

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per Mielofibrosi

Rev. 00/RM Del 7/10/2022	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dr. Gaetano Sirna
Pag. 1 di 10			

Oggetto e Scopo

All'interno del panorama italiano i percorsi di gestione dei pazienti con mielofibrosi non sono codificati e standardizzati, motivo per cui è necessario creare gruppi multidisciplinari che lavorino in maniera sinergica nell'identificazione di un percorso clinico condiviso per la presa in carico e il follow-up dei pazienti con mielofibrosi, creando un protocollo di gestione comune.

Lo scopo del presente documento è quello di descrivere e misurare il modello di gestione clinico-assistenziale del paziente con mielofibrosi.

La presa in carico di pazienti affetti da mielofibrosi passa anche attraverso la creazione, condivisione e realizzazione di un Piano Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) caratterizzato dalla compresenza di diversi elementi:

- coordinamento con le cure territoriali;
- diagnosi per un intervento precoce;
- integrazione fra i servizi;
- possibilità di differenziare gli interventi a seconda della complessità della patologia e del quadro clinico.

La costruzione del PDTA nasce pertanto dalla collaborazione tra clinici e professionisti che lavorano sul paziente affetto da mielofibrosi e relative complicanze, con l'obiettivo di:

- migliorare il coordinamento dei professionisti e delle relative competenze;
- definire il percorso del paziente, dall'accesso al follow-up, necessari per la presa in carico del paziente;
- contestualizzare e implementare le linee-guida nazionali e internazionali di patologia al contesto specifico;
- migliorare omogeneità e standardizzazione di prestazioni e percorsi per i pazienti, tramite monitoraggio degli indicatori di processo.

1 Campo di Applicazione

Il presente documento si applica ai pazienti presi in carico presso l'unità operativa di Ematologia dell'ospedale GIOVANNI PAOLO II, ASP DI RAGUSA.

2 Gruppo di Lavoro

Il gruppo di lavoro è composto da:

Tabella 1: Gruppo di Lavoro

Professione	Disciplina
GIOVANNI PAOLO II	Ematologia
GIOVANNI PAOLO II	Ematologia
GIOVANNI PAOLO II	Anatomia Patologica
GIOVANNI PAOLO II	Infettivologia
GIOVANNI PAOLO II	Oncologia
GIOVANNI PAOLO II	Farmacia
GIOVANNI PAOLO II	Biologia Molecolare
GIOVANNI PAOLO II	Cardiologia
Politecnico	Ematologia

3 Documenti e Letteratura di Riferimento

- CMAJ.JAMC Portal hypertension complicating myelofibrosis: reversal following splenectomy.
- International Journal of General Medicine, Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes
- Tariq I Mughal, Kris Vaddi, Nicholas J Sarlis, Srdan Verstovsek Tufts University School of Medicine, Boston, MA, Incyte Corporation, Wilmington, DE, Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA
- Unusual association of diseases/symptoms Hepatic nodule: a case of primary myelofibrosis. Filipe Sousa Cardoso, João Veríssimo Pires, José Simão Miranda, João Mascarenhas Araújo Department of Medicine, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal, BMJ Case Reports
- The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: A review KC Devendraa, Lorenzo Falchib, and Srdan Verstovseka aDepartment of Leukemia, MDAnderson Cancer Center, TX, USA bDepartment of Hematology/Oncology, Columbia University Medical Center, NY, USA
- Finazzi et al. Blood Cancer Journal (2018) 8:64 Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018 Guido Finazzi, Valerio De Stefano and Tiziano Barbui
- Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis, Ayalew Tefferi, MD, Richard A Larson, MD, Alan G Rosmarin, MD
- Cirrhosis in adults: Etiologies, clinical manifestations, and diagnosis, Eric Goldberg, MDSanjiv Chopra, MD, MACP, Bruce A Runyon, MD, FAASLD, Kristen M Robson, MD, MBA, FACG

3.1 Linee guida

Per la definizione dei criteri diagnostici-terapeutici si rinvia alle NCCN Guidelines (<https://www.nccn.org>) - sezione “NCCN Guidelines for treatment of cancer by site” – sottosezione “Myeloproliferative Neoplasms” Laddove le NCCN Guidelines prevedano trattamenti o farmaci non impiegabili nel nostro paese, si rinvia alle ESMO Guidelines (<https://www.esmo.org/Guidelines>) – sezione “Haematological-Malignancies”- sottosezione Hematological Malignancies”, “Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative neoplasms”

NCCN National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2022 Myeloproliferative Neoplasms

2017 WHO DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PRIMARY MYELOFIBROSIS¹

WHO prePMF Criteria
(Diagnosis of prePMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion)

Major criteria

- Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis
- >grade 1² accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation, and/or decreased erythropoiesis
- Not meeting WHO criteria for BCR-ABL+ CML, PV, ET, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
- Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,³ or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis⁴

Minor criteria

- Presence of at least one of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:
 - Anemia not attributed to a comorbid condition
 - Leukocytosis $\geq 21 \times 10^9/L$
 - Palpable splenomegaly
 - LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range

WHO Overt PMF Criteria
(Diagnosis of overt PMF requires meeting all 3 major criteria, and at least 1 minor criterion)

Major criteria

- Presence of megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2 or 3²
- Not meeting WHO criteria for ET, PV, BCR-ABL+ CML, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
- Presence of JAK2, CALR, or MPL mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker,³ or absence of reactive myelofibrosis⁴

