

Ghid de diagnostic și tratament în Policitemia Vera (PV)

I. Definiție, incidență, epidemiologie

- Policitemia vera (PV) este o neoplazie mieloproliferativă cronică (NMP) cromozom Philadelphia negativă (BCR-ABL negativ) relativ indolentă.
- Aproape toți pacienții cu PV prezintă o mutație activă în gena JAK2, cea mai frecventă fiind JAK2V617F. Mutația în gena receptorului de eritropoietina determină creșterea numărului de eritrocite, a hematocritului și hemoglobinei independent de nivelul eritropoietinei. Se poate întâlni un tablou de sindrom proliferativ trilinear (panmieloză).
- Incidența variază în diferite studii între 0,6 și 2,8 la 100.000 de persoane/an, ceea ce situează PV, în familia cancerelor rare, definite ca având o incidență de sub 6 cazuri/100.000/ an. Prezintă o ușoară preponderență masculină. Este o boală care poate apare la toate vârstele, foarte rar în copilărie/ adolescență, însă frecvent la adulții cu vârstă medie de 60 ani.

II. Diagnosticul PV

Tabel 1. Criterii OMS de diagnostic pentru Policitemia Vera revăzute în 2016 (WHO)

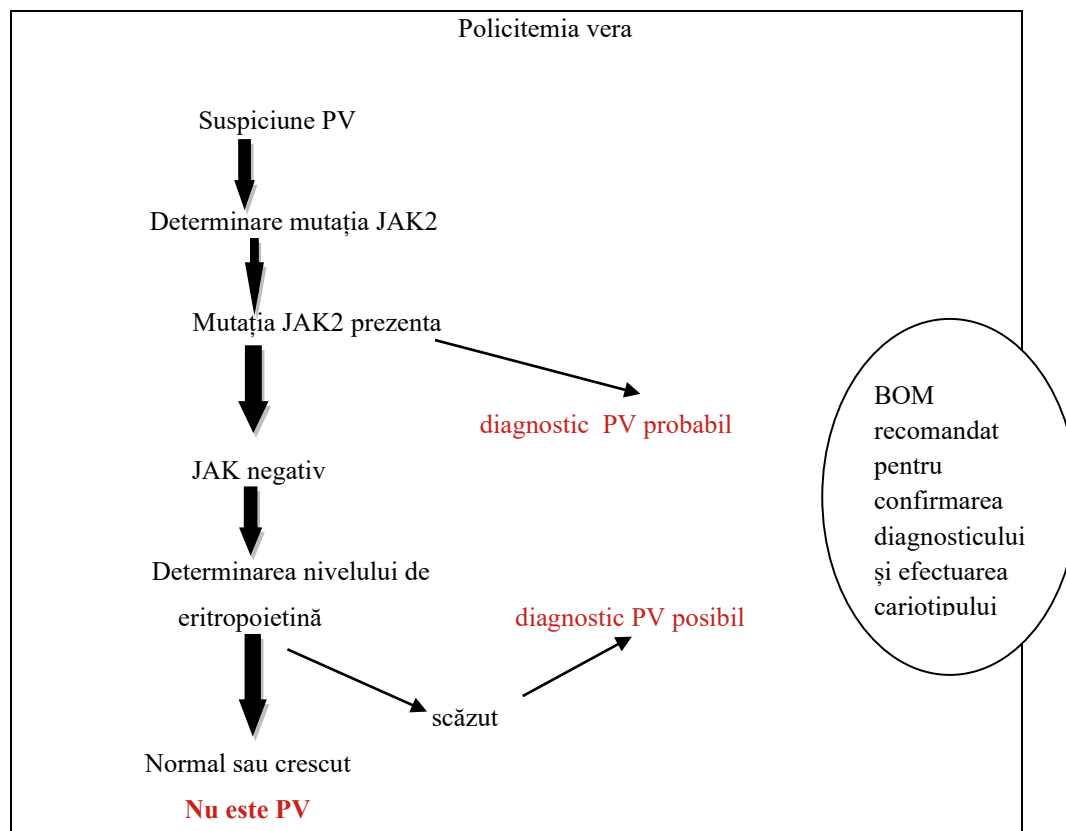
Criterii majore:
1. Hemoglobina peste 16.5 g/dL la bărbați, 16.0 g/dL la femei sau hematocrit peste 49% la bărbați, 48% la femei sau masă celulară eritrocitară crescută (peste 25% din valoarea normală ajustată la sex și altitudine)
2. BOM cu hiper celularitate (ajustată cu vârsta pacientului), cu proliferare trilineară (panmieloză) incluzând proliferare marcată eritroidă, granulocitară și megacariocitară, cu megacariocite mature, pleomorfe (variații de mărime și formă).
3. Prezența mutației JAK2 (fie mutația V617F, fie a exonului 12)
Criteriu minor:
1. Nivel scăzut al eritropoietinei serice.

- Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a 3 criterii majore, fie a 2 criterii majore (obligatoriu măduva ososă), plus a criteriului minor.
- De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă, Hb peste 18.5g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49,5 %) la femei, dacă sunt prezente criteriul 3 și cel minor.
- Cu toate acestea, BOM contribuie la aprecierea gradului de mielofibroză.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut obligatoriu cu:

- ➔ trombocitemia esențială
- ➔ mielofibroza primară
- ➔ leucemia mieloidă cronică

În 2021 Ayalew Tefferi și Tiziano Barbui propun un algoritm de diagnostic pentru PV



III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc, stratificarea riscului

Evaluarea pacienților cu PV cuprinde:

- Anamneza completă care evidențiază istoricul medical (eventuale tromboze sau hemoragii)
- Examen obiectiv inclusiv palparea splinei

- Hemoleucograma cu frotiu de sânge periferic
- Evaluare metabolică: LDH, acid uric, probe hepatice, vitamina B12
- Puncția medulară nu este necesară pentru diagnostic (măduvă de aspect normal, bogată în megacariocite, de obicei fără depozite de fier).
- Biopsia osteomedulară (BOM), face parte din criteriile de diagnostic, permite evaluarea celularității medulare, analiza cantitativă și calitativă a fiecărei linii mieloide și studiul rețelei reticulice.
- Biologia moleculară: prezența mutației JAK2 este o investigație diagnostică esențială pentru stabilirea diagnosticului pozitiv, însă acesta poate fi stabilit și în absența mutației JAK2. Mutația este prezentă la aproape 100% dintre pacienții cu PV, cel mai frecvent (în circa 95% dintre cazuri) fiind regăsită mutația V617F din exonul 14, iar în circa 3% dintre cazuri mutația genei JAK2 se situează în exonul 12.
- Nivelul de Eritropoetina serică
- Metabolismul fierului (sideremie și feritină serică)
- Saturația O₂ a sângelui arterial
- Teste de coagulare (PT, APTT, fibrinogen)
- Imagistica medicală contribuie la excluderea unei poliglobulii secundare (ex. RX torace, ecografie și CT abdominal și pelvin pentru depistarea unui eventual hemangiom/tumoră hepatică, tumoră renală); de asemenea, poate cuantifica splenomegalia.

Anamneza poate decela: oboseală, cefalee, acufene, insomnii, angina pectorală, prurit, transpirații nocturne, sațietate precoce, disconfort abdominal, pierdere în greutate sau tulburări microcirculatorii (atacurile ischemice tranzitorii, tulburările tranzitorii de auz sau vizuale, cefalee recurentă, paresteziile periferice, dizartria, pierderea temporară a vederii monocular sau mono/hemipareza, eritromelalgie).

Tabel 2. Stratificarea pacienților cu PV în funcție de riscul trombotic după ESMO și NCCN (Vannucchi Ann Onc 2015, www.nccn.org)

Risc	Vârstă
Scăzut	≤ 60 ani fără istoric tromboembolic
Crescut	> 60 ani sau ≤ 60 ani cu istoric tromboembolic

Tabel 3. Stratificarea pacienților cu PV (NCCN-2022) Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic system for ET and PV, Br J Hematol, 2020

Factor prognostic	Puncte
Istoric de tromboză	1
Leucocite $\geq 15 \times 10^9/L$	1
Vârsta > 67 ani	2
Mutație cu prognostic negativ (SRSF2)	3

Grup de risc	Puncte
Scăzut	0-1
Intermediar	2-3
Înalt	≥ 4

Grup de risc	Puncte
Scăzut	0-1
Intermediar	2-3
Crescut	≥ 4

Există consens în legătură cu utilizarea vârstei și a istoricului de tromboză ca factori de prognostic pentru riscul de tromboză, motiv pentru care stratificarea pe două grupe de risc (scăzut și înalt) rămâne varianta utilizată în practica medicală curentă.

IV. Tratament

Scopul tratamentului este reducerea riscului de complicații.

Abordarea pacientului cu PV include încadrarea acestuia în funcție de categoriile de risc propuse de OMS, adaptându-se, însă, și la particularitățile individuale ale pacientului. Tratamentul PV trebuie să includă gestionarea factorilor de risc cardiovasculari, tromboembolici, precum și riscul de sângerare (ex. Boala Von Willebrand dobândită în caz de trombocitoză extremă, intervenții chirurgicale etc.)

Recomandări de tratament ale PV bazate pe stratificarea pe grupe de risc

Algoritm terapeutic pentru policitemia vera cu risc scăzut (NCCN 2022)

- managementul factorilor de risc cardiovascular
- Aspirina (75-100mg/zi)

- Flebotomie-menținerea Hct <45%
- alte recomandări: Ropeginterferon alfa-2b-njft

Pacientul va fi monitorizat periodic pentru tromboze noi sau sângerare, evaluat pentru terapie citoreductivă, se vor monitoriza semnele și simptomele de progresie a bolii la 3-6 luni sau mai frecvent dacă este indicat clinic.

1. Dacă pacientul este asimptomatic, fără indicație de terapie citoreductivă – continuă Aspirina cu flebotomie.
2. Dacă pacientul este simptomatic cu posibilă indicație de terapie citoreductivă (Tromboze noi sau sângerare datorate bolii, flebotomii frecvente sau intoleranță la flebotomie, splenomegalie progresivă, trombocitoză și/sau leucocitoză, simptome de boală-prurit, oboseală, transpirații nocturne) – se inițiază terapia citoreductivă.
3. Dacă prezintă progresie spre MF/LAM – se inițiază terapia specifică acestor afecțiuni.

Algoritm terapeutic pentru PV cu risc înalt (NCCN-2022)

- managementul factorilor de risc cardiovascular
- Aspirina (75-100mg/zi)
- Flebotomie-menținerea Hct <45%
- Regimuri de citoterapie reductivă:
 - Hidroxiuree (HU)
 - Peginterferon alfa-2a
 - Ropeginterferon pentru risc înalt PV

Pacientul va fi monitorizat periodic pentru tromboze noi sau sângerare, evaluat pentru terapie citoreductivă, se vor monitoriza semnele și simptomele de progresie a bolii la 3-6 luni sau mai frecvent în funcție de evoluția clinică.

