

## SESSIONE 4 - MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Caso clinico: Policitemia  
Vera ad alto rischio in  
remissione completa con  
Ruxolitinib ad alte dosi

*F. Mendicino (Cosenza)*



RENDE (CS)

23-24 MAGGIO 2025

Highlights in  
**EMATOLOGIA**

# Policitemia Vera

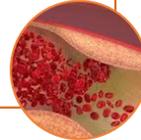
- Neoplasia mieloproliferativa cronica JAK2-correlata
- Complicanze: eventi trombotici, evoluzione a mielofibrosi o LAM

Bakground sulla  
Policitemia Vera



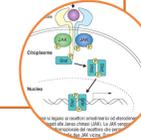
- Controllo dell'ematocrito <45%
- Prevenzione di eventi trombotici
- Controllo dei sintomi sistemici (MPN10)
- Prevenzione della progressione

Obiettivi del  
trattamento



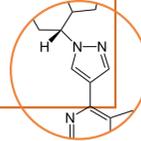
- Profilassi: ASA
- Prima linea: salassi, idrossiurea
- Seconda linea: Ruxolitinib e Peg-IFN

Terapie  
disponibili



- Inibitore JAK1/2 approvato per PV HU-resistente/intollerante
- Efficace nel controllo dell'ematocrito, dei sintomi, della splenomegalia e nella riduzione del rischio tromboembolico.

Il ruolo del  
Ruxolitinib



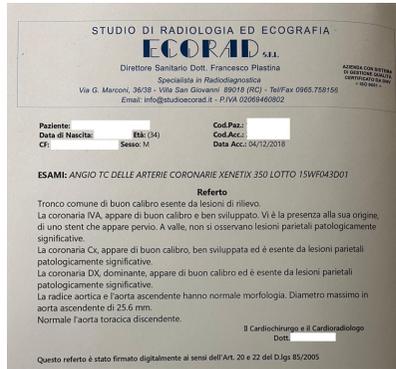
# Case report F.F. 35y

F.F. 35 anni ♂

Gen 2019  
prima visita

Sett 2017

Stenosi 90% IVA con impianto di stent medicato



Anamnesi

Presenza di mutazione eterozigote MTHFR A1298C e per PAI-1  
Non fumatore

Dal 2016 diagnosi *orticaria idiopatica con episodi di prurito* per cui assumeva antistaminici

Sett 2017 – Dic  
2018

Persistenza di leucocitosi e piastrinosi

# Case report F.F. 35y

Gennaio 2019

Il paziente veniva indirizzato presso il nostro Centro in terapia doppio-antiaggregante  
WBC 12.300/mmc, N 9.800/mmc, plts 692.000/mmc, Hb 15,6 g/dl, Hct 54%



Diagnosi di PV	
<b>Requisiti per la diagnosi</b>	
Tutti e 3 i criteri principali OPPURE i primi 2 criteri principali e il criterio minore	
<b>Criteri maggiori</b>	
1. Hb > 16,5 g/dL o Hct > 49% (uomini); Hb > 16,0 g/dL o Hct > 48% (donne)	
2. <b>Biopsia midollare</b> che mostra ipercellularità, crescita trilineare (panmielosi) con proliferazione megacariocitaria, eritroide e granulocitaria pleomorfa e matura	
3. Mutazione JAK2 V617F o JAK2 esone 12	
<b>Criteri minori</b>	
1. Livelli di EPO sierica ridotti	

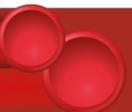
- Presenza di sintomi sistemici: prurito, parestesie, cefalea
- Ecografia addome: milza 14,8 cm di DL
- LDH 389 U/L
- Conta cellule CD34+ circolanti: 3,5 cells/uL (V.N. 0,5 - 6,5 cells/uL)
- Ricerca mutazione JAK2 V617F: **presenza della mutazione >75%**
- EPO sierica < 1 mU/ml
- Ricerca mutazione BCR/ABL1: negativa
- Biopsia osteo-midollare: quadro compatibile con ***Policitemia Vera conclamata***

Categoria	Caratteristiche	Trattamento
Basso rischio	Età ≤ 60 anni E nessuna storia di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Flebotomia terapeutica (obiettivo Hct &lt;45%) in PV</li> <li>▪ Aspirina per TE/PV</li> <li>▪ Affrontare i fattori di rischio CV modificabili per TE/PV</li> <li>▪ Tutto quanto sopra E terapia citoriduttiva</li> </ul>
<b>Terapia citoriduttiva</b>		
Alto rischio	Età > 60 anni O storia di trombosi	<b>Prima linea</b>
		<b>Seconda linea</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Idrossiurea per TE/PV</li> <li>▪ Anagrelide per TE</li> <li>▪ PegIFN per PV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruxolitinib per PV</li> <li>• PegIFN per PV</li> <li>• <i>Busulfan (età &gt; 70 anni) per TE/PV</i></li> </ul>

Barbul.JCO. 2011;29:761. Tefferi. Am J Hematol. 2015;90:162.