Minor criteria

- Presence of at least one of the following, confirmed in 2 consecutive determinations:
 - Anemia not attributed to a comorbid condition
 - Leukocytosis $\geq 21 \times 10^9/L$
 - Palpable splenomegaly
 - LDH increased to above upper normal limit of institutional reference range
 - Leukoerythroblastosis

La diagnosi e' fondamentale istologica
Facilitata dalla presenza di clonalita' con mutazioni "driver" o "mieloidi"

NCCN National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2022 Myeloproliferative Neoplasms

IWG-MRT DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POST-POLYCYTHEMIA VERA (PV) AND POST-ESSENTIAL (ET) MYELOFIBROSIS¹

Criteria for Post-PV Myelofibrosis

Required criteria:

- Documentation of a previous diagnosis of PV as defined by the WHO criteria²
- Bone marrow fibrosis grade 2-3 (on 0-3 scale)³ or grade 3-4 (on 0-4 scale)^{4,5}

Additional criteria (two are required):

- Anemia⁶ or sustained loss of requirement of either phlebotomy (in the absence of cytoreductive therapy) or cytoreductive treatment for erythrocytosis
- A leukoerythroblastic peripheral blood picture
- Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of 25 cm (distance of the tip of the spleen from the left costal margin) or the appearance of a newly palpable splenomegaly
- Development of 21 of three constitutional symptoms: >10% weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever (>37.5°C)

Criteria for Post-ET Myelofibrosis

Required criteria:

- Documentation of a previous diagnosis of ET as defined by the WHO criteria²
- Bone marrow fibrosis grade 2-3 (on 0-3 scale)³ or grade 3-4 (on 0-4 scale)^{4,5}

Additional criteria (two are required):

- Anemia⁶ and ≥ 2 g/dL decrease from baseline hemoglobin level
- A leukoerythroblastic peripheral blood picture
- Increasing splenomegaly defined as either an increase in palpable splenomegaly of 25 cm (distance of the tip of the spleen from the left costal margin) or the appearance of a newly palpable splenomegaly
- Increased LDH (above reference level)
- Development of 21 of 3 constitutional symptoms: >10% weight loss in 6 months, night sweats, unexplained fever (>37.5°C)

NCCN National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2022 Myeloproliferative Neoplasms

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MUTATIONS IN MPN

Mutated Gene	Primary Myelofibrosis (PMF)
JAK2 V617F	Intermediate prognosis and higher risk of thrombosis compared to patients with CALR mutation ¹
MPL W515L/K	Intermediate prognosis and higher risk of thrombosis compared to patients with CALR mutation ¹
CALR	Improved survival compared to JAK2 mutation and "triple-negative" PMF ¹⁻⁴
CALR Type 1/Type 2-like	Lower risk of thrombosis compared to JAK2 mutation ¹
CALR Type 3/Type 4-like	Improved overall survival (OS) compared to CALR Type 2-like and JAK2 V617F mutation ^{2,4}
"Triple Negative" (non-mutated JAK2, MPL, and CALR)	Inferior leukemia-free survival compared to patients with JAK2- and/or CALR-mutated PMF ¹⁻³
ASXL1	Inferior OS compared to patients with CALR-mutated PMF ²
ASXL1	Independently associated with inferior OS ⁵ and leukemia-free survival as well as lower progression-free survival (PFS) following HCT ^{6,10}
IKZF2	Independently associated with inferior OS ⁵
RAS	Associated with decreased OS ¹¹

Mutated Gene	Primary Myelofibrosis (PMF)
IDH1/2	Independently associated with inferior leukemia-free survival as well as lower PFS following HCT ^{6,10}
SRSF2	Independently associated with inferior OS and leukemia-free survival ⁸
Combined CALR and ASXL1 status	Survival longest for CALR(+)/ASXL1(-) patients (median 10.4 years) and shortest in CALR(-)/ASXL1(+) patients (median 2.3 years) ¹²
	Intermediate survival (median 5.8 years) for CALR(+)/ASXL1(+) or CALR(-)/ASXL1(-) patients ¹²
TFS3	Associated with leukemic transformation ¹³
UDAF1 Q157	Inferior OS compared to patients with UDAF1 S34 mutated or UDAF1 unmutated PMF. The effect was most evident in younger patients ¹⁴
UDAF1 or DNMT3A or CBL	Associated with worse OS in patients with MF undergoing allogeneic HCT ^{15,16}



**NCCN Guidelines Version 1.2022
Myelofibrosis**

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

RISK STRATIFICATION FOR PATIENTS WITH PMF

DYNAMIC INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (DIPSS)¹

Prognostic Variable	0	1	2
Age, y	≤65	>65	
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	≤25	>25	
Hemoglobin, g/dL	≥10		<10
Peripheral blood blast, %	<1	≥1	
Constitutional symptoms, Y/N	N	Y	

Risk Group	Points
Low	0
Intermediate-1 (INT-1)	1 or 2
Intermediate-2 (INT-2)	3 or 4
High	5 or 6

Online calculator for DIPSS score can be found at https://mynd.com/calculator/calculator_187/dipss-prognosis-in-myelofibrosis

DIPSS-PLUS²

Prognostic Variable	Points
DIPSS low-risk	0
DIPSS intermediate-risk 1 (INT-1)	1
DIPSS intermediate-risk 2 (INT-2)	2
DIPSS high-risk	3
Platelets <100 × 10 ⁹ /L	1
Transfusion need	1
Unfavorable karyotype*	1

*Unfavorable karyotype: complex karyotype or side or two abnormalities that include trisomy 8, 7/7q, 4/17q, 5/5q, 12p-, inv(3), or 11q23 rearrangement.

