



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Italiana
Liganda
Anticancer
Ricerca

AIRC

Sesta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche

Sabato 9 Aprile 2016

CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione
per le Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi

Trapianto

Stefano Guidi

TMO
AOU Careggi
Firenze



Mielofibrosi: Storia naturale

Decorso da indolente ad aggressivo

MF primitiva 1 per 100.000 secondarie 0.1 per 100.000

Il quadro è dominato dalla splenomegalia, dai sintomi sistemici, dalla insufficienza midollare con fibrosi, dalla iperplasia megacariocitaria o dalla leucocitosi

Si inizia il trattamento alla comparsa di sintomi

Età mediana di insorgenza: 62-66 anni

Mielofibrosi: Terapia

- Sola Osservazione
- Terapia orientata per problemi:
 - **Anemia:** steroidi, androgeni, EPO, thalidomide lenalidomide pomalidomide supporto trasfusionale
 - **Mieloproliferazione:** idrossiurea
 - **Piastrinopenia:** trasfusioni
 - **Splenomegalia:** Idrossiurea, splenectomia, Radioterapia
 - **Emopoiesi extramidollare:** radioterapia chirurgia
 - **Trombosi:** ASA, anticoagulanti
 - **Sintomi costituzionali:** steroidi a basse dosi
- Inibitori di m-Tor
- Inibitori JAK-2 (Ruxolitinib
- **Trapianto allogenico di cellule emopoietiche**



Intensità di cura

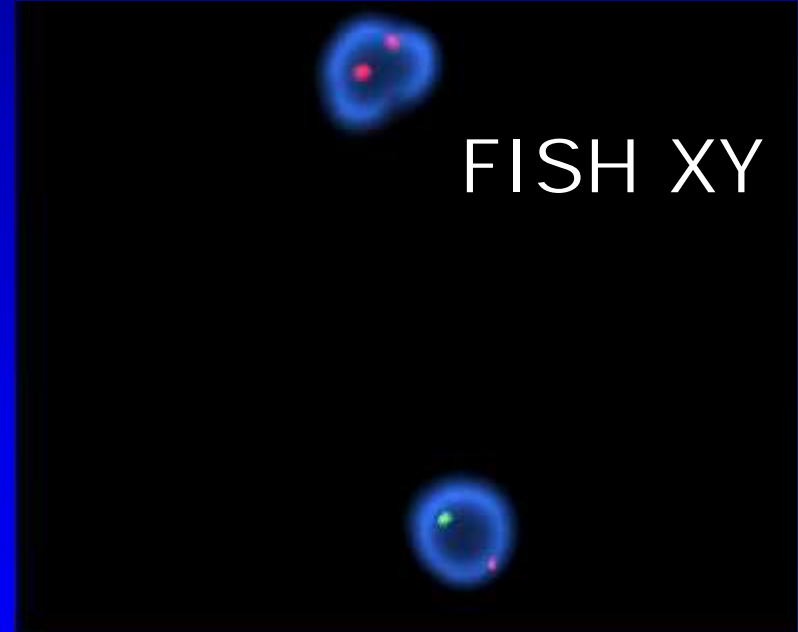
Mielofibrosi: Obiettivi terapeutici

TRAPIANTO DI CELLULE
EMOPOIETICHE
UNICA OPPORTUNITÀ DI
GUARIGIONE

SCOPO DEL TRAPIANTO

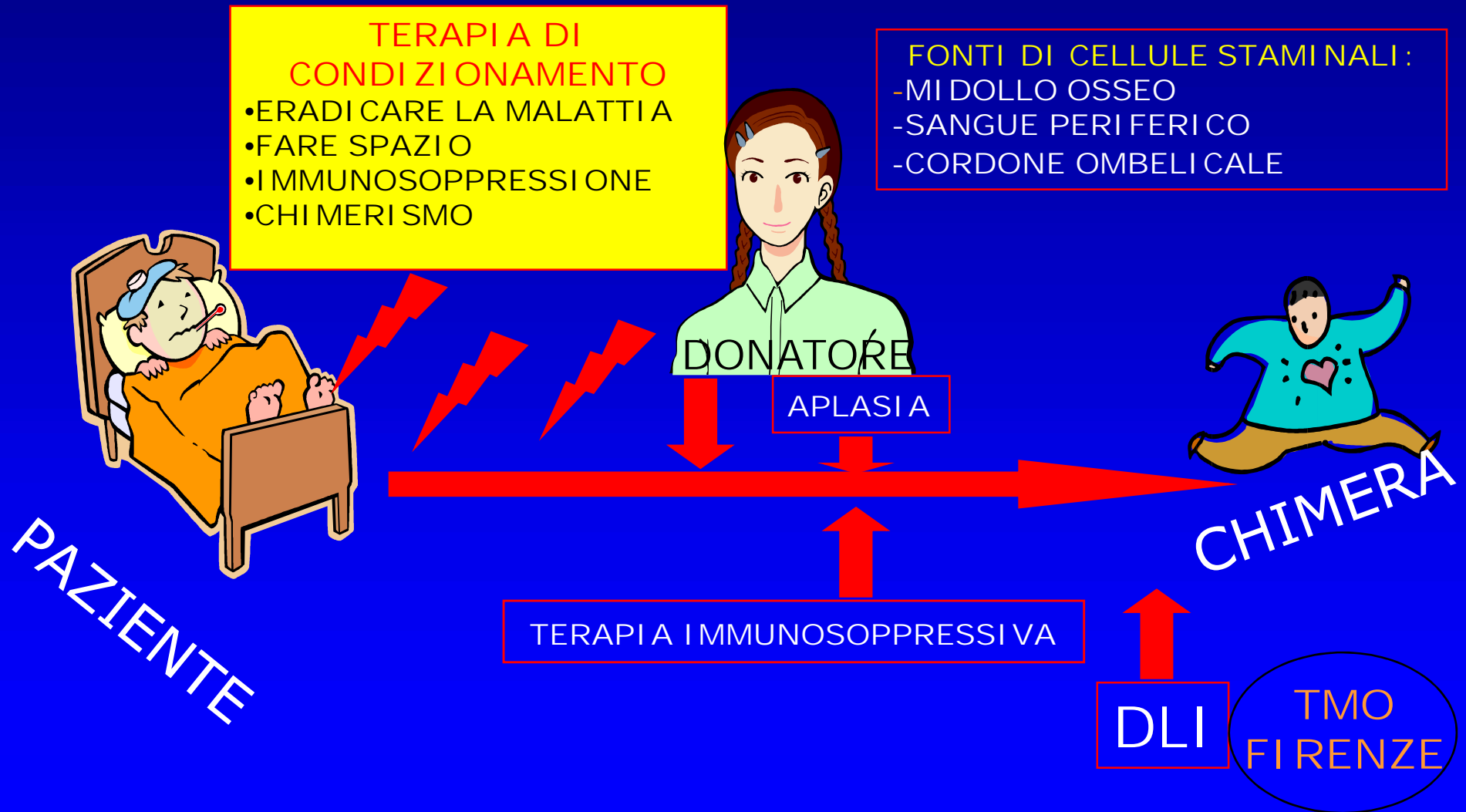


CHIMERA



TMO
FIRENZE

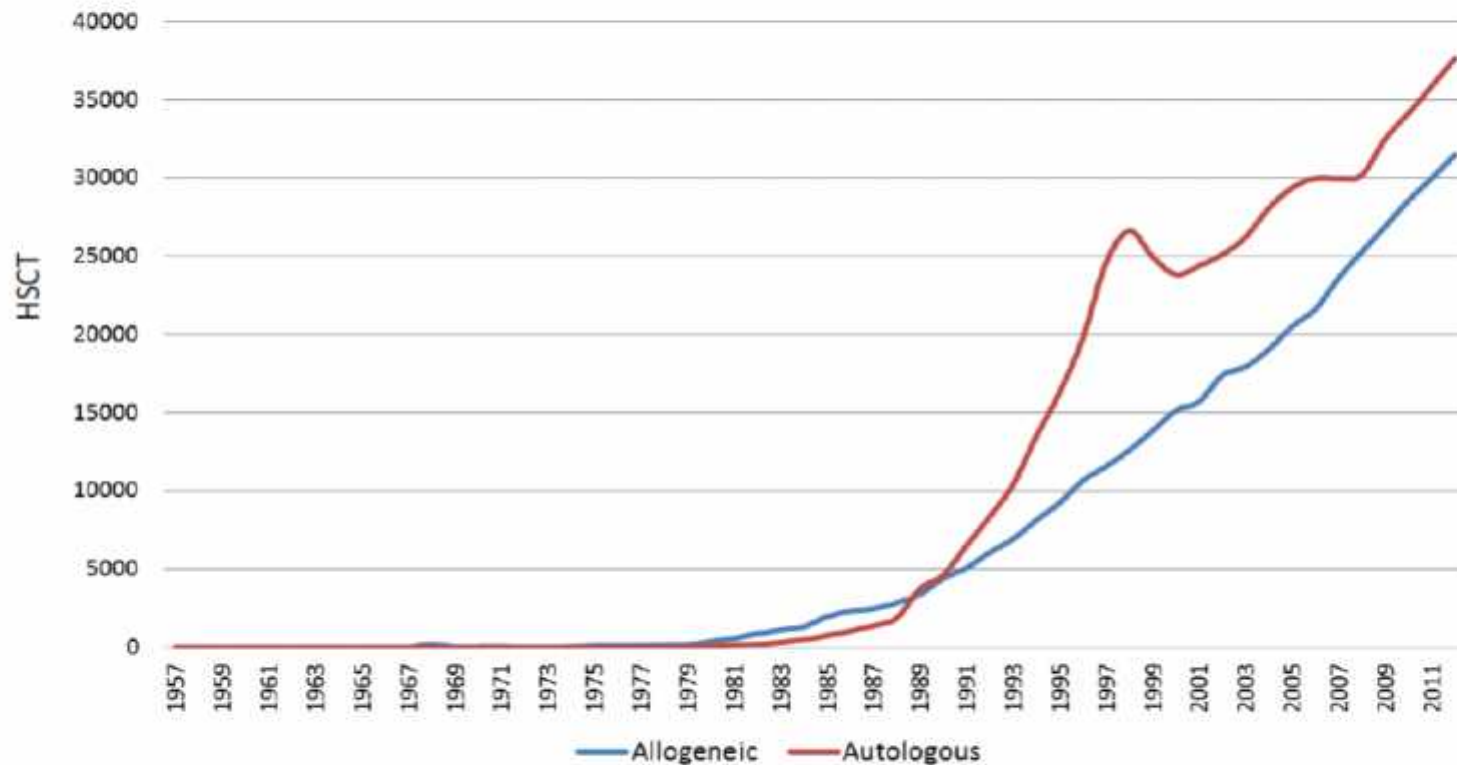
TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE



>1.000.000 trapianti effettuati



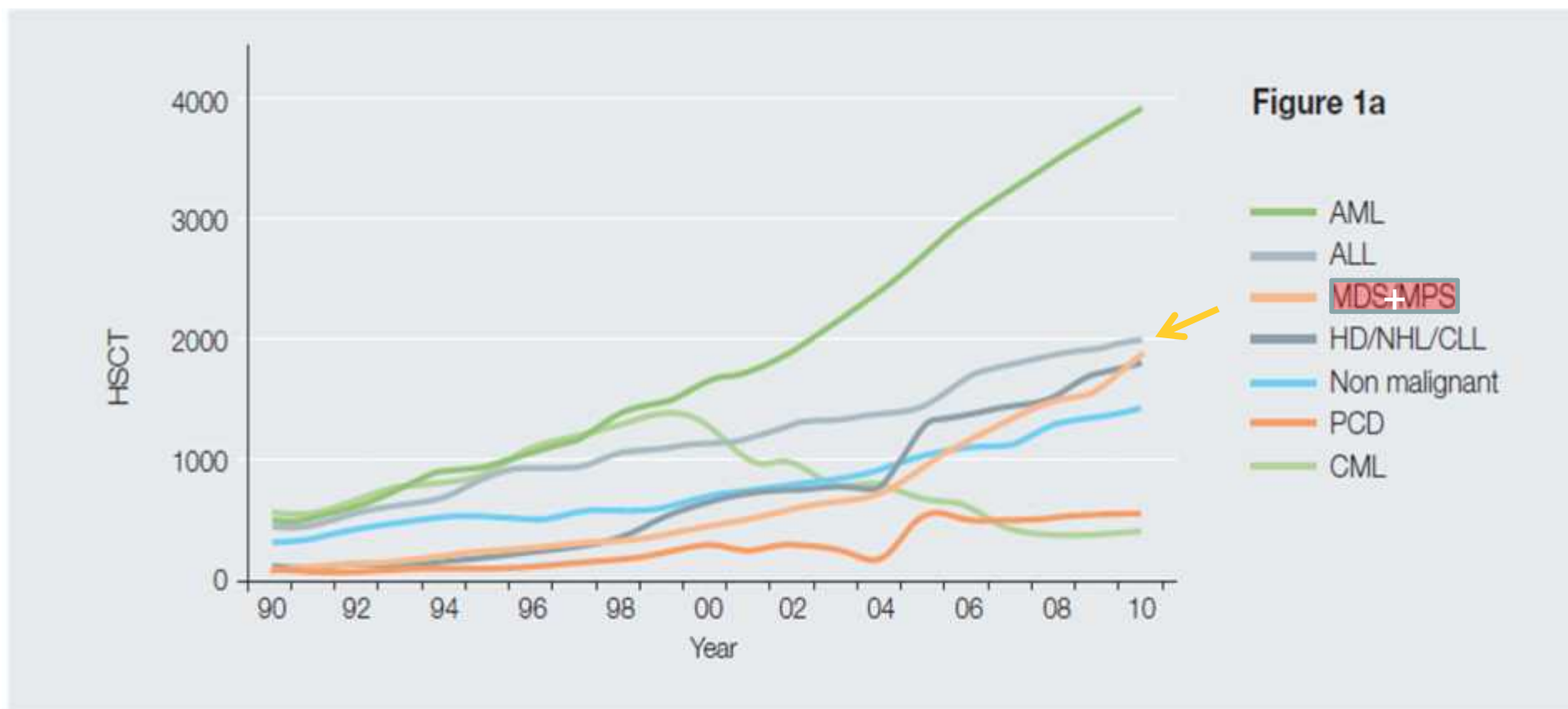
Global Transplant Numbers: Allogeneic and autologous



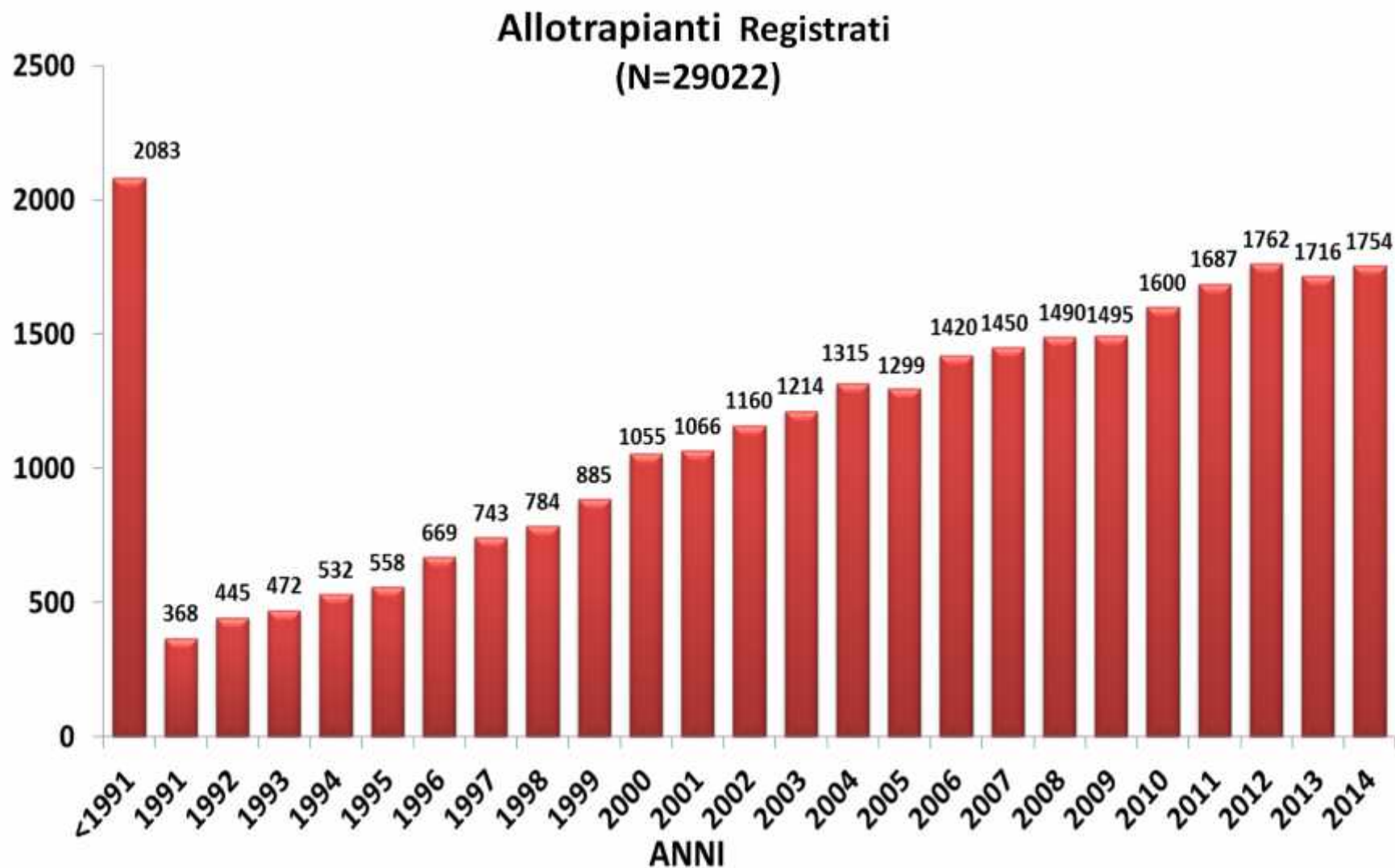
preliminary data

*Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation
NGO in official relations with World Health Organization*

