



*SOMMARIO*

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>SCOPO</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>CAMPO DI APPLICAZIONE</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>RIFERIMENTI</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>PROTOCOLLO</b>	<b>6</b>
6.1	INTRODUZIONE AL PERCORSO	6
6.2	CRITERI DI INCLUSIONE	6
6.3	MODALITA' DI ACCESSO	7
6.4	DIAGRAMMA DI FLUSSO	7
6.5	ELENCO DEI PERCORSI E SOTTOPERCORSI	9
6.6	PERCORSO DIAGNOSTICO	9
6.7	PERCORSO DI FOLLOW-UP	12
6.8	SOTTO-PERCORSI	12
6.8.1	GRAVIDANZA A RISCHIO	12
6.8.2	SPLENOMEGALIA REFRATTARIA ALLA TERAPIA MEDICA (CHIRURGIA/SPLENECTOMIA)	15
6.8.3	TROMBOSI VENOSA O ARTERIOSA	18
6.8.4	TROMBOSI SPLANCNICA	20
6.8.5	EMATOCRITO ELEVATO IN CORSO DI MPN	21
6.8.6	LEUCEMIA ACUTA SECONDARIA	22
6.8.7	INDICAZIONE A TRAPIANTO ALLOGENICO	24
6.8.8	TROMBOFILIA	27
6.8.9	EMORRAGIE MAGGIORI	27
6.8.10	ULCERE CUTANEE	28
6.8.11	TUMORI CUTANEI	28
<b>7</b>	<b>COLLABORAZIONE CON ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>MONITORAGGIO DEL PERCORSO</b>	<b>29</b>
<b>9</b>	<b>STRUMENTI DI REGISTRAZIONE</b>	<b>29</b>
<b>10</b>	<b>LISTA DI DIFFUSIONE E DISTRIBUZIONE</b>	<b>29</b>
10.1.1	ELENCO DEI REFERENTI E RELATIVI CONTATTI	30



Gruppo di redazione: Dr. Francesco Mannelli (Dirigente medico CRIMM - SOD Ematologia), Prof. Federico Mecacci (Direttore SOD Medicina Prenatale), Dr. Simone Galli (Responsabile SOD Medicina Interna Perioperatoria), Dr.ssa Annalisa Franci (Infermiere di ricerca - Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università di Firenze – CRIMM), Dr. Andrea Coratti (Direttore SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico), Dr.ssa Luisa M. Siliani (SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico), Prof.ssa Paola Guglielmelli (Professore Associato di Ematologia, CRIMM), Prof. Alessandro M. Vannucchi (Responsabile CRIMM), Prof. Giacomo Laffi (Direttore SOD Medicina Interna ed Epatologia), Prof.ssa Rossella Marcucci (Direttore SOD Malattie Aterotrombotiche), Prof. Alberto Bosi (Direttore SOD Ematologia), Prof. Francesco Annunziato (SOS Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia), Dr.ssa Alessandra Fanelli (SOD Laboratorio Generale), Dr.ssa Elisabetta Pelo (SODc Diagnostica Genetica), Dr. Riccardo Saccardi (SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale), Dr.ssa Patrizia Nencini (Stroke Unit), Dr. Massimo Micaglio (Direttore SOD Anestesia di Area Ostetrica e Ginecologica), Dr.ssa Raffaella Santi (SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare), Dr.ssa Federica Vergoni (SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare), Prof. Angelo Raffaele De Gaudio (Direttore SOD Anestesia Oncologica e Terapia Intensiva), Dr. Fabio Mori (Direttore SOD Diagnostica Cardiovascolare), Dr. Giancarlo Castaman (Direttore SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione), Prof. Alessandro Bartoloni (Direttore SOD Malattie Infettive e Tropicali), Prof. Nicola Pimpinelli (Direttore SODc Dermatologia Azienda USL Toscana Centro – area Firenze). Consultabile nella intranet aziendale.

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
<b>REDAZIONE</b>	A. M. Vannucchi	Responsabile CRIMM	13/12/2018	F.to in originale
<b>VERIFICA</b>	A. Torricini	Staff UO Accreditamento Qualità e Risk Management	14/12/2018	F.to in originale
<b>APPROVAZIONE</b>	L. Turco	Direttore Sanitario	17/12/2018	F.to in originale



## 1 INTRODUZIONE

Le Malattie Mieloproliferative croniche, neoplasie della cellula staminale del midollo osseo, includono entità relativamente comuni e definite “classiche”, quali la Policitemia Vera (PV), la Trombocitemia Essenziale (TE), la Mielofibrosi Primaria (PMF) o secondaria, e forme più rare quali le Sindromi Ipereosinofile e la Mastocitosi Sistemica.

La prevalenza delle Malattie Mieloproliferative, conosciute in letteratura con l’acronimo MPN (Myeloproliferative Neoplasms), è in aumento; queste patologie rappresentano quindi un crescente impegno per il sistema sanitario nazionale.

I tassi stimati di incidenza in Europa sono intorno a  $0.4-2.8 \times 10^5$ /anno per la PV,  $0.38-1.7 \times 10^5$ /anno per la TE e  $0.1-1 \times 10^5$ /anno per PMF.

Pur essendo patologie ad andamento tendenzialmente cronico, la sopravvivenza mediana è variamente ridotta rispetto alla popolazione di controllo, in particolare nella Mielofibrosi, nella quale si attesta attorno ai 6-7 anni. L’età mediana alla diagnosi è attorno a 60 anni, ma la recente introduzione nella pratica clinica di metodologie diagnostiche molecolari permette attualmente di identificare fasi precoci della malattia in età giovanile.

Negli ultimi anni si è ottenuto un miglioramento della sopravvivenza grazie ad una diagnosi più precoce, una migliore prevenzione e gestione delle complicanze, anche a seguito dello sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

Il progredire delle conoscenze in questo settore, iniziato nell’ultimo decennio dopo l’identificazione di caratteristiche mutazioni del DNA, richiede un rapido adeguamento delle tecnologie diagnostiche, specie nell’ambito della genetica molecolare, per poter effettuare diagnosi più precoci ed accurate, ed un continuo aggiornamento clinico-terapeutico volto a favorire scelte terapeutiche e di gestione della patologia nello spirito della “medicina personalizzata”.

Questo PDTA è stato sviluppato specificatamente sulle Malattie Mieloproliferative croniche classiche. Le principali ragioni che sottendono questo PDTA sono le seguenti:

- Il notevole aumento dell’incidenza delle MPN, che rappresentano una parte cospicua dell’attività oncoematologica;
- La progressiva evoluzione delle metodiche diagnostiche, che necessita di un laboratorio specializzato e focalizzato;
- La disponibilità di nuovi farmaci, che richiede una connessione tra la pratica clinica e lo sviluppo terapeutico sperimentale;
- I continui progressi nella caratterizzazione prognostica, la quale sottende ad un approccio individualizzato alla terapia e più in generale alla gestione della patologia con interventi multidisciplinari;
- La necessità di un costante aggiornamento professionale basato sulle nuove evidenze scientifiche (linee guida nazionali ed internazionali);
- Non ultimo, il riscontro di una certa variabilità dei comportamenti tra le diverse unità di ematologia, a livello regionale e sovraregionale, per quanto riguarda il percorso diagnostico, la stadiazione, l’approccio terapeutico.



## 2 SCOPO

Lo scopo di un percorso assistenziale è quello di strutturare nei vari aspetti la gestione dei pazienti, prevedendo il coinvolgimento e la collaborazione tra gli specialisti degli ambiti clinici potenzialmente interessati, sia in fase di gestione ordinaria che di urgenza.

Le azioni di conseguenza sono volte ad aumentare la qualità delle cure nel continuum dell'assistenza, migliorando gli esiti clinici adattati al rischio individuale, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione dei pazienti, al contempo ottimizzando l'uso delle risorse.

La realizzazione di questo PDTA si pone come obiettivo primario quello di condividere tra professionisti di diverse discipline il percorso che i pazienti affetti da MPN devono affrontare all'interno della AOU Careggi.

Con questo lavoro ci siamo orientati a certificare un intero processo per il miglioramento della qualità professionale, della qualità organizzativa, della qualità percepita da pazienti e professionisti sanitari, tenendo in debito conto la compatibilità economica con le risorse disponibili.

Il presente protocollo ha lo scopo di definire le responsabilità e le modalità di gestione del PDTA per pazienti con MPN al fine di:

- Migliorare l'offerta sanitaria in termini di numero, qualità e attualità delle prestazioni diagnostiche disponibili;
- Migliorare le modalità di accesso ai servizi facilitando i percorsi diagnostici ed assistenziali, specie se multidisciplinari;
- Offrire programmi terapeutici all'avanguardia;
- Gestire al meglio l'eventuale progressione ematologica, in particolare l'evoluzione leucemica, evento spesso fatale in un breve periodo di tempo;
- Ottimizzare la gestione di condizioni mediche del tutto particolari quali gli interventi chirurgici, la gravidanza, la prevenzione delle recidive vascolari;
- Effettuare il corretto inquadramento clinico e la caratterizzazione molecolare delle forme familiari di MPN;
- Interagire con le associazioni di volontariato coinvolte nella collaborazione con il CRIMM.

## 3 CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo è indirizzato a, ed è applicato da, tutte le professioni sanitarie coinvolte nella diagnosi, trattamento e assistenza delle persone con sospetto di malattia o con diagnosi di MPN, relativamente ad ogni specifica componente del percorso diagnostico e assistenziale.

