



Associazione Italiana
Pazienti Sindrome Mielodisplastica

X FORUM NAZIONALE AIPaSiM

SINDROMI MIELODISPLASTICHE GLI EMATOLOGI DELLA
RETE EMATOLOGICA PUGLIESE (REP) INCONTRANO I PAZIENTI

**Mielodisplasie ad alto rischio:
stato dell'arte e prospettive future**

Grazia Sanpaolo

UOC di Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo

Mielodisplasie ad alto rischio

- **Fattori clinici** che “intuitivamente” influenzano la prognosi in senso peggiorativo
 - età avanzata
 - fitness (cattivo performance status, presenza di comorbidità)
- **Aspetti legati alla patologia**
 - numero e severità delle citopenie
 - grado di displasia (singola vs multilineare)
 - elevata % di blasti
 - anomalie citogenetiche
 - mutazioni somatiche

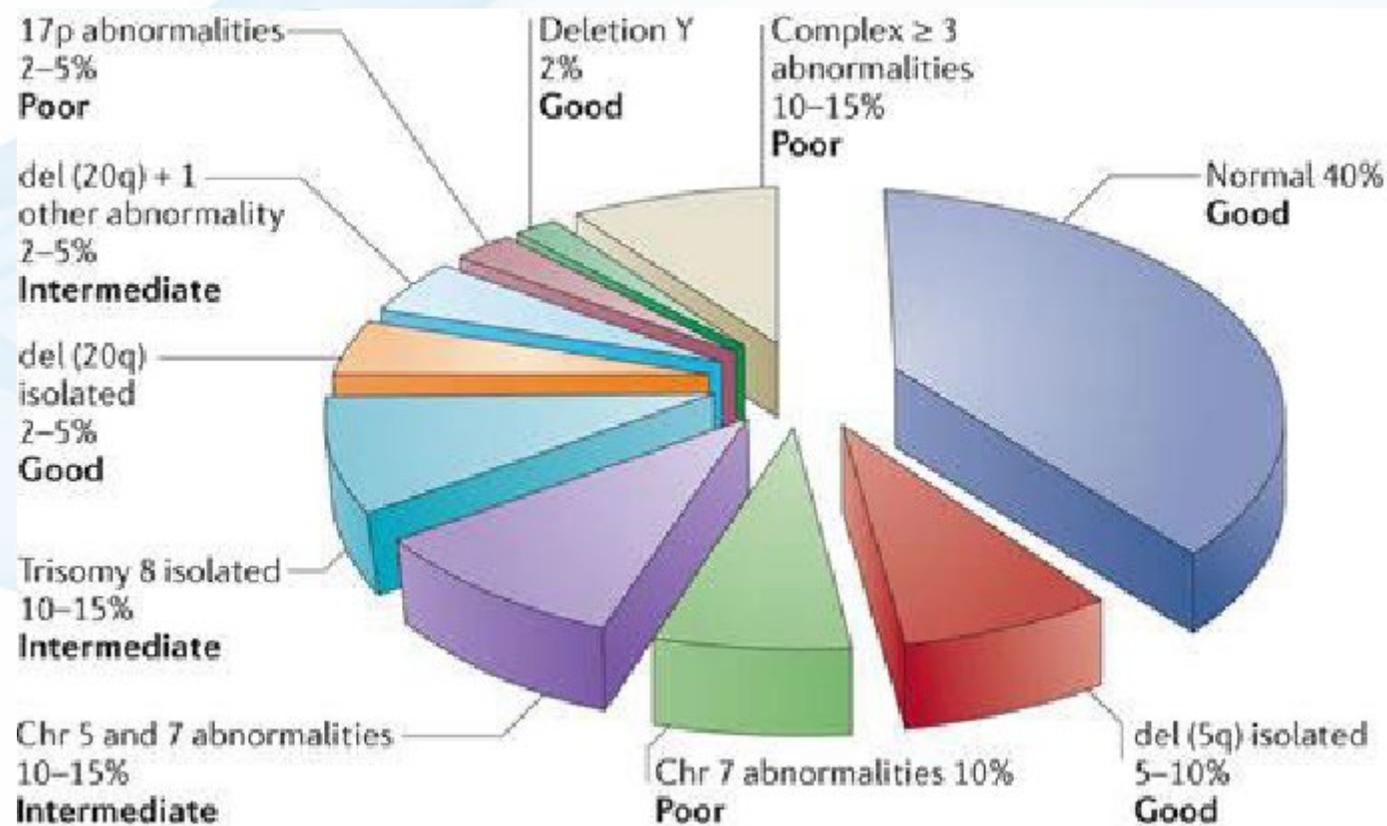
Median survival (in years) in myelodysplastic syndrome according to International Prognostic Scoring System (IPSS) and age

