

haematologica

b

journal of  
hematology

ISSN 0390-6078

volume 87  
suppl. to no. 3  
march 2002

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

supplement to n. 3

La terapia delle  
sindromi  
mielodisplastiche  
Linee guida basate su  
evidenza e consenso



haematologica

**b**

journal of  
hematology

ISSN 0390-6078

volume 87  
suppl. to no. 3  
march 2002

published by the  
ferrata-storti  
foundation,  
pavia, italy

supplement to n. 3

La terapia delle  
sindromi  
mielodisplastiche  
Linee guida basate su  
evidenza e consenso

**official organ of**

AEHH (*Spanish Association of Hematology and Hemotherapy*)

AIEOP (*Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology*)

SETH (*Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis*)

SIE (*Italian Society of Hematology*)

SIES (*Italian Society of Experimental Hematology*)

SISST (*Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis*)

**editor-in-chief**

Mario Cazzola (Pavia)

**deputy editors**

Carlo Brugnara (Boston), Paolo G. Gobbi (Pavia), Francesco Lo Coco (Roma), Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

**scientific societies committee**

Michele Bacarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Giuseppe Basso (Padova, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martinez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy), Stefano Sacchi (Modena, Italian Society of Experimental Hematology), Francesco Violi (Roma, Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis)

**consulting editors**

Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Andrea Bacigalupo (Genova), Carlo L. Balduini (Pavia), Giovanni Barosi (Pavia), Yves Beguin (Liège), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Javier Batlle Fonrodona (La Coruña), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem), Mario Boccardo (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Gianluca Gaidano (Novara), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid), Guglielmo Mariani (Palermo), Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Raymond Powles (London), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Paolo Rebutta (Milano), Gilles Salles (Lyon), Guillermo F. Sanz (Valencia), Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Neal S. Young (Bethesda), Emanuele Zucca (Bellinzona)

**editorial office**

Gaetano Bergamaschi, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana. Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali



## disclaimer

Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publishers, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

## editorial policy

**Haematologica** – Journal of Hematology (ISSN 0390-6078) is owned by the Ferrata Storti Foundation, a non-profit organization created through the efforts of the heirs of Professor Adolfo Ferrata and of Professor Edoardo Storti. The aim of the Ferrata Storti Foundation is to stimulate and promote the study of and research on blood disorders and their treatment in several ways, in particular by supporting and expanding Haematologica. The journal is published monthly in one volume per year and has both a paper version and an online version (Haematologica on Internet, web site: <http://www.haematologica.ws>). There are two editions of the print journal: 1) the international edition (fully in English) is published by the Ferrata Storti Foundation, Pavia, Italy; 2) the Spanish edition (the international edition plus selected abstracts in Spanish) is published by Ediciones Doyma, Barcelona, Spain.

The contents of Haematologica are protected by copyright. Papers are accepted for publication with the understanding that their contents, all or in part, have not been published elsewhere, except in abstract form or by express consent of the *Editor-in-Chief* or the *Executive Editor*. Further details on transfer of copyright and permission to reproduce parts of published papers are given in Instructions to Authors. Haematologica accepts no responsibility for statements made by contributors or claims made by advertisers.

Editorial correspondence should be addressed to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)).

## subscription information

### *International edition*

All subscriptions are entered on a calendar-year basis, beginning in January and expiring the following December. Send subscription inquiries to: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 Fax: +39-0382-27721 - E-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)). Payment accepted: major credit cards (American Express, VISA and MasterCard), bank transfers and cheques. Subscription rates, including postage and handling, are reported below. Individual subscriptions are intended for personal use.

Rates for 2002	Institutional	Personal
Print edition		
Europe	Euro 350	Euro 150
Rest of World (surface)	Euro 350	Euro 150
Rest of World (airmail)	Euro 400	Euro 200
Countries with limited resources	Euro 35	Euro 25
Haematologica on Internet		
Worldwide	Free	Free

### *Spanish print edition*

The Spanish print edition circulates in Spain, Portugal, South and Central America. To subscribe to it, please contact: Ediciones Doyma S.A., Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (Phone: +34-93-4145706 – Fax +34-93-4144911 – E-mail: [info@doyma.es](mailto:info@doyma.es)).

### *Change of address*

Communications concerning changes of address should be addressed to the Publisher. They should include both old and new addresses and should be accompanied by a mailing label from a recent issue. Allow six weeks for all changes to become effective.

### *Back issues*

Inquiries about single or replacement copies of the journal should be addressed to the Publisher.

### *Advertisements*

Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (Phone: +39-0382-531182 – Fax: +39-0382-27721 – E-mail: [mikimos@haematologica.ws](mailto:mikimos@haematologica.ws)).



16 mm microfilm, 35 mm microfilm, 105 mm microfiche and article copies are available through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.



## instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)  
 web: <http://www.haematologica.ws>

**Haematologica** [print edition (ISSN 0390-6078) and online edition (ISSN 1592-8721)] publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology.

**Review and Action.** Submission of a paper implies that neither the article nor any essential part of it has been or will be published or submitted for publication elsewhere before appearing in **Haematologica**. Each paper submitted for publication is first assigned by the Editors to an appropriate Associate Editor who has knowledge of the field discussed in the manuscript. The first step of manuscript selection takes place entirely inhouse and has two major objectives: a) to establish the article's appropriateness for **Haematologica's** readership; b) to define the manuscript's priority ranking relative to other manuscripts under consideration, since the number of papers that the journal receives is greater than that which it can publish. If the editors judge that a manuscript contains no new information, or it does not adhere to the relevant standards for reporting, or is poorly written, they will proceed to a quick rejection. The remaining articles are reviewed by at least two different external referees (second step or classical peer-review). After this peer evaluation, the final decision on a paper's acceptability for publication is made by an Associate Editor in conjunction with one of the Editors, and this decision is then conveyed to the authors.

**Time to publication.** **Haematologica** strives to be a forum for rapid exchange of new observations and ideas in hematology. As such, our objective is to review a paper in 3 weeks and communicate the editorial decision by e-mail within one month of submission. **Haematologica** strongly encourages authors to send their papers via Internet.

Submit papers to:  
<http://www.haematologica.ws/submission>

or via surface mail to:  
 the Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy

Also, you can use our e-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)  
 and send files as attachments.

**Manuscripts** should be prepared according to the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, N Engl J Med 1997; 336:309-15 (also available from URL: <http://www.icmje.org>). Manuscripts delivered by regular mail should be sent in triplicate to facilitate rapid reference. In order to accelerate processing, author(s) should also enclose a 3.5" diskette (Windows or Macintosh) containing the manuscript text; if the paper includes computerized graphs, the diskette should contain these documents as well. Computer programs employed to prepare the above documents should be listed (see *Detailed instructions for electronic submission*).

**Original papers** should normally be divided into an abstract, introduction, design and methods, results, discussion and references. The first page of the manuscript must contain: (a) title, name and surname of the authors; (b) names of the institution(s) where the research was carried out; (c) a running title of no more than 50 letters; (d) acknowledgments; (e) the name and full postal address of the author to whom correspondence regarding the manuscript as well as requests for abstracts should be sent; (f) three to five key words. To accelerate communication, phone, fax number and e-mail address of the corresponding author should also be included. All persons designated as authors should qualify for authorship: for details about this please see the criteria listed at URL: <http://www.icmje.org>. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to (a) conception and design, or analysis and interpretation of data; and to (b) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and on (c) final approval of the version to be published. All three conditions must be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author. As of January 1st, 2002, Haematologica has decided to enforce its authorship rules: no more than 12 names will be listed under the title; other names will appear in the Acknowledgments or in an ad hoc Appendix. The second page should carry an informative abstract of no more than 250 words which should be intelligible without reference to the text. Original paper abstracts must be structured as follows: background and objectives, design and methods, results, interpretation and conclusions.

**Scientific Letters** should be no longer than 750 words (a word count should be included by the Authors), can include one or two figures or tables, and should not contain more than ten strictly relevant references. Letters should be signed by no more than six authors.

**Review articles** are welcome provided that they carry new information to the reader and not simply a general, dull overview. We favor *Decision Making and Problem Solving* papers, which may include meta-analyses, consensus statements, guidelines, recommendations or position papers by scientific societies or groups. Updates on molecular basis of disease and on recent advances in molecular biology are very welcome.

**Additional papers** may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images (published in the print edition until 2001), educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

**References** should be prepared strictly according to the Vancouver style (for details see: N Engl J Med 1997; 336:309-15, also available from URL: <http://www.icmje.org>). References must be numbered consecutively in the order in which they are first cited



## instructions to authors

For any additional information, the scientific staff of **haematologica** can be reached through:  
**haematologica**, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy.  
 Tel. +39.0382.531182  
 Fax +39.0382.27721  
 e-mail: [office@haematologica.ws](mailto:office@haematologica.ws)  
 web: <http://www.haematologica.ws>

in the text, and they must be identified in the text by arabic numerals (in parentheses). Journal abbreviations are those of the List of the Journals Indexed, printed annually in the January issue of Index Medicus. List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first six and add et al. Examples of correct forms of references follow (please note that the last page must be indicated with the minimum number of digits):

Journals [standard journal article,<sup>1,2</sup> corporate author,<sup>3</sup> no author given,<sup>4</sup> journal supplement<sup>5</sup>]:

1. Najfeld V, Zucker-Franklin D, Adamson J, Singer J, Troy K, Fialkow PJ. Evidence for clonal development and stem cell origin of M7 megakaryocytic leukemia. *Leukemia* 1988; 2:351-7.
2. Liso V, Molica S, Capalbo S, Pogliani E, Battista C, Brocchia G, et al. Response to fludarabine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients previously treated with chlorambucil as up-front therapy and a CHOP-like regimen as second line therapy. *Haematologica* 2001; 86 :1165-71.
3. The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:242-4.
4. Red cell aplasia (Editorial). *Lancet* 1982; 1:546-7.
5. Karlsson S, Humphries RK, Gluzman Y, Nienhuis AW. Transfer of genes into hemopoietic cells using recombinant DNA viruses [abstract]. *Blood* 1984; 64(Suppl 1):58a.