- DAI ONCOLOGICO
- DAI DEA
- DAI MATERNO-INFANTILE

- DAI ANESTESIA E RIANIMAZIONE
- DAI MEDICO-GERIATRICO
- DAI DEI SERVIZI

#### **4 RIFERIMENTI**

- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018 May;32(5):1057-1069
- Carta dei servizi di Laboratorio del CRIMM
- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
- Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005; 129: 293–306.
- Marchioli R, Finazzi G, Landol R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2224–2232.
- Piano Sanitario e Sociale Integrato Regionale 2012 – 2015
- Piano Sanitario Nazionale 2016
- Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report (Criteri revisionati da..) 2013
- Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- P/903/59 Trapianto di CSE
- P/903/48 Preservazione fertilità

#### **5 DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI**

Abbreviazioni utilizzate:

- CRIMM: Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative
- DIPPS: Dynamic International Prognostic Scoring System (Sistema di classificazione prognostica internazionale dinamica)
- Follow Up: Monitoraggio clinico
- HB: Emoglobina
- HCT: Ematocrito
- HSCT: Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche
- IFN: Interferone
- IPSS: International Prognostic Scoring System (Sistema di classificazione prognostica internazionale)
- LA: Leucemia Acuta

- LMWH: Eparina a basso peso molecolare
- LT: Trasformazione leucemica
- MIPSS (molecular-integrated International prognostic Score System): Sistema internazionale prognostico clinico-molecolare integrato
- MF: Mielofibrosi
- MPN: Myeloproliferative Neoplasms (Malattie Mieloproliferative)
- Mysec-MF (Score for secondary forms of myelofibrosis): Sistema prognostico per forme secondarie di mielofibrosi
- PLTS: Piastrine
- PMF: Mielofibrosi Primaria
- PV: Policitemia Vera
- RBC: Red Blood Cells (Globuli rossi)
- TE: Trombocitemia Essenziale
- U.O.: Unità Operativa
- WBC: White Blood Cells (Globuli bianchi)
- WHO: World Health Organization (Organizzazione Mondiale della Sanità)

## **6 PROTOCOLLO**

### **6.1 INTRODUZIONE AL PERCORSO**

L'istituzione del Centro per la Ricerca e l'Innovazione nelle Malattie Mieloproliferative (CRIMM) ha consentito di identificare figure professionali in ambito ematologico con competenze specifiche nel campo delle MPN.

Data l'età di insorgenza, le co-morbidità spesso coesistenti, la varietà e severità delle complicanze correlate, una gestione clinica d'eccellenza dei pazienti affetti da MPN richiede l'integrazione tra l'azione centrale del CRIMM e quella di varie unità e figure professionali presenti in Azienda.

Nasce da qui l'esigenza di creare uno strumento di indirizzo per guidare i professionisti coinvolti nelle varie aree di competenza, i quali intervengono quindi sulla base delle necessità che possono presentarsi in ogni fase del percorso assistenziale garantendo una presa in carico continuativa.

### **6.2 CRITERI DI INCLUSIONE**

Al percorso potranno accedere prima di tutto i soggetti con quadro clinico e/o laboratoristico che suggerisca la presenza di una MPN. Tra gli elementi clinici ricorrenti, i principali sono il rilievo di una citosi periferica, in particolare poikilocitica o piastrinosa, all'esame emocromocitometrico spesso eseguito in controlli di routine, il riscontro di una splenomegalia, la comparsa di un episodio trombotico a carico di vari distretti, arteriosi e venosi o di un'emorragia maggiore, la comparsa di sintomi sistemici invalidanti.



Oltre che in caso di sospetto clinico e/o laboratoristico di MPN, al PDTA delle MPN possono accedere tutti i soggetti con diagnosi pregressa di MPN.

### **6.3 MODALITA' DI ACCESSO**

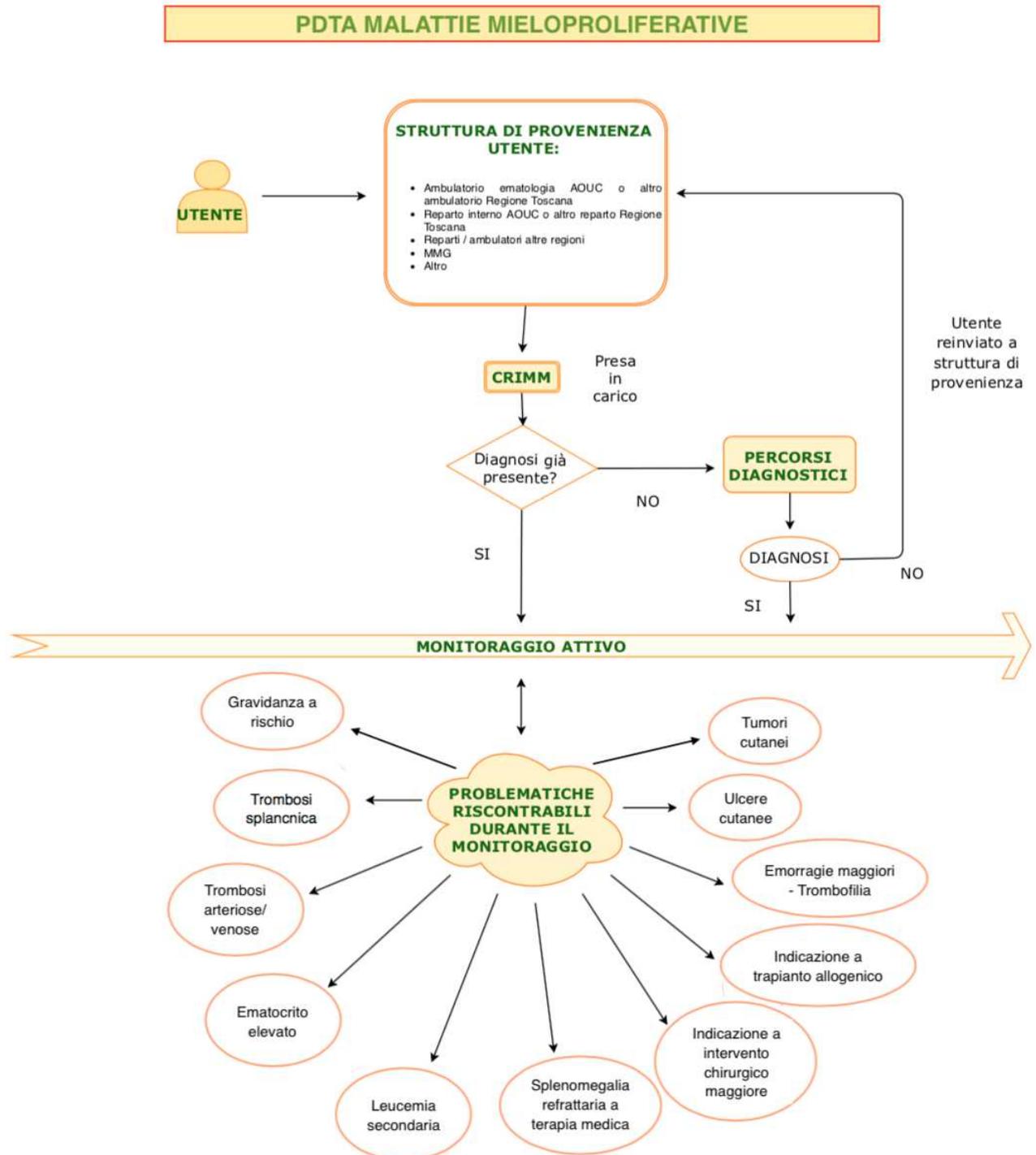
A fronte di una delle condizioni dettagliate al punto 6.2, che possono essere rilevate da varie figure professionali esterne alla AOU (Medico di Medicina Generale, altra struttura ospedaliera) oppure interne alla AOU, il medico che ponga sospetto di MPN o si trovi a gestire per qualche motivazione clinica un soggetto con diagnosi pregressa di MPN riferisce il paziente al CRIMM tramite:

- Accettazione Ambulatorio SOD Ematologia (055 7947958)
- Casella di posta elettronica di funzione: [CRIMM@aou-careggi.toscana.it](mailto:CRIMM@aou-careggi.toscana.it)

### **6.4 DIAGRAMMA DI FLUSSO**

Il diagramma di flusso rappresentato in figura 1 sintetizza le principali necessità e problematiche cliniche, dal momento del sospetto diagnostico alla gestione di follow-up routinario e/o di “eventi inusuali”, e le singole unità specialistiche e figure professionali coinvolte nel PDTA nelle principali fasi di gestione del paziente con MPN.

FIGURA 1



## 6.5 ELENCO DEI PERCORSI E SOTTOPERCORSI

PERCORSO DIAGNOSTICO

PERCORSO DI FOLLOW-UP

SOTTO-PERCORSI

- a. Follow-Up convenzionale
- b. Gravidanza a rischio
- c. Trombosi splancnica (SVT)
- d. Trombosi arteriose e venose (in altro distretto rispetto alle SVT)
- e. Ematocrito elevato
- f. Leucemia acuta secondaria
- g. Splenomegalia refrattaria a terapia medica
- h. Indicazione ad intervento chirurgico maggiore
- i. Indicazione a trapianto allogenico
- j. Emorragie maggiori, trombofilia
- k. Ulcere cutanee
- l. Tumori cutanei

## 6.6 PERCORSO DIAGNOSTICO

Il corretto inquadramento diagnostico delle MPN, come da Classificazione della WHO 2016, si basa sull'integrazione di dati derivanti dall'analisi istopatologica della biopsia osteo-midollare, morfologica di preparati di sangue periferico e midollo osseo, citogenetica e di genetica molecolare, integrata da specifici dati clinici, biochimici ed ematologici.

Il percorso diagnostico, coordinato dal CRIMM, si prefigge di effettuare, a partire dal sospetto clinico-ematologico di MPN, tutti gli esami necessari a verificare la presenza dei suddetti criteri diagnostici della Classificazione WHO, per le forme primarie, o dei criteri IWG-MRT, per le forme secondarie di mielofibrosi, integrandoli tra loro fino a giungere a una diagnosi definitiva positiva o, in alternativa, escludere ragionevolmente l'esistenza di una MPN.