Risk Group	Points
Low	0
Intermediate-1 (INT-1)	1
Intermediate-2 (INT-2)	2 or 3
High	4 to 6

Online calculator for DIPSS-PLUS score can be found at https://mynd.com/calculator/calculator_215/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis

RISK STRATIFICATION FOR PATIENTS WITH PMF

MUTATION AND KARYOTYPE-ENHANCED IPSS (MIPSS-70+ VERSION 2.0) FOR PATIENTS WITH PMF^{4,5}

Prognostic Variable	Points
Severe anemia (Hemoglobin <8 g/dL in women and <9 g/dL in men)	2
Moderate anemia (Hemoglobin 8–9.9 g/dL in women and 9–10.9 g/dL in men)	1
Circulating blasts ≥2%	1
Constitutional symptoms	2
Absence of CALR-1 type mutation	2
HMR mutations ³	2
≥2 HMR mutations	3
Unfavorable karyotype ^b	3
Very-high-risk (VHR) karyotype ^c	4

Risk Group	Points
Very low	0
Low	1–2
Intermediate	3–4
High	5–8
Very high	≥9

PZ **triplo negativi** per mutazioni driver hanno sopravvivenza inferiore

PANNELLO DI 4 GENI ASXL1, EZH2, IDH3/2, SRSF2 MUTATI > RISCHIO DI TRASFORMAZIONE LEUCEMICA

**MYSEC-MPM
PER PZ CON MIELOFIBROSI SECONDARIA**

**RISK STRATIFICATION FOR PATIENTS WITH POST-PV AND POST-ET MF
MYELOFIBROSIS SECONDARY TO PV AND ET-PROGNOSTIC MODEL (MYSEC-PM)⁶**

Prognostic Variable	Points
Age at diagnosis	0.15 per patient's year of age
Hemoglobin <11 g/dL	2
Circulating blasts ≥3%	2
Absence of CALR-1 type mutation	2
Platelets <150 × 10 ⁹ /L	1
Constitutional symptoms	1

Risk Group	Points
Low	<11
Intermediate-1 (INT-1)	≥11
Intermediate-2 (INT-2)	≥14 and <16
High	≥16



**NCCN Guidelines Version 1.2022
Myeloproliferative Neoplasms**

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM SYMPTOM ASSESSMENT FORM TOTAL SYMPTOM SCORE (MPN-SAF TSS; MPN-10)¹
(Recommended for monitoring symptoms during the course of treatment)

Symptom	1 to 10 (0 if absent) ranking 1 is most favorable and 10 least favorable
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during past 24 hours	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

Circle the one number that describes, during the past week, how much difficulty you have had with each of the following symptoms

Filling up quickly when you eat (early satiety)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration-compared to prior to my MPD	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching (pruritus)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever (≥100 F)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Daily)
Unintentional weight loss last 6 months	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

4 Introduzione

4.1 Epidemiologia e casistica

La Mielofibrosi Idiopatica fa parte di una famiglia di patologie rare, le neoplasie mieloproliferative croniche. Sono tradizionalmente considerate malattie rare, che compaiono in 5-7/100.000 individui per anno, ma sono in netto aumento negli ultimi anni. Fra tutte, la MF è la meno frequente (<2/100.000). Sono malattie acquisite, non trasmesse geneticamente, se non in (rarissime) famiglie nelle quali si sospetta una trasmissione ereditaria dovuta a geni non ancora identificati. Esiste una predisposizione familiare: per chi ha un familiare affetto, il rischio di sviluppare una malattia mieloproliferativa è circa 7 volte superiore rispetto alla popolazione normale.

4.2 La gestione multidisciplinare

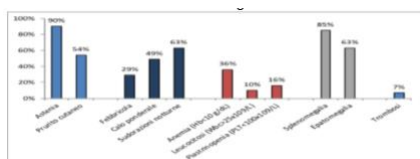
Le neoplasie mieloproliferative si caratterizzano sul piano clinico per il rischio vascolare, in termini di complicanze trombotiche e/o emorragiche, e per il rischio di evoluzione mielofibrotica o leucemica. È necessario lavorare in team poiché le competenze multiple aiutano a superare la complessità della patologia. Tutte le forze in campo devono comunicare, collaborare con motivazione e fiducia reciproca. La pratica clinica ad oggi deve essere concorde con i dati della letteratura a nostra disposizione e alla luce delle più recenti linee guida arrivare al più corretto approccio diagnostico e terapeutico per le patologie la cui storia naturale potrebbe notevolmente migliorare nel corso degli anni futuri.

5 Criteri di Eleggibilità e di Inclusione del PDTA

5.1 Clinica e Comorbidità

Dall'analisi della letteratura emerge chiaramente l'eterogeneità clinica di tale patologia, che esordisce spesso in età avanzata, laddove numerose possono essere le comorbidità presenti, è una patologia dell'adulto-anziano con l'età media alla diagnosi circa 67 anni.

È tipicamente caratterizzata da un elevato livello di citochine pro infiammatorie, sia a livello midollare che sistemico. I sintomi frequenti, riportati dai pazienti con MF, come sudorazione notturna e prurito, sono causati dai livelli elevati di citochine, e più in particolare, l'aumentato dei livelli di IL-8 è stato associato a gravi sintomi costituzionali.