***Diagnosi di Policitemia Vera high risk per progressa trombosi***

Inizia ***salassi terapeutici***



# Case report F.F. 35y

Scarsa compliance e scarsa risposta alle flebotomie

Ematocrito	Ematocritico
400	13.13.00
380	13.13.00
360	13.13.00
340	13.13.00
320	13.13.00
300	13.13.00
280	13.13.00
260	13.13.00
240	13.13.00
220	13.13.00
200	13.13.00
180	13.13.00
160	13.13.00
140	13.13.00
120	13.13.00
100	13.13.00
80	13.13.00
60	13.13.00
40	13.13.00
20	13.13.00
0	13.13.00

**49%**

Ematocrito

**70**

MPN-10

Necessità di 1 flebotomia ogni 2 settimane

Burden sintomatologico elevato

**Idrossiurea 1gr/die**

**14.8cm**

Dimensione splenica

Splenomegalia moderata

# Case report F.F. 35y

Marzo 2019

Durante il trattamento con *Oncocarbide*  
prosegue salassi con cadenza di 1 ogni 2 mesi

Marzo –  
Dicembre 2019

Frequenti episodi di afte orali  
Nausea  
Diarrea



Dicembre 2019

Rivalutazione di malattia  
Ecografia addome: milza 12,4 cm  
Persistenza di sintomi  
Dipendenza da salassi

## Modified ELN criteria for HU resistance/intolerance

1. Need for phlebotomy to keep hematocrit < 45% after 3 months of at least 2 g/day OR a maximum tolerated dose OR
2. Uncontrolled myeloproliferation, i.e., platelet count >  $400 \times 10^9/L$  And white blood cell count >  $10.0 \times 10^9/L$  after 3 months of at least 2 g/day OR a maximum tolerated dose OR
3. Failure to reduce massive<sup>†</sup> splenomegaly by more than 50% as measured by palpation OR failure to completely relieve symptoms related to splenomegaly after 3 months of at least 2 g/day OR maximum tolerated dose OR
4. Absolute neutrophil count <  $1.0 \times 10^9/L$  OR platelet count <  $100 \times 10^9/L$  or hemoglobin < 10.0 g/dL at the lowest dose of HU required to achieve a complete or partial clinicohematological response, OR
5. Presence of leg ulcers or other unacceptable HU-related non-hematological toxicities, such as mucocutaneous manifestations, gastrointestinal symptoms, pneumonitis or fever at any dose of HU.

HU hydroxyurea

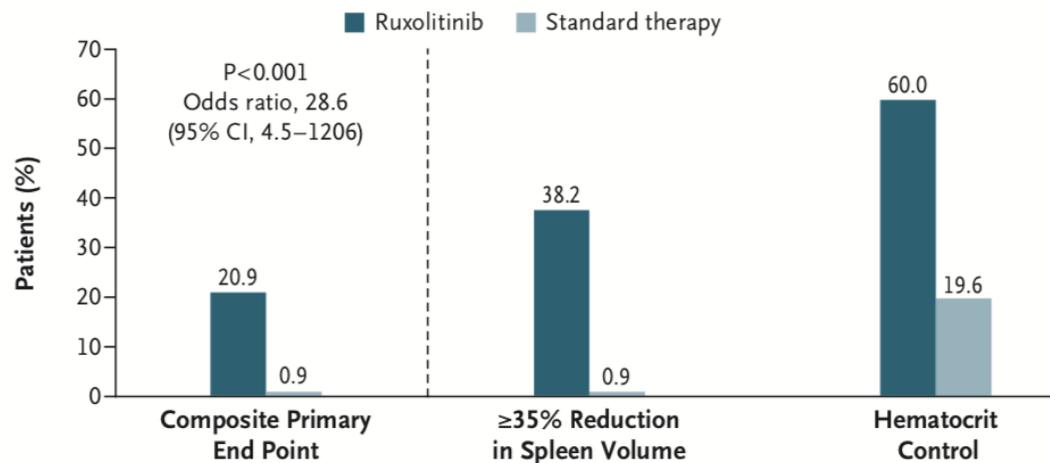
<sup>†</sup> Organ extending by more than 10 cm from the costal margin

