

**Ghid de diagnostic
și tratament
în policitemia vera (PV)**

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

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie	5
II. Diagnosticare	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc, stratificarea riscului	9
IV. Tratament	11
V. Evaluarea răspunsului la tratament / monitorizare	17
VI. Complicații	19
VII. Perspective.....	22
VIII. Bibliografie	24

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Policitemia vera (PV) este o neoplazie mieloproliferativă cronică (NMP) cromozom Philadelphia negativă (BCR-ABL negativ) relativ indolentă. Este unul dintre cele patru neoplasme mieloproliferative cu prevalența mutației JAK2, care include trombocitemia esențială (TE), mielofibroza primară (MFP) și NMP neclasificabil.

Aproape toți pacienții cu PV prezintă o mutație activă în gena JAK2, cea mai frecventă fiind JAK2V617F. Mutația în gena receptorului de eritropoietină 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 să apară la orice vârstă, foarte rar în copilărie/adolescență, însă frecvent la adulții cu vârstă medie de 60 ani. 15% dintre pacienții cu PV sau TE dezvoltă fenotip asemănător mielofibrozei primare. NMP sunt incluse în Clasificarea Consensului Internațional 2022 (ICC), care cuprinde, de asemenea, leucemia acută mieloblastică (LAM) și sindroamele mielodisplazice (SMD). În plus, clasificarea WHO/OMS a fost revizuită în 2022, având o subclasificare similară a NMP.

Tabelul 1. ICC 2022 pentru neoplazii mieloidă – doar partea de NMP

a. Leucemia mieloidă cronică
b. Policitemia vera
c. Trombocitemia esențială
d. Mielofibroza primară (PMF)
i. PMF incipient/prefibrotic
ii. PMF
e. NMP neclasificabil
f. Leucemia cronică neutrofilică
g. Leucemia cronică eozinofilică, NOS

II. Diagnosticare

Tabelul 2. Criterii ICC 2022 de diagnostic pentru policitemia vera

Criterii majore
1. Hemoglobină > 16,5 g/dL la bărbați ori > 16,0 g/dL la femei sau hematocrit > 49% la bărbați ori > 48 la femei sau masa eritrocitară > 25% peste media valorii normale
2. Biopsie osteomedulară (BOM) cu hiper celularitate (ajustată cu vârsta pacientului), cu proliferare trilineară (panmieloză) incluzând proliferare marcată eritroidă, granulocitară și megacariocitară, cu megacariocite mature, pleomorfe fără atipii (variații de mărime și formă)*
3. Prezența mutației JAK2 V617F sau JAK2 exon 12**
Criteriul minor
1. Nivel seric scăzut al eritropoietinei serice

* Biopsia osteomedulară poate să nu fie necesară la pacienții cu eritrocitoză absolută susținută (hemoglobină > 18,5 g/dL la bărbați sau > 16,5 g/dL la femei și valori ale hematocritului > 55,5% la bărbați sau > 49,5% la femei) și prezența unei mutații JAK2 V617F sau JAK2 exon 12. Cu toate acestea, MF inițială (prezentă la 20% dintre pacienți) poate fi detectată doar de BOM, iar această constatare poate prezice o progresie mai rapidă către mielofibroză evidentă (mielofibroză post-PV).

** Se recomandă utilizarea testelor de înaltă sensibilitate pentru JAK2 V617F (nivel de sensibilitate < 1%) și CALR și MPL (nivel de sensibilitate 1–3%); în cazuri negative, să se ia în considerare căutarea mutațiilor JAK2 non-canonice.

Pentru diagnostic este necesară prezența celor 3 criterii majore, respectiv 2 majore și unul minor.

- Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a 3 criterii majore, fie a 2 criterii majore (obligatoriu măduva osoasă), plus a criteriului minor.
- De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă: Hb peste 18,5 g/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

Figura 1. Algoritm de diagnostic pentru PV

(Adaptare după: Ayalew Tefferi & Tiziano Barbui 2021)

