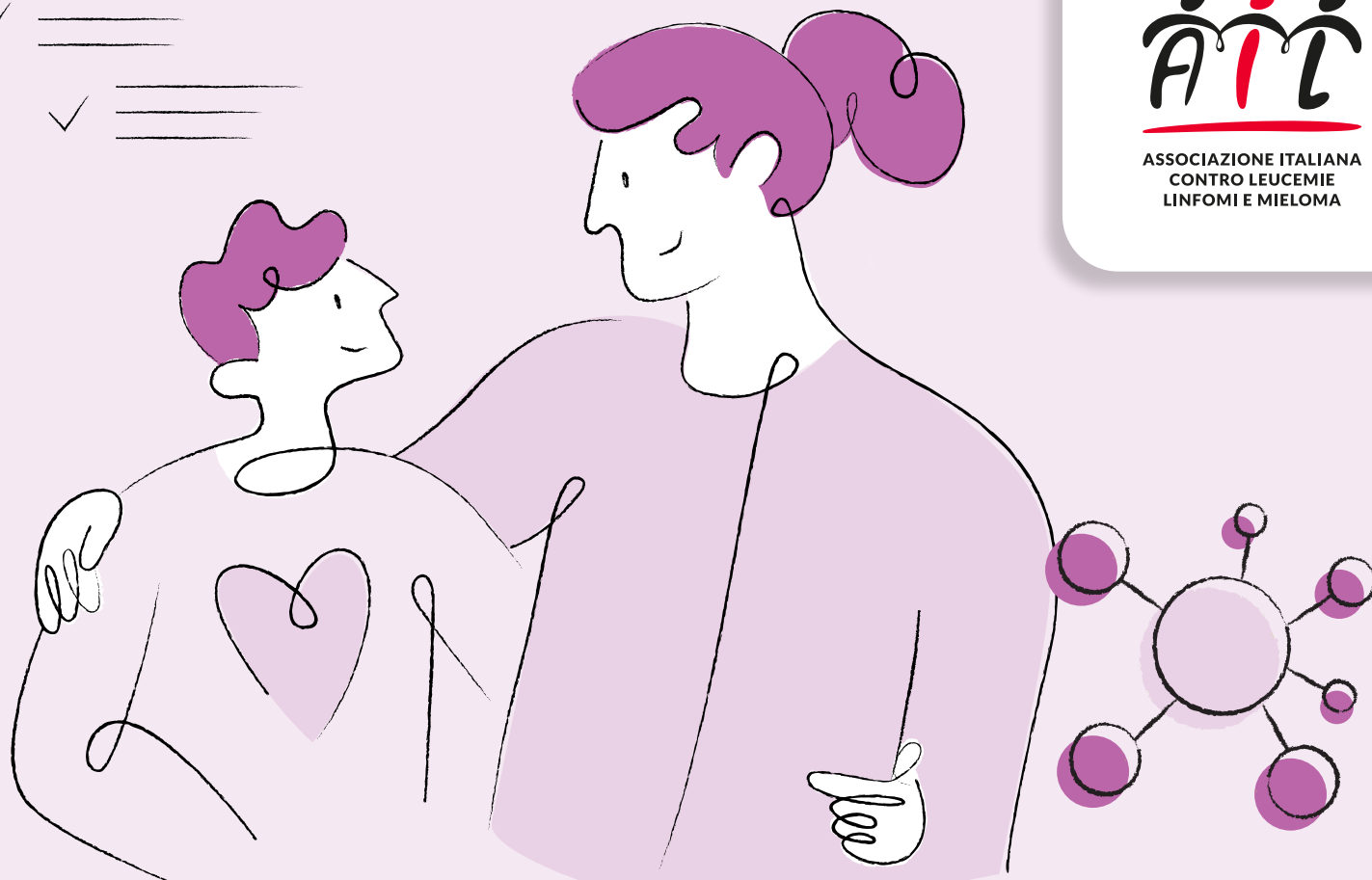




ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA

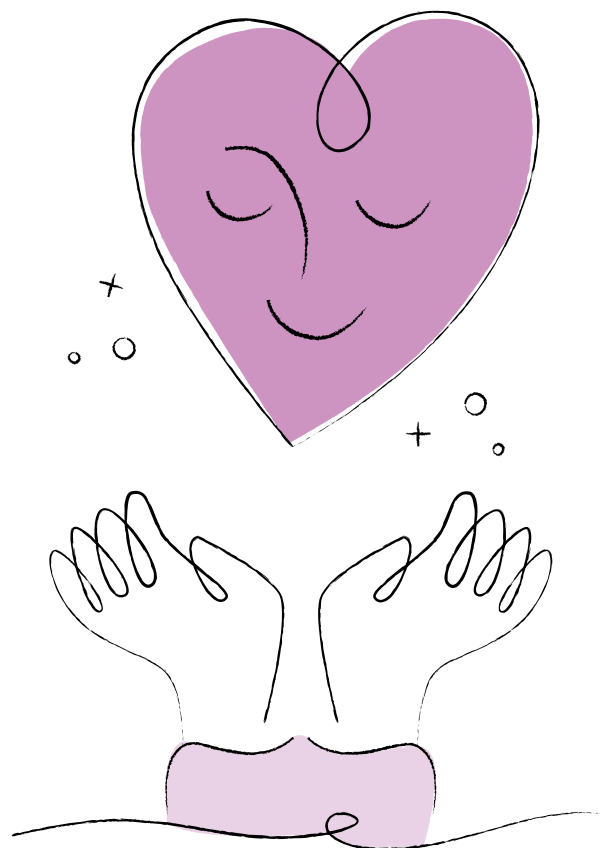


Le neoplasie mieloproliferative Philadelphia negative (MPN Ph-)

Opuscolo per pazienti

Testo a cura di Paola Guglielmelli e Alessandro Maria Vannucchi
Progetto grafico e illustrazioni realizzate da Studio Super Santos
Dicembre 2025

Insieme a voi



Care e cari pazienti, care e cari caregivers,

nel nostro lungo cammino insieme, noi di AIL abbiamo imparato che l'esperienza della malattia non tocca soltanto la salute, ma può influenzare ogni aspetto della vita: dal lavoro alla famiglia, fino alle piccole cose della vita quotidiana. Per questo, da oltre 55 anni, accanto al sostegno alla ricerca scientifica, ci impegniamo con costanza per offrire servizi pensati per rispondere alle vostre esigenze reali, sensibilizzare l'opinione pubblica e migliorare la qualità di vita di ogni paziente e di chi lo accompagna. L'opuscolo che state per leggere, scritto in collaborazione con medici e professionisti, vuole essere uno strumento informativo per accompagnarvi in ogni fase del delicato percorso di cura: dalla diagnosi ai trattamenti, dalla gestione delle complicanze fino alle terapie di ultima generazione. Attenzione però: la ricerca scientifica, anche grazie al sostegno della nostra Associazione, compie progressi continui.