L'obiettivo è quindi quello di fornire al paziente un servizio che riduca i tempi di attesa e minimizzi i disagi legati alla richiesta/prenotazione dei singoli esami ematici e strumentali. Il valore aggiunto specifico del Percorso Diagnostico è il ruolo centrale dello specialista ematologo del CRIMM che, impostando il Percorso Diagnostico in maniera personalizzata in relazione al sospetto clinico, raccogliendo ed integrando tutte le refertazioni ed informazioni necessarie, giunge ad una diagnosi esperta conclusiva di patologia o, se necessario, suggerisce/prescrive ulteriori indagini.

La fase diagnostica coinvolge, oltre al CRIMM, le seguenti strutture:

- o SOD Diagnostica Genetica
- o SOD di Laboratorio Generale
- o SOD di Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare
- o SOS Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia



- o SOD di Radiodiagnostica

L'accesso al percorso diagnostico è attivato a fronte di elementi clinici e laboratoristici che pongano un fondato sospetto di MPN. Gli utenti possono essere riferiti al CRIMM da colleghi dell'ambulatorio della SODc di Ematologia, da altro ambulatorio specialistico della Regione Toscana, da un reparto di degenza della AOUC o altra struttura di ricovero della Regione Toscana, dal Medico di medicina generale, o possono provenire autonomamente da altre regioni del territorio nazionale, o infine essere riferiti da centri specialistici extra-regione.

Il CRIMM fornisce attualmente 4 slot settimanali per l'esecuzione del percorso diagnostico integrabili con 2 ulteriori slot per condizioni di urgenza.

- ➔ Un medico del CRIMM, attiva una cartella ambulatoriale in Archimed, se non già esistente, effettua una valutazione clinica preliminare dell'utente, valuta la documentazione prodotta che corrobora il sospetto di MPN, raccoglie un'anamnesi mirata, l'anamnesi farmacologica per escludere possibili allergie all'anestetico, esclude eventuali controindicazioni all'effettuazione della biopsia osteo-midollare, e dispone per il pannello di esami da effettuarsi
- ➔ Un medico del CRIMM, coadiuvato da un infermiere professionale, esegue la biopsia osteo-midollare in anestesia loco-regionale e il prelievo di sangue periferico, con raccolta e successiva distribuzione dei campioni di midollo osseo e sangue periferico alle diverse unità di laboratorio coinvolte.

#### LABORATORI COINVOLTI:

- ➔ SOD Diagnostica Genetica: effettua, in base a specifica prescrizione, il cariotipo e l'analisi con tecnica FISH per la ricerca del riarrangiamento BCR/ABL su campione di sangue midollare; altre analisi con tecnica FISH sono effettuate sulla base del sospetto diagnostico iniziale (i.e. riarrangiamento coinvolgente PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1 per le ipereosinofilie).
- ➔ SOD Laboratorio Generale: effettua gli esami biochimici ed ematologici di screening; effettua la colorazione panottica dello striscio di sangue periferico per la lettura tramite analizzatore di immagini della formula leucocitaria.
- ➔ SOD Ematologia – Laboratorio:
  - ✓ effettua la colorazione panottica dello striscio di sangue periferico e dello striscio di sangue midollare per la formula leucocitaria
- ➔ SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare:  
allestisce e analizza i preparati istopatologici da biopsia osteo-midollare, che possono eventualmente essere sottoposti a indagini immunoistochimiche di approfondimento (ad esempio, rilevazione e quantificazione della fibrosi midollare)

- **SOS Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia:**  
Effettua l'esame della conta delle cellule CD34+ ed eventuali ulteriori esami immunofenotipici mirati alla diagnostica differenziale con altre patologie sulla base della valutazione clinica iniziale. [Utilizzare il Modulo M/1312/IL01-A barrando su Altro e specificare "conta CD34+".]
- **Laboratorio CRIMM:** effettua le seguenti analisi secondo algoritmi diagnostici basati sul sospetto iniziale e sul risultato di esami di livello precedente:
- ✓ Valutazione dello striscio di sangue periferico
  - ✓ Analisi morfologica di campioni di striscio di sangue midollare
  - ✓ Ricerca mutazione gene JAK2 – V617F
  - ✓ Ricerca mutazioni gene JAK2 – esone 12
  - ✓ Ricerca mutazioni gene MPL
  - ✓ Ricerca mutazioni gene CALR
  - ✓ Test di clonalità
  - ✓ Analisi mutazionale pannello di geni mieloidi con tecnica *Next Generation Sequencing*
  - ✓ Analisi mutazionale riarrangiamento geni del T-cell receptor con tecnica *Next Generation Sequencing*
  - ✓ Ricerca di trascritti di fusione tipicamente associati alle MPN mediante tecnica *Next Generation Sequencing*
  - ✓ Analisi mutazionale pannello di geni per la diagnosi differenziale di eritrocitosi e piastrinosi non-clonali con tecnica *Next Generation Sequencing*

- **SOD Radiodiagnostica:** fornisce 2 slot settimanali per l'esecuzione di ecografia addome completo

Il medico del CRIMM si occupa della refertazione finale e prepara un resoconto dettagliato dei test effettuati sotto forma di un fascicolo, completo dei referti in originale. Una volta che la refertazione sia stata completata, viene programmata direttamente una visita ematologica presso l'ambulatorio del CRIMM nella quale verranno discussi risultati del percorso diagnostico con l'utente. Quest'ultimo, ottenutone l'assenso, può essere inserito nel percorso di follow-up del CRIMM, o rinviato allo specialista che lo ha in carico.

L'arco di tempo utile per il completamento del Percorso diagnostico è normalmente inferiore a 35 giorni dalla data di effettuazione della biopsia osteomidollare, salvo i casi nei quali siano richieste ulteriori indagini "a cascata" in relazione ai risultati dei primi esami effettuati. La visita medica di rivalutazione viene programmata entro massimo 60 giorni dalla data di effettuazione della biopsia osteo-midollare. In caso di risultati degli esami che richiedano una valutazione anticipata/urgente il soggetto verrà contattato direttamente dal CRIMM per programmare una visita e/o un ulteriore prelievo.

## 6.7 PERCORSO DI FOLLOW-UP

Gli utenti con una diagnosi di MPN vengono inseriti in un percorso di monitoraggio clinico di cui si fa carico il CRIMM, una volta ottenuto l'assenso dell'interessato.

La frequenza del monitoraggio ambulatoriale è in accordo con quanto stabilito da linee guida internazionali (vedi Linee Guida ESMO; Vannucchi et al.). In generale è dipendente dalla patologia di base, dalla stratificazione prognostica e fase di malattia ed è poi evidentemente adattata alle esigenze cliniche del singolo paziente.

La valutazione prognostica utilizza sistemi di stratificazione basati su *score* definiti e validati in ampie casistiche di pazienti affetti da MPN, tra cui i principali sono il Thrombosis Score per PV, l'IPSET score per la ET e gli score IPSS, DIPPS, MIPSS70 e MySEC-MF per la MF, come più appropriato.

In termini generali, la frequenza di monitoraggio ambulatoriale può essere riassunta come segue:

- PV:
  - ✓ *Pazienti asintomatici e ben controllati*: in fase di terapia di induzione, visite ogni 2-3 mesi per stabilire la necessità di salasso-terapia e/o aggiustare la terapia citoriduttiva. Per questi pazienti è previsto il coinvolgimento del Centro Trasfusionale per una gestione puntuale della necessità di salassoterapia (cfr il sottopercorso “Ematocrito elevato”)
  - ✓ *Pazienti in trattamento stabile con terapia citoriduttiva, con scarsa/nulla necessità di salasso-terapia*: visite ogni 4-6 mesi
- ET:
  - ✓ *Pazienti a basso rischio*: visite ogni 6-12 mesi
  - ✓ *Pazienti ad alto rischio in trattamento stabile con terapia citoriduttiva*: visite ogni 4-6 mesi
- MF:
  - ✓ Visite variabili da settimanali a trimestrali in base alle condizioni del soggetto

Eventuali problematiche specifiche che siano emerse durante il follow-up potranno essere gestite in uno o più dei sottopercorsi identificati nel diagramma di flusso (Figura 1).

