



Data 03/03/2022 Protocollo N° 0099532 Class: G.900.25.1 Fasc. Allegati N° 1 per tot.pag. 44

Oggetto: Trasmissione Decreto n. 25 del 24 febbraio 2022 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative”.

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali
AIOP
ARIS

Con riferimento all’oggetto, al fine degli adempimenti di rispettiva competenza, si comunica che con Decreto n. 25 del 24 febbraio 2022 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative. Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l’applicazione dei relativi contenuti.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria
Dr. Claudio Pilerci
firmato digitalmente

Allegato:
- DDR n. 25 del 24/02/2022

copia cartacea composta di 1 pagina, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da CLAUDIO PILERCI, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria
San Polo, 2514 – 30125 Venezia
Tel. 041 2791501-1502-3513-3756

PEC area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail programmazione sanitaria@regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **025** DEL **24 FEB. 2022**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative, elaborato dalla Rete Ematologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE

DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione attribuisce un ruolo fondamentale allo sviluppo delle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto strumenti atti a garantire parità d'accesso alle migliori cure sanitarie, in grado di fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente e del contesto familiare;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del 1° agosto 2016 n. 1238 con la quale è stata istituita la Rete Ematologica Veneta (REV), al fine di garantire a tutti i pazienti affetti da patologie ematologiche dei percorsi diagnostici e terapeutici omogenei e di provata efficacia sulla base di sempre aggiornate evidenze scientifiche, attraverso integrazione di competenze, condivisione di conoscenze e ottimale utilizzo delle risorse;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha attivato una Commissione per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative, con il compito di elaborare e sviluppare un percorso volto a conformare ed ottimizzare, in tutto il territorio regionale, l'approccio alla patologia alla luce della complessità diagnostica e della disponibilità di trattamenti innovativi efficaci;

CONSIDERATO, altresì, che l'adozione di una metodologia uniforme ed omogenea per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da tale patologia, consente di garantire l'equità delle cure nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e contestualmente di salvaguardare i bisogni del singolo, ottenendo la migliore sopravvivenza e qualità di vita del paziente;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative, che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

CONSIDERATO che il summenzionato PDTA è stato trasmesso all'Azienda Zero, al fine di acquisire le valutazioni tecniche dell'U.O.C. Governo Clinico – Assistenziale e dell'U.O.C. Health Technology Assessment;

VISTE le osservazioni formulate dall'Azienda Zero in merito al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto, che sono state trasmesse al Coordinamento della Rete Ematologica Veneta (REV) al fine della relativa condivisione;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha revisionato il PDTA in oggetto alla luce di quanto segnalato;

CONSIDERATO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 richiedeva, ai fini dell'approvazione del PDTA, una relazione sulla sostenibilità economica per l'utilizzo delle risorse e la valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE);

RILEVATO che, con Delibera della Giunta Regionale 29 dicembre 2021 n. 30/DDL è stato approvato il Disegno di Legge Regionale "Adeguamento ordinamentale 2022 in materia di sanità e servizi sociali" al cui art. 10 propone di modificare l'Allegato alla Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 "Piano Socio-Sanitario Regionale" escludendo dall'iter di approvazione del PDTA, la relazione e la valutazione della CRITE in ragione della natura di tali percorsi;

CONSIDERATO, infatti, che la verifica sulla sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero, mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, quindi, possibile procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative, di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Sindromi Mieloproliferative croniche Ph negative di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria;
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Luciano Flor



**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE
PH NEGATIVE**



CONTENUTI

1. Glossario	pag. 3
2. Gruppo di lavoro	pag. 4
3. Scopo e Destinatari	pag. 5
4. Razionale	pag. 5
5. Riferimenti	pag. 5
6. Policitemia Vera	pag. 6
Definizione	pag. 6
Epidemiologia	pag. 6
Inquadramento clinico	pag. 6
Criteri diagnostici	pag. 8
Inquadramento iniziale	pag. 8
Classificazione del rischio	pag. 9
Trattamento dei pazienti a basso rischio	pag. 10
Trattamento dei pazienti ad alto rischio	pag. 11
Trattamento dei pazienti intolleranti/resistenti a idrossiurea	pag. 12
7. Eritrocitosi Idiopatica	pag. 13
Definizione	pag. 13
Diagnosi differenziale	pag. 13
Clinica	pag. 13
Terapia	pag. 13
8. Trombocitemia Essenziale	pag. 14
Epidemiologia	pag. 14
Inquadramento clinico	pag. 14
Percorso diagnostico	pag. 14
Percorso Terapeutico	pag. 16
9. Mielofibrosi	pag. 23
Epidemiologia	pag. 23
Inquadramento clinico	pag. 23
Percorso diagnostico	pag. 23
Score prognostico e stratificazione dei pazienti	pag. 24
Flow-chart terapeutica	pag. 26
10. Terapia estroprogestinica	pag. 29
11. NPM e Gravidanza	pag. 35



12. Allegato A: form per valutazione dei sintomi in NMP all'esordio	pag. 37
13. Allegato B: form per valutazione dei sintomi in NMP durante follow-up	pag. 39
14. Modalità di diffusione	pag. 40
15. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori	pag. 40
16. Verifiche, revisioni e raccolta dati	pag. 40
17. Bibliografia	pag. 41

1. GLOSSARIO

ASA: acetylsalicylic acid (aspirina)

CALR: Calreticolina

COC: Contraccettivi Orali Combinati

EI: Eritrocitosi Idiopatica

HU: hydroxyurea (idrossiurea)

IFN: Interferone

IPSET-t: International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia

IPSET: International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia

JAK: Janus Kinase

LMA: Leucemia mieloide acuta

MFP: Mielofibrosi Primaria

MPL: myeloproliferative leukemia virus oncogene

NGS: Next generation sequencing

NMP: Neoplasie Mieloproliferative Croniche

PV: Policitemia Vera

TE: Trombocitemia Essenziale

TET: Ten-Eleven Translocation

TOS: Terapia Ormonale Sostitutiva

WHO: World Health Organization



2. GRUPPO LAVORO

Dott. Marco Ruggeri	U.O.C. di Ematologia Ospedale San Bortolo di Vicenza	Dirigente Medico Coordinatore	marco.ruggeri@aulss8.veneto.it
Dott. Gianni Binotto	U.O. Ematologia e Immunologia Clinica Azienda Ospedale Università di Padova	Dirigente Medico	gianni.binotto@unipd.it
Dott. Massimiliano Bonifacio	UO Ematologia AOUI Verona	Ricercatore	massimiliano.bonifacio@univr.it
Dott. Giuseppe Carli	U.O.C. Ematologia, Vicenza	Dirigente Medico	g.carli@aulss8.veneto.it
Dott. Giulia Busa	U.O.C. Farmacia Ospedale San Bortolo di Vicenza	Dirigente Farmacista	giulia.busa@aulss8.veneto.it
Dott. Carmela Gurrieri	U.O. Ematologia e Immunologia Clinica Azienda Ospedale Università di Padova	Dirigente Medico	carmela.gurrieri@unipd.it
Dott. Omar Perbellini	U.O.C. di Ematologia Ospedale San Bortolo di Vicenza	Dirigente Medico	omar.perbellini@aulss8.veneto.it
Dott. Roberta Rocconi	U.O.C. Ematologia, Venezia	Dirigente Medico	roberta.rocconi@aulss3.veneto.it
Dott. Elisabetta Scarpa	U.O.C. Ematologa, Treviso	Dirigente Medico	elisabetta.scarpa@aulss2.veneto.it

3. SCOPO e DESTINATARI

Lo scopo di questo PDTA è di contestualizzare, in un'ottica di organizzazione in rete della assistenza ematologica della Regione Veneto, le più recenti linee guida regionali, nazionali e internazionali, relative alla gestione dei pazienti colpiti da NMP PH-negative, definendo le tappe di diagnosi e i programmi di terapia. Le procedure incluse nel PDTA sono rivolte ai medici specialisti Ematologi e personale infermieristico operanti presso le UOC di Ematologia (I livello) o presso i Servizi di Ematologia costituiti in unità integrate nelle UO di Oncologia Medica e Medicina Generale della Regione Veneto (II livello / III livello) e i biologi/medici laboratoristi responsabili delle procedure diagnostiche presso tali strutture.

Il presente PDTA si applica a tutte le persone affette o potenzialmente affette da NMP, che si rivolgono ai servizi sanitari della Regione Veneto.



4. RAZIONALE

Le Neoplasie Mieloproliferative Croniche Philadelphia negative (Policitemia Vera, Trombocitemia Essenziale, Mielofibrosi Primaria) sono disordini della cellula staminale emopoietica, caratterizzati dalla condivisione di mutazioni “driver” (JAK2, CALR, MPL) che interferiscono sulle fisiologiche vie di trasduzione del segnale per l'emopoiesi. Sono distinte dalle neoplasie mieloproliferative acute per avere un quadro di iperplasia maturante delle linee emopoietiche, e dalla storia clinica naturale con lunga sopravvivenza, spesso senza sintomi specifici, specie nelle fasi iniziali.

Un preciso algoritmo diagnostico, validato dalla World Health Organization (WHO), consente di differenziare le tre forme, peraltro accomunate, clinicamente, da un variabile rischio di complicanze vascolari e emorragiche, evoluzione in fase spenta fibrotica, trasformazione in fase blastica o sindrome mielodisplastica.

La rarità epidemiologica di queste malattie, la necessità di interventi diagnostici e terapeutici di più specialisti (ematologo, genetista, patologo, cardiologo, neurologo), la recente disponibilità di farmaci innovativi (a forte impatto economico) rendono ragione della necessità di condividere, a livello regionale, non solo percorsi diagnostici e terapeutici, ma anche registri osservazionali, volti ad acquisire conoscenze più approfondite su epidemiologia, clinica, profili prognostici, e iniziative comuni di ricerca e innovazione, al fine di ottimizzare risorse e competenze.

Questo PDTA si occupa anche di Eritrocitosi Idiopatiche, poliglobulie di non frequente osservazione, in cui sono assenti mutazioni geniche peculiari.

5. RIFERIMENTI

I riferimenti bibliografici sono riportati a fine PDTA. Quando disponibili, sono state prese in considerazione linee-guida internazionali (NCCC, European Leukemia Network) e nazionali (Società Italiana di Ematologia; British Society of Haematology). Hanno inoltre costituito riferimenti le Raccomandazioni della Commissione Farmaci Innovativi della Regione Veneto.



6. POLICITEMIA VERA

Definizione

La Policitemia Vera (PV) è una neoplasia clonale ricompresa attualmente nell'ambito delle Neoplasie Mieloproliferative Croniche (NMP) e si caratterizza in particolare per un marcato incremento della produzione di globuli rossi, indipendente dai normali meccanismi di eritropoiesi. Come le altre neoplasie mieloproliferative croniche si connota inoltre sia per un aumento del rischio di eventi trombotici (arteriosi e venosi) ed emorragici, sia per un aumentato rischio di trasformazione mielofibrotica e leucemica.

