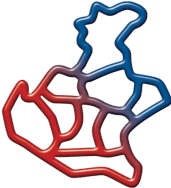
 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Il presente PDTA, promosso dalla Commissione Leucemia Mieloide Cronica, è stato inoltrato al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV dal Dott. Gianni Binotto il: *09/04/2020*


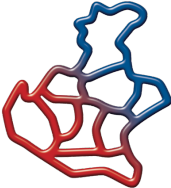
N° rev: 0 (prima emissione)	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 14/06/2020
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con nota regionale del: 24/02/2022
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

Contenuti

1. Glossario	Pag. 3
2. Gruppo di lavoro	Pag. 4
3. Scopo e Destinatari	Pag. 5
4. Razionale	Pag. 5
5. Riferimenti	Pag. 5
6. Diagrammi di flusso del PDTA	Pag. 6
6.1 Flowchart del percorso assistenziale delle MDS	Pag. 6
6.2 Flowchart diagnostica delle MDS	Pag. 7
6.3 Flowchart classificativa delle MDS	Pag. 8
6.4 Flowchart prognostica delle MDS	Pag. 9
6.5 Flowchart terapeutica delle MDS a rischio basso-Intermedio 1	Pag. 10
6.6 Flowchart terapeutica delle MDS a rischio intermedio 2-alto	Pag. 11
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag. 12
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag. 12
7.2 Informazione del paziente	Pag. 12
7.3 Percorso diagnostico	Pag. 12
7.4 Valutazione prognostica	Pag. 27
7.5 Valutazione delle comorbidità	Pag. 29
7.6 Definizione del piano terapeutico	Pag. 31
8. Follow up	Pag. 49
9. Bibliografia	Pag. 50
10. Modalità di diffusione	Pag. 54
11. Valutazione e monitoraggio del PDTA: indicatori	Pag. 54
12. Verifiche, revisioni e raccolta dati	Pag. 54
13. Allegati	Pag. 55


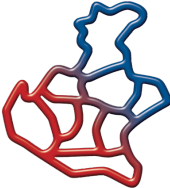
1. Glossario

AA	Aplastic anemia
ALIP	Abnormal Localization of Immature Precursors
ANC	All nucleated cells
ASXL1	ASXL transcriptional regulator 1
ATG	Anti-thymocyte globulin
BMF	Bone marrow failures
BSC	Best supportive care
CCUS	Clonal cytopenia of undetermined significance
CHIP	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CSA	Ciclosporina
DNMT3A	DNA methyltransferase 3 alpha
DPC	Distribuzione per conto
ELN	European LeukemiaNet
ESA	Erythropoiesis-stimulating agents
EZH2	Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
FISH	Fluorescence In situ Hybridization
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index
HLA	Human leucocyte antigens
HMA	Hypomethylating agent
h-MDS	Hypoplastic myelodysplastic syndrome
HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplant
IBMFS	Inherited bone marrow failure syndromes
ICUS	Idiopathic cytopenia of undetermined significance
IDH1/2	Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1/2
IDUS	Idiopathic dysplasia of undetermined significance
IMiD	Immunomodulatory drugs
IPSS	International prognostic scoring system
IPSS-R	International prognostic scoring system-revised
ISCN	International system for human cytogenetic nomenclature
IST	Immunosuppressive therapy
IWG	International Working Group
IWGMC	International Working Group on MDS Cytogenetics
LGLL	Large granular lymphocytic leukaemia
MDS	Myelodysplastic syndromes (Sindromi mielodisplastiche)
MDS-EB1/ MDS-EB2	Myelodysplastic syndromes with excess blasts 1/2
MDS-CI	Myelodysplastic syndromes-comorbidity index
NGS	Next generation sequencing
PHT	Prontuario della distribuzione diretta per la continuità assistenziale Ospedale-Territorio
PRCA	Pure red cell aplasia
PT	Piano terapeutico
RNRL	Ricetta non ripetibile limitativa
RR	Ricetta ripetibile
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
SF3B1	Splicing factor 3b subunit 1
SRSF2	Serine and arginine rich splicing factor 2
TD	Transfusion dependence
TET2	Ten eleven translocation of methylcytosine dioxygenase 2.
TP53	Tumor protein p53
U2AF1	U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1
UEC	Unità di emazie concentrate
UOC	Unità Operativa Complessa
WHO	World Health Organization
W-W	Watch and wait

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

2. Gruppo di lavoro

Nome	Affiliazione	Qualifica	Contatto
Dott. Gianni Binotto	UOC Ematologia e Immunologia Clinica - Azienda Ospedale - Università di Padova	Dirigente Medico Coordinatore	gianni.binotto@unipd.it
Dott. Angelo Andreini	UOC Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona	Dirigente Medico	angelo.andreini@univr.it
Dott.ssa Roberta Bertorelle	Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto, IRCCS - Padova	Dirigente Biologo	roberta.bertorelle@unipd.it
Dott.ssa Laura Bonaldi	Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica - Istituto Oncologico Veneto, IRCCS - Padova	Dirigente Medico	laura.bonaldi@iov.veneto.it
Dott.ssa Cristina Danesin	UOC Ematologia - Ospedale Ca' Foncello - Treviso	Dirigente Medico	cristina.danesin@aulss2.veneto.it
Dott.ssa Monica Facco	UOC Ematologia e Immunologia Clinica - Azienda Ospedale - Università di Padova	Ricercatore Biologo strutturato	monica.facco@unipd.it
Dott. Maurizio Frezzato	UOC Ematologia - Ospedale San Bortolo - Vicenza	Dirigente Medico	maurizio.frezzato@aulss8.veneto.it
Dott.ssa Ariela Hoxha	UOC Medicina Generale 1 - Ospedale San Bortolo - Vicenza	Dirigente Medico	arielahoxha@hotmail.com
Dott. Marco Pizzi	UOC Anatomia Patologica Azienda Ospedale - Università di Padova	Ricercatore	marcopizzi2002@yahoo.it
Dott.ssa Rosaria Sancetta	UOC Ematologia - Ospedale Dell'Angelo - Mestre-Venezia	Dirigente Medico	rosaria.sancetta@aulss3.veneto.it
Dott.ssa Lorenza Soligo	UOC Medicina Trasfusionale - Ospedale di Castelfranco Veneto	Dirigente Medico	lorenza.soligo@gmail.com
Dott.ssa Francesca Temporin	UOC Farmacia - Azienda Ospedale - Università di Padova	Farmacista ospedaliero	francesca.temporin@aopd.veneto.it
Dott. Renato Zambello	UOC Ematologia e Immunologia Clinica - Azienda Ospedale - Università di Padova	Dirigente Medico	r.zambello@unipd.it

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

3. Scopo e destinatari

Il presente PDTA si propone di definire procedure di gestione standardizzate, condivise a livello regionale, dei percorsi diagnostici e terapeutici nell'ambito delle sindromi mielodisplastiche, in linea con le più recenti linee guida/raccomandazioni nazionali ed internazionali, in un'ottica di organizzazione in rete dell'assistenza ematologica nella Regione Veneto.

Le procedure incluse nel PDTA sono rivolte: ai medici specialisti Ematologi; ai coordinatori infermieristici e agli infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, ai Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale, e alla Geriatria della Regione Veneto; ai biologi/medici laboratoristi responsabili della diagnostica riguardante le sindromi mielodisplastiche presso tali strutture.

4. Razionale

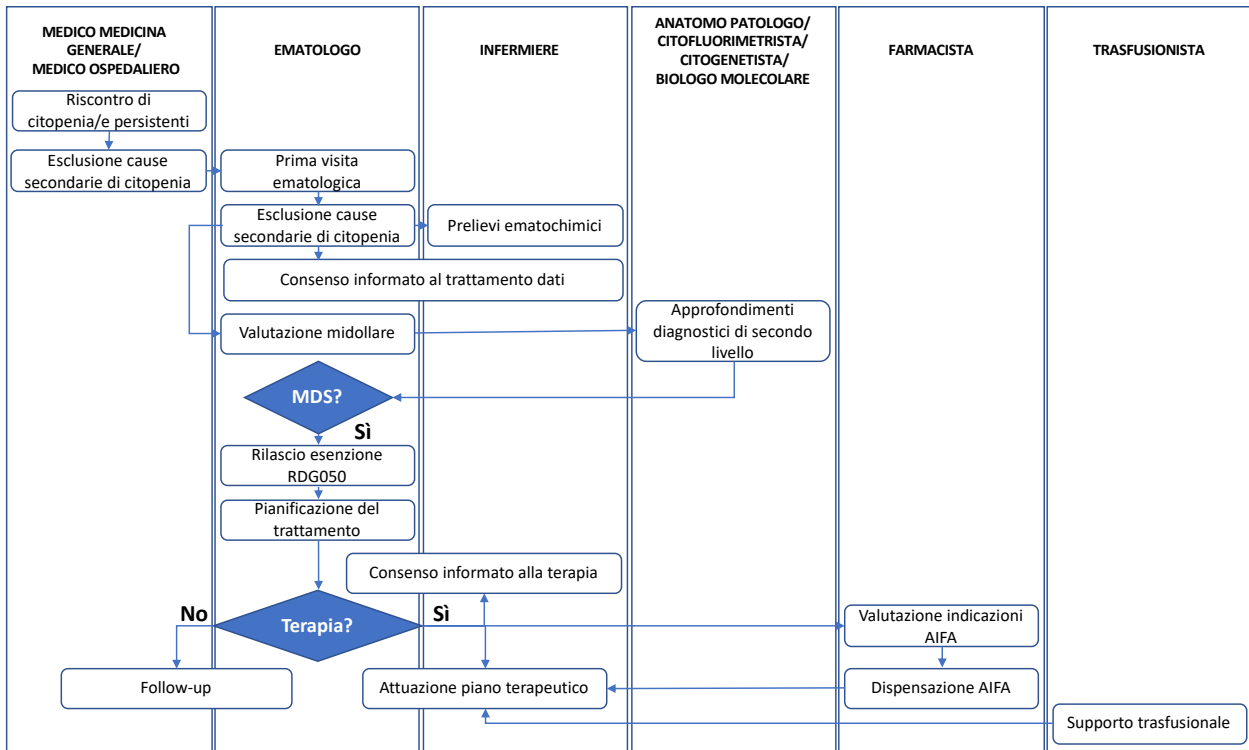
Le sindromi mielodisplastiche (MDS) comprendono un gruppo di disordini clonali della cellula staminale ematopoietica, definite dalla presenza di 1 o più citopenie nel sangue periferico, associate a displasia in 1 o più linee ematopoietiche (1). La storia naturale di queste emopatie è molto eterogenea, annoverando sia quadri clinici indolenti che comportamenti rapidamente progressivi verso la trasformazione leucemica. La prognosi di conseguenza è estremamente variabile, con una sopravvivenza mediana che si estende da meno di 6 a oltre 60 mesi. Nel corso degli anni sono stati costruiti diversi sistemi prognostici in grado di stratificare il rischio di questi pazienti. La reale incidenza delle MDS non è nota; le stime derivanti da dati dei registri epidemiologici indicano tra i 3 e 12 nuovi casi ogni 100.000 abitanti/anno, con variazioni dovute in parte a differenze geografiche ed etniche, in parte alla diversa capacità di diagnosi e selezione da parte dei centri (2). L'insorgenza di una MDS prima dei 50 anni è un evento piuttosto raro, essendo tipicamente colpiti gli anziani, con un'età mediana alla diagnosi di 65-70 anni. L'incidenza annua nei pazienti di età superiore a 70 anni supera i 50 casi per 100.000 abitanti (3,4). Le MDS interessano quindi la fascia senile della popolazione, con un'attesa stimata di circa 3-4.000 nuovi casi all'anno in Italia. In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione generale, le MDS si stanno progressivamente imponendo come un problema medico rilevante per il carico assistenziale richiesto. Inoltre, l'eterogeneità delle presentazioni cliniche rende necessari approcci terapeutici estremamente differenziati, generalmente stabiliti sulla base di variabili paziente-correlate (età, comorbidità, fragilità) e malattia-correlate (severità delle citopenie, profilo biologico, rischio di evoluzione leucemica).

5. Riferimenti

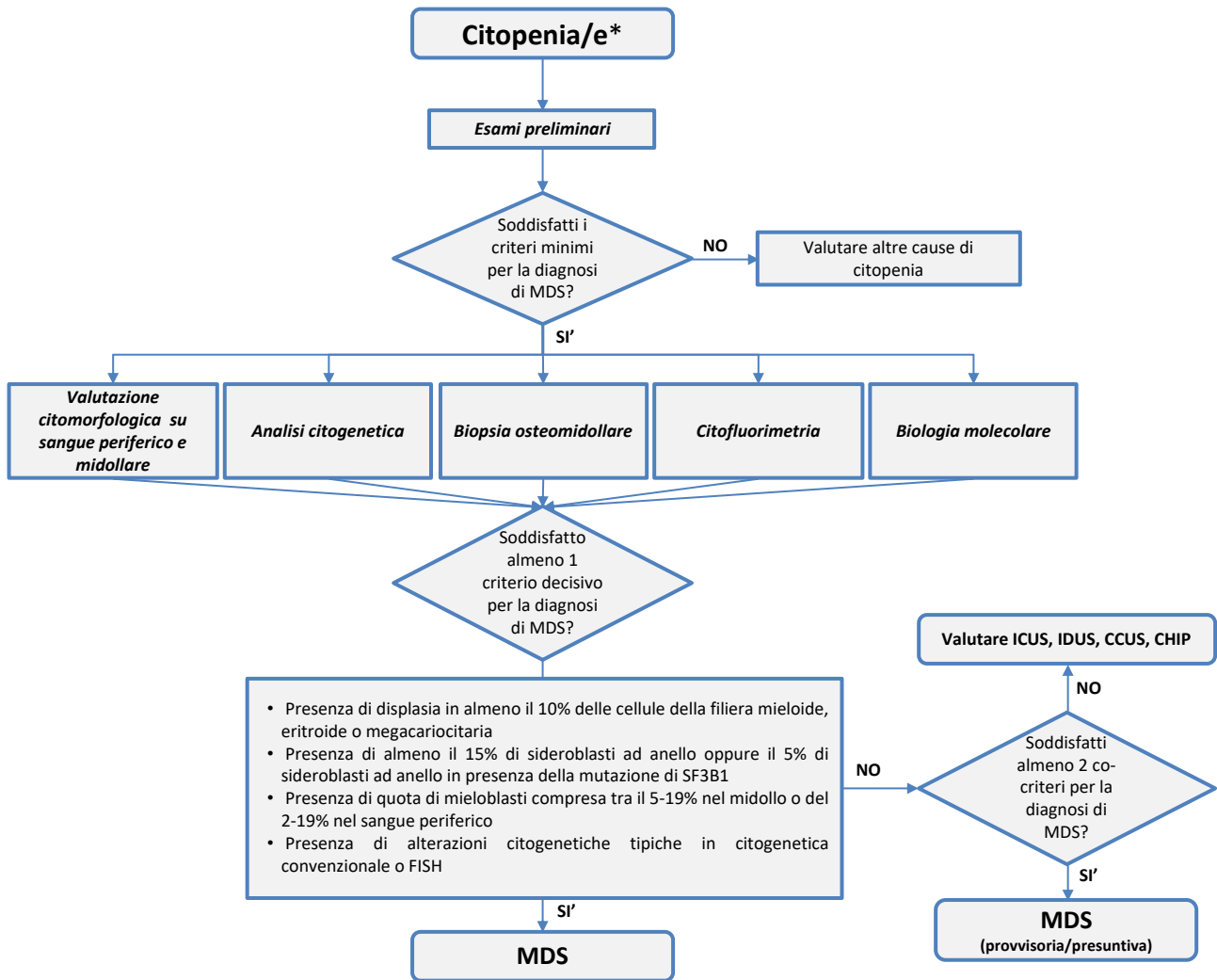
Il PDTA si ispira principalmente alle Linee Guida dell'European Leukemia Network (ELN) pubblicate nel 2013 e a pubblicazioni successive ad esse riconducibili (5). Per quanto attiene la classificazione delle patologie oggetto del PDTA, il riferimento seguito è la WHO2016 tratta da "WHO Classification of Tumors, Revised 4th Edition" (6).

6. Diagrammi di flusso del PDTA

6.1 Flowchart del percorso assistenziale delle MDS.

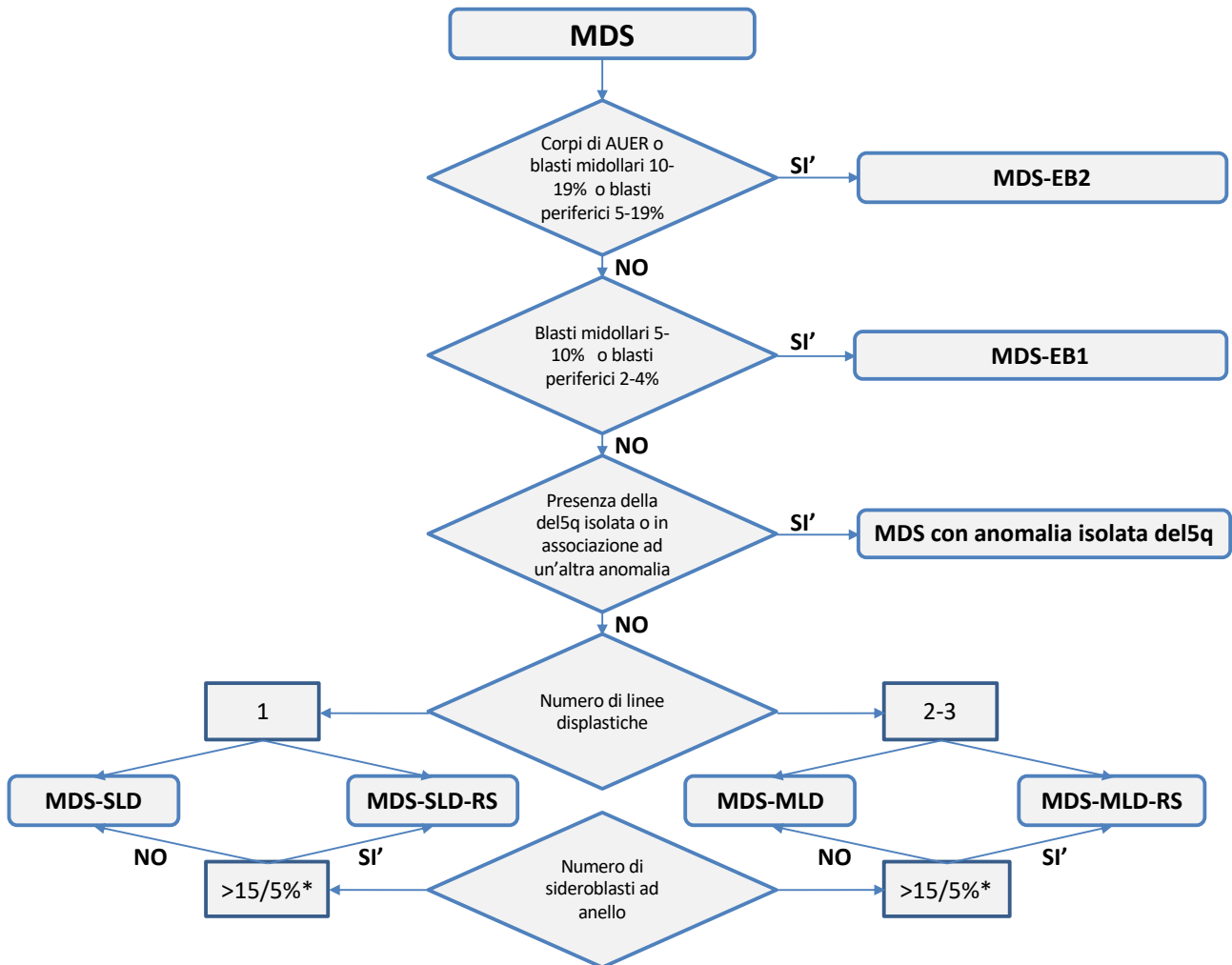


6.2 Flowchart diagnostica delle MDS.



*Definizione delle citopenie (WHO2016): emoglobina <100 g/L; piastrine, <100 × 10⁹/L; neutrofili <1,8 × 10⁹/L.

