

XIV FORUM NAZIONALE
AIPaSiM

I PAZIENTI INCONTRANO I MEDICI

AIPaSiM

Associazione Italiana
Pazienti Sindrome Mielodisplastica

**LE NEOPLASIE
MIELODISPLASTICHE IN BREVE:**
PROBLEMATICHE E NOVITÀ TERAPEUTICHE

VENERDÌ 13 FEBBRAIO 2026



NAPOLI

Aula Mediterraneo
Padiglione H - piano terra
A.O.R.N. ANTONIO CARDARELLI

Le neoplasie mielodisplastiche in breve

Mara Memoli

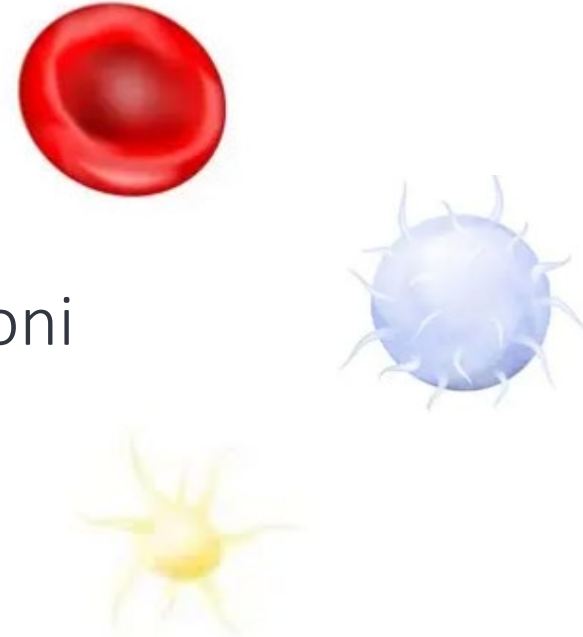
Dipartimento di medicina clinica e chirurgia – UOC di ematologia e trapianti di midollo osseo, AOU Federico II,
Napoli

Il midollo osseo

Il midollo osseo è la “fabbrica” del sangue

- Produce:

- **Globuli rossi** → trasportano ossigeno
- **Globuli bianchi** → difendono dalle infezioni
- **Piastrine** → permettono la coagulazione



Nelle Sindromi o Neoplasie Mielodisplastiche questa produzione non funziona correttamente

Mielodisplasie: cosa succede nel midollo osseo?

- Il midollo è spesso ricco di cellule, ma il sangue periferico è povero
- Le cellule maturano in modo anomalo

❖ Si parla di
ematopoiesi inefficace

- Normalmente, le cellule staminali leggono correttamente il “programma” (DNA) e producono cellule mature sane
- Nella **mielodisplasia** una singola cellula staminale subisce **danni al DNA** e diventa anormale
- Questa cellula anomala si moltiplica, producendo cellule del sangue **con “difetti” o immature** che non funzionano bene
- Le cellule difettose possono **morire prima del normale o non maturare completamente**, causando una riduzione di cellule sane e funzionali nel sangue.

Mielodisplasie – Che cosa sono?

- Sono malattie del midollo osseo
 - Le cellule del sangue vengono prodotte in modo inefficace
 - Il sangue può risultare “scarso” o con cellule non mature
-
- ❖ Non è una malattia unica: esistono diverse forme = malattia eterogenea
 - ❖ Sindrome = manifestazioni, caratteristiche ed evoluzioni differenti
 - ❖ Secondo le classificazioni più recenti (WHO 2022 e ICC 2022): sono considerate Neoplasie mieloidi clonali. Perché?
 - Sono malattie clonali
 - Derivano da mutazioni genetiche
 - Originano da una cellula staminale del midollo