1. Dacă răspunsul este adecvat la terapia instituită, se continuă terapia respectivă.

2. Dacă răspunsul este inadecvat sau se constată pierderea răspunsului este necesară schimbarea terapiei citoreductive.

Se ia în calcul schimbarea terapiei citoreductive dacă:

- apare intoleranța sau rezistența la HU sau peginterferon alfa-2a
- pacientul prezintă tromboze noi sau sângerări majore în legătură cu boala
- sunt necesare flebotomii frecvente sau intoleranță la flebotomii
- splenomegalie
- trombocitoză sau leucocitoză progresivă
- simptome legate de boală (prurit, transpirații nocturne, oboseală)

Regimul preferat:

- Trial clinic sau Ruxolitinib pentru pacienții PV cu risc înalt

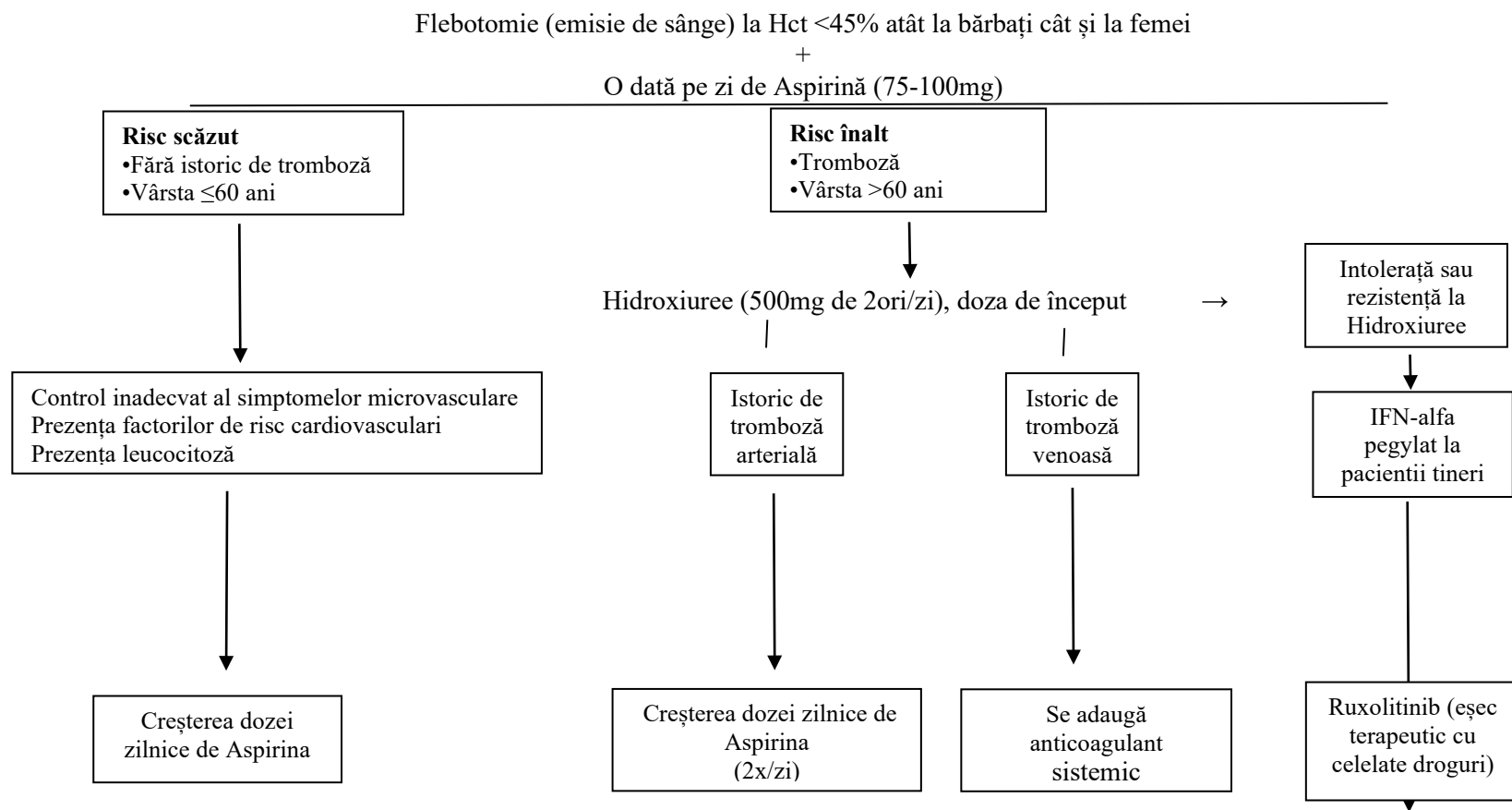
Alte regimuri de terapie:

- Ropeginterferon alfa-2b-njft (dacă nu a fost utilizat anterior)
- Hidroxiuree (dacă nu s-a utilizat anterior)
- Peginterferon alfa-2a (dacă nu s-a utilizat anterior)

3. Dacă prezintă progresie spre MF/LAM – se inițiază terapia specifică acestor afecțiuni.

Tabel 4. Algoritm propus pentru managementul PV în funcție de factorii de risc asociați (Tefferi Ayalew, Tiziano Barbui. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies, Am J Hematol, September 2020).

