



ELSEVIER

Mielofibrosi

Per conoscerla meglio



Distribuito con il supporto di



Mielofibrosi

Per conoscerla meglio



ELSEVIER



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative

Questo manuale è frutto dell'impegno di studiosi italiani particolarmente esperti in questa malattia, molti dei quali si sono riuniti in un gruppo di ricerca che è stato finanziato dall'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro). Per ulteriori informazioni sul gruppo AGIMM (AIRC-Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative) è possibile consultare il sito web <http://www.progettoagimm.it>



ELSEVIER

Copyright © 2011 by Elsevier srl

Elsevier srl
Via Paleocapa 7
20121 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.303

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Redazione: Alessandra Mazzone - Torino
Grafica e impaginazione: T&T studio - Milano
Stampa: VelaWeb srl - Binasco (MI)

Iniziativa resa possibile grazie
ad un contributo educazionale di NOVARTIS

Edizione riservata per i Sigg. Medici e Pazienti

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2011



A cura di:

Alessandro M. Vannucchi

(coordinatore dell'opera)

Professore Associato di Ematologia

Unità Funzionale di Ematologia, Università di Firenze

Giovanni Barosi

Direttore

Laboratorio di Epidemiologia Clinica, Centro per la Mielofibrosi

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Daniela Cilloni

Professore Aggregato

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

AOU San Luigi Gonzaga, Torino

Paola Guglielmelli

Ricercatore TD

Unità Funzionale di Ematologia, Università di Firenze

Francesco Passamonti

Direttore

Struttura Complessa di Ematologia

AOU Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Marco Ruggeri

Dirigente SODs

Unità Operativa di Ematologia

Ospedale San Bortolo, Vicenza



Sommario

Presentazione di <i>Giorgina Specchia</i>	7
Prefazione di <i>Tiziano Barbui</i>	9
1. Che cos'è la mielofibrosi	11
2. Come si manifesta	14
Sintomi generali	14
Sintomi organo-specifici	15
Alterazioni delle cellule del sangue	16
Complicanze particolari	17
3. Come si effettua la diagnosi	19
4. La prognosi	24
5. Come evolve nel tempo	26
6. Come si cura	28
La terapia convenzionale	28
Il trapianto	31
I nuovi farmaci	32
7. Risposte ad alcune domande frequenti	35
8. Per saperne di più	40



Presentazione

È dovere fondamentale del medico fornire ai pazienti le informazioni sulla natura della loro malattia, sul decorso clinico, sulle indagini attuali per formulare la diagnosi, sulle strategie terapeutiche e sulla durata della vita.

Talvolta la comunicazione fra il medico specialista e il paziente può presentare lacune che inducono a cercare fonti di informazione alternative non sempre scientificamente corrette e aggiornate. Pertanto, si rende sempre più evidente la necessità di pubblicare dei manuali che descrivano le malattie in maniera semplice e completa, ma al tempo stesso rigorosamente scientifica.

Gli Autori di questo testo, esperti Ricercatori e Clinici nell'ambito della mielofibrosi, descrivono in modo chiaro e scientificamente aggiornato la biologia e la clinica di tale patologia.

Questo volumetto, grazie alla sua peculiare struttura, presenta in maniera dettagliata e comprensibile i percorsi diagnostici e terapeutici che i pazienti affetti da mielofibrosi e le loro famiglie devono affrontare. Inoltre gli Autori, in base alla loro consolidata esperienza, forniscono risposte ai numerosi quesiti che frequentemente i pazienti si pongono e non sempre riescono a esplicitare. Mi auguro che da questo prezioso volumetto i pazienti possano trarre la giusta energia psicologica per convivere con una patologia cronica nella consapevolezza che autorevoli Ricercatori italiani forniscono il loro importante contributo in network, anche internazionali, per continuare a migliorare la cura e la qualità della loro vita.

Giorgina Specchia

*Presidente della Società Italiana
di Ematologia Sperimentale
Professore Ordinario di Ematologia
Università di Bari*



Prefazione

Questo manuale dedicato alla mielofibrosi, sia primaria sia secondaria a policitemia vera o trombocitemia essenziale, intende aggiornare i pazienti sulle novità scientifiche degli ultimi anni e fornire loro raccomandazioni utili per affrontare i problemi pratici che possono presentarsi nella vita reale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o dall'inglese World Health Organization [WHO]) ha di recente classificato la mielofibrosi primaria (PMF), la policitemia vera (PV) e la trombocitemia idiopatica (TE) come neoplasie mieloidi croniche (MPN) caratterizzate da un'espansione clonale di cellule staminali/progenitrici emopoietiche con conseguente produzione esaltata e incontrollata di globuli rossi (PV), di piastrine (TE) e trasformazione fibrotica del midollo osseo (MF). La decisione di cambiare la denominazione, abbandonando il termine "disordini mieloproliferativi cronici" utilizzato in precedenza, è stata presa anche in seguito alla recente scoperta che alla base di questi processi vi sono lesioni di geni che controllano la formazione delle cellule del sangue. Infatti, nel 2005 scienziati europei e americani hanno riportato che nel 95% dei casi di PV e in circa il 50-60% dei casi di TE e MF il gene JAK2 è mutato; l'inserimento di tale gene mutato in animali da esperimento fa sì che questi ultimi sviluppino una malattia simile a quella umana. Come prevedibile, tale scoperta ha suscitato un grande entusiasmo per le possibili ripercussioni terapeutiche derivanti dall'impiego di farmaci diretti contro questo gene alterato (inibitori di JAK2), nella speranza di eradicare completamente i cloni neoplastici. Con una rapidità straordinaria, già oggi si dispone dei primi risultati di studi clinici controllati con numerosi di questi farmaci, condotti sia in Europa sia negli Stati Uniti e pubblicati su riviste scientifiche autorevoli. Il valore terapeutico degli inibitori di JAK2, promettente in termini di efficacia e sicurezza, è stato dimostrato, per quanto riguarda il controllo dei sintomi e la riduzione della splenomegalia, nei pazienti affetti

da mielofibrosi primaria e secondaria. Purtroppo, non vi è al momento la dimostrazione che gli inibitori di JAK2 guariscano queste malattie e si rende pertanto necessario continuare nella ricerca dei meccanismi e delle cause di questi tumori, con l'obiettivo di identificare nuove cure efficaci. In Italia vi è una grande esperienza, riconosciuta a livello internazionale, nello studio e nella cura delle MPN e dal 2010 è attivo l'AGIMM (AIRC-Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative), un gruppo di ricerca la cui attività, finanziata dall'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) con i proventi del "5 per mille", è rivolta proprio allo studio delle cause genetiche e, più in generale, dei meccanismi alla base di queste malattie nonché all'attivazione di studi clinici con nuovi farmaci.

In attesa di farmaci più efficaci e con un profilo di tossicità favorevole, le terapie disponibili dovranno essere ottimizzate al fine di raggiungere i migliori risultati clinici limitando i possibili danni ad esse correlati. Con questo obiettivo, la comunità scientifica internazionale ha di recente raggiunto un consenso tra esperti del settore e ha pubblicato le raccomandazioni per la diagnosi e la terapia di PV, TE e MF prendendo in considerazione anche le nuove scoperte scientifiche.

In questo manuale, gli Autori hanno illustrato, con giusto equilibrio e in maniera fruibile anche da parte del lettore non esperto, le più significative e recenti acquisizioni scientifiche e hanno identificato gli argomenti di maggiore interesse per il paziente affetto da mielofibrosi.

Pur in un'era di grandi scoperte sui meccanismi che sottendono queste malattie, la terapia rimane ancora palliativa nella grande maggioranza dei casi e ha lo scopo di controllare i segni e i sintomi. Il ruolo del trapianto di midollo osseo e il comportamento di fronte a situazioni particolari, quali l'emopoiesi extramidollare, la splenectomia e altre complicazioni meno frequenti, vengono trattati da esperti ematologi in maniera chiara e facilmente comprensibile, così da rendere questo manuale uno strumento di conoscenza essenziale per i pazienti e utile per il medico di medicina generale, che spesso è il primo a sospettare la malattia e a indirizzare il paziente all'ematologo per la conferma e i suggerimenti terapeutici.

Tiziano Barbui

*Professore di Ematologia
Ematologia e Fondazione per la Ricerca
Ospedale Maggiore, Bergamo*

Che cos'è la mielofibrosi

La mielofibrosi è una complessa malattia del midollo osseo che fa parte di una famiglia di patologie con caratteristiche simili definite “**neoplasie mieloproliferative croniche**”. Tale famiglia comprende, oltre alla mielofibrosi, anche la **policitemia vera** (caratterizzata prevalentemente da un aumento abnorme dei globuli rossi del sangue) e la **trombocitemia essenziale** (caratterizzata prevalentemente da un aumento abnorme del numero delle piastrine del sangue). Mancando di una caratteristica che da sola ne riesca a unificare i molteplici modi di presentazione, la mielofibrosi è difficile da definire. Anche la presenza di **fibrosi midollare** (mielofibrosi), che ha dato il nome alla malattia e che denota la comparsa nel midollo osseo di tessuto fibroso (costituito da fibre reticoliniche o collagene) (Figura 1), attualmente non è più considerata una caratteristica obbligatoria di tutti i casi di mielofibrosi. Esiste, infatti, una variante della mielofibrosi, ancora non molto ben caratterizzata, che esordisce con midollo senza fibrosi ed è chiamata “**mielofibrosi prefibrotica**”.

