



PSDTA Neoplasie Mieloproliferative Croniche

Allegato 8 : Terapia di MF

**A cura del Gruppo di Studio Sindromi Mieloproliferative
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

Anno di pubblicazione 2022

Per definire il trattamento di PMF, PPV-MF e PET-MF è necessario calcolare la categoria di rischio IPSS e DIPSS e calcolare la scala dei sintomi (MPN-10).

E' raccomandato considerare la profilassi ASA per gli eventi trombotici/emorragici (Bertozzi I et al. *Am J Hematol.* 2017; 92(11):E639-E641) e correggere i fattori di rischio CV.

Anemia: iniziare terapia quando valori Hb < 10 g/dL (secondo linee guida ELN)

- Corticosteroidi (prednisone) (on label) 0.5 mg/Kg/die → effetto solo transitorio
- Eritropoietina biosimilare (off label) 30000-40000/week sc → necessario dosaggio EPO sierica < 125 IU/L. Non evidenza in pazienti con anemia severa trasfusione-dipendente
- Danazolo (off label) 600 mg/die per peso < 80 Kg o 800 mg/die per peso > 80 Kg → ritenzione idrica, irsutismo, aumento della libido, aumento delle transaminasi, cefalea
- Thalidomide (off label) 50 mg/die + Prednisone 25-50 mg/die → risposta anche nei pazienti trasfusione-dipendenti ma transitoria e elevata incidenza di neuropatia
- Terapia trasfusionale → target di Hb in base alla sintomatologia
- Terapia ferrochelante (Exjade – Desferal) → circa il 40% dei pazienti con PMF alla diagnosi sono anemici e il 25% di essi sono trasfusione dipendenti. Quindi una discreta percentuale di pazienti può andare incontro a sovraccarico di ferro. Sebbene non ci siano ancora dati in letteratura riferibili alla sola PMF, considerare una ferrochelazione nei pazienti se aspettativa di vita > 6 mesi, in paziente candidato a HSCT. Da valutare nei pazienti con fabbisogno trasfusionale > 10 sacche in 6 mesi e con ferritina > 1000 (Iurlo A, Cattaneo D. *Clin Med Insights Blood Disorders.* 2017; 26(10):2739-2754).

JAK-inibitori (ruxolitinib, fedratinib)

Ruxolitinib è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Fedratinib è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib.

Al momento non è possibile su scheda AIFA richiedere ruxolitinib dopo terapia con fedratinib.

Tabella 1. Criteri di risposta alla terapia nella PMF

Response Categories	Required Criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as response)	
CR	<p>Bone marrow:^a Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF^b AND Peripheral blood: Hemoglobin ≥10 g/dL and <upper normal limit (UNL); Neutrophil count ≥1 x 10⁹/L and <UNL; Platelet count ≥100 x 10⁹/L and <UNL; <2% immature myeloid cells^c</p>	<p>Clinical: Resolution of disease symptoms; Spleen and liver not palpable; No evidence of extramedullary hematopoiesis (EMH)</p>
PR	<p>Peripheral blood: Hemoglobin ≥10 g/dL and <UNL; Neutrophil count ≥1 x 10⁹/L and <UNL; Platelet count ≥100 x 10⁹/L and <UNL; <2% immature myeloid cells^c</p> <p>OR</p> <p>Bone marrow:^a Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF^b AND Peripheral blood: Hemoglobin ≥8.5, but <10 g/dL and <UNL; Neutrophil count ≥1 x 10⁹/L and <UNL; Platelet count ≥50, but <100 x 10⁹/L and <UNL; <2% immature myeloid cells^c</p>	<p>Clinical: Resolution of disease symptoms; Spleen and liver not palpable; No evidence of EMH</p>

[See Footnotes on MF-B \(4 of 4\)](#)