Epidemiologia

L'incidenza annua nei paesi occidentali varia da 0,01 a 2,8 casi ogni 100.000 abitanti ed il rapporto maschi/femmine è di circa 2/1. L'età mediana alla diagnosi è di circa 60 anni mentre sono rari i casi ad insorgenza giovanile prima dei 20 anni. La sopravvivenza di un paziente con PV è significativamente ridotta rispetto alla popolazione generale; risulta inoltre inferiore rispetto alla Trombocitemia Essenziale (TE) ma maggiore rispetto alla Mielofibrosi Idiopatica (MFP). La sopravvivenza mediana è di circa 14 anni mentre nei pazienti con età inferiore a 60 anni è di circa 24 anni.

Inquadramento clinico (1, 2)

I sintomi caratteristici della PV sono legati all'aumento della massa eritrocitaria e comprendono rubeosi, sintomi vasomotori come vertigini, cefalea, senso di ottundimento, ronzii, acufeni, disturbi visivi, parestesie periferiche ed eritromelalgia. Sintomo sistemico tipico è il prurito che in particolare si può accentuare dopo la doccia o il bagno (prurito acqua-genico). Possono inoltre esser presenti sudorazioni abbondanti, soprattutto notturne. In alcuni pazienti tali sintomi possono esser assenti ed il sospetto diagnostico emerge dal riscontro di persistenza dell'ematocrito aumentato associato più o meno a leucopiastrinosi. All'obiettività è possibile evidenziare una splenomegalia di entità variabile che normalmente però rappresenta un problema meno rilevante che nella mielofibrosi.

Talora la presentazione della malattia si associa a eventi trombotici che possono colpire sia il versante arterioso che venoso. I pazienti con PV possono inoltre presentare all'esordio o durante il follow-up trombosi in sedi non usuali quali trombosi epatiche (Budd-Chiari), portali e mesenteriche.

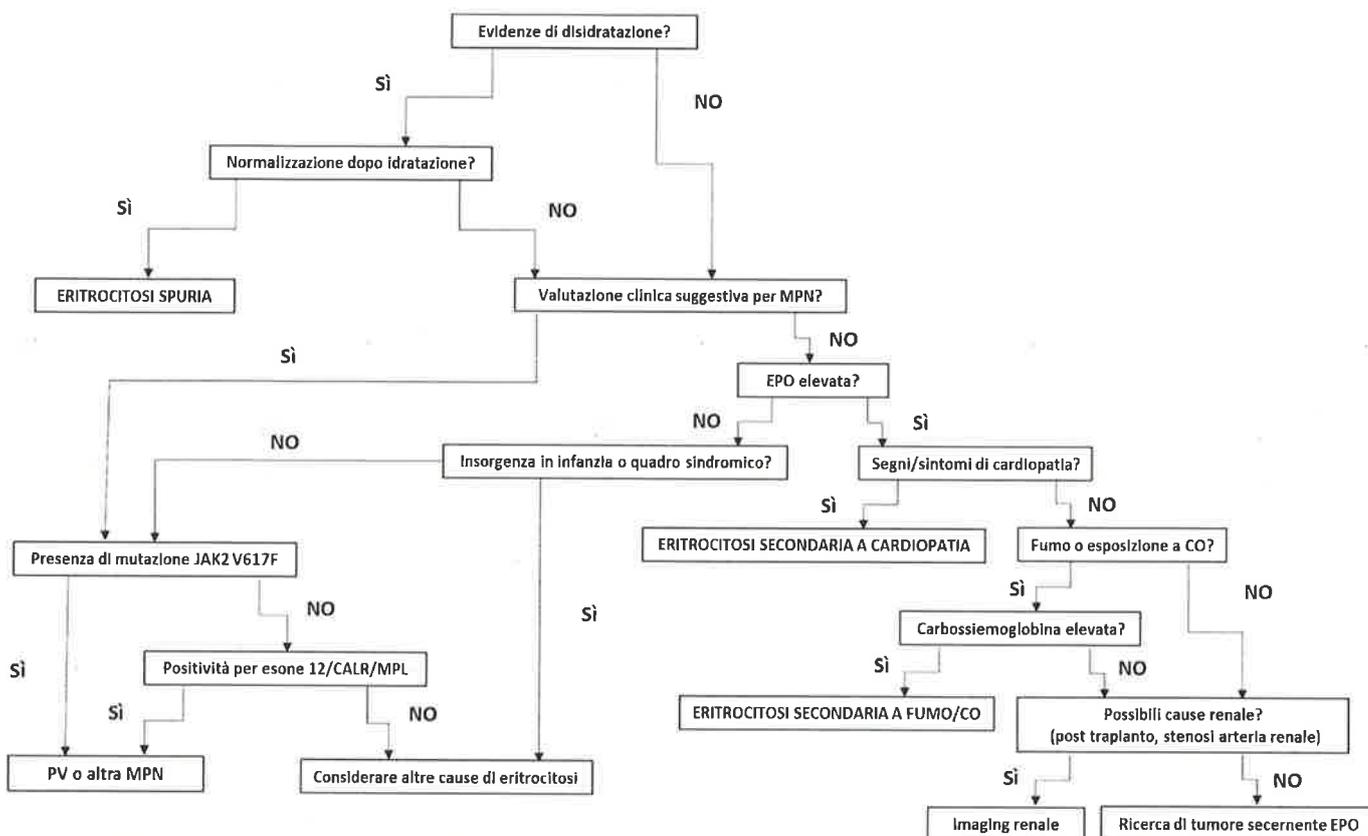
Meno frequenti all'esordio sono invece le manifestazioni emorragiche, legate all'iperviscosità (in particolare le epistassi) o alla terapia profilattica con aspirina (in genere sanguinamenti dal tratto gastroenterico).

Criteri diagnostici

Fondamentale nel percorso diagnostico della PV l'esclusione di un quadro di eritrocitosi non neoplastica. Nella figura sottostante (Fig. 1) è suggerito il percorso da seguire per poter correttamente inquadrare un paziente con poliglobulia. Tra le forme secondarie a stato ipossico, l'esposizione a fumo di sigaretta e l'aumento di CO₂ durante apnee notturne o per permanenza a quote elevate vanno ricordate in quanto facilmente sospettabili con attento rilievo anamnestico.



Figura 1. Flow-chart diagnostica nei pazienti con poliglobulia.



La PV si caratterizza per la presenza in circa il 99% dei casi di una mutazione "driver" a carico del gene JAK2, in particolare nel 97% dei casi è presente la mutazione V617F a carico dell'esone 14 del gene, mentre nel 2% dei casi è presente una mutazione a carico dell'esone 12. Dal punto di vista laboratoristico il tratto distintivo è l'incremento della massa eritrocitaria (che si riflette all'esame emocromocitometrico in un aumento del numero dei globuli rossi, dei valori di ematocrito e di emoglobina). È inoltre possibile una concomitante leucocitosi e piastrinosi in misura variabile. A differenza delle altre NMP a livello midollare vi è un marcato incremento della cellularità con interessamento trilineare (quadro di panmielosi). I criteri diagnostici della classificazione WHO del 2016 sono elencati nella tabella 1 sottostante.

**Tabella 1. Criteri di diagnosi PV**

<u>Criteri maggiori</u> <ol style="list-style-type: none">1. Emoglobina superiore a 16.5 g/dL negli uomini o 16 g/dL nelle donne o ematocrito superiore a 49% negli uomini o 48% nelle donne2. Biopsia midollare con ipercellularità in rapporto all'età e proliferazione trilineare con megacariociti pleomorfi e maturi3. Presenza della mutazione di JAK2
<u>Criteri minori</u> <ol style="list-style-type: none">1. Ridotti livelli di eritropoietina

NOTA: In presenza di emoglobina >18.5 g/dL (o ematocrito 55.5%) negli uomini o Hb >16.5 g/dL (Ht 49.5%) nelle donne la biopsia ossea non è obbligatoria per la diagnosi.

La diagnosi di PV necessita di tutti e tre i criteri maggiori o dei primi due criteri maggiori e del criterio minore.

Rispetto alla versione del 2008 della classificazione WHO, i criteri hanno visto la riduzione dei livelli di emoglobina ed ematocrito e l'obbligatorietà della biopsia ossea quale criterio maggiore per porre diagnosi di PV. Questa modifica deriva da studi che hanno messo in luce come anche in casi con ematocrito più basso rispetto ai livelli posti nel 2008 fosse possibile porre diagnosi di PV sulla base dell'esame istologico ("masked PV"). Inoltre la biopsia ossea fornisce informazioni sui livelli di fibrosi midollare alla diagnosi che possono rappresentare un fattore di rischio per una futura evoluzione in mielofibrosi. Come specificato dalla odierna classificazione WHO 2016, nei casi in cui siano rispettati i precedenti criteri della WHO 2008, la biopsia ossea non risulta obbligatoria ma rimane comunque consigliata, in particolare nei pazienti giovani.

Inquadramento iniziale

Per un corretto inquadramento della PV alla diagnosi è consigliato:

- **anamnesi** completa del paziente con particolare attenzione ai possibili fattori di rischio cardiovascolari e ai pregressi eventi trombotici e/o emorragici
- **esame obiettivo** con particolare attenzione all'identificazione di possibile epatosplenomegalia
- **esami di laboratorio:**
 - emocromo completo con formula e lettura dello striscio di sangue periferico
 - dosaggio eritropoietina
 - esami di funzionalità renale ed epatica
 - LDH
 - uricemia
 - assetto lipidico e glicemia



- **indagini strumentali:**
 - ecografia addome completo
 - RX torace
 - ECG ed eventualmente ecocardiogramma con valutazione specialistica cardiologiche se problematiche note
- **mielocentesi** per morfologia e per analisi citogenetica e **biopsia osteomidollare**
- **ricerca mutazione JAK2 (almeno qualitativa)**

Classificazione del rischio

La PV, come le altre NMP, determina un aumentato rischio di eventi trombotici (6-17%) e di trasformazione mielofibrotica e leucemica. Il rischio di trasformazione leucemica e mielofibrotica non vengono modificato dai trattamenti attualmente disponibili mentre il rischio di eventi trombotici viene ridotto da un adeguato controllo dell'ematocrito e dall'introduzione della terapia citoriduttiva. Nello studio osservazionale prospettico ECLAP, che ha arruolato 1638 pazienti con PV, si è riconosciuto che l'incidenza di complicazioni arteriose e venose era più elevata nei pazienti di età superiore ai 65 anni (5% pazienti per anno) o con una storia di trombosi (4,93% pazienti per anno) rispetto a quelli più giovani senza una storia pregressa di eventi cardiovascolari (2,5% pazienti/anno). Pertanto le due variabili che influenzavano il rischio di trombosi erano l'età e la storia di complicazioni cardiovascolari (CV).

In conclusione si raccomanda che i pazienti con PV debbano essere stratificati in due categorie di rischio CV:

- **basso rischio:** pazienti di età inferiore ai 60 anni che non hanno presentato eventi CV maggiori
- **alto rischio** pazienti con età superiore a 60 anni o storia pregressa di eventi CV.

Altri fattori non sono supportati al momento studi sufficienti per essere annoverati tra i predittori di rischio da utilizzare nella decisione terapeutica.

Degno di nota è il rilievo di piastrinosi, considerata "eccessiva" da molti autori quando la conta è superiore a $1.000 - 1.500 \times 10^9/L$, e associata ad un aumentato rischio emorragico.



Tabella 2. Stratificazione del rischio e algoritmo terapeutico.

