

ESISTONO NUOVE PROSPETTIVE NELLA CURA DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE? I MEDICI RISPONDONO

ORBASSANO, 17 giugno 2023 • 10.0 -12.30 SALA ROSSA - DIP. SCIENZE CLINICHE E BIOLOGICHE

**MDS A BASSO RISCHIO:
STATO DELL'ARTE ED OPZIONI TERAPEUTICHE**

*Prof. Benedetto Bruno, Dr.ssa Chiara Frairia
AOU Città della Salute, Torino*

Che cosa sono le sindromi mielodisplastiche?

SINDROME

Insieme di segni e sintomi clinici derivanti da diverse cause (spesso sconosciute)

MIELODISPLASTICA

causati da un malfunzionamento midollare

Malattie eterogenee dal punto clinico

Criteri indispensabili

Citopenia persistente (≥ 6 mesi) in almeno una linea cellulare:

- eritroide (Hb < 11 g/dL)
- granulocitaria (PMN < 1.500 /mCL)
- piastrinica (Plts < 100.000 /mCL)

Criteri decisivi

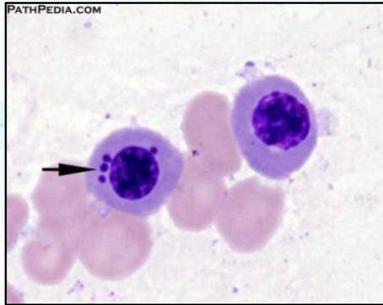
Displasia midollare in almeno il 10% delle cellule in una o più linee cellulari

Anomalie citogenetiche tipiche

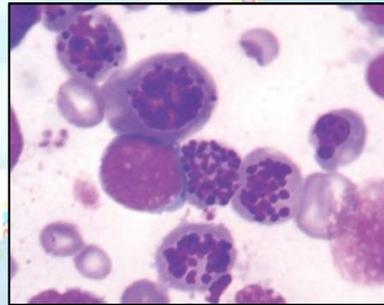
Eccesso di blasti ($< 20\%$)

