

## SCHEMA DI APPROFONDIMENTO

### LE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE Policitemia Vera, Trombocitemia Essenziale e Mielofibrosi

Le neoplasie mieloproliferative croniche Philadelphia-negative (Ph-) sono tumori rari che colpiscono il midollo osseo (*mielos*, in greco) caratterizzati da un'alterazione delle cellule staminali ematopoietiche, da cui derivano tutte le cellule del sangue. Si tratta di malattie onco-ematologiche croniche ad andamento progressivo e generalmente lento, ma con sintomi e complicanze importanti, come la trombosi; in alcuni pazienti possono evolvere in altre malattie del sangue, quali la leucemia acuta. Per questo la conoscenza del percorso di cura, i cambiamenti nelle abitudini e l'aderenza alle terapie, quando necessarie, possono fare la differenza sulla prognosi e sulla qualità di vita. Nella maggior parte dei casi, alla base della loro insorgenza vi è una alterazione in uno dei tre geni JAK2, CALR e MPL. La più frequente è l'alterazione V617F nel gene JAK2.

#### 1. POLICITEMIA VERA: L'IMPORTANZA DI NON ASPETTARE

La policitemia vera è una neoplasia cronica del midollo osseo caratterizzata prevalentemente da una eccessiva produzione di globuli rossi (eritrociti), che comporta un aumento della viscosità ematica e, di conseguenza, dell'ematocrito (il parametro che descrive il rapporto tra il plasma, ovvero la "parte liquida" del sangue, e i globuli rossi). Il termine "vera" la distingue dalle policitemie secondarie, nelle quali l'aumento di globuli rossi è una conseguenza di altre condizioni. Oltre all'incremento di globuli rossi, è spesso possibile riscontrare leucocitosi (un aumento nel numero di globuli bianchi nel sangue) e di piastrinosi (aumento del numero delle piastrine nel sangue).

##### Epidemiologia

La policitemia vera è una malattia rara: le stime indicano un'incidenza di 2,3-2,8 casi ogni 100.000 abitanti<sup>1</sup>, mentre la prevalenza è di circa 30/100.000<sup>2</sup>. Generalmente la diagnosi avviene nella sesta decade di vita: l'età media è di 60 anni, ma in circa un quarto dei casi si presenta anche prima dei 50; gli uomini sono più colpiti delle donne<sup>3</sup>.

##### Diagnosi

Per diagnosticare la policitemia vera è importante la valutazione dell'emocromo, lo screening dell'eritropoietina sierica, la biopsia osteomidollare e la valutazione dello stato mutazionale delle cellule del sangue (attraverso il semplice prelievo di sangue): l'alterazione del gene JAK2 è presente in quasi la totalità dei pazienti<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Iurlo et al., Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5805; doi: 10.3390/ijms21165805.

<sup>2</sup> Ruggeri et al., Ann Intern Med. 2003; 139:470-475, doi:10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00009

<sup>3</sup> Ibidem; Passamonti, Blood (2012) 120 (2): 275-284. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-366054>.

<sup>4</sup> Tefferi, A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia 24, 1128-1138 (2010). <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>.

MIELO-Spiegghi è una campagna

Promossa da



in collaborazione con



con il patrocinio di



## **Evoluzione e rischi**

La policitemia vera progredisce lentamente ma comporta un elevato rischio di trombosi<sup>5</sup> per la possibile occlusione dei vasi sanguigni a causa del sangue troppo denso. Rispetto a una persona della stessa età, i pazienti con policitemia hanno infatti un rischio di trombosi arteriosa triplicato, e ancora più alto è quello di trombosi venosa<sup>6</sup>. Per questo è molto importante che venga diagnosticata precocemente: oltre il 28% dei pazienti ha già avuto un evento trombotico (arterioso o venoso) al momento della diagnosi<sup>7</sup>. Un'altra complicanza importante è rappresentata dall'ingrossamento della milza, deputata allo smaltimento dei globuli rossi. In alcuni casi la malattia può evolvere in mielofibrosi secondaria (19% circa nei 15 anni che seguono la diagnosi), o più raramente (nel 7% dei casi) in leucemia acuta<sup>8</sup>.