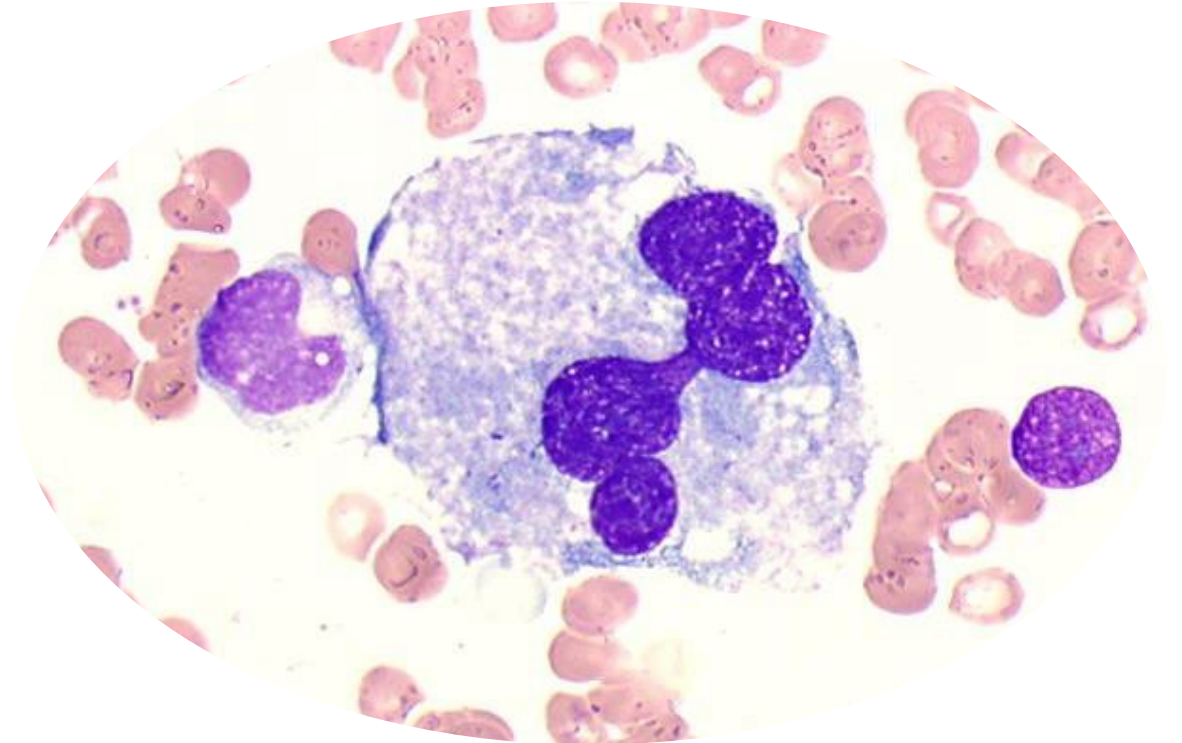


Neoplasia non significa necessariamente tumore aggressivo

Mielodisplasie - Definizione

Insieme eterogeneo di emopatie acquisite caratterizzate da:

- ematopoiesi inefficace (citopenie refrattarie)
- displasia della linea mieloide
- Probabilità più o meno alta di trasformazione/evoluzione



“The MDS are a group of **clonal BM neoplasms** characterized by **ineffective hematopoiesis**, manifested by **morphologic dysplasia** in hematopoietic cells and by **peripheral cytopenia**”

