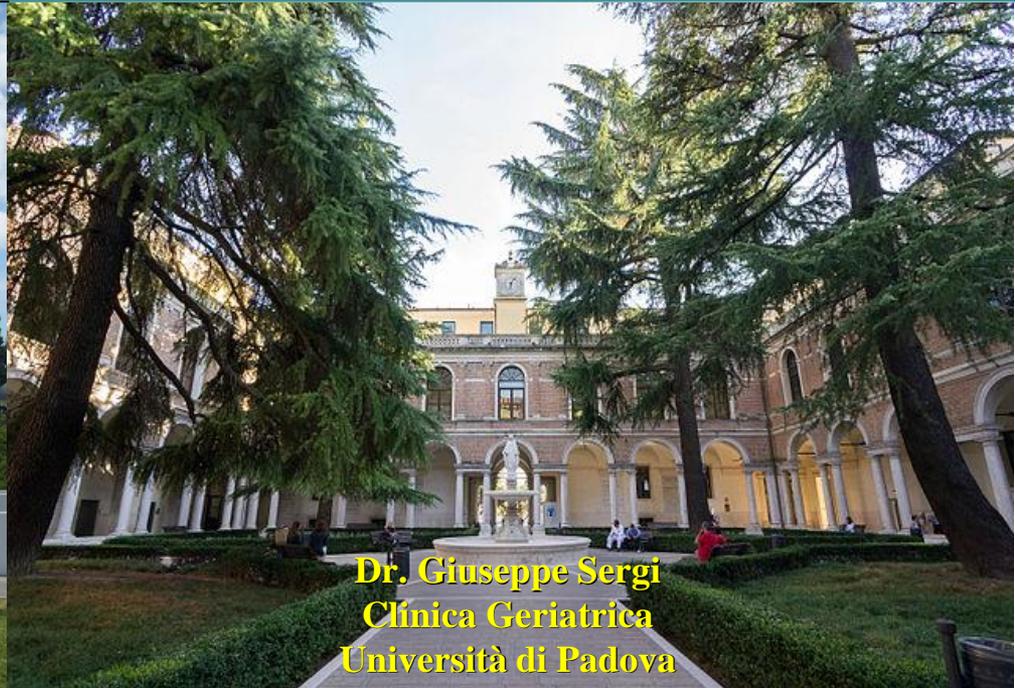


BOLOGNA

6 maggio 2016

# Slow Medicine in Ematologia: le Patologie Mieloidi in Geriatria



## LAM 20-30 Caso Clinico

# Caso clinico

Anziana di 72 anni

- Ex insegnante in pensione
- Vive da sola, completamente autonoma, guida automobile
- Ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitore (Ramipril 5 mg 1 cp/die)

**A gennaio 2011** esegue esami di routine:

**GB 3080/mmc, Hb 12.8 g/dl, PLTs 111.000/mmc, MCV 107 fl**

**Formula: N 40%, L 52%, M 7%, E 1%,**

**D1. Questo emocromo meritava ulteriori approfondimenti?**

**1. Si**

**2. No**

# Caso clinico

**SI**

# Caso clinico

**Maggio 2011** ricovero in Geriatria per tosse e febbre con puntate massime fino a 38 C° , precedute da brivido.

**Esame obiettivo:** crepitii alla base polmonare di destra.

**Rx torace:** lieve addensamento parenchimale base polmonare destra.

**Emocolture ed escreatocoltura:** neg

**Ecografia addominale:** fibromatosi uterina

# Caso clinico

## Esami di laboratorio:.

Emocromo: **GB 1560/mmc** (N 30%, L 52%, M 2%, E 2%, B 1%, **Blasti 5%**), Hb 13.9 g/dl, Ht 42.8, MCV 108.2 fl, PLTs 76.000/mmc.  
**Reticolociti 0.6%** (VN 0.5-2%)

Folati 3.9 ng/ml (VN > 2.5), B12 400 pg/ml (VN 200-780), ferritina 414 ng/dl (VN fino a 200).

LDH, bilirubina, creatinina, funzionalità epatica, profilo proteico, TSH nella norma.

Sierologie virali negative, emocolture, urocoltura, coprocoltura negative.

**Striscio periferico:** presenti cellule **blastiche** di aspetto mieloide con elevato rapporto nucleo/citoplasmatico, nucleo con cromatina finemente dispersa con nucleolo ben evidente, citoplasma tenuemente basofilo con fini granulazioni pari al **5%**.

# Caso clinico

**Mielocentesi:** Midollo ricco in frustoli, a cellularità aumentata. Megacariociti presenti in buon numero, di varie dimensioni, spesso plurinucleati.