6.3 Flowchart classificativa delle MDS.



MDS-SLD: MDS con displasia unilineare; **MDS-SLD-RS:** MDS con displasia unilineare e sideroblasti ad anello; **MDS-MLD:** MDS con displasia multilineare; **MDS-MLD-RS:** MDS con displasia multilineare e sideroblasti ad anello.

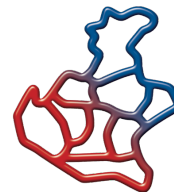
*In presenza della mutazione di SF3B1, la quota di sideroblasti sufficiente per la diagnosi di MDS-RS si riduce al 5%.



REGIONE DEL VENETO

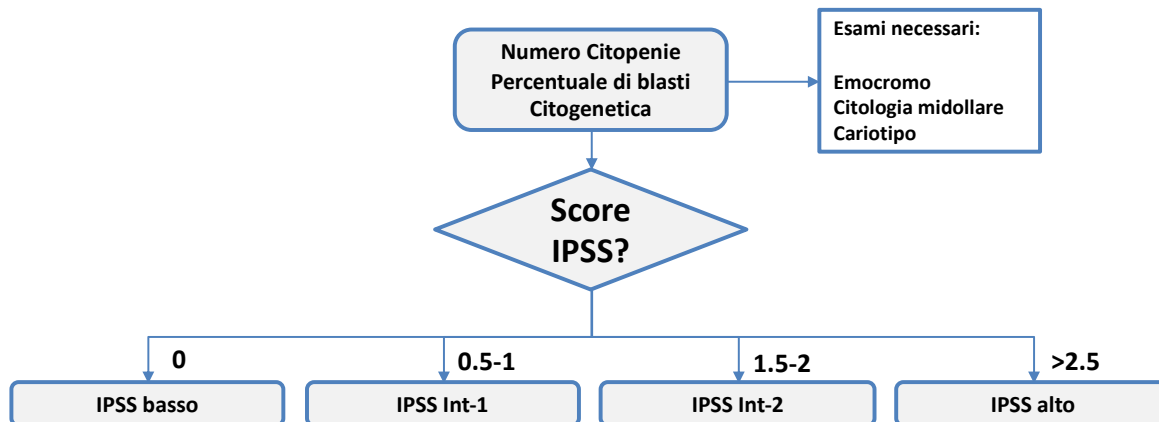
RETE EMATOLOGICA VENETA

PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

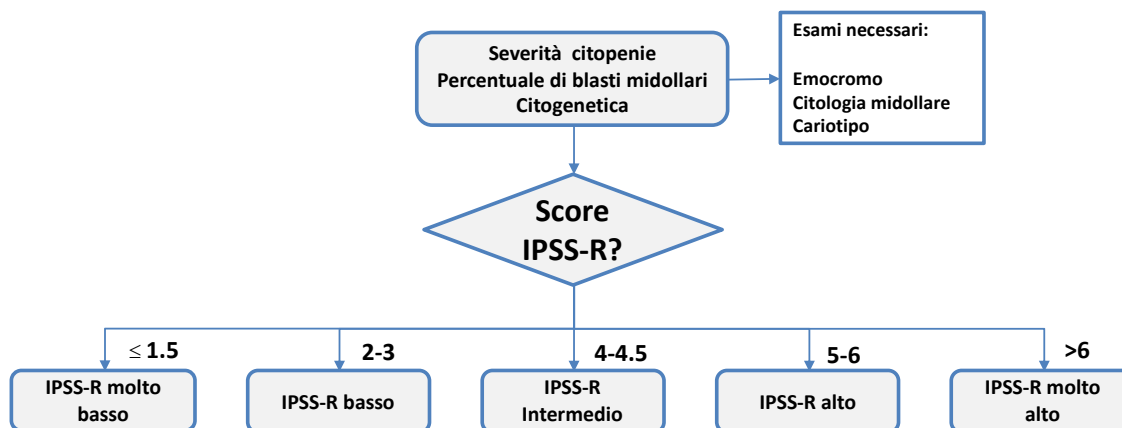


RETE
EMATOLOGICA
VENETA
SINERGIA PER CONDIVIDERE
ASSISTENZA
FORMAZIONE
RICERCA

6.4 Flowchart prognostica delle MDS.

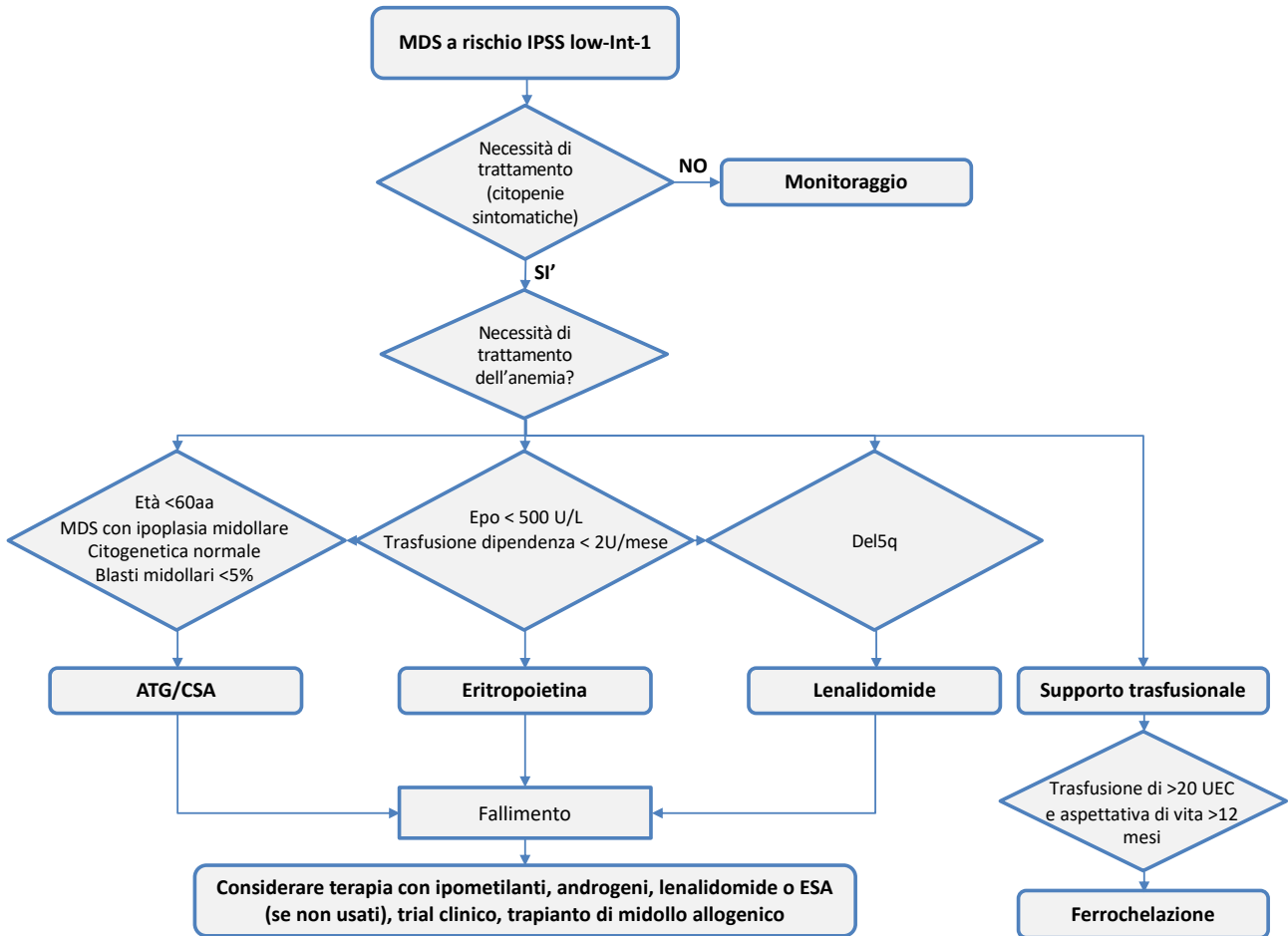


Variabile prognostica	Punti				
	0	0.5	1.0	1.5	2
% <i>blasti midollari</i>	<5	5-10	-	11-20	21-29
<i>Numero di citopenie</i>	0/1	2/3	-	-	-
<i>Cariotipo</i>	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole		

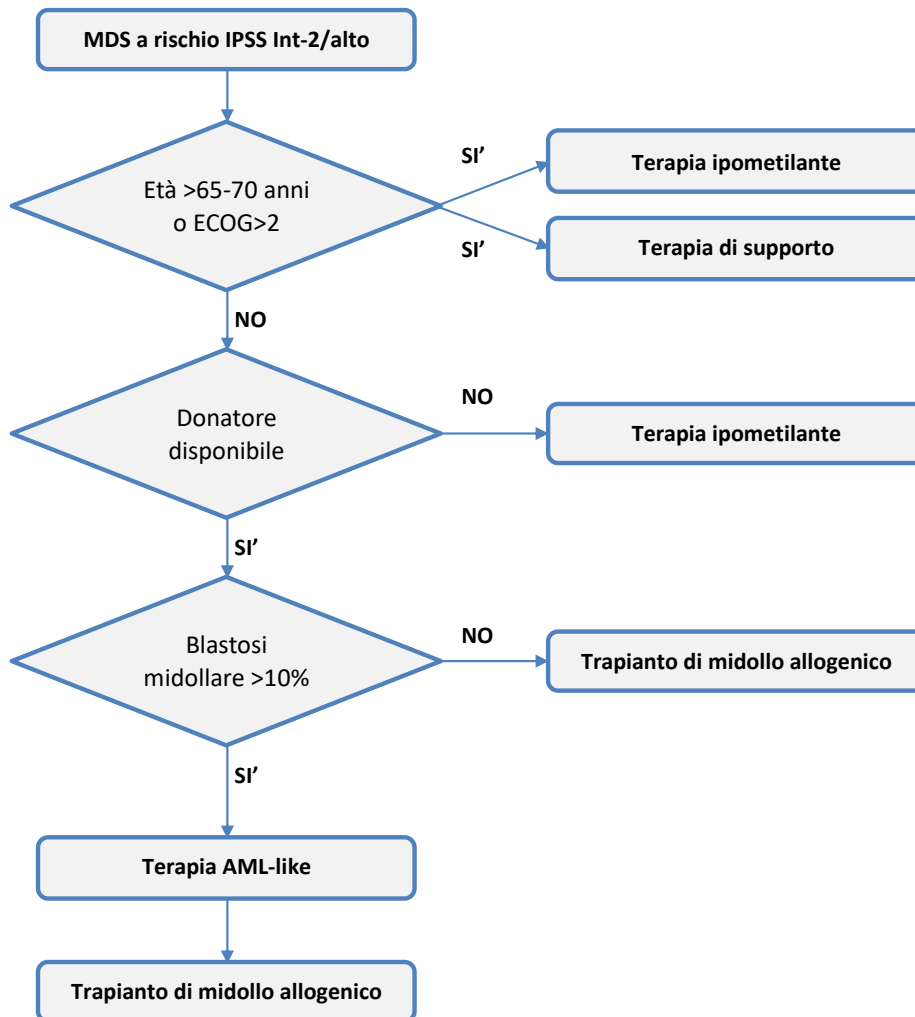



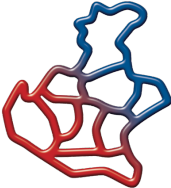
Variabile prognostica	Punti						
	0	0.5	1.0	1.5	2	3	4
Blasti midollari (%)	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	
Emoglobina (g/dL)	>10	-	8-9	<8	-	-	-
Piastrine (x10⁹/L)	>100	50-99	<50	-	-	-	-
Neutrofili (x10⁹/L)	>0,8	<0,8	-	-	-	-	-
Cariotipo	Molto Favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole

6.5 Flowchart terapeutica delle MDS a rischio IPSS basso e intermedio-1.



6.6 Flowchart terapeutica delle MDS a rischio IPSS intermedio-2 e alto.



 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

7. Fasi e processi del percorso

7.1 Accesso del paziente

L'accesso del paziente alla valutazione ematologica specialistica avviene generalmente in seguito al riscontro di citopenia/e del sangue periferico (anemia, leucopenia, piastrinopenia). Non infrequentemente, il primo indizio di una sottostante MDS è rappresentato dal riscontro (del tutto aspecifico) di macrocitosi associata o meno ad anemia. Il sospetto clinico di sindrome mielodisplastica viene posto una volta eseguiti una serie di accertamenti di primo livello indirizzati a escludere le principali cause di citopenia secondaria.

Si raccomanda che l'inquadramento di secondo livello di un paziente con sospetto clinico di MDS, in linea con le raccomandazioni di un percorso diagnostico integrato, sia eseguito in un Centro Ematologico dotato di specifici requisiti tra cui:

- Figura professionale –specialista ematologo- con adeguata esperienza di citomorfologia
- Servizio di anatomia patologica con esperienza nella diagnostica delle neoplasie ematologiche
- Servizio di citogenetica e biologia molecolare

Il paziente con diagnosi conclusiva di MDS deve essere inquadrato in un percorso terapeutico-assistenziale personalizzato che tenga conto della "frailty" (Performance Status, comorbidità, status psicologico, autosufficienza, rete di supporto sociale, facilità di accesso alla Struttura) e delle caratteristiche biologiche della malattia.

È opportuno che la valutazione delle opzioni terapeutiche nel singolo paziente venga effettuata nell'ambito di un Centro con esperienza nel trattamento delle MDS.

7.2 Informazione del paziente

Una volta completato il percorso diagnostico e definita la prognosi di malattia, il paziente deve essere esaurientemente informato della diagnosi, della prognosi e della proposta terapeutica. Deve essere acquisito il consenso al trattamento dei dati del proprio presidio ospedaliero. Dovranno essere illustrate le alternative terapeutiche, discussi gli aspetti organizzativi (soprattutto in caso di accessi ripetuti ad es. in corso di terapia con agenti ipometilanti), logistici (eventuali sedi alternative per il supporto trasfusionale). In pazienti con età inferiore a 65-70 anni dovranno essere discussi anche gli aspetti relativi all'opzione trapiantologica.

Si raccomanda il rilascio del codice di esenzione per malattia rara **RDG050**.

7.3 Percorso diagnostico

7.3.1. Definizione

La diagnostica delle sindromi mielodisplastiche, considerata la similarità con numerose condizioni di citopenia non clonale, può risultare talvolta estremamente complessa e solo l'integrazione di dati derivanti

da differenti metodiche può produrre risultati affidabili (7). Negli ultimi anni, le maggiori conoscenze della patogenesi della MDS, nonché lo sviluppo di strumenti diagnostici come la citometria a flusso e tecniche di sequenziamento molecolare ad alta risoluzione hanno consentito di migliorare l'accuratezza delle procedure diagnostiche.

7.3.2. Diagnostica differenziale

Un corretto approccio alla diagnosi delle MDS, soprattutto nei casi nei quali non sia presente blastosi periferica, prevede inizialmente l'esclusione delle cause non neoplastiche di citopenia. Deve essere raccolta un'accurata anamnesi, in particolare su pregressi trattamenti chemioterapici, radioterapia, radioimmunoterapia, radio-iodioterapia; deve essere indagata la presenza di altre neoplasie ematologiche nel gentilizio, devono essere raccolte informazioni anche su farmaci concomitanti, assunzione di alcool, fumo, esposizione ad agenti tossici di tipo chimici/fisico, tendenza a sanguinamento/lividi e infezioni, eventuale storia trasfusionale.

Secondo quanto stabilito dalle raccomandazioni LeukemiaNet, è indicato eseguire gli accertamenti ematochimici indicati nella tabella 1 (5).

Tabella 1. Esami preliminari per l'inquadramento di citopenia/e.

Esame	Diagnostica differenziale
Emocromo con formula	
Conteggio dei reticolociti	Anemie iporigenerative/emolitiche/sanguinamenti
LDH, Bilirubina totale e frazionata, aptoglobina, Test di Coombs diretto	Anemie emolitiche
Dosaggio vitamina B12 e folati, cupremia, ceruloplasmina, zinco	Anemie carenziali
Valutazione dello stato marziale: sideremia, transferrina, ferritina, saturazione della transferrina	Stati carenziali, anemia dell'infiammazione
Dosaggio degli indici di funzionalità epatica	Citopenie in epatopatie croniche, etilismo
Dosaggio di urea e creatinina	Anemie da insufficienza renale
PCR, profilo proteico	Anemia su base infiammatoria
Ricerca cloni EPN	Inquadramento anemie emolitiche COOMBS negative, citopenie in storia di trombosi
Elettroforesi dell'emoglobina	Inquadramento anemia microcitiche non sideropeniche
Ricerca di infezioni virali che possono comportare alterazioni ematologiche	HIV, CMV, Parvovirus B19, EBV, HBV, HCV
Dosaggio ormoni tiroidei e TSH	Anemie in ipotiroidismo

7.3.2. Approfondimenti specialistici ematologici

Una volta escluse cause alternative di citopenia, l'iter diagnostico prevede l'esecuzione di accertamenti di secondo livello di stretta pertinenza specialistica. Considerata la difficoltà di confermare o escludere una sindrome mielodisplastica in alcuni pazienti con citopenia, per esempio in assenza di anomalie citogenetiche o con modeste citopenie senza evidente displasia, sono stati proposti dei criteri minimi per la diagnosi di mielodisplasia, recentemente rivisti con l'introduzione di co-criteri che possono orientare verso una diagnosi provvisoria di MDS (Tabella 2) (8).