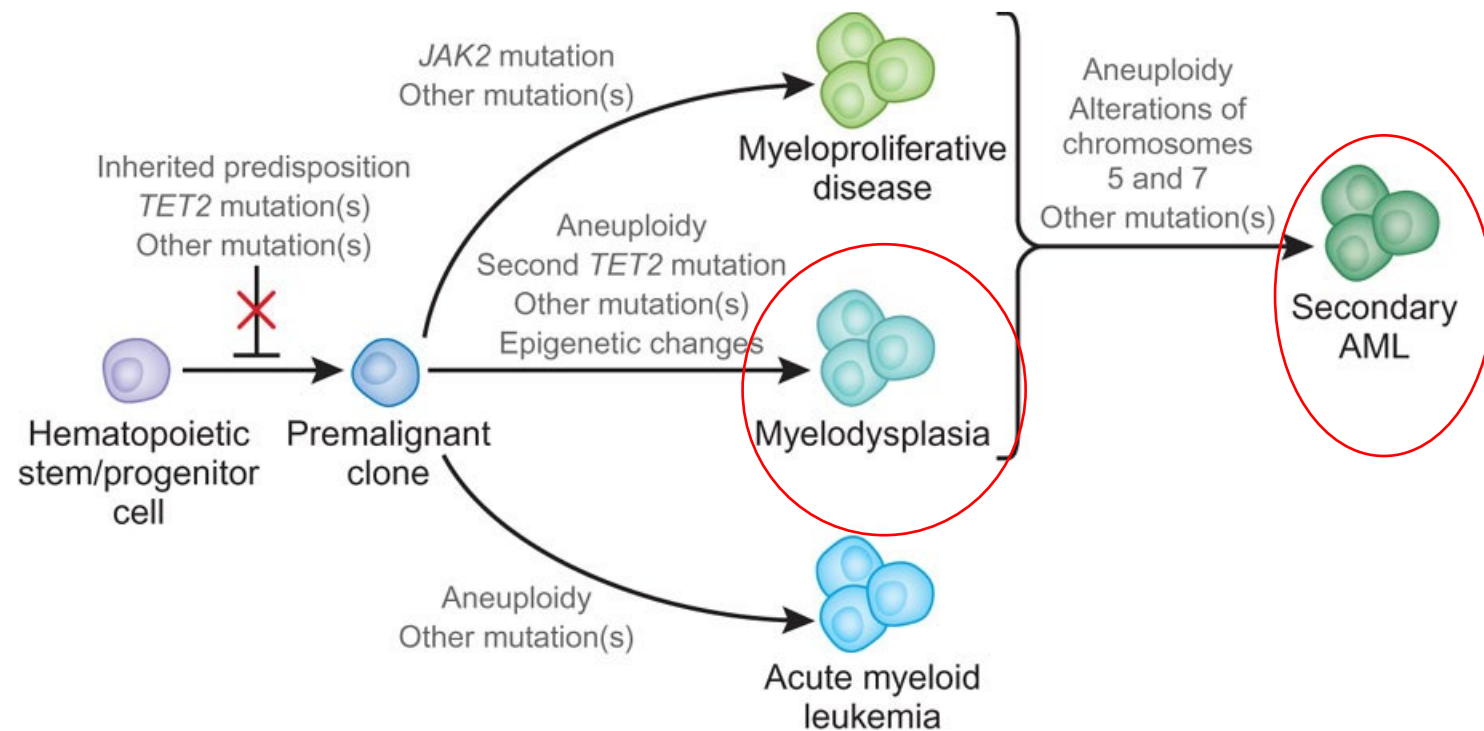
- WHO -

Mielodisplasie – Evoluzione clonale

- Tutte le cellule del sangue nascono da cellule staminali nel midollo

Con il tempo può accadere che:

- Una cellula sviluppi una mutazione (errore nel DNA)
 - Questa cellula inizi a moltiplicarsi più delle altre
 - Si formi un gruppo di cellule tutte uguali → clone
- Questo processo si chiama evoluzione clonale



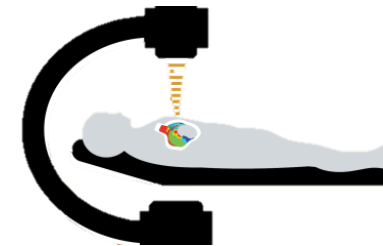
from Mullighan CG, Nature Gen 2009

Mielodisplasie – Epidemiologia

- Incidenza in Italia : 3-5 x 100 000/anno
- Età media alla diagnosi : 65-70 anni , M > F (1,3)
- La frequenza di insorgenza aumenta con l'età dopo i 70 anni