La splenomegalia è una caratteristica distintiva della mielofibrosi, spesso di grandi dimensioni, può arrivare ad occupare una buona porzione di addome. La rimozione chirurgica della milza deve

essere considerata per i pazienti che hanno una splenomegalia sintomatica, cioè con sintomi da ingombro meccanico, infarti splenici ricorrenti, anemia trasfusione-dipendente, trombocitopenia refrattaria, cachessia o ipertensione portale.

Le principali indicazioni alla procedura chirurgica sono sintomi da ingombro

5.2 Il punto di vista dell'infettivologo e dell'epatologo

Il paziente affetto da mielofibrosi può essere oggetto di prima osservazione da parte di un epatologo a causa del riscontro di splenomegalia presente nel 20-50% dei pazienti, di ipertensione portale, perdita di peso (5-20%), prurito (16%), epatomegalia (40-70%), trombosi portale talvolta come sintomo unico iniziale (prePMF).

Può inoltre presentare ascite, varici esofagee e gastriche, sanguinamento gastro intestinale ed encefalopatia portosistemica.

L'epatologo dovrà studiare il paziente per effettuare una diagnosi differenziale e, quando escluse etiologie virali, metaboliche, autoimmuni dovrà prendere in considerazione anche tale patologia.

Un sintomo di esordio di tale patologia può essere la febbre che richiede una diagnosi differenziale a cura dell'infettivologo.

Il paziente affetto da PFM nella sua manifestazione avanzata oltre a epatosplenomegalia può presentare linfoadenopatia, versamento pleurico e/o pericardici, coinvolgimento del tratto gastro intestinale o genito urinario, disuria, alterazioni del sensorio. Tali segni richiedono l'intervento infettivologico ai fini di una adeguata diagnosi e terapia di supporto a dimostrazione che l'approccio diagnostico e terapeutico di tale patologia è multidisciplinare.

5.3 Il punto di vista dell'anatomopatologo

La "mielofibrosi primaria" ("chronic idiopathic myelofibrosis") è una rara neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da proliferazione delle linee cellulari di tipo granulopoietico e trombopoietico.

Si distingue in stadio pre-fibrotico ("early stage") ed in stadio "di evidente fibrosi" ("overt fibrotic stage"), ed è associata a progressiva citopenia, splenomegalia, reazione leucoeritroblastica, alterazioni morfologiche degli eritrociti e metaplasia mieloide.

Sono associate mutazioni del gene JAK2-V617F, CALR e MPL W515L/K ed altre alterazioni citogenetiche minori.

Da un punto di vista morfologico e/o istopatologico nella biopsia osteomidollare si osserva:

- Stadio pre-fibrotico ("early primary myelofibrosis"): parenchima osteomidollare ipercellulato rispetto all'età del paziente con espansione delle linee granulopoietica e trombopoietica e rapporto mielo-eritroide alterato (mieloperossidasi / glicoforina); c'è un significativo aspetto morfologico e di distribuzione dei megacariociti, che lo contraddistingue dalle altre forme di neoplasie mieloproliferative.

I megacariociti, evidenziati con la indagine immunocitochimica "Fattore VIII" tendono ad aggregarsi in densi gruppi (clusters), in variabile numero con presenza di alcuni di essi adiacenti ai seni vascolari della struttura ossea o nelle trabecole ossee.

Morfologicamente i megacariociti sono giganti, atipici, con nuclei da piccoli a ipolobati, talora vescicolosi e con alterato rapporto nucleo / citoplasma.

Si associa deposito di fibrosi (da MF0 a MF1).

- Stadio “OVERT” (“overt fibrotic stage /overt primary myelofibrosis”): parenchima osteomidollare con cellularita’ decrescente rispetto all’età del paziente associata ad aree con ematopoiesi preservata alternata a deposizione di collagene; l’aspetto che domina e’ la presenza di reticolo / fibrosi /collagene (fibrosi grado 2 e 3; MF 2-3).

Presenti, altresì, crescita della densità / proliferazione microvascolare, ectasia dei sinusoidi con ematopoiesi intrasinusoidale, progressiva deposizione di matrice osteoide e osteomielosclerosi, ovvero progressione in fase osteosclerotica.

I megacariociti atipici si repertano in grandi clusters, spesso dentro i seni vascolari dilatati.

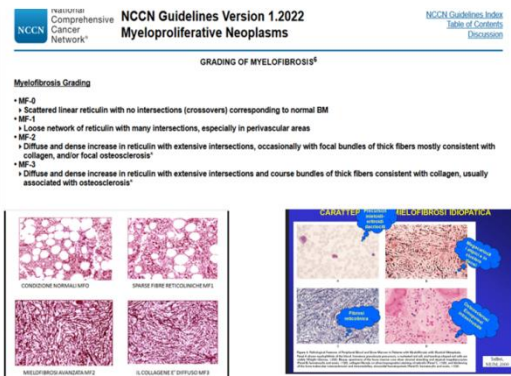
Per entrambi gli stadi viene eseguito un grading semi quantitativo sia della deposizione di collagene sia dell’osteosclerosi, come per la fibrosi (MF).

Attenzione: può verificarsi un incremento della componente blastica (evidenziata con la indagine immunoistochimica “CD34”) con eventuale trasformazione in leucemia acuta o trasformazione blastica (> 20% la componente blastica).