Books and other monographs [personal authors,<sup>6,7</sup> chapter in a book,<sup>8</sup> published proceeding paper,<sup>9</sup> abstract book,<sup>10</sup> monograph in a series,<sup>11</sup> agency publication<sup>12</sup>]:

6. Ferrata A, Storti E. *Le malattie del sangue*. 2nd ed. Milano: Vallardi, 1958.
7. Hillman RS, Finch CA. *Red cell manual*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis, 1985.
8. Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. In: Jacobs A, Worwood M, eds. *Iron in biochemistry and medicine*, II. London: Academic Press, 1980:363-92.
9. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974:44-6.
10. Bieber MM, Kaplan HS. T-cell inhibitor in the sera of untreated patients with Hodgkin's disease (Abstract). Paper presented at the International Conference on Malignant Lymphoma Current Status and Prospects, Lugano, 1981:15.
11. Worwood M. Serum ferritin. In: Cook JD, ed. *Iron*. New York: Churchill Livingstone, 1980:59-89. (Chanarin I, Beutler E, Brown EB, Jacobs A, eds. *Methods in hematology*; vol 1).
12. Ranofsky AL. *Surgical operation in short-stay hospitals: United States-1975*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785, (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Forthcoming<sup>13</sup> or electronic material<sup>14</sup>:

13. Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.
14. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

*References to personal communications and unpublished data* should be incorporated in the text and not placed under the numbered *References*. Please type the references exactly as indicated above and avoid useless punctuation (e.g. periods after the initials of authors' names or journal abbreviations).

*Galley Proofs and Reprints*. Galley proofs should be corrected and returned by fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will be charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

*Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers*. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.



# La terapia delle sindromi mielodisplastiche

Linee guida basate su evidenza e consenso

table of contents

2002; vol. 87;  
 supplement to no. 3  
 march 2002

(indexed by Current  
 Contents/Life Sciences and in  
 Faxon Finder and Faxon  
 XPRESS, also available on  
 diskette with abstracts)

## La terapia delle sindromi mielodisplastiche

Linee guida basate su evidenza e consenso

<b>Prefazione</b> <i>Sante Tura</i> .....	1
<b>La metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee-guida</b> <i>Giovanni Barosi, Monia Marchetti, Lucio N. Liberato</i> .....	2
<b>Quando iniziare la terapia</b> <i>Mario Cazzola</i> .....	5
<b>Il trapianto allogenico dell'adulto</b> <i>Emilio Paolo Alessandrino</i> .....	7
<b>La chemioterapia AML-like ed il trapianto autologo</b> <i>Sergio Amadori</i> .....	9
<b>L'eritropoietina e i fattori di crescita</b> <i>Alberto Grossi</i> .....	11
<b>La terapia immunosoppressiva nelle sindromi mielodisplastiche</b> <i>Enrica Morra</i> .....	13
<b>Quali terapie non dovrebbero essere raccomandate al di fuori di studi sperimentali nelle displasie emopoietiche?</b> <i>Giuseppe Visani, Alessandro Isidori, Michele Malagola, Pierpaolo Piccaluga, Francesca D'Adamo, Giuliana Leopardi, Mahanaz Shafii, Bouket Erer, Djavid Gaziev</i> .....	15
<b>Quali pazienti con mielodisplasia sono candidati per terapie a base di 5-azacitidina o decitabina?</b> <i>Giuseppe Visani, Alessandro Isidori, Michele Malagola, Pierpaolo Piccaluga, Francesca D'Adamo, Giuliana Leopardi, Mahanaz Shafii, Bouket Erer, Djavid Gaziev</i> .....	17
<b>Il supporto trasfusionale</b> <i>Paolo Rebulla</i> .....	18
<b>Le sindromi mielodisplastiche del bambino</b> <i>Franco Locatelli</i> .....	20



## Prefazione

SANTE TURA

Corrispondenza: Prof. Sante Tura, Dipartimento di Ematologia e Oncologia Medica, Università di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna  
E-mail: tura@med.unibo.it

**L**e sindromi mielodisplastiche sono patologie a diversa etiologia che si sviluppano verosimilmente con meccanismi biologici diversi che si traducono in una clinica e un decorso diversi. Questi disordini ematologici sono accomunati da un midollo osseo displastico, talora più accentuato a livello dell'eritropoiesi, altre volte marcato da difetti maturativi evidenti con o senza eccesso di blasti.

Le numerose e diverse anomalie citogenetiche e molecolari documentano le numerose e diverse strade che conducono le mielodisplasie al quadro leucemico acuto.

L'approccio terapeutico è strettamente legato ai fattori prognostici e all'età del paziente.

Va quindi stabilito quando trattare il paziente e come trattarlo: soltanto terapia di supporto mirata squisitamente al miglioramento della qualità di vita o perseguire con protocolli citotossici l'aumento della sopravvivenza fino alla guarigione? Coniugare rischio malattia e rischio terapia non è semplice in nessuna patologia: se poi questo deve essere fatto impostando il programma terapeutico delle mielodisplasie il compito diventa difficilissimo.

Per questo e per altri motivi abbiamo cercato di preparare delle linee guida utili all'ematologo al quale è affidata la cura di questi pazienti; linee guida che fossero basate sull'evidenza che emer-

ge dalla letteratura medica e sul consenso di un gruppo di esperti sull'argomento. Questi hanno risposto a quesiti e hanno fornito soluzioni di scenari clinici appositamente preparati e hanno commentato i risultati della letteratura. È stato un lavoro lungo, meticoloso e metodologicamente rigoroso. È stato uno sforzo notevole quello che ha portato il gruppo di esperti a scrivere le linee guida.

L'elaborato verrà inviato alla redazione di *Haematologica* e mi auguro che i revisori abbiano a suggerire quanto può migliorare il prodotto della nostra fatica.

Questo augurio penso sia condiviso da tutti gli ematologi italiani che, se vorranno, potranno d'ora in poi contare su uno strumento utile nel lavoro quotidiano.

Spero, infine, che la Società Italiana di Ematologia voglia valutare se queste linee guida hanno la validità scientifica per essere fatte sue e presentate poi alle autorità sanitarie nazionali.

Ringrazio la Dompé Biotec e l'Amgen, le quali, con il loro contributo culturale e con il loro supporto finanziario, hanno reso possibile questa realizzazione.

## La metodologia dell'evidenza e del consenso per le linee guida

GIOVANNI BAROSI, MONIA MARCHETTI, LUCIO N. LIBERATO  
Laboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico  
S. Matteo, Pavia

Corrispondenza: dr. Giovanni Barosi, Laboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia.  
E-mail: barosig@smatteo.pv.it

Le linee guida sono raccomandazioni prodotte mediante metodo sistematico allo scopo di assistere le decisioni di medici e pazienti relativamente all'appropriatezza delle terapie in specifiche situazioni cliniche. La raccomandazione è una categoria prescrittiva di comportamento meno rigida degli standards, che sono vincoli procedurali o di misura per ogni circostanza, ma più rigida delle opzioni, che elencano solo le possibilità decisionali. La forza delle raccomandazioni contenute nelle linee guida deriva dal metodo di produzione e dall'autorevolezza degli esperti che le producono.

Il progetto linee guida per la terapia delle sindromi mielodisplastiche (SMD) è nato con l'avallo della Società Italiana di Ematologia e si è proposto lo sviluppo di raccomandazioni che avessero la forza dell'evidenza e del consenso degli esperti. Il progetto è stato condotto con un processo a molte fasi.

### Organizzazione

Il processo di sviluppo delle linee guida per la terapia delle SMD ha previsto la costituzione di un Comitato di Coordinamento con il compito di organizzare, coordinare e fornire i principi metodologici di sviluppo delle linee guida e di una giuria di 10 esperti, ricercatori e clinici scientificamente e professionalmente coinvolti nelle SMD.

### Strutturazione del dominio

La terapia delle SMD è un dominio di sapere molto vasto; per risolverne la complessità è stato strutturato in domande di tre categorie: orientate al paziente, orientate alle strategie terapeutiche, orientate alla gestione sanitaria della malattia (Tabella 1).

### Revisione sistematica della letteratura

La revisione sistematica della letteratura è una tecnica scientifica efficiente per identificare e sintetizzare l'evidenza sull'efficacia degli interventi terapeutici e permettere di misurare la generaliz-

**Tabella 1. Le domande che formano la struttura delle linee guida per la terapia delle SMD.**

#### *Patient-related questions*

1. Which patient does not need any treatment and can be just followed (wait-watchful strategy)?
2. If not treated on, how should patients with MDS be monitored and managed?
3. What are the appropriate therapies in the patients with MDS older than 75 years?
4. What are the appropriate therapies in the patients with MDS younger than 18 years?
5. What are appropriate therapies in the patients with hypoplastic MDS?
6. What are appropriate therapies in the patients with 5q- syndrome?
7. For which patient should iron chelation therapy recommended?
8. Should MDS secondary to occupational or environmental factors or chemotherapy be treated differently from idiopathic MDS?
9. What are the appropriate therapies in the patients with atypical chronic myeloid leukemia?
10. What are the appropriate therapies in the patients with MDS with refractory cytopenia with trilinear dysplasia?
11. What are the appropriate therapies in the patients with chronic myelomonocytic leukemia?

#### *Therapy-related questions*

1. For which patients immunosuppressives are an appropriate therapy?
2. For which adult/pediatric patients allogeneic stem cell transplantation is an appropriate therapy?
3. For which adult/pediatric patients autologous stem cell transplantation is an appropriate therapy?
4. For which patients demethylating agents are an appropriate therapy?
5. For which patients low-dose melphalan is an appropriate therapy?
6. For which patients leukemia-like chemotherapy is an appropriate therapy?
7. For which patients growth factors and cytokines are an appropriate therapy?
8. For which patients anti-cytokine and anti-angiogenetic agents are an appropriate therapy?
9. For which patients differentiation-inducing agents are an appropriate therapy?
10. For which patients supportive therapy is an appropriate therapy?