Circa il **30 %** della cellularità è costituita da elementi **blastici** di medie-grandi dimensioni, con elevato rapporto nucleo-citoplasmatico, cromatina finemente dispersa, uno o più nucleoli evidenti, citoplasma granulato. La serie granulopoietica residua presenta alterazioni displastiche.

Eritropoiesi ricca, megaloblastica, presenti elementi binucleati e ponti internucleari.

**Biopsia osteomidollare:** Linee cellulari disomogeneamente distribuite con cospicuo ritardo maturativo soprattutto a carico della linea mieloide. Rapporto mielo-eritroide 3:1. Megacariociti 10-12 per HPL con forme micromegacariocitarie. Trama reticolare esile.  
**CD34: blasti 20-30%, CD 117 20-30%.**

**Immunofenotipo su sangue midollare:** CD45+, CD34+, Cy-MPO+, HLA-DR+, CD13+, CD117+, CD33+

# Caso clinico

## Conclusioni:

**Leucemia Mieloide Acuta verosimilmente  
secondaria a sindrome mielodisplastica**

**D2. Questa paziente merita di essere trattata con un intento curativo o con sola palliazione dei sintomi?**

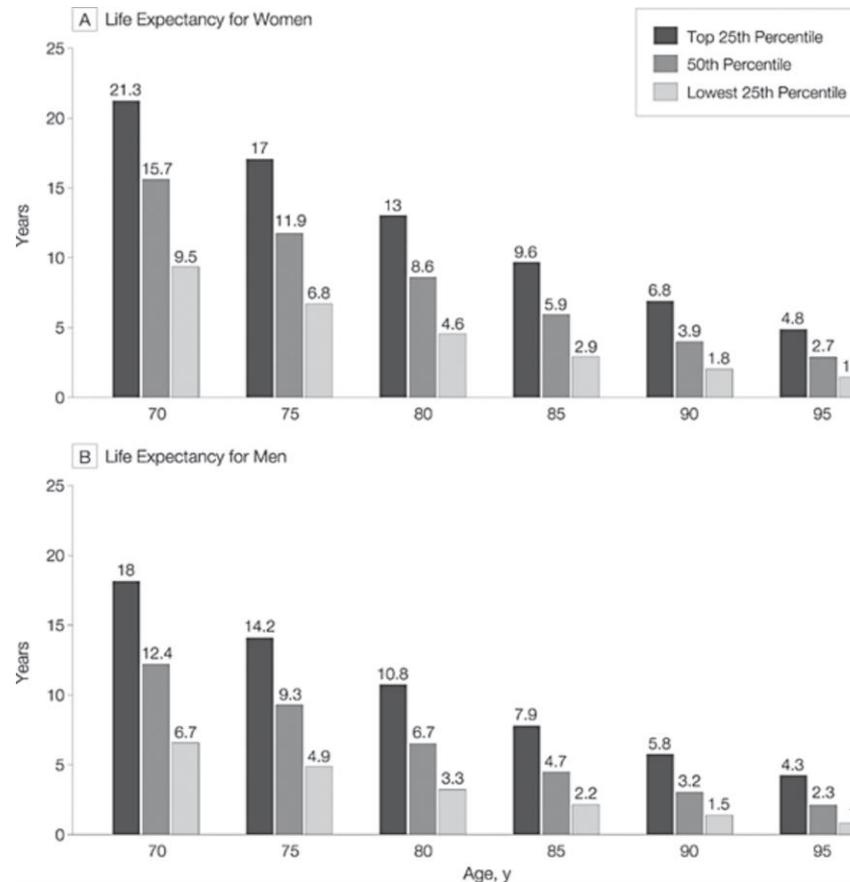
**1. Si**

**2. No**

## Decisione se trattare

- se ne vale la pena → SPERANZA DI VITA  
LIVELLO DI FRAGILITA'
  
- se si può fare → TOLLERABILITA'

# Spettanza di vita ed età



Criteria Balducci	<b>FIT</b>	<b>VULNERAB</b>	<b>FRAGILE</b> Almeno 1
ADL	Indip.	Indip.	Dip. $\geq 1$
IADL	Indip.	Dip $\geq 1$	
CIRS	No	Sì, senza pericolo di vita	$\geq 3$ di grado 3 o 1 di grado 4 con limitazione funzionale permanente
Sindromi geriatriche	No	No	Sì
Età			> 85 aa

**ADL (Katz)**

- Bagno
- Vestirsi
- Uso dei servizi igienici
- Trasferimenti
- Continenza
- Alimentarsi

**IADL (Lawton-Brody)**

- Uso del telefono
- Acquisti
- Preparazione del cibo
- Governo della casa
- Fare il bucato
- Mezzi di trasporto
- Responsabilità nell'uso di medicinali
- Capacità di maneggiare il denaro

