



Associazione Italiana
Pazienti Sindrome Mielodisplastica

X FORUM NAZIONALE AIPaSiM

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

Mielodisplasie a basso rischio: stato dell'arte e prospettive future

Dott.ssa Alessandra Ricco
UOC di Ematologia con Trapianto
AOU Policlinico - Bari

Sindromi Mielodisplastiche (MDS)

12-15 mila nuovi casi/anno (OssMAIattieRare)

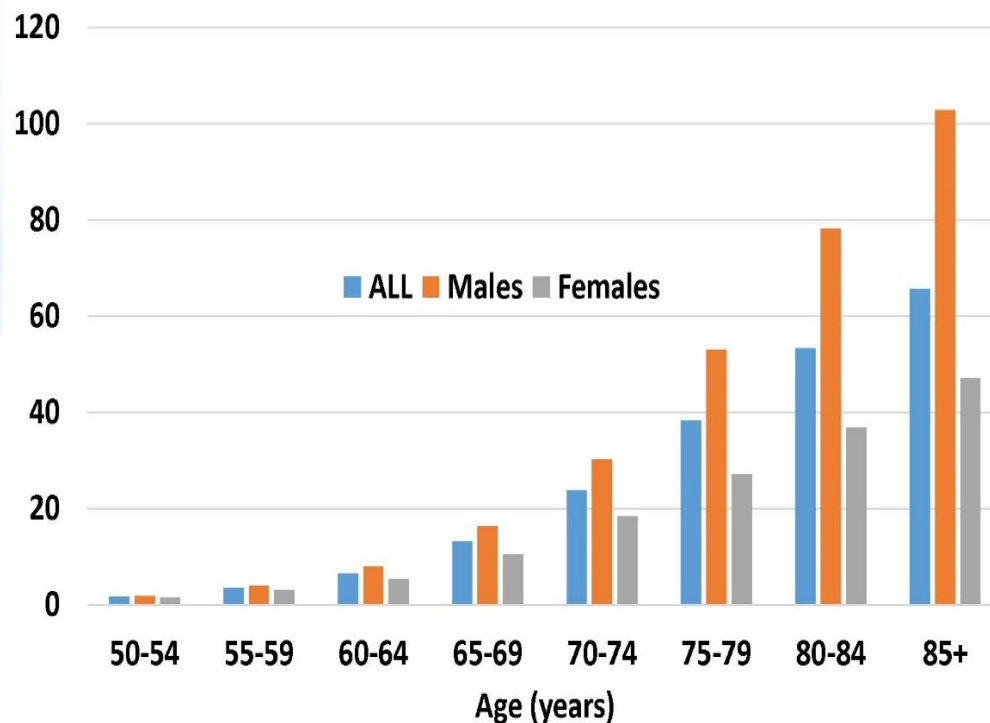
Un gruppo *eterogeneo* di NEOPLASIE caratterizzato da

- emopoiesi clonale
- citopenia periferica
- rischio di evoluzione leucemica

Incidenza globale: ~5 per 100,000 = **la neoplasia mieloide più comune nell'adulto/anziano**