#### *Disease management related questions*

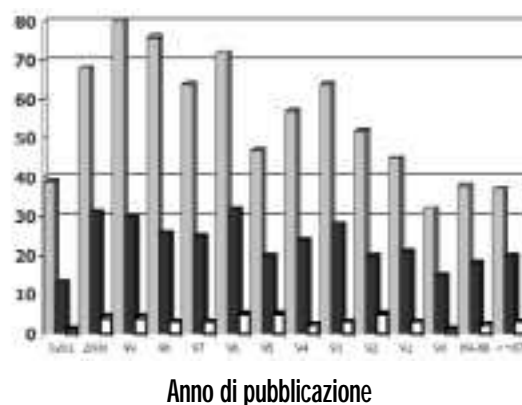
1. Where should a MDS patient be treated?
2. What are the economic aspects involved in the therapy of MDS?
3. What are the quality of life aspects involved in the therapy of MDS?
4. What should the medical profession and general public know about treatment of MDS, and what should be done to increase awareness?
5. What are the key research areas that will improve our knowledge about treatment of MDS

**Tabella 2. Sistema di gradazione dell'evidenza e delle raccomandazioni delle linee-guida.**

Livelli dell'evidenza	
1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Meta-analisi di elevata qualità</li> <li>•Revisioni sistematiche di trial randomizzati</li> <li>•Trial randomizzati con minimo rischio di bias</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Meta-analisi ben condotte</li> <li>•Revisioni sistematiche di trial randomizzati</li> <li>•Trial randomizzati con basso rischio di bias</li> </ul>
1-	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Meta-analisi</li> <li>•Revisioni sistematiche di trial randomizzati</li> <li>•Trial randomizzati con un elevato rischio di bias</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Revisioni sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di coorte</li> <li>•Studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità, con un rischio molto basso di bias e un'elevata probabilità che la relazione identificata sia causale</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Studi caso-controllo o di coorte ben condotti e con un rischio basso di bias e una probabilità discreta che le relazioni identificate siano causali</li> </ul>
2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di bias e che le relazioni identificate siano causali</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Studi non analitici (case reports, serie di casi)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Opinione degli esperti</li> </ul>
Grado delle raccomandazioni	
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Almeno una meta-analisi, revisione sistematica o trial randomizzato che siano di grado 1++ e applicabili direttamente alla popolazione in studio</li> <li>•Una revisione sistematica di trial randomizzati o un corpo di evidenza che consiste principalmente di studi di livello 1+ e che siano direttamente applicabili alla popolazione in studio</li> </ul>
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Un corpo di evidenza che include di studi di livello 2++ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti</li> <li>•Evidenza estrapolata da studi di livello 1+ o 1++</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Un corpo di evidenza che include studi di grado 2+ direttamente applicabili alla popolazione in studio e con risultati consistenti</li> <li>•Evidenza estrapolata da studi 2++</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Evidenza di livello 3 o 4</li> <li>•Evidenza estrapolata da studi di grado 2+</li> </ul>

Da: Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group.

zabilità e la consistenza dei risultati della ricerca e di esplorare le inconsistenze dei dati. Il Comitato di Coordinamento ha raccolto la migliore evidenza disponibile per rispondere ad ogni domanda e si è proposto di assicurare il massimo di copertura degli studi di qualità usando un insieme standard di filtri di ricerca per identificare: linee guida, meta-analisi e revisioni sistematiche; studi clinici controllati e randomizzati; studi osservazionali. Allo scopo di minimizzare i bias ed assicurare una copertura adeguata della letteratura rilevante, la ricerca della letteratura ha usato varietà di fonti: Cochrane Library, Embase, Medline ed Internet. È stata fatta inoltre una ricerca esaminando le referenze bibliografiche negli articoli e fonti addizionali



**Figura 1. Istogramma delle pubblicazioni indicizzate relative alla terapia delle SMD. Vengono indicate in bianco gli studi controllati, in nero le pubblicazioni analizzate durante la revisione sistematica e in grigio il totale delle pubblicazioni (includere review, case reports, abstracts).**

specifiche per l'argomento di revisione. Essendo quello delle SMD un argomento in rapido sviluppo, è stato posto un limite di 20 anni nella ricerca. La revisione della letteratura ha dato un insieme di 776 lavori (Figura 1). Ogni lavoro è stato valutato usando i criteri dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* che ha aggiornato i criteri precedentemente elaborati dall'*AHCPR* (Tabella 2). Per ogni domanda è stata costruita una tabella delle evidenze che riassumeva i lavori pertinenti, la forza dell'evidenza e le caratteristiche dello studio.

#### *Raccomandazioni basate sull'evidenza e sul consenso*

Per ogni domanda fu richiesta una risposta basata sull'evidenza disponibile usando la tecnica di Delphi. La tecnica di Delphi è un metodo per la sollecitazione sistematica e l'aggregazione dei giudizi su uno specifico argomento attraverso questionari sequenziali e attentamente disegnati e sistemi di *feedback* delle opinioni derivate dalle risposte. È quindi un mezzo per aggregare i giudizi di una giuria allo scopo di migliorare la qualità delle decisioni. Le risposte ottenute da questo processo furono discusse mediante la tecnica della *Nominal Group Technique (NGT)* in una serie di 3 Consensus Conference tenutesi a Milano da settembre 2001 a gennaio 2002. La NGT deriva dalle discipline socio-psicologiche e dalle scienze del *manage-*

ment; può essere definita un mezzo creativo e facilitato di *decision making* attraverso il quale i membri della giuria confrontano i loro giudizi per stabilire il corso di azione più appropriato in incontri di discussione guidata e strutturata.

#### *Raccomandazioni basate sugli scenari*

Per le tre domande che furono giudicate più rilevanti dalla giuria in un questionario preliminare (per quale paziente è appropriata una strategia di *aspetta e guarda?*, per quale paziente è appropriato l'allopia di cellule staminali?, per quale paziente è appropriata la chemioterapia ad alte dosi?) è stata usata la tecnica di analisi degli scenari. I parametri rilevanti per la scelta di appropriatezza furono permutati per definire un numero di scenari clinici. I membri della giuria furono istruiti a dare un voto di appropriatezza ad ogni scenario in una scala ordinale di 9 punti, in cui gli scenari estremamente appropriati avevano un voto di 9 e gli sce-

nari inappropriati un voto di 1. Mediante tecniche statistiche fu definito un indice di appropriatezza. Le correlazioni degli indici di appropriatezza con le variabili cliniche permutate negli scenari fu analizzata mediante analisi della varianza e partizionamento ricorsivo. Le preferenze fra le terapie fu analizzata paragonando gli indici medi di appropriatezza di scenari comparabili e quindi è stato sviluppato un algoritmo di trattamento.

Il risultato del processo è una serie articolata di raccomandazioni nelle quali è esplicita la forza prescrittiva che deriva dalla forza dell'evidenza e l'incertezza che deriva da mancanza di conoscenza.

---

#### Bibliografia

1. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review group. *Br Med J* 2001; 323:334-6.

## Quando iniziare la terapia

MARIO CAZZOLA

Università degli Studi di Pavia ed IRCCS Policlinico S. Matteo,  
Pavia

Corrispondenza: Mario Cazzola, Università degli Studi di Pavia ed  
IRCCS Policlinico S. Matteo, 27100 Pavia. E-mail:  
mario.cazzola@unipv.it

La domanda del titolo di questa presentazione si pone tipicamente in tutte le condizioni morbose per le quali sono disponibili strumenti terapeutici di limitata efficacia ed applicabilità e di potenziale pericolosità. Nessuno, infatti, si porrebbe tale domanda di fronte ad un paziente con carenza di vitamina B12 o ad un paziente affetto da leucemia mieloide cronica in fase cronica, che abbia la possibilità e l'intenzione di assumere l'STI 571. Per ottenere la guarigione, il paziente con sindrome mielodisplastica può, invece, contare sul trapianto di cellule staminali allogeniche e sulla chemioterapia aggressiva, entrambe procedure terapeutiche di limitata applicabilità e con elevato rischio di mortalità e/o morbidità. La domanda *quando iniziare la terapia?* è quindi di fondamentale importanza per i pazienti con sindrome mielodisplastica, soprattutto quelli più anziani, in quanto vi è il concreto rischio di peggiorare il loro stato di salute iniziando un trattamento.

Non esistono in Medline® studi clinici prospettici e di lunga durata che abbiano confrontato un atteggiamento terapeutico passivo con uno interventista. Per altro, uno studio di questo tipo difficilmente potrebbe essere oggi approvato da un comitato etico.

Il gruppo di esperti è stato innanzi tutto invitato a rispondere alla seguente domanda: *quale paziente con sindrome mielodisplastica non necessita di alcun trattamento e può essere semplicemente seguito regolarmente (cosiddetta watchful-waiting strategy)?* La risposta è stata la seguente:

*I pazienti che abbiano un buon performance status, un basso rischio di evoluzione sfavorevole a breve termine e nessun fabbisogno trasfusionale non necessitano di alcuna terapia e possono essere semplicemente seguiti nel tempo. Siccome i bambini con sindrome mielodisplastica sono per definizione ad un rischio non basso, essi non rientrano in questa raccomandazione.*

La conclusione di cui sopra è giustificata dal fat-

to che, sulla base dell'IPSS (*International Prognostic Scoring System*),<sup>1</sup> il paziente descritto ha una probabilità mediana di vivere più di 12 anni se la sua età alla diagnosi è inferiore o uguale a 60 anni, oppure di vivere più di cinque anni se la sua età alla diagnosi è superiore a 60 anni.

Sono quindi stati proposti agli esperti 52 scenari composti sulla base delle seguenti variabili:

- età (20-55, 55-65, 65-75, >75 anni)
- rischio IPSS (low, INT-1, INT2/high)
- anemia (lieve = Hb >10 g/dL, moderata = Hb 8-10 g/dL, severa = Hb <8 g/dL o dipendenza dalle trasfusioni)
- performance status (ECOG 0-1, 2, >2)

Non è stata considerata l'influenza della comorbidità sul performance status.

Per ogni scenario è stato chiesto all'esperto se fosse appropriata la strategia *watchful-waiting* e l'appropriatezza è stata espressa come uno score da 1 a 9. Si è altresì stabilito che la terapia di supporto non includesse i fattori di crescita e che fosse esclusa dalla considerazione di appropriatezza. Le risposte sono state analizzate con il metodo CART (*Classification and Regression Tree*), che si basa sulla regressione lineare multipla per definire i *cut-off* utili a disegnare un albero di predizione della variabile dipendente (l'appropriatezza). Il consenso veniva considerato raggiunto quando lo score mediano era <4 oppure >6. Gli scenari per i quali lo score mediano era tra 4 e 6 sono stati discussi in sede di Consensus Conference, ma talora si è mantenuta una discordanza tra le opinioni dei diversi esperti.