**SINDROMI GERIATRICHE (Balducci)**

- **Demenza**
- **Depressione**
- **Delirio** (in conseguenza a farmaci solitamente innocui)
- **Neglect**, solitudine, istituzionalizzazione
- **Incontinenza** urinaria/fecale irreversibile (non in relazione al Ca)
- **Cadute** ( $\geq 3$ /mese in ambiente familiare)
- **Osteoporosi** invalidante associata a frattura
- Incapacità di recupero del **peso**

## Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)

PATOLOGIE	PUNTEGGIO (0-4)
Cardiache	
Vascolari	
Emopoietiche	
Respiratorie	
Occhi, orecchie, naso, gola, laringe	
Tratto gastrointestinale superiore	
Tratto gastrointestinale inferiore	
Epatiche	
Renali	
Genito-urinarie	
Muscolo-scheletrico/cute	
Neurologiche	
Endocrino-metaboliche/mammella	
Psichiatriche	
<b>PUNTEGGIO TOTALE</b>	

PUNTEGGIO:

0 - Assente

1 - Patologia attuale lieve o pregressa significativa

2 - Disabilità moderata o patologia che richiede trattamento

3 - Disabilità severa o trattamento indilazionabile

4 - Estremamente severa / trattamento urgente

Sesso	Donna
ADL	Indipendente
IADL	Indipendente
CIRS	Ipertensione in trattamento
Sindromi geriatriche	No
Età	72 anni

FIT	VULNERABILE	FRAGILE Almeno 1
Indip.	Indip.	Dip. $\geq 1$
Indip.	Dip $\geq 1$	
No	Sì, senza pericolo di vita	$\geq 3$ di grado 3 o 1 di grado 4 con limitazione funzionale permanente
No	No	Sì
		> 85 aa

**Domanda 2: secondo i criteri di Balducci è fit, vulnerabile o fragile?**



**FIT**

**VULNE  
RABILE**

**FRAGILE**

# Caso clinico

**Terapia con Intento**

**curativo**

# Caso clinico



**Cariotipo:** 42 ~45, XX, del (5)(q13q33), -7, -12, der (16)t(16;17)(q1?3;q21), -17, der (20)t(12;20)(q1?3;q13), inc [cp18]/46, XX[2]