TRAPIANTO DA DONATORE

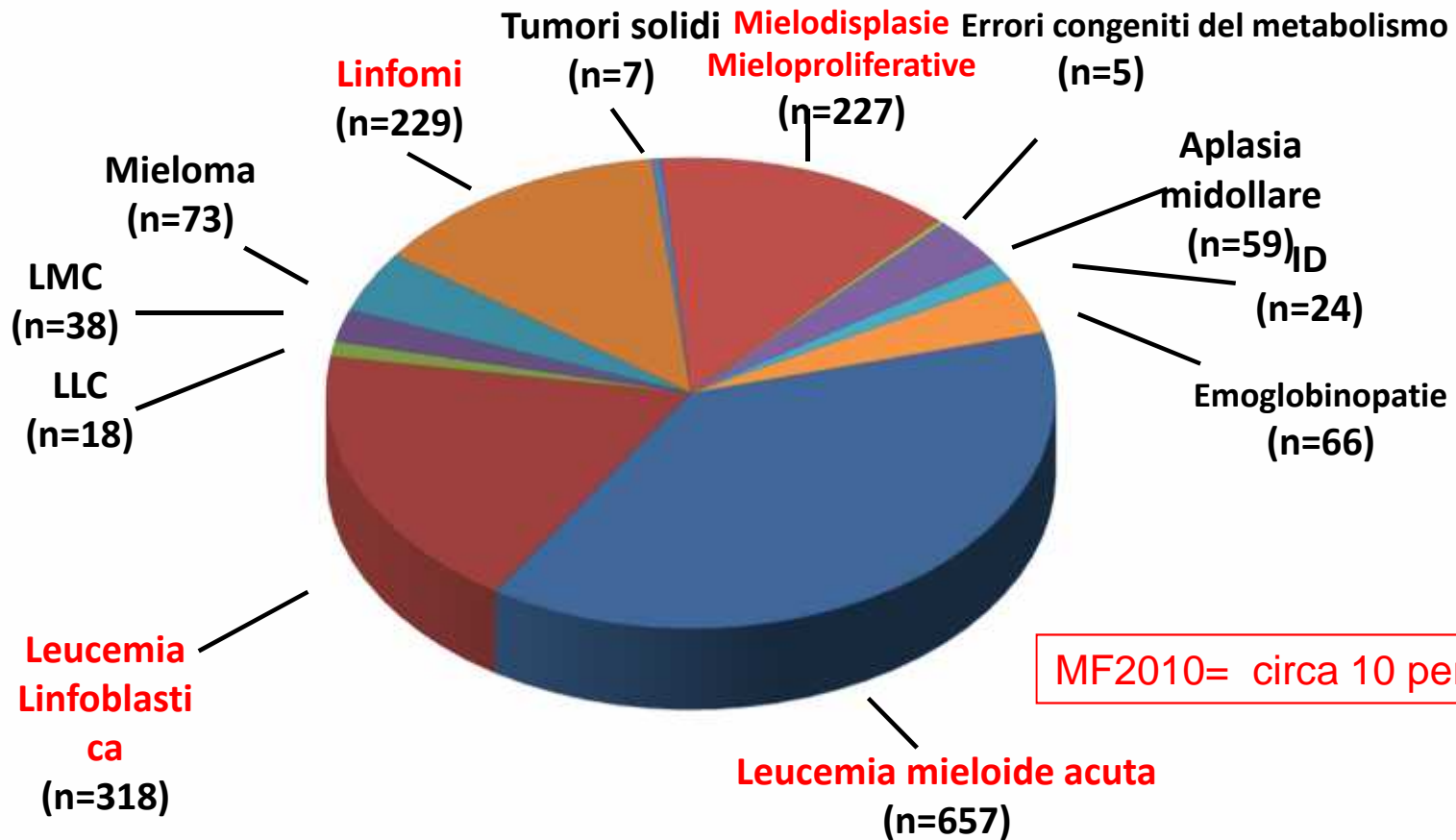


TRAPIANTO ALLOGENICO



TRAPIANTO ALLOGENICO

Numero Trapianti per principali Patologie
Attività 2014



MF2010= circa 10 per anno

Perché così pochi trapianti nella mielofibrosi ?



Il trapianto ha un costo biologico elevato!

GUARIGIONE

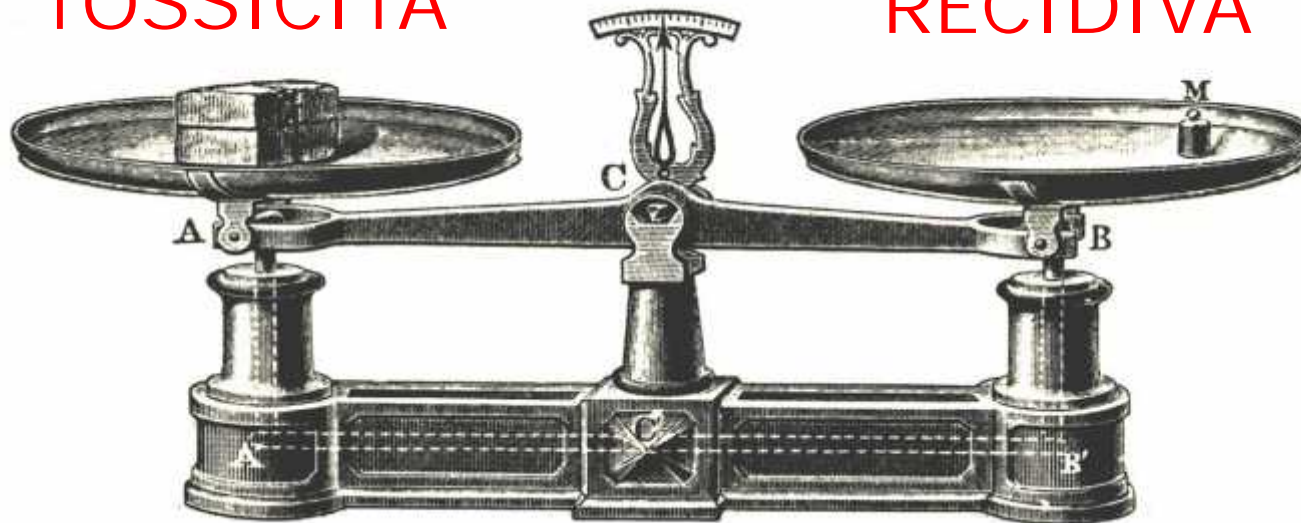
- Tipo di trapianto
- Età
- Comorbidità

- Fase avanzata
- Malattia refrattaria



TOSSICITA'

RECIDIVA



Rischio Trapiantologico Score Europeo

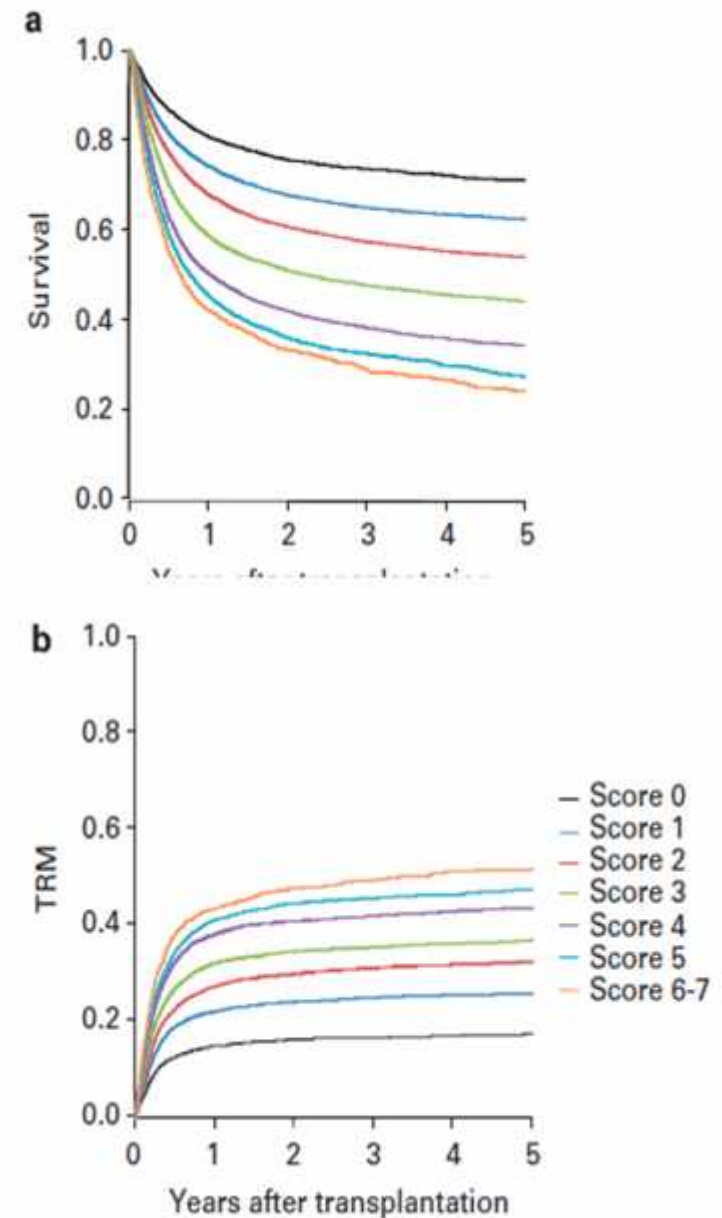
The EBMT risk score

A Gratwohl

Table 1 EBMT risk score definition

<i>Risk factor</i>	<i>Score points</i>
<i>Age of the patient, years</i>	
<20	0
20-40	1
>40	2
<i>Disease stage^a</i>	
Early	0
Intermediate	1
Late	2
<i>Time interval from diagnosis to transplant, months^b</i>	
<12	0
>12	1
<i>Donor type^c</i>	
HLA-identical sibling donor	0
Unrelated donor, other	1
<i>Donor recipient sex combination^d</i>	
All other	0
Female donor, male recipient	1

Bone Marrow Transplantation (2011),



Indice di comorbidità I

Hematopoietic cell transplantation (HCT)–specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT

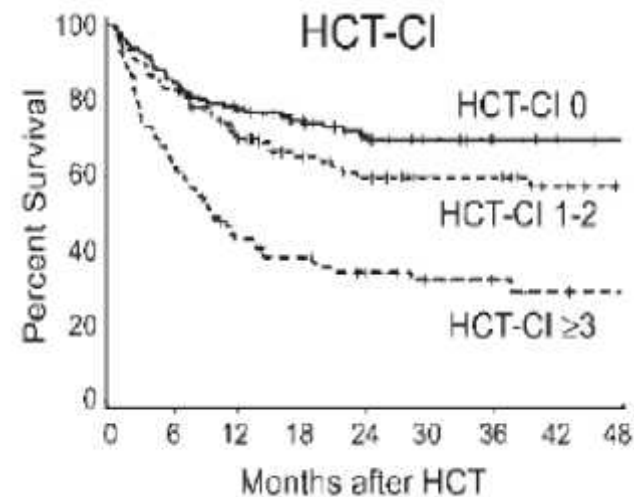
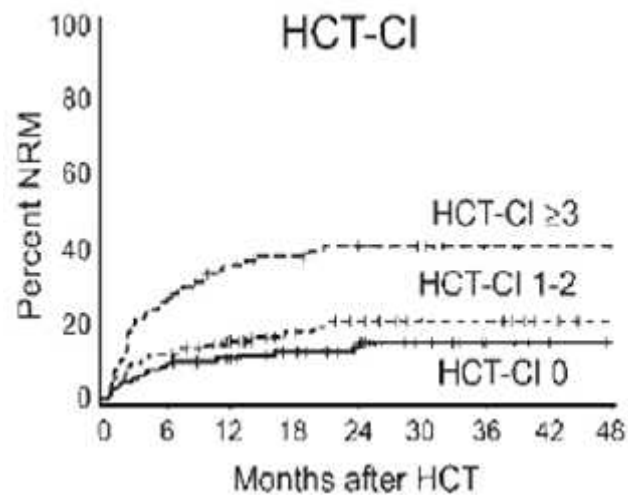
Mohamed L. Sorrow, Michael B. Maris, Rainer Storb, Frederic Baron, Brenda M. Sandmaier, David G. Maloney, and Barry Storer

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac‡	Coronary artery disease,§ congestive heart failure, myocardial infarction, or EF ≤ 50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance†	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild‡	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1
Obesity†	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection†	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal‡	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary‡	D _{Lo} and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor‡	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary‡	D _{Lo} and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic‡	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