Vi invitiamo quindi a rivolgervi sempre al vostro ematologo e a consultare la sezione **"News ematologiche"** del sito **www.ail.it** per restare aggiornati sulle novità terapeutiche e sui servizi AIL dedicati a pazienti, familiari e caregivers. Per un supporto ancora più diretto, ricordiamo che AIL è sempre al vostro fianco attraverso:

- ✓ **Il Numero Verde AIL (800 22 65 24)**, per consulenze gratuite di carattere medico, legale e sociale, e per ricevere supporto psicologico.
- ✓ **lo Sportello Sociale online**, sempre disponibile sul sito **www.ail.it**, per ricevere supporto sui temi legati ai diritti civili e sociali.

Ci auguriamo che le informazioni contenute in questo opuscolo vi siano di aiuto e possano contribuire a realizzare la nostra missione: costruire un futuro in cui nessun paziente ematologico sia lasciato solo, e ogni persona possa vivere con dignità l'esperienza di malattia.

Buona lettura



Giuseppe Toro
Presidente Nazionale AIL

Indice

8	Le neoplasie mieloproliferative Philadelphia negative (MPN Ph-)
10	Cosa sono e come sono classificate le MPN Ph-
11	Quanto sono diffuse e chi interessano
11	Sintomi delle MPN Ph-
12	Quali sono le cause e i fattori predisponenti
12	Esami da effettuare per una corretta diagnosi
13	Fattori prognostici
13	Terapia
15	Il trapianto di cellule staminali
16	Decorso della malattia
16	Follow-up
17	Situazioni speciali
17	La ricerca
18	Affrontare la malattia

Le neoplasie
mieloproliferative
Philadelphia
negative (MPN Ph-)



Cosa sono e come sono classificate le MPN Ph-

Le neoplasie mieloproliferative Philadelphia negative (indicate con l'acronimo MPN Ph-, dall'inglese Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms) sono tumori del sangue appartenenti al più ampio gruppo delle neoplasie mieloproliferative (MPN).

Le MPN furono riconosciute per la prima volta come una "famiglia" di malattie nel 1951, quando il Dottor William Dameshek intuì per primo che diverse neoplasie ematologiche condividevano un meccanismo patogenetico comune: la proliferazione incontrollata delle cellule staminali emopoietiche della linea mieloide, le cellule del midollo osseo responsabili della produzione delle varie linee cellulari del sangue (i globuli rossi, le piastrine e una parte dei globuli bianchi).

Nel 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, in parallelo con un organismo internazionale di esperti raggruppati sotto la dizione di Classificazione Internazionale di Consenso (ICC), hanno proposto una revisione dei criteri di diagnosi e classificazione in base alle più recenti evidenze scientifiche.

Attualmente, le MPN più comuni includono quattro varietà cliniche:

- ✓ **la leucemia mieloide cronica (LMC)**, che comporta un aumento della produzione di globuli bianchi della linea mieloide;
- ✓ **la policitemia vera (PV)**, caratterizzata dall'aumento dei globuli rossi;

- ✓ **la trombocitemia essenziale (TE)**, contraddistinta dall'aumento del numero delle piastrine;
- ✓ **la mielofibrosi primaria (MF)**, il cui nome deriva dal fatto che nel midollo si sviluppa un tessuto molto ricco di fibre. Se ne riconosce una forma precoce, detta prefibrotica, ed una tipica, detta fibrotica.

In alcuni casi, i pazienti possono presentare caratteristiche tipiche delle neoplasie mieloproliferative senza però soddisfare pienamente i criteri diagnostici per una forma specifica. In queste situazioni si parla di neoplasia mieloproliferativa non altrimenti specificata (NMP, NOS).

Tra le MPN menzionate, la PV, la TE e la MF appartengono al sottogruppo delle MPN Ph-, così definite perché non presentano il cromosoma Philadelphia. Quest'ultimo è un cromosoma anormale osservato in alcune neoplasie ematologiche, come la leucemia mieloide cronica (LMC), che si forma a seguito della fusione dei cromosomi 9 e 22 dando origine a geni che promuovono la trasformazione dei precursori dei globuli bianchi in cellule tumorali. Studi condotti tra il 2005 e il 2013 hanno dimostrato che le MPN Ph- sono invece associate a mutazioni di alcuni geni (detti "drivers"), quali Janus chinasi 2 (JAK2), calreticulina (CALR) e il recettore della trombopoietina (MPL).

La scoperta di queste mutazioni si è rivelata molto importante non solo perché ha permesso di chiarire molti dei meccanismi con cui origina e progredisce la malattia, ma anche per la messa a punto di metodi diagnostici estremamente sensibili e lo sviluppo di nuovi farmaci specifici, chiamati JAK inibitori, di cui parleremo più avanti.

È importante sottolineare che, nonostante la rilevanza della componente genetica, le MPN non sono patologie ereditarie. Le mutazioni dei geni drivers si acquisiscono infatti dopo la nascita per cause ancora non completamente note e non vengono trasmesse da genitore a figlio.

