

SMF

Schweizerisches Medizin-Forum

Swiss Medical Forum

FMS

Forum Médical Suisse

Estratto di stampa

Raccomadazioni per la diagnosi e il trattamento delle sindromi mielodisplastiche nell'adulto in Svizzera

Società Svizzera di Ematologia

Offizielles Fortbildungsorgan der FMH www.medicalforum.ch
Organe officiel de la FMH pour la formation continue www.medicalforum.ch
Bollettino ufficiale per la formazione della FMH www.medicalforum.ch

EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Editores Medicorum Helveticorum

Raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle sindromi mielodisplastiche nell'adulto in Svizzera

Società Svizzera di Ematologia¹

Sommario

- La diagnosi di una sindrome mielodisplastica (SMD) va sospettata nel caso di pazienti anziani presentanti un'anemia refrattaria o altre citopenie, astenia, emorragie o infezioni.
- Anche per i pazienti anziani con SMD sono disponibili opzioni terapeutiche, che permettono un miglioramento significativo della qualità di vita ed un prolungamento della sopravvivenza, e possono rivelarsi vantaggiosi in termini di costo.
- Le strategie terapeutiche ottimali comportano un bilancio diagnostico e la valutazione del rischio individuale in base a criteri definiti (classificazione OMS, punteggio prognostico internazionale IPSS), principalmente emocromo/mielogramma, numero di citopenie, morfologia e citogenetica del midollo osseo, necessità di trasfusioni, nonché presenza di comorbidità.
- Le possibilità terapeutiche comprendono la terapia di supporto ottimale (trasfusioni, fattori di crescita, ferrochelazione, farmaci antifettivi), il trattamento volto a migliorare la crasi ematica (immunomodulazione/-soppressione, terapia epigenetica), e il trattamento volto a modificare il decorso naturale della malattia (terapia epigenetica, chemioterapia e/o trapianto di cellule staminali ematopoietiche).

Introduzione

La malattia inizia spesso con sintomi generali come la fatica e una anemia macrocitica in gran parte iporigenerativa e persiste, nonostante la somministrazione di vitamine – da qui il termine anemia refrattaria. Tuttavia, già al momento della comparsa, altre linee cellulari possono essere colpite (neutropenia con infezioni, trombocitopenia con sanguinamento). L'esame dello striscio periferico può evidenziare segni di displasia in una o più linee cellulari. In questi pazienti vi sia un'ampia variabilità nell'evoluzione della malattia. La maggioranza dei casi si manifesta *de novo*, anche se in alcuni pazienti la SMD è secondaria ad una terapia citotossica per neoplasia maligna.

La SMD è una patologia preleucemica, i pazienti che ne sono affetti decedono sia a causa della trasformazione leucemica acuta (30–40%), sia per le conseguenze delle citopenie. La SMD è una neoplasia ematologica maligna frequente (essendo le neoplasie ematologiche generalmente rare) con un'età mediana all'esordio di 68 anni. Sulla base dei dati della Germania (registro di Düsseldorf [1]) l'incidenza complessiva dovrebbe essere di circa 300 nuovi casi/anno. Per il futuro, quale conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, si prevede un numero più elevati di casi di SMD.

Questo lavoro è finanziato da una sovvenzione senza restrizioni di Celgene GmbH. M.S. e C.T. sono membri di un Advisory Board di Celgene GmbH.

La SMD è una patologia clonale, caratterizzata dalla paradossale coesistenza nel midollo osseo di anomalie della «crescita» e della «morte» (ematopoiesi inefficiente). Le cause sottostanti sono sconosciute, tuttavia le alterazioni genetiche dei precursori ematopoietici svolgono un ruolo preponderante, a ciò si aggiungono anche le reazioni nello stroma midollare e il sistema immunitario (si veda Tefferi [2]).

La stesura di queste raccomandazioni, elaborate da un gruppo di consensus svizzero di esperti, è stata motivata dai sviluppi nella diagnosi e classificazione della malattia, e in campo prognostico e terapeutico. Lo scopo di questo articolo è di formulare delle raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento della SMD nell'adulto.

Diagnosi

La diagnosi di SMD richiede un accurato bilancio diagnostico. A volte non è possibile porre una diagnosi definitiva di SMD alla prima presentazione; in questi casi l'osservazione clinica del paziente e la ripetizione del bilancio dopo 4–6 mesi dovrebbero consentire di arrivare ad una conclusione definitiva.

Aspetti generali

In caso di sospetta SMD, la strategia diagnostica mira a:

- differenziare tra alterazioni reattive ed una neoplasia mieloide;
- effettuare una sottoclassificazione per le SMD;
- valutare la classe di rischio della SMD;
- differenziare tra SMD primitiva e secondaria.

Strumenti diagnostici e risultati più rilevanti

L'*anamnesi clinica e familiare* del paziente sono parte integrante della diagnosi (anamnesi di citopenia, numero di trasfusioni e pregressa esposizione a farmaci citotossici o radioterapia).