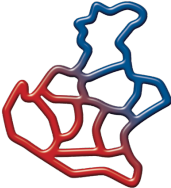
Si raccomanda il ricorso ad un approccio diagnostico integrato per l'inquadramento di una sospetta sindrome mielodisplastica, facendo eventualmente riferimento ad un Centro ematologico in cui sia possibile eseguire tutte le indagini indicate come **necessarie** dal PDTA.

Tabella 2. Criteri diagnostici minimi, maggiori e co-criteri necessari per porre diagnosi di MDS.

Criteri diagnostici minimi per la diagnosi di MDS (entrambi devono essere soddisfatti)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Presenza di una o più citopenie nel sangue periferico persistente da almeno 4 mesi ○ Esclusione di tutte le altre cause (disordini ematologici e non) di citopenia/displasia 	
Criteri diagnostici maggiori (almeno uno deve essere soddisfatto)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Presenza di displasia in almeno il 10% delle cellule della filiera mieloide, eritroide o megacariocitaria ○ Presenza di almeno il 15% di sideroblasti ad anello oppure il 5% di sideroblasti ad anello in presenza della mutazione di SF3B1 ○ Presenza di quota di mieloblasti compresa tra il 5-19% nel midollo o del 2-19% nel sangue periferico ○ Presenza di alterazioni citogenetiche tipiche in citogenetica convenzionale o FISH 	
Co-criteri (per pazienti che soddisfano i prerequisiti minimi ma non i criteri maggiori, pur presentando caratteristiche cliniche tipiche delle MDS. 2 o più co-criteri devono essere soddisfatti per una diagnosi provvisoria di MDS)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reperti istologici o immunostochimici midollari suggestivi di MDS ○ Presenza di espressione alterata o aberrante di marcatori all'immunofenotipo su sangue midollare tipicamente associati ad MDS ○ Presenza di una popolazione clonale di cellule mieloidi dimostrata con tecniche di sequenziamento molecolare 	

Tabella 3. Esami di secondo livello raccomandati per la diagnosi di MDS.

Esame	Utilità	Disponibilità in Veneto
Striscio di sangue periferico	NECESSARIO	SI
Aspirato midollare per valutazione citomorfologica	NECESSARIO	SI
Analisi citogenetica	NECESSARIO	SI
Biopsia osteomidollare	RACCOMANDATO	SI
Citofluorimetria	RACCOMANDATO	SI
FISH	RACCOMANDATO	SI
Biologia molecolare NGS	OPZIONALE	SI (Padova, Treviso, Vicenza)

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

A) *Esame morfologico sangue periferico* (**NECESSARIO**).

Per una corretta valutazione è necessario osservare al microscopio **almeno 200 cellule** a livello del sangue periferico.

Il sospetto di MDS può essere sostenuto dal riscontro di alterazioni morfologiche suggestive di displasia (9-11) quali:

- **A carico dei globuli rossi:** presenza di anisocitosi, poichilocitosi con dacriociti, schistociti, ovalociti, emazie a bersaglio e stomatociti; anisocromasia o policromasia; punteggiatura basofila, residui nucleari tipo Howell-Jolly o granuli siderotici di Pappenheimer; presenza di una percentuale variabile di precursori eritroidi, in genere policromatofili e ortocromatici, occasionalmente anche basofili, con le stigmate morfologiche della diseritropoesi; alcuni eritroblasti possono essere binucleati o plurinucleati e mostrare aspetti megaloblastici e bizzarrie nucleari.

- **A carico dei neutrofilii:** le alterazioni morfologiche a carico dei neutrofilii, altamente specifiche di mielodisplasia, sono rappresentate da anomalie del nucleo, come l'assenza di segmentazione con cromatina molto addensata, grossolanamente azzollata (aspetto Pseudo-Pelger); l'iposegmentazione con nuclei bilobati, o a forma bizzarra, con estroflessioni sessili o pedunculato, ad anello; l'aumento del numero di lobi, con densità cromatinica diminuita, aumentata o normale. A carico del citoplasma si può osservare un'alterata distribuzione quantitativa dei granuli, con presenza di neutrofilii ipogranulati, agranulati o, più raramente, ipergranulati. Questa valutazione può essere effettuata solo su strisci colorati in maniera ottimale: la visibilità dei granuli, infatti, è il carattere morfologico che più facilmente risulta compromesso qualora la tecnica di colorazione, manuale o automatica, sia inadeguata. La riduzione di almeno due terzi del normale contenuto in granuli dei neutrofilii è stata di recente proposta come criterio morfologico riproducibile per identificare i neutrofilii con granulopoesi displastica.

La presenza dei **blasti** in circolo è un fattore determinante sia per la classificazione secondo i criteri WHO, sia per il significato prognostico sfavorevole. Quando presenti, hanno in genere dimensioni medio-piccole ed elevato rapporto nucleo- citoplasmatico: il nucleo è spesso centrale, con uno o due nucleoli e cromatina finemente distribuita; il citoplasma è relativamente scarso, basofilo; le granulazioni, di tipo azzurrofilo, primario, sono assenti, scarse o talora più numerose. I pazienti che presentano alla diagnosi percentuali anche basse di blasti, uguali all'1%, nel sangue periferico sono contraddistinti da prognosi sfavorevole anche se hanno meno del 5% di blasti nel midollo osseo. Il riscontro di corpi di Auer nel citoplasma, sia nel sangue che nel midollo, comporta l'inserimento nella categoria MDS-EB2, a prescindere dalla percentuale delle cellule blastiche ematiche o midollari, in considerazione del valore prognostico sfavorevole.

- **A carico delle piastrine:** aumentata eterogeneità dei diametri delle piastrine (anisocitosi), con dismorfismi; piastrine grigie (granulate o ipogranulate); elementi ipercromici o giganti. La presenza in circolo di micromegacariociti o nuclei nudi di megacariociti è un dato molto specifico di MDS.

B) Esame morfologico del midollo osseo (NECESSARIO)

L'esame morfologico del midollo riveste un'importanza fondamentale nel processo diagnostico delle MDS.

Per una valutazione morfologica attendibile, è necessaria l'osservazione di almeno 500 cellule nucleate, che includano almeno 100 eritroblasti, 100 elementi della serie granulocitaria e 30 megacariociti.

Si raccomanda l'allestimento della colorazione di May-Grunwald/Giemsa per valutare la presenza di displasia e quantificare i blasti midollari.

Si raccomanda inoltre la colorazione citochimica di Perls per evidenziare la presenza dei sideroblasti ad anello.

Nella valutazione morfologica di aspirati midollari sono da ricercare elementi di displasia a carico delle tre filiere emopoietiche (Tabella 4):

- **Serie eritroide:** alterazioni displastiche tipiche della diseritropoiesi sono gli asincronismi maturativi nucleo-citoplasmatici. Gli eritroblasti possono essere binucleati o pluri-nucleati; possono essere presenti estroflessioni di materiale nucleare, in forma di lobulazioni, frammentazioni o carioressi, nuclei a forma di manubrio, gigantismo, picnosi della cromatina. Spesso si riscontrano figure mitotiche anomale, con distacco di uno o più cromosomi dal fuso mitotico, che vanno poi a costituire i corpi di Howell-Jolly. Caratteristica assai frequente della diseritropoiesi è la presenza di ponti internucleari che uniscono eritroblasti vicini. Essi devono essere distinti dai semplici ponti citoplasmatici, che talora possono essere osservati anche nell'eritropoiesi normale. Il citoplasma eritroblastico può presentare vacuoli più o meno numerosi, con limiti poco definiti, diversi in questo dai vacuoli a limiti netti che si osservano in alterazioni di tipo tossico, come l'alcolismo. A volte il citoplasma si colora irregolarmente per difetti di emoglobinnizzazione; frequente è il riscontro di punteggiatura basofila, dovuta a residui di RNA e corpi di Howell-Jolly. In alcuni casi, peraltro non frequenti, la diseritropoiesi assume franco carattere megaloblastico, con marcati asincronismi e immaturità notevole della cromatina nucleare, molto più fine e delicata che di norma. Negli agoaspirati midollari dei pazienti con MDS si osservano spesso isolotti eritroblastici, in cui la maturazione dei singoli elementi risulta omogeneamente congelata a un determinato stadio. Caratteristicamente gli eritroblasti delle MDS risultano PAS positivi, con positività diffusa o finemente granulare. La colorazione citochimica del Perls per il ferro consente di evidenziare la presenza di sideroblasti ad anello. Si tratta di eritroblasti con un minimo di 5 granuli siderotici a disposizione perinucleare (circondanti almeno 1/3 della circonferenza nucleare). La presenza di tali elementi è sufficiente per porre diagnosi di displasia eritroide. Per definire un quadro di Anemia Refrattaria con Sideroblasti ad Anello, i sideroblasti ad anello devono costituire almeno il 15% dei precursori eritroidi.
- **Serie mieloide:** gli aspetti displastici più evidenti sono caratterizzati da difetti di maturazione, con presenza di anomalie del nucleo o dei granuli citoplasmatici e di marcati asincronismi maturativi. Nei casi conclamati i mielociti appaiono fortemente ipogranulati per assenza dei granuli secondari, mentre un eccesso di ribosomi conferisce un'insolita basofilia alla periferia del citoplasma. Alcuni promielociti possono essere privi di granulazioni primarie, mentre in altri i granuli sono abnormi, grossolani, ipercromatici e talora confluenti. Le anomalie nucleari sono soprattutto evidenti nei granulociti maturi, nei quali alterano in modo

chiaro la segmentazione e la morfologia dei nuclei. Metamielociti e neutrofili maturi possono mostrare tutte le alterazioni displastiche già descritte a proposito del sangue periferico.

○ **Blasti:** l'identificazione e il conteggio percentuale dei blasti costituiscono uno dei momenti più importanti nella diagnostica delle MDS, ove la percentuale di blasti nel midollo osseo deve essere inferiore a 20%. Nell'ambito delle diverse forme di MDS, la percentuale dei blasti, insieme al numero delle citopenie periferiche presenti, è l'elemento chiave anche per la differenziazione diagnostica delle diverse categorie. Il conteggio dei blasti necessario a fini diagnostici è quello *morfologico* e non può essere sostituito da un conteggio di blasti ottenuto con tecniche differenti, come la citofluorimetria, la biopsia ossea o l'immunoistochimica. La citometria a flusso multiparametrica può risultare utile per la definizione della linea di appartenenza dei blasti. In casi selezionati anche la citochimica mantiene il suo ruolo.

○ **Serie megacariocitaria:** l'osservazione morfologica dei megacariociti è importante nel sospetto diagnostico di MDS, in quanto queste cellule presentano tratti citologici molto specifici e caratteristici. È importante confermare la displasia della serie megacariocitica su almeno *30 elementi* secondo il criterio WHO 2008. Il numero dei megacariociti può essere aumentato o diminuito nelle MDS. Le alterazioni morfologiche caratteristiche della displasia di questa linea sono fondamentalmente di tre tipi e consistono nella presenza di micromegacariociti, ossia megacariociti di piccole dimensioni (pari circa a quelle del nucleo di un promielocita, o anche più piccole), spesso con rapporto nucleo-citoplasmatico piuttosto elevato, scarso citoplasma parzialmente maturo e nucleo piccolo, rotondo non lobato o bilobato, e cromatina densa, matura; megacariociti con nuclei multipli separati, di solito con citoplasma abbondante; megacariociti a nucleo ipolobato, di forma rotondeggiante, piccolo ed eccentrico, con cromatina di densità normale, e citoplasma relativamente ampio e di solito ben differenziato. Alcuni aspetti morfologici della displasia megacariocitica, quando sono frequenti e ripetitivi, si correlano con specifiche anomalie cromosomiche: i micromegacariociti, in particolare, si associano con la monosomia del cromosoma 7 e i megacariociti ipo- o monolobati con nucleo eccentrico con la delezione del braccio lungo del cromosoma 5.

Tabella 4. Alterazioni morfologiche compatibili con displasia midollare.

Midollo osseo		
<i>Mieloide</i>	<i>Eritroide</i>	<i>Megacariocitaria</i>
Ipolobulazioni nucleari (anomalie pseudo Pelger-Huet) Ipersegmentazione nucleare Granulazioni pseudo-Chediak-Higashi Anisocitosi Ipo/agranularità del citoplasma Corpi di Auer Vacuoli	Binuclearità o multinuclearità Nuclei iperlobulati Profilo irregolare del nucleo Carioressi Ponti internucleari Aspetti megaloblastoidi, asincronismi maturativi Sideroblasti ad anello Irregolare distribuzione dell'emoglobina Vacuoli Positività al PAS	Nuclei ipo/monolobati Multinuclearità Micromegacariociti

C) *Biopsia osteomidollare* (**RACCOMANDATA**)

La biopsia osteomidollare rappresenta l'esame di riferimento per determinare la *cellularità midollare*, la *distribuzione* (valutazione di displasia topografica) e la *maturazione* delle serie emopoietiche. Si rivela fondamentale qualora l'esame citologico non sia disponibile (e.g. punctio sicca midollare). Inoltre, grazie a metodiche immunoistochimiche, è possibile determinare una stima dei blasti midollari (conta dei precursori emopoietici CD34-positivi). Tale indagine può permettere di identificare o escludere cause alternative di citopenia (es. anemia aplastica, mieloftisi, mielofibrosi, disordini linfoproliferativi etc.), oltre che riconoscere le forme ipocellulari di MDS.

La biopsia osteomidollare rappresenta infine l'indagine più appropriata per lo studio della *fibrosi midollare* (presente nel 10-20% dei pazienti con MDS), la cui presenza è spesso associata a displasia multilineare, maggiore severità delle citopenie, maggiore fabbisogno trasfusionale, citogenetica più sfavorevole. Numerose evidenze in letteratura supportano il valore prognostico sfavorevole della fibrosi di grado 2 e 3, in termini di rischio di progressione leucemica e sopravvivenza, indipendentemente da età, performance status, rischio IPSS-R (12,13).

D) *Analisi citofluorimetrica* (**RACCOMANDATA**)

Numerosi studi hanno dimostrato che la citofluorimetria può rappresentare uno strumento utile nella diagnostica delle MDS grazie alla capacità di identificare cellule con espressione aberrante/ asincrona di antigeni di membrana o intracitoplasmatici. Il ricorso all'indagine citofluorimetrica può rivelarsi vantaggioso nel caso di citopenie non associate ad alterazioni citogenetiche o con sfumati aspetti displastici. Una sintesi delle anomalie fenotipiche riconosciute dal LeukemiaNET come possibilmente associate ad MDS è riportata nella tabella 5 (14-16).

Tra gli score citofluorimetrici che possono facilitare la diagnosi di MDS si segnala lo score di Ogata, costruito con la combinazione di 4 parametri, con una sensibilità del 65-90% ed una specificità del 90-98%. La diagnosi di mielodisplasia viene posta con punteggio superiore o uguale a 2 (Tabella 6) (17).

Lo studio citofluorimetrico tuttavia, non può mai considerarsi conclusivo per una diagnosi di MDS, ma in una visione di diagnostica integrata può fornire alcuni contributi: i) dimostrare l'assenza di caratteristiche riconducibili a MDS, ii) evidenziare anomalie altamente suggestive di neoplasia mieloide clonale tipo MDS.

Infatti, anche se nessun marker immunofenotipico è specifico per MDS, un accumulo di aberrazioni possono aiutare a discriminare tra il midollo normale / reattivo da condizioni clonali. L'immunofenotipo infine permette di escludere altre patologie associate (ad es. malattie linfoproliferative B o T).

Tabella 5. Anomalie immunofenotipiche ricorrenti nelle MDS.

<p>Progenitori mieloidi e monocitari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento della percentuale dei progenitori mieloidi o/o monocitari - Mancanza/ridotta/aumentata espressione di CD45, CD34, CD117, - Riduzione assoluta o relativa del numero delle cellule CD34+/CD10+ o CD34+/19+ - Anomalie delle granulazioni (sideward scatter) - Mancanza/ridotta/aumentata espressione di CD13, CD33 o HLA-DR - Espressione di marcatori linfoidi: CD5, CD7, CD19, CD56 - Espressione asincrona di CD11b e/o CD15
<p>Neutrofili maturi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ridotta granularità (sideward scatter) - Alterata distribuzione delle sottoclassi mature ed immature - Assenza o anomala espressione di CD11b, CD13, CD33 - Ritardata espressione di CD16 o assenza di CD10 - Espressione di CD56
<p>Monociti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assenza o anomala espressione di CD13, CD14, CD16, CD33 - Anomala espressione di CD11b o HLA-DR - Sovraespressione di CD56 - Alterata distribuzione delle sottoclassi mature ed immature
<p>Progenitori eritroidi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ridotta o espressione eterogenea di CD36, CD71 - Frequenza anomala di precursori eritroidi CD117 - Frequenza anomala di precursori eritroidi CD105 - Anomala intensità di fluorescenza di CD105

Tabella 6. Ogata Score.

Parametro citofluorimetrico	Valori	Punteggio
Percentuale di Mieloblasti CD34+	≥ 2%	1
Percentuale di progenitori B nelle cellule CD34+	≤5%	1
Granulociti/Linfociti SSC ratio	≤6	1
Linfociti/Monoblasti CD45 MFI ratio	≤4 o ≥ 7.5	1

E) Analisi citogenetica: (NECESSARIO)

L'analisi citogenetica è in grado di riconoscere alterazioni cromosomiche clonali in circa il 50%-60% delle MDS primitive e nell'80-90% delle forme secondarie e permette di inquadrare la patologia sia dal punto di vista diagnostico che prognostico.

Tutti i casi (fatta eccezione per pazienti con Performance Status particolarmente compromesso o età molto avanzata) in cui si sospetta una MDS devono essere sottoposti ad analisi del cariotipo che deve essere eseguita esclusivamente su aspirato midollare eparinato mediante colture a breve termine. L'analisi deve essere condotta su almeno 20 metafasi, dove possibile, e il cariotipo deve essere descritto secondo il sistema di nomenclatura internazionale più aggiornato (ISCN 2016) (18).