Quanto sono diffuse e chi interessano

Le MPN Ph- sono incluse nell'elenco delle malattie rare, che comprende quelle malattie che hanno un'incidenza inferiore a 5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per anno. Secondo alcuni dati epidemiologici, raccolti in particolare in Svezia e negli Stati Uniti, l'incidenza globale delle MPN Ph- varia tra 2 e 5 casi, senza una differenza rilevante tra TE e PV, mentre la MF è la meno frequente di tutte. In Italia, ad esempio, si stimano tra 350 e 450 i nuovi casi di MF diagnosticati ogni anno.

Ancora meno attendibili sono i dati che riguardano la prevalenza, cioè il numero di tutti i pazienti viventi nella popolazione totale in un dato momento. In 5 diversi studi sulla PV, il numero di pazienti variava da 0.5 a 47 per 100.000 abitanti, mentre un altro studio statunitense riportava 22 casi prevalenti ogni 100.000 abitanti. Per l'Italia, invece, non sono disponibili stime affidabili. Considerando la tendenza globale al miglioramento della sopravvivenza registrata negli ultimi decenni per tutte le MPN Ph-, è lecito attendersi un significativo aumento della prevalenza nei prossimi anni.

L'età mediana dei pazienti affetti da MPN Ph- è di circa 60 anni, motivo per cui queste patologie sono

considerate tipiche dell'adulto e dell'anziano. Tuttavia, il perfezionamento degli strumenti diagnostici sta portando all'identificazione di un numero crescente di soggetti giovani, spesso completamente asintomatici, nei quali la malattia viene diagnosticata in occasione di esami di routine a causa di modeste alterazioni dell'emocromo. Non è invece stata osservata una differenza significativa relativa al genere, sebbene sia riportata una maggiore prevalenza femminile nella TE e maschile nella PV.

I sintomi delle MPN Ph-

Il modo in cui una MPN Ph- può manifestarsi all'esordio è estremamente variabile. Molto spesso la diagnosi iniziale avviene in maniera casuale, grazie a un esame del sangue effettuato di routine che rileva un aumento dei globuli bianchi, dei globuli rossi e/o delle piastrine, innescando così il percorso diagnostico necessario a confermare il sospetto.

Più raramente, la diagnosi viene effettuata in occasione di un evento clinico maggiore, quale può essere una trombosi arteriosa (infarto del miocardio, ictus cerebrale o trombosi di un arto) o venosa (trombosi venosa profonda o superficiale delle gambe, embolia polmonare, trombosi dei vasi venosi dell'addome o dei seni venosi cerebrali).

In altri casi, sono i sintomi che spingono il paziente a rivolgersi al medico. Tra i principali si osservano:

- ✓ stanchezza generale (astenia) inusuale;
- ✓ perdita di peso non voluta;
- ✓ sudorazioni notturne intense;

- ✓ prurito, spesso diffuso, dopo il contatto con l'acqua;
- ✓ sintomi microvascolari, cioè che interessano i piccoli vasi, quali cefalea, parestesie agli arti, lampi luminosi (scotomi) o fischi e ronzii alle orecchie (acufeni) e vertigini.

Possono inoltre comparire disturbi addominali, quali difficoltà digestive, senso di pienezza precoce e percezione di una massa in addome, spesso dovuti all'aumento di volume della milza (splenomegalia). Nel caso della MF, la malattia più manifestarsi con la comparsa di anemia e/o piastrinopenia, talora con necessità di trasfusioni di globuli rossi o piastrine.

Quali sono le cause e i fattori predisponenti

Le cause delle MPN Ph- non sono ancora completamente note, sebbene siano state riportate delle correlazioni con alcune professioni, come gli agricoltori, i lavoratori del petrolio o gli allevatori di pollame, senza tuttavia una chiara dimostrazione di nesso di causalità. Anche il fumo di sigaretta è stato associato ad un'aumentata incidenza delle MPN Ph-, in particolare della PV.

Tra i fattori predisponenti meglio caratterizzati va menzionata la familiarità: secondo alcuni studi, il rischio di sviluppare una qualsiasi MPN Ph- può aumentare fino a sette volte rispetto all'atteso quando nella famiglia è presente un altro individuo affetto. Sono state inoltre identificate alcune varianti genetiche comuni e diffuse nella popolazione che ne aumentano il rischio, ma che non hanno un valore

diagnostico e clinico.

Come già sottolineato, queste malattie non hanno una trasmissione di tipo ereditario, si tratta quindi di una predisposizione generica, come accade in tante altre patologie. Alcune osservazioni epidemiologiche suggeriscono una maggiore incidenza di MPN anche nella popolazione ebraica.

Alcuni studi avevano ipotizzato un'aumentata incidenza, specie della PV, tra i donatori di sangue, senza ricevere tuttavia alcuna conferma in studi successivi, più ampi e controllati. Infine, sono state evidenziate delle correlazioni tra le MPN Ph- e alcune malattie autoimmuni, come le malattie infiammatorie dell'intestino o l'arterite a cellule giganti.

Esami da effettuare per una corretta diagnosi

La diagnosi delle MPN Ph- è generalmente effettuata tramite analisi che permettono di misurare parametri mirati, quali:

- ✓ valori ematologici come la conta piastrinica o l'ematocrito/emoglobina, facilmente ottenibili con l'emocromo;
- ✓ presenza di mutazioni nei geni JAK2, CALR e MPL. Può inoltre essere effettuata anche un'analisi dei cromosomi e di altre mutazioni associate con la malattia. Nei rari casi in cui non sia osservata alcuna mutazione dei geni drivers (cosiddetti "casi triplo-negativi"), è necessario escludere altre patologie che possano spiegare le alterazioni del sangue;

- ✓ stato del midollo osseo, che rappresenta l'esame più accurato. Questo si effettua tramite una biopsia osteo-midollare, che consiste nel prelevare attraverso un ago specifico un piccolo frammento di osso del bacino e aspirare il sangue midollare contenuto nella cavità ossea.

All'esordio della malattia si eseguono spesso anche esami generali per identificare eventuali condizioni associate a fattori di rischio che possano influenzare il trattamento, come ad esempio la valutazione della funzione epatica e renale (che potrebbero condizionare l'uso di alcuni farmaci), il controllo dell'assetto lipidico (come possibile fattore di rischio cardiovascolare), l'ecografia dell'addome (per misurare la milza ed escludere trombosi dei vasi addominali) e valutazioni cardiologiche.