- Primitive : più frequenti
- Secondarie : esposizione a sostanze tossiche, in pazienti più giovani
- Chemioterapia :
 - Alchilanti : dopo 5-8 anni. Es. anomalie dei cromosomi 5 e 7 ++
 - Inibitori delle topoisomerasi II : dopo 1-3 anni. Es. anomalie della regione 11q23
- Radioterapia: il rischio aumenta con età



Mielodisplasie – esistono fattori predisponenti?

➤ Ruolo di fattori genetici: sindrome da predisposizione genetica

- Malattie genetiche costituzionali da instabilità genetica e/o malattie di riparazione del DNA
- Mutazioni del gene della telomerasi: favoriscono l'instabilità genetica
- se SMD prima dei 40 anni...
- Polimorfismo genetico: variazioni interindividuali del metabolismo e della detossificazione di sostanze cancerogene
- *Es. di geni codificanti per alcuni enzimi: glutathione S transferasi e chinone ossido reduttasi NQO1*



➤ Ruolo centrale dell'ambiente midollare infiammatorio

- Infiammazione legata all'età / Impatto sul micro-ambiente midollare.
- Proteine dell'infiammazione
- Attivazione dell'immunità nativa
- Generazione di stress genotossico > rischio di comparsa a lungo termine di mutazioni somatiche
- Mielosoppressione ed effetto soppressivo sulle cellule T

❖ Cause ancora non completamente chiare

❖ Generalmente, non sono ereditarie!

Mielodisplasie – manifestazioni cliniche

- Spesso asintomatiche
- Assenza di sindrome tumorale, masse/tumefazioni
- Segni clinici legati alle citopenie (soprattutto anemia, in età più avanzata con pallore, stanchezza...)
- Manifestazioni sistemiche, disimmunitarie



**La diagnosi di SMD spesso viene effettuata in ritardo
per presenza di sintomi associati ad altro...**

Vasculiti

Dermatiti (Sweet)

Connettiviti : poliartrite, Behcet, policondrite

MICI :malattie infiammatorie croniche intestinali



**Prognosi errata > frequenti diagnosi in fase avanzata >
importanza di diagnosi differenziale/ precoce**



Pannello di indagini per la diagnosi

- Emocromo con Macroцитosi = MCV aumentato = campanello di allarme per il medico (possibile riscontro casuale)
- Anemia e/o piastrinopenia e/o neutropenia

- Carenza di ferro : ferritina, saturazione della transferrina
- Carenze vitaminiche :folati sierici ed eritrocitari, vitamina B 12
- Indici di funzionalità epatica e renale
- Indici infiammatori
- Indici di emolisi
- Indici di funzionalità tiroidea
- Screening infezioni virali :sierologie virus epatitici + CMV + EBV..
- Elettroforesi emoglobine
- Gruppo sanguigno
- Dosaggio eritropoietina sierica
- Ricerca clone EPN con esame citofluorimetrico
- Screening autoimmunità: ANA,ENA profile, FR, antiDNA,IGG,IGA,IGM,C3,C4



Mielodisplasie – Indagini effettuate in caso di sospetto diagnostico

- Sospettato se presente una o più citopenie
- Biopsia osteomidollare (BOM) + aspirato midollare
- Ricercare segni di displasia