Indice di comorbidità II

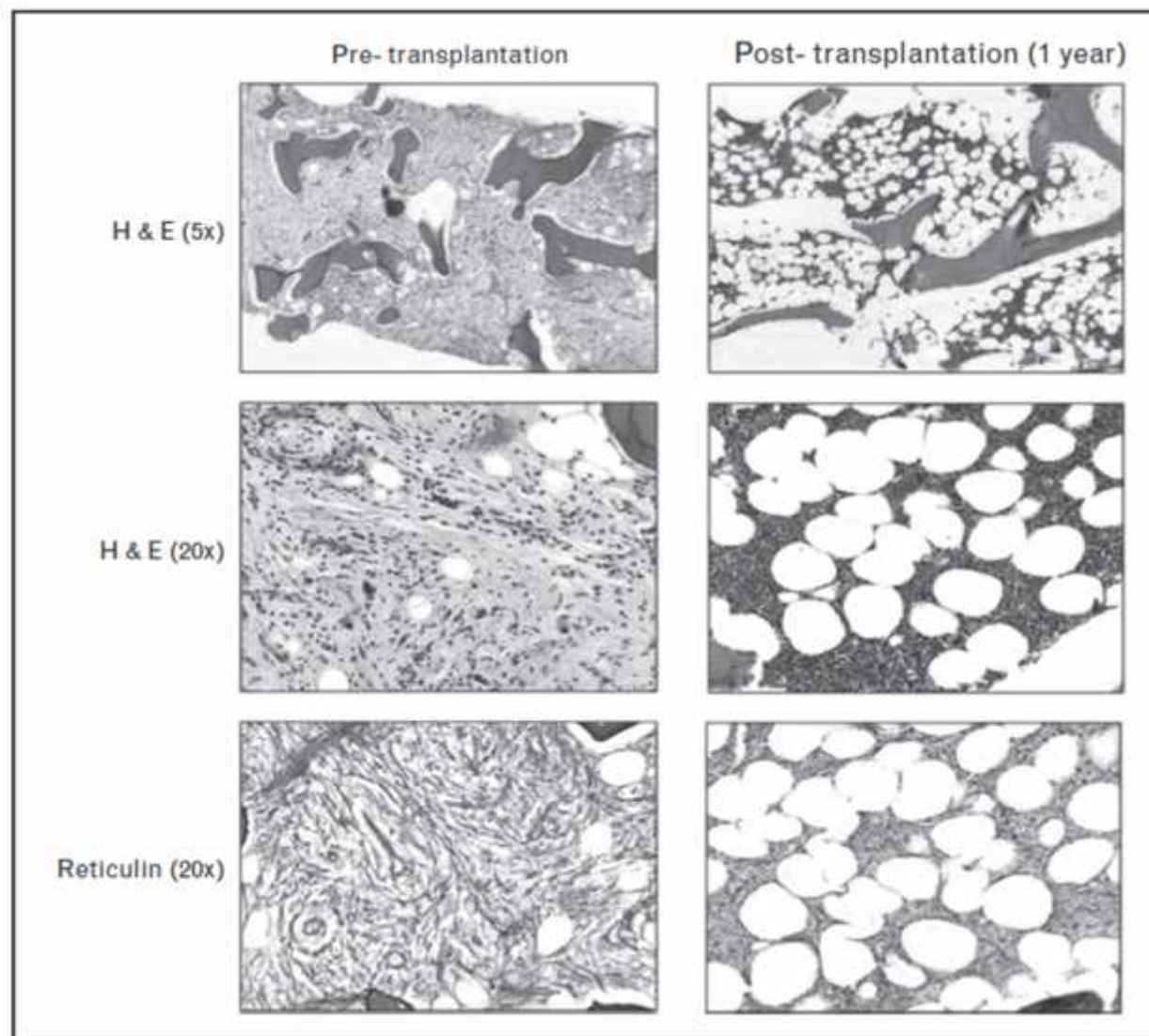
Hematopoietic cell transplantation (HCT)–specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT

Mohamed L. Sorror, Michael B. Maris, Rainer Storb, Frederic Baron, Brenda M. Sandmaier, David G. Maloney, and Barry Storer

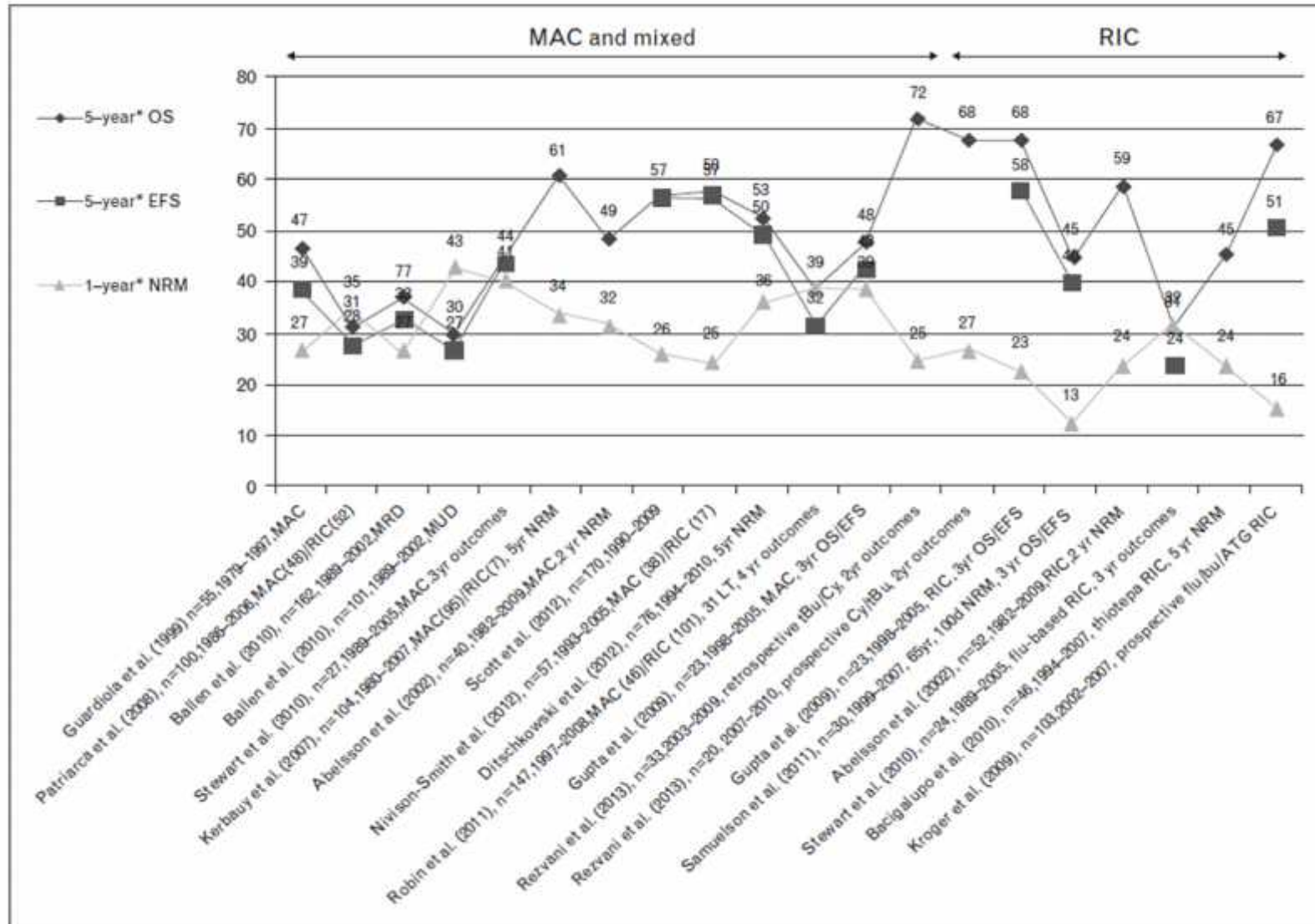


Score	No.	NRM		Survival	
		HR* (95% CI)	2-year, %	HR* (95% CI)	2-year, %
0	38	1.0	14	1.0	71
1 to 2	34	1.42 (0.8-2.7)	21	1.31 (0.8-2.0)	60
3 or more	28	3.54 (2.0-6.3)	41	2.69 (1.8-4.1)	34

