



[haematologica reports]
2006;2(6):42-49

La terapia della mielofibrosi con metaplasia mieloide

GIOVANNI BAROSI
MONIA MARCHETTI

Laboratorio di Epidemiologia Clinica,
Centro per lo Studio della
Mielofibrosi, IRCCS Policlinico
San Matteo, Pavia, Italia

La mielofibrosi con metaplasia mieloide (MMM) è correntemente classificata all'interno dei disordini mieloproliferativi cronici classici, insieme alla trombocitemia essenziale e alla policitemia vera. La terapia medica della malattia rimane palliativa. Gli androgeni, l'eritropoietina ricombinante e la talidomide sono modalità terapeutiche efficaci nel trattamento dell'anemia. I sintomi sistemici e l'eccesso di mieloproliferazione sono le indicazioni primarie per il trattamento con agenti chemoterapici. L'idrossiurea è il farmaco più usato. L'ablazione del clone emopoietico anomalo con chemioterapia ad alte dosi e il trapianto allogenico di cellule staminali offrono opportunità di cura per i pazienti. L'uso del condizionamento mieloablativo, con o senza irradiazione corporea totale (TBI) è associato ad elevata mortalità trapiantologica (dal 27% al 48%) specialmente nei pazienti in stadio avanzato ed anziani. L'uso di regimi di condizionamento ad intensità ridotta ha prodotto una sopravvivenza aumentata e minor mortalità da trapianto.

Nessuna terapia medica ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con MMM, pertanto l'attuale strategia terapeutica è diretta alla palliazione dei sintomi.

Trattamento dell'anemia (Tabella 1)

L'anemia che complica la MMM si associa spesso a gravi sintomi sistemici e ad un peggioramento clinico generale. Il trattamento con androgeni, eritropoietina ricombinante (rHuEpo) e/o talidomide si è dimostrato efficace in una porzione significativa di pazienti.

Eritropoietina

In una meta-analisi, Rodriguez et al. hanno riportato una frequenza media di risposta all'rHuEpo (dosi fino a 600 UI/Kg/settimana) del 33%.¹ I pazienti con livelli serici di eritropoietina endogena minori di 125 UI/ml avevano la più alta probabilità di risposta all'rHuEpo. Frequenza di risposta anche maggiore è stata riportata da un recente studio di Cervantes et al.²

Androgeni

Nei pazienti con MMM sono stati impiegati vari androgeni e formulazioni simil-androgeniche, quali il fluoxymesterone e il danazolo. Un piccolo studio ha riportato risposte cliniche in 4 di 7 pazienti trattati per 3-6 mesi con dosi elevate (600-800 mg/die) di danazolo.³ La risposta era più frequente nei pazienti splenectomizzati o con

splenomegalia modesta e meno frequente nei pazienti con anomalie cariotipiche.⁴ Prima di intraprendere un trattamento con androgeni nei pazienti di sesso maschile, è raccomandato eseguire uno screening per il cancro prostatico.

Talidomide

La MMM è caratterizzata da una prominente angiogenesi midollare,⁵ pertanto è stata esplorata l'applicazione clinica di farmaci anti-angiogenetici come la talidomide.⁶ I primi studi di fase I/II, condotti con dosi superiori ai 100 mg/die, hanno dimostrato un miglioramento dell'anemia e della splenomegalia in circa un quinto dei pazienti, mentre una porzione ben maggiore di pazienti ha ottenuto un miglioramento della trombocitopenia (Tabella 2).⁷⁻¹⁵ Tuttavia, la frequenza di interruzioni del trattamento per effetti collaterali si è dimostrata eccezionalmente elevata, nonostante le basse dosi impiegate. Inoltre, sono stati riportati alcuni pazienti con gravi reazioni mieloproliferative, inclusa una piastrinosi incontrollata.^{16,17} Studi successivi hanno dimostrato che basse dosi di talidomide (50 mg/die) erano meglio tollerate rispetto a dosi superiori pur mantenendo lo stesso grado di efficacia terapeutica.¹¹ Inoltre, l'aggiunta di prednisone a basse dosi di talidomide è sembrato migliorare l'efficacia clinica e la tollerabilità della terapia.¹⁸ Infine, sono state riportate alcune risposte cliniche durature alla talidomide, persistenti alcuni mesi dopo la fine del trattamento.¹⁹

Tabella 1. Terapia medica delle citopenie associate alla MMM.

Agente	Classe	Via	Tossicità (lista parziale)	Ref
rHuEpo	Fattore di crescita	Sc	Ipertensione Artralgie	1,2,
Nandrolone	Androgeno	Orale	Irsutismo Edema Trombosi Esacerbazione di cancro prostatico	
Danazolo	Androgeno	orale	Irsutismo Edema Trombosi Esacerbazione di cancro prostatico	4 3
Talidomide	Immunosoppressore	orale	Neuropatia Stipsi Trombocitosi	11
Talidomide e steroidi	Immunosoppressore	orale	Neuropatia Stipsi Trombocitosi Iperglicemia	18

Tabella 2. Studi clinici pubblicati sull'impiego della talidomide nella MMM.