Response Categories	Required Criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as a response)
Progressive disease ^d	Appearance of a new splenomegaly that is palpable at least 5 cm below the left costal margin (LCM) or A ≥100% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of 5–10 cm or A 50% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of >10 cm or Leukemic transformation confirmed by a bone marrow blast count of ≥20% or A peripheral blood blast content of ≥20% associated with an absolute blast count of ≥1 x 10 ⁹ /L that lasts for at least 2 weeks
Stable disease	Belonging to none of the above listed response categories
Relapse	No longer meeting criteria for at least clinical improvement (CI) after achieving complete response (CR), partial response (PR), or CI or Loss of anemia response persisting for at least 1 month or Loss of spleen response persisting for at least 1 month
Clinical improvement (CI)	The achievement of anemia, spleen, or symptoms response without progressive disease or increase in severity of anemia, thrombocytopenia, or neutropenia ^e
Anemia response	Transfusion-independent patients: a ≥2 g/dL increase in hemoglobin level ^f Transfusion-dependent patients: becoming transfusion-independent ^g
Spleen response ^{g,h}	A baseline splenomegaly that is palpable at 5–10 cm, below the LCM, becomes not palpable ⁱ or A baseline splenomegaly that is palpable at >10 cm below the LCM, decreases by ≥50% ^j A baseline splenomegaly that is palpable at <5 cm below the LCM, not eligible for spleen response A spleen response requires confirmation by MRI or CT showing ≥35% spleen volume reduction
Symptoms response	A ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS ^j

Tabella 2. Criteri di resistenza e intolleranza a ruxolitinib per l'uso di fedratinib in II linea

Recidivato: < 30% di riduzione nelle dimensioni della milza (o < 10% di riduzione nel volume della milza) alla fine del trattamento con ruxolitinib rispetto al basale, dopo una iniziale risposta. I pazienti dovevano aver assunto il trattamento per ≥ 3 mesi.

Refrattario: < 30% di riduzione nelle dimensioni della milza (o < 10% di riduzione del volume) alla fine del trattamento con ruxolitinib rispetto al basale e fallimento dei criteri di risposta durante il trattamento con ruxolitinib. I pazienti dovevano aver assunto il trattamento con ruxolitinib per ≥ 3 mesi.

Intollerante: trattamento con ruxolitinib per ≥ 28 giorni, complicati sia i) da sviluppo di fabbisogno di trasfusione di globuli rossi (≥ 2 unità/mese per 2 mesi), o ii) da tossicità per eventi avversi (AEs) di Grado ≥ 3, come trombocitopenia, anemia, ematomi, e /o emorragie in corso di terapia con ruxolitinib.

****HSCT-Trapianto di cellule staminali**

Anche nell'era degli inibitori di JAK2, il trapianto di cellule staminali emopoietiche rimane l'unico approccio potenzialmente curativo nei pazienti con MF. Tuttavia, la procedura è gravata da una significativa mortalità e morbilità, anche quando si impiegano regimi di condizionamento ad intensità ridotta. La mortalità correlata al trapianto è stata stimata intorno al 30% e la sopravvivenza mediana a 5 anni è del 45-50%. Uno dei problemi fondamentali nel trapianto rimane il **mancato attecchimento** che nel caso della MF si aggira intorno al 17%. I più importanti fattori di rischio di mancato attecchimento sono l'età avanzata e splenomegalia palpabile >10 cm dall'arco. In generale la mortalità non legata al trapianto (NRM) si attesta tra il 20 e il 40% nei primi 3 anni a seconda delle casistiche.

In caso di indicazione al trapianto allogenico la scelta del donatore (sibling hla id o alternative donor), del regime immunosoppressivo e della fonte delle cellule staminali (midollari , verso periferiche, verso cordone) viene valutata dal centro, in base all'urgenza del trapianto, alla disponibilità del donatore , e della expertise del centro, oltre che in base alle condizioni clini-che/ambientali presentate dal paziente (Sorrow, comorbilità, disagio sociale).

Gli score clinici attualmente a disposizione giocano un importante ruolo nella decisione riguardo all'eventuale trapianto allogenico.

