

LA POLICITEMIA VERA:il punto di vista dell'ematologo, del trasfusionista e dell'internista

**Quando il trasfusionista deve contattare l'ematologo:
proposta di un protocollo condiviso**

*dott.ssa Cristina Melli
Dipartimento di Medicina Trasfusionale
Direttore Dott.V.De Angelis
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine*

Ambulatorio Trasfusionale Udine

| | Policitemia Vera | Eritrocitosi secondaria |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| Pazienti in trattamento (dati dell'ultimo anno) | 106 | 170 |

- **Paziente con eritrocitosi all'esordio** inviato alla nostra attenzione dal medico curante
- **Paziente con Policitemia Vera** in salassoterapia + ASA
- **Paziente con Policitemia Vera** in terapia citoriduttiva + salassoterapia +ASA

**QUANDO IL TRASFUSIONISTA DEVE CONTATTARE
L'EMATOLOGO**

Paziente con eritrocitosi all'esordio inviato
alla nostra attenzione dal medico curante

POLICITEMIA VERA

CRITERI DIAGNOSTICI SEC. WHO-2016

(Arber D.A. et al Blood 2016)

MAGGIORI

1. Hb >16.5 g/dL nei maschi, Hb >16.0 g/dL nelle femmine o, Ht > 49% nei maschi, Ht > 48% nelle femmine o, incremento della massa eritrocitaria
2. Biopsia ossea: iperplasia trilineare
3. Presenza della mutazione JAK2 (V617F) o mutazione esone 12 del gene JAK2

MINORI

1. Ridotti livelli di EPO sierica

REQUISITI DIAGNOSTICI

3 criteri maggiori
oppure
primi 2 criteri maggiori + 1 criterio minore

CAUSE DI ERITROCITOSI RELATIVE e SECONDARIE

Table 1. Relative and secondary erythrocytosis commonly encountered in the clinical practice

| Mechanism | Found in |
|---|--|
| <u>Reduction of plasma volume (relative erythrocytosis)</u> | Acute (<u>protracted vomiting or diarrhea</u> , severe burns, <u>protracted fever</u> , diabetic ketoacidosis) and chronic (prolonged and inappropriate use of <u>diuretics</u> , Gaisböck syndrome) conditions |
| <u>Appropriately increased sEPO levels</u> | Chronic obstructive pulmonary disease, cyanotic heart disease, <u>smokers</u> , people living at high altitudes, <u>sleep apnea</u> , obesity, eventually associated with sleep apnea, and <u>drugs</u> (androgens and corticosteroids); <u>doping</u> with recombinant preparation of human EPO |
| <u>Inappropriately increased sEPO levels</u> | Renal cell carcinoma, non-neoplastic renal lesions (cysts, hydronephrosis, and severe stenosis of the renal artery), hepatocellular carcinoma, uterine fibroma, meningioma, cerebellar hemangioblastoma, other tumors (Wilms' tumor, ovarian, carcinoid, and pituitary adenoma), and following renal transplantation |

Gaisböck syndrome is an ill-defined benign syndrome seen in obese, hypertensive, and middle-age male smokers presenting with modest increase of Hct not corresponding to increased red cell mass (RCM).

GESTIONE DEL PAZIENTE CON ERITROCITOSI ALL'ESORDIO

- **Paziente con eritrocitosi isolata, soprattutto se fumatore, obeso, con BPCO o apnee notturne:**

eseguire ricerca mutazione JAK2V617F in seconda battuta dopo esclusione di una eritrocitosi secondaria

- **Paziente con eritrocitosi + leucocitosi/trombocitosi o splenomegalia, trombosi, prurito acquagenico, sintomi vasomotori:**

eseguire ricerca mutazione JAK2V617F in prima battuta

COME investigare un paziente con Ht > 49% e/o Hb > 16.5 g/dl se maschio e Ht > 48% e/o Hb 16.0 g/dl se femmina in almeno due determinazioni separate

Ricerca mutazione JAK2V617F + dosaggio EPO

JAK2V617F- positivo

JAK2V617F- negativo

Hb

M: > 18,5 g/dl
F: > 16,5 g/dl

Hb

M: 16.5-18,5 g/dl
F: 16,0-16,5 g/dl

EPO
bassa

EPO
alta/normale

PV

Biopsia ossea

Ricerca
mutazione
esone 12

POLIGLOBULIA
(ricerca delle
cause.....)

- ECO addome
- Omocisteinemia

Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet

Leukemia. 2018 May ; 32(5): 1057–1069.