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Terapia
Basso	Età inferiore a 60 anni E Assenza di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • Salassi • Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare
Alto	Età uguale o superiore a 60 anni (RR 2.4) O Precedente episodio di trombosi (RR 2.7) RR 7.0 se presenti entrambi	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • Salassi ± citoriduzione • Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare

Trattamento dei pazienti a basso rischio (3, 4)

Il trattamento dei pazienti a basso rischio si basa sulla salassoterapia allo scopo di portare l'ematocrito sotto il valore di 45%, in associazione alla profilassi antiaggregante con aspirina a basso dosaggio (100 mg al giorno).

I salassi devono iniziare prima possibile dalla diagnosi di PV, in particolare nei pazienti con eventi cardiovascolari all'esordio. La procedura consiste nel rimuovere 300-450 ml di sangue per seduta. Nella fase di induzione i salassi potranno esser eseguiti a giorni alterni per raggiungere velocemente il target terapeutico mentre la successiva frequenza dovrà esser stabilita in base all'andamento dell'ematocrito. Non è stato ancora stabilito il numero medio di salassi/annui oltre il quale considerare un eventuale passaggio alla terapia citoriduttrice. In tale decisione andranno comunque attentamente valutati vari fattori quali la sopportazione della procedura di salasso, i sintomi correlati alla sideropenia indotta e la qualità del patrimonio venoso del paziente.



Recentemente è stata posta particolare attenzione ai sintomi correlati alla carenza di ferro indotta (sindrome delle gambe senza riposo, esofagiti, mucositi); sebbene tali manifestazioni possano esser frequenti e fastidiose per il paziente, solo nei casi più gravi è consigliabile la supplementazione marziale, con durata della assunzione molto prudente, monitorando attentamente l'ematocrito dato il possibile rischio di marcato incremento dello stesso.

La profilassi con aspirina a basso dosaggio (100 mg/die) rappresenta un caposaldo della terapia della PV. Il trattamento va usato con cautela nei pazienti con storia emorragica. Nei pazienti con inadeguato controllo dei sintomi microvascolari può esser presa in considerazione la possibilità di assumere l'aspirina due volte al giorno. Sebbene vi siano pochi dati a supporto di antiaggreganti diversi, nei casi di pazienti intolleranti o con controindicazione all'ASA si può considerare la terapia con Clopidogrel 75 mg/die o con Ticlopidina 250 mg x2/die. Risulta comunque fondamentale oltre alla salassoterapia in associazione all'aspirina profilattica l'attento controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolari e l'eliminazione in particolare del fumo.

Trattamento dei pazienti ad alto rischio

Nei pazienti ad alto rischio la terapia consiste nell'introduzione della terapia citoriduttiva con idrossiurea, oltre alla salassoterapia in associazione alla profilassi con ASA.

Li'idrossiurea, chemioterapico antimetabolita, è l'agente citoriduttivo più largamente impiegato nelle malattie mieloproliferative croniche, con azione mielosoppressiva su tutte le filiere emopoietiche. Il dosaggio iniziale va da **500-1.000 mg/die**, adattato successivamente in relazione alla risposta e/o alla tossicità.

L'idrossiurea ha dimostrato in vari studi di fase II e III di esser efficace in prevenzione primaria e secondaria rispetto agli eventi trombotici sia arteriosi che venosi. Il trattamento convenzionale prevede una dose iniziale di 1 g/die che andrà successivamente titolata in base ai valori dell'ematocrito e della tolleranza al trattamento. Sebbene in passato siano stati sollevati vari dubbi sul rischio di leucemogenesi associato ad una terapia cronica con idrossiurea, in realtà è stato dimostrato tale rischio solo in paziente precedentemente trattati con somministrazione sequenziale di farmaci alchilanti mentre non è stato dimostrato un aumento del rischio nei pazienti tratti con solo idrossiurea nella loro storia di malattia. Nel trattamento cronico con idrossiurea particolare attenzione andrà rivolta alle possibili complicanze a lungo termine del trattamento come la comparsa di tossicità muco-cutanea o l'insorgenza di ulcere malleolari, talora con necessità di interventi dermatologici specifici. Da segnalare inoltre l'aumentato rischio di neoplasie cutanee di tipo non melanomatoso.

Una minoranza dei pazienti (15%-20%) può risultare intollerante o resistente alla terapia con idrossiurea.



Trattamento dei pazienti intolleranti/resistenti a terapia con idrossiurea

Ruxolitinib

Fra i farmaci innovativi, il ruxolitinib, JAK1/2 inibitore, è stato approvato dalla FDA e dall'EMA per il trattamento della mielofibrosi e nel 2014 per la PV, ed è attualmente disponibile da inizio 2018 anche in Italia per i pazienti con PV refrattari o intolleranti a idrossiurea.

È stato testato in pazienti resistenti o intolleranti alla HU. Un primo studio di fase II, ha ottenuto risposte ematologiche complete e parziali nel 97% dei pazienti e questi dati iniziali sono stati confermati in un trial clinico di fase III (RESPONSE trial), in cui ruxolitinib è stato confrontato con la migliore terapia disponibile in pazienti con voluminosa splenomegalia e resistenti/intolleranti alla HU. Il farmaco ha dimostrato di ridurre in maniera significativa i salassi, la splenomegalia e di migliorare i sintomi correlati alla malattia. Simili risultati sono stati ottenuti in pazienti con PV che non presentavano all'esordio splenomegalia e confermano l'efficacia e il favorevole profilo efficacia/sicurezza del farmaco. Questi due trial non sono stati disegnati per dimostrare una statisticamente significativa riduzione delle complicanze vascolari e pertanto rimane ancora incerto se ruxolitinib abbia una attività antitrombotica di rilevanza clinica.

Busulfano

Il busulfano, a dosi intermittenti, è un farmaco che può rientrare nella terapia della PV unicamente nei pazienti di età superiore ai 75-80 anni. Questo alchilante, potenzialmente leucemogenico quando assunto in maniera continua per lunghi periodi, non è consigliabile nei pazienti più giovani. Distribuito in compresse da 2 mg, attualmente è prescrivibile in fascia C.

Interferone-alfa

Sebbene vari studi abbiano dimostrato l'efficacia dell'interferone alfa nel trattamento delle NMP attualmente in Italia l'interferone non è registrato per il trattamento della PV. Studi clinici hanno riportato che la forma peghilata può indurre una risposta ematologica e molecolare duratura, con buona tolleranza.



7. ERITROCITOSI IDIOPATICA

Definizione

Si definisce eritrocitosi l'incremento della massa dei globuli rossi superiore al 125% del valore previsto per la massa corporea del paziente. Tale incremento si manifesta, usualmente, con valori di emoglobina superiori a 16.5 g/dL nel maschio e 16 g/dL nella femmina, o di ematocrito superiori a 49% nel maschio e 48% nella femmina. Tali dati emocitometrici, che costituiscono i riferimenti nella classificazione WHO 2016 per definire la eritrocitosi andrebbero, formalmente, correlati con la misurazione della massa dei globuli rossi, ma rappresentano comunque una utile guida clinica.

Diagnosi differenziale (5, 6)

La diagnosi di Eritrocitosi Idiopatica (EI) è di esclusione, è cioè una eritrocitosi assoluta per la quale non sono state identificate cause evidenti. Devono essere pertanto escluse le eritrocitosi *Primarie*, che possono essere congenite (mutazioni del recettore per eritropoietina) e acquisite (Policitemia Vera, associata a mutazione JAK2 e di esone 12) e le eritrocitosi *Secondarie*, a loro volta pure suddivise in forme congenite (mutazioni nella via che regola la sensibilità all'ossigeno; emoglobina ad alta affinità per ossigeno; deficit 2,3 difosfiglicerato) e in forme acquisite (da secrezione appropriata di EPO, esempio da ipo-ossigenazione, e da secrezione inappropriata, di origine neoplastica). Le EI possono avere valori ridotti di EPO, suggerendo una genesi primaria, in circa 1/3 dei casi, o normali/aumentati, nel 2/3 rimanenti, con ipotesi di concomitante causa secondaria, non identificata.

Clinica

Pazienti con EI sono usualmente asintomatici; possono presentare disturbi clinici associati a iperviscosità (cefalea soprattutto) in una piccola porzione di casi. Un recente studio retrospettivo (7), condotto in pazienti con assenza di mutazioni di JAK2 e esone 12, ha evidenziato un basso rischio di eventi trombotici e emorragici.

Terapia

Non sono disponibili studio di intervento con farmaci antiaggreganti e con salasso-terapia. L'approccio è pertanto pragmatico, e andranno empiricamente seguiti i criteri elencati nel box che segue.

Controindicata la terapia citoriduttiva farmacologica
La assunzione di aspirina può essere presa in considerazione, in assenza di controindicazioni, come profilassi primaria e secondaria
Deve essere eseguito il controllo dei fattori di rischio atero-trombotico, come abolizione del fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito
Appare ragionevole mantenere, tramite salasso-terapia, valori di ematocrito < 55% e raggiungere target < 45% in pazienti con precedenti di trombosi o sintomi da iperviscosità.



8. TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

La TE è una neoplasia mieloproliferativa cronica Philadelphia-negativa (NPM), caratterizzata da trombocitosi e aumentato rischio di trombosi o emorragie. Nonostante il decorso clinico sia generalmente indolente, una quota di pazienti può andare incontro a trasformazione leucemica o fibrotica.

Epidemiologia

L'incidenza annuale stimata della TE è di 0,6- 2,5 casi su 100.000, mentre la prevalenza è di 24 casi su 100.000. Le donne sono più colpite rispetto agli uomini (con un rapporto approssimativo di 2: 1). Inoltre, mentre l'età media alla diagnosi è di 60 anni, una percentuale significativa di pazienti (circa il 20%) viene diagnosticata in soggetti di età inferiore a 40 anni. La TE rispetto a PV e MFI, ha una prognosi a lungo termine più favorevole, con una sopravvivenza attesa di 19,8 anni (rispetto a 14 anni nel PV e 5,9 anni nel MFI). Allo stesso modo, l'incidenza cumulativa della trasformazione leucemica è inferiore nella TE (3,8%) rispetto a PV (6,8%) e MFI (14,2%), così come la probabilità di evoluzione verso una mielofibrosi (9,2% vs 21% della PV).

Inquadramento clinico (1)

I pazienti con trombocitemia essenziale possono essere asintomatici e il sospetto diagnostico viene formulato sulla base del riscontro di piastrinosi all'emocromo. In circa un terzo dei casi sono presenti sintomi vasomotori, come cefalea, vertigini, ronzii, parestesie periferiche, disturbi della vista, livedo reticularis e fenomeni Raynaud-simili, o eritromelalgia. Sono invece rari i sintomi sistemici e la presenza di epatosplenomegalia. Virtualmente, tutti i distretti dell'apparato vascolare possono essere interessati da eventi trombotici, ma le più comuni manifestazioni sono: trombosi a carico delle arterie o delle vene mesenteriche, sindrome di Budd-Chiari (trombosi delle vene sovra-epatiche), trombosi della vena porta o della vena splenica, infarto del miocardio, trombosi venosa profonda, ictus cerebri e trombosi dei vasi retinici. La trombosi può causare aborti spontanei ricorrenti. In caso di presenza di piastrinosi importante (conta piastrinica $> 1.000 \times 10^9/L$) si può instaurare un difetto emostatico per acquisita alterata funzione piastrinica (von Willebrand acquisito) con conseguente diatesi emorragica cutanea e mucosa.