Sono state raggiunte le seguenti conclusioni:

- 1) i pazienti di età > 65 anni non necessitano mai di terapie aggressive, e non necessitano nemmeno di altre terapie (quali i fattori di crescita) se l'anemia è lieve/moderata e il rischio di

- evoluzione sfavorevole non è elevato;
- 2) i pazienti anziani (di età > 75 anni) dovrebbero ricevere solo terapia di supporto, oppure fattori di crescita (Epo, G-CSF);
  - 3) i pazienti di età < 65 anni a basso rischio, a decorso stabile e con anemia lieve (e quindi generalmente un buon ECOG) non necessitano di terapia immediata. Fanno eccezione i soggetti di età < 40 anni con citogenetica sfavorevole, che possono essere avviati direttamente a terapie aggressive (trapianto di cellule staminali allogeniche, chemioterapia aggressiva).

Queste conclusioni sono sostanzialmente in accordo con le raccomandazioni di Deeg e Appelbaum,<sup>2</sup> che consigliavano di tenere sotto osservazione i pazienti con anemia refrattaria a rischio citogenetico non elevato e con al massimo una citopenia (ovvero a rischio basso), indipendentemente dall'età e dalla disponibilità di un donatore. Inoltre, le linee guida NCCN<sup>3</sup> raccomandano di trattare con sola terapia di supporto i pazienti di età > 60 anni o con cattivo *performance status*.

---

## Bibliografia

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079-88.
2. Deeg HJ, Appelbaum FR. Hemopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:116-20.
3. [No authors listed] NCCN practice guidelines for the myelodysplastic syndromes. National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)*. 1998; 12:53-80.

## Il trapianto allogenico dell'adulto

EMILIO PAOLO ALESSANDRINO

Dipartimento di Ematologia, Università di Pavia,  
IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

Corrispondenza: Emilio P. Alessandrino, Dipartimento di Ematologia,  
Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia. E-mail: alessan-  
drino@smatteo.pv.it

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è la sola procedura terapeutica in grado di indurre la guarigione nei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica. Questo dato è sostenuto da 45 studi pubblicati su riviste censite che hanno confermato la fattibilità della procedura e la sua efficacia. Sei di questi lavori considerano casistiche numericamente consistenti (>50 pazienti): si tratta di studi eseguiti presso il *Fred Hutchinson Cancer Center* o analisi del Gruppo Europeo per il Trapianto di Midollo Osseo (EBMTG) pubblicati a più riprese sotto forma di studi retrospettivi. Sebbene non esistano studi randomizzati che confrontino pazienti che hanno effettuato il trapianto allogenico e pazienti che hanno eseguito procedure alternative, dagli studi pubblicati si evince che il trapianto allogenico induce la guarigione in almeno un terzo dei pazienti trattati. Questi risultati non sono stati mai osservati con le terapie alternative fino ad oggi proposte.

### La sopravvivenza

Un terzo dei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo e/o di cellule staminali emopoietiche è vivo a quattro anni e la curva di sopravvivenza libera da eventi (ricidiva o morte) si mantiene stabile anche per follow-up più lunghi. La sopravvivenza libera da eventi varia in funzione dell'età del paziente, del sesso, della durata dell'intervallo diagnosi-trapianto, della classe IPSS (*International Prognostic Score System*), del tipo di alterazione cromosomica. La sopravvivenza libera da eventi raggiunge il 73% a 7 anni nei pazienti affetti da anemia refrattaria e per i pazienti a basso rischio o a rischio intermedio 1 del IPSS, la sopravvivenza libera da eventi è mediamente del 60%; nei pazienti ad alto rischio e a rischio intermedio 2 è del 28-30%.

### La mortalità da trapianto

Si verifica mediamente nel 30% dei pazienti (29-68%). Le variabili che influenzano la mortalità da

trapianto (MT) sono: l'età, il sesso del ricevente, la compatibilità HLA donatore-ricevente: nei pazienti di età inferiore a 37 anni viene riportata una MT del 32% contro il 67% per i pazienti di età superiore a 37 anni. Il sesso maschile sembra correlare con una più elevata mortalità, mentre non c'è evidenza che lo stato di remissione al trapianto correli con una significativa riduzione della MT. La MT è più accentuata nei pazienti sottoposti a trapianto da donatore non consanguineo nei quali varia dal 48 al 58%. Le procedure di condizionamento intensivo correlano con una più elevata incidenza di morte da trapianto solo nei pazienti con sindrome mielodisplastica ad alto rischio.

### La recidiva

L'incidenza di recidiva varia dallo 0 al 85% in funzione dello stato della malattia al trapianto (per le varianti ad alto rischio con blasti), del cariotipo, del sottotipo FAB, dell'intervallo diagnosi-trapianto. Una bassa incidenza di recidiva (0-13%) è stata osservata nei pazienti con anemia refrattaria e cariotipo favorevole mentre nei pazienti con anemia refrattaria con eccesso di blasti e nei pazienti con leucemia mielomonocitica cronica sono state riportate incidenze di recidiva superiori al 50%. L'evento GvHD correla con una più ridotta incidenza di recidiva in uno studio dell'EBMT a documentare l'efficacia dell'effetto graft versus leucemia.

### Quali pazienti sono candidati al trapianto di midollo osseo allogenico da consanguineo?

#### Raccomandazioni

- Pazienti di età inferiore o uguale a 55 anni classificati secondo l'IPSS come INT1, INT2 o ad alto rischio sono candidati al trapianto allogenico come terapia di prima linea.
- Pazienti di età inferiore o uguale a 55 anni classificati secondo l'IPSS come basso rischio e con segni di progressione sono candidati al tra-

- Pianto allogenico come terapia di prima linea.
- Pazienti di età inferiore a 40 anni con una classe di rischio IPSS di tipo INT 1, sono candidati al trapianto allogenico dopo un follow-up di almeno tre mesi. Il trapianto viene raccomandato come terapia di prima linea.
- Pazienti di età inferiore a 40 anni con una diagnosi di sindrome mielodisplastica a basso rischio secondo l'IPSS, sono candidati al trapianto allogenico dopo un follow-up di almeno tre mesi in presenza di anemia moderata o severa (Hb inferiore a 10 g/dL) o citogenetica sfavorevole. Il trapianto viene raccomandato come terapia di prima linea.

Per tutti i tipi di trapianto si privilegia l'uso di cellule staminali periferiche.

Si sconsiglia l'uso di condizionamenti intensivi. Per l'associazione busulfano e ciclofosfamide si raccomandano dosi personalizzate di busulfano (livelli plasmatici inferiori a 900 µg/mL). Attualmente l'uso di condizionamenti ad intensità ridotta, sebbene trovi in questo tipo di patologia una possibile razionale applicazione, non può essere raccomandato per la mancanza di studi adeguati.

#### *Il ruolo della chemioterapia pretrapianto*

Il ruolo della chemioterapia pretrapianto non è ben definito. Non c'è dubbio che per i pazienti con sindrome mielodisplastica in trasformazione acuta può essere indicato un tentativo di citoriduzione pretrapianto mentre per i pazienti con sindrome mielodisplastica, indipendentemente dalla fascia di rischio, non c'è attualmente dimostrazione che una chemioterapia pretrapianto possa garantire risultati più soddisfacenti.

#### *Raccomandazioni*

Nei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica il trapianto va prospettato come terapia di prima linea e, attualmente, il ricorso alla chemioterapia pretrapianto non trova una razionale giustificazione.

#### *Il trapianto da donatore non consanguineo*

Il trapianto da donatore non consanguineo, sebbene penalizzato da una elevata mortalità, viene proposto in tutti i pazienti con diagnosi accertata di sindrome mielodisplastica ad alto rischio o a rischio intermedio di tipo 1 e 2 dell'IPSS se di età inferiore a 45 anni, con un accettabile *performance status* e se sprovvisti di un donatore familiare HLA identico. La sopravvivenza libera da eventi (morte o recidiva) varia dal 28 al 35% discostandosi poco da quanto osservato nel trapianto da consanguineo. La mortalità da trapianto varia dal 48 al 58% ed è spesso riconducibile alla elevata incidenza di GvHD. Il rischio di recidiva è del 28% e varia in funzione del sottotipo FAB: risulta più elevato nei pazienti con AREBt rispetto ai pazienti con anemia refrattaria o AREB.

#### *Quali pazienti sono candidati al trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore non consanguineo?*

##### *Raccomandazione*

Il trapianto da non consanguineo va proposto in tutti i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica di età inferiore a 40 anni a rischio INT1, INT2 ed alto rischio.

## La chemioterapia *AML-like* ed il trapianto autologo

SERGIO AMADORI

Cattedra di Ematologia, Università Tor Vergata, Roma

Corrispondenza: Sergio Amadori, Cattedra di Ematologia, Università Tor Vergata, Roma. E-mail: mc7673@mcclink.it

### Razionale

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) condividono con le LAM della età avanzata alcuni aspetti quali ad esempio displasia multilineare, citogenetica sfavorevole e prognosi particolarmente severa. Tali similarità suggeriscono che anche nelle SMD possa essere utile il ricorso ad un trattamento chemioterapico intensivo con l'obiettivo di sopprimere il clone displastico e consentire il ripristino di un'emopoiesi policlonale normale.

### Strategie

La chemioterapia per le SMD ricalca comunemente quella adottata per la LAM. In particolare, l'ARA-C costituisce, in associazione o meno ad altri farmaci e a dosaggi variabili (dosi standard, intermedie od alte), il principale componente dei regimi riportati in letteratura.

