

MIELOFIBROSI

Epidemiologia e patogenesi

La Mielofibrosi (MF) è una neoplasia mieloproliferativa cronica (MPN) che può esordire in forma primaria (MFP) o secondaria a pregressa policitemia vera (PV) o trombocitemia essenziale (TE). Tale evoluzione avviene nel 10-20% dei casi dopo 15-20 anni. L'incidenza annua della MF è stimata fra 0,5 e 1,3 casi su 100.000 persone. L'età media alla diagnosi è circa 65-70 anni. Nella patogenesi della MF sono fondamentali le seguenti mutazioni geniche driver: JAK2 (55% dei casi), CALR (20-30% dei casi), MPL (7-10% dei pazienti). Frequenti sono anche le mutazioni addizionali in altri geni mieloidi.

Clinica

I pazienti affetti da MF presentano frequentemente sintomi costituzionali, astenia e milza ingrossata (splenomegalia) spesso con sintomi da ingombro (secondaria all'emopoiesi extramidollare). Le citopenie (calo delle cellule periferiche), come l'anemia (emoglobina ridotta) o la piastrinopenia (calo delle piastrine) possono essere di variabile entità. Frequenti inoltre sono le complicanze trombotiche.

Diagnosi

I criteri diagnostici della MFP sono stati recentemente rivisti dalla classificazione dell'OMS del 2016. Si distingue una forma di MFP prefibrotica da una conclamata/overt, in base al grado di fibrosi midollare. Le mutazioni di JAK2, CALR o MPL sono attualmente tra i criteri maggiori per stabilire la clonalità della MFP. In loro assenza, può essere utile il riscontro di anomalie geniche addizionali o citogenetiche. Pertanto, è utile eseguire sempre una analisi citogenetica e, se possibile, un sequenziamento genico su un ampio numero di geni mieloidi. La diagnosi di MFS si basa invece su criteri diagnostici definiti nel 2008 con la presenza di un grado di fibrosi midollare almeno pari a 2.

Prognosi

La sopravvivenza mediana dei pazienti con MF è significativamente ridotta rispetto alla popolazione di controllo ed è rilevante anche il rischio di evoluzione in fase blastica. Nella MFP, al momento della diagnosi è necessario utilizzare lo score IPSS, basato su variabili clinico-laboratoristiche. Le mutazioni mieloidi addizionali a significato sfavorevole sono state incluse nel più recente MIPSS70, da applicare a pazienti in età trapiantologica, ovvero inferiore a 70 anni. Durante il follow up della MFP si ricorre a modelli dinamici, come il DIPSS. Nella MFS si ricorre ad un modello prognostico specifico, il MYSEC-PM. L'outcome del trapianto allogenico è invece valutato tramite lo score MTSS.

Trattamento

La terapia dipende dalla categoria di rischio prognostico e dalle principali esigenze cliniche del paziente. Solo per quei pochi soggetti di età inferiore a 70 anni e con sopravvivenza stimata pari a meno di 5 anni, si può prendere in considerazione la procedura di trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La maggior parte dei pazienti viene invece trattata per la gestione della splenomegalia e dei sintomi costituzionali: a questo scopo si ricorre al JAK 1/2 inibitore ruxolitinib, con tassi di risposta variabili. Per i pazienti che non rispondono o che risultano intolleranti a

ruxolitinib, è necessario prendere in considerazione uno studio clinico con farmaci alternativi (Fedratinib, Bomedestat) o di combinazione con nuove molecole (ad esempio, Navitoclax). Per i pazienti che presentano severe citopenie, le terapie convenzionali e Ruxolitinib sono poco efficaci, pertanto sono in studio combinazioni tra Ruxolitinib e nuovi farmaci (CPI-0610, Navitoclax, Parsaclisib, Luspatercept) oppure JAK inibitori alternativi (Momelotinib, Pacritinib). Per avere maggior informazioni in merito ai protocolli di studio in corso a Varese, andate alla sezione "Trial Unit" del sito.