

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

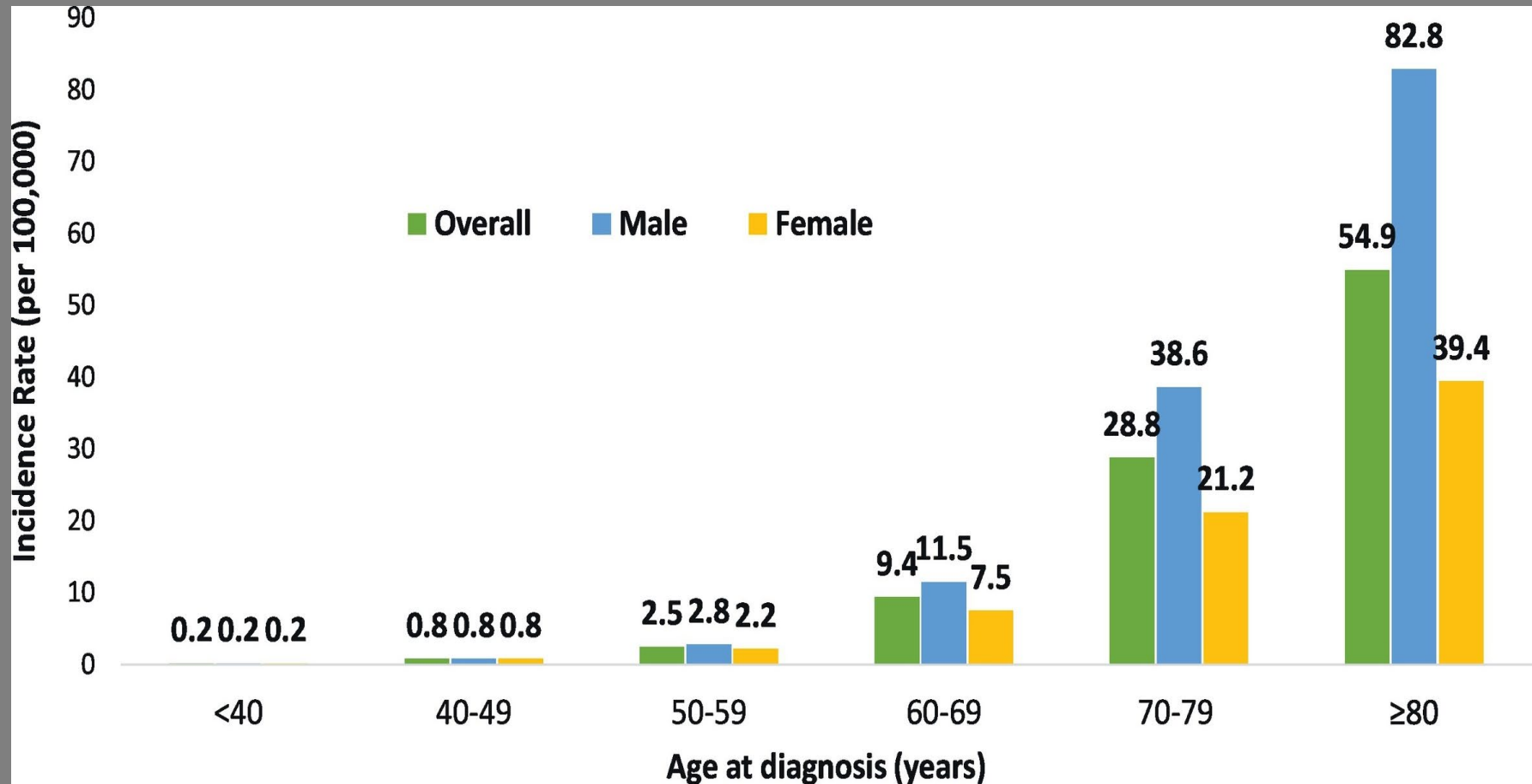
**MDS ad alto rischio:
stato dell'arte e opzioni terapeutiche**