Autore	Referenza	N	Min	Max	Anemia (% risposta)	Trombocitopenia (% risposta)	Splenomegalia (% risposta)
Trial con talidomide							
Elliot	9	15	*50	400	20%	80%	7%
Barosi	7	21	100	400	43%	66.7%	20%
Canepa	8	10	200	800	30%	30%	30%
Pozzato	14	6	100	NR	50%	NR	0%
Piccagula	13	12	100	600	25%	25%	16.7%
Grossi	10	7	50	150	43%	57%	72%
Merup	12	15	200	800	0	0	0
Strupp	15	16	100	400	60%	71%	23%
Marchetti	11	63	50	400	22%	22%	19%
Trial di combinazioni contenenti talidomide e prednisone							
Mesa	18	21	50	50	62%	75%	19%

Min = Dose minima di talidomide impiegata; Max = Dose massima di talidomide impiegata.

Etanercept

Il TNF- α è implicato nella patogenesi delle citopenie e dei sintomi sistemici associati alla MMM.²⁰⁻²² L'etanercept è un antagonista del TNF- α già ampiamente impiegato per i pazienti con artrite reumatoide. In un piccolo studio pilota, l'etanercept, alla dose bisettimanale di 25 mg in somministrazione sottocutanea, è risultato ben tollerato e ha ottenuto un miglioramento dei sintomi sistemici nel 60% dei pazienti con MMM.²³ Tuttavia, la terapia ha indotto raramente un miglioramento del grado di anemia o di splenomegalia.

Trattamento dell'emopoiesi extramidollare e della mieloproliferazione (Tabella 3)

Gli indici periferici di mieloproliferazione, quali la piastrinosi o la leucocitosi, e gli indici di mieloproliferazione extramidollare, quali la splenomegalia progressiva sintomatica e l'epatomegalia, sono indicazioni maggiori al trattamento con agenti chemioterapici. L'idrossiurea, il busulfano, l'interferone e le basse dosi di melfalan si sono dimostrate efficaci nel controllo della leucocitosi e della trombocitosi e nel ridurre la progressione della splenomegalia. Tuttavia, tali trattamenti raramente migliorano il grado di anemia.

Tabella 3. Terapia medica per la riduzione della mieloproliferazione nei pazienti con MMM.

Agente	Classe	Via	Tossicità (lista parziale)	Ref
Idrossiurea	Antineoplastico	Orale	Mielodepressione Lulcere arti inferiori	24
Busulfano	Alchilante	Orale	Mielodepressione Leucemogenico	26
Melfalan	Alchilante	Orale	Mielodepressione Leucemogenico	27
Talidomide	Immunosoppressore	Orale	Neuropatia Reazioni mieloproliferative Trombosi	21,63
Tipifarnib*	Inibitore della farnesil-trasferasi	Orale	Mielodepressione Distress gastrointestinale	33
PT787*	Antiangiogenetico	Orale	Mielodepressione	34
2-CdA	Analogo dei nucleosidi purinici	IV	Mielodepressione	28

Tabella 4. Serie di casi di splenectomie terapeutiche in pazienti con MMM.

Studio	Ref	Anno	# Pazienti	Mortalità %
Hickling	35	1937	27	56
Jensen	36	1964	6	16
Gomes	44	1967	15	27
Schwartz	43	1970	12	8
Morgenstern	42	1971	20	15
Silverstein	40	1974	29	24
Mulder	46	1977	19	5
Cabot	47	1978	19	5
Silverstein	49	1979	50	10
Jarvinien	55	1982	30	7
Coon	54	1982	34	12
Brenner	62	1988	34	15
Benbassat	64	1990	307	13
Barosi	67	1993	71	8
Tefferi	65	2000	223	9
Mesa	66	2004	314	9

Idrossiurea

L'idrossiurea è un agente mielosoppressivo orale ben tollerato e in grado di controllare efficacemente sia la leucocitosi che la trombocitosi associate alla MMM.²⁴ Il trattamento della leucocitosi è clinicamente utile solo se è estrema e/o sintomatica. Il controllo della trombocitosi è raccomandato in presenza di fattori di rischio per eventi trombotici. Il controllo della splenomegalia talora richiede dosi elevate di idrossiurea (2-3 grammi/die). La terapia con idrossiurea può esacerbare l'anemia o la trombocitopenia, ma l'anemia associata all'idrossiurea può essere migliorata con l'uso concomitante di rHuEpo. Tra le complicazioni a lungo termine dell'idrossiurea si includono le ulcere agli arti inferiori.²⁵