Recomandări terapeutice în Policitemia Vera



Modalități terapeutice în PV:

- Gestionarea factorilor de risc cardiovasculari (HTA, diabet, fumat, dislipidemie, obezitate etc.), precum și riscul de sângerare (ex. Boala von Willebrand, intervenții chirurgicale etc.).
- Antiagregarea plachetară este esențială. Se preferă aspirina 75-100 mg/zi.
- Flebotomii repetate - 250-400 ml/ 2 zile sau 250-300 ml la cardiaci, > 60 ani până la Ht < 45%. Frecvența flebotomiilor poate depăși 2-3 pe săptămână, în condiții de siguranță, pentru a obține o scădere rapidă a nivelului Hct, frecvența scade ulterior în funcție de necesar, pentru menținerea constantă a Htc-ului după atingerea valorii țintă.
- Tratamentul citoreductor - Citoreducție se indică la:
 - pacienții cu risc crescut, splenomegalie simptomatică, $PLT \geq 1.500 \times 10^9/l$, $L > 20-25 \times 10^9/l$,
 - la pacienți cu risc scăzut și leuco-trombocitoză progresivă, splenomegalie progresivă, simptomatologie necontrolată, intoleranță sau necesar crescut de flebotomii.

Tratamentul citoreductor

- **Hidroxiureea** (hidroxicarbamidă, HU), în doze adaptate în funcție de particularitățile pacientului și de toleranța hematologică. Datorită lipsei unanimității în privința riscurilor de neoplazie secundară asociate, HU este recomandată de către ghidurile curente (ESMO, NCCN) doar la pacienții cu risc crescut. Fiind un citostatic care, acționează nediscriminativ, poate induce supresie și pe linia albă și plachetară, necesită monitorizare mai atentă.

Doza de Hidroxiuree: 15-20 mg /kg /pe zi până la obținerea răspunsului, ulterior 1000-1500 mg/zi cu ajustarea dozei, în funcție de nevoie.

Criterii de rezistență la hidroxiuree: (NCCN-2022)

- Tromboze sau hemoragii
- Simptome persistente legate de boala
- Evenimente după 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:
 - Necesare de flebotomii pentru a menține nivelul Hct < 45%
 - Numărul de leucocite $> 10 \times 10^9/l$ și numărul de trombocite $> 400 \times 10^9/l$
 - Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomelor determinate de splenomegalie

Criterii de intoleranță la hidroxiuree (NCCN-2022)

- Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet (RC) sau parțial (RP):
 - Număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$
 - Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$

- Hemoglobină < 10g/dl
- Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:
 - Ulcere la nivelul membrelor inferioare
 - Manifestări mucocutanate
 - Simptome gastro-intestinale
 - Pneumonie
 - Febră

Criterii de excludere de la tratament cu hidroxiuree: (NCCN-2022)

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Alăptare

- **Interferonul alfa** este un agent eficient în mieloproliferări, fiind utilizat în cazurile intolerante sau refractare la hidroxycarbamidă până la obținerea răspunsului. De asemenea, se poate administra în condiții de siguranță în sarcină, și nu s-a demonstrat asocierea acestuia cu efecte secundare pe termen lung. Contraindicat în afecțiuni psihice și tiroidiene.

NB – Produs greu disponibil în România la momentul redactării acestui material.

➤ **Ropeginterferon alfa-2b**

Ropeginterferonalfa-2 b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al PV, fără splenomegalie simptomatică, la adulți nou diagnosticați sau tratați anterior indiferent de tratament.

NB Utilizarea Ropeginterferonalfa-2 b se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite. Conform acestui protocol indicațiile pentru includerea în terapia cu Ropeginterferonalfa-2 sunt pacienți adulți cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticați sau tratați anterior indiferent de tratament.

Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convențional
- Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente (depresie severă, ideea suicidară sau tentativă de suicid)
- Boală cardiovasculară pre-existentă severă (HTA necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA ≥ 2), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
- Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
- Pacienți cu imunosupresie după transplant
- Administrare concomitentă cu telbivudină
- Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh BsauC)

- Boală renală în stadiu terminal(RFG<15ml/min)

Doză inițială recomandată este de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (iar doza tratamentului citoreductor trebuie să fie redusă treptat) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit <45%, trombocite <400 x 10⁹/l și leucocite<10x10⁹/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni.

- **Busulfan** – poate fi util la pacienții vârstnici cu PV refractare la terapia cu HU sau interferon alpha, însă în România nu este aprobat pentru tratamentul acestei patologii.

➤ **Ruxolitinibul**

Ruxolitinibul a fost dezvoltat ca terapie țintită în mieloproliferările JAK2 pozitive. S-a dovedit eficace în corectarea poliglobuliei și a splenomegaliei în PV, la toate categoriile de vârstă sau risc.

NB Utilizarea Ruxolitinib se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite. Conform acestui protocol indicațiile pentru includerea în terapie cu Ruxolitinib sunt tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi. Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni. Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

- **ALOGREFA MEDULARĂ** este singura abordare terapeutică cu potențial curativ. Este o abordare mai degrabă excepțională, posibilă doar în cazul unei minorități de pacienți, care au vârsta tânără, o formă fizică corespunzătoare, cât și un donator compatibil.
- **Tratamentul pruritului** – Antihistaminice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, aplicații locale cu capsaicina; în cazurile refractare: fotochemoterapie cu psoralen și UV.