RISULTATI DEL TRAPIANTO



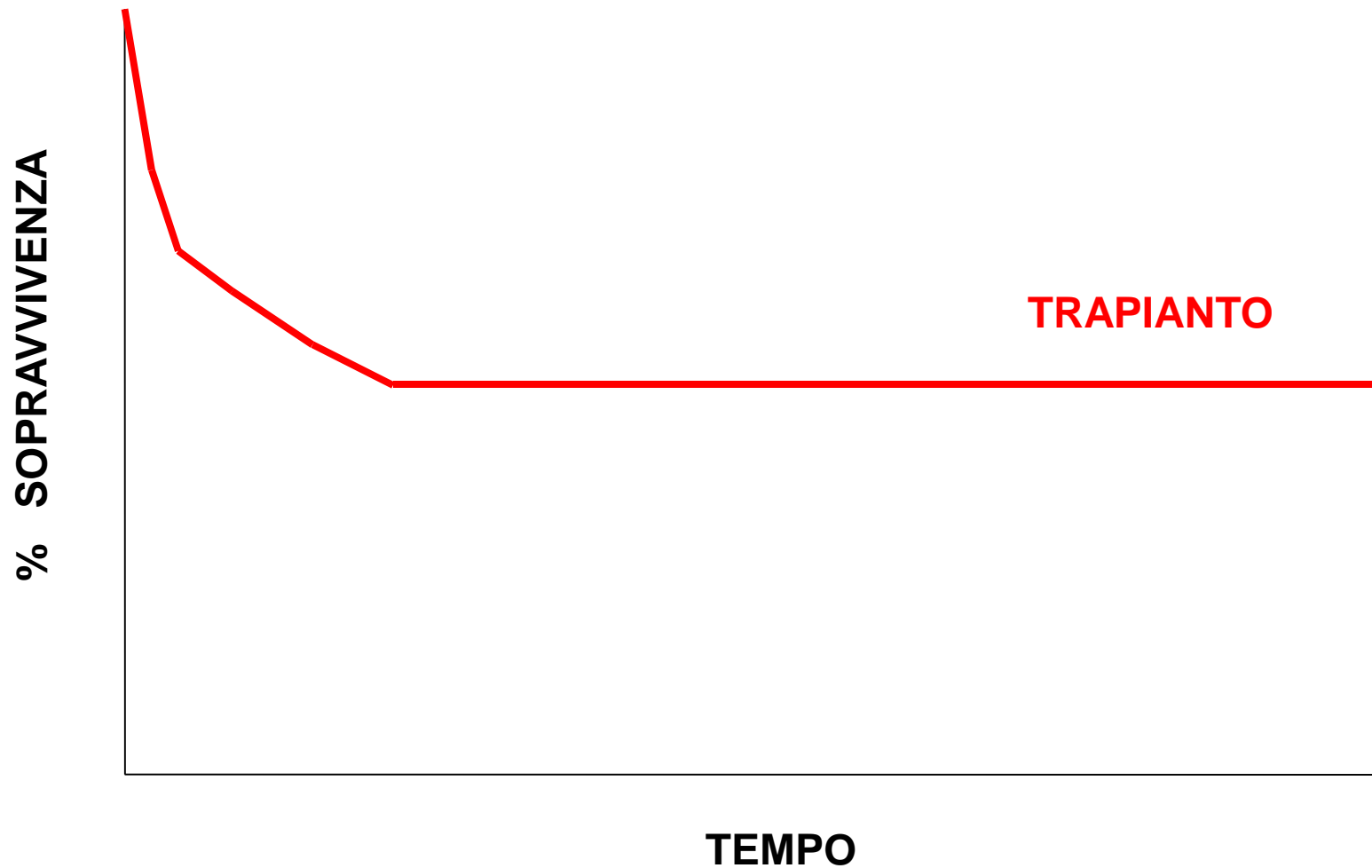
RISULTATI DEL TRAPIANTO



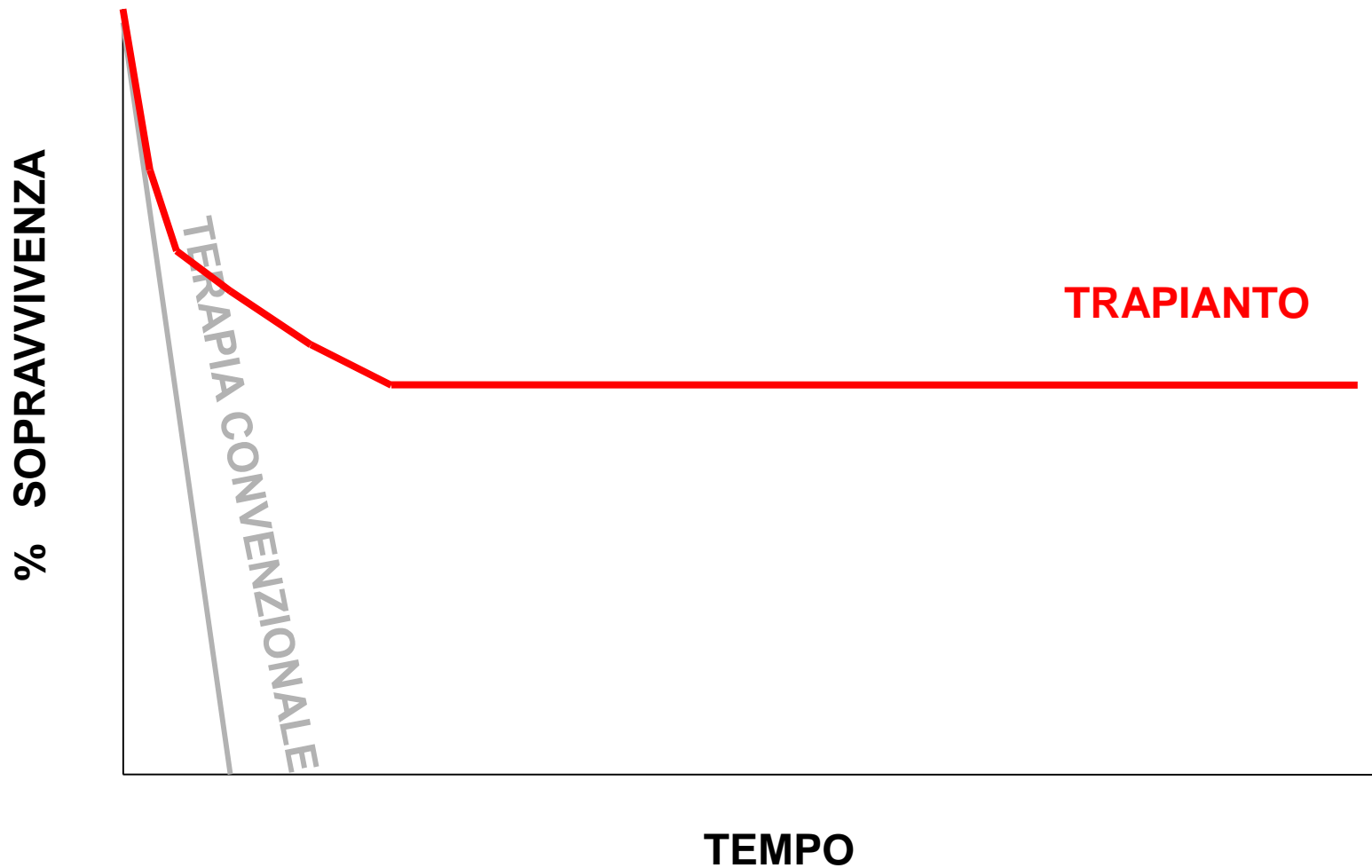
OTTIMIZZARE I RISULTATI |

**IDENTIFICARE IL MOMENTO
MIGLIORE PER IL TRAPIANTO**

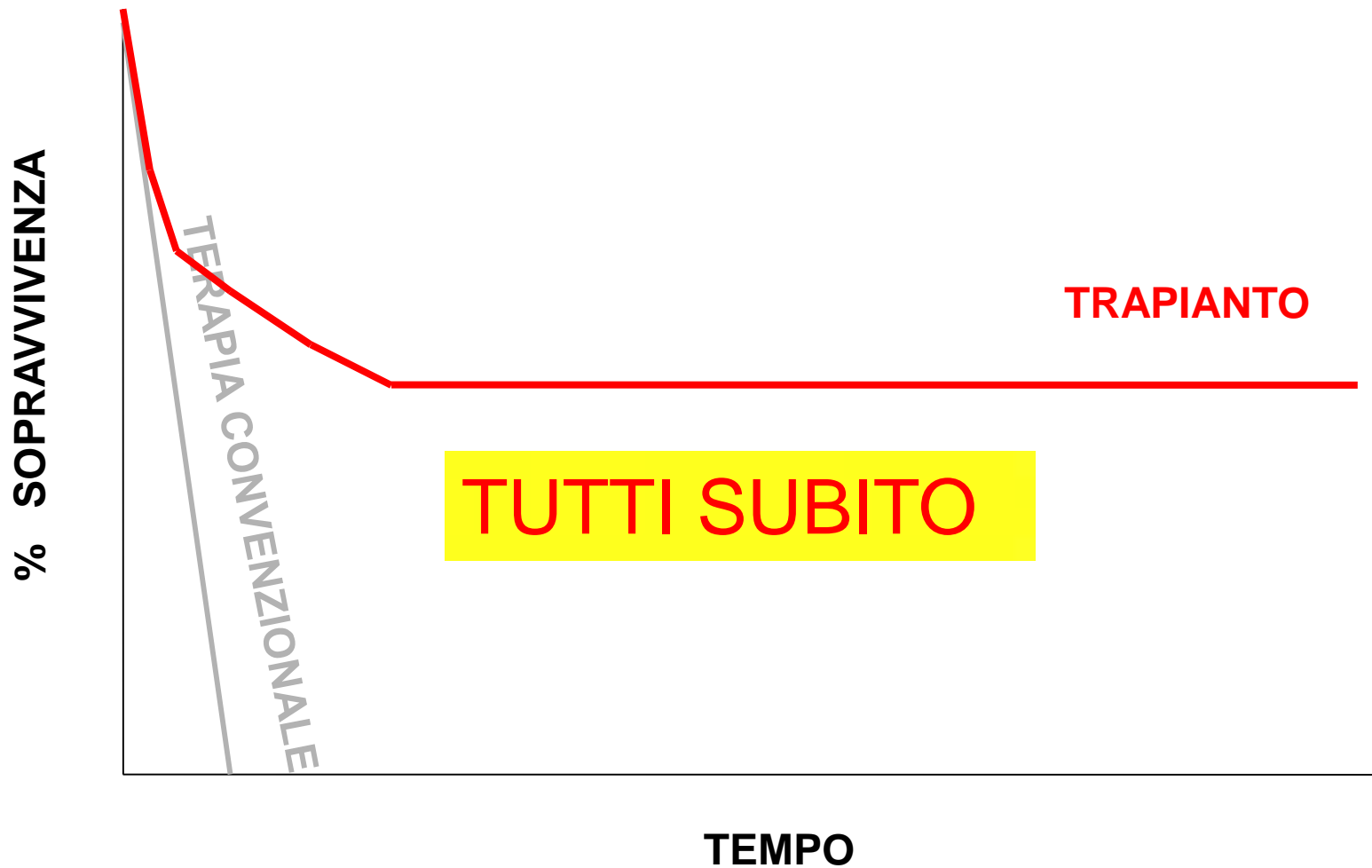
IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