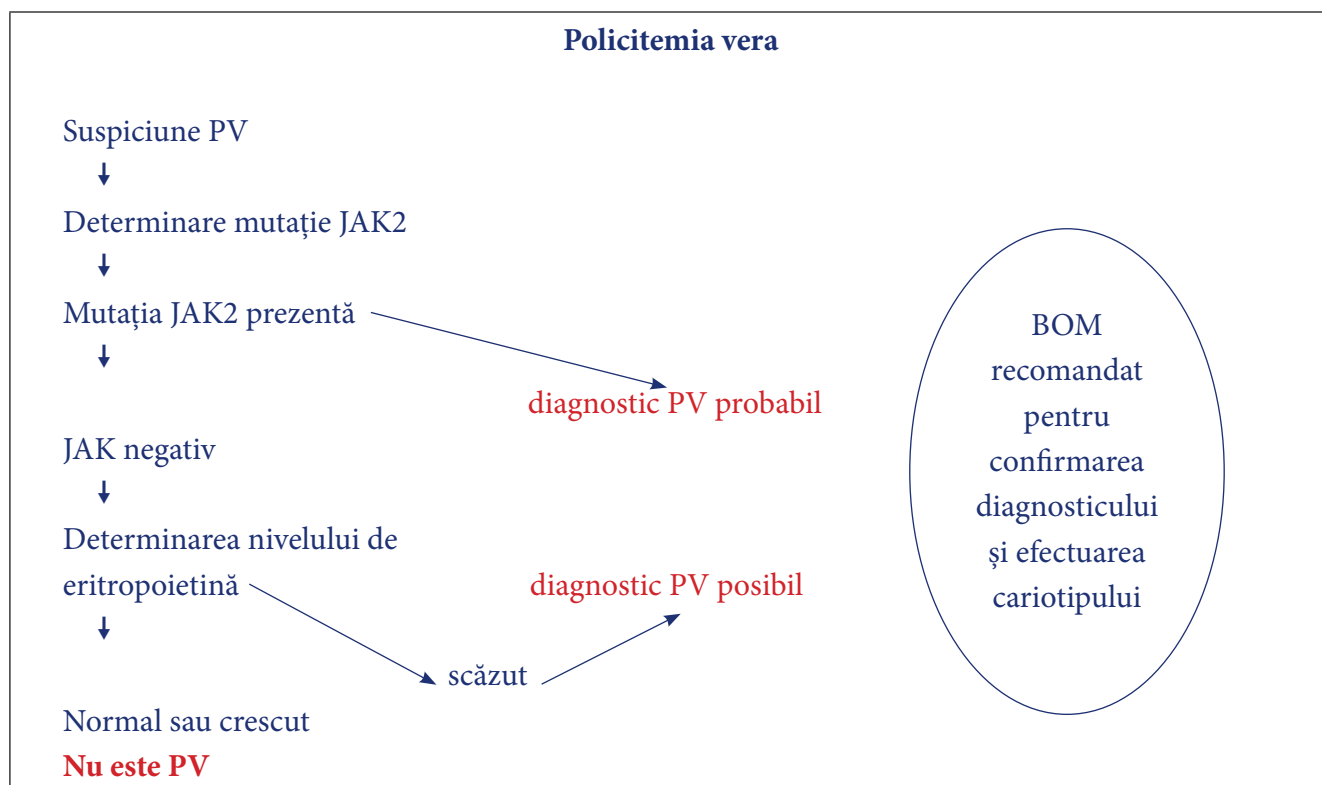


Figura 2. Algoritm de diagnostic și management pentru PV

(Adaptare după „Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management“, *American J Hematol*, vol. 98, nr. 9, 26 iunie 2023, pp. 1465–1487, DOI: 10.1002/ajh.27002)

Algoritm de diagnostic pentru policitemia vera (PV)