L'*esame obiettivo* mira a rilevare la presenza di organomegalie o infiltrazione di organi (epatica, splenica, lin-

1 Per la Società Svizzera di Ematologia: Jakob R. Passweg, Michel A. Duchosal, Urs Hess, Sabine Blum, Andreas U. Freiburghaus, Mario Bargetzi, Daniela Binder, Stephan Dirnhofer, Dorothea Friess, Jeroen S. Goede, Michael Gregor, Andreas Himmelmann, Martine Jotterand, Leda Leoncini, Michèle Stalder, Christian Taverna, André Tichelli.

Tabella 1. Procedure essenziali per la diagnosi e il monitoraggio della SMD.

Materiale	Tecnologia	Tests	Commenti
Sangue periferico	Ematologia	Conta cellulare	con particolare attenzione a: macrocitosi, eritroblasti con o senza diseritropoiesi
		Indici eritrocitari	forme pelgeroidi di neutrofili, neutrofili picnotici, granularità dei neutrofili, precursori mieloidi immaturi, monociti anomali, cellule blastiche (con o senza corpi di Auer)
Sangue periferico e/o midollo osseo	Ematochimica	Conta reticolocitaria	anisocitosi piastrinica, piastrine anomale (granularità).
		Striscio	
		Test di funzionalità epatica	È essenziale un accurato bilancio clinico.
		Test di funzionalità renali	
		Bilancio tiroideo	
		Ferritina (saturazione della transferrina)	
		Vitamina B ₁₂	
		Folato nei globuli rossi (folato sierico in caso di pazienti trasfusi)	
		HIV	
		Livelli sierici di eritropoietina (EPO)	
Sangue periferico e/o midollo osseo	Citochimica	Colorazione PAS; colorazione della perossidasi (POX); colorazione dell'esterasi non specifica	La citochimica può rivelarsi utile nella valutazione della displasia delle linee cellulari eritroidi (PAS), mieloidi (POX) e monocitiche (NSE).
		Fluorescimetria	può rivelarsi utile per valutare l'iperespressione (CD56), l'espressione aberrante (CD2) o l'ipoespressione (CD16, CD10, ecc.) di neutrofili e monociti. Queste variazioni possono essere interpretate come una caratteristica displastica.
		EPN	Occorre effettuare una ricerca di un clone di emoglobinuria parossistica notturna nei neutrofili, in particolare in caso di SMD ipoplastica.
Midollo osseo	Citologia	Colorazione standard	Fornisce principalmente informazioni sulla morfologia delle singole cellule e sulla conta blastica; occorre effettuare una differenziazione di 500 cellule in porzioni diverse dello striscio. Si deve quantificare la displasia di ciascuna linea cellulare (soglia di displasia del 10% per linea cellulare), nonché i sideroblasti ad anello nella colorazione del ferro (soglia del 15% di tutti gli eritroblasti).
		Colorazione del ferro	
	Istologia	Colorazione standard	Fornisce principalmente informazioni sulla topografia delle cellule e della mielofibrosi. Si osserva un notevole grado di mielofibrosi in circa il 10% dei casi di SMD. Questo caso sono definiti SMD con fibrosi (SMD-f).
		Immunocistochemica	L'istologia può valutare l'aggregazione (cluster) e/o l'anomala localizzazione delle cellule (micro-megacariociti, ALIP, cellule CD34+). L'immunocistochemica (CD34 e/o CD117) è utile per quantificare il numero di «blasti».
	Analisi citogenetica	convenzionale	Obbligatoria;
		FISH	Analisi FISH può fornire utili informazioni supplementari.

fonodale, cutanea, mucosale, ecc.), manifestazioni emorragiche ed infezioni.


Gli *esami di laboratorio* necessari per porre la diagnosi ed eseguire poi il monitoraggio delle SMD sono riportati nella tabella 1 . L'esame del midollo osseo costituisce la base del procedimento diagnostico. In ogni caso gli esami citologici ed istologici vanno eseguiti. In caso di discordanza tra le due analisi, imputabile a metodi/procedure di prelievo diversi(e), bisogna prendere in considerazione il referto peggiore per l'ulteriore procedere sul paziente.

Caratteristiche citogenetiche

Le anomalie citogenetiche si osservano in circa il 50% dei casi di SMD *de novo* mentre in quelli post-te-

rapia la percentuale è dell'80–90%. Esse si manifestano con una grande diversità e consistono principalmente in anomalie non bilanciate, comprese l'aggiunta o la perdita parziale o totale di parte dei cromosomi. L'aggiunta di materiale genetico più frequente è la trisomia 8. Nelle SMD, l'anomalia più comune è la perdita di materiale genetico imputabile a monosomie totali o parziali (cromosomi 7, Y, e delezioni 5, 7 e 20).