Un concetto importante da tenere presente è che la mielofibrosi, come la policitemia vera e la trombocitemia essenziale, è una malattia che colpisce la **cellula staminale emopoietica**, ovvero quella cellula, presente all'interno del midollo osseo, che dà origine a tutte le cellule mature del sangue circolante: i globuli rossi (o “**eritrociti**”), i globuli bianchi (o “**leucociti**”) e le **piastrine**. Il midollo osseo, sostanza gelatinosa di aspetto simile al sangue, è contenuto all'interno di molte ossa e in esso avviene normalmente la produzione delle cellule del sangue circolante a partire dalla cellula staminale. Per la diagnosi di mielofibrosi è indispensabile analizzare il midollo osseo al microscopio, cosa che può essere fatta su un piccolo frammento di tessuto osseo ottenuto attraverso la biopsia osteomidollare (si veda più avanti).

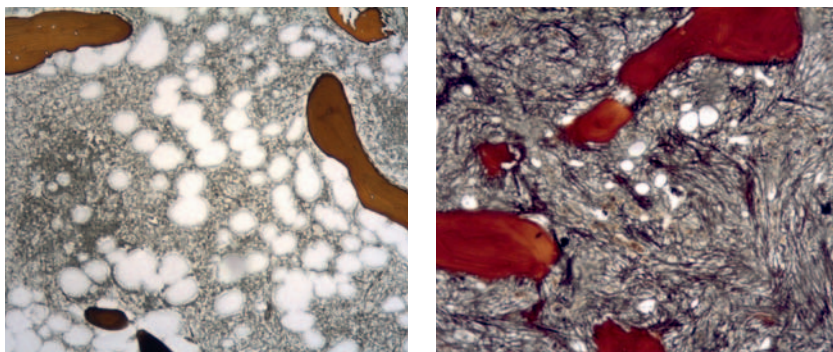


Figura 1.

La figura mette a confronto due preparati di midollo osseo, da un soggetto normale (a sinistra) e da un soggetto affetto da mielofibrosi (a destra). Su questi preparati di midollo osseo è stata effettuata una colorazione particolare che mette in evidenza il tessuto fibroso, colorandolo in marrone/nero.

Alla domanda “Che cos’è la mielofibrosi” si potrebbe quindi rispondere così: è una malattia della cellula staminale del midollo osseo che si caratterizza per la presenza di una serie di alterazioni che si combinano diversamente tra di loro nel singolo caso e comprendono almeno le seguenti: (1) anomalie nella struttura e nella composizione del midollo osseo che coinvolgono costantemente i megacariociti (le cellule che producono le piastrine), i quali sono aumentati di numero e presentano alterazioni della morfologia tipiche; (2) fibrosi midollare; (3) splenomegalia, cioè aumento del volume della milza; (4) riscontro nel sangue periferico di cellule immature della serie dei globuli bianchi (mielociti, metamielociti) e della serie dei globuli rossi (eritroblasti). La presenza di un numero variabile di queste caratteristiche è dovuta al fatto che la malattia sembra svilupparsi seguendo un processo che inizia con le alterazioni midollari a carico dei megacariociti e prosegue con la comparsa di fibrosi midollare e con la tendenza delle cellule staminali a uscire dal midollo per comparire nel sangue periferico; queste cellule staminali circolanti nel sangue periferico tendono a depositarsi poi nella milza e nel fegato formando tessuto simile a quello midollare anche in questi organi, fenomeno detto della “**emopoiesi extramidollare**”. Talvolta questo processo alla base della malattia rimane stabile, quasi congelato in una fase iniziale del suo sviluppo, per cui la malattia può decorrere per anni appena con alcune alterazioni midollari

e con l'aumento delle piastrine nel sangue ("mielofibrosi prefibrotica"). Altre volte, e questo avviene nella maggioranza dei casi, la malattia esordisce con le alterazioni che contraddistinguono le fasi avanzate già presenti; in questi casi il quadro è di norma più complesso e clinicamente sintomatico, e comprende fibrosi midollare, anemia e/o altre alterazioni del numero dei leucociti e delle piastrine, nonché splenomegalia. La malattia ha tendenza alla progressione più o meno lenta e, in una percentuale che varia dal 10% al 15% dei casi, può trasformarsi in una forma aggressiva che assomiglia a una leucemia acuta. Questi aspetti verranno chiariti ed esposti in maggior dettaglio nelle pagine che seguono.

Il processo che porta allo sviluppo della mielofibrosi può essere idiopatico, cioè non avere una causa apparente: in questo caso si parla di "**mielofibrosi primaria**". In altri casi, invece, la mielofibrosi è il risultato dell'evoluzione di una precedente policitemia vera o trombocitemia essenziale; tale evoluzione avviene generalmente dopo molti anni di malattia, in non più del 10-15% dei pazienti. In questo caso si parla di "**mielofibrosi post-policitemica**" e "**mielofibrosi post-trombocitemica**" (Tabella 1).

La mielofibrosi primaria è una malattia rara, interessando annualmente circa 7 nuovi individui su 1 milione. La sua rarità viene evidenziata anche dalle stime effettuate per il nostro Paese, che indicano la presenza di circa 350 nuovi casi di malattia all'anno; ammettendo che questi casi siano distribuiti equamente per le Divisioni di Ematologia presenti sul territorio nazionale, ciò significherebbe che in ogni Divisione di Ematologia vengono diagnosticati non più di 3 nuovi casi di malattia all'anno. Vi è una modesta prevalenza della malattia nel sesso maschile e l'età media di insorgenza è dopo i 60 anni. I soggetti giovani (sotto i 50 anni) rappresentano solo il 15% dei pazienti con mielofibrosi e i casi pediatrici sono eccezionali.

TABELLA 1. Esistono forme diverse di mielofibrosi, a seconda che essa si manifesti dopo una precedente policitemia vera o trombocitemia essenziale oppure in assenza di una storia di malattia precedente (forma primaria).

Classificazione della mielofibrosi

- ▶ Mielofibrosi primaria
- ▶ Mielofibrosi post-policitemica
- ▶ Mielofibrosi post-trombocitemica

Come si manifesta

La mielofibrosi primaria si manifesta con caratteristiche cliniche, cioè sintomi e alterazioni degli esami di laboratorio, variabili da soggetto a soggetto e che possono cambiare nello stesso individuo durante il decorso della malattia. Se è pur vero che circa un quarto dei pazienti non lamenta, al momento della diagnosi, alcun disturbo soggettivo e si rivolge al medico perché si accorge di un aumento delle dimensioni dell'addome, oppure perché accusa un vago senso di ripienezza specie dopo aver mangiato (che in entrambi i casi si rivelano dovuti a “**splenomegalia**”, cioè ad aumentate dimensioni della milza), oppure per il riscontro occasionale di valori alterati nell'esame emocromocitometrico effettuato per un banale check-up, nella maggior parte dei casi la diagnosi viene sospettata sulla base di una serie di sintomi e segni ben codificati.

■ Sintomi generali

Il sintomo più frequente è rappresentato dalla “**fatigue**”, termine medico non completamente tradotto dall'italiano “fatica”. La fatigue è un insieme di sintomi fisici e psichici, spesso debilitanti, come **astenia** (stanchezza), debolezza, dolori muscolari, inappetenza, ansia, stress, depressione, che influiscono pesantemente sulla vita di ogni giorno, condizionando le comuni attività quotidiane, le abitudini lavorative, le più banali attività fisiche (come camminare a lungo). La fatigue è spesso associata all'**anemia** (riduzione dei valori di emoglobina dovuta alla riduzione del numero degli eritrociti prodotti dal midollo), che è comune nei pazienti con mielofibrosi, ma può essere presente anche con valori di emoglobina nella norma o ridotti di poco,

riflettendo in qualche misura l'aggressività della malattia stessa. La fatigue viene catalogata fra i sintomi "sistemici" (o generali) della malattia, che coinvolgono tutto l'organismo. Altri sintomi di questo tipo, meno frequenti, sono la **febbre** non dovuta a infezioni, il **calo di peso** (pari al 10% o più del peso corporeo negli ultimi 6 mesi) e le **sudorazioni notturne** intense (questi tre sono definiti anche "**sintomi costituzionali**") e sono utilizzati per la classificazione prognostica, come si vedrà più avanti). Alcuni pazienti riferiscono un fastidiosissimo **prurito** generalizzato, spesso ma non esclusivamente al contatto con l'acqua, oppure **dolori ossei**. Tali disturbi sono presenti, al momento della diagnosi, in circa il 20-40% dei soggetti, ma possono comparire in seguito, specie nei pazienti più anziani. Pur essendo sintomi "aspecifici", in quanto variamente presenti anche in altre patologie, rivestono una particolare importanza poiché spesso rappresentano i principali disturbi di cui il paziente si lamenta e che, come si avrà occasione di dire, sono difficilmente migliorabili con la terapia convenzionale.

