



**PSDTA Neoplasie Mieloproliferative Croniche**

## **Allegato 11 : Condizioni particolari**

**A cura del Gruppo di Studio Sindromi Mieloproliferative  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**Anno di pubblicazione 2022**

## **GRAVIDANZA E PATERNITA'**

### **LMC**

#### **Per gli uomini:**

i dati di letteratura dimostrano sicurezza nella procreazione con farmaci come imatinib dasatinib e nilotinib, mentre per bosutinib ponatinib e asciminib non esistono dati certi. Per tale ragione non è necessario interrompere la terapia con imatinib nilotinib o dasatinib in caso di desiderio di paternità, mentre non si possono dare raccomandazioni al riguardo in corso di terapia con gli altri farmaci

#### **Per le donne:**

in caso di forte desiderio di gravidanza si consiglia una valutazione con gli ambulatori di fertilità presenti in Regione.

Le donne in età fertile in terapia con TKI dovrebbero avvalersi di adeguate misure contraccettive durante il trattamento. In caso di gravidanza sarà comunque necessario che la paziente sia seguita in maniera precisa e costante presso l'ambulatorio di gravidanza patologica della sua ASL/Ospedale di riferimento.

Le donne che decidono di intraprendere una gravidanza dovrebbero interrompere il trattamento con TKI prima del concepimento e possibilmente sospenderlo per l'intera durata della gravidanza, dopo aver ricevuto un counselling approfondito sui rischi legati alla sospensione del trattamento. Sulle indicazioni alla sospensione della terapia con TKI si rimanda al capitolo relativo.

In caso di gravidanza: La gestione della LMC che si verifica in corso di gravidanza deve essere personalizzata (ELN 2020). La teratogenicità del TKI è dovuta agli effetti off-target, molto probabilmente PDGFR, inibito durante l'organogenesi e con effetti anche oltre per cui si suggerisce che il trattamento con TKI dovrebbe essere interrotto per tutto il periodo della gravidanza (ELN 2020). La valutazione se continuare o interrompere il trattamento sulla base del quadro clinico complessivo della paziente e della fase di malattia e la continuazione della gravidanza o meno deve essere discussa in modo esauriente e con adeguato counselling.

- a. Se il numero di globuli bianchi è basso, la terapia per la LMC potrebbe non essere richiesta prima del parto, ma con stretto monitoraggio.
- b. L'utilizzo di IFN $\alpha$  per il controllo della malattia è fattibile durante la gestazione (ELN 2020), in quanto non sono stati osservati effetti teratogeni o mutageni; sembra associato ad una maggiore incidenza di basso peso alla nascita e parto pretermine.
- c. In caso di piastrinosi molto elevata sono indicati Acido Acetilsalicilico o Eparina. In caso di leucocitosi elevata può essere indicato eseguire la leucaferesi.
- d. In caso di prosecuzione della gravidanza è raccomandato uno stretto monitoraggio ematologico-internistico ed ostetrico al fine di valutare singolarmente quando e se introdurre il TKI oltre il secondo-terzo trimestre sulla base dell'evoluzione del quadro clinico ematologico. Nel counselling alle pazienti è necessario ribadire il fatto che l'uso dei TKI in gravidanza è controindicato durante tutta la gestazione, ed il suo impiego nel terzo trimestre può esser giustificato solo in caso di progressione di malattia.
- e. La secrezione di bassi livelli di TKI nel latte materno ne controindica l'uso durante l'allattamento (ELN 2020).

## Bibliografia

Palani R, Milojkovic D, Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S167-76.

Rohilla M, Rai R, Yanamandra U, Chaudhary N, Malhotra P, Varma N, Jain V, Prasad GR, Kalra J, Varma SC. Obstetric Complications and Management in Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016 Mar;32(1):62-6.

Cortes JE, Abruzzese E, Chelysheva E, Guha M, Wallis N, Apperley JF. The impact of dasatinib on pregnancy outcomes. *Am J Hematol.* 2015 Dec;90(12):1111-5.