### Evidenze

Dalla letteratura è possibile estrapolare un totale di circa 374 pazienti trattati con chemioterapia *AML-like*; l'età mediana cade in un range di 44-71 anni, ma la maggioranza degli studi include pazienti di età superiore a 70 anni. Il follow-up mediano si colloca fra 4 e 17 mesi. ARA-C a dosi standard è stata combinata con fludarabina, idarubicina ed altre antracicline. La RC è stata osservata con una frequenza mediana del 41% (range 19-79%). La OS e la DFS si collocano in un range di 7-15 e 4,5-18 mesi, rispettivamente. La mortalità tossica legata alla procedura terapeutica è risultata estremamente variabile, da 0 a 35%. Le dosi intermedie/alte di ARA-C sono state utilizzate da sole o in combinazione con fludarabina, idarubicina o altre antracicline; 181 sono stati i pazienti trattati con tali modalità. Il *rate* mediano di RC è risultato essere del 62% (48-78%) negli studi in cui ARA-C è stata utilizzata in combinazione. Remissioni citogenetiche sono state riportate nel 41% e nel 68% dei casi in cui ARA-C era associata a zorubicina o topotecan, rispettiva-

mente. La mortalità legata ad emorragie o infezioni è riportata nel 0-10% dei casi, soprattutto nelle associazioni con Fluda o IDA. La OS e DFS hanno una durata mediana di 7-13 mesi e 5-15 mesi, rispettivamente. L'età, il pattern cariotipico e la durata di malattia sono variabili comunemente associate con la prognosi. I pazienti di età inferiore ai 35 anni hanno una prognosi migliore rispetto a quelli di età compresa fra 35-60 anni, e questi a loro volta hanno prognosi migliore rispetto a quelli di età > 60 anni. I pazienti con durata di malattia < 3-6 mesi hanno una frequenza mediana di risposta del 77-86%. Sebbene non vi sia accordo definitivo sul ruolo prognostico del cariotipo, i pazienti con citogenetica favorevole presentano migliori risposte (54-57%) rispetto ai pazienti con anomalie del cromosoma 5 e/o 7. D'altro canto i pazienti con alterazioni cromosomiche si caratterizzano per una più breve durata della risposta rispetto ai controlli con cariotipo normale. Infine, una serie limitata di studi clinici alcuni dei quali randomizzati, hanno esplorato il ruolo dei fattori di crescita emopoietici (G-CSF, GM-CSF) utilizzati in associazione alla chemioterapia *AML-like*, con risultati non conclusivi. L'impiego di agenti revertanti (chinino) in associazione con regimi polichemioterapici convenzionali sembra essere in grado di migliorare la risposta terapeutica nelle forme esprimenti un fenotipo chemoresistente (P-gp+), ma i dati disponibili sono ancora del tutto parziali e necessitano di adeguata validazione.

### Raccomandazioni

La chemioterapia *AML-like* è al giorno d'oggi indicata per pazienti affetti da SMD di età inferiore a 65 anni, con un IPSS score INT-2/Alto sprovvisti di donatore compatibile. Nonostante non sia possibile formulare raccomandazioni certe circa il regime chemioterapico da utilizzare, questo potrebbe includere dosi standard/alte di ARA-C in associazione con un antraciclina o Fluda. Si richie-

de un buon *performance status* per i pazienti di età > 55 anni destinati alla chemioterapia. Pazienti di età < 40 anni, con un IPSS score basso/INT-1 sono anch'essi candidati ad un approccio chemioterapico *AML-like* se la citogenetica è a prognosi sfavorevole. L'associazione con G-CSF/GM-CSF, o con agenti revertanti non è al momento raccomandata.

### Trapianto autologo

La necessità di prolungare la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti in RC, ha spinto alcuni gruppi a verificare la fattibilità e l'efficacia di una terapia sovramassimale con infusione di cellule staminali autologhe. Il razionale biologico nasce dalla dimostrazione di poter indurre remissioni ematologiche policlonali e cariotipicamente normali in pazienti con MDS ad alto rischio sottoposti a chemioterapia intensiva. Le strategie attualmente disponibili consistono nel trapianto di cellule staminali emopoietiche ottenute da midollo o da sangue periferico, con o senza *purging ex vivo*.

Soltanto 2 studi includenti più di 5 casi di SMD definite secondo criteri FAB sono al momento disponibili in letteratura. In entrambi i casi si trattava di soggetti giovani, in RC indotta da chemioterapia intensiva. Wattel ha utilizzato un condizionamento tipo BuCy ottenendo la RC nel 50% dei pazienti; 3 dei 16 che hanno ricevuto cellule autologhe midollari sono morti per cause legate alla procedura. La DFS era di 29 mesi. De Witte ha riportato i dati EORTC relativi a 79 pazienti, fra cui 19 SMD primarie: la DFS è stata del 40% a 2 anni dal trapianto. I pazienti di età < 40 anni avevano una più lunga sopravvivenza.

### Raccomandazioni

I pazienti in RC dopo chemioterapia *AML-like* sono candidati al trapianto autologo con cellule staminali da sangue periferico dopo condizionamento mieloablativo, soprattutto qualora sia stata ottenuta una remissione citogenetica.

## L'eritropoietina e i fattori di crescita

ALBERTO GROSSI

U.O. Ematologia, Policlinico Careggi, Firenze

Corrispondenza: Alberto Grossi, U.O. Ematologia, Policlinico Careggi, Firenze. E-mail: alberto\_grossi@libero.it

La citopenia mono o plurilineare è la principale alterazione di laboratorio delle sindromi mielodisplastiche (MDS). In questo ambito l'anemia è certamente la più frequente e, almeno nelle forme con blasti midollari inferiori al 10% (FAB) o a basso rischio (IPSS), è causa della maggior parte dei sintomi riferiti dai pazienti e contribuisce a ridurre notevolmente la qualità di vita. Il ricorso al trattamento trasfusionale per mantenere adeguati livelli di emoglobina è frequentemente necessario.

Nelle fasi iniziali della malattia la neutropenia (associata spesso ad un difetto funzionale dei neutrofili) e la piastrinopenia hanno una minore incidenza sul comportamento clinico della malattia. La disponibilità di fattori di crescita ricombinanti capaci di agire in maniera abbastanza specifica sulle linee cellulari emopoietiche è stata quindi sfruttata per cercare di correggere la citopenia nelle MDS, nell'ipotesi di riuscire a stimolare la residua emopoiesi non clonale.

### Eritropoietina ricombinante umana

Il rilievo che l'anemia ha nell'insieme del quadro clinico delle MDS ha spinto a valutare il ruolo terapeutico dell'eritropoietina ricombinante (rHuEpo), dando origine ad un cospicuo gruppo di lavori di fase I/II, purtroppo caratterizzati da una grande variabilità di criteri di inclusione (livello di emoglobina, trasfusione-dipendenza, livelli sierici di Epo), di dose e modalità di somministrazione (150 U/kg x 3/sett, 1500 U/kg x 2/sett.), di varia durata (2-6 mesi). La risposta mediana è risultata del 31%.

Sono stati pubblicati due studi di fase III randomizzati contro placebo. Nel primo (Stein et al. 1991)<sup>1</sup> sono stati arruolati 20 pazienti con MDS (RA e RARS) con dosaggio settimanale compreso fra 1600 e 3200 U/kg/sett. e.v.) e risposta in 1/8 pazienti. Nel secondo (Italian Cooperative Group for MDS)<sup>2</sup> 87 pazienti affetti da MDS con blasti <10% ed emoglobina <9 g/dL sono stati randomizzati per ricevere 150 U/kg/die di Epo per 8 set-

timane. La risposta era significativamente più elevata (14/38 vs 3/37; p=0.007). Indici favorevoli di risposta erano la classe RA (risposta 50% vs 5.9%), non trasfusione dipendenza, Epo sierica <200 mU/mL. Predittore di non risposta, un incremento del recettore solubile della transferrina alla quarta settimana < 18% di terapia.

Due metanalisi (Rodriguez et al.<sup>3</sup>; Hellstrom-Lindbergh<sup>4</sup>), che precedono lo studio italiano, avevano concluso per una risposta complessiva alla rHuEpo del 23.5% e del 16.1%, circa il 20% nelle RA e valori più bassi osservati nelle RARS, che però è quella quantitativamente meno rappresentata. Da segnalare che una di queste,<sup>3</sup> ha rilevato risposta elevata (50%) nelle AREB, un dato non riscontrabile in studi successivi. Anche le due metanalisi hanno sottolineato l'importanza del sottotipo FAB e livello sierico di Epo (<250 mU/mL e <200 mU/mL rispettivamente) come elementi predittivi per la risposta terapeutica.

L'insieme dei dati disponibili sul trattamento con rHuEpo permettono di indicare che può essere utilizzata nei pazienti affetti da MDS allo scopo di: a) migliorare l'anemia; b) ridurre o eliminare il supporto trasfusionale; c) miglioramento della qualità di vita negativamente influenzata sia dall'anemia sia dalla necessità trasfusionale.

I pazienti candidati ottimali al trattamento sono quelli 1) con breve storia di malattia, 2) non trasfusione-dipendenza, 3) blasti midollari <10%, 4) Epo sierica <100-200mU/mL.

Non lo sono, invece, soggetti per i quali è indicata la chemioterapia o il trapianto allogenico di midollo (se non nella fase di attesa nei pazienti con forme a basso rischio).

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia dell'associazione rHuEpo + GM-CSF o G-CSF per aumentare la percentuale di risposta. Oltre che sulle cellule mieloidi, recettori per il GM-CSF sono presenti anche su quelle di altre linee cellulari emopoietiche, mentre il target cellulare del G-CSF è più ristretto e il suo prevalente effetto biologico è di stimolo

sulla linea granulocitaria, ma *in vitro* è stato però osservato un effetto sinergico dell'associazione rHuEpo + G-CSF<sup>5</sup>). Dall'analisi complessiva degli studi che hanno utilizzato la combinazione delle due citochine risulta una risposta complessiva del 43%; Hellstrom-Lindberg *et al.*<sup>6</sup> in uno studio randomizzato (G-CSF per 4 settimane seguito dalla combinazione G-CSF + Epo vs rHuEpo per 8 settimane seguita dalla combinazione per 10 settimane) hanno ottenuto una risposta globale del 38%, senza differenze significative fra i due gruppi (50 pazienti totali). Sei pazienti che non avevano risposto alla sola Epo (secondo braccio) avevano ottenuto una risposta con l'associazione dei due fattori. Il livello sierico dell'Epo è risultato un indicatore di risposta anche usando la terapia combinata. Un'analisi della risposta a lungo termine indica un mantenimento dell'efficacia terapeutica a 1-2 anni dall'inizio del trattamento nel 50% dei pazienti arruolati.<sup>7</sup>

Dai dati disponibili non risulta una superiorità dell'associazione rHuEpo + G-CSF (o GM-CSF<sup>8</sup>), rispetto alla sola rHuEpo, se si seguono i criteri indicati sopra. Manca inoltre uno studio randomizzato diretto che metta a confronto la rHuEpo come singolo farmaco e la terapia combinata. Non si può definire un'indicazione – né le caratteristiche del candidato ottimale – del trattamento associato che, al momento, è da considerare solo di uso sperimentale.