Tabel 5. Criterii pentru rezistență sau intoleranță pentru cele mai utilizate terapii în PV NCCN 2022

	Rezistență	Intoleranță
A.Hidroxiuree	Evenimente după 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi: - Necesari de flebotomii pentru a menține nivelul Hct < 45% - Numărul de leucocite > 10x10 ⁹ /l și numărul de trombocite > 400x10 ⁹ /l - Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomelor determinate de splenomegalie	Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține RC sau RP: - Număr absolut de neutrofile < 1,0x10 ⁹ /l - Număr de trombocite < 100x10 ⁹ /l - Hemoglobină < 10g/dl

	Tromboze sau hemoragii Simptome persistente legate de boala	Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU: - Ulcere la nivelul membrilor inferioare - Manifestări mucocutanate - Simptome gastro-intestinale - Pneumonie - Febră
B.Ruxolitinib	Recădere: Tratatamentul ≥ 3 luni cu creșterea splinei ($<10\%$ reducere a splinei sau $<30\%$ scăderea splenomegaliei față de inițial), după răspunsul inițial	Tratatamentul pentru ≥ 28 zile complicat cu dezvoltarea necesarului de transfuzii (≥ 2 unități/lună pentru ≥ 2 luni sau trombocitopenie $\geq$ gradul 3, anemie, hematom și/sau hemoragie
	Refractar: Tratatamentul cu Ruxolitinib ≥ 3 luni cu $<10\%$ reducere a volumului splinei sau $<30\%$ scăderea splinei față de inițial	
C.Interferon		Toxicități non hematologice inacceptabile: oboseală, dureri musculo-scheletice, astenie, dureri de cap, depresie, toxicitate cutanată

V. Evaluarea răspunsului la tratament / monitorizare

Pacientul va fi monitorizat periodic pentru tromboze noi sau sângerare, evaluat pentru terapie citoreductivă, se vor monitoriza semnele și simptomele de progresie a bolii la 3-6 luni sau mai frecvent în funcție de evoluția clinică.

Scopul terapiei este de a preveni complicațiile trombotice și hemoragice fără a crește riscul de sângerare.

Monitorizarea unor tromboze noi, a VWD dobândită și/sau a sângerărilor majore asociate bolii este recomandată pentru toți pacienții.

După inițierea Aspirinei în doză mică și flebotomie pentru pacienții cu PV, ghidurile recomandă monitorizarea pentru:

-tromboză sau sângerare nouă

-semnele/simptomele caracteristice progresiei bolii

-evaluarea indicațiilor potențiale pentru terapia citoreductivă la fiecare 3 până la 6 luni sau mai frecvent dacă este indicat clinic.

Aspiratul medular și biopsia trebuie efectuate conform indicațiilor clinice (dacă sunt susținute de simptome și semne de progresie ale bolii).

Dezvoltarea de noi tromboze sau sângerări majore legate de boală, flebotomia frecventă sau intoleranță la flebotomie, splenomegalie, trombocitoză progresivă și/sau leucocitoză sau simptome legate de boală sunt considerate ca potențiale indicații pentru terapie citoreductivă.

Înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv frotiu de sânge periferic). Hemograma completă trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.

Monitorizarea lipidelor (tratamentul poate să determine creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, HDL, LDL și trigliceride) în cursul terapiei cu Ruxolitinib este necesară. De asemenea excluderea unor infecții, uneori chiar TBC (presupune evaluarea factorilor de risc), zona zooster, hepatita B (creșterea încărcăturii virale) și monitorizarea evenimentelor cardiovasculare este obligatorie.

Examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu Ruxolitinib. Cei mai mulți dintre acești pacienți au avut tratament prelungit cu hidroxiuree și antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fără a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.

Monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Tabel 6. Criterii de răspuns în PV după ELN și IWG-MRT (Barosi Blood 2013 și NCCN 2022)

REMISIUNE COMPLETA	CRITERII
A	Raspuns de durata (>12 saptamani) cu disparitia semnelor legate de boala, inclusiv hepatosplenomegalia (HSM) palpabila, ameliorarea simptomatologiei cu cel putin 10 pct pe MPN-SAF TSS* (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)
B	Remisie de durata (>12 saptamani) a parametrilor hematologici: Htc<45% in absenta flebotomiilor; plt<400 000/mm ³ , L<10 000/mm ³
C	Absenta bolii progresive si a oricaror evenimente hemoragice sau trombembolice
D	Remisiunea histologică la nivelul măduvei osoase, definită ca normocelulară (în raport cu vârsta pacientului) și disparitia hiperplaziei trilineare și a fibrozei reticulينية > grad 1
REMISIUNE PARTIALA	
A	Raspuns de durata (>12 saptamani) cu disparitia semnelor legate de boala, inclusiv hepatosplenomegalia (HSM) palpabila, ameliorarea simptomatologiei cu cel putin 10 pct pe MPN-SAF TSS
B	Remisie de durata (>12 saptamani) a parametrilor hematologici: Htc<45% in absenta flebotomiilor; plt<400 000/mm ³ , L<10 000/mm ³
C	Absenta bolii progresive si a oricaror evenimente hemoragice sau trombembolice
D	Fara remisiune histologică, la nivelul maduvei osoase, cu persistenta hiperplaziei trilineare
LIPSA RASPUNS BOALA	Orice raspuns care nu se incadreaza in criterii de remisiune partiala
PROGRESIVA	Evolutia bolii inspre mielofibroza post PV, sindrom mielodisplazic sau leucemie acuta

VI. Complicații

Evenimentele trombotice pot precede cu 1-2 ani debutul unui tablou hematologic sugestiv pentru PV. Trombozele arteriale, clinic manifeste ca accident vascular cerebral (AVC), infarct miocardic acut (IMA) sau ocluzii arteriale periferice, sunt mai frecvente comparativ cu cele cu localizare venoasă (tromboze venoase profunde ale membrelor).

Istoricul de tromboză este prezent la circa 15% pacienți, iar la 20% dintre pacienți fenomenele tromboembolice sunt modalitatea de prezentare a bolii.