Percorso diagnostico

Per un corretto inquadramento di una piastrinosi si raccomanda un'approfondita anamnesi ed una serie di approfondimenti volti ad escludere potenziali cause di trombocitosi reattive, quali carenza di ferro, anemie emolitiche, neoplasie, processi infiammatori cronici, infezioni, splenectomia, asplenie funzionali, farmaci (tabella 3).



Tabella 3. Indagini suggerite per l'inquadramento di una piastrinosi

Procedura	Livello di raccomandazione
Anamnesi accurata, escludere potenziali cause di trombocitosi reattive	Obbligatorio
Esame obiettivo per valutare in particolare la presenza di splenomegalia	Obbligatorio
Esami di laboratorio: Emocromo con formula, ferritina, reticolociti, saturazione della transferrina, LDH, bilirubina, aptoglobina, transaminasi, creatinina, PT, PTT, protidogramma, proteina C-reattiva, eritropoietina	Obbligatori
Biopsia osteomidollare	Obbligatorio
Striscio midollare colorato con <i>May-Grünwald Giemsa</i> per valutazione displasia	Raccomandato
Striscio midollare colorato con <i>PERLS</i> per conteggio sideroblasti ad anello	Raccomandato in presenza di anemia ed evidenza di displasia
Analisi del cariotipo	Raccomandato
Ricerca mutazione V617F di JAK2 (o MPL, CARL)	Obbligatorio
Ricerca trascritto BCR-ABL	Raccomandato in caso di assenza delle mutazioni "driver"
Studio NGS per neoplasie mieloidi	Raccomandato in caso di assenza delle mutazioni "driver"
Striscio periferico (per valutazione left shift, monocitosi, eosinofilia, basofilia, displasia,)	Obbligatorio
Indagini radiologiche: Valutazione dell'addome mediante ecografia	Raccomandato

Per la diagnosi di TE è necessario riferirsi ai criteri diagnostici della WHO 2016 (tabella 4).



Tabella 4. Criteri WHO2016 per la diagnosi di trombocitemia essenziale.

Criteri maggiori

1. Conta PLT > 450x10⁹/L
2. Biopsia midollare coerente con proliferazione megacariocitaria caratterizzata da megacariociti di dimensioni aumentate, maturi e con nuclei iperlobati. Assenza di *left shift* della granulopoiesi e/o della eritropoiesi, assenza di fibrosi reticolinica di grado >1.
3. assenza dei criteri WHO per leucemia mieloide cronica Ph+, policitemia vera, mielofibrosi primaria, sindromi mielodisplastiche o altre neoplasie mieloidi
4. presenza di mutazione di JAK2, CALR o MPL

Criteri minori

1. presenza di un marker clonale (i.e. anormalità del cariotipo)
2. assenza di evidenza di trombocitosi reattiva

Sono richiesti tutti e quattro i criteri principali o i primi tre criteri principali e un criterio minore.

Le mutazioni somatiche JAK2 (50-65%), CALR (15-30%), MPL (4-8%) vengono riscontrate in circa il 70-90% dei pazienti. Nel caso di negatività delle mutazioni driver, possono essere ricercate tramite metodica NGS mutazioni non driver (TET2, ASXL1, SF3B1, TP53, EZH2), mutazioni non canoniche di MPL esterne all'esone 10 e mutazioni germinali di JAK2, MPL o THPO.

Percorso terapeutico

Il trattamento della TE è indirizzato alla prevenzione delle complicanze trombotiche/emorragiche e al controllo dei sintomi correlati alla malattia (cefalea, vertigini, disturbi della vista, disestesie). Le opzioni terapeutiche disponibili non hanno dimostrato di prolungare la sopravvivenza né di prevenire la trasformazione della malattia in fase blastica o mielofibrosi post-ET.

Il programma terapeutico è stabilito in base al profilo di rischio, definito attualmente da due sistemi prognostici: lo score IPSET per la sopravvivenza e lo score IPSET-t per il rischio trombotico (8,9) (**Tabella 5**).



Tabella 5. Score IPSET ed IPSET-t.

<i>IPSET</i>			
	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
<i>Età Trombosi Globuli Bianchi</i>	Età <60aa No <11x10 ⁹ /L	Sì ≥11x10 ⁹ /L	Età ≥60aa
<i>Score Categoria di Rischio Sopravvivenza (anni)</i>	0 Bassa Mediana non raggiunta	1-2 Intermedia 24,5	3-4 Alta 13,8

<i>IPSET- thrombosis score</i>			
<i>Rischio molto basso</i>	<i>Rischio basso</i>	<i>Rischio intermedio</i>	<i>Rischio alto</i>
Età <60aa No eventi trombotici Mut JAK2/MPL assenti	Età <60aa No eventi trombotici Mut JAK2/MPL presenti	Età >60aa No eventi trombotici Mut JAK2/MPL assenti	Eventi trombotici o Età >60aa Mut JAK2/MPL presenti

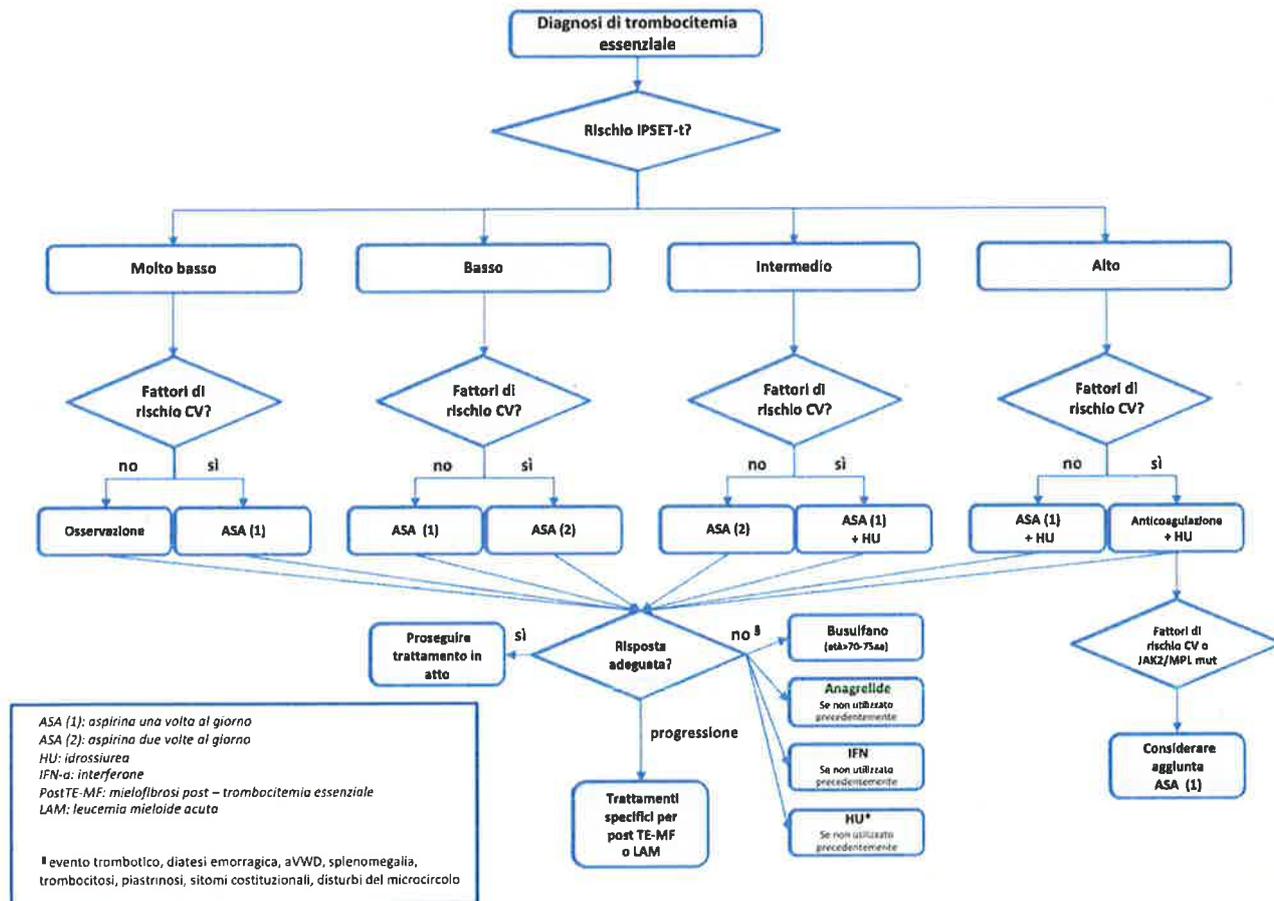
Si segnala la possibilità di calcolare online i due score ai seguenti indirizzi web:

<http://www.siematologia.it/LG/IPSET/IPSET.htm>

<http://www.siematologia.it/LG/IPSET%20thrombosi/IPSET%20thrombosi.htm>



Figura 2. Flow chart terapeutica Trombocitemia Essenziale





1- Rischio IPSET-t molto basso

I pazienti che ricadono in questa classe di rischio possono essere sottoposti a semplice osservazione clinica, riservando il trattamento con aspirina in caso di presenza di fattori di rischio cardiovascolari. Inoltre, poiché in questa categoria sono inclusi pazienti con mutazione di CALR o tripli negativi, spesso associati a elevate conte piastriniche, il rischio prevalente è di natura emorragica più che trombotica. In presenza di diatesi emorragica, può essere preso in considerazione un trattamento citoriduttivo.

2- Rischio IPSET-t basso

I pazienti inclusi in questa categoria hanno indicazione a terapia con aspirina. Recentemente, è stato proposto di ottimizzare il trattamento antiaggregante ricorrendo alla doppia somministrazione giornaliera, soprattutto in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, alla luce di una inadeguata inibizione della sintesi del trombossano con la monosomministrazione, dato l'elevato turnover piastrinico; è in corso studio prospettico che potrà validare tale pratica di profilassi.

3- Rischio IPSET-t intermedio

I pazienti che ricadono in questo gruppo hanno indicazione a terapia antiaggregante. In assenza di fattori di rischio cardiovascolare può essere considerata l'astensione dal trattamento citoriduttivo in quanto il rischio di trombosi è prossimo a quello dei pazienti a basso IPSET-t.

4- Rischio IPSET-t alto

In questa categoria è raccomandato l'utilizzo combinato di terapia antiaggregante (considerando la possibilità della doppia somministrazione giornaliera di aspirina in caso di evento trombotico arterioso, ma si tenga presente l'attuale assenza di dati da studi di intervento a disegno prospettico che abbiano validato tale schema) e citoriduttiva. In pazienti che presentino un evento trombotico venoso è consigliata la prosecuzione della terapia anticoagulante a lungo termine, eventualmente associata, in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, a terapia antiaggregante.