IPSS risk group	Age ≤60	Age >60	Age >70
Low	11.8	4.8	3.9
Intermediate-1	5.2	2.7	2.4
Intermediate-2	1.8	1.1	1.2
High	0.3	0.5	

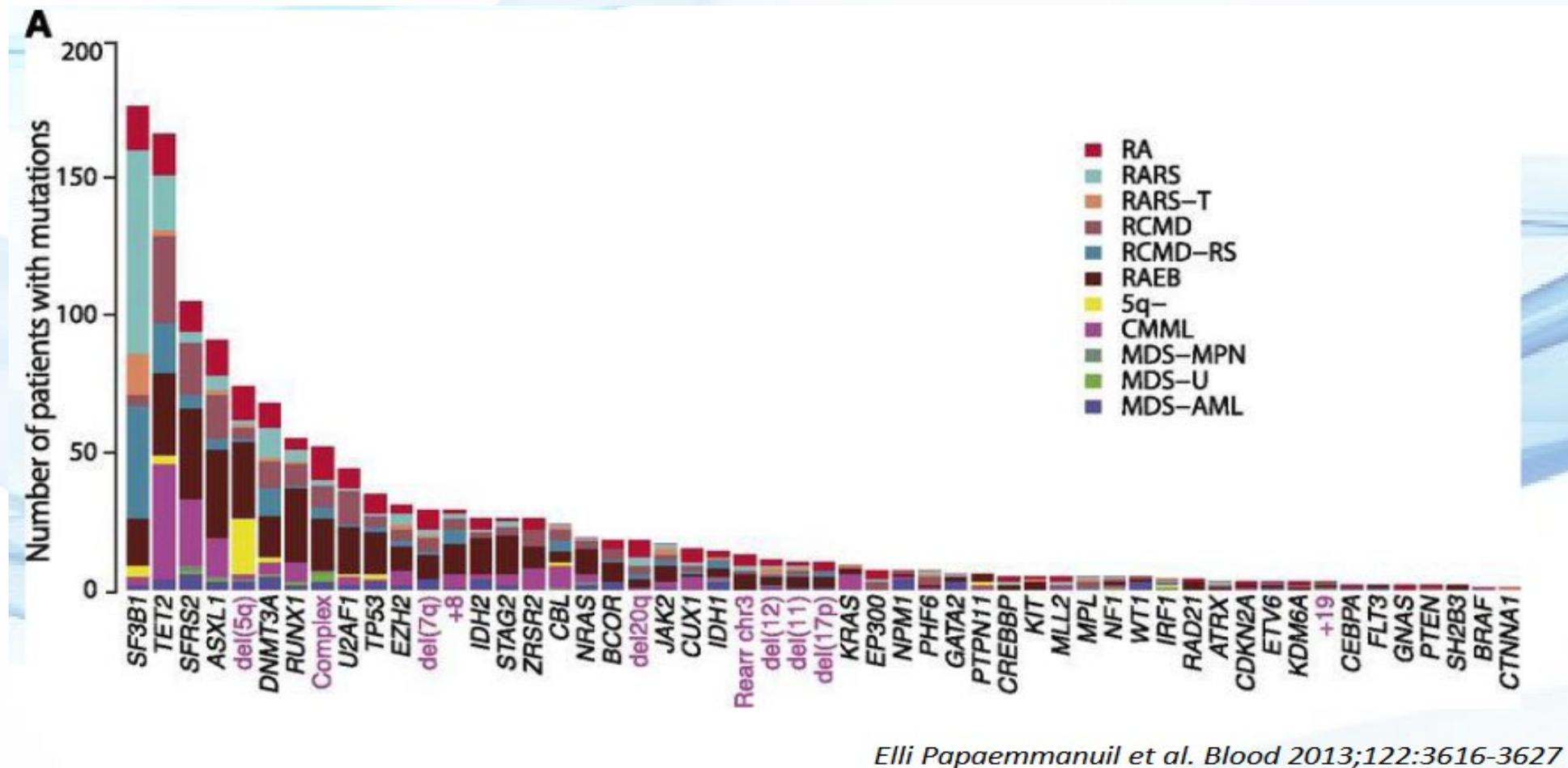
Adapted from: Greenberg P, Cox C, Le Beau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89:2079.