T. Demuyneck et al. *Annals of Hematology* (2019) 98:1421–1426

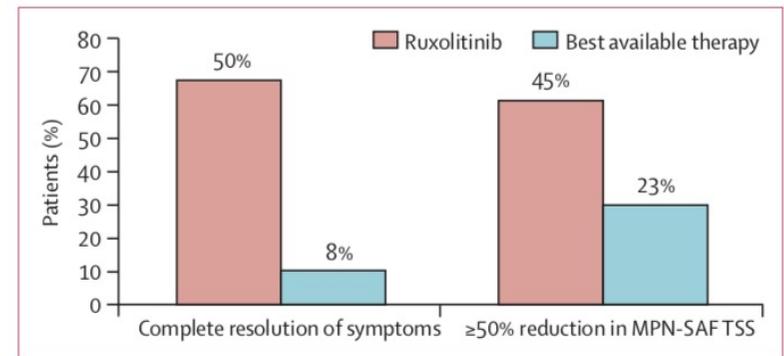
**Intolleranza e Resistenza a HU**

# Case report F.F. 35y

## Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera



**Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study**



**Figure 5: Patients achieving complete resolution of polycythaemia vera-related symptoms and ≥50% reduction in MPN-SAF TSS at week 28**  
MPN-SAF TSS=Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. OR=odds ratio. \*MPN-SAF TSS reduction of ≥10 points from baseline at week 16 and maintained until week 28 (for patients with a baseline score of ≥20; ruxolitinib, n=34; best available therapy, n=26).

# Case report F.F. 35y



NO AES

Gennaio 2020

Inizia terapia con **RUXOLITINIB 10 mg BID**

Marzo 2020

Scomparsa dei sintomi  
Milza stabile a 12 cm  
Persistenza di poliglobulia e salasso dipendenza

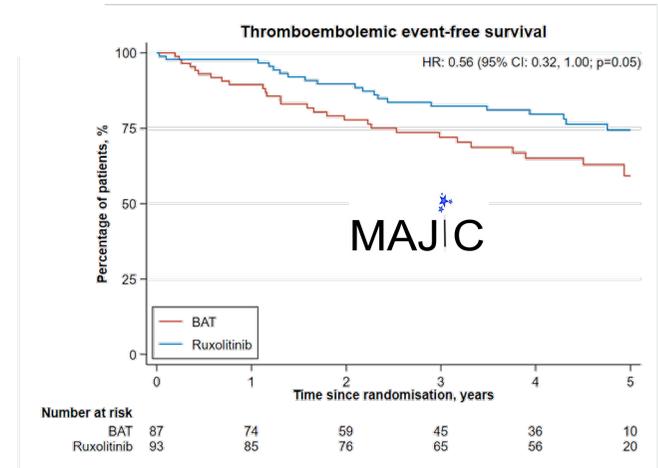
Luglio 2020

Persistenza di poliglobulia e salasso dipendenza  
Risoluzione delle frequenti manifestazioni orticarioidi legate alla sua nota dermatite atopica

Gennaio 2021

Rivalutazione di malattia

- Ecografia addome: milza 10,5 cm
- Scomparsa dei sintomi da Gennaio 2020
- Indipendenza da salassi da Settembre 2020
- Non riportate tossicità da Ruxolitinib



***Aumenta RUXOLITINIB a 15 mg BID***

***Aumenta RUXOLITINIB a 20 mg BID***

***RUXOLITINIB  
20 mg BID***

# Case report F.F. 35y



Marzo 2021

Ecografia addome: **milza 9,5 cm**

Maggio 2021

TC coronarica: **ottimo compenso emodinamico in assenza di lesioni coronariche aggiuntive**  
Ecocardiogramma: **F.E. del 75%**  
Eco-TSA: nella norma

Novembre  
2022

Riattivazione HZV

Ricomparsa SOLO di manifestazioni orticarioidi  
Rivalutazione di malattia

- Emocromo: emoglobina 13,0 g/dL, ematocrito 41,6%, piastrine 310.000/ $\mu$ L, globuli bianchi 7.540/ $\mu$ L, neutrofili 4.660/ $\mu$ L (invariato rispetto ai controlli precedenti)
- CD34+ circolanti: 5,7 cellule/ $\mu$ L (leggermente aumentate rispetto al controllo precedente ma nella norma)
- Carica allelica di JAK2: positivo con **burden allelico pari al 4,1%** degli alleli del locus studiato (nettamente ridotta rispetto ai controlli precedenti)
- Ig anti-herpes virus: IgG positive, IgM negative
- IgE totali: 255,00 kU/L (elevate)