Alizadeh H, Jaafar H, Rajnics P, Khan MI, Kajtár B. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: short report from a single centre. *Leuk Res.* 2015 Jan;39(1):47-51.

Pavlovsky C, Giere I, Van Thillo G. Planned pregnancy in a chronic myeloid leukemia patient in molecular remission. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:624590

Zhou L, You JH, Wu W, Li JM, Shen ZX, Wang AH. Pregnancies in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitor. *Leuk Res.* 2013 Oct;37(10):1216-21.

Abruzzese E, Trawinska MM, Perrotti AP, De Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014 Apr 7;6(1):e2014028.

Abruzzese, E., Mauro, M., Apperley, J., & Chelysheva, E. (2020). Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Therapeutic Advances in Hematology*, 11, 2040620720966120. <http://doi.org/10.1177/2040620720966120>

## MPN Ph NEGATIVE

Come nella LMC, anche nelle MPN Ph negative, non esistono evidenze su quale sia il miglior approccio della donna in gravidanza.

Rivedendo la poca letteratura disponibile, proponiamo un approccio pratico, basato sulla valutazione del rischio trombotico e personalizzato sulla singola paziente.

Risulta pertanto ragionevole concludere che nelle pazienti affette da TE a basso rischio è consigliata la somministrazione di aspirina durante tutta la gravidanza. Nelle pazienti con PV a basso rischio, oltre all'antiaggregazione, è indicato il mantenimento di valori ottimali di ematocrito tramite salasso terapia.

Nelle pazienti con PV e TE ad alto rischio trombotico, oltre all'antiaggregazione con aspirina, è utile continuare la terapia citoriduttiva con INF-alpha. In determinate circostanze, l'INF-alpha può essere considerato anche nel trattamento di un'imponente splenomegalia che può complicare la gravidanza o in pazienti che hanno storia di aborti o con maggiori fattori di rischio, così come nelle pazienti con elevati valori di ematocrito, nelle quali sia controindicato il salasso.

Nelle pazienti ad alto rischio trombotico con precedenti episodi trombotici venosi, si può considerare l'utilizzo di EBPM profilattica.

Infine, aneddotici sono i casi di pazienti con MF che sono andate incontro a gravidanza. In questo caso, ogni paziente deve essere valutata singolarmente con approccio personalizzato.

In tutte le categorie di pazienti, è consigliato counselling psicologico oltre che uno stretto monitoraggio ematologico-internistico e ostetrico c/o gli ambulatori di Medicina Interna e Gravidanza a rischio dei centri ginecologici di riferimento.

### **Bibliografia:**

Gangat, N., & Tefferi, A. (2021). Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *American Journal of Hematology*, 96(3), 354–366.

Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017

Betti SE, Rossi E. Risk of pregnancy complications and effect of different treatments in women with essential thrombocythemia: a retrospective monocenter analysis of 62 pregnancies. 2015. EHA Learning Center. June 2015. Abstract E1335.

Gangat N, Joshi M, Shah S, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: a Mayo Clinic report on 102 pregnancies. *Am J Hematol*. 2020;95(5):E114-E117.

Alimam S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematol*. 2016;175(1):31-36.

Sokołowska BS, Jawniak D, et al. Pregnancy outcomes in patients with philadelphia negative myeloproliferative neoplasms – palg (polish adult leukemia group) a recent, extended retrospective analysis. *EHA Library*. 2020;293610:EP1121.

Bertozzi I, Rumi E, Cavalloni C, Cazzola M, Fabris F, Randi ML. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. *Am J Hematol*. 2018;93(9):E234-E235.

Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Association of treatments for myeloproliferative neoplasms during pregnancy with birth rates and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912666.

