



Regione Lombardia

DECRETO N. 3895

Del 08/03/2024

Identificativo Atto n. 156

DIREZIONE GENERALE WELFARE

Oggetto

RETE EMATOLOGICA LOMBARDA (REL) – APPROVAZIONE DI DOCUMENTI DI
INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DI ALCUNE MALATTIE EMATOLOGICHE.

L'atto si compone di _____ pagine

di cui _____ pagine di allegati

parte integrante



Regione Lombardia

IL DIRETTORE GENERALE

RICHIAMATE:

- la DGR n. VIII/6575 del 13/02/2008 che ha approvato il progetto *“Realizzazione della Rete Ematologica Lombarda (REL)”*;
- la DGR n. X/3569 del 14/05/2015 che ha approvato il documento dal titolo: *“REL Fase 2 - Un progetto di knowledge management”*;

RICHIAMATA la DGR n. XI/1694 del 03/06/2019 *“Reti sociosanitarie: ulteriore evoluzione del modello per l'attivazione e implementazione delle nuove reti clinico-assistenziali e organizzative”* la quale:

- stabilisce che lo strumento idoneo per l'indirizzo e il governo delle reti, è rappresentato da un Organismo di Coordinamento per ogni singola rete, che realizzi un'area di raccordo tra il livello programmatico regionale, quello organizzativo gestionale delle Aziende e tecnico-scientifico degli operatori sociosanitari;
- stabilisce che la *governance* delle reti si articola, inoltre, nelle Commissioni Tecniche che rappresentano uno strumento che consente di approfondire specifici temi per il raggiungimento delle finalità e degli obiettivi della rete;
- dà mandato alla DG Welfare:
 - di nominare gli Organismi di Coordinamento e di rinnovarne la nomina allo scadere del termine di validità;
 - di approvare i Piani di Rete che definiscono gli obiettivi di ogni rete;

RICHIAMATO il Decreto DG Welfare n. 2791 del 03/03/2022, che:

- ha riattivato la Rete Ematologica Lombarda, secondo il modello di *governance* definito dalla DGR n. XI/1694/2019;
- ha individuato i componenti dell'Organismo di Coordinamento della Rete e approvato il Piano di Rete che definisce gli obiettivi prioritari di lavoro;
- ha individuato le Commissioni Tecniche a supporto dell'Organismo di Coordinamento;

VISTI i seguenti documenti di indirizzo predisposti dalle Commissioni Tecniche della Rete Ematologica Lombarda e approvati dall'Organismo di Coordinamento della stessa Rete:

- *“Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”* - predisposto dalla Commissione tecnica delle neoplasie mielodisplastiche;



Regione Lombardia

- *“Inquadramento diagnostico follow-up pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti”* - predisposto dalla Commissione tecnica Linfoproliferative;
- *“Follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)”* – predisposto dalla Commissione tecnica Malattie Linfoproliferative;
- *“Documento di indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessità speciali”* – predisposto dalla Commissione tecnica Piastrinopenie, Emostasi e Trombosi;
- *“Documento di indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune”* – predisposto dalla Commissione tecnica Piastrinopenie, Emostasi e Trombosi;
- *“Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)”* – predisposto da un gruppo multidisciplinare di esperti in malattie ematologiche trasversale alle diverse Commissioni tecniche della Rete Ematologica lombarda;

DATO ATTO che i documenti di indirizzo in argomento, evidenziano ciascuno specifici obiettivi che si possono così sintetizzare:

- *“Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”* - consolidare e aggiornare un “network” collaborativo tra i diversi centri ematologici lombardi, con lo scopo di implementare la standardizzazione delle metodiche diagnostiche e di condividere l'esperienza clinica, sviluppando un linguaggio comune che funga da denominatore condiviso nelle diverse realtà del territorio;
- *“Inquadramento diagnostico follow-up pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti”* – illustrare le varie fasi della gestione del paziente con sospetto diagnostico di/con diagnosi accertata di Leucemia Linfatica Cronica (LLC) o linfoma a piccoli linfociti dal momento della diagnosi al follow-up che può precedere e/o seguire eventuali linee di terapia;
- *“Follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)”* – identificazione precoce della recidiva o progressione di malattia; identificazione precoce degli effetti avversi a medio e lungo termine potenzialmente correlabili alla terapia effettuata; identificazione dei pazienti in remissione completa di malattia e prolungata remissione che possono essere riaffidati per il follow-up al Medico di Medicina Generale (MMG);
- *“Documento di indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessità speciali”* – inquadramento dei seguenti aspetti: gestione del paziente con ITP da avviare a procedure invasive o



Regione Lombardia

chirurgia; gestione del paziente con ITP con indicazione a terapia anticoagulante/antiaggregante; gestione delle pazienti con ITP con problematiche di genere legate a fertilità e gravidanza;

- “Documento di indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune” – definizione dell'iter diagnostico del paziente con sospetta ITP ad un primo riscontro; definizione dell'iter rivalutativo diagnostico nel paziente con ITP cronica recidivata e refrattaria;
- “Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)” - armonizzare la gestione della MGUS tra il Medico di Medicina Generale, l'ematologo, il laboratorista, il radiologo ed il citogenetista;

CONSIDERATO che l'elaborazione e la condivisione dei predetti documenti tecnici, ha lo scopo di diffondere tra le Strutture sanitarie che trattano le specifiche patologie, linee di indirizzo per la costruzione di percorsi di cura per assicurare che ciascun paziente riceva un trattamento di qualità ed appropriato, in modo omogeneo su tutto il territorio regionale;

RITENUTO, pertanto, di approvare i seguenti documenti di indirizzo:

- Allegato 1) - “Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”;
- Allegato 2) - “Inquadramento diagnostico follow-up pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti”;
- Allegato 3) - “Follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)”;
- Allegato 4) - “Documento di indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessità speciali”;
- Allegato 5) - “Documento di indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune”;
- Allegato 6) - “Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)”;

gli allegati formano parte integrante del presente provvedimento;

VISTE:

- la L.R. n. 20/2008 “Testo unico delle Leggi regionali in materia di Organizzazione e Personale”, nonché i provvedimenti organizzativi della XII legislatura;
- la L.R. n. 33/2009 “Testo Unico delle leggi regionali in materia di Sanità” e s.m.i.;



Regione Lombardia

DECRETA

1. di approvare i seguenti documenti di indirizzo predisposti dalle Commissioni Tecniche della Rete Ematologica Lombarda e approvati dall'Organismo di Coordinamento della stessa Rete:

- Allegato 1) - *“Documento di Indirizzo per l'iter diagnostico nelle neoplasie mielodisplastiche (MDS)”*;
- Allegato 2) - *“Inquadramento diagnostico follow-up pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti”*;
- Allegato 3) - *“Follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)”*;
- Allegato 4) - *“Documento di indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessità speciali”*;
- Allegato 5) - *“Documento di indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune”*;
- Allegato 6) - *“Gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS)”*

gli allegati formano parte integrante del presente provvedimento;

2. di dare atto che l'attuazione delle linee di indirizzo indicate nei documenti tecnici che qui si approvano, non comportano oneri a carico del Bilancio regionale;

3. di attestare che il presente atto non è soggetto agli obblighi di pubblicazione di cui agli artt. 26 e 27 del D. Lgs 33/2013.

IL DIRETTORE GENERALE

MARCO COZZOLI

Atto firmato digitalmente ai sensi delle vigenti disposizioni di legge

Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle *NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE (MDS)*

La revisione dell'iter per porre diagnosi di Neoplasie Mielodisplastiche (MDS), secondo i nuovi criteri classificativi e le innovazioni tecnologiche in ambito biologico, promossa dalla Commissione di lavoro delle Neoplasie Mielodisplastiche (Commissione REL-MDS) è stato approvato dall'Organismo di Coordinamento della REL.

CONTENUTI

1. Gruppo di lavoro	Pag. 3
2. Premessa	Pag. 4
3. Scopo e campo di applicazione	Pag. 4
4. Acronimi	Pag. 4
5. Descrizione del percorso	Pag. 4
6. ITER DIAGNOSTICO - Valutazione Diagnostica	Pag. 6
6.1 Definizione di MDS	Pag. 6
6.2 Metodo di Revisione	Pag. 6
6.3 Sospetto diagnostico: Definizioni	Pag. 6
6.3.1 Esame obiettivo	Pag. 6
6.3.2 Emometria	Pag. 6
6.3.2.1 "Citosi"	Pag. 7
6.3.2.2 Citopenie	Pag. 7
6.4. Iter Diagnostico: Diagnosi Differenziale e Definizione Diagnostica	Pag. 9
➤ QUESITO 1: Quali esami ematochimici o strumentali eseguire in presenza di:	
1.1) Macroцитosi isolata senza anemia	
1.2) Citopenia:	
1.2.1 Anemia isolata	
1.2.2 Piastrinopenia isolata	
1.2.3 Neutropenia isolata	
➤ QUESITO 2: Quale paziente candidare ad esame midollare?	
2.1) Requisiti emometrici/clinici	
2.2) Requisiti minimi di fitness	
➤ QUESITO 3: Esame Citologico	
3.1) La valutazione morfologica su esame citologico midollare è mandatoria? Perché? Quale figura professionale deve occuparsene? Come deve essere il referto?	
3.2) La colorazione di Perl's su esame citologico è mandatoria? Perché?	

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

-
- QUESITO 4: La citometria a flusso laminare deve entrare a far parte della diagnostica del paziente con sospetta MDS? Per quali ragioni? In caso di risposta affermativa, quale pannello minimo deve essere utilizzato?
-

- QUESITO 5: La valutazione della citogenetica è un esame mandatorio? Quante metafasi devono essere analizzate perché si ritenga attendibile?
-

5.1) La valutazione della citogenetica va ripetuta ogni volta che si ripete la valutazione midollare?

- QUESITO 6: La FISH deve essere impiegata routinariamente? Se sì con quali sonde? La FISH deve essere impiegata in caso di citogenetica non attendibile? Con quali sonde?
-

- QUESITO 7: La Biopsia OsteoMidollare (BOM) è mandatoria?
-

7.1) Quali devono essere i parametri necessariamente enunciati nel referto?

- QUESITO 8: Quale o quali indagini devono essere utilizzate per la stima della conta dei blasti midollari? Indicazioni e grado di rilevanza.
-

- QUESITO 9: Biologia Molecolare
-

9.1) Quali sono i geni le cui mutazioni devono essere necessariamente indagate nel caso di sospetto di MDS?

9.2) Quando usare metodica di sequenziamento e quando NGS?

9.3) È raccomandabile ampliare il pannello?

7. Classificazioni delle MDS

Pag. 23

8. Riferimenti Bibliografici

Pag. 27

1. Gruppo di lavoro

Il documento è stato verificato dalla commissione REL Sindrome Mielodisplastiche:

**Coordinatori Commissione
Tecnica Sindromi
Mielodisplastiche e Neoplasie
Mieloproliferative**

Dott. Molteni Alfredo
Prof. Passamonti Francesco
Prof. Gambacorti Carlo

**Referente Area Tematica
Sindromi Mielodisplastiche**

Dott.ssa Riva Marta

Membri Commissione

Dott.ssa Barraco Daniela	(SC Ematologia ASST Sette Laghi Varese)
Dott.ssa Borin Lorenza	(SC Ematologia IRCCS San Gerardo dei Tintori)
Dott.ssa Boveri Emanuela	(SC Anatomia Patologica IRCCS Policlinico San Matteo Pavia)
Dott.ssa Diral Elisa	(SC Ematologia HSR Milano)
Dott. Fattizzo Bruno	(SC Ematologia IRCCS Policlinico Milano)
Dott. Malcovati Luca	(SC Ematologia IRCCS Policlinico San Matteo Pavia & Università di Pavia)
Dott. Molteni Alfredo	(SC Ematologia ASST Cremona)
Dott.ssa Nosari Annamaria	(AIPASIM)
Dott. Pauli Sergio	(SC Ematologia ASST-Valle Olona)
Dott.ssa Pelizzari Anna Maria	(SC Ematologia ASST Spedali Civili Brescia)
Dott. Rizzo Lorenzo	(SC Ematologia ASST GOM Niguarda)
Dott. Turrini Mauro	(SS Ematologia Ospedale Valduce Como)
Dott.ssa Ubezio Marta	(SC Ematologia Humanitas Rozzano)
Dott. Ungari Marco	(SC Anatomia Patologica ASST Cremona)

Writing Committee

Dott. Lorenzo Rizzo
Dott.ssa Marta Riva

Review and Edit Committee

Membri Commissione

Un particolare ringraziamento a:

- Dott.ssa Tedoldi Sara (servizio di Genetica ASST- Cremona) per il contributo nella definizione e stesura della sezione relativa alle indagini di Citogenetica e FISH.
- Dott.ssa Porretti Laura (SC Patologia Clinica fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico) responsabile per l'esecuzione del test GIFT, e riferimento per l'immunoematologia granulocitaria a livello nazionale.

2. Premessa

Le sindromi/neoplasie mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo di patologie caratterizzate da una riduzione dei valori del sangue periferico che coinvolge una o più serie ematopoietiche, espressione del malfunzionamento dell'attività ematopoietica. [1]

L'eterogeneità degli aspetti clinico-biologici rende questo gruppo di patologie particolarmente complesso anche dal punto di vista dell'inquadramento diagnostico.

Alla luce dei nuovi criteri classificativi e delle nuove tecniche diagnostiche di biologia molecolare disponibili, si è resa necessaria la revisione dell'iter diagnostico delle Neoplasie mielodisplastiche (MDS) precedentemente riportato nel "Piano diagnostico e terapeutico" (PDTA) delle MDS della Commissione MDS della Rete Ematologica Lombarda (REL) pubblicato nel 2017, con l'obiettivo di condividere in rete, per i Centri che afferiscono alla REL, percorsi diagnostici scientificamente adeguati, omogenei e aggiornati.

La revisione si basa principalmente sulle nuove classificazioni pubblicate nel 2022 International Consensus Classification (ICC) e World Health Organization (WHO), sulle linee guida esistenti e sulla realtà clinica regionale rappresentata dalla REL.

3. Scopo e campo di applicazione

L'obiettivo è di consolidare e aggiornare un "network" collaborativo tra i diversi centri ematologici della Regione, con lo scopo di implementare la standardizzazione delle metodiche diagnostiche e di condividere l'esperienza clinica, sviluppando un linguaggio comune che funga da denominatore condiviso nelle diverse realtà del territorio. In questo senso, il coinvolgimento dell'associazione pazienti sia nella fase pre-diagnostica che nel monitoraggio durante l'iter della patologia è la base su cui costruire un rapporto tra paziente e realtà specialistica.

La procedura è rivolta a tutti i pazienti con sospetto/diagnosi di MDS per i quali si voglia confermare in modo appropriato il sospetto diagnostico.

4. Acronimi

ANC	Neutrofili
ICC	International Consensus Classification
LAM	Leucemia Acuta Mieloide
MCV	Volume Cellulare Medio
MDS	Neoplasie Mielodisplastiche
NGS	Next Generation Sequencing
PDTA	Piano Diagnostico e Terapeutico
PLT	Piastrine
REL	Rete Ematologica Lombarda
WHO	World Health Organization

5. Descrizione del percorso

Per il corretto inquadramento della patologia in oggetto è previsto un coordinamento formale tra i Centri Ematologici afferenti alla REL. Le diverse risorse e potenzialità specifiche devono essere integrate in un processo

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

incentrato sul paziente, alla luce delle conoscenze più aggiornate e condivise dalla Comunità Scientifica Internazionale, in modo da creare flussi dinamici personalizzati nelle varie fasi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale.

Il percorso del paziente con MDS riconosce una fase durante la quale viene formulata una diagnosi conclusiva e una successiva di impostazione di un programma terapeutico personalizzato che tenga in considerazione le caratteristiche della malattia e lo stato di salute generale del paziente.

La Fase diagnostica deve essere eseguita nei Centri Ematologici che garantiscano al paziente l'esecuzione di TUTTE le indagini ritenute NECESSARIE dalla seguente revisione, per una corretta valutazione diagnostica e un'adeguata successiva stratificazione prognostica, al fine di impostare il programma terapeutico più adeguato.

5.1. Accesso del paziente e valutazione iniziale

L'accesso del paziente a valutazione ematologica specialistica avviene in seguito al riscontro, all'esame emocromocitometrico, di citopenia del sangue periferico (anemia, leucopenia, piastrinopenia). Il sospetto clinico di neoplasia mielodisplastica viene posto una volta eseguiti una serie di accertamenti di primo livello che escludano le principali cause di citopenia secondaria.

L'inquadramento di un paziente con sospetto clinico di MDS deve essere eseguito in un Centro Ematologico che sia dotato di specifici requisiti, ovvero presenza di figura professionale –Specialista Ematologo- con adeguata esperienza nella valutazione citologica delle cellule ematopoietiche e dei segni morfologici di displasia emopoietica; presenza di un Servizio di Anatomia patologica con adeguata esperienza nella diagnostica delle neoplasie ematologiche; presenza di un servizio di Citogenetica; possibilità di accesso a un servizio certificato di Biologia Molecolare, e nel quale preferenzialmente venga formalmente eseguita una discussione multidisciplinare dei dati clinici e di laboratorio a supporto di un processo di diagnosi integrata.

Tutti i pazienti eleggibili a procedure trapiantologiche (per la definizione di eleggibilità si vedano le specifiche indicazioni) vanno riferiti per valutazione specialistica e gestione del percorso clinico-assistenziale a un Centro Trapianti Accreditato.

Per quanto riguarda la terapia trasfusionale, qualora necessario, il paziente deve essere indirizzato ad un Centro Trasfusionale privilegiando criteri anche geografici, favorendo percorsi di coordinazione e confronto costante con il Centro Ematologico che ha in carico il paziente, qualora i due centri non coincidessero sia come struttura ospedaliera.

5.2. Informazione del paziente

Al termine delle procedure diagnostiche e della raccolta di tutte le variabili prognostiche il paziente deve essere correttamente informato della diagnosi della malattia e delle aspettative prognostiche attese.

Il paziente deve essere edotto delle opzioni terapeutiche standard e sperimentali disponibili all'interno del Centro e, possibilmente della REL, che si ritengono più opportune a seconda del tipo di malattia e delle condizioni cliniche generali, con illustrazione del profilo di rischio/beneficio, e descrizione delle fasi del processo terapeutico tale a garantire al paziente un quadro adeguato delle possibilità di cura più aggiornate.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

6. ITER DIAGNOSTICO - Valutazione Diagnostica

6.1. Definizione di MDS

Le MDS sono un gruppo eterogeneo di disordini clonali del midollo osseo emopoietico caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e, talora, espansione della quota blastica midollare (comunque inferiore al 20% della cellularità midollare totale), con tendenza a progredire verso l'insufficienza midollare o la leucemia acuta mieloide (LAM). [1,2]

Sono malattie rare con un'incidenza annuale, nei paesi industrializzati, di circa 3-5 casi ogni 100.000 abitanti. L'incidenza cresce con l'età. Sopra i 60 anni, infatti, la prevalenza è di 7-35 ogni 100.000 abitanti. [3]

L'eterogeneità degli aspetti clinico-biologici rende questo gruppo di patologie particolarmente complesso, con difficoltà sia nell'inquadramento diagnostico che nell'approccio terapeutico.

Sia WHO che ICC sono concordi nel definire neoplasie mielodisplastiche forme di neoplasie emopoietiche clonali caratterizzate dalla presenza di displasia e citopenia. [4,5]

6.2. Metodo di Revisione

Alla luce dei nuovi criteri classificativi pubblicati nel 2022, è stata eseguita una revisione del Percorso Diagnostico del PDTA delle MDS della Commissione MDS della REL, pubblicato nel 2017.

Il Panel (15 esperti costituenti la commissione) si è proposto di revisionare i criteri diagnostici rivalutando le indicazioni per ciascuna indagine così da definire i criteri minimi per ottenere una diagnosi di Neoplasia Mielodisplastica adeguata alla pratica clinica e alla realtà regionale in cui la procedura dovrà essere applicata.

È stato scelto il metodo della consensus conference, ovvero, sono stati individuati dei quesiti che focalizzassero i temi ritenuti fondamentali da inquadrare e poi è stata redatta la risposta ottenuta dalla discussione collegiale

6.3. Sospetto Diagnostico: Definizioni

6.3.1. Esame Obiettivo

L'esame obiettivo nel paziente mielodisplastico all'esordio è spesso negativo. I segni clinici, se presenti, sono legati alle citopenie (segni dell'anemia, diatesi emorragica, diatesi infettiva). I pazienti raramente presentano splenomegalia (20%) e/o epatomegalia (15%), ipertrofia gengivale, lesioni infiltrative della cute e/o versamento pleurico, pericardico o peritoneale. Le lesioni cutanee sono descritte soprattutto nei casi associati a monocitosi o con caratteristiche mieloproliferative e nelle forme avanzate.

6.3.2. Emometria

Il sospetto di MDS viene posto in caso di riscontro di citopenia persistente. La forma più frequente di citopenia è l'anemia che infatti è presente in circa l'85-90% dei casi. Il riscontro dell'anemia può avvenire in seguito alla

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

comparsa di sintomi tipici (astenia, tachicardia, dispnea da sforzo), oppure essere assolutamente casuale, in seguito a un esame emocromocitometrico eseguito per screening o per altre ragioni. L'anemia associata a MDS ha spesso caratteristica peculiare di MACROCITOSI: una condizione in cui gli eritrociti hanno un diametro maggiore del normale, ovvero volume cellulare medio (MCV) superiore a 95 femtolitri.

In circa il 50% dei casi l'anemia si associa a neutropenia e/o piastrinopenia. Il sospetto di emopatia primitiva è maggiore quando l'emocromo evidenzia l'associazione tra anemia e altre citopenie.

6.3.2.1. "Citosi"

Per "citosi" intendiamo:

- Leucocitosi: conta leucocitaria persistente $\geq 13.000/\text{mm}^3$, non spiegata da linfocitosi clonale o altra condizione di comorbidità;
- Monocitosi: $\geq 10\%$ dei leucociti e con conta assoluta $\geq 500/\text{mm}^3$;
- Trombocitosi: piastrine $\geq 450.000/\text{mm}^3$.

La trombocitosi può essere riscontrata nei casi di MDS con del(5q) o in qualsiasi caso di MDS con anomalia citogenetica inv(3) o t(3;3). In tutti gli altri casi, la presenza di una "citosi" al momento della diagnosi iniziale esclude la MDS e giustifica l'inclusione della condizione nella classificazione come MDS/MPN o MPN.

6.3.2.2. Citopenie

Definizioni di CITOPENIE secondo

➤ **ANEMIA**

Il grado di anemia nei soggetti di età superiore ai 15 anni di età si definisce in base al livello emoglobinico, identificando: [6]

- Anemia Lieve: livelli di Hb tra 11 e 11.9 g/dl [nelle donne gravide Hb tra 10.0 e 10.9 g/dl]
- Anemia Moderata: livelli di Hb tra 8.0 e 10.9 g/dl [nelle donne gravide Hb tra 7.0 e 9.9 g/dl]
- Anemia Severa: livelli di Hb < 8.0 g/dl [nelle donne gravide Hb < 7.0 g/dl] o che richiedano regolare supporto trasfusionale.

Il riscontro di anemia può avvenire in seguito alla comparsa dei sintomi tipici (astenia, tachicardia, dispnea da sforzo), oppure essere assolutamente casuale, in seguito ad un esame emocromocitometrico eseguito per screening o per altre ragioni.

La prevalenza di anemia nella popolazione generale è proporzionale all'età (sempre più frequente in soggetti con più di 50 anni, fino a diventare maggiore del 20% in soggetti con oltre 85 anni). L'incidenza dell'anemia nei pazienti anziani ospedalizzati è correlata a MDS o LAM nel 5.5% dei casi, [7,8]; per questo risulta di fondamentale importanza essere accurati nella diagnosi differenziale ed escludere le cause secondarie di anemia (malattie croniche, carenza marziale, emorragia, malattie epatiche, renali o endocrine, altri disordini ematologici, anemia idiopatica).

L'anemia è il reperto ematochimico più comune di insorgenza di MDS e si riscontra nel 85-90% dei casi [9]. Può associarsi a neutropenia e/o piastrinopenia nel 50-60% dei casi, mentre è isolata nel 35% dei casi.[10] Il volume globulare può essere aumentato o normale. In alcuni casi la macrocitosi isolata può essere il segno di esordio di MDS. Solo in rari casi in cui coesistono altre condizioni patologiche, come emoglobinopatie (tipico il caso di "trait" talassemico) o carenza marziale o di vitamina B6, l'anemia può essere microcitica. Generalmente i reticolociti sono ridotti/normali a indicare la forma come iporigenerativa, salvo rari casi in cui può associarsi un disordine emolitico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

➤ **NEUTROPENIA**

La neutropenia si valuta in base al valore assoluto dei neutrofili (ANC) e si divide in: [11]

- Neutropenia lieve (ANC 1500-1000/mm³)
- Neutropenia moderata (ANC 1000-500/mm³)
- Neutropenia severa (ANC <500/mm³)
- Neutropenia molto severa (ANC <200/mm³)

Si considera aumentato il rischio di infezioni batteriche con un numero di neutrofili inferiore a 1000/mm³. [12,13]

La diagnosi di MDS può derivare dal riscontro occasionale di una neutropenia isolata che persiste anche da diverso tempo, spesso con tendenza ad un progressivo peggioramento. All'esordio circa 2/3 dei pazienti sono neutropenici, anche se nella maggior parte dei casi la neutropenia si associa ad altre citopenie e in particolare all'anemia.

➤ **PIASTRINOPENIA**

La piastrinopenia è definita come una riduzione delle piastrine (PLT) inferiore ad un valore pari a 150.000/mm³ nella popolazione caucasica o < 120.000/mm³ in popolazioni diverse (es. africane).

Convenzionalmente si definiscono:

- Piastrinopenia lieve (PLT 150.000-100.000/mm³). Il rischio di eventi emorragici lievi e/o ematomi, comunque NON spontanei è minimo.
- Piastrinopenia moderata (PLT 50.000-100.000/mm³). Il rischio di eventi emorragici lievi e/o ematomi, comunque NON spontanei è leggermente aumentato.
- Piastrinopenia severa (PLT 50.000-20.000/mm³). Sanguinamenti minori possono verificarsi anche spontanei.
- Piastrinopenia molto severa (<20.000/mm³). Significativo incremento del rischio emorragico spontaneo con una condizione che può essere pericolosa per la vita.

La soglia piastrinica di 100.000/mm³, più bassa del limite inferiore dell'intervallo di normalità è stata adottata per evitare di procedere a una diagnostica inappropriata in un numero rilevante di casi privi, comunque, di una malattia clinicamente significativa.

Uno studio prospettico condotto in soggetti apparentemente sani con una conta piastrinica compresa fra 100 e 150.000/mm³ ha infatti dimostrato che la probabilità di sviluppare una piastrinopenia più severa (<100.000/mm³) dopo 10 anni di osservazione è soltanto del 6,9% [14]. Inoltre, questa soglia decisionale permette di escludere la maggior parte dei casi – non infrequenti – di piastrinopenia correlata alla gravidanza, fenomeno del tutto benigno.