Circa 2/3 dintre acestea sunt tromboze arteriale (AVC, AIT, IMA), iar restul venoase.

Situsurile venoase frecvent afectate sunt venele intraabdominale: la nivelul venei porte, splenice, mezenterice, suprahepatice (sindrom Budd-Chiari) și sinusurile venoase cerebrale, mai puțin venele superficiale și profunde ale membrelor inferioare, ultimele asociind un risc crescut de embolie pulmonară.

Complicații hemoragice: ex. hemoragii digestive, postoperator la cei netratați /nediagnosticați. Ulcerul duodenal este mai frecvent în PV (de 4-5ori) comparativ cu restul populației; Metroragie, hematurie, hemoragii cerebrale, epistaxis, sunt evenimente hemoragice posibile în PV.

Manifestările cutanate: colorație roșie a feței, mucoaselor, buzelor (*facies pletoric*). Mai rar întâlnite: urticarie, eczema, acnee rozacee. *Pruritul aquagen* (60%) este unul dintre cele mai deranjante simptome ale PV, și poate fi dificil de gestionat terapeutic.

Sindrom tumoral, reprezentat de splenomegalie, mai rar acompaniată de hepatomegalie

Considerații speciale în tratamentul Policitemiei Vera (NCCN-2022)

Managementul evenimentelor vasculare

Managementul Trombozei

Utilizarea terapiei anticoagulante adecvate (de ex: heparină cu greutate moleculară mică, anticoagulant oral direct, warfarină) este recomandată la pacienții cu tromboză activă.

Se va lua în considerare aspirina pentru pacienții cu factori de risc cardiovascular. Riscurile și beneficiile Aspirinei și a anticoagulante lor trebuie să fie individualizate de la caz la caz.

Durata terapiei anticoagulante depinde de severitatea evenimentului trombotic, de gradul de control al bolii și evaluarea probabilității de recidivă după încetarea tratamentului anticoagulant.

Evaluarea inițierii terapiei citoreductoare (dacă nu a fost efectuată anterior) pentru a menține Hct<45% la pacienții cu PV). În prezența unui răspuns inadecvat, se va lua considerare intensificarea terapiei sau trecerea la un agent alternativ.

Managementul Sângerării

Se vor exclude alte cauze potențiale de sângerare și trata corespunzător pe cele coexistente.

Aspirina trebuie oprită până când sângerarea este sub control. Se va lua în considerare utilizarea terapiei citoreductoare adecvate pentru a optimiza numărul de trombocite, evitând în același timp toxicitățile hematologice și non-hematologice.

Testele de coagulare pentru evaluarea VWD dobândită (nivelul de activitate al factorului Von Willebrand) și/sau alte coagulopatii sunt recomandate pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cu risc ridicat, sau pacienți PV cu număr crescut de trombocite și/sau splenomegalie sau sângerare inexplicabilă.

În sângerările gastrointestinale (GI) neprevăzute, în special în cazul splenomegaliei, hipertensiunii portale și varicelor gastrice, se recomandă consult gastroenterologic (evaluare endoscopică).

Intervențiile chirurgicale

Riscul trombotic și hemoragic al procedurii chirurgicale trebuie evaluat înainte de intervenția chirurgicală electivă, deoarece pacienții cu PV prezintă un risc mai mare de sângerare, în ciuda unui management optim.

Se recomandă managementul multidisciplinar cu echipe medicale și chirurgicale cu experiență și managementul perioperator.

Intervenția chirurgicală de urgență dacă este necesară presupune o supraveghere postoperatorie atentă pentru apariția trombozei arteriale sau venoase și pentru sângerare.

Dacă intervenția chirurgicală este asociată cu un risc ridicat de tromboembolism venos (ex: chirurgie a unui cancer, splenectomie, chirurgie ortopedică și cardiovasculară), se recomandă profilaxia extinsă cu LMWH. Profilaxia cu aspirină poate fi luată în considerare după o intervenție chirurgicală vasculară.

La pacienții cu PV, Hct trebuie controlat timp de 3 luni înainte de intervenția chirurgicală electivă, poate fi necesară o flebotomie suplimentară înainte de intervenția chirurgicală pentru a menține Hct<45% înainte de a efectua o intervenție chirurgicală electivă.

Aspirina trebuie întreruptă cu o săptămână înainte de procedura chirurgicală și reluată la 24 de ore după operație sau când este considerată acceptabilă, în funcție de riscul de sângerare.

Terapia anticoagulantă trebuie întreruptă (pe baza timpului de înjumătățire/tip de agent) înainte de intervenția chirurgicală și reluată după aceasta în funcție de riscul de sângerare.

Terapia citoreductivă poate fi continuată pe toată perioada perioperatorie, cu excepția cazului în care există contraindicații exprimate de echipa chirurgicală.

Sarcina

S-a constatat o incidență crescută a preeclampsiei, naștere prematură-sugari mici pentru vârsta gestațională în PV. Utilizarea aspirinei și a interferonului au conferit șanse crescute de a avea o sarcină normală. Controlul adecvat al Hct-ului, utilizarea Aspirinei și LMWH au contribuit la un rezultat semnificativ mai bun al sarcinii la paciențele cu PV.

Sarcina este considerată o situație clinică cu risc ridicat la paciențele cu PV. Prezența unei mutații JAK2 V617F este un factor de prognostic advers pentru rezultatul sarcinii, iar complicațiile sarcinii sunt asociate cu un risc mai mare de evenimente trombotice ulterioare.