Le raccomandazioni proposte sia dalla consensus ELN/EBMT pubblicata nel 2015, sia dalle Linee Guida ELN sulle MPN aggiornate nel 2018, si basano sugli score IPSS, DPSS e DPSS-plus, che prendono in considerazione fattori clinici e citogenetici.

Le raccomandazioni forniscono le seguenti indicazioni in merito al trapianto allogenico, che individuano i pazienti che dovrebbero essere pertanto considerati per una valutazione trapiantologica presso un centro che disponga di tale servizio:

- I pazienti a basso rischio IPSS (o DPSS/DPSS-plus) non sono candidati al trapianto

- I pazienti a rischio IPSS intermedio 1 di età minore di 65 anni dovrebbero essere valutati per un trapianto allogenico se refrattari alla terapia, anemici trasfusione-dipendenti, con blasti circolanti >2% in almeno due misurazioni manuali o con citogenetiche avverse. In più dovrebbero essere presi in considerazione i pazienti con mutazioni ad alto rischio come ASXL1, EZH2, IDH1/IDH2, SRSF2
- I pazienti a rischio IPSS (o DPSS/DPSS-plus) intermedio 2/alto dovrebbero essere sempre valutati per un trapianto allogenico, almeno se di età inferiore a 70 anni
- I pazienti in evoluzione con blasti $\geq 20\%$: devono ricevere terapia di debulking e riconsiderati per il trapianto all'ottenimento di una remissione completa o parziale
- I pazienti tripli negativi (per JAK2, CALR, MPL) oppure con CALR wild type + ASXL1 mutato, indipendentemente dallo score di rischio IPSS; devono essere considerati per il trapianto.

Purtroppo gli score sopra citati risultano utili nel predire la prognosi dei pazienti non trapiantati e nella valutazione dell'indicazione al trapianto, ma resta molta incertezza sul loro ruolo nel predire l'outcome post trapianto.

Recentemente Gagelmann et al. hanno proposto un modello potenzialmente predittivo dell'outcome trapiantologico, che tiene conto di fattori clinici, molecolari e trapianto-specifici (**MTSS score**) e può integrare l'indice di Sorror in questo setting di pazienti:

- Donatore non familiare con mismatch HLA (2 punti)
- Genotipo con mutazione driver non CALR/MPL (2 punti)
- Età > 57 anni (1 punto)
- Leucocitosi (1 punto)
- Trombocitopenia (1 punto)
- Mutazione ASXL1 (1 punto)
- Karnofsky < 90% (1 punto)

L'MTSS score identifica 4 categorie di rischio:

- LOW (0-2): OS a 5 anni 90%, NRM a 5 anni 10%
- INTERMEDIATE (3-4): OS a 5 anni 77%, NRM a 5 anni 22%
- HIGH (5): OS a 5 anni 50%, NRM a 5 anni 36%
- VERY HIGH (6-9): OS a 5 anni 22%, NRM a 5 anni 57%

Questo score, nonostante alcune limitazioni, è potenzialmente utile per un ulteriore miglioramento della selezione dei pazienti.

Terapia con JAK-2 inibitori pre trapianto

Il trattamento con JAK-2 inibitori (in particolare ruxolitinib) pre-trapianto (bridge-to-transplant) è indicato nei pazienti con splenomegalia sintomatica e/o sintomi costituzionali ed IPSS int-2/alto, per i quali è dimostrato un miglioramento della sopravvivenza in caso di risposta al trattamento rispetto a coloro che non rispondono o perdono la risposta. Inoltre, nei pazienti responsivi a terapia con ruxolitinib può verificarsi un miglioramento del performance status, rendendoli maggiormente eleggibili al trapianto; infine, la terapia con ruxolitinib pre-trapianto può ridurre il rischio di GVHD e di graft-failure mediante la down-regolazione delle citochine infiammatorie.

Tale terapia va iniziata almeno due mesi prima del trapianto e la dose del farmaco deve essere incrementata fino alla massima dose tollerata; il tapering del farmaco dovrebbe iniziare 5-14 giorni prima dell'avvio della chemioterapia di condizionamento pre-trapianto (a seconda degli studi) fino a sospensione appena prima dell'inizio del regime di condizionamento, ed essere pianificato in modo da evitare sindromi da rebound per sospensione troppo rapida del farmaco.