Dal studio su 2072 pazienti con SMD è emerso che il 59% di tutte le 2370 anomalie genetiche osservate in 1080 pazienti si manifestano con una frequenza inferiore al 2% [3].

Le anomalie cromosomiche si possono presentare sotto forma di anomalia singola, o complessa (≥3 anomalie; prognosi sfavorevole) (fig. 1 .

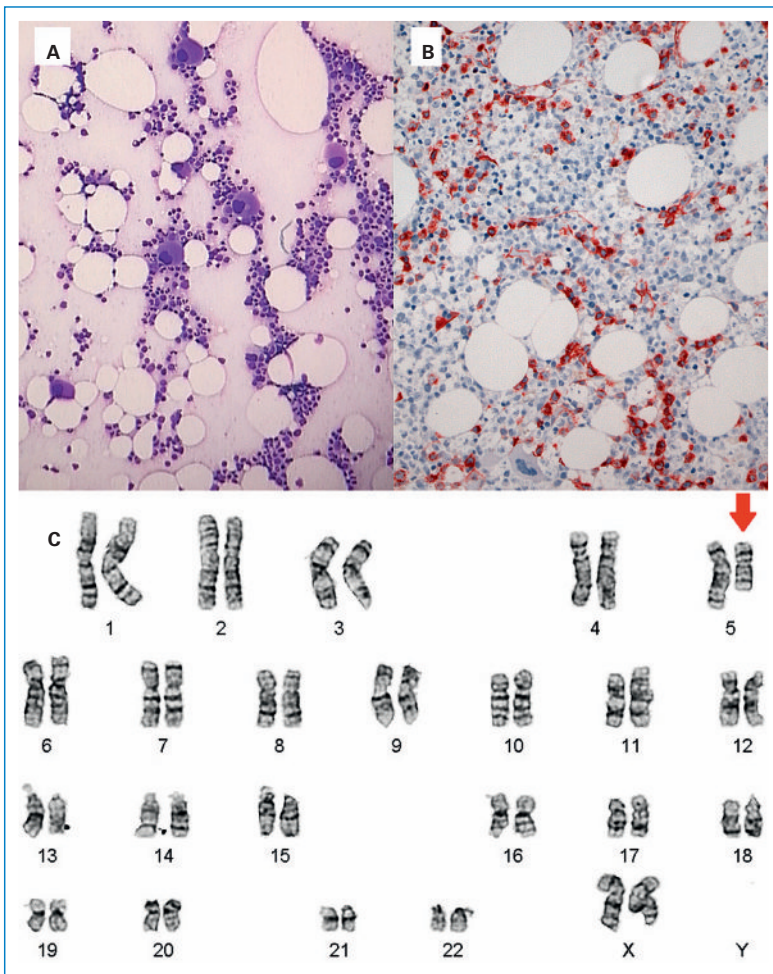


Figura 1

Illustrazione dei referti morfologici (A), immunoistochimici (B) e citogenetici (C) nelle SMD.

- A** Delezione 5q isolata. Il paziente presenta anemia con marcata macrocitosi (VCM 120 fl) e trombocitosi moderata (conta piastrinica $504 \times 10^9/l$). Nello striscio di midollo osseo, si osserva un aumento nel numero di megacariociti; la maggior parte dei megacariociti sono di dimensioni medie con nuclei ipolobulati, arrotondati. Colorazione MGG, $\times 100$.
- B** Paziente con anemia refrattaria con eccesso di blasti-2 (AREB-2). La biopsia rivela un midollo osseo ipercellulare con modificazione dell'istotopografia normale. Si osserva un aumento nelle cellule immature/blastoidi, evidenziate dalla colorazione immunoistochimica per CD34 (circa 15%). I blasti nell'AREB tendono a formare aggregati cellulari (cluster) che sono localizzati lontano dalle trabecole ossee, ossia i precursori immaturi anormalmente localizzati (ALIP, Abnormally Localized Immature Precursors). Immunoistochimica CD34, $\times 63$.
- C** Cariotipo: 46,XX,del(5)(q13q33), midollo osseo, colorazione a bande G.

Stratificazione del rischio e classificazione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito i criteri che permettono di identificare le categorie diagnostiche di SMD [4] (tabella 2).

Età del paziente, numero delle linee cellulari presentanti citopenia (anemia, trombocitopenia, neutropenia), % di blasti, risultati citogenetici, la presenza di comorbidità, e la necessità di un supporto trasfusionale sono i principali fattori prognostici. Alla luce di queste conoscenze, sono state proposte due sistemi di valutazione del rischio:

- L'*International Prognostic Scoring System (IPSS)* per le SMD consente di valutare la prognosi individuale di un paziente a prescindere dell'età e della

comorbidità [5]. Si basa sul numero di citopenie (0–1 vs. 2–3 linee cellulari), sulla percentuale di blasti nello striscio midollare (<5%, vs. 5–10%, vs. 11–20%, vs. 21–30%) e su criteri citogenetici (cariotipo: «buono» vs. «intermedio» vs. «cattivo»). In base a questo punteggio, i pazienti vengono suddivisi in gruppi di rischio, come riportato nella tabella 3. Studi prospettici ne hanno confermato il valore prognostico.