Le alterazioni cromosomiche più frequenti nelle MDS sono rappresentate dalla delezione del braccio lungo del cromosoma 5 (5q-), dalla monosomia del cromosoma 7 (-7), dalla delezione del braccio lungo del cromosoma 7 (7q-), dalla trisomia 8 (+8) e dalla delezione del braccio lungo del cromosoma 20 (20q-). La delezione del braccio lungo del cromosoma 5 rappresenta la sola alterazione citogenetica che definisce uno specifico tipo di MDS e precisamente la Sindrome Mielodisplastica con del(5q) isolata. Questa entità con la revisione 2016 della WHO comprende anche i casi in cui oltre alla del(5q) è presente un'altra alterazione cromosomica ad eccezione della monosomia 7 o del(7q).

Secondo la classificazione WHO 2016 le alterazioni citogenetiche riportate nella tabella 7 sono riconosciute come alterazioni ricorrenti nelle MDS e sono suggestive di MDS anche in condizioni di citopenia persistente di origine sconosciuta e assenza di un quadro morfologico tipico. E' necessario tuttavia, che tali alterazioni siano dimostrate esclusivamente mediante citogenetica classica e non mediante FISH o altre tecniche di sequenziamento. Inoltre, è raccomandato uno stretto monitoraggio per valutare la comparsa di aspetti morfologici utili all'inquadramento diagnostico. A differenza delle alterazioni cromosomiche riportate nella tabella 1, si sottolinea che la perdita isolata del cromosoma Y (-Y), la delezione del braccio lungo del cromosoma 20 (del(20q)), e la trisomia del cromosoma 8 (+8), frequentemente descritte nelle MDS, non possono essere considerate diagnostiche di MDS in assenza di criteri morfologici che consentano di inquadrare il caso come MDS, in quanto queste alterazioni non sono specifiche e sono state descritte anche in condizioni non neoplastiche.

Tabella 7. Alterazioni cromosomiche ricorrenti indicative di MDS indipendentemente dalle caratteristiche morfologiche.

Alterazioni Non bilanciate	Alterazioni bilanciate
-7 /del(7q)	
-5/ del(5q)	t(11;16)(q23;p13.3)
i(17q) /t(17p)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
-13/ del(13q)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
del(11q)	t(2;11)(p21;q23)
del(12p) /t(12p)	inv(3)(q21q26.2)
del(9q)	t(6;9)(p23;q34)
idic(X)(q13)	
Cariotipo complesso (≥3 alterazioni cromosomiche) comprendente una o più delle alterazioni elencate.	

A partire dall'introduzione dell'IPSS alcune alterazioni cromosomiche hanno assunto anche un significato prognostico. A tal proposito è necessario che l'interpretazione del cariotipo riporti il numero totale di alterazioni cromosomiche, la presenza di alterazioni citogenetiche di significato prognostico noto in base all'IPSS e all'IPSS-R e il loro inquadramento, per il quale si rimanda alle tabelle 8 e 9. Il conteggio delle alterazioni cromosomiche segue le indicazioni dell'International Working Group on MDS Cytogenetics Study (IWGMC) come riportato nella tabella 10 (19,20).

Tabella 8. Interpretazione del cariotipo ai fini dell'IPSS.

Categoria di rischio	Alterazioni cromosomiche
Favorevole	Cariotipo normale, del(5q) isolata, del(20q) isolata, -Y isolata
Intermedio	Altre alterazioni non considerate negli altri due gruppi
Sfavorevole	Alterazioni del cromosoma 7, cariotipo complesso definito come ≥ 3 alterazioni cromosomiche

Tabella 9. Interpretazione del cariotipo ai fini dell'IPSS-R.

Categoria di rischio	Alterazioni cromosomiche
Molto favorevole	-Y, del(11q)
Favorevole	Cariotipo normale, del(5q), del(12p), del(20q), due alterazioni compresa del(5q) del(7q), +8, +19, i(17q), altre alterazioni singole non comprese nella classificazione, qualsiasi altra combinazione di due alterazioni non comprese nelle altre categorie, due o più cloni indipendenti non complessi
Intermedio	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), due alterazioni comprese -7/7q-, cariotipo complesso (3 alterazioni cromosomiche)
Sfavorevole	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), due alterazioni comprese -7/7q-, cariotipo complesso (3 alterazioni cromosomiche)
Molto sfavorevole	Cariotipo complesso con più di tre alterazioni

Il ruolo prognostico del cariotipo monosomico (MK), definito dalla presenza di almeno due monosomie autosomiche o una singola monosomia associata ad almeno un'anomalia strutturale aggiuntiva, è rimasto controverso nelle MDS. Una recente metanalisi condotta su oltre 7.500 pazienti ne suggerirebbe un valore prognostico avverso sulla sopravvivenza [Hazard Ratio 2.484 (95%CI: 2.033–3.036)] e sull'*outcome* trapiantologico [Hazard Ratio 2.150 (95%CI: 1.861–2.483)] (21).


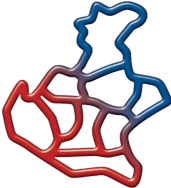
Tabella 10. Linee guida IWGMC per il conteggio delle alterazioni cromosomiche nel cariotipo delle MDS.

Regola generale: qualsiasi voce che nella descrizione del cariotipo è compresa fra due virgole viene contata come 1 alterazione.

In particolare:

- 1) Contare come 1 alterazione ogni alterazione numerica (compreso anche -Y), le traslocazioni bilanciate e qualsiasi altra alterazione strutturale semplice
- 2) Contare come 1 alterazione qualsiasi alterazione strutturale complessa
- 3) Le alterazioni costitutive note non vengono comprese nella conta, tuttavia in caso di dubbio, contare come 1 alterazione
- 4) Nel caso siano presenti più cloni, si sommano tutte le singole alterazioni presenti nei diversi cloni facendo attenzione, però, a contare la stessa alterazione solo una volta
- 5) Il cariotipo tetraploide viene considerato come 1 alterazione
- 6) +mar, +r e dmin sono contati come 1 alterazione

Modificata da Chun K et al. *Leukemia Research* 2010.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

F) Analisi FISH (Fluorescence In situ Hybridization) (RACCOMANDATA)

L'analisi FISH permette di analizzare alterazioni cromosomiche note mediante l'uso di sonde molecolari. Rispetto all'analisi citogenetica classica la FISH offre il vantaggio di analizzare i nuclei in interfase, pertanto può fornire informazioni in quei campioni dove il cariotipo non è valutabile per assenza di metafasi, inoltre permette di confermare un'alterazione quando non è ben identificabile al bandeggio. La FISH può dare una valutazione quantitativa del clone neoplastico in quanto consente di analizzare un elevato numero di cellule.

Nelle raccomandazioni dell'European LeukemiaNet l'analisi FISH è un test raccomandato dopo che l'analisi citogenetica è risultata ripetutamente non valutabile. In questi casi è necessario utilizzare le sonde che permettono di individuare la monosomia 5/delezione di 5q e la monosomia 7/delezione di 7q, ed eventualmente si possono ricercare altre alterazioni cromosomiche quali la trisomia del cromosoma 8, la delezione di TP53, la delezione di 20q e la perdita del cromosoma Y. Nel forte sospetto di una diagnosi di MDS con isolata 5q e presenza di cariotipo normale o non valutabile, è necessario valutare in FISH la delezione di 5q. Recenti studi condotti su ampie casistiche suggeriscono l'opportunità di completare l'analisi cromosomica con la FISH quando c'è il riscontro di un'alterazione ricorrente di MDS ma in un numero insufficiente di metafasi per definirla clonale e quando un cariotipo presenta l'alterazione del cromosoma 5 o 7 ma non è riconoscibile al bandeggio la delezione dei loci più frequentemente associati alle MDS (5q31 e 7q31) (22).

G) Indagini molecolari (OPZIONALE)

Si stima che alterazioni di 1 o più geni siano presenti in oltre l'80% dei pazienti affetti da MDS. I geni più frequentemente mutati sono prevalentemente implicati in processi cellulari quali lo splicing, la regolazione epigenetica e la trascrizione, e sono: SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, IDH1/2, RUNX1, U1AF1, TP53 e EZH2 (23,24).

Il pattern di mutazioni osservate determina un quadro di eterogeneità molecolare che rende difficile interpretarne il loro significato clinico. Inoltre, mutazioni clonali identiche a quelle osservate in pazienti con MDS si osservano anche nel comparto ematopoietico di pazienti anziani apparentemente sani senza segni di MDS, situazione definita "Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)".

Ad oggi quindi il riscontro di queste mutazioni non ha ancora un ruolo consolidato nella diagnostica di questa patologia e ulteriori studi sono necessari per comprendere il significato di specifiche mutazioni, o della loro carica allelica, o della loro eventuale combinazione nella diagnosi di MDS (25).

Un ruolo particolare tuttavia sembra essere rivestito dal gene SF3B1 coinvolto nel complesso dello spliceosoma, le cui mutazioni inducono una alterata omeostasi del ferro a livello mitocondriale e sono ricorrenti nella MDS con sideroblasti ad anello (MDS-RS). Il legame tra sideroblasti ad anello e mutazioni di SF3B1 permette la diagnosi di MDS-RS nei casi con almeno 5% di sideroblasti ad anello, mentre questi devono rappresentare almeno il 15% per la stessa diagnosi in assenza di mutazione (26).

Da un punto di vista *prognostico*, il numero e il tipo di mutazioni sembrano fortemente associati all'andamento clinico della malattia e si pensa che potranno integrare gli schemi di classificazione del rischio finora utilizzati. Tra queste, cenno particolare merita la valutazione dello stato mutazionale di TP53, che oltre identificare un gruppo di MDS a prognosi sfavorevole (Hazard Ratio 2.67), specificamente nella forma con del5q- isolata è in grado anche di predire una minore probabilità di ottenimento della risposta citogenetica alla lenalidomide (14% vs 53% in presenza o assenza della mutazione p53) (27). Oltre al già citato impatto

diagnostico, la mutazione di SF3B1 consente di identificare un gruppo di MDS a prognosi relativamente favorevole (Hazard Ratio 0.37) e, in prospettiva, con buona probabilità di risposta al trattamento con luspatercept, come suggerito da un recente studio di fase 3 nel quale l'indipendenza trasfusionale è stata ottenuta nel 38% dei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con sideroblasti ad anello, trasfusione dipendenti, refrattari ad eritropoietina (28).

7.3.4 Classificazione

Le MDS sono classificate sulla base dei seguenti parametri (6):

1. percentuale di blasti nel midollo osseo o su sangue periferico;
2. entità della displasia (i.e. numero di linee emopoietiche displastiche);
3. presenza/assenza di sideroblasti ad anello;
4. presenza di specifiche alterazioni citogenetiche.

Il parametro più importante per la classificazione delle MDS è rappresentato dalla percentuale di blasti midollari o su sangue periferico. Una bassa percentuale di blasti (<5% nel midollo osseo; <1% su sangue periferico) identifica forme generalmente a basso rischio, ulteriormente classificate sulla base del numero di linee displastiche, della presenza di sideroblasti ad anello e di specifiche alterazioni citogenetiche (i.e. delezione isolata del cromosoma 5q) (Figura 1). La presenza di blasti $\geq 5\%$ nel midollo osseo o $\geq 2\%$ su sangue periferico identifica forme a maggior rischio, note come MDS con eccesso di blasti (MDS-EB). Le MDS-EB sono ulteriormente classificate in: (i) MDS-EB di tipo 1 (blasti midollari pari al 5-9% e/o blasti circolanti pari al 2-4%; non evidenza di bastoncelli di Auer); (ii) MDS-EB di tipo 2 (blasti midollari pari al 10-19% e/o blasti circolanti pari al 5-19% e/o presenza di bastoncelli di Auer). Esistono infine rare MDS non ulteriormente classificabili (MDS-U), che comprendono: (i) MDS con <5% di blasti midollari e 1% di blasti circolanti; (ii) MDS a bassa conta blastica con pancitopenia e displasia di una singola linea emopoietica; e (iii) MDS senza citopenia o displasia morfologica, diagnosticate solamente per la presenza di specifiche alterazioni citogenetiche (Figura 1).

Si raccomanda di fare riferimento alla classificazione WHO2016, riportata in figura 1 per l'inquadramento nosologico della MDS.

Figura 1. Classificazione WHO2016 delle sindromi mielodisplastiche.

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L.

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

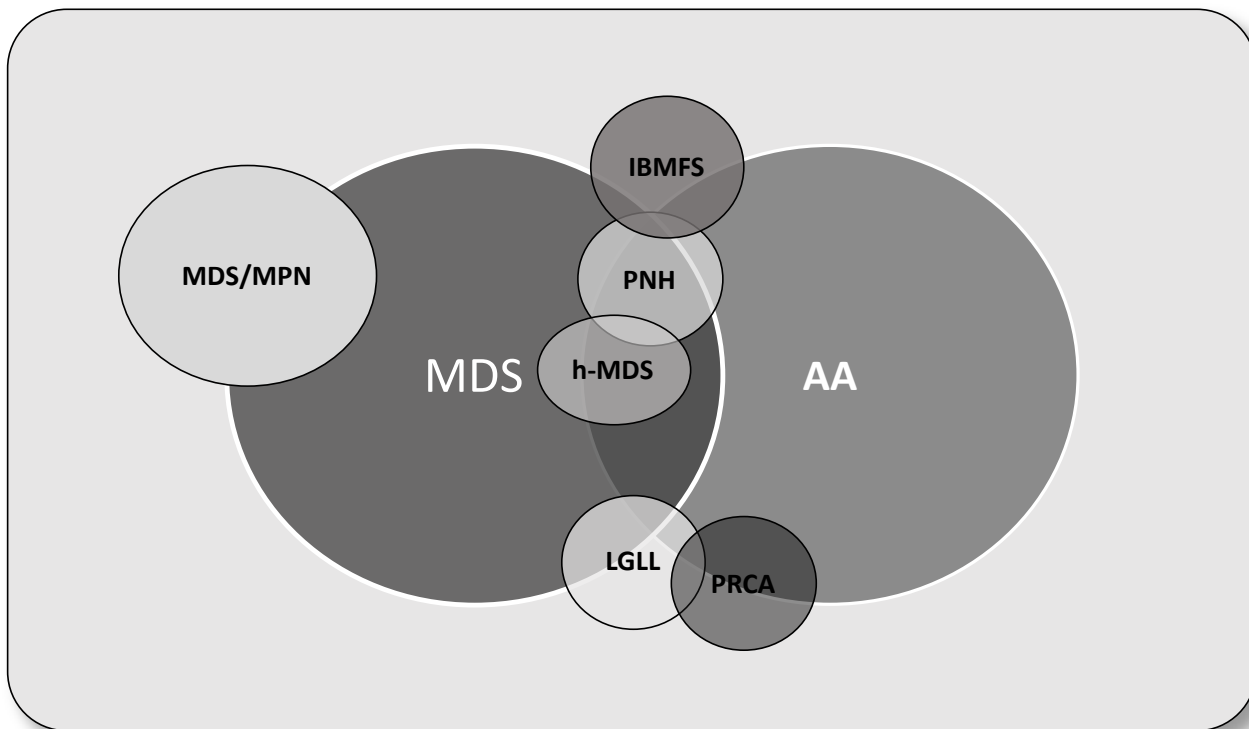
§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Mielodisplasia ipoplastica

La maggior parte dei pazienti con MDS presenta solitamente un midollo osseo normale o ipercellulato. Nel 10-20% dei casi tuttavia è documentabile una cellularità midollare inferiore al 30%. Questa forma è riconosciuta come MDS ipocellulata (h-MDS) e la diagnosi differenziale con altre sindromi da insufficienza midollare (BMF), in particolare l'anemia aplastica (AA) può risultare talvolta particolarmente complicata (Figura 2). La presenza di più del 10% di neutrofili ipogranulati o pseudo-Pelger nel sangue periferico, la dismegacariocitopoiesi e la displasia granulocitica del midollo, la presenza di sideroblasti ad anello, la fibrosi midollare, gli ALIP ed un incremento della quota dei blasti favoriscono in genere la diagnosi di h-MDS. L'anemia aplastica e le mielodisplasie ipocellulate condividono in parte analoghi meccanismi patogenetici. Per questo motivo, la terapia immunosoppressiva rappresenta una delle opzioni terapeutiche previste in queste forme, con tassi di risposta generalmente superiori rispetto all'MDS normo-ipercellulare.

F

figura 2. Sindromi da insufficienza midollare.



MDS/MPN: sindrome mielodisplastica/mieloproliferativa; MDS: sindrome mielodisplastica; IBMFS: sindromi da insufficienza midollare ereditarie; PNH: emoglobinuria parossistica notturna; h-MDS: mielodisplasia ipoplastica; LGLL: malattia linfoproliferativa dei linfociti granulati; PRCA: aplasia pura della serie rossa.

Forme pre-mielodisplastiche

Negli ultimi 10 anni sono state descritte alcune condizioni nelle quali i criteri per la diagnosi di MDS non sono pienamente soddisfatti, ma che possono essere considerate forme pre-mielodisplastiche (29).

La ICUS (Idiopathic cytopenia of undetermined significance) è caratterizzata da citopenia persistente di qualsiasi grado in una o più linee emopoietiche. Nei pazienti con ICUS, i criteri diagnostici minimi per MDS non sono soddisfatti e lo stato citopenico non è spiegato da altre eziologie (ematologiche o non). Il decorso clinico dell'ICUS è variabile ed imprevedibile. In un sottogruppo di pazienti, è possibile osservare la progressione verso una MDS o una leucemia acuta dopo un periodo di tempo variabile.

Alcune condizioni reattive, patologie croniche non clonali come le malattie autoimmuni o terapie antitumorali possono essere accompagnate da segni modesti o marcati di displasia midollare. Vi sono altresì casi nei quali le alterazioni displastiche non sono associate a patologie sottostanti. In assenza di citopenia accompagnatoria e di criteri compatibili con MDS, la diagnosi provvisoria di IDUS (Idiopathic dysplasia of undetermined significance) risulta la più appropriata.

Qualora alla citopenia si associ la presenza di anomalie clonali, ma non si osservi displasia e non siano soddisfatti i criteri per porre diagnosi di MDS, tale condizione viene definita CCUS (Clonal cytopenia of undetermined significance). I pazienti con CCUS hanno una probabilità di sviluppare una neoplasia mieloide 14 volte superiore a quella dei pazienti con ICUS.

La diagnosi di CHIP (Clonal hematopoiesis of indeterminate clinical potential) si basa sulla presenza di almeno una mutazione somatica (con VAF>2%) tipica delle MDS o altre neoplasie mieloidi, sull'assenza di citopenia persistente sull'esclusione di una MDS e di tutte le altre neoplasie ematopoietiche (e altre malattie) come condizioni sottostanti (Figura 3).