I sintomi microvascolari (mal di testa, vertigini ed eritromelalgia) persistenti nonostante l'utilizzo di aspirina una volta al giorno rappresentano un'indicazione ragionevole per un potenziamento della terapia a due volte al giorno, fatto salvo che la conta piastrinica sia $<1.000 \times 10^9/L$. Pur non essendo considerati generalmente eventi trombotici ai fini della classificazione del rischio, i disturbi del microcircolo in casi selezionati possono essere passibili di trattamenti più aggressivi, inclusi gli agenti citoriduttivi.

**Terapia antiaggregante (4,10)**

L'**aspirina** (ASA) a basse dosi (40-100mg/die) è il trattamento antiaggregante di prima scelta. In presenza di intolleranza o controindicazioni all'ASA, potrà essere considerato il **clopidogrel** (75 mg/die). Vi sono pochi dati a disposizione sulla **ticlopidina** (250 mg x2/die).

Terapia citoriduttiva*Idrossiurea*

Il trattamento a lungo termine con idrossiurea può associarsi alla comparsa di alterazioni cutanee e del cavo orale. Alcune, come la pigmentazione delle unghie, della cute e del cavo orale, la xerosi cutanea, le ulcere della bocca e l'ittiosi non richiedono la sospensione del trattamento. Le ulcere cutanee invece possono rappresentare un effetto collaterale significativo del farmaco; sono spesso localizzate vicino ai malleoli o nelle gambe, sono dolorose e talvolta evolvono in necrosi. Insorgono più frequentemente negli anziani o nelle donne, in pazienti trattati con una dose superiore a 1 g al giorno per almeno 1 anno. La sospensione dell'idrossiurea porta generalmente alla guarigione completa e alla remissione del dolore. Meno frequenti sono i sintomi del tratto gastroenterico come stomatite, anoressia, nausea, vomito, diarrea e stipsi; possono manifestarsi inoltre febbre, cefalea e vertigini. Raramente si può avere disuria, alopecia e oligospermia; azoospermia ed oligospermia sono solitamente reversibili. Sono stati riportati rari casi di pneumopatie interstiziali acute e fibrosi polmonare. È segnalato inoltre il rischio di neoplasie cutanee, come basaliomi e carcinomi a cellule squamose, per cui si raccomanda monitoraggio clinico.

Terapia di seconda linea in pazienti intolleranti o resistenti a idrossiurea.

Qualora la terapia con idrossiurea non produca un soddisfacente controllo della malattia, oppure il paziente risulti intollerante al trattamento (**Tabella 6**), si suggerisce il passaggio ad altre terapie.

Tabella 6: Definizione di resistenza/intolleranza a idrossiurea.

Criteri ELN per la definizione di resistenza o intolleranza ad idrossiurea
Piastrine > 600 x 10⁹/L dopo 3 mesi di trattamento con almeno 2 gr/die idrossiurea
Piastrine > 400 x 10⁹/L e leucociti < 2,5x 10⁹/L o emoglobina < 10 g/dL a qualsiasi dose di idrossiurea
Presenza di ulcere agli arti inferiori o altre manifestazioni mucocutanee severe
Febbre correlata a idrossiurea.



Anagrelide

Il meccanismo d'azione di questa molecola non è stato ancora del tutto chiarito: studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato la capacità di rallentare sia la maturazione dei megacariociti, incrementando sia la quota di precursori immaturi che il turnover piastrinico. L'anagrelide non esplica alcuna attività sulla sintesi del DNA, pertanto non determina effetti sulla maturazione e differenziazione del compartimento staminale midollare.

Da scheda tecnica è indicato per la riduzione della conta piastrinica elevata nei pazienti con TE a rischio, intolleranti o resistenti al trattamento in corso; l'indicazione in legge 648 (G.U. 04/03/14 n. 52) prevede la possibilità di somministrare anagrelide in pazienti di età inferiore a 40 anni come terapia di prima linea. La dose iniziale di anagrelide raccomandata è di **1 mg/die**, da somministrare per via orale in due dosi separate (0,5 mg/dose). Dopo una settimana è possibile titolare la dose, caso per caso, per pervenire alla dose minima efficace per ridurre e/o mantenere la conta piastrinica al di sotto di $600 \times 10^9/l$. La dose singola massima consigliata non deve superare 2,5 mg. Tipicamente si osserva un calo della conta piastrinica entro 14 – 21 giorni dall'avvio del trattamento.

Anagrelide deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT. Per tutti i pazienti si raccomanda un esame cardiovascolare pre-trattamento, comprendente un ECG basale ed ecocardiogramma.

Considerato il potenziale effetto sinergico antiaggregante, occorre valutare i potenziali rischi dell'uso concomitante di anagrelide e acido acetilsalicilico, in particolare nei pazienti con profilo di rischio elevato per emorragia. Gli effetti del cibo sulla biodisponibilità non sono considerati clinicamente rilevanti per l'uso di anagrelide. Gli effetti collaterali più frequenti sono la cefalea, palpitazioni, ritenzione di liquidi e nausea e diarrea.

Busulfano

Chemioterapico alchilante impiegato in molte malattie mieloproliferative croniche, per la sua azione citoriduttiva. È indicato nel trattamento della TE, PV, MFI e leucemia mieloide cronica. Utilizzato prevalentemente dalla seconda linea, in presenza di intolleranza o resistenza a idrossiurea o altri trattamenti. Per il rischio leucemogenico, viene usualmente impiegato in pazienti di età superiore a 70-75 anni. Il dosaggio iniziale consigliato nella TE è di **2-4 mg/die**. È necessario un accurato monitoraggio ematologico in quanto la mielotossicità, in assenza di interruzione tempestiva del farmaco, può essere prolungata. È comunque da evitare un trattamento continuativo. Gli effetti collaterali più frequenti oltre alla tossicità ematologica, sono l'iperpigmentazione cutanea, la polmonite interstiziale e fibrosi polmonare, cataratta, nausea, vomito, ulcere in cavo orale. Distribuito in compresse da 2 mg, attualmente è prescrivibile in fascia C.



Interferone alfa

Molecola con meccanismo d'azione pleiotropico immunomodulante, prescrivibile attraverso legge 648 (G.U. 28/05/07 n. 122) per il trattamento della TE per i pazienti non candidabili ai trattamenti disponibili. La dose iniziale è di **3MU x 3 volte/settimana**, somministrato per via sottocutanea, da titolare successivamente in base alla risposta ematologica ed agli effetti collaterali. Per evitare i sintomi flu-like si suggerisce l'assunzione di paracetamolo 1 gr. Le tossicità più rilevanti, anche se rare, sono a carico del sistema nervoso centrale, con rischio di sviluppo di depressione, ideazioni suicidarie, comportamenti aggressivi. Si segnala inoltre il rischio di tireopatie autoimmuni. In considerazione dell'assenza di rischio mutageno o teratogeno, interferone alfa rappresenta una valida opzione terapeutica in gravidanza e in soggetti di età inferiore a 40 anni.



9. MIELOFIBROSI

La MFP è una neoplasia mieloproliferativa cronica che può esordire *de novo* o rappresentare l'evoluzione di una precedente PV o TE. Si riconoscono inoltre una fase iniziale pre-fibrotica e una fase avanzata (definite nella classificazione WHO 2016 rispettivamente "pre-fibrotic" e "overt"). Recentemente sono stati sviluppati modelli prognostici differenziati per la MFP e per le forme secondarie (MFS). Le considerazioni terapeutiche sono largamente sovrapponibili nei due gruppi.

Epidemiologia

La MFP è una malattia rara, con un'incidenza di 0,5-1,5 casi per 100.000/anno. L'incidenza della fase pre-fibrotica è più incerta dato che l'entità è stata variabilmente definita e riconosciuta negli anni, e solo dal 2016 ha trovato classificazione istologica definitiva: le casistiche di alcuni centri di riferimento internazionali indicano che rappresenti il 30-50% di tutte le MFP. L'evoluzione da TE a MFS è rara, mentre l'evoluzione da PV a MFS avviene nel 20-25% dei casi. L'età di insorgenza mediana della MFI è attorno ai 60-65 anni, il 10% circa si manifesta prima dei 40 anni.

Inquadramento clinico (1)

I pazienti in fase iniziale (pre-fibrotica) possono essere asintomatici e il sospetto diagnostico viene formulato sulla base di alterazioni dell'emocromo (piastrinosi, leucocitosi, anemia) o più raramente per segnalazione di leucoeritroblastosi allo striscio periferico, splenomegalia o inspiegato aumento della LDH. Nella fase avanzata dominano i sintomi costituzionali da iperattivazione citochinica (febbre, sudorazioni, calo ponderale, cachessia) e l'emopoiesi extramidollare, quasi sempre a carico della milza e con gradi variabili di frequenza in altri organi (fegato, linfonodi, tratto gastrointestinale, pleura e polmoni, reni, cute e tessuti molli). Nell'arco del primo anno dalla diagnosi la quota di pazienti con sintomi sistemici, blasti circolanti, anemia, piastrinopenia, leucopenia e quella dei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale aumenta significativamente rispetto alla diagnosi, indicando la tendenza della patologia alla progressione.

Percorso diagnostico

La diagnosi si pone in base ai criteri diagnostici della WHO 2016.



Tabella 7: criteri di diagnosi per MFP

Mielofibrosi pre-fibrotica	Mielofibrosi avanzata
<p><u>Criteri maggiori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. proliferazione megacariocitaria con atipia, in assenza di fibrosi reticolinica di grado >1, con aumento della cellularità midollare, iperplasia granulocitaria e (spesso) ridotta eritropoiesi 2. assenza dei criteri WHO per leucemia mieloide cronica Ph+, policitemia vera, sindromi mielodisplastiche o altre neoplasie mieloidi 3. presenza di mutazione di JAK2, CALR o MPL <i>oppure</i> presenza di un altro marker clonale <i>oppure</i> assenza di fibrosi reattiva midollare 	<p><u>Criteri maggiori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. proliferazione megacariocitaria con atipia, accompagnata da fibrosi reticolinica o collagene di grado 2 o 3 2. assenza dei criteri WHO per leucemia mieloide cronica Ph+, policitemia vera, sindromi mielodisplastiche o altre neoplasie mieloidi 3. presenza di mutazione di JAK2, CALR o MPL <i>oppure</i> presenza di un altro marker clonale <i>oppure</i> assenza di fibrosi reattiva midollare
<p><u>Criteri minori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. anemia non attribuibile ad altre cause 2. leucocitosi $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. splenomegalia palpabile 4. LDH oltre i limiti superiori di norma 	<p><u>Criteri minori</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. anemia non attribuibile ad altre cause 2. leucocitosi $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. splenomegalia palpabile 4. LDH oltre i limiti superiori di norma
<p>La diagnosi richiede in entrambi i casi tutti i 3 criteri maggiori e almeno 1 criterio minore confermato.</p>	

I criteri diagnostici maggiori per porre diagnosi di MFS sono una diagnosi di PV o TE precedentemente formulata secondo i criteri WHO e la documentazione di fibrosi midollare moderata o severa. La diagnosi di MFS richiede anche la presenza di almeno 2 criteri diagnostici minori tra: anemia (o abolizione del fabbisogno di salassi nella PV), splenomegalia ingravescente, leucoeritroblastosi, sviluppo di sintomi costituzionali, aumento della LDH.