Melfalan

Gli agenti alchilanti agiscono nella MMM causando una mielosoppressione diretta e aspecifica.²⁶ Sono sta-

ti recentemente riportati 104 pazienti con MMM sottoposti a terapia con melfalan a basse dosi (2.5 mg tre volte alla settimana): una risposta clinica è stata ottenuta nel 66% dei pazienti dopo una mediana di 7 mesi, ma il 26% dei pazienti ha sviluppato una trasformazione blastica durante il follow-up.²⁷

2-Clorodeossadenosina

L'efficacia citoreducente della 2-clorodeossadenosina (2-CdA) è stata dimostrata nei pazienti con MMM che sviluppano trombocitosi, leucocitosi o epatomegalia progressiva dopo la splenectomia.²⁸ Il farmaco è stato impiegato con successo utilizzando vari schemi di trattamento: in infusione endovenosa continua di 7 giorni alle dosi di 0.1 mg/kg/die o in infusione endovenosa di 2 ore per 5 giorni consecutivi alle dosi di 5 mg/m². Risposte cliniche, frequentemente durature, sono state ottenute sui parametri di mieloproliferazione in oltre la metà dei pazienti e sull'anemia nel 40%.²⁹

Interferone- α

L'interferone- α (IFN- α) è un altro agente mielosoppressivo, ma anche con proprietà anti-angiogenetiche.³⁰ In un recente trial di fase II, 11 pazienti con MMM sono stati trattati tre volte alla settimana con IFN- α alla dose di 3×10^6 UI per i primi tre mesi e 5×10^6 UI per i successivi.³¹ Gli effetti collaterali del farmaco hanno indotto l'interruzione del trattamento in 7 pazienti, mentre 4 hanno potuto completare 12 mesi di terapia. Quest'ultimi non hanno però ottenuto benefici clinici né miglioramenti del grado di fibrosi e di angiogenesi midollare. I risultati della maggior parte degli altri studi sono consistenti con i risultati di questo studio, mentre alcuni autori hanno suggerito che il farmaco possa avere una certa azione nel controllo della leucocitosi e della trombocitosi.³²

Farmaci sperimentali

Recenti studi clinici con terapie innovative, come il tipifarnib, un inibitore della farnesil-trasferasi,³³ e il PTK787, un inibitore orale del VEGF,³⁴ hanno fornito risultati preliminari incoraggianti, quanto una riduzione dell'organomegalia. Tuttavia, la durata e l'entità globale della risposta clinica a queste terapie non è ancora stata riportata.

Splenectomia nella MMM

Premesse

Le prime splenectomie terapeutiche effettuate per pazienti con MMM risalgono all'inizio del XX secolo³⁵ (Tabella 4). La prima serie di casi di splenectomie è stata pubblicata nel 1937 e riportava una mortalità perioperatoria del 56%. Successivamente, i miglioramenti chirurgici e dell'assistenza post-operatoria hanno fatto riportare risultati più incoraggianti.³⁶⁻⁶³ Tuttavia, la procedura non ha finora dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei pazienti ed è tuttora associata ad una non trascurabile mortalità chirurgica.⁶⁴ Infatti, la mortalità perisplenectomia risulta essere del 10%, ma è evidente ($r = -0.41$) una netta riduzione della mortalità negli studi di pubblicazione più recente.

Risultati degli studi più recenti

Recentemente, è stata riportata l'esperienza di 314 pazienti con MMM splenectomizzati negli ultimi 30 anni presso la Mayo Clinic, a Rochester, US e di 77 pazienti splenectomizzati in Italia.⁶⁵⁻⁶⁷ Le indicazioni per la splenectomia includevano i disturbi locali nel 49% dei pazienti, l'anemia nel 25% e la trombocitopenia nel 11%. I pazienti avviati alla splenectomia riportavano una mediana di 5 anni di malattia precedente. Complicanze perioperatorie si sono verificate nel 33% dei casi e includevano infezioni, trombosi, emorragie. La mortalità perioperatoria riportata è del 9%. Il 76% dei pazienti sopravvissuti alla splenectomia

ha ottenuto un'efficace palliazione sulla indicazione primaria alla splenectomia e tale palliazione è risultata duratura. La frequenza di reazioni mieloproliferative post-splenectomia non è risultata sostanzialmente diversa nelle tre decadi durante le quali è stata effettuata la procedura: il 21% dei pazienti ha sviluppato trombocitosi, l'epatomegalia progressiva e l'11% trasformazione leucemica. La sopravvivenza globale dopo la splenectomia è risultata di 19 mesi, ma significativamente inferiore nei pazienti con trombocitopenia pre-operatoria.

Quali pazienti con MMM dovrebbero essere splenectomizzati?

L'evidenza attualmente disponibile suggerirebbe che la splenectomia fosse presa in considerazione nei pazienti con sintomi locali significativi, con elevato fabbisogno trasfusionale o con ipertensione portale. Tuttavia, è importante considerare attentamente lo stato generale del paziente prima dell'intervento e considerare trattamenti alternativi in presenza di un alto rischio chirurgico o una cattiva prognosi.