■ Sintomi organo-specifici

L'alterazione fisica più specifica e che caratterizza la malattia è rappresentata dalla **splenomegalia**; sebbene di entità assai variabile, si ritiene che questa sia presente nella quasi totalità dei casi di mielofibrosi (Figura 2). Le aumentate dimensioni della milza causano una serie di disturbi, anche complessi: sensazione di **ingombro addominale**, che il paziente avverte come senso di peso e di fastidio, specie quando tende a coricarsi sul fianco sinistro o a piegarsi in avanti, per esempio per allacciarsi le scarpe; **precoce ripienezza gastrica** subito dopo aver iniziato a mangiare, che è causa frequente di riduzione del peso in quanto il soggetto tende ad alimentarsi di meno; **crampi intestinali** e alterazioni della funzione intestinale, con stitichezza ostinata o episodi ripetuti di diarrea, causati dalla pressione che la milza ingrossata determina sull'intestino. Altre volte si possono avere: **tosse secca e stizzosa**, per il sollevamento del diaframma e la compressione sulla base polmonare; **disturbi di tipo urinario**, dovuti alla compressione sul rene sinistro, che può essere spostato dalla sua sede abituale, o sull'uretere; **edemi** agli arti inferiori.

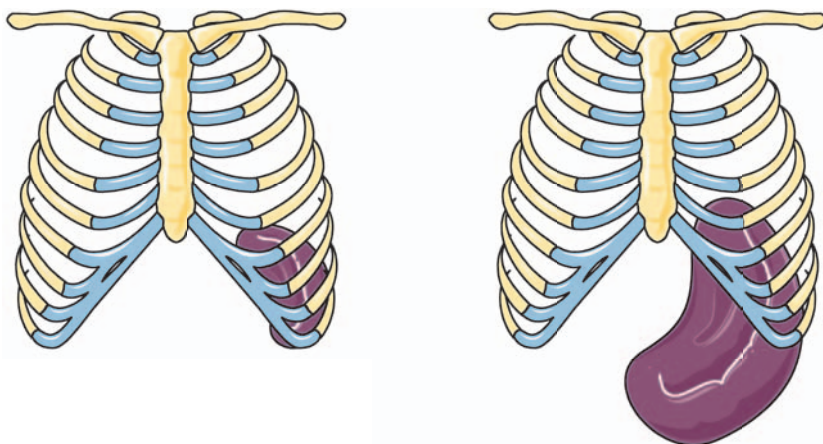


Figura 2.

La figura illustra schematicamente le caratteristiche della milza in un soggetto sano (a sinistra) e in un paziente con forma avanzata di mielofibrosi. Il volume della milza, che è pari a circa 200-300 centimetri cubi nell'individuo sano, può superare i 3-4.000 centimetri cubi nel paziente con forma avanzata di mielofibrosi.

■ Alterazioni delle cellule del sangue

In una porzione variabile di pazienti sono poi presenti, alla diagnosi ma più spesso durante il decorso della malattia, sintomi associati alla carenza delle cellule del sangue. Il materiale fibroso che si sviluppa all'interno del midollo osseo, assieme alle alterazioni proprie della cellula staminale, tende infatti a ridurre progressivamente la normale capacità del midollo osseo di produrre cellule mature del sangue circolante.

La carenza di eritrociti (**anemia**) determina stanchezza, pallore cutaneo e delle mucose, difficoltà a sostenere sforzi fisici, aumento della frequenza degli atti respiratori e dei battiti cardiaci (con cui l'organismo cerca di compensare la riduzione di emoglobina, che è la proteina contenuta all'interno dei globuli rossi che trasporta l'ossigeno dai polmoni ai tessuti); il calo dei globuli bianchi ("**leucopenia**"), se molto marcato, conduce ad aumento del rischio di episodi di infezioni, con necessità di terapia antibiotica (talora si osserva il fenomeno opposto, con aumento anche imponente del numero dei globuli bianchi, detto **leucocitosi**, che può condurre alla necessità di

terapie farmacologiche specifiche); infine, la carenza delle piastrine (**piastrinopenia**) può determinare la comparsa di sintomi emorragici come ecchimosi e petecchie sulla pelle, bolle emorragiche in bocca, perdita di sangue dal naso (“epistassi”), emorragia dopo estrazione dentaria o interventi chirurgici. Come per i globuli bianchi, anche per le piastrine si può osservare il fenomeno opposto, con un aumento considerevole del loro numero (“**piastrinosi**”); la piastrinosi si verifica più facilmente nelle fasi iniziali della malattia e può essere motivo per iniziare una terapia citoriduttrice per abbassarne il numero. Infine, si può ritrovare nel sangue circolante anche un piccolo numero di **blasti**. I blasti sono cellule immature, che non si rinvenivano nel soggetto sano, le quali hanno perduto la capacità di maturare a cellule normali del sangue periferico; se il loro numero aumenta di molto, oltre il 20% delle cellule del sangue o del midollo, si parla di trasformazione leucemica della mielofibrosi.

■ Complicanze particolari

Tra le complicanze più temibili sono da ricordare gli **eventi trombotici**: presenti molto raramente alla diagnosi, possono manifestarsi durante il decorso della malattia, con una frequenza significativamente più elevata di quella che si osserva nella popolazione generale. Le trombosi possono essere di tipo venoso (alle gambe, alle vene polmonari, alle vene cerebrali, alle vene dell'addome) e di tipo arterioso (eventi cerebrali [ictus], infarto del miocardio, angina, trombosi delle arterie della retina con conseguenti disturbi visivi). Le complicanze trombotiche possono manifestarsi con maggiore facilità dopo interventi chirurgici che, se possibile, vanno “preparati” con estrema attenzione e con la stretta collaborazione tra ematologi, anestesisti e chirurghi. Talvolta, più frequentemente nelle milze più voluminose ma non solo in quelle, si può verificare un **infarto splenico**, che si manifesta con la comparsa di un dolore improvviso, lancinante, al fianco sinistro, che non passa con i comuni farmaci antidolorifici e spesso porta al ricovero ospedaliero per la necessità di una terapia antidolorifica più efficace. Sebbene in linea di massima non comporti problematiche ulteriori, è importante diagnosticarlo tramite un'ecografia anche per escludere altre cause, più temibili, di manifestazioni dolorose simili, come quelle conseguenti a un infarto intestinale. In

alcuni casi particolarmente estesi di infarto splenico può rendersi necessaria la rimozione della milza con un intervento d'urgenza.

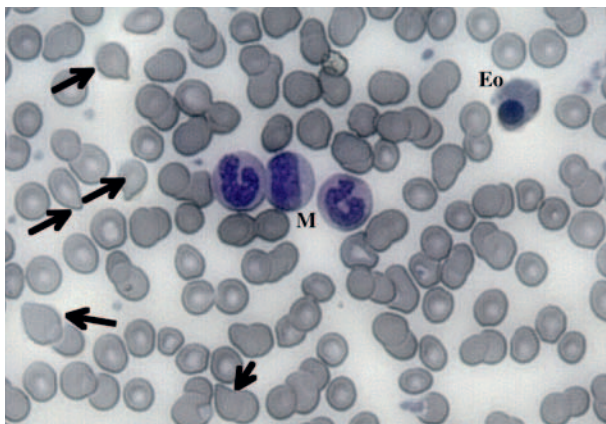
Altra complicanza relativamente frequente è lo sviluppo di **calcolosi renale**, dovuta alla grande quantità di acido urico che si forma per l'abnorme crescita delle cellule midollari; talvolta l'acido urico in eccesso può determinare la comparsa di **gota**, con dolore acuto all'alluce e alle articolazioni.

Infine, tra le manifestazioni più singolari, va ricordata l'**emopoiesi extramidollare**, ovvero la formazione di tessuto emopoietico in sedi atipiche, cioè fuori dal midollo osseo; si tratta per lo più di piccoli noduli formati da tessuto midollare che possono originare in varie zone del corpo, con necessità di ricorrere al trattamento radioterapico per bloccarne la crescita o, più raramente, all'intervento chirurgico per l'asportazione. Qualche volta il tessuto emopoietico extramidollare può infiltrare diffusamente gli organi, come i polmoni, causando ipertensione polmonare, o i reni, determinando l'insorgenza di una sindrome nefrosica.

Come si effettua la diagnosi

L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche della malattia si traduce anche nell'eterogeneità del modo in cui la malattia viene diagnosticata.