- Il WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS) per le SMD si basa sulle sottotipi diagnostici OMS (AR, ARSA, 5q; CRDM, CRDM-SA, AREB-1 e AREB-2), cariotipo, e la necessità di trasfusioni.

Una classificazione di massima permette di distinguere SMD a basso rischio (citopenia predominante, pochi blasti) e SMD ad alto rischio (molti blasti, predominante trasformazione leucemica).

Fisiopatologia

Sebbene i meccanismi eziologici delle SMD non siano compresi, essi coinvolgono le anomalie nel meccanismo di autorinnovo e differenziazione dei precursori ematopoietici che inducono sia la proliferazione incontrollata e non coordinata sia l'apoptosi, e ha come conseguenza ultima la presenza, in proporzioni falsate, delle diverse linee cellulari nel midollo osseo e nel sangue periferico.

All'origine di qualsiasi SMD vi sono una o più alterazioni genomiche nelle cellule staminali ematopoietiche midollari. Anche i fattori di trascrizione e le proteine di segnale (recettori) secondarie possono essere interessati, conferendo ad un clone anomalo un vantaggio di crescita rispetto all'omologo normale. Il coinvolgimento dei linfociti T contribuisce al fenomeno autoimmune osservato in circa il 10% dei pazienti con SMD. L'instabilità genetica contribuisce all'evoluzione della SMD in LAM. Nel quadro delle SMD, sono state riportate numerose alterazioni molecolari che interessano i geni coinvolti nel controllo della mitosi e del ciclo cellulare, nonché nei recettori dei fattori di crescita. Eccezion fatta per la sindrome 5q, caratterizzata da un chiaro rapporto genotipo-fenotipo, non sono state segnalate entità clinico-citogenetiche specifiche. Le SMD con delezioni in 5q rispondono positivamente alla terapia con immunomodulatori. Nelle SMD secondarie, le perdite dei cromosomi (cromosomi 5 e 7) si manifestano frequentemente dopo l'esposizione ad agenti alchilanti (ad es. melfalan, ciclofosfamide), mentre alterazioni del gene MLL situato in 11q23 vengono generalmente osservate successivamente a precedenti trattamenti con gli inibitori della topoisomerasi (ad es. etoposide).

Terapie

Obiettivi

Tutte le terapie della SMD devono essere mirate a migliorare la citopenia, ritardare la trasformazione leucemica, prolungare la sopravvivenza e ottimizzare la qualità della vita. L'unica terapia potenzialmente curativa è

Tabella 2. Criteri di classificazione diagnostica (OMS 2008) [4].

Categoria OMS		Sangue periferico	Midollo osseo
CRDU (AR, NR, TR)	Citopenie refrattarie con displasia unilineare, ivi comprese anemia refrattaria, neutropenia refrattaria, trombocitopenia refrattaria	Uni o bicitopenia	Displasia unilineare: $\geq 10\%$ di cellule in 1 linea mieloide; blasti $< 5\%$.
ARSA	Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello	Anemia blasti assenti	$\geq 15\%$ di cellule precursore eritroidi con sideroblasti ad anello; Solo displasia eritroidea; blasti $< 5\%$.
CRDM	Citopenia refrattaria con displasia multilineare	Citopenia(e) monociti $< 1 \times 10^9/l$	Displasia in $\geq 10\%$ di cellule; in ≥ 2 linea mieloidi; blasti $< 5\%$; sideroblasti ad anello $\pm 15\%$.
AREB-1	Anemia refrattaria con eccesso di blasti-1	Citopenia(e) blasti $\leq 2-4\%$ monociti $< 1 \times 10^9/l$	Displasia uni o multilineare; blasti 5-9%; corpi di Auer assenti.
AREB-2	Anemia refrattaria con eccesso di blasti-2	Citopenia(e) blasti 5-19% monociti $< 1 \times 10^9/l$	Displasia uni o multilineare; blasti 10-19%; \pm corpi di Auer.
SMD-I	Sindrome mielodisplastica inclassificata	Citopenie	Displasia unilineare o nessuna displasia ma anomalia citogenetica caratteristica ritenuta essere evidenza presuntiva per una diagnosi di SMD. Blasti $< 5\%$.
SMD con del(5q)	Sindrome mielodisplastica associata a una delezione 5q isolata	Anemia Conta piastrinica normale o elevata	Displasia eritroidea unilineare; del(5q) isolata; blasti $< 5\%$.

l'allograftamento di cellule staminali ematopoietiche, fattibile solo in una minoranza di pazienti: il trapianto allogenico, per la sua tossicità, al momento della diagnosi non rappresenta una scelta ragionevole per la maggior parte dei pazienti esibenti una malattia a rischio lieve. Il problema del trattamento della SMD risiede nella scelta di una strategia individualizzata per ogni paziente, che prenda in considerazione età, stato generale, comorbidità, tipo di malattia, periodo trascorso dalla diagnosi, e punteggio prognostico.