## **Sintomi**

Spesso i sintomi della policitemia vera - molti dei quali causati da disturbi del microcircolo - vengono trascurati a lungo e si arriva tardi alla diagnosi. I principali sono: stanchezza accentuata, mal di testa ricorrente o persistente, disturbi dell'udito (ronzii, fischi) e della vista (visione annebbiata, lampi di luce, macchie scure), rossore del viso e delle congiuntive, sensazione di calore e/o prurito soprattutto su braccia, gambe e torace, accentuato dal contatto con l'acqua calda, cambiamenti della sensibilità di mani e piedi (parestesie, formicolii), arrossamento intenso di mani e piedi accompagnato da dolore e bruciore (eritromelalgia) che può essere scatenato dal freddo, calo del peso (non riconducibile a diete), sudorazione notturna. L'ingrossamento della milza, inoltre, può provocare disturbi gastrointestinali (pesantezza, dolore addominale, diarrea, stitichezza), urinari e tosse (nel caso in cui comprima i reni o i polmoni).

## **Percorso terapeutico e gestione della malattia**

Il percorso terapeutico è personalizzato e mira innanzitutto a ridurre il rischio di trombosi, a mantenere il controllo dell'ematocrito, a ridurre le dimensioni della milza e a migliorare i sintomi, anche attraverso nuove terapie a bersaglio molecolare (inibitori di JAK). Lo stile di vita, però, ha un ruolo più che mai centrale, sia per quanto riguarda i rischi vascolari sia per il miglioramento della complessiva qualità di vita. Tra le indicazioni da seguire vi sono: l'astensione dal fumo, lo svolgimento di attività fisica regolare, il controllo del peso, l'attenzione a una dieta sana, il monitoraggio dei valori di glicemia, trigliceridi, colesterolo e pressione arteriosa.

## **2. TROMBOCITEMIA ESSENZIALE: IL RUOLO ATTIVO DEL PAZIENTE**

La trombocitemia essenziale è una neoplasia cronica del midollo osseo che causa un aumento delle piastrine (trombociti) superiore a 450.000 per mm cubo<sup>9</sup>. Tale aumento determina la tendenza a formare coaguli (trombi) nei vasi sanguigni. La trombosi rappresenta infatti il rischio principale per questi pazienti ed è la prima causa di decesso<sup>10</sup>.

<sup>5</sup> Cerquozzi S., Barraco D., Lasho T. et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer Journal* 7, 662 (2017). <https://doi.org/10.1038/e41408-017-0035-6>

<sup>6</sup> Griesshammer M., Kiladjian J.J. & Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol* 98, 1071–1082 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03625-x>

<sup>7</sup> Rungjiraatranon T. et al. *BMC Cancer* 19, 184 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5387-9>

<sup>8</sup> Barbui T. et al. "The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion", *Blood Cancer Journal*, febbraio 2018; 8(2): 15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.

<sup>9</sup> Barbui T. et al. "The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion", *Blood Cancer Journal*, febbraio 2018; 8(2): 15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.

<sup>10</sup> Montanaro M. et al. (2014). Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: A regional study of 1,144 patients. *Am. J. Hematol.*, 89: 542-546. <https://doi.org/10.1002/ajh.23685>.

MIELO-Spiegghi è una campagna

Promossa da



in collaborazione con



con il patrocinio di



## **Epidemiologia**

La trombocitemia essenziale interessa 1,5-2,5 persone ogni 100.000 l'anno<sup>11</sup>, con una prevalenza di 40/100.000<sup>12</sup> ed è più frequente nelle donne, con un rapporto di circa 2:1. Insorge prima delle altre neoplasie mieloproliferative Ph-: l'età media alla diagnosi è di 60 anni (secondo alcuni studi stanno aumentando i casi scoperti ancora più precocemente) e circa il 20% dei pazienti ha meno di 41 anni<sup>13</sup>. La malattia può quindi colpire anche donne in età fertile.

## **Diagnosi**

L'esame completo del sangue (emocromo) ha un ruolo chiave, perché consente di rilevare il numero anomalo di piastrine. Per la diagnosi definitiva, però, l'esame d'elezione è la biopsia del midollo osseo, che permette di escludere forme di trombocitemia secondaria (dovuta ad altre patologie). Un altro esame importante, anche per la definizione del rischio di trombosi, è la valutazione dello stato mutazionale delle cellule del sangue (attraverso il semplice prelievo di sangue): l'alterazione di JAK2 è presente nel 50-60% dei pazienti<sup>14</sup>.