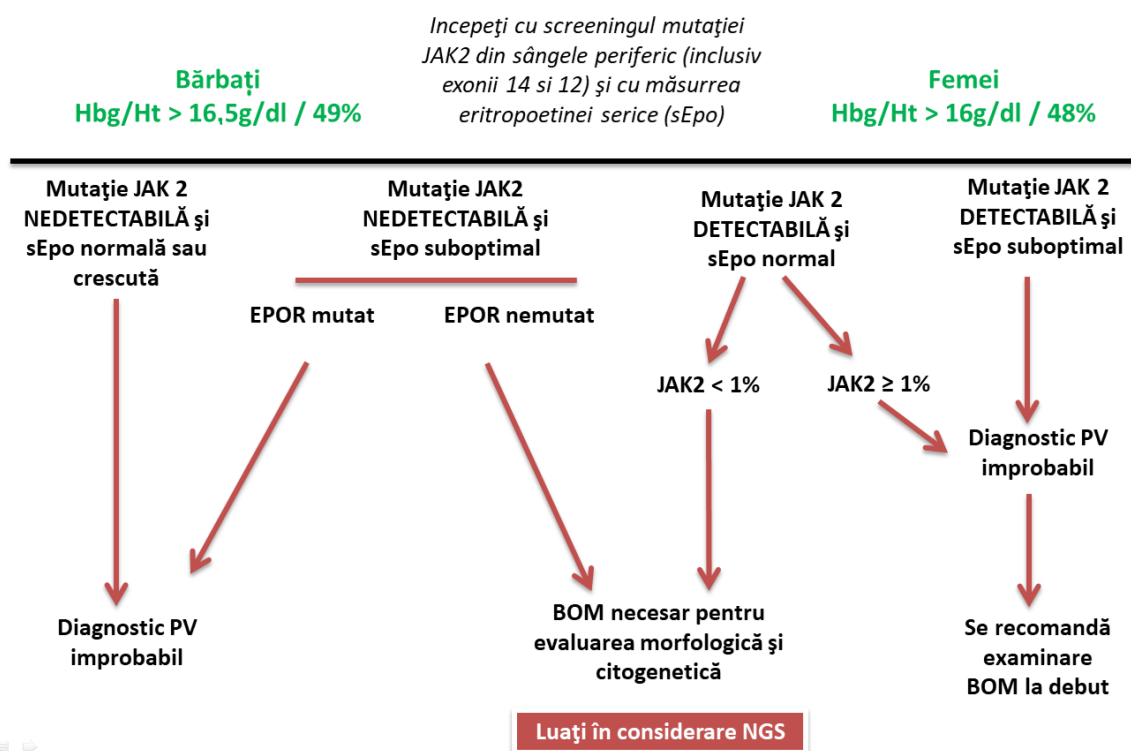
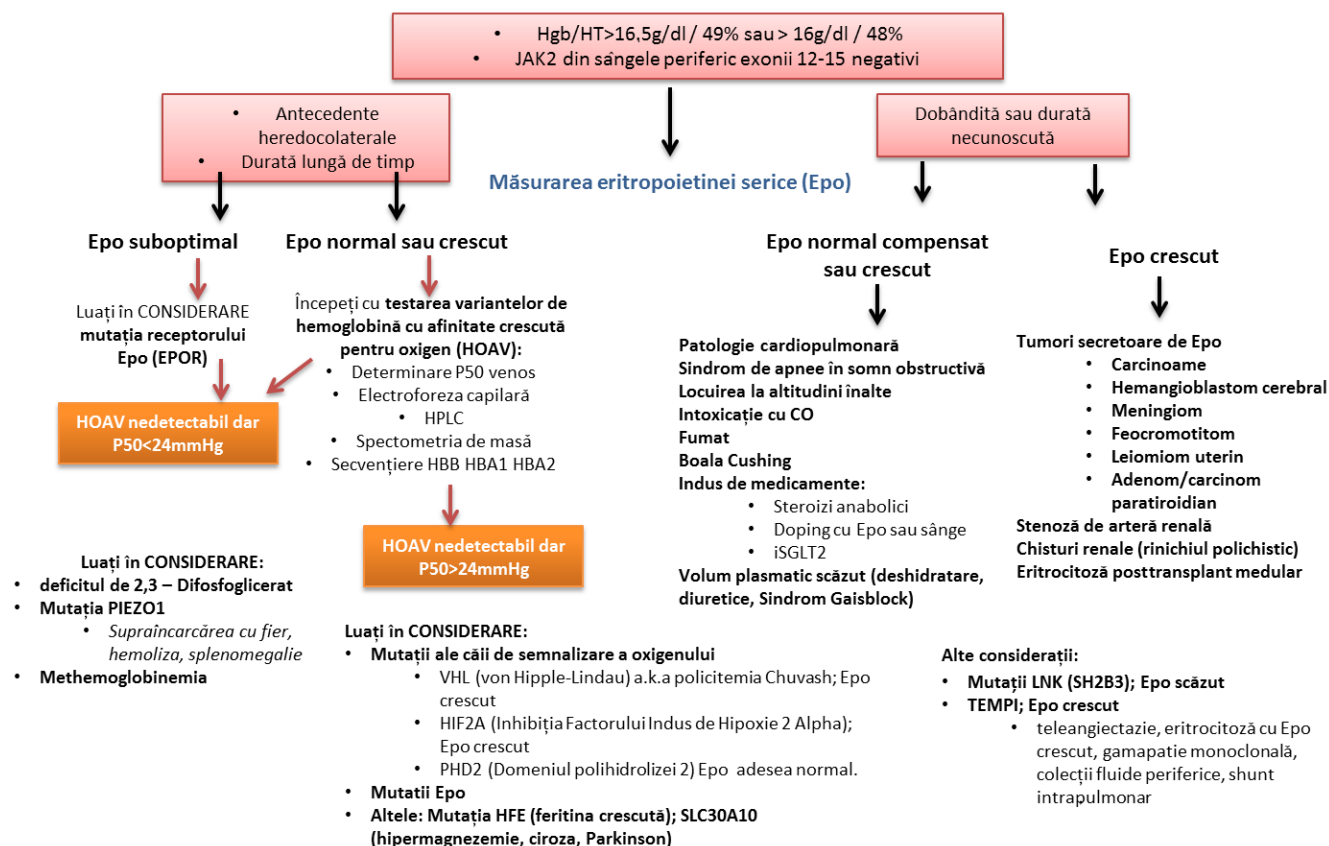