Radioterapia per la MMM

L'infiltrazione diffusa della metaplasia mieloide extramidollare in vari organi limita, in molte circostanze, la resezione chirurgica. La terapia medica può essere un'efficace palliazione ma non è sempre efficace né è associata con una risposta rapida, necessaria nei casi che coinvolgono un organo critico, quale ad esempio il midollo spinale. I progenitori mieloidi che popolano il tessuto metaplastico sono radiosensibili e sono, pertanto, obiettivi possibili per radioterapia esterna.

Irradiazione splenica

L'esperienza di vari gruppi nell'uso della radioterapia per la palliazione della splenomegalia sintomatica nei pazienti con MMM è concorde nel riportare frequenze molto elevate di risposte cliniche, in termini di riduzione delle dimensioni spleniche, anche a basse dosi.⁶⁸ Tuttavia, le risposte cliniche hanno dimostrato di essere di breve durata, pertanto una buona porzione di pazienti richiede successivamente una splenectomia, che viene però gravata da un'elevata frequenza di complicanze perioperatorie, soprattutto emorragiche. Inoltre, la radioterapia splenica, anche a basse dosi (mediana 277 cGy), ha dimostrato di indurre una sostanziale mielodepressione in circa la metà dei pazienti, con evoluzione fatale nel 13% dei pazienti. Alcuni autori hanno anche riportato la fattibilità di trattamenti ripetuti nel tempo.⁶⁹ L'irradiazione splenica è indicata solo nei casi candidati alla splenectomia ma per i quali la procedura chirurgica sia controindicata.

Irradiazione di fegato/addome

L'irradiazione addominale è stata impiegata sia per epatomegalie sintomatiche che per ridurre l'ascite nei pazienti con metaplasia mieloide peritoneale. In una recente serie di 14 casi con malattia avanzata, una dose di 150cGy somministrata in 6 frazioni ha ottenuto un beneficio soggettivo nel 86% dei pazienti, ma una riduzione obiettiva dell'epatomegalia e dell'ascite nel 35% e nel 80% dei casi, rispettivamente.⁷⁰ Inoltre, il trattamento ha indotto mielodepressione severa nel 25% dei pazienti e la risposta clinica ottenuta ha avuto breve durata.

Irradiazione polmonare

I pazienti con MMM e sintomi evocativi di ipertensione polmonare dovrebbero essere valutati per la presenza di metaplasia mieloide polmonare occulta, dopo aver escluso la presenza di un'ipertensione polmonare post-embolica e altre cause di ipertensione polmonare.⁷¹ Sette pazienti con MMM e ipertensione polmonare sintomatica sono stati recentemente sottoposti a radioterapia esterna sui campi polmonari (100 cGy in singola frazione):⁷² la maggior parte dei pazienti ha ottenuto un miglioramento dello stato generale, una riduzione della pressione polmonare e riduzione della metaplasia polmonare, così come indicato dalla scintigrafia midollare con ⁹⁹Tc colloidale.

Irradiazione spinale/paraspinale

La metaplasia mieloide paraspinale è una potenziale causa di compressione del midollo spinale e dovrebbe essere considerata precocemente in tutti i pazienti, per minimizzare la disfunzione neurologica.^{73,74} La risonanza magnetica nucleare è attualmente la metodica di elezione per la diagnosi e per escludere altre possibili cause.⁷⁵ Nei pazienti con compressione del midollo spinale, la biopsia non è sempre necessaria e la terapia decompressiva non dovrebbe necessariamente attendere la conferma istologica. Un'efficace decompressione può essere ottenuta con radioterapia esterna associata a corticosteroidi ad alte dosi per ridurre l'edema associato all'irradiazione.⁷⁶

Irradiazioni di altre sedi di metaplasia mieloide extramidollare

Emopoiesi extramidollare sintomatica può insorgere in molte sedi, tra le quali lo spazio pleurico, il pericardio e la pelvi.⁷⁶ La gestione di queste situazioni complesse richiede l'identificazione e la diagnosi precoce seguite da una diagnosi istologica e una rapida terapia, solitamente radiante.

La trasformazione leucemica

Circa il 10-15% dei pazienti con MMM ha una trasformazione leucemica (TL).⁷⁷ La TL è generalmente

preceduta da leucocitosi, organomegalia, peggioramento dei sintomi sistemici, dell'anemia, della trombocitopenia.⁷⁸ La TL generalmente corrisponde ad una leucemia mieloide acuta, riconducibile a vari sottotipi FAB, tranne l'M3. Oltre il 90% dei pazienti con TL presenta un cariotipo alterato. La TL dei pazienti con MMM è solitamente fatale con una mediana di sopravvivenza inferiore ai 3 mesi.⁷⁸ La terapia di supporto o la chemioterapia non-intensiva ottengono risultati clinici simili a quelli della chemioterapia aggressiva. Tuttavia, il 41% dei pazienti avviati alla chemioterapia di induzione ha ristabilito una fase cronica di malattia.⁷⁸

Il trapianto di cellule staminali

L'eradicazione del clone emopoietico anomalo con chemioterapia ad alte dosi e radioterapia seguito da trapianto di cellule staminali allogeniche (SCT) offre una possibilità di cura ai pazienti con MMM.

