



ITALY

# Le sindromi mielodisplastiche: guida per il paziente

Sesta edizione

Dr. John M. Bennett

**mds**  **foundation**  
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Pubblicazione a cura della The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.

# Le sindromi mielodisplastiche: guida per il paziente

A cura del Dr. John M. Bennett

*John M. Bennett  
Professore Emerito di Oncologia,  
Medicina di Laboratorio e Patologia  
Università di Rochester,  
Facoltà di Medicina e Odontoiatria  
Rochester, New York*

*Il Prof. Bennett è Presidente del  
Consiglio d'Amministrazione della MDS Foundation.*

Pubblicazione a cura della Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.  
© Sesta edizione 2009.

## INDICE

<b>Le sindromi mielodisplastiche</b>	<b>4</b>
Effetti sui globuli rossi	4
Effetti sui globuli bianchi	5
Effetti sulle piastrine	5
<b>Le cause delle sindromi mielodisplastiche</b>	<b>6</b>
<b>I sintomi delle sindromi mielodisplastiche</b>	<b>6</b>
Conteggio basso di globuli rossi (anemia)	6
Conteggio basso di globuli bianchi (neutropenia)	7
Conteggio basso di piastrine (trombocitopenia)	7
<b>I test usati per diagnosticare le sindromi mielodisplastiche</b>	<b>7</b>
Analisi del sangue	7
Esame del midollo osseo	7
Rischi dell'esame del midollo osseo	8
Procedura per l'esame del midollo osseo	9
<b>Gravità delle sindromi mielodisplastiche</b>	<b>10</b>
Classificazione FAB (Franco-Americana-Britannica)	10
Classificazione OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)	10
Sistema IPSS (Sistema internazionale di classificazione prognostica)	12
<b>Trattamento delle sindromi mielodisplastiche</b>	<b>13</b>
Opzioni di trattamento per le sindromi mielodisplastiche	
Obiettivi del trattamento	14
Terapie di supporto	14
Trasfusioni di globuli rossi	14
Chemioterapia di induzione	15
Farmaci ferrochelanti	16
Desferal® (Desferrioxamina)	16

Exjade® (deferasirox)	17
Ferriprox® (deferiprone)	17
Terapia antibiotica	17
Trasfusioni di piastrine	17
Piridossina (Vitamina B <sub>6</sub> )	18
Fattori di crescita emopoietica	18
Eritropoietina o EPO (Epogen®, Procrit®) e Darbepoetina (Aranesp®)	18
Filgrastim (Neupogen®) e Sargramostim (Leukine®)	19
Oprelvekin (Neumega®)	19
Romiplostim (Nplate™)	19
Eltrombopag (Promacta®)	19
Trattamenti per le sindromi mielodisplastiche approvati dall'FDA	20
Vidaza™ (azacitidina)	20
Revlimid® (lenalidomide)	20
Dacogen™ (decitabina)	21
Trapianto di cellule staminali emopoietiche	22
<b>Altri approcci terapeutici</b>	<b>23</b>
Terapia vitaminica	23
Terapie sperimentali	23
<b>Sommario</b>	<b>25</b>
<b>Altre fonti di informazione</b>	<b>26</b>

## CHE COSA SONO LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE?

Le sindromi mielodisplastiche (MDS), o mielodisplasie, sono un gruppo di malattie in cui il midollo osseo non produce una quantità sufficiente di cellule del sangue. Le mielodisplasie sono spesso chiamate sindromi da insufficienza midollare. Sono malattie che colpiscono prevalentemente le persone anziane (la maggior parte dei pazienti ha più di 65 anni), ma possono comparire anche in pazienti più giovani. Per aiutarla a capire meglio che cosa sono le sindromi mielodisplastiche, sarà utile descrivere prima di tutto alcuni concetti fondamentali riguardanti il midollo osseo e il sangue. Il midollo osseo funziona come una fabbrica che produce tre tipi di cellule del sangue: i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine. Il midollo osseo sano produce cellule del sangue immature, chiamate cellule staminali, progenitori o blasti, che normalmente si differenziano diventando globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Nelle sindromi mielodisplastiche queste cellule staminali non maturano e possono accumularsi nel midollo osseo o possono avere una vita abbreviata. Di conseguenza, il numero di cellule del sangue normali e mature nel circolo sanguigno è inferiore alla norma.