## **PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE/TROMBOTICHE**

### **MPN Ph NEGATIVE- Gestione delle complicanze emorragiche**

#### **Fattori di rischio acquisiti per “bleeding”:**

**a) “Acquired von Willebrand Disease”(AvWD)**, disturbo acquisito, da sospettare in pazienti con diatesi emorragica e severa piastrinosi (>1000000/mm<sup>3</sup>) ma può essere presente anche con valori piastrinici non estremi. **Sintomi:** epistassi, sanguinamento GEL, sanguinamento gengivale, sanguinamento post procedure/interventi chirurgici. **Diagnosi:** riscontro di RiCof<30%.

**Trattamento:** considerare astensione/sospensione della terapia antiaggregante (vedi tabella1).

Terapia citoriduttiva da considerare se diatesi emorragica, anche in assenza di piastrinosi severa.

Piastrinoaferesi da considerare in caso di piastrinosi estrema e diatesi emorragica

Trattamento degli episodi emorragici post-chirurgici (in circa il 7% dei pazienti): desmopressina, acido tranexamico, trasfusione piastrinica, concentrati di fattore ricco di Willebrand;

**b) piastrinopatia “acquisita farmaco-indotta o patologia-correlata”:**

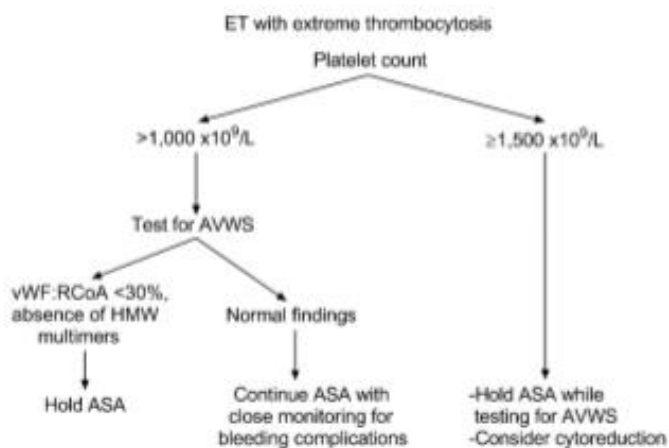
**Sintomi:** sanguinamenti muco-cutanei, gastrointestinali, in siti di procedura. **Trattamento:** considerare il trattamento citoriduttivo e trasfusioni piastriniche se sanguinamenti maggiori

### Paziente da avviare a chirurgia o con complicanze emorragiche post chirurgiche:

In caso di **chirurgia elettiva** in pazienti con Trombocitemia Essenziale o con altre MPD e piastrinosi se possibile eseguire di **RiCof**.

- In pazienti con storia di diatesi emorragica lieve eseguire profilassi con acido tranexamico in profilassi;
- se AvWD (dosaggio RiCof pre-chirurgico) se possibile dilazionare l'intervento dopo la correzione della piastrinosi, se chirurgia non differibile utilizzare desmopressina (pre e post-chirurgia) /terapia sostitutiva;
- se piastrine disfunzionali e emorragia severa utilizzare trasfusioni piastriniche
- Considerare citoriduzione in paziente con ematocrito elevato o piastrinosi severa che devono andare a chirurgia elettiva a partire da alcune settimane prima dell'intervento.
- Ottimizzare il trattamento citoriduttivo nel peri-operatorio (piastrine < 400000/mm<sup>3</sup>)
- ASA sospendere 1 settimana prima se indicato per il tipo di intervento e se possibile per la storia del paziente e riprendere 24 ore dopo la chirurgia (se emostasi sicura)

### Piastrinosi estrema - gestione ASA



### MPN Ph NEGATIVE - Gestione delle complicanze trombotiche

#### a) Profilassi antitrombotica

Vedi profilassi antitrombotica del paziente oncologico (Linee guida della rete oncologica)

Si raccomanda di ottimizzare il trattamento citoriduttivo, se in corso.

#### b) Trombosi Arteriose → antiaggregante + citoriduzione

Il trattamento in acuto delle trombosi arteriose organo specifiche (stroke, IMA, AOP) non è diverso dai pazienti che non sono affetti da MPN tranne che per l'inserimento della terapia citoriduttiva.