#### *GM-CSF e G-CSF come singolo agente*

Nell'unico trial controllato randomizzato è stato valutato l'effetto del GM-CSF (utilizzato in due diverse dosi: 108 mg o 216 mg/die per 8 settimane) sulla neutropenia, anemia, piastrinopenia e progressione di malattia, in 82 pazienti con diverso grado di severità della malattia. Un aumento dei neutrofili è stato ottenuto nel 66% dei pazienti, ma si è osservata una riduzione importante del numero delle piastrine in 22/81. Dall'insieme degli studi risulta anche una non influenza di GM-CSF o G-CSF sulla frequenza delle infezioni e sulla sopravvivenza. Il vantaggio maggiore fra G-CSF rispetto al GM-CSF è la minor frequenza di effetti collaterali (*flu-like syndrome*, febbre, dolori osteo-muscolari) del primo.

Sulla base dell'evidenza disponibile si può concludere che: a) non è identificabile un paziente candidato ad essere trattato con GM-CSF o G-CSF come singolo farmaco; b) l'uso di GM-CSF o G-CSF non migliora o rallenta l'evoluzione clinica della MDS; c) il trattamento con G-CSF o GM-CSF in pazienti severamente neutropenici con infezioni documentate può essere considerato, dopo una valutazione del singolo caso.

#### *G-CSF o GM-CSF e chemioterapia*

È stato proposto l'uso di GM-CSF o di G-CSF in combinazione con chemioterapia (soprattutto l'associazione fludarabina, citosina arabinoside + G-CSF), ma non ci sono studi controllati che ne dimostrino la superiorità rispetto alla sola chemioterapia, per quanto riguarda la riduzione del rischio di infezioni e la minor durata del periodo di ospedalizzazione.

#### *Altri fattori*

Gli studi in cui altri fattori, in particolare IL-3 e IL-6, sono stati utilizzati da soli o in trattamenti combinati non danno alcuna indicazione della possibile utilità del loro impiego nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche.

---

#### Bibliografia

1. Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacological doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1991; 78:1658-63.
2. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998; 103:1070-4.
3. Rodriguez JN, Dieguez JC, Prados D. Erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: meta-analytical study. *Br J Haematol* 1995; 91:254.
4. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89: 67-71.
5. Greenberg PL. In vitro marrow culture studies in the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19:34-8.
6. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte-colony stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92:68-75.
7. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000; 109:367-75.
8. Stasi R, Pagano A, Terzoli E, Amadori. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor plus erythropoietin for the treatment of cytopenias in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1999; 105:141-8.
9. Willemze R, van der Lely NZ, Zwierzina H, Suci S, Solbu G, Gerhartz H, et al. A randomized phase I/II multicenter study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy for patients with myelodysplastic syndromes and a relatively low-risk of acute leukemia. EORTC Leukemia Cooperative Group. *Ann Haematol* 1992; 64:173-80.

## La terapia immunosoppressiva nelle sindromi mielodisplastiche

ENRICA MORRA

Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

Corrispondenza: Enrica Morra, Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano. E-mail: morraenrica@hotmail.com

### Razionale per l'impiego della terapia immunosoppressiva

Nella patogenesi dell'insufficienza midollare che caratterizza le sindromi mielodisplastiche (SMD) è stato ipotizzato il ruolo di meccanismi immunologici.<sup>1-3</sup>

Nel modello patogenetico recentemente proposto<sup>2</sup> sulla base di studi colturali, molecolari e clinici lo sviluppo delle SMD è riconducibile a un processo *multistep* in cui si possono riconoscere 4 fasi: 1) fase pre-SMD; 2) fase precoce della SMD; 3) fase avanzata della SMD; 4) LAM correlata a SMD. Dopo la fase iniziale pre-SMD caratterizzata dal danno dei progenitori emopoietici indotto da mutazioni spontanee o da agenti tossici, nella fase precoce della SMD si realizza una accelerata apoptosi delle cellule staminali emopoietiche. È in questa fase che giocano un ruolo importante fattori estrinseci immunologici e del microambiente. I progenitori danneggiati da mutazioni spontanee o da agenti tossici evocano una risposta immunologica. Come nell'anemia aplastica, l'espansione clonale di una popolazione T induce una mielosoppressione autoimmune che contribuisce alla citopenia della SMD.<sup>4</sup> I cloni T autoreattivi sono verosimilmente diretti sia contro l'emopoiesi displastica sia contro quella normale. La continua sollecitazione autoimmune comporta l'eccessiva liberazione nel microambiente midollare di citochine pro-apoptotiche, prodotte da cellule staminali del clone displastico (TNF- $\alpha$ ) o da cellule stromali (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ ). L'eccesso di apoptosi sarebbe dunque responsabile dell'emopoiesi inefficace e dell'insufficienza midollare delle SMD.

L'evidenza di una mielosoppressione immuno-mediata ha importanti implicazioni terapeutiche.<sup>5</sup> Il recupero della funzione midollare con terapia immunosoppressiva osservato nell'anemia aplastica<sup>6,7</sup> ha fornito il razionale per adottare lo stesso approccio terapeutico nelle SMD in fase precoce. Le basi sperimentali che supportano il ruolo della

terapia immunosoppressiva sono state fornite da studi che hanno evidenziato che la deplezione di linfociti in colture midollari a lungo termine di pazienti con SMD è in grado di aumentare l'emopoiesi *in vitro*.<sup>8,9</sup>

### Strategie di terapia immunosoppressiva

Tre strategie immunosoppressive sono state testate in trials clinici: globulina anti-timociti (ATG), ciclosporina A (CyA) e alte dosi di corticosteroidi (HDC).

Gli obiettivi di queste terapie sono innanzitutto ottenere un miglioramento duraturo delle citopenie e ridurre le trasfusioni di globuli rossi e piastrine quando necessario (evidenza 2-); comunque, il prolungamento della sopravvivenza è un obiettivo che può essere raggiunto (evidenza 2-).

L'evidenza per l'uso di ATG si basa sull'analisi e l'elaborazione dei dati di 5 studi indicizzati con un arruolamento totale di 72 pazienti.<sup>9-13</sup> La più forte evidenza dell'effetto di ATG sulle citopenie e sulla sopravvivenza è costituita da un trial prospettico di fase II inizialmente presentato come studio preliminare in 25 pazienti con SMD trasfusione-dipendenti<sup>10</sup> e pubblicato successivamente in forma completa<sup>11</sup> con 61 pazienti arruolati (evidenza 2+). I pazienti hanno ricevuto ATG alla dose di 40 mg/kg/die per 4 giorni e sono stati valutati per 38 mesi (mediana). Il 33% dei pazienti è diventato trasfusione indipendente entro 8 mesi dal trattamento (mediamente 75 giorni); il 56% dei casi severamente piastrinopenici hanno avuto incremento duraturo della conta piastrinica e il 44% dei pazienti severamente neutropenici hanno ottenuto livelli piastrinici duraturi sopra i 1000/ $\mu$ L. Nel subset dei 41/61 pazienti con IPSS INT-1 i responsivi hanno mostrato a 3 anni una sopravvivenza del 100% ed assenza di progressione di malattia rispetto ad una sopravvivenza del 45% ( $p < 0.0004$ ) e ad una probabilità di progressione di malattia del 51% ( $p = 0.02$ ) nei non responsivi.

La revisione della letteratura sul trattamento con

ciclosporina ha identificato 3 serie di casi (evidenza 2-) con un arruolamento totale di 36 pazienti.<sup>14-16</sup> Trentaquattro casi (94.4%) erano anemie refrattarie e 18 (50%) avevano un midollo ipoplastico. La percentuale di risposte variava dal 55 all'87% dei casi. La presenza dell'allele HLA-DRB1 1501<sup>15</sup> è risultata altamente predittiva di risposta alla terapia immunosoppressiva (evidenza 2-).

La revisione della letteratura sul trattamento con alte dosi di corticosteroidi ha identificato 3 serie di casi indicizzati (evidenza 2-) con un arruolamento totale di 56 pazienti.<sup>17-19</sup> Se si escludono i 27 pazienti che hanno ricevuto alte dosi di corticosteroidi in associazione con altre terapie immunosoppressive, 23 (79.3%) dei restanti 29 avevano una anemia refrattaria. Una risposta (completa o parziale) è stata ottenuta con l'impiego di 1000 mg di metilprednisolone x 3 giorni in 7 dei 23 pazienti con anemia refrattaria (30%) e in nessuno dei 6 con RAEB.

#### Raccomandazioni

Il Panel degli esperti concorda che vi sia una sufficiente evidenza per raccomandare l'uso dell'ATG e della ciclosporina.

Il Panel ha stabilito che i pazienti con SMD a rischio basso o INT-1 eleggibili per terapia e non candidabili a trapianto con cellule staminali emopoietiche, dovrebbero ricevere un ciclo di ATG o di ciclosporina (Grado B). In presenza di un midollo ipoplastico o dell'aplotipo HLA-DRB1 15, l'impiego dell'ATG o della ciclosporina è altamente raccomandato (Grado C). Non è possibile oggi dare raccomandazioni sull'uso di uno dei differenti tipi di ATG (cavallo o coniglio), sulla scelta tra ciclosporina o ATG o sull'impiego di una possibile combinazione di agenti immunosoppressivi.