Fattori prognostici

Oggi, la gestione delle MPN Ph- è generalmente personalizzata, cioè adattata al singolo paziente sulla base di una valutazione dei rischi associati alla malattia.

Per quanto riguarda la TE e la PV, poiché le manifestazioni cliniche più rilevanti, nonché la causa principale di mortalità, sono di tipo trombotico, la valutazione del rischio individuale si basa su fattori correlati ad esso.

Nella PV, sono considerati "ad alto rischio" i pazienti con età superiore ai 60 anni e/o con una storia pregressa di eventi trombotici, arteriosi o venosi, indipendentemente dall'età. Al contrario, rientrano nella categoria "a basso rischio" coloro che non hanno avuto eventi trombotici e hanno meno di 60 anni. Per i pazienti con TE, i criteri di stratificazione del

rischio sono simili, con l'aggiunta della presenza della mutazione del gene JAK2, che conferisce un rischio maggiore rispetto alle mutazioni CALR o MPL.

La stratificazione del rischio ha una rilevanza clinica essenziale soprattutto nella MF, in quanto in questa malattia il criterio di definizione del rischio è rappresentato dalla durata di vita potenziale del soggetto. Questa previsione viene definita tramite dei modelli prognostici, che si basano su parametri clinici ed ematologici quali: l'età, i sintomi sistemici, la percentuale di blasti nel sangue periferico, l'anemia (e necessità di trasfusioni) e il numero di globuli bianchi e di piastrine. Più recentemente, questi modelli sono stati arricchiti dalle informazioni derivanti dallo studio dei cromosomi e delle mutazioni del DNA.

A seconda del modello utilizzato, si riconoscono pazienti a rischio alto, intermedio e basso, con conseguenze dirette sulle scelte terapeutiche. Tali decisioni devono tenere conto anche dei sintomi e delle alterazioni ematologiche e includono, tra le opzioni più complesse, la possibile indicazione al trapianto di cellule staminali.

Terapia

Ogni singola forma di MPN Ph- presenta una sua terapia specifica e indicata. Un principio condiviso è che la scelta del trattamento venga adattata e personalizzata in base al profilo di rischio del singolo paziente.

Policitemia vera

In tutti i pazienti con PV è indicato l'uso di aspirina profilattica a basso dosaggio (100 mg al giorno), per la sua provata efficacia nel ridurre il numero degli eventi cardiovascolari e la conseguente mortalità.

Il rischio emorragico con questo dosaggio è modesto e la sua tollerabilità è ottimale. Salvo nei soggetti con storia di ulcera gastro-duodenale, non è necessario associare cronicamente un gastroprotettore, ma è consigliabile l'assunzione del farmaco dopo i pasti.

Per i soggetti allergici all'aspirina, si può optare per un altro farmaco antiaggregante.

Nei soggetti che abbiano già avuto un episodio trombotico si opta invece per la terapia più indicata in base alla storia del paziente.

Ad esempio, nei pazienti con storia di infarto miocardico è indicata la doppia anti-aggregazione, mentre per chi abbia sofferto di eventi trombotici venosi maggiori è consigliato il coumadin o i nuovi farmaci anticoagulanti orali.

Per i pazienti che abbiano avuto una trombosi delle vene addominali o cerebrali, la terapia anticoagulante deve essere proseguita a vita, salvo controindicazioni.

L'obiettivo primario del trattamento della PV è il mantenimento dell'ematocrito (cioè la percentuale del volume totale del sangue occupata dai globuli rossi) ad un valore inferiore al 45%. Uno studio condotto in Italia (dal nome CYTO-PV) ha infatti dimostrato che i pazienti che mantenevano questo livello presentavano una riduzione di circa quattro volte degli eventi vascolari.

Nei soggetti giovani a basso rischio, il controllo dell'ematocrito si può ottenere con il salasso o con una tecnica che rimuove solo i globuli rossi tramite separazione automatizzata del sangue, detta eritroafesi.

Nei pazienti considerati ad alto rischio, invece, lo stesso risultato può essere ottenuto con la somministrazione di idrossiurea.

Nei pazienti che non tollerano questo farmaco, o nei quali risulti poco efficace, si può utilizzare ruxolitinib (un farmaco JAK inibitore) o ropeginterferone.

Quest'ultimo può trovare indicazione anche nei soggetti a basso rischio che mal tollerino i salassi o nelle giovani donne che programmino una gravidanza.

Trombocitemia essenziale

Anche per i pazienti con TE, la scelta della terapia si basa sulla stratificazione del rischio. Nei pazienti a basso rischio, se presentano una mutazione del gene JAK2, si utilizza aspirina 100 mg una volta al giorno (se con sintomi, anche due volte al giorno). Nei pazienti ad alto rischio, si usa idrossiurea per normalizzare la conta piastrinica e ridurre i sintomi, mentre nei giovani può essere indicato anche l'interferone.

Un altro farmaco approvato per la TE è l'anagrelide. Va precisato che nei soggetti giovani senza fattori di rischio cardiovascolare la sola piastrinosi (l'aumento del numero di piastrine nel sangue oltre la soglia di normalità) non è un criterio per iniziare un trattamento, dal momento che non sono state dimostrate in maniera convincente correlazioni tra la conta piastrinica elevata e gli eventi trombotici.

Quando le piastrine superano il valore di un milione e mezzo per microlitro di sangue, può essere indicato sospendere l'aspirina per un possibile aumento delle manifestazioni emorragiche. Nei pazienti giovani con la mutazione della calreticulina, se del tutto asintomatici, l'aspirina spesso non viene prescritta dato che il rischio di trombosi è più basso e il rischio di sanguinamento, al contrario, più elevato.