Le presenti raccomandazioni svizzere sono adattate dalle linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (americano) (NCCN, fig. 2 [6], [v.1.2010, MDS-5 e MDS-6 della ref. 6]).

Per la valutazione dell'esito della terapia della SMD, un gruppo di lavoro internazionale (International Working Group [IWG]) ha definito i criteri per cinque aspetti della risposta in funzione agli obiettivi della terapia [7, 8]. I criteri di risposta dipendono da due obiettivi terapeutici diversi:

- Terapia che modifica la storia naturale della malattia. I criteri di risposta comprendono:
 - a) criteri specifici riguardanti il sangue periferico e il midollo osseo nelle due valutazioni successive;
 - b) parametri di risposta del sangue periferico devono perdurare per almeno 8 settimane.

Le categorie di risposta sono remissione completa, remissione parziale, malattia stabile, recidiva e progressione della malattia. Inoltre, viene definita la risposta citogenetica (completa, parziale).

- Miglioramento ematologico:

Il miglioramento ematologico è finalizzato a migliorare la qualità della vita dei pazienti, senza necessariamente modificare il decorso naturale della malattia.

I criteri di risposta poggiano esclusivamente sulla risposta ematologica del sangue periferico. A seconda del tipo di terapia, una, due o tutte tre le linee cellulari possono mostrare segni di miglioramento. Ne consegue che il miglioramento ematologico può essere una risposta eritrocitaria, piastrinica e/o neutrofila.

Terapia di supporto ottimale (Best Supportive Care [BSC])

Le terapie di supporto ottimale rappresentano un'opzione per i pazienti a basso rischio, e per i pazienti a rischio più elevato, non eleggibili ad una terapia più intensiva. Gli scopi della BSC, mirati a migliorare le citopenie e a mantenere la qualità della vita, possono essere realizzati mediante trasfusioni di emazie o piastrine. Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ASE) o il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) hanno il potenziale di migliorare i valori ematici stimolando le normali funzioni del midollo osseo.

Il trattamento del sovraccarico di ferro nei pazienti con prognosi favorevole riveste particolare importanza.

Trasfusione - Eritrociti

Il livello target di emoglobina che è desiderabile mantenere mediante le trasfusioni di eritrociti è 80-100 g/l. Tuttavia, la soglia trasfusionale deve essere stabilita in funzione della situazione individuale. Numerosi pazienti sviluppano una buona tolleranza a valori di emoglobina inferiori a 80 g/l. Per contro, pazienti anziani e quelli con comorbidità mostrano una ridotta tolleranza all'anemia.

Dopo un TCSE allogenico, tutti i prodotti trasfusionali cellulari devono essere irradiati per l'intera durata della vita del paziente.

Trasfusione – Trombociti e granulociti

Nel corso di una terapia attiva, le trasfusioni profilattiche di piastrine vengono somministrate ai pazienti senza rischi emorragici addizionali se la conta piastrinica scende al di sotto di $10 \times 10^9/l$. Le trasfusioni rappresentano un'opzione per i pazienti in BSC solo in caso di emorragia rilevante. Le infezioni febbrili meritano par-

ticolare attenzione, poiché sono accompagnate da un aumento del consumo piastrinico. La decisione di ricorrere alla trasfusione profilattica di piastrine deve essere presa individualmente.

Le trasfusioni di granulociti non sono raccomandate nei pazienti con SMD.

Tabella 3. Definizione modificata dell'IPSS per le SMD di nuova diagnosi [5]. Il rischio individuale IPSS può essere calcolato aggiungendo i valori del punteggio riguardanti la percentuale blasti nel midollo osseo, il numero di citopenie e i gruppi di rischio citogenetico.

Blasti nel midollo osseo	Numero di citopenie	Gruppo di rischio citogenetico cariotipo	Punteggio IPSS	
<5%	0-1	Basso normale, -Y, del(5q) o del(20q) come anomalie isolate	0	
5-10%	2-3	Intermedio tutte le altre anomalie	0,5	
-	-	Elevato ≥3 anomalie o anomalie del cromosoma 7	1,0	
11-20%	-	-	1,5	
21-30%	-	-	2,0	
Punteggio complessivo (somma dei precedenti punteggi IPSS)	Gruppo di rischio IPSS	Sopravvivenza mediana (nessuna terapia)	Progressione in LAM 25% (nessuna terapia)	
0	Basso	LOW	5,7 anni	9,4 anni
0,5-1	Intermedio I	INT-1	3,5 anni	3,3 anni
1,5-2	Intermedio II	INT-2	1,1 anni	1,1 anni
≥2,5	Elevato	HIGH	0,4 anni	0,2 anni

Citopenia: piastrine <100000/μl, emoglobina <10 g/dl, ANC <1500/μl; citogenetica: rischio basso, intermedio o elevato.