Score prognostico e stratificazione dei pazienti (11)

Mielofibrosi Primaria

Nella MFP si considerano 3 principali modelli prognostici: l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS) e il *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) si basano su variabili cliniche e si applicano rispettivamente alla diagnosi e durante il decorso della malattia per ripuntualizzare la prognosi; il *Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System 70* (MIPSS70) si basa su variabili cliniche e genetico-molecolari nei pazienti in età inferiore o uguale a 70 anni. La necessità di disporre di informazioni derivanti da indagini molecolari non disponibili in tutti i laboratori rende lo score MIPSS70 non applicabile nella routine a tutti i pazienti, tuttavia va considerato specie nei pazienti più giovani perché la definizione di un profilo di rischio molecolare elevato in assenza di segni clinici di prognosi sfavorevole può condizionare una scelta terapeutica di tipo trapiantologico. Inoltre, circa un terzo dei pazienti con MFP presenta un cariotipo anormale e alcune anomalie citogenetiche (cariotipo complesso, +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), riarrangiamenti che coinvolgono 11q23) hanno significato prognostico sfavorevole.



Tabella 8: score di rischio nella mielofibrosi primaria

Fattore di rischio	IPSS	DIPSS	MIPSS
Età >65 anni	1 punto	1 punto	-
Sintomi sistemici	1 punto	1 punto	1 punto
Hb <10 g/dL	1 punto	2 punti	1 punto
Leucociti >25x10 ⁹ /L	1 punto	1 punto	2 punti
Blasti circolanti ≥1%	1 punto	1 punto	-
Piastrine <100x10 ⁹ /L	-	-	2 punti
Blasti circolanti ≥2%	-	-	1 punto
Fibrosi grado ≥2	-	-	1 punto
Assenza di CALR mutato	-	-	1 punto
Presenza di HMR*	-	-	1 punto
Presenza di >1 HMR*	-	-	2 punti
Classificazione			
Rischio basso	0 punti (OS 11,3 anni)	0 punti (OS >20 anni)	0-1 punti (OS 27,2 anni)
Rischio intermedio-1	1 punto (OS 7,9 anni)	1-2 punti (OS 14,2 anni)	2-4 punti (OS 7,1 anni)
Rischio intermedio-2	2 punti (OS 4 anni)	3-4 punti (OS 4 anni)	
Rischio alto	≥3 punti (OS 2,3 anni)	5-6 punti (OS 1,5 anni)	≥5 punti (OS 2,3 anni)

* HMR: mutazioni ad alto rischio molecolare (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2)

Mielofibrosi secondaria

Nella MFS si considera il modello prognostico *Myelofibrosis Secondary to PV and ET Collaboration-Prognostic Model* (MYSEC-PM). L'indicazione a ruxolitinib si basa anche nelle MFS sul rischio IPSS, ma la valutazione dello score MYSEC-PM può guidare più appropriatamente di IPSS e DIPSS la scelta trapiantologica.

Tabella 9: score di rischio nella mielofibrosi secondaria

Fattore di rischio	Punteggio	
Età alla diagnosi	0,15 punti per anno di età	
Sintomi sistemici	1 punto	
Hb <11 g/dL	2 punti	
Piastrine <150x10 ⁹ /L	1 punto	
Blasti circolanti ≥3%	2 punti	
Assenza di mutazioni di CALR	2 punti	
Classificazione		
Rischio basso	<11 punti	OS mediana non raggiunta
Rischio intermedio-1	11-13 punti	OS mediana 9,3 anni
Rischio intermedio-2	14-15 punti	OS mediana 4,5 anni
Rischio alto	≥16 punti	OS mediana 2 anni



In sintesi, gli esami per la diagnosi e la valutazione prognostica dei pazienti con mielofibrosi sono:

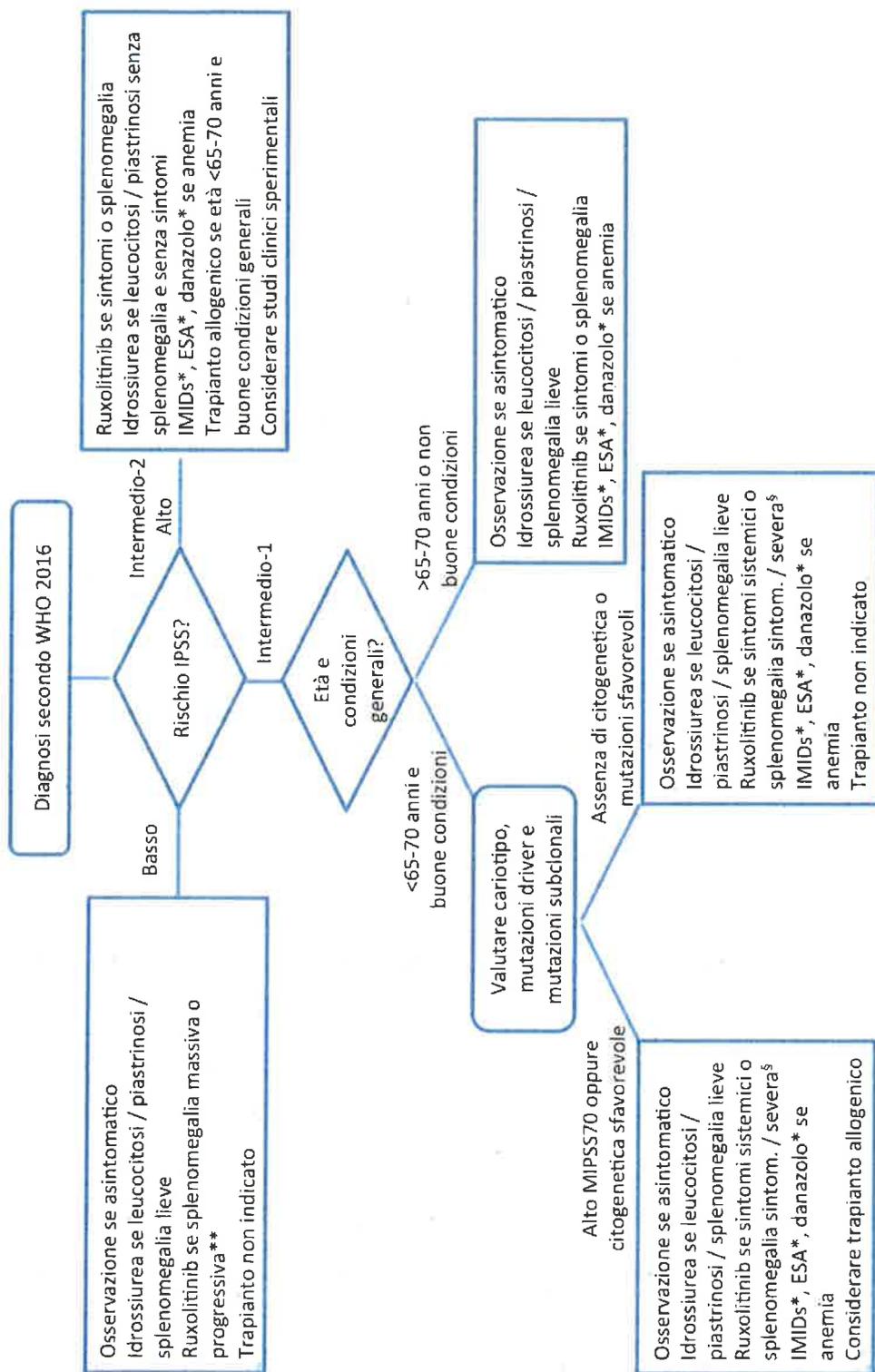
striscio periferico per quantificazione blasti circolanti	<i>obbligatorio</i>
biopsia osteomidollare con valutazione del grado di fibrosi	<i>obbligatorio</i>
cariotipo da sangue midollare	<i>raccomandato (se età <65-70)</i>
ricerca mutazioni driver (JAK2, MPL, CALR)	<i>obbligatorio</i>
ricerca mutazioni subclonali ad alto rischio molecolare	<i>raccomandato in casi selezionati (se JAK/MPL/CALR wild type per valutare marker clonali; nei pazienti a rischio intermedio-1 per calcolare il rischio MIPSS70)</i>

Flow-chart terapeutica (3,4,12)

Il fenotipo clinico della mielofibrosi è molto variabile e non si può indicare una terapia standard di prima linea uguale per tutti i pazienti. Le considerazioni terapeutiche si basano in base al rischio prognostico e in base ai problemi clinici (in particolare anemia, splenomegalia e sintomi sistemici).



Figura 3: flow-chart terapeutica per MFP



* Indicazione off-label ** indicazione attualmente non rimborsata in Italia
 § splenomegalia sintomatica: determinante sintomi locali quali dolore in ipocondrio sinistro o sazietà precoce; splenomegalia severa: palpabile >15 cm oltre l'arco costale
 IMiDs: farmaci immunomodulanti (talidomide, lenalidomide). ESA: eritropoietina.



Il trattamento con ruxolitinib può determinare anemia e piastrinopenia soprattutto durante i primi 3-6 mesi di terapia, con possibile necessità di supporto trasfusionale, sospensione o riduzione della dose. Emorragie severe sono rare ma alcuni pazienti (con comorbidità severe, concomitante neoplasia, pregressa storia di ictus o emorragie, in terapia antiaggregante o anticoagulante) devono essere monitorati con attenzione. Si è osservata un'aumentata incidenza di infezioni gravi e opportunistiche legate all'uso di ruxolitinib, più frequente durante i primi 6 mesi di terapia. Prima di iniziare il trattamento con ruxolitinib è raccomandata in tutti i pazienti anamnesi infettivologica, includente screening per HBV, HCV e TBC. I pazienti a rischio di riattivazione di HBV devono ricevere profilassi con lamivudina durante il trattamento con ruxolitinib. I pazienti a rischio di riattivazione micobatterica devono ricevere un profilassi con isoniazide per 6-9 mesi prima o insieme al trattamento con ruxolitinib. Va considerata profilassi con aciclovir nei pazienti che prima o durante il trattamento con ruxolitinib abbiano sviluppato infezioni da herpesvirus ricorrenti o severe.

Il trattamento con ruxolitinib può essere continuato fino a quando il rapporto beneficio-rischio rimane positivo. Non esiste una definizione univoca di resistenza a ruxolitinib che ne giustifichi l'interruzione. La scheda tecnica del farmaco indica che il trattamento deve essere interrotto dopo 6 mesi se dall'inizio della terapia non c'è stata riduzione delle dimensioni della milza o miglioramento nei sintomi; per i pazienti che hanno dimostrato un certo grado di miglioramento clinico, si raccomanda che la terapia con ruxolitinib venga interrotta se i pazienti presentano un aumento del 40% della lunghezza della milza rispetto alla dimensione al basale (all'incirca equivalente ad un aumento del 25% del volume della milza) e non mostrano più un miglioramento tangibile dei sintomi correlati alla malattia. Non vi sono attualmente farmaci indicati in seconda linea dopo fallimento di ruxolitinib. Nei pazienti candidabili a trapianto allogenico (utile considerare il "Myelofibrosis Transplant Scoring System" per una identificazione dei pazienti, riferimento 13) con splenomegalia massiva resistente o refrattaria a ruxolitinib la splenectomia può aumentare la probabilità di attecchimento e ridurre quella di ricaduta post-trapianto.