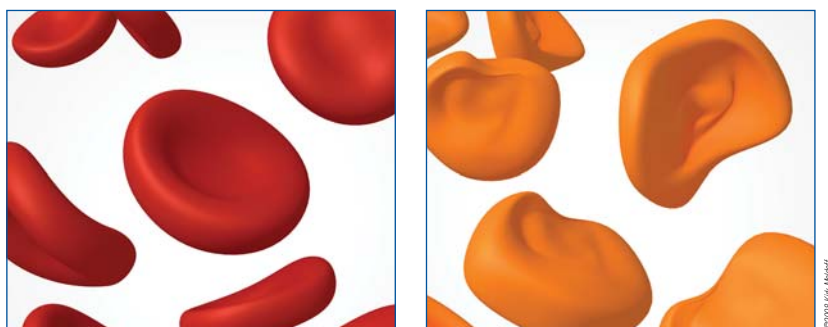
I conteggi bassi di cellule del sangue, definiti citopenie, sono una caratteristica delle sindromi mielodisplastiche e la causa di alcuni dei sintomi tipici nei pazienti affetti, ovvero infezioni, anemia, emorragie spontanee o facilità a procurarsi lividi. L'anemia (basso conteggio di globuli rossi), la neutropenia (basso conteggio di globuli bianchi) e la trombocitopenia (basso conteggio di piastrine) costituiscono i tipi principali di citopenie e sono descritte più avanti.

Oltre al numero ridotto di cellule del sangue, le cellule mature che circolano nel sangue possono essere compromesse a causa della displasia. Nella sua definizione formale, per displasia si intende l'anomalia nella forma e nell'aspetto, o morfologia, di una cellula. Il prefisso *mielo* deriva dal greco e significa midollo; perciò *mielodisplasia* si riferisce all'anomalia nella forma e nell'aspetto, o morfologia, delle cellule mature nel sangue. Anche la parola sindrome deriva dal greco e significa una serie di sintomi che si manifestano insieme.

L'incapacità del midollo osseo di produrre cellule mature è un processo graduale, pertanto le sindromi mielodisplastiche non sono necessariamente una malattia terminale. Ciò nonostante, alcuni pazienti decedono a causa delle conseguenze dirette della malattia: conteggi ridotti di cellule del sangue e/o piastrine possono essere accompagnati dalla perdita della capacità da parte dell'organismo di combattere le infezioni e tenere sotto controllo le emorragie. Inoltre nel 30% circa dei pazienti diagnosticati con sindrome mielodisplastica, la malattia evolve in leucemia mieloide acuta (LMA).

## EFFETTI SUI GLOBULI ROSSI

Il midollo osseo produce normalmente globuli rossi maturi che portano l'ossigeno ai tessuti del corpo. I globuli rossi sani contengono una proteina chiamata emoglobina. La percentuale del volume totale del sangue occupato dai globuli rossi si chiama ematocrito. Nelle donne sane, l'ematocrito è compreso tra 36% e 46%, mentre negli uomini sani tra 40% e 52%. Quando l'ematocrito scende al di sotto dei limiti della norma, il numero di globuli rossi sani e maturi nel sangue è insufficiente per fornire in modo efficace l'ossigeno a tutti i tessuti del corpo. Questa condizione, ovvero un numero di globuli rossi inferiori alla norma, bassi livelli di emoglobina e basso apporto di ossigeno, si chiama anemia e può essere relativamente lieve (ematocrito compreso tra 30% e 35%), moderata (25%–30%) o grave (inferiore al 25%). L'anemia può essere causata anche dal trasporto inefficace di ossigeno da parte di globuli rossi maturi ma difettosi (displastici).



*Globuli rossi sani maturi*

*Globuli rossi anomali o displastici*

## EFFETTI SUI GLOBULI BIANCHI

Oltre ai globuli rossi, il midollo osseo produce anche i globuli bianchi, le cellule che hanno una funzione chiave nel sistema immunitario dell'organismo, prevenendo e combattendo le infezioni. Il midollo osseo in genere produce da 4.000 a 10.000 globuli bianchi per microlitro di sangue; negli afroamericani il livello normale è inferiore, da 3.200 a 9.000 globuli bianchi per microlitro. Esistono vari tipi di globuli bianchi, fra cui i neutrofili (chiamati anche granulociti), la cui funzione principale è combattere le infezioni batteriche, e i linfociti, che combattono principalmente le infezioni virali.