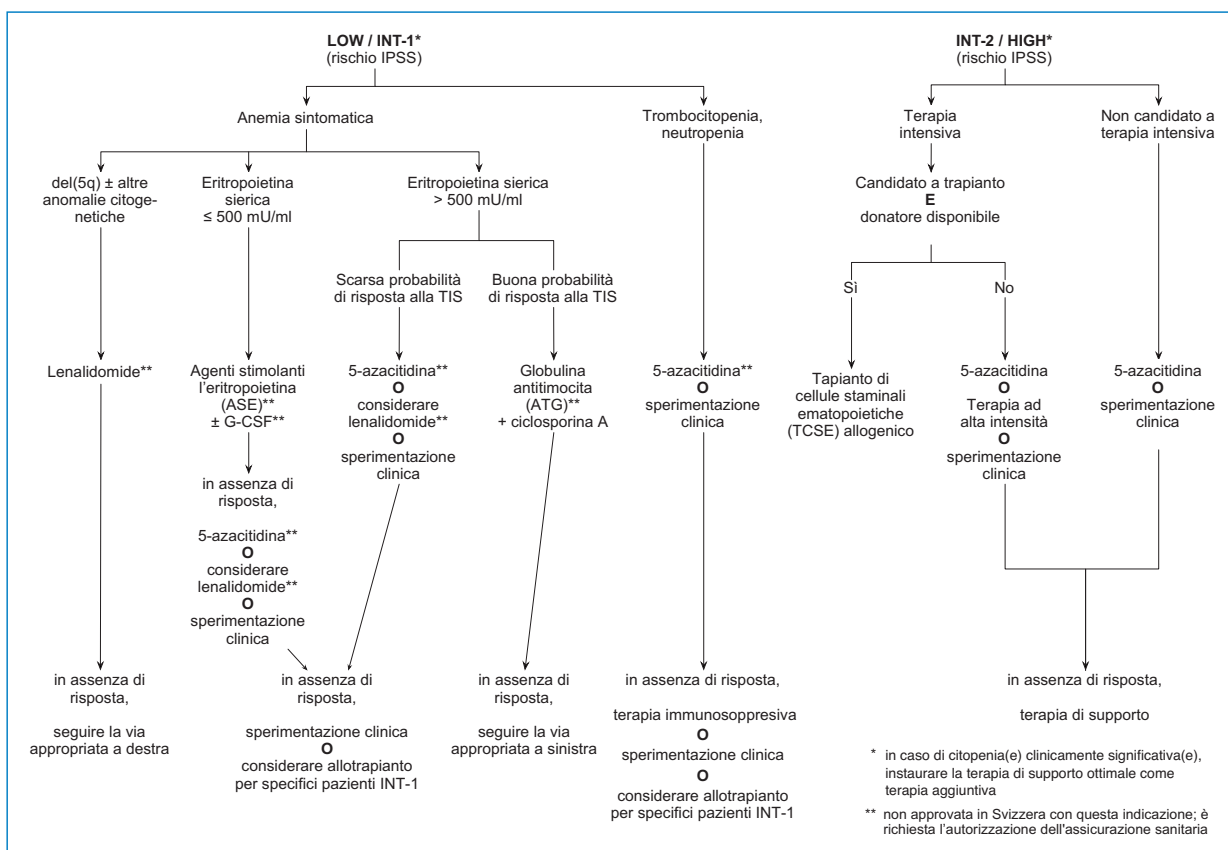


Figura 2

Linee guide dell'NCCN per la terapia delle SMD [v.1.2010, MDS-5 e MDS-6 della ref. 6]. Per la Svizzera gli autori raccomandano una soglia d'eritropoietina sierica più bassa, cioè 300 mU/ml (terapia immunosoppressiva [TIS]).

Fattori di crescita

Si può considerare la terapia con ASE nei pazienti che presentano livelli di emoglobina inferiori a 100 g/l e di eritropoietina sierica inferiori a 300 mU/ml. La dose richiesta nella SMD è superiore a quella per l'anemia renale. Si osserva una risposta agli ASE in circa un terzo dei pazienti con SMD. Al fine di minimizzare il rischio di complicanze tromboemboliche e altre complicanze, i livelli target di emoglobina dopo il trattamento con ASE non devono superare 110 g/l. Si deve sospendere la terapia in assenza di una risposta dopo 4–8 settimane. Per nostra esperienza, i pazienti con livelli di eritropoietina sierica >300 mU/ml rispondono raramente ad un trattamento con ASE.