#### **Profilassi antitrombotica:**

Per quanto riguarda la profilassi antiaggregante primaria dei pazienti con patologia MPN PH negativa vedi tabelle di trattamento

L' antiaggregante di scelta è l'ASA, considerare uso di Clopidogrel solo nei pazienti intolleranti ad ASA.

Nella TE se CALR mutata senza fattori di rischio cardiovascolari si può non fare profilassi.

Nei pazienti JAK2 mutati anche se a basso rischio ma con fattori di rischio cardiovascolari valutare ASA 200 mg/die, lo stesso nei pazienti ad alto rischio in associazione a citoriduzione se pregressa trombosi arteriosa.

**Si raccomanda la correzione ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare.**

**c) Tromboembolismo venoso → anticoagulazione +citoriduzione**

**Trattamento iniziale** deve essere condotto secondo le correnti linee guida, come per gli altri pazienti con neoplasia i DOAC possono essere considerati la prima scelta terapeutica se non controindicazioni  
Nell'ambito dei DOAC si suggerisce l'uso di Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban

Per la durata della terapia anticoagulante si consiglia:

- si consiglia di proseguire la terapia anticoagulante a tempo indeterminato in caso di
  - TVP idiopatica prossimale/TEP,
  - TVP/TEP avvenute nonostante il miglior trattamento citoriduttivo/antiaggregante
  - TVP/TEP ricorrenti
- Nelle TVP idiopatiche distali eseguire TAO per 3-6 mesi poi ASA
- Nelle TVP secondarie a chiara causa scatenante prossimali con o senza TEP eseguire TAO per 6-12 mesi poi ASA
- Nelle TVP secondarie distali eseguire TAO per 3 mesi

**La citoriduzione** è raccomandata in tutte le TVP idiopatiche e deve essere valutata individualmente in caso di TVP secondaria

Considerare ASA + TAO come trattamento ad elevato rischio emorragico

**d) Trombosi in sede atipica → anticoagulazione +citoriduzione**

Le trombosi in sede atipica sono particolarmente frequenti nelle MPN dove rappresentano una complicanza importante. Le più frequenti sono le trombosi venose splancniche (SVT) che comprendono le trombosi portali, mesenteriche, spleniche e la sindrome di Budd-Chiari (MPN sono riportate come causa di SVT e di Budd-Chiari primaria nel 40-50% dei casi); molto più rare sono le trombosi venose cerebrali (CVT) che complicano una MPN in circa l'1% dei casi.

Il sospetto diagnostico di trombosi in sede atipica deve essere sempre elevato alla diagnosi e in corso di MPN e alternativamente la ricerca di una MPN deve fare parte del work up diagnostico in una trombosi in sede atipica di nuovo riscontro.

**Trattamento della fase acuta della trombosi in sede atipica nei pazienti con MPN:**

non si differenzia sostanzialmente dagli altri pazienti non affetti da MPN tranne che per la necessità di **terapia citoriduttiva**. In considerazione della rilevanza di complicanze d'organo (es insufficienza epatica) e del numero elevato di recidive (fino al 20%) anche in corso di terapia anticoagulante il trattamento prevede:

- **terapia anticoagulante a vita** per prevenire le recidive: LMWH seguita da VKA con INR target di 2-3. Trattamento con AVK può essere difficile in pz con cirrosi e severo scompenso epatico. Al momento LMWH seguita da VKA rimane l'indicazione standard per i pz con MPN-associated Thrombosis;

**-trattamento delle complicanze d'organo** (gestione congiunta con specialista d'organo). In alcuni casi è necessario ricorrere a manovre invasive nonostante una adeguata terapia medica (angioplastica piu o meno stenting o TIPS)

Nei pazienti con trombosi splancniche può insorgere nel tempo piastrinopenia quindi va considerata in questi pazienti eventuale riduzione del trattamento anticoagulante in base alla severità della piastrinopenia.

