



**Terza Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Venerdì 15 Marzo 2013

in occasione del
3rd Annual Florence Meeting on
Myeloproliferative Neoplasms &
the Annual IWG- MRT Workshop

La terapia: vecchio e nuovo

Valerio De Stefano

Istituto di Ematologia

Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica

Roma



TROMBOSI – TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

			% (diagnosi)		% (follow-up)	
		N	Arteriose	Venose	Arteriose	Venose
Bellucci et al, 1986	ET	94	18	4	11	6
Fenaux et al, 1990	ET	147	15	3	12	2
Cortelazzo et al, 1990	ET	100	10	1	14	6
Colombi et al, 1991	ET	103	20	3	10	1
Besses et al, 1999	ET	148	25		21	1
Jensen et al, 2000	ET	96	12	2	11	6
Passamonti et al, 2004	ET	435	19		8	7
Chim et al, 2005	ET	231	12	0	9	1

Modificato da Elliott & Tefferi, Br J Haematol 2004

DISTURBI DEL MICROCIRCOLO

		N	% (diagnosi)	% (follow-up)
Bellucci et al, 1986	ET	94	43	17
Fenaux et al, 1990	ET	147	34	4
Cortelazzo et al, 1990	ET	100	30	non riportato
Colombi et al, 1991	ET	103	33	33
Besses et al, 1999	ET	148	29	28
Jensen et al, 2000	ET	96	15	17
Wolanskyj et al, 2006	ET	322	38	non riportato

Modificato da Elliott & Tefferi, Br J Haematol 2004

Eritromelalgia



Acrocianosi



INCIDENZA ANNUALE DI TROMBOSI IN COORTI DI PAZIENTI CON TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

	N	Disegno	Citoriduzione (%)	Antiaggreganti (%)	Trombosi (% pz.-anno)
Cortelazzo et al, 1990	100	Retrosp.	74	1	6.6
Colombi et al, 1991	103	Retrosp.	65	72	2.2
De Stefano et al, 2008	259	Retrosp.	75	75	5.2 (ricorrenze)
Carobbio et al, 2008	1063	Retrosp.	51	66	2.3
Harrison et al, 2008	809	Prospet.	72	100	2.6
Passamonti et al, 2008	605	Retrosp.	67	33	1.3
Carobbio et al, 2011	891	Retrosp.	57	68	1.8

Patrono, Rocca & De Stefano, Blood 2013

INCIDENZA ANNUALE DI TROMBOSI IN COORTI DI PAZIENTI CON TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

	N	Disegno	Trombosi (% pz.-anno)		
			Totale	Arteriose	Venose
Cortelazzo et al, 1990	100	Retrosp.	6.6	4.6	2.0
Colombi et al, 1991	103	Retrosp.	2.2	2.0	0.2
De Stefano et al, 2008	259	Retrosp.	5.2 (ricorrenze)	3.3	1.9
Carobbio et al, 2008	1063	Retrosp.	2.3	1.6	0.7
Harrison et al, 2008	809	Prospet.	2.6	2.0	0.6
Passamonti et al, 2008	605	Retrosp.	1.3	1.1	0.2
Carobbio et al, 2011	891	Retrosp.	1.8	1.2	0.6

Patrono, Rocca & De Stefano, Blood 2013

Fattori di rischio per trombosi in 100 pazienti con TE

Fattore di rischio	Incidenza di trombosi (% pz.-anno)	Rischio relativo (95% IC)	p
Età (anni)			
< 40	1.7	1.0 (riferimento)	
40 – 60	6.3	3.9 (0.7 – 21.5)	Non significativo
➤ 60	15.1	10.3 (2.1 – 51.5)	< 0.001
Storia di trombosi			
No	3.4	1.0 (riferimento)	
Si	31.4	13.0 (4.1 – 41.5)	< 0.0005

Cortelazzo et al, J Clin Oncol 1990

Fattori di rischio per trombosi

Correlati al paziente

Età (> 60 anni)

Storia di pregressa trombosi

Presenza di fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete)

Presenza di trombofilia (congenita o acquisita)

Correlati alla trombocitemia essenziale

Piastrinosi

Anomalie funzionali delle piastrine

Attivazione dell'endotelio e del sistema emostatico

Leucocitosi

Attivazione leucocitaria e piastrinica

Interazione leucociti-piastrine

Mutazione JAK2 V617F

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO PARZIALMENTE MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI
Fumo di sigarette	Ipertensione arteriosa	Età
Abuso di alcool	Diabete Mellito	Sesso maschile
Dieta ricca di grassi saturi, ipercalorica	Ipercolesterolemia Basso colesterolo HDL	Fattori genetici e predisposizione familiare
Inattività Fisica	Obesità	Storia personale di malattie cardiovascolari

Stratificazione «classica» del rischio

Basso rischio

Età \leq 60 anni

Assenza di pregressa trombosi

Conta piastrinica $< 1,500,000$ / mmc

Rischio intermedio ?

+ fattori di rischio cardiovascolari (fumo, ipertensione, dislipidemia, diabete)

+ trombofilia congenita

Alto rischio

Età $>$ 60 anni

Storia di pregressa trombosi

Conta piastrinica $\geq 1,500,000$ / mmc

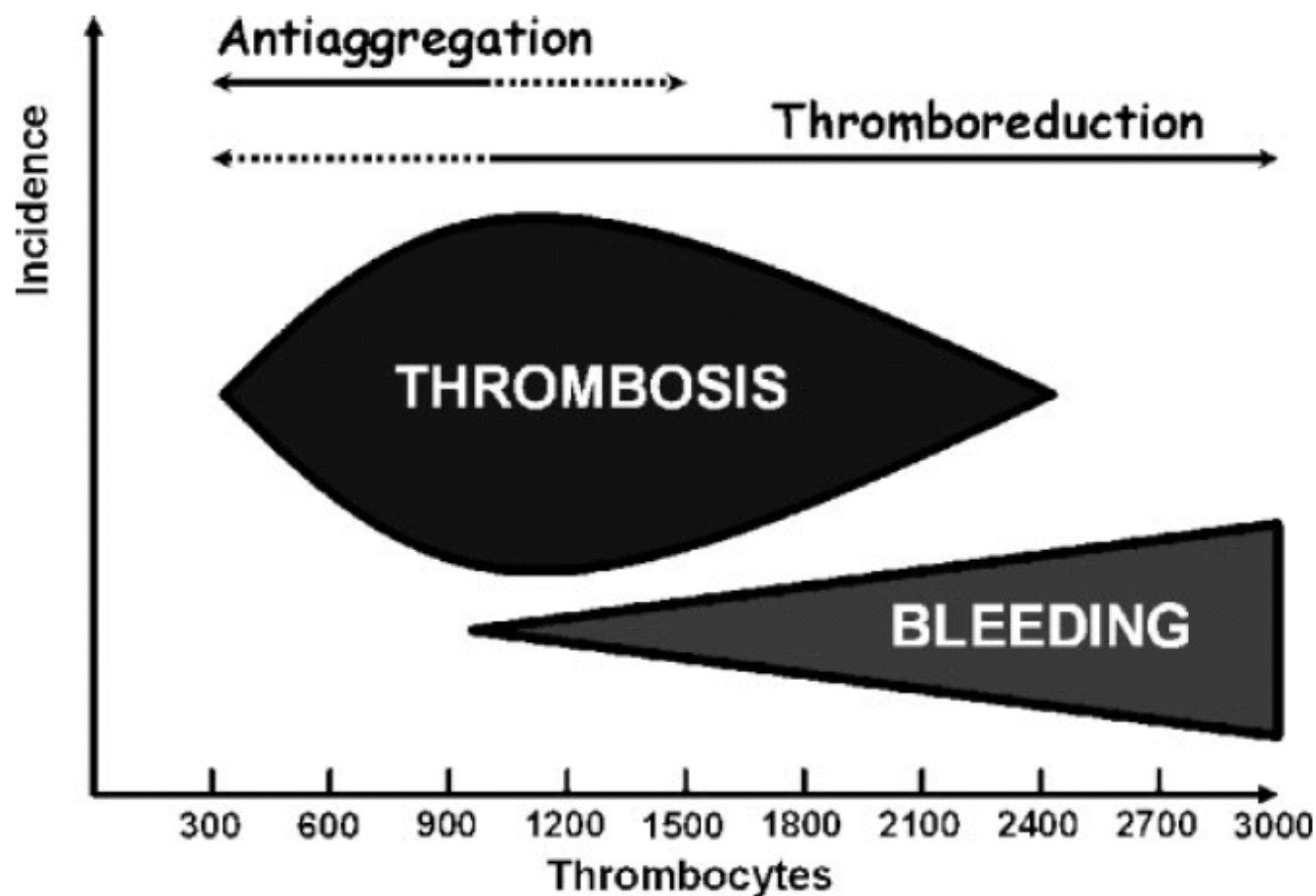
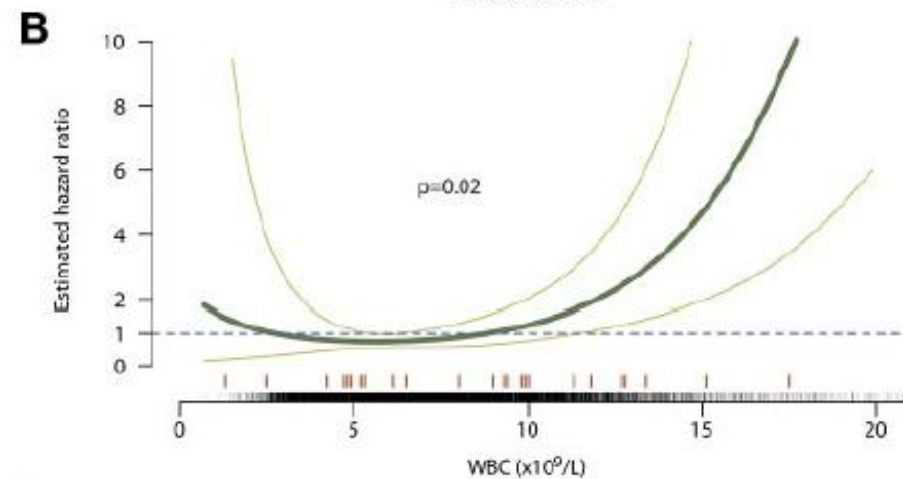
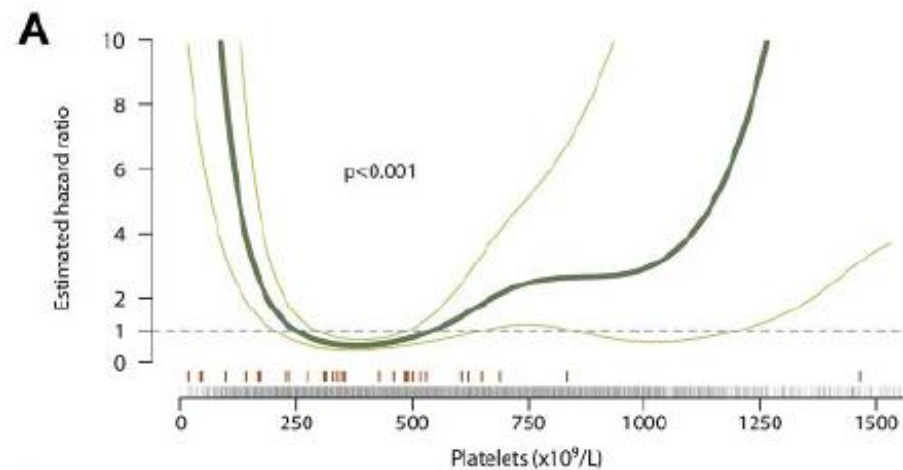
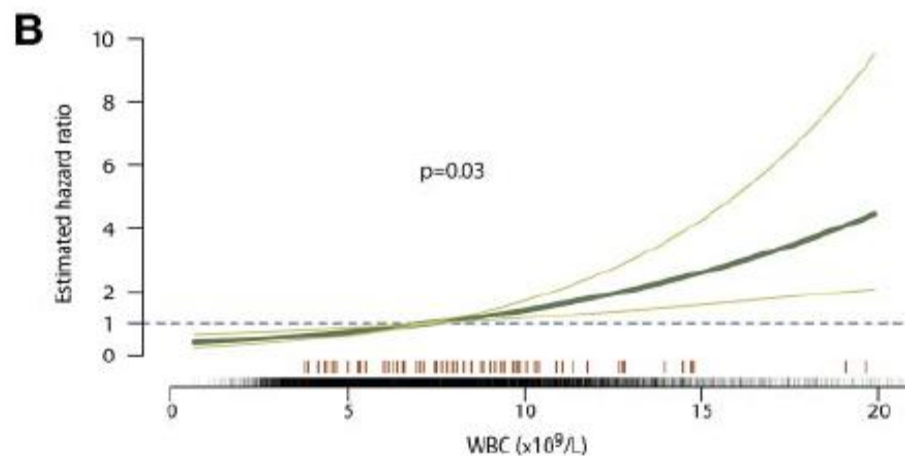
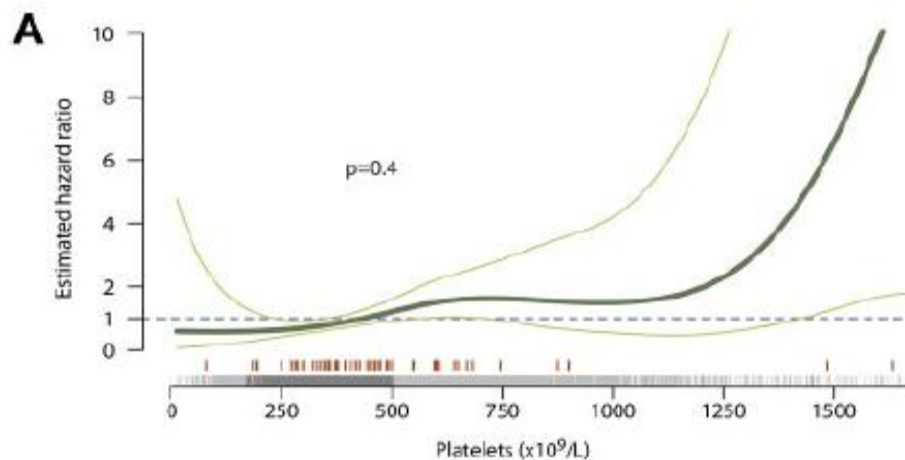
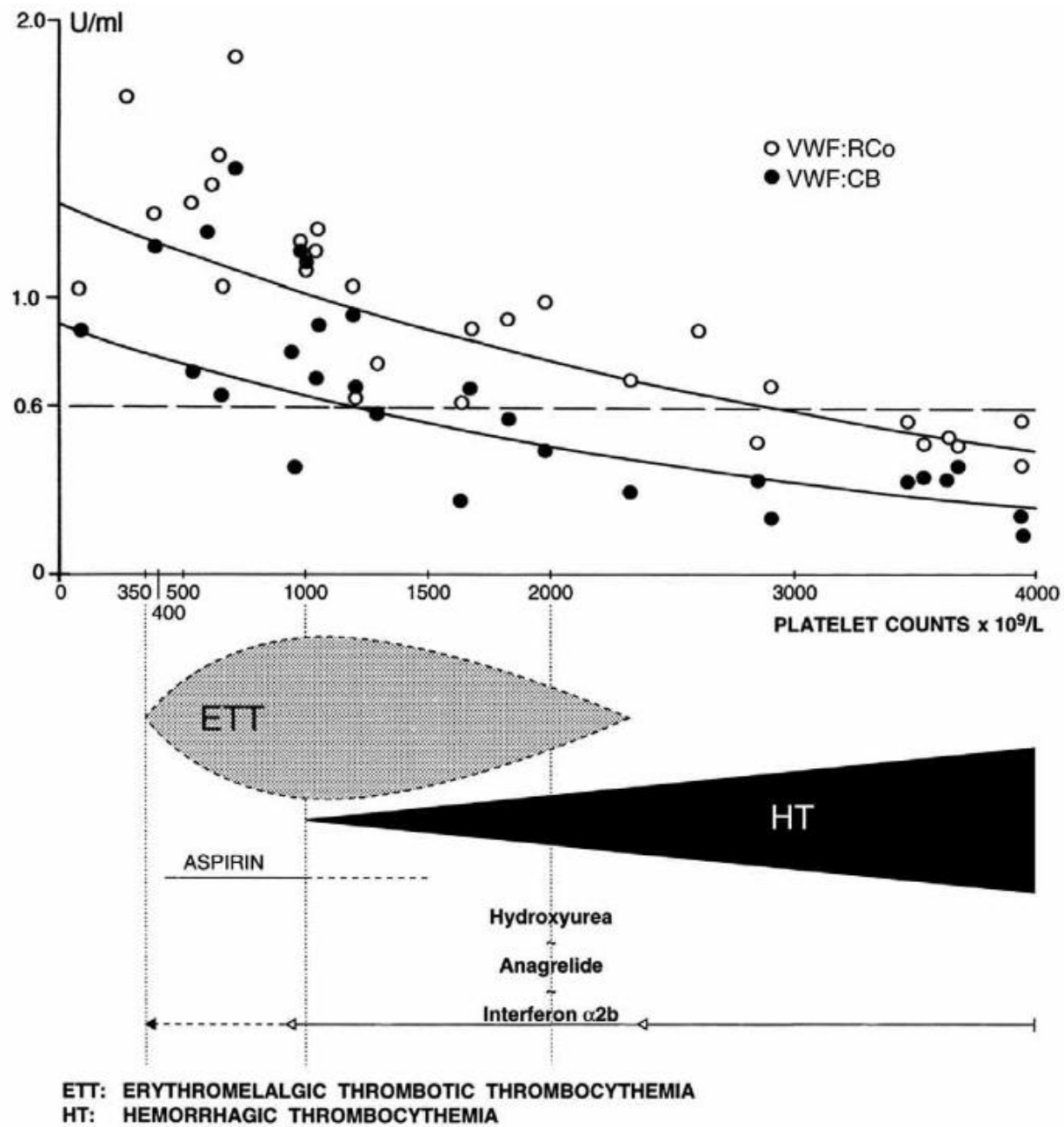