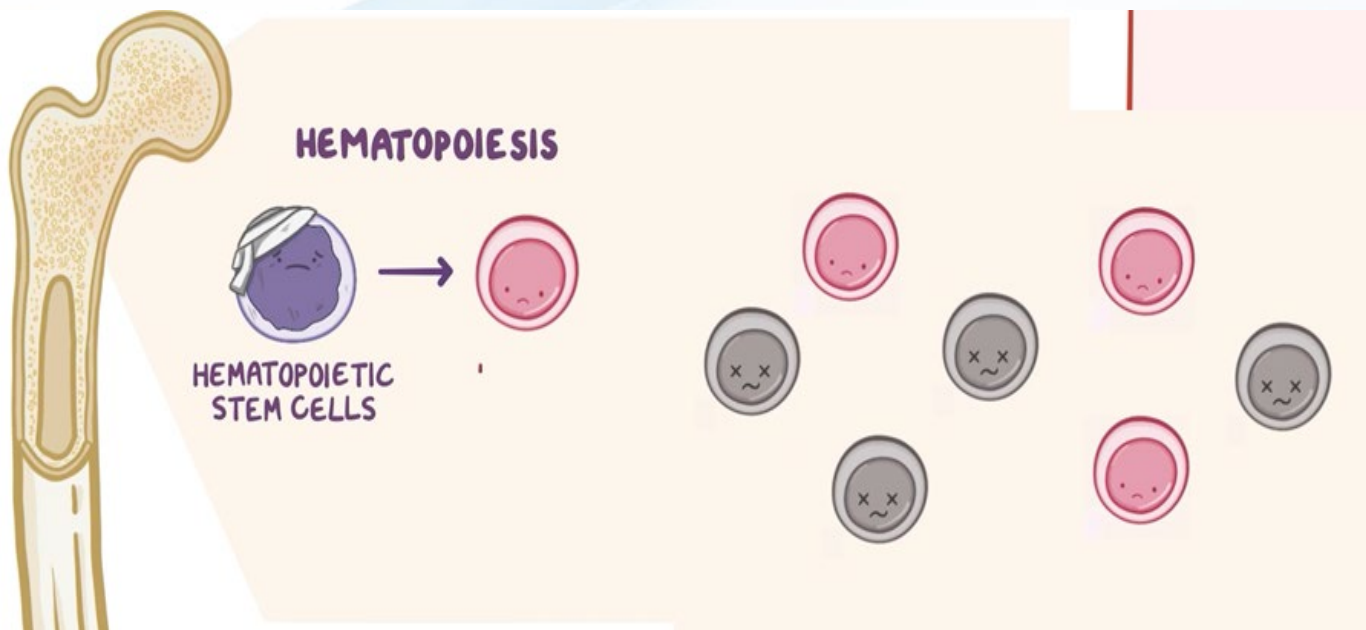
- 30/100.000 nuovi casi/anno nei soggetti > 70 aa
- 0,4/100.000 nuovi casi/anno nei soggetti < 40 aa
- 0.01/100.000 nuovi casi/anno in età pediatrica
- Età Mediana >60 anni (70% >50 aa)

SEER Incidence Rates
(per 100,000)
2008-2012



Le Sindromi mielodisplastiche o Neoplasie mielodisplastiche

- sono un gruppo di diversi disturbi accomunati da un malfunzionamento del midollo osseo, che non è più in grado di produrre un'adeguata quantità di cellule sane
- le cellule staminali non maturano correttamente e si accumulano nel midollo osseo; possono anche avere una durata ridotta
- ne consegue una complessiva diminuzione del numero di cellule mature in circolo e una alterata funzione.



- Anemia
- Piastrinopenia
- Leucopenia

- Aumento cellule immature: blasti



Eritropoiesi inefficace



Anemia

Astenia, Dispnea, Cardiopalmo,
Irritabilità, Pallore...



Granulopoiesi inefficace



Neutropenia

Infezioni
(Febbre, Broncopolmoniti,
Ascessi, Infezioni vie urinarie)



Megacariocitopoiesi
inefficace



Piastrinopenia

Manifestazioni emorragiche
(ecchimosi, petecchie,
gengivorragie)



**MALATTIA
STABILE**



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA



Le cause sono sconosciute, ma sono noti alcuni **FATTORI DI RISCHIO**



Età > 60 aa

Precedente

Metalli pesanti

Fumo di sigaretta

Sesso
maschile

Radio/Chemioterapia

Idrocarburi
aromatici

**La malattia NON è contagiosa e si pensa che NON
comporti alcuna trasmissione ereditaria.**



QUANDO SOSPETTARE UNA MIELODISPLASIA?