**Piastrinopenia - gestione della terapia anticoagulante**

- Plts > 50.000/mmc: trattamento anticoagulante a dosi piene
- Plts 25.000-50.000/mmc: EBPM a dosi dimezzate. Terapia anticoagulante orale controindicata.
- Plts <25000 mmc: sospendere anche EBPM

**Altri suggerimenti**

Lo screening trombofilico (mutazione del fattore II e del Fattore V, Fattore VIII, Antitrombina, Proteina C, Proteina S, APCR, LAC, ACA, Anti-B2, Omocisteina) di fatto non modifica il comportamento terapeutico in questo contesto pertanto è da considerare solo in casi selezionati.

Se vi è sospetto clinico di APS (sindrome da anticorpi antifosfolipidi) eseguire la ricerca di LAC ACA e antibeta2 GP1, se diagnosi confermata le linee guida suggeriscono uso di VKA che in questo contesto è più efficace del DOAC.

#### INDICAZIONE A SALASSOTERAPIA:

Per i **pazienti affetti da Policitemia Vera (PV)** con o senza piastrinosi si raccomanda il salasso / eritroferesi, con l'obiettivo di mantenere un Hct < 45%, si è dimostrato essere efficace nel ridurre il rischio di eventi trombotici. **Pertanto si raccomanda di sottoporre i pazienti a salasso /eritroferesi anche associato a terapia citoriduttiva se quest'ultima non è da sola in grado di mantenere valori di Hct<45%.**

Per i **pazienti con TE** anche se JAK2 positivi non vi è evidenza in letteratura che livelli di Hct più elevati rappresentino un aumentato rischio trombotico. Non vi è pertanto indicazione a salassare questi pazienti. Tuttavia è **opinione del GDL che può essere ritenuto prudentiale sottoporre a salasso questi pazienti qualora i valori di Hct siano persistentemente superiori al 52% e coesistano fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione non controllata, cardiopatia ischemica), con l'obiettivo di ridurre i valori di Hct al di sotto del 50%.**

#### LMC - Valutazione del rischio cardiovascolare e profilassi

I farmaci TKI utilizzati nella LMC pur avendo un'azione maggiormente selettiva rispetto ai chemioterapici tradizionali, possono provocare effetti cardiovascolari.

La tabella 1 riassume i principali effetti tossici cardiovascolari dei farmaci TKI

FARMACO	EFFETTO AVVERSO CARDIOVASCOLARE
IMATINIB	rari
DASATINIB	Ipertensione polmonare, versamento pleurico, prolungamento del QTC
NILOTINIB	Arteriopatia obliterante periferica, eventi cerebrovascolari, ischemia miocardica, prolungamento del QTC, iperglicemia, dislipidemia
PONATINIB	Arteriopatia obliterante periferica, eventi cerebrovascolari, infarto del miocardio, prolungamento del QTC, ipertensione arteriosa, tromboembolismo venoso
BOSUTINIB	rari

Prima di iniziare un trattamento tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione per **stratificare il rischio cardiovascolare**, per poter scegliere il farmaco più idoneo e attuare le migliori strategie di prevenzione.

La valutazione cardiovascolare in base al TKI scelto può comprendere:

- Valutazione fattori di rischio cardiovascolare anche mediante utilizzo di questionari (es Carta Score, Edimburgh questionnaire, ecc)
- Esame fisico con valutazione polsi periferici con misurazione dell'ABI (ankle brachial index) e/o doppler arterioso arti inferiori
- ECG
- Ecocardiogramma
- Ecodoppler TSA
- Assetto lipidico e profilo glicemico

## COMORBIDITA'

- FA: terapia anticoagulante in base a CHA2DS2Vasc
- Arteriopatia periferica: Asa 75-100 mg die o Clopidogrel 75 mg die
- TVP e/EP il trattamento con EBPM è preferibile a antagonisti vitamina K, utilizzo di DOAC se non interferenze farmacologiche