La diagnosi di mielofibrosi primaria può essere inizialmente sospettata per alcune alterazioni degli esami del sangue, in particolare dell'esame emocromocitometrico, oppure per il riscontro di splenomegalia, che può avvenire per caso, nel corso di una visita per altri motivi, o a seguito della comparsa di sintomi aspecifici addominali. L'esame emocromocitometrico spesso mette in evidenza la presenza di un aumento, talvolta anche spiccato, di globuli bianchi (leucocitosi) e di piastrine (piastrinosi). Inoltre è frequente riscontrare, al momento della diagnosi, la presenza di una modesta anemia. Tuttavia la mielofibrosi primaria, soprattutto quando sono presenti una milza molto ingrossata e un'estesa fibrosi del midollo osseo, può presentarsi con quella che si definisce "**pancitopenia**", ovvero la riduzione del numero di globuli bianchi e piastrine associata a un'anemia più o meno marcata. La presenza in circolo di **eritroblasti** (globuli rossi non del tutto maturi, che hanno ancora il nucleo) e di globuli rossi con una particolare forma "a lacrima" (detti "**dacriociti**"), pur rappresentando uno dei criteri diagnostici considerati minori (ovvero che non devono necessariamente essere presenti per stabilire la diagnosi) e pur non essendo specifica della mielofibrosi, può tuttavia suggerire la presenza di fibrosi midollare (Figura 3). Come già accennato, possono essere rinvenute **cellule mieloidi immature** in circolo, ovvero cellule della serie dei globuli bianchi che normalmente risiedono esclusivamente nel midollo osseo e non sono presenti nel sangue (mielociti, metamielociti). Talvolta anche le piastrine possono mostrare delle anomalie di forma e dimensioni e possono essere presenti delle piastrine definite "giganti". La contemporanea presenza di

**Figura 3.**

Come appare uno striscio di sangue in un soggetto con mielofibrosi primaria. La presenza di eritroblasti (globuli rossi immaturi con il nucleo; Eo) e di cellule mieloidi immature (M) si definisce “leucoeritroblastosi”. Si possono osservare anche i caratteristici globuli rossi a forma di lacrima (o dacrocioti, indicati dalle frecce).

eritroblasti e di cellule mieloidi immature nel sangue periferico definisce il fenomeno della “**leucoeritroblastosi**”.

Tra le anomalie che si possono riscontrare negli esami del sangue vi è anche l’aumento della lattico-deidrogenasi (**LDH**), che è una misura indiretta della proliferazione cellulare e quindi anche dell’aggressività della malattia; l’aumento della LDH rappresenta un altro dei criteri minori di diagnosi.

La **biopsia osteomidollare** costituisce l’indagine di elezione in tutti i casi in cui si sospetti la mielofibrosi primaria. Con la biopsia osteomidollare si preleva un frammento cilindrico di osso con il tessuto midollare al suo interno; questo viene colorato e analizzato al microscopio ottico, permettendo di apprezzare le tipiche alterazioni di numero e morfologia delle cellule midollari, in particolare dei megacariociti, nonché di dimostrare la presenza della fibrosi (Figura 4).

L’aspirato midollare, che viene eseguito nel corso della procedura biptica per ottenere un piccolo volume di midollo osseo sul quale eseguire ulteriori indagini, frequentemente fallisce per una problematica detta “**punctio sicca**”, ovvero il sangue midollare non è tecnicamente aspirabile con l’ago per la presenza di fibrosi.

Oltre alla biopsia osteomidollare, esistono oggi esami sofisticati che permettono di integrare la diagnosi e di caratterizzare meglio la malattia. Tra questi sicuramente l’**analisi citogenetica**, che valuta i cromosomi (esame del cariotipo) e che consente di evidenziare, nel 40% circa dei casi, la presenza di alterazioni

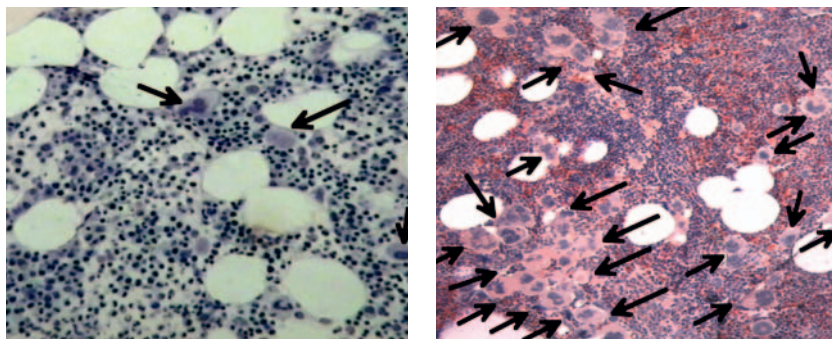


Figura 4.

La figura mette a confronto una sezione di biopsia osteomidollare di un soggetto sano (a sinistra) e di un paziente con mielofibrosi (a destra). Si noti il notevole aumento del numero di megacariociti e il loro aspetto abnorme nel soggetto con mielofibrosi.

nei cromosomi delle cellule di mielofibrosi. Tra le anomalie più frequenti si riscontra la perdita di parte del cromosoma 13 o del cromosoma 20. Tali anomalie non sono congenite (cioè presenti fin dalla nascita), ma vengono acquisite durante la vita, probabilmente in coincidenza con l'esordio della malattia, e sono rilevabili solo nelle cellule del sangue derivate dalla cellula staminale alterata; alcune di queste sono di particolare importanza in quanto si associano a forme più rapidamente progressive della malattia. Vengono inoltre condotte **analisi molecolari**, che ricercano la presenza di difetti come le mutazioni di singoli geni. Queste mutazioni, al pari delle alterazioni dei cromosomi, sono acquisite e presenti solo nelle cellule che appartengono alla malattia. Tra queste, la **mutazione del gene JAK2** (detta JAK2V617F) è quella di più frequente riscontro: infatti, si trova positiva nel 50-60% dei casi. Va detto però che la presenza della mutazione non è specifica della mielofibrosi primaria in quanto viene individuata anche nelle altre malattie mieloproliferative croniche come la policitemia vera (presenza della mutazione in oltre il 95% dei casi) e la trombocitemia essenziale (presenza della mutazione in circa il 60% dei casi). La mutazione non è tuttavia presente nei soggetti sani e rappresenta uno dei criteri definiti "maggiori" per la diagnosi (Figura 5). La scoperta di questa mutazione ha rappresentato un passo importante nella comprensione dei meccanismi che portano allo sviluppo delle neoplasie mieloproliferative croniche, ivi compresa la mielofibrosi primaria. La mutazione porta alla formazione di una proteina JAK2 con funzione anomala. Infatti,



Figura 5.

Il nome Janus, che dà il nome alla proteina JAK2, mutata in oltre la metà dei casi di mielofibrosi, deriva dalla divinità romana Giano, che veniva rappresentata come un uomo a due facce. Questo nome è stato attribuito alla proteina JAK2 in quanto una parte della proteina è funzionalmente attiva mentre un'altra, proprio quella in cui si trova la mutazione V617F, ha il compito di inibire la funzione della prima.

la proteina JAK2 mutata induce un segnale all'interno della cellula sempre attivato che provoca un'aumentata e non più controllata crescita delle cellule del sangue. Come verrà detto, la scoperta di questa mutazione e del suo ruolo nella cellula malata ha facilitato lo sviluppo di nuovi farmaci diretti contro la proteina JAK2 in grado di spegnere questo segnale troppo attivo all'interno delle cellule del midollo osseo.

Riassumendo, i criteri che vengono utilizzati dall'ematologo per porre diagnosi di mielofibrosi primaria vengono distinti in criteri maggiori e in criteri minori (Tabella 2).

La diagnosi viene posta sulla base della presenza di tutti i criteri maggiori e di almeno 2 criteri minori. I **criteri maggiori** vengono stabiliti:

- dalla biopsia ossea, nella quale si devono necessariamente ritrovare una proliferazione incrementata e anomalie dei megacariociti, generalmente accompagnate dalla presenza di fibrosi midollare;
- dall'esclusione di altre malattie mieloproliferative croniche e della leucemia mieloide cronica; quest'ultima è caratterizzata da un gene anomalo chiamato bcr-abl: la ricerca di questo gene in corso di diagnosi e il riscontro dell'assenza dello stesso costituiscono un punto critico per la definizione di mielofibrosi. Devono venire escluse anche altre patologie quali le sindromi mielodisplastiche, che hanno alcuni aspetti di similitudine con la mielofibrosi, e in questo aiuta molto la biopsia osteomidollare;

TABELLA 2. Criteri che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o dall'inglese World Health Organization [WHO]) ha stabilito nel 2008 per la diagnosi di mielofibrosi primaria.