Trapianto allogenico con condizionamento convenzionale

La maggior parte delle nostre conoscenze sul trapianto con condizionamento convenzionale deriva da due ampie serie di pazienti.^{79,80} La prima riporta i risultati dei centri Europei e Americani,⁷⁹ la seconda riporta i dati del Fred Hutchinson Cancer Center di Seattle.⁸⁰ I pazienti avviati al trapianto, con un'età mediana di 42-43 anni, hanno riportato una mortalità trapiantologica (TRM) del 27-33%, una probabilità di recidiva del 36% e una sopravvivenza a 5 anni del 47-58%. Sopravvivenza a 1 anno senza recidiva del 48% è stata riportata anche da due centri canadesi.⁸¹ Nei riceventi di staminali da donatori non consanguinei la frequenza di mancato attecchimento è stata riportata essere del 10.7%.⁸⁰

Dopo il 2003, sono stati raramente segnalate serie di pazienti avviati al trapianto dopo condizionamento convenzionale. Uno studio tedesco ha riportato una TRM del 20% e una frequenza di recidiva del 15% in 20 pazienti con MMM trapiantati dal 1994 al 2003. La sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da recidiva risultavano sensibilmente inferiori (27% vs 67% e 17% vs 51%) nei pazienti ad alto rischio, caratterizzati da grave anemia, fibrosi midollare severa e presenza di blasti mieloidi circolanti prima del trapianto.⁸²

In conclusione, l'esperienza con il trapianto allogenico mieloablato ha dimostrato che è possibile ottenere l'attecchimento e che circa la metà dei pazienti ottiene una remissione durevole della MMM. Tuttavia, per l'elevata mortalità trapiantologica specialmente nei pazienti anziani, questa procedura rappresenta una scelta terapeutica solo nei pazienti diagnosticati prima dei 50 anni.

Trapianto di cellule staminali allogeniche con condizionamento a dosi ridotte

Regimi di condizionamento a dosi ridotte (RIC) hanno ridotto la TRM del trapianto allogenico. Questa opinione è stata espressa da un gruppo di esperti in un recente workshop del Gruppo Europeo per il Trapianto di Midollo (EBMT).⁸³ Le prime serie di casi con MMM trattate con regimi RIC sono state riportate da Devine e Hessling.^{84,85} Questi report preliminari hanno indicato riduzione sensibile della TRM con mantenimento delle risposte isto-ematologiche. L'esperienza di 10 centri europei affiliati al EBMT è stata recentemente sintetizzata:⁸⁶ 20 pazienti, con età mediana di 50 anni, sono stati condizionati con regimi contenenti fludarabina, TBI e globulina anti-timociti o anti-linfociti. La TRM e la sopravvivenza ad un anno sono risultate essere del 37% e del 54%, rispettivamente. Tuttavia, la TRM risultava essere del 18% nei 15 pazienti avviati al trapianto prima della TL.

Negli ultimi anni, due studi hanno arruolato complessivamente 42 pazienti.^{87,88}

Il primo studio ha raccolto retrospettivamente 21 pazienti (età mediana 54 anni) trattati presso centri trapiantologici europei e centri americani affiliati al Consorzio delle Malattie Mieloproliferative Croniche, inclusi 7 pazienti precedentemente segnalati.⁸⁴ Nessuno dei pazienti studiati era stato avviato al trapianto dopo TL ma tutti risultavano a rischio intermedio o alto secondo lo score di Lille.⁸⁹ I pazienti erano stati condizionati secondo vari regimi, la maggior parte dei quali contenenti fludarabina. La TRM è risultata essere del 10%, la frequenza di recidive del 14% e la sopravvivenza a 1 anno del 87%. Il secondo studio ha arruolato prospetticamente 21 pazienti di cui 3 con progressa TL.⁸⁸ Il regime di condizionamento applicato includeva busulfano e deplezione T-cellulare in vivo con globulina anti-timociti. Si è osservato solo un fallito attecchimento secondario, la TRM è risultata essere del 16% e tutti i pazienti hanno ottenuto risposta ematologica e istologica (25% parziale e 75% completa). La sopravvivenza libera da malattia è risultata essere del 84% a 3 anni. La sopravvivenza dei 6 pazienti di età superiore ai 55 anni varia da 6 a oltre 59 mesi.

In conclusione, due ampi studi indipendenti suggeriscono che i regimi RIC seguiti da trapianto di cellule staminali allogeniche da donatore consanguineo o non-consanguineo possono ridurre drasticamente la TRM, pur garantendo il controllo della malattia in un'ampia porzione dei pazienti. Il trapianto da donatore non-consanguineo risulta gravato da una maggiore TRM, tuttavia questo fattore non risulta statisticamente significativo ed è pertanto necessario verificare questo dato su casistiche più ampie. Inoltre, con regimi RIC l'eradicazione del clone maligno può non essere completa, come dimostrato dalla persistenza di

splenomegalia e/o di fibrosi midollare e dall'elevato rischio di recidiva dopo il trapianto.

La decisione trapiantologica nel paziente con MMM

I fattori prognostici classici della MMM, quali l'età, il grado di anemia e la presenza di anomalie citogenetiche, sono validi nel predire la sopravvivenza e/o la recidiva dopo il trapianto allogenico a condizionamento convenzionale.⁹⁰ Al contrario, un'analisi formale dei fattori prognostici non è stata effettuata per i pazienti condizionati con regimi RIC. Sia lo studio di Kroger *et al.*⁸⁸ che quello di Rondelli *et al.*⁸⁷ hanno dimostrato che tutti i pazienti deceduti avevano un elevato rischio pre-trapianto, sia applicando lo score di Lille,⁸⁹ che applicando lo score di Cervantes.⁹¹ Nelle due serie combinate, la mortalità nei 14 pazienti ad alto rischio secondo Lille è risultata del 36%.

Dagli studi qui riportati si può concludere che, in generale, stadi avanzati di malattia riducono la probabilità di sopravvivere a trapianti sia a condizionamento convenzionale che a regimi RIC. Per altre condizioni emato-oncologiche prive di una terapia medica curativa, quali le sindromi mielodisplastiche, è stata condotta un'analisi decisionale che ha formalmente dimostrato che i pazienti a basso rischio beneficiano di un trapianto ritardato, purchè eseguito prima della TL.⁹² Pertanto, risulta evidente come la decisione trapiantologica anche per i pazienti con MMM debba essere basata sullo stadio della malattia. Tuttavia, l'avversione al rischio dei pazienti deve essere attentamente considerata quando si confronta il rischio immediato di TRM con il rischio futuro di mortalità da progressione della malattia.

Bibliografia

- Rodriguez JN, Martino ML, Dieguez JC, Prados D. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta-analytical approach. *Haematologica*. 1998;83:616-621.
- Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torrealbadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004; 127:399-403.
- Cervantes F, Hernandez-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*. 2000;85:595-599.
- Besa E, Nowell P, Geller N, Gardner F. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: the value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*. 1982;49:308.
- Mesa RA, Hanson CA, Rajkumar SV, Schroeder G, Tefferi A. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2000;96:3374-3380.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91:4082-4085.
- Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis

- with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2001;114:78-83.
8. Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2001;115:313-315.
 9. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2002;117:288-296.
 10. Grossi A, Gavazzi S, Biscardi M, et al. Thalidomide Therapy Effects on Angiogenic Growth Factors (VEGF, TGF- β) and KDR Expression in Myeloid Metaplasia with Myelofibrosis. *Blood.* 2002;100:a4939.
 11. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:424-431.
 12. Merup M, Kutti J, Birgergard G, et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol.* 2002;19:79-86.
 13. Piccaluga PP, Visani G, Pileri SA, et al. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia.* 2002;16:1609-1614.
 14. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica.* 2001;86:772-773.
 15. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *European Journal of Haematology.* 2004;72:52-57.
 16. Tefferi A, Elliott. Serious myeloproliferative reactions associated with the use of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2000;96:4007.
 17. Kyrtonis MC, Kokoris SI, Kontopidou FN, Siakantaris MP, Kittas C, Pangalis GA. Development of a myeloproliferative disorder in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance secreting immunoglobulin of the M class and treated with thalidomide and anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood.* 2001;97:2527-2528.
 18. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003;101:2534-2541.
 19. Mesa RA, Elliott MA, Faoro L, Tefferi A. Durable and Unmaintained Remissions with Thalidomide-Based Drug Therapy in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia: Long Term Outcome Analysis of 2 Prospective Trials. *Blood.* 2003;102:a104.
 20. Battagay EJ, Raines EW, Colbert T, Ross R. TNF- α stimulation of fibroblast proliferation. Dependence on platelet-derived growth factor (PDGF) secretion and alteration of PDGF receptor expression. *J Immunol.* 1995;154:6040-6047.
 21. Rusten LS, Jacobsen SE. Tumor necrosis factor (TNF)- α directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors. *Blood.* 1995;85:989-996.
 22. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med.* 1986;163:1433-1450.
 23. Steensma DP, Mesa RA, Li CY, Gray L, Tefferi A. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. *Blood.* 2002;99:2252-2254.
 24. Lofvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *European Journal of Haematology.* 1988;41:375-381.
 25. Best PJ, Daoud MS, Pittelkow MR, Pettitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients [see comments]. *Annals of Internal Medicine.* 1998;128:29-32.
 26. Manoharan A, Pitney WR. Chemotherapy resolves symptoms and reverses marrow fibrosis in myelofibrosis. *Scandinavian Journal of Haematology.* 1984;33:453-459.
 27. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, et al. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2002;116:576-581.
 28. Tefferi A, Silverstein MN, Li CY. 2-Chlorodeoxyadenosine treatment after splenectomy in patients who have myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1997;99:352-357.
 29. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol.* 2005;74:117-120.
 30. Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P, et al. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon- α administration. *Cancer Res.* 1998;58:808-814.
 31. Tefferi A, Elliot MA, Yoon SY, et al. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2001;97:1896.
 32. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon- α -2b: feasibility and efficacy. *Cancer.* 1998;83:1205-1213.
 33. Mesa RA, Camoriano JK, Geyer SM, et al. A Phase 2 Consortium (P2C) Trial of R115777 (Tipifarnib) in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Blood.* 2004;104:a1509.
 34. Giles FJ, List AF, Roboz GJ, et al. Phase I/II Study of PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK), a Novel, Oral VEGF-Receptor Inhibitor, in Patients with Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Blood.* 2003;102:a3431.
 35. Hickling RA. Splenectomy in Myeloid Metaplasia. *Quarterly Journal of Medicine.* 1937;30:253.
 36. Jensen M. Splenectomy in myelofibrosis. *Acta Medica Scandinavica.* 1964;175:533-544.
 37. Jacobs P. Splenectomy and myelofibrosis. *South African Medical Journal.* 1976;50:550-551.
 38. Silverstein MN. The evolution into and the treatment of late stage polycythemia vera. *Seminars in Hematology.* 1976;13:79-84.
 39. Chaimoff C, Amir J, De Vries A. [Splenectomy in myelofibrosis and myeloid metaplasia]. *Harefuah.* 1974;87:211-212.
 40. Silverstein MN, ReMine WH. Sex, splenectomy, and myeloid metaplasia. *Jama.* 1974;227:424-426.
 41. Dechavanne M, Viala JJ, Barbier Y, Revol L. [Indications for splenectomy in the anemic forms of myelofibrosis with myeloid metaplasia of the spleen]. *Semaine des Hopitaux.* 1972;48:1187-1192.
 42. Morgenstern L. Splenectomy for massive splenomegaly due to myeloid metaplasia. *American Journal of Surgery.* 1971;122:288-293.
 43. Schwartz SI, Bernard RP, Adams JT, Bauman AW. Splenectomy for hematologic disorders. *Archives of Surgery.* 1970;101:338-347.
 44. Gomes MR, Silverstein MN, Remine WH. Splenectomy for agnogenic myeloid metaplasia. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1967;125:106-108.
 45. Morgenstern L, Kahn FH, Weinstein IM. Subtotal splenectomy in myelofibrosis. *Surgery.* 1966;60:336-339.
 46. Mulder H, Steenbergen J, Haanen C. Clinical course and survival after elective splenectomy in 19 patients with primary myelofibrosis. *British Journal of Haematology.* 1977;35:419-427.
 47. Cabot EB, Brennan MF, Rosenthal DS, Wilson RE. Splenectomy in myeloid metaplasia. *Annals of Surgery.* 1978;187:24-30.
 48. Benbassat J, Penchas S, Ligumski M. Splenectomy in patients with agnogenic myeloid metaplasia: an analysis of 321 published cases. *Br J Haematol* 1979;42:207-214.
 49. Silverstein MN, ReMine WH. Splenectomy in myeloid metaplasia. *Blood.* 1979;53:515-518.
 50. McBriane PA, Miller A, Zimelman AP, Koff RS. Polycythemia vera with myelofibrosis and myeloid metaplasia. Acute hepatic failure following splenectomy. *Am J Clin Pathol* 1980;74:693-696.
 51. Benbassat J, Penchas S. Sex and splenectomy in agnogenic myeloid metaplasia. *Acta Haematologica.* 1980;64:114-116.
 52. Benbassat J, Penchas S. 'Early' splenectomy and survival in agnogenic myeloid metaplasia. An analysis of 338 cases published since 1940. *Acta Haematologica.* 1981;65:189-192.
 53. Schwartz SI. Splenectomy for hematologic disease. *Surgical Clinics of North America.* 1981;61:117-125.
 54. Coon WW, Liepman MK. Splenectomy for agnogenic myeloid metaplasia. *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 1982;154:561-563.
 55. Jarvinen H, Kivilaakso E, Ikkala E, Vuopio P, Hastbacka J. Splenectomy for myelofibrosis. *Ann Clin Res* 1982;14:66-71.
 56. Yonemitsu H, Okuda K, Shigeta H, Kondo Y. Splenectomy in primary myelofibrosis: two long-term survivors after splenectomy. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi - Acta Haematologica Japonica.* 1984;47:80-88.
 57. Kesteven PJ, Pullan JM, Glass UH, Wetherley-Mein G. Hypersplenism and splenectomy in lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 1985;7:297-306.
 58. Aviram M, Carter A, Tatarsky I, Levy Y, Brook JG. Increased platelet aggregation following splenectomy in patients with myeloproliferative disease. *Isr J Med Sci* 1985;21:415-417.
 59. Wilson RE, Rosenthal DS, Moloney WC, Osteen RT. Splenectomy for myeloproliferative disorders. *World J Surg* 1985;9:431-436.
 60. Partanen S, Ruutu T, Juvonen E, Pantzar P. Effect of splenectomy on circulating haematopoietic progenitors in myelofibrosis. *Scand J Haematol* 1986;37:87-90.
 61. Malmæus J, Akre T, Adami HO, Hagberg H. Early postoperative

- course following elective splenectomy in haematological diseases: a high complication rate in patients with myeloproliferative disorders. *British Journal of Surgery*. 1986;73:720-723.
62. Brenner B, Nagler A, Tatarsky I, Hashmonai M. Splenectomy in agnogenic myeloid metaplasia and postpolycythemic myeloid metaplasia. A study of 34 cases. *Archives of Internal Medicine*. 1988;148:2501-2505.
 63. Coon WW. Splenectomy for thrombocytopenia due to secondary hypersplenism. *Archives of Surgery*. 1988;123:369-371.
 64. Benbassat J, Gilon D, Penchas S. The choice between splenectomy and medical treatment in patients with advanced agnogenic myeloid metaplasia. *American Journal of Hematology*. 1990;33:128-135.
 65. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood*. 2000;95:2226-2233.
 66. Mesa RA, Schwager S, Nagorney DS, Tefferi A. Palliative Splenectomy for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia: Three Decades of Experience in 314 Patients. *Blood*. 2004;104:a1510.
 67. Barosi G, Ambrosetti A, Buratti A, et al: Splenectomy for patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Pretreatment variables and outcome prediction. *Leukemia* 1993;7:200-206
 68. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *British Journal of Haematology*. 1998;103:505-511.
 69. McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PA. Palliative irradiation of the spleen. *American Journal of Clinical Oncology*. 2003;26:178-183.
 70. Tefferi A, Jimenez T, Gray LA, Mesa RA, Chen MG. Radiation therapy for symptomatic hepatomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*. 2001;66:37-42.
 71. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001;120:801-808.
 72. Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002;118:813-816.
 73. Price F, Bell H. Spinal cord compression due to extramedullary hematopoiesis. Successful treatment in a patient with long-standing myelofibrosis. *JAMA*. 1985;253:2876-2877.
 74. De Klippel N, Dehou MF, Bourgain C, Schots R, De Keyser J, Ebinger G. Progressive paraparesis due to thoracic extramedullary hematopoiesis in myelofibrosis. Case report. *Journal of Neurosurgery*. 1993;79:125-127.
 75. Guermazi A, Miaux Y, Chiras J. Imaging of spinal cord compression due to thoracic extramedullary haematopoiesis in myelofibrosis. *Neuroradiology*. 1997;39:733-736.
 76. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003;78:1223-1233.
 77. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematologica*. 1991;85:124-127.
 78. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005;105:973-977.
 79. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood* 1999; 93: 2831-2838.
 80. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; 102: 3912-3918.
 81. Daly A, Song K, Nevill T, et al. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 35-40.
 82. Mittal P, Saliba RM, Giral SA, et al. Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1005-1009.
 83. Bacigalupo A. Third EBMT/AMGEN Workshop on reduced-intensity conditioning allogeneic haemopoietic stem cell transplants (RIC-HSCT), and panel consensus. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:691-696.
 84. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogeneic blood cell transplantation following reduced-intensity conditioning is effective therapy for older patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2002; 99: 2255-2258.
 85. Hessling J, Kroger N, Werner M, et al. Dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 2002;119:769-772.
 86. Hertenstein B, Guardiola P, Finke J, et al. Non-myeloablative (NMA) stem cell transplantation (SCT) for myeloid metaplasia with myelofibrosis (MMM)- A survey from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2002;100, 70a, (abstract 253).
 87. Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2005;105:4115-9.
 88. Kroger N, Zabelina T, Schieder H, et al. Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005; 128:690-7.
 89. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88: 1013-1018.
 90. Guardiola P, Anderson JE, Gluckman E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia (letter). *N Engl J Med* 2000;343:659-660.
 91. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998;102: 684-690.
 92. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-585.