Splenectomia pre-trapianto

La splenomegalia imponente può limitare il performance status del paziente e quindi renderlo ineleggibile al trapianto, inoltre può influire negativamente sull'attecchimento. Tuttavia la splenectomia si può associare a significativa morbidità e mortalità legata a sanguinamento, trombo-si, complicanze infettive (tali complicanze si verificano nel 30% circa dei pazienti); la mortalità perioperatoria si situa in un range che va dal 5 al 10%. La

splenectomia si associa inoltre ad un maggior rischio di PTLD e GVHD post trapianto. Non vi sono studi decisamente a favore o contrari alla splenectomia (o irradiazione splenica) pre trapianto, anche se recenti analisi sottolineano un miglioramento dell'outcome nei pazienti con splenomegalia massiva sottoposti a splenectomia prima della procedura trapiantologica. La splenectomia è pertanto tutt'ora da valutare caso per caso. Si ricorda la vaccinazione pre-intervento nei casi in cui questa sia considerata.

L'irradiazione splenica pre-trapianto a scopo citoriduttivo non viene generalmente consigliata poiché gravata da elevato rischio di complicanze, tuttavia resta indicata per pazienti selezionati che perdono la risposta ai JAK2 inibitori e non possono essere avviati ad intervento chirurgico.

Ferrochelazione pre trapianto

Nei pazienti candidati a trapianto trasfusione-dipendenti è importante il monitoraggio del sovraccarico marziale trasfusionale (mediante risonanza magnetica epatica) e l'utilizzo precoce della ferrochelazione.

Monitoraggio post trapianto e gestione della recidiva

Il monitoraggio della malattia minima residua ove possibile deve essere utilizzato per identificare i pazienti che ottengono una remissione completa post trapianto e come marcatore precoce di recidiva.

Recidiva:

- Sospensione terapia immunosoppressiva
- DLI
- Secondo trapianto (in casi molto selezionati)

Primary graft failure (PRGF) e poor graft function (PGF)

L'incidenza di graft failure nei pazienti con mielofibrosi va dal 2 al 24% a seconda degli studi, che non sono concordi nell'identificare dei fattori di rischio certi per questa complicanza.

La poor graft function si verifica fino al 10% dei pazienti, che possono rimanere trasfusione-dipendenti per lunghi periodi dopo il trapianto. La terapia consiste in un boost di cellule CD34+; più recentemente questi pazienti vengono trattati con eltrombopag ad alte dosi (che attualmente va però richiesto off label in questo setting di pazienti).

Bibliografia

Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015; 29:2126

Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May ; 32(5): 1057

Bacigalupo A, Innocenti I, Rossi E. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: 2021. *Front Immunol*. 2021 May 4;12:637512

McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M. State of the art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica* 2019; 104: 659

Polverelli N, Farina M, D'Adda M et al. How We Manage Myelofibrosis Candidates for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cells*. 2022 Feb 5;11(3):553

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 96: 145

McLornan D, Szydlo R, Koster L, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* (2019) 25(11):2167

Claudiani S, Markt S, Piemontese S et al : Treosulfan based reduced toxicity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Hematol Oncol.* 2016 ; 34(3):154

Atagunduz I, Klyuchnikov E, Wolschke C et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Second Allograft in Patients with Myelofibrosis. *Cancers* 2020, 12(11), 3098

Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *JCO* 2018; 36: 310

Passamonti F, Giorgino T, Mora B et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocytemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31: 2726

Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019; 133: 2233

Robin M, Zine M, Chevret S. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *BBMT* 2017; 23(6): 958

Polverelli N, Mauff K, Kroger N et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the Chronic Malignancies Working Party on behalf of EBMT. *Am J Hematol* 2020; 96(1): 69-79

McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia* 2021; 35 (9): 2445