



PSDTA Neoplasie Mieloproliferative Croniche

Allegato 7 : Diagnosi di MF

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

Anno di pubblicazione 2022

La Mielofibrosi (MF) è una sindrome mieloproliferativa caratterizzata da fibrosi midollare, neo-angiogenesi midollare e splenica, con conseguente possibile citopenia e splenomegalia. Oltre alla forma primaria (PMF), esiste anche una forma di MF secondaria, che rappresenta l'evoluzione della Policitemia Vera (PPV-MF) o della Trombocitemia Essenziale (PET-MF) e che avviene in circa il 10-20% dei pazienti con PV o TE dopo 15-20 anni dalla diagnosi. Il tempo mediano di evoluzione in PPV-MF e PET-MF sono 11.7 e 10.4 anni, rispettivamente.

I sintomi della PMF possono essere classificati in tre categorie principali: mieloproliferativi, citopenici e costituzionali. Il primo gruppo comprende l'**epatosplenomegalia**, spesso assai marcata e che può rappresentare il sintomo più importante per il paziente. Una splenomegalia massiva può essere dolente, comprimere e dislocare gli organi addominali e favorire la comparsa di ascite e versamenti pleurici e pericardici, oltre ad essere favoriti gli infarti splenici e/o le trombosi addominali. **Citopenie** di varia severità sono caratteristiche della PMF e sono multifattoriali. L'anemia è la citopenia più comune ed è provocata da diverse cause che includono l'emopoiesi inefficace, il sequestro splenico, l'emolisi ed eventuali perdite emorragiche dal tratto gastrointestinale, per es. da varici esofagee in pazienti con ipertensione portale secondaria o meno a trombosi splancnica. La piastrinopenia può peggiorare il rischio emorragico, mentre la leucopenia è più rara e raramente severa. Più frequentemente si osserva una leucocitosi con un tipico quadro leuco-eritroblastico, caratterizzato da elementi immaturi della serie granuloblastica nel sangue periferico e da anisopoichilocitosi eritrocitaria con cellule "a goccia", o dacriociti. L'elevato turn-over cellulare e l'ematopoiesi extramidollare tipici della malattia possono inoltre indurre uno stato ipercatabolico con **sintomi costituzionali**, anche severi. Il sintomo costituzionale più frequente è la fatigue (di cui è in parte responsabile l'anemia), seguita da febbre, sudorazioni notturne, prurito, dolori ossei, perdita di peso e disturbi addominali. Anche per la MF la scala per la valutazione dei sintomi più utilizzata è MPN-10 (**Tabella 1**).

Tabella 1. MPN10 (Total Symptom Score)

	Value	Prognostic variable
Fatigue	0	1 to 10 ranking (0 if absent; 1 most favorable; 10 least favorable)
Early satiety	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone Pain	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Unintentional weight loss last 6 months	0	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
MPN10 score	0	

ESAMI I LIVELLO

- Emocromo con esame morfologico striscio periferico, aptoglobina, reticolociti, funzionalità renale ed epatica, LDH, uricemia, assetto marziale completo, vitamina B12, acido folico, QPE, ecografia addome superiore ed inferiore

ESAMI II LIVELLO

- **Ricerca mutazionale**
BCR-ABL1 e JAK2 V617F (qualitativa e quantitativa); se neg → CALR; se neg → MPL; sec WHO 2016
- **Biopsia osteo-midollare** (se fattibile cariotipo)
- **IF su sangue periferico per CD34+**
- NGS

Tabella 2. Classificazione WHO della PMF

WHO prePMF criteria
Major criteria
1. Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis >grade 1*, accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis
2. Not meeting the WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
3. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,† or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis‡
Minor criteria
Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:
a. Anemia not attributed to a comorbid condition
b. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
c. Palpable splenomegaly
d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range
Diagnosis of prePMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion

WHO overt PMF criteria
Major criteria
1. Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3*
2. Not meeting WHO criteria for ET, PV, <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
3. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,† or absence of reactive myelofibrosis‡
Minor criteria
Presence of at least 1 of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:
a. Anemia not attributed to a comorbid condition
b. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$
c. Palpable splenomegaly
d. LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range
e. Leukoerythroblastosis
Diagnosis of overt PMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion

*See Table 1

†The presence of any of the 3 major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (eg, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) are of help in determining the clonal nature of the disease.