➤ Vi sono Criteri Morfologici di mielo-displasia

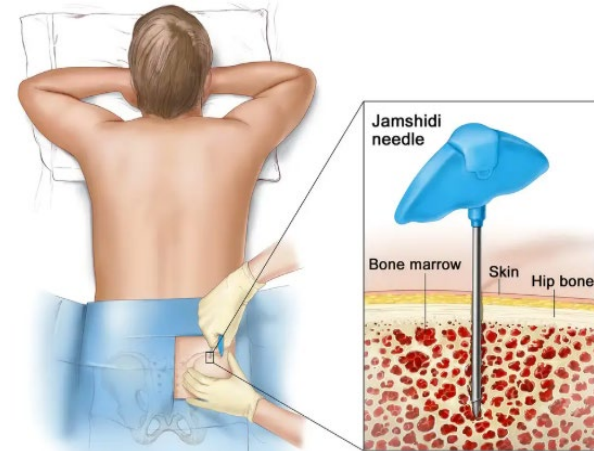
Diagnosi di displasia di una linea cellulare se più del 10% dei precursori di presentano anomalie morfologiche

✓ Anomalie morfologiche :

- diseritropoiesi
- disgranulopoiesi
- dismegacariocitopoiesi

✓ Ricchezza midollare : normale o aumentata

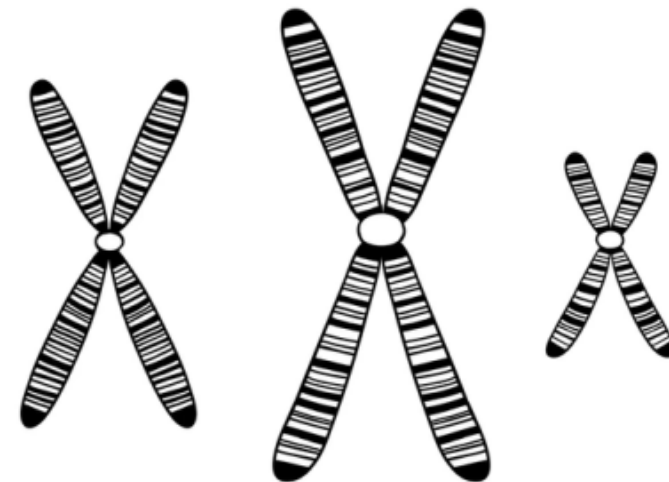
✓ Determinare la percentuale di blasti (cellule patologiche, SE presenti) con esame morfologico + citofluorimetrico



Mielodisplasie – Diagnosi: esame citogenetico

Anomalie dei cromosomi

- Frequenti : 30 a 79% secondo la sensibilità delle tecniche
- Tipi di anomalie: guadagno o perdita di materiale genetico
 - ipodiploidie: -5, -7, -20
 - iperdiploidie : +8, +21
 - delezioni : 5q-, 7q-, 20q-
 - traslocazioni : più rare
- Associazione di tali anomalie ++ , evoluzione clonale
- SMD Secondarie : es. perdita completa del cr5 e/o del cr7 e/o cariotipo complesso (con più di 3 alterazioni +/- mutTP53)



Mielodisplasie – Diagnosi: studio Molecolare

GENI ANALIZZATI (SOPHIA MYELOID)

ABL1 (4-9), ASXL1 (9,11,12,14), BRAF (15), CALR (9), CBL (8,9), CEBPA (all), CSF3R (all), DNMT3A (all), ETV6 (all), EZH2 (all), FLT3 (13-15,20), HRAS (2,3), IDH1 (4), IDH2 (4), JAK2 (all), KIT (2,8-11,13,17,18), KRAS (2,3), MPL (10), NPM1 (10,11), NRAS (2,3), PTPN11 (3,7-13), RUNX1 (all), SETBP1 (4), SF3B1 (10-16), SRSF2 (1), TET2 (all), TP53 (2-11), U2AF1 (2,6), WT1 (6-10), ZRSR2 (all)