Con la maggiore diffusione delle metodiche di NGS, è atteso un incremento delle diagnosi di CCUS e CHIP. Particolare attenzione deve essere rivolta nell'inquadramento e nel follow-up di queste forme, da assimilare a quello delle MDS a basso rischio, per cui si raccomandano periodiche rivalutazioni midollari.

Figura 3. Caratteristiche delle citopenie clonali e non clonali.

	Citopenie non clonali		CHIP	Citopenie clonali		
	ICUS	IDUS		CCUS	MDS-LR	MDS-HR
Clonalità	-	-	+	+	+	+
Displasia	-	+	-	-	+	+
Citopenie	+	-	-	+	+	+
Blasti midollari %	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	5-19%
Rischio di progressione	Molto basso	Molto basso	Molto basso	Basso (?)	Basso	Alto
Terapia	W-W/BSC	W-W	W-W	W-W/BSC/GF	WW/BSC/GF/ IMiD/IST	HMA/HSCT

W-W: Watch and wait; **BSC:** Best supportive care; **GF:** Growth factors; **IMiD:** Immunomodulatory Drugs;
IST: Immunosuppressive therapy; **HMA:** Hypomethylating agent; **HSCT:** Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant;

7.4 Valutazione prognostica

Nell'ambito delle sindromi mielodisplastiche sono stati prodotti negli anni numerosi score prognostici volti a predire comportamenti clinici molto eterogenei. L'IPSS e la sua revisione più recente, l'IPSS-R, sono gli strumenti prognostici più ampiamente utilizzati.

Si raccomanda di stratificare i pazienti secondo entrambi gli score.

7.4.1 IPSS (International Prognostic Scoring System)

È il più noto e diffuso sistema di classificazione prognostica delle MDS (30). Le variabili utilizzate in questo score sono le anomalie citogenetiche, la percentuale di blasti midollari ed il numero di citopenie periferiche (anemia, leucopenia, piastrinopenia) (Tabella 11). Il peso relativo delle variabili tuttavia è fortemente sbilanciato verso la quota dei blasti. Viene attribuito un peso minore alla citogenetica, anche se vengono identificati tre sottogruppi citogenetici distinti, a prognosi rispettivamente BUONA (cariotipo normale, - Y isolato, del (5q) isolata, del (20) isolata, SEVERA (cariotipi complessi con ≥ 3 anomalie citogenetiche, o le anomalie del cr 7) e INTERMEDIA (riguardanti tutte le altre anomalie citogenetiche). I pazienti sono stratificati dallo score in 4 gruppi di rischio: BASSO, INT-1, INT-2, ALTO con sopravvivenza stimata rispettivamente di 5,7 anni, 3,5 anni, 1,2 anni e 0,4 anni, con probabilità di evoluzione leucemica a 2 anni tra il 5 e 80%.

L'IPSS si è rivelato utile nel valutare la sopravvivenza e il rischio di evoluzione in leucemia acuta e nel definire di conseguenza il programma terapeutico.

Tabella 11. Score IPSS.

Variabile prognostica	Punti				
	0	0.5	1.0	1.5	2
Blasti midollari (%)	<5	5-10	-	11-20	21-29
Numero di citopenie*	0/1	2/3	-	-	-
Cariotipo[§]	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole		
*Citopenie: Hb<100 g/L; PLTS <100x10 ⁹ /L; Neu <1,8x10 ⁹ /L					
§ Citogenetica Favorevole: normale, del5q (alterazione isolata), del20q (alterazione isolata); -Y (alterazione isolata) Intermedia: tutte le anomalie non comprese nel rischio favorevole o sfavorevole Sfavorevole: cariotipo complesso (≥ 3 anomalie), anomalie crom7					
Gruppo di rischio	Score		Sopravvivenza mediana (anni)	Tempo mediano alla trasformazione leucemica nel 25% dei pazienti (anni)	
Basso	0		5,7	9,4	
Intermedio 1	0.5-1.0		3,5	3,3	
Intermedio-2	1.5-2.0		1,2	1,1	
Alto	>2.5		0,4	0,2	


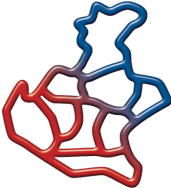
7.4.2 IPSS -R (International Prognostic Scoring System Revised)

L'IPSS-R è stato pubblicato nel 2012 come revisione dell'IPSS, differenziandosi da quest'ultimo per una ulteriore suddivisione dei blasti midollari (0-2, 3-4, 5-10 e >10%), per il riconoscimento del valore prognostico della severità delle citopenie periferiche (valore di emoglobina, conta piastrinica e numero assoluto di neutrofili), per l'incremento sia del peso relativo delle alterazioni del cariotipo nello score che del numero di sottogruppi citogenetici (5 sottogruppi citogenetici verso i 3 precedenti) (Tabella 12) (31); vedi anche Tab. 9 a pag. 21.

I pazienti con questo score sono distribuiti in 5 classi di rischio, la cui sopravvivenza globale media varia da 8,8 anni nella categoria di rischio molto bassa a 0,8 anni nel gruppo di rischio molto alto.

Tabella 12. Score IPSS-R.

Variabile prognostica	Punti						
	0	0.5	1.0	1.5	2	3	4
Blasti midollari (%)	0-2	-	3-4	-	5-10	>10	
Emoglobina (g/dL)	>10	-	8-9	<8	-	-	-
Piastrine (x10⁹/L)	>100	50-99	<50	-	-	-	-
Neutrofili (x10⁹/L)	>0,8	<0,8	-	-	-	-	-
Cariotipo[§]	Molto Favorevole		Favorevole		Intermedio	Sfavorevole	Molto sfavorevole
[§] Molto favorevole: -Y, del(11q) Favorevole: normale, del(5q), del(12p), del(20q), due alterazioni compresa del(5q) Intermedio: del(7q), +8, +19, i(17q), altre alterazioni singole non comprese nella classificazione, qualsiasi altra combinazione di due alterazioni non comprese nelle altre categorie, due o più cloni indipendenti Sfavorevole: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), due alterazioni comprese -7/7q-, cariotipo complesso (3 alterazioni cromosomiche) Molto sfavorevole: Cariotipo complesso con più di tre alterazioni							
Gruppo di rischio	Score	Sopravvivenza mediana (anni)		Tempo mediano alla trasformazione leucemica nel 25% dei pazienti (anni)			
Molto basso	≤ 1.5	8,8					
Basso	2-3	5,3		10,8			
Intermedio	4-4.5	3		3,2			
Alto	5-6	1,6		1,4			
Molto alto	>6	0,8		0,7			

 REGIONE DEL VENETO	<p style="text-align: center;">RETE EMATOLOGICA VENETA</p> <hr/> <p style="text-align: center;">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</p>	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
--	---	---

7.5 Valutazione delle comorbidità e della “frailty”

Diversi fattori legati allo stato di salute generale individuale possono influenzare la prognosi e la strategia terapeutica nei pazienti con MDS. Questi includono età, performance status, comorbidità extra-ematologiche. L'età avanzata rappresenta un riconosciuto fattore prognostico sfavorevole indipendente nella MDS; il performance status può essere valutato attraverso l'applicazione di indici di valutazione della funzionalità globale dell'organismo e della qualità di vita. I più utilizzati includono la scala di Karnofsky e l'ECOG, basati sulla valutazione di tre parametri: limitazione dell'attività, cura di se stessi ed autodeterminazione. La valutazione dell'impatto prognostico delle comorbidità extra-ematologiche nelle MDS viene generalmente eseguita attraverso due scale specifiche: il Myelodysplastic syndrome-specific comorbidity index (MDS-CI) (32), sviluppato per la popolazione generale di pazienti con MDS che ricevono soprattutto terapia di supporto, e l'Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity (HCT-CI) sviluppato per pazienti candidati a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (Tabella 13) (33). L'impatto delle comorbidità sembra essere diverso nei pazienti a basso e ad alto rischio con MDS. Nei pazienti a basso rischio, le comorbidità influiscono sulla prognosi aumentando direttamente il rischio di morte non leucemica. Viceversa, nei pazienti ad alto rischio, la rilevanza clinica della comorbidità lieve o moderata viene superata dalla gravità della MDS, pur condizionando tuttavia l'eleggibilità e la tolleranza a trattamenti intensivi.


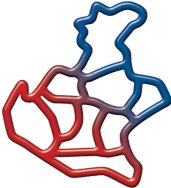
Più recentemente, è emerso come la valutazione ristretta alle comorbidità permetta un inquadramento solo parziale del paziente. Inoltre, l'età cronologica rappresenta spesso un indicatore inadeguato dello stato fisiologico e funzionale degli anziani (quali spesso sono i pazienti con MDS) e quindi non dovrebbe essere un fattore condizionante le decisioni terapeutiche. In tal senso, appare appropriato il ricorso anche a strumenti di valutazione multidimensionale della cosiddetta “frailty”, definita come uno stato di vulnerabilità caratterizzato da diminuzione delle riserve funzionali degli organi e da una diminuita capacità di resistere agli stress.

La valutazione geriatrica è uno strumento multidimensionale che valuta diversi settori, tra cui funzioni fisiche, cognizione, nutrizione, comorbidità, stato psicologico e supporto sociale. Lo studio prospettico (MDS-CAN), ha per la prima volta affrontato il concetto di fragilità nei pazienti con MDS. In questo studio 445 pazienti con MDS sono stati valutati attraverso la *Rockwood CSHA 9 point clinical frailty Scale*. La sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente inferiore nei pazienti con un elevato indice di fragilità, con un miglioramento del 30% della stratificazione prognostica basata sull'R-IPSS (34). Gli stessi autori hanno recentemente sviluppato un nuovo “tool”, esclusivamente per pazienti con MDS (MDS- Frailty Index), potenziando ulteriormente il valore prognostico della valutazione della fragilità (35).

Considerata la complessità ed il numero di strumenti di valutazione della *frailty*, è auspicabile un approccio multidisciplinare in grado di misurare correttamente i diversi aspetti che possono influenzare lo stato funzionale del paziente.

Tabella 13. Score di comorbidità.

Comorbidità	Definizione nello score	HCT-CI	MDS-CI
Cuore	Aritmia, Fibrillazione atriale, sindrome del nodo del seno, aritmia ventricolare	1	-
	Cardiopatìa, qualsiasi delle seguenti: coronaropatìa, infarto miocardico, scompenso congestizio, FEV < 50%	1	2
	Valvulopatìa cardiaca eccetto prollasso mitralico	3	-
Cerebrovascolare	TIA e/o ICTUS ischemico e/o emorragico	1	-
Polmone	Dispnea da sforzo lieve-moderato o DLCO e/o FEV1 66-80%	2	-
	Dispnea a riposo o DLCO e/o FEV1 ≤ 65% o richiedente ossigenoterapia	3	1
Fegato	Epatopatìa lieve: epatopatìa cronica con bilirubina persistentemente alterata fino a 1.5 volte i valori di norma o AST o ALT fino a 2.5 volte i valori della norma	1	-
	Epatopatìa moderata-grave: epatopatìa cronica con bilirubina persistentemente alterata oltre a 1.5 volte i valori di norma o AST o ALT oltre a 2.5 volte i valori della norma	3	1
Rene	Nefropatìa moderata-grave: creatinina persistentemente > 2 mg/dL; dialisi; trapianto renale	2	1
Tumori solidi	Neoplasie solide in qualsiasi momento della storia del paziente esclusi i tumori della pelle non melanoma	3	1
Malattie Reumatiche	Una o più delle seguenti malattie: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, polimiosite, connettivite mista, polimialgia reumatica	2	-
Gastro-intestinali	Una o più delle seguenti malattie: morbo di Crohn, colite ulcerosa, ulcera peptica richiedente terapia	2	-
Diabete	Diabete in trattamento con insulina e/o antidiabetici orali	1	-
Obesità	BMI > 35 kg/mq	1	-
Psichiatrico	Disturbi psichiatrici: depressione, ansia che richiedono trattamento	1	-
Infezioni	Infezioni che richiedono antibiotici dopo il giorno 0. Da compilare solo per pazienti sottoposti a trapianto	1	-

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

7.6 Definizione del piano terapeutico

La strategia terapeutica nel paziente con MDS deve essere stabilita in base ad una valutazione integrata del rischio di malattia (stratificato secondo gli score prognostici) e delle caratteristiche del paziente (età, performance status e comorbidità, autosufficienza, supporto sociale).

Per le forme a rischio IPSS basso e intermedio-1 sarà privilegiata la gestione delle citopenie al fine di controllare la sintomatologia correlata (fatigue, diatesi emorragica, infezioni) e migliorare la qualità della vita dei pazienti. In casi selezionati (es. soggetti giovani con rilevante trasfusione dipendenza), si potrà valutare il ricorso a procedure trapiantologiche con fini curativi. Nei pazienti con IPSS Intermedio-2/alto dovrà essere valutata in prima istanza l'opzione trapiantologica e, se non perseguibile, il trattamento con agenti ipometilanti (36,37). In caso di fallimento delle opzioni terapeutiche convenzionali, si raccomanda l'inclusione dei pazienti in studi clinici.

7.6.1 Paziente asintomatico (Strategia watch and wait)

I pazienti con MDS a basso rischio evolutivo (IPSS basso/intermedio 1), e citopenie modeste (conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/L$, Hb superiore a 100 g/L, neutropenia superiore a $1 \times 10^9/L$), asintomatici, possono essere sottoposti a semplice monitoraggio clinico e bioumorale. La cadenza di esecuzione dell'emocromo e delle valutazioni midollari dovrà essere stabilita in relazione all'andamento dal quadro clinico.

Si raccomanda controllo emocromocitometrico ogni 3-6 mesi, da intensificare in relazione alla severità delle citopenie.


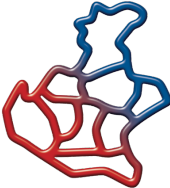
7.6.2 Supporto trasfusionale

La trasfusione costituisce uno dei presidi terapeutici più frequentemente impiegati nei pazienti con MDS, sia come terapia ancillare di altri trattamenti attivi, sia come unica terapia di supporto. Lo scopo della trasfusione è di alleviare i sintomi correlati alla carenza di emoglobina (astenia, dispnea, angore), o di piastrine (diatesi emorragica).

Il supporto trasfusionale con emazie è generalmente indicato in pazienti con livelli di emoglobina inferiori a 80 g/L. Si sottolinea tuttavia che, trattandosi spesso di soggetti anziani con comorbidità, possono essere necessarie trasfusioni con livelli di emoglobina superiori, qualora si manifesti sintomatologia da anemia.

Il supporto trasfusionale con concentrati piastrinici da pool di donatori o da aferesi ha lo scopo di prevenire o trattare (se in atto) le complicanze emorragiche associate alla piastrinopenia. Tuttavia, mentre l'indicazione alla trasfusione in corso di sanguinamento attivo non è oggetto di discussione, più controverso è il ruolo del supporto piastrinico a scopo profilattico, considerato il rischio di alloimmunizzazione.

Appare giustificato ricorrere alla trasfusione di piastrine in assenza di diatesi emorragica quando la trombocitopenia è inferiore a $10 \times 10^9/L$. Tale soglia si innalza a $20 \times 10^9/L$ in caso di febbre, emorragia in atto o rapido decremento della conta piastrinica.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Va considerata tuttavia la possibilità per alcuni pazienti con piastrinopenia cronica di attuare il solo monitoraggio, ricorrendo al supporto trasfusionale in caso di emorragia o trattamenti citopenizzanti.

7.6.3 Gestione del rischio infettivo e vaccinazioni

Nei pazienti con MDS, gli eventi infettivi rappresentano da sempre una delle complicanze più severe in termini di morbilità e mortalità. Dati del Registro tedesco suggeriscono infatti che circa un terzo delle morti possa essere imputabile ad infezione.


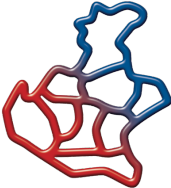
La neutropenia, presente in più del 50% dei pazienti ad alto rischio e nel 15-20% delle MDS a basso rischio, rappresenta probabilmente il principale fattore predisponente. Inoltre, altri difetti funzionali dei granulociti, così come anomalie funzionali dei linfociti B, T, natural killer possono compromettere la risposta a microrganismi infettivi anche in assenza di neutropenia.

Recentemente, un panel di esperti ha proposto una stratificazione del rischio di infezioni nei pazienti con MDS candidati a trattamento attivo, identificando alcune caratteristiche che possono associarsi ad una maggiore probabilità di eventi infettivi:

1. presenza di neutropenia severa e di lunga durata, associata a sovraccarico di ferro;
2. comorbidità severe (epatopatia cronica, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, altre neoplasie o disordini autoimmuni);
3. anamnesi positiva per infezioni croniche o sepsi; recente ospedalizzazione.

Sono state quindi prodotte alcune raccomandazioni in merito al ricorso alla profilassi antimicrobica, antivirale ed antifungina, in corso di trattamento attivo:

- a. La profilassi primaria non è generalmente raccomandata; nei pazienti a maggior rischio di infezione, candidati a terapia con agenti ipometilanti, può essere considerata nei primi 2-3 cicli una profilassi antimicrobica (ciprofloxacina o levofloxacina) e antimicotica (posaconazolo orale o voriconazolo) allo scopo di prevenire una complicazione infettiva e la conseguente interruzione del trattamento.
- b. Può essere considerata una profilassi antibatterica, antimicotica e anti-erpetica secondaria in pazienti con precedente evento infettivo grave.
- c. I pazienti con MDS ed infezione cronica da HBV (HBsAg-positivo o HBV-DNA positivo), indipendentemente dal rischio di malattia, devono essere considerati ad alto rischio di riattivazione dell'HBV e pertanto sottoposti a profilassi con tenofovir o entecavir.
- d. Pazienti con MDS ed infezione da HBV risolta in trattamento con lenalidomide o HMA possono essere considerati a basso rischio di riattivazione dell'HBV e il trattamento antivirale non è raccomandato, ma si consiglia il monitoraggio del DNA dell'HBV, di HBsAg e transaminasi ogni 3 mesi).
- e. Nei pazienti HCV+ in trattamento con agenti ipometilanti si raccomanda un attento monitoraggio dei test di funzionalità epatica e dell'HCV-RNA. Il trattamento antivirale deve essere preso in considerazione per i pazienti con presenza di viremia e incremento degli indici di citolisi epatica.
- f. L'uso del G-CSF infine nei pazienti neutropenici non è raccomandato come profilassi dell'infezione primaria, sebbene il suo uso a breve termine possa essere preso in considerazione in pazienti neutropenici con infezioni attive o ricorrenti.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Nonostante la mancanza di dati epidemiologici specifici, i pazienti con MDS sono considerati ad aumentato rischio di andare incontro a complicazioni e morte per influenza stagionale e malattie da pneumococco.