## 6.8 SOTTO-PERCORSI

### 6.8.1 GRAVIDANZA A RISCHIO

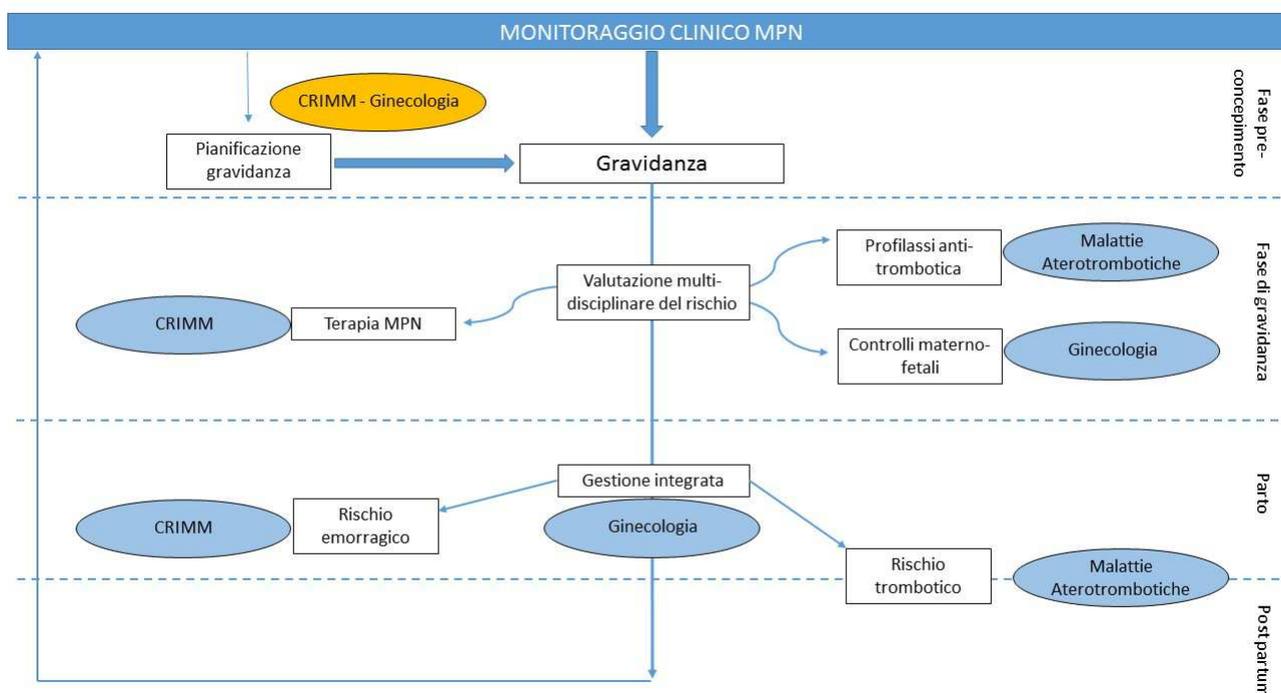
La diagnosi di MPN in una donna in età fertile impone speciali considerazioni riguardo alla pianificazione di una gravidanza e, quando sia il caso, alla gestione personalizzata della gravidanza iniziata in relazione alle caratteristiche della patologia ematologica, che potrebbe a sua volta essere potenzialmente complicata dallo stato



gravidico. I dati disponibili stimano una probabilità di condurre a termine la gravidanza senza complicanze nel 70% circa dei casi di MPN.

In figura 2 viene rappresentata graficamente la flow-chart sulla gestione multi-disciplinare nelle diverse fasi della gravidanza.

**FIGURA 2**



### Fase pre-concepimento:

La paziente affetta da MPN in età fertile viene resa edotta, al momento della diagnosi e/o durante i controlli di follow-up, circa l'opportunità di condividere la pianificazione di una gravidanza con il medico del CRIMM:

→ Il CRIMM contatta la SOD Ostetricia e Ginecologia (Gravidanze a rischio) per un consulto mirato: visita ambulatoriale con la paziente e il partner sulle problematiche da valutare e gestire in corso di gravidanza.

→ Il CRIMM gestisce la terapia in atto in relazione alla pianificazione del concepimento (trattamenti in corso con idrossiurea e anagrelide devono essere sospesi con un adeguato periodo di washout, almeno 3-6 mesi; qualora si renda necessaria una terapia cito-riduttiva, dovrebbe essere considerata la terapia con Interferone, previa valutazione della idoneità e potenziali rischi) e prevede una intensificazione del monitoraggio clinico (una visita ambulatoriale ogni 30-60 giorni, o secondo necessità) per l'ottimizzazione della gestione della malattia ematologica in funzione del concepimento.

### Gravidanza in atto:

Sulla base di una valutazione integrata dei rischi, la paziente viene gestita in accordo a protocolli per gravidanza a rischio standard o alto. La stima del rischio è multi-disciplinare (CRIMM – Ginecologia – Malattie



Aterotrombotiche) e frutto di valutazioni ambulatoriali in accordo a parametri definiti da linee guida nazionali ed internazionali. La gestione terapeutica viene adattata sulla base del rischio così definito.

→ Il CRIMM contatta la Ostetricia e Ginecologia (Gravidanze a rischio) per una visita integrata in cui viene predisposto il monitoraggio clinico per la MPN (CRIMM) e i controlli materno-fetali (SOD Ostetricia e Ginecologia).

→ Il CRIMM avvia la paziente alla SOD Malattie Aterotrombotiche per la gestione del rischio trombotico e relativa terapia preventiva

→ Il CRIMM programma visite ambulatoriali ogni 30-60 giorni, o secondo indicazione clinica, per il monitoraggio clinico-laboratoristico della patologia ematologica.

#### **Fase del Parto:**

→ La SOD Ostetricia e Ginecologia contatta il medico del CRIMM in qualità di consulente per la gestione integrata in prossimità del parto, per la eventuale gestione della terapia citoriduttiva

→ Il medico del CRIMM contatta i colleghi della SOD Malattie Aterotrombotiche per le indicazioni circa la profilassi antitrombotica e per la valutazione del rischio emorragico.

#### **Post partum:**

Al momento della dimissione, viene programmata visita ambulatoriale a 15-30 giorni dal parto presso il CRIMM. Successivamente, la paziente rientra nel monitoraggio clinico standard previsto dal CRIMM per la relativa MPN.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Ostetricia e Ginecologia, SOD Malattie Aterotrombotiche, SOD Anestesia di Area Ostetrica e Ginecologica

## **6.8.2 SPLENOMEGALIA REFRAATTARIA ALLA TERAPIA MEDICA (Chirurgia/SPLENECTOMIA)**

### *Generale*

La splenomegalia è uno degli elementi clinici dominanti dei pazienti affetti da MPN. Quando marcata, determina sintomi meccanici di ingombro addominale, sazietà precoce, disturbi da compressione dei visceri addominali (intestino, rene) e contribuisce alla *fatigue* della malattia, alterazioni tutte che possono interferire significativamente sulla qualità di vita. Inoltre può determinare impatto sulla crasi ematica, con anemia e piastrinopenia secondarie a sequestro splenico.

La splenectomia è un intervento che viene impiegato con due indicazioni fondamentali in pazienti con mielofibrosi: i) il miglioramento dei sintomi da ingombro addominale e delle citopenie periferiche; ii) in pazienti candidati a trapianto allogenico, per garantire una maggiore efficacia e sicurezza della procedura e un più rapido

recupero emopoietico post trapianto. Non trova indicazioni nella PV e ET, se non in casi del tutto selezionati (ad esempio, per dolori splenici da infarti ricorrenti).

La splenectomia nei pazienti con mielofibrosi ha una morbilità rilevante, soprattutto in termini di complicanze trombotiche e infettive, e la stima del tasso di mortalità varia da 2 a 10% in base alle diverse casistiche disponibili in letteratura.

→ **CRIMM:**

- pone indicazione alla splenectomia e ne valuta preliminarmente l'eleggibilità clinica
- effettua un percorso di rivalutazione clinica e laboratoristica, inclusa biopsia osteo-midollare, della patologia onde escludere alterazioni a supporto di una impendente evoluzione leucemica
- contatta la SOD Day Surgery per valutazione chirurgica e anestesiológica onde ottenere la idoneità all'intervento
- qualora la splenectomia sia propedeutica a una procedura di trapianto allogenico, contatta la SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale per segnalare l'indicazione al trapianto allogenico e consentire la presa in carico del paziente da parte del Centro Trapianti. Tale contatto è stabilito nell'ambito delle procedure standard della SOD, e in particolare nelle periodiche riunioni multi-disciplinari. In tale sede, è stabilito il periodo entro il quale il paziente dovrebbe ricevere il trapianto di cellule staminali (stimabile in 3-5 mesi a partire dall'indicazione) onde programmare la splenectomia con anticipo di 2-3 mesi dalla data programmata.
- prescrive le vaccinazioni pre-splenectomia
- gestisce la fase pre-operatoria per quanto concerne la patologia di base di concerto con la SOD Day Surgery, in particolare per eventuali terapie cito-riduttive in atto

→ **SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico:**

- valuta l'eleggibilità del paziente alla splenectomia e programma l'intervento secondo le procedure interne alla struttura
- effettua l'intervento e gestisce la fase post operatoria di concerto con il CRIMM per la prevenzione e gestione delle potenziali complicanze

→ **SOD Medicina Interna Perioperatoria:**

- gestisce la fase immediatamente successiva all'intervento, di concerto con il CRIMM, per la prevenzione e gestione delle potenziali complicanze e la eventuale indicazione alla terapia citoriduttiva

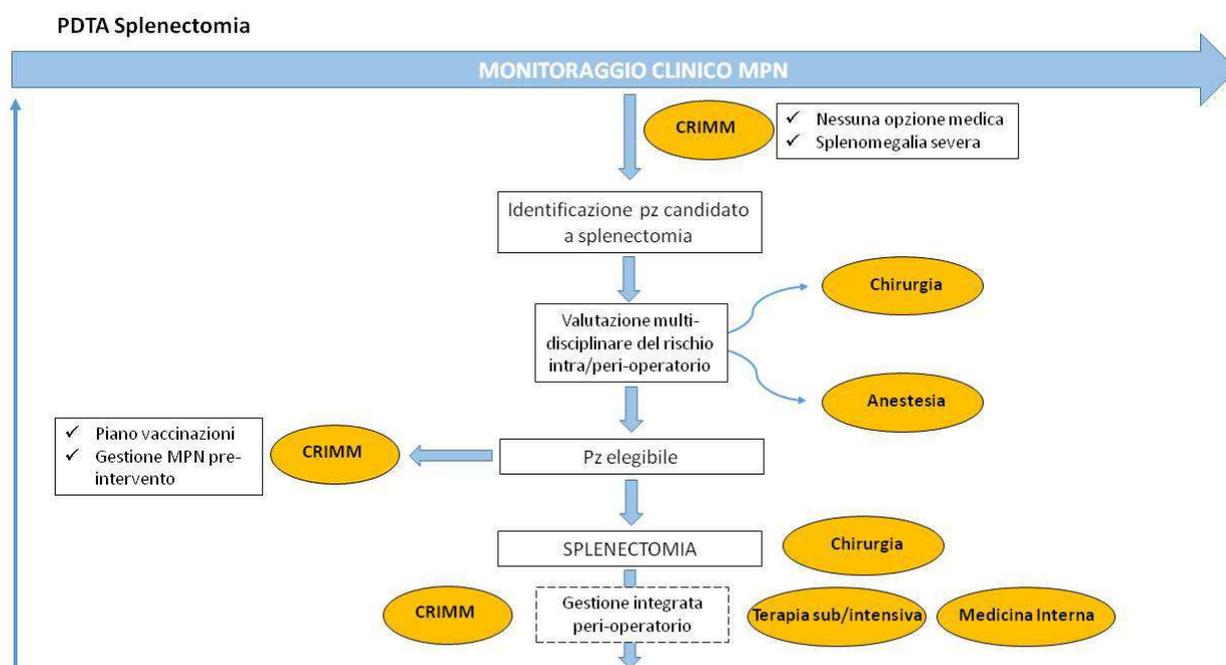
→ **SOD Medicina Interna ed Epatologia:**