Criteri maggiori	Criteri minori
Alterazioni tipiche della biopsia osteomidollare	Anemia
Esclusione di altre malattie mieloproliferative o mielodisplastiche	Leucoeritroblastosi
Presenza della mutazione JAK2V617F o di altre alterazioni molecolari o del cariotipo; se queste sono assenti, esclusione di forme reattive di mielofibrosi	Splenomegalia
	Aumento della LDH

► la presenza della mutazione del gene JAK2; tuttavia, come detto sopra, questa mutazione può essere assente in una percentuale significativa di casi di mielofibrosi e pertanto, se risultasse assente, dovrà essere riscontrata in alternativa un'anomalia dei cromosomi o la presenza di altre mutazioni più rare. In assenza anche di queste evidenze bisognerà necessariamente escludere che la fibrosi midollare sia reattiva a qualunque causa nota o malattia diversa dalla mielofibrosi.

Infine, per porre diagnosi è necessaria la presenza di almeno 2 tra i 4 **criteri minori**, ovvero:

- la presenza di leucoeritroblastosi nel sangue;
- un aumento dei valori di LDH nel sangue;
- la presenza di anemia;
- un aumento del volume della milza (splenomegalia).

Anche per la diagnosi di mielofibrosi post-policitemica e post-trombocitemica sono stati stabiliti dei criteri specifici che includono, in varia combinazione, modificazioni dei valori dell'esame emocromocitometrico, la comparsa di anemia, l'aumento della LDH, la comparsa o l'incremento del volume della milza, la comparsa di fibrosi midollare.

La prognosi

A differenza delle altre due neoplasie mieloproliferative croniche, la policitemia vera e la trombocitemia essenziale, la mielofibrosi primaria è una malattia che determina, nella maggior parte dei casi, una riduzione della sopravvivenza rispetto alla popolazione di riferimento. Infatti, la sopravvivenza media dei pazienti con mielofibrosi primaria dal momento della diagnosi è variabile tra 2 e 12-15 anni. Proprio a ragione di questa ampia variabilità, è di estrema importanza poter determinare, con ragionevole approssimazione, quale potrebbe essere la sopravvivenza attesa di ogni singolo paziente, in particolare per le persone nelle quali la malattia insorge in età più giovanile; infatti, come si dirà più in dettaglio, la scelta della terapia, specialmente nei pazienti più giovani, è fortemente influenzata dalla prognosi. Recenti studi clinici molto importanti hanno permesso di identificare alcune caratteristiche cliniche che possono distinguere i pazienti con una lunga sopravvivenza (prognosi buona) da quelli che hanno una sopravvivenza più breve (prognosi avversa). Attualmente la prognosi di un paziente con mielofibrosi viene definita sulla base del **modello prognostico IPSS** (International Prognostic Scoring System), creato grazie al lavoro svolto in collaborazione tra studiosi europei e americani. I fattori prognostici che partecipano al modello sono: l'anemia (emoglobina inferiore a 10 grammi per decilitro), la leucocitosi (globuli bianchi superiori a 25.000 per millimetro cubo di sangue), l'età avanzata (età superiore a 60 anni), la presenza di uno o più blasti ogni 100 cellule del sangue periferico e la presenza di sintomi costituzionali (febbre non dovuta a infezioni, sudorazioni notturne profuse, perdita di peso negli ultimi 6 mesi pari o superiore al 10% del peso corporeo). Ognuno di questi fattori conta un punto se presente e nessun punto se assente. Se il paziente ha 0 punti nel modello (cioè non ha nessuno di questi fattori), appartiene alla categoria "**basso rischio**", cioè a

prognosi migliore, se ha 1 punto appartiene alla categoria “**intermedio-1**”, se ha 2 punti appartiene alla categoria “**intermedio-2**”, mentre se ha un punteggio pari o superiore a 3 appartiene alla categoria “**alto rischio**”, cioè a prognosi avversa. Questo modello viene applicato al momento della diagnosi iniziale. Tuttavia, poiché la malattia può cambiare aspetto nel suo decorso, si è reso necessario sviluppare anche un modello “dinamico”, che possa essere applicabile in qualunque momento della storia naturale della malattia nel singolo paziente. Questo modello è noto come **DIPSS** (Dynamic International Prognostic Scoring System) e contiene gli stessi fattori considerati nel modello IPSS. Il punteggio del DIPSS è però diverso dall’IPSS per il valore assegnato all’anemia, che è pari a 2 punti; la definizione delle quattro classi di rischio (basso, intermedio-1, intermedio-2, alto) rimane invece la stessa. La **Tabella 3** illustra i parametri inclusi nei due modelli prognostici.

Questi modelli di prognosi sono quindi importanti per stimare la sopravvivenza teorica attesa nel singolo individuo con mielofibrosi primaria e per facilitare la scelta della terapia più appropriata. Vengono applicati, in particolari situazioni, anche ai soggetti con mielofibrosi post-policitemica o post-trombocitemica, ma va detto che al momento non sono stati sottoposti a studi di validazione rigorosi.

TABELLA 3. Punteggio del modello IPSS (International Prognostic Scoring System), applicabile al momento della diagnosi, e del modello dinamico DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), applicabile in un qualsiasi momento della malattia, per la predizione della sopravvivenza in pazienti con mielofibrosi primaria.

Parametri	Punteggio	
	IPSS	DIPSS
▶ Età > 60 anni	1	1
▶ Emoglobina < 10 g/dl	1	2
▶ Leucociti > 25.000/mm ³	1	1
▶ Blasti ≥ 1%	1	1
▶ Sintomi costituzionali presenti	1	1

Come evolve nel tempo

La mielofibrosi è considerata una malattia a decorso cronico, ma, in qualche caso, può trasformarsi in **leucemia acuta**, malattia a decorso acuto. La leucemia si caratterizza per la presenza di un numero elevato di blasti nel sangue periferico. I blasti sono cellule immature che hanno perso la capacità di differenziarsi in cellule mature del sangue periferico. Ne deriva che la trasformazione della mielofibrosi in leucemia acuta si caratterizza per un aumento repentino dei globuli bianchi (non normali, ma blasti) accompagnato da una riduzione dei valori di piastrine e di globuli rossi, quindi dell'emoglobina. Bisogna tener presente che l'anemia e la piastrinopenia, così come un piccolo numero di blasti circolanti, sono riscontro comune nella mielofibrosi in fase avanzata senza che ciò significhi avere la leucemia. Per porre diagnosi di leucemia acuta, i blasti devono corrispondere a una quota maggiore al 20% delle cellule presenti nel sangue periferico o nel midollo osseo.

Dal punto di vista clinico la leucemia si manifesta con una maggiore suscettibilità alle infezioni e al sanguinamento, oltre che con il peggioramento delle condizioni di salute generali. L'insorgenza della leucemia in alcuni casi è repentina, mentre in altri casi avviene attraverso una **fase accelerata**, cioè di lenta trasformazione, che può durare da qualche mese a qualche anno.

La scelta di come trattare la trasformazione leucemica della mielofibrosi varia da paziente a paziente e fondamentalmente si basa sull'età del paziente, sul profilo citogenetico (alcune anomalie dei cromosomi sono a buona prognosi, altre no) e sulle comorbidità del paziente. Con il termine **comorbidità** s'intende un insieme di problematiche cliniche che il paziente può presentare indipendentemente dalla leucemia (per esempio, malattie gravi del cuore, dei reni, del fegato o del polmone) e che potrebbero renderlo più fragile durante un programma di chemioterapia intensivo. In alcuni casi la terapia

della leucemia può essere rappresentata dal solo supporto trasfusionale (si trasfondono globuli rossi se l'anemia è marcata, concentrati piastrinici se vi sono manifestazioni emorragiche o una piastrinopenia grave), eventualmente associato all'assunzione di farmaci citotossici per bocca per limitare l'aumento progressivo dei blasti; in altri casi, invece, si può optare per un programma di chemioterapia più aggressivo con lo scopo di eliminare la leucemia. Questa scelta è più impegnativa, richiede un periodo di ricovero spesso prolungato ed espone a rischi significativi legati alla tossicità dei farmaci e alle possibili complicanze di tipo infettivo o emorragico. In alcuni casi ben selezionati è stato effettuato il trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Come si cura

■ La terapia convenzionale

La terapia convenzionale della mielofibrosi non è rivolta alla causa prima della malattia, ma è indirizzata al miglioramento dei disturbi che la malattia produce. Per “terapia convenzionale” s’intende l’impiego di tutti quei farmaci e di quelle procedure che sono in uso da tempo, escludendo quindi i “nuovi farmaci”, ancora in corso di sperimentazione clinica, nonché il trapianto di cellule staminali.

Se il paziente è asintomatico e le alterazioni dell’esame emocromocitometrico (per praticità “**emocromo**”) non sono particolarmente gravi, non è necessario iniziare un trattamento, ma devono essere effettuati solo esami ematologici e visite cliniche di controllo periodici. Questo atteggiamento del medico potrebbe preoccupare il paziente, che percepisce il “non trattamento” come una sottovalutazione dell’importanza della malattia. Tuttavia, il paziente deve essere rassicurato che, poiché attualmente non si dispone di presidi terapeutici in grado di guarire la malattia o di modificare il processo patologico in maniera significativa, nel suo caso l’astensione dal trattamento è opportuna e necessaria per evitare inutili tossicità dei farmaci.