Figure 1 Relative incidence of thrombosis and hemorrhage in essential thrombocythemia as a function of platelet count. It is based on a meta-analysis of 809 patients from 11 studies. Note the evident paradox of both of the complications at platelet counts 1000 to $2200 \times 10^9/L$. The main therapeutic recommendations (i.e., thromboreduction and antiaggregation strategies) are depicted. (From Michiels JJ, Kutti J, Stark P, et al. Diagnosis, pathogenesis and treatment of the myeloproliferative disorders essential thrombocythemia, polycythemia vera and essential megakaryocytic granulocytic metaplasia and myelofibrosis. *Neth J Med* 1999;54:46–62.)



Rischio trombotico (sin) ed emorragico (dx) in relazione alla conta piastrica (A) e leucocitaria (B). Dati da 21,887 esami in 776 pazienti (studio PT-1).

Campbell et al, Blood 2012



Sindrome di von Willebrand acquisita

- Il fattore von Willebrand ricopre un ruolo chiave nell'emostasi
- Una conta piastrinica $> 1000 \times 10^9/L$ si accompagna a un difetto acquisito di fattore von Willebrand (perdita dei multimeri ad alto peso molecolare)
- Una conta piastrinica di $1000-2000 \times 10^9/L$ comporta un aumentato rischio trombotico ed emorragico, e la somministrazione di aspirina a basse dosi può prevenire le complicazioni trombotiche ma aggravare il rischio emorragico.

Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status

Alessandra Carobbio,¹ Guido Finazzi,¹ Vittoria Guerini,¹ Orietta Spinelli,¹ Federica Delaini,¹ Roberto Marchioli,² Giovanna Borrelli,² Alessandro Rambaldi,¹ and Tiziano Barbui¹

¹Divisione di Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ²Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Italy

Fattori di rischio	Rischio relativo (95% IC)
Basso rischio e globuli bianchi < 8,700/mmc	1.0 (riferimento)
Basso rischio e globuli bianchi > 8,700 /mmc	3.1 (1.4 – 7.1)
Alto rischio e globuli bianchi < 8,700/mmc	2.5 (1.0 – 6.0)
Alto rischio e globuli bianchi > 8,700 /mmc	5.0 (2.1 – 11.9)

Alto rischio: età >60 anni e/o pregressa trombosi

Blood, 2007

Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia

Valerio De Stefano, Tommaso Za, Elena Rossi, Alessia Fiorini, Angela Ciminello, Claudia Luzzi, Patrizia Chiusolo, Simona Sica, and Giuseppe Leone

Institute of Hematology, Catholic University, Rome

Rischio per trombosi		JAK2 V17 F +	JAK2 V617F -	JAK2 V617F -
Trombofilia		Si	No	No
	Tutti i pazienti	5.0	1.9	1 (riferimento)
		2.6	1 (riferimento)	
	Età < 60 anni	7.7	3.4	1 (riferimento)
		2.2	1 (riferimento)	
	Età > 60 anni	2.5 (n.s.)	1.0	1 (riferimento)
		2.4 (n.s.)	1 (riferimento)	

TRATTAMENTO DELLA TE

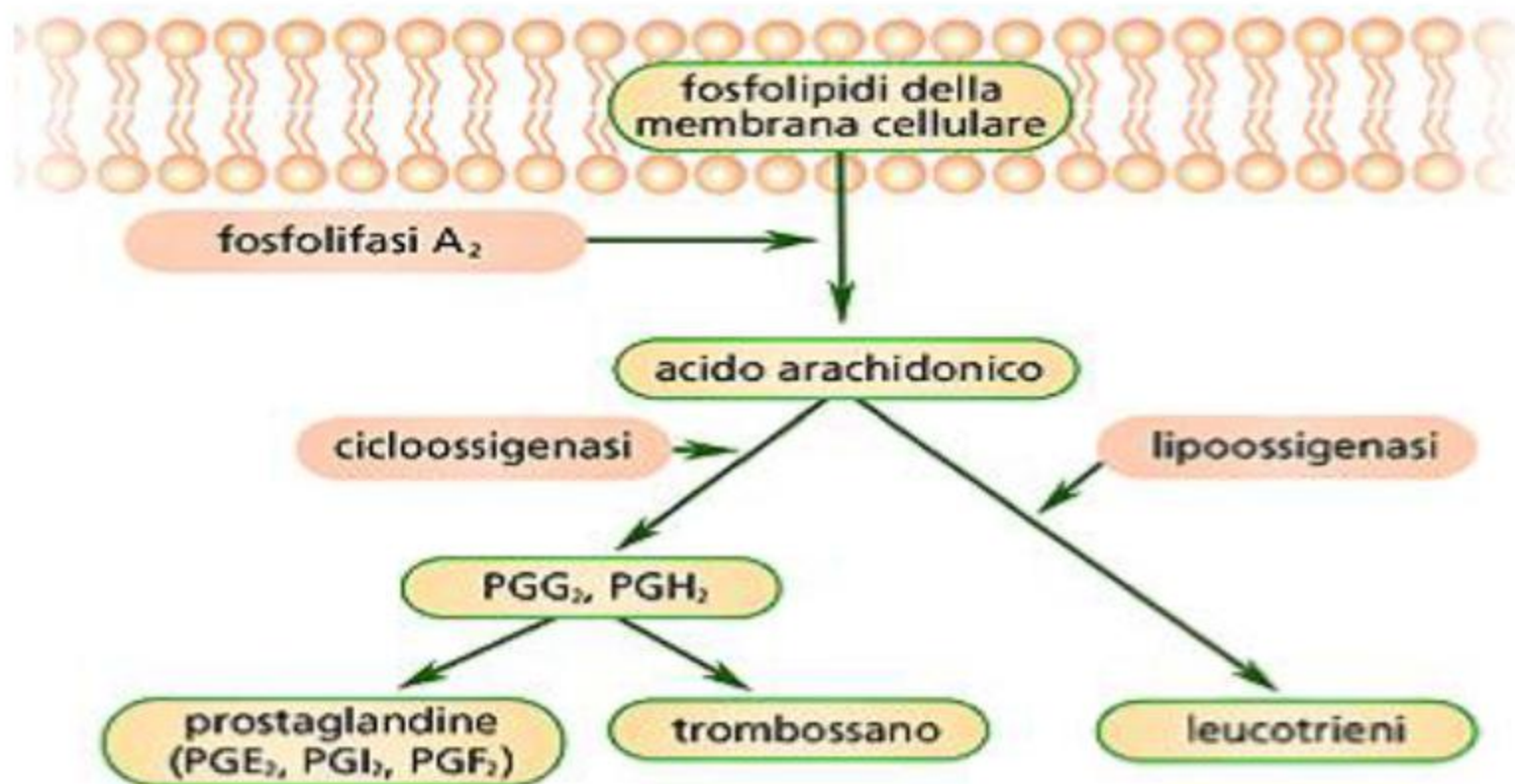
- Profilassi antitrombotica
- Citoriduzione
- Sicurezza del trattamento