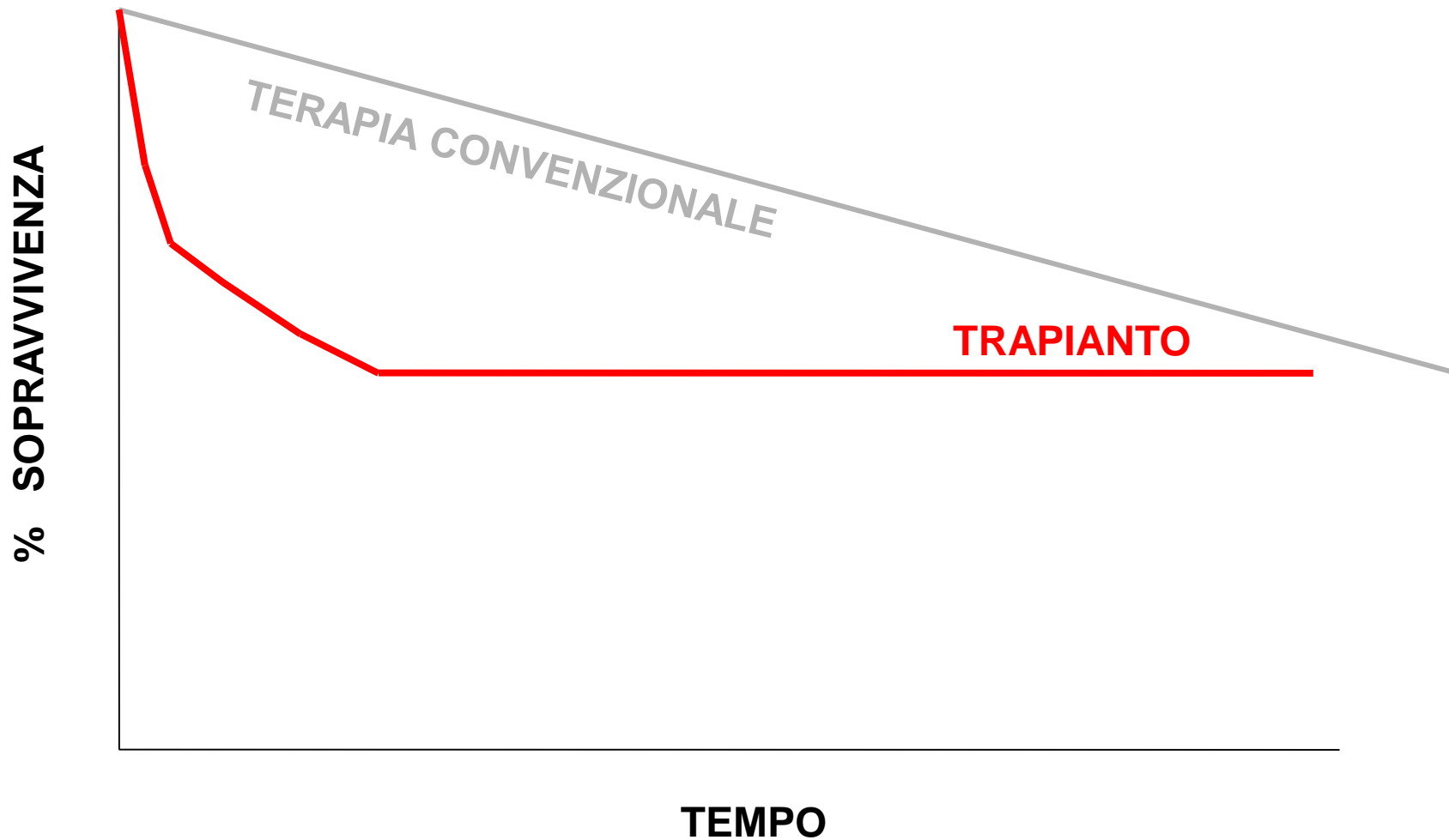
IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



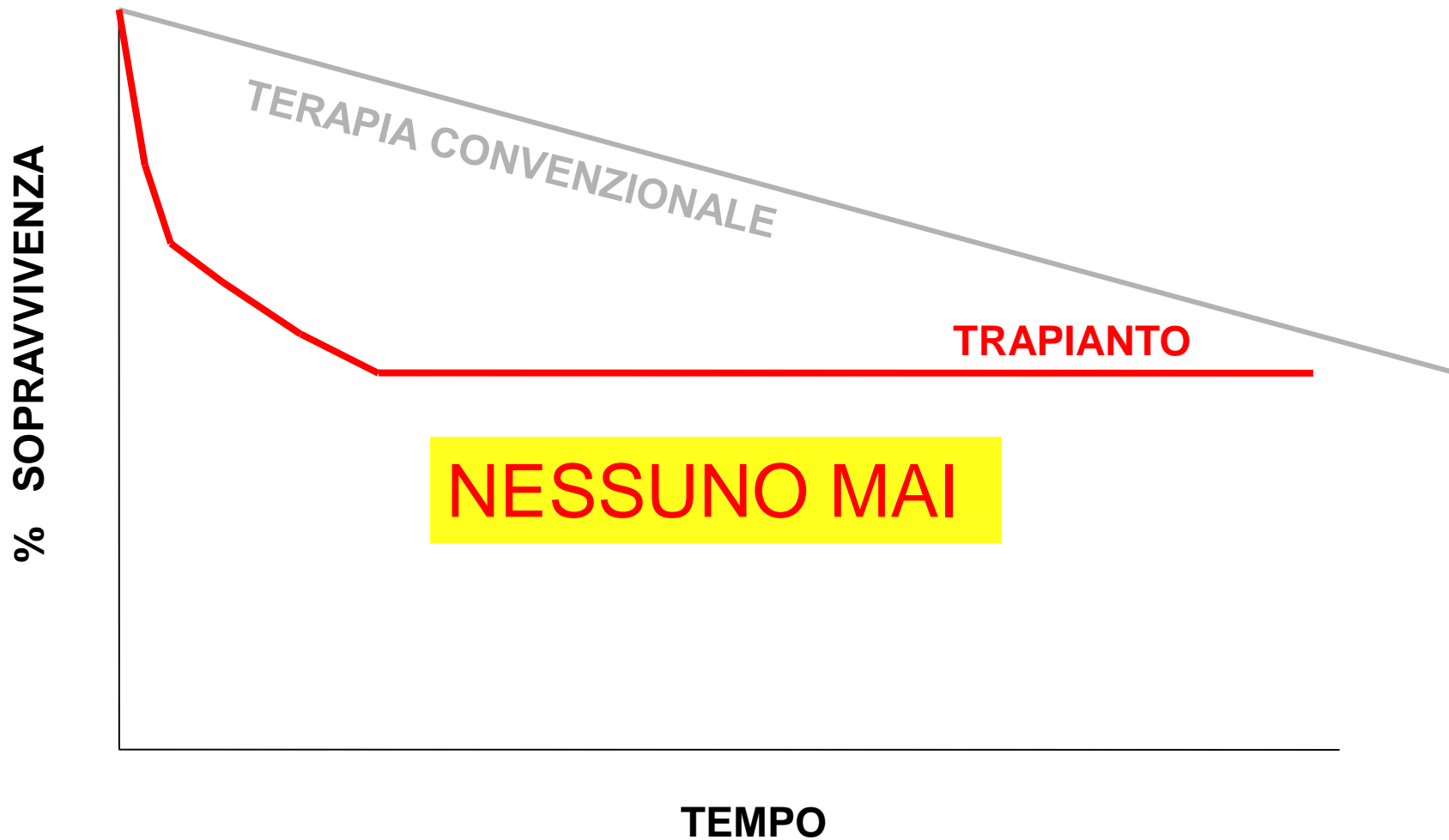
IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



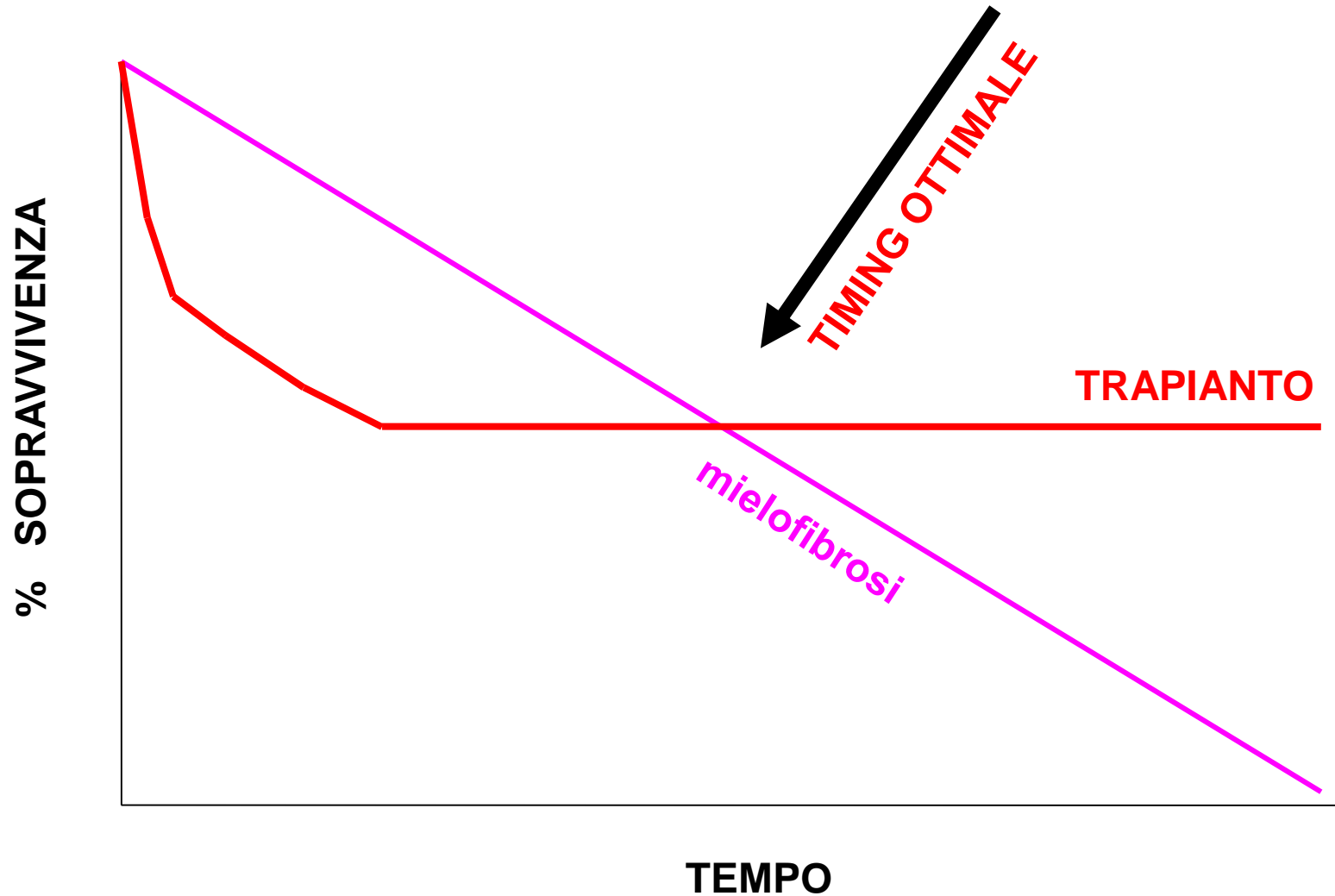
IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