Figura 3. Algoritm de diagnostic și management pentru eritrocitoza JAK negativă

Algoritm de diagnostic pentru eritrocitoza JAK 2 negativă



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

Evaluarea pacienților cu PV cuprinde:

- Anamneză completă care evidențiază istoricul medical (eventuale tromboze sau hemoragii), necesarul transfuzional
- Examen obiectiv, inclusiv palparea splinei
- Evaluarea evenimentelor trombotice și hemoragice, a factorilor de risc cardiovasculari
- Hemoleucogramă cu frotiu de sânge periferic
- Evaluare metabolică: LDH, acid uric, probe hepatice, vitamina B12, nivelul eritropoietinei serice, evaluarea depozitelor de fier
- 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 reticuline.
- Biologie 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 eritropoietină 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/tumără hepatică, tumără renală. De asemenea, poate cuantifica splenomegalia.

Anamneza poate decela: oboseală, cefalee, acufene, insomnii, angină 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).

Tabelul 3. Stratificarea riscului la pacienții cu PV în funcție de riscul trombotic după ESMO și NCCN
(Adaptare după Vannucchi, *Ann Onc*, 2015, www.nccn.org)

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

Tabelul 4. Prognosticul pacienților cu PV (NCCN-2024)

(Adaptare după Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. *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	Supraviețuire globală
Scăzut	0–1	24 ani
Intermediar	2–3	13,1 ani
Înalt	≥ 4	3,2 ani

Există un consens în legătură cu utilizarea vârstei și a istoricului de tromboză ca factori de prognostic pentru riscul de tromboză.

IV. Tratament

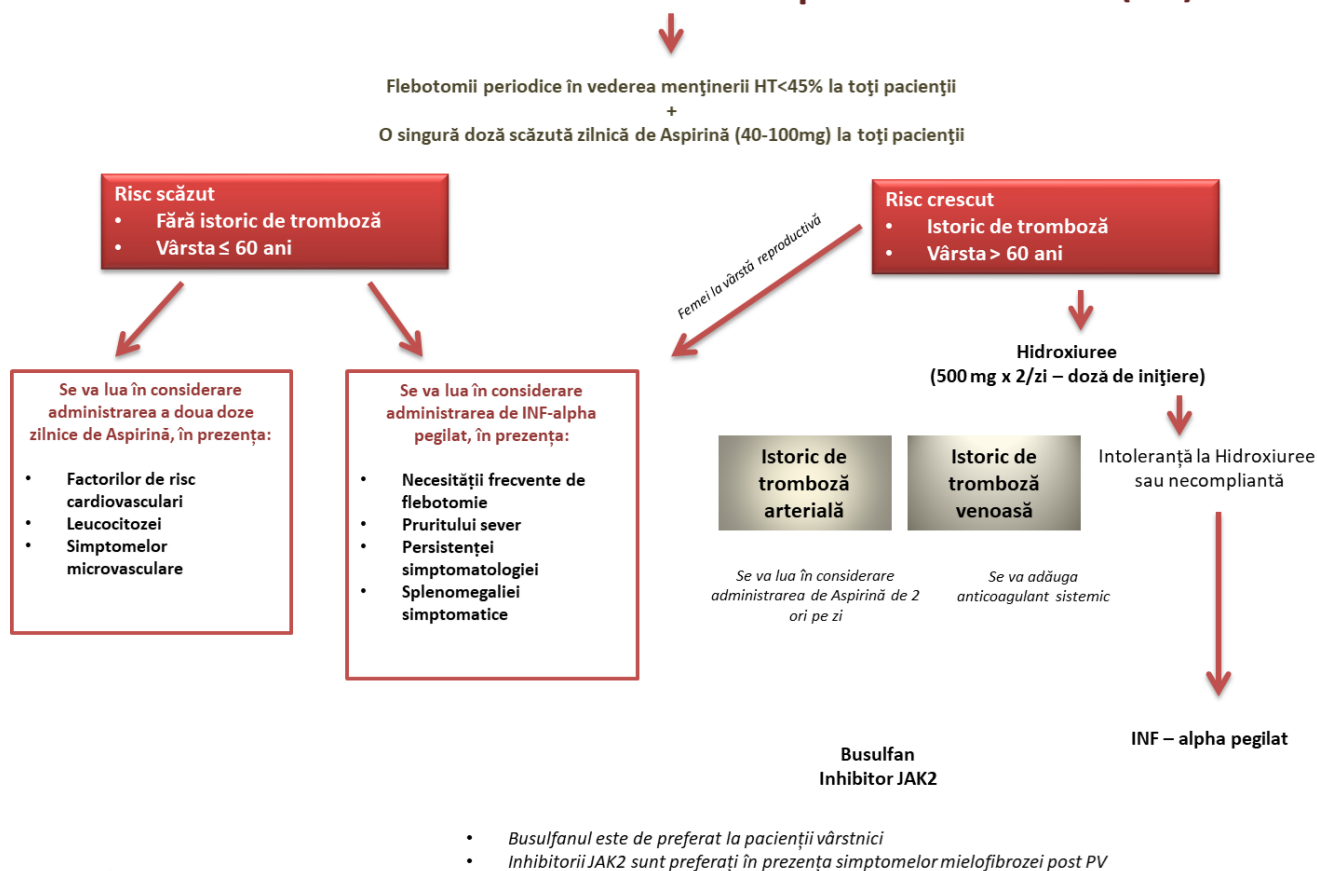
Scopul tratamentului este reducerea riscului de complicații.