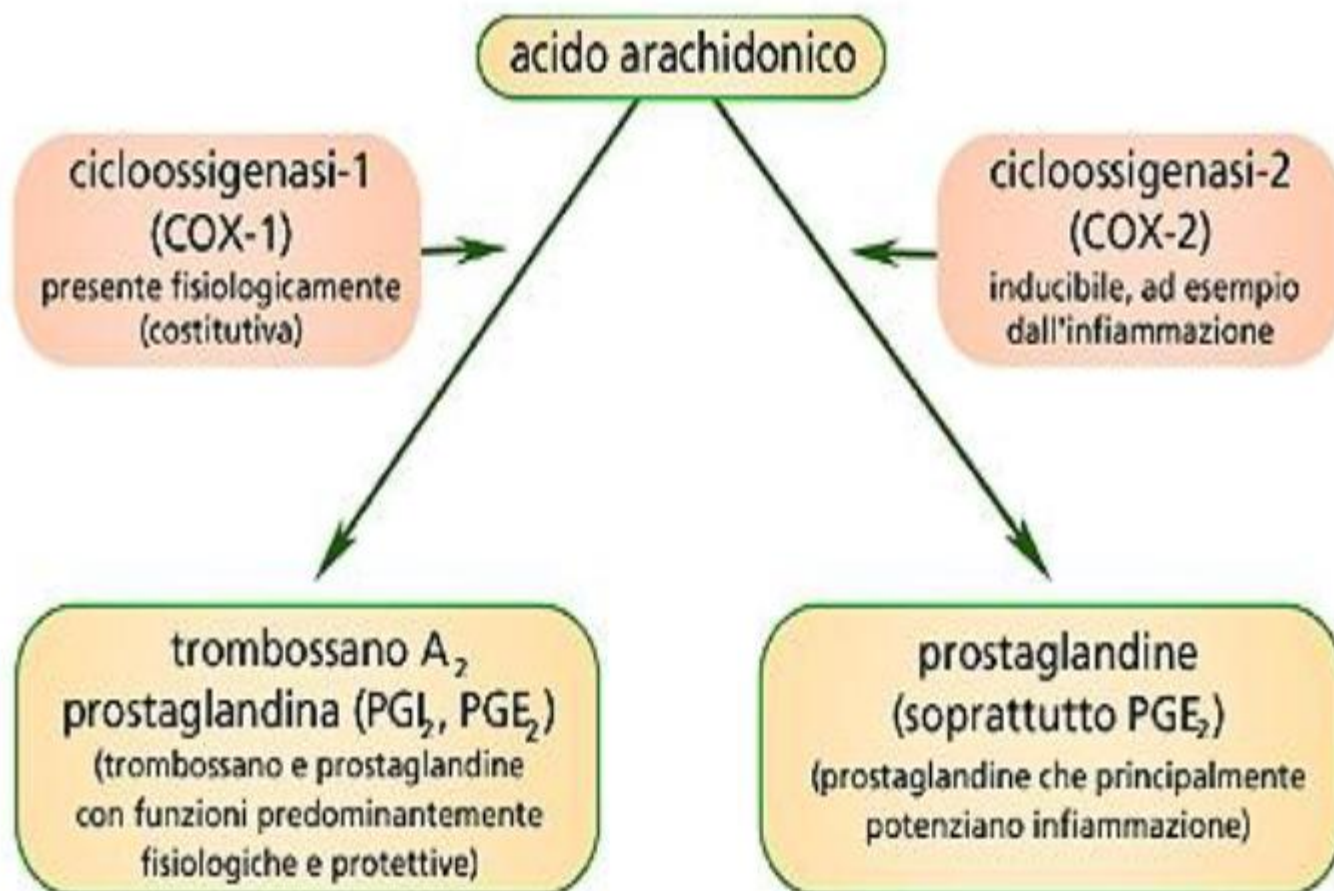
Profilassi antitrombotica

- Aspirina
- Ticlopidina
- Clopidogrel

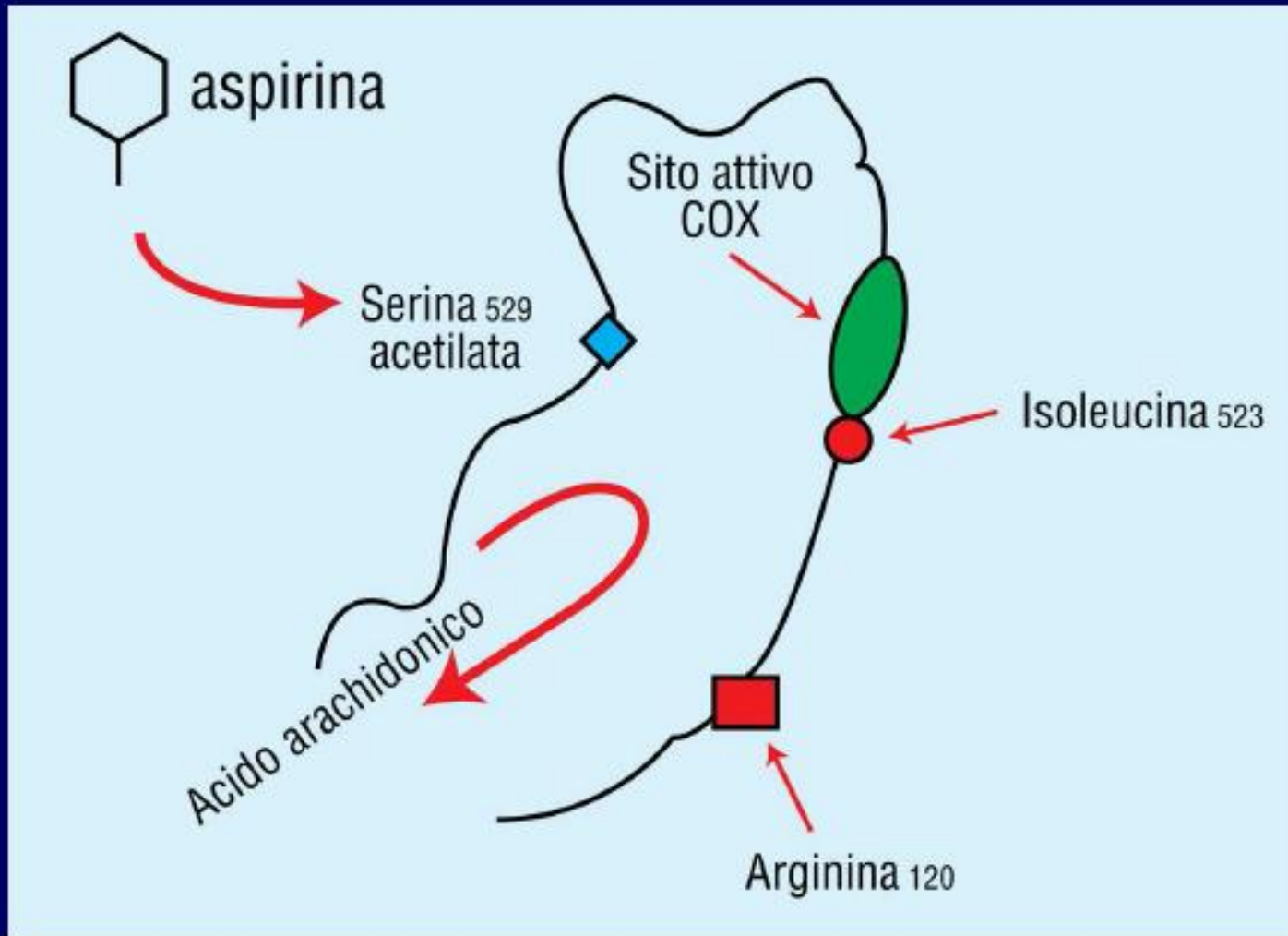
Meccanismo d'azione dei FANS



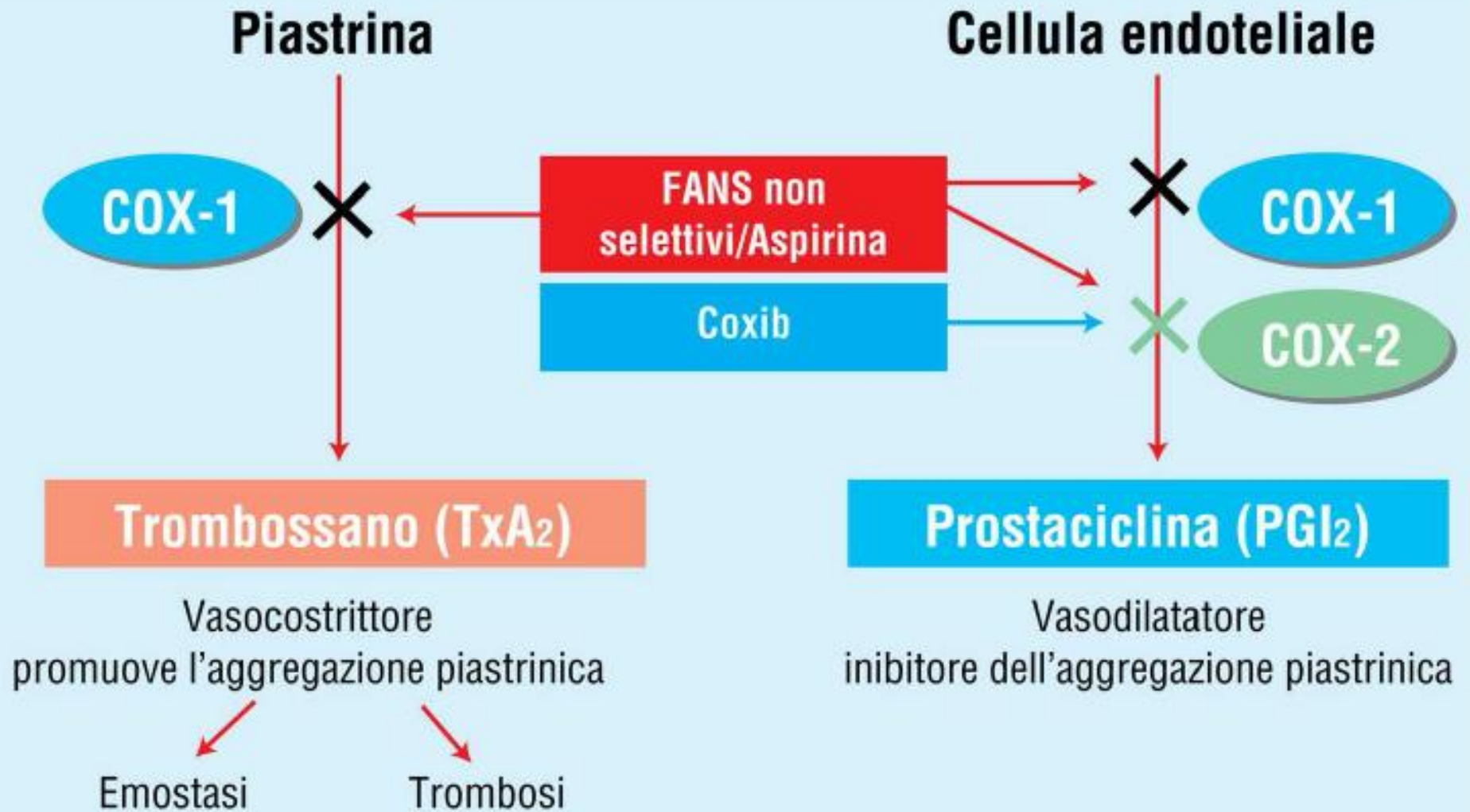
COX 1 - COX 2



Meccanismo di azione dell'aspirina: Inibizione irreversibile COX-1



Effetti cardiovascolari dei FANS e dei coxib.



Aspirina: efficacia

- A differenza che nella Policitemia, non sono disponibili studi prospettici che dimostrino in maniera controllata l'efficacia dell'aspirina nei pazienti con TE.
- In piccoli studi retrospettivi non controllati (con definizione di trombosi eterogenea, inclusiva di disturbi del microcircolo) l'ASA è stata associata a una significativa riduzione di trombosi, in particolare impiegando alti dosaggi (500 mg)

Aspirina: efficacia

Trattamento	Follow-up (pz-anno)	Trombosi, n	% pz-anno	Emorragie, n	% pz-anno
Osservazione	127	27	32.3	2	1.6
Aspirina	139	5	3.6	10	7.2
Citoriduzione	113	10	8.9	2	1,8
ASA + citoriduzione	40	0	0	4	10.0

68 pazienti con TE, trattati con ASA da 500 a 100 mg al giorno

Van Genderen et al, Br J Haematol 1997

Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia

Alberto Alvarez-Larrán, Francisco Cervantes, Arturo Pereira, Eduardo Arellano-Rodrigo, Virginia Pérez-Andreu, Juan-Carlos Hernández-Boluda, Ramón Ayats, Carlos Salvador, Ana Muntañola, Beatriz Bellosillo, Vicente Vicente, Luis Hernández-Nieto, Carmen Burgaleta, Blanca Xicoy and Carlos Besses

	Osservazione (848 pz-anno)		Antiaggreganti (802 pz-anno)		P
	Eventi	Incidenza % pz-anno	Eventi	Incidenza % pz-anno	
Trombosi	15	1.77	17	2.12	0.6
- Arteriose	8	0.94	13	1.62	0.2
- Venose	7	0.82	4	0.49	0.4
Emorragie	5	0.60	10	1.26	0.09

Una significativa incidenza di eventi trombotici (~ 2 % pazienti-anno) avviene nonostante l'assunzione di aspirina.

In soggetti sani ASA 100 mg al giorno inibisce il 99% di trombossano B2 sierico (indice della sintesi di trombossano A2) , mentre in soggetti con TE inibisce solo parzialmente la COX-1 piastrinica.

Nella TE una somministrazione due volte al giorno è più efficace nel ridurre il trombossano B2 sierico.