IL DILEMMA DEL TRAPIANTO



OTTIMIZZARE I RISULTATI II

QUALI PAZIENTI TRAPIANTARE

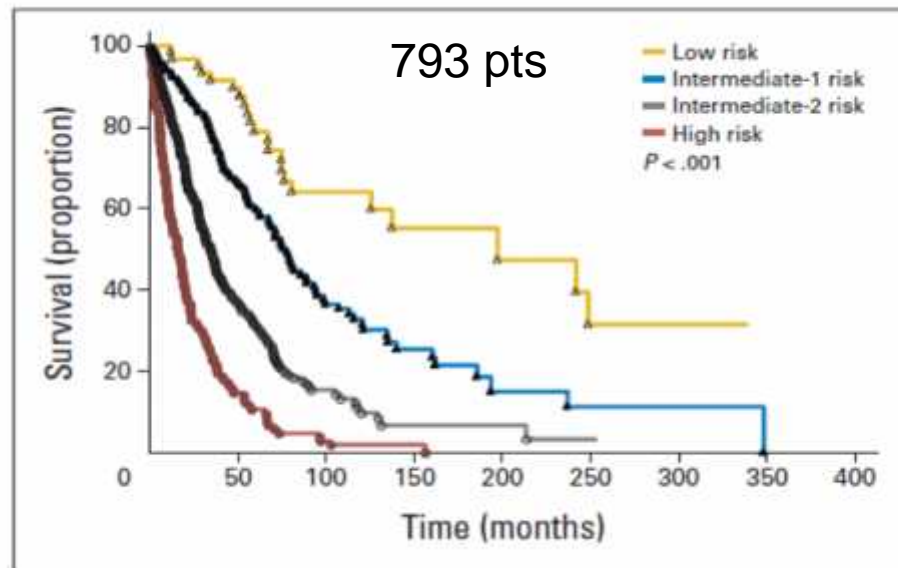
FATTORI PROGNOSTICI MF

DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status

Naseema Gangat, Domenica Caramazza, Rakhee Vaidya, Geeta George, Kebede Begna, Susan Schwager, Daniel Van Dyke, Curtis Hanson, Wenting Wu, Animesh Pardhanani, Francisco Cervantes, Francesco Passamonti, and Ayalew Tefferi

VOLUME 29 · NUMBER 4 · FEBRUARY 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



DIPSS

Clinical feature	Points
Age > 65 years	1
Constitutional symptoms ¹	1
Hb < 10 g/dl	2
WBC count > 25 x 10 ⁹ /l	1
Peripheral blasts ≥ 1%	1

DIPSS-Plus

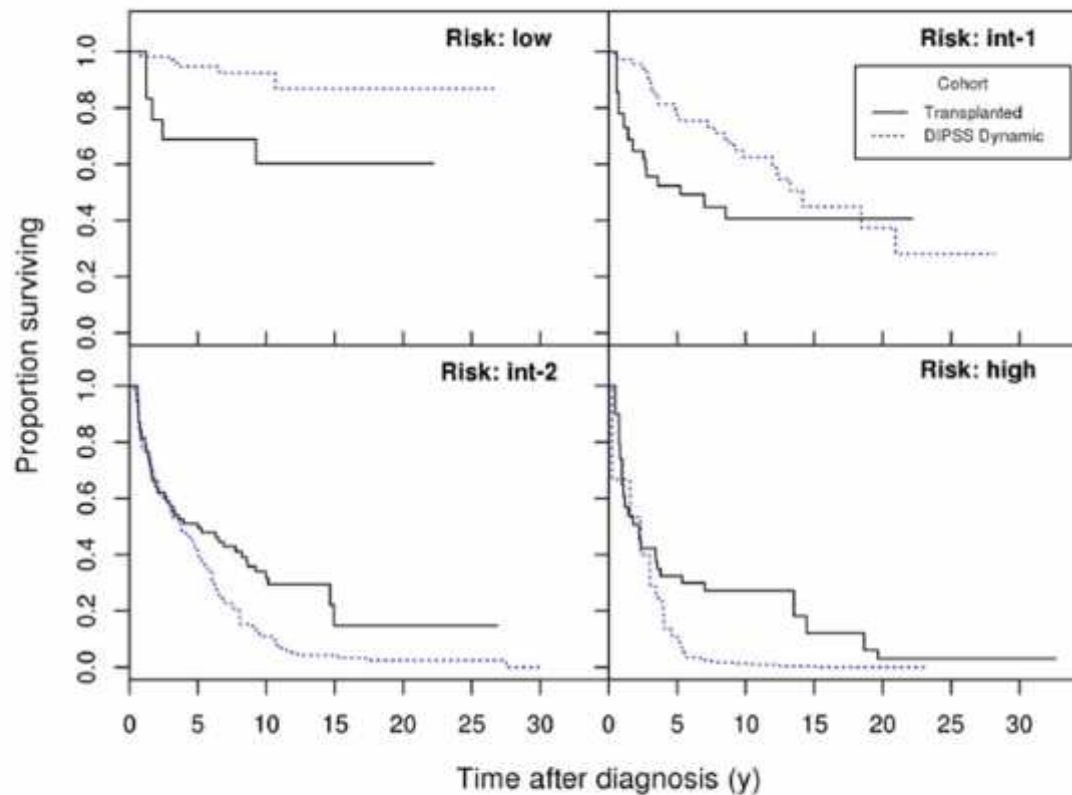
Clinical feature	Points
DIPSS-low	0
DIPSS-int-1	1
DIPSS-int-2	2
DIPSS-high	3
PLUS	
Unfavourable karyotype ²	1
Transfusion dependence	1
Platelet < 100 000/μl	1

Prognostic category	Points	Median survival (mo)
Low	0	185
Intermediate-1	1	78
Intermediate-2	2-3	35
High	4-6	16

CONFRONTO Trapianto/non Trapianto

Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years with primary myelofibrosis

Nicolaus Kröger, Toni Giorgino, Bart L. Scott, Markus Ditschkowski, Haefaa Alchalby, Francisco Cervantes, Alessandro Vannucchi, Mario Cazzola, Enrica Morra, Tatjana Zabelina, Margherita Maffioli, Arturo Pereira, Dietrich Beelen, H. Joachim Deeg and Francesco Passamonti



NO TMO

SI TMO

Figure 1: Survival probabilities for the four subgroups (DIPSS low, int-1, int-2, high). DIPSS score is taken at SCT (solid, transplant cohort) or at the indicated time (dotted, non-transplant cohort). Time (horizontal axis) elapses from diagnosis.

OTTIMIZZARE I RISULTATI III

PARTECIPARE AL PROGRESSO
SCIENTIFICO

Studio prospettico randomizzato di confronto fra regime di condizionamento a ridotta intensità (RIC) busulfan-fludarabine con thiotepa-fludarabina per trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche nella terapia della mielofibrosi

Comitato scientifico:

**Andrea Bacigalupo
Alessandro Rambaldi
Alberto Bosi
Renato Fanin
Francesca Patriarca**

**Centro Coordinatore:
Clinica Ematologica di Udine**

Promoter: GITMO

**Ufficio sperimentazioni cliniche : Sonia Mammoliti
CRO: Mario Negri Sud**





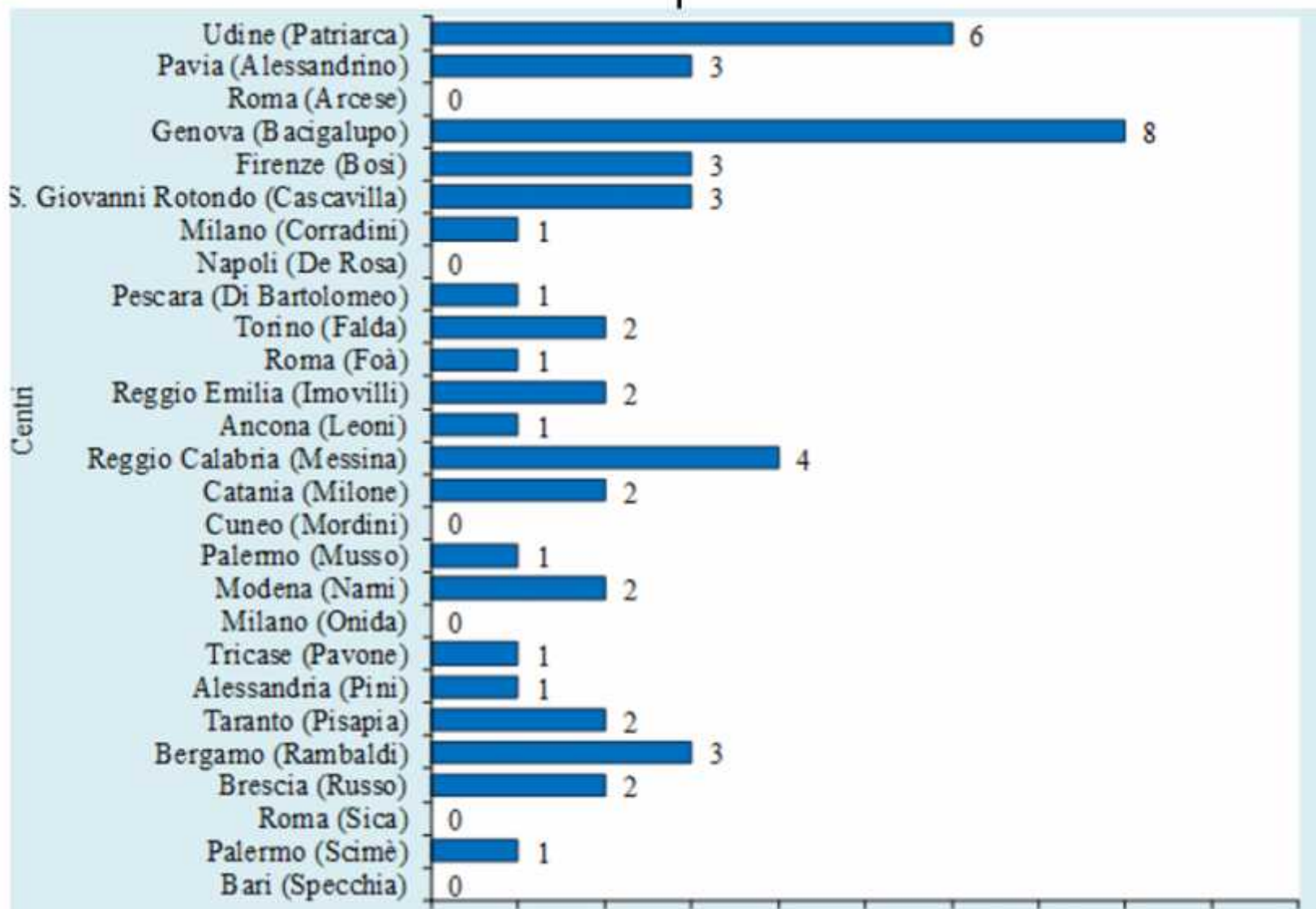
Criteri di inclusione :