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.).

Figura 4. Abordarea terapeutică a PV

(Adaptare după „Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management“, *American J Hematol*, vol. 98, nr. 9, 26 iunie 2023, pp. 1465–1487, DOI: 10.1002/ajh.27002)

Abordarea actuală a tratamentului policitemiei vera (PV)



Algoritm terapeutic pentru policitemia vera cu risc scăzut (NCCN 2024)

- Managementul factorilor de risc cardiovascular
- Aspirină (80–100 mg/zi)
- Flebotomie – menținerea Hct < 45%

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 Aspirină + 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-2024)

- Managementul factorilor de risc cardiovascular
- Aspirină (80–100 mg/zi)
- Flebotomie – menținerea Hct < 45%
- Regimuri de citoterapie reductivă:
 - Hidroxiuree (HU) – preferat
 - Ropeginterferon pentru risc înalt PV – preferat
 - Peginterferon alfa-2a
 - Ruxolitinib

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 ori 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

- Ropoginterferon alfa-2b-interferon (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.

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 Aspirină 80–100 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 după atingerea valorii țintă.
- Tratamentul citoreductor: citoreducția este indicată pentru cei 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 cu leuco-trombocitoză progresivă, splenomegalie progresivă, simptomatologie necontrolată, intoleranță sau necesar crescut de flebotomii.

Tratamentul citoreductor**Hidroxiuree**

Hidroxiureea (hidroxicarbamidă, HU) se administrează în doze adaptate în funcție de particularitățile pacientului și de toleranța hematologică. Din cauza lipsei unanimității în privința riscurilor de neoplazie secundară asociată, 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 1.000–1.500 mg/zi, cu ajustarea dozei în funcție de nevoie.

Criterii de rezistență la hidroxiuree (NCCN-2022):

- tromboze sau hemoragii
- simptome persistente legate de boală
- evenimente după 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:
 - necesar 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 $< 10 \text{ g/dl}$
- Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU:
 - ulcere la nivelul membrelor inferioare
 - manifestări mucocutanate
 - simptome gastrointestinale
 - pneumonie
 - febră

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

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

Interferon alfa

Interferonul alfa este un agent eficace în mieloproliferări, fiind utilizat în țară 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.