**9 alterazioni citogenetiche**

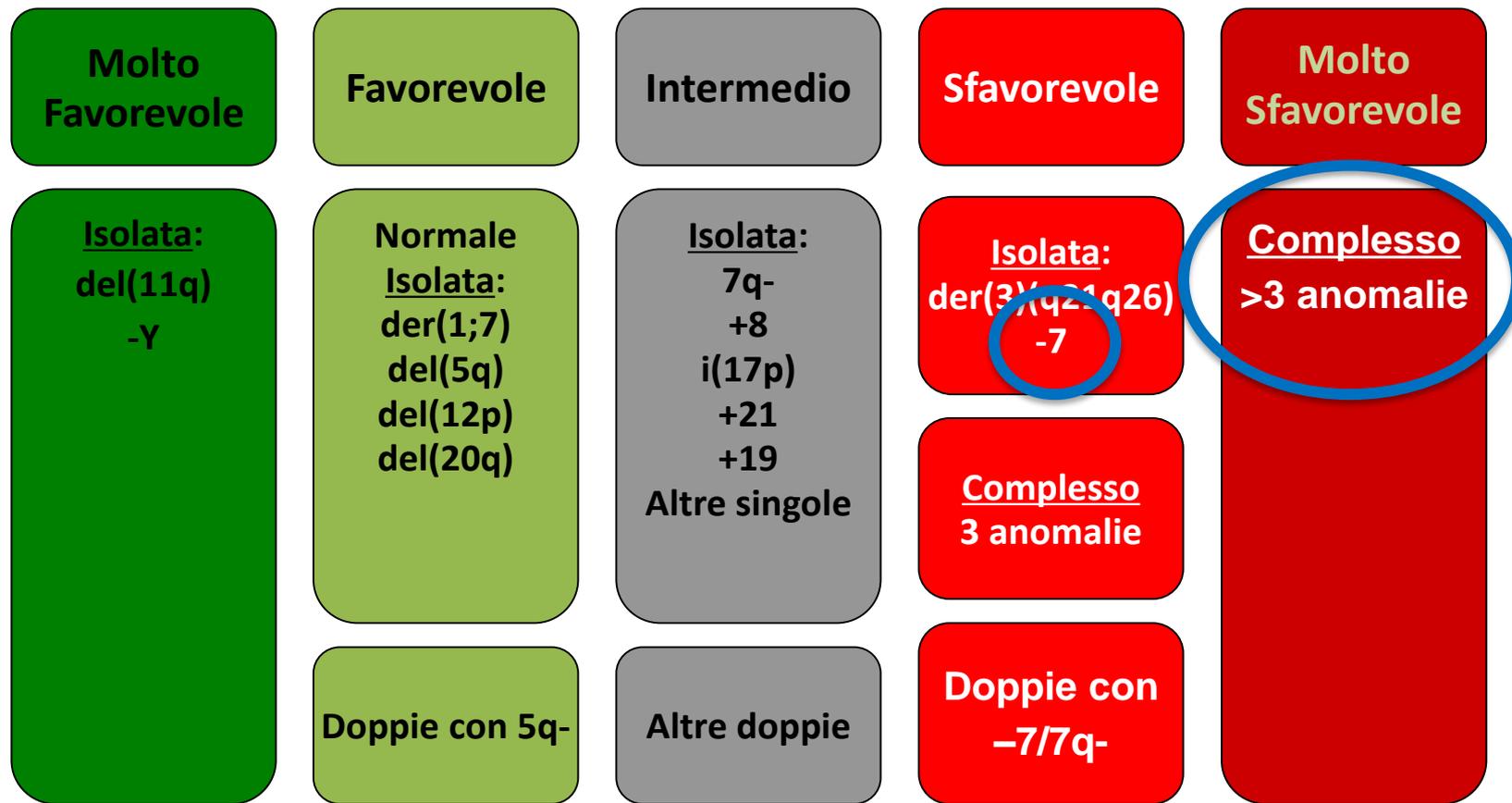
# Caso clinico

## Definizione di cariotipo complesso

Presenza di  $\geq$  tre o  $\geq$  cinque anormalità  
citogenetiche clonali.

*(JC. Byrd et Al. Blood 2002)*

# Nuova classificazione citogenetica delle MDS



# Caso clinico

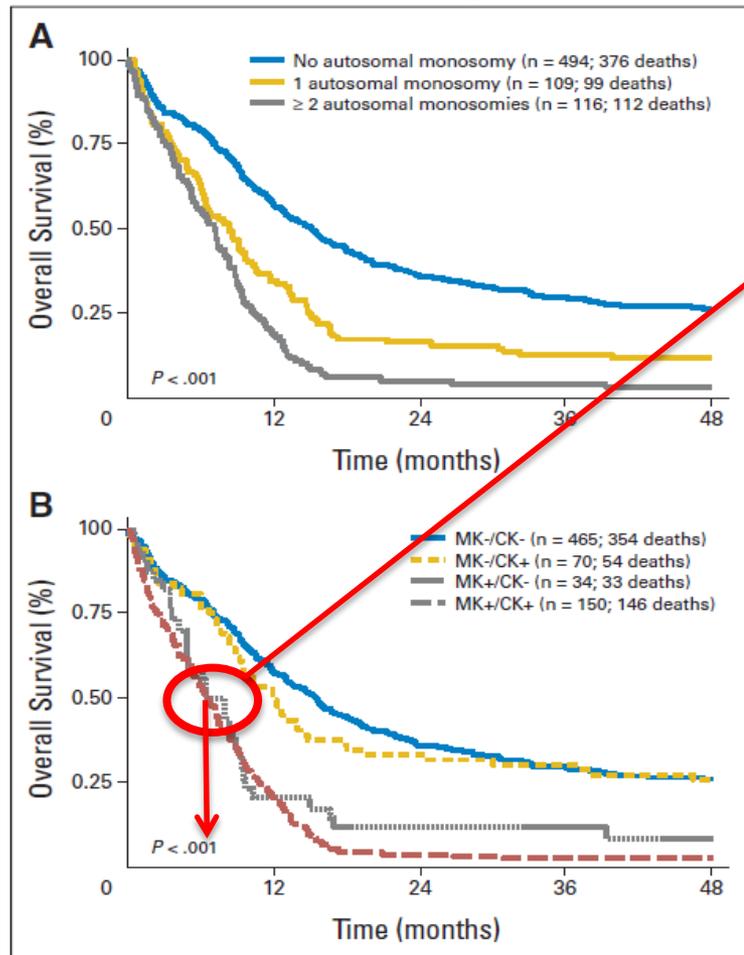
## Definizione di cariotipo monosomico

Presenza di almeno due distinte monosomie di cromosomi autosomici oppure una singola monosomia autosomica in presenza di almeno una anomalia strutturale .