Primary myelofibrosis (PMF)^a

Prefibrotic/early PMF (pre-PMF)	Overt PMF
<i>Major criteria</i>	
1 Megakaryocytic proliferation and atypia ^b , without reticulin fibrosis > grade 1 ^c , accompanied by increased age-adjusted BM cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis	Megakaryocyte proliferation and atypia ^b accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis (grade 2 or 3)
2 Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> + CML, PV, ET, MDS, or other myeloid neoplasm	Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> + CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm
3 Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker ^d or absence of minor reactive BM reticulin fibrosis ^e	Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or in the absence, the presence of another clonal marker ^d or absence of evidence for reactive BM fibrosis ^f
<i>Minor criteria</i>	
1 Presence of one or more of the following, confirmed in two consecutive determinations: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ • Palpable splenomegaly • LDH level above the upper limit of the institutional reference range 	Presence of one or more of the following confirmed in two consecutive determinations: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia not attributed to a comorbid condition • Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ • Palpable splenomegaly • LDH level above the upper limit of the institutional reference range • Leukoerythroblastosis

Figure 1: WHO criteria for prePMF and overt PMF



5.4 Il punto di vista del cardiologo

È noto da tempo che alcuni farmaci oncologici possono causare un danno miocardico. La cardioncologia è una nuova disciplina finalizzata alla prevenzione, diagnosi e trattamento delle complicanze cardiovascolari delle terapie antitumorali.

La disponibilità crescente di trattamenti oncologici efficaci che controllano per lungo tempo le neoplasie, l'aumento del numero di casi prevalenti e la disponibilità di nuovi farmaci con potenziale cardiotossicità, hanno come diretta conseguenza l'aumento dei pazienti che necessitano di una presa in carico collegiale da parte di oncologi, ematologi e cardiologi.

La cardiotossicità si distingue in una forma acuta o subacuta e in una forma cronica, distinta a sua volta in cronica precoce e tardiva a seconda che i disturbi cardiaci si manifestino entro o dopo 1'anno dalla fine del trattamento antitumorale.

La cardioncologia ha come obiettivo quello di assicurare ai pazienti oncologici la presenza di una integrazione di competenze cardiologiche ed oncologiche per migliorare l'assistenza svolgendo attività cliniche specifiche volte alla presa in carico sia del paziente oncologico con cardiopatia preesistente o indotta da trattamento che il paziente oncologico non cardiopatico da sottoporre a trattamenti potenzialmente cardiotossici.

5.5 Il punto di vista del farmacista

Attualmente, la patologia neoplastica come la mielofibrosi sta diventando cronica e questo ha determinato la necessità di passare da formulazioni sistemiche a quelle orali dando la possibilità al paziente di poter gestire la terapia al domicilio con maggiore qualità di vita. In questo ambito, il farmacista riveste un ruolo chiave nella formazione, informazione e supporto del paziente ematologico. Attraverso la distribuzione diretta del farmaco in ospedale è parte attiva ed integrante nel processo terapeutico. Il "Farmacista clinico" opera in stretta collaborazione con il medico avendo come riferimento centrale la patologia, l'assistenza, il percorso di cura e il benessere della persona garantendo un uso sicuro ed efficace del farmaco e l'ottimizzazione dell'appropriatezza e aderenza della terapia.

6 Il processo di analisi e la rappresentazione

Dall'esperienza di molti si evince che lo strumento migliore per descrivere e rappresentare un PDTA è il diagramma di flusso in quanto permette una visione globale dell'intero percorso e l'identificazione di episodi (attività o insieme di attività) maggiormente significativi che lo compongono. Attraverso il diagramma di flusso è, inoltre, possibile identificare i soggetti preposti alla gestione di ogni singolo episodio o attività. Il diagramma di flusso è la rappresentazione grafica di un processo inteso come una sequenza di attività e snodi decisionali, realizzato secondo modalità standard in modo da rendere più semplice e immediata la comunicazione e la comprensione del processo a tutte le persone coinvolte. Con un diagramma di flusso si è in grado di rappresentare schematicamente i componenti di una struttura, i passaggi di una procedura o una cronologia. Gli elementi che concorrono all'identificazione e alla descrizione di un processo aziendale e che devono essere rappresentati nel diagramma di flusso sono sei:

- gli input
- le attività o fasi
- gli snodi decisionali
- le interdipendenze tra attività
- l'output
- le risorse (gli attori, le infrastrutture, le tecnologie)
- le responsabilità (gli attori, gli ambienti)

Di seguito ciascuno di questi elementi viene presentato singolarmente. Nella rappresentazione grafica del diagramma di flusso è utilizzata una simbologia costituita da forme geometriche, alcune delle quali, nella pratica comune, sono utilizzate indifferentemente per identificare identici momenti di un processo o percorso.