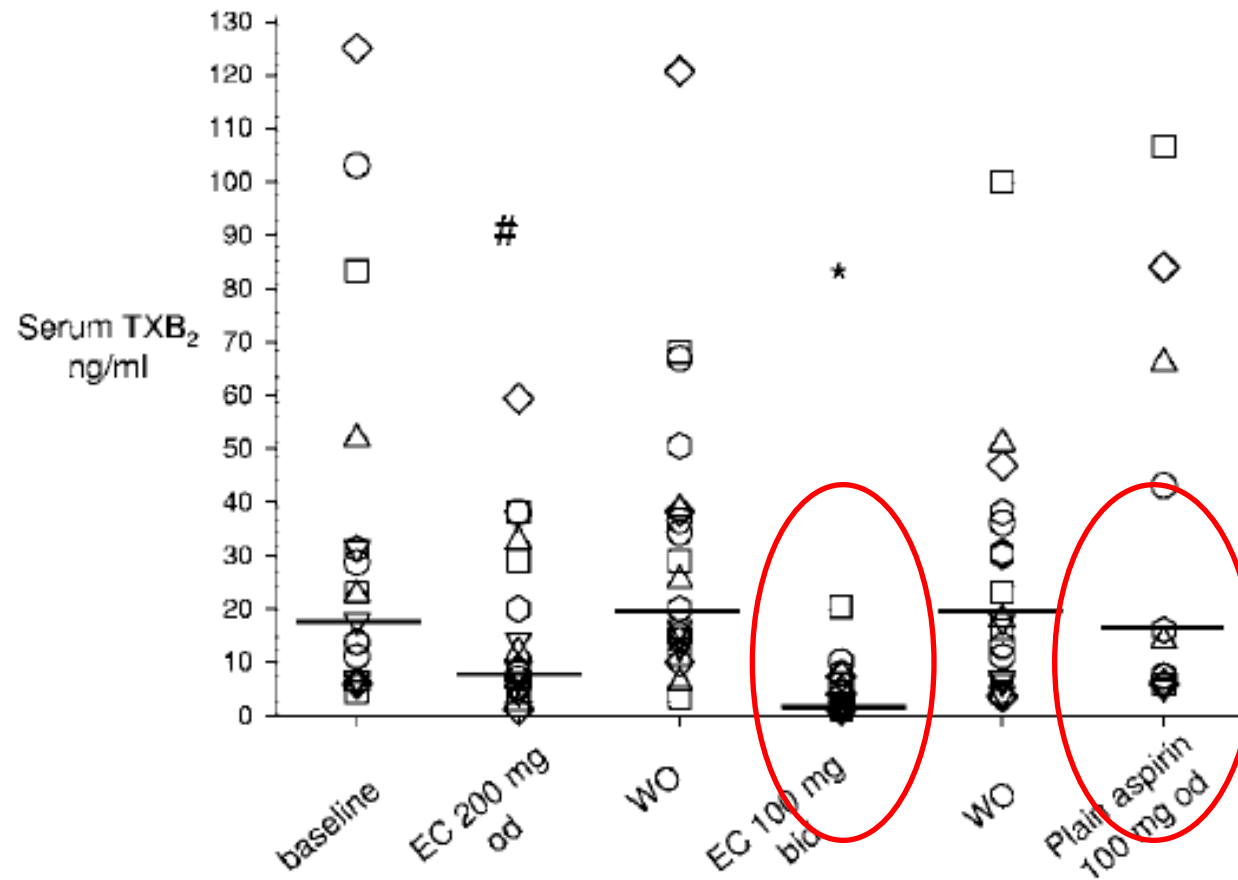
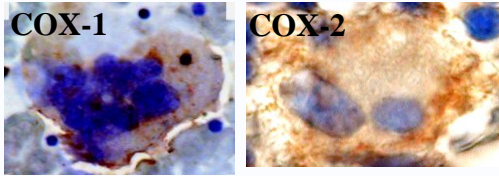
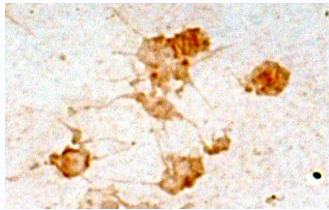


Figure 3. Effect of different aspirin regimens on serum TXB₂. The figure depicts individual data of serum TXB₂ levels measured in the different phases of the study, including baseline, washout, and randomized aspirin regimens. During washout, patients took enteric-coated aspirin 100 mg once daily. Horizontal lines indicate medians. Each symbol indicates 1 patient across different treatments. * $P < .001$ versus washouts and plain aspirin, and # $P < .05$ versus baseline, washout, and enteric-coated 100 mg twice daily. WO indicates washout; od, once daily; bid, twice daily; and EC, enteric-coated.

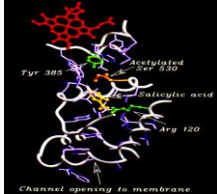
Pascale et al, Blood 2012



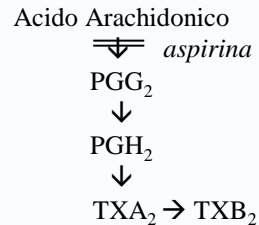
*Espressione
degli isoenzimi COX
nei megacariociti*



*Rilascio di piastrine
immature*



*Acetilazione di
COX-1 piastrinico*



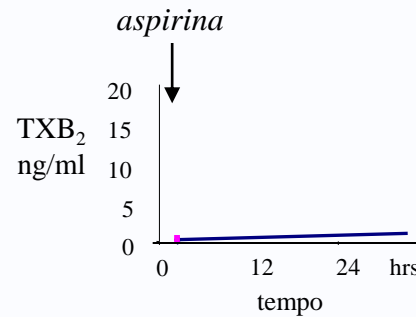
*Produzione di
 TXA_2 piastrinico*

Megacariopoiesi normale

Nuova sintesi non rilevabile
nelle 24 ore di COX-1 e -2
non acetilate

basso numero
di piastrine immature

Aumento non rilevabile
nelle 24 ore di nuove
piastrine con COX-1 e -2
non acetilate

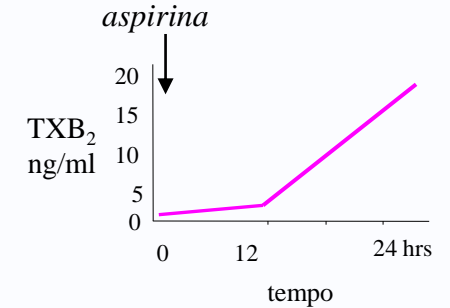


Megacariopoiesi accelerata

Nuova sintesi rilevabile
nelle 24 ore di COX-1 e -2
non acetilate

alto numero
di piastrine immature

Aumento nelle 24 ore di nuove
piastrine con COX-1 e -2
non acetilate



CITORIDUZIONE

- Idrossiurea
- Anagrelide
- Interferone
- Pipobromano (Vercyte)
- Busulfano (Myleran)

IDROSSIUREA

- Inibisce la sintesi di DNA con un meccanismo non alchilante agendo sull'enzima ribonucleotide-riduttasi
- Dose iniziale 15 mg/kg (capsule da 500 mg).
- Effetto rapido, in genere entro 3-5 giorni.
- Teratogeno, controindicato in gravidanza.

IDROSSIUREA

Effetti collaterali:

- Afte cavo orale (10%)
- Iperpigmentazione (26%)
- Secchezza cutanea (55%) – cheratosi attinica – tumori cutanei
- Alterazioni ungueali
- Ulcere arti inferiori (9%)
- Nausea
- Diarrea
- Alopecia (18%)
- Febbre
- Anemia
- Neutropenia



Eseguire un **autocontrollo periodico della cute** in maniera da poter riferire all'ematologo al momento della visita di controllo lesioni sospette.



Prevenzione complicanze dermatologiche

- Mantenere la pelle idratata
- Evitare l'eccessiva esposizione al sole (in caso impiegare creme schermanti)
- Usare calzature comode, evitando microtraumatismi in zona malleolare.

ORIGINAL ARTICLE

A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group

G Barosi¹, C Besses², G Birgegard³, J Briere⁴, F Cervantes⁵, G Finazzi⁶, H Gisslinger⁷, M Griesshammer⁸, L Gugliotta⁹, C Harrison¹⁰, H Hasselbalch¹¹, E Lengfelder¹², JT Reilly¹³, JJ Michiels¹⁴ and T Barbui⁶

Resistenza / intolleranza a idrossiurea

Conta piastrinica > 600,000/mmc dopo 3 mesi con almeno 2 gr/giorno di HU (2.5 in caso di peso > 80 kg)

Conta piastrinica > 400,000/mmc e globuli bianchi < 2,500/mmc a qualunque dosaggio

Conta piastrinica > 400,000/mmc e Hb < 10 gr/dl a qualunque dosaggio

Comparsa di ulcere cutanee o di altre manifestazioni muco-cutanee non accettabili a qualunque dosaggio

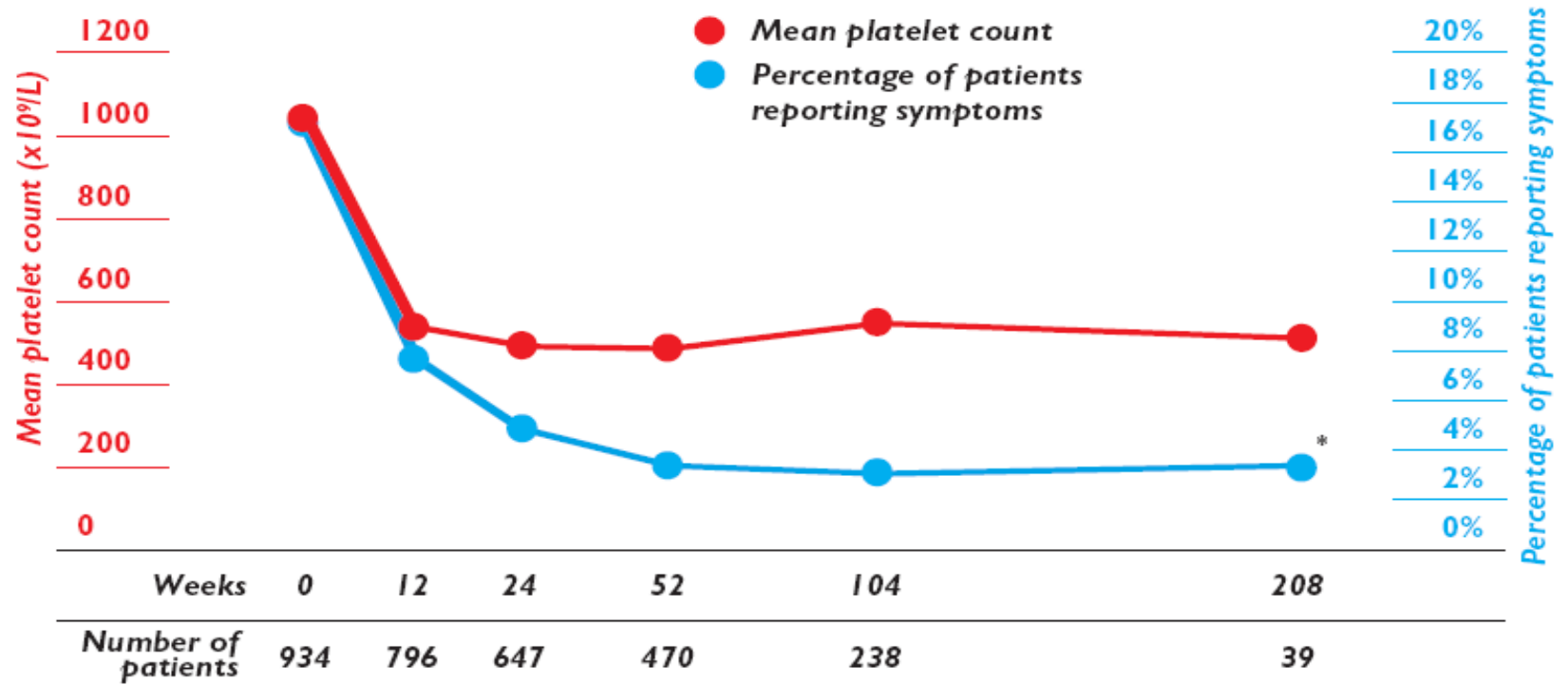
Febbre legata a HU

ANAGRELIDE

- Inibisce la produzione di piastrine interferendo con la proliferazione e maturazione dei megacariociti
- Dose iniziale 0.5 mg x 3 o x 4 al giorno
- Aggiustamento della dose in base alla conta piastrinica e alla sintomatologia (fino a 10 mg al giorno)

Efficacia Anagrelide

Reduction of platelet count and thrombo-haemorrhagic complications.



Adapted from Fruchtman SM et al. *p*<0.001.

**p*= 0.0014

Anagrelide for the Treatment of Thrombocythaemia in Daily Clinical Practice: A Post-Marketing Observational Survey on Efficacy and Safety Performed in Germany

Stephan Schmitz^a Martina Stauch^b Rudolf Schlag^c

^a Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Köln,

^b Onkologische Schwerpunktpraxis, Kronach,

^c Praxis für Innere Medizin, Hämatologie-Internistische Onkologie, Würzburg, Germany

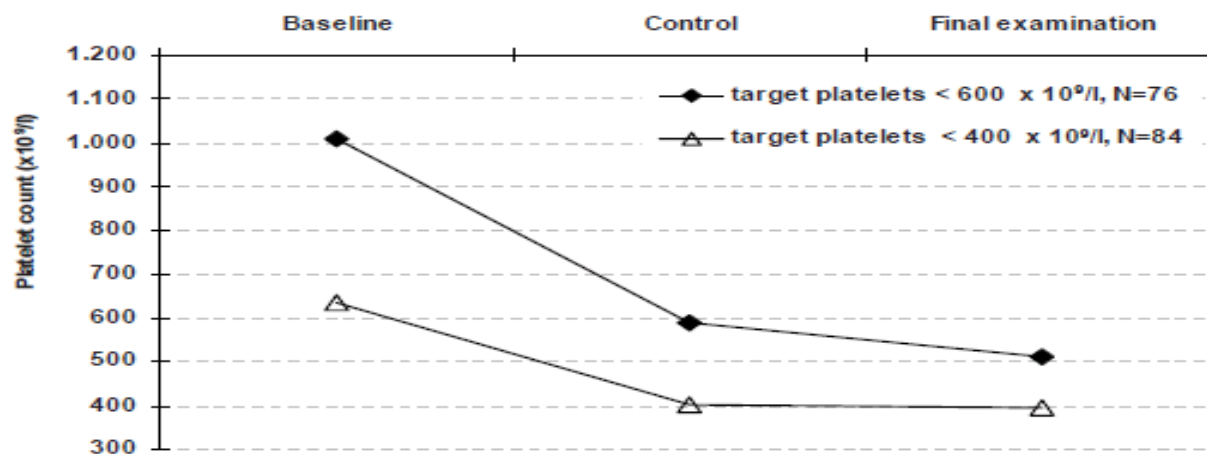


Fig. 1. Median values of platelet counts during anagrelide treatment. Platelet counts at baseline, control visit (after 3 months) and final examination (6 months after start of anagrelide treatment) were available for 76 patients with a target level $< 600 \times 10^9/l$ and 84 patients with a target level $< 400 \times 10^9/l$.