## **Evoluzione**

Il suo decorso è generalmente favorevole: la sopravvivenza nei 20 anni successivi alla diagnosi è considerata simile a quella della popolazione generale della stessa età, ma diminuisce dopo questo periodo. In alcuni casi la malattia si "trasforma" in mielofibrosi secondaria o può evolvere in leucemia acuta e mielodisplasia (una patologia, quest'ultima, caratterizzata da vari gradi di riduzione nella produzione di cellule del sangue)<sup>15</sup>.

## **Sintomi**

Circa la metà dei pazienti non presenta sintomi alla diagnosi<sup>16</sup>. I principali sono i disturbi transitori del microcircolo: formicolii, prurito e cambiamenti nella sensibilità di piedi e mani, fischi e ronzii nelle orecchie, lampi e visione offuscata, vertigini e mal di testa. Un sintomo non frequente ma peculiare è il senso di bruciore alle estremità, accompagnato da arrossamento e calore della pelle. In alcuni casi possono verificarsi emorragie: delle perdite di sangue dal naso, dalle gengive o nel tratto gastrointestinale; le emorragie possono verificarsi anche in pazienti con un numero di piastrine molto alto. Questo dipende dal fatto che, oltre ad essere incrementate di numero, possono funzionare male, determinando il paradosso di possibili emorragie.

## **Percorso terapeutico e gestione della malattia**

È estremamente importante monitorare la malattia e non sottovalutarla, anche quando non richiede un trattamento. L'obiettivo della terapia, quando necessaria, è di ridurre il rischio di trombosi, la cui valutazione viene fatta dall'ematologo caso per caso, in base all'età, ad eventuali precedenti eventi trombotici, ad altri fattori di rischio e allo stile di vita: l'attenzione a tutto ciò che può ridurre il

11 Fondazione Gimeza (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto); <https://www.gimeza.it/trombocitemia-essenziale>, ultimo accesso: marzo 2021.

12 Ruggeri et al., Ann Intern Med. 2003;139:470-475, doi:10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00009

13 Accurso et al., Clin Med Insights Blood Disord. 2020 Dec 28;13:2634853520978210. doi: 10.1177/2634853520978210.

14 Tefferi, A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia 24, 1128–1138 (2010). <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>.

15 Montanaro M. et al., (2014), Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: A regional study of 1,144 patients. Am. J. Hematol., 89: 542-546. <https://doi.org/10.1002/ajh.23685>.

16 BMJ (British Medical Journal) Best Practice (<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/896>; ultimo accesso: marzo 2021).

MIELO-Spieghi è una campagna

Promossa da



in collaborazione con



con il patrocinio di



pericolo di trombosi resta quindi un punto cardine nella gestione della malattia. Poiché colpisce anche donne in età fertile, bisogna ricordare che la gravidanza è in genere possibile<sup>17</sup> ma che, poiché esiste un rischio di complicanze per mamma e bambino, è mandatorio che la paziente sia strettamente seguita anche dall'ematologo durante la gestazione<sup>18</sup>.

### L'importanza dello stile di vita

Per i pazienti affetti da una neoplasia mieloproliferativa Ph- l'attenzione allo stile di vita è realmente parte integrante della terapia e incide significativamente su prognosi e complessiva qualità di vita. L'astensione dal fumo, una dieta sana ed equilibrata, come quella mediterranea, e l'attività fisica costante riducono, infatti, il rischio di trombosi, presente in tutte e tre le neoplasie. L'alimentazione sana, inoltre, migliora alcuni sintomi legati all'ingrossamento della milza e aiuta a contrastare la perdita di peso. Sebbene possa sembrare controintuitivo, l'esercizio fisico (con attenzione ad evitare attività che possono causare traumi e cadute) allevia il senso di stanchezza. Infine, poiché alcuni farmaci possono aumentare nel lungo termine il rischio di tumori della cute (non melanomi)<sup>19</sup>, è fondamentale fare molta attenzione alla pelle, proteggerla dai raggi solari, sottoporsi regolarmente a controlli dermatologici periodici e segnalare al medico ogni cambiamento sospetto.