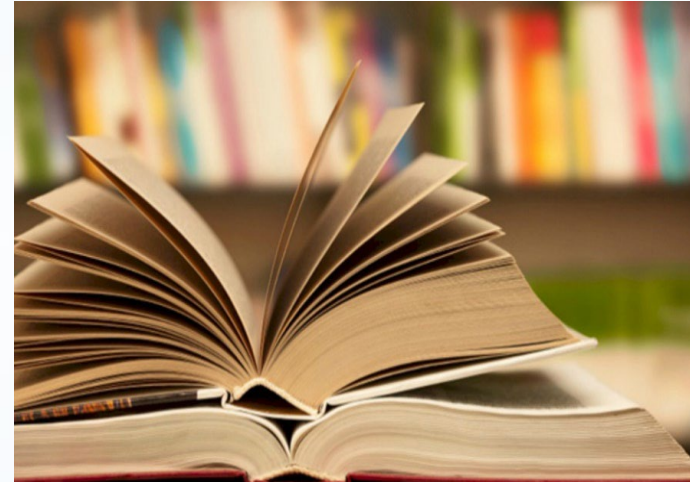
Il problema clinico può essere sottostimato

- **Le alterazioni dell'emocromo possono essere asintomatiche nelle fasi iniziali della malattia**
- **Diagnosi differenziale spesso difficile**
- **Pazienti prevalentemente anziani (riluttanza ad eseguire B.O.M)**
- **Comorbidità spesso clinicamente predominanti**

QUALI INDAGINI ?

AIPaSIM
ANAMNESI

- Familiare
- Co-morbidity
- Esposizione lavorativa a Tossici
- Anamnesi di Chemioterapia/Radioterapia
- Storia del Fabbisogno Trasfusionale



PIANO DI ASSISTENZA:



- Monitoraggio ematologico, fabbisogno trasfusionale, sovraccarico marziale
- Prevenzione delle complicanze emorragiche e infettive
- Riduzione o risoluzione dei problemi stessi: CURA
- Sorveglianza sull'evoluitività della malattia
- Educazione terapeutica



eritropoietina

Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes:
a meta-analysis of 205 patients from 17 studies

EVA HELLSTRÖM-LINDBERG Department of Medicine, Division of Haematology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Received 29 June 1994; accepted for publication 8 September 1994

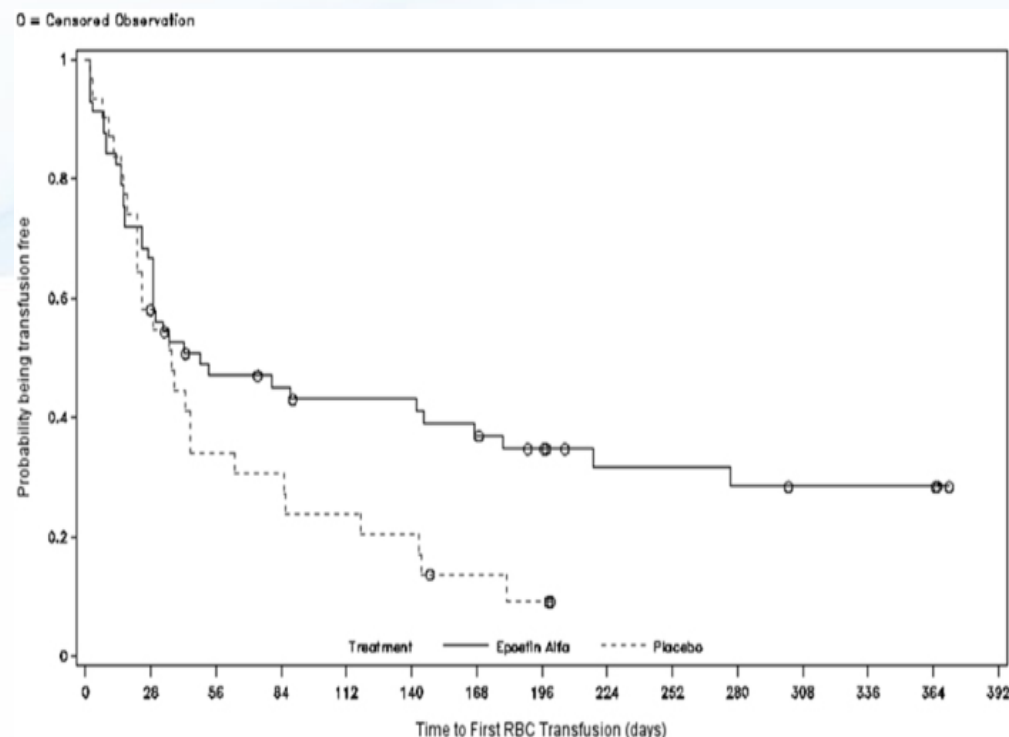
Summary. Erythropoietin (epo) can be used to improve the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes (MDS), but the efficacy is relatively low and the treatment is expensive. So far, no individual clinical trial has been sufficiently extensive to provide a basis for a decision model for the use of epo in MDS. This meta-analysis included 17 original articles with a total of 205 patients with MDS who had been treated with epo. 33 patients (16%) showed a significant response to treatment. Patients with refractory anaemia with ring sideroblasts (RAS) showed a lower response rate than all other patients (7.5% v 21%, $P = 0.010$). The difference in response rate between patients with and without transfusion need was also highly significant (10% v 44%, $P < 0.001$). The serum