Alcuni pazienti affetti da sindrome mielodisplastica sviluppano neutropenia, ossia un conteggio basso dei globuli bianchi. Questi pazienti con neutropenia di solito hanno un numero insufficiente di neutrofili. La neutropenia aumenta il rischio di infezioni batteriche soprattutto a livello polmonare e del tratto urinario.

Alcuni pazienti affetti da sindrome mielodisplastica che non hanno ancora sviluppato neutropenia possono ugualmente sviluppare infezioni ricorrenti. Questo potrebbe dipendere da difetti funzionali delle cellule. Infatti sebbene il conteggio rientri nella norma, i globuli bianchi di questi pazienti non sono in grado di funzionare correttamente come quelli di una persona sana. I ricercatori stanno attualmente studiando il possibile ruolo di un difetto immunologico nello sviluppo delle sindromi mielodisplastiche.

## EFFETTI SULLE PIASTRINE

Le piastrine, che hanno una funzione critica nella coagulazione del sangue e nella formazione di coaguli per arrestare le emorragie, sono a loro volta prodotte dal midollo osseo. Il midollo osseo sano produce di norma da 150.000 a 450.000 piastrine per microlitro di sangue, ma in molti pazienti affetti da sindrome mielodisplastica il conteggio delle piastrine è ridotto (trombocitopenia). Con la trombocitopenia possono comparire facilmente ecchimosi (lividi), e tagli anche piccoli possono sanguinare più a lungo del normale. La trombocitopenia severa, una condizione peraltro rara, è caratterizzata da un conteggio di piastrine inferiore a 20.000 ed è associata a problemi emorragici più gravi.

## LE CAUSE DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

A parte alcune eccezioni, le cause precise delle sindromi mielodisplastiche non sono note. Alcune ipotesi suggeriscono la presenza di una predisposizione genetica allo sviluppo delle sindromi mielodisplastiche. Si può considerare questa predisposizione come un interruttore che scatta a causa di un fattore esterno. Se non è possibile identificare il fattore esterno, allora alla malattia viene data la definizione di “sindrome mielodisplastica primitiva”.

È noto che la radioterapia e la chemioterapia utilizzate nel trattamento dei tumori possono essere fattori scatenanti per lo sviluppo di sindromi mielodisplastiche. I pazienti che ricevono farmaci chemioterapici o radioterapia per tumori potenzialmente curabili, come i tumori al seno o ai testicoli, la malattia di Hodgkin e i linfomi non Hodgkin, corrono il rischio di sviluppare sindromi mielodisplastiche fino a 10 anni dopo il trattamento. Le sindromi mielodisplastiche che insorgono dopo la somministrazione di chemioterapia per trattare i tumori sono chiamate “sindromi mielodisplastiche secondarie” e di solito sono associate ad anomalie cromosomiche multiple nelle cellule del midollo osseo. Questo tipo di sindromi mielodisplastiche spesso si trasforma rapidamente in leucemia mieloide acuta.

L'esposizione a lungo termine a certe sostanze chimiche ambientali o industriali come il benzene può a sua volta essere un fattore scatenante dello sviluppo delle sindromi mielodisplastiche. Sebbene l'uso del benzene ora sia soggetto a stretti regolamenti, non è chiaro quali altre sostanze chimiche possano predisporre le persone alle sindromi mielodisplastiche, anche se certe professioni sono considerate “a rischio” (per es., imbianchini, minatori, imbalsamatori). Non sono noti cibi o prodotti agricoli che causino sindromi mielodisplastiche. Le bevande alcoliche consumate quotidianamente possono abbassare il conteggio dei globuli rossi e delle piastrine, ma non causano sindromi mielodisplastiche. Per quanto riguarda il tabacco, i dati disponibili sono insufficienti per stabilire se il fumo aumenti effettivamente il rischio di sviluppare tali patologie. Si sa tuttavia che il rischio di sviluppare leucemia mieloide acuta è 1,6 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori.

I pazienti e le loro famiglie spesso si preoccupano che le sindromi mielodisplastiche possano essere contagiose. Non vi sono prove che colleghino l'insorgenza di sindromi mielodisplastiche a un virus, pertanto la malattia non può essere trasmessa alle persone care.

Le sindromi mielodisplastiche non sono ereditarie. Infatti, è molto raro che i famigliari, anche fratelli e sorelle, siano diagnosticati con tali sindromi.