Effettua **vaccinazione anti-HZV** e riprende terapia con **RUXOLITINIB 20 mg BID**

Dicembre 2022

***RUXOLITINIB***  
***20 mg BID***

***Tapering RUXOLITINIB fino a sospensione***

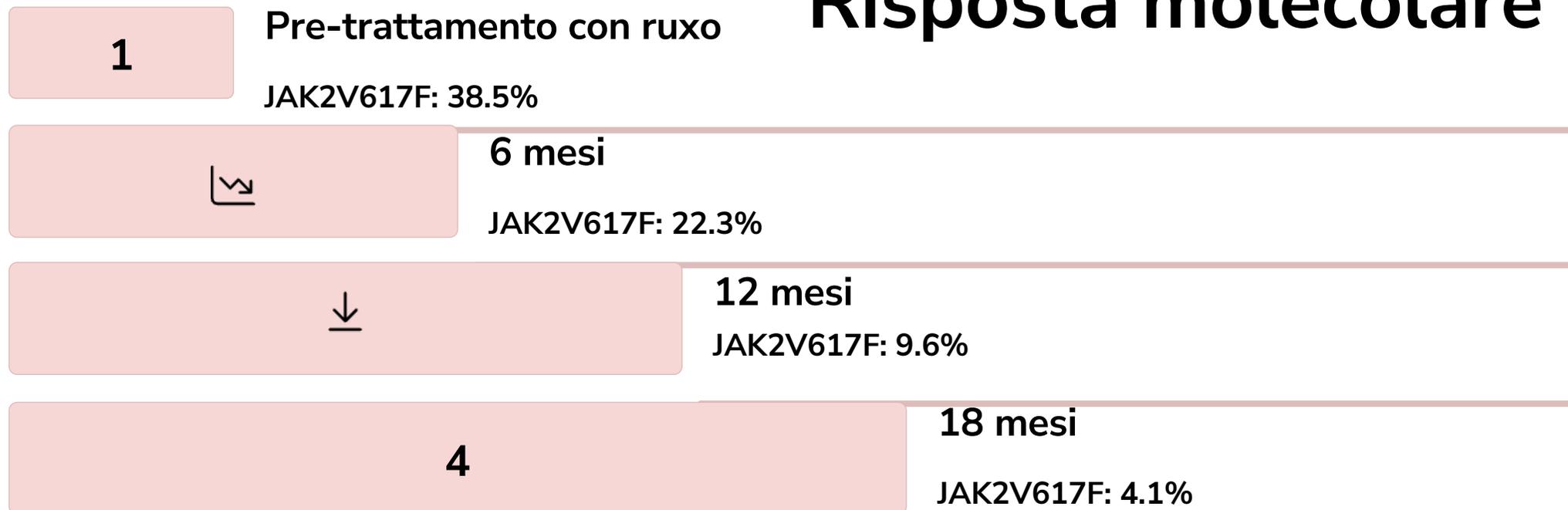
***STOP RUXOLITINIB***

***RUXO rechallenge***



# Case report F.F. 35y

## Risposta molecolare

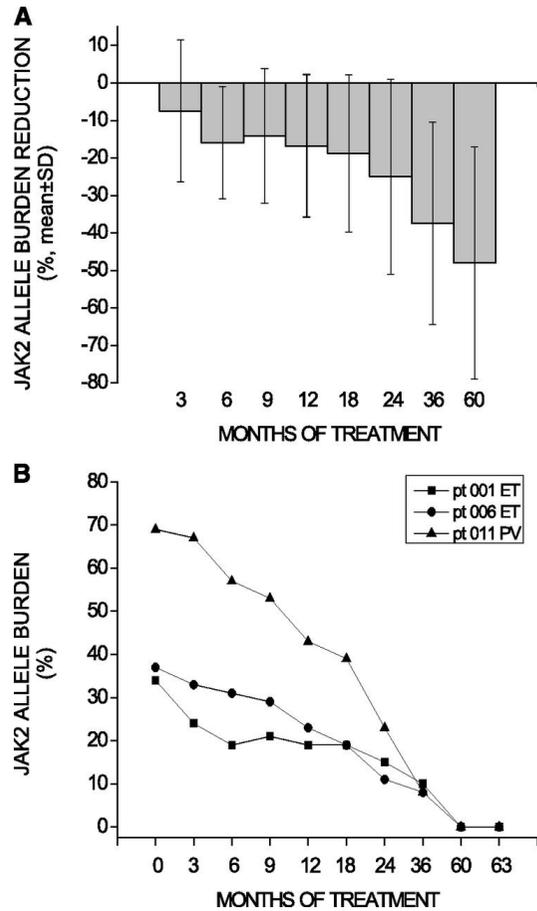


> 75% VAF JAK-2 4,1%

I trattamenti che non riducono la VAF di JAK2V617F potrebbero non incidere in modo ottimale sul rischio di trombosi o di progressione di malattia<sup>[1,2,3]</sup>