to identify patients with a favourable response. FAB group (RAS versus others), transfusion need and s-epo ($>/<200$ U/l) were combined in a model to provide information about the probability of response in different groups of patients. Patients with no transfusion requirement and MDS other than RAS showed a response rate of $\geq 50\%$, irrespective of their serum level of epo. In patients with RAS and s-epo >200 U/l, no response was observed. In the remaining groups the response rates varied between 9% and 33%. This meta-analysis shows that the efficacy of epo in MDS in general was low, but that groups of patients with an acceptable response rate could be identified.

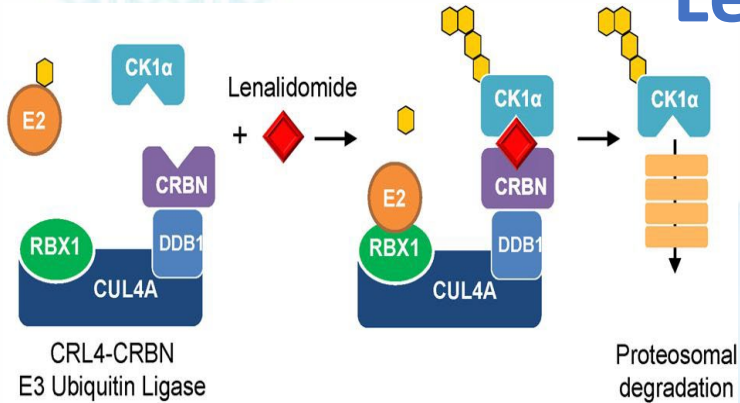
- Risposta eritroide in circa il 60% dei pazienti
- Impatto positivo della risposta eritroide sulla sopravvivenza
- Fattori predittivi di risposta:
 - Trascuzione indipendenza
 - Bassi livelli di EPO sierica
 - IPSS low risk

Serum EPO level (U/L)	RBC transfusion requirement
<100 = +2 pts	<2 Units / month = +2 pts
100-500 = +1 pt	≥ 2 Units / month = -2 pts
>500 = -3 pts	

Total Score	Response Rate
High likelihood of response: $> +1$	74% (n=34)
Intermediate likelihood: -1 to +1	23% (n=31)
Low likelihood of response: < -1	7% (n=39)