- Malattia con fattori prognostici sfavorevoli
- Disponibilità di un donatore almeno 7/8
- Indice di comorbidità < a 5
- Buon performabce status

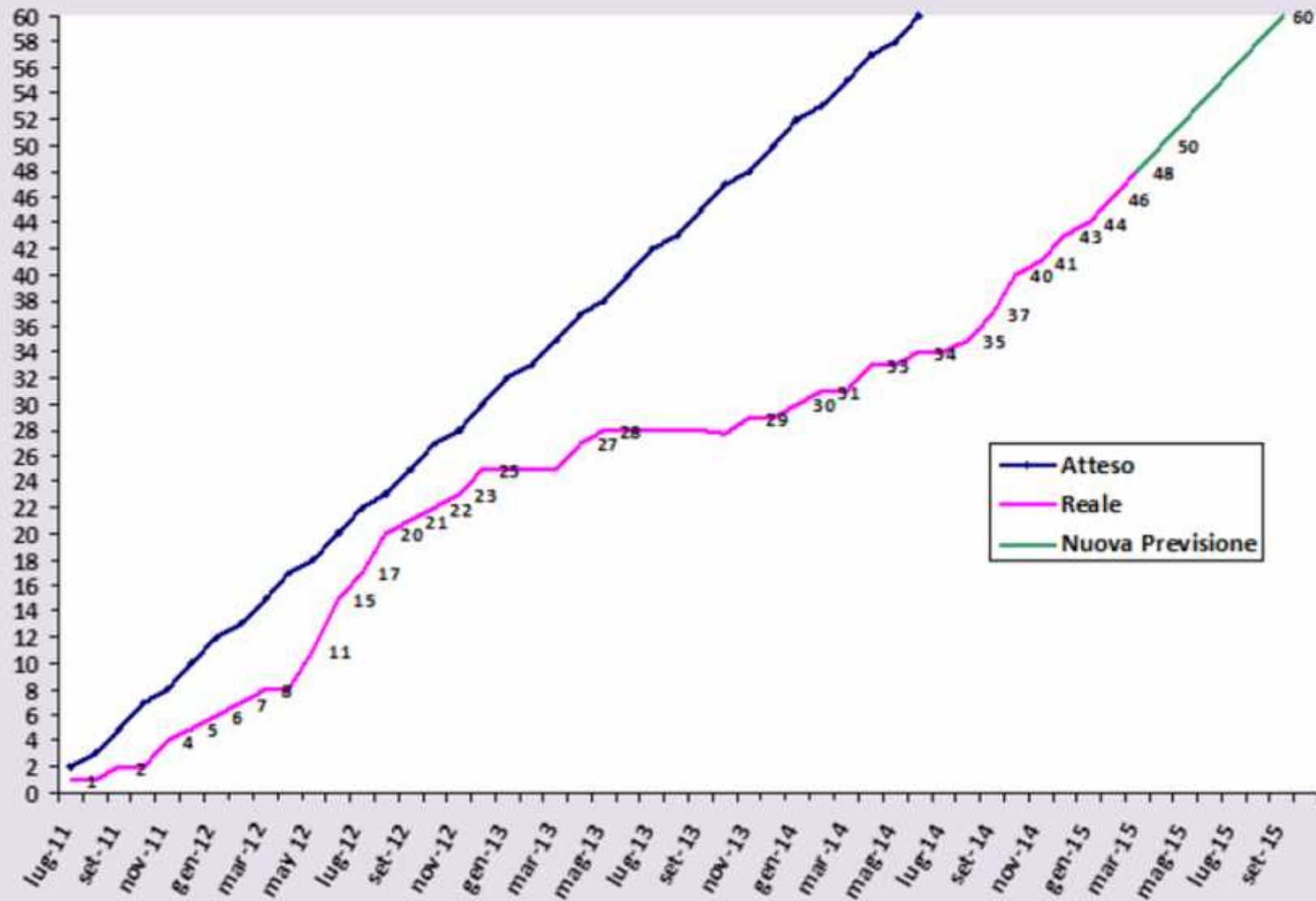
Criteri di esclusione

- Blasti > 20%
- Danno d' organo severo/infezione etc

Pazienti arruolati: n. 50
Centri partecipanti: n. 27
Centri arruolanti: n. 21



Accrual Generale



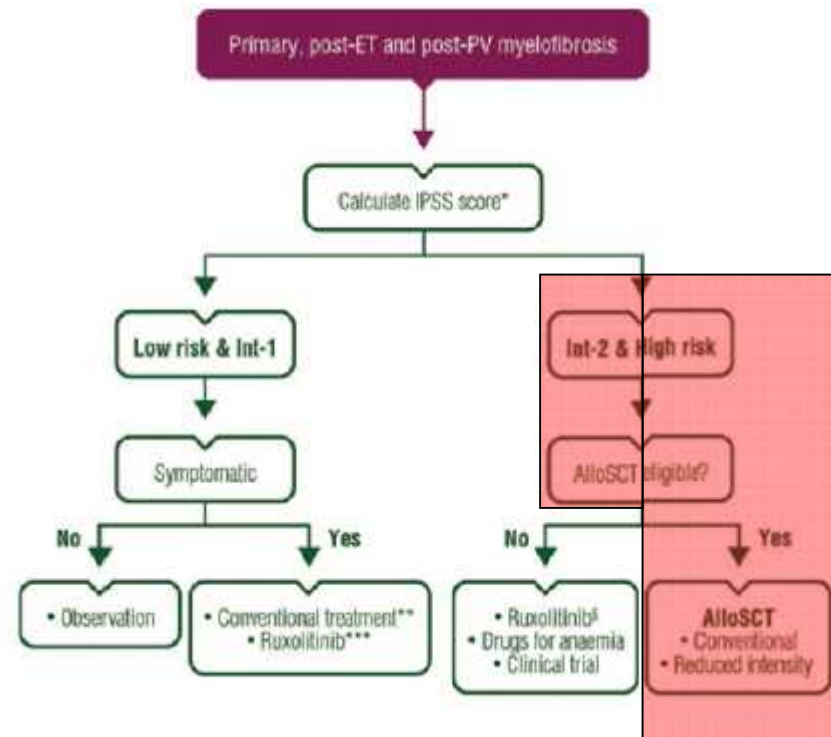


- Non si osservano particolari sbilanciamenti nei due bracci
- La valutazione degli Eventi Avversi Severi non evidenzia tossicità inattese in relazione causale con la terapia sperimentale

Chiuso arruolamento al 31-12-2015

CONCLUSIONI I

ALGORITMO TERAPIA DELLA MIELOFIBROSI

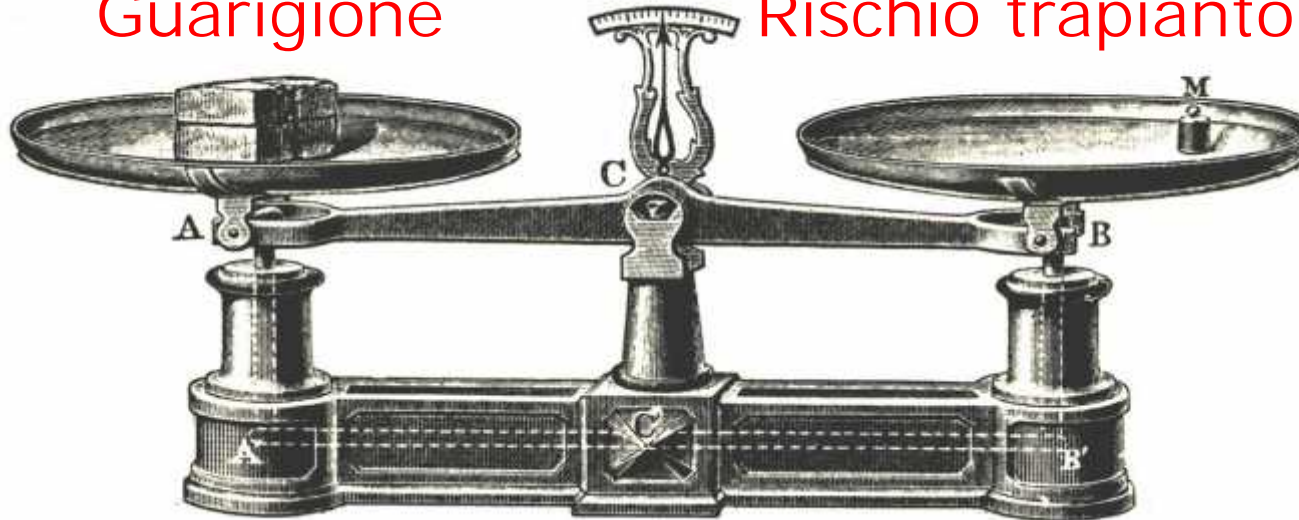


CONCLUSIONI II

IL TRAPIANTO IMPATTA SULLA QUALITA' DI VITA

Guarigione

Rischio trapiantologico



- Pazienti a rischio di trasformazione leucemica
- Pazienti con attesa di vita significativamente ridotta
- Pazienti in condizioni di tollerare il Trapianto di CSE

CONCLUSIONI III

Mielofibrosi: TRAPIANTO

- A chi ? **Int 2 e Alto rischio < 70 aa in buone condizioni**
- Come ? **In attesa dei risultati studio GITMO MF 2010**
- Quando? **All'ingresso nella categoria di rischio
e prima della perdita della indicazione**



GRAZIE