*(D. Breems et Al; JCO 2008)*

## Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype

*Dimitri A. Breems, Wim L.J. Van Putten, Georgine E. De Greef, Shama L. Van Zelderren-Bhola, Klasien B.J. Gerssen-Schoorl, Clemens H.M. Mellink, Aggie Nieuwint, Martine Jotterand, Anne Hagemeijer, H. Berna Beverloo, and Bob Löwenberg*



**MK: Cariotipo Autosomico**  
Mediana di sopravvivenza  
di circa 6 mesi, con o senza  
un cariotipo complesso associato

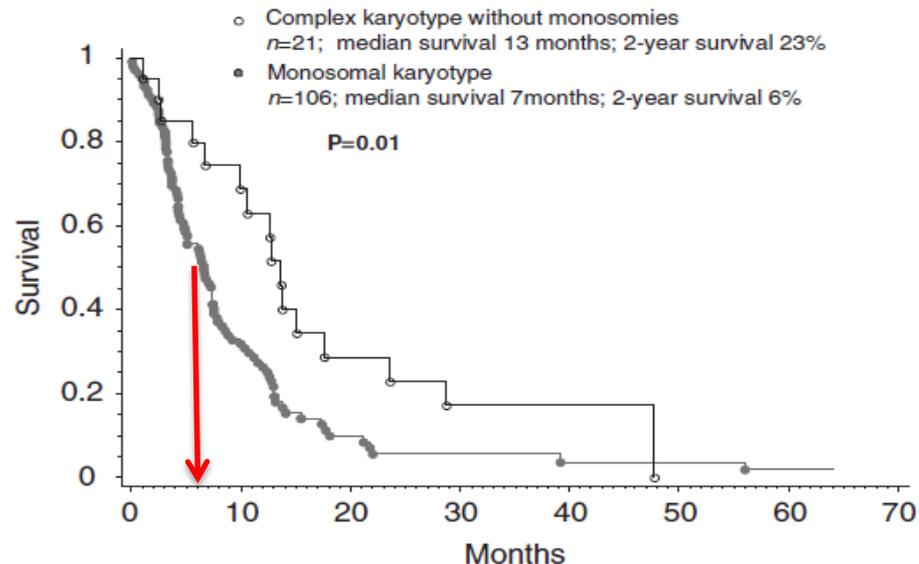
Leukemia (2011) 25, 266–270  
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/11

www.nature.com/leu

## ORIGINAL ARTICLE

### Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype

MM Patnaik<sup>1</sup>, CA Hanson<sup>2</sup>, JM Hodnefield<sup>2</sup>, R Knudson<sup>3</sup>, DL Van Dyke<sup>3</sup> and A Tefferi<sup>1</sup>



**Figure 1** Survival data on 127 patients with myelodysplastic syndromes and complex karyotype substratified by the presence or absence of monosomal karyotype. Complex karyotype without monosomies; *n*=21; median survival 13 months; 2-year survival 23%. Monosomal karyotype; *n*=106; median survival 7 months; 2-year survival 6%.

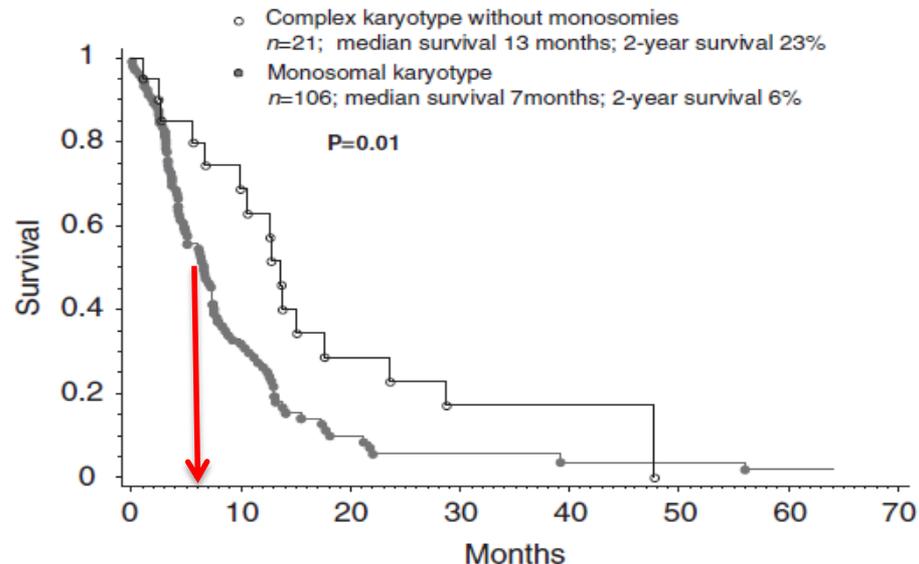
Leukemia (2011) 25, 266–270  
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/11

www.nature.com/leu

## ORIGINAL ARTICLE

### Monosomal karyotype in myelodysplastic syndromes, with or without monosomy 7 or 5, is prognostically worse than an otherwise complex karyotype