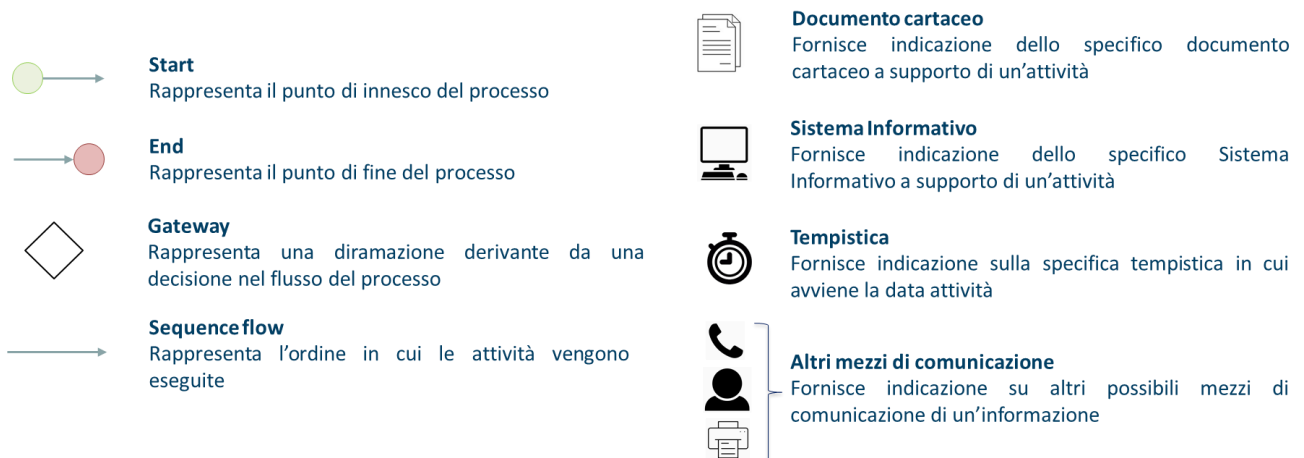


Figure 2: Notazione utilizzata per la mappatura di processo

7 PERCORSO DEL PAZIENTE

7.1 Accesso e Diagnosi

È questa la modellizzazione della fase di “accesso e diagnosi”, che stabilisce l’inserimento del paziente nel PDTA secondo i criteri di inclusione (verificati durante la prima visita specialistica) e dopo gli approfondimenti necessari.

Il paziente “entra” o tramite prescrizione del medico curante (MF primaria), o tramite invio di un ematologo di un centro spoke (MF secondaria). Se c’è sospetto di malattia, il paziente viene indirizzato all’esecuzione di esami diagnostici (esami ematochimici, biopsia midollare, test genetici, citogenetica ed esami radiologici), da eseguirsi preferibilmente nel setting di DH, diversamente tramite accessi ambulatoriali ravvicinati.

Con gli esiti ottenuti, compresi quelli di Anatomia Patologica, che richiedono generalmente più giorni, l’ematologo rivede il paziente per comunicare la diagnosi.

Nella valutazione del caso può relazionarsi e confrontarsi con l’equipe multidisciplinare.

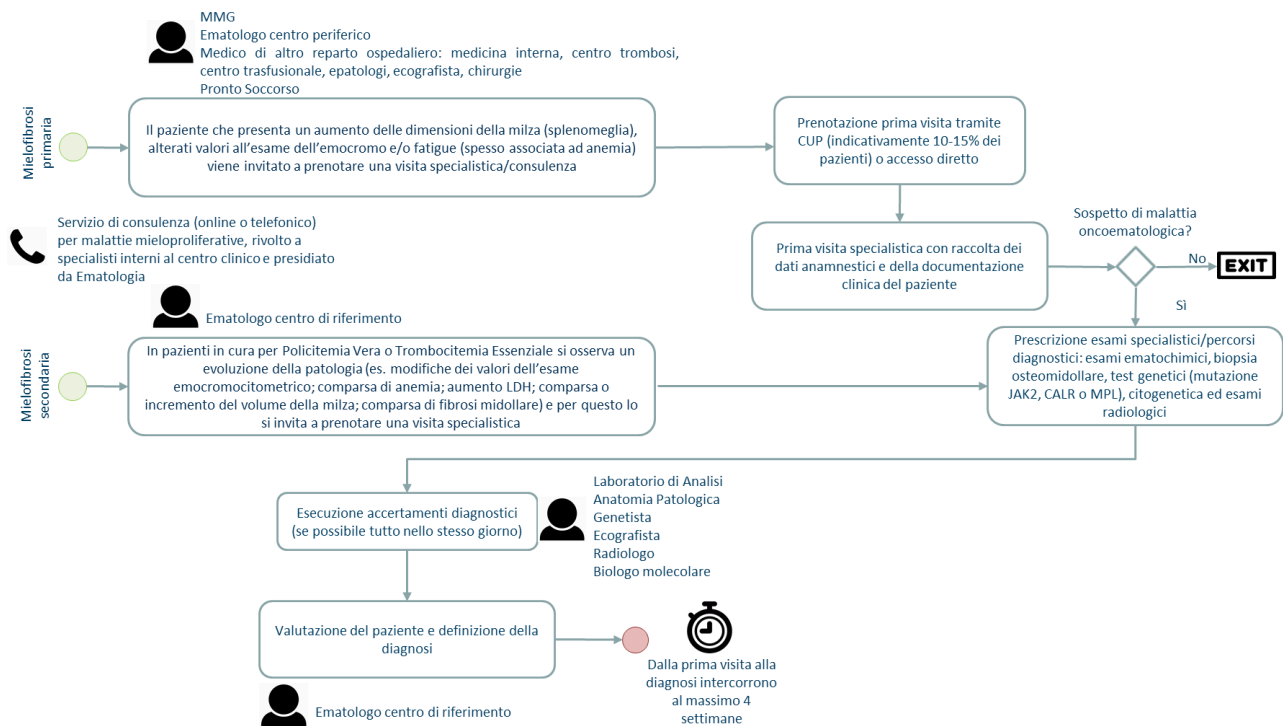


Figure 3: Diagramma di Flusso Accesso e Diagnosi

7.2 Prognosi e Trattamento

Se la diagnosi di MF è positiva, il clinico, tramite modelli (IPSS/DIPSS, o MYSEC-PM o MIPSS70) definisce la prognosi e identifica la classe di rischio del paziente (da rischio basso a rischio alto).

In base al rischio, sempre con un coordinamento multidisciplinare (infettivologo, cardiologo, psico-oncologo, eventualmente chirurgo o trapiantologo), si andrà a definire la terapia e il trattamento indicato.