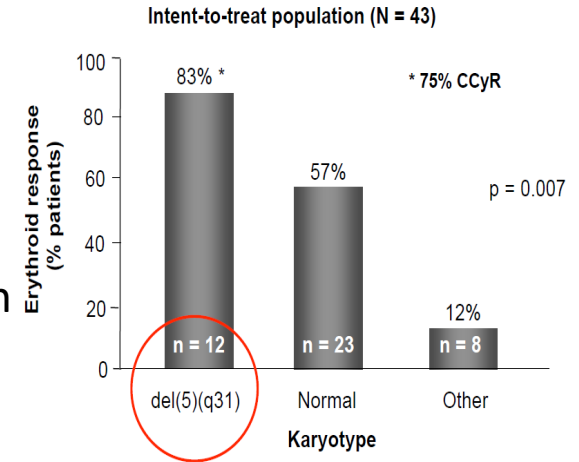


Lenalidomide in 5q-



- anemia trasfusione dipendente
- MDS con del(5q)
- Rischio IPSS basso o intermedio-1
- Non candidabili o non responsive a rEPO

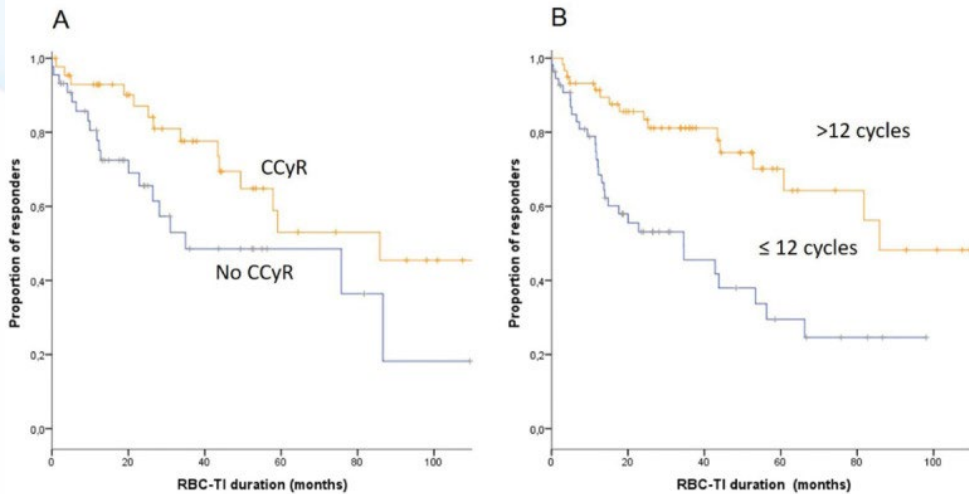
MDS-001: Erythroid response to Lenalidomide by karyotype in (mainly) lower-risk, transfusion-dependent, r-EPO resistant MDS



Data from List A, et al. N Engl J Med. 2005;352:549-57.

Retrospective study of lenalidomide discontinuation in patients with myelodysplastic syndrome harboring del(5q)

RBC-TI duration after lenalidomide discontinuation according to cytogenetic response (A) and n° of lenalidomide cycles before treatment discontinuation (B)



Crisà et al, Hemasphere 2023

Final Sintra-Rev Results Favor Lenalidomide in Non-Transfusion-Dependent, Low-Risk MDS

TABLE 1. Final Outcomes From the Sintra-Rev Trial

	Placebo	Lenalidomide
Time to TD from beginning of treatment	11.6 months	66.6 months
Event-free survival	20.2 months	60.2 months
Complete cytogenetic response	0%	80%
Hematologic improvement – erythroid	0%	70%



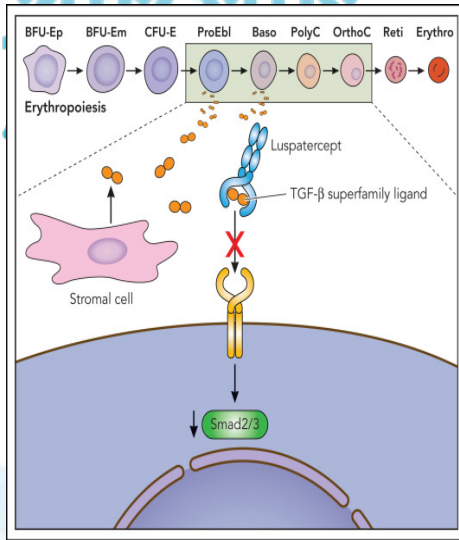
Bari, 3 febbraio 2024

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Gli Ematologi della Rete Ematologica Pugliese Incontrano i Pazienti