MM Patnaik<sup>1</sup>, CA Hanson<sup>2</sup>, JM Hodnefield<sup>2</sup>, R Knudson<sup>3</sup>, DL Van Dyke<sup>3</sup> and A Tefferi<sup>1</sup>



**Figure 1** Survival data on 127 patients with myelodysplastic syndromes and complex karyotype substratified by the presence or absence of monosomal karyotype. Complex karyotype without monosomies; *n*=21; median survival 13 months; 2-year survival 23%. Monosomal karyotype; *n*=106; median survival 7 months; 2-year survival 6%.

# Caso clinico

**Quali sono le caratteristiche di questo cariotipo?**

**Favorevole  
predittivo di  
buona risposta  
alle terapie?**

**Sfavorevole  
predittivo di  
scarsa/nulla risposta  
alle terapie?**



# blood

2011 118: 679-685  
Prepublished online May 26, 2011;  
doi:10.1182/blood-2010-09-307264

## **Dismal prognostic value of monosomal karyotype in elderly patients with acute myeloid leukemia: a GOELAMS study of 186 patients with unfavorable cytogenetic abnormalities**

Aurore Perrot, Isabelle Luquet, Arnaud Pigneux, Francine Mugneret, Jacques Delaunay, Jean-Luc Harousseau, Carole Barin, Jean-Yves Cahn, Philippe Guardiola, Chantal Hemberlin, Christian Recher, Norbert Vey, Bruno Lioure, Mario Ojeda-Urbe, Nathalie Fegueux, Christian Berthou, Edouard Randriamalala, Marie C. Béné, Norbert Ifrah, Francis Witz and for the GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang)



Up to now, there are no data supporting therapeutic recommendations for patients with MK<sup>+</sup> AML. Considering the extremely poor prognosis of MK in older patients with a 7% 2-year OS as reported here, our opinion is to consider for these patients alternative treatment strategies. Rather than standard intensive treatment with a classic induction course, these patients should be offered, whenever possible, access to investigational drugs in the setting of prospective trials or less intensive, palliative chemotherapy combined with supportive care. AlloSCT might also be considered as an option for patients with the best Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

In conclusion, this study of a cohort of elderly patients with cytogenetically unfavorable AML shows that MK, according to the criteria proposed by Breems et al,<sup>13</sup> is also, as expected, an independent factor of very poor prognosis in older age. MK is more frequent in elderly patients and stands out as the major independent prognostic factor, distinguishing prognostic subgroups better than CK. It appears to be the most pertinent factor to stratify unfavorable cytogenetics in elderly AML patients and guide therapeutic decisions especially in future prospective trials.



Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/leukres](http://www.elsevier.com/locate/leukres)

## Prognostic value of *TP53* gene mutations in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia treated with azacitidine

Cecile Bally<sup>a</sup>, Lionel Adès<sup>a</sup>, Aline Renneville<sup>b</sup>, Marie Sebert<sup>a</sup>, Virginie Eclache<sup>c</sup>, Claude Preudhomme<sup>b</sup>, Marie-Joelle Mozziconacci<sup>d</sup>, Hugues de The<sup>e,f</sup>, Jacqueline Lehmann-Che<sup>e,f</sup>, Pierre Fenaux<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Hematology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, France

<sup>b</sup> Laboratoire d'Hématologie, Centre de Biologie-Pathologie, CHRU de Lille, France

<sup>c</sup> Laboratoire d'Hématologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Avicenne, Bobigny, France

<sup>d</sup> Laboratory for Molecular Biology and Cytogenetics, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

<sup>e</sup> Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR7212/INSERM U944, Paris, France

<sup>f</sup> AP-HP, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris, France

### ABSTRACT

*TP53* mutations are found in 5–10% of MDS and AML, where they are generally associated with complex karyotype and an overall poor prognosis. However, the impact of *TP53* mutations in MDS treated with azacitidine (AZA) remains unclear. We analyzed *TP53* mutations in 62 patients with high risk MDS or AML treated with AZA. A *TP53* mutation was found in 23 patients (37.1%), associated with complex karyotype in 18 (78.3%) of them. *TP53* mutations had no significant impact on response or complete response to AZA ( $p = 0.60$  and  $p = 0.26$ , respectively). By univariate analysis, OS was negatively influenced by the presence of *TP53* mutation (median OS 12.4 months versus 23.7 months,  $p < 10^{-4}$ ), abnormal cytogenetics (median OS 14.4 months vs 33 months,  $p = 0.02$ ) complex cytogenetics (median OS 12.7 months versus 23.7 months,  $p = 0.0005$ ), and a diagnosis of AML (median 14.5 months vs 21.2 months for MDS or CMML,  $p = 0.02$ ). By multivariate analysis, only *TP53* mutational status (HR 2.89 (95% confidence interval 1.38–6.04;  $p = 0.005$ ) retained statistical significance for OS. Results were similar when the analysis was restricted to MDS and CMML patients, excluding AML (HR = 2.46 (95% confidence interval: 1.1–6.4);  $p = 0.04$ ).