Recomandări generale legate de sarcină

Se recomandă înainte de concepție a sarcinii la paciențele cu PV o analiză a cazului de către hematolog împreună cu un obstetrician cu experiență și evaluarea sarcinilor cu risc crescut. Toate femeile cu PV ar trebui să mențină Hct ideal, în intervalul gestațional (<41% trimestrul 1, <38% trimestrul 2, <39% trimestrul 3).

Hidroxiureea trebuie întreruptă anticipat sau în caz de sarcină. Hidroxiureea este excretată în laptele matern și trebuie evitată la femeile care alăptează. Dacă este necesară terapia citoreductivă în timpul sarcinii, peginterferonul alfa-2a ar putea fi luat în considerare. Indicațiile potențiale includ paciențele cu pierdere anterioară a sarcinii sau cu complicații (preeclampsie) sau leucocitoză/trombocitoză necontrolată.

Nu există date suficiente pentru a stabili utilizarea peginterferonului alfa-2a în timpul sarcinii, acesta trebuie utilizat numai dacă beneficiile depășesc riscul potențial pentru făt (NCCN).

Anticoagulatele orale directe (ADO) trebuie evitate în sarcina și la femeile care alăptează. Heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară (LMWH), warfarina și fondaparina sunt opțiuni sigure pentru femeile care necesită anticoagulare și care alăptează, deoarece este puțin probabil să se transfere în lapte în cantități semnificative clinic și nu sunt absorbite din tractul gastrointestinal al sugarului din cauza greutății moleculare mari.

Recomandări pentru managementul sarcinii cu risc standard (NCCN-2022)

Paciențele cu PV care rămân însărcinate și au sarcină cu risc standard trebuie să ia zilnic doze mici de aspirină pe tot parcursul sarcinii și trebuie să primească profilactic LMWH în primele 6 săptămâni postpartum (cu excepția cazului în care există contraindicații specifice pacientei).

➤ Definiția sarcinii cu risc ridicat în PV (NCCN-2022)

- Tromboză venoasă și/sau arterială anterioară cu/fără sarcină
- Hemoragie anterioară din cauza PV
- Complicații anterioare ale sarcinii:
 - Moartea inexplicabilă a unui făt normal din punct de vedere morfologic ≥ 10 săptămâni de gestație.
 - Nașterea prematură a unui făt morfologic normal la <34 săptămâni de gestație din cauza:
 - Preeclampsie sau eclampsie severă definită după criterii standard
 - Trăsături recunoscute ale insuficienței placentare

- 3 avorturi spontane consecutive inexplicabile la <10 săptămâni de gestație, fără anomalii anatomice, hormonale sau cromozomiale
- Restricție inexplicabilă a creșterii intrauterine
- Hemoragie antepartum sau postpartum semnificativă

➤ Recomandări pentru managementul sarcinii cu risc ridicat

Tratamentul trebuie început (continuat) atunci când testul de sarcină este pozitiv, iar sarcina este considerată cu risc ridicat:

- Doze mici de aspirină zilnic
- LMWH profilactic pe toată durata sarcinii și timp de 6 săptămâni după naștere
- Terapie citoreductivă cu interferon sau peginterferon alfa-2a.

Momentul întreruperii LMWH și a aspirinei înainte de epidurală și de naștere și reluarea medicamentelor după naștere trebuie discutate cu un obstetrician și anestezist obstetrician cu experiență.

➤ **Perspective**

Agoniști ai Hepcidinei sunt în curs de evaluare pentru bolile hematologice inclusiv în PV. Mimetic al Hepcidinei, PTG-300 a fost utilizat la pacienții cu PV care au necesitat flebotomii multiple fiind eficient în restaurarea deficitului de fier cauzat de flebotomii.

Givinostat - Studiile clinice utilizând inhibitor clasa I și II ai histon-deacetilază la pacienții cu PV naive la HU sau care au primit HU, majoritatea pacienților au prezentat răspuns hematologic și la o treime din pacienții PV, pruritul s-a ameliorat semnificativ. Inhibitorul histon-deacetilază poate selecta tintit celulele mutante JAK2V617F și regla calea JAK-STAT în populația de celule maligne.

Agonist „M urine-double minule 2 (MDM 2) este o proteină care reglează gena supresoare a tumorii P53 inhibând transcripția și determinând distrucția acesteia. Alterarea genei P53 stimulează oncogeneza astfel încât MDM2 agoniști au un efect de supresie tumorală. Există două droguri din această clasă Nutlin-3 și Idasanutlin care pot fi combinate cu Interferon 2 alfa, determinând scăderea populației de celule PV. S-au obținut rezultate promițătoare la pacienții PV rezistenți sau intoleranți la HU.

Prognostic

Policitemia vera, neoplasm mieloproliferativ cu BCR-ABL negativ, dar care prin achiziția mutației JAK2 determină nu numai eritrocitoză ci și leucocitoză și trombocitoză asociată cu încărcătură tumorală crescută și cu risc trombotic crescut.

Poate să progreseze spre MF sau spre o formă agresivă de LAM.

Deși obiectivul principal al terapiei în PV este controlul simptomelor și reducerea riscului trombotic și ameliorarea calității vieții, eforturile științifice se referă la descoperirea a noi droguri care să modifice boala și să prevină progresia.

Clasele de droguri precum IFN Pegylat, MDM2, inhibitori mimetici ai Hepcidinei, inhibitori ai histon-deacetilazei influențează semnificativ evoluția PV determinând răspuns hematologic și control al simptomelor, studiile viitoare vor trebui să demonstreze dacă reduc riscul de tromboză și previn progresia spre MF și LAM. De asemenea aceste droguri trebuie să fie sigure și tolerabile având în vedere faptul că PV este o boală cronică.