Al momento non vi sono chiari dati sull'incidenza della piastrinopenia alla diagnosi di MDS: le varie casistiche mostrano un'incidenza media del 65%, con ampia variabilità di oscillazione tra il 23% e il 93%. Una piastrinopenia isolata è tuttavia infrequente e si presenta all'esordio, solo in circa il 7% dei casi, mentre nell'82% dei casi è associata all'anemia. [15]

Il segno clinico più comune di grave piastrinopenia è la diatesi emorragica cutanea o mucosa. Nelle MDS può raramente insorgere una piastrinopatia acquisita (es. "delta storage pool disease") caratterizzata da diatesi emorragica pur in presenza valori numerici piastrinici elevati. [16,17]

Le CITOPENIE nelle MDS:

	IPSS-r	WHO 20 16	WHO 20 22/ICC20 22
ANEMIA			
Valenza diagnostica	x	< 11 g/dl	<13 g/dL in males <12 g/dL in females
Valenza prognostica	< 10 g/dl	x	X
Valenza terapeutica	< 10 g/dl	x	X
PIASTRINOPENIA			
Valenza diagnostica	x	< 100.000/mmc	< 150.000 /mmc
Valenza prognostica	< 100.000/mmc	x	X
Valenza terapeutica	< 30.000/mmc	x	X
NEUTROPENIA			
Valenza diagnostica	x	N < 1500/mmc	N < 1800 /mmc
Valenza prognostica	N < 800/mmc	x	X
Valenza terapeutica	Infezioni ricorrenti	x	X

6.4. Iter Diagnostico: Diagnosi Differenziale e Definizione Diagnostica

La diagnosi di MDS può essere presa in considerazione quando, di fronte ad una citopenia, vengono escluse le altre possibili cause. Il sospetto di un'emopatia primitiva è maggiore quando l'emocromo evidenzia l'associazione tra più citopenie.

➤ QUESITO 1: Quali esami ematochimici o strumentali eseguire in presenza di:

1.1) Macroцитosi isolata senza anemia:

Nei casi di macrocitosi isolata e persistente il panel raccomanda di eseguire:

- **Anamnesi accurata ed Esame obiettivo**
 - L'anamnesi patologica remota dovrebbe essere indirizzata a:
 - Escludere una diatesi infettiva ricorrente, o emorragica spontanea, o in occasione di precedenti interventi chirurgici, odontoiatrici o traumi o altri eventi significativi in base ad eventuali citopenie associate
 - Ricercare e considerare gli esami ematochimici precedenti con particolare attenzione all'emocromo
 - Tracciare l'esposizione a farmaci o sostanze tossiche
 - L'anamnesi patologica prossima e l'esame obiettivo sono focalizzati a stimare l'insorgenza e la durata dell'alterazione e l'esclusione di altre patologie o infezioni ovvero a:
 - Determinare l'inizio dei sintomi ed eventuali cause precipitanti (alcol, farmaci, infezioni)
 - Ricercare all'esame obiettivo manifestazioni cliniche significative es: emorragiche (soprattutto muco-cutanee), linfadenopatie, epatosplenomegalia
 - Indagare la presenza di sintomi sistemici (febbre, calo ponderale)
- **Emocromo con formula comprensivo di MCV**
- **Conteggio dei reticolociti:** nelle MDS sono tipicamente ridotti per l'insufficienza midollare. Questo dato

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

permette di escludere l'ipotesi di anemia emolitica in cui i reticolociti sono tipicamente aumentati.

- **Dosaggio vitamina B12 e folati:** In caso di riscontro di carenza vitaminica deve essere eseguita terapia sostitutiva. La risposta alla terapia esclude l'ipotesi di anemia da MDS.
- **Valutazione dello striscio di sangue periferico da parte di un esperto**
- **Elettroforesi delle proteine**
- **Funzionalità epato-renale**

1.2) **Citopenia:**

Raccomandazioni generali in caso di riscontro di citopenia:

- Considerare le definizioni dei valori soglia classificativi di citopenia secondo le nuove classificazioni (vd sopra)
- Citando la ICC [5]: “sebbene non vi sia alcun requisito formale che la citopenia persista per un periodo di tempo specifico, in generale, dovrebbe esserci evidenza clinica che l'anomalia della conta ematica sia di durata cronica (in genere 4 mesi o più) e non sia spiegata da un farmaco, tossina, o condizione di comorbidità”

Non bisogna però applicare le varie definizioni in maniera acritica e fuori dal conteso generale del paziente. Nell'ambito della valutazione della citopenia vanno considerati per il processo di diagnosi differenziale:

- La tempistica e la modalità di insorgenza della citopenia (acuta o progressiva),
- La persistenza nel tempo della citopenia (almeno 4 mesi)
- La severità della citopenia
- La presenza di ulteriori citopenie associate

Età e comorbidità del paziente con valutazione attenta delle condizioni patologiche o parafisiologiche correlate all'età del soggetto valutato (età fertile, età dello sviluppo, malassorbimenti, perdite ecc...).

Nel caso in cui, prese in considerazione queste raccomandazioni generali, ci trovassimo di fronte ad una citopenia sospetta per MDS il panel raccomanda di eseguire per QUALUNQUE citopenia:

- **Anamnesi accurata ed Esame obiettivo**
 - L'anamnesi patologica remota dovrebbe essere indirizzata a:
 - Escludere una diatesi infettiva ricorrente, o emorragica spontanea o in occasione di precedenti interventi chirurgici, odontoiatrici o traumi o altri eventi significativi in base alla citopenia interessata
 - Escludere recenti stati infettivi, in particolare virali da SARS-CoV-2 che possono causare alterazioni emometriche anche a distanza di tempo
 - Ricercare e considerare gli esami ematochimici precedenti con particolare attenzione all'emocromo
 - L'anamnesi farmacologica: finalizzata a tracciare l'esposizione a farmaci o sostanze tossiche, con particolare riferimento ad eventuali farmaci per l'epilessia (*valproato*, *carbamazepina*, *lamotrigina*) o per le patologie reumatologiche (*metotrexate*).
 - L'anamnesi vaccinale, compresa quella per il COVID-19, che possono condizionare l'insorgenza di citopenie.
 - L'anamnesi patologica prossima e l'esame obiettivo sono focalizzati a stimare l'insorgenza e la durata dell'alterazione e l'esclusione di altre patologie o infezioni ovvero a:
 - Determinare l'inizio dei sintomi ed eventuali cause precipitanti (alcol, farmaci, infezioni)
 - Ricercare all'esame obiettivo manifestazioni cliniche significative es: emorragiche (soprattutto muco-cutanee), linfadenopatie, epatosplenomegalia
 - Indagare la presenza di sintomi sistemici (febbre, calo ponderale)
- **Emocromo con formula comprensivo di volume corpuscolare medio**
- **Elettroforesi sieroproteica**

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
--	---	--

- **Dosaggio di urea e creatinina:** per escludere la presenza di anemia secondaria a insufficienza renale.
- **Dosaggio vitamina B12, B6 e folati:** La carenza di B12 o/e di acido folico dà origine ad anemia macrocitica, ma talvolta anche neutropenia e piastrinopenia. In caso di riscontro di livelli bassi di una di queste due vitamine deve essere eseguita terapia sostitutiva. La risposta alla terapia esclude l'ipotesi di anemia da MDS.
- **Dosaggio degli indici di funzionalità epatica:** per escludere l'anemia associata a epatopatia cronica, spesso di difficile inquadramento a causa della patogenesi multifattoriale (ridotta sopravvivenza eritrocitaria in circolo, stitilicid cronico dal tratto gastrointestinale, carenza di folati) e tipicamente macrocitica nei pazienti etilisti
- **Valutazione dello striscio di sangue periferico da parte di un esperto**
- **Ricerca di infezioni virali che possono comportare alterazioni ematologiche:** HIV, CMV, Anticorpi Anti-Parvovirus B 19 e sierologia per epatite B e C, soprattutto nei pazienti trasfusi.

Lo STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO è necessario in diverse fasi dell'iter diagnostico di una MDS per:

1. Completare gli esami iniziali di screening (esclusione di altre cause/ condizioni)
2. Valutare la presenza o meno di Blasti nel sangue periferico, elemento necessario per una corretta classificazione:
 - 2.1 Blasti dal 2 al 19% nel sangue periferico
 - 2.2 Blasti <2% da confermare in almeno 2 rilevazioni consecutive
3. Confermare una eventuale monocitosi che, al momento della diagnosi iniziale, potrebbe escludere una diagnosi di MDS e giustificare l'inclusione della condizione nella classificazione delle MDS/MPN o MPN.

In aggiunta, ***il sospetto di MDS può essere solo sostenuto e NON confermato dal riscontro di alterazioni morfologiche nelle cellule del sangue periferico***, suggestive di displasia, quali:

1. Eritrociti atipici: anisocitosi, poichilocitosi, punteggiatura basofila. Nel 10% dei casi possono comparire eritroblasti.
2. Leucociti neutrofili atipici: granulociti con nucleo ipolobato (pseudo Pelger-Huët); con citoplasma ipo/degranulato. Presenza di Blasti
3. Piastrine di grosse dimensioni (piastrine giganti) e anisocitosi piastrinica.
4. Presenza di blasti (il conteggio di questi elementi, se presenti, è fondamentale per l'attribuzione alla corretta categoria diagnostica)

Per una corretta valutazione è necessario osservare almeno 200 cellule a livello del sangue periferico.

0.0.1 Anemia isolata

In caso di Anemia in particolare se isolata, oltre alle indagini elencate nel paragrafo 1.2, il Panel raccomanda di eseguire:

- **Valutazione dell'emocromo: generalmente il volume corpuscolare medio** è aumentato. In alcuni casi la macrocitosi isolata può essere il segno di esordio di MDS. Solo in rari casi in cui coesistono altre condizioni patologiche, come emoglobinopatie (tipico il caso di "trait" talassemico), carenza marziale o di vitamina B6, l'anemia può essere microcitica.
- **Reticolociti, LDH, Bilirubina totale e frazionata, aptoglobina e test di Coombs diretto:** al fine di escludere le forme emolitiche (ad esempio, nell'anemia emolitica i reticulociti sono tipicamente aumentati, mentre nelle MDS sono generalmente ridotti/normali). Bisogna tuttavia tenere presente che spesso l'emopoiesi inefficace associata alle MDS può comportare un movimento degli indici di emolisi, particolarmente la bilirubinemia (con test di Coombs Diretto negativo). Inoltre, va considerato che l'LDH nelle patologie mieloidi ed oncologiche in genere può essere alterato indipendentemente da una eventuale componente emolitica.
- **Dosaggio stato marziale con sideremia, transferrina, ferritina e saturazione della transferrina:** al fine di escludere le forme carenziali. Permette di valutare anche la diagnosi differenziale con l'"anemia

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

delle malattie croniche” o “anemia dell’infiammazione” come più correttamente oggi viene definita, caratterizza dal sequestro reticolo-endoteliale del ferro.

- **Dosaggio di TSH:** per escludere citopenie associate a ipotiroidismo, (es anemia generalmente normocitica e di tipo iporigenerativo).
- **Elettroforesi dell'emoglobina o ricerca e dosaggio delle emoglobine anomale:** nei casi di anemia microcitica, dopo correzione di eventuale sideropenia

0.0.2 Piastrinopenia isolata

In caso di Piastrinopenia isolata, oltre alle indagini elencate nel paragrafo 1.2, il panel raccomanda di eseguire (indicazioni mutate anche considerando le linee guida della SIE per le ITP) [18]:

- **Emocromo in citrato e eparina:** per escludere la Pseudotrombocitopenia (in caso di forte sospetto può essere consigliato eseguire anche una conta piastrinica in citrato con prelievo a caldo)
- **Profilo coagulativo (aPTT e PT):** è utile per escludere la trombocitopenia secondaria a coagulopatia secondaria ad alterazioni epatiche, oltre che a porre il sospetto di presenza di Lupus Anti-coagulant.
- **Ricerca Helicobacter Pylori:** l'indagine è raccomandata nelle aree endemiche tramite breath test all'urea o ricerca di antigene fecale.
- **Virologia:** la sierologia per HCV e HIV è raccomandata come parte integrante del pannello diagnostico basale nelle piastrinopenie isolate. Le infezioni virali acute e l'esposizione a vaccini, soprattutto con virus vivi attenuati, sono state associate allo sviluppo di trombocitopenia. Anche le infezioni acute o persistenti da Parvovirus, Epstein-Barr e Cytomegalovirus possono causare trombocitopenia.
- **Profilo di autoimmunità:**
 - Anticorpi antinucleo (ANA/ ENA screening).
 - In seconda battuta, in caso di riscontro di PTT allungato, utile dosaggio degli anticorpi anti-cardiolipina, anti-beta2-glicoproteina I e anticoagulante lupico (LAC).
- **Striscio sangue venoso periferico (da specificare se dito o provetta):**
 - Consente di escludere/valutare la presenza di pseudopiastrinopenia, in particolare permette di valutare la presenza di aggregati (prelievo in provetta) e di quantificare il livello piastrinico reale (prelievo da dito)
 - Consente di valutare le alterazioni della morfologia piastrinica nei casi di Trombocitopenia ereditaria, come corpi inclusi leucocitari (trombocitopenia MYH9-correlata), piastrine giganti o microtrombociti.
 - Microangiopatie trombotiche, nelle quali si riscontrano schistociti
- **Anticorpi anti-piastrine:** la ricerca di autoanticorpi diretti contro specifiche glicoproteine delle piastrine non è raccomandata di routine considerando la bassa specificità e sensibilità del test anche nella ITP confermata, ed è quindi da riservare a casi selezionati.
- **Ecografia addome:** può essere una indagine utile per escludere epatopatia cronica e ipersplenismo in casi selezionati con milza di difficile palpazione

0.0.3 Neutropenia isolata

In caso di Neutropenia, in particolare se isolata, oltre alle indagini elencate nel paragrafo 1.2, il panel raccomanda di eseguire, nel sospetto di una genesi immunomediata:

- **Anticorpi anti-neutrofili:** indagine di possibile utilità (suggerita ma non raccomandata di routine) in caso di neutrofili < 1000/mm³; il paziente deve essere indirizzato presso un centro di riferimento che esegua test diretto e indiretto in citometria GIFT; per Regione Lombardia il Panel suggerisce l'invio dell'esame presso il Policlinico di Milano (vedi modulo allegato: ALLEGATO A)
- **ANA/ENA screening**

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

➤ QUESITO 2: Quale paziente candidare ad esame midollare?

2.1) Requisiti emometrici/clinici:

Previa esclusione di possibili cause secondarie, la valutazione midollare è considerata MANDATORIA nei seguenti casi di citopenia/e persistente/i:

- Citopenie significative bi- o trilineari
- Anemia isolata con Hb <10 g/dl non carenziale
- Piastrinopenia isolata con PLT <30.000/mm³ e in caso di non risposta a terapia steroidea ex adiuvantibus

Vengono ritenuti *REQUISITI MINIMI* emometrici per porre indicazione ad una valutazione midollare i livelli di neutrofili e piastrine inferiori a quelli utilizzati nello score di rischio IPSS-R in caso di citopenia isolata:

- ANC < 800/mm³;
- PLT < 100.000/mm³.

Il panel NON RACCOMANDA (OPZIONALE) l'esame midollare in caso di citopenia isolata con valori superiori rispetto a quelli indicati come riferimento nello score di rischio IPSS-R, ovvero:

- PLT >100.000/mm³, soprattutto se paziente con età > 65 anni;
- Neutrofili > 800/mm³;

oltre a:

- Hb > 11-12 g/dl non carenziale

2.2) Requisiti minimi di fitness:

Per quanto riguarda i requisiti minimi di fitness, il panel ha risposto al quesito considerando 2 aspetti:

1) Esistono condizioni cliniche che rendono la manovra di valutazione midollare pericolosa?

- In maniera assoluta: NO
- Possono esserci condizioni che suggeriscano di differire le procedure:
 - ➔ Elevato rischio sanguinamento come coagulazione intravascolare disseminata, terapia anticoagulante, doppia antiaggregazione non sospendibile in paziente recentemente sottoposto a procedure cardiologiche: in tali circostanze il panel suggerisce di valutare il rischio considerando l'urgenza diagnostica e terapeutica correlata alla possibile patologia ematologica sottostante (nel paziente con sospetto diagnostico di MDS andrebbe monitorato il posizionamento di eventuali stent che riducano al minimo il periodo di necessità alla doppia antiaggregazione, anche per il possibile rischio di calo delle piastrine)
 - ➔ Condizioni cliniche scadute determinate da una causa contingente, non correlata alla patologia ematologica:

In tali circostanze il panel suggerisce di considerare di rinviare la valutazione alla risoluzione del quadro, qualora la condizione sia risolvibile.

2) Esistono stringenti requisiti minimi di fitness per porre diagnosi di MDS?

Il panel ritiene che non esistano stringenti requisiti minimi di fitness per porre diagnosi di MDS; tuttavia, le condizioni di fragilità che possono mettere in discussione l'indicazione all'esecuzione della valutazione midollare sono state ritenute essere le seguenti:

- La fragilità funzionale intrinseca ovvero l'indipendenza funzionale nelle attività della vita quotidiana di base che può mostrare una disabilità funzionale così grave da impedire l'accesso alle cure. (scala ADL punteggio <3)
- Fragilità sociale, ovvero il substrato sociale: l'assenza di un caregiver o una ridotta compliance familiare limitano l'accesso e l'indicazione alle cure. Paradossalmente pazienti più fragili, ma con un adeguato supporto familiare/sociale che permetta aderenza alle cure, anche da out-patient, qualora rispondano alla terapia, hanno una maggior probabilità di ottenere un vantaggio dalle terapie, un miglioramento della

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

qualità di vita e di conseguenza della sopravvivenza, rispetto a un paziente fisicamente più prestante, ma senza substrato sociale (inteso anche come accesso a terapia domiciliare e cure intermedie per la terapia di supporto).

- Infezione attiva resistente alla terapia anti-infettiva
- Malattia mentale attiva richiedente ospedalizzazione psichiatrica, istituzionalizzazione o la gestione ambulatoriale intensiva, o stato cognitivo attuale che causa dipendenza (come confermato dallo specialista) non controllato dal caregiver
- Neoplasia non controllate

Di conseguenza, *l'esame midollare deve essere CONSIDERATO in TUTTI I PAZIENTI.*

Nei pazienti FRAIL, la necessità di eseguire la valutazione midollare va commisurata alla possibilità di strategia terapeutica, che è sempre da ritenersi subordinata ad una diagnosi corretta.

➤ QUESITO 3: Esame Citologico

3.1) La valutazione morfologica su esame citologico midollare è mandatoria? Perché? Quale figura professionale deve occuparsene? Come deve essere il referto?

*Il panel definisce la **valutazione morfologica su esame citologico midollare come MANDATORIA** perché ritenuto necessario e insostituibile per la conta dei blasti, requisito fondamentale per definire correttamente le forme con e senza eccesso di blasti di MDS identificate da WHO/ICC, e per definire la presenza di displasia delle diverse linee cellulari.*

L'esame deve essere refertato da un Ematologo o figura affine qualificata, ovvero con adeguata esperienza e competenza specialista, autorizzata alla firma del referto, che deve produrre un referto descrittivo, completo di:

- **Presenza di Frustoli**
- **Valutazione della Cellularità** (segnalare eventuale presenza di nuclei nudi)
- **Descrizione morfologica** della serie megacariocitaria, eritroide e mieloide definendo la displasia di linea (se > 10% delle cellule analizzate – 30% in caso di megacariociti)
- **Rapporto Mielo-Eritroide**
- **Quota Blastica**

La soglia per definire la displasia midollare è raccomandata come 10% per tutte le linee cellulari; per quanto riguarda la linea megacariocitaria però, i micromegacariociti sono l'indicatore più specifico di MDS, mentre è richiesta una soglia più alta di displasia (30%) e una certa cautela, quando sono da considerare altri tipi di segni di dismegacariopoiesi

I SEGNI DI DISPLASIA distinti per linea ematopoietica sono i seguenti:

- **Serie megacariocitaria:** elementi di piccole dimensioni (simili a quelle delle cellule mieloidi circostanti) con singolo nucleo centrale o nucleo bilobato e scarso citoplasma granuloso, che sono definiti con il termine di micromegacariociti. Possono essere presenti anche elementi di dimensioni maggiori con nucleo singolo, ovoidale, eccentrico o con numerosi piccoli nuclei rotondi separati.
- **Serie eritroblastica:** megaloblastosi (incremento quantitativo della quota citoplasmatica), binuclearità o polinuclearità, gemmazioni o lobulazioni nucleari, ponti internucleari, carioressi, picnosi nucleare, inclusioni citoplasmatiche come corpi di Howell-Jolly e punteggiatura basofila, sfrangiature del citoplasma, incompleta emoglobinnizzazione, vacuolizzazione del citoplasma, asincronismo maturativo nucleo/citoplasmatico.
- **Serie mieloide:** anisocitosi, presenza di nuclei ipolobati (pseudo-Pelger-Huët) o ipersegmentati, forme nucleari bizzarre, ipogranulazione o degranulazione, asincronia maturativa nucleo/citoplasmatica, presenza di granuli pseudo Chediak-Higashi, corpi di Auer.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

La CONTA DELLA QUOTA BLASTICA rispetto alla cellularità midollare ha una importanza fondamentale a scopo classificativo e prognostico. Può essere di difficile attuazione per la difficoltà di distinzione tra i blasti e promielociti, soprattutto in caso di granulazione dei primi e di degranulazione dei secondi.

Le caratteristiche dei mieloblasti sono state definite sulla base di caratteristiche nucleari e citoplasmatiche, che includono:

- Alto rapporto nucleo/citoplasma
- Nucleoli facilmente visibili
- Cromatina nucleare fine
- Basofilia citoplasmatica variabile.
- I blasti possono essere granulati o agranulati. Una caratteristica differenziativa rispetto ai promielociti (che possono essere atipici, senza presentare la caratteristica granulazione primaria), è l'assenza dell'area chiara paranucleare interpretabile come espressione dell'apparato del Golgi.

3.2) La colorazione di Perls su esame citologico è mandatoria? Perché?

La colorazione citochimica del Perls per il ferro su esame citologico permette di evidenziare la presenza di sideroblasti ad anello. Si tratta di eritroblasti con un minimo di 5 granuli siderotici a disposizione perinucleare (che circondano almeno 1/3 della circonferenza nucleare). [19,20]

Secondo la WHO 2022 la definizione di MDS con mutazione di SF3B1 riesce ad includere più del 90% delle MDS con ≥5% di sideroblasti ad anello. [4]

Quindi, questa colorazione è **MANDATORIA perché permette di identificare quei pazienti con sideroblasti ad anello pur in assenza della mutazione di SF3B1**, permettendo quindi la diagnosi di una forma specifica di MDS fondamentale anche da un punto di vista terapeutico.

➤ QUESITO 4: La citometria a flusso deve entrare a far parte della diagnostica del paziente con sospetta MDS? Per quali ragioni? In caso di risposta affermativa, quale pannello minimo deve essere utilizzato?

L'esecuzione della citometria nelle MDS può essere utilizzata per:

1. Definire la quota blastica
2. Riconoscere la presenza di alterazioni del percorso maturativo a carico della popolazione granulocitaria e monocitaria attraverso la determinazione dell'espressione asincrona o atipica di antigeni di membrana o citoplasmatici

Non ci sono evidenze definitive che l'utilizzo della citometria aumenti l'accuratezza diagnostica nell'ambito delle MDS a fronte invece di un incremento di utilizzo delle risorse. Pertanto, il Panel considera ***l'utilizzo della citometria nella diagnosi delle MDS NON RACCOMANDATO.***

La citometria a flusso laminare

➔ Se effettuata su **sangue midollare**:

- è **CONSENTITA per definire la quota blastica** con:

- *Pannello minimo di marcatori (CD45, CD33, CD34 e CD117), da ampliare qualora la quota Blastica sia >10% o > 20% alla luce delle nuove classificazioni che definiscono la classe MDS/AML e le forme di AML con blasti > 10%.*
- Eventualmente marcatori linfoidi come CD7, CD5 e CD19 in base al sospetto di Leucemia Acuta.
- Inoltre, sulla base della valutazione morfologica, di una indicazione anatomopatologica e/o dello scatter di una analisi preliminare citometrica, è da considerarsi l'estensione a marcatori di

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

patologia linfoide, laddove siano sospettate, per indagarne la clonalità.

- è **generalmente NON INDICATA per la valutazione della displasia** con lo studio degli antigeni di maturazione; solo in casi selezionati specifici in cui vi sia una particolare expertise laboratoristica, può supportare la definizione di displasia.

Se effettuato su **sangue periferico**:

- è **INDICATO** dopo la diagnosi di MDS a rischio basso, per la ricerca del clone EPN (emoglobinuria parossistica notturna) in presenza di:

- Indici di emolisi alterati
- Ipocellularità midollare
- Clinica suggestiva

➤ **QUESITO 5: La valutazione della citogenetica è un esame mandatorio? Quante metafasi devono essere analizzate perché si ritenga attendibile?**

Le alterazioni citogenetiche sono frequenti e si riscontrano nel 50-60% delle MDS primitive, e nell'80-90% delle forme secondarie. Le alterazioni singole più frequenti sono: del(5q); -7; del(7q); +8; del(20q).

L'esame è **MANDATORIO** per il peso prognostico che le alterazioni citogenetiche possiedono e anche perché il reperto di un'alterazione tipica può supportare la diagnosi di MDS nei casi in cui l'analisi citologica risulti dubbia (NB con le nuove classificazioni del 2022 NON sono più incluse le MDS definite solo da una alterazione citogenetica presuntiva). [4,5]

Perché l'esame sia adeguato, devono essere analizzate almeno 20 metafasi e le alterazioni devono essere descritte secondo la nomenclatura ISCN. [21]

5.1) La valutazione della citogenetica va ripetuta ogni volta che si ripete la valutazione midollare?

La ripetizione dell'esame è utile ad ogni valutazione midollare per il monitoraggio della malattia minima residua e per il possibile aggiungersi di nuove alterazioni non presenti alla diagnosi durante la naturale storia di malattia.

➤ **QUESITO 6: La FISH deve essere impiegata routinariamente? Se sì con quali sonde? La FISH deve essere impiegata in caso di citogenetica non attendibile? Con quali sonde?**

La FISH è una tecnica di citogenetica molecolare che abbina un'analisi del DNA con quella della struttura cromosomica e permette di localizzare la presenza o l'assenza di una specifica sequenza di DNA nella cellula quiescente. È infatti in grado di rilevare anomalie cromosomiche specifiche con valore diagnostico e prognostico. [22]

Per il Panel ***l'utilizzo della FISH nella diagnosi delle MDS è ritenuto NON NECESSARIO e si suggerisce che sia:***

- ***NON INDICATA*** in caso di citogenetica normale
- ***CONSENTITA*** in casi di citogenetica standard ***FALLITA*** (ovvero con assenza di metafasi analizzate o con numero di metafasi insufficienti, ossia inferiore a 20, senza alterazioni riscontrate, o con la sola alterazione -Y)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

Le alterazioni da ricercare in caso di citogenetica fallita sono:

- Cr3, Cr5, Cr7: i più comunemente coinvolti nelle MDS
- Cr17: oltre che consentita nei casi di citogenetica fallita, deve essere ritenuta MANDATORIA nei pazienti con TP53 mutata e/o del(17p), in quanto è indispensabile per definire le forme con mutazione TP53 "multi hit". [4,5]

Inoltre, non vi è evidenza dell'utilità dell'utilizzo della FISH nel monitoraggio durante il trattamento di alterazioni riscontrate in precedenza.