La vaccinazione contro *S. pneumoniae* deve essere somministrata, possibilmente al momento della diagnosi di MDS, e la vaccinazione contro l'influenza deve essere eseguita ogni anno ai pazienti ed ai membri della famiglia.

Non vi è alcuna indicazione specifica nell'uso di vaccini diversi da quelli contro l'influenza e *S. pneumoniae*. I pazienti adulti con MDS possono ricevere altri vaccini inattivati secondo il programma standard di immunizzazione negli adulti (38).

7.6.4 Ferrochelazione

Numerosi dati in letteratura hanno dimostrato come l'emosiderosi trasfusionale si associ ad una significativa alterazione del metabolismo del ferro. In mancanza di sistemi fisiologici di eliminazione, l'eccesso di ferro introdotto con le trasfusioni determina la saturazione della capacità tampone della transferrina, cui consegue la comparsa di ferro libero (NTBI) in grado di penetrare le cellule e, attraverso la formazione di radicali liberi, produrre danno cellulare. I tessuti maggiormente colpiti sono fegato, cuore e ghiandole endocrine.


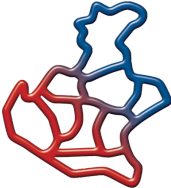
La diagnosi di sovraccarico marziale, pur in assenza di una definizione globalmente condivisa, può essere posta in presenza di storia trasfusionale di almeno 20 unità di emazie concentrate. Un parametro aggiuntivo, considerato anch'esso indicatore di accumulo di ferro, è un livello sierico di ferritina superiore a 1.000 µg/L, non spiegabile da altre cause. Più recentemente, è emerso come la tossicità da ferro possa manifestarsi prima ancora che si sia realizzato un accumulo marziale, per cui sono in corso studi sull'inizio più precoce della terapia ferrochelante.

Alcuni dati suggeriscono che il sovraccarico marziale possa avere un ruolo nella morbilità e mortalità non leucemica, soprattutto nei pazienti con mielodisplasia a basso rischio. Vi sono molte evidenze retrospettive, confermate da recenti dati derivanti da uno studio prospettico randomizzato, circa l'impatto positivo della terapia ferrochelante sulla riduzione degli eventi cardiaci e della compromissione della funzionalità epatica e sul probabile impatto favorevole sulla sopravvivenza. Nel 10-15% dei casi inoltre, in corso di terapia ferrochelante sono stati osservati miglioramenti delle citopenie e riduzione del fabbisogno trasfusionale (39,40).

I candidati ideali per la ferrochelazione sono quindi pazienti con mielodisplasia a basso rischio, trasfusione dipendenti (con storia trasfusionale di almeno 20 UEC). Devono essere altresì considerati per la terapia ferrochelante anche i pazienti con forme ad alto rischio, candidati a trapianto di midollo allogenico.

I due farmaci più frequentemente utilizzati per la ferrochelazione sono la Deferoxamina ed il Deferasirox.

L'utilizzo della terapia ferrochelante è pertanto raccomandato per tutti i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale cronica con lunga aspettativa di vita.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Durante la terapia ferrochelante si raccomanda di monitorare i livelli di ferritina sierica per valutare la risposta del paziente a tale terapia. Se la ferritina sierica scende costantemente al di sotto 500 µg/L, può essere considerata la possibilità di una riduzione dell'intensità della ferrochelazione o la sua sospensione.

A) Deferoxamina

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In riferimento all'utilizzo nell'ambito delle sindromi mielodisplastiche: trattamento monoterapico di chelazione del ferro in caso di accumulo cronico di ferro, come emosiderosi trasfusionale.

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Considerata la breve emivita della Deferoxamina (20-30 minuti), l'unica modalità per ottenere una soddisfacente ferrochelazione è il ricorso all'infusione sottocutanea lenta, effettuata utilizzando una pompa portatile leggera per 8-12 ore, per 5-7 volte/settimana. Non è prevista la somministrazione in bolo per via sottocutanea. La dose giornaliera media di Deferoxamina è compresa tra 20 e 60 mg/kg. In genere, pazienti con livelli di ferritina sierica inferiori a 2.000 µg/L necessitano di circa 25 mg/kg/die. Pazienti con livelli di ferritina sierica fra 2.000 e 3.000 µg/L necessitano di circa 35 mg/kg/die. Pazienti con livelli di ferritina sierica superiori possono richiedere fino a 55 mg/kg/die. Non è comunque consigliato superare regolarmente una dose giornaliera media di 50 mg/kg/die. L'eventuale aggiustamento della dose (con possibile aumento a 20-30 mg/Kg/die) va stabilito sulla base di regime trasfusionale, ferritina sierica, danno d'organo e tolleranza.

Pazienti con accumulo di ferro sviluppano generalmente una deficienza di vitamina C. Come coadiuvante della terapia chelante si possono somministrare fino a 200 mg/die di vitamina C in dosi frazionate, cominciando dopo un mese di trattamento regolare con Deferoxamina.

Tabella 14. Gestione amministrativa del farmaco.


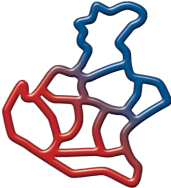
Classe Di Rimborsabilità'	PT	Registro Aifa	Regime Di Fornitura	Note Prescrivibilità	Distribuzione	Farmaco Estero
A-PHT	SI	NO	RR	Centri autorizzati dalla Regione	DPC	NO

PHT: Prontuario della distribuzione diretta per la continuità assistenziale Ospedale-Territorio **PT:** piano terapeutico; **RR:** ricetta ripetibile; **DPC:** distribuzione per conto

TOSSICITÀ E MONITORAGGIO NEL TEMPO

Il trattamento con Deferoxamina può associarsi a complicanze oftalmologiche quali scotomi, riduzione dell'acuità visiva, alterazione della visione notturna e dei colori, neurite ottica, cataratta, opacità corneale, alterazioni della pigmentazione della retina, ed ototossicità. Si raccomanda di effettuare esami oftalmologici e audiologici specialistici prima di iniziare un trattamento con Deferoxamina, e successivamente a intervalli regolari (ogni 3 mesi), soprattutto se i livelli di ferritina sono bassi.

Il monitoraggio della funzionalità cardiaca con ecocardiogramma è raccomandato in quanto sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca in corso di doppio trattamento con Deferoxamina ed alte dosi di vitamina C (41).

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

B) Deferasirox

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In riferimento all'utilizzo nell'ambito delle sindromi mielodisplastiche: trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni, quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata, in pazienti con altre anemie di età pari e superiore a 2 anni.

È controindicato nei pazienti con clearance della creatinina stimata <60 ml/min, nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Class C) e nei pazienti con aspettativa di vita breve (es. sindromi mielodisplastiche ad alto rischio), in particolare quando comorbidità concomitanti possono aumentare il rischio di eventi avversi.

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Si raccomanda di iniziare il trattamento dopo la trasfusione di circa 20 unità di emazie concentrate o quando si evidenzia con il monitoraggio clinico la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica >1.000 µg/L). Dose consigliata:

- *Compresse Rivestite con Film: 14 mg/kg/die (7 - 21 mg/kg/die).*

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Per i pazienti che non riescono a ingerire le compresse intere, le compresse rivestite con film possono essere frantumate e somministrate spargendo la dose completa su cibo morbido, ad esempio yogurt o purea di mela. La dose deve essere consumata immediatamente e completamente, e non conservata per un utilizzo futuro. Le compresse rivestite con film devono essere assunte una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora.

- *Compresse dispersibili (da risospendere): 20 mg/Kg/die (10 - 30 mg/kg/die).*

Le compresse vengono disciolte mescolandole in un bicchiere d'acqua o di succo d'arancia o di mela (100-200 ml), fino a ottenere una sospensione fine. Dopo aver ingerito la sospensione, l'eventuale residuo deve essere risospeso in una piccola quantità d'acqua o di succo e ingerito. Le compresse non devono essere masticate né ingerite intere. Non è raccomandata la dispersione in bevande gassate o nel latte a causa, rispettivamente, della formazione di schiuma e della lenta dispersione.

Si raccomanda di monitorare la ferritina sierica ogni 3 mesi e di aggiustare la dose di Deferasirox, se necessario, ogni 3-6 mesi, sulla base dell'andamento dei valori della ferritina sierica. Gli aggiustamenti della dose possono essere effettuati in intervalli compresi tra 5 e 10 mg/kg/die (3,5-7 mg/kg/die per le compresse rivestite) e devono essere adattati alla risposta e agli obiettivi terapeutici del singolo paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro). Nei pazienti non adeguatamente controllati con dosi di 30 mg/kg/die (es. livelli di ferritina sierica persistentemente sopra i 2.500 µg/L e che non mostrano un andamento decrescente nel corso del tempo), possono essere considerate dosi fino a 40 mg/k/die (28 mg/Kg/die per le compresse rivestite).

Nei pazienti in cui il livello di ferritina sierica ha raggiunto il valore di riferimento (di solito tra 500 e 1.000 µg/L), devono essere considerate riduzioni della dose in intervalli compresi tra 5 e 10 mg/kg/die (3,5-7 mg/kg/die per le compresse rivestite) per mantenere i livelli di ferritina sierica entro l'intervallo di

riferimento. Se la ferritina sierica scende costantemente sotto 500 µg/L, può essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento.

Tabella 15. Gestione amministrativa del farmaco.

Classe Di Rimborsabilita'	PT	Registro Aifa	Regime Di Fornitura	Note Prescrivibilità	Distribuzione	Farmaco Estero
A-PHT	NO	NO	RNRL	Centri ospedalieri o specialisti (ematologo)	DPC - DISTRIBUZIONE DIRETTA	NO

PHT: Prontuario della distribuzione diretta per la continuità assistenziale Ospedale-Territorio; **PT:** piano terapeutico; **RNRL:** Ricetta Non Ripetibile Limitativa; **DPC:** distribuzione per conto

TOSSICITÀ

Durante la terapia con deferasirox si deve prestare attenzione all'insorgenza di segni e sintomi di ulcerazioni ed emorragie gastrointestinali. Deve essere prestata attenzione nei pazienti che assumono deferasirox in associazione con sostanze che hanno un riconosciuto potenziale ulcerogeno. Sono state segnalate inoltre eruzioni cutanee, nella maggior parte dei casi a risoluzione spontanea. Sono stati riportati casi di gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema) in pazienti in trattamento con deferasirox, con comparsa nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È possibile l'insorgenza disturbi uditivi (diminuzione dell'udito) ed oculari (opacità del cristallino).

MONITORAGGIO NEL TEMPO

Tabella 16. Monitoraggio della tossicità da deferasirox.

Item da monitorare	Frequenza
Funzionalità renale	Due controlli prima della terapia e poi ogni 1-2 settimane per il primo 1-1.5 mesi successivamente mensile
Proteinuria	Mensile
Funzionalità epatica	Ogni 2 settimane per il primo mese; mensile successivamente
Emocromo	In base al fabbisogno trasfusionale
Test uditivi e oftalmici	Prima di iniziare la terapia; poi annualmente

Funzionalità renale

Per i pazienti adulti, la dose giornaliera può essere ridotta di 7 mg/kg/die se si osserva, in due visite consecutive, un aumento della creatinina sierica di >33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento e una riduzione della clearance della creatinina stimata al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (<90 ml/min) e se ciò non è attribuibile ad altre cause.

Se dopo una riduzione della dose si osserva un aumento della creatinina sierica >33% al di sopra della media dei valori misurati prima del trattamento e/o la clearance della creatinina calcolata scende al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità, il trattamento deve essere interrotto.

Funzionalità epatica

Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, il farmaco deve essere interrotto. Dopo il ritorno ai livelli normali, può essere considerata una cauta ripresa del trattamento ad una dose inferiore, seguita da un graduale aumento della dose (42).

7.6.5 Fattori di crescita (Eritropoietina)

RAZIONALE D'IMPIEGO:

L'eritropoietina-alfa ricombinante è stata usata per trattare l'anemia in pazienti con MDS a basso rischio, principalmente in studi non randomizzati a braccio singolo (43). Uno studio randomizzato controllato contro placebo di recente pubblicazione ha confermato l'efficacia dell'epoetina- α nell'anemia associata a MDS IPSS a basso o intermedio-1 rischio, con risposte definite secondo i criteri IWG-2006 pari al 45,9%, rispetto al 4,4% del placebo (44). La significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale, il prolungamento del tempo alla prima trasfusione, nonché il documentato impatto sul miglioramento della qualità di vita ed il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti responsivi all'Epo rappresentano un forte rationale per l'impiego degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) in pazienti con MDS a basso rischio, dove l'anemia rappresenta il riscontro clinico più frequente (45).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

La terapia con ESA è indicata per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina ≤ 100 g/L) in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (< 200 U/L).

SCORE di PREVISIONE DI RISPOSTA agli ESA

Uno score predittivo basato sul dosaggio dell'eritropoietina (EPO) sierica e sul fabbisogno trasfusionale, è risultato efficace nello stratificare la risposta a ESA dei pazienti candidati a terapia (ESA+G-CSF), suddividendoli in gruppi con differente probabilità di risposta: score 0 (EPO sierica < 500 U/L e fabbisogno trasfusionale < 2 unità di emazie concentrate (U)/mese), score 1 (EPO sierica > 500 U/L o fabbisogno trasfusionale ≥ 2 U/mese) e score 2 (EPO sierica > 500 U/L e fabbisogno trasfusionale ≥ 2 U/mese). La probabilità di risposta varia dal 74% del gruppo con score 0, al 23% del gruppo con score 1, al 7% del gruppo di pazienti con score 2 (46).

È stato recentemente pubblicato un nuovo score (ITACA), basato su tre variabili (trasfusione dipendenza, livello sierico di Epo e classe IPSS) che identifica quattro gruppi con differente probabilità di risposta (23%, 43%, 67%, and 85%) (Tabelle 17 e 18) (47).

Tabella 17. Nordic score.

Parametri	Punteggio
Livello sierico Epo	
>500 U/L	-3
100-500 U/L	+1
<100 U/L	+2
Trasfusioni	
>2	-2
<2	+2
Scores	% risposta
<-1	7
-1 - +1	23
> +1	74

Tabella 18. ITACA Score.

Parametri	Punteggio
Livello sierico Epo < 100 U/L	1
Trasfusione indipendenza	1
IPSS basso rischio	1
Scores	% risposta
0	23
1	43
2	67
3	85

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'eritropoietina si somministra per via sottocutanea. Il dosaggio iniziale è compreso tra 30.000-40.000 UI/settimana. Le linee guida Italiane raccomandano un dosaggio iniziale più alto (60.000-80.000 UI/settimana); la dose potrà essere stabilita sulla base agli scores di predittività della risposta. Il trattamento va mantenuto per almeno 6-8 settimane prima di attestarne la mancata efficacia (miglioramento ematologico o della qualità di vita) misurata secondo i criteri dell'IWG 2006. Il dosaggio deve essere modulato in base alla risposta, riducendo la posologia fino al minimo dosaggio efficace per mantenere un target terapeutico di 110 g/L di emoglobina (range 100-120 g/L). In caso di non raggiungimento della risposta il dosaggio può essere incrementato fino ad 80.000 UI/settimana.


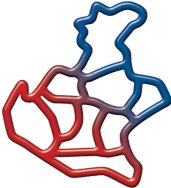
L'eritropoietina alfa ricombinante "branded", i biosimilari Binocrit e Retacrit hanno recentemente ottenuto la rimborsabilità AIFA, rispettivamente con Determina DG/594/2019, 1362/2019, 1379/2019).

E' inoltre consentita la prescrizione dei farmaci sopracitati (oltre che Neorecormon) ai sensi della legge 648/96 per i pazienti affetti da MDS con IPSS > intermedio 1, oppure con valori di eritropoietina > 200 mUI/ml indipendentemente da IPSS, o di età < 18 anni.

Tabella 19. Gestione amministrativa del farmaco

Classe Di Rimborsabilita'	PT	Registro Aifa	Regime Di Fornitura	Note Prescrivibilità	Distribuzione	Farmaco Estero
A-PHT	SI	NO	RNRL	Centri autorizzati dalla Regione	DPC-DISTRIBUZIONE DIRETTA*	NO

PHT: Prontuario della distribuzione diretta per la continuità assistenziale Ospedale-Territorio; **PT:** piano terapeutico; **RNRL:** Ricetta Non Ripetibile Limitativa; **DPC:** distribuzione per conto

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

TEMPO TOSSICITÀ E MONITORAGGIO

La terapia con ESA nei pazienti affetti da MDS è generalmente ben tollerata. L'incidenza di eventi tromboembolici non appare così rilevante come nei pazienti oncologici. Si raccomanda monitoraggio delle riserve marziali prima e durante il trattamento, per mantenere la saturazione della transferrina oltre il 15%.

7.6.6 Terapia immunosoppressiva (ATG + Ciclosporina)

RAZIONALE D'IMPIEGO

Numerosi dati in letteratura hanno confermato un'elevata incidenza di anomalie immunologiche nei pazienti con sindrome mielodisplastiche. Lo spettro delle alterazioni descritte varia dal riscontro di autoanticorpi e di manifestazioni autoimmuni concomitanti alla restrizione del repertorio delle cellule T, alla frequente associazione con l'incremento della quota di linfociti granulati. Le similitudini esistenti tra anemia aplastica (AA) e MDS con midollo ipocellulato hanno indotto numerosi ricercatori a trattare con terapia immunosoppressiva i pazienti con questo tipo di MDS, ottenendo in circa il 30% dei casi miglioramento delle citopenie (seppure in studi con casistiche limitate). Il trattamento con ATG di cavallo associato a ciclosporina, confrontato con il migliore trattamento di supporto in uno studio randomizzato di 88 pazienti affetti da MDS, è risultato produrre una migliore risposta ematologica (29% vs 9%), senza impatto sul rischio di trasformazione leucemica o sulla sopravvivenza (48, 49).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La somministrazione di ATG è gravata da una tossicità non trascurabile, in particolare nei soggetti anziani. Sulla base della limitata evidenza e valutando i potenziali benefici e gli effetti collaterali, la globulina antitimocitaria può essere ragionevolmente considerata nei pazienti con midollo ipoplastico, di età inferiore ai 60 anni, con meno del 5% di blasti midollari, citogenetica normale, e trasfusione-dipendenti, non candidabili a o dopo fallimento con, fattori di crescita emopoietici. L'uso di ATG è inoltre raccomandato in presenza di positività per HLA-DR 15 (50).

Si segnala che sia ATG che CSA possono essere utilizzati nelle MDS solo in regime off-label.