Există mereu o preocupare referitoare la apariția unei malignități secundare la pacienții cu PV. Analiza multivariantă a demonstrat că vârsta înaintată la diagnosticul PV poate să fie asociată cu o malignitate secundară.

Tratamentul cu Ruxolitinib nu a demonstrat o creștere a acestui risc (particular pentru limfom) la pacienții PV, astfel Ruxolitinibul poate fi recomandat la pacienții cu risc înalt cu intoleranță sau rezistență la HU.

Totuși se recomandă evaluarea atentă a leziunilor pielii la pacienții PV cu referire la dezvoltarea cancerului de piele non melanom, mai ales la cei care au fost tratați anterior cu HU.

BIBLIOGRAFIE:

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN)***

1. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
2. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Ann Intern Med. 1995;123(9):656-64.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
4. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013;121(23):4778-81.
5. Cucuianu A. Protocoale de Diagnostic si Tratament in Hematologie. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
6. Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, et al. Clinical Features of Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in Japan: Retrospective Analysis of a Nationwide Survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. International Journal of Hematology. 2006;83(5):443.
7. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004;350(2):114-24.
8. Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, Lacut K, Nowak E, Tempescul A, et al. Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms. Br J Dermatol. 2017;176(1):255-8.
9. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Treatment of Cancer by Site 2020 [Available from: www.nccn.org.
10. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):680-92.
11. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. American Journal of Hematology. 2015;90(2):162-73.

12. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008;22(1):3-13.
13. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(1):3.
14. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kroger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v85-99.
15. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(2):1599-1613.
16. Alessandra Iurlo, Daniele Cattaneo, Cristina Bucelli, Luca Baldini. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020, 21,5805
17. Protocol therapeutic corespuzator pozitiei nr. 312, cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B
18. Protocol therapeutic corespuzator pozitiei nr. 178, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM
19. Giulia Benevolo, Francesco V, Irene Urbino, Valentina Giai. Polycythemia Vra (PV): Update on emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021;17, 209-221
20. Myeloproliferative neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National comprehensive cancer network. Version 3.2022 — August 11, 2022.
21. Indu Raman, Sant-Raun Pasricha, H. Miles Prince, Costas K. Yannakou: Management of Hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera. *Leukemia & Lymphoma*. 2021, Vol.62, No.10, 2310-2319.
22. Ayalew Tefferi, Alessandro M. Vannucchi, Tiziano Barbui. Polycythemia Vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Springer Nature*. 23 August 2021, 35:3339-3351
23. Carl C. Crodell, Kathleen Jentsch-Ulrich, Marcel Reiser, Lutz Jacobasch, Annette Sauer, Hans Tesch, Thomas Ulshofer, Regine Wunschel, Francesca Palandri, Florian H. Heidel. Cytoreductive treatment in real life: a chart review analysis on 1440 patients with polycythemia vera. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2022;148, 2693-2705
24. Marco Pizzi, Giorgio Alberto Croci, Marco Ruggeri, Silvia Tabano, Angelo Paolo Dei Tos, Elena Sabattini, Umberto Gianelli. The classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. *Cancers*. 2021;13,1-21
25. Ghaith Abu-Zeinah, Richard T. Silver, Khalid Abu-Zeinah, Joseph Scandura. Myeloproliferative syndromes: Clinical and epidemiological. 63rd ASH Annual Meeting Abstracts, Elsevier, Blood 138 (2021):2575-2577
26. Bridget K. Marcellino, Ronald Hoffman. Recent advances in prognostication and treatment of polycythemia vera. *Faculty Reviews*. 2021, 10:(29)
27. Yajur Arya, Arshi Syal, Monica Gupta, Saurabh Gaba. Advances in the treatment of Polycythemia Vera: trends in disease management. *Cureus* 13(3):e14193, 30 March 2021
28. Rohit Sekhri, Parvis Sadjadian, Tatjana Becker, Vera Kolatzki, Karlo Huenerbein, Raphael Meixner, Hannah Marchi, Rudolf Wallmann, Christine Fuchs, Martin Griesshammer, Kai Wille. Ruxolitinib-treated polycythemia vera patients and their risk of secondary malignancies. *Annals of Hematology*, 2021, 100:2707-2716
29. Hans Hasselbalch, Vibe Skov, Lasse Kjaer, Morten Kranker Larsen, Trine A. Knudsen, Marco Lucijanic, Rajko Kusec. Recombinant Interferon- β in the treatment of Polycythemia Vera and Related Neoplasms: Rationales and Perspectives. *Cancers*, 2022,14,5495.
30. Alberto Alvarez-Larran, Alvaro Diaz-Gonzales, Esperanza Such, Elvira Mora, Marcio Andrade Campos, Carmen Garcia-Hernandez, M. Teresa Gomez-Casares, Valentin Garcia-Gutierrez, Gonzalo Carreno-Tarragona, Marta Garrote, Lierni Fernandez-Ibarrondo, Jose Cervera, Beatriz Bellosillo, Francisco Cervantes, Juan Carlos Hernandez-Boluda. Genomic characterization of patients with polycythemia vera developing resistance to hydroxyurea. *Leukemia-Springer Nature*. 2021,35:623-627.
31. Adrian Duek, Maya Berla, Martin H. Ellis. Recent advances in the treatment of polycythemia vera. *Leukemia & Lymphoma*, Volume 63, 2022-Issue 8
32. A. M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, J. Thiele & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms Version 3.2022- August 11. 2022. NCCN.org