Esclusione di altre cause di citopenia/displasia

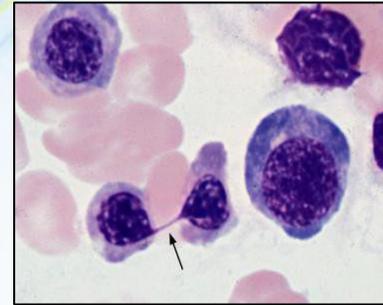
Linea eritroide



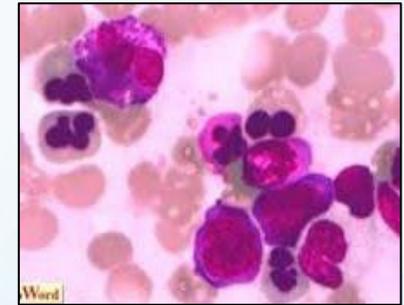
Budding nucleare



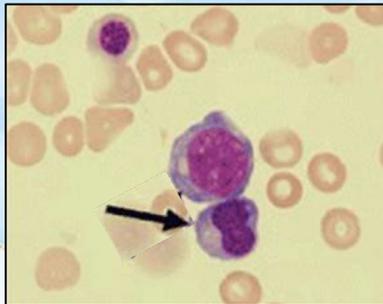
Carioressi



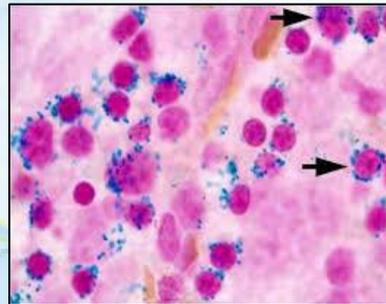
Ponti internucleari



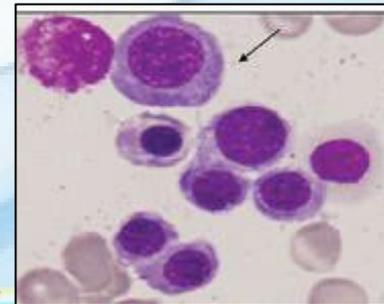
Multinuclearità



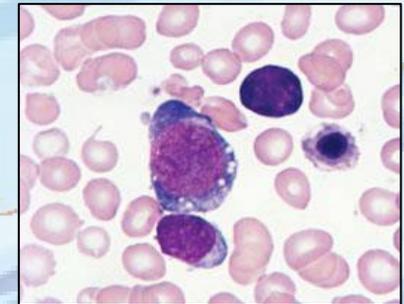
Nucleo iperlobato



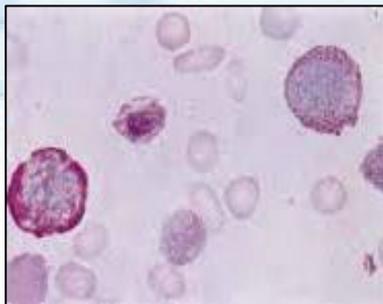
Sideroblasti ad anello



Nucleo megaloblastico



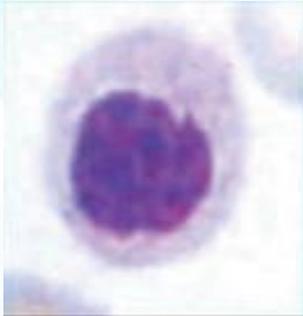
Vacuolizzazione citoplasmatica



PAS positività

Linea mieloide

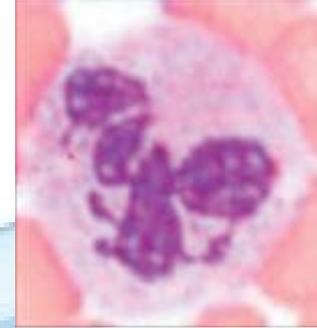
Sangue periferico



Ipolobulazione nucleare
(pseudo- Pelger-Huet)