Ropeginterferon alfa-2b

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

NB: Utilizarea de Ropeginterferon alfa-2b se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite. Conform acestui protocol, indicațiile pentru includerea în terapia cu Ropeginterferon alfa-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 preexistentă, necontrolată prin tratament convențional
- Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente (depresie severă, idee de suicid sau tentativă de suicid)
- Boală cardiovasculară preexistentă severă (HTA necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă [clasă NYHA ≥ 2], aritmie cardiacă severă, stenoza 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 B sau C)
- Boală renală în stadiu terminal (RFG < 15ml/min)

Doza 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 2 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 < 10 x 10⁹/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de 2 săptămâni.

Busulfan

Poate fi util la pacienții vârstnici cu PV refractară la terapia cu HU sau interferon alfa, însă în România nu este aprobat pentru tratamentul acestei patologii.

Ruxolitinib

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 de Ruxolitinib se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite. Conform acestui protocol, indicațiile pentru includerea în terapia 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 administrate oral, de 2 ori pe zi. Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente.

Doza inițială nu trebuie crescută în primele 4 săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni. Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de 2 ori pe zi.

Alogrefă medulară

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 vârstă tânără, o formă fizică corespunzătoare, cât și un donator compatibil.

Tratamentul pruritului

Tratamentul pruritului se face cu antihistaminice, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, aplicații locale cu capsaicină; în cazurile refractare: fotochemoterapie cu psoralen și UV.

Tabelul 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: • Necesar 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	Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține RC sau RP: • Număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9/l$ • Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ • Hemoglobină < 10 g/dl
	Tromboze sau hemoragii Simptome persistente legate de boală	Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU: • Ulcere la nivelul membrelor inferioare • Manifestări mucocutanate • Simptome gastrointestinale • Pneumonie • Febră
B. Ruxolitinib	Recădere: Tratamentul ≥ 3 luni cu creșterea splinei ($< 10\%$ reducere a splinei sau $< 30\%$ scăderea splenomegaliei față de inițial), după răspunsul inițial	Tratamentul 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: Tratamentul 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 dobândite 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 terapia 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 zoster, hepatită B (creșterea încărcăturii virale) și monitorizarea evenimentelor cardiovasculare sunt obligatorii.

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 de Ruxolitinib.

Și monitorizarea neuro-psihiatrică este necesară (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugerând leucoencefalopatie multifocală progresivă).

Tabelul 6. Criterii de răspuns în PV după ELN și IWG-MRT

(Adaptare după Barosi, *Blood*, 2013 și NCCN 2022)

Remisiune completă	Criterii
A	Răspuns de durată (> 12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv hepatosplenomegalia (HSM) palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 puncte pe MPN-SAF TSS* (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)
B	Remisie de durată (> 12 săptămâni) a parametrilor hematologici: Htc < 45% în absența flebotomiilor; PLT < 400.000/mm ³ , L < 10.000/mm ³
C	Absența bolii progresive și a oricăror evenimente hemoragice sau tromboembolice
D	Remisiunea histologică la nivelul măduvei osoase, definită ca normocelulară (în raport cu vârsta pacientului), și dispariția hiperplaziei triliniare și a fibrozei reticuline > grad 1
Remisiune parțială	
A	Răspuns de durată (> 12 săptămâni) cu dispariția semnelor legate de boală, inclusiv hepatosplenomegalia (HSM) palpabilă, ameliorarea simptomatologiei cu cel puțin 10 puncte pe MPN-SAF TSS
B	Remisie de durată (> 12 săptămâni) a parametrilor hematologici: Htc < 45% în absența flebotomiilor; PLT < 400.000/mm ³ , L < 10.000/mm ³
C	Absența bolii progresive și a oricăror evenimente hemoragice sau tromboembolice
D	Fără remisiune histologică la nivelul măduvei osoase, cu persistența hiperplaziei triliniare
Lipsă răspuns	Orice răspuns care nu se încadrează în criterii de remisiune parțială
Boală progresivă	Evoluția bolii înspre mielofibroză post PV, sindrom mielodisplazic sau leucemie acută

VI. Complicații

Evenimentele trombotice pot preceda cu 1–2 ani debutul unui tablou hematologic sugestiv pentru NMP. 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 sunt 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: hemoragii digestive postoperator la cei netratați/nediagnosticați; ulcerul duodenal este frecvent în PV (de 4–5 ori) comparativ cu restul populației; metroragie, hematurie, hemoragii cerebrale, epistaxis.

Manifestările cutanate: colorație roșie a feței, mucoaselor, buzelor (facies pletoric). Mai rar întâlnite: urticarie, eczemă, 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 (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 ale anticoagulantelor trebuie 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 se vor trata corespunzător 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 pacienții cu PV cu număr crescut de trombocite și/sau splenomegalie ori sângerare inexplicabilă.