Tiziano Barbui¹, Ayalew Tefferi², Alessandro M. Vannucchi³, Francesco Passamonti⁴, Richard T. Silver⁵, Ronald Hoffman⁶, Srdan Verstovsek⁷, Ruben Mesa⁸, Jean-Jacques Kiladjian⁹, Rüdiger Hehlmann¹⁰, Andreas Reiter¹⁰, Francisco Cervantes¹¹, Claire Harrison¹², Mary Frances Mc Mullin¹³, Hans Carl Hasselbalch¹⁴, Steffen Koschmieder¹⁵, Monia Marchetti¹⁶, Andrea Bacigalupo¹⁷, Guido Finazzi¹, Nicolaus Kroeger¹⁸, Martin Griesshammer¹⁹, Gunnar Birgegard²⁰, and Giovanni Barosi²¹

Diagnostic procedures for Ph-neg MPNs

In patients with clinical or hematologic phenotype of PV, the 2016 revised World Health Organization (WHO) classification uses lower threshold values for hemoglobin and hematocrit [28] (Table 1). These lower thresholds require bone marrow (BM) examination for correct diagnosis [29].

Recommendations

BM biopsy is a necessary diagnostic test in any patient suspected of a Ph-neg MPN, with the exception of patients with PV with a hemoglobin greater than 18.5 g/dl in males and greater than 16.5 g/dl in females.

Paziente con Eritrocitosi all'esordio Quando contattare l' Ematologia per DIAGNOSI DI CONFERMA

- Maschio V617FJAK2 positivo con Hb 16.5-18.5 g/dL
- Femmina V617FJAK2 positivo con Hb 16.0-16.5
- Paziente V617FJAK2 negativo con EPO ridotta
- Paziente V617FJAK2 negativo con EPO normale in presenza di sintomi e dati laboratoristici fortemente suggestivi per PV: trombosi inspiegabili, prurito acquagenico, splenomegalia, ecchimosi inspiegabili, eritromelalgia, leucocitosi o trombocitosi inspiegabili, basofilia.

(Grace Lee, European Journal of Internal Medicine 2015)

QUANDO IL TRASFUSIONISTA DEVE CONTATTARE L'EMATOLOGO

Paziente con PV
in salassoterapia +ASA

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

| Categorie di rischio | Età \geq 60 anni e/o Storia di trombosi (ipert.arteriosa) | Età < 60 anni No storia di trombosi |
|----------------------|---|-------------------------------------|
| BASSO | NO | SI' |
| ALTO | SI' | NO |



La scelta terapeutica deve basarsi sulla identificazione del rischio CV del singolo paziente e non tanto sulla prevenzione dell'evoluzione in mielofibrosi e leucemia acuta

Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet

Leukemia. 2018 May ; 32(5): 1057–1069.

Management of PV

First-line therapy

Recommendations

 Cytoreduction is strongly recommended in high-risk cases, i.e., patients with an age older than 60 years, or those with a previous thrombotic event.

The Panel convened that poor tolerance to phlebotomy is an additional indication to cytoreductive therapy.

In the case of documented severe tissue iron deficiency associated with detrimental symptoms (pica, mouth paresthesia, esophagitis, rest-less legs), iron supplementation is indicated. Occurrence of undesired hematocrit worsening due to iron therapy, indicates the need of cytoreduction.

Symptomatic or progressive splenomegaly, severe disease-related symptoms, platelet counts greater than $1500 \times 10^9/l$ or leukocyte count higher than $15 \times 10^9/l$, are further indications to start cytoreductive therapy.

Evidence- and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera

Leukemia (2018) 32:2077–2081

Tiziano Barbui¹ · Francesco Passamonti² · Patrizia Accorsi³ · Fabrizio Pane⁴ · Alessandro M. Vannucchi⁵ · Claudio Velati⁶ · Robert P. Gale⁷ · Sante Tura⁸ · Giovanni Barosi⁹

Phlebotomy intolerance

Poor tolerance to phlebotomy is reported in the European LeukemiaNet guidelines as a reason for adding cytoreductive drugs in persons with low-risk PV [1]. The panel recommended a definition of phlebotomy-intolerance should include adverse effects of phlebotomy placing the person at-risk for severe injury or a behavior which causes the person to refuse phlebotomy.

Recommendations: The panel recommended two conditions consistent with phlebotomy-intolerance: (1) two episodes of post-phlebotomy syncope despite appropriate interventions; and (2) blood phobia leading to avoidance behavior despite counseling.