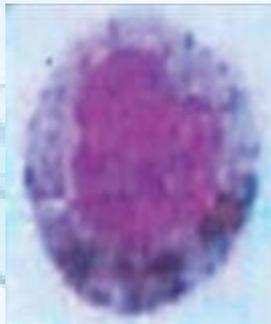


Citoplasma
ipogranulare



"Sticks"
nucleari

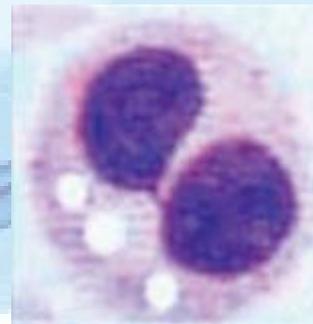
Midollo osseo



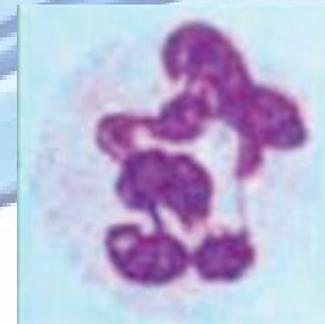
Anomalie
della positività
perossidasi



"Clumping"
cromatinico



Vacuoli
citoplasmatici



Ipersegmentazione
nucleare

Linea megacariocitaria

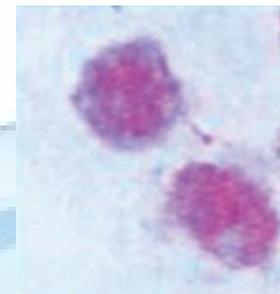
Sangue periferico



Piastrina gigante

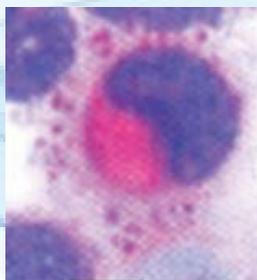


Piastrina
ipogranulare

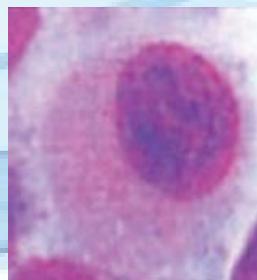


Megapiastrine

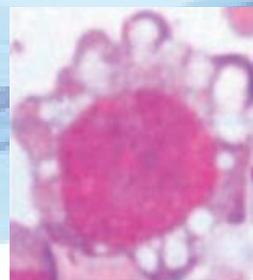
Midollo osseo



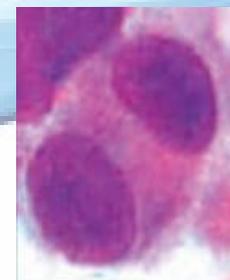