1. Guglielmelli P, Loscocco GG, Mannarelli C, Rossi E, Mannelli F, Ramundo F, Coltro G, Betti S, Maccari C, Ceglie S, Chiusolo P, Paoli C, Barbui T, Tefferi A, De Stefano V, Vannucchi AM. JAK2V617F variant allele frequency >50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis. *Blood Cancer J.* 2021 Dec 11;11(12):199. doi: 10.1038/s41408-021-00581-6. PMID: 34897288; PMCID: PMC8665926.
2. Moliterno AR, Kaizer H, Reeves BN. JAK2 V617F allele burden in polycythemia vera: burden of proof. *Blood.* 2023 Apr 20;141(16):1934-1942. doi: 10.1182/blood.2022017697. PMID: 36745865; PMCID: PMC10163319.
3. Demiriz İŞ, Kazancı MH, Menfaatli E, Jafari-Gharabaghlu D, Zarghami N. *Mol Biol Rep.* 2023 May 20. doi: 10.1007/s11033-023-08511-4. Epub ahead of print. PMID: 37209326.

# Case report F.F. 35y



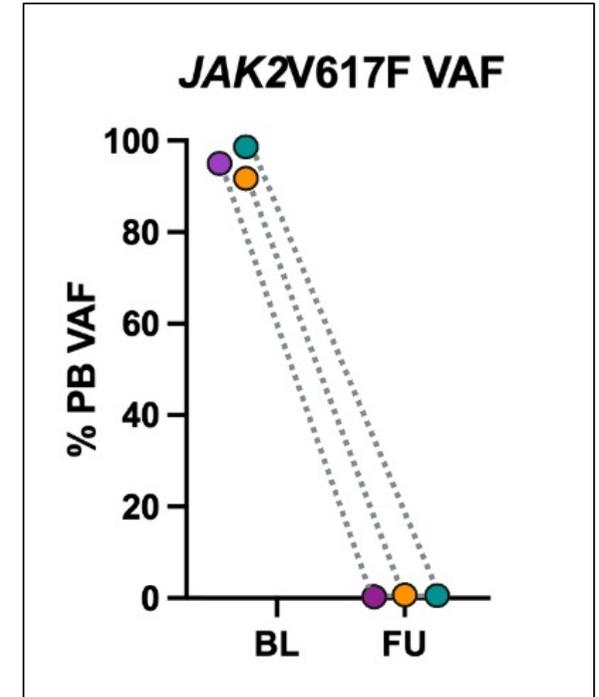
## JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib

Lisa Pieri, Alessandro Pancrazzi, Annalisa Pacilli, Claudia Rabuzzi, Giada Rotunno, Tiziana Fanelli, Paola Guglielmelli, Rajmonda Fjerza, Chiara Paoli, Srdan Verstovsek, Alessandro M. Vannucchi, Blood, 2015



American Society of Hematology  
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