I sintomi che meritano un trattamento sono nella grande maggioranza dei casi di due categorie: quelli dovuti all’**anemia** (diminuzione della concentrazione di emoglobina nel sangue) e quelli dovuti alla **splenomegalia** (aumento del volume della milza).

L’**anemia** necessita di trattamento solo quando il contenuto di emoglobina del sangue scende al di sotto di un certo livello. Con un valore di emoglobina superiore a 10 grammi per decilitro, considerando l’ottima adattabilità dell’organismo a valori – come questi – solo lievemente più bassi della norma, nella grande maggioranza dei casi il paziente non viene trattato. Infatti, la

performance fisica del paziente è buona e non vi è rischio di complicanze cardiovascolari dovute all'anemia. Quando il valore dell'emoglobina scende sotto i 10 grammi per decilitro è invece utile iniziare il trattamento, che contempla tre diverse classi di farmaci: gli **androgeni** (cioè gli ormoni maschili), o derivati dagli androgeni quale il danazolo, gli **stimolatori dell'eritropoiesi** (come l'eritropoietina, un ormone normalmente prodotto dal rene, che stimola la produzione di globuli rossi a livello midollare) e i farmaci cosiddetti **immunomodulatori** (talidomide). Questi farmaci vengono in genere usati singolarmente e necessitano di tempo per poter essere efficaci; infatti, la valutazione della risposta al trattamento viene effettuata non prima di 3 mesi dall'inizio della terapia. La sequenza d'uso non è stabilita: alcuni Centri preferiscono iniziare con il danazolo, mentre altri usano come primo farmaco l'eritropoietina. La probabilità di risposta sull'anemia è circa il 40% e la tossicità è modesta tanto per il danazolo quanto per l'eritropoietina. La talidomide è un farmaco con buone probabilità di risposta sull'anemia e sul volume della milza se il paziente presenta anche splenomegalia, ma il suo utilizzo è gravato da effetti collaterali importanti che ne impediscono l'uso in una frazione elevata di pazienti. Immunomodulatori di seconda generazione, quali lenalidomide e pomalidomide sono da considerare farmaci sperimentali che attualmente non possono essere prescritti. Talora anche una piccola dose di cortisone può aiutare a tollerare meglio l'anemia.

La **splenomegalia** necessita di trattamento quando produce sintomi o quando è progressiva, cioè quando vi è la documentazione che il volume della milza aumenta a ogni visita. Quasi tutti i pazienti che sviluppano una milza debordante oltre 10 centimetri dall'arcata costale meritano un trattamento. Il trattamento ha l'obiettivo di ridurre i sintomi da compressione e i sintomi costituzionali che spesso accompagnano la splenomegalia, quali la sudorazione, il calo ponderale e la febbre. Il farmaco di prima scelta per il trattamento della splenomegalia è l'idrossiurea (nome commerciale Oncocarbide®). L'idrossiurea appartiene alla categoria dei farmaci citostatici e quindi non è priva di effetti collaterali e di un potenziale trasformante, ovvero potrebbe aumentare la probabilità che la mielofibrosi si trasformi in una malattia aggressiva simile alla leucemia acuta, o facilitare la comparsa di altri tumori, in particolare della pelle. Non esiste una documentazione formale che questa capacità trasformante esista realmente, ma il paziente deve essere informato che teoricamente questo è possibile. La mancanza attuale di alternative valide

all'Oncocarbide® per il trattamento della splenomegalia lo rende comunque il farmaco più usato. Gli effetti collaterali più frequenti sono la comparsa di alterazioni cutanee (cute secca e squamosa, unghie colorate di nero, ulcere cutanee prevalentemente malleolari). La probabilità di ottenere una riduzione del volume della milza con l'Oncocarbide® è di circa il 50%. La terapia deve essere proseguita continuativamente e nella maggioranza dei casi si usano dosaggi giornalieri. Se l'aumento del volume della milza progredisce durante il trattamento con Oncocarbide®, s'impone la scelta di un farmaco di seconda linea. I farmaci a disposizione sono molti (busulfano, interferone, etoposide, citosina arabinoside, melfalan), ma tutti gravati da rischi e con probabilità di risposta molto bassa. È nei pazienti refrattari alla chemioterapia che si pone la scelta di togliere la milza (**splenectomia**) o di irradiarla. Questa decisione è difficile sia per il medico sia per il paziente e deve essere affrontata solo nei casi in cui l'aumento della milza è realmente causa di sintomi gravi e incide significativamente sulla salute del paziente. La scelta è difficile perché tanto la splenectomia quanto la terapia radiante sono gravate da complicanze e nessuna di queste dà la certezza della completa risoluzione dei sintomi. Nonostante le complicanze più frequenti della splenectomia (trombosi dei vasi venosi addominali, infezioni, emorragie) siano ben conosciute, e quindi vengano messe in atto tutte le misure profilattiche per evitarle, la splenectomia nella mielofibrosi è ancora gravata da circa il 6-8% di mortalità. Questo scoraggia molti Centri ad avviare il paziente all'intervento chirurgico, che è praticato in non più del 10% di tutti i casi. La terapia radiante splenica è effettuata raramente perché può associarsi a importanti effetti collaterali (riduzione importante del numero dei globuli bianchi e delle piastrine) e offre solo un beneficio transitorio. Nuovi farmaci che hanno dimostrato un'ottima attività sulla splenomegalia, e che quindi potrebbero evitare la splenectomia, sono attualmente in fase di approvazione e vengono illustrati nella sezione dedicata ai "nuovi farmaci". I sintomi costituzionali, che nella grande maggioranza dei casi si associano all'anemia o alla splenomegalia, rispondono solo in minima parte, e transitoriamente, ai farmaci utilizzati per trattare l'anemia o la splenomegalia. L'uso del cortisone può essere di qualche aiuto al paziente. Spesso viene prescritta l'**aspirina** a basse dosi per ridurre il rischio di manifestazioni trombotiche, a patto che il paziente non presenti piastrinopenia, una storia di manifestazioni emorragiche o altre controindicazioni specifiche per l'uso del farmaco quali ulcera gastrica, asma o allergie.

■ Il trapianto

La terapia più importante e impegnativa nella mielofibrosi è il trapianto di midollo allogenico (cioè da donatore), che ha la finalità di sostituire il midollo osseo mielofibrotico con il midollo sano di un donatore compatibile. Nonostante si mantenga spesso la dicitura “trapianto di midollo”, nella grande maggioranza dei casi oggi il trapianto si effettua utilizzando cellule staminali presenti nel sangue periferico del donatore. Queste cellule possono essere raccolte con una procedura simile alla donazione di plasma e vengono poi iniettate nel sangue del ricevente, andandosi a localizzare nel midollo. Il trapianto è importante e impegnativo per molte ragioni. La ragione prima è che, nonostante si siano perfezionati i metodi di prevenzione dei meccanismi immunologici che tendono a contrastare l’attecchimento di cellule staminali del donatore nel ricevente e si siano ottimizzate anche le dosi di farmaci chemioterapici necessarie per eliminare il midollo ammalato (cosiddetta “fase di condizionamento”), la mortalità legata al trapianto è ancora alta. Essa non è inferiore al 10% per i trapianti effettuati con condizionamento a dosi ridotte di farmaci e raggiunge il 30% per i trapianti effettuati con condizionamento standard ad alte dosi. Inoltre il trapianto è accompagnato da gravi problematiche cliniche per le possibili complicanze infettive, tossiche o emorragiche, e soprattutto per una malattia che si chiama **GVHD** (graft versus host disease); questa rappresenta la reazione immunologica delle cellule del donatore trapiantate contro i tessuti e le cellule del ricevente. La comparsa della GVHD, che può essere acuta o cronica, aumenta ulteriormente il rischio di morte del paziente trapiantato o può peggiorare in maniera molto importante la sua qualità di vita successivamente al trapianto.

Considerando che la mielofibrosi è una malattia cronica, sia pure con una ridotta sopravvivenza rispetto alla popolazione di riferimento, la scelta di porre il paziente a rischio di morte precoce per trapianto è una scelta difficile. Il trapianto viene riservato a soggetti che abbiano un’età inferiore a 60-65 anni, che abbiano una malattia avanzata con attesa di vita ridotta, nei quali la terapia medica si sia dimostrata inefficace e la malattia incida notevolmente sulla qualità di vita; a patto, ovviamente, che sia disponibile un donatore compatibile nella famiglia o nei registri di donatori volontari. Il trapianto, tuttavia, è l’unica procedura che è in grado di guarire la malattia, e questo avviene in una percentuale di circa il 40-50% dei pazienti trapiantati. In Italia

sono parecchi i Centri Trapianto che hanno acquisito una notevole esperienza nel trattamento della mielofibrosi. La decisione di effettuare il trapianto deve essere presa sempre in stretta collaborazione tra l'ematologo di riferimento e il medico trapiantologo, con la partecipazione attiva del paziente.