Micromegacariocito



Forme
mononucleate

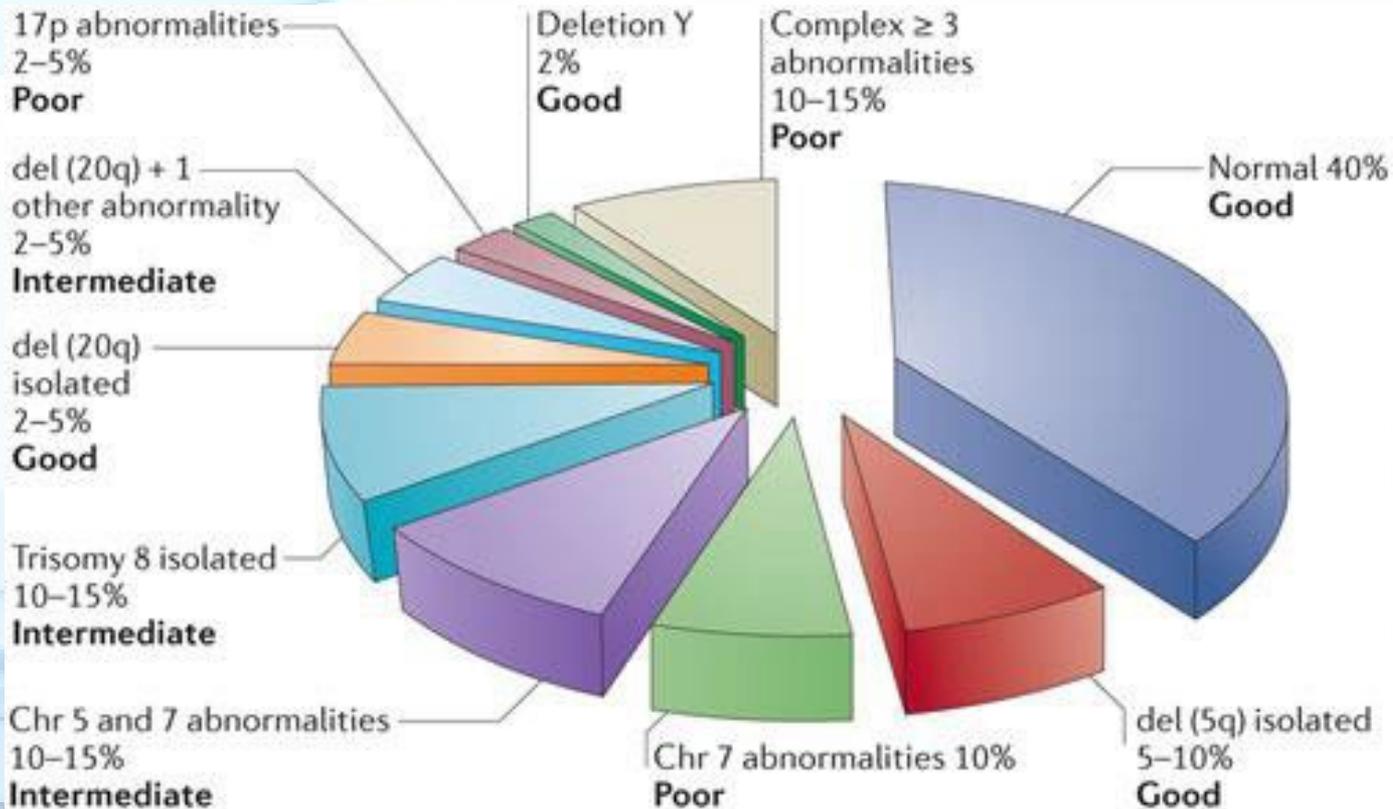


Alterazioni
citoplasmatiche

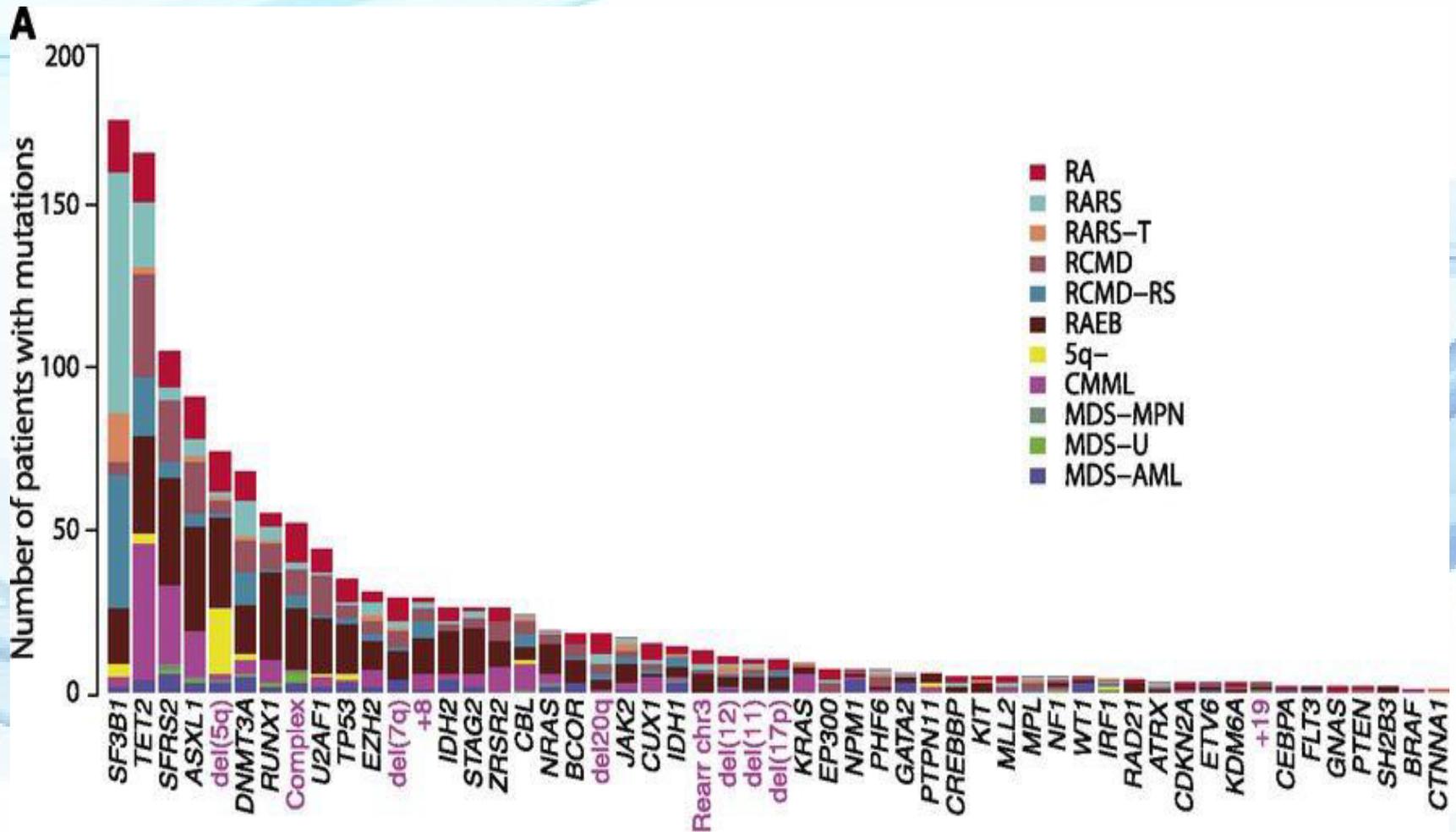


Piccoli e
binucleati

Malattie eterogenee dal punto di vista citogenetico



e molecolare...



Elli Papaemmanuil et al. Blood 2013;122:3616-3627

Come si classificano le mielodisplasie?

CLASSIFICAZIONE FAB DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

SOTTOTIPO	MIELOBLASTI PB	MIELOBLASTI BM	ALTRO	SOPRAVVIVENZA MEDIANA
RA	<1%	<5%		32
RARS	<1%	<5%	RS>15% BM	72
RAEB	<5%	5-20%		10
RAEB-t	5-30%	20-30%		5
CMML	<5%	<20%	AMC>1000	22