Per quanto riguarda le sonde da utilizzare per la FISH si suggerisce:

- Per la inv(3)/t(3;3) una sonda breakapart per la regione MECOM (EV1)
- Per la Del(5q) un mix di sonde che comprendano le regioni 5q31 e 5q33 e regione di controllo 5p
- Per la Del(7q) un mix di sonde che comprendano le regioni 7q22q31 e 7q36
- Per la Del(17p) una sonda TP53 e regione di controllo

➤ **QUESITO 7: La Biopsia OsteoMidollare (BOM) è mandatoria?**

La BOM è un esame che dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti candidati a un'indagine midollare per citopenia del sangue periferico, ove non siano presenti controindicazioni cliniche all'esame.

Il patologo deve avere informazioni cliniche dettagliate sul caso specifico tramite accesso diretto ai referti delle visite ambulatoriali ematologiche e/o l'adeguata compilazione del modulo di accompagnamento alla richiesta per l'indagine.

La BOM abbina l'esame istologico alle indagini immunoistochimiche e fornisce informazioni utili e spesso complementari rispetto all'esame citologico; in particolare:

-- **CELLULARITA'**: può fornire informazioni più precise rispetto all'esame citologico sulla quantità percentuale della porzione cellulata rispetto alla porzione adiposa. La valutazione di questo parametro consente di definire il sottogruppo delle MDS ipoplastiche. [4, 23]

-- **ALTERAZIONE ARCHITETTURALI E MATURATIVE DELLE TRE LINEE MIDOLLARI**

-- **DISTRIBUZIONE E PERCENTUALE INDICATIVA DELLA QUOTA BLASTICA**

-- **FIBROSI MIDOLLARE**: è l'unico esame in grado di valutare le modificazioni stromali midollari con particolare riferimento a distribuzione e incremento delle fibre reticoliniche ed eventualmente collagene. La valutazione del grado di fibrosi midollare è effettuata in modo standardizzato, in accordo con quanto riportato nella WHO 2017. [24] La presenza di un grado di fibrosi ≥ 2 consente di definire il sottogruppo delle MDS con fibrosi [4].

-- **DIAGNOSI DIFFERENZIALE**: L'esame istologico può permettere di appurare/escludere cause di citopenia diverse dalle MDS (aplasia midollare, disordini linfoproliferativi, metastasi, etc.).

7.1) Quali devono essere i parametri necessariamente enunciati nel referto?

Elenco parametri NECESSARI da enunciare:

- Lunghezza biopsia
- Cellularità globale (in percentuale totale e in rapporto all'età)
- Rapporto mielo-eritroide
- Serie granulocitraria: alterazioni topografiche e maturative
- Serie eritroide: alterazioni topografiche e maturative
- Megacariociti: alterazioni topografiche, citologiche e di distribuzione (eventuale presenza di clusters)
- Cellule CD34+ e CD117+: percentuale rispetto alla cellularità complessiva ed eventuale presenza di clusters (almeno 3 clusters per sezione)
- Componente linfoide: percentuale e distribuzione
- Grado di fibrosi midollare sec WHO 2017

Elenco parametri FACOLTATIVI:

- Immunocolorazione per p53: percentuale di cellule con intensa positività nucleare
- Monociti (valutati con markers immunoistochimici)
- Colorazione di Perls (che non sostituisce il Perls su citologico di aspirato midollare)

➤ **QUESITO 8: Quale o quali indagini devono essere utilizzate per la stima della conta dei blasti midollari? Indicazioni e grado di rilevanza:**

Come già riportato in precedenza, la conta dei blasti midollari è di fondamentale importanza per la diagnosi di MDS, la classificazione e la relativa prognosi.

Le tecniche per il conteggio dei blasti utilizzabili, in ordine di attendibilità e significatività, sono:

1. **Conta da valutazione morfologica su esame citologico midollare:** esame maggiormente affidabile;
2. Conta istopatologica su biopsia osseo-midollare: consente una valutazione della quota blastica basata sia sulla morfologia che sulle indagini immunoistochimiche, con la possibile sovrastima dei blasti equivalenti (promonociti, monoblasti);
3. Citofluorimetria: può essere utilizzata per la conta blastica (vedi quesito 6). Nello specifico, è necessaria una conta cellulare adeguata alla corretta stima della quota blastica. In particolare, la presenza di un quantitativo di cellule nel campione inferiore a 30.000/mcL può essere indice di una possibile diluizione con il sangue periferico che rende la conta inattendibile.

Di conseguenza, **il panel considera NECESSARIO l'utilizzo valutazione morfologica su esame citologico midollare per la conta della quota blastica midollare; l'utilizzo della biopsia osteomidollare e della citofluorimetria, anche in base alla disponibilità, sono da considerarsi di supporto nella conclusione che il paziente abbia o possa sviluppare una MDS, ma in questo contesto diagnostico, potrebbero essere necessarie ripetute indagini sul midollo osseo durante il follow-up per arrivare ad una diagnosi finale di MDS.** [25]

Dato che l'assenza di una adeguata refertazione di un aspirato midollare mette in dubbio la robustezza del percorso diagnostico consegue che **un Centro non in grado di eseguire una corretta valutazione midollare completa di valutazione morfologica su esame citologico non è adeguato a porre diagnosi di MDS** e si rende quindi necessario per questo centro inviare i pazienti con sospetto di MDS ad un centro di riferimento per eseguire una corretta e completa valutazione diagnostica. **Il panel scoraggia e ritiene inadeguata, dato che non soddisfa gli standard minimi richiesti, l'esecuzione di valutazione midollare incompleta e la formulazione di diagnosi approssimative e chiede alla REL il supporto istituzionale per contrastare tale pratica.**

Va ricordato a tal proposito come lo sforzo per un adeguato inquadramento diagnostico di tutti i malati deve essere perseguito con tutti i mezzi scientifici disponibili.

La necessità e il fondamentale ruolo di tale corretto atteggiamento è stata sottolineata e sostenuta anche dal rappresentante della associazione pazienti (AIPASIM).

➤ QUESITO 9: Biologia Molecolare

9.1) Quali sono i geni le cui mutazioni devono essere necessariamente indagate nel caso di sospetto di MDS?

Al fine di ottimizzare risorse e costi, l'esecuzione di test di biologia molecolare dovrebbe essere eseguita successivamente rispetto alla diagnosi di MDS.

In particolare, nelle MDS gli studi di biologia molecolare possono essere eseguiti su sangue periferico o su sangue midollare con risultati sovrapponibili (a differenza delle forme di AML in cui tali test sono mandatori su sangue midollare). Ciò rende più facile l'esecuzione dei test genetici senza dover ricorrere ad un secondo agoaspirato midollare o dover stoccare del materiale in anticipo.

Nelle MDS è MANDATORIA la ricerca di mutazioni dei geni SF3B1 e TP53 per la loro implicazione diagnostica specifica.

Per quanto riguarda i cosiddetti riarrangiamenti e mutazioni somatiche AML-defining (che cioè definiscono la diagnosi di leucemia acuta in caso di blasti midollari superiori al solo 10%), identificate da WHO e ICC o le MDS/AML with myelodysplasia-related mutations, identificate solo da ICC [per la WHO per la diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata alla mielodisplasia (AML myelodysplasia-related) resta necessaria una conta blastica SP o MO >20%] (vedi Tavola A), la letteratura scientifica prodotta finora non giustifica una loro ricerca in tutte le forme MDS. Il panel, quindi, SUGGERISCE l'esecuzione della ricerca di tali riarrangiamenti e mutazioni solo in presenza di una conta blastica nel midollo o nel Sangue periferico $\geq 10\%$, al fine di discriminare tra le entità MDS, MDS/AML e AML.

Tavola A:

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities	Percentage of blasts required for diagnosis
Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>
- APL with other RARA rearrangements: - t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; - t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; - t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; - cryptic inv(17q) or del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; - Other genes rarely rearranged with RARA: TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>
AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>
AML with other KMT2A rearrangements	ND secondo WHO <u>$\geq 10\%$ secondo ICC</u>

AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK:NUP214	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1)	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with other MECOM rearrangements [la ICC specifica che sono incluse: t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.]	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
AML with other rare recurring translocations	ND secondo WHO
AML with mutated <i>NPM1</i>	ND secondo WHO ≥ 10% secondo ICC
Acute myeloid leukaemia with RBM15::MRTFA fusion	≥ 10% secondo ICC ≥ 20% secondo WHO
Acute myeloid leukaemia with NUP98 rearrangement	≥ 10% secondo ICC ≥ 20% secondo WHO
AML with in-frame bZIP <i>CEBPA</i> mutations	≥ 20% secondo ICC e WHO
AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1	≥ 20% secondo ICC e WHO
AML and MDS/AML with mutated <i>TP53</i>	10-19% (MDS/AML) [Entità definite da ICC e NON da WHO] ≥ 20% (AML) per WHO e ICC

9.2) Quando usare metodica di sequenziamento e quando Next Generation Sequencing (NGS)?

La ricerca delle mutazioni somatiche sopra riportate può essere effettuata sia con tecniche di PCR che di NGS, a seconda di expertise e policy dei diversi centri.

La tecnica NGS, però, è la metodica **SUGGERITA** in quanto migliora la sensibilità dell'esame, come anche da indicazioni WHO e ICC. [4,5]

Il panel suggerisce che nell'organizzazione regionale dei laboratori dedicati al NGS si tenga conto delle necessità della tempestività del referto e quindi, anche in un'ottica di sempre maggiore impiego di questa metodica, si possa prevedere espansione dell'attività laboratoristica regionale allo scopo di garantire la fruibilità dei risultati in tempi adeguati.

ESEMPIO DI PANNELLO NGS:

Metodica

Sequenziamento massivo parallelo con pannello genico Oncomine™ Myeloid Assay # su piattaforma Ion Torrent™ S5 ed Ion Chef (ThermoFisher). Il pannello valuta contemporaneamente la presenza di varianti "hotspot" in 23 geni, la presenza di varianti "full gene" in 17 geni e la presenza di fusioni driver in 29 geni.

Elenco dei geni valutati :

Varianti Hotspot (DNA) : ABL1(4-9), BRAF(1-4,6,8,11,15,17,18), CBL(8,9), CSF3R(14,17,18), DNMT3A(11-23), FLT3(8,11,13-16,20,23,24), GATA2(4,5), HRAS(2,3), IDH1(4), IDH2(4), JAK2(12-15), KIT(1,2,8-11,13,17), KRAS(2-5), MPL(3,4,10,12), MYD88(2-5), NPM1(11), NRAS(2-4), PTPN11(3,12-13), SETBP1(4), SF3B1(14-21), SRSF2(1), U2AF1(2,6) e WT1(7,9);

Varianti Full gene (DNA) : ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, ETV6, EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53 e ZRSR2;

Fusioni geniche (RNA) : ABL1, ALK, BCL2, BRAF, CCND1, CREBBP, EGFR, ETV6, FGFR1, FGFR2, FUS, HMGA2, JAK2, KMT2A (MLL), MECOM, MET, MLL10, MLLT3, MYBL1, MYH11, NTRK3, NUP214, PDGFRA, PDGFRB, RARA, RBM15, RUNX1, TCF3 e TFE3;

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

9.3) È raccomandabile ampliare il pannello genico?

Ad oggi non c'è un pannello di geni che può essere considerato il gold standard per lo studio molecolare con tecniche di NGS nei pazienti affetti da MDS; non sono infatti disponibili in letteratura chiare indicazioni al riguardo, al di fuori dell'inclusione delle mutazioni sottolineate precedentemente. I pannelli attualmente utilizzati sono inoltre da considerarsi dinamici; alla luce delle nuove evidenze scientifiche potrebbero infatti, in futuro, subire delle variazioni, con l'inclusione in particolare di nuovi geni che attualmente non vengono analizzati.

Ad esempio, i nuovi score, in particolare l'IPSS M, [26] che si stanno sviluppando e si svilupperanno in futuro includendo le maggiori conoscenze in questo campo, utilizzano pannelli più estesi rispetto a quelli attualmente più facilmente disponibili.

Pur ribadendo l'importanza delle indagini molecolari nell'accuratezza diagnostica e prognostica delle MDS, attualmente l'IPSS M da informazioni che possiamo considerarsi complementari e molto specifiche, così da poter migliorare l'inquadramento prognostico del singolo paziente, soprattutto nei soggetti più giovani e candidabili a trapianto, ma ad oggi non è ritenuto uno score mandatorio al di fuori di protocolli clinici e ricerca scientifica.

Per la diagnosi specifica di MDS:

*L'ESAME MIDOLLARE comprende i seguenti esami **MANDATORI**:*

1. *Esame morfologico su esame citologico**
2. *Colorazione del Perls su esame citologico*
3. *Biopsia osteomidollare*
4. *Citogenetica*
5. *FISH per del(17p) se presente mutazione di TP53*
6. *[Biologia molecolare (NGS e/o PCR - SP o MO) **]*

*E dei seguenti esami **NON MANDATORI**:*

7. *Citofluorimetria*
8. *FISH (fluorescence in situ hybridization)*

* Perché l'esame morfologico possa essere definito ottimale, deve essere eseguita l'osservazione di almeno 300-500 cellule nucleate, che includano almeno 100 eritroblasti, 100 elementi della serie granulocitaria e 30 megacariociti. [17]

** per le indicazioni sull'esecuzione di tale esame: SP o MO e tipologia di esame e timing rispetto alla diagnosi, considerando la complessità dell'argomento si rimanda a i specifici capoversi (QUESITO 9)

7. Classificazioni delle MDS

La nuova classificazione delle MDS fa riferimento alle classificazioni recentemente pubblicate da WHO e ICC sulle neoplasie mieloidi. [4,5]

Qui presentiamo in tabelle la precedente unica classificazione della WHO del 2016 e successivamente le due differenti classificazioni WHO e ICC con le loro differenze maggiormente salienti:

Tabella A. Classificazione WHO 2016

CATEGORIA	DYSPLASTIC LINEAGES	CYTOPENIAS ¹	RING SIDEROBLASTS AS % of BM ERYTHROID ELEMENTS	BM blasts	PB blasts	CYTOGENETICS
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 o 2	<15% / <5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 o 3	1-3	<15% / <5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with ring sideroblasts: and single lineage dysplasia (MD-RSSLD)	1	1 o 2	≥15% / ≥5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
and multilineage dysplasia (MDS-RSMLD)	2 o 3	1-3	≥15% / ≥5% ²	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated Del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or Any	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or Del(7q)
MDS with excess blasts-1 (MDS-EB1)	0-3	1-3	None or Any	5-9%, no Auer rods	2-4%, no Auer rods	Any
MDS with excess blasts-2 (MDS-EB2)	0-3	1-3	None or Any	10-19%, or Auer rods	5-19%, or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)						
with 1% blood blasts	0-3	1-3	None or Any	<5%, no Auer rods	≤1% ³ , no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or Any	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%	<5%, no Auer rods	<1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality

¹ Cytopenias defined as Hb < 10 g/dl, PLT < 100.000/mm³, N < 1800/mm³. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be < 1000/mm³.

² If SF3B1 mutation is present

³ 1% PB blasts must be recorded on at list 2 separate occasions

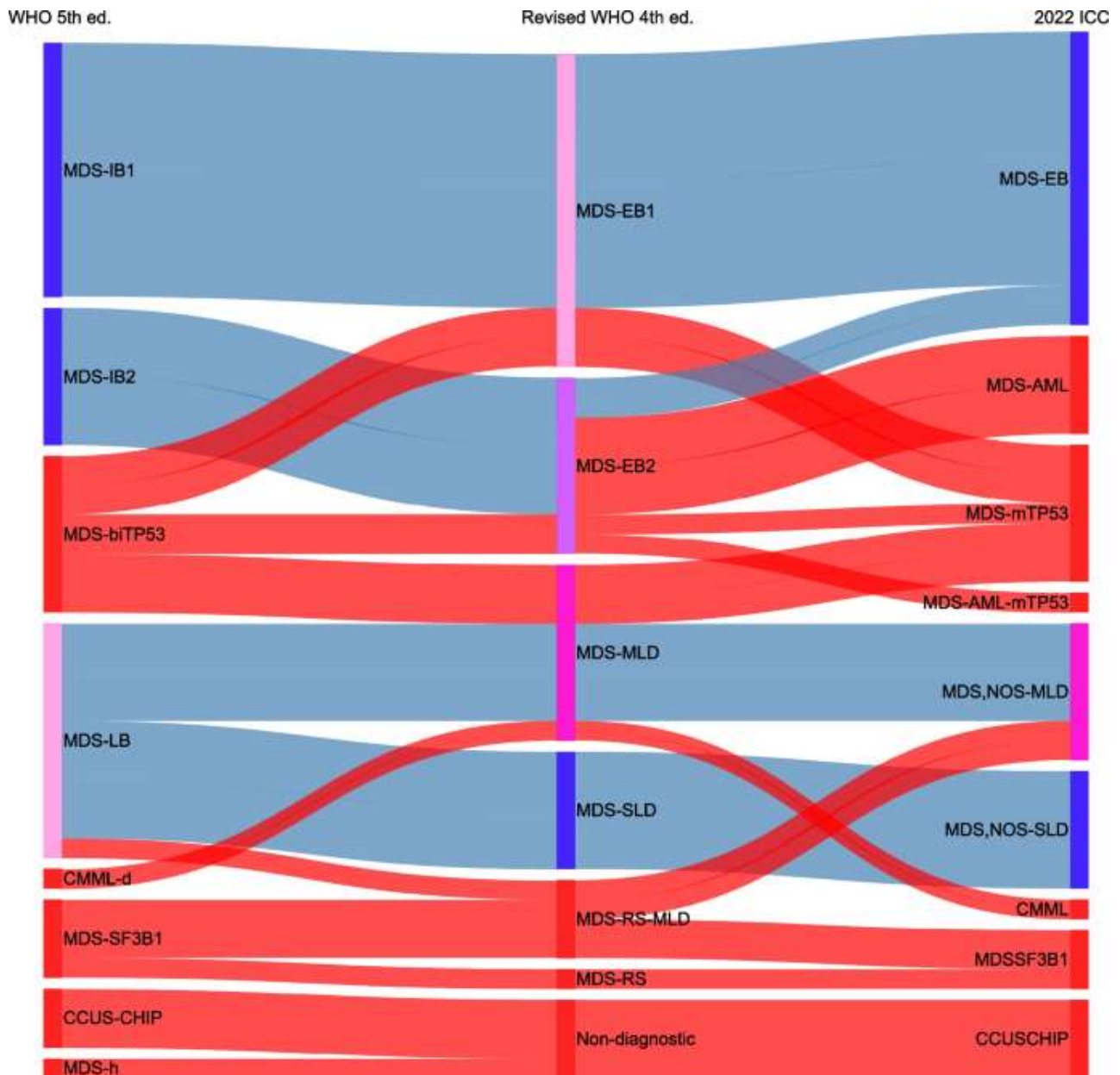
Tabella B. Classificazione WHO 2022.

CATEGORIES	BLASTS	CYTOGENETICS	MUTATIONS
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and SF3B1 mutation (MDS-SF3B1)	<5% BM and <2% PB	Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more TP53 mutations, or 1 mutation with evidence of TP53 copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		
TUTTE DEFINITE DALLA PRESENZA DI ALMENO 1 CITOPENIA + ALMENO 1 DISPLASIA DI LINEA 1) Il rilevamento di ≥15% di sideroblasti ad anello può sostituire la mutazione SF3B1. Terminologia accettabile: MDS with low blasts and ring sideroblasts. 2) Per definizione, cellularità midollare ≤25%, aggiustata per età			

Tabella C. Classificazione ICC 2022.

CATEGORIES	DYSPLASTIC LINEAGES	CYTOPENIAS	CYTOSES	BM and PB BLASTS	CYTOGENETICS	MUTATIONS
MDS with mutated SF3B1 (MDS SF3B1)	Typically >1	>1	0	<5% BM <2% PB	Any, except isolated del(5q), 27/del(7q), abn3q26.2, or complex	SF3B1 (≥10% VAF), without multi-hit TP53, or RUNX1
MDS with del(5q) [MDS-del(5q)]	Typically >1	>1	Thrombocytosis allowed	<5% BM <2% PB	del(5q), with up to 1 additional, except 27/del(7q)	Any, except multi-hit TP53
MDS, NOS with single lineage dysplasia	0	>1	0	<5% BM <2% PB	27/del(7q) or complex	Any, except multi-hit TP53 or SF3B1 (≥ 10% VAF)
MDS, NOS with single lineage dysplasia	1	>1	0	<5% BM <2% PB	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS SF3B1
MDS, NOS with multilineage dysplasia	>2	>1	0	<5% BM <2% PB	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS SF3B1
MDS with excess blasts (MDS-EB)	Typically >1	>1	0	5-9% BM, 2-9% PB	Any	Any, except multi-hit TP53
MDS/AML	Typically >1	>1	0	10-19% BM or PB	Any, except AML defining	Any, except NPM1, bZIP CEBPA or TP53

Tabella D. Differenze delle nuove classificazioni rispetto alla WHO 2016. [27]



 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

8. Riferimenti Bibliografici

1. Malcovati L, et al. Blood. 2013 Oct 24;122(17):2943-64
2. List AF, et al. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2004:297-317.
3. Mayer F, et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9(1): e2017046.
4. Khoury JD, et al. Leukemia (2022) 36:1703–1719.
5. Arber DA, et al. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
6. Badireddy M, et al. Chronic Anemia. StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
7. Joosten E, et al. Gerontology 1992;38(1-2):111-117.
8. Ania BI, et al. J Am Geriatr Soc 1997;45:825-831.
9. Greenberg, P.L. et al. Blood 1997
10. Hellstrom-Lindberg E. Curr Hematol Rep 2003;2(2):122–129.
11. Dale DC, Curr Opin Hematol 23(1):1-4, 2016
12. Schimpff SC, et al. 4th ed. New York: Churchill Livingstone 1995:2667–2675.
13. Greenberg P, et al. Blood 1997;89:2079-2088
14. Stasi S, et al. PLoS Med. 2006 Mar;3(3):e24.
15. Kantarjian H, et al. Cancer 2007;May1;109(9):1705-1714
16. Bick, et al. 1992;6(6):1208
17. Raman BK, et al. Am J Clin Pathol 1989;91:647
18. Linea guida SIE "Trombocitopenia immune dell'adulto"17. Lee et al. Int. Jnl. Lab. Hem. 2008, 30, 349–364
19. Valent P, et al. Leukemia Reserch 2007;31:727-736.
20. Mufti GJ, et al. Haematologica 2008;93(11):1712-1717.
21. Simons A, et al. Cytogenet Genome Res. 2013 Jun 28
22. Bernasconi P, et al. Leukemia. 2003;17(11):2107-2112.
23. Della Porta MG, et al. J Clin Oncol 2009;27:754-762
24. Thiele J et al. Haematologica 90: 1128, 2005
25. Lee, et al. Int. Jnl. Lab. Hem. 2008, 30, 349–364
26. Bernard E, et al. NEJM Evid 2022;1(7)
27. Bruehl FK, et al. J Hematopathol 16, 65–71 (2023)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'Iter Diagnostico nelle MDS	
	Rev 2.0 del Percorso Diagnostico	

Allegato A

 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Sistema Socio Sanitario  Regione Lombardia	I.O.1245.500.CF.All.1 Modulo ricerca anticorpi antineutrofili (GIFT) Rev 3 01/07/2020 Pag 1 di 1 Verifica: RQS L.C. Approvazione: RIPS L.P.
---	--	--

Dipartimento Area dei Servizi
 SC Patologia Clinica - Direttore: dr. Ferruccio Ceriotti Tel. 02 5503 2397
 E-mail: laboratorioanalisi@policlinico.mi.it | pec: laboratorio@pec.policlinico.mi.it
 Servizio di Citofluorimetria – Responsabile dr.ssa Laura Porretti
 Tel. 02 5503 4255 - mail: laura.porretti@policlinico.mi.it

MODULO RICERCA ANTICORPI ANTI-NEUTROFILI

ESAMI EFFETTUABILI SOLO PREVIO APPUNTAMENTO (Tel. 02.5503.4255/6311/4252; fax: 02.5503.4183)

DATI ANAGRAFICI

REPARTO _____ OSPEDALE _____ TELEFONO _____
 COGNOME _____ NOME _____ DATA DI NASCITA _____ M ☐ F ☐
 DIAGNOSI _____
 DA QUANDO E' COMPARSA LA NEUTROPENIA? _____

DATI CLINICI

Trasfusioni no ☐ si' ☐ data ultima _____ emocomponente _____ n. _____ non note ☐
 Gravidanze no ☐ si' ☐ data ultima _____ n. _____
 Sieroprofilassi no ☐ si' ☐
 Figli affetti da MEN no ☐ si' ☐ Trombocitopenia no ☐ si' ☐ Neutropenia neonatale no ☐ si' ☐
 Trapianto no ☐ si' ☐ Se si' quale: _____ Data: _____

EPISODI INFETTIVI, BATTERICI O VIRALI

no ☐ si' ☐ Se si' quali: _____
IN CORSO? no ☐ si' ☐
 Se no, quando?: _____

E' attualmente presente:

Indagini eseguite il: _____
 Anemia no ☐ si' ☐ Hb (g/dl) _____
 Leucopenia no ☐ si' ☐ Leucociti (x10³/μl) _____ Neutrofili (%) _____ Piastrinopenia no ☐ si' ☐
 Reticolocitosi no ☐ si' ☐
 Iperbilirubinemia no ☐ si' ☐
 DIC no ☐ si' ☐
 Epatomegalia no ☐ si' ☐ Splenomegalia no ☐ si' ☐
 Febbre no ☐ si' ☐

FARMACI ASSUNTI NEGLI ULTIMI 6 MESI:

FATTORI DI CRESCITA (G-CSF)	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____
Antinfiammatori	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____
FANS	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____
Steroidi	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____
Antibiotici	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____
Altri	no ☐ si' ☐	Data _____	Dose _____

INDAGINI RICHIESTE

Ricerca anticorpi anti-neutrofili in fluorescenza (TEST DIRETTO IgG e IgM) ☐

Ricerca anticorpi anti-neutrofili in fluorescenza (TEST INDIRETTO) ☐ **REGISTRARE 90.51.2 x2**

CAMPIONI DA INVIARE: Per pazienti adulti: 3 ml di sangue in EDTA; 5 ml di sangue senza anticoagulante; per Pazienti pediatrici: 2 ml in EDTA, 2 ml senza anticoagulante. SERVIZIO DI CITOFUORIMETRIA, PADIGLIONE INVERNIZZI, FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, VIA F. SFORZA 35, 20122 MILANO

Medico richiedente (firma e timbro con matricola)

Data

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA
 Via Francesco Sforza, 28 - 20122 Milano
 Tel. 02 5503.1
www.policlinico.mi.it
 C.F. e P.I. 04724150968

Polo di ricerca, cura
 e formazione universitaria



UNIVERSITÀ
 DEGLI STUDI
 DI MILANO

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

Commissione Malattie Linfoproliferative

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO FOLLOW-UP PAZIENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA/LINFOMA A PICCOLI LINFOCITI

1. AMBITO DI APPLICAZIONE

La presente procedura illustra le varie fasi della gestione del paziente con sospetto diagnostico di/con diagnosi accertata di Leucemia Linfatica Cronica (LLC) o linfoma a piccoli linfociti (SLL, dall'acronimo inglese *small lymphocytic lymphoma*) dal momento della diagnosi al follow-up che può precedere e/o seguire eventuali linee di terapia. Sono utilizzatori della procedura stessa i medici specialisti Ematologi/Oncologi e gli infermieri che afferiscono alle Unità Operative di Ematologia, Reparti di Ematologia e Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale/Interna della Regione Lombardia.