‡BM fibrosis secondary to infection, autoimmune disorder, or other chronic inflammatory conditions, hairy cell leukemia or other lymphoid neoplasm, metastatic malignancy, or toxic (chronic) myelopathies.

Tabella 3. IWG-MRT criteri per PPV-MF e PET-MF

PPV-MF	PET-MF
Required criteria (both required):	
1. Documentation of a previous diagnosis of PV as defined by the 2008 WHO criteria	1. Documentation of a previous diagnosis of ET as defined by the 2008 WHO criteria
2. Bone marrow fibrosis grade 2–3 (on a 0–3 scale) or grade 3–4 (on a 0–4 scale)	2. Bone marrow fibrosis grade 2–3 (on a 0–3 scale) or grade 3–4 (on a 0–4 scale)
Additional criteria (≥ 2 required):	
Anaemia or sustained loss of requirement for phlebotomy in the absence of cytoreductive therapy	Anaemia and a Hb ≥ 2 g/dl decrease from baseline Hb level
Leukoerythroblastic peripheral blood picture	Leukoerythroblastic peripheral blood picture
Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of ≥ 5 cm from the LCM, or the appearance of a newly palpable splenomegaly	Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of ≥ 5 cm from the LCM, or the appearance of a newly palpable splenomegaly
Development of ≥ 1 of the constitutional symptoms (>10% weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever >37.5°C)	Development of >1 of the constitutional symptoms (>10% weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever >37.5°C)
	Increased lactate dehydrogenase
WHO, World Health Organization; LCM, left costal margin; Hb, haemoglobin; PV, polycythaemia vera; ET, essential thrombocythaemia. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd.: <i>Leukemia</i> [7], copyright 2008.	

Nella PMF la OS mediana è 7.7 anni mentre nei pazienti con MF secondaria è 9.3 anni; in particolare 8.1 e 15.5 anni, rispettivamente per PPV-MF e PET-MF (Passamonti F et al. *Leukemia*. 2017. doi:10.1038/leu.2017.169).

Tabella 4. Score prognostici di PMF: IPSS, DIPSS, DIPSS-plus

Risk	IPSS ¹	
	Points	Median OS
Low	0	135
Intermediate-	1	95
Intermediate-	2	48
High	>3	27

¹Cervantes

Risk	DIPSS ²	
	Points	Median OS (months)
Low	0	Not reached
Intermediate-1	1-2	118
Intermediate-2	3-4	58
High	>4	28

²Passamonti F et al. *Blood* 2010;115(9):1703-8

Risk	DIPSS+ ³	
	Points	Median OS (months)
Low	0	185
Intermediate-1	1	78
Intermediate-2	2-3	35
High	≥4	16

³Gangat N et al. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):392-7

istico per i pazienti candidabili a allo TMO

RISK FACTOR	
Hemoglobin < 10 g/dL	1 point
Blasts ≥ 2%	1 point
Constitutional symptoms	1 point
Fibrosis grade >2	1 point
Absence of CALR type1/like, HMR category	1 point
Leukocytes > 25 x 10 ⁹ /L	2 points
Platelets < 100 x 10 ⁹ /L	2 points
>2 HMR mutation	2 points

MIPSS 70		
RISK CATEGORY	SCORE	SURVIVAL
Low risk	0-1	83% at 10 years
Intermediate risk	2-4	39% at 10 years
High risk	>5	12% at 10 years

HMR "high molecular risk mutation": ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/ 2 e/o la presenza di due o più mutazioni ad alto rischio.

Tabella 6. MYSEC score: score prognostico per le forme secondarie

RISK FACTOR	
Platelets < 150 x 10 ⁹ /L	1 point
Constitutional symptoms	1 point
Hemoglobina < 11 g/dL	2 points
Blasts ≥ 3%	2 points
CALR unmutated	2 points
For every year of age	0.15 points

MYSEC score		
RISK CATEGORY	SCORE	MEDIAN SURVIVAL
Low risk	< 11	NR
Intermediate-1 risk	11-13	9.3 years
Intermediate-2 risk	14-15	4.4 years
High risk	≥16	2 years