MAJIC

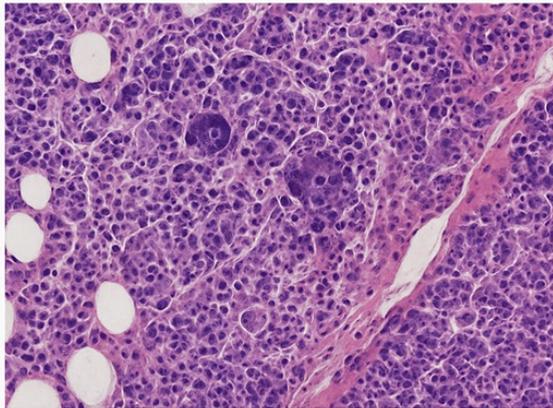


# Case report F.F. 35y

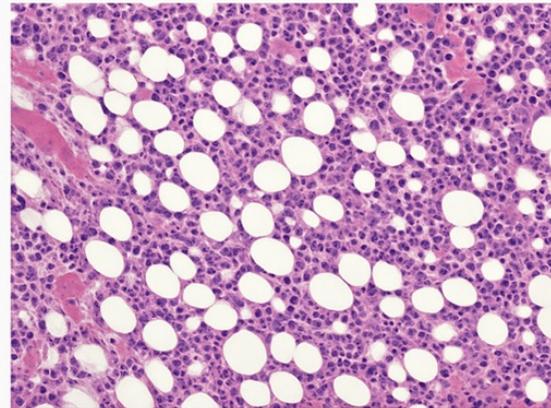
Gennaio 2023

## Bone Marrow Biopsy

Pretreatment



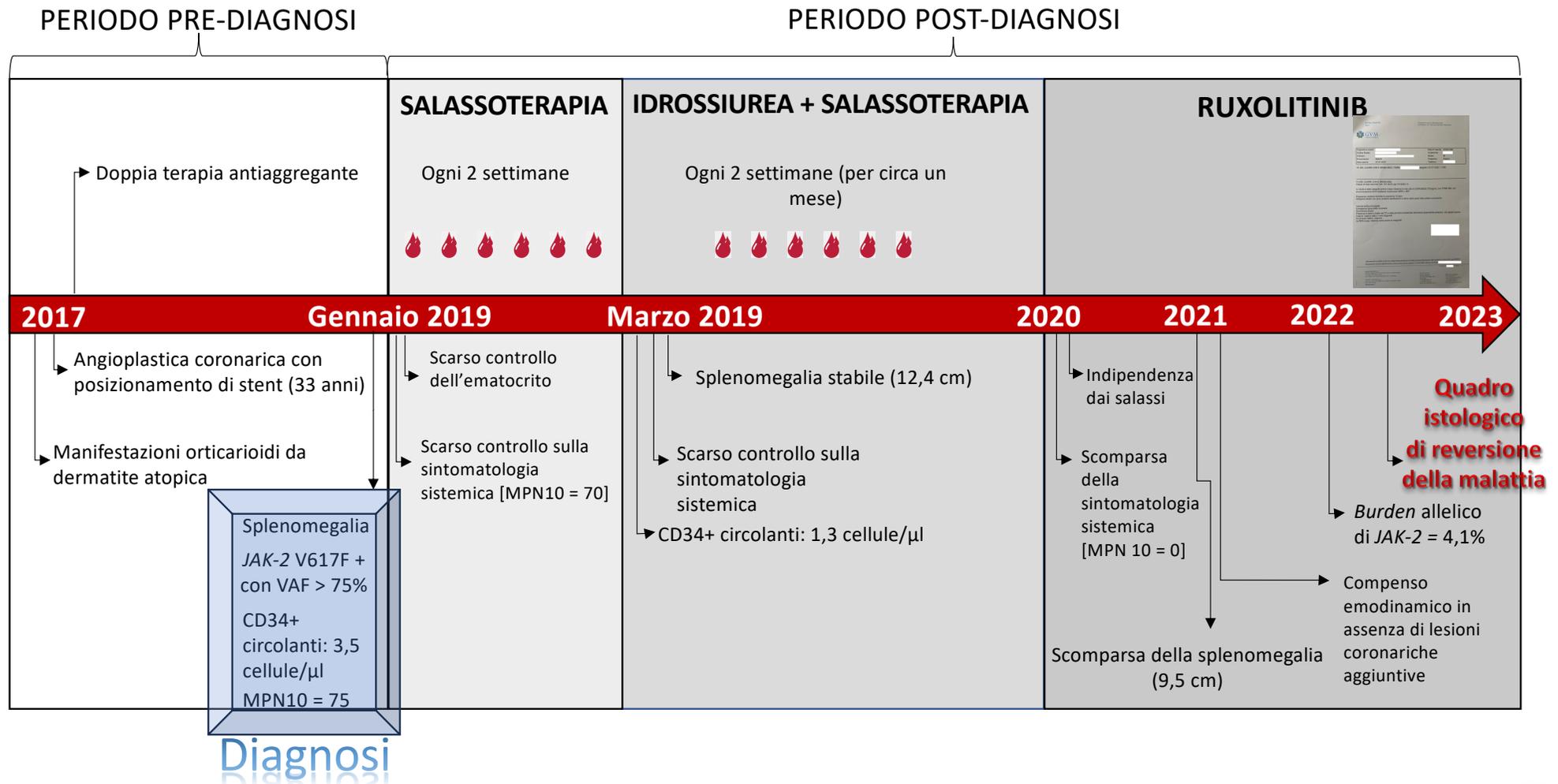
After ruxolitinib



Bone marrow biopsy demonstrating preponderant hematopoiesis and bone marrow fibrosis grade 1 at baseline, with normalization of trilineage hematopoiesis and regression of fibrosis grade 0 following ruxolitinib.