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La dose giornaliera di ATG di cavallo è di 40 mg/kg/die per 4 giorni mentre quella di siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline) è 3,75 mg/kg/die per 5 giorni; entrambe vengono somministrate per via endovenosa tramite CVC in un tempo non inferiore alle 12-18 ore. Si consiglia un'adeguata premedicazione con steroidi, antistaminici e paracetamolo, nonché profilassi antibiotica, antivirale ed antifungina. Durante il trattamento il numero delle piastrine dovrebbe essere mantenuto sopra 30.000/mmc; le stesse non vanno infuse contemporaneamente alla somministrazione di ATG a causa di un'attività anti piastrinica dell'ATG.

La CSA viene somministrata per os dal primo giorno di ATG alla dose di 5 mg/kg/die; aggiustamenti successivi della posologia andranno effettuati al fine di mantenere i livelli ematici pre-dose nel range 100-200 ng/ml.

TOSSICITA'

Durante l'infusione dell'ATG possono manifestarsi gravi reazioni (brividi scuotenti, broncospasmo, ipotensione) inquadrabili come una sindrome acuta da rilascio di citochine. Tra il settimo ed il quattordicesimo giorno invece può insorgere la cosiddetta malattia da siero con artralgie, mialgie, rash, febbre, ipertransaminasemia, proteinuria e piastrinopenia da consumo.

Possono inoltre verificarsi, soprattutto quando ATG è somministrato in associazione con altri agenti immunosoppressivi, infezioni o riattivazioni di EBV e CMV per cui si raccomanda adeguato monitoraggio (51,52).

7.6.7 Lenalidomide

RAZIONALE D'IMPIEGO

La Lenalidomide è stata utilizzata in studi di fase II e III in pazienti a basso rischio e trasfusione dipendenti con del(5q) isolata o associata ad altre anomalie cromosomiche. La risposta ematologica è stata superiore al 50%, ottenuta ad una mediana di 4.6 settimane, significativamente più duratura in pazienti con del (5q) isolata. La risposta citogenetica completa è stata > 40%. Risposta ematologica e citogenetica erano influenzate negativamente da piastrinopenia ed elevato fabbisogno trasfusionale e da piastrinopenia ed età > 60 aa, rispettivamente (53-56).

Effetti collaterali più comuni sono stati neutropenia (75%) e piastrinopenia (40%), generalmente transitorie, all'inizio del trattamento. TVP si sono osservate nel 6% dei casi.

L'elevata espressione di TP53/mutazione del gene TP53 comporta resistenza al trattamento e maggior probabilità di progressione leucemica (57).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Secondo RCP: in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente (2 U GRF/8 settimane) dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, e anomalia citogenetica quale, la delezione isolata del braccio lungo del cromosoma 5, del(5q), quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.

In regime 648: Come sopra ma con del(5q) associata ad 1 anomalia addizionale o associata a ≥ 2 anomalie addizionali.

Tabella 20. Gestione amministrativa del farmaco

Classe Di Rimborsabilita'	PT	Registro Aifa	Regime Di Fornitura	Note Prescrivibilità	Distribuzione	Farmaco Estero
H	NO	SI	RNRL	Centri autorizzati dalla Regione	DISTRIBUZIONE DIRETTA	NO

H: Ospedaliera; PT: piano terapeutico; RNRL: Ricetta Non Ripetibile Limitativa

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato:

- se l'ANC è $< 0,5 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 25 \times 10^9/L$.
- Donne in gravidanza.
- In donne potenzialmente fertili, a meno che non siano rispettate tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza.

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno per 21 giorni con cicli ripetuti di 28 giorni. Non è necessaria profilassi antibiotica o antitrombotica. Le capsule devono essere assunte per via orale nei giorni stabiliti, circa alla stessa ora; non devono essere aperte, spezzate o masticate, ma deglutite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo.

I pazienti che non presentano almeno una lieve risposta eritroide entro 4 mesi dall'inizio della terapia, dimostrata da una riduzione di almeno il 50% del fabbisogno trasfusionale o, se non sottoposti a trasfusioni, da un aumento di 10 g/L dell'emoglobina, devono sospendere il trattamento con lenalidomide.

TOSSICITA'

Gli effetti collaterali più frequenti derivanti dall'uso di lenalidomide sono la tossicità ematologica, cutanea (rash, prurito, fino a manifestazioni severe tipo angioedema, rash esfoliativo o bolloso, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica), diarrea, costipazione, fatigue. In presenza di eventi avversi di grado 3/4, si raccomanda interruzione del trattamento fino a riduzione della tossicità a grado 2, con ripresa poi dello stesso a dosaggi inferiori (Tabella 21,22).

Tabella 21. Riduzioni di dose previste nel trattamento con lenalidomide.

Dose iniziale	10 mg /die nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni
Livello di dose -1	5 mg /die nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni
Livello di dose -2	2,5 mg /die nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni
Livello di dose -3	2,5 mg /die alterni nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni

Tabella 22. Gestione della tossicità ematologica in corso di trattamento con lenalidomide.

Piastrine	
Scendono a $< 25 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento con lenalidomide
Ritornano a $\geq 25 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$ in almeno 2 occasioni per ≥ 7 giorni o se la conta piastrinica ritorna a $\geq 50 \times 10^9/L$ in qualsiasi momento	Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1, -2 o -3)
Neutrofili	
Scendono a $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento con lenalidomide
Ritornano a $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1, -2 o -3)

Nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale, all'inizio della terapia e per tutta la durata del trattamento, si raccomandano aggiustamenti della dose come suggerito nella tabella 23.

Tabella 23. Gestione della dose di lenalidomide in presenza di insufficienza renale.

Funzionalità renale	Aggiustamenti della dose	
Moderata insufficienza renale 30-50 ml/min	Dose iniziale	5 mg/die gg1-21, cicli di 28gg
	Livello -1	2,5 mg/die gg1-28, continuativo
	Livello -2	2,5 mg/di alterni gg1-28, continuativo
Grave insufficienza renale <30 ml/min (senza necessità di dialisi)	Dose iniziale	2,5 mg/die gg1-21, cicli di 28gg
	Livello -1	2,5 mg/die alterni continuativo
	Livello -2	2,5 mg/2 gg alla settimana 1 continuativo
Insufficienza renale stadio terminale <30 ml/min con necessità di dialisi Nei giorni di dialisi, lenalidomide deve essere somministrata dopo la dialisi	Dose iniziale	2,5 mg/die gg1-21, cicli di 28gg
	Livello -1	2,5 mg/di alterni continuativo
	Livello -2	2,5 mg/2 gg alla settimana 1 continuativo

Trombosi

Poiché l'incidenza di tromboembolismo venoso nei pazienti con MDS trattato con lenalidomide è generalmente bassa, la profilassi in pazienti senza precedenti di TEV non è raccomandata. In presenza di un evento trombotico, il trattamento con lenalidomide deve essere interrotto fino a quando si ottiene una stabilizzazione del quadro con terapia anticoagulante, che dovrà quindi proseguire per tutta la durata dell'esposizione a lenalidomide (58).

Interazioni farmacologiche

Studi *in vitro* indicano che lenalidomide non ha alcun effetto inibitorio su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. È quindi improbabile che lenalidomide possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica quando è somministrata in concomitanza con i substrati di questi enzimi.

7.6.8 Azacitidina

RAZIONALE D'IMPIEGO

L'Azacitidina appartiene alla classe degli antimetaboliti e si ritiene che eserciti i suoi effetti antineoplastici tramite meccanismi multipli, che comprendono la citotossicità nei confronti delle cellule emopoietiche tumorali del midollo osseo e l'ipometilazione del DNA. Gli effetti citotossici dell'azacitidina comprendono l'inibizione del DNA, dell'RNA e della sintesi proteica, l'incorporazione nell'RNA e nel DNA e l'attivazione delle vie di danneggiamento del DNA. L'incorporazione dell'azacitidina nel DNA porta all'inattivazione della DNA metiltransferasi, che a sua volta causa l'ipometilazione del DNA. L'ipometilazione del DNA di geni colpiti da metilazione aberrante, coinvolti nella regolazione del normale ciclo cellulare, nella differenziazione e nei meccanismi di morte cellulare, possono risultare nella riespressione genica e nel ripristino di funzioni cancro-inibenti da parte di cellule del tumore. In uno studio randomizzato di fase III su pazienti ad alto rischio (AZA001), 5-azacitidina ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza rispetto al trattamento convenzionale ("best supportive care" o Citarabina a basse dosi o

chemioterapia AML-like, scelti secondo il parere del curante prima della randomizzazione), con una mediana di sopravvivenza di 24.5 mesi rispetto a 15,0 mesi. L'aumento della sopravvivenza risultava indipendente da età, classificazione FAB o WHO, percentuale di blasti midollari e alterazione del cariotipo (in particolare le forme a cariotipo sfavorevole mantengono la stessa probabilità di risposta) ed è stata dimostrata anche in pazienti che non hanno raggiunto la remissione completa. Questi dati sono stati riprodotti da studi di real life, dimostrando l'efficacia del farmaco in questo gruppo di pazienti (59-60).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- Sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS);
- Leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo;
- Leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare;
- LMA con blasti midollari > 30%.

POSOLOGIA, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

75 mg/m², iniettata per via sottocutanea, ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni).

Un regime alternativo prevede uno schema 5-2-2 che salta il weekend e che è stato dimostrato avere comunque buona efficacia, seppure lievemente ridotta rispetto allo schema "7 giorni consecutivi" (61).

Tabella 24. Gestione amministrativa del farmaco

Classe Di Rimborsabilita'	PT	Registro Aifa	Regime Di Fornitura	Note Prescrivibilità	Distribuzione	Farmaco Estero
H	NO	CHIUSO 20/03/2020	OSP	Centri autorizzati dalla Regione	Somministrazione in struttura ospedaliera	NO

H: Ospedaliera; PT: piano terapeutico; OSP: Ospedaliera

TERAPIA DI SUPPORTO

- **Ondansetron** 4-8 mg/die mezz'ora prima di ogni somministrazione in caso di nausea.
- **Gastroprotezione** (Lansoprazolo nella settimana di terapia).
- **Profilassi antibiotica primaria.** La profilassi **non** è raccomandata. In casi selezionati, tenendo in considerazione le comorbidità del paziente, la severità della neutropenia e la precedente storia di infezioni gravi, potrà essere introdotto trattamento con Levofloxacina, cercando di limitare la durata del trattamento ai primi 2-3 cicli.
- **Profilassi antifungina:** da linee guida, questa profilassi viene ammessa solo per il primo ciclo di terapia in pazienti con MDS alto rischio sottoposti a chemioterapia AML like. Non ci sono dati prospettici nel ruolo di terapia antifungina associata a terapia ipometilante. Se si considera che l'incidenza di IFI nella MDS è inferiore al 5% (2% nell'esperienza italiana), la profilassi primaria antifungina non è un trattamento raccomandato se non in casi selezionati.

- **Profilassi antivirale:** non necessaria.
- **Fattori di crescita granulocitari (G-CSF):** non è raccomandato l'uso di G-CSF come profilassi di routine in pazienti con MDS in terapia con azacitidina, da considerarsi in presenza di episodi di neutropenia febbrile (62, 38).

CRITERI DI RISPOSTA:

Si raccomanda di valutare la risposta alla terapia secondo i criteri IWG2006 dopo almeno sei cicli di trattamento, considerando tuttavia che sono state dimostrate risposte fino 9 mesi dall'inizio di terapia. È stato dimostrato un miglioramento della sopravvivenza sia nei pazienti con sola risposta ematologica, che nei pazienti che dopo sei cicli avevano ottenuto un quadro di malattia stabile.

L'interruzione della terapia va considerata nei pazienti che presentano malattia in progressione o quando si ritiene che il paziente non tragga più vantaggio dal trattamento.

TOSSICITÀ

Le reazioni avverse più comunemente segnalate ($\geq 30\%$) con il trattamento con azacitidina sono di natura gastrointestinale, inclusa costipazione (41,9%), nausea (39,8%) e diarrea (36,9%) (di solito di grado 1-2), patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione incluse piressia (37,7%, di solito di grado 1-2). La tossicità ematologica, comprendente neutropenia (30,1%), neutropenia febbrile (32,2%) (di solito di grado 3-4) e le complicanze infettive generalmente sono più frequenti nei primi cicli di trattamento.

Mielotossicità

a) Pazienti che presentano al basale valori di emocromo **non ridotti** (leucociti $>3,0 \times 10^9/L$, ANC $>1,5 \times 10^9/L$ e piastrine $>75 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento:

Qualora si riscontri tossicità ematologica (piastrine $<50 \times 10^9/L$ e/o la conta assoluta dei neutrofili $<1 \times 10^9/L$) il ciclo successivo può essere posticipato di max 14 gg (5° o 6° sett). Se si ottiene un recupero non è necessario alcun adattamento posologico. Se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella 25.

Tabella 25. Gestione della tossicità ematologica in corso di trattamento con azacitidina.

Conte al nadir		% della dose al ciclo successivo, se non si è ottenuto un recupero* entro 14 giorni
Neutrofili ($\times 10^9/L$)	Piastrine ($\times 10^9/L$)	
≤ 1	≤ 50	50%
> 1	> 50	100%

*Recupero = conte \geq conta al nadir + (0,5 x [conta al basale – conta al nadir])

b) Pazienti che presentano al basale valori di emocromo **ridotti** (leucociti $<3,0 \times 10^9/L$ o ANC $<1,5 \times 10^9/L$ o piastrine $<75 \times 10^9/L$) prima del primo trattamento:

Dopo il trattamento con azacitidina, se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è $<50\%$, oppure superiore al 50% ma con un miglioramento della differenziazione di qualsiasi linea cellulare, il ciclo successivo non deve essere posticipato e non deve essere condotto alcun aggiustamento della dose.

Se la riduzione di leucociti, ANC o piastrine rispetto ai valori precedenti il trattamento è superiore al 50%, senza alcun miglioramento nella differenziazione della linea cellulare, il successivo ciclo terapeutico con azacitidina deve essere posticipato fino al recupero della conta piastrinica e dell'ANC.

Se si ottiene un recupero entro 14 giorni, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni, la cellularità midollare deve essere determinata. Se la cellularità midollare è >50% non deve essere effettuato alcun aggiustamento della dose. Se la cellularità midollare è ≤50%, il trattamento deve essere posticipato e la dose deve essere ridotta come riportato nella tabella seguente:

Tabella 26. Gestione della tossicità ematologica in relazione alla cellularità midollare.

Cellularità midollare	% della dose al ciclo successivo se non si è ottenuto un recupero entro 14 giorni	
	Recupero* ≤ 21 giorni	Recupero* > 21 giorni
15-50%	100%	50%
<15%	100%	33%

*Recupero = conte ≥ conta al nadir + (0,5 x [conta al basale – conta al nadir])

Insufficienza renale

Azacitidina può essere somministrata a pazienti con compromissione renale senza alcun aggiustamento della dose iniziale. Qualora si verificassero riduzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato sierico fino a meno di 20 mmol/L, la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo successivo. In caso di aumenti inspiegabili della creatinina sierica o del valore dell'azoto ureico nel sangue (BUN) ≥ 2 volte ai valori al basale e al limite superiore della norma (ULN), il ciclo successivo deve essere posticipato fino a che i valori non siano tornati alla norma o ai valori al basale e la dose deve essere ridotta del 50% nel ciclo di trattamento successivo. I pazienti con compromissione renale devono essere sottoposti a stretto monitoraggio della tossicità, in quanto azacitidina e/o i suoi metaboliti vengono escreti principalmente tramite i reni.

Epatopatia


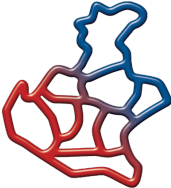
I pazienti con grave compromissione epatica d'organo devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per gli eventi avversi. Non si raccomanda alcuna modifica specifica della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica prima dell'inizio del trattamento; le successive modifiche della dose devono basarsi sui valori ematologici di laboratorio.

Tossicità cutanea

La maggior parte delle reazioni avverse a carico della cute e del tessuto sottocutaneo si verifica in corrispondenza della sede di iniezione, prevalentemente durante i primi 2 cicli. Le reazioni avverse sottocutanee, quali eruzione cutanea/infiammazione/prurito in corrispondenza della sede di iniezione, eruzione cutanea, eritema e lesioni cutanee possono rendere necessario un trattamento concomitante con antistaminici e corticosteroidi.

Interazioni farmacologiche

In base ai dati *in vitro*, il metabolismo di azacitidina non appare mediato dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT), sulfotransferasi (SULT) e glutatione transferasi (GST); le interazioni *in vivo* correlate a questi enzimi metabolizzanti sono pertanto considerate improbabili.

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

Sono improbabili effetti clinicamente significativi di azacitidina sugli enzimi del citocromo P450 sia in senso inibitorio che induttivo (63).

GESTIONE INFERMIERISTICA DELLA TERAPIA CON AZACITIDINA

Procedura di ricostituzione

Azacitina deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili. Il periodo di validità del medicinale ricostituito può essere prolungato se la ricostituzione avviene con acqua refrigerata per preparazioni iniettabili (2°C-8°C).