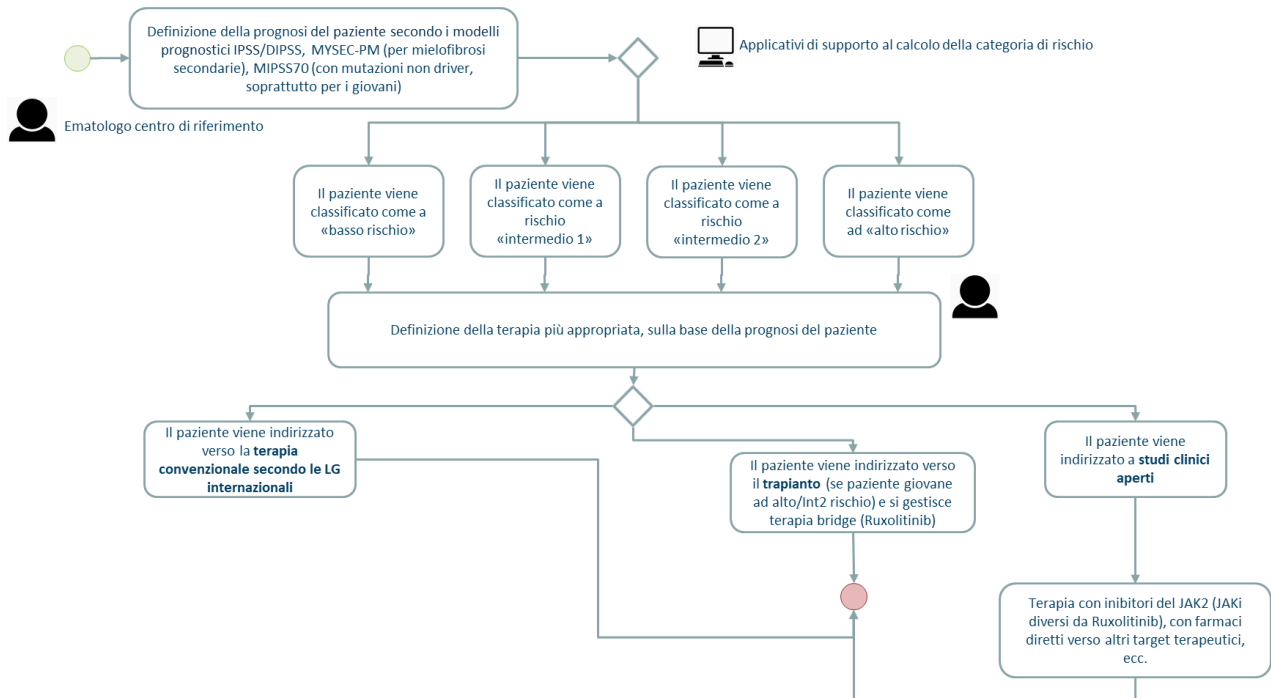


Figure 4: Diagramma di Flusso Prognosi e Trattamento

7.3 Follow-up

Il paziente è inserito in un piano di visite di controllo la cui frequenza dipende dalla classe di rischio e dalla sintomatologia espressa nel tempo. Nel caso di insorgenza di nuove complicanze, l'ematologo utilizzerà in modo dinamico i modelli prognostici per aggiornare, eventualmente, il trattamento stesso e potrà chiedere la consulenza degli altri specialisti per garantire un approccio multidisciplinare coordinato.

Al paziente verrà prescritto un piano terapeutico da rinnovarsi con cadenza mensile.