Criteri per la diagnosi di mielofibrosi post-PV

Criteri necessari

1. Documentazione di una precedente diagnosi di PV come definita dai criteri WHO
2. Mielofibrosi di grado 2-3 (su una scala di 0-3) o di grado 3-4 (su una scala di 0-4)

Criteri addizionali (ne sono necessari 2)

1. Anemia o perdita del requisito per salasso-terapia (in assenza di terapia citoriduttiva) o citoriduzione
2. Quadro ematico periferico leucoeritroblastico
3. Splenomegalia progressiva definita come aumento della milza palpabile ≥ 5 cm o comparsa recente di una splenomegalia palpabile
4. Sviluppo di almeno 1 dei seguenti sintomi : calo ponderale $> 10\%$ in 6 mesi, sudorazioni notturne, febbre inspiegabile ($> 37,5^{\circ}\text{C}$)

Paziente con PV in salassoterapia

Quando contattare l' Ematologia

Obiettivi:

riduzione massa eritrocitaria Ht < 45%
riduzione rischio trombotico

Algoritmo:

Paziente a basso rischio
trombotico

Salassoterapia periodica

- scarsa "compliance"
a salassoterapia
- attività proliferativa
elevata (GB, PLT, milza)
- alto rischio trombotico
- anemia o perdita del
requisito per salassoterapia,
sudorazioni notturne, febbre,
calo ponderale

Chemioterapia citoriduttiva

BOM

QUANDO IL TRASFUSIONISTA DEVE CONTATTARE L'EMATOLOGO

Paziente con PV
in terapia citoriduttiva
+ salassoterapia + ASA

Resistenza od intolleranza alla IDROSSIUREA (HU) (CONSENSUS EUROPEAN LEUKEMIA NET 2009)

- **Necessità di salassoterapia** per mantenere Ht < 45% dopo 3 mesi di terapia con almeno 2 gr./die di HU o
- **PLTS > 400.000/mmc e GB > 10.000/mmc** dopo 3 mesi di terapia con almeno 2 gr./die di HU o
- **Riduzione della splenomegalia < 50% o persistenza dei sintomi ad essa correlati** dopo 3 mesi di terapia con almeno 2 gr./die di HU o
- **Ulcere arti inferiori o altre tossicità non ematologiche** inaccettabili, come manifestazioni mucocutanee, sintomi gastrointestinali, febbre, polmonite per qualsiasi dose di idrossiurea o
- **Riduzione dei neutrofili (< 1000/mmc) o delle PLTs (< 100.000/mmc) o di Hb (< 10 g/dl)** alla dose di HU più bassa richiesta per ottenere una risposta ematologica completa o parziale

POLICITEMIA VERA:

CRITERI DI RISPOSTA clinico-ematologica

(EUROPEAN LEUKEMIA NET CONSENSUS CONFERENCE 2009)

- Risposta completa**
1. Ht < 45% senza salasso e
 2. PLTs \leq 400.000/mmc e
 3. GB \leq 10.000/mmc e
 4. Milza radiologicamente di dimensioni normali e
 5. Assenza di sintomi correlati alla malattia

- Risposta parziale**
1. Ht < 45% senza salasso, o
 2. Risposta a 3 o più degli altri criteri.

Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet

Leukemia. 2018 May ; 32(5): 1057–1069.

Therapy change and second-line therapy

Recommendations

The Panel agreed that both rINF α and ruxolitinib are appropriate second-line drug therapies for PV patients who are intolerant or have inadequate response to hydroxyurea. In this setting, the recommendation of use of ruxolitinib was judged by the Panel as strong, even though the confidence in the outcome measures was moderate. In the absence of a direct comparison of the two agents, the choice should be based on the patient's age and drug availability. rINF α should be preferred in young patients in need of long-term treatment.

Paziente con PV in terapia citoriduttiva Quando contattare l' Ematologia

Obiettivi:

riduzione massa eritrocitaria Ht < 45%
riduzione rischio trombotico

Algoritmo:

Paziente a basso rischio trombotico

Salassoterapia periodica

- scarsa "compliance" a salassoterapia;
- attività proliferativa importante (GB, PLT, milza);
- alto rischio trombotico

Chemioterapia citoriduttiva

< 50 anni

HU/IFN

> 50 anni

HU

Intolleranza/resistenza a HU

Terapia di seconda linea

CONCLUSIONI

Diagnosi di PV

SALASSI per mantenere Ht < 45 %
Aspirina, 100 mg/die

- Eventi trombotici
- Età ≥ 60 anni
- Intolleranza alla salassoterapia
- Progressiva mieloproliferazione (leucocitosi, trombocitosi, splenomegalia)

Anemia o perdita del requisito per salassoterapia, calo ponderale o febbre o sudorazioni notturne

Si contatta l' Ematologia: **terapia citoriduttiva**

Si contatta l' Ematologia

Resistenza/Intolleranza a HU

Si contatta l'Ematologia