I nuovi farmaci

Il miglioramento delle conoscenze sui meccanismi alla base della mielofibrosi, e in particolare la scoperta della mutazione V617F del gene JAK2 e di altre mutazioni meno frequenti ma con caratteristiche funzionali sovrapponibili, ha stimolato la ricerca di farmaci nuovi che colpiscano in maniera più selettiva rispetto a quelli "convenzionali" le cellule della malattia.

Gli **inibitori di JAK2** sono farmaci a bersaglio molecolare, cioè capaci di colpire in maniera specifica la proteina JAK2 riducendone la funzione. Sono disponibili già diversi inibitori a vari stadi di sviluppo clinico che sono stati studiati soprattutto nei pazienti con mielofibrosi. Il più avanzato è ruxolitinib, che è l'unico, al momento attuale, a essere stato utilizzato in due studi di fase III, ovvero studi nei quali il farmaco è stato confrontato contro un placebo (molecola inattiva) o contro la migliore terapia convenzionale ritenuta adatta, a scelta del medico, per quel paziente. Il primo studio, noto come COMFORT-I, è stato condotto negli Stati Uniti, in Canada e in Australia; il secondo, noto come COMFORT-II, è stato condotto in Europa, con una larga partecipazione di Centri italiani. I risultati dei due studi hanno confermato l'efficacia di questo inibitore di JAK2 contro la splenomegalia (il volume della milza si riduce progressivamente, fino a normalizzarsi in alcuni casi) e contro i sintomi sistemici (quali il prurito, la stanchezza, il calo di peso e la febbre), i quali migliorano molto, o regrediscono del tutto, nel giro del primo mese di trattamento in oltre la metà dei casi. Il farmaco è risultato pertanto molto efficace nel controllo dei sintomi più importanti della malattia e generalmente ben tollerato; il principale effetto collaterale, osservato soprattutto nei pazienti che iniziano la terapia con un valore più basso di emoglobina, è un peggioramento dell'anemia che può essere controllato riducendo la dose del farmaco o con il supporto trasfusionale. Con le dosi più elevate, in alcuni pazienti si verifica anche una diminuzione della conta piastrinica, controllabile anch'essa con la riduzione della dose di ruxolitinib. Va sottolineato, peraltro, che nessuno dei farmaci

inibitori di JAK2 attualmente disponibili è specifico per la proteina mutata; ne consegue che nessuno di questi farmaci ha la capacità di guarire la malattia. È possibile però che, riducendo i sintomi e migliorando lo stato generale del paziente, questi farmaci possano determinare anche un allungamento della sopravvivenza; tuttavia, al momento attuale non si dispone di dati sufficienti per poterlo affermare e saranno necessari ancora alcuni anni prima di poter trarre conclusioni al riguardo.

Un altro farmaco che si è dimostrato efficace in uno studio recente, condotto in Italia con il supporto dell'Agencia Italiana per il Farmaco (AIFA) e dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), è un **inibitore di mTOR** noto come everolimus o RAD001. mTOR è una proteina di segnalazione cellulare che, assieme alla proteina JAK2 mutata, contribuisce all'alterata crescita delle cellule midollari della mielofibrosi. I risultati ottenuti con everolimus sono simili a quelli descritti per gli inibitori di JAK2 (riduzione della splenomegalia e miglioramento dei sintomi), mentre la tossicità ematologica è risultata minore, in particolare per quanto riguarda l'anemia.

I farmaci **immunomodulatori di seconda generazione**, quali lenalidomide o pomalidomide (che sono derivati più attivi e meno tossici della talidomide), sembrano avere una discreta efficacia rispettivamente nei pazienti che presentano un'alterazione caratteristica del cariotipo (delezione del braccio lungo del cromosoma 5, cosiddetta "5q-") per la lenalidomide e nei pazienti anemici trasfusione-dipendenti per la pomalidomide. È attualmente in corso uno studio di fase III nel quale la pomalidomide viene confrontata con un placebo (una molecola inattiva). Altri farmaci in corso di sperimentazione sono gli **inibitori delle deacetilasi istoniche**, enzimi che agiscono a livello del DNA. Tra questi farmaci si ricordano givinostat (già utilizzato con buon successo in pazienti con policitemia vera, ma che ha prodotto risultati più modesti nella mielofibrosi) e panobinostat, che è in corso di sperimentazione in pazienti con mielofibrosi e ha dato buoni risultati preliminari.

Allo stato attuale, questi nuovi farmaci possono essere utilizzati in Italia solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche regolate da specifici protocolli di ricerca. È però ipotizzabile che il loro uso possa essere ampiamente esteso nei prossimi anni e che essi possano essere utilizzati anche in combinazione, piuttosto che come farmaci singoli, per migliorarne l'efficacia e ridurne la tossicità.

Risposte ad alcune domande frequenti

— Posso lavorare e fare attività fisica?

Si. Essere affetto da mielofibrosi non comporta alcuna limitazione per quanto riguarda l'attività lavorativa e l'attività fisica, naturalmente in accordo alle condizioni generali e all'età. La presenza di anemia, specialmente se il livello di emoglobina è inferiore a 9-10 grammi per decilitro, potrebbe però limitare alquanto le sue attività, anche se va detto che con il tempo si instaura una sorta di "tolleranza" anche a livelli relativamente bassi di emoglobina. Se la splenomegalia è importante, e la milza ingrossata occupa buona parte dell'addome, certi lavori pesanti potrebbero risultare non tollerati, e va posta anche attenzione a non effettuare sforzi fisici improvvisi e intensi a carico della muscolatura dell'addome. I pazienti più giovani possono praticare attività sportive, ma sono fortemente controindicati gli sport di contatto (come il pugilato, il rugby) per il maggior rischio emorragico legato alla malattia e soprattutto per il rischio di traumi a carico dell'addome. Analoghe considerazioni valgono per le attività sportive con rischio elevato di traumatismo (sci, ciclismo), che andrebbero praticate con cautela e quanto meno con uso di casco protettivo.

— Posso avere figli?

Si. Bisogna però tenere conto che la malattia si presenta generalmente dopo i 50 anni, quindi il problema della gravidanza è limitato ai non frequenti casi in cui sia esordita precocemente. Certamente la decisione di andare incontro a una gravidanza da parte di una donna affetta da mielofibrosi deve essere presa dopo attenta valutazione dello stato generale di malattia e in stretta collaborazione con l'ematologo di riferimento e il ginecologo. La presenza di una splenomegalia importante può rappresentare un problema

per lo sviluppo del feto e il conseguente ingrandimento dell'utero, e può essere causa di parto precoce per via cesarea. Inoltre, la tendenza trombofilica (cioè l'aumentata predisposizione a sviluppare episodi trombotici) associata alla malattia richiede una grande attenzione nella gestione della gravidanza, per un aumento del rischio di trombosi nella madre e di perdita precoce del prodotto del concepimento. Per quanto riguarda invece i soggetti di sesso maschile, la mielofibrosi non influenza minimamente la possibilità di divenire padre. Nel caso in cui si assumano farmaci citotossici, però, è necessaria la loro sospensione tempo prima del concepimento, ovviamente se le condizioni più generali della malattia lo consentono.

■ Posso trasmettere la malattia ai miei figli?

No. Non esiste assolutamente dimostrazione di una trasmissione ereditaria. Oggi sappiamo però che viene trasmessa una generica predisposizione a sviluppare una delle malattie mieloproliferative croniche, compresa la mielofibrosi, nell'ambito familiare, allo stesso modo in cui, nelle famiglie nelle quali vi siano una o più persone che ne sono affette, viene ereditata una predisposizione ad ammalarsi di diabete o di ipertensione. Per questa ragione non è assolutamente indicato effettuare esami nei propri figli per ricercare i segni di mielofibrosi o di un'altra malattia mieloproliferativa.

■ Come debbo comportarmi in caso di interventi chirurgici?

Prima dell'intervento, informi il suo ematologo, perché è importante che arrivi all'intervento con valori emocromocitometrici il più possibile ben controllati. La prosecuzione dell'aspirina dipende dal tipo di chirurgia: se si tratta di una chirurgia minore, può essere proseguita; se si tratta di un intervento chirurgico maggiore, in genere viene sospesa 7-10 giorni prima e sostituita con la classica profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (2.000-4.000 U al giorno, o dosi equivalenti). Se sta assumendo farmaci citoriduttivi, come per esempio Oncocarbide®, dovrebbe proseguirli anche nei giorni prima e dopo l'intervento, compatibilmente con le necessità anestesilogiche e il tipo di intervento. Nella rara evenienza di un intervento urgente in un soggetto con piastrinosi estrema (valore di piastrine superiore a 1.500.000 per millimetro cubo di sangue) può essere necessario ricorrere alla piastrino-afèresi, cioè alla rimozione delle piastrine con un separatore cellulare, in attesa che la citoriduzione farmacologica abbia effetto sulla conta piastrinica. Un problema

particolare può essere costituito dalla necessità di avviare a chirurgia il soggetto con mielofibrosi che sia già in trattamento anticoagulante orale per una precedente trombosi venosa. In generale, questi soggetti vanno considerati ad alto rischio emorragico, oltre che trombotico per la malattia di base. In caso di interventi in elezione, è consigliata la sospensione dell'anticoagulante orale 5 giorni prima della chirurgia, iniziando eparina a basso peso molecolare. In assenza di complicanze emorragiche, l'anticoagulante orale può essere reintrodotta in terapia dopo 2-3 giorni, arrivando a sospendere l'eparina quando il valore di INR rientra nel range terapeutico specifico per la patologia.