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

Intervenție chirurgicală

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 unice exprimate de echipa chirurgicală.

Sarcină

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, utilizarea aspirinei și LMWH au contribuit la un rezultat semnificativ mai bun al sarcinii la pacientele cu PV.

Sarcina este considerată o situație clinică cu risc ridicat la pacientele 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 pacientele 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, în mod 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 poate fi luat în considerare. Indicațiile potențiale includ pacientele cu pierdere anterioară a sarcinii sau cu complicații (preeclampsie) sau leucocitoză/trombocitoză necontrolată.

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

Anticoagulatele orale directe (ADO) trebuie evitate în sarcină și la femeile care alăptează. Heparina nefracționată, heparina cu greutate moleculară mică (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)

Pacientele 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 post-partum (cu excepția cazului în care există contraindicații specifice pacientei).

Definiția sarcinii cu risc ridicat în NMP (NCCN-2022)

- Tromboză venoasă și/sau arterială anterioară cu/fără sarcină
- Hemoragie anterioară din cauza NMP
- 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 cauzată de:
 - 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 ante-partum sau post-partum 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. Tratamentul constă în:

- 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 specializat în obstetrică cu experiență.

VII. Perspective

O serie de medicamente aflate în diferite stadii de cercetare sunt studiate pentru a trata afecțiuni diferite afecțiuni neuromusculare, boli rare, respectiv boli hematologice, inclusiv PV. Faza clinică variază de la Faza 2 la Faza 3, în funcție de stadiul de dezvoltare al fiecărei substanțe.

Tabel 8. Perspectivele în terapia PV

(Adaptare după Metzger M. *et al.*, „What are the future prospects for polycythemia vera pharmacotherapies for patients with hydroxyurea resistance?”, *Exp Opin Pharmac*, 25(12), pp. 1585–1590)

Medicament	Clasă terapeutică	Mecanism de acțiune	Fază clinică	Obiective primare
SLN124	Calea de expresie a hepcidinei	Inhibitor al hepcidinei (reglează metabolismul fierului)	Faza 2	Reducerea numărului de flebotomii
Givinostat	Inhibitor de histon deacetilază (HDAC)	Inhibă histon deacetilaza (HDAC), modificând expresia genelor și procesul de proliferare celulară	Faza 2/3	Menținerea parametrilor hematologici în absența flebotomiilor
Rusferitide	Calea de expresie a hepcidinei	Mimează acțiunea hepcidinei	Faza 2	Menținerea parametrilor hematologici în absența flebotomiilor
Spablursen	Oligonucleotide antisens	Inhibă mRNA TMPRSS6	Faza 2	Reducerea numărului de flebotomii
Vamifeport	Calea de expresie a hepcidinei	Inhibitor al feroportinei	Faza preclinică	N/A

Prognostic

Policitemia vera este un 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 de noi medicamente care să modifice boala și să prevină progresia.

Clasele de medicamente precum IFN Pegylat, MDM2, inhibitori, mimetic al 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 medicamente 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 NMP. 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 aceia care au fost tratați anterior cu HU.

VIII. Bibliografie

- * Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F., Harrison C., Kiladjan J.-J., Kröger N., Thiele J., Buske C., 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), 2015, pp. v85–v99.
- ** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), „Myeloproliferative Neoplasms Version 3.2022- August 11“, 2024, NCCN.org
1. Williams Hematology, ed. 9, McGraw Hill, 2016.
 2. Gruppo Italiano Studio Policitemia, „Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years“, *Ann Intern Med.*, 1995, 123(9), pp. 656–664.
 3. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M. *et al.*, „The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia“, *Blood*, 2016, 127(20), pp. 2391–2405.
 4. Barosi G., Mesa R., Finazzi G., Harrison C., Kiladjan J.J., Lengfelder E. *et al.* „Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project“, *Blood*, 2013, 121(23), pp. 4778–4781.
 5. Cucuianu A., *Protocoale de diagnostic și tratament în hematologie*, Cluj-Napoca, Casa Cărții de Știință, 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), p. 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), pp. 114–124.
 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), pp. 255–258.
 9. NCCN, *National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Treatment of Cancer*, 2020, www.nccn.org.
 10. Rumi E., Cazzola M., „Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms“, *Blood*, 2017, 129(6), pp. 680–692.
 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), pp. 162–173.
 12. Tefferi A., „The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek“, *Leukemia*, 2008, 22(1), pp. 3–13.
 13. Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T., „Polycythemia vera treatment algorithm 2018“, *Blood Cancer J.*, 2018, 8(1), p. 3.
 14. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F., Harrison C., Kiladjan J.J., 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, pp. 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), pp. 1599–1613.