#### Bibliografia

- Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33: 150-62.
- Rosenfeld C, List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000; 14:2-8.
- Alessandrino EP, Amadori S, Cazzola M, Locatelli F, Mecucci C, Morra E, et al. Myelodysplastic syndromes: recent advances. *Haematologica* 2001; 86:1124-57.
- Young NS. Pathophysiology II: Immune suppression of hematopoiesis. In: Young NS, Alter BP, eds. *Aplastic anemia, acquired and inherited*. Philadelphia:WB Saunders; 1994. p.68-99.
- Cazzola M. Alternative to conventional or myeloablative chemotherapy in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000; 72:134-8.
- Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 303:113-8.
- Young N, Griffith P, Brittain E, et al. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 1988; 72:1861-9.
- Scheid C, Baumann I, Santibanez Koref F, et al. Depletion of lymphocytes increases the in vitro hemopoiesis in long-term marrow cultures (LTBM C) from patients with myelodysplastic syndrome (MDS) implications for the immunosuppressive therapy. *Blood* 1999; 94:390a.
- Molldrem JJ, Jiang Yz, Stetler-Stevenson M, et al. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell repertoire V $\beta$  profiles. *Br J Haematol* 1998; 102:1314-22.
- Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 99: 699, 1997.
- Hellström-Lindberg E, Willman C, Barrett, Sauntharajah Y. Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. *Hematology 2000*, The American Society of Hematology Education Program Book, pag 110-32.
- Tichelli A, Gratwohl A, Wuetsch A, et al. Antilymphocyte globulin for myelodysplastic syndrome? *Br J Haematol* 1988; 68:139-40.
- Biesma DH, Van den Tweel, Verdonck. Immunosuppressive therapy for hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1997; 79:1548-51.
- Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anemias without hypoplastic marrow. *Br J Haematol* 1998; 100: 304-9.
- Okamoto T, Okada M, Yamada S, et al. Good response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndromes having the HLA-DRB1\*1501 allele. *Leukemia* 1999; 84:346-8.
- Catalano L, Selleri C, Califano C, et al. Prolonged response to cyclosporin-A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Haematologica* 2000; 85:133-8.
- Motoji T, Teramura M, Takahashi M, et al. Successful treatment of refractory anemia with high-dose methylprednisolone. *Am J Hematol* 1990; 33: 8-12.
- Enright H, Jacob H, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995; 91: 403-8.
- Motomura S, Motoji T, Okutomi K, et al. Successful treatment of refractory anemia by high-dose methyl prednisolone associated with an increment in CD68-positive cells in bone marrow. *Am J Haematol* 2001; 66:80-8.

## Quali terapie non dovrebbero essere raccomandate al di fuori di studi sperimentali nelle displasie emopoietiche?

GIUSEPPE VISANI, ALESSANDRO ISIDORI, MICHELE MALAGOLA, PIERPAOLO PICCALUGA, FRANCESCA D'ADAMO, GIULIANA LEOPARDI, MAHANAZ SHAFII, BOUKET ERER, DJAVID GAZIEV  
Ematologia, Azienda Ospedale San Salvatore, Pesaro; Istituto di Ematologia ed Oncologia Medica Seragnoli, Bologna

### Premessa

Una delle caratteristiche più evidenti delle displasie emopoietiche è la loro eterogeneità clinica e biologica. La sensazione dell'ematologo è spesso di stare curando malattie differenti comprese sotto lo stesso nome; la recente revisione della classificazione istologica e clinica da parte del WHO, con la conseguente estromissione di due situazioni cliniche – la leucemia mielomonocitica cronica e le anemie refrattarie con eccesso di blasti in trasformazione leucemica – dal gruppo delle displasie, è un ulteriore elemento di supporto a quanto appena sottolineato. Al di là delle valutazioni cliniche, comunque, questa eterogeneità ha suggerito la possibilità di molteplici targets terapeutici, per alcuni dei quali sono in corso di sperimentazione farmaci appartenenti a classi molto diverse. Quale atteggiamento tenere nei confronti di questi nuovi presidi? Vediamo in primo luogo il razionale e gli obiettivi del trattamento per ognuno dei seguenti: talidomide; topotecan; amifostina; embrel; interleukina 3.

### Talidomide

La talidomide possiede una attività anticitochinica, antiangiogenica ed immunomodulante. L'obiettivo è il controllo della crescita del clone displastico mediante la soppressione della stimolazione da parte di citochine, di fattori angiogenetici e un'azione sul *balance* immunologico.

### Embrel

Appartenente alla classe degli anti-TNF, Embrel dovrebbe essere razionalmente impiegato per controllare la crescita del clone tramite la soppressione dell'effetto del TNF.

### Topotecan

Il topotecan, inibitore della topoisomerasi I, inte-

ragisce con l'enzima topoisomerasi I nei suoi rapporti con il DNA e questo può attivare un meccanismo di morte cellulare. La quantità di topo I presente nelle cellule tumorali è superiore al contenuto presente nelle cellule normali, e questo è un ulteriore logico razionale per l'uso di inibitori della topo I.

### Amifostina

È un aminothiolo fosforilato che promuove la crescita e il survival di progenitori emopoietici staminali, sia nel normale, sia nel paziente mielodisplastico. È stato dimostrato nelle CD34 delle mielodisplasie un aumentato stress ossidativo che potrebbe contribuire ad un aumento della morte cellulare programmata. L'amifostina potrebbe agire come un substrato alternativo all'ossigeno riducendo la quantità di addotti al DNA. L'obiettivo del suo uso sarebbe quindi una riduzione della morte cellulare programmata.

### Interleukina 3

L'interleukina 3 è un fattore di crescita multipotente prodotto da cellule T attivate, macrofagi/monociti e cellule stromali. Il razionale per l'uso clinico dell'interleukina 3 nelle mielodisplasie è la possibilità di stimolare una risposta *multilineage*, con produzione di neutrofili, piastrine ed eritrociti, da parte dell'emopoiesi residua normale o di cloni meno displastici.

### Evidenza sulla possibile attività tratta dalla letteratura

#### Talidomide

L'evidenza per l'uso è basata sui dati raccolti in uno studio fase I-II (evidenza 2+) con 73 pazienti arruolati con diagnosi di MDS variabile da basso ad alto rischio. Non è stata ottenuta alcuna remis-

sione completa, ma 16 pazienti hanno ottenuto un miglioramento dei parametri ematologici, con 10 passati dalla trasfusione-dipendenza alla indipendenza. Il basso rischio è risultato associato ad una migliore risposta.

#### *Embrel*

L'evidenza nelle MDS è molto modesta, basandosi su un ridotto numero di casi da rassegne sintetiche; nessuna risposta completa e sporadiche risposte ematologiche.

#### *Topotecan*

L'evidenza per il possibile uso è basata sull'analisi di uno studio fase I-II (evidenza 2+) con un numero totale di 28 pazienti arruolati con diagnosi di MDS ad alto rischio. La percentuale di remissione completa è stata del 36%, ma con una breve durata media di sopravvivenza (10.5 mesi), e una mortalità durante la terapia di induzione non ridotta (20%).

#### *Amifostina*

L'evidenza è derivata dall'analisi dei dati di 11 studi (evidenza da 2- a 3) con un numero totale di

131 pazienti arruolati. Molti pazienti erano a basso rischio o a rischio INT-1 e sia i modi di somministrazione, sia le risposte ematologiche sono risultati eterogenei. Non è stata ottenuta alcuna remissione completa e una risposta ematologica è stata osservata in una percentuale di pazienti variabile dal 0% (e questo in più studi!) al 66%.

#### *Interleukina 3*

L'evidenza per l'uso è derivata dall'analisi di 6 studi (evidenza da 2- a 3) con un totale di 85 pazienti arruolati. Oltre ad un aumento nella conta assoluta dei neutrofilii in circa la metà dei casi, la conta piastrinica è aumentata in un quarto, soprattutto, però, in pazienti con minore necessità data la moderata piastrinopenia (più di 50.000 piastrine/mm<sup>3</sup>). Sono però presenti effetti collaterali piuttosto importanti alle alte dosi necessarie.

#### *Raccomandazioni*

Il panel ha convenuto che talidomide, embrel, topotecan, amifostina, interleukina 3 non dovrebbero essere per il momento raccomandate al di fuori di studi sperimentali.

## Quali pazienti con mielodisplasia sono candidati per terapie a base di 5-azacitidina o decitabina?

GIUSEPPE VISANI, ALESSANDRO ISIDORI, MICHELE MALAGOLA,  
PIERPAOLO PICCALUGA, FRANCESCA D'ADAMO, GIULIANA  
LEOPARDI, MAHANAZ SHAFII, BOUKET ERER, DJAVID GAZIEV  
Ematologia, Azienda Ospedale San Salvatore, Pesaro; Istituto  
di Ematologia ed Oncologia Medica Seragnoli, Bologna

Corrispondenza: dr. Giuseppe Visani, Ematologia, Azienda Ospedale  
San Salvatore, Pesaro. E-mail: g.visani@ospedalesansalvatore.it

### Razionale

Uno dei meccanismi implicati nella patogenesi delle MDS è l'ipermetilazione di specifiche sequenze di DNA, con conseguente soppressione della trascrizione genica. La 5-azacitidina e la decitabina sono due analoghi nucleosidici della pirimidina che inibiscono la DNA metiltransferasi, con conseguente ipometilazione del DNA.

### Evidenza

I dati sull'efficacia derivano da uno studio clinico randomizzato – fase III CALGB (evidenza 1), e alcuni studi fase I o I/II (evidenza 2). Lo studio CALGB ha compreso 191 pazienti stratificati e randomizzati ad azacitidina versus supporto standard. Sono state osservate differenze significative quanto a remissioni complete, parziali e risposte ematologiche a favore del gruppo azacitidina, con bassa mortalità e una durata media di risposta di 15 mesi. Inoltre, l'analisi statistica ha dimostrato una differenza significativa, sempre a favore del gruppo azacitidina, nella progressione a leucemia acuta. Anche la qualità di vita è risultata migliore.

Per quanto riguarda gli studi non controllati, sono stati studiati 124 pazienti in 5 studi di qualità da buona (evidenza 2+) a piuttosto buona (evidenza 2=). La decitabina è stata usata in 4 studi e l'azacitidina nel quinto. Anche questi studi hanno concordato sull'efficacia di questi farmaci nell'indurre risposta, variabile dal 47 al 64%, con particolare efficacia nei pazienti a rischio IPSS intermedio/alto e risposte citogenetiche maggiori in pazienti con anomalie cromosomiche clonali.