28 GENI e 23 HOTSPOT ANALIZZATI (SOPHIA MYELOID "EXTENDED") → già disponibile

ABL1 (4-9), ASXL1 (9,10-12,14), BRAF (14,15,16), CBL (8,9), DHX15 (3), FLT3 (13-15,20), CALR (all), CBL (8,9), CEBPA (all), CSF3R (all), DDX41 (all), DNMT3A (all), ETV6 (all), EZH2 (all), FLT3 (13-15,20), HRAS (2,3), IDH1 (4), IDH2 (4), JAK2 (all), KIT (2,8-11,13,17,18), KRAS (2,3), MPL (all), NPM1 (6,7,9,10,11), NRAS (2,3), PTPN11 (3,7-13), RUNX1 (all), SETBP1 (4), SF3B1 (10-16), SMC1A (1), SMC3 (19), SRSF2 (1), THPO (2,3), TET2 (all), TP53 (all), U2AF1 (2,6), UBA1 (2,3), WT1 (all), ZRSR2 (all), ANKRD26 (all), BCOR (all), BCORL1 (all), ETNK1 (all), GATA1 (all), GATA2 (all), GNB1 (all), KMT2A (all), NF1 (all), NFE2 (all), PHF6 (all), PPM1D (all), PRPF8 (all), RAD21 (all), STAG2 (all)

GENI ANALIZZATI (GENEXUS)

DNA panel hotspot genes:

ANKRD2, ABL1, BRAF, CBL, CSF3R, DDX41, DNMT3A, FLT3 (ITD, TKD), GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NPM1, NRAS, PPM1D, PTPN11, SMC1A, SMC3, SETBP1, SF3B1, SRSF2, U2AF1, WT1

DNA panel full genes:

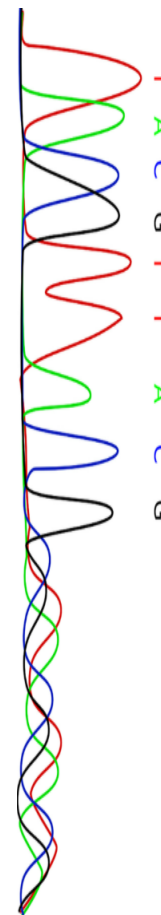
ASXL1, BCOR, CALR, CEBPA, ETV6, EZH2, IKZF1, NF1, PHF6, PRPF8, RB1, RUNX1, SH2B3, STAG2, TET2, TP53, ZRSR

RNA panel fusion driver genes:

ABL1, ALK, BCL2, BRAF, CCND1, CREBBP, EGFR, ETV6, FGFR1, FGFR2, FUS, HMGA2, JAK2, KMT2A (MLLPDTs), MECOM, MET, MLLT10, MLLT3, MYBL1, MYH11, NTRK3, NUP98, NUP214, PDGFRA, PDGFRB, RARA, RBM15, RUNX1, TCF3, TFE3

NGS

Varie Tecniche di nuova generazione



**Importante valutare quali
mutazioni genetiche
caratterizzano la
neoplasia mielodisplastica!**

Mielodisplasie – Diagnosi: casi difficili

- aspirazione complicata
- ipoplasia midollare = midollo povero

❖ Importanza della BOM:

- valutazione cellularità
- valutazione esistenza di fibre reticoliniche



- Il cariotipo /esame citogenetico: può supportare la diagnosi in caso di presenza di un'anomalia evocatrice (5q-, monosomia 7, delezione parziale del 20 o del 17 ...)
- Il fenotipo/esame citofluorimetrico: può aiutare nella diagnosi. Importanza di markers che si trovano sulla superficie cellulare
- Biologia molecolare standard/NGS: può supportare la diagnosi. In genere presenza di almeno due mutazioni ... (Es. TET2, DNMT3A, ASXL1).

Mielodisplasie – Evoluzione delle Classificazioni

ICC 2022

WHO 2016

Myelodysplastic syndromes (MDS)
MDS with single lineage dysplasia
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
MDS-RS and single lineage dysplasia
MDS-RS and multilineage dysplasia
MDS with multilineage dysplasia
MDS with excess blasts
MDS with isolated del(5q)
MDS, unclassifiable

WHO 2022

Hasserjian, 2017

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and SF3B1 mutation ^a (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more TP53 mutations, or 1 mutation with evidence of TP53 copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-F)	5–19% BM; 2–19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for SF3B1 mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.
^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.
 BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.