Mielofibrosi primaria

Il trattamento del paziente con MF è ancora più strettamente dipendente dal rischio associato alla malattia. Anche i sintomi dovuti alla malattia e/o all'ingrossamento della milza guidano la scelta del trattamento. Nei pazienti senza sintomi o con manifestazioni modeste è spesso sufficiente la sola

osservazione, mantenendo un attento controllo nel tempo del paziente con esami di controllo e visite ematologiche. Nei soggetti con malattia a rischio alto o intermedio, la scelta fondamentale riguarda la possibilità per il soggetto di effettuare il trapianto di cellule staminali.

Se il trapianto non è perseguibile o il soggetto non accetta questo suggerimento, è indicato iniziare il trattamento con i farmaci JAK inibitori, con lo scopo principale di ridurre il volume della milza, i sintomi ed eventualmente l'anemia.

In Italia disponiamo di tre farmaci JAK inibitori. Il primo ad essere stato utilizzato è ruxolitinib, che ha una ben nota efficacia sulla milza e sui sintomi della malattia, e secondo alcuni studi americani contribuisce ad un modesto miglioramento della sopravvivenza. La maggior parte dei pazienti mostra un'apprezzabile risposta al farmaco, ma circa la metà perde la sensibilità dopo 3-5 anni.

In questi casi, il farmaco fedratinib può essere utilizzato come seconda linea di trattamento, oltre che come farmaco di prima scelta. Infine, nei pazienti anemici o che sviluppano anemia come effetto collaterale di ruxolitinib, è disponibile da poco un terzo farmaco, il momelotinib, che agisce esso pure come JAK inibitore ma ha un bersaglio aggiuntivo, il recettore A dell'attivina, che interviene nella regolazione della produzione dei globuli rossi a livello delle cellule midollari. In generale, il trattamento con i farmaci JAK inibitori è ben tollerato e funziona indipendente dal tipo di gene driver mutato.

Tra gli effetti collaterali più comuni va menzionata l'insorgenza o il peggioramento dell'anemia e la riduzione della conta piastrinica (piastrinopenia), che può necessitare la riduzione del dosaggio o la sospensione del farmaco.

Altri farmaci che possono essere utilizzati per migliorare l'anemia sono il cortisone, la eritropoietina ricombinante e l'ormone danazolo. Qualora i farmaci JAK inibitori non siano risultati efficaci sulla milza ingrandita, si può ricorrere alla radioterapia sulla milza (oggi riservata quasi esclusivamente alla preparazione al trapianto in casi ben selezionati) o anche all'asportazione della milza (splenectomia). Si tratta di un intervento delicato che, se gestito da un team di chirurghi ed ematologi esperti, presenta rischi limitati e importanti benefici per il paziente.

È importante sottolineare che i JAK inibitori sono farmaci con potente attività immunosoppressiva, che possono esporre il paziente ad un aumentato rischio di infezioni. Per questo motivo, la sorveglianza clinica e l'eventuale adozione precoce di terapia antinfettiva sono presidi fondamentali, così come lo screening infettivologico esteso prima di iniziare il trattamento e il ricorso alle vaccinazioni, inclusa la vaccinazione anti herpes zoster.

Il trapianto di cellule staminali

Il trapianto di cellule staminali rappresenta al momento l'unica procedura potenzialmente in grado di indurre la guarigione della MF.

Attualmente, viene riservato ai pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli, ovvero quelli con malattia a rischio alto o intermedio e un'aspettativa di vita inferiore ai 5 anni.

La valutazione del rischio e dei potenziali benefici è fondamentale, poiché il trapianto nella MF comporta una tossicità significativa, con possibili complicanze gravi, talvolta fatali. Per questo motivo, il trapianto non trova alcuna indicazione nelle forme di MPN Ph-

con più lunga prospettiva di vita, come la PV e la ET, così come nei pazienti con forme più lievi di MF.

Il trapianto può essere eseguito fino a 70 anni di età, se non sussistono altre controindicazioni e lo stato generale di salute è globalmente buono. Come donatori, si può ricorrere a fratelli/sorelle, ai donatori volontari dei registri, o anche ad altri parenti (figli, genitori e cugini), purché soddisfino le caratteristiche di compatibilità.

Negli ultimi anni, il numero di trapianti in pazienti con MF è aumentato grazie alla riduzione della mortalità legata alla procedura e all'uso dei JAK inibitori, che consentono di arrivare al trapianto con una milza di volume ridotto e in un migliore stato di salute generale.

Oggi, circa la metà dei pazienti sottoposti a trapianto può considerarsi guarita a oltre cinque anni dalla procedura. Oltre ai consueti controlli clinici ed ematologici, è fondamentale eseguire aspirati midollari e prelievi di sangue periferico a intervalli precisi per monitorare la presenza residua della mutazione JAK2 e di altre varianti meno comuni. Questi controlli permettono di aggiustare la terapia immunosoppressiva, favorire l'attecchimento delle cellule staminali del donatore e prevenire eventuali recidive.

Decorso della malattia

Le MPN Ph- sono malattie ad andamento prevalentemente cronico. Molti pazienti con PV o ET possono infatti convivere con la malattia per molti anni, talvolta con una durata di vita simile a quella della popolazione generale. Al contrario, nella MF, la maggior parte dei pazienti presenta una riduzione

variabile della sopravvivenza rispetto all'atteso, con una mediana di circa sette anni, sebbene vi siano ampie differenze da individuo a individuo. Nel 10-20% dei casi, generalmente dopo uno o più decenni dalla diagnosi iniziale, la PV e la TE possono evolvere in una forma chiamata mielofibrosi secondaria (detta anche post-policitemica e post-trombocitemica). Il quadro clinico, i sintomi e le alterazioni dell'emocromo sono sostanzialmente simili a quelle della mielofibrosi primaria, e anche la terapia non differisce significativamente.

Molto più rara, tra il 3 e il 10%, è la trasformazione della malattia cronica in una forma definita "fase blastica", che è molto simile a una leucemia mieloide acuta. Questa evoluzione può verificarsi in qualsiasi momento dopo la diagnosi iniziale ed è spesso rapida, con un peggioramento significativo della prognosi a causa della scarsa risposta della fase blastica alle terapie convenzionali.