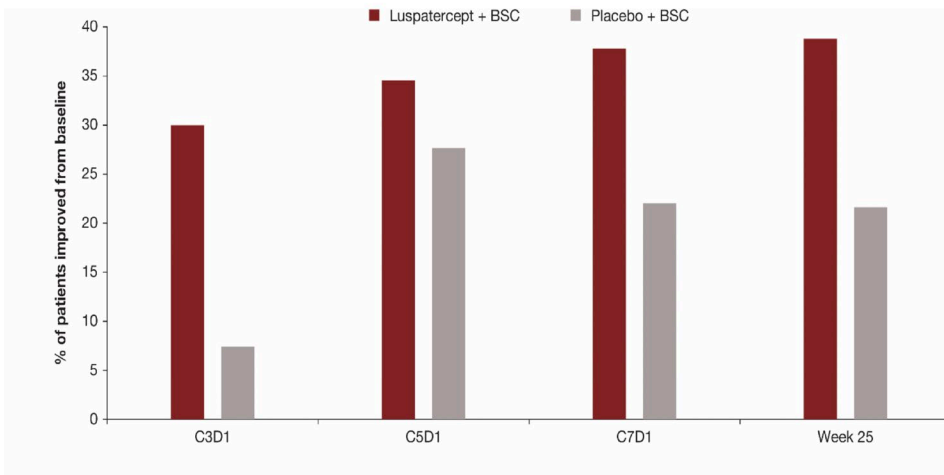
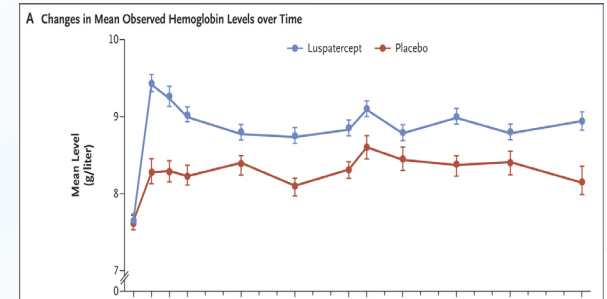
Iuspatercept

- MDS con sideroblasti ad anello
- IPSS-R molto basso, basso o intermedio
- Trasfusione dipendenti
- Non risposta o non candidabilità a r-EPO

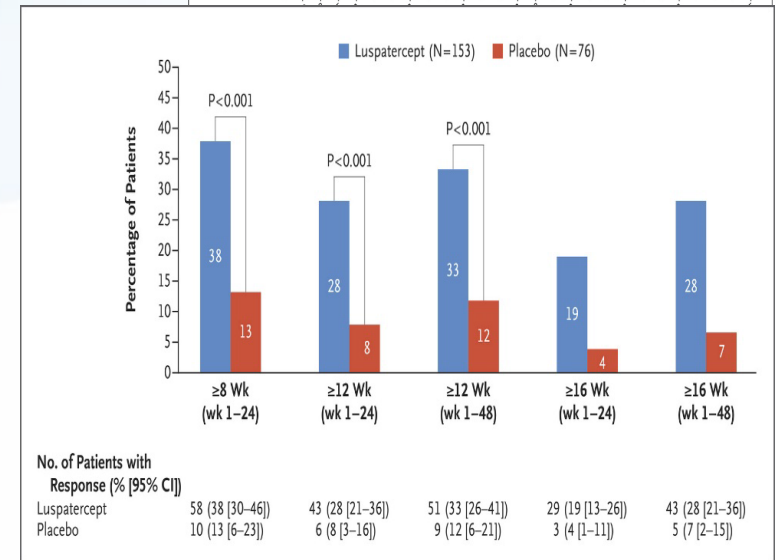


Prospettive future (studi in corso):