BOM di rivalutazione: cellularità complessiva del 20-30% con granulopoiesi (MLP) prevalente e maturante a polimorfonucleato, un'eritropoiesi (GlycofA) adeguata e con elementi in varia fase maturativa, una megacariocitopoiesi (FattVIII) ben rappresentata da elementi di variabili dimensioni e un lieve infiltrato linfocitario interstiziale costituito da elementi di piccola taglia con fenotipo CD3+/- e CD20-/+ . Rari elementi immaturi (CD34, CD117), una trama reticolinica regolare (fibrosi 0/3). Pertanto, nelle sezioni in esame il midollo emopoietico appariva trilineare, ipocellulato rispetto all'età anagrafica del paziente e **senza evidente localizzazione di neoplasia mieloproliferativa in atto.**

# Case report F.F. 35y



# Revisione sistematica della letteratura

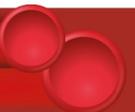
## RC riportate in letteratura

- RESPONSE: 24% RC
- MAJIC-PV: 43% RC con ruxo
- COMBI: 9% RC con Peg-IFN + Ruxo
- Case report (Blood 2015)

Caratteristica	Nostro caso	Caso Blood 2015 (PMCID: PMC4982456)	COMBI II (2023)	COMBI I (2020)	MAJIC-PV
Tipo di paziente	PV ad alto rischio, giovane	PV evoluta in post-MF	PV recente diagnosi	PV recente diagnosi	PV con resistenza a HU
Terapia utilizzata	<b>Ruxolitinib ad alte dosi (fino a 30-40 mg BID)</b>	Ruxolitinib ad alte dosi (fino a 50 mg BID)	Ruxolitinib + Interferone Peg-IFN alfa-2a	Ruxolitinib + Peg-IFN alfa-2a	Ruxolitinib vs Best Available Therapy
Durata trattamento fino a remissione	~12-18 mesi	~8 anni	24 mesi	12-24 mesi	ND
Risposta ematologica completa	✓	✓	✓	✓	✓ (43%)
Risposta molecolare (JAK2 V617F non rilev.)	✓	✓	✗ solo in pochi	✗ solo parziale	Non documentata
Remissione istologica completa	✓	✓	✗ solo BMHR in alcuni	✗ solo miglioramenti parziali	Non riportata
Età	Giovane (≈ 40 anni)	~60 anni	40-60 anni (media)	simile	media > 60 anni
Tossicità/Interruzione terapia	Nessuna interruzione	Nessuna interruzione	Alcuni casi di interruzione con IFN	Alcuni drop-out	Alcune interruzioni

- Similitudini:
  - L'uso prolungato di ruxolitinib ad alte dosi (fino a 40–50 mg/die) è associato, nei casi più eccezionali, a remissione molecolare e istologica, come nel nostro caso e nel report su Blood 2015.
  - Assenza di eventi avversi gravi nel nostro caso e in quello del 2015.
- Differenze:
  - Il nostro caso ha ottenuto remissione molto più rapidamente (entro 12–18 mesi).
  - Assenza di combinazioni terapeutiche (es. IFN) nel nostro caso: monoterapia efficace ad alte dosi.
  - Paziente più giovane rispetto agli altri casi descritti (*ridotto carico mutazionale aggiuntivo? Ipotesi da rafforzare con NGS?*).

# Ipotesi Fisiopatologiche della Remissione



Anomalie citogenetiche prognosticamente informative più comunemente riscontrate nei pazienti con PV

	Polycythemia vera
<b>Prevalence, %</b>	10–20
<b>Chromosome abnormalities with prognostic significance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Intermediate risk":               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sole del(20q)</li> <li>- Double abnormalities, including +1q (median OS, 86 months)</li> </ul> </li> <li>• "High risk":               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complex karyotype (median OS, 9 months)</li> </ul> </li> </ul>

Mutazioni prognosticamente informative più comunemente riscontrate nei pazienti con PV

Gene	Polycythemia vera
JAK2 V617F	
CALR	
MPL W515	
"Triple negative"	
JAK2 exon 12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar rates of thrombosis, evolution to post-PV-MF and BP, and survival to JAK2 V617F</li> </ul>
ASXL1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Adverse variant" associated with inferior OS and MFS</li> <li>• Included in MIPSS-PV</li> </ul>
EZH2	