Recentemente, però, sono state ottenute buone risposte con alcune nuove combinazioni farmacologiche a base di venetoclax e decitabina. In tutti i casi in cui sia possibile, il trattamento dovrebbe prevedere il trapianto di cellule staminali da donatore, che rappresenta l'unica terapia in grado di garantire remissioni a lungo termine.

Follow-up

I pazienti con MPN Ph- devono essere seguiti per tutta la vita da uno specialista ematologo. Nelle forme più lievi, come nella maggior parte dei casi di TE, PV e MF prefibrotica, i controlli clinici e gli esami ematologici sono generalmente raccomandati ogni 36 mesi, mentre nelle forme stabili gli intervalli possono essere più lunghi.

Nella MF fibrotica o nei casi di TE e PV in trattamento farmacologico e/o con sintomi persistenti, i controlli possono essere più frequenti, anche mensili o settimanali, a seconda delle esigenze del paziente. Per i pazienti in terapia con idrossiurea, data la maggiore predisposizione ai tumori cutanei (come i basaliomi), spesso facilitati dall'esposizione solare, è consigliata una valutazione dermatologica annuale e un'adeguata protezione dai raggi solari.

Chi assume anagrelide deve sottoporsi a monitoraggi cardiologici regolari, poiché il farmaco può provocare palpitazioni, tachicardie e, più raramente, insufficienza cardiaca moderata.

In base ai farmaci utilizzati, possono rendersi necessari ulteriori controlli mirati, come la valutazione della funzione tiroidea o dello stato dell'umore nei pazienti in trattamento con interferone, o il controllo della prostata nei pazienti maschi trattati con danazolo.

Situazioni speciali

Alcuni pazienti possono affrontare delle situazioni speciali che meritano attenzione, come la necessità di sottoporsi a interventi chirurgici.

La diagnosi di una MPN Ph- non costituisce di per sé una controindicazione ad affrontare interventi chirurgici, ma è fondamentale informare il chirurgo e l'anestesista della patologia, in modo che possano valutare il rischio di emorragia o trombosi e adottare le misure preventive o terapeutiche più appropriate. Le vaccinazioni sono altamente raccomandate, poiché le MPN Ph- possono comportare un modesto deficit immunitario di base, che può essere accentuato dalle terapie in corso.

Ciò riguarda in particolare le vaccinazioni stagionali antinfluenzali, il vaccino pneumococcico, il vaccino

anti-herpes zoster e la vaccinazione anti COVID. Una considerazione del tutto speciale riguarda le gravidanze. Per i pazienti con MPN Ph- non esiste un'assoluta controindicazione al concepimento, che nella maggior parte dei casi porta alla nascita di bambini del tutto sani. È tuttavia descritto un maggior rischio, rispetto alla popolazione di pari età di controllo, di perdita precoce feto o di dover indurre anticipatamente il parto. Tuttavia, va ribadito che la maggior parte delle gravidanze intraprese hanno successo.

Si raccomanda, valutando caso per caso, l'assunzione di cardioaspirina durante tutta la gravidanza, con il passaggio a eparina nelle ultime settimane e per circa sei settimane dopo il parto. È fortemente consigliato affidarsi a un team di ginecologi e ostetrici esperti in gravidanze a rischio, che possano suggerire controlli ecografici e clinici più frequenti e coordinarsi con l'ematologo per decisioni condivise sul trattamento e la gestione della gravidanza.

La ricerca

A partire dal 2005, con la scoperta della mutazione di JAK2 e delle altre mutazioni associate alle MPN Ph-, la ricerca sulle MPN Ph- ha goduto di un notevole impulso. Una vasta serie di studi ha permesso di individuare ulteriori mutazioni condivise con altre neoplasie ematologiche, di definirne il ruolo nelle manifestazioni cliniche e nella prognosi e di sviluppare modelli prognostici innovativi e più accurati.

Tuttavia, è soprattutto sul piano terapeutico che si sono registrati i progressi più rapidi e significativi. Il modo di gestire queste malattie è infatti cambiato profondamente, migliorando le manifestazioni cliniche, la qualità di vita e la prognosi dei pazienti.

Come già sottolineato, l'introduzione dei farmaci inibitori di JAK ha inaugurato un nuovo paradigma terapeutico per la MF e la PV; per quest'ultima, anche l'approvazione del ropeginterferone ha reso disponibili trattamenti precoci ed efficaci per un numero crescente di pazienti.

Attualmente, gli obiettivi principali della ricerca farmacologica sono due: ripristinare la sensibilità agli inibitori di JAK nei pazienti che perdono la risposta al trattamento e ottenere effetti più profondi sulla malattia, andando oltre il semplice controllo dei sintomi e della splenomegalia.

Nella MF si stanno sperimentando con risultati promettenti farmaci diversi in associazione a ruxolitinib e momelotinib, con l'obiettivo, tra gli altri, di migliorare l'anemia.

Nella policitemia vera sono in sperimentazione nuovi farmaci come givinostat e bomedestat, e si stanno approfondendo i meccanismi d'azione del ropeginterferone, in particolare per capire la sua capacità di indurre una risposta molecolare. Inoltre, sono in corso ricerche per valutare l'efficacia di molecole innovative come il rusfertide.

Si tratta di farmaci che imitano l'azione dell'epcidina, una proteina che riduce la disponibilità di ferro utilizzato per la produzione di globuli rossi, stabilizzando così l'ematocrito e riducendo (o eliminando) la necessità di salassi nei pazienti che li tollerano poco o nei quali risultano poco efficaci.

Anche per la TE sono in corso degli studi per trovare soluzioni alternative per quei pazienti che hanno perduto la risposta o hanno sviluppato tossicità ai farmaci convenzionali, come il bomedestat e il ropeinterferone. Infine, si stanno aprendo nuove prospettive terapeutiche grazie all'impiego di terapie

immunologiche nei pazienti con mutazione della calreticulina, sia con TE che con MF.

Attualmente è in fase avanzata uno studio su un anticorpo monoclonale anti-calreticulina, affiancato dalle ricerche sulle cellule CAR-T, una terapia genica che permette di "istruire" i linfociti T del paziente a riconoscere e distruggere selettivamente le cellule tumorali.