Khoury, Leukemia 2022

	Dysplastic lineages	Cytopenias	Cytoses*	BM and PB Blasts	Cytogenetics†	Mutations
MDS with mutated SF3B1 (MDS-SF3B1)	Typically ≥1‡	≥1	0	<5% BM <2% PB	Any, except isolated del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2, or complex	SF3B1 (≥ 10% VAF), without multi-hit TP53, or RUNX1
MDS with del(5q) [MDS-del(5q)]	Typically ≥1‡	≥1	Thrombocytosis allowed	<5% BM <2% PB§	del(5q), with up to 1 additional, except -7/del(7q)	Any, except multi-hit TP53
MDS, NOS without dysplasia	0	≥1	0	<5% BM <2% PB§	-7/del(7q) or complex	Any, except multi-hit TP53 or SF3B1 (≥ 10% VAF)
MDS, NOS with single lineage dysplasia	1	≥1	0	<5% BM <2% PB§	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS, NOS with multilineage dysplasia	≥2	≥1	0	<5% BM <2% PB§	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS with excess blasts (MDS-EB)	Typically ≥1‡	≥1	0	5–9% BM, 2–9% PB§	Any	Any, except multi-hit TP53
MDS/AML	Typically ≥1‡	≥1	0	10–19% BM or PB	Any, except AML-defining¶	Any, except NPM1, bZIP CEBPA or TP53

Type	Cytopenias	Blasts	Genetics
MDS with mutated TP53	Any	0–9% bone marrow and blood blasts	Multi-hit TP53 mutation* or TP53 mutation (VAF > 10%) and complex karyotype often with loss of 17p‡
MDS/AML with mutated TP53	Any	10–19% bone marrow or blood blasts	Any somatic TP53 mutation (VAF > 10%)
AML with mutated TP53	Not required	≥20% bone marrow or blood blasts or meets criteria for pure erythroid leukemia	Any somatic TP53 mutation (VAF > 10%)