2. RAZIONALE ED OBIETTIVI

La LLC è una malattia linfoproliferativa cronica dei linfociti B CD5+ classificata tra le neoplasie a cellule B mature della classificazione WHO [1]. Essa costituisce il 25% delle leucemie dei paesi occidentali, con un'incidenza annua di circa 2-6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti [2]. Tuttavia, valutando le fasce di età, l'incidenza aumenta con l'avanzare dell'età passando da 5,2 casi/100.000 abitanti tra 55 e 59 anni a 30,4 casi/100.000 tra 80 e 84 anni. È una malattia dell'età avanzata, con una mediana di età d'insorgenza di 72 anni, mentre solo il 10% dei pazienti ha un'età <55 anni [2].

I criteri diagnostici per LLC vengono definiti in base alle linee guida internazionali iwCLL-NCI 2018. È importante differenziare la LLC dalla Linfocitosi B Monoclonale (MBL) ad immunofenotipo LLC-like, condizione che non richiede trattamento ma che nel tempo può evolvere in LLC [3].

Attraverso l'analisi immunofenotipica su sangue periferico in un paziente con linfocitosi è possibile porre anche diagnosi di linfocitosi B monoclonale ad immunofenotipo non LLC-like, nella quale gli antigeni espressi sono simili al profilo dei Linfoma non Hodgkin leucemizzati che devono pertanto essere esclusi.

I soggetti affetti da MBL con immunofenotipo LLC-like o da MBL con immunofenotipo non LLC-like sono esclusi dalla applicazione del presente PDTA.

La modalità di presentazione clinica della LLC è variabile. Nella maggioranza dei casi (circa il 70%) il paziente è asintomatico e la diagnosi viene posta in seguito al riscontro occasionale all'esame emocromocitometrico di linfocitosi. Nei restanti casi la malattia si accompagna a presenza di adenomegalie e/o splenomegalia, di sintomi correlati all'infiltrazione midollare e alla citopenia che ne consegue, o alla presenza di sintomi sistemici. Circa il 70-80% dei pazienti con LLC non richiede trattamento alla diagnosi, ma sarà sottoposto a monitoraggio periodico. Il restante 20-30% dei pazienti richiede terapia dalla diagnosi [4, 5].

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

Nel caso in cui la malattia si presenti essenzialmente con un coinvolgimento linfonodale (presenza di linfadenopatie superficiali o profonde, assenza di citopenia da infiltrato midollare clonale, quota di linfociti B clonali circolanti $<5 \times 10^9/l$) la diagnosi più corretta è quella di SLL. Trattandosi di due forme diverse della stessa malattia le linee guida per la gestione dei pazienti con LLC sono da considerarsi in tutto e per tutto applicabili anche ai pazienti con SLL [1].

Grazie al miglioramento delle terapie specifiche e delle terapie di supporto la sopravvivenza del paziente con LLC è aumentata. In considerazione di ciò e dell'allungamento della aspettativa di vita della popolazione generale, l'incidenza e la prevalenza della patologia sono in aumento, sostenute soprattutto da soggetti anziani e molto spesso affetti da altre patologie concomitanti. La LLC si configura quindi come patologia ad alto impatto sociale ed economico [6].

Allo scopo di ottimizzare sia la gestione clinica del paziente sia il costo economico della stessa, è importante che le procedure diagnostiche ed il monitoraggio del paziente siano condotte in accordo con le Linee Guida/Raccomandazioni nazionali ed internazionali [3, 7, 8, 9, 10].

3. RIFERIMENTI LINEE GUIDA

- Classificazione WHO
Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720–1748.
- Linee guida iwCLL (International Workshop on CLL) 2018
Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* (2018) 131 (25): 2745–2760.
- Linee Guida ESMO (European Society of Medical Oncology) 2021
Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):23-33.
- Linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2023
Horbinski, Craig, et al. "NCCN guidelines® insights: central nervous system cancers, version 2.2022: featured updates to the NCCN guidelines." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 21.1 (2023): 12-20.
- Linee guida ERIC: raccomandazioni analisi sequenza IGHV
Agathangelidis A, Chatzidimitriou A et al. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia.* 2022 Aug;36(8):1961-1968.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

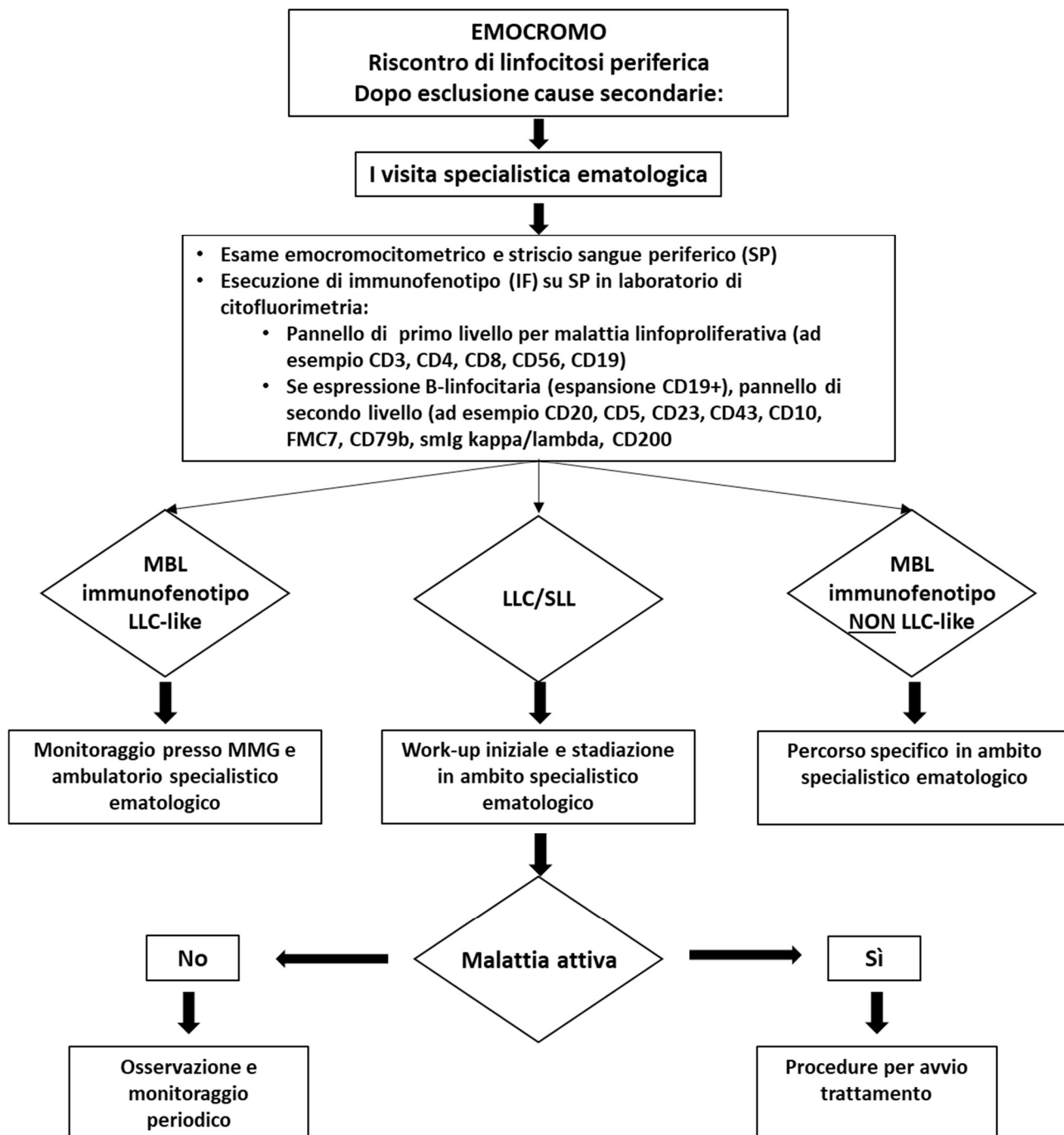
- Linee guida ERIC: raccomandazioni analisi mutazioni *TP53*

Malcikova J, Tausch E, et al. European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC) — TP53 network. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1070-1080

4. Obiettivi del presente documento sono:

- La definizione dell'iter diagnostico del paziente con sospetto diagnostico di LLC
- La definizione dei criteri diagnostici di LLC
- La definizione dei criteri clinico-laboratoristici prognostici e predittivi e la definizione della necessità di iniziare trattamento, delle procedure necessarie alla valutazione iniziale ed al monitoraggio del paziente che necessita di terapia, delle procedure di valutazione iniziale e di monitoraggio del paziente che non riceve terapia

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
---	--	---



 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

5. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

5.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

La definizione diagnostica e la valutazione iniziale della LLC avvengono nella grande maggioranza dei casi in regime ambulatoriale. Il paziente con sospetto diagnostico di LLC accede all'ambulatorio ematologico con impegnativa mutualistica redatta da:

- medico di medicina generale
- medico specialista interno alla struttura ospedaliera
- medico specialista esterno alla struttura ospedaliera

Più raramente il paziente viene inviato dal Medico di medicina generale al Pronto Soccorso. Viene in questo caso richiesta la consulenza specialistica e nel sospetto di LLC il paziente viene prenotato presso l'ambulatorio specialistico ematologico se non è ravvisata la necessità di ricovero in degenza.

Dal momento che la clinica della LLC alla diagnosi è eterogenea, le tempistiche per l'esecuzione della visita e degli accertamenti dal momento del primo contatto dipendono dalla situazione clinica individuale. Come detto in precedenza, al momento della presentazione generalmente il paziente è asintomatico e non vi è urgenza clinica. Posta la diagnosi di LLC, i contatti successivi vengono stabiliti in base alla situazione clinica del paziente.

5.2 Informazione del paziente

In occasione del primo accesso vengono fornite dal medico specialista informazioni sulle ipotesi diagnostiche e sugli esami che dovranno essere eseguiti. In caso sia necessario eseguire mieloaspirato e/o biopsia osteomidollare (vedi oltre) viene fornita al paziente l'informativa specifica predisposta presso ciascun ospedale

5.3 Valutazione diagnostica

La diagnosi di LLC richiede la presenza di una linfocitosi B monoclonale $>5.000/\mu\text{L}$ con linfociti B che esprimono CD5, CD19, CD20 a bassa intensità (dim), CD23, CD43, CD200 e immunoglobuline di superficie a bassa intensità [1,3].

La diagnosi di SLL richiede la presenza di linfadenomegalie, linfociti B monoclonali $<5.000/\mu\text{L}$ e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare [1,3]. La diagnosi va confermata dall'esame istologico della biopsia linfonodale o di lesioni extranodali dove possibile. Nei casi con linfonodi ingranditi ma non sospetti per tumore solido e con una linfocitosi periferica $<5.000/\mu\text{L}$ con immunofenotipo tipico per LLC la biopsia linfonodale può essere omessa [3].

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

È importante differenziare la LLC dalla Linfocitosi Monoclonale a cellule B (MBL) ad immunofenotipo LLC-like, condizione che non richiede trattamento ma che nel tempo può evolvere in LLC. I criteri diagnostici di Linfocitosi Monoclonale a cellule B LLC-like sono:

- o linfociti B clonali con le stesse caratteristiche immunofenotipiche della LLC
ma < 5000/μL per almeno tre mesi
- o negatività per malattia autoimmune o linfoproliferativa
- o esame obiettivo negativo, assenza di anemia e di piastrinopenia

Non è raccomandato eseguire una TC *total-body* nei pazienti alla diagnosi, salvo nei casi di malattia da subito attiva in fase di progressione [1,3].

Non è indicato eseguire biopsia + aspirato midollare nei pazienti alla diagnosi. La valutazione midollare è indicata nei casi in cui siano presenti delle citopenie, per le quali sia necessario chiarire se siano dovute a infiltrazione midollare di LLC, cause autoimmuni o altre malattie ematologiche quali ad esempio le sindromi mielodisplastiche o le leucemie acute [1,3]. La valutazione midollare può essere considerata come esame di stadiazione prima del trattamento,

5.3.1 **Accertamenti alla prima visita considerati indispensabili:**

- o Raccolta dell'anamnesi (con particolare riferimento alla storia di infezioni e di altre neoplasie), valutazione comorbidità, farmaci concomitanti
- o Esame obiettivo con valutazione dei parametri biometrici e vitali.
- o Emocromo completo con formula, con valutazione morfologica del sangue periferico
- o LDH, elettroforesi proteica, creatinina, AST, ALT, Bilirubina totale e diretta
- o Immunofenotipo su sangue periferico eseguito da personale esperto nella diagnosi di malattie linfoproliferative secondo un metodo standardizzato.
- o Biopsia linfonodale o di lesioni extranodali in caso di sospetto di SLL

5.3.2 **Accertamenti alla seconda valutazione (o nel corso del follow-up) una volta stabilita la diagnosi**

- Raccomandati
 - o Beta2-microglobulina sierica, glicemia, sierologia per HBV, HCV, HIV, dosaggio IgG, IgA, IgM, test di Coombs diretto, immunoelettroforesi
 - o Radiografia del torace standard
 - o Ecografia addome.
- Indispensabili se clinicamente indicati
 - o Reticolociti, aptoglobina (nel sospetto di una emolisi autoimmune)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

- TAC collo torace/addome con mezzo di contrasto (salvo controindicazioni, in caso di malattia attiva)
- Biopsia osteomidollare (solo in casi particolari come per es. citopenia marcata)
- Biopsia linfonodale in caso di sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado (Trasformazione di Richter)
- PET solo in caso di sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado (Trasformazione di Richter) per identificare la sede più idonea per eventuale biopsia linfonodale

6. Inquadramento prognostico

La variabilità del decorso clinico rende necessario lo studio alla diagnosi dei parametri clinici e biologici di significato prognostico. Ciò serve per adeguare la gestione clinica del paziente (modalità e tempistica del monitoraggio) e la strategia terapeutica alla aggressività della malattia. Il primo parametro prognostico che deve essere obbligatoriamente definito è lo stadio clinico. Vi sono due differenti sistemi di stadiazione entrambi basati sull'esito dell'emocromo e la valutazione all'esame obiettivo: il sistema di Rai [11] (1975, più utilizzato negli USA) ed il sistema di Binet [12] (1977, più utilizzato in Europa) (Tabella 1).

Tabella 1 Stadiazione clinica Rai e Binet.

STADIAZIONE RAI		STADIAZIONE BINET	
0	linfocitosi > 15.000/mmc	A	linfocitosi e <3 stazioni nodali*
I	linfocitosi + linfonodi	B	linfocitosi + >3 stazioni nodali*
II	linfocitosi + epato-splenomegalia	C	anemia <10 g/dl e/o piastrinopenia <100.000/mmc
III	anemia < 11 g/dl		
IV	piastrinopenia < 100.000/mmc		

** le stazioni linfonodali comprendono i linfonodi del collo (compreso l'anello di Waldeyer), ascellari, inguinali, il fegato e la milza.*

Tali schemi valutano sostanzialmente la massa tumorale e la presenza di insufficienza midollare da infiltrazione leucemica. Ogni categoria prognostica così definita si associa ad una diversa sopravvivenza. Sebbene tuttora validi ed utilizzati questi schemi di stadiazione clinica presentano dei limiti importanti, soprattutto non discriminano l'ampia eterogeneità clinica degli stadi iniziali (A secondo Binet, 0-II secondo Rai) e l'impatto delle nuove terapie target sulla sopravvivenza indipendentemente dallo stadio.

Sono stati identificati determinati fattori biologici con valenza prognostica. Tra questi, il più consolidato è lo stato mutazionale della regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV). Lo stato non mutato dei geni IGHV infatti, secondo numerosi studi pubblicati, si associa ad un più breve tempo alla progressione. Anche la categorizzazione basata sulla FISH riveste significato prognostico in quanto la presenza di del(17p) (con conseguente delezione del gene *TP53*) si associa a un più breve tempo al trattamento e peggiore prognosi anche

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

dopo introduzione degli agenti target. Al contrario la presenza in FISH di del(13q) si associa ad un esito più favorevole.

Secondo le linee guida internazionali, l'esecuzione dei test per la determinazione dello stato mutazionale dei geni IGHV, l'analisi FISH (pannello LLC: probes per del11q, del13q, trisomia 12 e del17p) e la ricerca di mutazioni di *TP53* sono indispensabili solo nel momento in cui si deve iniziare il trattamento.

Sebbene quindi strettamente necessari solo per impostare il programma terapeutico, la loro esecuzione precoce rispetto all'inizio del trattamento non appare censurabile se può aiutare ad impostare un monitoraggio con intervalli adeguati fra i controlli, che comunque dovrebbero prima di tutto essere basati sulla clinica.

Esistono altri fattori clinici e biologici che possono condizionare la prognosi dei singoli soggetti [1-3]. I fattori clinici che hanno dimostrato un impatto significativamente sfavorevole comprendono lo stadio avanzato, sesso maschile, età >65 anni, scarso performance status (ECOG>1), il numero delle comorbidità, ridotta funzionalità renale (Cl. Creatina <70 ml/min), tempo di raddoppiamento della conta linfocitaria (LDT) <6 mesi, β_2 -microglobulina >3,5 mg/L. Altri fattori biologici che sono stati oggetto di numerose analisi, validazioni e combinazioni al fine di identificare dei modelli prognostici sono ATM [del(11q22-23)], cariotipo complesso (definito nella LLC come la presenza di 5 o più anomalie cromosomiche [13]) o mutazioni di geni identificate con le nuove metodiche di sequenziamento (ad esempio *NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88* e *BIRC3*) [1-3]. Da un punto di vista prognostico, pur essendo il CLL-IPI [14] (Table 2) quello maggiormente utilizzato, questo score prognostico ha un'utilità limitata con i nuovi farmaci, in quanto sviluppato e validato in era di chemio-immunoterapia.

Table 2. CLL-IPI

Prognostic factor	Points
Del17p on FISH or <i>TP53</i> mutation	4
Unmutated <i>IGHV</i> genes	2
Serum β_2 microglobulin >3.5 mg/L	2
Rai stage I-IV	1
Age >65 years	1

Cumulative CLL-IPI score	Risk category	5-year TFS ^a
0-1	Low risk	78%
2-3	Intermediate risk	54%
4-6	High risk	32%
7-10	Very high risk	0%

FISH fluorescence in situ hybridization, *IGHV* immunoglobulin heavy chain gene, *TFS* treatment-free survival

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

7. Informazioni al paziente

Tutti i pazienti devono firmare il consenso al trattamento dei dati del proprio presidio ospedaliero, essere informati sulla propria diagnosi, la prognosi, le indicazioni al trattamento e/o alla sola osservazione.

Al termine del percorso di valutazione diagnostica e prognostica il Medico raccoglie la documentazione clinica del paziente, viene quindi redatta lettera al Medico curante in cui si indicano la diagnosi, i risultati degli esami eseguiti, le caratteristiche prognostiche, le eventuali indicazioni di controlli e/o terapeutiche in caso la malattia sia attiva.

8. Approccio clinico/terapeutico del paziente con LLC/SLL

Circa il 70-80% dei pazienti alla diagnosi di LLC non richiede trattamento, ma sarà sottoposto a monitoraggio periodico presso il MMG e/o presso l'ambulatorio specialistico ematologico.

Il trattamento sarà iniziato se e quanto saranno presenti i criteri di progressione di malattia definiti da iwCLL 2018. (Allegato A)

8.1 Gestione della malattia in stadio iniziale

Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai senza evidenza di malattia attiva.

Precedenti studi hanno dimostrato che il trattamento precoce con farmaci chemioterapici e inibitore covalente del BTK, ibrutinib, non migliorano la sopravvivenza dei pazienti con LLC in stadio iniziale [15, 16] per cui l'approccio standard dei pazienti con malattia in fase iniziale rimane ad oggi l'osservazione, cosiddetta "watch and wait strategy", con controlli clinici e bio-umorali ogni 3-6 mesi a seconda del burden di malattia [1,3-4], eventuale ecografia addome a cadenza annuale o secondo necessità clinica. Data l'assenza di studi clinici per i pazienti con SLL localizzato in stadio iniziale, le indicazioni di follow-up in questi pazienti dovrebbero seguire quelle della LLC [3]. Nell'allegato B sono riportati i controlli clinici da effettuare nei pazienti con malattia che richiede solo osservazione.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

ALLEGATO A: Criteri di Indicazione al Trattamento

L'indicazione al trattamento è definita dalla presenza di una MALATTIA ATTIVA

La malattia si definisce attiva se è presente almeno una delle seguenti condizioni (IWCLL2008):

- Progressiva citopenia (anemia e/o piastrinopenia) da infiltrazione midollare di malattia (stadio C di Binet; stadi III-IV di Rai)
- Splenomegalia massiva (almeno 6 cm dal margine costale) o progressiva o sintomatica
- Massive linfadenopatie (almeno 10 cm di diametro massimo) o adenopatie progressive o sintomatiche
- Linfocitosi progressiva con un incremento dei linfociti > 50% in due mesi o un raddoppiamento dei linfociti in un tempo inferiore ai 6 mesi in pazienti con una conta linfocitaria iniziale > 30.000/ μ l.
- Anemia o piastrinopenia autoimmune non responsive al trattamento steroideo o ad altre terapie standard
- Sintomi sistemici definiti dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
 - calo ponderale $\geq 10\%$ nei 6 mesi precedenti;
 - ECOG PS >2;
 - febbre per più di 2 settimane senza evidenza di infezione
 - sudorazioni notturne per più di un mese senza evidenza di infezioni.

In assenza delle suddette condizioni si definisce la malattia come non attiva

Le stesse indicazioni valgono in caso di progressione di malattia dopo una precedente linea di terapia.

Il valore assoluto della linfocitosi, indipendentemente dalla conta, non rappresenta di per sé indicazione all'inizio del trattamento. Non rappresentano inoltre indicazione alla terapia la presenza di una o più componenti monoclonali, l'ipogammaglobulinemia né la diatesi infettiva.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

ALLEGATO B

Controlli clinici per pazienti in osservazione

prestazione	timing
Visita ematologica + emocromo	Ogni 3-6 mesi
Ecografia addome	Ogni 12 mesi
Dosaggio immunoglobuline LDH, beta2MG	Ogni 12 mesi
Reticolociti, test di Coombs, LDH, bilirubina (totale e frazionata), aptoglobina Ferro, ferritina, transferrina/sangue occulto Dosaggio folati e B12	In caso di citopenia

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Linee d'indirizzo per l'inquadramento diagnostico e il follow-up dei pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma a piccoli linfociti	

Bibliografia

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720–1748.
2. Cancer Stat Facts: Leukemia—chronic lymphocytic leukemia (CLL). National Cancer Institute. Published 2022. Accessed August 07, 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
4. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-1869.
5. Brieghel C, Galle V, Agius R, et al. Identifying patients with chronic lymphocytic leukemia without need of treatment: end of endless watch and wait? *Eur J Haematol*. 2022;108(5):369-378.
6. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia-the Burden of Novelty. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Aug;13(4):237-243.
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33.
8. Horbinski, Craig, et al. "NCCN guidelines® insights: central nervous system cancers, version 2.2022: featured updates to the NCCN guidelines." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 21.1 (2023): 12-20.
9. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A et al. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022 Aug;36(8):1961-1968.
10. Malcikova J, Tausch E, et al. European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC) — TP53 network. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1070-1080.
11. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46: 219-234.
12. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981; 48: 198-204.
13. Baliakas P, Jeromin S, et al. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133: 1205-1216.
14. International CLL IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 779-790.
15. Muchtar E, Kay NE, Parikh SA. Early intervention in asymptomatic chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19: 92-103.
16. Langerbeins P, Zhang C, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139: 177-187.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

Commissione Malattie Linfoproliferative

FOLLOW-UP NEI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA IN PRIMA REMISSIONE COMPLETA o GESTITI CON UN APPROCCIO INIZIALE "WATCH and WAIT" (WW)

La seguente linea d'indirizzo si applica ai pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin e dai principali sottotipi di Linfoma non Hodgkin che ottengono la Remissione Completa (RC) dopo terapia di prima linea, o gestiti con un approccio iniziale "watch and wait" (WW) (che non hanno iniziato un trattamento specifico entro 3 mesi dalla diagnosi), non inseriti in trials clinici che prevedono una linea di condotta specifica da seguire.

Gruppo di lavoro:

Responsabili Commissione: Luca Arcaini (Pavia), Armando Santoro (Humanitas), Alessandra Tucci (Brescia)

Area tematica linfoma di Hodgkin: Alessandro Re (responsabile area tematica - Brescia), Silvia Bolis (Monza), Silvia Franceschetti (Legnano), Manuel Gotti (Pavia), Michele Merli (Varese), Francesca Ricci (Humanitas), Chiara Rusconi (INT), Simonetta Viviani (IEO), Vittorio Zilioli (Niguarda)

Area tematica linfomi aggressivi: Enrico Derenzini (responsabile area tematica - IEO), Monica Balzarotti (Humanitas), Anna Maria Barbui (Bergamo), Benedetta Bianchi (Varese), Caterina Cecchetti (Busto Arsizio), Anna Doderò (INT), Michela Draisci (Legnano), Manuel Gotti (Pavia), Chiara Pagani (Brescia), Emanuele Ravano (Niguarda), Francesca Rossi (Policlinico), Luisa Verga (San Gerardo)

Area tematica linfomi indolenti: Marzia Varettoni (responsabile area tematica - Pavia), Lorena Appio (Busto Arsizio), Monica Balzarotti (Humanitas), Anna Maria Barbui (Bergamo), Ivana Casaroli (Monza), Silvia Franceschetti (Legnano), Annamaria Frustaci (Niguarda), Michele Merli (Varese), Cristina Muzi (Niguarda), Paulina Nierychlewska (IEO)

Scopi del documento

- Identificazione precoce della recidiva o progressione di malattia
- Identificazione precoce degli effetti avversi a medio e lungo termine potenzialmente correlabili alla terapia effettuata
- Identificazione dei pazienti in RC di malattia e prolungata remissione che possono essere riaffidati per il follow-up al Medico di Medicina Generale (MMG)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

Introduzione

Non essendo disponibili studi prospettici controllati sul follow-up dei pazienti e sul monitoraggio degli effetti tardivi della terapia, le raccomandazioni sul controllo periodico dei pazienti sono basati sui pochi dati a disposizione di casistiche non controllate, e principalmente sulla pratica clinica e l'opinione degli esperti (linee guida internazionali) ^{1,2,3,4}. Inoltre, il programma di follow-up deve essere individualizzato in base alle caratteristiche del paziente, come età, stadio della malattia, terapia ricevuta, eventuali fattori di rischio aggiuntivi.