Affrontare la malattia

Comprendere a fondo la malattia e approfondire gli aspetti principali con il medico che ha formulato la diagnosi è fondamentale per affrontarla nel migliore dei modi.

Anche le risorse online possono essere molto utili, ma è importante riferirsi a siti istituzionali o gestiti da associazioni riconosciute evitando blog o chat non verificati, che possono diffondere informazioni imprecise o fuorvianti generando false convinzioni e, soprattutto, ansia immotivata.

In Italia, si può far riferimento ai siti delle seguenti associazioni:

➤ **AIL, tramite il sito AIL pazienti:**
pazienti.ail.it

➤ **AIPAMM (Associazione Italiana pazienti malattie mieloproliferative):** aipamm.it

A livello internazionale, invece, ci si può rivolgere a:

➤ **MPN-HUB:** mpn-hub.com

Per rimanere aggiornati e ricevere informazioni di carattere scientifico, è possibile consultare:

➤ **Progetto Mynerva-AIRC: progettomynerva.it**

È inoltre vivamente consigliata la partecipazione alle giornate informative dedicate ai pazienti con MPN, come la **Giornata Fiorentina (mpn-florence.com)** e gli incontri medico-paziente organizzati periodicamente da AIL, sia in presenza che online.

Le informazioni sui prossimi appuntamenti sono disponibili alla pagina pazienti.ail.it/incontri, mentre l'accesso alle registrazioni degli incontri passati è disponibile al sito pazienti.ail.it/archivio-incontri.

Se un paziente avverte la comparsa di ansia significativa, o addirittura di uno stato depressivo, che ritiene legato alla diagnosi o all'andamento della malattia, è consigliabile rivolgersi a psicologi o psico-oncologi presenti nella maggior parte delle strutture ematologiche italiane.

È inoltre importante seguire specifiche raccomandazioni che riguardano lo stile di vita, che mirano soprattutto a ridurre i fattori di rischio vascolare, tra cui:

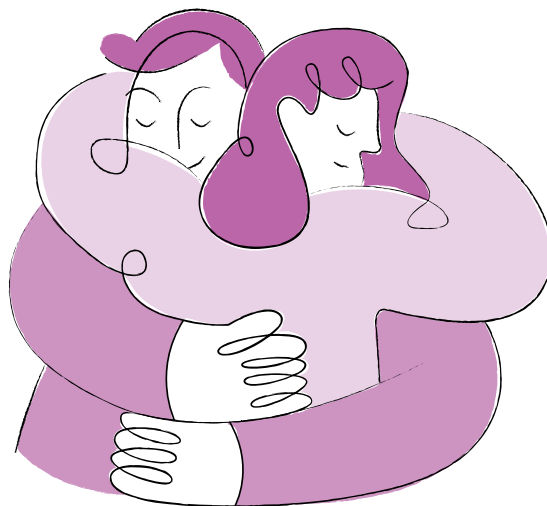
- ✓ seguire una dieta a basso contenuto di lipidi;
- ✓ mantenere un peso corporeo adeguato;
- ✓ evitare rigorosamente il fumo;
- ✓ garantire un'abbondante idratazione quotidiana.

È altrettanto importante controllare e trattare eventuali condizioni già presenti, come ipertensione, diabete e dislipidemie.

Una regolare attività fisica è fortemente consigliata. Non vi sono particolari limitazioni, fatta eccezione per gli sport da contatto fisico più violenti, che comportano un aumento del rischio emorragico e/o di rottura traumatica della milza qualora sia molto ingrandita.

In generale, e in modo particolare nei pazienti in terapia con oncocarbide, si raccomanda di limitare l'esposizione al sole e di utilizzare sempre adeguate protezioni al fine di ridurre il rischio di tumori cutanei nelle aree esposte.

Tutte queste attenzioni sono fondamentali per imparare a convivere con una MPN Ph-, che nella sua fase cronica tipica può accompagnare i pazienti per molti anni (e nei casi più severi anche per l'intera vita), contribuendo a limitare, per quanto possibile, un impatto negativo sulla qualità della vita, sul lavoro e sulle scelte personali.



Note

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bibliografia

Arber D. et al., 2022, Blood, 140(11) 1200-1228;
Khouri J. et al., 2022, Leukemia, 36(7) 1703-1719;
Tefferi A., 2023, Am J Hematol, 98(5) 801-821;
Nicolosi M. et al., 2018, Leukemia, 32(5) 1254-1258;
James et al. Nature 2005; 434: 1144-8;
Baxter et al. Lancet 2005; 365: 1054-61;
Levine et al. Cancer Cell 2005; 7:387-97;
Kralovics et al. NEJM. 2005: 352:1779-90;
Klampfl T, et al. NEJM 2013;369(25):2379-90;
Nangalia J, et al. NEJM 2013;369(25):2391-405;
Milosevic JD et al. Blood 2016;127:325-332;
Harrison CN et al. Nat Rev Dis Primers. 2025 Apr 17;11(1):26;
Tefferi A et al. JAMA. 2025 Feb 25;333(8):701-714;
Tremblay D et al. JAMA. 2025 Jan 14;333(2):153-160;

Barbui T et l. Blood Cancer J. 2024 Oct 25;14(1):188;
Gagelmann N et al. Am J Hematol. 2025 Jun;100 Suppl 4(Suppl 4):16-29;
Kroger N e al. Lancet Haematol. 2024 Jan;11(1):e62-e74;
Vannucchi AM, et al. Leukemia. 2013;27:1861-9;
Loscocco GG et al. Am J Hematol. 2025 Jun;100 Suppl 4(Suppl 4):30-50;
Szuber N. e al. Am J Hematol. 2025 Jun;100 Suppl 4(Suppl 4):74-87;
NCCN Guidelines version 2.2025 Myeloproliferative Neoplasms.



Il Gruppo Ail Pazienti MPN Ph- si è costituito nel 2016 raccogliendo la partecipazione di un gruppo di pazienti, familiari e caregivers riferiti alle patologie che ricadono sotto la denominazione di neoplasie mieloproliferative Philadelphia negative (MPN Ph-): PV (policitemia vera), TE (trombocitemia essenziale) e MF (mielofibrosi).