## 3. MIELOFIBROSI: CONOSCERLA PER AFFRONTARLA AL MEGLIO

La mielofibrosi è una neoplasia cronica, caratterizzata da una produzione anomala di citochine pro-infiammatorie che determina la progressiva comparsa di materiale fibrotico nel midollo osseo. L'accumulo del materiale fibrotico porta a una progressiva riduzione della produzione delle cellule del sangue. Si distinguono due tipi di mielofibrosi: una "primaria", che compare *de novo*, e una "secondaria" data dall'evoluzione di altre patologie mieloproliferative Philadelphia-negative (Ph-) croniche: la policitemia vera e la trombocitemia essenziale.

### Epidemiologia

È la più aggressiva e la più rara delle tre neoplasie mieloproliferative Ph-: l'incidenza è di 0,58 persone ogni 100.000 abitanti, che porta a stimare circa 350 nuovi casi l'anno in Italia, mentre la prevalenza è di 6/100.000, senza differenze significative tra i due generi. La maggior parte dei pazienti scopre di avere la mielofibrosi primaria tra i 60 e i 70 anni: l'età media alla diagnosi è di 67 anni<sup>20</sup>.

### Diagnosi

Per diagnosticare la mielofibrosi primaria sono importanti diversi esami clinici e strumentali, ma è comunque sempre necessaria la biopsia osteomidollare. Molto importante è anche la valutazione dello stato mutazionale delle cellule del sangue (attraverso il semplice prelievo di sangue): l'alterazione del gene JAK2 è presente in oltre la metà dei pazienti<sup>21</sup>.

17 Passamonti et al., Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007; 110 [2]: 485-489. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-071068>.

18 M.-C. Valera et al. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 158 (2011) 141-147. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.040>

19 Gómez M, et al., Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2016 Mar;96(3):285-90. doi: 10.1111/ejh.12588. Epub 2015 Jun 9. PMID: 25996073.

20 Iurlo A, Cattaneo D, *Clinical Medicine Insights. Blood Disorders*, 08 Mar 2017

10:1179545x17695233 DOI:10.1177/1179545x17695233.

21 Tefferi A, Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia* 24, 1128-1138 (2010). <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>.

MIELO-Spiegghi è una campagna

Promossa da



in collaborazione con



con il patrocinio di



### **Evoluzione**

Il decorso della mielofibrosi primaria è molto variabile e difficile da prevedere. In generale, con il passare del tempo il midollo osseo diventa un ambiente inospitale per le cellule staminali emopoietiche, che “migrano” principalmente nel fegato e nella milza, causando un aumento delle loro dimensioni (epatomegalia e splenomegalia). Nel 10-20% dei casi la malattia evolve in leucemia acuta nei 10 anni che seguono la diagnosi<sup>22</sup>.

### **Sintomi**

La diagnosi è spesso tardiva perché i sintomi sono assenti nella fase iniziale e comunque aspecifici. I principali sono: stanchezza accentuata, mancanza di appetito, dimagrimento senza causa apparente, dolori muscolari e articolari, febbre o modesta alterazione della temperatura senza causa apparente e sudorazione notturna. Nella fase avanzata si possono avere una ridotta produzione di globuli rossi che causa anemia, e un’alterazione (riduzione o aumento) di globuli bianchi e piastrine. L’ingrossamento della milza può provocare disturbi gastrointestinali (pesantezza, dolore addominale, diarrea, stitichezza), urinari e tosse (nel caso in cui comprima i reni o i polmoni).

### **Percorso terapeutico e gestione della malattia**

Il percorso terapeutico è personalizzato: in assenza di sintomi e complicanze è consigliata la semplice osservazione, mentre per il trattamento della milza ingrossata esistono farmaci a bersaglio molecolare, chiamati inibitori di JAK. Il trapianto di midollo osseo è una opzione percorribile, ma riservata a una minoranza di casi per i rischi connessi alla procedura stessa. Nella gestione quotidiana, la consapevolezza della malattia e i cambiamenti nello stile di vita rivestono un ruolo fondamentale. Le accortezze più importanti sono: evitare il fumo per ridurre il rischio di trombosi e i sintomi dell’anemia; mangiare poco e spesso per contrastare la mancanza di appetito; fare esercizio fisico regolare per contrastare il senso di affaticamento, evitando attività e sport potenzialmente pericolosi.

22 Iurlo et al, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(8), 1839; <https://doi.org/10.3390/ijms20081839>

MIELO-Spiegghi è una campagna

Promossa da



in collaborazione con



con il patrocinio di