Scopo principale è l'identificazione precoce sia di un'eventuale recidiva di malattia, sia delle complicanze a lungo termine.

E' auspicabile una stretta collaborazione tra il MMG ed il centro specialistico, al fine di ottimizzare il percorso di cura del paziente nel lungo periodo, nell'ottica di una corretta gestione delle risorse. Al MMG, nel caso di riaffido del paziente per la prosecuzione del follow up, verranno fornite tutte le indicazioni necessarie (vedi ALLEGATO 1 - Lettera per il Curante). Una copia della lettera al MMG verrà conservata presso il reparto di Ematologia nella cartella del paziente.

Il centro Ematologico di riferimento dovrà assicurare una visita ematologica in caso di modifiche cliniche riportate dal MMG, con tempistica adeguata all'urgenza clinica (via preferenziale di contatto attraverso mail, help desk...).

1) Il rischio di recidiva

Studi retrospettivi hanno mostrato che non ci sono differenze di outcome tra pazienti con recidiva individuata mediante follow-up clinico oppure mediante follow-up strumentale ^{5,6}.

Alla luce di tutto ciò, le raccomandazioni più recenti, come riportato dalla cosiddetta "Lugano Classification", pubblicata nel 2014⁷, scoraggiano l'utilizzo di metodiche strumentali nel follow-up dopo i primi 2 anni dalla RC, soprattutto nei linfomi aggressivi e nei linfomi di Hodgkin. In particolare, l'utilizzo della FDG-PET è gravato da un'incidenza elevata di falsi positivi ed è altamente sconsigliata come metodica da utilizzare nel follow up.

2) Gli effetti collaterali a lungo termine

I pazienti in RC duratura presentano un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare alcune patologie come effetti collaterali tardivi del trattamento; il problema è particolarmente rilevante in pazienti giovani sottoposti a chemio-radioterapia⁸. Le patologie più frequentemente riportate in letteratura sono:

- a. Neoplasie secondarie: per quanto riguarda i tumori solidi (principalmente tumori polmonari e carcinoma della mammella^{9,10}) l'incidenza incrementa nel tempo, è soprattutto rilevante dopo i primi 10 anni di follow-up ed è pari al 43.6% dopo 40 anni di osservazione. L'utilizzo di Radioterapia (RT) e di agenti alchilanti sembrano essere i maggiori responsabili di queste complicanze (con fattori di rischio aggiuntivi, quali il fumo). I pazienti trattati per linfoma di Hodgkin hanno un rischio 10 volte

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

più elevato della popolazione generale per neoplasie della tiroide, sarcomi dei tessuti molli, mesoteliomi, e Linfomi non-Hodgkin. Inoltre, presentano un rischio 5-10 volte più elevato di neoplasie dell'esofago, dello stomaco, del colon, dei polmoni e di leucemie/sindromi mielodisplastiche. La chemioterapia sembra essere il principale fattore di rischio per lo sviluppo di Linfomi non Hodgkin, mielodisplasie e leucemie acute¹¹.

- b. Malattie cardiovascolari: l'incidenza cumulativa di problematiche cardiovascolari (cardiomiopatie, scompenso cardiaco, anomalie valvolari, coronariche, del pericardio o di conduzione) è pari al 50% dopo 40 anni di osservazione, ed appare correlata all'utilizzo di RT e/o antracicline. Anche in questo caso le abitudini di vita, come il fumo, e gli altri fattori di rischio noti per patologie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia) giocano un ruolo in senso peggiorativo sulla possibile incidenza di queste complicanze, il cui rischio di insorgenza incrementa ulteriormente 5-10 anni dopo il termine delle terapie per il linfoma¹².
- c. Disfunzioni polmonari: fibrosi polmonare e ridotta funzionalità polmonare possono insorgere anche precocemente durante e dopo l'utilizzo della Bleomicina e sono facilitati dall'uso della radioterapia e dall'abitudine al fumo
- d. Ipotiroidismo: principalmente secondario all'utilizzo della RT sul mediastino e/o sul collo¹³
- e. Infertilità: correlabile soprattutto all'utilizzo di agenti alchilanti¹⁴.

Bibliografia

1. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, et al. B-cell lymphomas, version 5.2021. Featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2021
2. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022; 20(4): 322-334
3. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 4)
4. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis. Ann. Oncol. 2020; 31(1): 17-29
5. El-Galaly TC, Mylam KJ, Bøgsted M, et al. Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: a review of 258 patients with relapsed aggressive non-hodgkin and hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2014; 89(6): 575-580
6. Gandikota N, Hartridge-Lambert S, Migliacci JC, et al. Very low utility of surveillance imaging in early-stage classic Hodgkin lymphoma treated with a combination of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and radiation therapy. Cancer. 2015;121(12):1985-1992

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 3059-3068
8. Minoia C, Gerardi C, Allocati E, et al. The Impact of Healthy Lifestyles on Late Sequelae in Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers (Basel). 2021; 13(13): 3135
9. Howell SJ, Searle C, Goode V, et al. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. Br J Cancer. 2009; 101: 582-588
10. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, et al. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2013; 14: 621-629
11. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2015; 373(26): 2499-2511
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022; 43(41): 4229-4361
13. Di Molfetta S, Daniele A, Gerardi C, et al. Late Endocrine and Metabolic Sequelae and Long-Term Monitoring of Classical Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survivors: A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers (Basel). 2022; 14(6): 1439
14. Viviani S, Caccavari V, Gerardi C, et al. Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin' Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi 2021; 13(2): 2881

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

Raccomandazioni per il follow up del linfoma

Tenendo in considerazione tutti gli elementi sopraesposti, vengono date di seguito indicazioni relative al follow up dei principali sottotipi di linfoma, che possono differire per le peculiarità cliniche dei singoli gruppi di patologie.

Il follow up inizia dal giorno in cui si definisce la remissione completa della malattia (giorno 0) o dal giorno della diagnosi per i pazienti in WW.

1) Linfoma di Hodgkin

i) Introduzione

Il linfoma di Hodgkin classico (cHL) rappresenta circa l'1% di tutte le neoplasie. Il raggiungimento della RC in I linea si ottiene circa nell'80% dei casi. Il 15-20% di essi recidiva durante il follow-up, prevalentemente entro i 5 anni¹. In considerazione dei favorevoli dati di outcome raggiunti e della elevata incidenza nei soggetti di giovane età, è di particolare importanza in questa patologia focalizzare il follow up alla individuazione precoce di eventuali complicanze a lungo termine^{2,3,4,5}.

ii) Follow up (dal raggiungimento della RC)

+ 3 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**

Casi particolari: Per i pazienti che alla PET di rivalutazione finale presentano una captazione residua con Deauville score 3 è consigliabile un monitoraggio con TAC con mdc a +3 mesi; in assenza di evoluzione del quadro, i pazienti possono proseguire il follow-up come definito per gli altri pazienti; se incremento dimensionale di una o più lesioni, escono da questa procedura ed eseguono gli accertamenti/controlli più adeguati al caso specifico

+ 6 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- Rx Torace + ecografia addome completo
o TAC Collo-Torace-Addome-Pelvi (CT-CTAP)

+ 9 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**

+ 12 mesi:

- visita ematologica*

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

- esami ematochimici**
- Rx Torace + ecografia addome completo
o TAC Collo-Torace-Addome-Pelvi (CT-CTAP)

+ 18 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**

+ 24 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- Rx Torace + ecografia addome completo
o TAC Collo-Torace-Addome-Pelvi (CT-CTAP)

+ 30 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**

+ 36 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**

Il 4° e 5° anno i controlli proseguiranno ogni 12 mesi secondo le indicazioni del terzo anno.

(in occasione delle visite di controllo dal mese +30 al mese +60 eventuale RX torace + ecografia addome potranno essere prescritte sulla base delle caratteristiche del singolo paziente)

Dal 5° anno: i pazienti in RC continuativa possono essere riaffidati al MMG per la prosecuzione dei controlli. Il riaffido può essere fatto anche più precocemente, ad esempio dopo il secondo anno, qualora esistano condizioni idonee ed accordi precisi con il MMG.

* esame obiettivo con particolare attenzione alla valutazione delle principali stazioni linfonodali superficiali (collo, ascelle, inguini) e addome (fegato e milza)

** emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, esame chimico-fisico delle urine, VES

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

Bibliografia

1. Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, et al. Late relapse of classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group hd7 to hd12 trials. J Clin Oncol 2017; 35: 1444-1450
2. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 2014(1): 488-494
3. Ng AK, Van Leeuwen fe. Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance. Semin Hematol. 2016; 53(3): 209-215
4. Nijdam A, Dekker N, Aleman BMP, et al. BETER consortium. Setting up a national infrastructure for survivorship care after treatment for Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019; 186: e103-e108
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma Version 2.2023

2) Linfomi aggressivi: B diffusi a grandi cellule e high grade, primitivi mediastinici (PMBCL), Burkitt

i) Introduzione

È dimostrato che la maggior parte delle recidive si verificano entro 24 mesi dal termine della terapia di prima linea e che i pazienti che raggiungono una EFS24 (sopravvivenza libera da eventi a 2 anni) hanno una probabilità di sopravvivenza comparabile a quella della popolazione generale di pari età¹.

Evidenze scientifiche dimostrano che dopo tale periodo, la probabilità di individuare una recidiva precoce di malattia con una strategia basata sui controlli periodici programmati sia estremamente bassa ^{2,3}.

ii) Follow up

+ 3 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

+ 6 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo + Rx torace

(CT-CTAP in pazienti eventualmente elegibili a CAR-T al fine di incrementare la rilevazione di recidive precoci per un avvio tempestivo della procedura)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

+ 9 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

+ 12 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo + Rx torace

(CT-CTAP in pazienti eventualmente elegibili a CAR-T)

+ 18 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

+ 24 mesi:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo + Rx torace

Dal terzo e fino al 5° anno i controlli proseguiranno ogni 6 mesi secondo le indicazioni del secondo anno. Dal 3° anno c'è la possibilità di riaffido al MMG che dovrà seguire le stesse indicazioni.

Nel caso di linfomi trasformati si consiglia di proseguire il follow up presso il centro fino al 5° anno per il rischio di recidive tardive (> 24-36 mesi) con istologia indolente

* esame obiettivo con particolare attenzione alla valutazione delle principali stazioni linfonodali superficiali (collo, ascelle, inguini) e addome (fegato e milza)

** emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, esame chimico-fisico delle urine

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

Bibliografia

1. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2014; 32(10): 1066-1073
2. Cohen JB, Behera M, Thompson CA et al. Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 129 (5): 561–556
3. NICE guidelines 2016

3) Linfomi indolenti

Non tutti i pazienti con linfoma indolente hanno la necessità di iniziare un trattamento nel momento della diagnosi, ma possono essere osservati per un periodo più o meno lungo seguendo la cosiddetta strategia “watch and wait” (WW).

Le indicazioni di follow up potranno pertanto differire non solo in funzione del tipo istologico, ma anche in funzione dell’approccio clinico

a) Linfoma follicolare

i) Introduzione

I linfomi follicolari (FL) sono il 2° più frequente sottotipo di linfoma non-Hodgkin (NHL) del mondo occidentale, con un’incidenza di 5 casi/100.000, rappresentando circa il 35 % del totale dei NHL e il 70% dei NHL indolenti. La nuova classificazione WHO22 ha abolito la necessità del grading (G1, G2, G3) e raggruppato i FL nella categoria classic FL (cFL), considerando a parte i “large cell FL (FLBL)” e i “FL with uncommon features “uFL”. Dal punto di vista del follow up, così come dell’approccio diagnostico, di stadiazione e terapeutico specifico, non ci sono al momento evidenze per cui le 3 categorie vadano considerate diversamente.

ii) Monitoraggio del paziente in WW

Al momento della diagnosi circa il 20% dei pazienti presenta caratteristiche di estensione di malattia per cui non si rende necessario l’avvio a un trattamento immediato secondo i criteri SIE/GELF.

In questo tipo di paziente è indicato:

A 3-4 mesi dalla definizione diagnostica:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- TAC torace addome pelvi +/- della sede/i interessate/i

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

ogni 3- 4 mesi nel primo anno e successivamente **ogni 6 mesi**

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo
- indagini mirate su eventuali sedi extranodali

iii) **Monitoraggio del paziente in RC dopo terapia di prima linea**

Ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni, **Ogni 6 mesi** dal 3° al 5° anno, **Ogni 12 mesi** dal 6° al 10° anno:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo +/- Rx torace
- indagini mirate su eventuali sedi extranodali

* esame obiettivo con particolare attenzione alla valutazione delle principali stazioni linfonodali superficiali (collo, ascelle, inguini) e addome (fegato e milza)

**emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, esame chimico-fisico delle urine

Bibliografia

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S: Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. An Oncol 2021; 32:298
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-cell lymphomas, version 5.2023. Featured updates to the NCCN guidelines
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 1–29.
4. Freedman A, Jacobsen E: Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2020; 95: 316–327
5. Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L: Watchful Waiting in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma in the Rituximab Era: Results of an F2-Study Database. J Clin Oncol 2012; 30: 3898

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

b) Linfomi della zona marginale (MZL)

I MZL sono il 2° più frequente sottotipo tra i linfomi non-Hodgkin (NHL) indolenti e comprendono 3 sottotipi principali, extranodale (EMZL), splenico (SMZL) e nodale (NMZL). Complessivamente i MZL rappresentano circa il 7% dei NHL. La nuova classificazione WHO22 ha identificato un quarto sottotipo, definito linfoma della zona marginale primitivamente cutaneo (PCMZL). Il sottotipo più frequente è quello extranodale (70%), seguito da quello splenico (20%) e nodale (10%). Fra tutti i sottotipi quello caratterizzato dalla prognosi migliore è il EMZL gastrico (OS a 10 anni 83.1%), seguito dal EMZL non-gastrico (OS a 10 anni 77.3%), dallo SMZL (OS a 10 anni 68.5%), mentre la prognosi più sfavorevole è quella mostrata dal NMZL.

I differenti sottotipi di MZL richiedono approcci diagnostici, di stadiazione e terapeutici specifici. Anche le strategie di monitoraggio dei pazienti in WW e di quelli in follow-up clinico dopo terapia di prima linea (antibiotica, antivirale, locale, o sistemica) sono estremamente differenziate e specifiche.

i) EMZL gastrico

L'esame fondamentale per il follow-up dopo terapia antibiotica eradicata l'*Helicobacter Pylori* (HP) o radioterapia (RT) è costituito dalla esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con biopsie multiple, la cui frequenza si stabilisce in base all'esito della prima rivalutazione con EGDS (+3-6 mesi) e del riscontro dell'avvenuta o meno eradicazione di HP.

Se RC istologica:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo
- EGDS

ogni 6 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 12-18 mesi

Se persistenza istologica di malattia (in assenza di progressione o di malattia sintomatica):

- EGDS ogni 4-6 mesi fino a ottenimento di RC (attendendo almeno 12 mesi prima di iniziare un nuovo trattamento in caso di persistenza di malattia asintomatica)
- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

ogni 6 mesi nei primi 2 anni, quindi ogni 12-18 mesi

Nei pazienti con EMZL gastrico HP+ è riconosciuto un aumentato rischio di adenocarcinoma gastrico, che supporta la prosecuzione nel tempo di monitoraggio EGDS. Tuttavia, in caso di rapida eradicazione di HP e in assenza di alterazioni epiteliali displastiche, si può considerare ragionevole limitare l'esecuzione di EGDS oltre i 5 anni.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

ii) **Linfoma della zona marginale extranodale non-gastrico**

I MZL extranodali non-gastrici possono interessare numerosissime sedi extranodali, tra cui le principali sono: intestino tenue, colon, ghiandole salivari, annessi oculari (OAMZL), polmone, mammella, tiroide, meningi (dura mater), cute/sottocute (PCMZL). Ciascuna sede richiede esami specifici per la stadiazione e per il monitoraggio (es: RMN per annessi oculari e dura, TAC per polmone, RMN o TAC per mammella).

Il follow up prevede:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

ogni 6 mesi nei primi 2 anni (RMN o TAC a cadenza annuale nei casi in cui queste siano indispensabili), e poi a cadenza annuale.

In caso di approccio con terapia anti-infettiva (es Doxiciclina per OAMZL o terapia antivirale con DAA nei casi correlati a virus HCV), il monitoraggio clinico e di imaging dovrebbe essere più stretto all'inizio (iniziando a +3 mesi, quindi ogni 6 mesi nei primi 2 anni e poi annuale) dato il maggior rischio di non risposta del linfoma.

iii) **Linfomi splenici della zona marginale**

La frequenza del follow up si differenzia in base al tipo di trattamento eseguito.

Se splenectomia:

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

ogni 3-4 mesi nel primo anno, quindi ogni 6 mesi dal 2° anno, quindi annualmente dopo il 5° anno

Se terapia con rituximab o immunochemioterapia (e in RC):

- visita ematologica*
- esami ematochimici**
- ecografia addome completo

ogni 6 mesi nei primi 5 anni, quindi annualmente

iv) **Linfomi nodali della zona marginale (e linfomi della zona marginale disseminata)**

Le linee guida per il follow-up nei pazienti con NMZL o MZL disseminato ricalca gli stessi principi e le stesse tempistiche dei pazienti affetti da linfoma follicolare.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

Bibliografia

1. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, Ann. Oncol.2020; 31(1):17-29
2. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. N. Engl. J. Med. 2022; 386(6): 568-581
3. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. Ann. Lymphoma. 2021; 5
4. Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. Hematology 2022; 2022(1): 676-687
5. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: From genetics to management. Blood. 2016; 127(17): 2072-2081
6. Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. Leukemia. 2008; 22(3): 487-495

c) **Linfoma linfoplasmocitico/Macrolobulinemia di Waldenström**

i) **Introduzione**

La Macrolobulinemia di Waldenström è una patologia rara, descritta per la prima volta nel 1944 come una sindrome clinica e riconosciuta solo nel 2002 come una entità clinico-patologica ben definita corrispondente a un linfoma linfoplasmocitico associato ad una componente monoclonale sierica di tipo IgM.

È una neoplasia della cellula B matura e rappresenta il 2% di tutti i linfomi non Hodgkin. La sua incidenza è di circa 5 nuovi casi/1.000.000 persone/anno. Negli Stati Uniti vengono diagnosticati circa 1.500 nuovi casi e in Italia circa 200 casi ogni anno. La malattia si presenta più comunemente nella popolazione anziana, con un'età mediana alla diagnosi di 70 anni, ed è lievemente più frequente nel genere maschile.

Nel 30% dei casi al momento della diagnosi il paziente è completamente asintomatico. Quando i sintomi sono presenti, essi possono essere sostanzialmente classificati in due categorie: a) sintomi dovuti all'infiltrazione di organi e tessuti e b) sintomi dovuti alla presenza di una componente monoclonale di tipo IgM nel siero. L'interessamento del midollo osseo è presente nella totalità dei casi, è costituito da linfociti B, plasmacellule e linfoplasmociti in proporzione variabile da caso a caso, e può determinare la comparsa di citopenie periferiche. A differenza di altri linfomi, le linfadenomegalie e la splenomegalia non sono comuni, e si rilevano solo nel 15-20% dei pazienti alla diagnosi. Solo il 5% dei pazienti presenta anche localizzazioni extranodali, in particolare al sistema nervoso centrale (sindrome di Bing-Neel), al rene, allo scheletro, alla cute. I sintomi secondari alla presenza di una componente monoclonale IgM sono rappresentati dalla sindrome da iperviscosità, da manifestazioni immunomediate come l'anemia da crioagglutinine e la neuropatia periferica, o da manifestazioni dovute alla deposizione della proteina nei tessuti, come accade nella crioglobulinemia o nell'amiloidosi.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

ii) Monitoraggio del paziente con macroglobulinemia di Waldenström asintomatico

Circa un terzo dei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström al momento della diagnosi non presenta sintomi o segni secondari alla patologia. Per questi pazienti non è indicato alcun trattamento, ma soltanto una sorveglianza clinica periodica. Indicativamente, il 30% di questi pazienti sviluppa sintomi entro 2 anni dalla diagnosi, e l'80% entro i primi 10 anni di osservazione.

Durante questa fase di monitoraggio, sono raccomandati i seguenti controlli:

ogni 6 mesi:

- visita e anamnesi finalizzati a indagare la comparsa di sintomi costituzionali (febbricola, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia) o da iperviscosità (calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche)
- esami ematochimici**

ogni 12 mesi:

- ecografia addome completo
- NT-proBNP
- proteinuria totale delle 24 ore

Fanno eccezione i pazienti che, pur non raggiungendo ancora i criteri per l'inizio della terapia, presentano un burden di malattia più elevato, per i quali può rendersi necessario un monitoraggio clinico e biomorale più frequente.

Ulteriori indagini, come ad esempio la ricerca delle crioglobuline o il prelievo di grasso periombelicale sono raccomandati solo in presenza di un sospetto clinico di crioglobulinemia o amiloidosi. Non vi è indicazione alla valutazione della viscosità plasmatica, al dosaggio delle catene leggere libere sieriche kappa e lambda o all'esecuzione di TAC.

**emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, dosaggio IgM, esame chimico-fisico e immunofissazione delle urine

iii) Monitoraggio del paziente con macroglobulinemia di Waldenström dopo terapia

➤ Prima rivalutazione dopo terapia

- visita e anamnesi finalizzati a indagare la regressione dei sintomi presenti prima del trattamento e l'eventuale tossicità della terapia
- esami ematochimici**
- indagini strumentali per rivalutare le localizzazioni nodali/extranodali di malattia (se presenti prima della terapia)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

- biopsia osteomidollare con immunofenotipo (per conferma della remissione completa di malattia in casi selezionati) §

➤ **Follow up**

ogni 4 mesi per il primo anno dal termine della terapia e **ogni 6 mesi** dal secondo anno, fino a recidiva o progressione:

- visita e anamnesi finalizzati a indagare la comparsa di sintomi costituzionali (febbricola, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia) o da iperviscosità (calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche)
- esami ematochimici**

ogni 12 mesi:

- NT-proBNP
- proteinuria totale delle 24 ore
- ecografia addome completo

**emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, dosaggio IgM, immunofissazione del siero, (solo nei pazienti in remissione completa), esame chimico-fisico e immunofissazione delle urine

§ I criteri di risposta alla terapia si basano essenzialmente sull'andamento delle citopenie e della componente monoclonale dopo terapia. La rivalutazione midollare non è pertanto strettamente richiesta.

Per tutti i linfomi indolenti, dal 10° anno, i pazienti in RC continuativa possono essere riaffidati al MMG per la prosecuzione dei controlli (anche più precocemente, qualora esistano condizioni idonee ed accordi precisi con il MMG)

Bibliografia

1. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163-4170
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003; 30:110-115

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

3. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 826-833
4. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. *Semin Hematol* 2023; 60:97-106
5. Garcia-Sanz R, Varettoni M, Jiménez C, et al. Report of Consensus Panel 3 from the 11th International workshop on Waldenström's Macroglobulinemia: Recommendations for molecular diagnosis in Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Hematol.* 2023; 60(2):90-96
6. Kastiris E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv41-iv50

Raccomandazioni per il controllo delle complicanze

- ✓ Ecocardiogramma + ECG (se terapia con antracicline e/o RT sul mediastino) §
a + 1 anno e poi ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)
- ✓ Prove di Funzionalità Respiratoria (PFR) con DLCO (se terapia con Bleomicina) §
a + 1 anno e poi ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)
- ✓ TSH Reflex annuale (se paziente sottoposto a RT mediastinica o sul collo)
- ✓ Profilo lipidico annuale (se paziente sottoposto a RT mediastinica o terapia con antracicline)
- ✓ Dosaggio Ig (se diatesi infettiva)
- ✓ Spermioγραμμα/esami ormonali e visita ginecologica se indicato
- ✓ Screening per neoplasia mammaria: nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto RT su mediastino/regione ascellare (da avviare dopo 8 anni dal termine della RT ma non prima del 25° anno di età, e da avviare subito nelle pazienti che abbiano già compiuto 40 anni):
 - se pazienti irradiate tra 10-30 anni di età: Risonanza Magnetica annuale fino ai 40 anni di età e poi Ecografia-Mammografia annuale
 - se pazienti irradiate dopo i 30 anni di età: Ecografia-Mammografia annuale

(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma Version 2.2023)

- ✓ Screening per altre patologie tumorali da condurre regolarmente dopo il termine della terapia

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale “Watch and Wait” (WW)	

- ✓ Screening per osteoporosi in pazienti a rischio (es. menopausa presente o indotta dalla terapia, > 60 anni, prolungata terapia steroidea, presenza di crolli vertebrali, ecc)

§ eventuali alterazioni riscontrate avvieranno controlli periodici in accordo con i colleghi specialisti
Cardiologo/Pneumologo

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

ALLEGATO 1

Gestione integrata con il Medico di Medicina Generale per il follow-up a lungo termine

Lettera al Medico Curante per i pazienti affetti da Linfoma in Remissione Completa

Alla cortese attenzione del/la Dott/ssa

Medico Curante del/la Sig/ra

Egregio Collega,

Il/la Suo/Sua Paziente è noto alla Nostra Struttura dal....., è stato trattato per Linfoma con il seguente schema terapeutico..... e con/senza l'utilizzo di radioterapia mirata a Attualmente presenta un quadro di Remissione Completa dal.....

Avendo terminato i primi anni di follow-up senza segni di ripresa di malattia, il rischio di ricaduta della patologia ematologica è molto basso e pertanto non è più necessario un programma di controlli in ambito specialistico ematologico.