Arber, Blood 2022

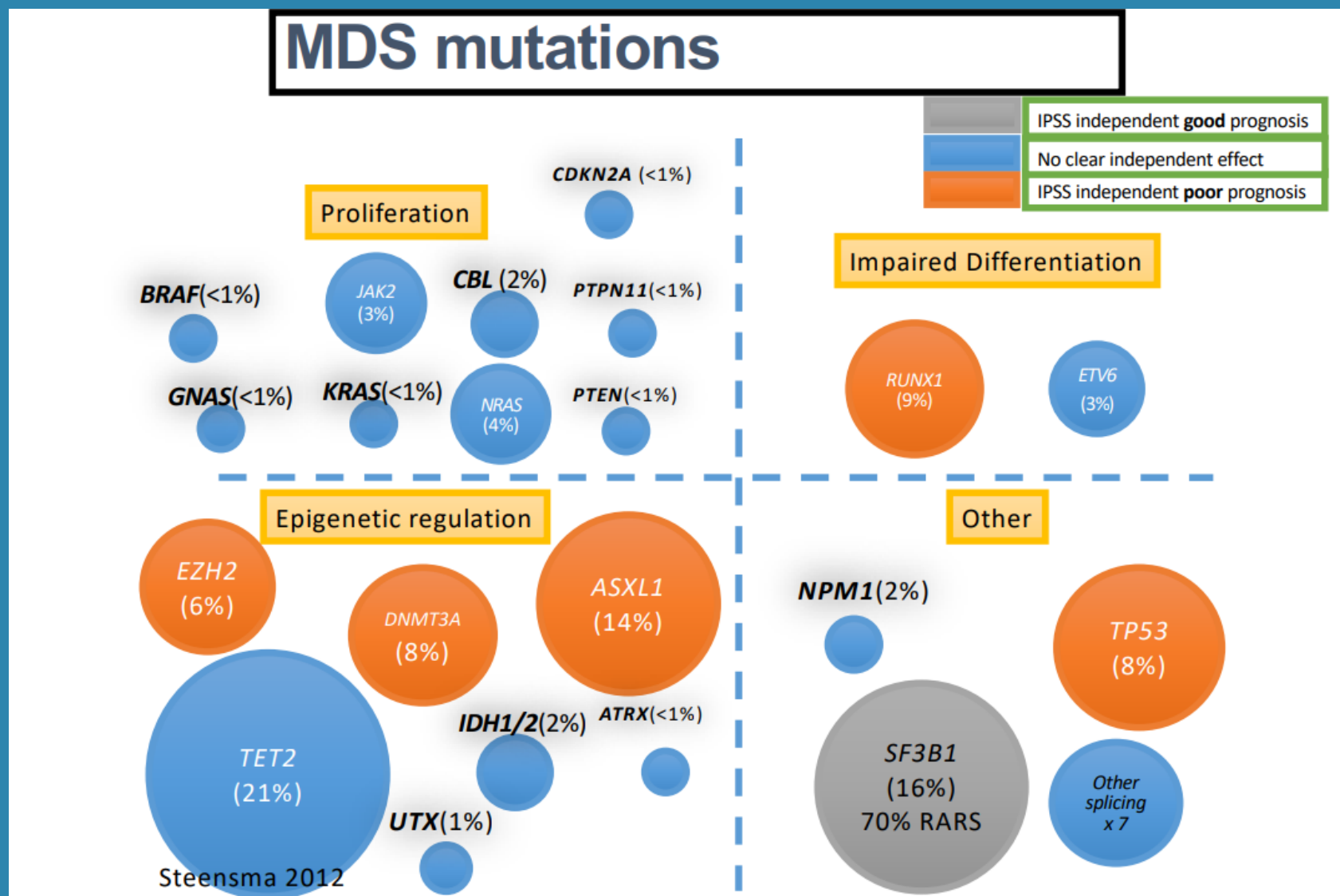
Mielodisplasie – Prognosi – Valutazione del rischio di evoluzione

IPSS-R (International Prognosis Scoring System Revised) = calcolo

Points	0	0.5	1	1.5	2	3	4
blasts (%)	$\leq 2\%$	-	2-4%	-	5-10%	>10%	
Hemoglobin	>10 g/dl		8-10 g/dl	<8 g/dl			
Neutrophils	>0.8 G/l	<0.8 G/l					
Platelet	>100	50-100	<50				
Cytogenetics	Very Good -Y del(11q)		Good Normal der(1;7) del(5q) del(20q) del(12p) Double incl del(5q)		Intermidied -7/7q +8 Iso(17q) +19 +21 other double inclusions	Poor: der3q(21) der3q(26) Complex Double inclusion 7q/7	Very Poor Complex >3

P. Greenberg et al, Blood 2012

Mielodisplasie – Prognosi – Il valore delle mutazioni



- Nuovi criteri di valutazione del rischio di evoluzione della malattia prendono in considerazione le mutazioni evidenziate grazie allo studio molecolare.



❖ IPSS-M

- Eterogenetità: mutazioni diverse in pazienti diversi = malattie con decorso differente

Mielodisplasie – Presa in carico ed obiettivi

MDS basso rischio

MDS alto rischio



Clinica

- Citopenie (+ anemia)
- Astenia +/- trasfusione dipendenza
- Transformazione in leucemia acuta mieloide

Obiettivi

- Migliorare le citopenie
- Migliorare la qualità di vita
- Ridurre la dipendenza da trasfusioni
- Ritardare la progressione (quando possibile)
- Limitare la progressione
- Migliorare l'aspettativa di vita

Grazie per l'attenzione