La terapia con G-CSF non rientra nel protocollo di trattamento della neutropenia grave nella SMD. I pazienti affetti da SMD con livelli di neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$ sono candidati alla terapia con G-CSF in presenza di infezioni ricorrenti. La dose e la frequenza di somministrazione di G-CSF deve essere determinata individualmente; in numerosi pazienti 1–3 iniezioni alla settimana possono rivelarsi sufficienti.

In Svizzera, gli ASE e il G-CSF non sono autorizzati per la terapia di supporto nei pazienti con SMD; ne consegue che l'assicurazione sanitaria deve approvare la somministrazione del fattore di crescita prima del trattamento.

Anche gli androgeni come il danatrolo possono ridurre la dipendenza dalle trasfusioni. In casi specifici, basse dosi di steroidi possono rivelarsi utili contro i sintomi di reazioni infiammatorie.

Ferrochelazione

I pazienti necessitanti trasfusioni croniche sviluppano col tempo un sovraccarico di ferro con conseguente danno agli organi (cuore, fegato, ghiandole endocrine). La decisione di ricorrere alla ferrochelazione deve basarsi sull'aspettativa di vita del paziente e sulla necessità di trasfusioni di emazie. I candidati sono principalmente i pazienti presentanti SMD ai rischio

La SMD è caratterizzata dalla paradossale coesistenza nel midollo osseo di anomalie della «crescita» e della «morte»

basso (sopravvivenza mediana di 3–6 anni), nonché i candidati al trapianto di midollo. Occorre considerare la terapia non appena i pazienti hanno ricevuto le ultime 20 unità

di trasfusione di emazie o in presenza di livelli di ferritina sierica superiori a 1000 $\mu g/l$. Le soglie e i benefici della terapia ferrochelante sono discussi controversamente. Le medicamentose vecchie deferasamina (schema d'infusione sottocutanea) e deferiprone (rischio di neutropenie gravi) rappresentano le ferrochelanti disponibili. Oggigiorno, nella maggior parte dei pazienti, la terapia di prima scelta è il deferasirox assunto per via orale una volta al giorno. In corso di terapia, i livelli sierici di ferritina vanno monitorati ogni tre mesi.

Agenti antinfettivi

La neutropenia e le disfunzioni granulocitarie rendono i pazienti con SMD vulnerabili alle infezioni batteriche,

a germi Gram-positivi e Gram-negativi così come a quelle fungine. In presenza di infezioni febbrili nei pazienti con una conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/l$, occorre instaurare una terapia empirica con antibiotici a largo spettro. Se la febbre persiste, si deve escludere un'aspergillosi invasiva mediante TAC.

Le vaccinazioni contro il virus dell'influenza o il virus varicella-zoster devono essere prese in considerazione in base alle rispettive linee guida. Una terapia antibiotica profilattica può rivelarsi utile in alcuni pazienti con infezioni ricorrenti e neutropenia.

Trattamento della citopenia (pazienti a rischio LOW e INT-1)

Le raccomandazioni dell'NCCN (fig. 2) per i pazienti a basso rischio (IPSS: LOW e INT-1) propongono che la terapia di prima linea, nonché quelle delle linee successive, siano adattate in base alla risposta alla terapia precedente [6]. In ogni caso, tali decisioni devono basarsi sulla gravità della malattia ematologica e sulle condizioni del paziente. Occorre inoltre valutare se l'alterazione dello stato del paziente è reversibile e se essa è imputabile alla malattia stessa – nella speranza di una sua reversibilità dopo aver trattato la SMD – oppure ad altre comorbidità che possono persistere e che necessitano egualmente di essere trattate. Si deve considerare il TCSE in specifici pazienti con SMD che non rispondono alla terapia.

Le terapie che devono essere discussi comprendono gli immunosoppressori e gli agenti modificanti la risposta biologica, le forme più lievi di chemioterapia, nonché gli inibitori della metiltransferasi (IMT) di recente sviluppo.

La terapia sintomatica dell'anemia dipende dalla valutazione citogenetica e dai livelli di eritropoietina sierica, nonché dalla risposta a qualsiasi tentativo di trattamento (fig. 2); vedi «Terapia di supporto ottimale» (Best Supportive Care [BSC]).

Terapia immunosoppressiva (TIS)

Occorre considerare la globulina antitimocita (ATG) e la ciclosporina A (CSA) come terapia di prima linea in pazienti di età inferiore a 60 anni, presentanti midollo osseo ipocellulare e anemia sintomatica associati a livelli di eritropoietina superiori a 300 mU/ml. La presenza di antigene HLA-DR15, di un clone EPN o di una anomalia cromosomica (ad es. trisomia 8) possono egualmente essere criteri di selezione. Alla luce del fatto che questa terapia aggrava le citopenie, essa deve essere effettuata solo in centri specializzati.