Tuttavia il paziente necessita di programmi di screening volti a prevenire eventuali complicanze tardive potenzialmente correlate al trattamento effettuato

Riaffidando il paziente alle Sue cure, consigliamo pertanto di eseguire:

1.Valutazione clinica annuale con particolare attenzione a febbre o episodi infettivi recidivanti, calo ponderale, sudorazione notturna profusa, dolori fissi e continui, astenia invalidante. Visita medica, con attenzione a eventuali adenopatie superficiali palpabili, epatomegalia e splenomegalia palpabile

2.Esami ematochimici annuali: emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, esame chimico-fisico delle urine

- + TSH Reflex annuale: se paziente sottoposto a RT mediastinica o sul collo
- + profilo lipidico annuale: se paziente sotto posto a RT mediastinica o terapia con antracicline
- + dosaggio Ig: in caso di infezioni ripetute
- Eventuale spermogramma/valutazione ginecologica se indicato

3. Nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto RT su mediastino/regione ascellare è indicato un programma di screening per la neoplasia mammaria (da avviare dopo 8 anni dal termine della RT, ma non prima del 25° anno di età, e da avviare subito nel caso nelle pazienti che abbiano già compiuto 40 anni):

- se pazienti irradiate tra 10-30 anni di età: Risonanza Magnetica annuale fino ai 40 anni di età e poi Ecografia-Mammografia annuale
- se pazienti irradiate dopo i 30 anni di età: Ecografia-Mammografia annuale

4. In pazienti che hanno ricevuto terapia con antracicline e/o RT sul mediastino: monitoraggio annuale dei valori pressori e dell'assetto lipidico. Ecocardiogramma a 5 anni dal termine della terapia e poi ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)

5. In pazienti che hanno ricevuto RT sul collo o sul mediastino: ecodoppler TSA dopo 10 anni dal termine della terapia (e poi secondo eventuali alterazioni riscontrate), ed ecografia della tiroide dopo 10 anni dal termine della terapia (e poi secondo alterazioni degli indici di funzionalità tiroidea, eventuali alterazioni riscontrate all'ecografia, o parere specialistico)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)	

6. In pazienti che hanno ricevuto terapia con alchilanti e/o RT sul torace e in pazienti forti fumatori o ex forti fumatori: TAC torace senza mdc annuale, dopo 10 anni dal termine della terapia

7. Nel paziente specifico è necessario anche eseguire i seguenti esami.....

8. Lo screening regolare per patologie tumorali deve essere normalmente condotto anche per tutti i pazienti che sono stati trattati per il linfoma (es. per il carcinoma del colon, della prostata, del collo dell'utero)

9. Inoltre, nella prevenzione di seconde neoplasie o di patologie non oncologiche, rimane fondamentale consigliare un corretto stile di vita, una adeguata attività fisica ed alimentazione corretta, astensione dal fumo e moderato consumo di alcolici.

10. Si raccomanda adesione ai programmi vaccinali (per i pazienti splenectomizzati o che hanno ricevuto radioterapia splenica sono da considerare le vaccinazioni specifiche per questo tipo particolare di pazienti come da raccomandazioni generali)

In caso di comparsa di segni e/o sintomi di possibile ricomparsa di malattia ematologica potrà rinviare il Paziente al controllo ematologico presso il nostro Centro predisponendo impegnativa per Prima Visita Ematologica, eventualmente con criterio di urgenza se ritenuto necessario.

Rimanendo a disposizione per ogni chiarimento, Le porgiamo i nostri più cordiali saluti.

Data.....

Timbro e firma del Medico Specialista

Firma del paziente per accettazione

.....

.....

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
--	--	--

COMMISSIONE PIASTRINOPENIE, EMOSTASI E TROMBOSI

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE (ITP) E NECESSITA' SPECIALI

GRUPPO DI LAVORO:

Chiara Ambaglio *Papa Giovanni, Bergamo*
 Francesca Binda, *Legnano*
 Silvia Cantoni, *Niguarda, Milano*
 Domenica Caramazza, *Varese*
 Monica Carpenedo *Sacco, Milano*
 Bruno Fattizzo *Policlinico Milano*
 Angelo Gardellini *(Valduce, Como)*
 Alessandra Macagni *Vimercate*
 Gianmarco Podda *San Paolo Milano*

Altri referenti di Patologia per i propri presidi:

Andrea Artoni *(Policlinico Milano)*, Marta Bellini *(Papa Giovanni Bergamo)*, Filippo Achille Brioschi *(San Gerardo Monza),*, Valeria Cancelli *(Brescia)*, Elena Casartelli *(Lecco)*, Elisa Doni *(Lecco)*, Alessio Faricciotti *(Rho)* Andrea Molteni *(Cremona)* Roberto Palazzolo *(Sondrio)*,

OBIETTIVI

Obiettivo del documento è l'inquadramento dei seguenti aspetti:

- 1) Gestione del paziente ITP da avviare a procedure invasive o chirurgia
- 2) Gestione del paziente ITP con indicazione a terapia anticoagulante/antiaggregante
- 3) Gestione delle pazienti ITP con problematiche di genere legate a fertilità e gravidanza

INDICAZIONI OPERATIVE

1) Gestione del paziente ITP da avviare a procedure invasive o chirurgia

Considerare:

A. **paziente con necessità di splenectomia.**

Valutazione della disponibilità nel proprio centro di chirurgia laparoscopica con confidenza nell'approccio a pazienti con piastrinopenia anche severa.

- Ogni membro dei centri afferenti REL deve fare una ricognizione al proprio interno per valutazione della disponibilità e della casistica chirurgica e i relativi *outcomes*.

- Ogni centro afferente REL deve applicare il piano vaccinale preventivo per il paziente da avviare a splenectomia secondo le raccomandazioni del piano Vaccinale 2023-2025 ([Intesa Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano sul "Piano nazionale di prevenzione vaccinale \(PNPV\) 2023-2025"](#) e sul ["Calendario nazionale vaccinale"](#))

B. **paziente con ITP con necessità di altro intervento chirurgico:** definizione del conteggio piastrinico minimo necessario in base all'intervento e della migliore terapia per raggiungerlo. In questo si inserisce

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	

la confidenza dell'ematologo con le opzioni terapeutiche e del chirurgo nei confronti di un conteggio piastrinico instabile

a) Valori soglia per procedure invasive e interventi

I valori soglia di conta piastrinica per le procedure invasive e interventi chirurgici riportati in letteratura non sono specifici per i pazienti con ITP, ma vengono applicati abitualmente anche in questo ambito.

In generale si può fare riferimento ai seguenti valori soglia

Pulizia denti, detartrasi	> 20-30000/mmc
Estrazione dentaria semplice	> 30000/mmc
Estrazione dentaria complessa (es molari inclusi)	> 50000/mmc
Anestesia locale per procedure odontoiatriche	> 30000/mmc
Rachicentesi	> 50000/mmc
Anestesia neurassiale	> 70000/mmc
Posizionamento CVP (compreso Midline)	> 20000/mmc
Posizionamento CVC (compresi PICC e CVC x dialisi)	> 20000-50000 */mmc
EGDS e colonscopia senza biopsia	No livello soglia
EGDS e colonscopia con biopsia	> 20000/mmc
Broncoscopia con biopsia	> 50000/mmc
Drenaggio di versamento articolare	> 20000/mmc
Biopsia epatica transgiugulare	> 20000/mmc
Biopsia epatica percutanea	> 50000/mmc
Biopsia osteomidollare	No livello soglia per AAM, 20000/mmc per BOM
Altre biopsie di organi	> 50000/mmc
Chirurgia Minore	> 50000/mmc
Chirurgia minore quando è possibile emostasi per compressione	> 20000/mmc
Chirurgia maggiore	> 80000/mmc (per splenectomia 50000/mmc)
Neurochirurgia	> 70-100000/mmc
Chirurgia della camera posteriore dell'occhio	> 70-100000/mmc
Cataratta con anestetico locale in gocce	No livello soglia
Cataratta con anestetico iniezione retrobulbare	> 70000/mmc
Cardiochirurgia	80-100000/mmc
Angioplastica	> 50-80000/mmc

* i diversi cut off sono indicati da diversi riferimenti bibliografici (cfr Martzdoff et al ; Annetta et al)

b) Opzioni di trattamento per ottimizzare la conta piastrinica preoperatoria nel paziente con ITP

Farmaco	Dose
IVIG	1-2 g/kg totali, 7 giorni prima dell'intervento; dose ripetibile entro la stessa settimana se target non raggiunto
Prednisone o metilprednisolone #	1 mg/kg/die da iniziare 7-10 giorni prima della procedura/intervento e con aggiustamento dosaggio secondo valore di plt
Eltrombopag *	50 mg/die (iniziare con 25 mg/die nei pazienti asiatici) iniziando 21 giorni prima e fino a 2 giorni post intervento, successivo tapering per evitare

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	

	rebound; monitoraggio settimanale PLT con aggiustamento di dose (min 25 mg, max 75 mg/die) secondo valore di PLT
Romiplostim *	3 mcg/kg alla settimana per due settimane consecutive incrementano le plt a > 100000 nel 79% dei pazienti entro 14 giorni. Post intervento monitoraggio per eventuale rebound.
Avatrombopag*	20 mg/die iniziando 15 giorni prima della procedura,; incrementabili come da scheda tecnica fino a 40 mg/die secondo valore di plt
Prednisone o metilprednisolone #	1 mg/kg/die da iniziare 7-10 giorni prima della procedura/intervento e con aggiustamento dosaggio secondo valore di plt

* dosaggi suggeriti in pazienti mai trattati prima con TPO-RA. Se il paziente è già in trattamento ma con valori subottimali di conta piastrinica, incrementare la dose in uso se non è in corso la dose massima consentita del singolo farmaco. Se è già in corso la dose massima, associare IVIG o steroide. Se il paziente non ha mai usato un TPO-RA valutare se il suo impiego in quel momento sia da considerarsi o meno un off-label

la somministrazione di steroide può incrementare il rischio di sanguinamento intra-post chirurgico (ad esempio per la splenectomia) e il rischio infettivo

2) Gestione del paziente ITP con indicazione a terapia anticoagulante o antiaggregante

Suggerimento:

E' necessario definire un centro di coagulazione con il quale interfacciarsi e individuare almeno un cardiologo dedicato alle problematiche ematologiche o almeno con una competenza elevata in merito a problematiche trombotiche ed emorragiche (sarebbe auspicabile un "cardio-ematologo" alla stregua della definizione di un cardioncologo) per una interazione costante e una definizione del percorso di cura ritagliato sul paziente.

Pazienti con tromboembolismo venoso/diagnosi di FA → ictus in corso di ITP/pazienti in trattamento anticoagulante con precedente evento trombotico venoso o per diagnosi di FA e successiva diagnosi di ITP.

Approccio multidisciplinare con:

- Ambulatorio della coagulazione/centro TAO: applicazione degli score di rischio emorragico/trombotico con valutazione del rapporto rischio/beneficio e conseguente scelta del farmaco migliore (AVK vs DOAC, e tra questi il più adatto) in relazione alla terapia di prima/seconda/terza linea della ITP. Definizione dei *livelli soglia* piastrinici e della durata della terapia anticoagulante.
- Ambulatorio/unità operativa di cardiologia: applicazione degli score di rischio emorragico/trombotico con valutazione del rapporto rischio/beneficio e conseguente scelta del farmaco migliore (AVK vs DOAC, e tra questi il più adatto) in relazione alla terapia di prima/seconda/terza linea della ITP.
Valutazione della necessità di impostazione di terapia di combinazione AVK/DOAC+ASA o doppia terapia antiaggregante ASA+ clopidogrel/ticagrelor.
Definizione dei *livelli soglia* piastrinici e della durata della terapia.
Discussione di opzioni terapeutiche non farmacologiche: es chiusura auricola, by pass vs stent, protesi valvolare biologica vs protesi valvolare meccanica.

Valori di conta piastrinica e approccio per le diverse indicazioni alla terapia anticoagulante

Piastrine	TEV	FA	Protesi meccaniche
50-100000/mmc	Iniziare o continuare DOAC ** o VKA; se fluttuazioni frequenti < 50000 considerare EBPM		

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	

25-50000/mmc	<i>Profilassi primaria</i> solo nel pz ad alto rischio*: EBPM a dose di profilassi standard. Se plt <50000 considerare dose ridotta al 50%		
	<i>Terapia del TEV acuto de novo</i> Valutare anche in base a sede, estensione e causa del TEV se EBPM a dose di profilassi standard o dose intermedia, o dose ridotta del 50% in base a conta di plt e stabilità	Se CHA2DS2VASC > 4 e plt stabilmente < 50000 considerare chiusura auricola; In alternativa considerare EBPM a dose intermedia o di profilassi o uso di DOAC ** in relazione a fluttuazione di plt, pregressi sanguinamenti	Se plt stabili 40-50000 considerare VKA con INR 2-3 Se plt < 40000 o pregressi eventi emorragici considerare EBPM al 50% della dose terapeutica
< 25000/mmc	considerare stop terapia anticoagulante e/o trasfusione di plt e dose profilattica di EBPM se trombosi in atto		
	Se TEV acuto considerare uso di filtro cavale	Considerare chiusura dell'auricola	

TEV: tromboembolismo venoso

EBPM: eparina a basso peso molecolare

DOAC **: direct oral anticoagulant: non raccomandati nelle recenti linee guida EHA per mancanza di studi in paz con plt <75000

VKA: vitamin k antagonist (warfarin o acenocumarolo)

*pz ad alto rischio: chirurgia ortopedica, chirurgia oncologica, nota positività per LAC-anticardiolipina, pregressa storia di TEV

Dose di profilassi standard: enoxaparina 4000 U/die o nadroparina 3800 U/die

Dose intermedia: enoxaparina 80 U/kg/die in monosomministrazione

Dose ridotta del 50%: 100 U/kg/die enoxaparina in monosomministrazione

Valori di conta piastrinica e approccio per le diverse indicazioni alla terapia antiaggregante

Piastrine	Indicazione a singola tp antiaggregante (es. IMA, stroke)	Indicazione a doppia tp antiaggregante (stent coronarico)
75-100000/mmc	Proseguire ASA o clopidogrel	DAPT con ASA e clopidogrel (evitare prasugrel o ticagrelor)
50-75000/mmc	Proseguire ASA a bassa dose o clopidogrel se in assenza di fattori di rischio emorragico	
25-50000/mmc	Sospendere la tp antiaggregante a meno di rischio vascolare considerato molto alto e in assenza di fattori di rischio emorragico	Solo ASA a bassa dose a meno di rischio vascolare considerato molto alto e in assenza di fattori di rischio emorragico
< 25000/mmc	Stop tp antiaggregante	Se possibile evitare posizionamento di stent coronarici. Solo ASA a bassa dose se plt > 10000 in pz ad altissimo rischio vascolare

ASA: acido acetilsalilico

DAPT: dual antiplatelet therapy

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	

3) Gestione delle pazienti con ITP e problematiche correlate a fertilità e gravidanza

Suggerimento:

Per una ottimale gestione delle tematiche correlate alla gravidanza, in ogni centro è necessario valutare se sia possibile poter attuare all'interno della struttura i seguenti processi:

- Approccio multidisciplinare con disponibilità di una unità di ginecologia ed ostetricia con definizione di un ambulatorio/percorso dedicato di "patologia della gravidanza" in cui inserire la paziente con ITP per follow-up ad hoc durante il periodo gestazionale e nella fase del puerperio.
- Approccio multidisciplinare con disponibilità di una unità di pediatria e neonatologia per monitoraggio/diagnosi/gestione della eventuale piastrinopenia del neonato
- Approccio multidisciplinare con coinvolgimento della chirurgia addominale in caso di fallimento della terapia con steroidi/Ig-HD per eventuale splenectomia laparoscopica in corso di gestazione qualora strettamente necessario

Tabella riassuntiva delle problematiche correlate a fertilità e gravidanza nelle donne con ITP

Causa della problematica ginecologica	Suggerimento di indicazione
Contraccezione, in assenza di altre problematiche correlabili all'ITP	Counseling con anamnesi familiare/personale per rischio di TEV come in qualunque altra donna Counseling con ginecologo per indicazione a tipo di tp ormonale
Metrorragia correlabile all'ITP	Counseling con ginecologo per indicazione a tipo di tp ormonale Valutare impatto della tp ormonale rispetto alla terapia ematologica in corso (TPO-RA o altra terapia) Valutare impatto della tp ormonale rispetto alla presenza di fattori di rischio correlati alla malattia autoimmune (co-presenza di LAC) Impostare e monitorare terapia marziale continuativa con supporto folinico associato
Disfunzione ormonale concomitante /endometriosi	Counseling con ginecologo per indicazione a tipo di tp ormonale o necessità chirurgica, anche in relazione alla tp ematologica in corso o necessaria
PMA	Counseling con ginecologo per valutazione tipo di procedura, tipo di ormoni usati, approccio al pick up, modifica della terapia ematologica eventualmente in corso per consentire procedure endoscopiche/chirurgiche
Gravidanza	Counseling pre-gravidanza a scopo informativo, possibilmente in team multidisciplinare nelle pazienti con ITP refrattaria Gestione combinata multidisciplinare con ginecologi,

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per la gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP) e necessita' speciali	

	anestesisti, neonatologi per condivisione del percorso nascita Valutazione della terapia ematologica precedente la gravidanza, se gravidanza programmata, per eventuale modifica Condivisione della terapia ematologica con ginecologi e anestesisti, valutazione eventuale programmazione di induzione travaglio o TC Gestione post partum della mamma (terapia, allattamento) e eventualmente del neonato se piastrinopenico
--	--

TEV: tromboembolismo venoso

PMA: procreazione medicalmente assistita

TC: taglio cesareo

BIBLIOGRAFIA

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Nov 26; 3(22): 3780–817

Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *Hemasphere.* 2022 Jul 13; 6(8):e750

Scharf RE. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med.* 2021 Apr 6; 10(7): 1530

Matzdorff A et al. Expert Report on Immune Thrombocytopenia: Current Diagnostics and Treatment – Recommendations from an Expert Group from Austria, Germany, and Switzerland. *Oncol Res Treat*, 2023 DOI: 10.1159/000529662

Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *Hemasphere.* 2022 Jul 13; 6(8): e750.

Annetta MG, Bertoglio S, Biffi R, Brescia F, Giarretta I, Greca A, Panocchia N, Passaro G, Perna F, Pinelli F, Pittiruti M, Prisco D, Sanna T, Scoppettuolo G. Management of antithrombotic treatment and bleeding disorders in patients requiring venous access devices: A systematic review and a GAVeCeLT consensus statement. *J Vasc Access.* 2022 Jul;23(4):660-671. doi: 10.1177/11297298211072407. Epub 2022 May 9. PMID: 35533088.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

COMMISSIONE PIASTRINOPENIE, EMOSTASI E TROMBOSI

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA PIASTRINOPENIA IMMUNE

GRUPPO DI LAVORO

Chiara Ambaglio *Papa Giovanni, Bergamo*
 Francesca Binda, *Legnano*
 Silvia Cantoni, *Niguarda, Milano*
 Domenica Caramazza, *Varese*
 Monica Carpenedo Sacco, *Milano*
 Bruno Fattizzo *Policlinico Milano*
 Angelo Gardellini (*Valduce, Como*)
 Alessandra Macagni *Vimercate*
 Gianmarco Podda *San Paolo Milano*

Altri referenti di Patologia per i propri presidi:

Andrea Artoni (*Policlinico Milano*), Marta Bellini (*Papa Giovanni Bergamo*), Filippo Achille Brioschi (*San Gerardo Monza*), Valeria Cancelli (*Brescia*), Elena Casartelli (*Lecco*), Elisa Doni (*Lecco*), Alessio Faricciotti (*Rho*) Andrea Molteni (*Cremona*) Roberto Palazzolo (*Sondrio*),

OBIETTIVI E RAZIONALE

Obiettivi del presente documento sono:

- La definizione dell'iter diagnostico del paziente con sospetta ITP ad un primo riscontro
- La definizione dell'iter rivalutativo diagnostico nel paziente con ITP cronica recidivata e refrattaria

La piastrinopenia immune (ITP) è una patologia rara, acquisita, caratterizzata da valori piastrinici inferiori a 100 mila e associata o meno a manifestazioni emorragiche muco-cutanee.

I valori di piastrine circolanti possono variare molto da paziente a paziente o nello stesso paziente nel corso della storia naturale della malattia, portando a quadri clinici eterogenei e di gravità variabile.

La genesi della piastrinopenia è da ricondurre a una disregolazione della funzione immune con produzione di autoanticorpi diretti verso le piastrine che ne causano la rimozione dal circolo ad opera del sistema reticolo-endoteliale di milza e fegato. Può concomitare una inadeguata trombocitopoiesi sia per inadeguato aumento della produzione di trombopoietina che per alterazioni a livello del midollo emopoietico con apoptosi immuno-mediata dei megacariociti e disturbo dell'omeostasi del microambiente midollare.

L'attivazione autoimmune può essere primitiva/idiopatica o avvenire nel contesto di altre patologie sistemiche (infettive, autoimmuni, linfoproliferative croniche) o a utilizzo di farmaci. In questi casi si parla di ITP secondaria, una distinzione fondamentale ai fini del corretto trattamento del paziente.

A tutt'oggi non esistono esami di laboratorio o strumentali che consentano di individuare le forme primitive e differenziarle con sicurezza dalle forme secondarie. Inoltre, la piastrinopenia immune può precedere anche di diversi mesi/anni l'espressione clinica di altre patologie e pertanto l'accertamento diagnostico deve essere puntuale non solo all'esordio di malattia, ma anche nel corso del follow up del paziente piastrinopenico.

Al paziente con ITP viene attribuito il codice di esenzione per malattia rara RDG031 da parte dei centri referenti di patologia specificamente individuati da Regione Lombardia.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

INDICAZIONI OPERATIVE

Prima diagnosi di piastrinopenia isolata

Trattandosi di una diagnosi di esclusione, gli accertamenti da eseguire alla diagnosi dovranno essere richiesti in base al contesto clinico complessivo e alla concomitante presenza di alterazioni di esami di laboratorio comunemente eseguiti alla prima osservazione del paziente.

Inoltre, l'inquadramento anamnestico, l'esame obiettivo (in particolare presenza di adeno-organomegalie) e l'anamnesi farmacologica spesso consentono di orientare la diagnosi verso forme secondarie di piastrinopenia immune.

Nell'impossibilità di prendere in considerazione tutte le possibili cause di piastrinopenia isolata, in questa sezione si farà riferimento solo a quegli esami maggiormente informativi al fine di un inquadramento delle forme di piastrinopenia su base immune.

A. Paziente con primo accesso in PS (plt < 30000/mm³) o in primo accesso ambulatoriale per plt < 50000/mm³

1- Valutazione diatesi emorragica muco-cutanea, se possibile utilizzando una scala di riferimento (es WHO bleeding scale; SMOG).

- Il tentativo di quantificare la diatesi emorragica all'esordio è importante per valutare successivamente la risposta alla terapia, indipendentemente dal numero di piastrine raggiunto. Infatti, in fase precoce di trattamento, se efficace, si assiste a una progressiva risoluzione delle manifestazioni emorragiche anche in assenza di un significativo incremento della conta piastrinica.
- Un indice indiretto di sanguinamento mucoso è dato dalla presenza o meno di anemia, spesso microcitica ipocromica che andrà comunque indagata per escludere la presenza di concomitanti alterazioni a carico dell'apparato gastro-enterico.

Va sottolineato che circa il 20-25% dei pazienti con piastrinopenia di grado elevato (plt 20-30 x 10⁹/L) non presentano manifestazioni emorragiche. Pertanto, la presenza o meno di diatesi emorragica all'esordio non costituisce un criterio diagnostico per ITP.

2- Striscio di sangue periferico: l'esame morfologico orienta per:

- forme di piastrinopatia congenita nel paziente giovane;
- forme displastiche nel paziente anziano con alterazioni anche modeste a carico di leucociti e emazie;
- piastrinopenie secondarie a microangiopatie con presenza di schistociti.

3- Esami di laboratorio

> **conta piastrinica in citrato o altro anticoagulante** per escludere le forme di pseudo-piastrinopenia secondarie alla formazione di aggregati piastrinici in vitro. In alternativa, è possibile ottenere una conta adeguata se l'emocromo standard in EDTA viene eseguito entro < 20 minuti dal prelievo.

> **Elettroforesi sieroproteica e dosaggio IgG IgA IgM** in previsione di trattamento con IVIG: possibili reazioni anafilattiche nei pazienti con deficit congenito di IgA.

> **Screening patologia tiroidea:** TSH e anticorpi anti-tireoglobulina/anti-tireoperossidasi; se negativi e sospetto di patologia tiroidea, anche Ab anti-recettore TSH. Lo screening per patologia tiroidea autoimmune è particolarmente consigliato nelle giovani donne in cui l'associazione con ITP è frequente.

> Screening autoimmunità:

- ANA e anti-DNA; altri auto-Ab solo in presenza di anamnesi/clinica orientativi per altra patologia autoimmune sistemica o d'organo (vasculiti sistemiche; colangite sclerosante; ecc)
- **anticorpi anti-piastrine, test diretto:** la positività non è un requisito diagnostico e la loro negatività non esclude la diagnosi. Per la bassa sensibilità/specificità, la loro ricerca routinaria non è considerata rilevante nei pazienti con sospetto di ITP
- **test di Coombs diretto:** nei pazienti con concomitante anemia macrocitica all'esordio

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

- *ricerca anticorpi anti-neutrofili*: per la bassa specificità del test e la disponibilità solo in laboratori specializzati, la loro ricerca andrà riservata a casi selezionati con forte sospetto di S di Evans.

> **Screening emolisi** nei pazienti con associata anemia normo/macrocitica nel sospetto di Sindrome di Evans.

> Vi è indicazione alla ricerca di *H pylori* (antigene fecale o breath test che hanno simile sensibilità diagnostica) e all'eventuale terapia eradicante; si consiglia un controllo sia di HP che dell'emocromo a un mese dal termine della terapia eradicante.

> **Screening trombofilia** solo in casi selezionati/in pazienti con pregressi episodi trombotici arteriosi o venosi.

> **Sierologie**: HCV e HBV anche in previsione di eventuale trattamento immunosoppressivo/RTX:

- sierologia HIV

- dubbio l'utilità di screening per EBV, CMV in assenza di dati che orientino per forma infettiva attiva.

4- Esami strumentali

> **ecografia addome** per escludere una splenomegalia che nell'ITP dovrebbe essere assente.

Può essere riscontrata nei pazienti con sindrome di Evans con pregressa emolisi cronica autoimmune di grado lieve, non precedentemente diagnosticata.

> **prelievo midollare**: nei pazienti di età > 65 anni o che presentino dati laboratoristici/clinici non del tutto coerenti con l'ipotesi di ITP:

- morfologico su aspirato midollare + istologico su BOM;

- conservazione di DNA/RNA per eventuali ulteriori analisi, anche in base a esito esame istologico;

- immunofenotipo/citogenetica/altro: in casi selezionati, in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

> Si ricorda che la presenza di iperplasia megacariocitaria non è un requisito diagnostico indispensabile. Dal momento che fisiopatologicamente ci può essere un coinvolgimento dei megacariociti, l'assenza di iperplasia megacariocitaria NON è un criterio per escludere la diagnosi di ITP.

> Nel paziente anziano, l'assenza di iperplasia megacariocitaria suggerisce la possibilità di ICUS (Immune Cytopenia of Undetermined Significance) e pertanto, soprattutto in assenza di una risposta alla terapia, il quadro midollare andrà approfondito/rivalutato nel tempo.

> Nei pazienti con associata neutropenia o anemia, va ricercata la presenza di iperplasia della serie mieloide/eritroide che orienta verso una forma di citopenia autoimmune multilineare (S di Evans).

Va sottolineato che la diagnosi di ITP resta una diagnosi di esclusione. In assenza di criteri diagnostici e di accertamenti laboratoristici/strumentali definiti, un buon orientamento è costituito dalla risposta alla terapia di prima linea con steroidi +/- IVIG con incremento rapido della conta piastrinica

B- piastrinopenia cronica = valori piastrinici < 100 mila a più controlli dell'esame emocromocitometrico

In linea generale, valgono le stesse indicazioni delle forme di primo riscontro associate a piastrinopenia < 30 mila.

> In considerazione della frequente associazione fra piastrinopenia di modesta entità ed altre patologie sistemiche, andrà approfondita la ricerca di cause secondarie di piastrinopenia con particolare attenzione a patologie autoimmuni sistemiche o d'organo e a epatopatie.