## Per utilizzo DOAC in corso di TKI attenersi a indicazioni cardiologiche correnti



Europace (2021) 23, 1612–1676  
doi:10.1093/europace/euab065

**Table 3** Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%) <sup>121</sup>
<b>Antiarrhythmic drugs</b>					
<b>Tyrosine kinase inhibitors</b>					
Imatinib, Crizotinib	Strong P-gp inhibition, moderate CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	Red	Red	Red	Red
Nilotinib, Lapatinib	Moderate-to-strong P-gp inhibition, mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Vemurafenib	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition	White	Brown	White	Brown
Dasatinib	Mild CYP3A4 inhibition; CYP3A4/P-gp competition	White	Yellow	White	Yellow
Vandetanib, Sunitinib	Strong P-gp induction; CYP3A4 competition	Red	Red	Red	Red
Erlotinib, Gefitinib	CYP3A4 competition; No relevant interaction anticipated	White	White	White	White

Some of the colour codes will likely require adaptation as more data become available over time.

White: No relevant drug–drug interaction anticipated.

Yellow (light): Caution is needed in case of polypharmacy or in the presence of ≥2 bleeding risk factors.

Yellow: Consider dose adjustment or different NOAC if 2 or more 'yellow' factors are present (see Figure 3).

Orange: Consider dose adjustment or different NOAC (see Figure 3).

Red: contraindicated/not recommended.

Brown (dark): Contraindicated due to reduced NOAC plasma levels.

Brown (light): Use with caution or avoid. Either expert opinion or the NOAC label mentions that co-administration is possible despite a decreased plasma level, which is deemed not clinically relevant (nevertheless, since not tested prospectively, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible).

Where no data or SmPC instructions were available, expert opinion was based on the following principles:

- Strong CYP3A4 and/or P-gp inducer—should not be used (dark brown).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inducer—use with caution or avoid (light brown).
- Strong CYP3A4 and/or inhibitor—should not be used (red).
- Moderate CYP3A4 or P-gp inhibitor—use with caution, consider dose reduction or different NOAC (orange).
- Mild CYP3A4 and/or P-gp inducers or inhibitors—caution is needed with polypharmacy or in the presence of ≥2 bleeding risk factors (yellow).

**Bosutinib:** uno studio ha dimostrato che non vi è interazione con Dabigatran

### Profilassi antiaggregante:

Per i pazienti in terapia con **Ponatinib o Nilotinib** si suggerisce la profilassi antiaggregante primaria con ASA 75-100 mg die o Clopidogrel 75 mg die

L'utilizzo della terapia antiaggregante in prevenzione primaria per gli altri TKI visto anche il rischio emorragico dato dalla terapia con Dasatinib è ancora oggetto di discussione. Mentre il beneficio in prevenzione secondaria ne suggerisce l'utilizzo in tutti i pazienti con fattori di rischio non corretti



## **Bibliografia:**

Documento di consenso della Consulta delle Società Cardiologiche HCF-ANMCO/AICPR/GIEC/ITAHFA/SICOA/SICP/SIMG/SIT: La terapia anticoagulante nel tromboembolismo venoso e nella fibrillazione atriale del paziente con cancro. Le attuali conoscenze e le nuove evidenze. M. M. Gulizia et al . 2020

Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding H. Awada et al. *Cancers* 2020, 12, 1746;

A. Tefferi et al.. *Am J Hematol.* 2019 Jan;94:133-143.

Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018 G Finazzi et al. *Blood Cancer J* . 2018 Jun 26: 8v

Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasmsvV. De Stefano et al. *Blood Cancer Journal* (2018) 8

Proposal for a tailored stratification at baseline and monitoring of cardiovascular effects during follow-up in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib frontline. M. Breccia et al. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 107 (2016), pp. 190-198

Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso nei pazienti con neoplasia; raccomandazione di Rete Oncologica Piemonte/Valle 2022