ANAGRELIDE

- Effetti collaterali
 - Palpitazioni / tachicardia (25%) (limitare assunzione di caffè e the, eventuale impiego di beta-bloccanti)
 - Ritenzione di liquidi
 - Diarrea
 - Scompenso cardiaco (< 1%)

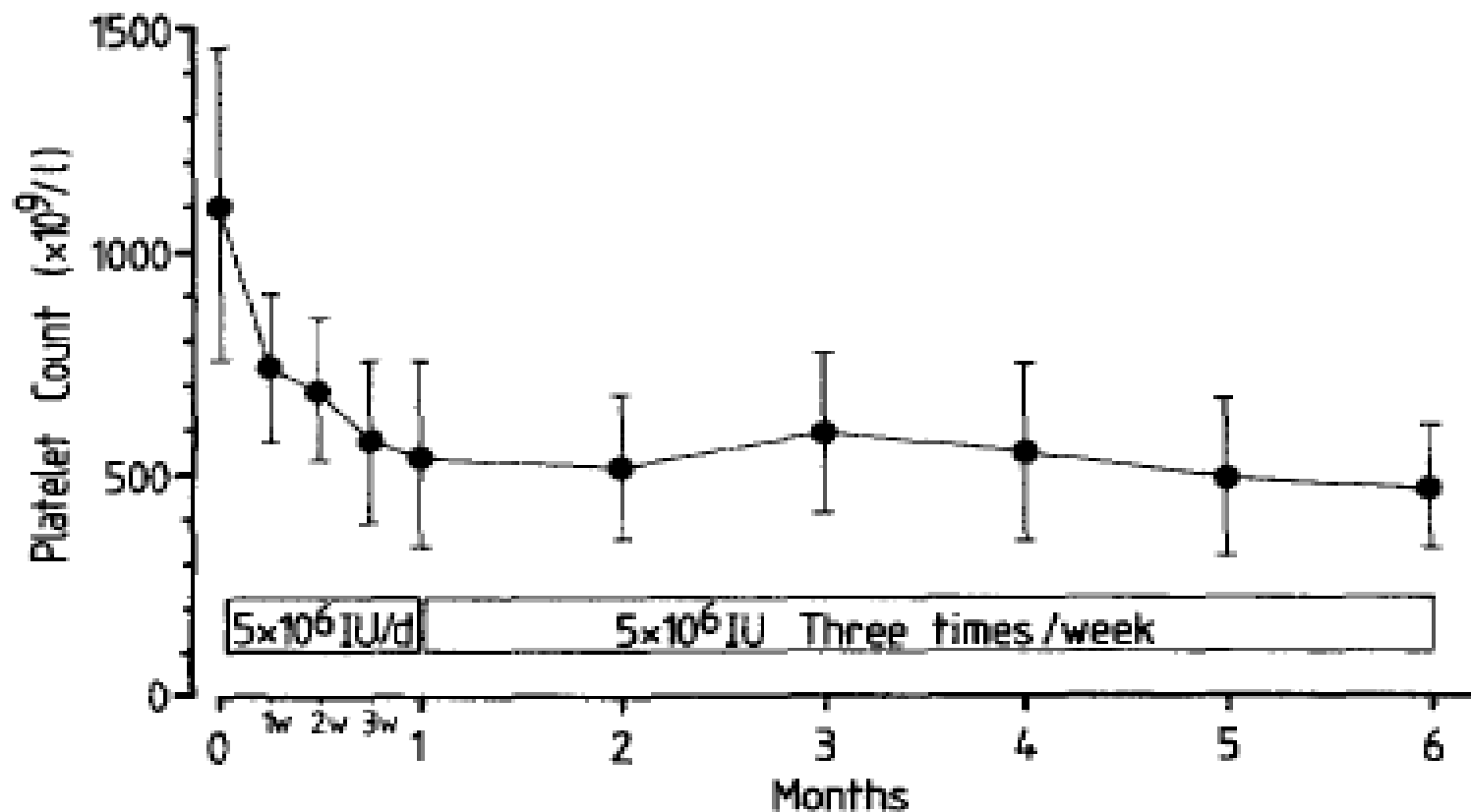
Possibile teratogenesi, sospensione prima della pianificazione di una gravidanza

INTERFERONE

- Effetti collaterali importanti ma variabili da individuo a individuo (sindrome influenzale, febbre, dolori articolari e muscolari, depressione), in parte controllati dal paracetamolo
- Riportato un effetto favorevole sul prurito
- Non teratogeno, farmaco di scelta in gravidanza

The Effect of α -Interferon on Bone Marrow Megakaryocytes and Platelet Production Rate in Essential Thrombocythemia

By Hans Wadenvik, Jack Kutti, Börje Ridell, Peter Revesz, Stefan Jacobsson, Bengt Magnusson, Jan Westin, and Lars Vilén



A Phase II Trial of Pegylated Interferon α -2b Therapy for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Feasibility, Clinical and Biologic Effects, and Impact on Quality of Life

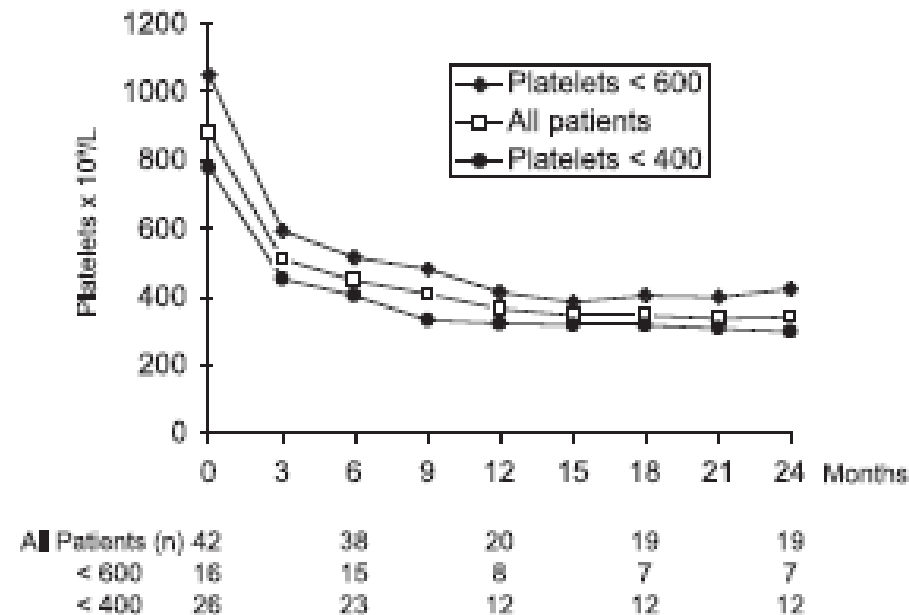


FIGURE 1. The platelet-lowering effect of pegylated interferon therapy during the trial is illustrated. Mean curves are shown for all patients (open squares), for patients with a treatment objective of platelets $<400 \times 10^9/L$ (black circles), and for patients with a treatment objective of platelets $<600 \times 10^9/L$ (black diamonds). The number of patients evaluated at different time points (*n*) is indicated.

HYDROXYUREA FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND A HIGH RISK OF THROMBOSIS

SERGIO CORTELAZZO, M.D., GUIDO FINAZZI, M.D., MARCO RUGGERI, M.D., OSCAR VESTRI, M.D.,
MONICA GALLI, M.D., FRANCESCO RODEGHIERO, M.D., AND TIZIANO BARBUI, M.D.

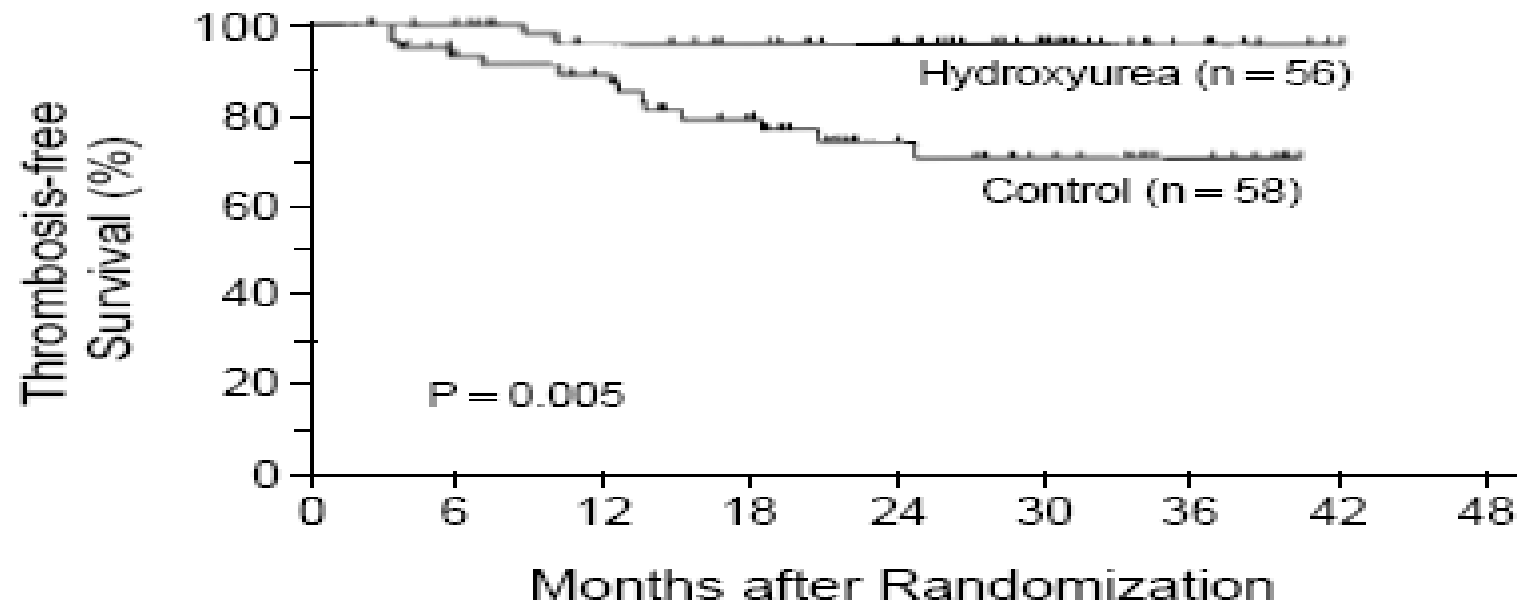


Figure 2. Probability of Thrombosis-free Survival in 114 Patients with Essential Thrombocythemia Treated with Hydroxyurea or Left Untreated.

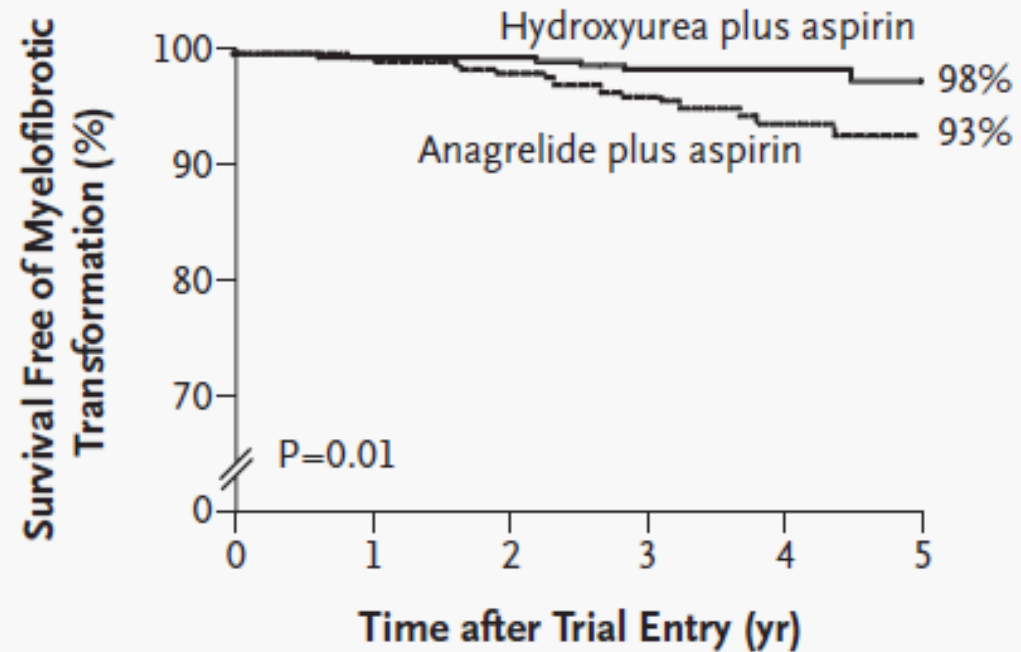
ORIGINAL ARTICLE

Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia

Claire N. Harrison, M.R.C.P., M.R.C.Path.,
Peter J. Campbell, F.R.A.C.P., F.R.C.P.A., Georgina Buck, M.Sc.,
Keith Wheatley, D.Phil., Clare L. East, B.Sc., David Bareford, M.D., F.R.C.P.,
Bridget S. Wilkins, M.D., F.R.C.Path., Jon D. van der Walt, M.D., F.R.C.Path.,
John T. Reilly, F.R.C.P., F.R.C.Path., Andrew P. Grigg, F.R.A.C.P., F.R.C.P.A.,
Paul Revell, M.D., F.R.C.P., Barrie E. Woodcock, F.R.C.P., F.R.C.Path.,
and Anthony R. Green, F.R.C.Path., F.Med.Sci., for the United Kingdom Medical
Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study*

