



PSDTA Sindromi Mielodisplastiche

Allegato 2 : Percorso terapeutico

**A cura del Gruppo di Studio
Leucemie Acute e
Mielodisplasie
Rete Oncologica del Piemonte e Valle
d'Aosta
Anno di pubblicazione 2025**

PERCORSO TERAPEUTICO

Terapia

La terapia delle MDS è spesso una terapia che mira a correggere il sintomo correlato all'insufficienza midollare mantenendo i valori di emoglobina entro livelli accettabili e riducendo il rischio emorragico. Per correggere l'anemia (Hb < 10g/dl), in pazienti affetti SMD con bassa percentuale di cellule immature midollari (<5% di blasti), è indicato l'uso di fattori di crescita eritrocitari (eritropoietina ricombinante umana, rHuEPO). rHuEPO risulta particolarmente efficace in presenza di livelli sierici basali di Epo < 200 mU/ml ed è controindicata se Epo basale > 500 mU/ml. Le trasfusioni di emazie concentrate sono indicate per il trattamento dell'anemia (Hb < 8 gr/dl o Hb < 9 gr/dl in caso di pazienti cardiopatici o broncopneumopatici). Le trasfusioni di concentrati piastrinici sono utilizzate in caso di grave piastrinopenia sintomatica (PLTS <10000 o diatesi emorragica). G-CSF se neutrofili <500/ul: impiego "off label", da considerarsi in casi molto selezionati (pazienti gravemente neutropenici con infezioni gravi come sepsi, polmonite, febbre persistente). Terapia antibiotica per la profilassi (in casi selezionati) ed il trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici.

Terapia con immunomodulatori

I farmaci immunomodulatori si sono dimostrati utili nel trattamento delle MDS.

La lenalidomide è attualmente il farmaco di scelta per la sindrome mielodisplastica con delezione del braccio lungo del cromosoma 5. Lenalidomide è approvata dall'AIFA per il trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche.

Il Luspatercept, un agente di maturazione eritroide, è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante β (TGF- β). Luspatercept è approvato da AIFA per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina.

Terapia con farmaci ipometilanti

L'ipermetilazione di sequenze specifiche del DNA è implicata nella patogenesi delle MDS modulando lo stato trascrizionale dei geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare e dell'apoptosi (morte cellulare programmata). L'evidenza che le modificazioni epigenetiche riscontrate nelle MDS sono potenzialmente reversibili ha aperto la strada per l'utilizzo in terapia di farmaci demetilanti (Decitabina e Azacitidina). Sono candidati ad una terapia con farmaci ipometilanti i pazienti con MDS a rischio IPSS intermedio 2 o alto, senza disordine mieloproliferativo, non candidabili a trapianto allogenico oppure che sono candidabili ma in attesa della disponibilità di un donatore.

Trapianto di midollo o cellule staminali periferiche

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) rappresenta l'unica terapia in grado di indurre una remissione a lungo termine nei pazienti con mielodisplasia. Questo trattamento, tuttavia è attuabile in una minoranza dei casi, giacché l'età media dei pazienti alla diagnosi è superiore a 70 anni. L'HSCT è indicato nei pazienti giovani (età < 70 anni) affetti da MDS a rischio intermedio-2 o alto secondo IPSS, con disponibilità di un donatore HLA-compatibile. Un trattamento chemioterapico di induzione prima del trapianto (seguendo gli schemi in uso per le leucemie acute mieloidi) è indicato solo nei casi con conta blastica elevata all'aspirato midollare. L'opzione trapiantologica può essere valutata anche nei soggetti a basso rischio, giovani, trasfusione-dipendenti, con anomalie citogenetiche o blastosi midollare > 5%.

Terapia con immunosoppressori

In considerazione delle evidenze sperimentali che indicano che reazioni di tipo autoimmunitario mediate da cloni di linfociti T possono contribuire al quadro di citopenia, nelle MDS possono essere impiegati trattamenti immunosoppressivi con steroidi ad alte dosi, ciclosporina e globulina antilinfocitaria. Tale terapia è proponibile nei soggetti a basso rischio, di età < 60 anni, con midollo ipoplastico, assenza di anomalie citogenetiche, presenza dell'antigene HLA-DRB1-15 e non candidabili al trapianto.

Complicanze

Le più frequenti complicanze in corso di MDS sono:

- Infezioni, nei pazienti con neutropenia severa
- Sovraccarico marziale, dovuto all'accumulo di ferro trasfusionale che i pazienti affetti da MDS possono sviluppare. Può manifestarsi con disfunzione d'organo per deposito del ferro in eccesso (cuore, fegato, tiroide, pancreas). I livelli sierici di ferritina vanno monitorizzati nel follow-up, in quanto espressione del sovraccarico tissutale di ferro
- Evoluzione in LAM, che si verifica in tempi e percentuali che dipendono dalla stratificazione prognostica IPSS di base. Il tempo di progressione in LAM è tanto più rapido quanto più alto è lo score: entro 9 mesi nel 25% dei pazienti con alto rischio IPSS-R e 10 anni nel 25% dei pazienti a basso rischio.

Terapia delle complicanze

- antibiotici per la profilassi ed il trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici.
- Ferrochelazione per ridurre il sovraccarico di ferro derivante dal supporto trasfusionale. È indicata nei pazienti politrasfusi con aspettativa di vita sufficientemente lunga. Può essere eseguita per via infusione (Deferoxamina), o mediante l'assunzione di farmaci per via orale (Deferasirox).

Le linee guida SIE, SIES, GITMO, pongono le seguenti indicazioni alla ferrochelazione:

- Pazienti con MDS a basso rischio trasfusione dipendenti
- Pazienti che hanno ricevuto almeno 20 unità di emazie
- Pazienti con MDS ad alto rischio se candidati al trapianto

Qualora vi fosse disponibilità di trial clinici è auspicabile che pazienti candidabili vi abbiano accesso