- MDS basso rischio non TD
- MDS basso rischio TD Iusp vs rEPO



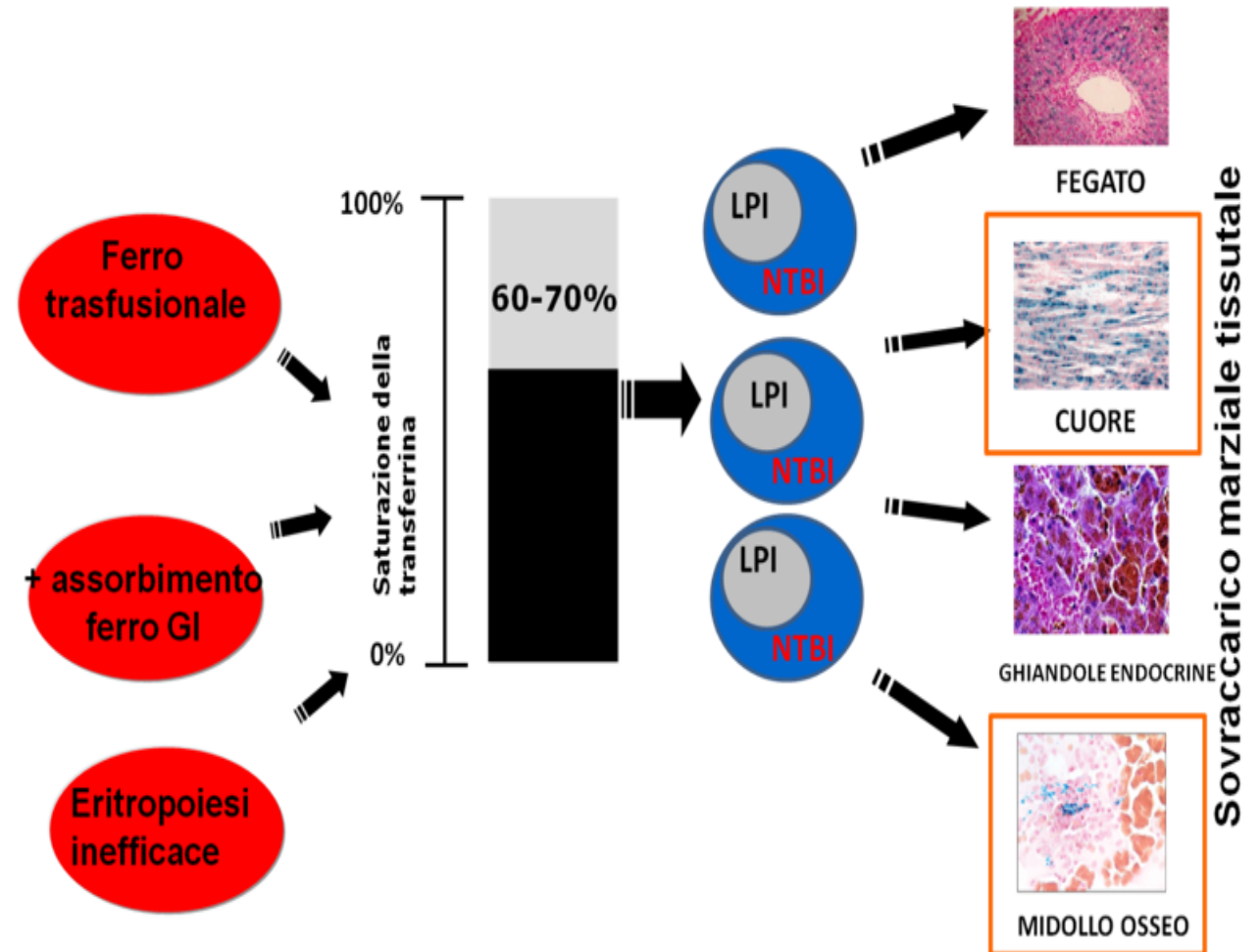
Oliva et al. JCM 2021



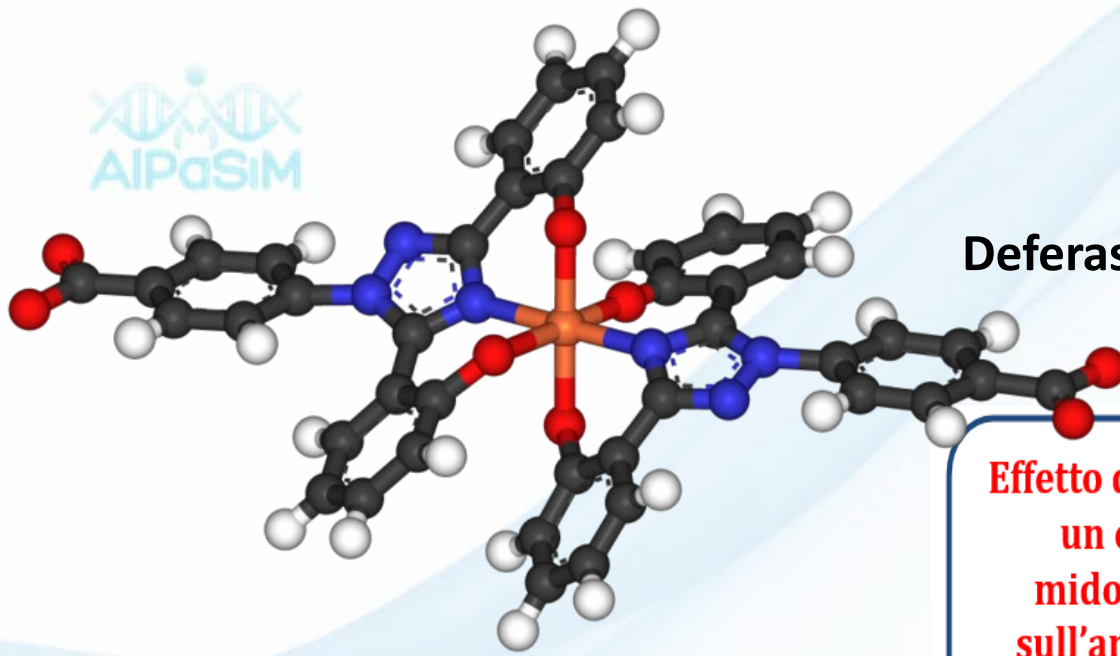
Fenaux P et al, NEJM 2020

SOVRACCARICO MARZIALE

Effetti del sovraccarico marziale nelle MDS



NTBI, ferro non legato alla transferrina; LPI, ferro labile plasmatico



Deferasirox-iron(III) complex

Effetto diretto su un clone midollare o sull'ambiente midollare

Riduzione delle specie ossidative correlate con l'eritropoiesi insufficiente

Aumento dei livelli endogeni di EPO

Potenziali meccanismi dell'effetto ematologico di deferasirox

Promozione del rilascio di ferro dai depositi che ne permette l'uso da parte del tessuto

Inibizione di NF- κ B che porta ad una riduzione della trascrizione di fattori anti-apoptotici, citochine o molecole di adesione, in grado di influire sull'inefficacia

Le attuali linee guida prevedono, quali criteri per l'inizio della terapia ferrochelante nei pazienti con MDS i seguenti parametri:

- Trasfusione-dipendenza (con almeno 20 sacche di emazie concentrate trasfuse)
- Ferritina >1000-2500 μ g/L
- CrCl > 40 ml/min
- Aspettativa di vita >12-24 mesi.