2005

D



No. at Risk

Hydroxyurea plus aspirin	404	397	308	213	136	58
Anagrelide plus aspirin	405	398	293	211	127	50

Harrison et al, NEJM 2005

Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments

Valerio De Stefano,¹ Tommaso Za,¹ Elena Rossi,¹ Alessandro M. Vannucchi,² Marco Ruggeri,³ Elena Elli,⁴ Caterina Micò,⁵ Alessia Tieghi,⁶ Rossella R. Cacciola,⁷ Cristina Santoro,⁸ Giancarla Gerli,⁹ Nicola Vianelli,¹⁰ Paola Guglielmelli,² Lisa Pieri,² Francesca Scognamiglio,³ Francesco Rodeghiero,³ Enrico M. Pogliani,⁴ Guido Finazzi,⁵ Luigi Gugliotta,⁶ Roberto Marchioli,¹¹ Giuseppe Leone,¹ and Tiziano Barbui⁵ *for the GIMEMA CMD-Working Party*

¹Institute of Hematology, Catholic University, Rome; ²Dept. of Hematology, University of Florence, Florence; ³Hematology Department and Hemophilia and Thrombosis Center, San Bortolo Hospital, Vicenza; ⁴Hematology Division and Bone Marrow Transplantation Unit, San Gerardo Hospital, University of Milano-Bicocca, Monza; ⁵Dept. of Hematology-Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo; ⁶Hematology Unit, Santa Maria Nuova Hospital, Reggio Emilia; ⁷the Dept. of Biomedical Sciences, Section of Hematology, University of Catania, Catania; ⁸Institute of Hematology, Dept. of Cellular Biotechnology and Hematology, University La Sapienza, Rome; ⁹Hematology and Thrombosis Unit, San Paolo Hospital, University of Milan, Milan; ¹⁰Institute of Hematology and Oncology L. and A. Seràgnoli, University of Bologna, Bologna; ¹¹Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Disease, Dept. of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Italy

Efficacia del trattamento sul rischio di ricorrenza trombotica in pazienti con PV o TE e un primo evento trombotico arterioso o venoso (analisi multivariata)

	Primo evento arterioso (n= 341)		Primo evento venoso (n= 160)	
	Rischio relativo (95% IC)	P	Rischio relativo (95% CI)	P
Antiaggreganti	0.67 (0.41-1.08)	0.10	0.42 (0.22-0.77)	0.006
Anticoagulanti orali	1.01 (0.93-1.09)	0.73	0.32 (0.15-0.64)	0.001
Salasso	0.76 (0.43-1.31)	0.33	0.72 (0.35-1.47)	0.38
Citoriduzione	0.47 (0.31-0.70)	0.0003	0.66 (0.38-1.13)	0.14

Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet

Tiziano Barbui, Giovanni Barosi, Gunnar Birgegård, Francisco Cervantes, Guido Finazzi, Martin Griesshammer, Claire Harrison, Hans Carl Hasselbalch, Rudiger Hehlmann, Ronald Hoffman, Jean-Jacques Kiladjian, Nicolaus Kröger, Ruben Mesa, Mary F. McMullin, Animesh Pardhanani, Francesco Passamonti, Alessandro M. Vannucchi, Andreas Reiter, Richard T. Silver, Srdan Verstovsek, and Ayalew Tefferi

From the Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo; Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo Foundation; University of Pavia, Pavia; Università degli Studi, Firenze, Italy; Uppsala University, Uppsala, Sweden; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Johannes Wesling Medical Centre Minden, Academic Hospital of the University of Hannover, Minden; III Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim; University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust, London; Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University, Belfast, United Kingdom; Roskilde Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; Tisch Cancer Institute, Mount Sinai School of Medicine; Weill Medical College of Cornell University, New York, NY; Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; Mayo Clinic, Rochester, MN; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, Paris, France.

ABSTRACT

We present a review of critical concepts and produce recommendations on the management of Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms, including monitoring, response definition, first- and second-line therapy, and therapy for special issues. Key questions were selected according to the criterion of clinical relevance. Statements were produced using a Delphi process, and two consensus conferences involving a panel of 21 experts appointed by the European LeukemiaNet (ELN) were convened. Patients with polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET) should be defined as high risk if age is greater than 60 years or there is a history of previous thrombosis. Risk stratification in primary myelofibrosis (PMF) should start with the International Prognostic Scoring System (IPSS) for newly diagnosed patients and dynamic IPSS for patients being seen during their disease course, with the addition of cytogenetics evaluation and transfusion status. High-risk patients with PV should be managed with phlebotomy, low-dose aspirin, and cytoreduction, with either hydroxyurea or interferon at any age. High-risk patients with ET should be managed with cytoreduction, using hydroxyurea at any age. Monitoring response in PV and ET should use the ELN clinicohematologic criteria. Corticosteroids, androgens, erythropoiesis-stimulating agents, and immunomodulators are recommended to treat anemia of PMF, whereas hydroxyurea is the first-line treatment of PMF-associated splenomegaly. Indications for splenectomy include symptomatic portal hypertension, drug-refractory painful splenomegaly, and frequent RBC transfusions. The risk of allogeneic stem-cell transplantation-related complications is justified in transplantation-eligible patients whose median survival time is expected to be less than 5 years.

Raccomandazioni European LeukemiaNet (JCO 2011)

- TE (prima linea)

ASA in presenza di disturbi del microcircolo

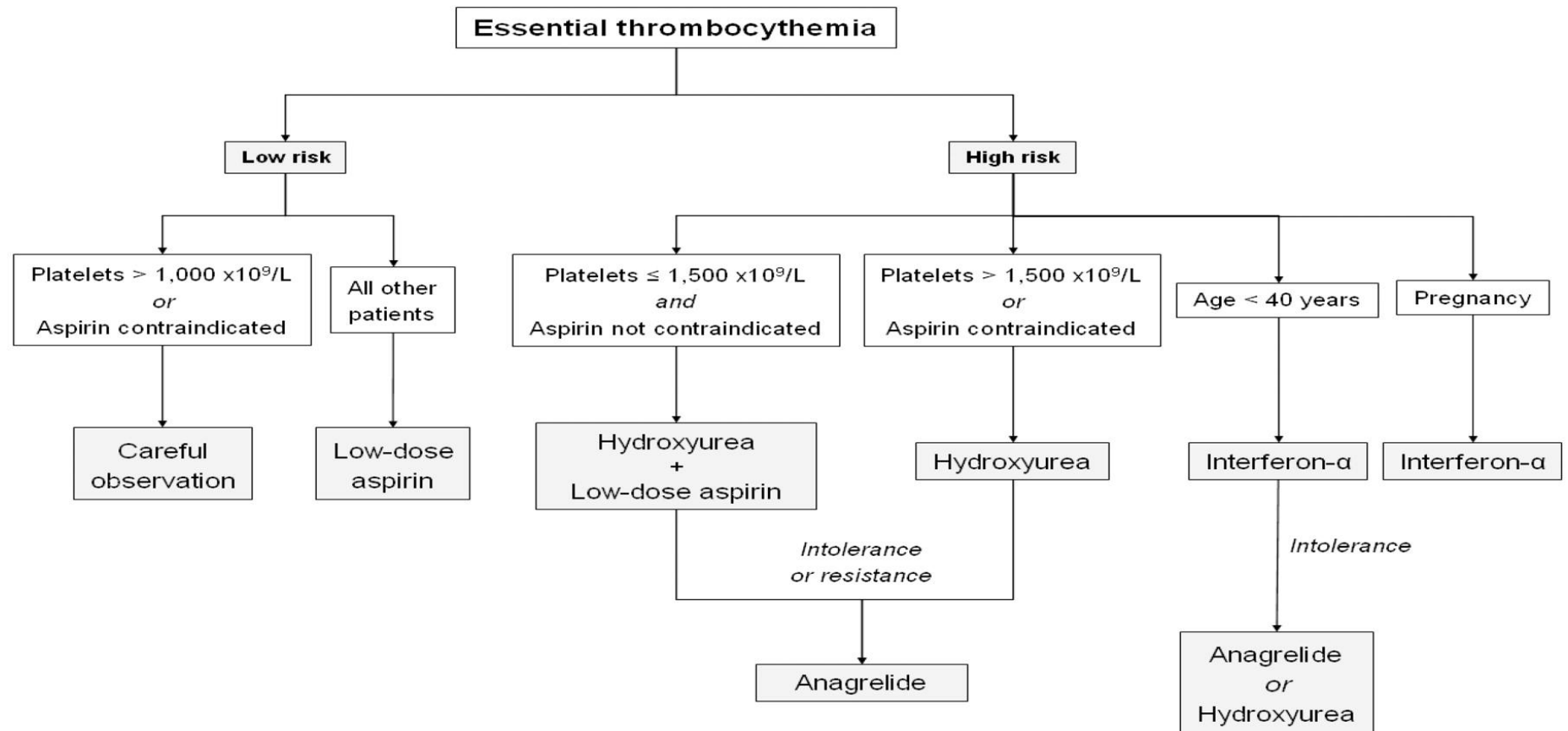
Citoriduzione (HU) in pazienti ad alto rischio

Cautela nella prescrizione di HU in pazienti < 40 anni

- TE (seconda linea)

Anagrelide o interferone

Proposed algorithm for the management of ET.



Cervantes F Hematology 2011;2011:215-221



Prospettive e linee di ricerca

Personalizzazione del trattamento antiaggregante sperimentando posologie differenti (plurisomministrazione giornaliera)

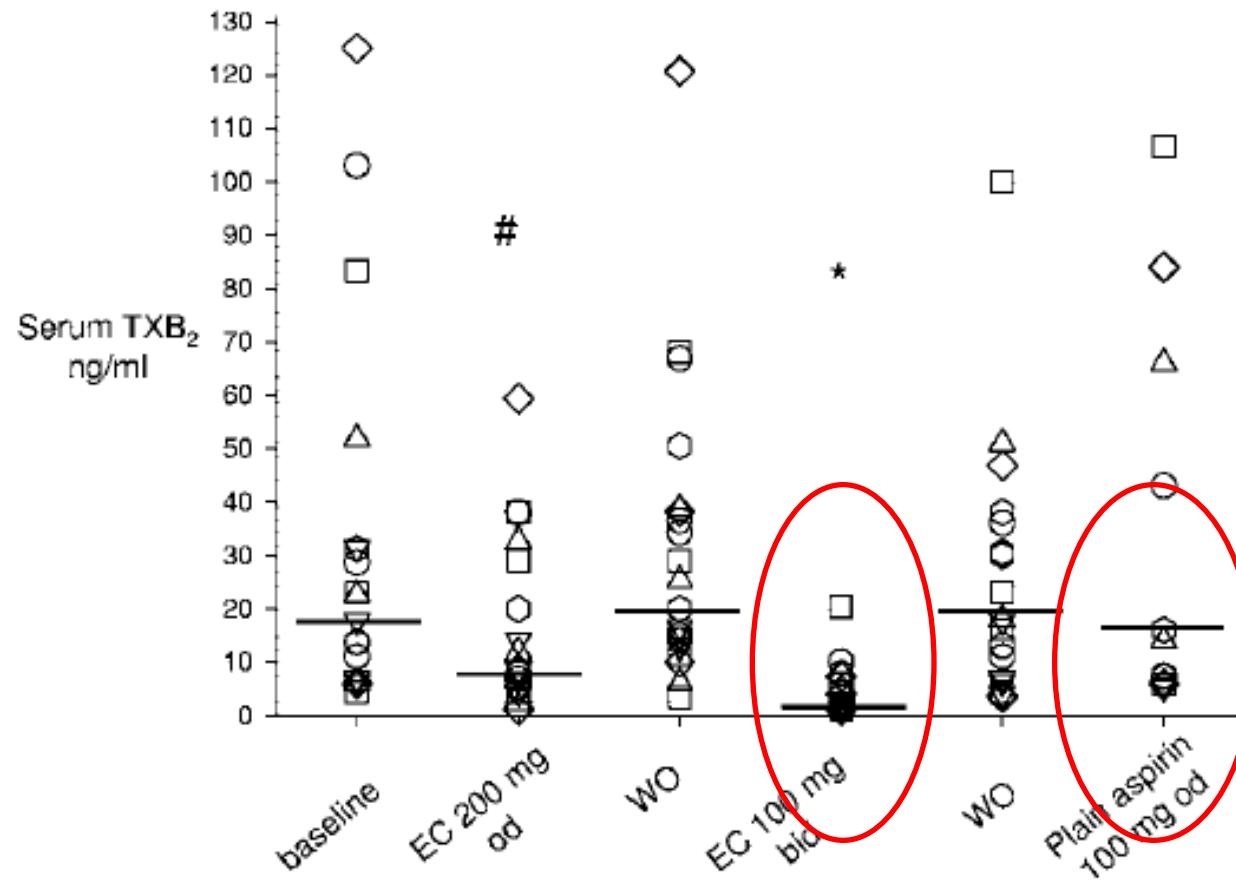


Figure 3. Effect of different aspirin regimens on serum TXB₂. The figure depicts individual data of serum TXB₂ levels measured in the different phases of the study, including baseline, washout, and randomized aspirin regimens. During washout, patients took enteric-coated aspirin 100 mg once daily. Horizontal lines indicate medians. Each symbol indicates 1 patient across different treatments. * $P < .001$ versus washouts and plain aspirin, and # $P < .05$ versus baseline, washout, and enteric-coated 100 mg twice daily. WO indicates washout; od, once daily; bid, twice daily; and EC, enteric-coated.