Gene	Polycythemia vera
IDH1 IDH2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDH1: "adverse variant" associated with inferior OS and LFS</li> </ul>
SRSF2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Adverse variant" associated with inferior OS</li> <li>• Included in MIPSS-PV</li> </ul>
U2AF1 Q157	
U2AF1 or DNMT3A or CBL	
RUNX1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Adverse variant" associated with inferior OS and LFS</li> </ul>
TP53	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Adverse variant" associated with inferior LFS</li> </ul>
LNK (SH2B3)	
SF3B1	
RAS	

Vannucchi, A.M. and P. Guglielmelli, *Molecular prognostication in Ph-negative MPNs in 2022*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022. **2022**(1): p. 225-234.

# Score di rischio molecolare integrato in pazienti con TE e PV

Characteristic	Essential thrombocythemia		Polycythemia vera
	Revised IPSET	MIPSS-ET <sup>a</sup>	MIPSS-PV <sup>a</sup>
Age, y	>60	>60 (4)	>67 (2)
History of thrombosis	Yes	—	Yes (1)
JAK2 V617F	Yes	—	—
White blood cell count	—	≥11×10 <sup>9</sup> /L [1]	≥15×10 <sup>9</sup> /L (1)
Adverse mutation	—	SRSF2, SF3B1, U2AF1, TP53 [2]	SRSF2 [3]
Male sex	—	Yes [1]	—
	<b>Thrombosis risk group (rate % patients/y)</b>	<b>Risk group [score]: median survival (y)</b>	
Categories	Very low: no thrombosis history, age ≤60y, JAK2 <sup>WT</sup> Low: no thrombosis history, age ≤60y, JAK2 V617F Intermediate: no thrombosis history, age >60y, JAK2 <sup>WT</sup> High: thrombosis history or age >60y with JAK2 V617F	Low [0–1]: 34.4 Intermediate [2–5]: 14.1 High [≥6]: 7.9	Low [0–1]: 24.0 Intermediate [2–3]: 13.1 High [≥4]: 3.2

<sup>a</sup>Values within brackets indicate the variable's rank.

Vannucchi, A.M. and P. Guglielmelli, *Molecular prognostication in Ph-negative MPNs in 2022*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022. **2022**(1): p. 225-234.

# Caratterizzazione Molecolare dei Sottotipi di PV



## Eterogeneità Clonale

- Il sequenziamento NGS rivela popolazioni cellulari distinte.
- Le varianti sub-clonali influenzano la risposta terapeutica.



## Interazioni Genetiche

- Co-mutazioni in ASXL1 e TET2 modificano il fenotipo.
- Algoritmi predittivi stratificano rischi individuali.



## Evoluzione Temporale

- Dinamiche clonali mostrano adattamento sotto pressione terapeutica.
- Monitoraggio longitudinale essenziale per prevenire recidive.

# Metodologia “ideale” di monitoraggio



## Campionamento Seriale

- Biopsie midollari di rivalutazione, cadenzate anche nei pazienti in RC



## Analisi Molecolare

- Quantificazione dell'allele JAK2V617F mediante ddPCR con sequenziamento NGS per monitoraggio mutazioni aggiuntive.



## Adattamento Posologico

- Titolazione del dosaggio farmacologico in base ai parametri biologici per personalizzazione della terapia secondo la tollerabilità individuale.





# Prospettive Future

## Validazione Multicentrica

Necessario studio prospettico con coorte ampia per una stratificazione dei pazienti secondo profilo biologico completo.

## Biomarcatori Predittivi

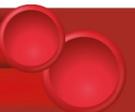
Identificazione di indicatori di risposta profonda per lo sviluppo di modelli multivariati per selezione ottimale dei candidati.

## Terapie Combinatorie

Esplorazione di sinergie con agenti epigenetici e valutazione di protocolli sequenziali per eradicazione clonale.

## Implementazione Clinica

Algoritmi decisionali basati su evidenze molecolari per l'ottimizzazione del rapporto rischio-beneficio per ciascun paziente.



# Conclusioni



Ridefinizione obiettivi terapeutici

Remissione completa come nuovo target nella PV



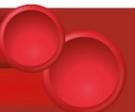
Monitoraggio integrato

Valutazione ematologica, molecolare e istologica



Efficacia del Ruxolitinib

Ad alte dosi e prolungato modifica il decorso della malattia



# Grazie per l'attenzione