CLASSIFICAZIONE WHO 2008 E WHO 2016 DELLE SMD

WHO 2008	WHO 2016
<p>Refractory cytopenia with unilineage dysplasia (RCUD): encompassing → RA (Refractory Anemia) → RT (Refractory Thrombocytopenia) → RN (Refractory Neutropenia)</p>	<p>MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)</p>
<p>Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)</p>	<p>MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)</p>
<p>Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)</p> <p>Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ring sideroblasts* (RCMD-RS)</p> <p>* RCMD-RS was an entity in the 2002 WHO Classification, but was merged with RCMD in the 2008 Classification</p>	<p>MDS with ring sideroblasts</p> <p>MDS with ring sideroblasts and single lineage dysplasia and (MD-RSSLD)</p> <p>MDS with ring sideroblasts and multilineage dysplasia (MDS-RSMLD)</p>
<p>MDS with isolated del(5q)</p>	<p>MDS with isolated del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or Del(7q)</p>
<p>Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB1)</p>	<p>MDS with excess blasts-1 (MDS-EB1)</p>
<p>Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB2)</p>	<p>MDS with excess blasts-2 (MDS-EB2)</p>
<p>MDS, unclassifiable (MDS-U)</p>	<p>MDS, unclassifiable (MDS-U)</p>

INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (IPSS)

Variable	0	0.5	1	1.5	2
BM blasts %	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias°	0/1	2/3			

**Good*: normal, -Y, del(5q), del(20q); *Poor*: complex, chr 7 anomalies; *Intermediate*: other abnormalities

°Hemoglobin < 10 g/dL, absolute neutrophil count < 1,500/ μ L, platelet count < 100,000/ μ L

Scores for risk groups:

Low, 0

INT-1, 0.5-1.0

INT-2, 1.5-2.0

High, 2

REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (R-IPSS)

Variabili	Score						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cariotipo*	Molto favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole
% di Blasti	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	-
Emoglobina	≥10		8-9	<8	-	-	-
Piastrine	≥100	50-99	<50	-	-	-	-
ANC	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

GRUPPI DI RISCHIO

SCORE ≤1,5 = **Molto basso** (mediana di sopravvivenza 9,3 anni – rischio di evoluzione leucemica raro)

SCORE 2-3 = **Basso** (mediana di sopravvivenza 6,3 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 10,8 anni)

SCORE 4-4,5 = **Intermedio** (mediana di sopravvivenza 3,4 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 3,2 anni)

SCORE 5-6 = **Alto** (mediana di sopravvivenza 1,2 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 1,4 anni)

SCORE >6 = **Molto alto** (mediana di sopravvivenza 0,6 anni – rischio di evoluzione leucemica del 25% a 0,7 anni)

*Molto favorevole: -Y, del(11q);

*Favorevole: normale, del(5q), del(12), del(20q), doppia alterazione che include del(5q);

*Intermedio: del(7q), +8, +17, i(17q), altre anomalie;

*Sfavorevole: cariotipo complesso (3 anomalie), doppia alterazione che include -7/del(7q); 7, inv(3)/t(3q)/del(3q),

*Molto sfavorevole: cariotipo complesso (>3 anomalie).

MOLECULAR INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM (M-IPSS)

Modello che incorpora quattro categorie:

- Cliniche (livello di emoglobina, conta piastrinica, blasti midollari)
- Citogenetiche (analogo a IPSS-R)
- Geni principali (16 geni prognostici ASXL1, CBL, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, IDH2, KRAS, MLLPTD, NPM1, NRAS, RUNX1, SF3B15q, SF3B1a, SRSF2, TP53multihit e U2AF1)
- Geni residui (Nres-numero di geni mutati da un gruppo residuo di 15 geni)

M-IPSS individua sei categorie di rischio

1. molto basso
2. Basso
3. Moderato basso
4. moderato alto
5. alto
6. molto alto

Quali sono le opzioni terapeutiche per le mielodisplasie a basso rischio?

VISTA L'ETEROGENEITA' DELLE SMD
QUAL E' LA "FILOSOFIA" DEL TRATTAMENTO?