La trombosi può essere una complicazione della MFP; fattori predisponenti sono età avanzata, la presenza di mutazione di JAK2 e la leucocitosi. Dato il rischio competitivo con morte da altre cause, non è tuttavia considerata il problema principale, come per PV e ET. L'uso per profilassi primaria di agenti antiaggreganti non è raccomandata con chiara evidenza. E' pratica corrente proseguire con aspirina nelle forme evolute da PV e ET, in assenza di trombocitopenia. Rimane utile l'uso in profilassi secondaria (dopo eventi trombotici arteriosi) sempre se assenti trombocitopenia e/o eventi emorragici.



10. TERAPIA ESTRO-PROGESTINICA (contraccettiva e terapia ormonale sostitutiva) in NMP (riferimenti 14,15,16)

Generalità

CONTRACCETTIVI ORMONALI

I contraccettivi ormonali possono essere combinati (estro-progestinico, mono-bi o tri-fasico) oppure a base di solo progestinico. I contraccettivi orali combinati (COC) contengono etinilestradiolo (attualmente al dosaggio compreso tra 20-35 mcg; i più vecchi 50 mcg) e progestinico che può essere di prima, seconda o terza generazione. Esistono le formulazioni per os, transdermica e vaginale (gli impianti sottocutanei non sono disponibili in Italia); non vi sono a tal proposito dati certi di diversità del rischio tromboembolico per quanto riguarda l'estrogeno, mentre alcuni dati hanno dimostrato rischio minore per alcuni progestinici rispetto ad altri (vedi tabella sottostante)

Rischio di TEV con i contraccettivi ormonali combinati

Progestinici nei COC (combinati con etinilestradiolo, se non specificato)	Rischio relativo verso Levonorgestrel	Incidenza stimata (per 10.000 donne/anno di utilizzo)
Non in gravidanza, non utilizzatrici	-	2
Levonorgestrel	Riferimento	5-7
Norgestimato/Noretisterone	1,0	5-7
Gestodene/Desogestrel/Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonogestrel/Norelgestromina	1,0-2,0	6-12
Clormadinone/Dienogest/Nomegestrolo acetato (E2)	DC ¹	DC ¹

E2 – Estradiolo; DC – da confermare

¹ Sono in corso o pianificati ulteriori studi per raccogliere dati sufficienti per stimare il rischio per questi medicinali

Si riportano le **controindicazioni assolute** (rischio inaccettabile secondo OMS, categoria 4) alla terapia con COC:

- allattamento al seno meno di 6 settimane dal parto
- fumo più di 15 sig/die ed età sup a 35 aa
- obesità: BMI sup o uguale a 40
- cardiopatia ischemica
- ictus cerebrale
- valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, FA, pregressa endocardite batterica subacuta)
- PA uguale o sup a 160/95 mmHg; ipertensione con danno vascolare
- trombosi venosa profonda/embolia polmonare pregressa o in atto



- emicrania con sintomi neurologici focali
- diabete con complicanze vascolari o di durata sup a 20 aa
- ca mammario in atto
- cirrosi scompensata e/o epatiti virali in atto e/o tumori epatici benigni e maligni
- previsione di un intervento chirurgico maggiore o di un periodo di immobilizzazione prolungata; in tal caso interrompere l'uso e sostituire con altro metodo per almeno 4 settimane prima e 2 settimane dopo la ripresa della deambulazione

Controindicazioni relative:

- obesità (indice di massa corporea sup a 30 kg/mq)
- viaggio aereo lungo
- altre patologie e/o condizioni che aumentano il rischio trombotico: LES, neoplasie, chemioterapia, anemia falciforme, malattie infiammatorie intestinali, HUS (terapie con steroidi, neurolettici, antipsicotici, antidepressivi)



Contracezione

Posto che la letteratura riguardante il rischio tromboembolico della contraccezione ormonale nelle donne affette da NMP (intesa come TE/PV) è piuttosto scarsa, storicamente è sempre stata sconsigliata dato il sottinteso aumentato rischio legato alla patologia di base.

La decisione di sconsigliare l'uso dei COC solitamente non veniva presa (almeno finora) solo sulla base del profilo di rischio della singola donna affetta da malattia mieloproliferativa, in quanto, a parte la donna ad alto rischio assoluto (precedente tromboembolismo; vedi anche le controindicazioni assolute citate sopra), è sempre stata sconsigliata anche alla donna giovane a basso rischio. Oggi sappiamo anche che esiste un rischio tromboembolico legato alla presenza delle specifiche mutazioni molecolari: per esempio è aumentato nel caso di mutazione di JAK2, mentre non risulta diverso per CALR/MPL. E' disponibile da poco in Italia un nuovo contraccettivo combinato (monofasico) che contiene 17betaestradiolo (analogo a quello endogeno) e nomegestrolo acetato, rispettivamente 1.5 mg e 2.5 mg. Tale combinazione offre diversi vantaggi: flusso più breve e leggero, non altera i parametri lipidici nè coagulativi nè del metabolismo glucidico; assenza di effetti epatici: infatti l'etinilestradiolo può essere da 100 a 500 volte più potente dell'estradiolo in base ai ripetuti processi di metabolizzazione epatica che possono essere gravati da specifiche differenze interindividuali. Il nomegestrolo presenta eccellente legame coi recettori per il progesterone e un modesto effetto antiandrogenico.

Per un contraccettivo a base di solo progestinico è disponibile una formulazione per os ("minipillola") e IUD medicato al levonorgestrel. Per quanto riguarda la contraccezione ormonale di emergenza (combinata, progestinico o IUD medicato e non), può essere tranquillamente prescritta in quanto è sicura per il ridotto tempo di esposizione.

Infine non vi sono indicazioni specifiche per quanto riguarda la stimolazione ormonale in corso di procreazione medicalmente assistita, data l'assenza di studi in merito; ricordiamo che in questo caso il dosaggio e il tempo di esposizione sono nettamente differenti.

Non viene raccomandato lo screening trombofilico prima di iniziare la terapia; si consiglia di valutarne l'utilità in presenza di familiarità e/o precedente tromboembolismo in assenza di altri fattori di rischio.

Alla luce quindi di quanto fin qui detto, possiamo quindi valutare per ogni singola donna il profilo di rischio tromboembolico, sia raccogliendo un'accurata storia clinica precedente, sia valutando eventuali fattori di rischio aggiuntivi, compresi quelli molecolari. Si ritiene infine molto utile l'attivazione di una stretta collaborazione coi Colleghi ginecologi, in particolare i più esperti nel campo della contraccezione ormonale/terapia ormonale sostitutiva, in modo da poter offrire alla donna la miglior competenza clinico-terapeutica possibile e anche per future ricerche e/o studi clinici.



Terapia Ormonale Sostitutiva (raccomandazioni della Società italiana della Menopausa, 2017)

L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della TOS in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare; queste raccomandazioni sono fondamentalmente ispirate al Global Consensus Statement redatto dalle maggiori società scientifiche (Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, TJ De Villiers et al). La TOS deve essere considerata parte di una valutazione clinica integrata che includa raccomandazioni sullo stile di vita, la dieta, l'esercizio fisico, per il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere ottimale. Il termine TOS indica terapie con estrogeni (per via orale, transdermica e vaginale), progestinici, terapie combinate EP (sequenziali o continue), tibolone, TSEC (tissue estrogen selective complex), con dosaggi e profili di rischi/benefici potenzialmente molto diversi.

I sintomi menopausali sono un marcatore di suscettibilità alla carenza estrogenica e di maggior rischio per:

- nel breve periodo: disturbi del sonno/insonnia
alterazioni del tono dell'umore/depressione
ridotta qualità di vita
- nel lungo periodo: alterazioni cognitive/mnemoniche
osteoporosi
prolasso genitale/incontinenza urinaria
ipertensione/sindrome metabolica
malattia cardiovascolare

Considerare la revisione del **Women Health Initiative**:

benefici se iniziata subito (10-15 anni di vantaggio se iniziata presto a 45-60 anni)
riduzione del rischio cardiovascolare del 52%
nessun aumento di incidenza di tumore mammario o all'apparato genitale
riduzione del 30% di rischio di tumore al colon
riduzione del 20% di rischio di demenza/Alzheimer
riduzione rischio fratture da osteoporosi e/o artrosi degenerativa invalidante
riduzione della sindrome genitourinaria

Principi generali:

- **selezione delle donne:** trattare quelle **sintomatiche**: la TOS sistemica è essenzialmente indicata per le donne sintomatiche di età inferiore ai 60 aa, o comunque entro i 10 aa dalla menopausa, dopo aver escluso la presenza di controindicazioni; a quelle che non possono assumerla **devono essere consigliate terapie alternative**



- **timing:** mantenere l'effetto degli estrogeni endogeni e inizio precoce
- **personalizzazione:** caratteristiche individuali della donna
 - storia personale e familiare
 - preferenze e aspettative
 - sintomatologia prevalente

non esiste il dosaggio ideale; diverse combinazioni hanno caratteristiche peculiari; dopo i 60 aa modulare dosaggio e via di somministrazione; dopo i 65 aa privilegiare la via TTS

- **counselling:** usare termini comprensibili e riportare i benefici e i rischi in numeri assoluti (le percentuali possono generare confusione e inutili allarmismi)
- **monitoraggio:** controllo ginecologico annuale (rivalutazione della sintomatologia, storia personale e familiare, eventuali esami...)

NON vi è alcuna indicazione a porre tassative limitazioni alla durata d'uso della TOS: la decisione di continuare, modificare o cessare dipende dalle condizioni individuali della donna e dagli obiettivi clinici.

INDICAZIONI ALLA TOS:

- sindrome vasomotoria
- sindrome genitourinaria
- dolori muscolo-articolari migranti
- modificazioni del ritmo sonno-veglia
- alterazioni del tono dell'umore
- disfunzioni sessuali
- prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture correlate
- prevenzione dell'atrofia: epiteli, cute, tessuto connettivo, dischi intervertebrali

CONTROINDICAZIONI ALLA TOS:

- sanguinamento uterino anomalo non investigato
- carcinoma della mammella
- carcinoma endometriale ormonosensibile tipo I
- iperplasia endometriale non trattata
- patologia coronarica e cerebrovascolare (ad es angina, infarto del miocardio, ictus)
- tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- malattie epatiche croniche o in atto, fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica
- porfiria cutanea tarda
- otosclerosi
- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- rifiuto della donna informata



Patologia cardiovascolare: la TOS ha effetti positivi sul metabolismo lipidico, resistenza insulinica/rischio di diabete, pressione arteriosa, distribuzione del grasso corporeo, pertanto:

- **riduce il rischio di malattia coronarica (52%), mortalità cardiaca e mortalità totale**

I risultati ottenuti con le combinazioni EP dipendono dal tipo e dalla dose del progestinico: il progesterone naturale o alcuni progestinici, come il drospirenone caratterizzato da proprietà antimineralcorticoidi, possono avere vantaggi aggiuntivi sul profilo cardiovascolare

Carcinoma della mammella: il rischio attribuibile alla TOS è sicuramente basso:

- con prodotti combinati circa + 8 casi per ogni 10.000 donne/anno

- soli estrogeni coniugati circa -7 casi per ogni 10.000 donne/anno

Il rischio diminuisce rapidamente dopo la cessazione della TOS; dopo 5 aa non sembra maggiore di quello delle donne che non hanno mai fatto la TOS