1. Preparare quanto segue: flaconcino(i) di azacitidina; flaconcino(i) di acqua per preparazioni iniettabili; guanti chirurgici non sterili; batuffoli con alcool; siringa(siringhe) da iniezione da 5 mL con ago (aghi).
2. Aspirare nella siringa 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa.
3. Inserire l'ago della siringa contenente i 4 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel tappo in gomma del flaconcino di azacitidina e successivamente iniettare l'acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino.
4. Dopo rimozione della siringa e dell'ago, agitare vigorosamente il flaconcino, fino alla formazione di una sospensione opaca uniforme. Dopo ricostituzione, ogni mL della sospensione conterrà 25 mg di azacitidina (100 mg/4 mL). Il prodotto ricostituito è una sospensione omogenea, opaca, priva di agglomerati. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati. Non filtrare la sospensione dopo ricostituzione in quanto ciò potrebbe rimuovere la sostanza attiva. Bisogna tener conto che in alcuni adattatori, aghi e sistemi chiusi sono presenti dei filtri; pertanto tali sistemi non devono essere usati per la somministrazione del medicinale dopo ricostituzione.
5. Pulire il tappo in gomma e inserire una nuova siringa con ago già montato nel flaconcino. Capovolgere il flaconcino, accertandosi che la punta dell'ago si trovi sotto il livello del liquido. Tirare quindi lo stantuffo per prelevare la quantità di medicinale necessaria per la dose corretta, assicurandosi di eliminare eventuali bolle d'aria rimaste nella siringa. Successivamente, estrarre la siringa con l'ago dal flaconcino e smaltire l'ago.
6. A questo punto, fissare saldamente sulla siringa un nuovo ago per uso sottocutaneo (si raccomanda l'utilizzo di aghi da 25 gauge). La sospensione non deve essere spinta nell'ago prima dell'iniezione, in modo da ridurre l'incidenza di reazioni locali in corrispondenza della sede di iniezione.
7. Quando è necessario più di 1 flaconcino, ripetere le fasi descritte per la preparazione della sospensione. Per dosi che necessitano di più di 1 flaconcino, dividere equamente la dose (ad es. dose da 150 mg = 6 mL, 2 siringhe con 3 mL ciascuna). A causa della ritenzione nel flaconcino e nell'ago, potrebbe non essere possibile aspirare tutta la sospensione dal flaconcino.
8. Il contenuto della siringa dosatrice deve essere risospeso immediatamente prima della somministrazione. Prima della somministrazione, si deve attendere fino a 30 minuti affinché la siringa riempita con la sospensione ricostituita raggiunga la temperatura di circa 20-25°C. Se il tempo trascorso supera i 30 minuti, la sospensione deve essere scartata e smaltita in modo appropriato e una nuova dose deve essere preparata. Per risospesare, far rotolare vigorosamente la siringa tra i

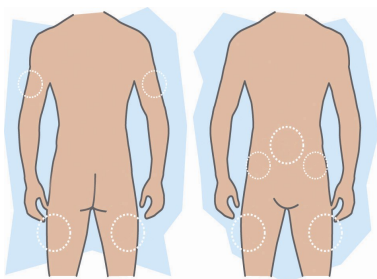
palmi delle mani, fino a ottenere una sospensione opaca uniforme. La sospensione deve essere eliminata se contiene particelle di grandi dimensioni o agglomerati.

Modalità di somministrazione

La soluzione ricostituita di Azacitidina deve essere iniettata per via sottocutanea (inserire l'ago con un angolo di 45-90°) nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome, utilizzando un ago da 25 gauge.

Le dosi superiori a 4 mL devono essere iniettate in due sedi differenti.

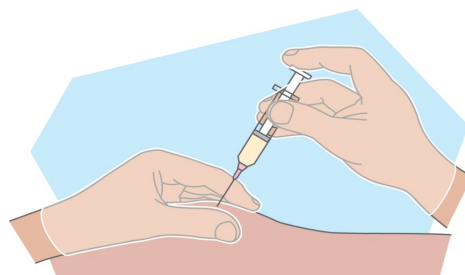
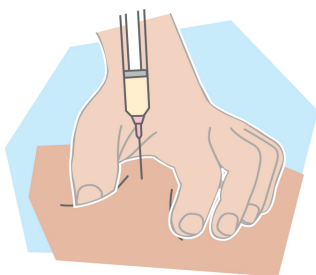
Alternare a rotazione le sedi di iniezione. Le iniezioni successive devono essere somministrate a distanza di almeno 2,5 cm dalla sede precedente e mai in aree sensibili, livide, arrossate o indurite.



L'eliminazione dell'aria può aumentare l'incidenza di reazioni locali in sede di iniezione. Per ridurre al minimo l'irritazione cutanea, assicurarsi che l'ago non contenga farmaco e non espellere l'aria dall'ago prima di eseguire l'iniezione.



Per evitare che l'iniezione raggiunga lo strato muscolare, cosa che può peggiorare le reazioni in sede di iniezione, inserire l'ago con un angolo di 45-90°, a seconda della quantità di tessuto adiposo e del grado di elasticità della cute. Afferrare delicatamente un'ampia area cutanea intorno al sito di iniezione, per assicurarsi che il farmaco venga iniettato nel sottocute e non nel muscolo. Se il farmaco non viene iniettato attraverso tutti gli strati cutanei, il rischio di irritazioni locali è maggiore (63).



7.6.9 Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

RAZIONALE

Il trapianto allogenico di cellule staminali risulta essere, al momento attuale, l'unica procedura terapeutica potenzialmente in grado di curare i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica. Considerando l'età media di insorgenza, generalmente avanzata, le frequenti comorbidità e la relativa disponibilità di potenziali donatori, soltanto il 5-10% dei pazienti mielodisplastici risulta candidabile alla procedura trapiantologica e di questi (a causa della tossicità da trapianto e delle ricadute della malattia ematologica di base) circa il 30-35% diventa sopravvissuto a lungo termine.

INDICAZIONE AL TRAPIANTO

In tutti i pazienti eleggibili al trapianto con età inferiore a 70 anni deve essere eseguita la tipizzazione HLA per la ricerca di un donatore tra i consanguinei e, in caso di non disponibilità di donatore HLA-identico nella famiglia, la ricerca di un donatore da registro MUD ed eventualmente da cordone e/o aploidentico. Oltre alle caratteristiche biologiche della malattia ematologica, fondamentale a riguardo risulta essere la ricerca e il peso di eventuali patologie associate, utilizzando score prognostici legati alle comorbidità; tra questi, quello attualmente più impiegato in ambito clinico risulta essere l'indice di comorbidità trapianto-specifica (Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index, HCT-CI) che consente di stimare la mortalità in funzione delle malattie associate, a prescindere dalla malattia ematologica di base.

Si raccomanda che la gestione del percorso terapeutico trapiantologico sia affidata esclusivamente a un Centro Trapianti Accreditato.

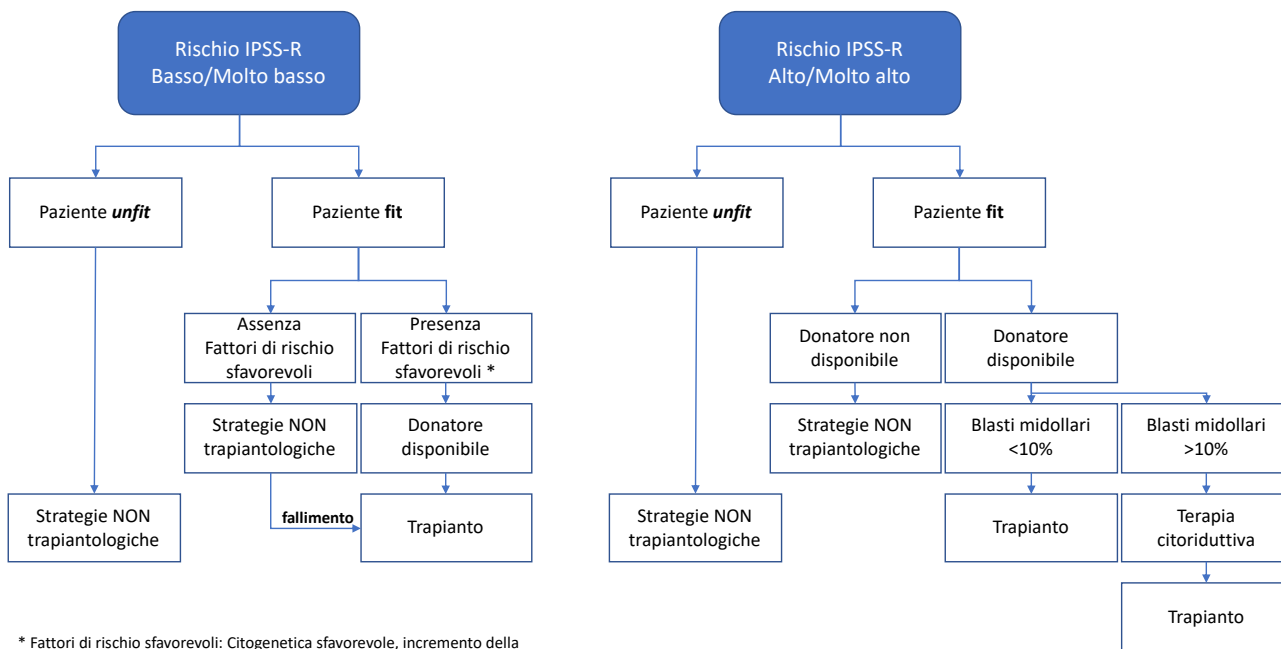
TIMING

Un aspetto fondamentale è individuare il momento migliore per poter eseguire il trapianto allogenico nei pazienti mielodisplastici idonei al trapianto. Pur considerato che l'andamento del trapianto risulta più favorevole quando eseguito precocemente, nei pazienti a basso rischio non è ritenuto accettabile il rischio di morbilità e soprattutto di mortalità associato alla procedura trapiantologica (non relapse mortality). Pur con i limiti di alcuni studi (pazienti giovani, condizionamento mieloablativo), in base alla letteratura disponibile, nei pazienti ad alto rischio IPSS (Int-2 e High Risk) il trapianto eseguito precocemente dopo la diagnosi è associato a migliore prognosi mentre nei pazienti a basso rischio IPSS (Low Risk o Int-1) la prognosi è migliore se il trapianto è temporalmente differito rispetto alla diagnosi (64).

In accordo con la stratificazione di rischio secondo l'IPSS-R, uno studio più recente, conferma che i pazienti a rischio più alto avevano un vantaggio ad eseguire un trapianto precocemente (Intermediate Risk, High Risk e Very High Risk), mentre i pazienti a basso rischio (Very Low e Low Risk) avevano un vantaggio a ritardare il trapianto (65).

Da considerare tuttavia che alcuni pazienti considerati a basso rischio IPSS vanno considerati singolarmente in quanto potrebbero trarre beneficio da un trapianto eseguito precocemente (per es. citopenie severe) (66, 67) (Figura 4).

Figura 4. Indicazioni trapiantologiche in relazione al rischio IPSS-R.



TERAPIA PRE-TRAPIANTO

L'ottenimento della remissione completa nei pazienti ad alto rischio è associato a migliori tassi di sopravvivenza post-trapianto. Tuttavia, i regimi di chemioterapia intensiva sono spesso associati a importante tossicità d'organo e a mielotossicità, potenzialmente in grado di alterare l'eleggibilità dei pazienti al trapianto. Per tale motivo, soprattutto nella popolazione meno giovane candidata al trapianto, può essere utile ricorrere all'impiego dei farmaci ipometilanti.


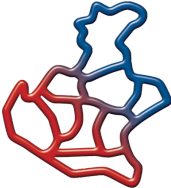
A prescindere dal trattamento pre-trapianto (per ottenere una riduzione della quota blastica), nonostante la mancanza di studi prospettici a riguardo, si ritiene il 10% di blasti quale cut-off ragionevole al di sotto del quale eseguire direttamente un trapianto.

REGIME DI CONDIZIONAMENTO

Il trapianto allogenico da donatore HLA-identico (familiare o no) con condizionamento mieloablativo è indicato in pazienti con età <55 anni in assenza di comorbidità significative mentre il condizionamento non mieloablativo è indicato in pazienti con età >55 anni o con età inferiore ma con comorbidità significative.

8. Follow up

L'estrema variabilità di presentazione e di problematiche cliniche che caratterizza le sindromi mielodisplastiche impedisce di tracciare regole generali per il follow-up. Indicativamente, i pazienti con forme a basso rischio asintomatiche potranno essere seguiti ogni 3-6 mesi, mentre in pazienti sottoposti a trattamento attivo potrà rendersi necessario un monitoraggio molto più intensivo, soprattutto in caso di

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

mielodisplasie ad alto rischio. È opportuno procedere con rivalutazioni midollari periodiche, la cui cadenza sarà determinata dal rischio di trasformazione leucemica intrinseco alla patologia.

In caso di fallimento dei trattamenti standard, si raccomanda l'arruolamento in trials clinici e, in assenza di valide opzioni terapeutiche, di valutare il ricorso a strutture assistenziali del territorio per le cure palliative.

9. Bibliografia

1. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239-52.
2. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82:358-67.
3. Ma X, Does M, Raza A et al. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109:1536-42.
4. Rådlund A, Thiede T, Hansen S et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54:153-6.
5. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943-64.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
7. Steensma DP. Dysplasia has A differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:310-20.
8. Valent P, Orazi A, Steensma DP et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget* 2017;8:73483-73500.
9. D' Onofrio G, Zini G. Morfologia delle Malattie del Sangue. 2013, Ed Verduci.
10. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Ann Lab Med* 2017;37:465-474.
11. Della Porta MG, Travaglino E, Boveri E et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2015;29:66-75.
12. Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García et al. Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis. *Oncotarget* 2016;7:30492-503.
13. Della Porta MG, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2011;96:180-3.
14. van de Loosdrecht AA, Ireland R, Kern W et al. Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leuk Lymphoma* 2013;54:472-5.
15. van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2009;94:1124-34.
16. Westers TM, Ireland R, Kern W et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730-41.

17. Della Porta MG, Picone C, Pascutto C et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica* 2012;97:1209-17.
18. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD et al. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet* 2007;15:525-7.
19. Chun K, Hagemeijer A, Iqbal A et al. Implementation of standardized international karyotype scoring practices is needed to provide uniform and systematic evaluation for patients with myelodysplastic syndrome using IPSS criteria: An International Working Group on MDS Cytogenetics Study. *Leuk Res* 2010;34:160-5.
20. He R, Wiktor AE, Durnick DK et al. Bone Marrow Conventional Karyotyping and Fluorescence In Situ Hybridization: Defining an Effective Utilization Strategy for Evaluation of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Clin Pathol* 2016;146:86-94.
21. Wu YC, Zhang XM, Zhu YD et al. Prognostic significance of monosomal karyotype in myelodysplastic syndrome: a meta-analysis. *Hematology* 2019;24:60-69.
22. Mallo M, Arenillas L, Espinet B et al. Fluorescence in situ hybridization improves the detection of 5q31 deletion in myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 5q-. *Haematologica* 2008;93:1001-8.
23. Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology* 2019;86:24-29.
24. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28:241-7.
25. Steensma DP. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. *Blood* 2018;132:1657-1663.
26. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. *Blood* 2015;126:233-41.
27. Haase D, Stevenson KE, Neuberg D et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia* 2019;33:1747-1758.
28. Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E et al. SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome as a distinct disease subtype - A Proposal of the International Working Group for the Prognosis of Myelodysplastic Syndromes (IWG-PM). *Blood* 2020 [Epub ahead of print].
29. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: Diagnostic Criteria, Separation from MDS and Clinical Implications. *Pathobiology* 2019;86:30-38.
30. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
31. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
32. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:441-9.
33. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
34. Buckstein R, Wells RA, Zhu N, et al. Patient-related factors independently impact overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: an MDS-CAN prospective study. *Br J Haematol.* 2016;174:88-101.

35. Starkman R, Alibhai S, Wells RA, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring. *Leukemia*. 2020;34:1394-1406.
36. Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;8:47.
37. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res* 2010;34:1576-88.
38. Girmenia C, Candoni A, Delia M et al. Infection control in patients with myelodysplastic syndromes who are candidates for active treatment: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev* 2019;34:16-25.
39. Wong SA, Leitch HA. Iron chelation therapy in lower IPSS risk myelodysplastic syndromes; which subtypes benefit? *Leuk Res* 2018;64:24-29.
40. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and beyond (GIMEMA MDS0306 Trial). *Eur J Haematol* 2014;92:527-36.
41. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_020417_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113.
42. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/exjade-epar-product-information_it.pdf.
43. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndrome: hematopoietic growth factors erythropoietins and thrombopoietins. *Semin Hematol* 2012;49:295-303.
44. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32:2648-2658.
45. Park S, Kelaidi C, Sapena R et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res* 2010;34:1430-6.
46. Hellstrom-Lindberg et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-1046.
47. Buckstein R, Balleari E, Wells R et al. ITACA: A new validated international erythropoietic stimulating agent-response score that further refines the predictive power of previous scoring systems. *Am J Hematol* 2017;92:1037-1046.
48. Stahl M, DeVeaux M, de Witte T et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018;2:1765-1772.
49. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P et al. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505-11.
50. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1570-4.
51. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000767_033177_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
52. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000114_025306_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113
53. List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.

54. Toma A, Kosmider O, Chevret S et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia* 2016;30:897-905.
55. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-76.
56. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
57. Mossner M, Jann JC, Nowak D et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). *Leukemia* 2016;30:1956-9.
58. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_it.pdf
59. Itzykson R, Thépot S, Quesnel B et al. Long-term outcome of higher-risk MDS patients treated with azacitidine: an update of the GFM compassionate program cohort. *Blood* 2012;119:6172-3.
60. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
61. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:1850-6.
62. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F et al. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97:1459-70.
63. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_it.pdf .
64. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
65. de Witte TM, Bowen D, Robin M et al. Myelodysplastic Syndrome Stem Cell Transplant Guidelines Preparation Group from the Chronic Malignancies Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation and European LeukemiaNet. Should patients with high-risk or transformed myelodysplastic syndrome proceed directly to allogeneic transplant without prior cytoreduction by remission-induction chemotherapy or hypomethylating agent therapy? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;Suppl:S42-5.
66. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia* 2017;31:2449-2457.
67. De Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:1753-1762.

10. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

11. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

- I. Percentuale di pazienti di età inferiore ai 65 anni con nuova diagnosi di MDS sottoposti a valutazione citogenetica (obiettivo >90%).
- II. Percentuale di pazienti in trattamento attivo con terapia ipometilante sottoposti a rivalutazione della risposta alla terapia secondo i criteri IWG2006 dopo il sesto ciclo di trattamento, se raggiunto (obiettivo >50%).
- III. Percentuale di pazienti con diagnosi accertata di MDS a cui venga rilasciata l'esenzione per malattia rara, codice RGD050 (obiettivo > 80%).
- IV. Percentuale di pazienti con diagnosi accertata di MDS a cui venga determinato lo score IPSS-R (obiettivo > 80%).

12. Verifiche, revisioni, raccolta dati


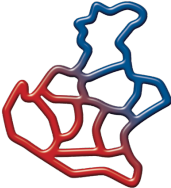
Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (almeno un audit/anno).

Data prevista per la revisione/aggiornamento del PDTA: dopo 2 anni dalla prima emissione.

Contatti utili

Dott. Gianni Binotto
 UOC Ematologia e Immunologia Clinica - Azienda Ospedale Università di Padova
 via Giustiniani 2
 35128 Padova

Telefono +39 049 8217091
 Fax +39 049 8211970
 email: gianni.binotto@unipd.it

 REGIONE DEL VENETO	RETE EMATOLOGICA VENETA	 RETE EMATOLOGICA VENETA <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	

13. Allegato A. Indicazioni ministeriali all'uso dei farmaci.

Farmaco	Indicazione ministeriale
Epoetina alfa Epoetina zeta	Trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina ≤ 100 g/L) in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (< 200 mU/mL).
Deferasirox	Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina e' controindicata o inadeguata in pazienti adulti e pediatrici con altre anemie di età pari e superiore a 2 anni.
Lenalidomide	Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.
Azacitidina	Pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International prognostic scoring system (IPSS).