Pascale et al, Blood 2012

E' in fase di avanzata progettazione uno studio multicentrico che indagherà nella TE se la somministrazione di aspirina due volte al giorno rispetto alla monosomministrazione giornaliera sia una più efficace nella riduzione del trombossano B2 sierico.

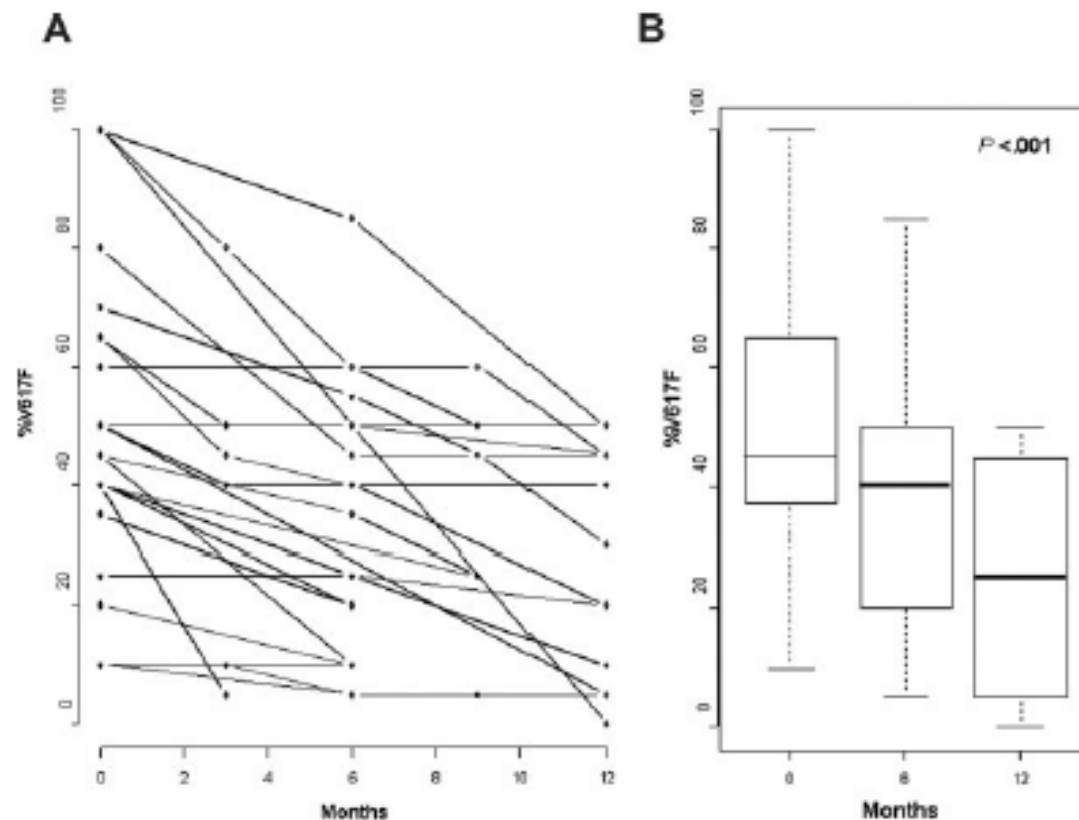
Una seconda fase indagherà i possibili benefici clinici

Prospettive e linee di ricerca

Personalizzazione del trattamento citoriduttivo mediante monitoraggio della carica allelica di JAK2 V617F

High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon α -2a

Jean-Jacques Kiladjian, Bruno Cassinat, Pascal Turlure, Nathalie Cambier, Murielle Roussel, Sylvia Bellucci, Marie-Laurence Menot, Gerald Massonnet, Jean-Luc Duteil, Kamel Ghomari, Philippe Rousselot, Marie-Josée Grange, Yasmina Chait, William Vainchenker, Nathalie Parquet, Lina Abdelkader-Aljassem, Jean-François Bernard, Jean-Didier Rain, Sylvie Chevret, Christine Chomienne, and Pierre Fenaux

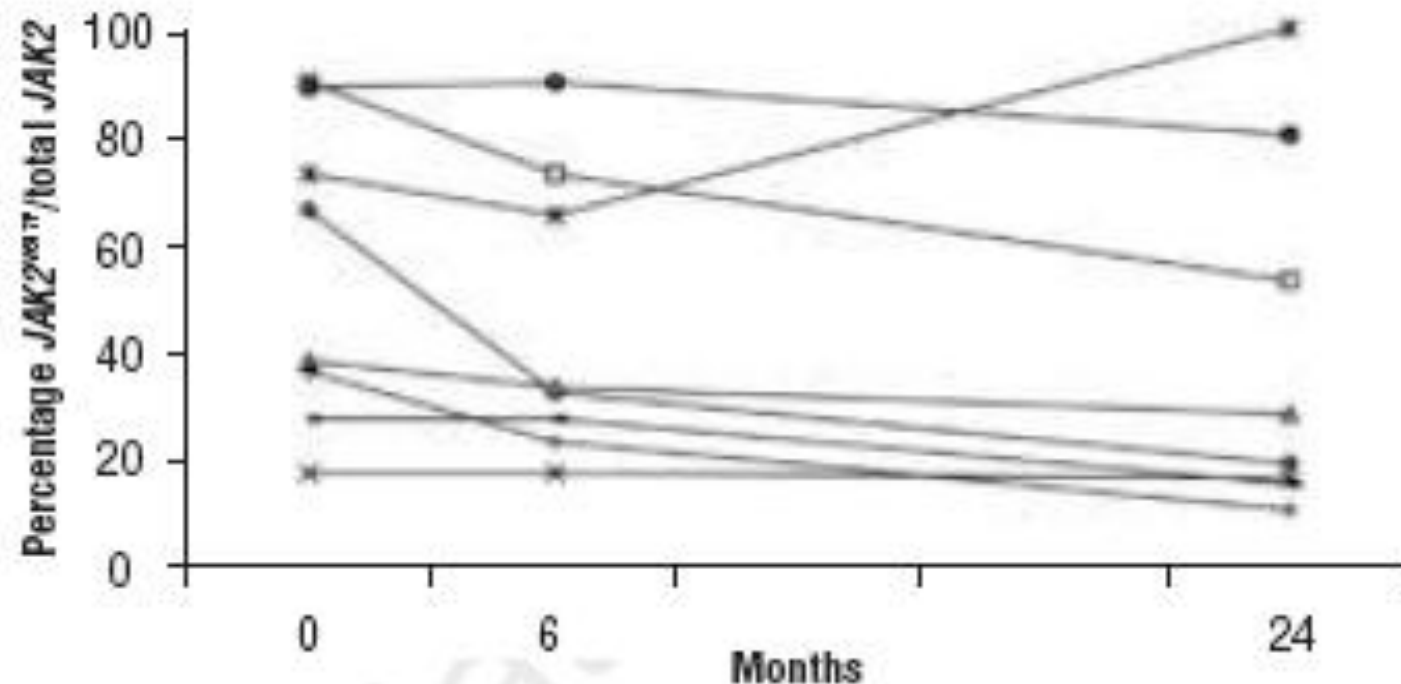


Blood, 2006

Limited effects on *JAK2* mutational status after pegylated Interferon α -2b therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia

Hæmatologica 2006; 91:1281-1282

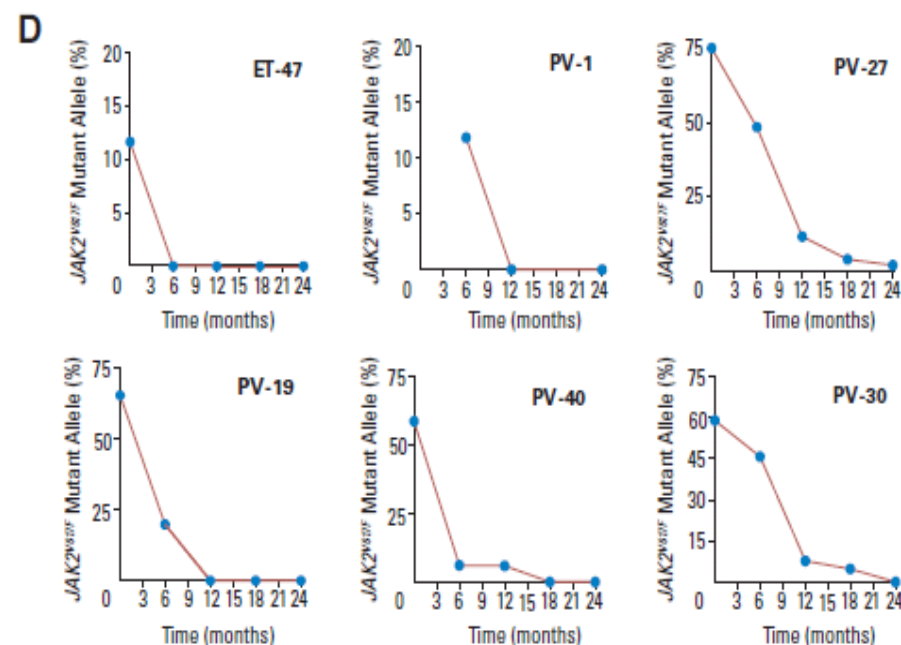
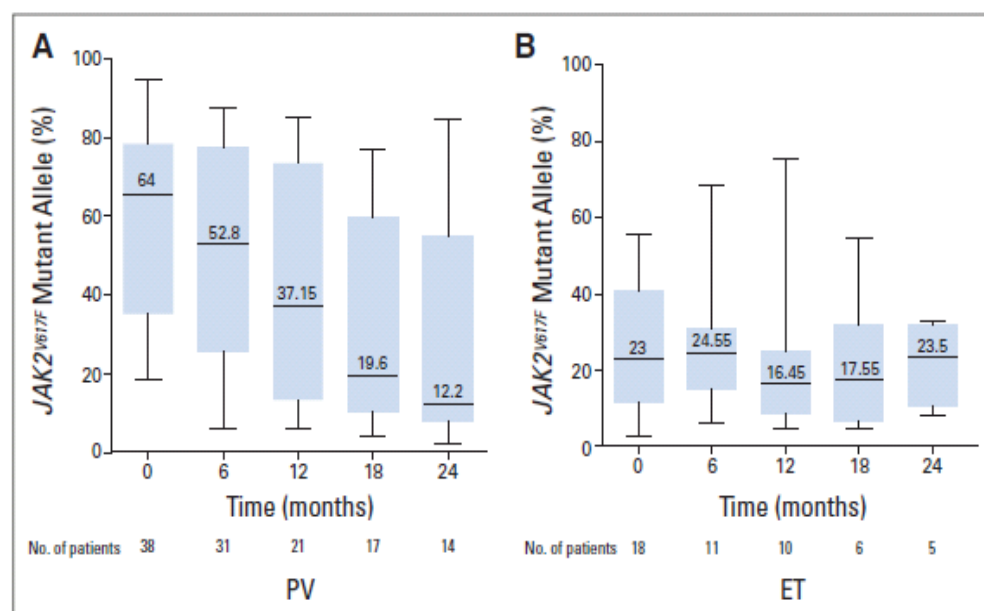
(<http://www.haematologica.org/journal/2006/09/1281.html>)



Jan Samuelsson,^{*†} Manuel Mutschler,[‡] Gunnar Birgegård,[§]
Poul Gram-Hansen,[¶] Magnus Björkholm,[§] Heike L. Pahl[¶]