- gestisce la fase sub-acuta post operatoria, di concerto con il CRIMM, per la prevenzione e gestione delle potenziali complicanze e l'eventuale indicazione alla terapia citoriduttiva
- terminate le fasi peri-operatorie acute e sub-acute, reinserisce il paziente nel monitoraggio clinico standard contattando il CRIMM al momento della dimissione dal reparto.



**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico, SOD Anestesia Oncologica e Terapia Intensiva, SOD Medicina Interna ed Epatologia, SOD Medicina Interna Perioperatoria, SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

**FIGURA 3**



### 6.8.3 TROMBOSI VENOSA O ARTERIOSA

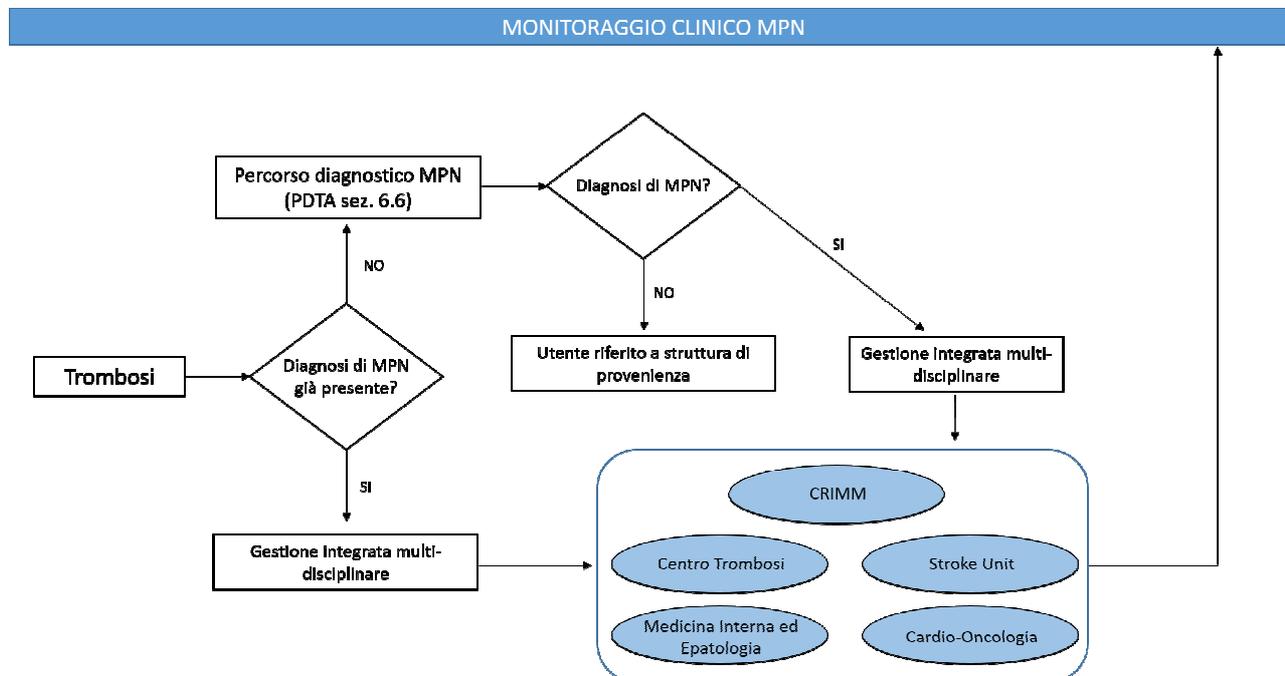
I pazienti affetti da MPN hanno un rischio di trombosi sia venosa che arteriosa aumentato rispetto alla popolazione generale. L'insorgenza di una trombosi venosa o arteriosa, spesso in sedi atipiche, rappresenta una delle principali complicanze cliniche nel paziente con MPN e spesso ne costituisce il sintomo d'esordio o che conduce alla diagnosi di malattia. L'insorgenza di un evento trombotico maggiore ha due implicazioni fondamentali:

i) in base al distretto interessato, può avere conseguenze cliniche rilevanti con necessità di una gestione clinica specifica condivisa con le discipline di riferimento: Stroke Unit, Cardio-Oncologia, Malattie Atero-trombotiche, Epatologia, Pneumologia etc.

ii) colloca il paziente con MPN, e in particolare con TE e PV, in una categoria ad alto rischio secondo gli attuali score di stratificazione prognostica e rende indicata, qualora non sia già in atto, una terapia citoriduttiva.

La relazione cronologica tra MPN e trombosi, inclusa la trombosi splancnica (si veda paragrafo 6.8.4) pone in essere due condizioni (vedi Figura 4):

**FIGURA 4. Gestione dell'evento trombotico in paziente con MPN.**



Opzione A) Trombosi all'esordio di MPN:

La Trombosi può rappresentare la presentazione d'esordio di una MPN e quindi è particolarmente importante inserire il paziente nel percorso diagnostico ed eventualmente di follow-up dedicato successivamente.

- La Struttura (Reparto di degenza o Ambulatorio, interni o esterni alla AOUC) che prende in carico il paziente con trombosi nel quale una serie di caratteristiche cliniche e/o laboratoristiche depone per il sospetto clinico di trombosi associata a MPN contatta il CRIMM
- Un medico del CRIMM, preso atto dei dati clinici e/o laboratoristici disponibili in occasione di una visita di consulenza effettuata c/o la SOD che ha in carico il paziente o, in caso di utente esterno, nell'ambulatorio del CRIMM può suggerire l'esecuzione di ulteriori esami di approfondimento a carico della struttura di riferimento, o provvedere a richiederli direttamente, rendendosi disponibile alla rivalutazione degli stessi in regime di ricovero, post-dimissione o programmando direttamente una visita di controllo presso l'Ambulatorio del CRIMM, oppure ritenere indicato attivare da subito un percorso Diagnostico.
- Un medico del CRIMM programma un percorso diagnostico: vedi Sezione 6.6 del PDTA
- Se si giunge alla diagnosi di MPN, il paziente viene preso in carico dal CRIMM per la gestione clinica della MPN e, in maniera integrata, dalle SOD/Centri delle discipline di riferimento (i.e. Malattie Aterotrombotiche; Stroke Unit, Cardio-Oncologia)
- In caso venga esclusa una diagnosi di MPN, il paziente viene nuovamente riferito alla Struttura inviante o al medico di riferimento.

Opzione B) Trombosi in corso di monitoraggio clinico di MPN già nota:

La Trombosi può manifestarsi in qualunque momento della storia clinica del paziente con MPN. La fase acuta sarà evidentemente gestita dalla SOD di AOUC che ha in carico il paziente, nel caso in cui si renda necessario il ricovero, oppure da altre aziende ospedaliere. Le SOD interne alla AOUC potranno procedere direttamente a contattare il CRIMM per la gestione della MPN.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD delle discipline di riferimento (i.e. SOD Malattie Aterotrombotiche, SOD Diagnostica Cardiovascolare, Stroke Unit).

#### **6.8.4 TROMBOSI SPLANCNICA**

Una MPN costituisce il principale fattore predisponente lo sviluppo di trombosi splancnica (SVT), complicanza la cui gestione clinica presenta problematiche specifiche e merita una trattazione separata. La SVT può coinvolgere una o più delle vene epatiche (sindrome di Budd-Chiari), la vena mesenterica, la vena splenica o il sistema venoso portale. La co-esistenza di MPN e SVT rende complicato l'inquadramento della splenomegalia, che può essere conseguenza sia della malattia ematologica che di anomalie di flusso a livello dei vasi addominali. Peraltro i circoli splenici di compenso alla trombosi, responsabili di potenziali complicazioni (i.e. varici gastriche ed esofagee), possono essere ulteriormente complicati dalla splenomegalia dovuta alla MPN. In queste condizioni la diagnosi di MPN è resa particolarmente complessa dal fatto che nella larga maggioranza dei soggetti non si rilevano alterazioni emocromocitometriche significative, quindi il sospetto diagnostico iniziale deve essere confermato largamente dai risultati delle analisi molecolari e istopatologica.

La relazione cronologica tra MPN e SVT pone in essere due condizioni (Figura 4):

Opzione A) SVT all'esordio di MPN:

La SVT può rappresentare la presentazione d'esordio di una MPN e quindi è particolarmente importante inserire il paziente nel percorso diagnostico ed eventualmente di follow-up dedicato.