Terapia immunomodulante

La lenalidomide rappresenta la terapia di prima linea dell'anemia sintomatica nella SMD con delezione 5q, senza eccesso di blasti e con o senza anomalie citogenetiche associate.

La lenalidomide viene somministrata a dosi di 10 mg/die in cicli di 21 giorni ogni quattro settimane. Può indurre citopenie, che richiedono riduzioni di dose. In Svizzera, la lenalidomide (Revlimid®) è stata designata come «farmaco orfano» per il trattamento della SMD dalla Swissmedic, ed è soggetta a rimborso dall'assicu-

razione sanitaria obbligatoria («OKP») esclusivamente con il consenso del medico esaminante indipendente designato dall'assicuratore («Vertrauensarzt»).

Terapia epigenetica

È possibile far uso degli agenti ipometilanti (ad es. 5-azacitidina) nei pazienti presentanti una malattia progressiva a basso rischio o nei pazienti refrattari alle altre terapie, come riportato nella tabella 3 (che definisce un «gruppo ad alto rischio» all'interno di questa categoria). Sono in fase di sviluppo nuovi approcci terapeutici alternativi, ad es. con gli inibitori delle istone deacetilasi (*histone deacetylase inhibitor [HDACI]*), ad es. l'acido valproico o il vorinostat.

Trattamento dell'evoluzione in leucemia (pazienti a rischio INT-2 e HIGH)

I pazienti che presentano una malattia avanzata possono rispondere ad una chemioterapia di tipo anti-leucemico, con tassi di remissione segnalati che raggiungono il 40–60%. Raramente queste remissioni perdurano per diversi anni e la maggior parte dei pazienti recidiva dopo un periodo variabile di tempo. Un trattamento palliativo citoriduttivo con idrossiurea, etoposide, idarubicina o arabinoside citosina (Ara-C) è comunemente usato. Come per il trapianto di cellule staminali, l'età e le comorbilità influenzano in modo sostanziale l'indicazione e il tasso di successo di una terapia ad alta intensità.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Il TCSE allogeneico è il caposaldo della terapia intensiva nei pazienti a rischio più elevato (IPSS: INT-2 e HIGH). Le raccomandazioni dell'NCCN (fig. 2) stabiliscono che la decisione di ricorrere a terapie intensive deve basarsi sia sulle condizioni cliniche individuali (età, comorbilità, tolleranza agli effetti avversi) che sulla disponibilità di un donatore idoneo [6].

In tutti i pazienti con SMD, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche rappresenta l'unica opzione terapeutica curativa. Il TCSE allogeneico è il trapianto effettuato più frequentemente, sebbene sia pure possibile eseguire trapianti autologhi (sperimentali) in pazienti giovani selezionati.

Terapia epigenetica

Gli agenti ipometilanti – ad es. 5-azacitidina, un inibitore della metiltransferasi che ha dimostrato di ridurre il potenziale leucemico e di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con SMD [9] – rappresentano una terapia di prima linea nei pazienti con eccesso di blasti e/o anomalie cariotipiche complesse, e possono essere

impiegati anche nei pazienti con sola bicitopenia. Viene somministrata in almeno quattro cicli (per via sottocutanea di 75 mg/m² per 7 di 28 giorni). Una risposta completa o parziale può richiedere più di quattro cicli di trattamento. La 5-azacitidina è l'unico agente ipometilante approvato in Svizzera.

Aspetti farmaco-economici

Ad alcuni pazienti anziani sembra che vengano negate le terapie moderne adeguate per questioni di costo e/o rimborso. È evidente che i nuovi farmaci, quali 5-azacitidina, lenalidomide, ATG, ASE e fattori di crescita, sono costosi. Tuttavia, anche mantenere un paziente in BSC, ivi comprese le trasfusioni di emazie e piastrine, nonché la terapia ferrochelante, si rivela costoso e non necessariamente meno oneroso per il servizio sanitario. Le cifre esatte di confronto costo-efficacia sono difficili da calcolare e non sono disponibili in Svizzera. Un altro aspetto importante sta nel fatto che una ridotta necessità di trasfusioni permetterà anche di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Contributo degli autori

JP ha presieduto il Comitato svizzero di consensus sulla SMD. Tutti gli autori hanno contribuito alla creazione di questo manoscritto e offerto il loro appoggio alla sua redazione.

Tutti gli autori hanno letto ed approvato il manoscritto finale.

Letteratura raccomandata

- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1872–85.
- Brunning R, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic Syndromes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed: IARC Press; 2008. p. 88–103.
- The NCCN Myelodysplastic Panel. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes*. Journal [serial on the Internet]. 2009: Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. 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(3):223–32.

La bibliografia numerata completa è disponibile all'indirizzo www.medicalforum.ch.

Corrispondenza:

Prof. Jakob R. Passweg
Service d'Hématologie
Département médecine interne
Hôpital Universitaire de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
jakob.passweg@hcuge.ch