UpToDate®

Eterogeneità citogenetica



Eterogenità molecolare



IPSS-M

- 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 (OS 10.6 anni, LFS 9.7 anni, AML-t 2.8%)
 - 2. Basso (OS 6 anni, lfs 5.9 anni, AML –t 5.1%)
 - 3. Moderato basso (OS 4.6 anni, LFS 4.5 anni, AML-t 11.4%)
 - 4. **moderato alto** (OS 2.8 anni, LFS 2.3 anni, AML-t 18.9%)
 - 5. **alto** (OS 1.7 anni, LFS 1,5 anni, AML-t 29.2%)
 - 6. **molto alto** (OS 1 anno, LFS 0.8 anni ,AML-t 42.8%)

Terapia delle forme ad alto rischio

- Terapia di supporto
 - Terapia a “bassa intensità”
 - Chemioterapia AML-like
 - Trapianto allogenico
 - Terapie sperimentali
-
- ✓ L'età da sola non condiziona la scelta del trattamento, ma bisogna tenerne conto
 - ✓ Presenza /assenza di sintomi al momento della diagnosi
 - ✓ Stabilire il grado di fitness (buono, intermedio, fragile, molto fragile)
 - ✓ Discutere le opzioni con il paziente, i familiari, sia alla diagnosi, sia successivamente

Terapia di supporto

- Terapia trasfusionale
 - emazie concentrate (mantenere HB >8 g o > 9 g se associata cardiopatia o problematiche respiratorie)
 - concentrati piastrinici (piastrinopenia e sindrome emorragica)
- Chelanti del ferro (deroxamina, deferasirox)
- Terapia antibiotica ed antimicotica

In tutte le fasi di malattia ed in associazione ad altre terapie nei pazienti fit

Nei pazienti unfit senza intento di prolungare la sopravvivenza, ma con lo scopo di alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita. In alcuni casi resta l'unica terapia proponibile.

Terapia a bassa intensità

- ✓ **Terapie caratterizzate da tossicità modesta e sostenibile, trattamento a lungo termine, discreto potenziale curativo, prolungano OS, miglioramento della qualità di vita.**

In pazienti non idonei a chemioterapie intensive.

Utilizzate anche come ponte al trapianto.

Ipometilanti agiscono demetilando le regioni promoter di geni oncosoppressori che a causa di uno stato di ipermetilazione perdono il controllo dei processi di proliferazione e differenziazione delle cellule emopoietiche 50% di risposte, allungamento significativo della sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto migliore

- azacitidina e decitabina
- + venetoclax
- formulazioni orali

Basse dosi di Ara-C (cenno storico)

Terapia ad alta intensità: chemioterapia AML-like

- Regimi di chemioterapia come per la leucemia mieloide acuta
- Riservata a pazienti fit, con età non superiore a 65 anni (secondo linee guida) con quota blastica rilevante e/o fattori citogenetici o molecolari che rendono il rischio clinico simile a quello di una leucemia acuta
- Remissione completa 60% dei casi
- Resistenza 20-40%
- Mortalità 5-10%
- I risultati migliori si hanno utilizzando come consolidamento il trapianto allogenico

Terapia ad alta intensità: Trapianto allogenico

- In caso di rischio alto/ veramente alto : valutazione per opzione trapiantologica
- Possibilità di trovare un buon match (donatori familiari, non familiari da registro, cellule cordonali)
- L'età non è più un fattore limitante
- Deve essere confermato il buon performance status del paziente
- Opzione realmente curativa ,perché offre le migliori aspettative di sopravvivenza a lungo termine , liberi da malattia