16. Iurlo Alessandra, Cattaneo Daniele, Bucelli Cristina, Baldini Luca, „New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy“, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 5805.
17. *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 312, cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B.*
18. *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM.*
19. Benevolo Giulia, Francesco V., Urbino Irene, Gaii Valentina, „Polycythemia Vera (PV): Update on emerging treatment options“, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2021, 17, pp. 209–221.
20. „Myeloproliferative neoplasms“, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *National comprehensive cancer network. Version 3.2022 – 11 august 2022.*
21. Raman Indu, Pasricha Sant-Raun, Miles Prince H., Yannakou Costas K., „Management of Hydroxyurea resistant or intolerant polycythemia vera“, *Leukemia & Lymphoma*, 2021, vol. 62, nr.10, pp. 2310–2319.
22. Tefferi Ayalew, Vannucchi Alessandro M., Barbui Tiziano, „Polycythemia Vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views“, *Springer Nature*, 23 august 2021, 35, pp. 3339–3351.
23. Crodel Carl C., Jentsch-Ulrich Kathleen, Reiser Marcel, Jacobasch Lutz, Sauer Annette, Tesch Hans, Ulshofer Thomas, Wunschel Regine, Palandri Francesca, Heidel Florian H., „Cytoreductive treatment in real life: a chart review analysis on 1440 patients with polycythemia vera“, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2022, 148, pp. 2693–2705.
24. Pizzi Marco, Croci Giorgio Alberto, Ruggeri Marco, Tabano Silvia, Dei Tos Angelo Paolo, Sabbatini Elena, Gianelli Umberto, „The classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases“, *Cancers*, 2021, 13, pp. 1–21.
25. Abu-Zeinah Ghaith, Silver Richard T., Abu-Zeinah Khalid, Scandura Joseph, „Myeloproliferative syndormes: Clinical and epidemiological“, 63rd ASH Annual Meeting Abstracts, Elsevier, *Blood*, 138 (2021), pp. 2575–2577.
26. Marcellino Bridget K., Hoffman Ronald, „Recent advances in prognostication and treatment of polycythemia vera“, *Faculty Reviews*, 2021, 10, p. 29.
27. Arya Yajur, Syal Arshi, Gupta Monica, Gaba Saurabh, „Advances in the treatment of Polycythemia Vera: trends in disease management“, *Cureus*, 13(3), pp. e14193, 30 martie 2021.
28. Sekhri Rohit, Sadjadian Parvis, Becker Tatjana, Kolatzki Vera, Huenerbein Karlo, Meixner Raphael, Marchi Hannah, Wallmann Rudolf, Fuchs Christine, Griesshammer Martin, Wille Kai, „Ruxolitinib-treated polycythemia vera patients and their risk of secondary malignancies“, *Annals of Hematology*, 2021, 100, pp. 2707–2716.
29. Hasselbalch Hans, Skov Vibe, Kjaer Lasse, Kranker Larsen Morten, Knudsen Trine A., Lucijanac Marco, Kusec Rajko, „Recombinant Interferon- β in the treatment of Polycythemia Vera and Related Neoplasms: Rationales and Perspectives“, *Cancers*, 2022, 14, p. 5495.
30. Alvarez-Larran Alberto, Diaz-Gonzales Alvaro, Such Esperanza, Mora Elvira, Campos Marcio Andrade, Garcia-Hernandez Carmen, Gomez-Casares M. Teresa, Garcia-Gutierrez Valentin, Carreno-Tarragona Gonzalo, Garrote Marta, Fernandez-Ibarrondo Lierni, Cervera José, Bellosillo Beatriz, Cervantes Francisco, Hernandez-Boluda Juan Carlos, „Genomic characterization of patients with polycythemia vera developing resistance to hydroxyurea“, *Leukemia-Springer Nature*, 2021, 35, pp. 623–627.
31. Duek Adrian, Berla Maya, Ellis Martin H., „Recent advances in the treatment of polycythemia vera“, *Leukemia & Lymphoma*, vol. 63, nr. 8, 2022.
32. Tefferi Ayalew, Barbui Tiziano, „Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management“, *American J Hematol*, vol. 98, nr. 9, 26 iunie 2023, pp. 1465–1487, DOI: (10.1002/ajh.27002).