- La Struttura (Reparto di degenza o Ambulatorio, interni o esterni alla AOUC) che prende il carico il paziente con trombosi splancnica contatta il CRIMM
- Un medico del CRIMM, preso atto dei dati clinici e/o laboratoristici disponibili in occasione di una visita di consulenza effettuata c/o la SOD che ha in carico il paziente o, in caso di utente esterno, nell'ambulatorio del CRIMM può suggerire l'esecuzione di ulteriori esami di approfondimento a carico della struttura di riferimento, o provvedere a richiederli direttamente, rendendosi disponibile alla rivalutazione degli stessi in regime di ricovero, post-dimissione o programmando direttamente una visita di controllo presso l'Ambulatorio del CRIMM, oppure ritenere indicato attivare da subito un Percorso Diagnostico.
- Se si giunge alla diagnosi di MPN, il paziente viene preso in carico dal CRIMM per la gestione clinico-terapeutica della MPN e in maniera integrata con le SOD Malattie Aterotrombotiche e Medicina Interna ed Epatologia



- In caso venga esclusa una diagnosi di MPN, il paziente viene nuovamente riferito alla Struttura inviante o al medico di riferimento

Opzione B) SVT in corso di monitoraggio clinico di MPN già nota:

La SVT può manifestarsi in qualunque momento della storia clinica del paziente con MPN. La gestione acuta della SVT può essere presa in carico dalla AOUC oppure in altre aziende ospedaliere. In base a tale variabile, è possibile che le SOD Malattie Aterotrombotiche e Medicina Interna ed Epatologia abbiano già preso in carico il paziente. In caso contrario, il medico del CRIMM, venuto successivamente a conoscenza dell'evento trombotico nel corso del monitoraggio clinico, contatta le SOD stesse per la gestione multidisciplinare.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Malattie Aterotrombotiche, SOD Medicina Interna ed Epatologia

### 6.8.5 EMATOCRITO ELEVATO IN CORSO DI MPN

Nella policitemia vera il trattamento è volto primariamente alla riduzione del rischio trombotico, principale complicanza della patologia e causa di mortalità. Oltre alla terapia antiaggregante con aspirina a basse dosi, un cardine della gestione della malattia è la salasso-terapia, volta a ridurre il valore dell'ematocrito. Un recente studio clinico (CYTO-PV) ha dimostrato come il mantenimento di un ematocrito inferiore a 45% correli con un rischio trombotico significativamente inferiore a quello osservato a valori superiori a 45%; pertanto il raggiungimento e il mantenimento di un valore di ematocrito inferiore al valore del 45% rappresenta un obiettivo primario del trattamento.

Pertanto il controllo dell'ematocrito è parametro surrogato di una corretta ed efficace gestione della malattia. Qualora necessario, il medico del CRIMM avvia il paziente a salasso-terapia presso il Centro Trasfusionale della AOUC o esterno. Nell'ambito di un percorso interno alla AOUC, avvia quindi il paziente alla SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale per una prima valutazione clinica e l'avvio del trattamento. Il paziente viene quindi preso in carico direttamente dalla SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale per quanto concerne l'indicazione successiva alla salassoterapia. La gestione globale della patologia rimane in carico al CRIMM secondo un calendario di visite ed esami di follow-up stabiliti in base alle linee guida correnti e alle caratteristiche/necessità del singolo caso.

Nel caso particolare di pazienti arruolati in protocolli clinici, il valore di ematocrito accreditato come riferimento è quello del Laboratorio Centrale, valore sul quale viene decisa dal medico del CRIMM che è investigatore clinico nell'ambito del protocollo sperimentale l'esecuzione del salasso senza la necessità che venga ripetuto un controllo emocromocitometrico presso la SOD di Terapie cellulari e Medicina Trasfusionale. In casi selezionati, su indicazione del medico del CRIMM, il valore di ematocrito da mantenere può essere stabilito pari al 42%; di tale indicazione viene data comunicazione al servizio trasfusionale della AOUC o a quello di riferimento del paziente.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, SOD Laboratorio Generale

### 6.8.6 LEUCEMIA ACUTA SECONDARIA

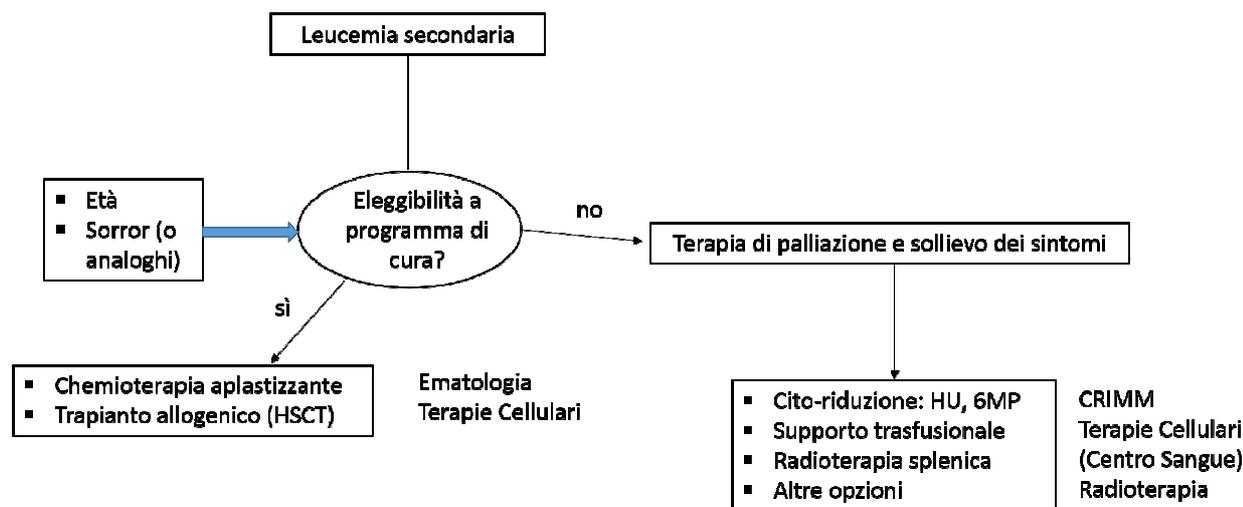
La trasformazione in leucemia mieloide acuta (AML) si verifica nel 5-10% dei casi di MPN ed è associata a una prognosi eccezionalmente severa, con mediana di sopravvivenza di pochi mesi.

È definita dalla comparsa di una blastosi, nel sangue periferico o midollare,  $\geq 20\%$  delle cellule totali, secondo i criteri diagnostici della WHO 2016.

La gestione dei pazienti con trasformazione leucemica (LT) differisce in prima istanza in base alla potenziale eleggibilità, o meno, del paziente a un programma terapeutico potenzialmente curativo, che includa dunque un trattamento chemioterapico aplastizzante e il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT). Tale approccio è comunque riservato a pazienti di età inferiore a 65 anni, data l'elevata incidenza di tossicità correlata a trattamento al di sopra di questa soglia.

Nel caso in cui un programma potenzialmente curativo non sia percorribile (i.e. età avanzata, co-morbidità rilevanti, preferenza del soggetto), il paziente è avviato a una terapia palliativa e di controllo dei sintomi (Figura 5).

**FIGURA 5**



#### Valutazione eleggibilità per programma di cura:

L'accesso a un programma potenzialmente curativo è subordinato alla verifica di criteri clinici e laboratoristici che rendano accettabile la tossicità correlata alla chemioterapia e al trapianto allogenico nell'ottica di un teorico rapporto rischio-efficacia favorevole, sulla base delle evidenze disponibili.

#### CRIMM:

- verifica preliminarmente la generale eleggibilità clinica e laboratoristica del paziente
- contatta la SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale per segnalare il paziente con potenziale indicazione al trapianto allogenico e consentire la presa in carico dello stesso da parte del Centro



Trapianti. Tale contatto è stabilito nell'ambito delle procedure standard della SOD riportate nel documento PT/903/59 ed.1 - "Protocollo accesso al trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche SODc Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale" e nelle periodiche riunioni multi-disciplinari. In tale sede, è stabilito il periodo entro il quale il paziente dovrebbe ricevere HSCT (stimabile in 2-4 mesi a partire dall'indicazione).

#### SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

- Avvia la procedura di valutazione per idoneità trapiantologica in accordo allo specifico protocollo.
- Nel caso si arrivi a eleggibilità clinica del paziente prima, e previa identificazione di un donatore di cellule staminali emopoietiche successivamente, programma ed effettua la procedura di HSCT

#### Opzione A: paziente eleggibile per programma di cura:

La somministrazione di una chemioterapia aplastizzante in regime di ricovero è il primo elemento di una strategia potenzialmente curativa nei pazienti affetti da MPN in LT. Il suo impiego deve essere ritenuto parte integrante di tale strategia e dunque concordato nelle modalità e nelle tempistiche tra medici ematologi della SOD Ematologia e medici della SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale.

#### CRIMM:

- contatta la SOD Ematologia – Degenza per segnalare il paziente e consentirne la presa in carico. Nella stessa sede, segnala l'eleggibilità del paziente, preventivamente valutata (vedi sopra), a procedura di HSCT, se già concordata, o contestualmente attiva la procedura di valutazione trapiantologica sopra descritta.

#### SOD Ematologia – Degenza:

- programma il ricovero del pz,
- provvede al regime di chemioterapia di induzione, in accordo a standard di cura o eventuali protocolli clinici disponibili
- gestisce la fase di aplasia chemio-indotta di concerto con la SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale, in particolare per la tempistica ottimale tra regime di chemioterapia ed effettuazione di HSCT

#### SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale:

- a seguito dell'identificazione di un donatore di cellule staminali emopoietiche, ricovera il paziente ed effettua la procedura di HSCT
- gestisce la fase post trapianto in regime di ricovero
- gestisce la fase post trapianto in regime di DH/ambulatorio per il monitoraggio e il trattamento delle eventuali complicanze post HSCT e per il monitoraggio del chimerismo, come da protocolli standard

- Aggiorna dell'avvenuto trapianto e della situazione clinica il CRIMM, che provvede a convocare il paziente per la rivalutazione periodica della MPN in LT (vedasi infra) ed a concordare eventuali modifiche del trattamento in atto (vedi sotto).