*Prof.ssa **Daniela Cilloni**, Ospedale Mauriziano, Torino*

*Prof. **Dario Ferrero**, AOU Città della Salute, Torino*

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

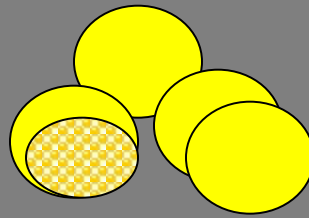
Epidemiologia



- Età mediana >70 anni
- 80% dei pazienti ha comorbidità

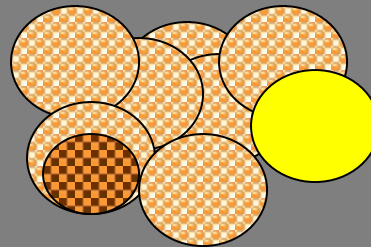
EVOLUZIONE SINDROMI MIELODISPLASTICHE (SMD)

Alterazione genetica



Cellule staminali

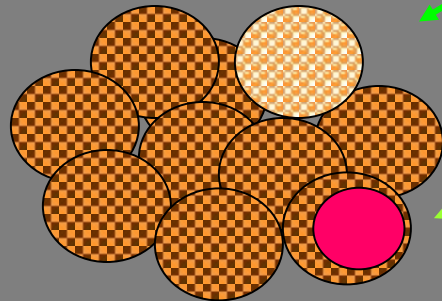
Espansione



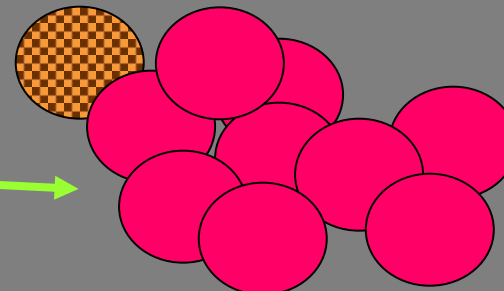
Ulteriore alterazione genetica

SMD a "BASSO RISCHIO":
emopoiesi da una singola cellula, iniziali alterazioni maturative, instabilità genetica

Ulteriore alterazione genetica



SMD "ALTO RISCHIO"
Aumento cellule immature



Leucemia acuta mieloide

ALTERAZIONI GENETICHE INIZIALI

in cellula staminale pluripotente

Vantaggio proliferativo

INTRISECHE ANOMALIE
DEI PRECURSORI

ANOMALA
PRODUZIONE DI
CITOCHINE

AUMENTO DELL'APOPTOSI
CELLULARE INTRAMIDOLLARE

ALTERAZIONE DELLA
PROLIFERAZIONE
ALTERAZIONE
DELL'APOPTOSI

citopenia periferica ingravescente

ADDIZIONALI ALTERAZIONI GENETICHE



**INCREMENTO
DELLA PROLIFERAZIONE**



**DIMINUZIONE
DELL'APOPTOSI**



MDS "ALTO RISCHIO"



EVOLUZIONE IN LAM

SINDROMI MIELODISPLASTICHE QUADRO CLINICO

ANEMIA: astenia, dispnea da sforzo,
cardiopatìa

**GRANULOCITOPENIA E DEFICIT DI
FUNZIONALITA' DEI GRANULOCITI:** infezioni
ricorrenti

PIASTRINOPENIA E PIASTRINOPATIA: facili
sanguinamenti

**SINTOMI DI SOLITO PIU' EVIDENTI NELLE SMD
“ALTO RISCHIO”**

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

CAUSE DI MORTE :

- Infezioni
- emorragie
- cardiopatie per anemia ed emosiderosi trasfusionale
- evoluzione in LAM: 10 - 70 % dei casi

Sopravvivenza molto variabile, da pochi mesi a oltre 10-15 anni

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

PROGNOSI

Fattori prognostici principali:

- blasti midollari
 - citogenetica
 - citopenia sangue periferico
 - età
 - fabbisogno trasfusionale (**score WPSS**)
 - esposizione a citostatici, radiazioni, solventi:
SMD secondarie a prognosi più sfavorevole
- SCORE IPSS e
versione
successiva:
“revised IPSS”

Schema di calcolo dell'IPSS PUNTI DI SCORE

	0	0,5	1,0	1,5
Blasti midollari	< 5%	5-10%	-	11-19%
Cariotipo*	favorevole	Intermedio	sfavorevole	-
Numero di Citopenie**	0/1	2/3	-	-

* favorevole: normale, -Y, del(5q), del (20q);

sfavorevole: complesso (≥ 3 anomalie) o anomalie del cromosoma 7

Intermedio: altre anomalie

**Hb < 10 g/dl

Neutrofili < 1800/ μ l

Piastrine < 100000/ μ l

SINDROMI MIELODISPLASTICHE “ALTO RISCHIO”: TERAPIA

- **Terapia di supporto** (trasfusioni, chelanti del ferro, antibiotici)
- chemioterapia anti-AML (se cattiva prognosi e < 70 anni)
- **trapianto allogenico di cellule staminali**
- **farmaci de-metilanti**
- terapie sperimentali

TERAPIA DI SUPPORTO

- **Terapia trasfusionale** per mantenere Hb ≥ 8 g/dl (> 9 g/dl se cardiopatia o insufficienza respiratoria associata)
- associare **terapia chelante con deferasirox orale** se si prevede sopravvivenza $> 3-4$ anni
- **trasfusioni di piastrine** solo se sanguinamenti o valore inferiore a 5000 / μ l
- **terapia antibiotica** ad ampio spettro e a dosi piene se infezioni + **antimicotici** se non risposta

CHEMIOTERAPIA ANTI- LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

Indicazioni:

SMD a **rischio intermedio-alto** (con eccesso di blasti) in:

pazienti privi di gravi patologie associate ed età < 70 –75 anni

(fino a 65 secondo linee guida SIE)

CHEMIOTERAPIA ANTI- LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

RISULTATI


Remissione completa: secondo età e cariotipo (dati più recenti: ~ 60 %)