### Raccomandazioni

Il panel ha convenuto che l'evidenza è adeguata per proporre le seguenti raccomandazioni terapeutiche:

- i pazienti con IPSS alto rischio, non candidati a trapianto di cellule staminali e di età inferiore a 75 anni, dovrebbero essere trattati con decitabina o azacitidina (raccomandazione di grado A);
- i pazienti con anomalie cromosomiche clonali hanno indicazione per ricevere un trattamento con questi farmaci (raccomandazione grado B);
- il tipo di trattamento raccomandato è la bassa dose (fino a 335 mg/m<sup>2</sup> per azacitidina e 130 mg/m<sup>2</sup> per decitabina).

Non ci sono raccomandazioni specifiche per preferire uno fra i due farmaci.

## Il supporto trasfusionale

PAOLO REBULLA

Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti,  
IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

Corrispondenza: Paolo Rebulla, Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale Maggiore, Milano. E-mail: prebulla@libero.it

La terapia trasfusionale delle mielodisplasie segue criteri e indicazioni simili a quelli utilizzati in altre patologie ematologiche nelle quali è necessario un supporto trasfusionale cronico. Questa prassi non è basata su evidenze specifiche, dato che gli studi sul supporto trasfusionale delle mielodisplasie riportati in letteratura non sono numerosi e spesso fanno riferimento a casistiche di entità limitata. Data la limitatezza dell'evidenza disponibile, è quindi necessario trasferire alle mielodisplasie le robuste evidenze raccolte nel trattamento trasfusionale delle sindromi talassemiche, delle leucemie e dei linfomi, che rappresentano le patologie nelle quali il supporto trasfusionale è utilizzato con maggiore frequenza. Mentre la talassemia può rappresentare la patologia di riferimento per il supporto eritrocitario, i criteri e le indicazioni adottati nelle leucemie e nei linfomi possono essere un valido punto di riferimento per il supporto piastrinico dei pazienti con mielodisplasia. Tuttavia, nonostante molti criteri e molte indicazioni relativi al supporto trasfusionale in ematologia siano generalizzabili a diverse patologie, è opportuno ricordare alcune peculiarità delle mielodisplasie, quali l'età avanzata del paziente e la continuità del supporto trasfusionale, spesso protratto per alcuni anni. Queste caratteristiche espongono i pazienti ad alcune complicanze trasfusionali acute e croniche che possono essere meno evidenti in pazienti giovani o sottoposti a trattamento trasfusionale per brevi periodi, quali il sovraccarico circolatorio, il sovraccarico di ferro, le immunizzazioni eritrocitaria e piastrinica, a loro volta causa di reazioni emolitiche e febbrili e di refrattarietà al supporto piastrinico. Il rischio legato alla trasmissione delle infezioni da HBV, HCV, HIV, già molto basso con le tecniche sierologiche tradizionali, si è ulteriormente ridotto dopo l'introduzione delle metodiche NAT (*nucleic acid technology*) nel 2001.

Il trattamento trasfusionale del paziente affetto da mielodisplasia richiede quindi la conoscenza di criteri e indicazioni spesso mutuabili da altre

patologie oncologiche ed ematologiche, senza peraltro trascurare le peculiarità che possono rendere necessario in questi pazienti la pronta disponibilità di emocomponenti di secondo livello o l'allestimento di programmi particolari per selezionare donatori di globuli rossi o di piastrine compatibili per i pazienti immunizzati.<sup>1</sup> Infine, i pazienti affetti da mielodisplasia sono spesso candidati alla terapia chelante.

Ulteriori indicazioni relative al supporto trasfusionale delle mielodisplasie sono descritte di seguito.

1. La trasfusione di globuli rossi è indicata quando compare anemia severa (Hb <8 g/dL) e nei pazienti che manifestano sintomi suggestivi di ridotto apporto di ossigeno anche in presenza di anemia moderata (8-10 g/dL).<sup>2</sup> Non vi è generalmente indicazione alla trasfusione di globuli rossi in presenza di anemia lieve (10-12 g/dL). L'emocomponente utilizzato è il concentrato eritrocitario standard o deprivato del *buffy-coat*. I pazienti che manifestano ripetute reazioni trasfusionali febbrili devono ricevere globuli rossi deprivati di leucociti. L'utilizzo di unità di emazie risospese in soluzione additiva cristalloide anziché in plasma riduce il rischio di reazioni allergiche alle proteine plasmatiche. Vi è prevalente consenso, ancorché non assoluto, che le unità di globuli rossi deprivati di leucociti mediante filtrazione possono essere utilizzate al posto di unità di globuli rossi da donatori CMV sieronegativi, delle quali vi può essere necessità nel contesto del trapianto di midollo.
2. La trasfusione di piastrine è indicata quando il conteggio piastrinico del paziente scende sotto il valore di 10.000/ $\mu$ L. È prudente utilizzare il valore di 20.000/ $\mu$ L in presenza di febbre, infezioni, rapido calo del conteggio piastrinico, in analogia con quanto raccomandato in altre affezioni oncoematologiche. Valori soglia più elevati sono specificamente indicati per diverse manovre invasive o particolari condizioni in

- recenti linee guida internazionali.<sup>3</sup> Alcuni dati della letteratura raccolti in una casistica di anemia aplastica severa suggeriscono che livelli soglia inferiori a 10.000/ $\mu$ L possano non rappresentare un significativo rischio emorragico durante fasi della malattia in cui le condizioni del paziente siano stabili. Il supporto trasfusionale profilattico viene considerato inutile e quindi può essere interrotto nei pazienti refrattari per i quali non è possibile identificare concentrati piastrinici compatibili.<sup>3</sup>
3. La terapia chelante è indicata nei pazienti adulti che hanno ricevuto più di 30 unità di globuli rossi, la cui ferritina sierica supera il livello di 500  $\mu$ g/L e la cui aspettativa di vita sia superiore ad un anno. Si raccomanda di somministrare desferoxamina alla dose di 2 g al giorno mediante infusione sottocutanea per 12 ore o alla dose di 1 g due volte al giorno mediante bolo sottocutaneo per 5 giorni alla settimana.

---

## Bibliografia

1. Gupta P, LeRoy SC, Luikart SD, Bateman A, Morrison VA. Long-term blood product transfusion support for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): cost analysis and complications. *Leuk Res* 1999; 23:953-9.
2. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001; 113:24-31.
3. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Eiting LS, Goldsmith M, et al. for the American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-38.

## Le sindromi mielodisplastiche del bambino

FRANCO LOCATELLI

Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo,  
Università degli Studi di Pavia

Corrispondenza: Franco Locatelli, Oncoematologia Pediatrica, IRCCS  
Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia. E-mail: f.locatelli@smatteo.pv.it

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) del bambino sono patologie rare, oggi considerate rappresentare circa il 5-7% delle emopatie maligne dell'età pediatrica. Alcune varianti delle SMD dell'infanzia presentano aspetti clinici ed ematologici sovrapponibili a quelli tipicamente riscontrati nell'età adulta, mentre altre, caratteristiche per lo più del bambino della prima infanzia, presentano connotazioni del tutto peculiari. Esempio a questo riguardo è la leucemia mielomonocitica giovanile (JMML), che da sola rende ragione del 2-4% delle leucemie dell'infanzia. Per quel che riguarda le altre varianti di SMD incluse nella classificazione FAB, diversamente dall'adulto, le SMD riscontrate in giovane età seguono generalmente un decorso clinico particolarmente aggressivo, con una spiccata tendenza a una rapida evoluzione leucemica, mentre le forme connotate da una più bassa percentuale di blasti (p.e. anemia refrattaria con o senza sideroblasti ad anello, AR e ARSA) sono rare (AR) o, addirittura, eccezionali (ARSA). Proprio per la rarità della patologia nell'età pediatrica, non sono disponibili studi clinici controllati, o che analizzino un elevato numero di pazienti, e che valutino prospetticamente differenti opzioni terapeutiche. Tuttavia, l'evidenza disponibile indica chiaramente che il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è la terapia di scelta per le SMD del bambino. L'opzione trapiantologica si applica sia in presenza di un donatore familiare HLA compatibile, sia con il reperimento di un donatore non consanguineo di sangue placentare o di sangue midollare. Il trapianto allogenico offre una possibilità di guarigio-

ne definitiva quantificabile nell'ordine del 70-75%, quando il donatore è un familiare HLA-compatibile, e del 55%, quando il donatore è un soggetto non consanguineo. Tuttavia, i risultati ottenuti con questo tipo di trapianto vanno viepiù migliorando nel tempo, come dimostrano gli studi disponibili. L'unica eccezione all'indicazione trapiantologica preferenziale per tutti i pazienti è rappresentata da bambini con sindrome di Down, i quali possono avere buone probabilità di cura con un approccio di tipo esclusivamente chemioterapico.

Non vi sono evidenze incontrovertibili a favore di una terapia mieloablativa piuttosto che di un'altra, anche se vi sono evidenze preliminari non definitivamente confermate da studi su larga scala, che un regime di condizionamento basato sull'impiego di busulfano possa essere preferito. Anche la domanda relativa all'opportunità di impiegare chemioterapia nei pazienti a più alta percentuale di blasti (anemia refrattaria con eccesso di blasti con o senza segni di trasformazione, AREB o AREB-t) non ha ancora, così come nell'adulto, trovato una risposta consolidata basata sull'evidenza. Infine, nei pazienti affetti da JMML il ruolo della splenectomia pre-trapianto, eventualmente considerevole soprattutto nei soggetti con le maggiori dimensioni del viscere splenico, non trova definitiva indicazione basata sui risultati derivanti dagli studi clinici disponibili.

Direttore responsabile: *Prof. Edoardo Ascoli*  
Autorizzazione del Tribunale di Pavia  
n. 63 del 5 marzo 1955

Editing: **M** *Mikimos - Medical Editions*  
*via gen. C.A. Dalla Chiesa, 22 - Voghera, Italy*

Printing: *Tipografia PI-ME*  
*via Vigentina 136 - Pavia, Italy*

**Printed in March 2002**

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies:



**IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy**



**University of Pavia, Italy**

**José Carreras International Leukemia  
Foundation**



---

Dompé Biotec  
Servizio Scientifico