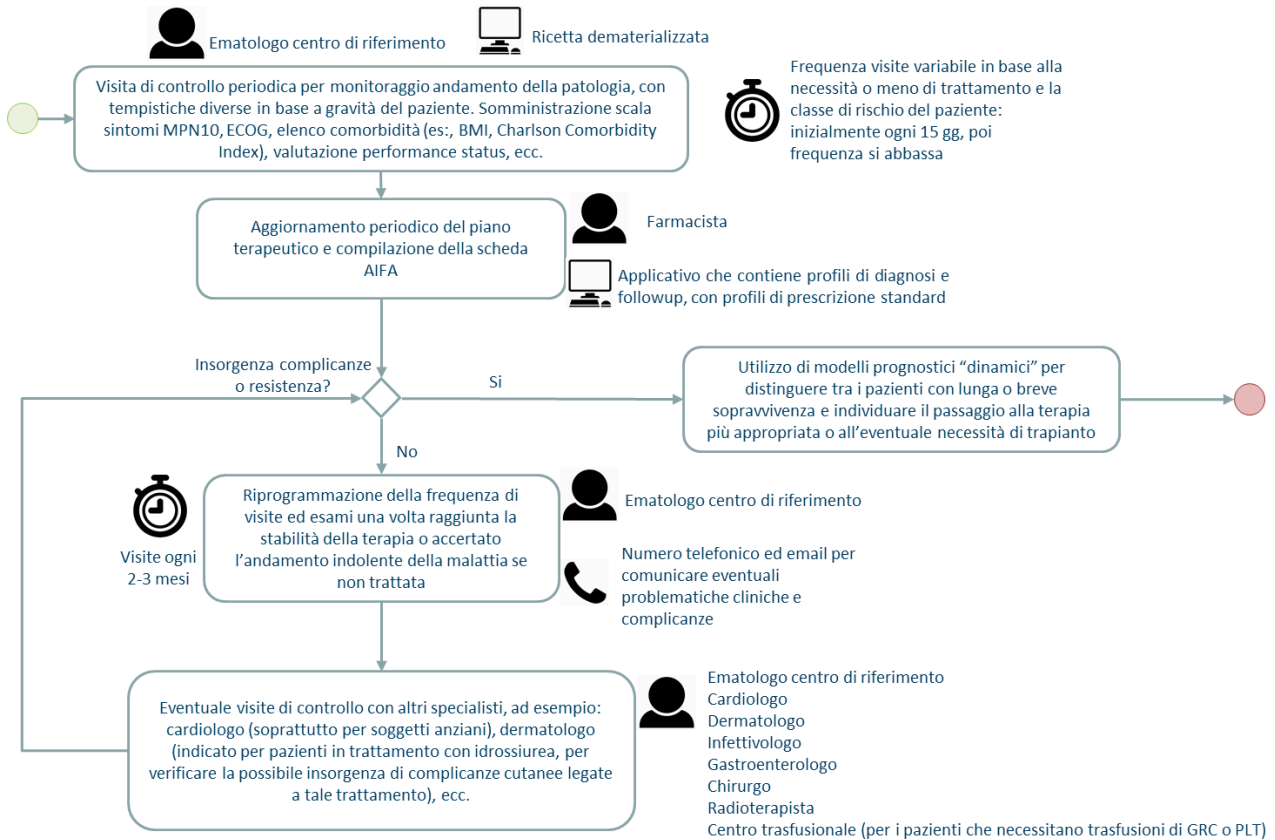


Figure 5: Diagramma di Flusso Follow-up

8 Indicatori di Processo

La valutazione dell'efficienza di un percorso di un PDTA passa attraverso la definizione di criteri, indicatori e standard.

Gli indicatori sono variabili ad alto contenuto informativo, che consentono una valutazione sintetica di fenomeni complessi e forniscono gli elementi necessari ad orientare le decisioni. In aggiunta gli indicatori sono variabili misurabili utili per confrontare un fenomeno nel tempo (in momenti diversi) e nello spazio (tra realtà diverse) o rispetto ad un obiettivo da raggiungere o da mantenere.

Nell'ambito della progettazione e analisi dei PDTA, gli indicatori di valutazione rappresentano uno degli strumenti per verificare in modo sintetico la specifica applicazione del percorso e gli scostamenti tra il percorso di riferimento e quello effettivamente attuato nell'organizzazione. In tal senso la definizione ed applicazione degli indicatori nei percorsi rappresenta senza dubbio uno degli elementi maggiormente qualificanti, ma anche più critici.

Nelle fasi iniziali, quando si comincia a rilevare sistematicamente un indicatore, può essere bene e più semplice non avere ancora una soglia, uno specifico target: lo stesso potrà essere definito non appena saranno più chiari gli specifici riferimenti.

Un'azienda sanitaria o parte di essa (struttura o processo) può essere valutata rispetto a variabili di:

- struttura: di quali risorse dispone
- processo: come funziona dal punto di vista organizzativo e dal punto di vista professionale rispetto all'aderenza alle linee guida cliniche di riferimento
- output: cosa ottiene dal punto di vista del prodotto
- outcome: cosa ottiene dal punto di vista della salute dei pazienti
- equilibrio economico: quante risorse economiche assorbe

Ecco a seguire gli **indicatori di processo**: cioè essi monitorano dal punto di vista organizzativo come ci si posiziona rispetto all'aderenza alle linee guida del PDTA.

Tabella 2: Indicatori di processo

Nome	Dati	Fase
Tempo di attesa per prima visita specialistica	Numero medio di giorni che intercorrono tra la data della prenotazione per una prima visita ematologica e la data in cui la visita viene effettuata	Diagnosi
Tempo di refertazione Laboratorio (incluso esami molecolari)	Numero medio di giorni che intercorrono tra la data di esecuzione degli esami di laboratorio e la data in cui è disponibile il referto degli esami	Diagnosi
Tempo di refertazione Anatomia Patologica / Citogenetica	Numero medio di giorni che intercorrono tra la data di esecuzione della biopsia midollare/aspirato midollare e la data in cui è disponibile il referto dell'esame	Diagnosi

Nome	Dati	Fase
Tempo tra prima visita e diagnosi	Numero medio di giorni che intercorrono tra la data della prima visita specialistica svolta presso il centro clinico e la data in cui viene comunicata la diagnosi al paziente	Diagnosi
Appropriatezza diagnosi	Numero di diagnosi positive all'AP versus sospetti diagnostici	Diagnosi
Aderenza alla domiciliazione della terapia farmacologica	Numero di pazienti che aderiscono alla domiciliazione della terapia / numero di pazienti in carico per terapia farmacologica	Follow up
Percentuale di pazienti con complicanze	Numero di pazienti con complicanze / numero di consulenze richieste	Follow up

9 Allegati e moduli

9.1 Test e scale

9.2 Modelli prognostici

9.3 Questionario dei sintomi

Per “Test e scale”, “Modelli prognostici” e “Questionario dei sintomi” si rinvia alle NCCN Guidelines (<https://www.nccn.org>) - sezione “NCCN Guidelines for treatment of cancer by site” – sottosezione “Myeloproliferative Neoplasms”. Laddove le NCCN Guidelines prevedano trattamenti o farmaci non impiegabili nel nostro paese, si rinvia alle ESMO Guidelines (<https://www.esmo.org/Guidelines>) – sezione “Haematological-Malignancies”- sottosezione “Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms”