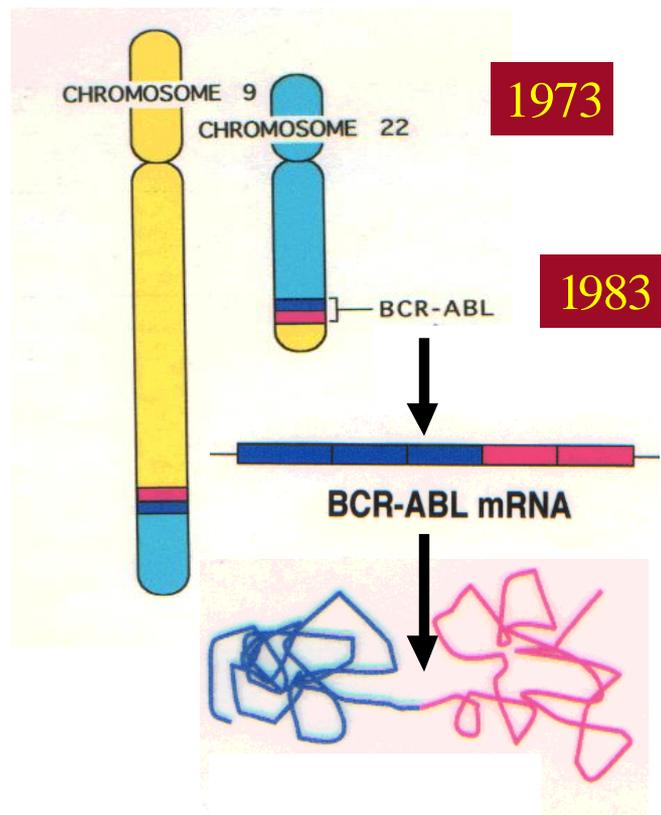
- **ASTENIA**
- **CALO PONDERALE**
- **SDR FEBBRILE**
- **ARTROMIALGIE**
- **SUDORAZIONI**
- **ALGIE E TENSIONE ADDOMINALE  
(SPLENOMEGALIA)**
- **AMAUROSÌ O ALTRI DISTURBI DEL VISUS**

# **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA**

## ***ESAME OBIETTIVO***

---

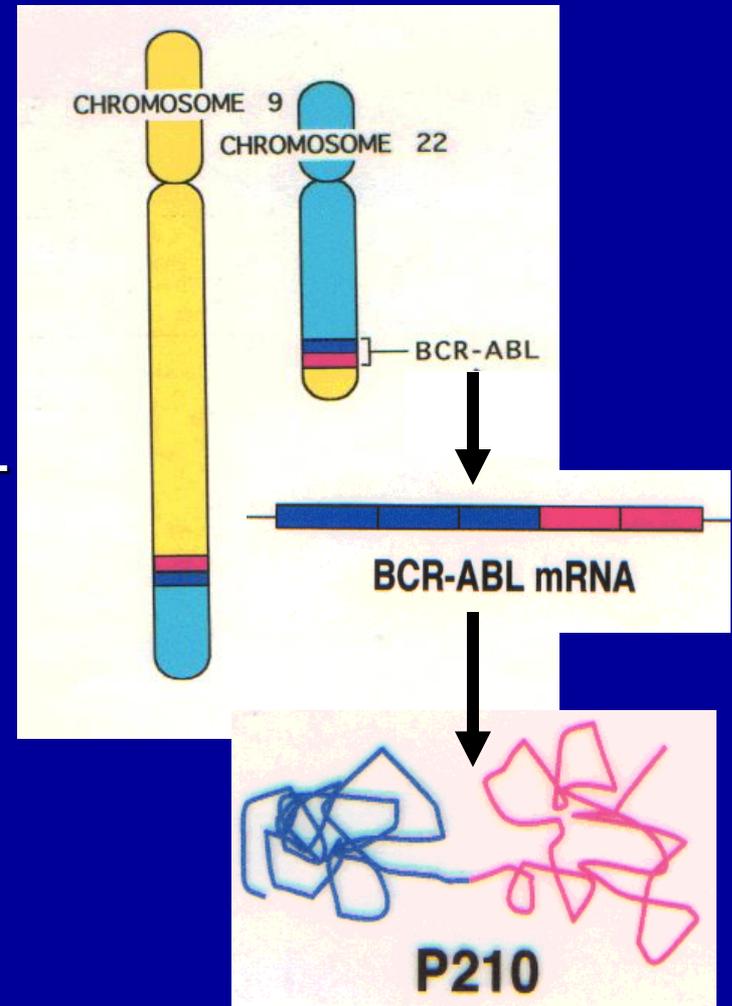
- **SPLENOMEGALIA**
  - **EPATOMEGALIA**
  - **LINFOADENOPATIE**
  - **SNC**
  - **ALTRO INTERESSAMENTO EXTRAMIDOLLARE**
  - **AMAUROSIS O ALTRI DISTURBI DEL VISUS**
-



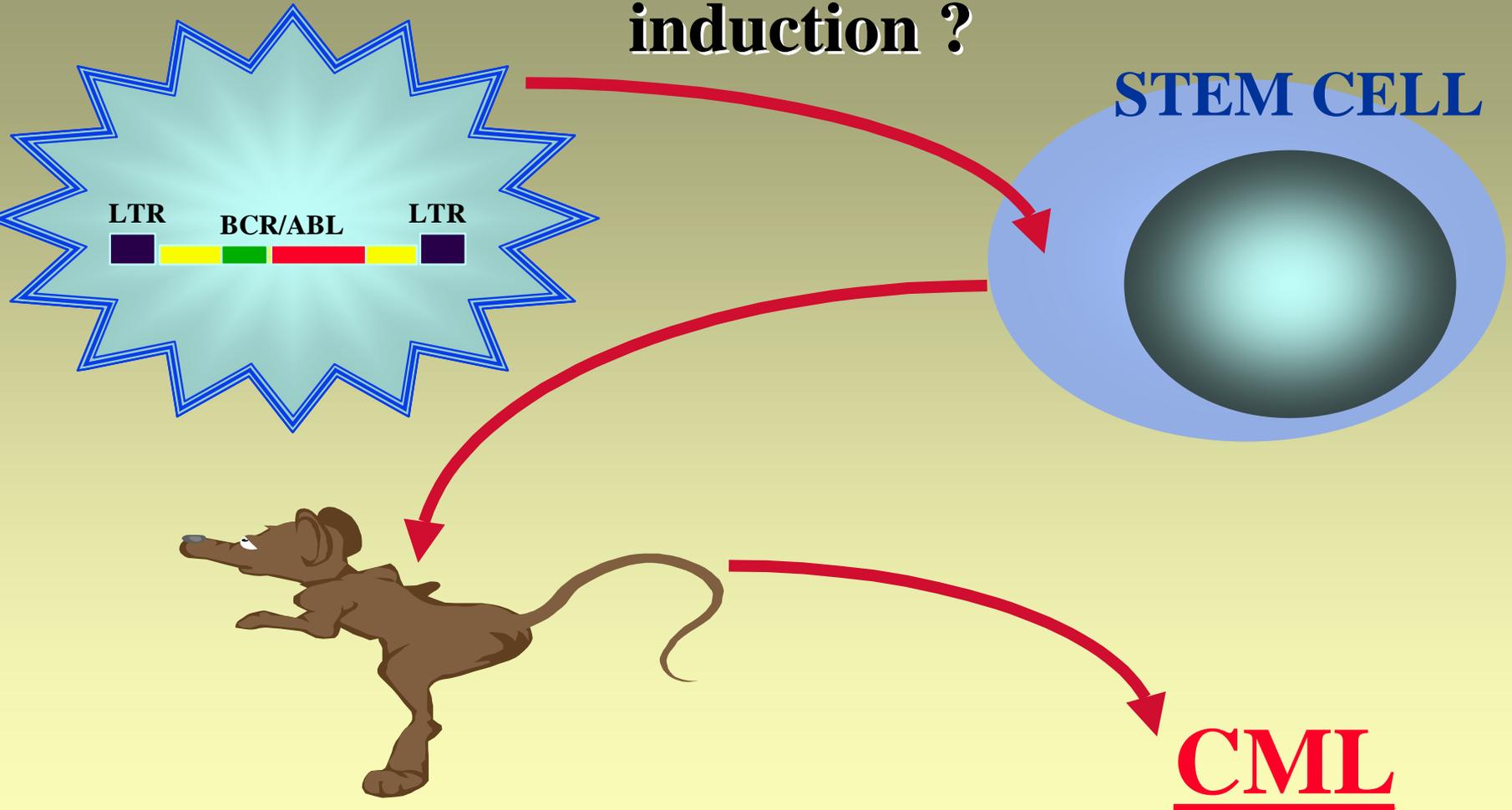
**Ibrid Protein BCR-ABL (P210, P190, P230)  
Strong tyrosinichinase activity**

# MILESTONES IN CML RESEARCH

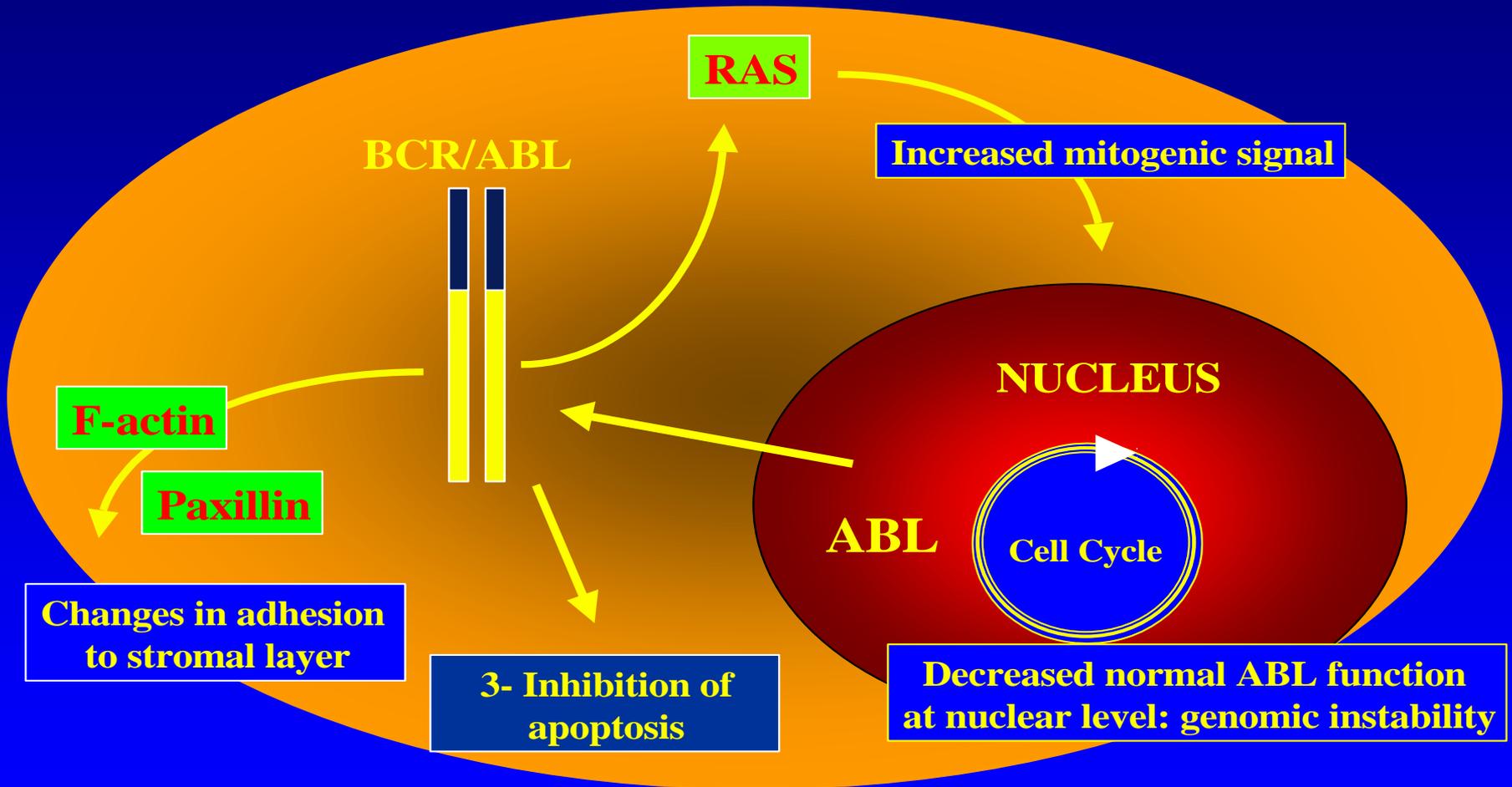
- 1960 - Nowell P.C. & Hungerford D.A.  
**IDENTIFICATION OF THE PH+ CHROMOSOME**
- 1973 - Rowley J.D.  
**ASSOCIATION OF THE PH+ WITH CML**
- 1984 - Groffen J. et al.  
**BCR/ABL GENE REARRANGEMENT IN CML**
- 1984 - Konopka J.B. et al.  
**ALTERATION OF THE ABL TK ACTIVITY IN K562**
- 1985 - Stievelman e et al.  
**CLONING & SEQUENCING OF THE BCR/ABL TRANSCRIPTS**
- 1990 - Daley g. q. et al  
**INDUCTION OF CML IN VIVO**



# Is BCR-ABL expression sufficient for CML induction ?

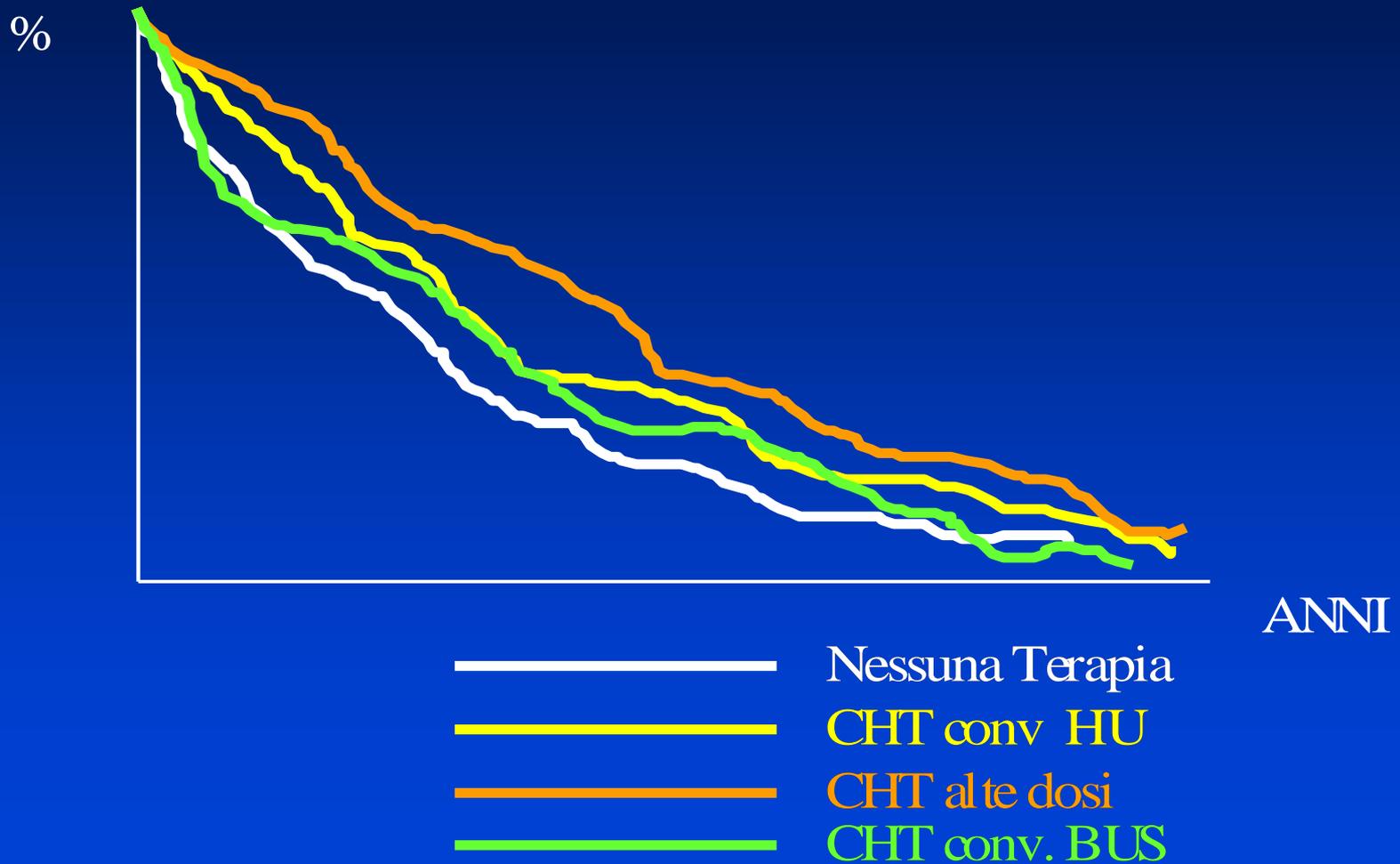


# Pathways activated by BCR-ABL expression





# LMC / Risultati della Terapia



# TRASFORMAZIONE DELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

	<i>Fasi</i>		
	<i>cronica</i>	<i>accelerata</i>	<i>blastica</i>
Febbre	---	+--	++±
Dolori ossei e muscolari	---	+--	++±
Sudorazioni profuse notturne	---	+--	++±
Astenia	---	+--	++±
Splenomegalia	+--	+±-	++±
Anemia	±--	+±-	+++
Piastrinopenia o piastrinosi	+--	++-	+++
Leucocitosi instabile o crescente	---	++-	+++
Alterazioni formula leucocitaria	---	++-*	+++**
Midollo osseo {	+--	+±-	+++
	±--	++±	+++
Anomalie aggiuntive del cariotipo	---	+±-	++±

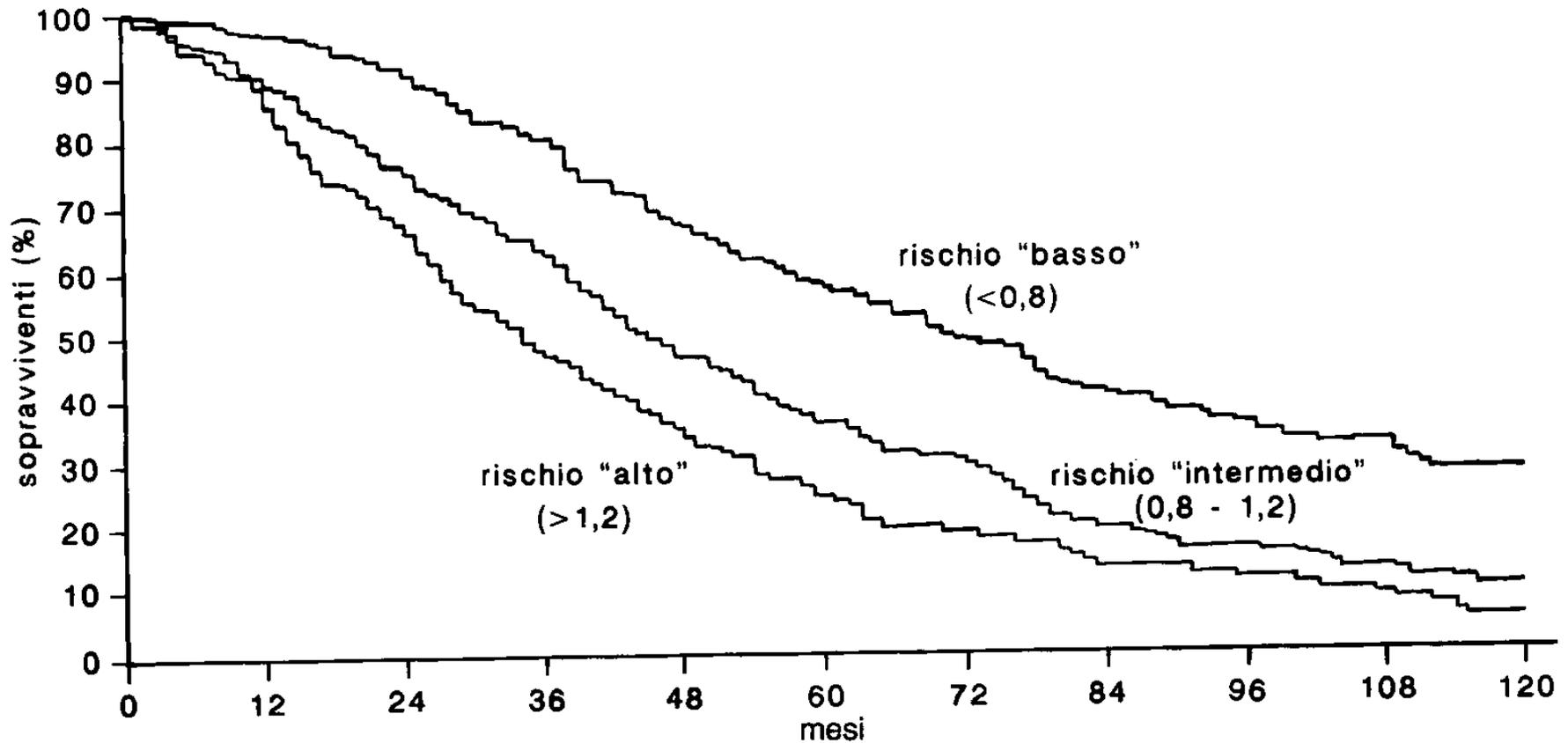
## IMATINIB IN Ph POS CML

# RISK CALCULATION AND DEFINITION

	<b>SOKAL</b>	<b>EURO</b>
Age (years)	0.116 (age - 43.4)	0.666 when age $\geq$ 50
Spleen (cm below costal margin, max distance)	0.0345 (spleen - 7.51)	0.042 x spleen
Platelet count ( $\times 10^9/L$ )	0.188 [(Platelets <sup>2</sup> : 700) - 0.563]	1.0956 when platelets $\geq$ 1500
PB myeloblasts (%)	0.0887 (myeloblasts - 2.10)	0.0584 $\times$ myeloblasts
PB basophils (%)	/	0.20399 when basophils $>$ 3%
PB eosinophils (%)	/	0.0413 $\times$ eosinophils
<b>RELATIVE RISK</b>	<b>EXPONENTIAL OF THE TOTAL</b>	<b>TOTAL <math>\times</math> 1000</b>
• LOW	$<0.8$	$\leq 780$
• INTERMEDIATE	0.8-1.2	781-1479
• HIGH	$>1.2$	$\geq 1480$

# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

## CURVE DI SOPRAVVIVENZA IN BASE AL RISCHIO

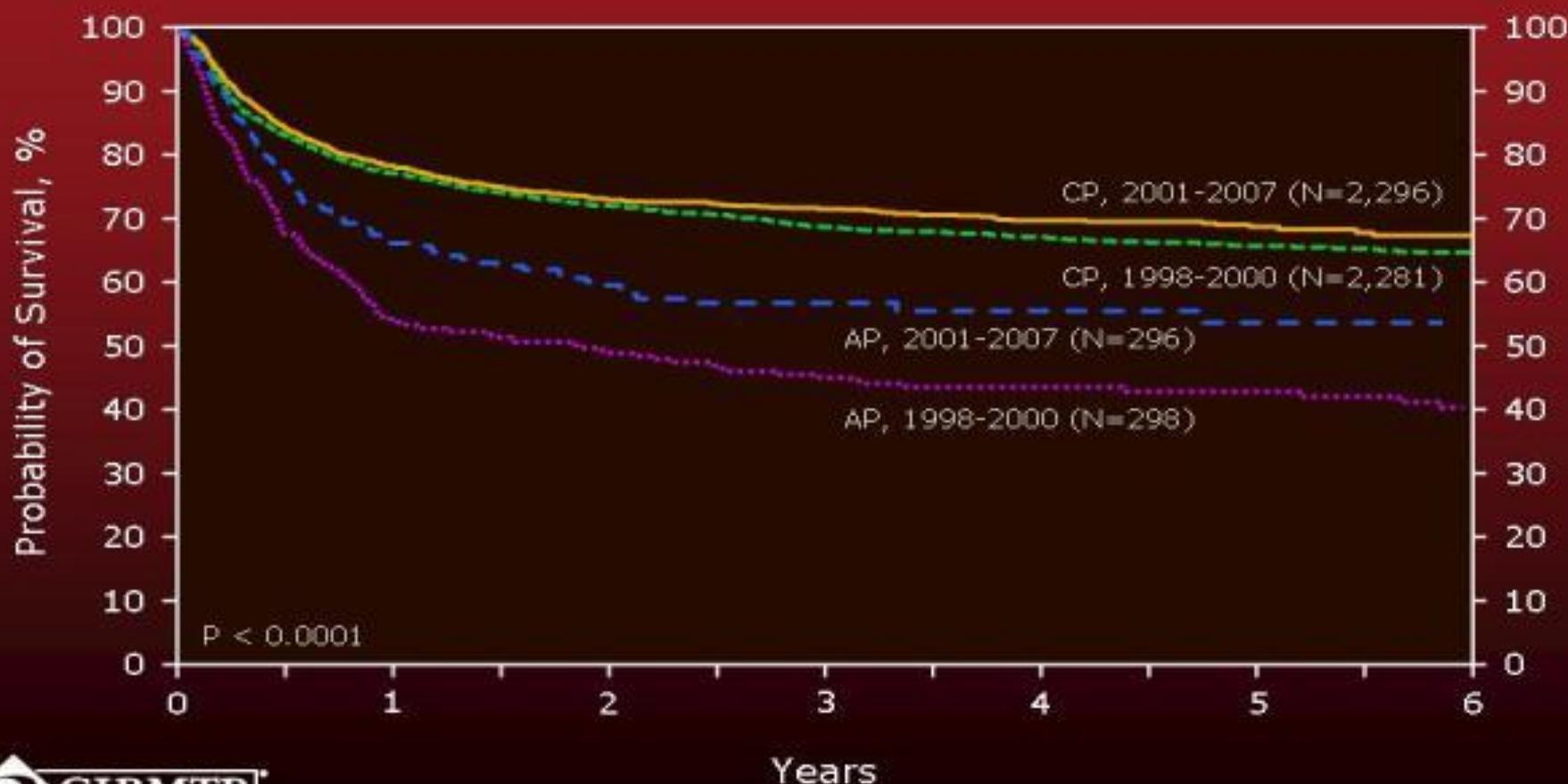


# THERAPY OF CML

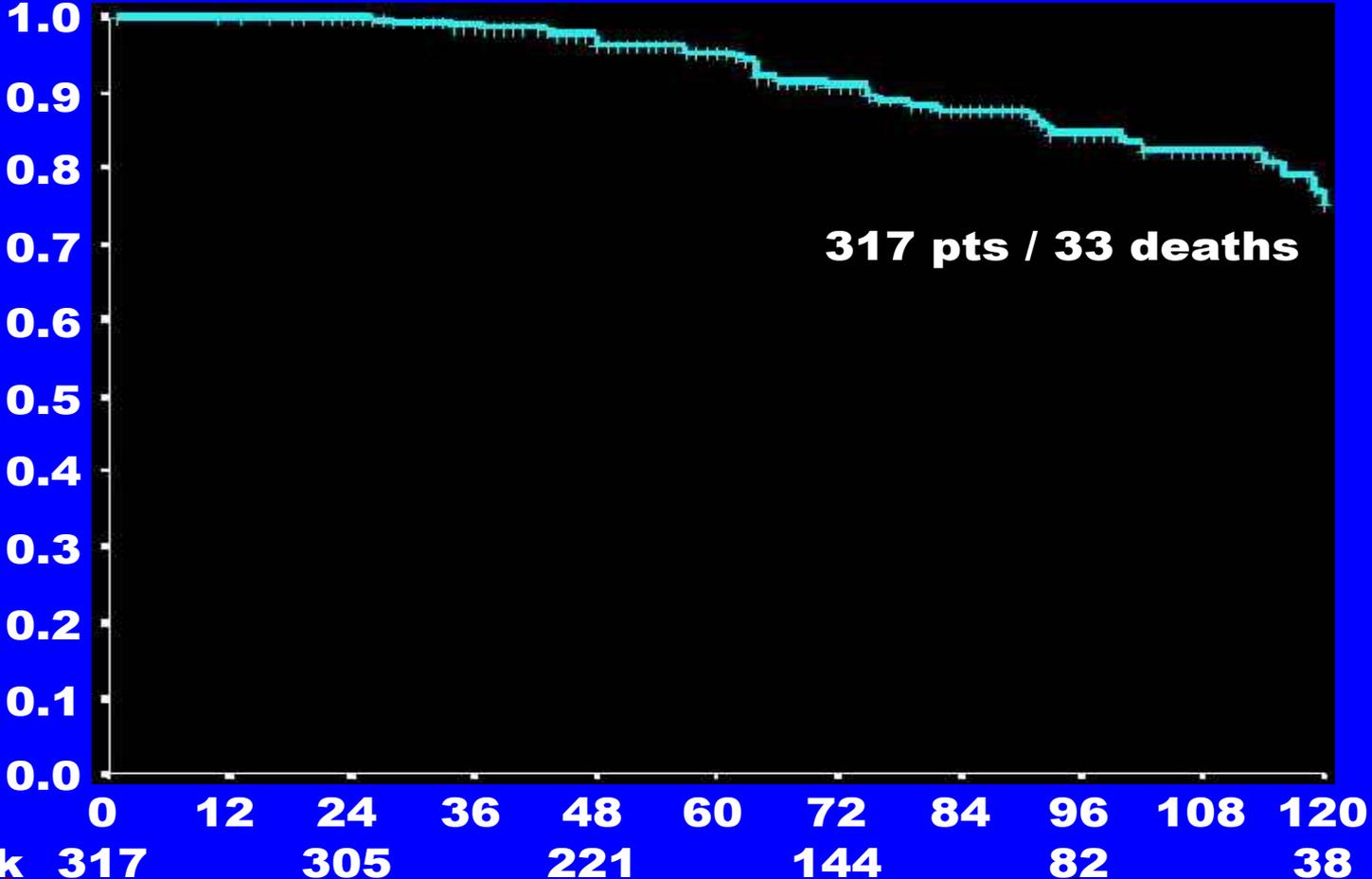
- 1845 recognition of leukemia as a disease entity
- 1865 first treatment with 1% arsenic solution
- 1895 discovery of x-irradiation
- 1946 nitrogen mustard - first effective chemotherapy
- 1953 busulfan
- 1960 hydroxyurea
- 1978 autografts for CML
- **1982 routine use of allografts for CML**
- 1983 interferon
- 1990 donor lymphocyte infusions (DLI)
- 1999 Imatinib
- **2004 New Tk inhibitors.....**

# Probability of Survival after HLA-matched Sibling Donor Transplants for CML, 1998-2007

- By Disease Status and Transplant Year -



# OVERALL SURVIVAL



At risk 317

305

221

144

82

38

**ERCCR / IFN**

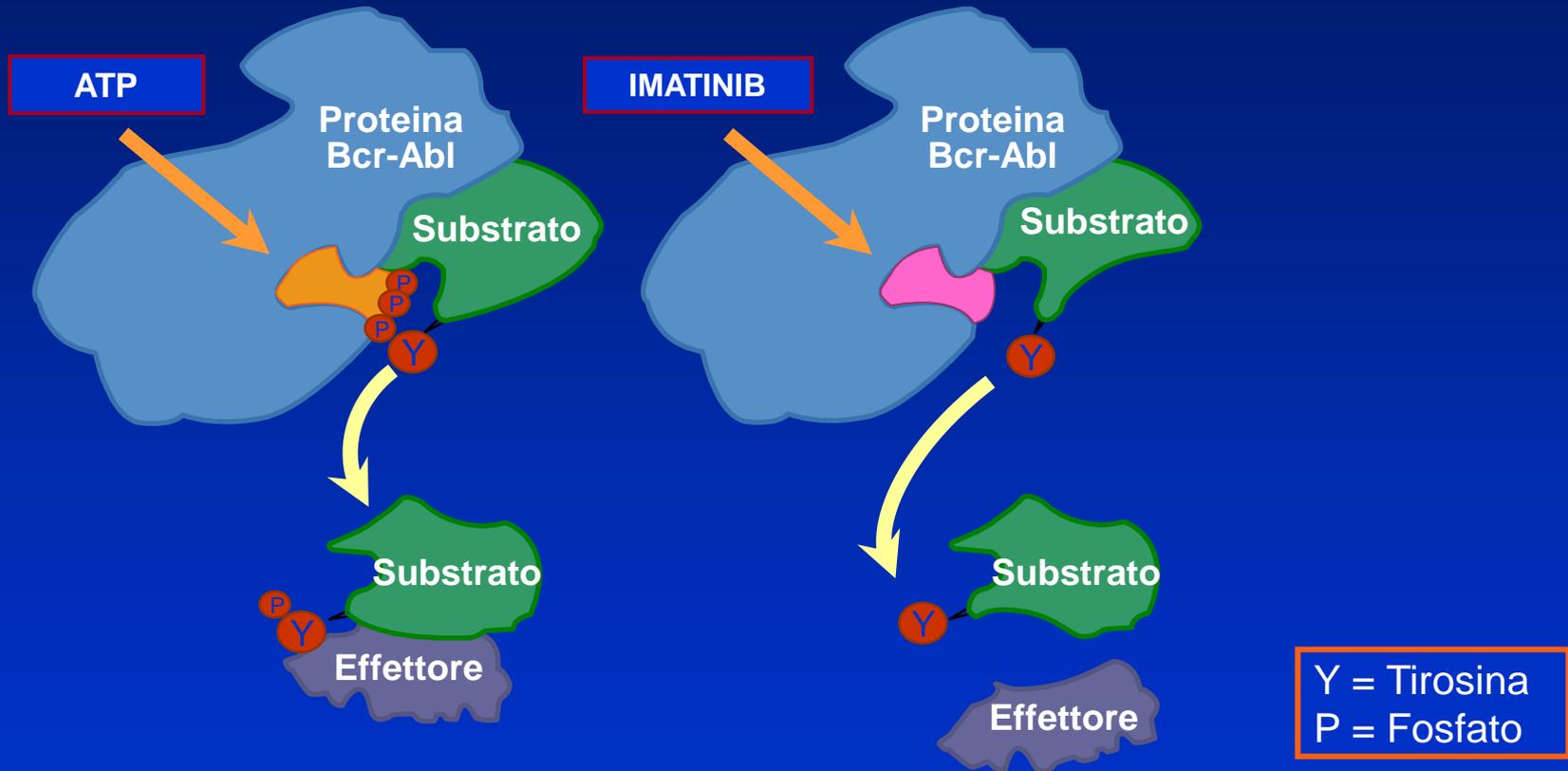
**ICSG on CML**

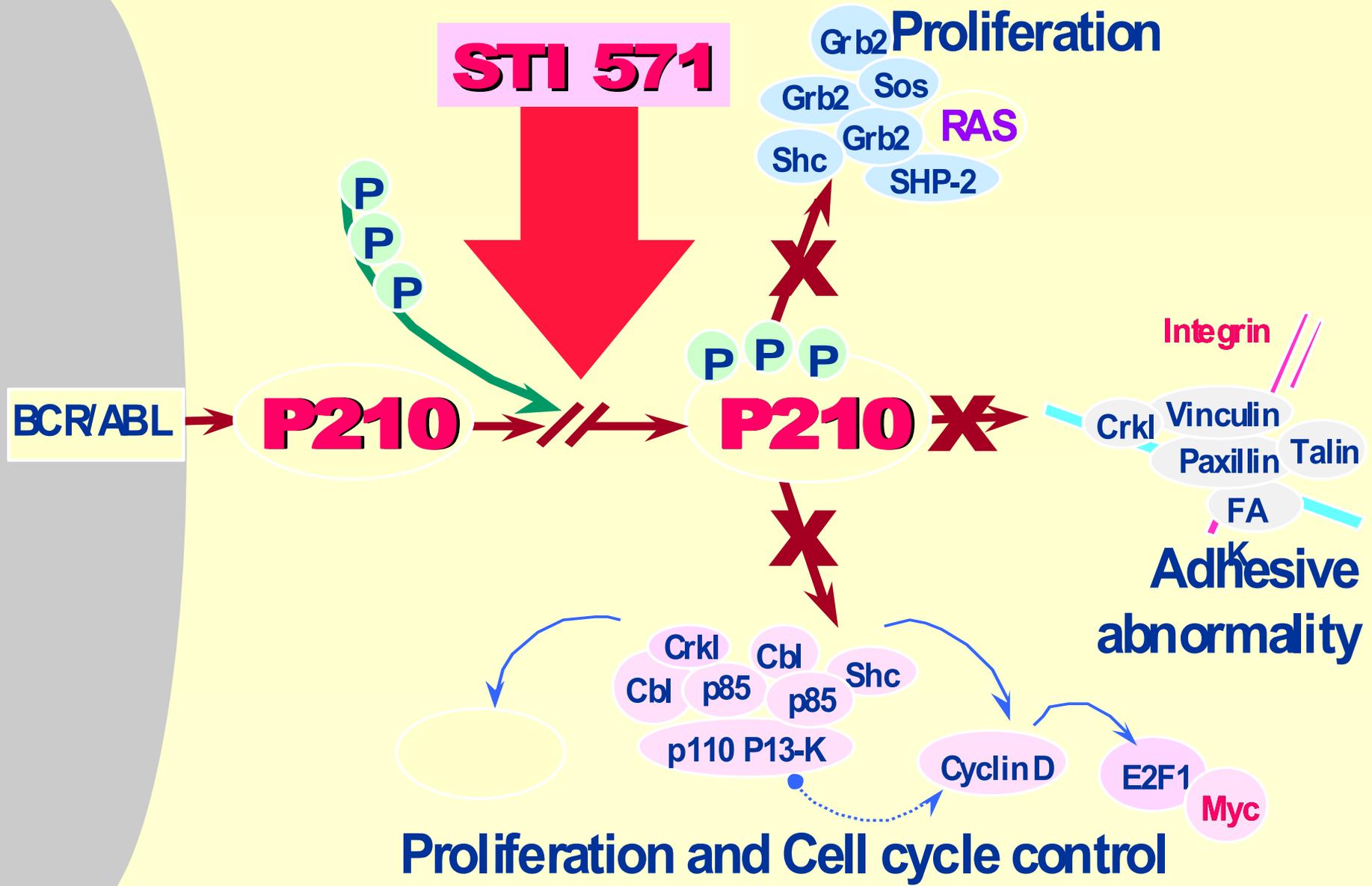


Imatinib is proof of principle that rationally designed, molecularly targeted therapy works. Imatinib represents a paradigm shift in cancer drug development.

*(Deininiger et al 2005)*

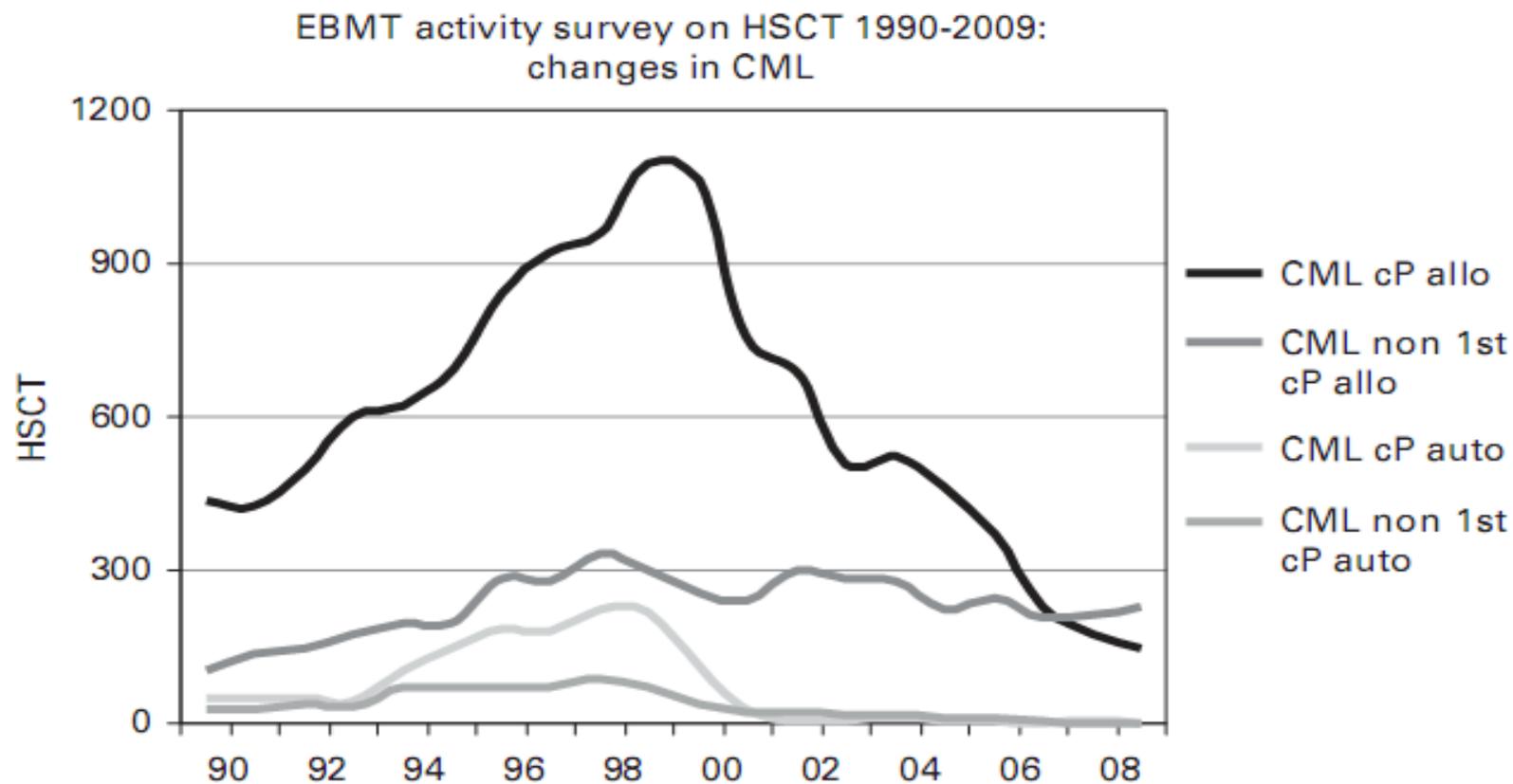
# Meccanismo d'azione





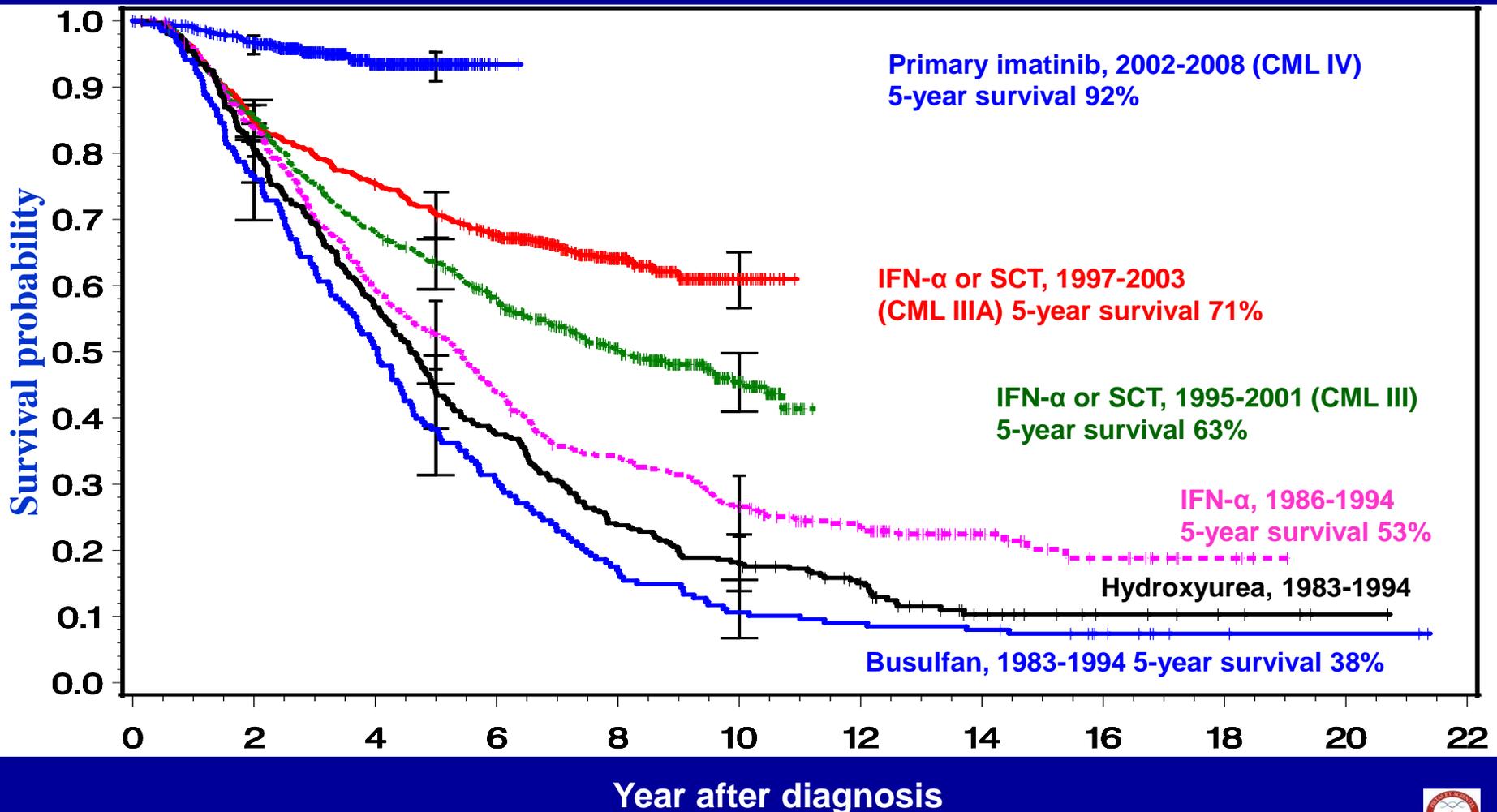
## LETTER TO THE EDITOR

### Outcome of patients with CML after SCT in the era of tyrosine kinase inhibitors

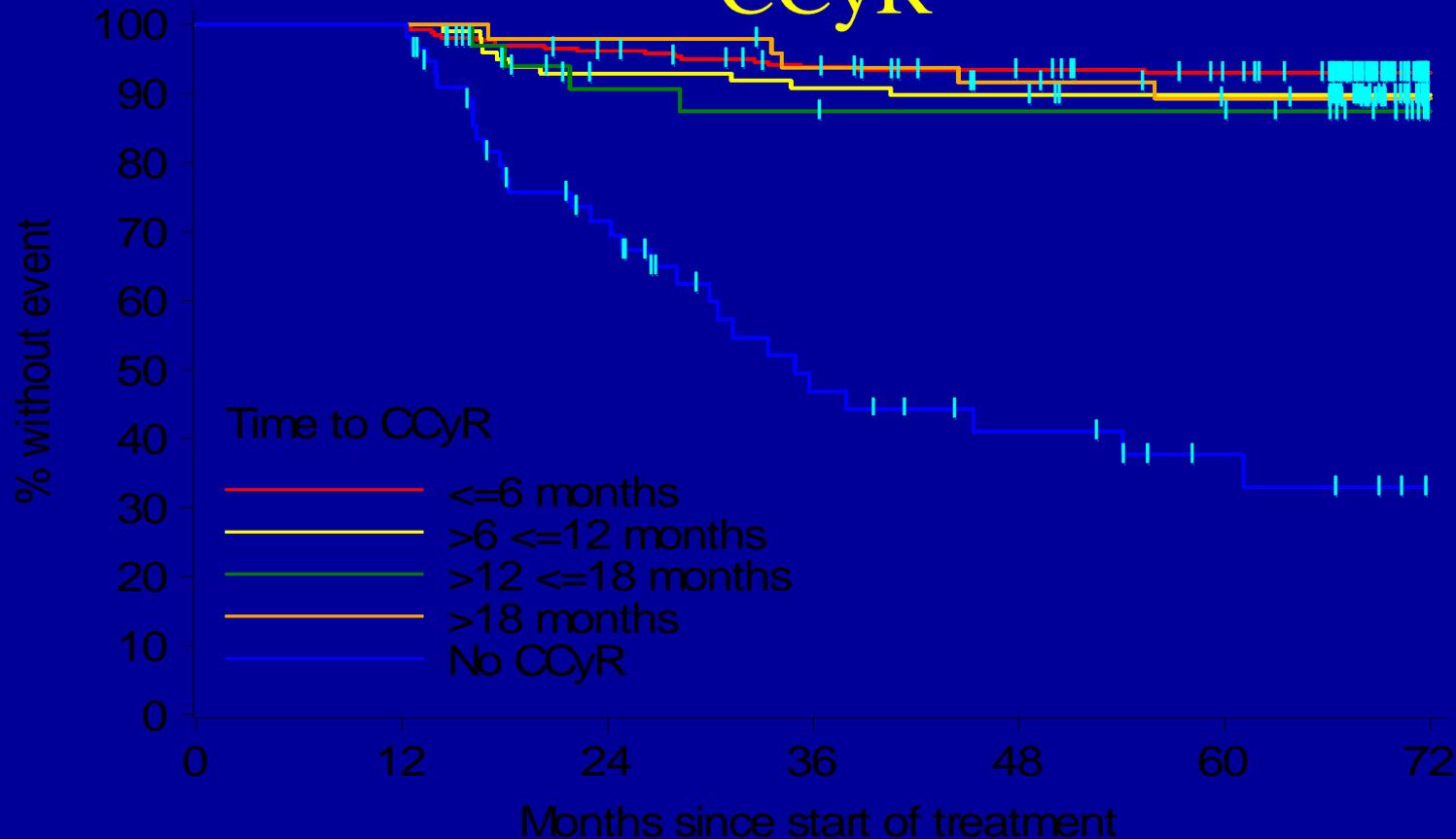


**Figure 1** EBMT activity survey on HSCT 1990–2009: changes in CML.

# Survival with CML 1983-2008



# Time to CCyR Does Not Affect Long-Term Outcomes for Pts on IM Therapy: EFS – by Time to CCyR



\* $P = 0.58$  for EFS rates among pts who achieved a CCyR

# Obiettivo della terapia con TKI





***LE NEOPLASIE  
MIELOPROLIFERATIVE  
CRONICHE  
Ph- negative***



# Predisposizione genetica nelle NMC

	No di volte in cui aumenta il rischio di avere una NMC in un familiare di paziente con NMC rispetto alla popolazione normale			
<i>Malattia del paziente</i>	Qualunque NMC	PV	TE	MF
<i>Qualunque NMC</i>	5.6	5.7	7.4	0.9
<i>PV</i>	4.9	6	5.4	N.A.
<i>TE</i>	6.8	5,4	8.0	4.0
<i>MF</i>	2.7	N.A.	N.A.	N.A.

**Rischio aumentato di PV, TE e PMF tra 24.577 parenti di primo grado di 11.039 pazienti con malattie mieloproliferative in Svezia (Registro svedese)**

# Caratteristiche principali delle NMC

- 1) Origine in una cellula progenitrice emopoietica pluripotente
- 2) Eccessiva produzione di una o più cellule ematiche mature clonali, in assenza di uno stimolo fisiologico. Il clone neoplastico si accresce nel contesto di una emopoiesi che è inizialmente policlonale.
- 3) Tendenza a sviluppare eventi vascolari (trombotici e/p emorragici)
- 4) Tendenza a trasformarsi in una leucemia acuta (invariabile nella LMC)
- 5) Possono evolvere le une nelle altre (es: TE → PV; TE/PV → MF secondaria)

## ➤ **POLICITEMIA VERA**

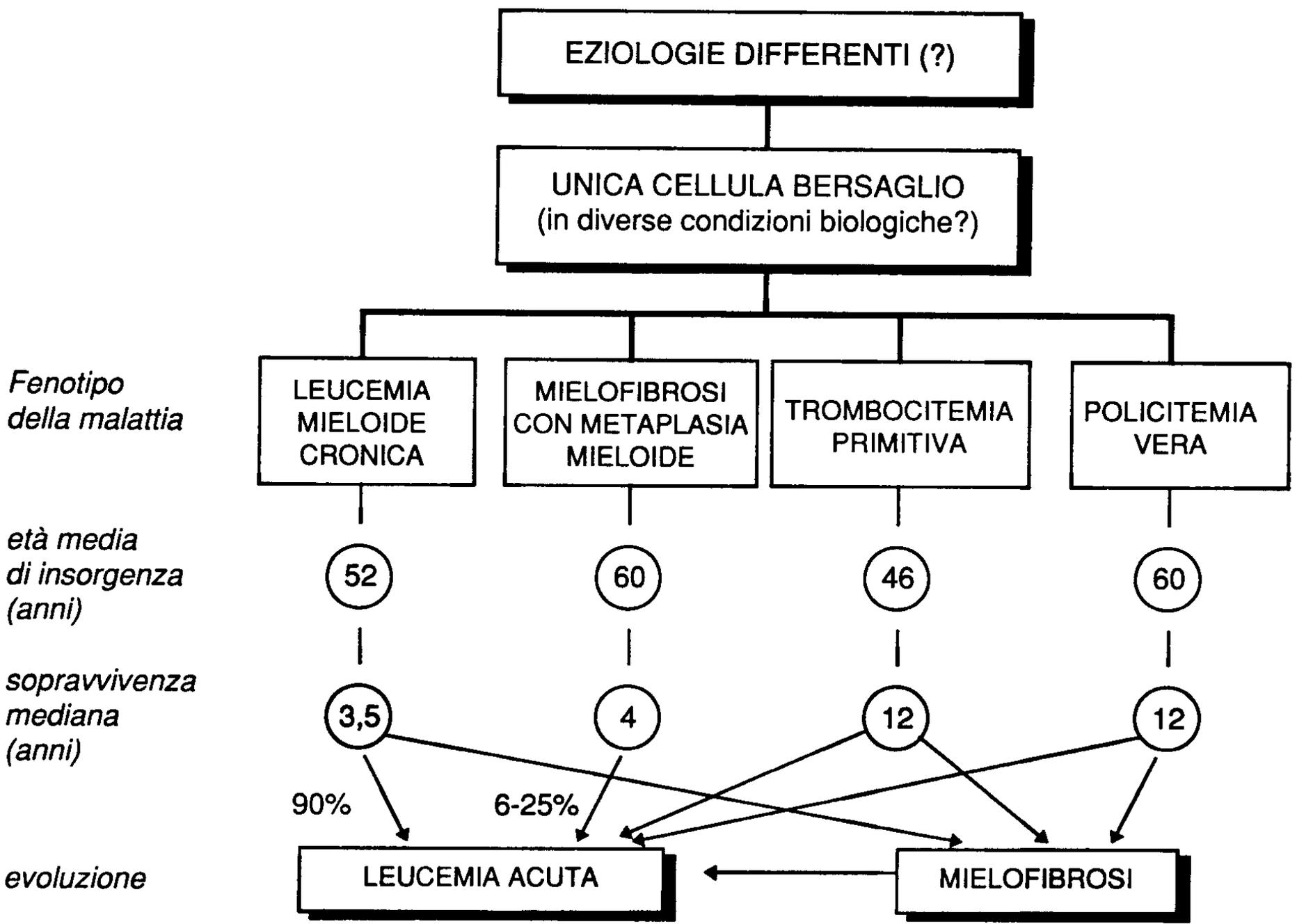
- Espansione clonale della eritropoiesi, che non è eritropoietina-dipendente

## ➤ **TROMBOCITEMIA ESSENZIALE**

- Espansione prevalente della piastrinopoiesi, che non è TPO-dipendente

## ➤ **MIELOFIBROSI PRIMARIA**

- Progressiva fibrosi midollare con espansione della emopoiesi in sedi extra-midollari



EZIOLOGIE DIFFERENTI (?)

UNICA CELLULA BERSAGLIO  
(in diverse condizioni biologiche?)

LEUCEMIA  
MIELOIDE  
CRONICA

MIELOFIBROSI  
CON METAPLASIA  
MIELOIDE

TROMBOCITEMIA  
PRIMITIVA

POLICITEMIA  
VERA

52

60

46

60

3,5

4

12

12

90%

6-25%

LEUCEMIA ACUTA

MIELOFIBROSI

# Tutte le NMC hanno un aumentato rischio vascolare

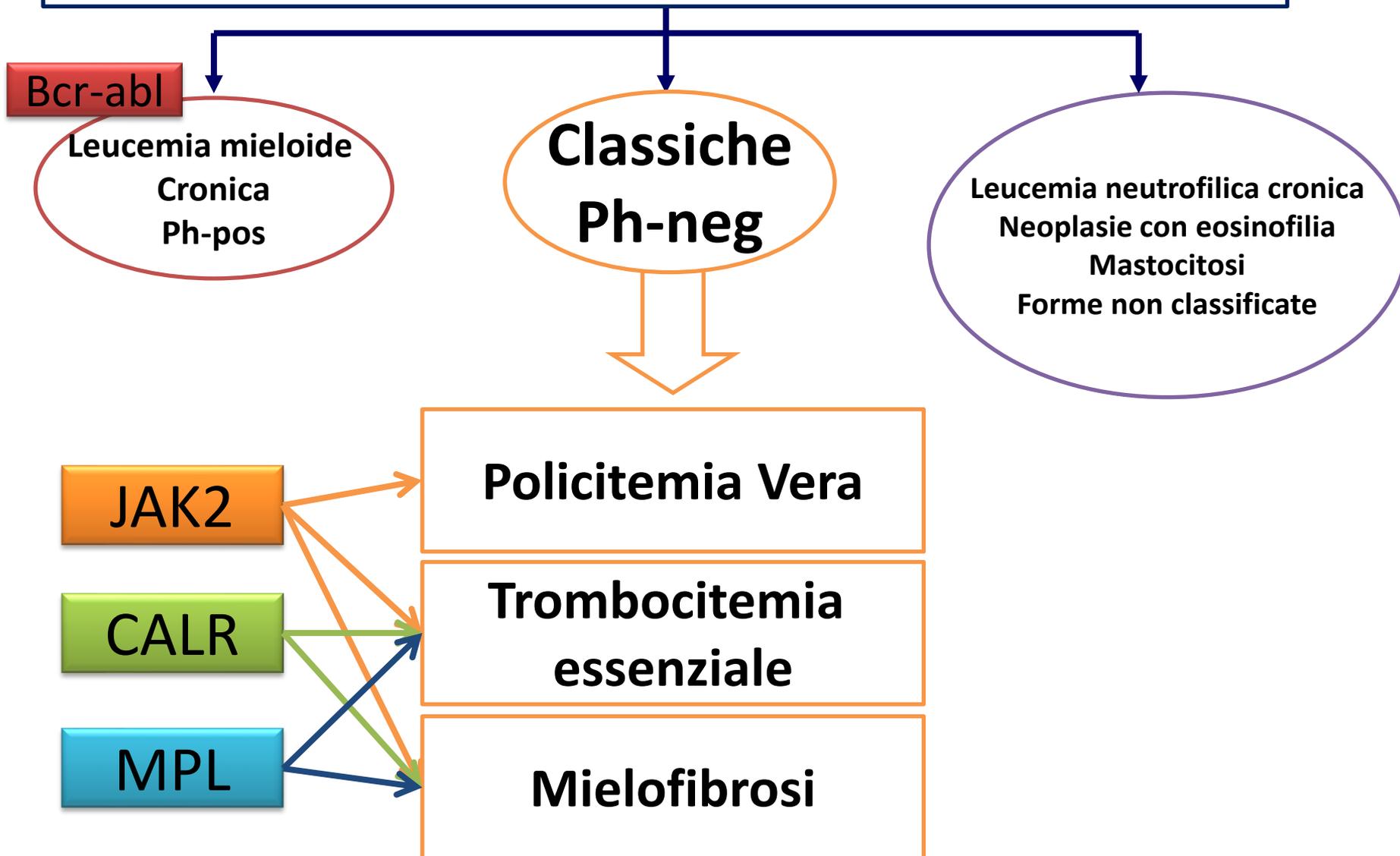
## Rischio trombotico



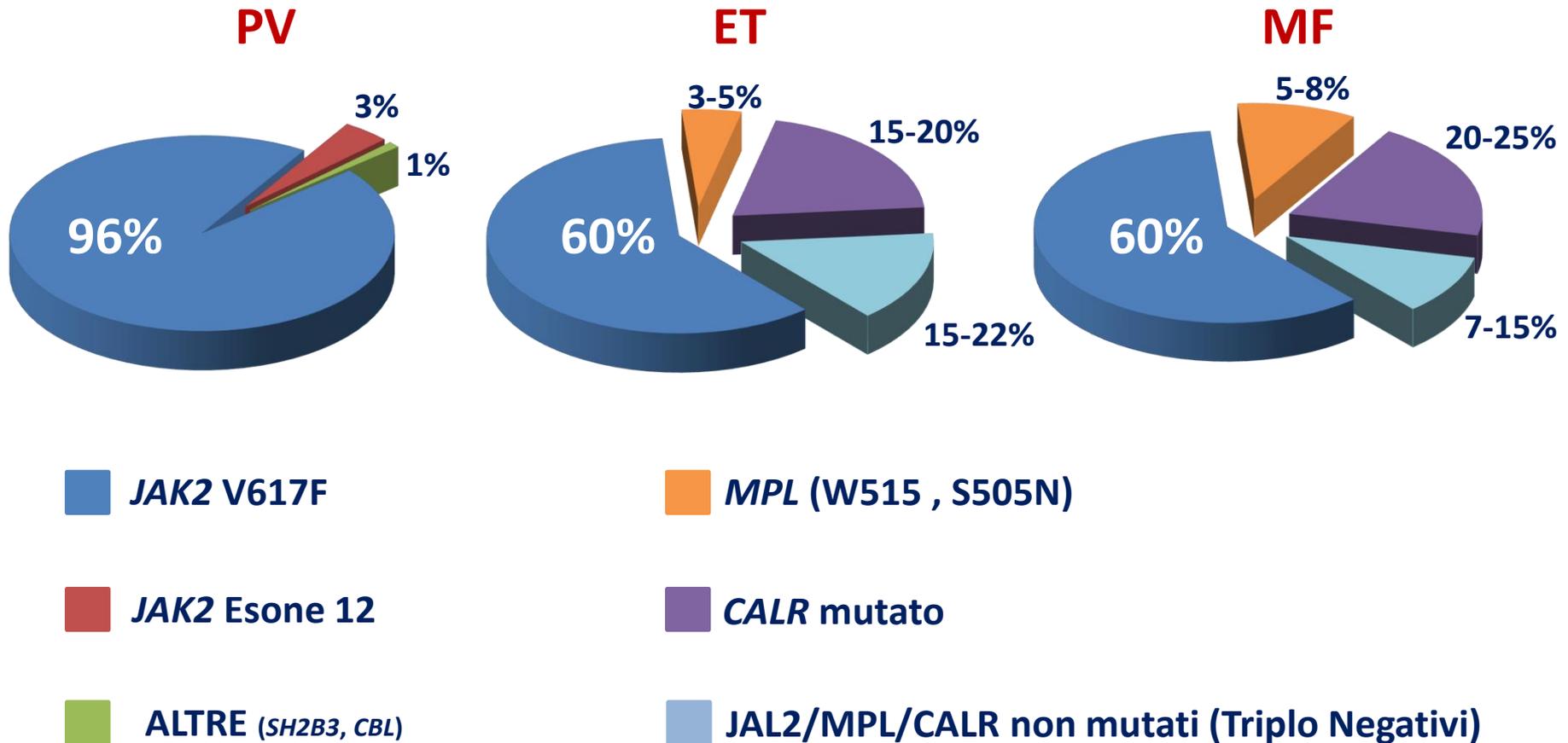
## Rischio Emorragico

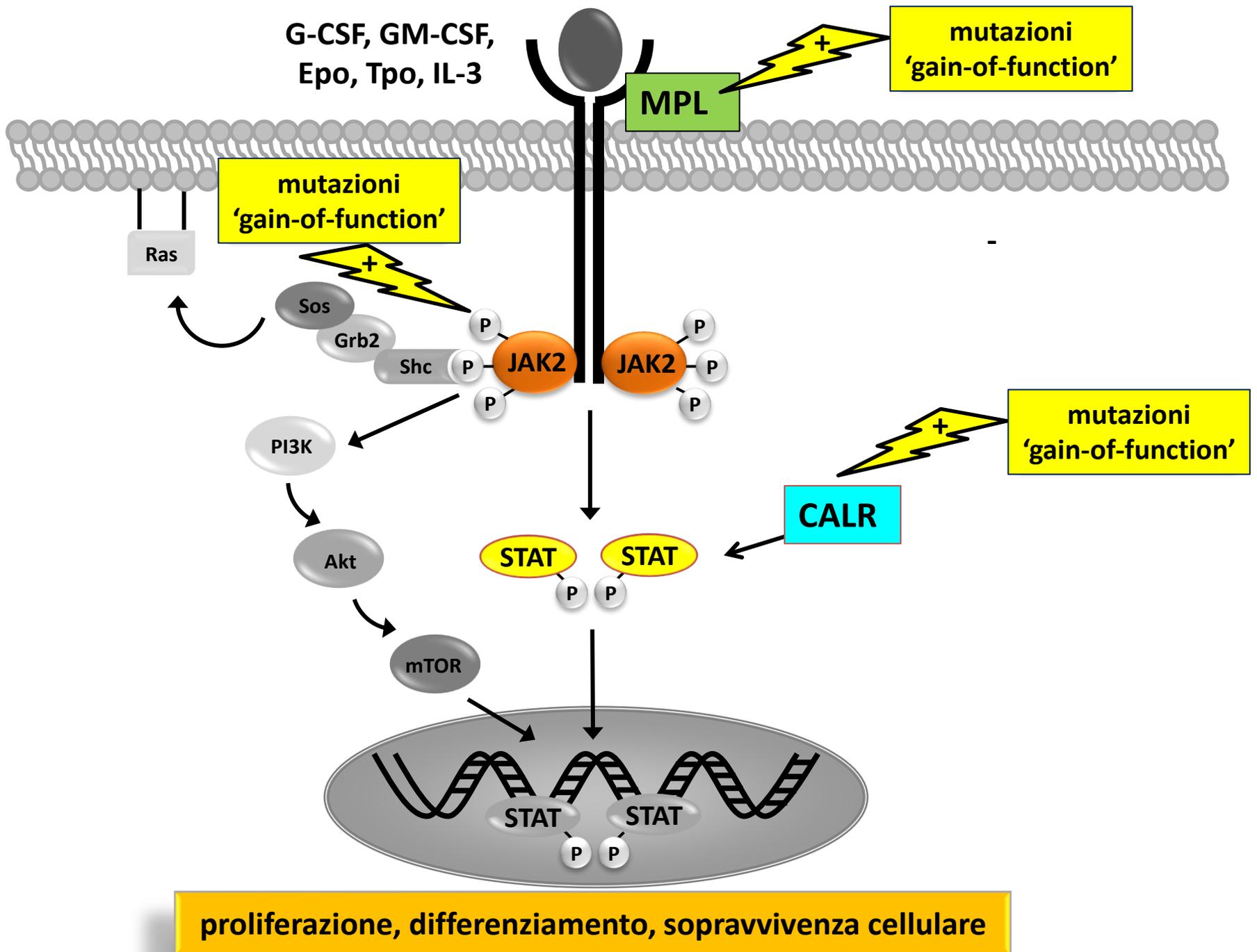


# Neoplasie mieloproliferative (WHO2016)



# Profilo mutazionale nelle MPNs





G-CSF, GM-CSF,  
Epo, Tpo, IL-3

mutazioni  
'gain-of-function'

MPL

mutazioni  
'gain-of-function'

Ras

Sos

Grb2

Shc

JAK2

JAK2

PI3K

Akt

mTOR

mutazioni  
'gain-of-function'

CALR

STAT

STAT

STAT

STAT

**proliferazione, differenziamento, sopravvivenza cellulare**



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



# TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

- Neoplasia della cellula staminale emopoietica che si manifesta con espansione clonale della piastrinopoiesi
- L'aumento delle piastrine  $> 450.000/\text{mmc}$  è il parametro fondamentale per la diagnosi. Possono associarsi lieve poliglobulia (inferiore ai criteri per PV) e/o leucocitosi
- L'eziopatogenesi molecolare si basa su:
  - Mutazione V617F gene JAK2 (50-60%)
  - Mutazioni del gene Calreticulina (CALR) (15-25%)
  - Mutazioni MPL (10%)
- In circa il 10% dei casi, non è possibile riscontare alcuna mutazione molecolare «tripli negativi». E' possibile formulare una diagnosi di TE in assenza di marcatori molecolari
- La definizione "essenziale" serve per distinguere la malattia neoplastica dalle "piastrinosi secondarie", nelle quali l'aumento delle piastrine riconosce cause diverse.

# Trombocitemia Essenziale - criteri diagnostici (WHO 2016)

Criteri maggiori	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conta piastrinica persistentemente <math>\geq 450 \times 10^9/L</math></li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biopsia ossea: proliferazione megacariocitaria con elementi maturi e di grandi dimensioni Non significativo eccesso di precursori granulocitari o eritroidi</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Esclusione di criteri WHO per diagnosi di Policitemia Vera, Mielofibrosi, Leucemia mieloide cronica, Mielodisplasia o altre neoplasie mieloidi</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dimostrazione della mutazione JAK2V617F, MPL o CALR o di altri markers molecolari clonali</li></ul>
Criteri minori	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Presenza di altri markers clonali, esclusione di piastrinosi reattiva</li></ul>

Devono essere soddisfatti tutti i criteri maggiori o i primi 3 maggiori + il criterio minore

# TROMBOCITOSI “elevate” SECONDARIE

- **31% Infezioni**
- **19% Interv. chirurgici maggiori**
- **14% Neoplasie**
- **14% Post-traumatiche**
- **19% Post-splenectomia**
- **9% M. infiammatorie croniche**
- **6% Post-emorragiche**

**La causa più frequente delle piastrinosi lievi è la carenza marziale**

# Iter diagnostico-strumentale della TE

- **Emocromo completo (esame morfologico dello striscio)**
- **Indici di flogosi**
- **Bilancio marziale completo, vitamina B12 e folati**
- **LDH**
- **Test funzionalità epatica e renale**
- **Ecografia addome**
  
- ***Ricerca mutazione JAK2 (solo V617F), CALR e MPL***
- ***Se concomita leucocitosi, valutare esecuzione di ricerca trascritto Bcr-abl***
  
- **Biopsia osteomidollare con Cariotipo**

# Presentazione clinica della TE

## 1. Per caso (esame di routine)

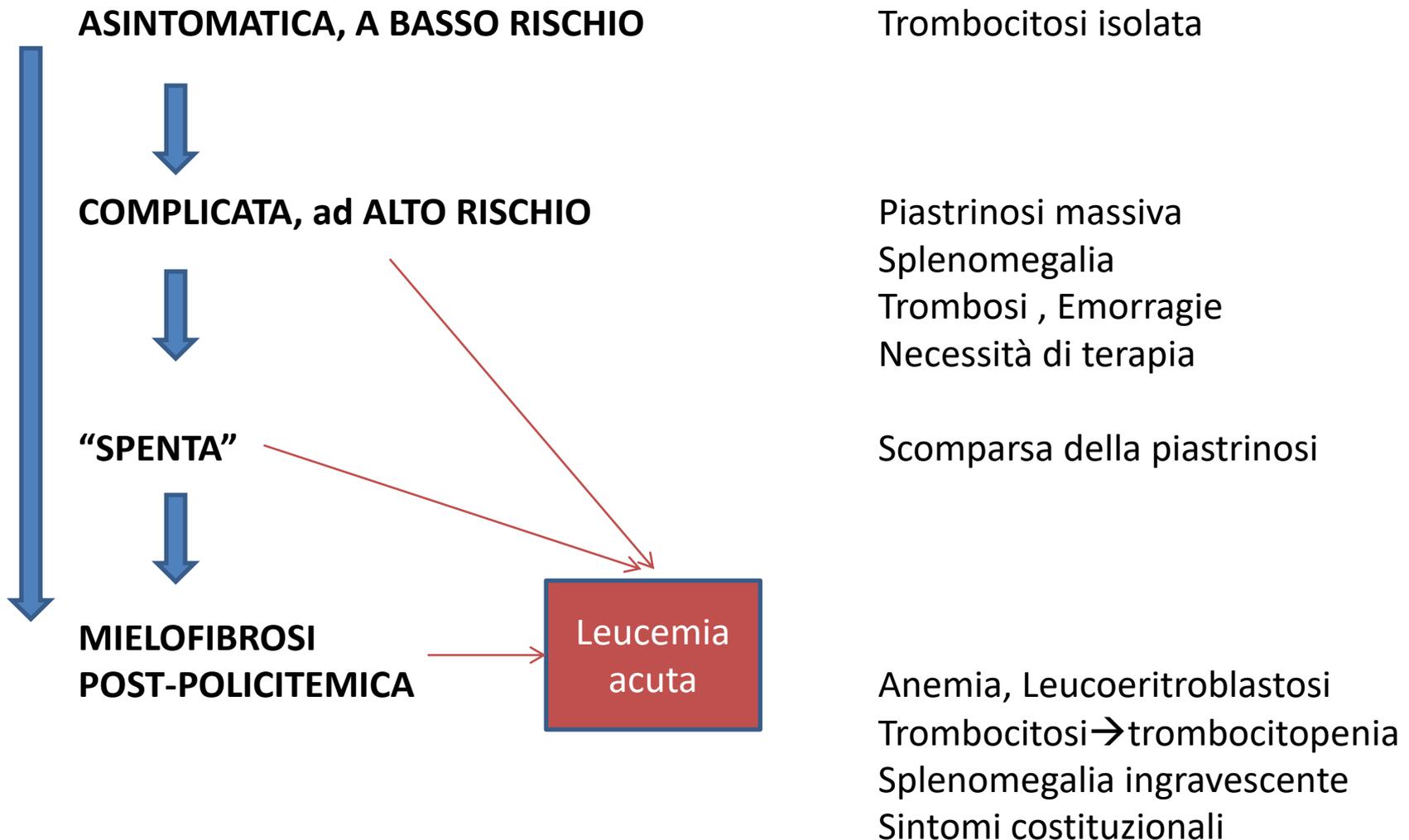
## 2. Con sintomi “minori”

- Acufeni, scotomi scintillanti, acroparestesie, eritromelalgia, vertigini e cefalea (sintomi minori)
- epato/splenomegalia

## 3. Con sintomi “maggiori”

- Trombosi (arteriose, venose profonde, SNC, vasi retinici, S. Budd-Chiari, vasi mesenterici)
- Emorragie

# Decorso ed evoluzione della TE

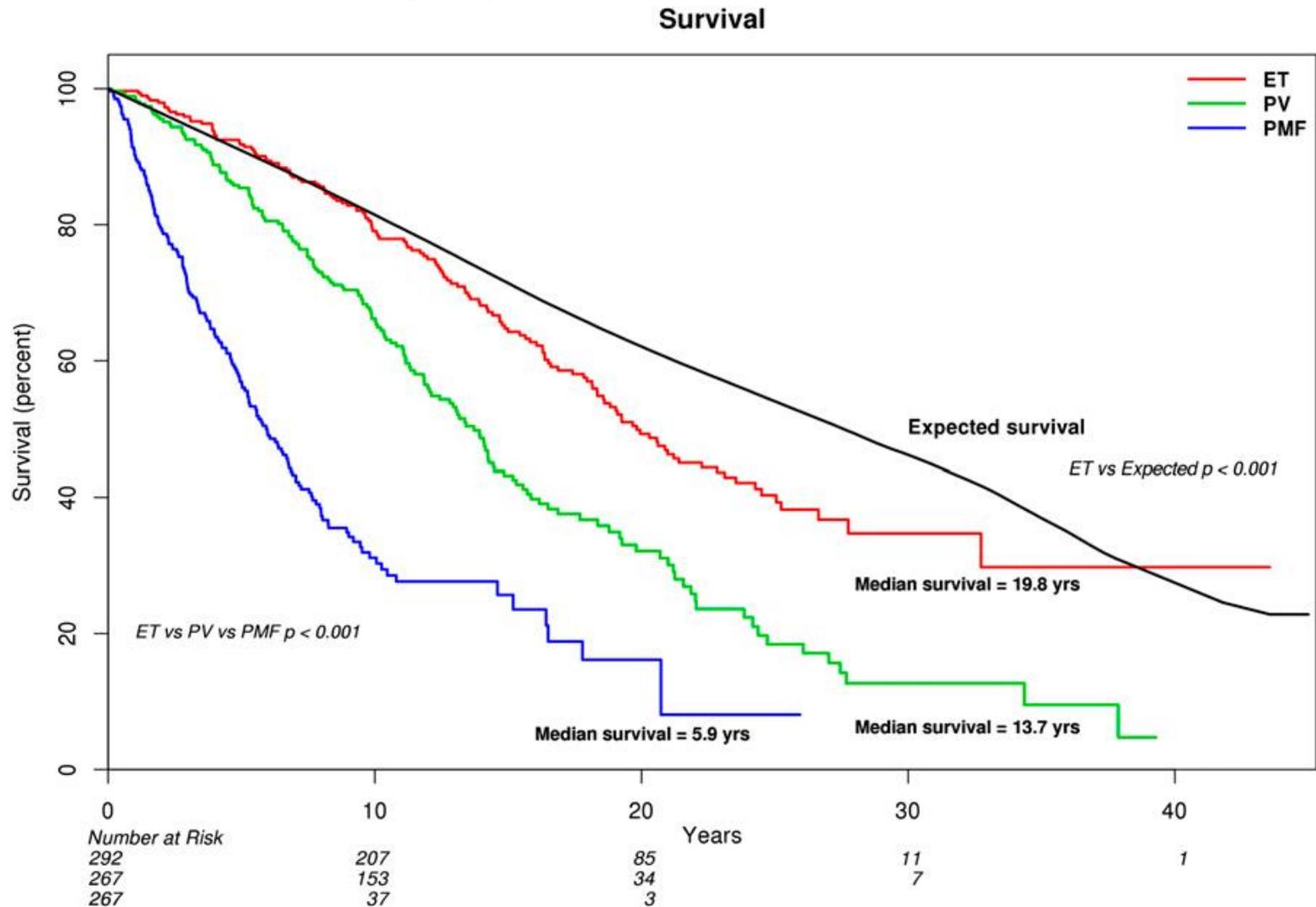


# TE: principi di terapia

La terapia della TE è finalizzata al controllo della piastrinosi al fine di ridurre il rischio trombotico nel paziente ad alto rischio senza aumentare il rischio di progressione in fase mielofibrotica o blastica.

- **Piastrinosi secondarie:**
  - Non necessitano di alcuna terapia
- **Trombocitemia Essenziale:**
  - Sola osservazione
  - Aspirina a basse dosi
  - Terapia citoriduttiva (idrossiurea, anagrelide, busulfano)
  - Interferone  $\alpha$

# La sopravvivenza nella TE è ridotta rispetto alla popolazione sana



# TE: principali cause di morte

- Trombosi  $\cong$ 40%
- Neoplasie solide  $\cong$ 30%
- Emorragie  $\cong$ 10%
- Evoluzione in IM  $\cong$ 10%
- LAM  $\cong$ 3-5%



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



# Policitemia vera

- Neoplasia della cellula staminale emopoietica che si manifesta con espansione clonale della eritropoiesi
- L'aumento della concentrazione di emoglobina e dell'ematocrito è il parametro fondamentale per la diagnosi. Possono associarsi piastrinosi e/o leucocitosi
- L'eziopatogenesi si basa sulla mutazione del gene JAK2, una tirosino-chinasi implicata nella trasduzione del segnale della eritropoietina e della trombopoietina
- Le mutazioni puntiformi di JAK2 presenti nella PV sono:
  - V617F (presente nel 95% dei casi)
  - Esone 12 (presente nel 3-5% dei casi)
- Una diagnosi di PV in caso di negatività di mutazioni del gene JAK2 è altamente improbabile. Non sono presenti mutazioni di CALR o MPL
- La definizione "vera" serve per distinguere la malattia neoplastica dalle "Poliglobulie secondarie", nelle quali l'aumento dei globuli rossi riconosce cause diverse.

# Policitemia vera- criteri diagnostici (WHO 2016)

Criteri maggiori	
	1. Hb > 16,5 g/dl nel maschio e > 16 g/dl nella femmina o altra evidenza di aumento del volume totale eritrocitario (Hct)
	2. BM con iperplasia trilineare
	2. Dimostrazione di un marcatore molecolare (mutazione V617F o dell'esone 12 del gene JAK2)
Criteri minori	
	1. Eritropoietina sierica ridotta

Devono essere presenti:

- Tutti e 3 i criteri maggiori o
- almeno 2 criteri maggiori e il criterio minore

# Pseudopoliglobulia

- **EMOCONCENTRAZIONE SECONDARIA** (a disidratazione: diarrea, sudorazione profusa, vomito, diuretici, etanolo)
- **IPERTENSIONE**
- **PRE-ECLAMPSIA**
- **FEOCROMOCITOMA**

Secondaria a RIDUZIONE DEL VOLUME PLASMATICO

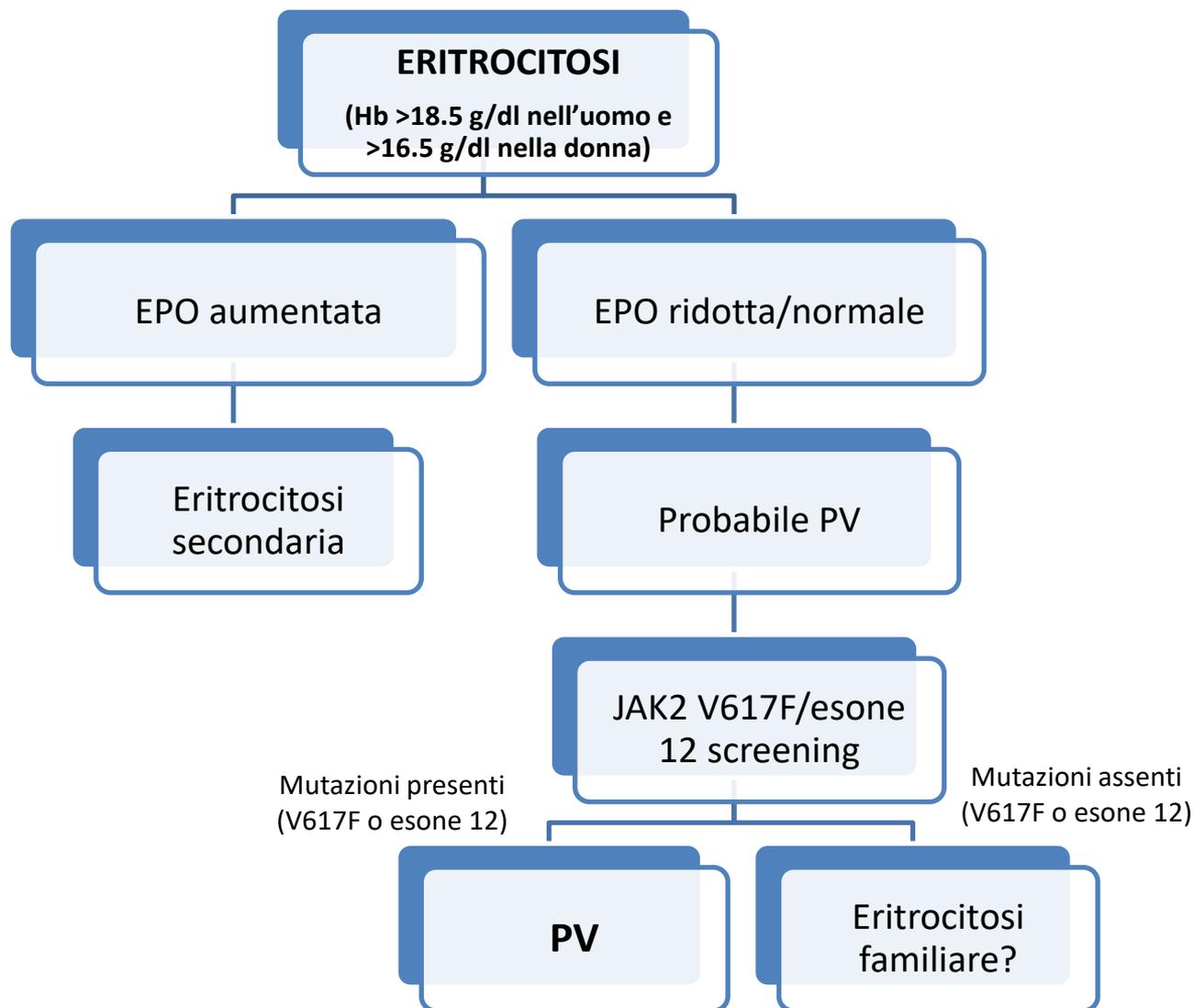
# Diagnosi differenziale delle eritrocitosi

Tipo di poliglobulia	Meccanismo	Cause	pO2	EPO	JAK2
<b>Pseudo-poliglobulia</b>	riduzione del volume plasmatico	vomito prolungato ustioni febbre prolungata uso inappropriato di diuretici inadeguata assunzione di liquidi	normale	normale	non mutato
<b>Poliglobulia secondaria</b>	calo PO2 arteriosa	deficit respiratorio restrittivo/ostruttivo tabagismo, apnee notturne cardiopatie con shunt destro-sinistro	ridotta	aumentata	non mutato
<b>Poliglobulia paraneoplastica</b>	Produzione di sostanze EPO-simili	carcinoma/cisti renali epatocarcinoma, fibromi uterini meningiomi, altri tumori	normale	aumentata	non mutato
<b>Policitemia Vera</b>	Neoplasia cellula staminale emopoietica	mutazione acquisita del gene JAK2, che rende l'eritrone indipendente dall'EPO	normale	ridotta	mutato

# Iter diagnostico-strumentale

- **Emocromo completo (esame morfologico dello striscio)**
- **Prove di funzionalità respiratoria, Saturazione arteriosa di O<sub>2</sub>, RX torace**
- **Test funzionalità renale**
- **Ecografia addome**
- **Eritropoietina sierica**
  
- ***Ricerca mutazione JAK2 (V617F ed esone 12)***
  
- **Biopsia osteomidollare con Cariotipo**

# Policitemia Vera – algoritmo diagnostico



# Presentazione clinica della PV

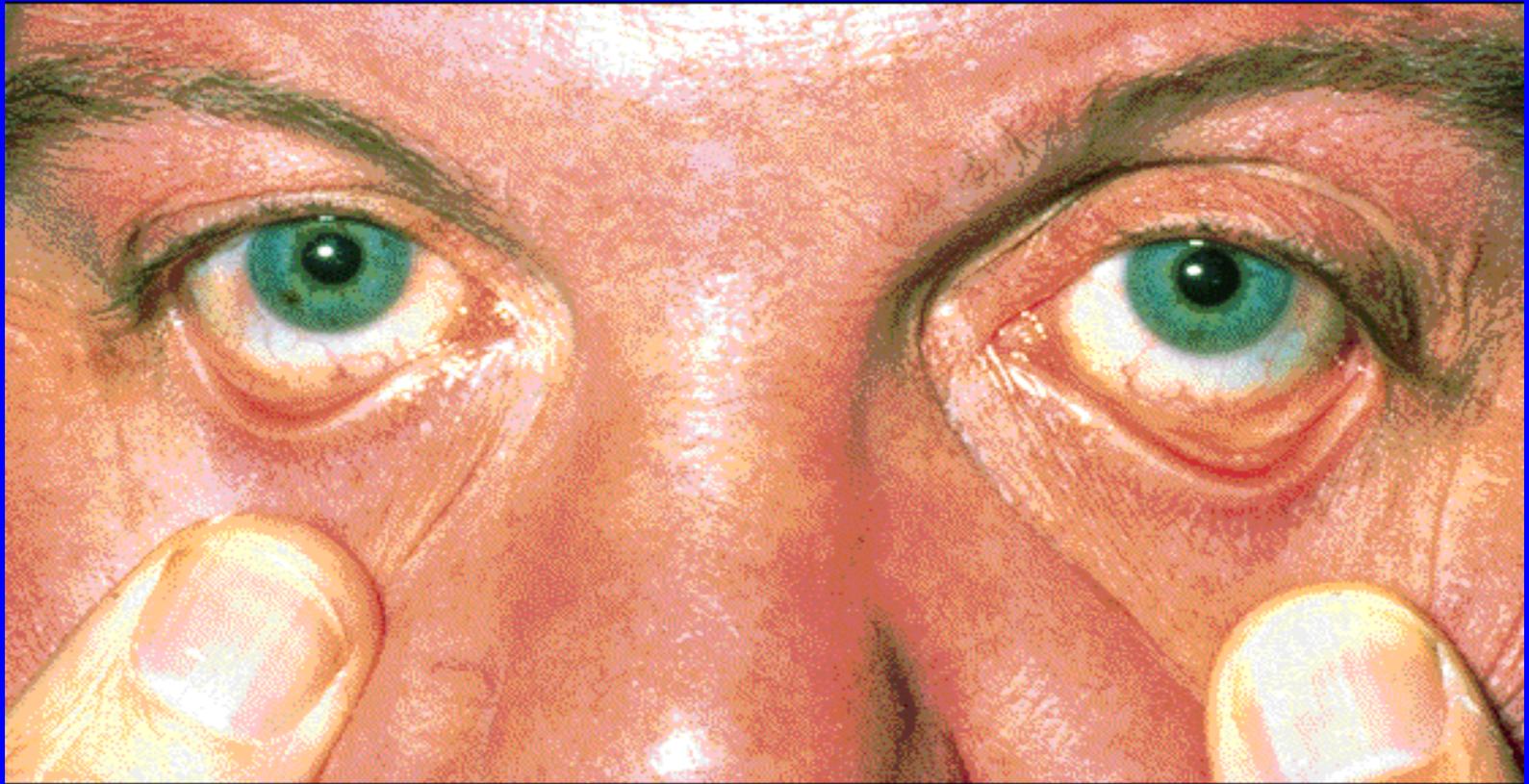
## 1. Per caso (esame di routine)

## 2. Con sintomi “minori”

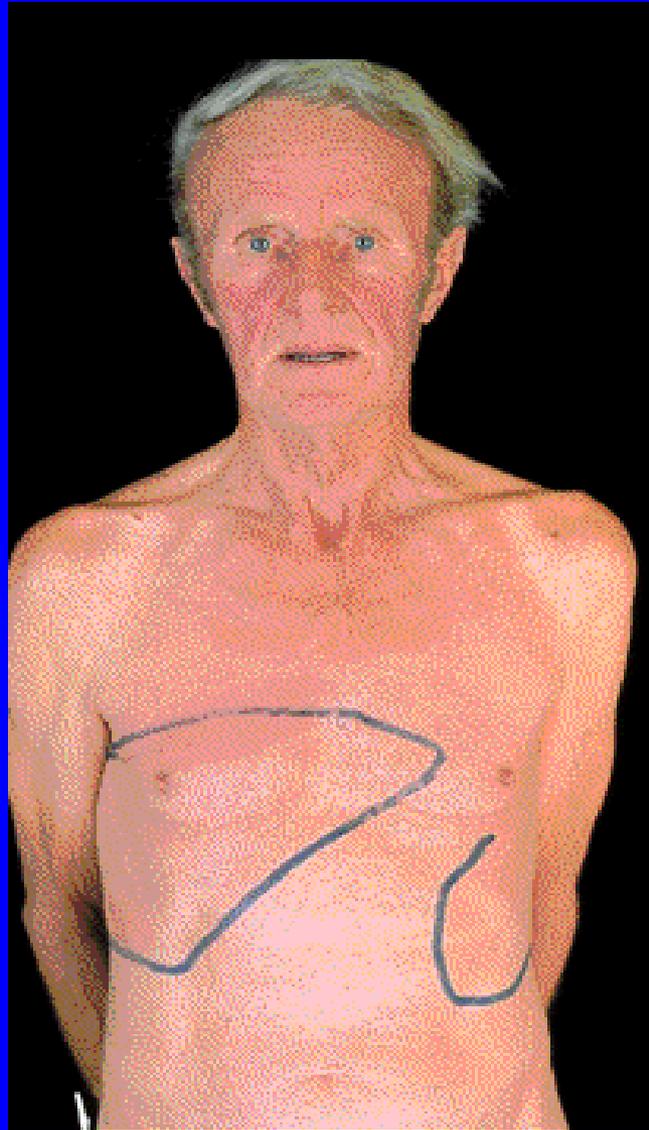
- Rubeosi, iniezione congiuntivale, ipertensione, epato/splenomegalia
- Eritromelalgia, prurito, gastrite, parestesie, cefalea, acufeni, disturbi visus, astenia, perdita peso, sintomi da iperuricemia

## 3. Con sintomi “maggiori”

- Trombosi (arteriose, venose profonde, SNC, vasi retinici, S. Budd-Chiari, vasi mesenterici)
- Emorragie



**PV**

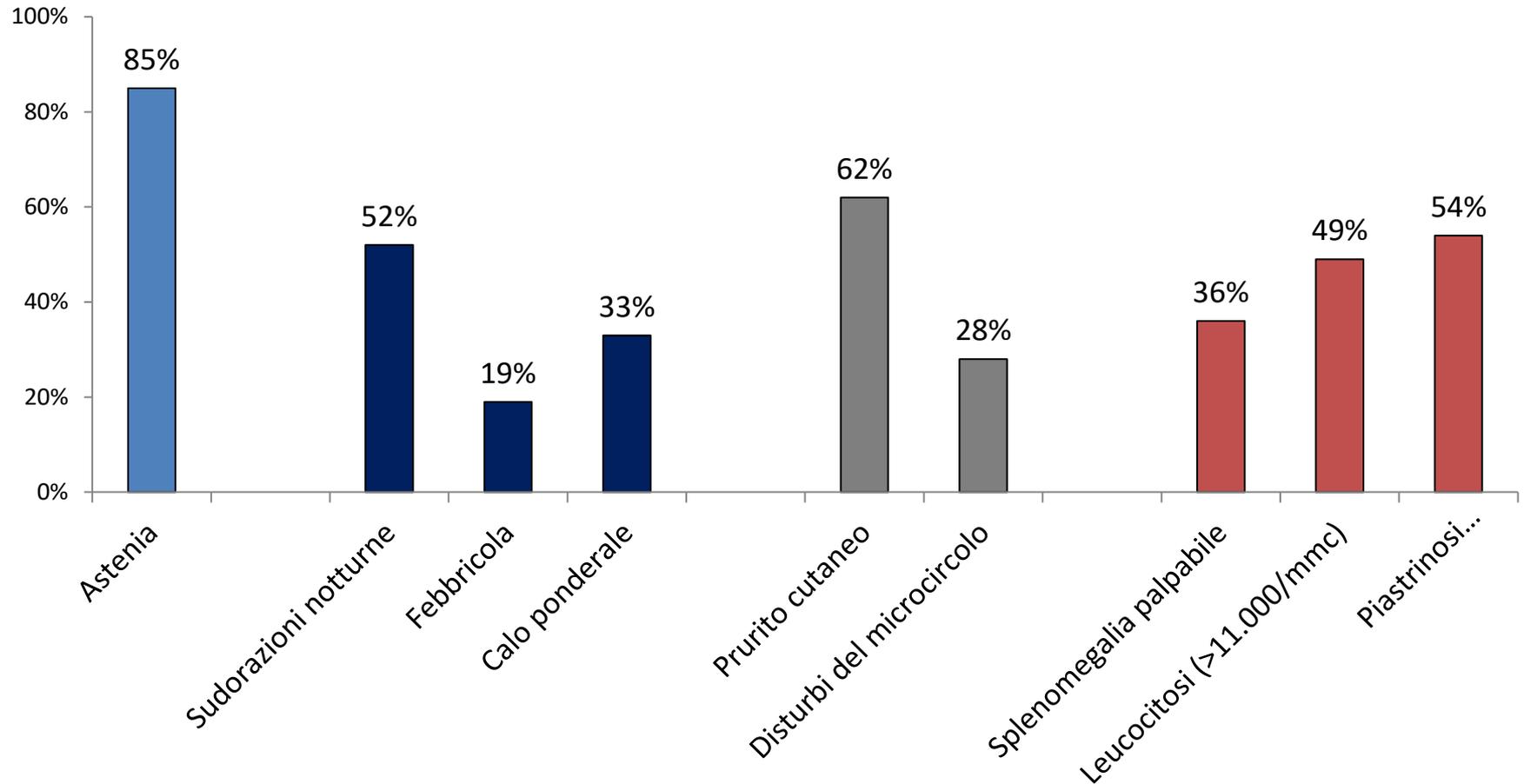


**PV**

# Eritromelalgia nella PV



# PV: segni e sintomi alla diagnosi



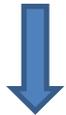
Dati ricavati dallo studio di Tefferi et al, Leukemia (2013), 27:1874-1881

# Decorso ed evoluzione della PV

**ASINTOMATICA**



**ERITROCITOSICA**



**"SPENTA"**



**MIELOFIBROSI  
POST-POLICITEMICA**

**Leucemia  
acuta**

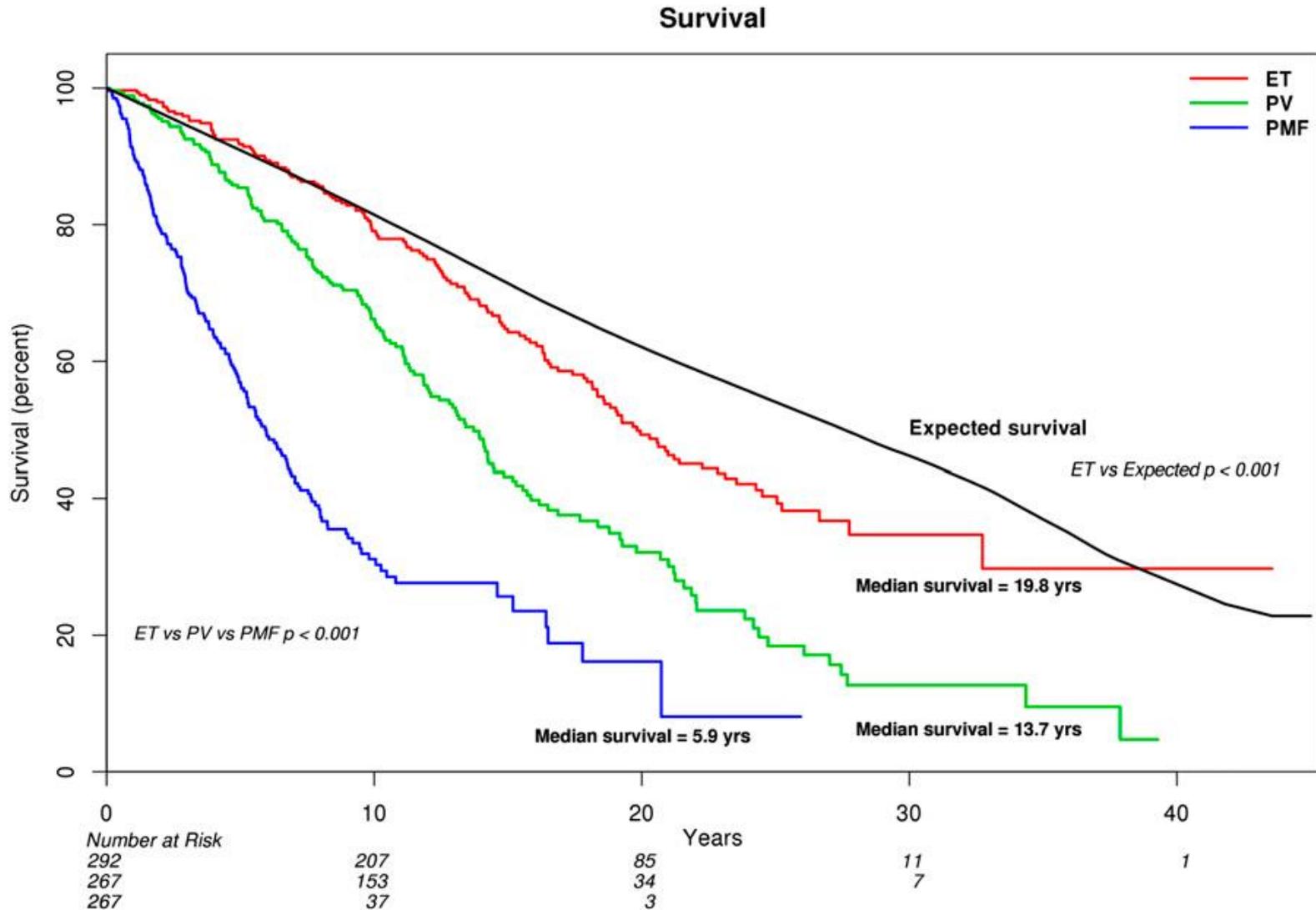
Eritrocitosi isolata  
Trombocitosi isolata

Eritrocitosi±Trombocitosi±Leucocitosi  
Splénomegalia  
Trombosi , Emorragie  
Prurito  
Necessità di terapia

Riduzione progressiva e/o scomparsa della  
necessità di trattamento

Anemia, Leucoeritroblastosi  
Trombocitosi → trombocitopenia  
Splénomegalia ingravescente  
Sintomi costituzionali

# La sopravvivenza nella PV è ridotta rispetto alla popolazione sana



# PV: principali cause di morte

	%
<b>A) Patologia cardiovascolare</b>	60%
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ictus cerebrale</li><li>• Infarto del miocardio</li><li>• Scompenso cardiaco</li><li>• Embolia polmonare</li><li>• Patologia cardio-vascolare imprecisata</li></ul>	
<b>B) Patologia neoplastica</b>	24%
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucemia acuta mieloide, secondaria</li><li>• Neoplasie epiteliali</li><li>• Evoluzione in mielofibrosi</li></ul>	10% 10% 4%
<b>C) Patologia infettiva</b>	10%

Dati ricavati dallo studio di Tefferi et al, Leukemia (2013), 27:1874-1881

# PV: principi di terapia

La terapia della PV è finalizzata al controllo della poliglobulia, della piastrinosi e della leucocitosi al fine di ridurre il rischio trombotico senza aumentare il rischio di progressione in fase mielofibrotica o blastica.