#### CRIMM:

- effettua, nella fase post trapianto allogenico, visite periodiche di rivalutazione della malattia (mediamente ogni 2 mesi nel primo anno, ogni 3-4 mesi nel secondo anno, ad intervalli variabili tra 3 e 6 mesi dal terzo anno in poi, in relazione all'andamento clinico e alle specifiche necessità individuali). Le visite di controllo potranno prevedere, oltre ai convenzionali esami ematologici, la biopsia osteo-midollare, l'analisi del cariotipo, dell'immunofenotipo e analisi molecolari
- concorda eventuali modifiche del trattamento in atto, anche in base ai risultati delle rivalutazioni di malattia, con SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale e/o con i medici della SOD di Ematologia- Degenza

#### **Opzione B: paziente NON eleggibile per programma di cura:**

La non eleggibilità del paziente ad un programma potenzialmente curativo è posta, come dettagliato sopra, sulla base di criteri clinici e di esami laboratoristici e prevede l'integrazione di competenze ematologiche e trapiantologiche.

Qualora non eleggibile, il paziente è gestito dal CRIMM per:

- trattamento di citoreduzione per il controllo della leucocitosi, o inserimento in studio clinico qualora disponibile
- terapia volta al controllo dei sintomi, come di volta in volta necessario
- supporto trasfusionale: il paziente viene riferito a un Servizio Trasfusionale, incluso la SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale della AOUC, qualora necessario.
- informa il medico curante della progressione di malattia e concorda la gestione terapeutica
- valuta, in base al decadimento delle condizioni generali del paziente (i.e. cachessia neoplastica) l'eventuale presa in carico da parte di strutture di terapia palliativa o Hospice / territorio

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Ematologia, SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

#### **6.8.7 INDICAZIONE A TRAPIANTO ALLOGENICO**

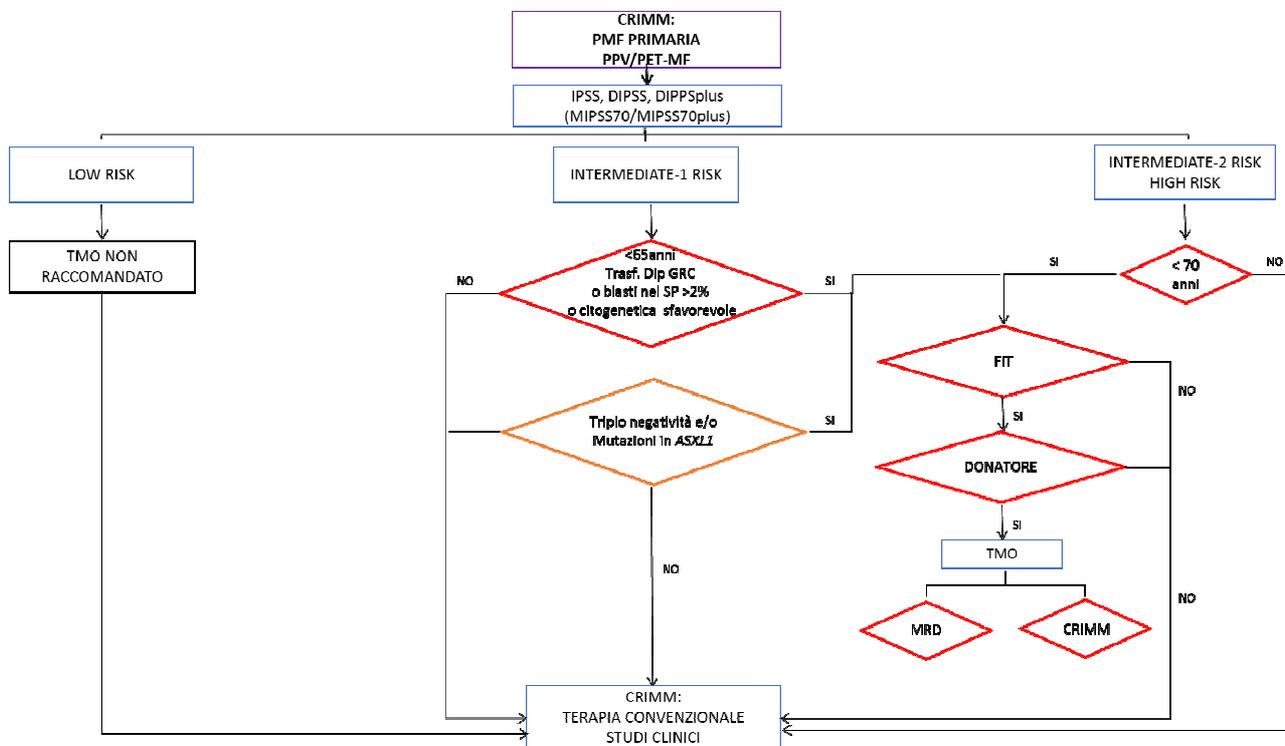
Nell'ambito delle MPN, la mielofibrosi è la patologia caratterizzata dalla prognosi peggiore. Data comunque la sua variabilità e in funzione di decidere la migliore strategia terapeutica per il paziente, sono stati creati, e validati su ampie casistiche, sistemi di stratificazione della prognosi che includono parametri clinici e di laboratorio e che separano categorie di pazienti con sopravvivenze significativamente diverse.



Nelle categorie prognostiche sfavorevoli, e qualora sia praticabile per criteri anagrafici e clinici, il trapianto allogenico rappresenta un'opzione terapeutica potenzialmente curativa e con il migliore rapporto rischio/beneficio.

Recependo e integrando le principali indicazioni della letteratura, l'indicazione al trapianto allogenico nella mielofibrosi viene stabilita dal CRIMM secondo la stratificazione della prognosi riassunta nella Figura 6.

FIGURA 6



L'accesso al programma di trapianto allogenico è successivamente subordinato alla verifica di criteri clinici ed esami di laboratorio che rendano accettabile la tossicità correlata alla procedura.

#### CRIMM:

- verifica preliminarmente l'eleggibilità anagrafica (età < 70 anni) e clinica
- contatta la SOD Terapie Cellulari e Medicina TrASFusionale per segnalare l'identificazione di un paziente con indicazione al trapianto allogenico e consentire la presa in carico del paziente da parte del Centro Trapianti. Tale contatto è stabilito nell'ambito delle procedure standard della SOD, riportate nel documento PT/903/59 ed.1 – "Protocollo accesso al trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche SODc Terapie Cellulari e Medicina TrASFusionale" e nelle periodiche riunioni multi-disciplinari. In tale sede, è stabilito il periodo entro il quale il paziente dovrebbe ricevere HSCT (stimabile in 3-5 mesi a partire dall'indicazione).
- valuta l'opportunità della splenectomia pre-trapianto in base all'entità del volume splenico; nel caso si opti per tale strategia terapeutica, si procede secondo paragrafo 6.8.2.

#### SOD Terapie Cellulari e Medicina TrASFusionale:

- Avvia la procedura di valutazione per idoneità trapiantologica in accordo al citato documento.



- Nel caso si arrivi a eleggibilità clinica del paziente e previa identificazione di un donatore di cellule staminali emopoietiche, ricovera il paziente ed effettua la procedura di HSCT
- Gestisce la fase post trapianto in regime di DH/ambulatorio per il monitoraggio e il trattamento delle eventuali complicanze post HSCT e per il monitoraggio del chimerismo, come da protocolli standard
- Aggiorna dell'avvenuto trapianto e della situazione clinica il CRIMM, che provvede a convocare il paziente per la rivalutazione periodica della patologia di base ed a concordare eventuali modifiche del trattamento in atto (vedi sotto).

#### CRIMM:

Effettua nella fase post trapianto allogenico, visite periodiche di rivalutazione della malattia (mediamente ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 3-4 mesi nel secondo anno, ad intervalli variabili tra 3 e 6 mesi dal terzo anno in poi, in relazione all'andamento clinico e alle specifiche necessità individuali. Le visite di controllo potranno prevedere, oltre ai convenzionali esami ematologici, la biopsia osteo-midollare, l'analisi del cariotipo, dell'immunofenotipo e analisi molecolari

Concorda eventuali modifiche del trattamento in atto, anche in base ai risultati delle rivalutazioni di malattia, con la SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale

#### 6.8.8 TROMBOFILIA

Le complicanze trombotiche rappresentano uno dei principali problemi nei pazienti affetti da MPN. Nello specifico inquadramento del rischio trombotico, nella gestione degli eventi trombotici, e nella loro prevenzione il paziente può essere riferito alla SOD Malattie Aterotrombotiche, per una gestione multidisciplinare di questo aspetto clinico.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Malattie Aterotrombotiche

#### 6.8.9 EMORRAGIE MAGGIORI

In particolari condizioni, i pazienti affetti da MPN possono andare incontro a manifestazioni emorragiche. Nell'inquadramento del rischio emorragico e nella sua gestione, il paziente può essere riferito alla SOD Malattie Emorragiche, per una gestione multidisciplinare di questo aspetto clinico.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SOD Malattie Emorragiche



#### **6.8.10 ULCERE CUTANEE**

Nei pazienti con MPN trattati cronicamente con Idrossiurea può verificarsi la comparsa di ulcere cutanee, in particolare in sede perimalleolare, complicanza che necessita di una gestione tempestiva e accurata pena lo sviluppo di infezioni sistemiche potenzialmente severe.