Mortalità: 5- 10 % secondo età

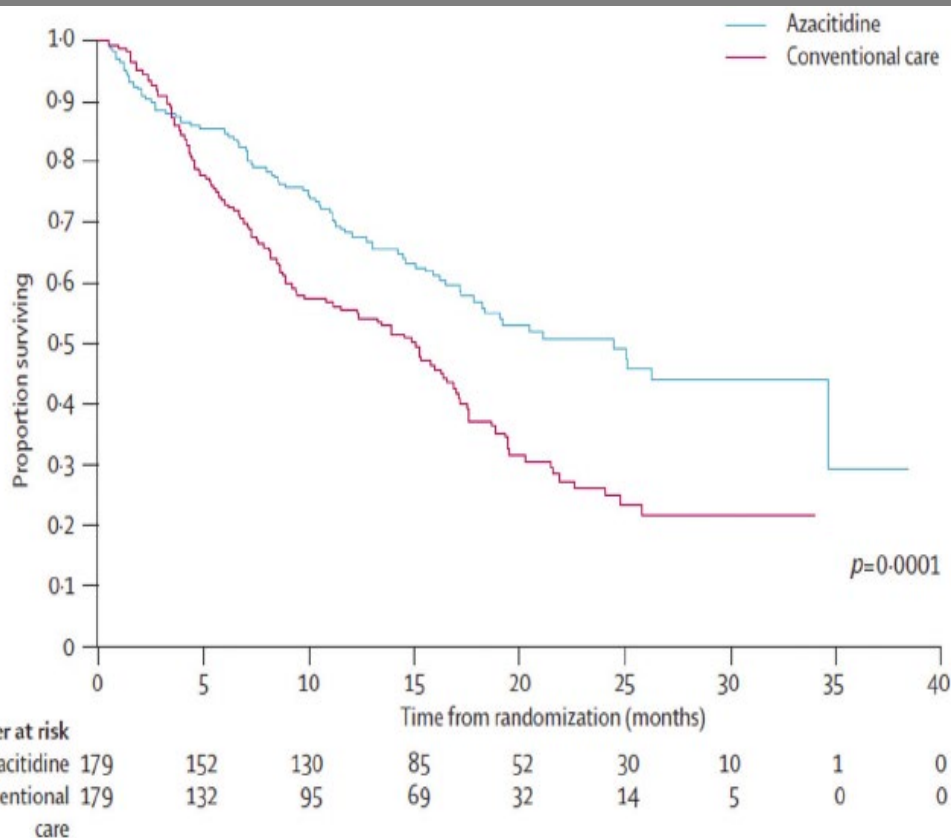
Resistenza: 20 – 40 % secondo cariotipo

Risultati migliori se, ottenuta la remissione, si pratica trapianto allogenico (anche non-mieloablativo).

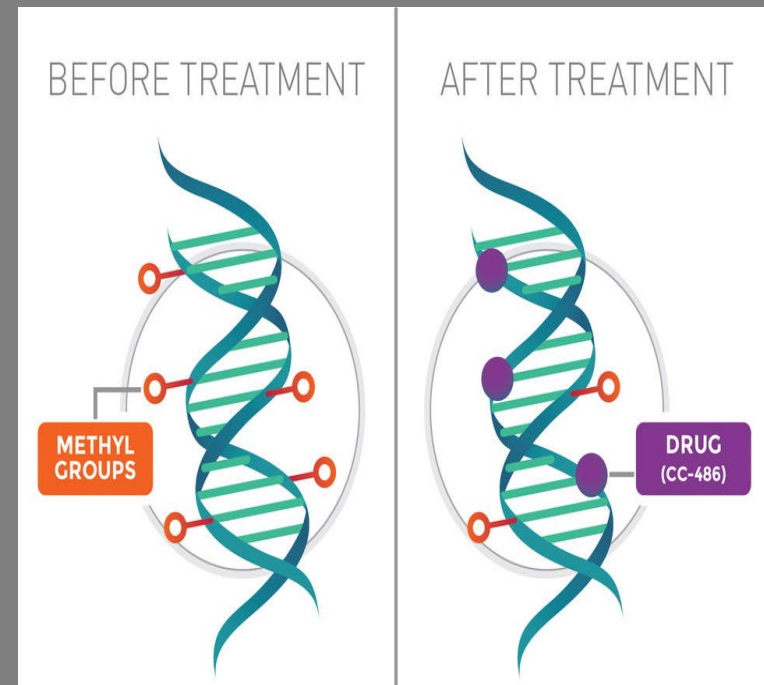
TERAPIA DEMETILANTE

- La metilazione del “promoter” di geni oncosoppressori è fenomeno comune nella progressione di neoplasie ematologiche ed extra-ematologiche
- La metilazione interviene anche nel blocco differenziativo delle leucemie acute.
- **5-aza-citidina e 2-desossi-5-azacitidina** inibiscono la DNA-metiltransferasi: a basse dosi effetto anti-proliferativo e differenziante in vitro ed in vivo:

~ 50 % di risposte e prolungamento sopravvivenza.

azacitidina



- standard of care per MDS a rischio più alto
- necessari 4-6 cicli per ottenere risposta
- ORR 40-50%



(Fenaux, Mufti et al. 2009)

5- AZACITIDINA

- Approvata in Italia per **SMD con rischio IPSS intermedio-2 o alto**
- Approvata ora anche per **leucemie acute mieloidi in pazienti non idonei a chemioterapia “standard”**

TERAPIA SMD “ALTO RISCHIO”

- Più recentemente associazioni di “demetilanti” con nuovi farmaci a differente meccanismo di azione (pevonedistat, venetoclax....)