- **Eritrocitosi secondarie:**
  - Identificazione ed eventuale correzione della causa
  - Salassoterapia (target ematocrito: 47-48%)
- **Policitemia vera:**
  - Salassoterapia (target ematocrito: 45%) + Aspirina a basse dosi
  - Terapia citoriduttiva (idrossiurea, busulfano) nei pazienti ad alto rischio trombotico
  - Interferone  $\alpha$  (sperimentale)
  - Ruxolitinib (inibitore di JAK2) nei pazienti intolleranti o con malattia refrattaria a idrossiurea



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



# 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 («triplici negativi»).
- La definizione “primaria” serve per distinguere la mielofibrosi che esordisce «de novo» da quella secondaria a TE o PV

# Mielofibrosi Primaria - criteri diagnostici (WHO2016)

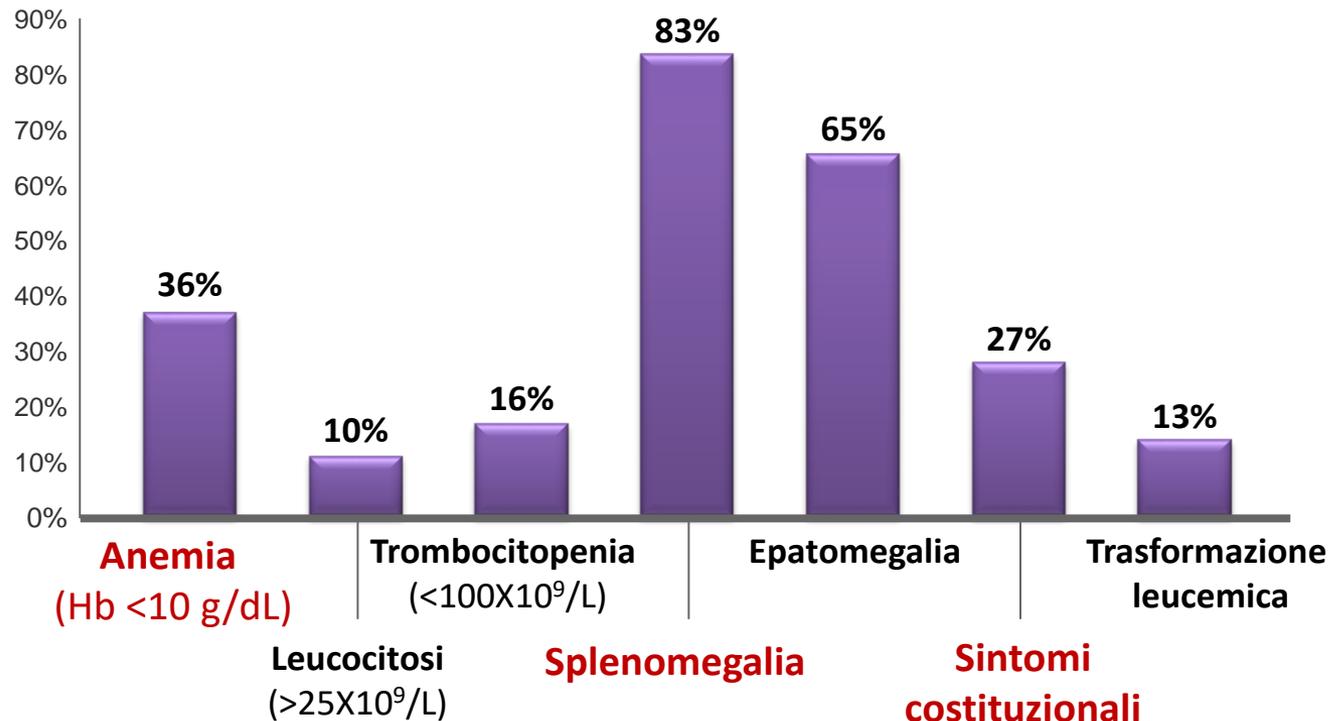
	Mielofibrosi Primaria
<b>Criteri maggiori</b>	
	Diagnosi istologica: atipica proliferazione dei megacariociti accompagnata da aumento delle fibre reticoliniche o da fibrosi conclamata (g2-3)
	Dimostrazione di un marcatore molecolare (JAK2V617F, MPL, CALR) o non evidenza di fibrosi midollare reattiva
	Assenza di criteri compatibili con diagnosi di Leucemia Mieloide Cronica, Policitemia vera, Trombocitemia essenziale, Mielodisplasia o altre neoplasie mieloidi
<b>Criteri minori</b>	
	Leucocitosi oltre gli 11.000/mmc
	Leuco-eritroblastosi periferica
	Anemia
	Splenomegalia palpabile
	Aumentato LDH sierico

Devono essere soddisfatti tutti i criteri maggiori ed almeno uno minore

# 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



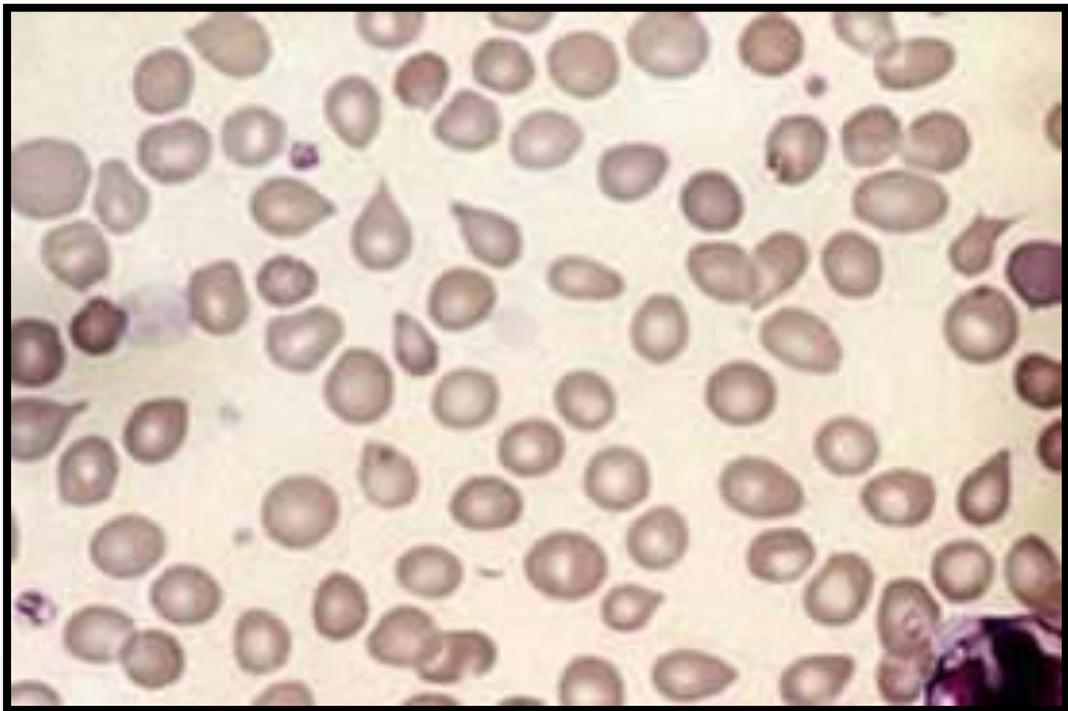
Pazienti valutati: n = 525

# 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

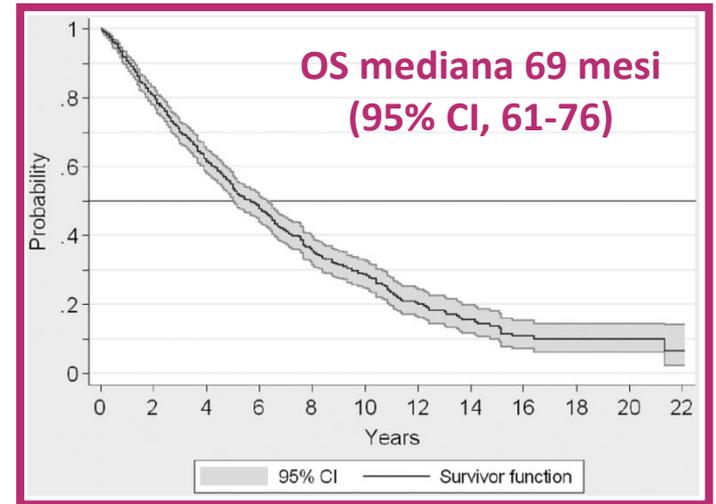
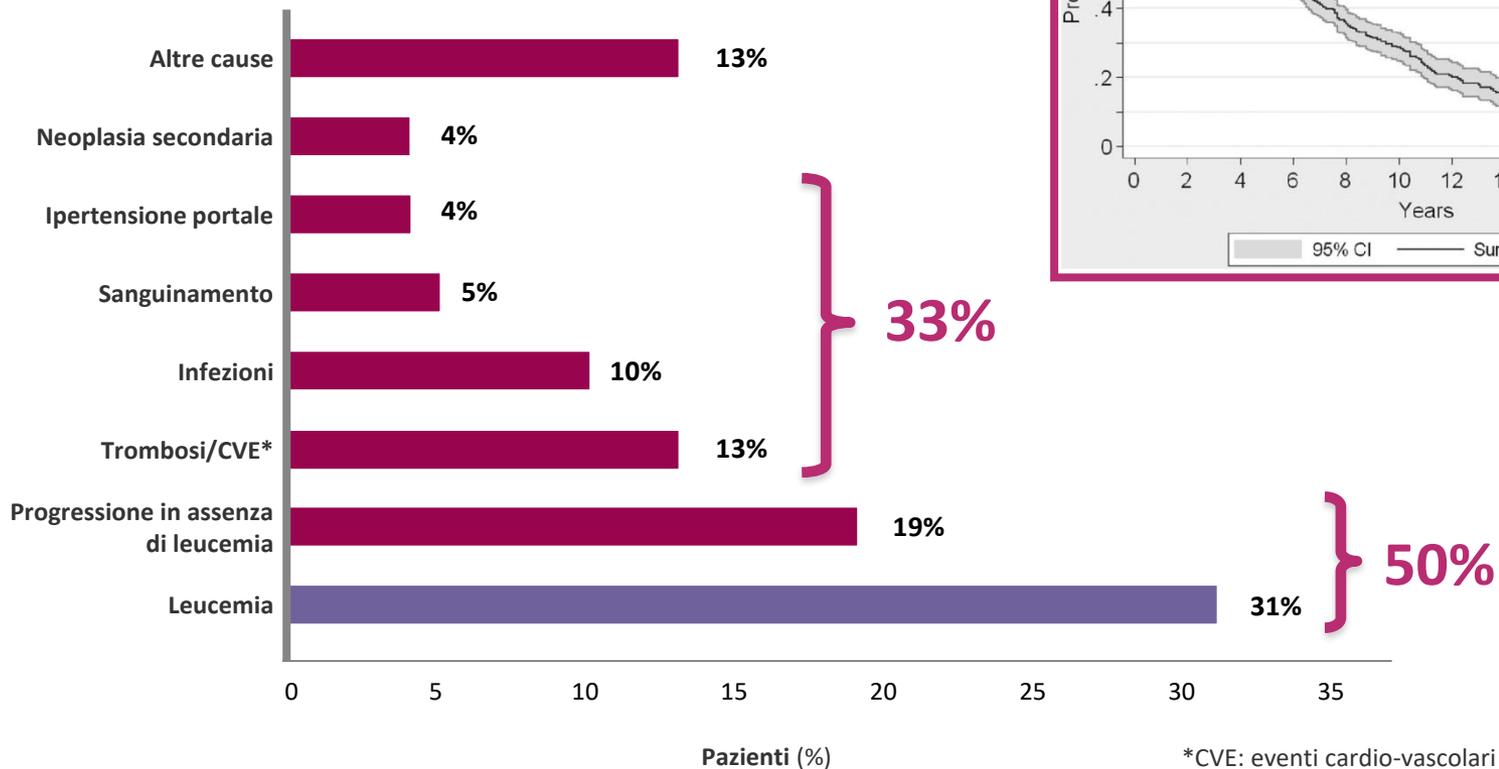
# Iter diagnostico-strumentale della MF

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

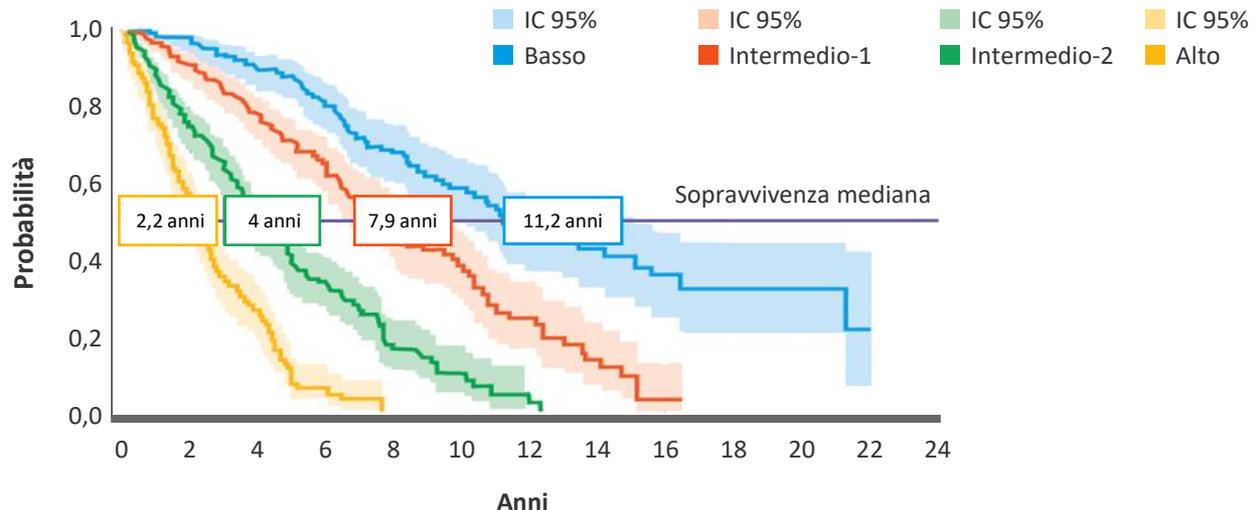
(Ogni fattore di rischio vale 1 punto)

1. Età >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

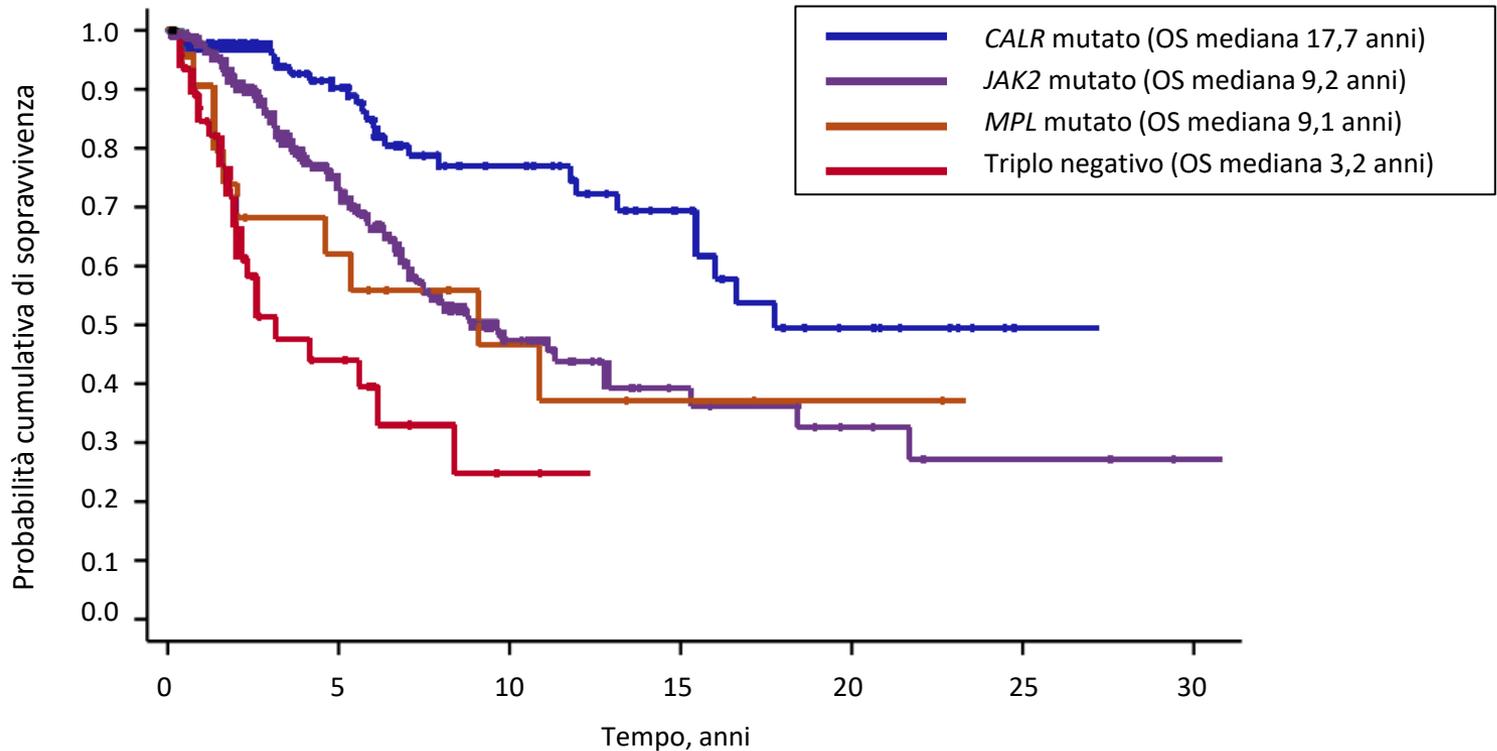


Categorie di rischio	Punteggio
Rischio basso	0
Rischio intermedio-1	1
Rischio intermedio-2	2
Rischio alto	≥3



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

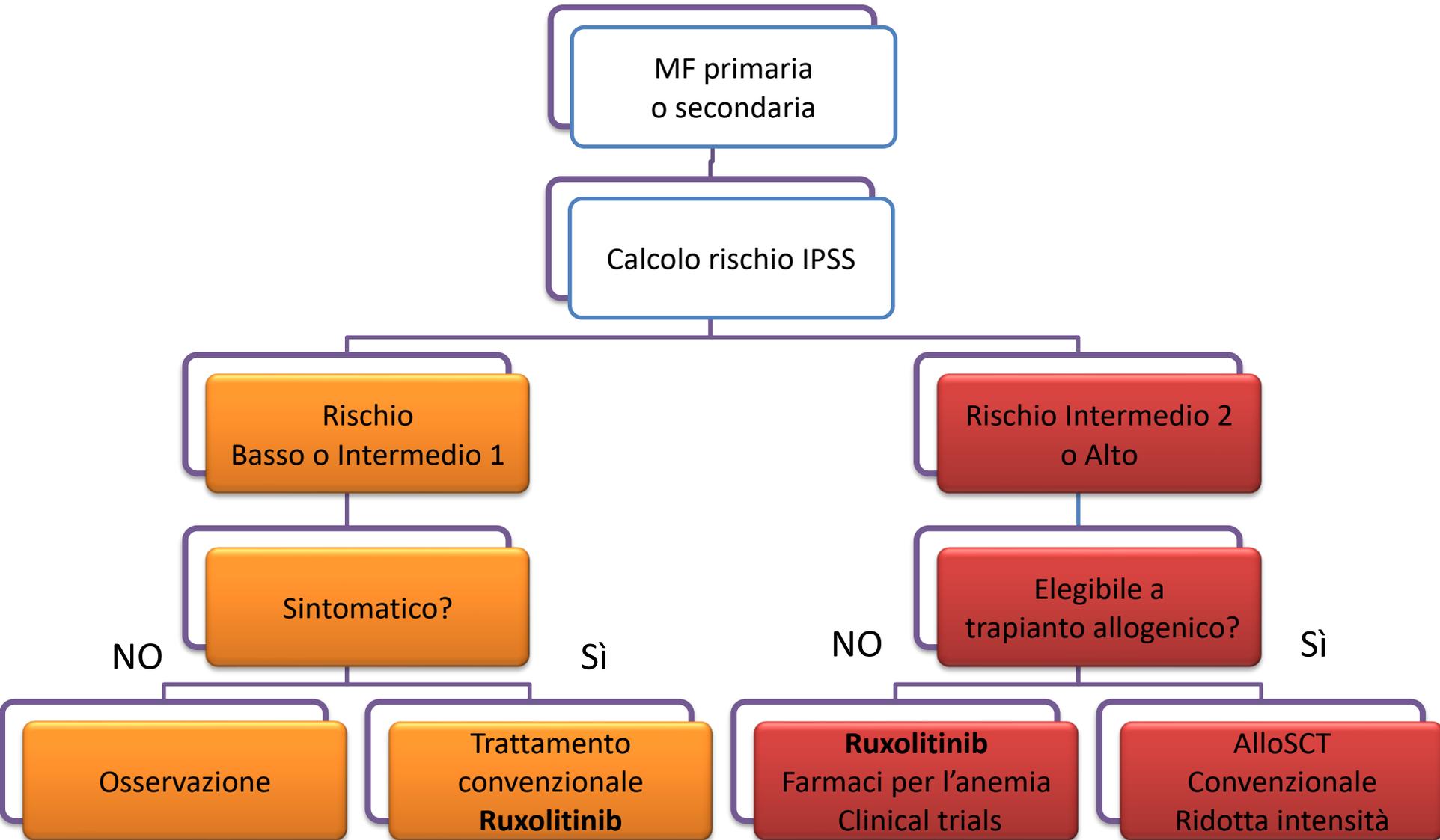
Sopravvivenza globale dei pazienti con MF in base allo stato mutazionale<sup>1</sup>



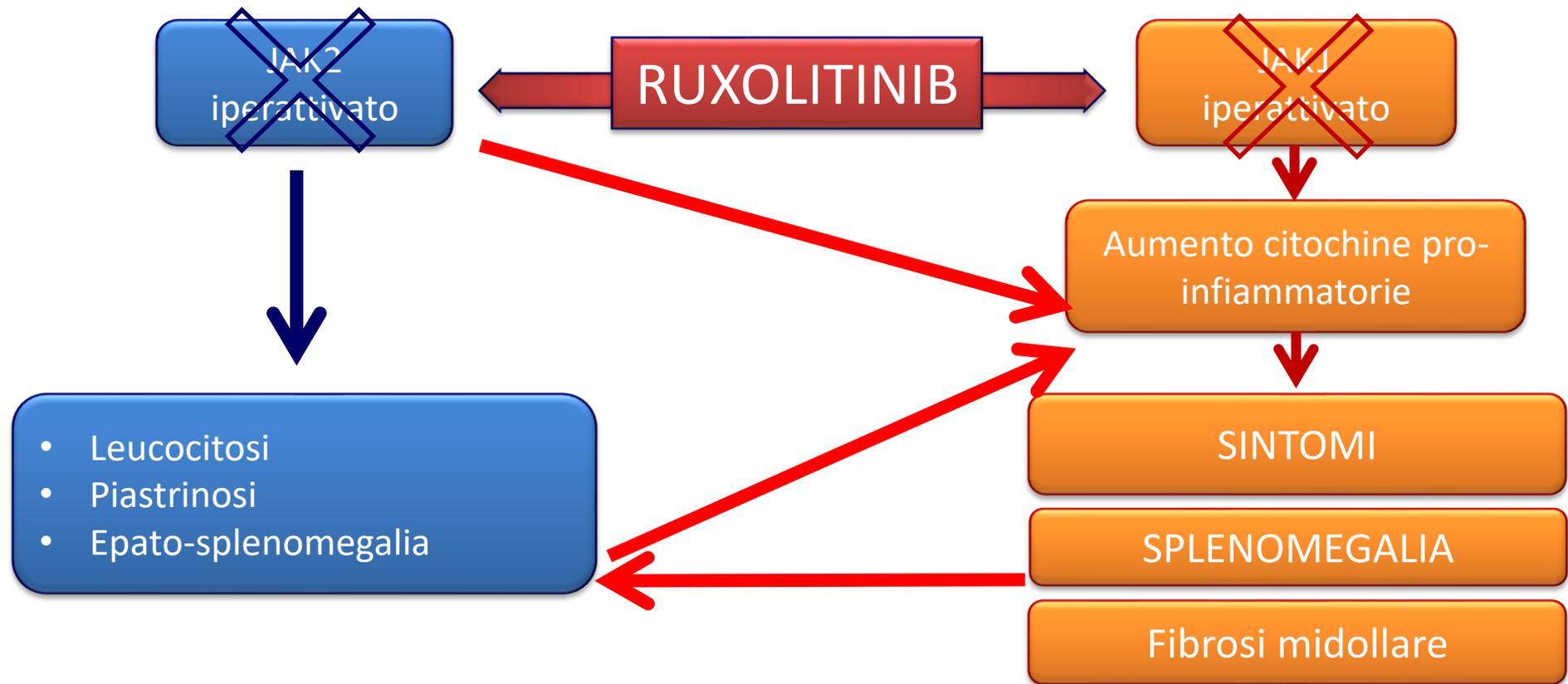
Dati confermati in 253 pazienti MF del Mayo Clinic<sup>2</sup>

# Algoritmo di trattamento della MF - OGGI

*New ESMO guidelines*



# Ruxolitinib: meccanismo di azione

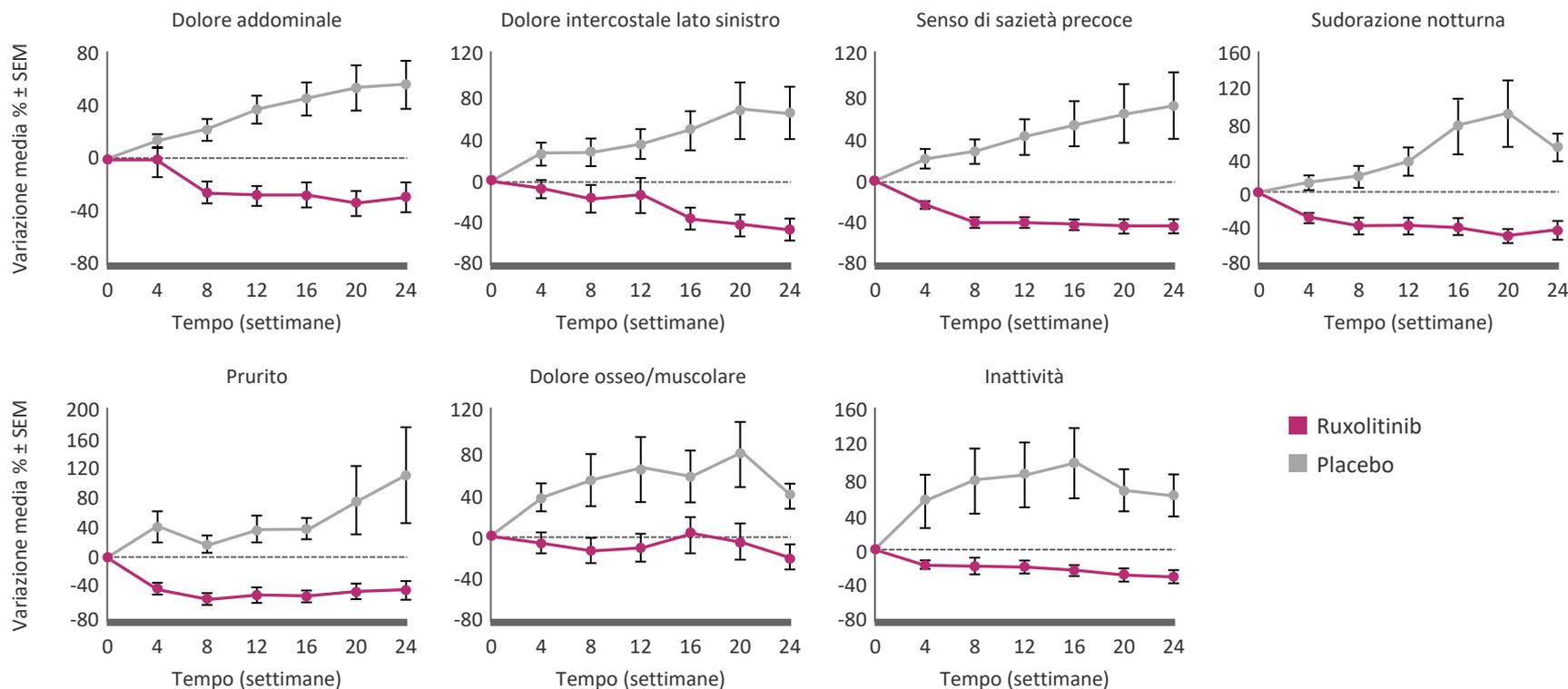


- *JAK2 è fondamentale per regolare la proliferazione cellulare, in particolare delle cellule emopoietiche (globuli rossi, globuli bianchi, megacariociti e piastrine)*
- *JAK1 è il principale mediatore della produzione di sostanze (citochine) che si liberano normalmente durante le infezioni e le infiammazioni*

# 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 determina una rapida riduzione della splenomegalia

Studio 251



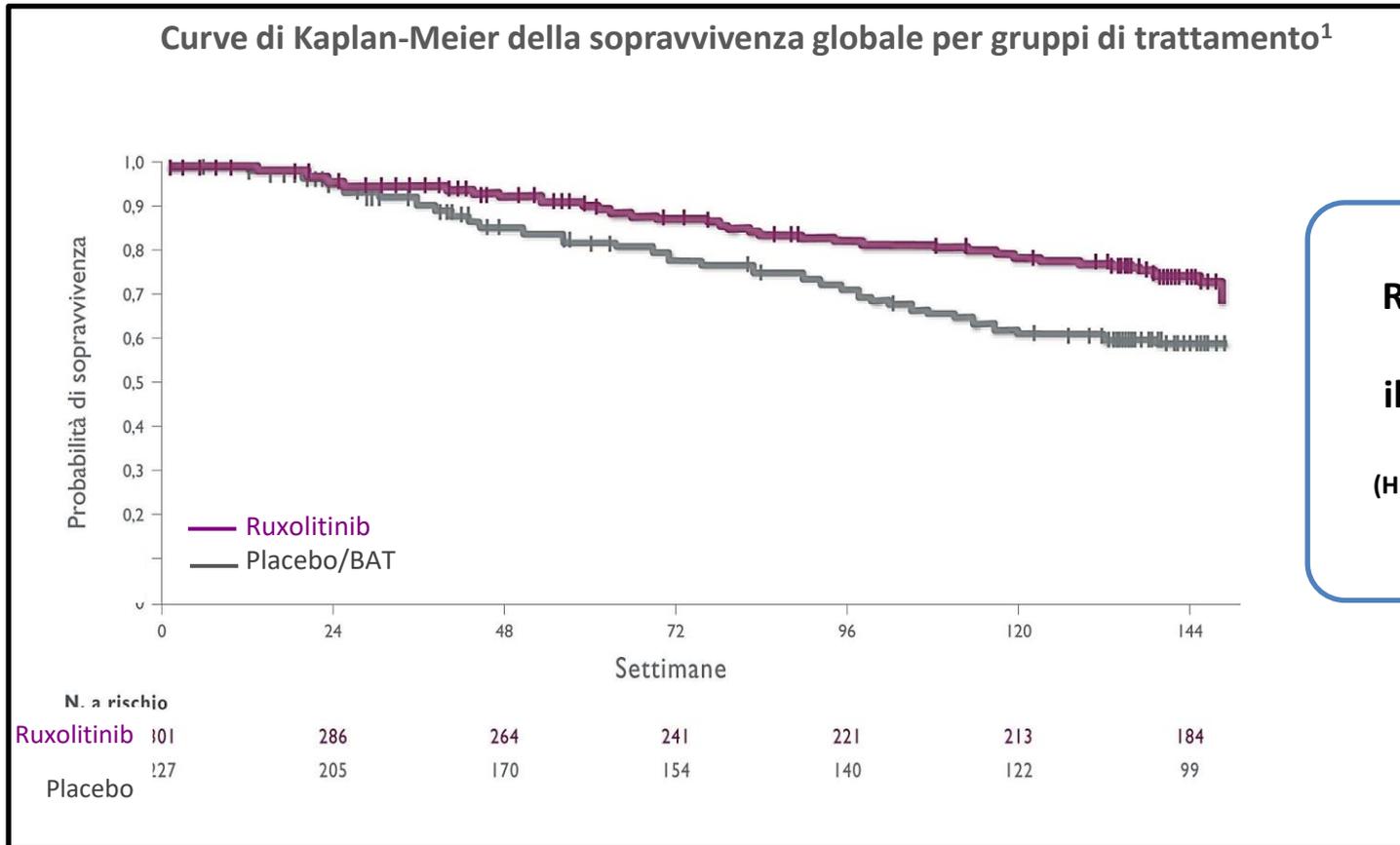
Paziente con MF prima della terapia



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.

# 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>