Thus, *TP53* mutations strongly correlated with poorer survival in higher risk MDS and AML treated with AZA.

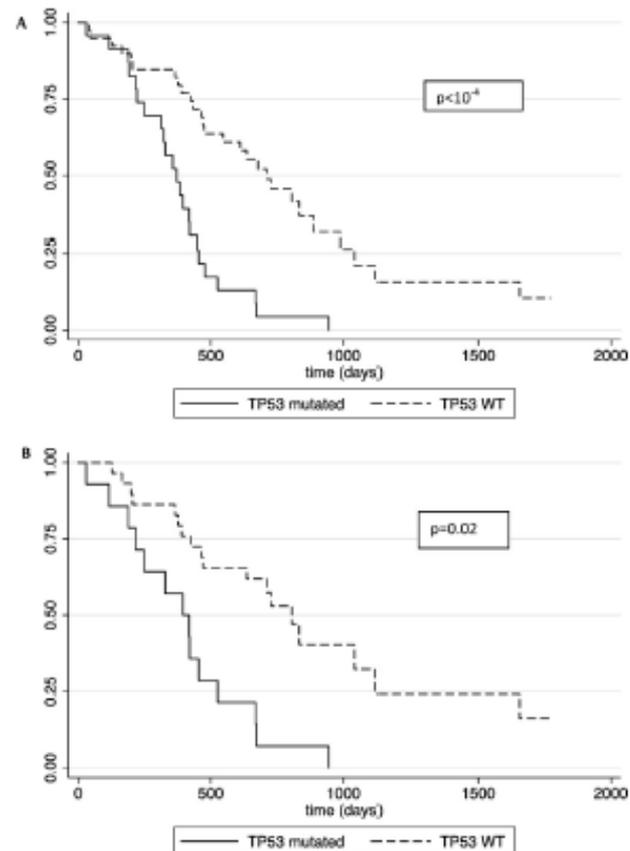


Fig. 1. Overall survival according to *TP53* mutational status in patients treated with azacitidine. (A) All patients. (B) In patients with MDS according to WHO classification.

## **D3. Come trattereste questa paziente?**

- 1. Terapia di supporto**
- 2. Chemioterapia convenzionale**
- 3. Ara-C a basse dosi**
- 4. Terapia ipometilante**

# Caso clinico

La paziente inizia terapia ipometilante con 5-AZA (**giugno 2011**) secondo la schedula classica (**75 mg/mq nei gg 5-2-2 con riciclo ogni 28 giorni**).

## **Limitati effetti collaterali:**

- Nausea, ben responsiva a terapia antiemetica
- Rash pruriginoso in corrispondenza del sito di iniezione

La tossicità midollare (neutropenia di grado 3 e anemia di grado 3-4) si verifica nei primi tre cicli di trattamento con necessità di supporto trasfusionale (**in totale tre sacche di EC**) e fattore di crescita leucocitario (**3 fiale dopo ogni ciclo**).

## **Dopo 4 cicli di trattamento** (settembre 2011):

**Emocromo:** GB 6020/mmc (N 4500/mmc), Hb 13.8 g/dl, PLTs 500.000/mmc.

**Mielocentesi:** preparati ricchi in frustoli a cellularità ben rappresentata e polimorfa... Quota blastica pari al 10% della cellularità midollare.

# Caso clinico

## Rivalutazione dopo 6 cicli di trattamento

### Mielocentesi:

Midollo ricco in frustoli a cellularità ben rappresentata e polimorfa.