A fronte del rilievo di tale complicanza, il medico del CRIMM si occupa di valutare il paziente, richiedere la valutazione dermatologica, sospendere la terapia con Idrossiurea, se indicato, e riconsiderare la gestione terapeutica della MPN.

Il paziente viene contestualmente avviato all'Ambulatorio Trattamento Ulcere Cutanee Croniche della SOD Malattie Infettive per la valutazione, la presa in carico eventuale e il trattamento delle ulcere.

Il paziente continua ad essere in carico al CRIMM per la gestione della patologia di base.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, Ambulatorio Trattamento Ulcere Cutanee della SOD Malattie Infettive

#### **6.8.11 TUMORI CUTANEI**

Nei pazienti con MPN, in particolare sottoposti a trattamento con idrossiurea e/o ruxolitinib, è stata rilevata un'incidenza aumentata di tumori cutanei non-melanoma. Talvolta tale evento è ricorrente, con necessità di interventi ripetuti di chirurgia plastica e può portare alla sospensione o modifica della terapia citoriduttiva.

A seguito della comparsa di tale complicanza, il CRIMM avvia il paziente a valutazione dermatologica presso la Sezione Dermatologia negli spazi ambulatoriali previsti per i pazienti affetti da malattie ematologiche.

A scopo di prevenzione/diagnosi precoce dei tumori cutanei, è previsto un monitoraggio ambulatoriale dermatologico semestrale per i pazienti con MPN che ricevano trattamento con Ruxolitinib.

**Strutture coinvolte:** CRIMM, SODc Dermatologia Azienda USL Toscana Centro – area Firenze

### **7 COLLABORAZIONE CON ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO**

Il CRIMM collabora con AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi e Mieloma), associazione di volontariato accreditata con l'azienda AOUC.

AIL ha per scopo il sostegno, la promozione, lo sviluppo e la diffusione della ricerca scientifica per la prevenzione e la cura delle leucemie, linfomi, mielomi e di altre ematopatie, nonché il miglioramento dei servizi e dell'assistenza socio-sanitaria a favore dei leucemici, di altri ematopatici e delle loro famiglie.

L'AIL di Firenze collabora con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e l'Azienda Sanitaria di Firenze, in aderenza a quanto previsto da apposite convenzioni, fornendo ai pazienti onco-ematologici, i seguenti servizi:

- assistenza domiciliare gratuita, con proprio team di medici e infermieri, a pazienti onco-ematologici dimessi dagli ospedali dell'area fiorentina;
- accoglienza gratuita per pazienti e loro familiari provenienti da fuori Firenze presso le proprie Case di Accoglienza;



- esecuzione di analisi chimico-cliniche ai pazienti onco-ematologici, seguiti a domicilio dal team dell'associazione;
- finanziamenti per la ricerca scientifica e donazione di apparecchiature scientifiche.
- Contribuisce all'organizzazione della Giornata Fiorentina per Pazienti con MPN

#### **Attività in AOUC**

- ascolto, sostegno morale, supporto informativo e per le piccole necessità, accoglienza e orientamento ai pazienti e ai loro familiari, presso il Day Hospital e Ambulatori onco-ematologici;
- accoglienza e orientamento agli utenti presso la Farmacia di Continuità.

## **8 MONITORAGGIO DEL PERCORSO**

Per il monitoraggio il Responsabile del CRIMM prenderà in considerazione i seguenti indicatori, in riferimento ad un intervallo di tempo di 6-12 mesi dall'inizio dell'attività:

1. N° accessi con tempistica adeguata / N° accessi totali
2. N° percorsi diagnostici effettuati in un anno
3. N° pazienti che hanno raggiunto diagnosi di MPN in un anno
4. N° totale di valutazioni annue di follow-up per pazienti con MPN
5. N° totale in un anno di test di diagnostica molecolare
6. N° pazienti seguite per gravidanza a rischio in un anno
7. N° totale di splenectomie eseguite in un anno

## **9 STRUMENTI DI REGISTRAZIONE**

- Cartella clinica elettronica Archimed e Archiambu
- Mod. A/112-1 Cartella clinica SOD Ematologia
- Mod. M/2281/17 Form di accompagnamento campioni
- Mod. M/903/15 Modello per richiesta consulenza/esame
- Mod. cartaceo per Consenso Informato alla biopsia osteomidollare/citoaspirato midollare
- Mod. M/1416/72-49 Modulo richiesta prestazioni Lab. Citogenetica per campione ematologico
- Mod. M/1312/IL01-A Modulo accettazione esami citofluorimetrici

## **10 LISTA DI DIFFUSIONE E DISTRIBUZIONE**

Il presente protocollo è applicato al personale sanitario afferente alle seguenti strutture:

Direzione Sanitaria  
U.O. Accreditamento Qualità e Risk Management  
Dipartimento Professioni Sanitarie



Direttori e Staff DAI  
DAI Oncologico  
DAI DEA  
DAI Materno-Infantile  
DAI Anestesia e Rianimazione  
DAI Medico Geriatrico  
DAI dei Servizi

L'AOUC individua un gruppo di professionisti che includa un referente per ognuna delle discipline specialistiche coinvolte:

#### **10.1.1 Elenco dei referenti e relativi contatti:**

SOD Medicina Prenatale/Gravidanze Alto Rischio – Prof. Federico Mecacci

- Professionisti di riferimento: Dr.ssa Serena Ottanelli, Dr.ssa Marianna Pina Rambaldi, Dr.ssa Caterina Serena, Dr.ssa Serena Simeone
- N° di tel di riferimento: 0557947143
- e-mail di riferimento: federico.mecacci@unifi.it
- Modalità di contatto: CUP maternità: 055 7947605

SOD Medicina Interna Perioperatoria - Dr. Simone Galli

- Tel 055 7946042

SOD Chirurgia Oncologica a Indirizzo Robotico – Dr Andrea Coratti, Dr.ssa L. M. Siliani

- Tel 055 7949608

SOD Medicina Interna ed Epatologia – Prof. Giacomo Laffi

- Tel 055 7947937

SOD Malattie Aterotrombotiche - Prof.ssa Rossella Marcucci

- Tel: 055 7945509 (dal lun al ven ore 9-00-13-00)
- E-mail: [aterotrombosi@aou-careggi.toscana.it](mailto:aterotrombosi@aou-careggi.toscana.it)/ [rossella.marcucci@unifi.it](mailto:rossella.marcucci@unifi.it)

SOD Ematologia - Prof. Alberto Bosi

- Tel 055 7947276

SOD Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare – Prof.ssa Daniela Massi

- Professionisti di riferimento: Dr.ssa Federica Vergoni, Dr.ssa Raffaella Santi
- Tel 055 4478106



SOS Centro Diagnostico di Citofluorimetria e Immunoterapia - Prof. Francesco Annunziato

- Professionisti di riferimento: Dott. Roberto Caporale, Dott.ssa Benedetta Peruzzi
- N° di tel di riferimento: 055/7949023
- E-mail di riferimento: [caporaler@aou-careggi.toscana.it](mailto:caporaler@aou-careggi.toscana.it), [peruzzib@aou-careggi.toscana.it](mailto:peruzzib@aou-careggi.toscana.it)

SOD Laboratorio Generale - Dr.ssa Alessandra Fanelli

- Tel: 335 7957625
- E-mail: [fanellia@aou-careggi.toscana.it](mailto:fanellia@aou-careggi.toscana.it)

SOD Diagnostica Genetica - Dr.ssa Elisabetta Pelo

- Professionisti di riferimento: Dott.ssa Bonifacio Stefania, Dott.ssa Parrini Daniela
- N° di tel di riferimento: 055/7949125
- E-mail di riferimento: [peloe@aou-careggi.toscana.it](mailto:peloe@aou-careggi.toscana.it); [bonifacios@aou-careggi.toscana.it](mailto:bonifacios@aou-careggi.toscana.it); [parrinid@aou-careggi.toscana.it](mailto:parrinid@aou-careggi.toscana.it)

SOD Terapie Cellulari e Medicina Trasfusionale - Dr. Riccardo Saccardi

- Tel 055 7947672

SOD Stroke Unit - Dr.ssa Patrizia Nencini

- Telefono di riferimento: cellulare aziendale (attivo 24 h) 349 2228937
- E-mail: [nencinip@aou-careggi.toscana.it](mailto:nencinip@aou-careggi.toscana.it)

SOD Anestesia di Area Ostetrica e Ginecologica - Dr Massimo Micaglio

- Tel 055 794 9954

SOD Anestesia Oncologica e Terapia Intensiva - Prof. Angelo Raffaele De Gaudio

- Tel 055 7947633

SOD Diagnostica Cardiovascolare - Dr. Fabio Mori

- Professionisti di riferimento: Dr.ssa M.G. D' Alfonso
- N° di tel di riferimento: 0557948091
- E-mail di riferimento: [morif@aou-careggi.toscana.it](mailto:morif@aou-careggi.toscana.it)

SOD Malattie Emorragiche e della Coagulazione - Dr Giancarlo Castaman

- Tel 055-7947587
- E-mail [castaman@aou-careggi.toscana.it](mailto:castaman@aou-careggi.toscana.it)



SOD Malattie Infettive e Tropicali - Prof. Alessandro Bartoloni

- Professionisti di riferimento: Dr. Marcello Mazzetti
- N° di tel di riferimento: 3391297779; 055-7949395
- E-mail di riferimento: mazzettim@aou-careggi.toscana.it

SODc Dermatologia Azienda USL Toscana Centro - area Firenze- Prof. Nicola Pimpinelli

- Professionisti di riferimento: Dr.ssa Irene Lastrucci, Prof. Pimpinelli
- Tel di riferimento: 338 9528758
- E-mail: [flastrucci@hotmail.it](mailto:flastrucci@hotmail.it), [nicola.pimpinelli@unifi.it](mailto:nicola.pimpinelli@unifi.it)