Il gruppo si pone l'obiettivo di rappresentare un punto di contatto fra pazienti, familiari e caregivers per mettere in comune esperienze e affrontare insieme problemi comuni.

Il Gruppo Ail Pazienti MPN Ph- collabora alla realizzazione di incontri pazienti-medici sul territorio nazionale unitamente ai reparti di ematologia di riferimento per offrire ai pazienti opportunità di incontro, condivisione e aggiornamento. L'adesione al Gruppo è aperta a pazienti, familiari o caregiver che condividano gli scopi e le iniziative.

La Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli Onlus è un'organizzazione no-profit italiana che si dedica alla ricerca clinica indipendente nel campo delle malattie ematologiche degli adulti.

L'obiettivo è migliorare gli standard di cura e la qualità di vita dei pazienti affetti da patologie del sangue. Fondata oltre 40 anni fa dal professor Franco Mandelli, porta oggi il suo nome perché alla sua visione pionieristica e ai grandi risultati scientifici ottenuti, la Fondazione deve il suo sviluppo e la sua affermazione come punto di riferimento nazionale per la ricerca e la cura delle malattie del sangue.

GIMEMA coordina una vasta rete nazionale che comprende quasi tutti i centri ematologici italiani e numerosi laboratori specializzati distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Questa ampia rete consente di condurre studi clinici su larga scala e di raccogliere dati preziosi per migliorare la comprensione e il trattamento delle malattie ematologiche. Per affrontare le sfide poste da queste patologie con un approccio mirato ed efficace, le attività di ricerca GIMEMA sono portate avanti da gruppi di lavoro indipendenti, chiamati "Working Parties", ognuno dei quali si concentra su argomenti specifici nel campo dell'ematologia.

Nel corso di 42 anni di attività, i ricercatori GIMEMA hanno raggiunto risultati significativi.

Grazie all'introduzione di nuove terapie promosse anche da studi GIMEMA i pazienti con leucemia mieloide cronica – tra le più comuni forme di leucemia – oggi hanno un'aspettativa di vita praticamente normale. Mentre tra i più recenti successi scientifici c'è poi la ridefinizione della terapia standard per la cura della leucemia acuta promielocitica (LAP) che ha trasformato una malattia tra le più letali in una guaribile nella quasi totalità dei casi, grazie all'introduzione di una rivoluzionaria terapia senza chemioterapia.

Oltre che nella ricerca, la Fondazione è impegnata attivamente nella formazione professionale e nella divulgazione scientifica: promuove webinar e corsi e sul suo sito web pubblica periodicamente notizie dal mondo della ricerca ematologica. Attraverso tutte le sue attività, GIMEMA si impegna nella missione ereditata dal suo fondatore: migliorare la vita dei pazienti ematologici.



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA

La nostra missione

AIL promuove e sostiene la ricerca scientifica per la cura delle leucemie, dei linfomi e del mieloma; assiste i pazienti e le famiglie accompagnandoli in tutte le fasi del percorso attraverso la malattia con servizi adeguati alle loro esigenze; si propone di migliorare la qualità di vita dei malati e di sensibilizzare l'opinione pubblica alla lotta contro le malattie del sangue.

Nel 2024, AIL Nazionale
e le sue Sezioni hanno...



finanziato **157**
progetti di ricerca



curato **1.942**
pazienti nella propria
abitazione



supportato **111**
centri di ematologia



ospitato **2.435**
pazienti e familiari
nelle Case AIL

I servizi che offriamo per un futuro senza tumori del sangue:

Aggiorniamo pazienti e famiglie su patologie e terapie disponibili

- organizzando 12 incontri medici-pazienti (3 online e 9 in forma ibrida) sulle principali malattie ematologiche nei quali esperti analizzano i diversi aspetti delle patologie e si confrontano con pazienti e caregiver, protagonisti della giornata.

Offriamo informazioni e supporto per pazienti e famiglie

- grazie al Numero Verde AIL, attivo dal lunedì al venerdì allo 800 22 65 24: in linea un ematologo, uno psicologo e un esperto di diritto del lavoro e agevolazioni sociali.

Diamo voce ai diritti dei pazienti

- attraverso i Gruppi AIL Pazienti (articolazione organizzativa di AIL Nazionale) ci occupiamo di diritti di informazione, di accesso alle cure e sociali.

Finanziamo la ricerca

- su leucemie, linfomi, mieloma e altre malattie del sangue e sosteniamo il GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto).

Forniamo cure domiciliari

- evitando ogni anno a 1.532 adulti e 410 bambini difficoltà e rischi connessi allo spostamento verso l'ospedale e permettendo loro una migliore qualità di vita.

Aiutiamo pazienti e familiari con servizi socioassistenziali

- un aiuto concreto per circa 6.000 pazienti e familiari ogni anno, che include consulenze legali, assistenza sociale, supporto psicologico.

Supportiamo i Centri di Ematologia

- e di Trapianto di Cellule Staminali aiutando a realizzare/ristrutturare day hospital, reparti, ambulatori e laboratori, ad acquistare apparecchiature, a finanziare personale sanitario e a sostenere protocolli di cura sperimentale.

Sosteniamo la mobilità sanitaria

- con 6.529 viaggi solidali per garantire gli spostamenti a 1.988 pazienti, familiari e donatori di midollo verso centri di cura lontani dalla residenza.

Accogliamo pazienti e familiari nelle Case AIL

- ospitando 1.137 pazienti e 1.298 familiari che sostengono le terapie lontani dal luogo di residenza

Contribuiamo alla formazione e l'aggiornamento

- di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio con l'erogazione di borse di studio, prestazioni professionali e contratti di lavoro.

Supportiamo pazienti e familiari nell'affrontare le problematiche sociali

- con il servizio "sportello sociale AIL": per facilitare l'orientamento tra i percorsi della burocrazia, fornendo informazioni su diritti e agevolazioni assistenziali. 248 pazienti all'anno usufruiscono del servizio.



Trova la Sezione AIL
più vicina a te



www.ail.it

Con il patrocinio di