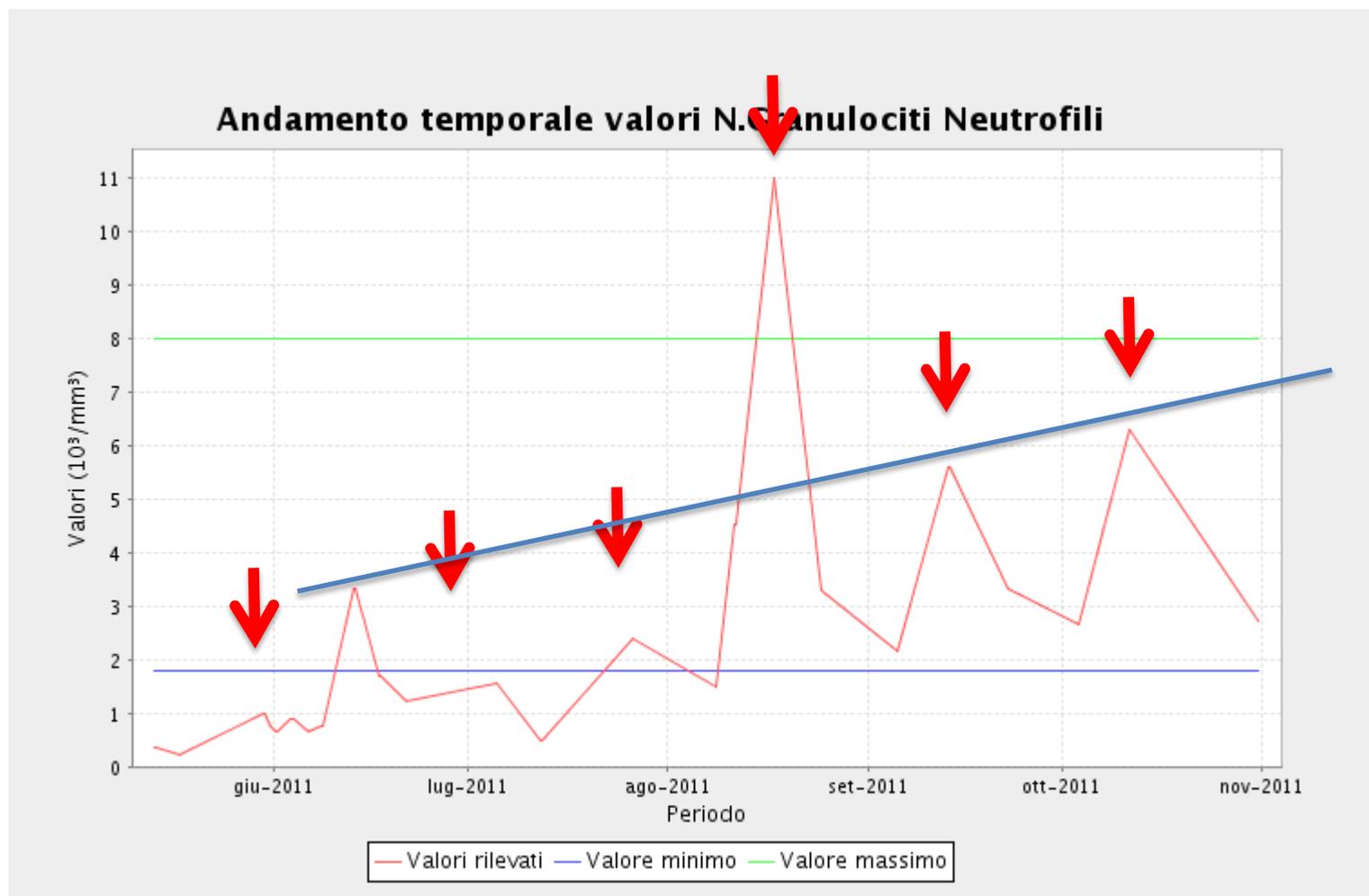
Megacariociti presenti in buon numero, di varie dimensioni, spesso plurinucleati.

Granulopoiesi a maturazione rallentata e displastica con elementi **blastici pari al 5%**.

Eritropoiesi ricca con aspetti di megaloblastosi.

**Cariotipo:** presenza di **19 metafasi con cariotipo 46,XX** e **1 metafase con cariotipo 43,XX, del (5)(q13q33), - 7, - 12, - 17, der (20)t(12;20)(q1?3;q13)**

## Caso clinico



# Caso clinico

Il trattamento con 5-AZA viene proseguito per **10 cicli totali**.

.

Prima dell'inizio dell'undicesimo ciclo viene segnalata franca pancitopenia (**GB 1500/mmc, Hb 11 g/dl, PLTs 61.000/mmc, blasti circolanti 3%**).

## Mielocentesi:

- Preparati ricchi in frustoli a cellularità aumentata e ad impronta ancora polimorfa.
- **Elementi blastici (40-50%)** di medio-grandi dimensioni, con elevato rapporto N/C, cromatina finemente dispersa, uno o più nucleoli evidenti, citoplasma granulato.
- Paziente deceduta in giugno 2012



**GRAZIE  
DELL'ATTENZIONE**

**DISCUSSIONE APERTA**