MDS A
BASSO RISCHIO



IL PAZIENTE
AL CENTRO



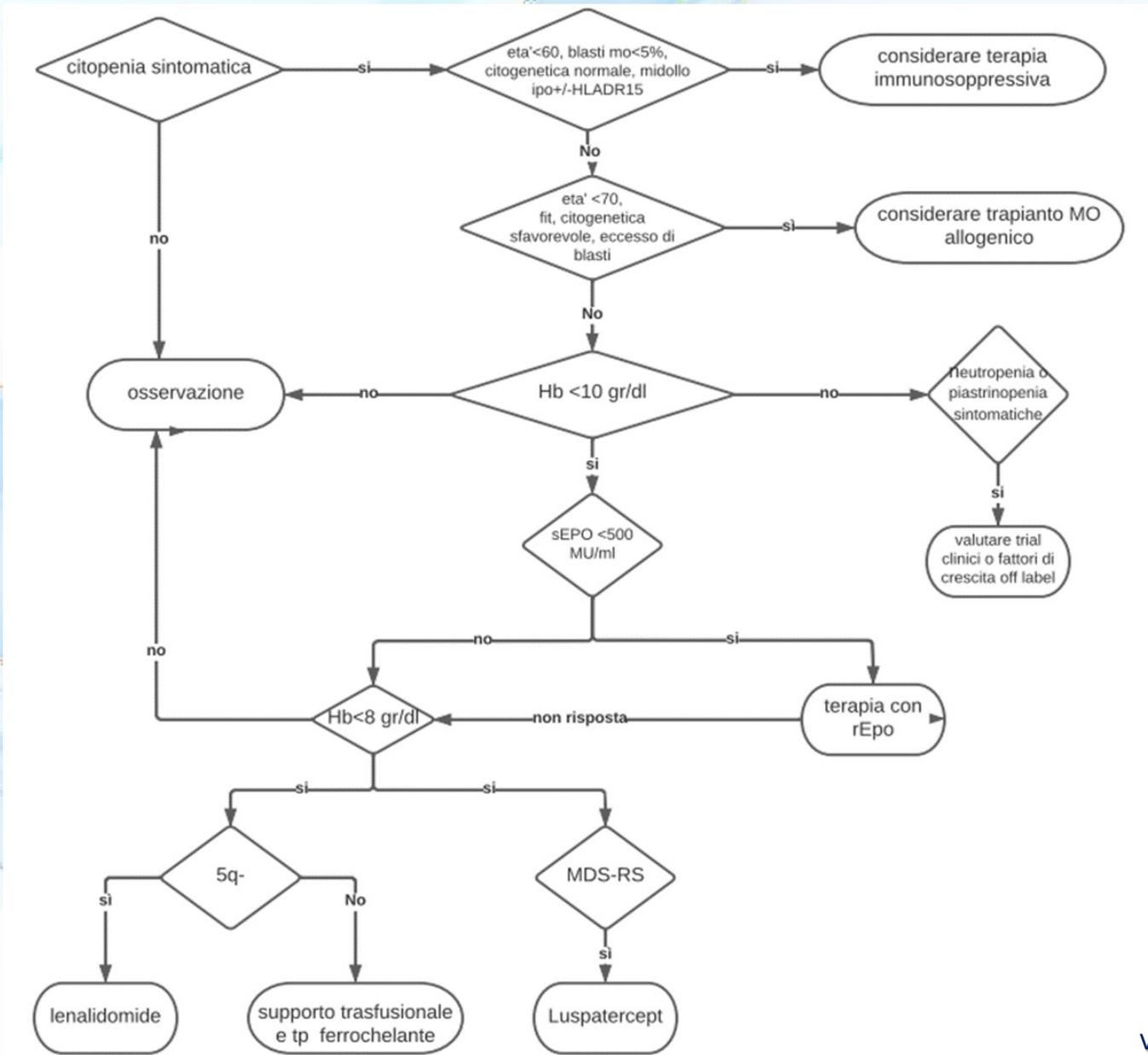
MDS AD
ALTO RISCHIO



LA MALATTIA
AL CENTRO



Flowchart terapeutica MDS a rischio basso-Intermedio 1



PSDTA RETE
ONCOLOGICA
PIEMONTE E
VALLE
D'AOSTA 2022

MDS con sideroblasti ad anello (MDS-RS)

Sottogruppo di MDS caratterizzato dall'accumulo di ferro all'interno degli eritroblasti. I pazienti spesso sviluppano anemia trasfusione dipendente; l'utilizzo di agenti come eritropoietina e luspatercept permette di migliorare l'eritropoiesi e ridurre il carico trasfusionale.

Indicazioni luspatercept:

MDS-RS a rischio R-IPSS molto basso, basso e intermedio, con risposta insoddisfacente o non idonei alla terapia con eritropoietina, ed anemia trasfusione-dipendente

Somministrazione sottocute, ogni 21 giorni, in ospedale



Grazie a tutti per l'attenzione!!

Ed in particolare un grazie AI PAZIENTI CON MDS

Un grazie anche a



Associazione Italiana
Pazienti Sindrome Mielodisplastica
Onlus



 Bristol Myers Squibb™