- In assenza di evolutività, non vi è indicazione a ripetere periodicamente lo screening per autoimmunità; egualmente, in assenza di manifestazioni trombotiche arteriose o venose non vi è indicazione a ripetere periodicamente lo screening per trombofilia.

- in assenza di dati che orientino per una patologia linfoproliferativa, non vi è indicazione ad eseguire l'immunofenotipo su sangue periferico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

L'indicazione al prelievo midollare andrà riservata a casi particolari in cui si possa ipotizzare su base clinica/laboratoristica la presenza di una patologia primitiva midollare.

La frequenza dei controlli dell'emocromo nel paziente che mantenga una conta di piastrine $< 100 \times 10^9/L$ fuori terapia è variabile a seconda dei seguenti fattori:

- pregressa risposta ad una terapia (quale, da quanto tempo è stata sospesa, ottenimento della risposta sostenuta dopo decalage del trombopoietino mimetico o di altro farmaco)
- pregressi episodi di recidiva sintomatica che abbiano richiesto ad esempio ricovero in PS
- nota responsività allo steroide
- concomitante assunzione di farmaci anticoagulanti/antiaggreganti

In generale, il paziente a basso rischio emorragico o con storia di recidive asintomatiche o paucisintomatiche può giovare di controlli più dilazionati, anche di mesi. Il paziente ad elevato rischio emorragico (in terapia anticoagulante, o con recidive pregresse molto sintomatiche) richiede controlli più frequenti (anche mensili), cercando tuttavia di evitare la reiterazione ossessiva dell'emocromo, se non vi è necessità di riprendere o iniziare una terapia.

L'intervallo tra i controlli dell'emocromo, quindi, deve essere individualizzato in base alla storia clinica. Gli esami di biochimica di base in assenza di una terapia attiva possono avere la frequenza periodica semestrale, salvo diverse specifiche necessità.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

ITP cronica: il paziente recidivato/refrattario

La piastrinopenia può precedere anche di molti mesi/anni la diagnosi di una seconda patologia autoimmune, linfoproliferativa o una mielodisplasia.

Pertanto, nel paziente con risposta sub-ottimale al trattamento di prima linea, con recidiva o con ITP refrattaria ad almeno 2 linee di trattamento, è indicata una rivalutazione completa di malattia.

Si rimanda alla tabella 1 per i test consigliati in base all'ambito della gestione (PS, ricovero o ambulatoriale).

Tabella1. Test diagnostici consigliati in relazione all'ambito di gestione della ITP

Test diagnostici	primo accesso (esordio) in PS	primo accesso in ambulatorio o esordio ricoverato in degenza ordinaria	ITP cronica per inquadramento
Emocromo in EDTA e citrato	X	X	X
Striscio sangue periferico	X	X	X
INR, APTT, PT, fibrinogeno	X	X	X
Profilo funzionalità epatica, renale, PCR	X	X	X
In presenza di anemia: indici di emolisi (bilirubina, LDH, se possibile aptoglobina, Coombs diretto%) ^	X	X	X
Dosaggio IgG, IgA, IgM		X	X
Sierologia HIV, HCV, HBV		X	X
Immunofenotipo su sangue periferico &		X	X
Anticorpi anti-antifosfolipidi (anti-cardiolipina e anti-beta2- glicoproteina I), anticoagulante lupico (LAC); anticorpi anti-nucleo (ANA)		X	X
Ricerca H. Pylori (urea breath test o Ag fecale)		X	X
TSH, FT3, FT4, anticorpi anti-tireoglobulina e anti -tireoperossidasi		X	X
		X	
Reticolociti, assetto marziale, dosaggio vit B12% e folati%		X	X
Ecografia addome		X	X
Sierologia o ricerca DNA per EBV, CMV, Parvovirus B19 in casi selezionati		X	X
Valutazione midollare con aspirato e/o biopsia§ con conservazione di DNA/RNA			X

Legenda:

&Se inversione della formula leucocitaria, sospetta malattia linfoproliferativa

%Se anemia, possibilmente già in Pronto Soccorso

^ Valutare la fattibilità del dosaggio di LDH e aptoglobina nel proprio PS, allo scopo di escludere rapidamente il sospetto di TTP

§ BOM in casi selezionati o prima dell'inizio di un TPO-RA se ritenuto indicato

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	Documento di Indirizzo per l'inquadramento diagnostico della piastrinopenia immune	

BIBLIOGRAFIA

1. Patrick F. Fogarty, Michael D. Tarantino, Andres Brainsky, James Signorovitch & Kelly M. Grotzinger (2012) Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia, *Current Medical Research and Opinion*, 28:1, 79-87
2. Rodeghiero et al, **Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group** *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2596-606.doi: 10.1182/blood-2012-07-442392. Epub 2013 Jan 29
3. [doi:10.3324/haematol.2019.222265](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.222265)

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

Documento

Medici che hanno collaborato alla stesura e revisione del documento

Dr. Domenico Albano, IRCCS Ospedale Galeazzi-S. Ambrogio di Milano

Dr.ssa Barbara Bortolato, ASST Valle Olona Ospedale Busto Arsizio

Dr. Angelo Belotti, ASST Spedali Civili, Brescia

Dr.ssa Anna Maria Cafro, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Dr. Fabrizio Ciambelli, ASST Valle Olona Ospedale Busto Arsizio

Dr.ssa Annalisa Citro, Ospedale di Legnano

Dr. Alessandro Corso, Ospedale di Legnano

Dr. Matteo Davià, IRCCS Fondazione Policlinico di Milano Ospedale Maggiore

Dr Alessio Faricciotti, ASST Rhodense, Rho

Dr. Niccolò Frungillo, ASST Fatebenefratelli-Sacco, P.O. FBF, Milano

Dr.ssa Monica Galli, ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Dr. Alessandro Inzoli, Ospedale Maggiore, Crema

Dr. Daniele Laszlo, Clinica Humanitas-Gavazzeni, Bergamo

Dr.ssa Silvana Maisano, Ospedale di Sondrio- ASST Valtellina ed Alto Lario

Dr.ssa Silvia Mangiacavalli, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia

Dr.ssa Rita Mazza, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano

Dr. Vittorio Montefusco, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Dr.ssa Sara Pezzatti, IRCCS San Gerardo, Monza

Dr.ssa Valentina Rossi, ASST Fatebenefratelli-Sacco, p.o. Ospedale Luigi Sacco, Milano

Dr. Marco Salvini, ASST Sette Laghi

Dr. Mauro Turrini, Ospedale Valduce, Como

Prof. Angelo Vanzulli, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Dr.ssa Magda Verga, Ospedale di Vimercate, ASST Brianza

Dr.ssa Clara Viganò, Ospedale A. Manzoni di Lecco, ASST Lecco

Dr. Letizia Zenone, ASST Melegnano Martesana

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

MGUS

(GAMMOPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO)

1. Razionale e obiettivi

La gammopatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) è una condizione clinica in cui l'unico riscontro anormale è di tipo laboratoristico: la presenza isolata del tutto asintomatica di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, in genere di modesta entità e che resta stabile nel tempo. La MGUS è dovuta alla presenza nel midollo osseo di un clone di plasmacellule o cellule linfoplasmocitoidi il cui prodotto di sintesi è appunto la componente monoclonale. La MGUS è detta “di significato indeterminato” poiché è incerta la sua origine e la sua evoluzione. Infatti, mentre in alcuni casi può evolvere verso una neoplasia ematologica ben definita, in molti altri casi la gammopatia persiste per decenni senza influenzare né la qualità di vita né la sopravvivenza. La MGUS è più frequente nell'anziano: l'età media dei pazienti con MGUS è di circa 67 anni, con una discreta prevalenza negli uomini (M: 60%, F: 40%). Il paziente con MGUS ha un quadro clinico del tutto asintomatico. In particolare, sono assenti tutte le alterazioni che caratterizzano il quadro clinico del mieloma. L'unica alterazione è di laboratorio, cioè la presenza di una componente monoclonale sierica e/o urinaria, di solito di riscontro occasionale nel corso di accertamenti per altri motivi.

Questo documento si rivolge ai pazienti con sospetto o diagnosi accertata di MGUS. Tale alterazione non possiede un codice di esenzione di malattia. L'obiettivo principale del documento è armonizzare la gestione della MGUS tra il Medico di Medicina Generale, l'ematologo, il laboratorista, il radiologo ed il citogenetista. È, inoltre, necessario pianificare i controlli con una tempistica adeguata a permettere di intercettare l'evoluzione verso un quadro sintomatico, prima che si verifichino danni d'organo tali da compromettere la qualità di vita del paziente, consentendo un inizio di terapia tempestivo.

2. Riferimenti: criteri diagnostici di MGUS

Nel 2014 l'“International Myeloma Working Group” (IMWG) ha aggiornato i criteri per la diagnosi di MGUS (Rajkumar SV et al. Lancet Oncol 2014;14:e538). In particolare, ha definito 3 tipi in base al tipo di componente monoclonale, i cui criteri diagnostici sono parzialmente diversi:

MGUS IgM:

proteina sierica monoclonale < 3 g/dl,
cellule linfoplasmocitoidi clonali midollari < 10%,
assenza di danni d'organo attribuibili al disordine proliferativo cellulare.

MGUS non IgM:

proteina sierica monoclonale (IgG o IgA) < 3 g/dl,
plasmacellule clonali midollari < 10%,

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

assenza di danni d'organo attribuibili al disordine proliferativo cellulare.

MGUS a catena leggera libera kappa oppure lambda (Free Light Chain, FLC):

rapporto delle FLC anormale (< 0.26 oppure > 1.65),

aumentato livello sierico della FLC coinvolta,

immunofissazione sierica negativa per la catena pesante,

proteina monoclonale urinaria < 500 mg/die,

plasmacellule clonali midollari $< 10\%$,

assenza di danni d'organo attribuibili al disordine proliferativo cellulare.

3. Ambito di applicazione: definizione del rischio di progressione

La probabilità di evoluzione della MGUS è di circa l'1% annuo (Kyle RA et al. NEJM 2002;346:564):

MGUS IgM hanno un rischio di circa 1.5% annuo di evoluzione in Macroglobulinemia di Waldenstrom o amiloidosi;

MGUS non IgM (IgG o IgA) hanno un rischio di circa l'1.0% annuo di evoluzione in mieloma multiplo, plasmocitoma solitario o amiloidosi;

MGUS FLC hanno un rischio di circa lo 0.3% annuo di evoluzione in mieloma multiplo o amiloidosi.

Nel 2005 è stato pubblicato un modello di stratificazione del rischio di trasformazione della MGUS basato su 3 fattori (Rajkumar SV et al, Blood 2005;106:812):

- livello iniziale di CM ≥ 1.5 g/dl
- l'isotipo IgA o IgM
- alterato rapporto delle catene leggere libere sieriche kappa/lambda

Sulla base dell'assenza o della presenza di uno o più dei sopra riportati fattori sono riconoscibili MGUS con diverso rischio di progressione a 20 anni:

Categoria di rischio	Fattori di rischio	Probabilità (%) di progressione a 20 anni
Alto	3	58
Intermedio/alto	2	37
Intermedio/basso	1	21
Basso	0	5

Circa il 50% dei pazienti rientra nelle categorie di MGUS a rischio basso o intermedio/basso.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 REL RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

4. Le fasi del percorso diagnostico

La MGUS è, per definizione, asintomatica e la diagnosi è spesso incidentale (a seguito di esami eseguiti per controlli di routine oppure nell'ambito della valutazione di altre patologie). Il paziente viene, pertanto, riferito all'ematologo dal Medico di Medicina Generale oppure da altri specialisti abitualmente sulla base di anomalie dell'elettroforesi (ELF) sierica e/o urinaria. La gestione del paziente affetto da MGUS è essenzialmente ambulatoriale, in quanto le procedure richieste sono abitualmente effettuate al di fuori del regime di ricovero.

4.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

La presa in carico del paziente affetto da MGUS avviene abitualmente da parte dell'ematologo, meno frequentemente dell'oncologo e, in situazioni particolari, di altro medico specialista (medico internista e medico di medicina generale) che dovrà comunque avvalersi della consulenza dell'ematologo.

4.2 Valutazione diagnostica

Un'attenta valutazione del carico di malattia e dell'eventuale danno d'organo, utilizzando le stesse indagini indicate per MM, sono raccomandate per tutti i pazienti con MGUS.

Gli accertamenti raccomandati in fase diagnostica sono gli stessi utilizzati per la diagnosi di MM sintomatico e comprendono:

- 1) Esame clinico, volto ad escludere con attenzione ai seguenti aspetti: performance status, segni di anemia, dolori ossei localizzati non responsivi a comuni analgesici, dolori a livello del rachide in toto o localizzati; eventuale presenza di disturbi neurologici periferici da compressione; più raramente sintomi da iperviscosità; linfo-epato-splenomegalia.
- 2) Esami di laboratorio, volti ad escludere la presenza di: anemia, insufficienza renale, ipercalcemia. Si raccomanda, pertanto, l'esecuzione almeno di: esame emocromocitometrico, creatinina sierica, calcemia, acido urico, ELF delle proteine nel siero, immunofissazione nel siero e nelle urine, dosaggio immunoglobuline G, A, M, dosaggio sierico FLC kappa e lambda (da gennaio 2024 nel nuovo nomenclatore sarà previsto un codice specifico per tale esame), proteinuria delle 24 ore, dosaggio dell'NT-proBNP (se non disponibile questo esame, può essere richiesto il BNP). Nelle forme secernenti CM costituita da immunoglobulina completa, il titolo rilevante ai fini diagnostici è quello fornito dalla elettroforesi delle proteine sieriche e non da dosaggi di tipo immunometrico. Nelle MGUS IgM è consigliata anche l'esecuzione di AST, ALT, gammaGT, LDH, crioglobuline, crioagglutinine, HCV.
- 3) Esami citologici/istologici
 - *Aspirato midollare*: valuta la cellularità in toto, la percentuale di plasmacellule o di elementi linfoplasmocitoidi in rapporto con le altre serie ematopoietiche;
 - *Biopsia osteomidollare*: valuta la percentuale e la tipizzazione con antisieri specifici delle plasmacellule oppure degli elementi linfoplasmocitoidi.
- 4) Esami strumentali di "imaging"
 - *TAC scheletro* a basso dosaggio senza mezzo di contrasto per valutare la presenza di lesioni osteolitiche in modo più accurato (standard);

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

- *Risonanza magnetica (MRI) del rachide (cervicale-dorsale-lombosacrale) e bacino con e senza mdc*, nelle sequenze T1, T2 STIR in alternativa alla TAC o nei casi di lesioni dubbie;
- *Ecografia addomino-pelvica* per valutare la presenza di linfo-organomegalie in caso di MGUS IgM.

N.B: in caso di MGUS a bassa concentrazione (IgA, IgG o IgM < 1.5 g/dl; rapporto FLC < 8) ed assenza di sintomi, è possibile evitare l'esecuzione dell'aspirato midollare e/o biopsia ossea e degli esami di "imaging" alla diagnosi (Go RS & Rajkumar VS. Blood 2018;131:163).

Queste valutazioni diagnostiche vengono abitualmente richieste dall'ematologo, necessitano il coinvolgimento del laboratorista, talora anche del radiologo ed anatomo-patologo e debbono essere svolte in tempi relativamente brevi. Infatti, per la definizione di MGUS è necessario che NON sia presente alcuna alterazione biochimica, scheletrica, organomegalica, di insufficienza d'organo o un grado di infiltrazione midollare che definiscano la presenza di una patologia linfoproliferativa o plasmacellulare clonale che può essere meritevole di trattamento (si vedano i documenti dedicati al mieloma multiplo asintomatico e sintomatico).

4.3 Informazione del paziente

Al termine dell'iter diagnostico il paziente viene informato dall'ematologo relativamente alle caratteristiche della MGUS da cui è affetto. In particolare vengono sottolineati i seguenti aspetti:

- caratteristiche prognostiche, ovvero, di evoluzione in malattia sintomatica;
- necessità di effettuare accertamenti e visite seriatim volti ad intercettare la progressione a malattia sintomatica.

4.4 "Follow-up" periodico del paziente

Per limitare il rischio di progressione della MGUS e consentire una diagnosi precoce di evoluzione sintomatica, è consigliato un controllo semestrale nel primo anno, quindi annuale in caso di stabilità biochimica ed asintomaticità.

Ciascun controllo prevede la valutazione clinica e di laboratorio necessaria ad intercettare segni e/o sintomi di progressione. Un pannello di esami completo al follow-up (volto anche ad escludere l'amiloidosi) è opportuno comprenda: emocromo, creatininemia, calcemia, uricemia, ELF delle proteine nel siero e nelle urine, dosaggio delle FLC kappa e lambda sieriche (da gennaio 2024 nel nuovo nomenclatore sarà previsto un codice specifico per tale esame), proteinuria delle 24 ore, NT-proBNP (oppure BNP). In caso di MGUS IgM il pannello comprende anche LDH, AST, ALT, gammaGT; se inizialmente presenti, dovranno essere ripetute periodicamente anche le crioglobuline e le crioagglutinine.

L'esecuzione e/o ripetizione degli esami midollari e di "imaging" è richiesta solo nel caso di sospetta progressione della MGUS a malattia clonale sintomatica.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

SMOLDERING MYELOMA ***(MIELOMA MULTIPLO ASINTOMATICO)***

5. Razionale e obiettivi

Il Mieloma Multiplo (MM) origina dalla linea B cellulare ed è caratterizzata dall'espansione clonale di plasmacellule con conseguente accumulo a livello midollare. La patogenesi del MM è multifattoriale: rilevante è l'instabilità cromosomica che porta ad alterazioni cromosomiche presenti nel cariotipo dei pazienti. L'incidenza del MM è stimata intorno a 1% di tutte le neoplasie e di circa il 10% di tutte le neoplasie ematologiche. L'età mediana della popolazione alla diagnosi è intorno a 65 anni, il 2% dei pazienti presenta età inferiore a 40 anni.

Nella forma più frequente di MM si riscontra la presenza di una componente monoclonale (CM) sierica (evidenziabile all'elettroforesi o mediante il dosaggio delle catene leggere libere, CLL, kappa o lambda) e/o urinaria (evidenziabile all'elettroforesi o immunofissazione). Il 15% delle nuove diagnosi di MM avviene in una fase asintomatica, ossia in cui non si è ancora verificato nessun danno d'organo.

Questo documento si rivolge ai pazienti con sospetto o diagnosi accertata di MM asintomatico o, altrimenti detto, "smoldering" (SMM) secernente CM sierica e/o urinaria. Tale alterazione rientra nel codice di esenzione di malattia 048. L'obiettivo principale del documento è armonizzare la gestione dello SMM tra il Medico di Medicina Generale, l'ematologo, il radiologo, il citogenetista ed il laboratorista. Lo SMM è, infatti, una patologia di complessa gestione, dal momento che risulta necessario stratificarne il rischio di evoluzione a MM sintomatico. È, inoltre, necessario pianificare i controlli con una tempistica adeguata a permettere di intercettare l'evoluzione verso un quadro sintomatico, prima che si verifichino danni d'organo tali da compromettere la qualità di vita del paziente, consentendo un inizio di terapia tempestivo.

6. Riferimenti: criteri diagnostici di SMM

Nel 2014 l'International Myeloma Working Group (IMWG) ha aggiornato i criteri per la diagnosi di MM sintomatico e SMM (Rajkumar SV et al. Lancet Oncol 2014;14:e538). In particolare, per la diagnosi di SMM devono essere soddisfatti entrambi i seguenti criteri:

1. CM sierica (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl o proteina monoclonale urinaria ≥ 500 mg/24h e/o la presenza di plasmocitosi midollare 10-59%;
2. Assenza di "myeloma defining events" (per questi, si veda la parte dedicata al MM sintomatico) o di amiloidosi.

7. Ambito di applicazione: definizione del rischio di progressione a MM sintomatico

È opportuno specificare che lo SMM è una condizione intermedia ed asintomatica tra le gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS) ed il MM sintomatico. Lo SMM si distingue dalla

MGUS in base alla concentrazione della componente monoclonale e alla percentuale di plasmacellule clonali midollari (per questi si veda la parte dedicata alla MGUS). È importante distinguere tra SMM e MGUS perché il rischio di progressione nei primi 5 anni dalla diagnosi è 10 volte maggiore nei pazienti affetti da SMM rispetto alla MGUS. La progressione da SMM a MM sintomatico è maggiore nei primi 5 anni dalla diagnosi (circa 10 % per anno), poi si riduce nei 5 anni successivi al 3% per anno e all'1.5% per anno negli anni successivi. Lo SMM è un'entità clinicamente eterogenea, che comprende alcuni casi con caratteristiche di pre-malignità e altri con malignità biologica. Pertanto, è fondamentale la corretta stratificazione del rischio di evoluzione a MM sintomatico, così da applicare le strategie di monitoraggio stretto o di anticipazione della terapia.

Attualmente 2 sono i metodi proposti per la stratificazione del rischio di evoluzione a MM sintomatico:

1- Criteri della Mayo Clinic 2018 (altrimenti detti criteri "2-20-20") (Lakshman A, et al. Blood Cancer J. 2018;8:59):

- 1) Componente monoclonale sierica > 2 g/dL
- 2) Rapporto CLL > 20 (coinvolta/indenne)
- 3) Infiltrato plasmacellulare midollare > 20%

Categoria di rischio	N. criteri	mPFS* (mesi)	Progressione a 2 anni (%)
Basso	0	110	10
Intermedio	1	68	26
Alto	2-3	29	47

*mPFS: mediana della sopravvivenza libera da progressione

2- Criteri dell'IMWG" (Mateos MV et al. Blood Cancer J. 2020;10:102):

- 1) Rapporto delle CLL
- 2) Entità della CM sierica (g/dl)
- 3) Plasmacellule midollari (%)
- 4) Anomalie citogenetiche in FISH (*definite dalla presenza di uno o più tra: del 17p, t(4;14), del 13q, +1q)

Criteri	0 punti	2 punti	3 punti	4 punti	5 punti	6 punti
Rapporto CLL	0-10	11-25	26-40	--	> 40	--
CM, g/dL	0-1.5	--	1.6-2.9	> 3	--	--
Plasmacellule midollari (%)	0-15%	16-20%	21-30%	--	31-40%	>40%
FISH*	NO	Si	--	--	--	--

In base al punteggio raggiunto, i pazienti possono, perciò, essere stratificati come segue:

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

Categoria di rischio	Punteggio	Probabilità (%) di progressione a 2 anni	% pazienti
Alto	>12 punti	72.5	7.4
Intermedio/alto	9-12 punti	51.1	19.2
Intermedio/basso	5-8 punti	26.2	38.3
Basso	0-4 punti	3.8	35.0

8. Le fasi del percorso diagnostico

Lo SMM è, per definizione, asintomatico e la diagnosi è spesso incidentale (a seguito di esami eseguiti per controlli di routine oppure nell'ambito della valutazione di altre patologie). Il paziente viene, pertanto, riferito all'ematologo dal Medico di Medicina Generale oppure da altri specialisti abitualmente sulla base di anomalie dell'elettroforesi (ELF) sierica e/o urinaria. La gestione del paziente affetto da SMM è essenzialmente ambulatoriale, in quanto le procedure richieste sono abitualmente effettuate al di fuori del regime di ricovero.

8.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

La presa in carico del paziente affetto da SMM avviene abitualmente da parte dell'ematologo, meno frequentemente dell'oncologo, e, in situazioni particolari, di altro medico specialista (medico internista e medico di medicina generale) che dovrà comunque avvalersi della consulenza dell'ematologo.

8.2 Valutazione diagnostica

Un'attenta valutazione del carico di malattia e dell'eventuale danno d'organo, utilizzando le stesse indagini indicate per MM, sono raccomandate per tutti i pazienti con SMM.

Gli accertamenti raccomandati in fase diagnostica sono gli stessi utilizzati per la diagnosi di MM sintomatico e comprendono:

Esame clinico, volto ad escludere con attenzione ai seguenti aspetti: performance status, segni di anemia, dolori ossei localizzati non responsivi a comuni analgesici, dolori a livello del rachide in toto o localizzati; eventuale presenza di disturbi neurologici periferici da compressione; più raramente sintomi da iperviscosità.

Esami di laboratorio, volti ad escludere la presenza di: anemia, insufficienza renale, ipercalcemia. Si raccomanda, pertanto, l'esecuzione almeno di: esame emocromocitometrico, creatinina sierica, azotemia, calcemia, acido urico, LDH, beta2microglobulina, clearance della creatinina, ELF delle proteine nel siero e nelle urine, immunofissazione nel siero e nelle urine, dosaggio immunoglobuline G, A, M, dosaggio CLL kappa e lambda (da gennaio 2024 nel nuovo nomenclatore sarà previsto un codice specifico per tale esame), proteinuria delle 24 ore, dosaggio dell'NT-proBNP (se non disponibile questo esame, può essere richiesto il BNP). Nelle forme secernenti CM costituita da immunoglobulina completa, il titolo rilevante ai fini diagnostici è quello fornito dalla elettroforesi delle proteine sieriche e non da dosaggi di tipo immunometrico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

Esami citologici/istologici

- *Aspirato midollare*: valuta la cellularità in toto, la percentuale di plasmacellule in rapporto con le altre serie ematopoietiche;
- *Biopsia osteomidollare*: valuta la percentuale di plasmacellule CD138+, la loro tipizzazione con antisieri specifici per le catene kappa/lambda;
- *FISH su plasmacellule selezionate (cellule CD138+) da sangue midollare*: valuta la presenza delle principali alterazioni citogenetiche acquisite dalle plasmacellule, quali 13q-, 17p-, 1q+, 1p-, t(4;14); t(14;16), t (11;14) [è facoltativo, da valutare caso per caso in base ad età e caratteristiche di malattia; diventa mandatorio nel caso in cui il rischio evolutivo del MMs venga valutato secondo i criteri dell'IMWG come riportato nel paragrafo 7];
- *Immunofenotipo su sangue midollare*: CD138, CD38, CD56, CD45 [è facoltativo, da valutare caso per caso in base ad età e caratteristiche di malattia];
- *Citogenetica tradizionale su sangue midollare*: non è indicata salvo casi particolari (esempio, nel caso di sospetto di concomitante mielodisplasia).