In caso di splenectomia, è necessario che l'ematologo e il chirurgo operino in stretta collaborazione per ridurre al minimo i rischi emorragici ma soprattutto trombotici che sono connessi all'intervento (dei quali è già stato detto nella sezione dedicata alla terapia convenzionale). È inoltre opportuno che il paziente effettui le vaccinazioni previste (anti-pneumococco, anti-meningococco, anti-*Hemophilus influenzae*) nelle settimane precedenti l'intervento; se invece l'intervento viene effettuato in regime d'urgenza, per esempio per un infarto splenico, le vaccinazioni dovranno essere eseguite prima possibile dopo l'intervento.

■ **Devo prendere vitamine perché i miei globuli rossi sono aumentati di volume da quando assumo Oncocarbide®?**

No. L'aumento di volume dei globuli rossi – che si misura con il parametro MCV nell'emocromo – nelle persone che assumono Oncocarbide® è un effetto, del tutto innocuo, dovuto al farmaco. Pertanto, non vi è alcuna ragione di assumere vitamine quali acido folico o vitamina B12.

■ **Posso continuare a fumare?**

No. Assolutamente no. Il fumo di sigaretta può aumentare il suo rischio di avere trombosi, già più elevato per la malattia, specialmente l'infarto del miocardio, e quindi deve sforzarsi di cessare immediatamente il fumo. Ridurre semplicemente il numero di sigarette serve a poco.



Figura 6.

L'abolizione del fumo di sigaretta è fondamentale per ridurre il rischio di trombosi.

L'abolizione del fumo di sigaretta è il primo immediato e ovvio traguardo per ogni paziente: ha poco senso assumere farmaci o sottoporsi a controlli ambulatoriali se la riduzione del rischio ottenuta con interventi medici viene poi vanificata dalla persistenza dell'abitudine al fumo (Figura 6).

Quali sono gli ulteriori specialisti a cui debbo rivolgermi?

I controlli cardiologici sono particolarmente raccomandati in questa malattia, soprattutto nei soggetti anziani, considerato il rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione generale e il maggiore rischio di scompenso cardiovascolare in coloro che hanno una milza molto ingrandita. Un controllo periodico da parte del dermatologo è indicato nei pazienti in trattamento con idrossiurea, per verificare la possibile insorgenza di complicanze cutanee legate a tale trattamento. Inoltre il dermatologo può essere un importante riferimento per il trattamento del prurito. Altri specialisti, come il gastroenterologo, il chirurgo o il radioterapista, potranno essere consultati dietro indicazione del suo ematologo e in relazione alle eventuali problematiche che lei potrà presentare.

Ogni quanto devo fare i controlli ematologici e clinici?

Non esiste una regola specifica e sarà il suo ematologo di riferimento a suggerirle di volta in volta ogni quanto sia opportuno che lei effettui i controlli ematochimici e la visita specialistica. In linea di massima, nelle fasi iniziali dopo la diagnosi e in occasione dell'inizio di un trattamento farmacologico, i controlli saranno più ravvicinati e potrebbe essere necessario effettuare l'emocromo anche ogni 7-15 giorni. In caso di anemia grave, l'emocromo potrebbe essere richiesto anche due volte alla settimana per valutare la necessità trasfusionale. Successivamente, una volta raggiunta la stabilità della terapia o accertato l'andamento benigno della malattia, se non trattata, i controlli ematochimici possono essere effettuati ogni 2-3 mesi e talora anche a intervalli più prolungati.

Cosa posso fare per il prurito?

Il prurito è peggiorato dal contatto con l'acqua. Vanno evitati bagni o docce con acqua molto calda e per lavarsi va preferita l'acqua fredda, asciugandosi a pressione e non per strofinio. L'uso di indumenti stretti o di fibre sintetiche può peggiorare il prurito. La cute va tenuta idratata, impiegando apposite

creme o lozioni. È stato segnalato un beneficio con l'impiego di soluzioni di bicarbonato di sodio o di creme galeniche alla capsaicina (sostanza attiva del peperoncino). Può essere utile, per alcuni soggetti o in particolari situazioni, l'assunzione di farmaci antistaminici, anche se il loro impiego può essere limitato dall'eccessivo effetto sedativo generale. Trattamenti con raggi ultravioletti possono essere tentati con controllo specialistico dermatologico.

■ **Posso espormi al sole?**

Si. Ma con moderazione. L'eccessiva esposizione al sole favorisce i tumori della cute. Se poi sta assumendo idrossiurea, è opportuno limitare al minimo il tempo passato al sole (scegliendo se non altro le ore estreme del giorno, il mattino o la sera) in quanto il farmaco ha una tossicità cutanea che potrebbe essere accentuata dai raggi ultravioletti del sole, provocandole anche macchie esteticamente non piacevoli.

■ **Ho diritto all'esenzione dal pagamento del ticket sanitario?**

Si. La mielofibrosi è una patologia clonale che dà diritto all'esenzione (codice 048) dal pagamento per le indagini diagnostiche necessarie per il monitoraggio della malattia e per le terapie relative alla patologia stessa. La certificazione può essere fatta direttamente dallo specialista ematologo e poi validata dalla ASL di residenza.

■ **Ho diritto ai benefici riservati agli invalidi e ai portatori di handicap?**

Va valutato caso per caso. L'art. 2 della legge 118 del 30.3.1971 definisce invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo o, se di età inferiore a 18 anni, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età. Sono considerati invalidi civili anche i soggetti di età superiore a 65 anni che si trovino nella situazione di difficoltà prevista per i minorenni (ai sensi dell'art. 6 del DL 509 del 23.11.1988). Il DM del 5.2.1992 riconosce alle "neoplasie a prognosi favorevole con modesta compromissione funzionale" una percentuale di invalidità dell'11% e alle "neoplasie a prognosi favorevole con grave compromissione funzionale" una percentuale di invalidità del 70%. Il riconoscimento o meno della "grave compromissione funzionale" comporta importanti conseguenze. Infatti, per il riconoscimento dell'invalidità civile occorre una

soglia del 34%, per l'iscrizione alle liste speciali di collocamento una soglia del 46% e per l'accesso a benefici economici (assegno di invalidità) una soglia del 74%. La maggiore o minore gravità di compromissione funzionale può naturalmente dipendere da eventuali esiti di complicanze trombotiche o da altre menomazioni che complessivamente facciano raggiungere livelli di invalidità maggiori, per il cui riconoscimento occorre comunque presentare una domanda all'INPS, che comunicherà la data della visita della competente Commissione Medica della ASL.

La legge 104/1992 tutela i portatori di handicap grave e i loro parenti. La definizione di handicap è fornita dall'art. 3 comma 1 della legge, quadro il quale recita: *“è portatore di handicap colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione”*, condizioni che non sono di per sé connaturate alla mielofibrosi. Anche in questo caso, naturalmente, potrà essere inoltrata domanda per vedere riconosciuto un eventuale stato di handicap, che potrà essere dovuto a possibili complicanze legate alla malattia o alla contemporanea presenza di altre menomazioni. È possibile richiedere un'unica visita medico-legale per l'accertamento dell'esistenza dei requisiti di invalidità e di stato di handicap, altrimenti si dovranno fare due visite medico-legali.

Per saperne di più

Il modo migliore per saperne di più è certamente parlare con il suo medico di medicina generale e con gli specialisti che l'hanno in cura, ma è anche vero che molte informazioni possono essere reperite in forma concisa in manuali come questo o visitando i siti di alcune Istituzioni scientifiche italiane e straniere. Tra questi siti segnaliamo:

■ **www.progetto-agimm.it**

è il sito del gruppo italiano di ricerca sulle neoplasie mieloproliferative croniche finanziato da AIRC, che ha aiutato anche nella stesura di questo libretto. Potrà trovare aggiornamenti sulle ultime novità della ricerca e una descrizione aggiornata delle attività del gruppo, compresi i nuovi studi clinici. Nel sito vi è inoltre uno spazio per chiedere informazioni o lasciare commenti.

■ **www.rimm.it**

è il sito del Registro Italiano della Mielofibrosi (RIMM).

■ **www.mpnresearchfoundation.org**

è il sito della Fondazione Americana per le Neoplasie Mieloproliferative Croniche, con informazioni sui progressi della ricerca e le nuove terapie.



Cod. 1213434