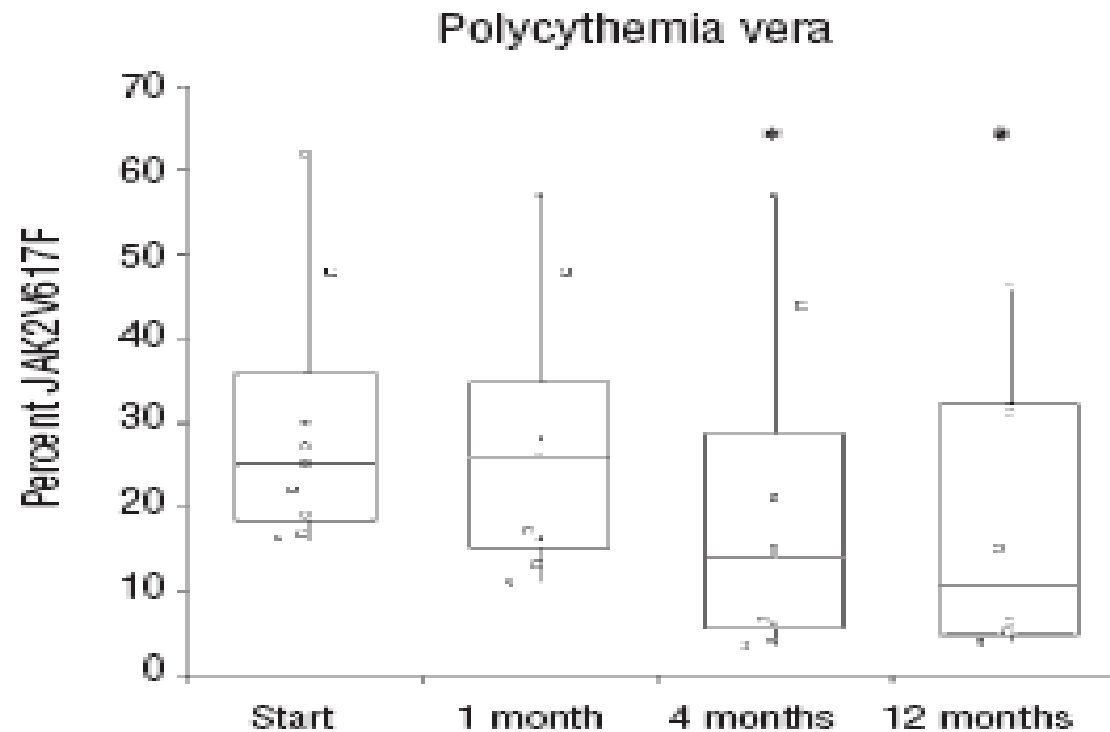
Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera

Alfonso Quintás-Cardama, Hagop Kantarjian, Taghi Manshouri, Rajyalakshmi Luthra, Zeev Estrov, Sherry Pierce, Mary Ann Richie, Gautam Borthakur, Marina Konopleva, Jorge Cortes, and Srdan Verstovsek



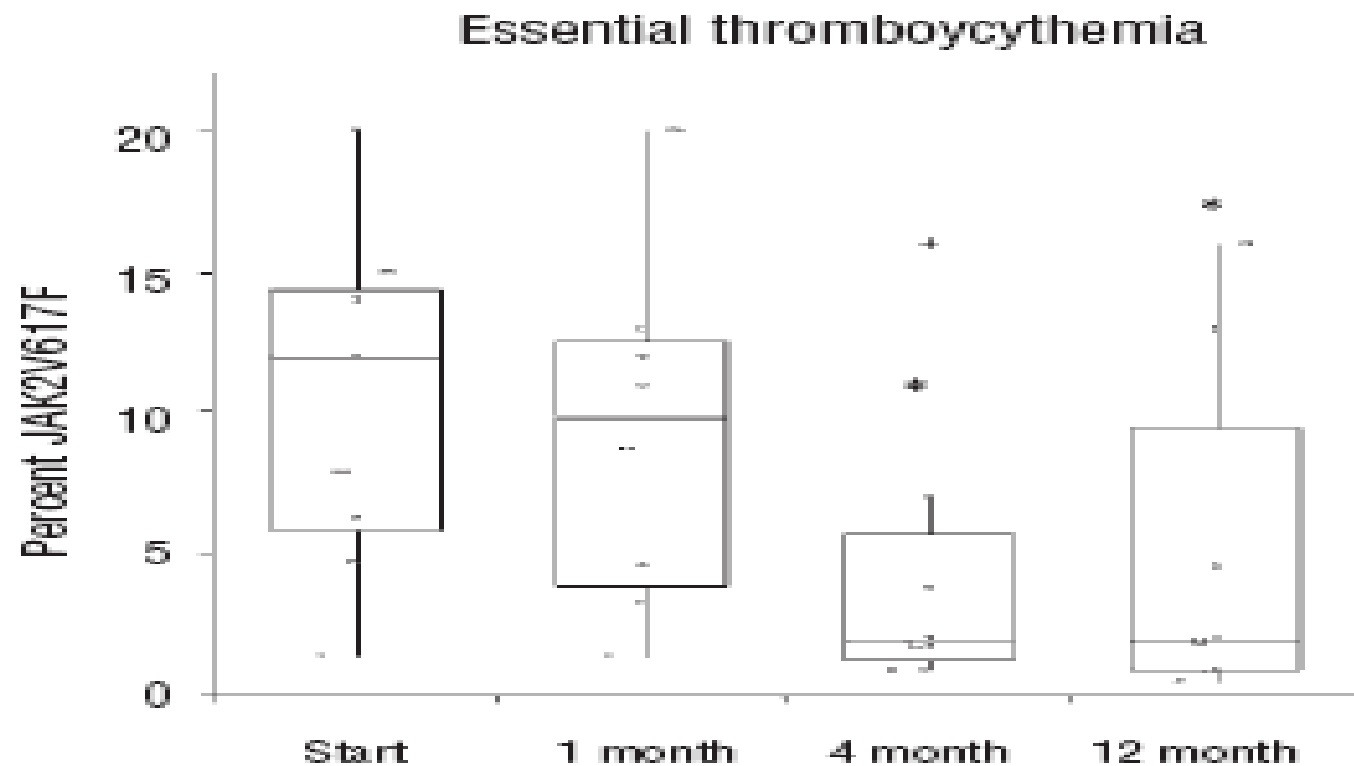
Rapid decline of *JAK2V617F* levels during hydroxyurea treatment in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia

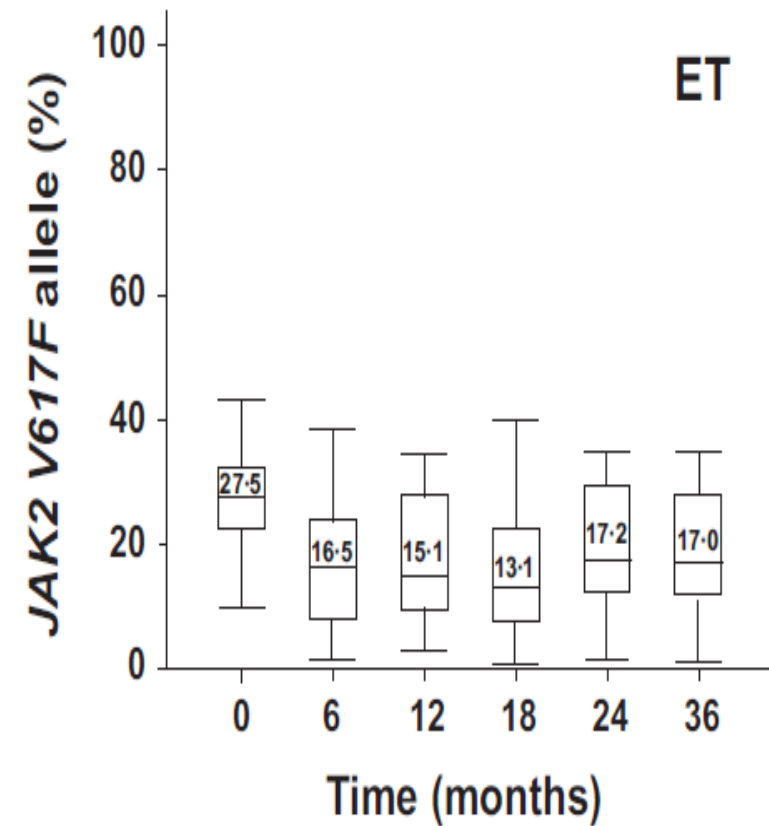
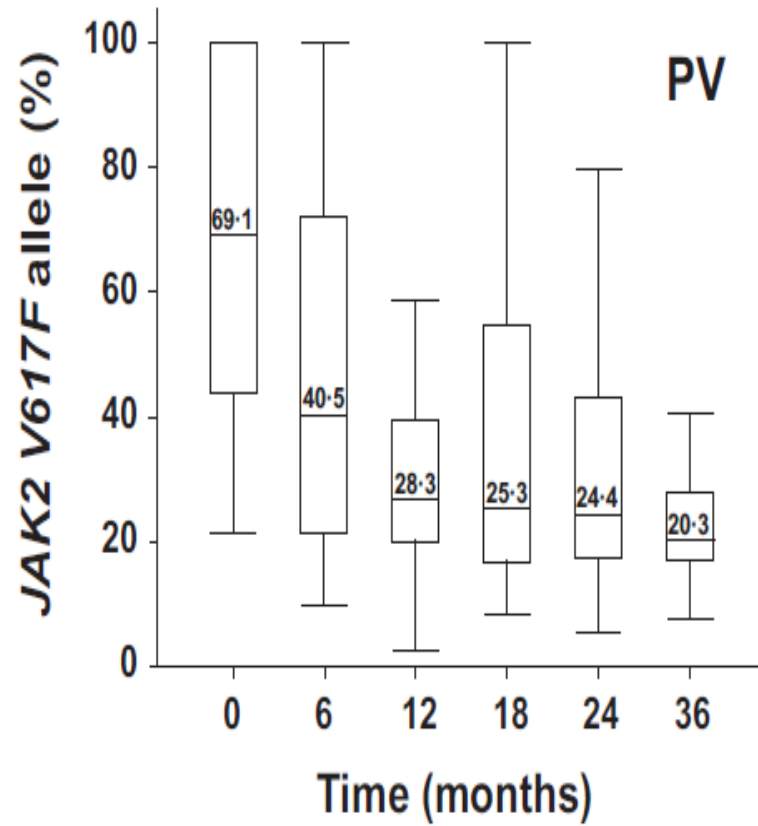
A



Anne Ricksten,¹ Lars Palmqvist,¹ Peter Johansson,^{2,3}
Björn Andreasson^{2,3}

Rapid decline of *JAK2V617F* levels during hydroxyurea treatment in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia





Besses et al, Br J Haematol 2011

AGENDA

1. Confermare l'effetto dell'interferone (e dell'idrossiurea) sul carico allelico di JAK2 V617F
2. Valutare se l'eventuale diminuzione del carico allelico si traduca in un beneficio clinico

Prospettive e linee di ricerca

Valutazione del possibile impiego di farmaci JAK2-inibitori

Dati preliminari sono stati ottenuti con

CEP 701 (12 pazienti, limitata efficacia, importanti effetti collaterali gastrointestinali) (Molitero et al, ASH 2009)

Ruxolitinib (39 pazienti, 79% casi con piastrine < 600.000/mmc, buoni risultati su prurito e fatigue) (Verstovsek et al, ASH 2010)

Prospettive e linee di ricerca

Migliore stratificazione del rischio

blood

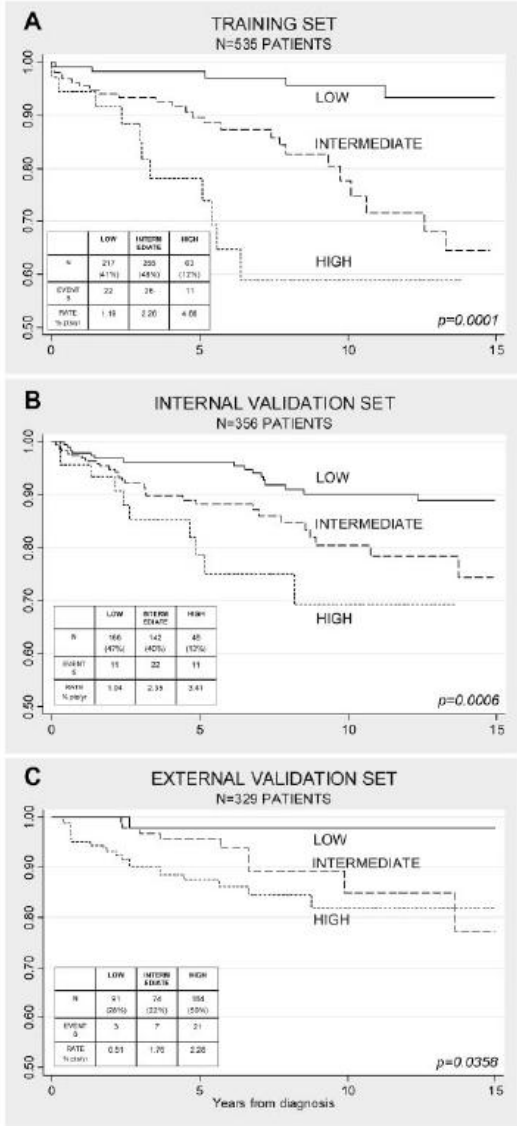
2012 120: 5128-5133
Prepublished online October 1, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-07-444067

Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization –essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis)

Tiziano Barbui, Guido Finazzi, Alessandra Carobbio, Juergen Thiele, Francesco Passamonti, Elisa Rumi, Marco Ruggeri, Francesco Rodeghiero, Maria Luigia Randi, Irene Bertozzi, Heinz Gisslinger, Veronika Buxhofer-Ausch, Valerio De Stefano, Silvia Betti, Alessandro Rambaldi, Alessandro M. Vannucchi and Ayalew Tefferi

Fattore di rischio in 891 pazienti TE	Rischio relativo	Punteggio
Età > 60 anni	1.50	1
Fattori di rischio cardiovascolare	1.56	1
Pregressa trombosi	1.93	2
JAK2 V617F	2.04	2

Rischio	Punteggio
Basso	0 – 1
Intermedio	2
Alto	≥ 3



Stratificazione convenzionale	Stratificazione di rischio IPSET (incidenza trombosi % pz-anno)		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso rischio	48% (0.59)	47% (1.55)	5% (1.77)
Alto rischio	31% (1.03)	31% (2.67)	39% (3.71)

Ulteriori studi prospettici sono necessari per validare questo modello