Esami strumentali di "imaging"

- *TAC scheletro* a basso dosaggio senza mezzo di contrasto per valutare la presenza di lesioni osteolitiche in modo accurato (standard); NB. Al momento, questo esame non è codificato dal nomenclatore Regionale. Pertanto, come da nomenclatore è necessario richiedere i seguenti esami TAC senza mezzo di contrasto: collo, torace, addome completo. È, inoltre, necessario specificare nel quesito diagnostico: "TAC scheletro a basso dosaggio per studio osseo in paziente con mieloma".
- *Risonanza magnetica (MRI) rachide* (cervicale-dorsale-lombosacrale) e bacino con e senza mdc, nelle sequenze T1,T2 STIR per valutare la presenza di lesioni litiche dei corpi vertebrali, il grado di segnale patologico del midollo spinale e l'eventuale presenza di masse comprimenti il midollo spinale (standard da eseguire solo in caso di TAC negativa per osteolisi; opzionale nel caso di TAC positiva per osteolisi, se ritenuto indicato circostanziare meglio l'interessamento scheletrico o extraosseo); se disponibile, la MRI "whole body" (WBMRI) può sostituire la RMN del rachide;
- *PET 18FDG* per valutare la presenza di lesioni litiche e/o masse metabolicamente attive. È indicata nell'inquadramento del plasmocitoma solitario o in presenza di malattia extramidollare. Non è raccomandata come esame di routine per la stadiazione del MM. Se disponibile la doppia lettura, la TC/PET evita l'esecuzione della TAC scheletro

Queste valutazioni diagnostiche vengono abitualmente richieste dall'ematologo, necessitano il coinvolgimento del laboratorista, radiologo, medico di medicina nucleare, citogenetista ed anatomo-patologo e debbono essere svolte in tempi relativamente brevi (alcune settimane). Infatti, per la definizione di SMM è necessario che NON sia presente alcuna alterazione biochimica, scheletrica, di insufficienza d'organo ed un grado di infiltrazione midollare che definiscano sintomatico il MM e, quindi, meritevole di iniziare il trattamento.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

8.3 Informazione del paziente

Al termine dell'iter diagnostico il paziente viene informato dall'ematologo relativamente alle caratteristiche dello SMM da cui è affetto. In particolare vengono sottolineati i seguenti aspetti:

- caratteristiche prognostiche, ovvero, di evoluzione in MM sintomatico;
- necessità di effettuare accertamenti e visite seriate volti ad intercettare la progressione a malattia sintomatica.

8.4 "Follow-up" periodico del paziente

Per limitare il rischio di progressione e consentire una diagnosi precoce di MM sintomatico, è consigliato un follow-up a lungo termine, aggiustato in base al rischio di progressione e all'aspettativa di vita dei pazienti con SMM.

- *Pazienti a basso rischio*: si suggeriscono controlli trimestrali per il primo anno, ogni 6-12 mesi successivamente. Se dopo 5 anni lo SMM permane stabile, i controlli possono essere annuali;
- *Pazienti a rischio intermedio*: si suggeriscono controlli trimestrali per i primi 2 anni, ogni 6 mesi successivamente;
- *Pazienti ad alto rischio*: si suggeriscono controlli ogni 2-3 mesi (o, qualora possibile, la partecipazione a studi clinici). Se dopo 5 anni lo SMM permane stabile, i controlli possono essere eseguiti ogni 6 mesi.

È, comunque, sempre opportuno fornire al paziente e al suo Medico di Medicina Generale un indirizzo e-mail di contatto della struttura ematologica.

Ciascun controllo prevede la valutazione clinica e di laboratorio necessaria ad intercettare segni e/o sintomi di progressione a MM sintomatico. Un pannello di esami completo al follow-up (volto anche ad escludere l'amiloidosi) è opportuno comprenda: emocromo, creatininemia, azotemia, calcemia, uricemia, clearance della creatinina, ELF delle proteine nel siero e nelle urine, dosaggio delle CLL kappa e lambda sieriche (da gennaio 2024 nel nuovo nomenclatore sarà previsto un codice specifico per tale esame), proteinuria delle 24 ore, NT-proBNP (oppure BNP).

La ripetizione degli esami midollari è richiesta solo nel caso di sospetta progressione a MM sintomatico. Solo per i pazienti a rischio evolutivo intermedio ed alto, l'IMWG suggerisce la ripetizione annuale dell'esame di "imaging" utilizzato inizialmente. Altrimenti, la ripetizione degli esami di "imaging" è richiesta solo nel caso di sospetta progressione a MM sintomatico.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

MIELOMA SINTOMATICO

9. Razionale e obiettivi

Il mieloma multiplo (MM), neoplasia di linea B cellulare, caratterizzata dall'espansione clonale di plasmacellule nel midollo osseo, rappresenta l'1% delle patologie neoplastiche, ha un'incidenza di circa 5/100000/anno e, in ambito ematologico, è in ordine di frequenza secondo soltanto ai linfomi. L'età mediana alla diagnosi è 70 anni. Nella forma più frequente di MM si riscontra la presenza di una componente monoclonale (CM) sierica (evidenziabile all'elettroforesi o mediante il dosaggio delle catene leggere libere, CLL, kappa o lambda) e/o urinaria (evidenziabile all'elettroforesi o immunofissazione). Anche se in circa il 15% dei casi la diagnosi di MM avviene in una fase asintomatica, ossia in cui non si è ancora verificato nessun danno d'organo, nella maggior parte dei pazienti al momento della diagnosi sono presenti sintomi relativi alla neoplasia con conseguente necessità di un intervento terapeutico. Tra il 1990 e il 2016 si è osservato, a livello mondiale, un aumento del 126% nell'incidenza dei casi di mieloma multiplo, dovuto all'aumento della popolazione anziana e dei fattori di rischio per lo sviluppo della malattia, come obesità, infiammazione cronica, diffusione di pesticidi, solventi organici e radiazioni.

Anche la prevalenza del mieloma, attualmente stimata in 5/10000 abitanti è destinata ad aumentare, grazie al fatto che la prognosi della patologia è notevolmente migliorata, con aspettative mediane di sopravvivenza dell'ordine di 5-10 anni.

La diagnosi della patologia e la sua gestione sono complessi perché richiedono l'integrazione di dati clinici, ematochimici, radiologici, istologici, biomolecolari e metabolici e spesso un intervento multidisciplinare da parte di diversi specialisti.

Questo documento si rivolge ai pazienti con sospetto o diagnosi accertata di MM sintomatico. Tale alterazione rientra nel codice di esenzione di malattia 048. L'obiettivo principale del documento è armonizzare la gestione del MM tra il Medico di Medicina Generale, l'ematologo, il radiologo, e il laboratorista. Il MM è, infatti, una patologia di complessa gestione, sia all'esordio che alla recidiva. Da ciò nasce l'esigenza di uniformare il percorso di diagnosi e monitoraggio del paziente con MM, al fine di garantire, in tutto il territorio regionale uno standard *evidence-based*, conforme alle più recenti linee guida. Da questo ne potrebbero derivare benefici sia per il singolo paziente, che godrebbe della *best clinical practice*, sia per la comunità, in quanto si eviterebbero percorsi disomogenei e utilizzi non conformi delle risorse.

10. Ambito di applicazione: criteri diagnostici e definizione delle categorie di rischio

I criteri a cui fare riferimento per la diagnosi e la stratificazione prognostica dei casi di Mieloma Multiplo sintomatico sono quelli riportati nelle linee guida IMWG ed EHA-ESMO: Rajkumar SV et al. Lancet Oncol 2014;14:e538.

Dimopoulos MA et al. Ann Oncol. 2021;32:309.

guidelines@ehaweb.org.

clinicalguidelines@esmo.org.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

11. Criteri Diagnostici di MM sintomatico (NB: tutti i tre criteri devono essere soddisfatti):

- 1) Presenza di plasmacellule clonali $\geq 10\%$ nell'esame midollare (aspirato o biopsia).
- 2) Presenza di componente monoclonale nel siero e/o nelle urine di qualunque entità (eccezione per la forma non secretoria).
- 3) Presenza di almeno uno dei “*myeloma defining events*” secondo i criteri SLIM-CRAB e CRAB sottoelencati:
 - Ipercalcemia 2.75 mmol/l o $>11 \text{ mg/dl}$
 - Compromissione renale: creatininemia >2 o clearance creatinina $<40 \text{ ml/min}$
 - Anemia con $\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ o riduzione di almeno 2 g rispetto al limite inferiore di normalità in 2 controlli successivi ripetuti a breve
 - Fratture patologiche o lesioni litiche su ~~Rx~~, TC, RM o TC-PET
 - Plasmacellule monoclonali midollari $> 60\%$
 - Presenza di almeno 2 lesioni ossee focali alla RMN (Diametro $> 5 \text{ mm}$)
 - *Involved/uninvolved* FLC ratio ≥ 100 con un valore assoluto delle catene “*involved*” maggiore di 100 mg/dl

12. Stratificazione Prognostica

Sono stati validati 3 diversi sistemi di stratificazione prognostica. È importante sottolineare che gli *score* prognostici hanno un valore predittivo in termini di *outcome* del paziente, ma attualmente non sono impattanti sulle scelte terapeutiche, in quanto non esistono terapie preferenzialmente dedicate a pazienti ad alto o basso rischio.

ISS

- stadio I: b2microglobulina $<3.5 \text{ mg/L}$ e albumina sierica $>3.5 \text{ g/dl}$
- stadio II: no stadio I o III
- stadio III: b2microglobulina $>5.5 \text{ mg/L}$

Pazienti con ISS I: mediana di sopravvivenza 62 mesi

Pazienti con ISS II: mediana di sopravvivenza 44 mesi

Pazienti con ISS III: mediana di sopravvivenza 29 mesi

R-ISS

- stadio I: ISS stadio I + assenza di $17p-$ e/o $t(4;14)$ e/o $t(14;16)$ + LDH normale
- stadio II: non R-ISS I o III
- stadio III: ISS stadio III + $17p-$ e/o $t(4;14)$ e/o $t(14;16)$ oppure LDH elevato

Pazienti con R-ISS I: sopravvivenza a 5 anni 82%

Pazienti con R-ISS II: sopravvivenza a 5 anni 62%

Pazienti con R-ISS III: sopravvivenza a 5 anni 40%

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

R2-ISS

Caratteristica di rischio	Score value
ISS II	1
ISS III	1.5
Delezione 17p	1
LDH elevate	1
t (4;14)	1
1q gain o amplification*	0.5

**amplificazione 1q21= identificazione di 4 o più copie di 1q in FISH; gain 1q21= presenza di 3 copie*

- Basso: punteggio 0
- Basso/Intermedio: punteggio 0.5-1
- Intermedio/Alto: punteggio 1.5-2.5
- Alto: punteggio 3.0-5.0

Pazienti con R2-ISS Basso: mediana di sopravvivenza non raggiunta
Pazienti con R2-ISS Basso/Intermedio: mediana di sopravvivenza 109.2 mesi
Pazienti con R2-ISS Intermedio/Alto: mediana di sopravvivenza 68.5 mesi
Pazienti con R2-ISS Alto: mediana di sopravvivenza 37.9 mesi

Stante la necessità di utilizzo di un pannello FISH ampio non sempre disponibile in tutti i centri ematologici, la stratificazione con il sistema R2-ISS è attualmente opzionale.

13. Le fasi del percorso

La gestione del percorso diagnostico del paziente con MM sintomatico è essenzialmente ambulatoriale in quanto le procedure richieste possono essere effettuate quasi in tutti i casi al di fuori del regime di ricovero. Tuttavia va considerata la possibilità del ricovero laddove il paziente presentasse: un quadro di insufficienza renale severa, alterazioni ossee di malattia condizionanti un rischio di frattura o compressione midollare, ipercalcemia severa, o una grave infezione concomitante.

13.1 Primo accesso del paziente e valutazione iniziale

La presa in carico del paziente affetto da MM avviene da parte dell'ematologo, meno frequentemente dell'oncologo, e, in situazioni particolari, di altro medico specialista che dovrà comunque avvalersi della consulenza dell'ematologo.

La rapidità con cui dovranno essere impostati gli esami di inquadramento diagnostico dipende in modo sostanziale dalla presenza di condizioni che mettano a rischio l'integrità del paziente. Di seguito sono riportate alcune delle più importanti condizioni che impongono una valutazione accelerata del paziente e spesso il ricovero ospedaliero:

- Insufficienza renale

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

- Presenza di sintomi neurologici secondari a interessamento scheletrico (es. compressione midollare)
- Frattura in atto o imminente
- Infezione complicata concomitante
- Sindrome da iperviscosità legata alla presenza di grandi quantità di CM

La gestione dei restanti casi del paziente affetto da MM avviene in elezione e quindi in ambito ambulatoriale.

13.2 Accertamenti raccomandati:

Raccolta dell'anamnesi e iniziale valutazione della “fitness” del paziente:

La “fitness” del paziente rappresenta un fattore determinante nella successiva scelta della tipologia di terapia e della modulazione della stessa, quindi va prestata particolare attenzione a:

- condizioni associate a patologie cardiovascolari, neurologiche e/o neoplastiche concomitanti (se possibile, effettuare raccolta del *Charlson score*)
- grado di indipendenza del paziente nelle attività quotidiane (se possibile, somministrare questionari ADL e IADL)
- performance status secondo ECOG
- Famigliarità rispetto ad altre patologie ematologiche/neoplastiche

Attualmente è stato validato su popolazioni affette da MM uno score di fragilità, che permette di stratificare i pazienti in *fit*, *unfit* e *frail* tenendo conto dell'età del paziente, del Charlson score e dell'ADL/IADL (Palumbo A et al. Blood. 2015;125:20687). Questo score può essere scaricato al seguente indirizzo:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj4mrGZkpmBAxXn7LsIHejZBk0QFnoECBoQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.myelomafrailtyscorecalculator.net%2F&usq=AOvVaw0WGQAMJij6K9xVHgZMjFXK&opi=89978449>

La valutazione di tale score, pur non imprescindibile, è comunque raccomandata.

Valutazione clinica per raccogliere i sintomi più strettamente collegati al MM come segni di anemia, dolori ossei localizzati non responsivi a comuni analgesici, dolori a livello del rachide in toto o localizzati, principalmente a livello del rachide; eventuale presenza di disturbi neurologici periferici da compressione; più raramente sintomi da iperviscosità, valutazione di edemi declivi e/o segni di scompenso cardiaco/respiratorio.

Esami di laboratorio, che vengono suddivisi in indispensabili e raccomandati come segue:

INDISPENSABILI:

esame emocromocitometrico, creatinina, clearance della creatinina, azotemia, calcemia, LDH, beta2microglobulina, elettroforesi delle siero-proteine, immunofissazione sierica ed urinaria, dosaggio delle catene leggere libere sieriche kappa e lambda (da gennaio 2024 nel nuovo nomenclatore sarà previsto un codice specifico per tale esame), dosaggio immunoglobuline G, A, M, dosaggio della proteinuria totale delle 24 ore.

RACCOMANDATI:

funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina), acido urico, PCR, VES, albuminuria e/o elettroforesi proteine urinarie, NTproBNP (se non disponibile, può essere richiesto BNP), Troponina I, Vitamina D, PTH, telopeptide C terminale, Sierologie per HBV, HCV, HIV.

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

Striscio di sangue venoso periferico (o Immunofenotipo su sangue venoso periferico) per valutazione plasmacellule circolanti raccomandati nelle nuove diagnosi nel sospetto di leucemia plasmacellulare (PCL), definita come la presenza di plasmacellule circolanti maggiori o uguali al 5%, con un minimo di 100-200 cellule nucleate valutate da ematologo/patologo esperto (Consensus IMWG. Blood Cancer J 2021; 11:192)

Esami citologici/istologici

- *Aspirato midollare*: valuta la cellularità in toto, la percentuale di plasmacellule in rapporto con le altre serie ematopoietiche;
- *Biopsia osteomidollare*: valuta la percentuale di plasmacellule CD138+, e ne determina la clonalità tramite la tipizzazione con antisieri specifici per le catene kappa/lambda;
- *Pannello FISH* su cellule plasmacellule selezionate mediante espressione del CD138+: 17p, 1q21 gain/amplification, 1p-, t(11;14); t(4;14); t(14;16), (è fortemente raccomandato nei pazienti giovani/candidato a trapianto nei restanti pazienti e nei casi di recidiva andrà valutata la necessità di effettuare nuovo pannello FISH caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico);
- *Immunofenotipo su sangue midollare*: CD138, CD38, CD56, CD45 (è facoltativo, da valutare caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico);
- *Citogenetica tradizionale*: non è indicata salvo casi particolari (esempio, nel caso di sospetto di concomitante mielodisplasia).

Esami strumentali di “imaging”

- *TAC scheletro* a basso dosaggio senza mezzo di contrasto per valutare la presenza di lesioni osteolitiche in modo accurato (standard); NB. Al momento, questo esame non è codificato dal nomenclatore Regionale. Pertanto, come da nomenclatore è necessario richiedere i seguenti esami TAC senza mezzo di contrasto: collo, torace, addome completo. È, inoltre, necessario specificare nel quesito diagnostico: “TAC scheletro a basso dosaggio per studio osseo in paziente con mieloma”.
- *Risonanza magnetica (MRI) rachide* (cervicale-dorsale-lombosacrale) e bacino con e senza mdc, nelle sequenze T1,T2, STIR per valutare la presenza di lesioni litiche dei corpi vertebrali, il grado di segnale patologico del midollo spinale e l’eventuale presenza di masse comprimenti il midollo spinale (standard da eseguire solo in caso di TAC negativa per osteolisi; opzionale nel caso di TAC positiva per osteolisi, se ritenuto indicato circostanziare meglio l’interessamento scheletrico o extraosseo); se disponibile, la MRI “whole body” (WBMRI) può sostituire la RMN del rachide;
- *PET 18FDG* per valutare la presenza di lesioni litiche e/o masse metabolicamente attive. È indicata nell’inquadramento del plasmocitoma solitario o in presenza di malattia extramidollare. Non è raccomandata come esame di routine per la stadiazione del MM. Se disponibile la doppia lettura, la TC/PET evita l’esecuzione della TAC scheletro

Indagini aggiuntive in caso di sospetta amiloidosi (sintomatologia sospetta come dispnea, astenia, edemi periferici, neuropatia e/o alterazioni significative dei biomarcatori di sospetta amiloidosi proteinuria con albuminuria, NT-proBNP alterato, incremento della fosfatasi alcalina):

 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

- *Prelievo di grasso periombelicale (GPO) con ricerca di depositi di sostanza amiloide mediante colorazione con Rosso Congo: in caso di positività il paziente dovrà procedere a tipizzazione presso centro specialistico di riferimento. L'indicazione alla biopsia di altro organo con ricerca di sostanza amiloide è clinicamente indicata in caso di negatività per depositi di amiloide al GPO e forte sospetto di amiloidosi per sintomatologia denunciata dal paziente e/o alterazioni dei biomarcatori (NT-proBNP, proteinuria, incremento della fosfatasi alcalina).*

14. Valutazione specialistica multidisciplinare (alla diagnosi e in corso di trattamento)

Il paziente affetto da MM può richiedere, alla diagnosi o comunque in un qualunque momento del suo percorso terapeutico, la valutazione di parte di diverse figure specialistiche coinvolte nel percorso diagnostico (anatomo-patologo, citogenetista, radiologo, medico nucleare) e nella gestione degli eventi correlati alla malattia e agli eventuali eventi avversi dei trattamenti praticati, nell'ambito di gestione multidisciplinare.

Gli specialisti più comunemente coinvolti nel team disciplinare sono i seguenti:

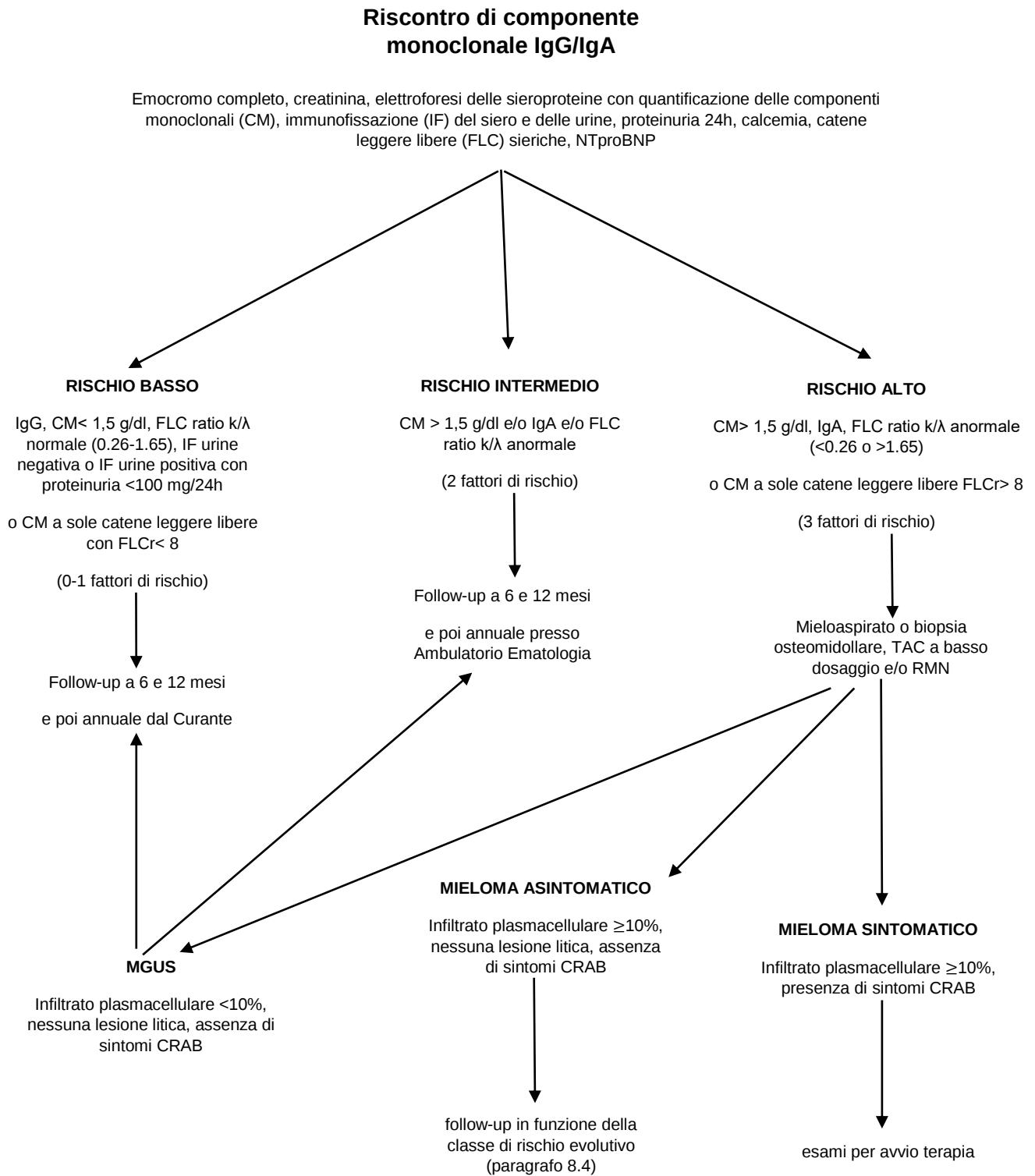
- Nefrologo: in caso di insufficienza renale moderata-grave, eventualmente valutando il ricorso a sedute dialitiche.
- Cardiologo: nei pazienti con sospetto clinico o laboratoristico suggestivo per amiloidosi cardiaca ovvero nei pazienti con nota cardiopatia per valutarne l'idoneità a trattamenti potenzialmente cardiotossici.
- Ortopedico e/o Neurochirurgo: per valutare la necessità di utilizzo di ausili (busto, stampelle o altri presidi) o l'indicazione a eventuale stabilizzazione chirurgica di lesioni scheletriche (interventi di decompressione, stabilizzazione, vertebroplastica, etc).
- Terapista del Dolore: per impostare il trattamento analgesico in particolare nelle fasi iniziali o di progressione di malattia prima che il trattamento specifico porti come generalmente accade ad una graduale risoluzione della sintomatologia dolorosa.
- Radioterapista: in caso di plasmocitoma solitario o, nel MM, in presenza di compressione midollare o di voluminosi plasmocitomi sintomatici o di singole lesioni sintomatiche.
- Fisiatra: per impostare un programma riabilitativo in caso di deficit motori o di prolungato allettamento.
- Odontoiatra: per valutare l'eventuale bonifica di focolai infettivi che potrebbero aumentare il rischio di osteonecrosi della mandibola in caso di trattamento con bifosfonati.

15. Informazione del paziente

Al termine dell'iter diagnostico, il percorso di cura verrà deciso in base alle linee guida e alle caratteristiche del paziente. Si consiglia l'utilizzo di score geriatrici o la valutazione del Frailty score nei pazienti anziani (si veda il paragrafo 13.2). Il paziente viene informato dall'ematologo relativamente alle caratteristiche del MM di cui è affetto. In particolare vengono sottolineati i seguenti aspetti:

- caratteristiche prognostiche e necessità del trattamento
- tipologia e finalità del percorso di cura
- potenziali tossicità iatrogene

Figura 1. Algoritmo di inquadramento di una gammopatia monoclonale



 Regione Lombardia	RETE EMATOLOGICA LOMBARDA	 RETE EMATOLOGICA LOMBARDA
	PERCORSO DIAGNOSTICO DELLE GAMMOPATIE MONOCLONALI	

MGUS

Allegato per il Medico di Medicina Generale

Alla cortese attenzione del/la Dott/ssa _____

Medico Curante del/la Sig/ra _____ - _____

Egregio collega, Il/la Suo/Sua Paziente presenta un quadro di MGUS (gammopatia monoclonale di incerto significato) stabile nel tempo.

La MGUS è una condizione clinica in cui l'unico riscontro anomalo è di tipo laboratoristico: la presenza isolata del tutto asintomatica di una componente monoclonale (CM) sierica (MGUS- Ig M, MGUS Ig A e Ig G) e/o urinaria (MGUS a catene leggere kappa o lambda), in genere di modesta entità e che resta stabile nel tempo. La MGUS è dovuta alla presenza nel midollo osseo di un clone di piccola entità di plasmacellule. La sua incidenza è di circa 1-2% negli adulti ed è più frequente nell'anziano. La MGUS può essere una situazione di accompagnamento ad altre condizioni cliniche, che includono: patologie linfoproliferative, malattie croniche (epatite C e infezione HIV) e condizioni croniche infiammatorie o patologie autoimmuni.

Dal punto di vista ematologico la MGUS del suo paziente è a basso rischio e al momento non presenta segni di evolutività. Per queste forme di MGUS, secondo i dati della recente letteratura, il rischio di progressione verso una malattia ematologica conclamata è pari al 5% nei prossimi 20 anni.

Pertanto riaffidiamo il paziente alle Sue cure con il consiglio di controllare **annualmente** i seguenti esami:

- emocromo completo, creatinina, calcemia, uricemia
- Elettroforesi sierica ed urinaria, proteinuria 24 ore con immunofissazione delle urine
- Dosaggio immunoglobuline (Ig G, IgA, IgM)
- Catene leggere libere sieriche Kappa e lambda

Dalla nostra esperienza i segni e i sintomi di evoluzione del quadro clinico possono essere i seguenti:

- Il rapido aumento della componente monoclonale: (un incremento > 50% della componente sierica; un incremento della componente urinaria >500 mg/24 ore)
- la comparsa di una anemia non carenziale;
- la comparsa di ipercalcemia;
- la comparsa o il peggioramento della funzione renale;
- la comparsa di un dolore osseo persistente (possibile presenza di osteolisi)
- la comparsa di adenopatie per le forme IgM;
- la comparsa di sintomi clinici come dispnea, astenia severa, dimagrimento senza apparenti cause

In caso di sospetto di evoluzione clinica Le consigliamo di rinviare il Paziente al controllo ematologico.

Si rimane a disposizione per ogni chiarimento.

Cordiali Saluti

(nome e timbro del medico)