Carcinoma dell'endometrio: la TOS combinata continua riduce il rischio; la TOS sequenziale determina un lieve aumento del rischio dopo 3-5 aa; IUD con progestinico minor impatto metabolico

Carcinoma del colon-retto: la TOS riduce il rischio di circa 6 eventi su 10.000 donne/anno.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO:

- il rischio durante la TOS dipende dall'età (è minimo fino ai 60 aa) e dal BMI

- è maggiore nei primi 6-12 mesi di TOS

- studi osservazionali hanno dimostrato che la terapia estrogenica TTS sembra eliminare il rischio associato con quella orale

- il rischio può essere influenzato dal tipo di progestinico

- l'associazione EC (estrogeni coniugati) e BZA (bazedoxifene) non sembra aumentare il rischio rispetto al placebo

- il rischio di ictus è connesso con l'età

- l'incremento del rischio di ictus ischemico è quantificabile nell'ordine di 1 caso in più/1.000 donne/anno, il che per definizione è un evento raro; comunque il rischio non aumenta nelle donne normotese di età 50-59 aa;

- i dati ottenuti con la terapia a basse dosi di estrogeni sono rassicuranti

- lo screening per trombofilia prima della TOS non è indicato (screening selettivi sulla base di storia personale e familiare)

- un'accurata anamnesi e l'esame clinico sono essenziali per la valutazione del rischio trombotico

Anche per la TOS non vi sono studi specifici per quanto riguarda le NMP

**In sintesi:**

- **La Contraccezione orale combinata dovrebbe essere scoraggiata in donne con NMP**
- **TOS espone ad un minimo rischio di trombosi venosa: dovrebbe essere considerata in pazienti senza precedenti episodi di trombosi e senza fattori di rischio addizionali**
- **La stimolazione ovarica è associata a rischio di trombosi; deve essere sempre eseguito un attento bilancio rischio-benefico; dovrebbe essere considerato la somministrazione di tromboprolifassi concomitante.**

11. NMP e gravidanza

Si considera in tal caso la TE come patologia mieloproliferativa cronica più frequente nella giovane donna in età fertile; vi sono poche segnalazioni in letteratura per quanto riguarda la PV e la MFP, che possiamo comunque riunire, in questo caso, in un unico gruppo. E' noto che circa 1/3 delle gravidanze in pazienti con TE ha esito infausto; le complicanze più frequenti accadono soprattutto nel primo trimestre, con esito in perdita fetale per insufficienza vascolare placentare. L'incidenza delle complicanze trombotiche materne risulta invece piuttosto bassa, pur essendo comunque la principale causa di mortalità materna; si riporta dalla letteratura un'incidenza del 5.2% di trombosi nel post-partum e 5.2% per quanto riguarda le complicanze emorragiche nel pre- e post-partum.

La patogenesi dell'insufficienza placentare consiste nel ridotto rimodellamento delle arteriole spirali per la presenza di microtrombi con conseguente ipoperfusione; molti fattori probabilmente contribuiscono a questo evento: il grado di trombocitosi, la presenza di leucocitosi e l'aumento dell'ematocrito, l'attivazione dei leucociti e delle piastrine, la formazione di loro aggregati, altri fattori protrombotici circolanti ed endoteliali e le loro interazioni. E' fondamentale pertanto selezionare accuratamente la paziente per quanto riguarda il grado di rischio; nello specifico sappiamo che un precedente tromboembolismo, precedente emorragia e la spiccata piastrinosi durante la gravidanza vengono considerati fattori di rischio per complicanze materno-fetali.

Alcuni studi hanno calcolato il rischio anche in base alla presenza della mutazione JAK2, con dati incerti e discordanti.

Riassumendo possiamo definire i seguenti criteri di alto rischio in corso di gravidanza in NMP:

- piastrinosi sostenuta superiore a 1.5 milioni x 10⁹/L
- precedente tromboembolismo arterioso e/o venoso
- precedente emorragia attribuibile a NMP
- precedenti complicanze in corso di gravidanza:
 - 1 o più morte inspiegabile di feto morfologicamente normale a 10 o più settimane di gestazione
 - 1 o più parto prematuro di feto morfologicamente normale < 34 settimane di gestazione a causa di: severa pre-eclampsia o eclampsia in accordo a definizione standard; riconosciuta insufficienza



placentare

- 3 o più aborti consecutivi inspiegabili a meno di 10 settimane di gestazione, esclusi fattori paterni e materni (anatomici, ormonali o anomalie cromosomiche)
- Ritardo di crescita intrauterino non altrimenti spiegato
- Significativa emorragia ante o post-partum richiedente trasfusione
- Doppler arterioso uterino anormale alla 20^a settimana (mean pulsatility index > 1.4)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Nella pratica clinica attuale viene consigliata la profilassi con aspirina 100 mg/die a tutte le donne con NMP a basso rischio.
- Deve essere considerata la sospensione della aspirina 1-2 settimane prima del parto, sostituita con EBPM, da sospendere 12-24 prima del parto.
- Deve essere considerata la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) 4000/die sc in tutte le donne (specie in quelle ad alto rischio) per almeno 6 settimane dopo il parto.
- Nella donna affetta da policitemia vera è necessario inoltre mantenere adeguati livelli di ematocrito con salassi periodici, pur tenendo conto delle fisiologiche modificazioni dovute all'aumento del volume plasmatico.
- Per quanto riguarda al categoria ad alto rischio può essere considerata la somministrazione di terapia citoriduttiva. In questo caso dovrebbe essere considerato l'uso di alfa-interferone.
- In caso di pazienti ad alto rischio, può essere considerata la profilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) 4.000/die sc durante la gravidanza, invece che ASA
- EBMP dovrebbe essere interrotta 12-24 ore prima del parto
- L'associazione aspirina/EBPM viene prescritta solo in casi di rischio particolarmente elevato, ad esempio nella donna affetta da lupus anticoagulant o in precedente gravidanza con complicanze severe.
- E' necessaria comunque una stretta collaborazione col ginecologo, eventualmente anche con l'anestesista, in caso di previsto parto cesareo o altre procedure invasive (anestesia epidurale/spinale).
- Pazienti in trattamento con idrossiurea devono sospenderla prima della gravidanza; considerare la necessità di passare a terapia con alfa-interferone

Si suggerisce la opportunità di avviare un apposito registro per la raccolta dati per le pazienti in terapia estroprogestinica e ormonale sostitutiva e un registro per le gravidanze



12. ALLEGATO A – Valutazione Sintomi NMP
MPN-SAF (MyeloProliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)

(Valutazione basale dei sintomi) - *AUTOSOMMINISTRATO*

Cerchiare il numero che descrive, durante l'ultima settimana, la difficoltà riscontrata con ciascuno dei seguenti sintomi:

Sentirsi pieno rapidamente quando si mangia (sazietà precoce)
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Dolore addominale
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Malessere addominale
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Inattività
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Mal di testa
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Problemi di concentrazione in rapporto a prima di avere questa malattia
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Capogiro/vertigini
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Intorpidimento/formicolio (alle mani o ai piedi)
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Difficoltà a dormire
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Depressione o tristezza
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Problemi con il desiderio o la funzione sessuale
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Tosse
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Sudorazioni notturne
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Prurito
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Dolori ossei (diffusi, non dolore articolare o artrite)
(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)



Febbre (> 37,8 C°)

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (quotidiana)

Involontaria perdita di peso negli ultimi 6 mesi

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Qual'è la tua qualità di vita complessiva?

(la migliore possibile) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (la peggiore possibile)



**13. ALLEGATO B – Valutazione Sintomi NMP
MPN-SAF TSS, NMP 10 (MyeloProliferative Neoplasm Symptom Assessment Form)**

Monitoraggio dei sintomi nel corso del trattamento) – AUTOSOMMINISTRATO

Stanchezza/spossatezza

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Sentirsi pieno rapidamente quando si mangia (sazietà precoce)

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Malessere addominale

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Inattività

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Problemi di concentrazione in rapporto a prima di avere questa malattia

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Intorpidimento/formicolio

(alle mani o ai piedi) (assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Sudorazioni notturne

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Prurito

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Dolori ossei (diffusi, non dolore articolare o artrite)

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Febbre (> 37,8 C°)

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (quotidiana)

Involontaria perdita di peso negli ultimi 6 mesi

(assente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (il peggiore immaginabile)

Il punteggio totale corrisponde alla somma dei punteggi dei singoli item (0-100):

- Una risposta sui sintomi richiede una riduzione nella MPN-SAF TSS $\geq 50\%$. Una risposta $< 50\%$ può essere clinicamente significativo e giustificare l'uso continuato di ruxolitinib.

- I cambiamenti nello stato dei sintomi potrebbero essere un segno della progressione della malattia. Il cambiamento dello stato dei sintomi dovrebbe richiedere una valutazione di efficacia del trattamento e/o stato della malattia.



14. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali degli Ospedali della Regione Veneto, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). In particolare si privilegerà la diffusione del PDTA presso le UO di Ematologia, di Medicina Interna, di Geriatria, di Oncologia.

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV.

Attraverso pubblicazione sul sito della REV.

15. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

Percentuale di pazienti con diagnosi di NMP nei quali è stata effettuata indagine genetica/biologia molecolare: > 90% della coorte totale

Percentuale di pazienti con diagnosi di PV, TE e MFI nei quali è stata effettuata la biopsia osteo-midollare: > 90% della coorte totale

Percentuale di pazienti con diagnosi di PV, TE e MFI avviati a terapia dopo valutazione dello score di rischio specifico per patologia: > 70% della coorte totale

Percentuale di paziente con diagnosi di EI trattati con HU: < 3%

16. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit/anno).

Si raccomanda la raccolta di dati clinici specificando quelli utili ai fini della valutazione-monitoraggio-indicatori.

Data prevista per la revisione/aggiornamento del PDTA: dopo 1 anno dalla validazione e pubblicazione del PDTA

Referente Dott. Marco Ruggeri: marco.ruggeri@aussl8.veneto.it

**17. BIBLIOGRAFIA**

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2019; 94:133-143.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi , Kroeger N, Griesshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32:1057-1069.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2019
5. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, Garg M, Godfrey A, Knapper S, McLornan DP, Nangalia J, Sekhar M, Wadelin F, Harrison CN; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019 184:161-175.
6. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11:342-347.
7. Bertozzi I, Ruggeri M, Nichele I, Biagetti G, Cosi E, Randi ML. Thrombotic and hemorrhagic complications in idiopathic erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2017; 92:639-641
8. Passamonti F, Thiele J, Girodon F et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120:1197-1201.
8. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120:5128-5133.
10. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018; 8:21
11. Passamonti F, Thiele J, Girodon F et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120:1197-1201.
12. Marchetti M, Barosi G, Birgegard G, Griesshammer M, Harrison C, Hehlmann R, et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia* 2017; 31: 882-888.
13. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019; 133: 2233-2242
14. Larivée N, Suissa S, Eberg M, Joseph L, Abenham HA, Fillion KB. Drospirenone-containing combined oral contraceptive and the risk of arterial thrombosis: a population-based nested case-control study". *BJOG* 2016
15. Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2015; 171:306-321
16. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, Mesa RA, Tefferi A. Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. *Cancer* 2006; 106: 11-19