## I SINTOMI DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Molti pazienti agli stadi iniziali di sindromi mielodisplastiche non manifestano alcun sintomo. Un'analisi del sangue può rivelare un conteggio ridotto di globuli rossi, o un ematocrito basso, accompagnato a volte da conteggi ridotti di globuli bianchi e/o piastrine. A volte i conteggi dei globuli bianchi e delle piastrine possono essere bassi mentre l'ematocrito risulta nella norma. Tuttavia, in alcuni pazienti, e particolarmente in quelli con conteggi di cellule del sangue molto inferiori alla norma, i sintomi sono ben definiti. Tali sintomi, descritti sotto, dipendono dal tipo di cellule interessate, nonché dal livello a cui scende il conteggio.

### CONTEGGIO BASSO DI GLOBULI ROSSI (ANEMIA)

Le persone inizialmente diagnosticate con sindromi mielodisplastiche sono per la maggior parte anemiche. L'anemia è caratterizzata da un ematocrito (misura dei globuli rossi nel corpo) persistentemente basso o da livelli di emoglobina (la proteina del sangue che porta

l'ossigeno ai tessuti del corpo) persistentemente bassi. I pazienti anemici in genere provano un senso di affaticamento e riferiscono di essere sempre stanchi e privi di energia. La severità dell'anemia è variabile. Nell'anemia lieve, i pazienti possono sentirsi bene o solo un po' affaticati. Nell'anemia moderata quasi tutti i pazienti provano un senso di affaticamento, che può essere accompagnato da palpitazioni cardiache, mancanza di respiro e pallore. Nell'anemia severa quasi tutti i pazienti sono pallidi e provano un intenso senso di affaticamento e mancanza di respiro. Poiché l'anemia severa riduce il flusso del sangue al cuore, i pazienti più anziani sono più soggetti a sintomi cardiovascolari, dolori toracici inclusi. Sebbene raramente costituisca un pericolo per la vita, l'anemia cronica può compromettere notevolmente la qualità della vita.

### **CONTEGGIO BASSO DI GLOBULI BIANCHI (NEUTROPENIA)**

Un conteggio ridotto di globuli bianchi abbassa la resistenza dell'organismo alle infezioni batteriche. I pazienti affetti da neutropenia possono essere suscettibili a infezioni cutanee, infezioni sinusali (i sintomi includono la congestione nasale), infezioni polmonari (i sintomi includono tosse, mancanza di respiro), o infezioni del tratto urinario (i sintomi includono stimolo a urinare frequentemente e dolore all'emissione dell'urina). Queste infezioni possono essere accompagnate da febbre.

### **CONTEGGIO BASSO DI PIASTRINE (TROMBOCITOPENIA)**

I pazienti con trombocitopenia hanno una maggiore tendenza a presentare ecchimosi e a sanguinare anche dopo lievi traumi e graffi. Soffrono spesso di emorragie nasali e sanguinamento delle gengive, in particolare dopo cure odontoiatriche. Prima di sottoporsi a cure dentali, è consigliabile consultare l'ematologo, che può prescrivere antibiotici per la profilassi, visto che le infezioni e le emorragie costituiscono un rischio per la maggior parte dei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica.

## **I TEST USATI PER DIAGNOSTICARE LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE**

### **ANALISI DEL SANGUE**

Il passo iniziale nella diagnosi delle sindromi mielodisplastiche è l'analisi di un campione di sangue prelevato dal braccio. Il campione di sangue viene analizzato per stabilire i conteggi delle cellule (globuli rossi, globuli bianchi e loro sottotipi, e piastrine), la forma e le dimensioni dei globuli rossi e bianchi, il contenuto di ferro nel sangue (livelli di ferritina sierica) e il livello di eritropoietina (EPO) nel siero. Fisiologicamente l'EPO, una proteina prodotta dai reni a seguito del basso livello di ossigeno nei tessuti dell'organismo, stimola la produzione di globuli rossi (chiamati anche eritrociti) nel midollo osseo.

Se le analisi del sangue indicano che i globuli rossi hanno una forma alterata (displasia), il paziente potrebbe avere un deficit di vitamina B<sub>12</sub> o di acido folico. Come succede nelle sindromi mielodisplastiche e nella leucemia mieloide acuta, la displasia dei globuli rossi causata dal deficit vitaminico li rende meno efficaci nel trasporto dell'ossigeno ai tessuti dell'organismo. Per escludere i deficit di vitamina B<sub>12</sub> e di acido folico quali cause dell'anemia, vengono misurati anche i livelli di queste vitamine nel sangue.

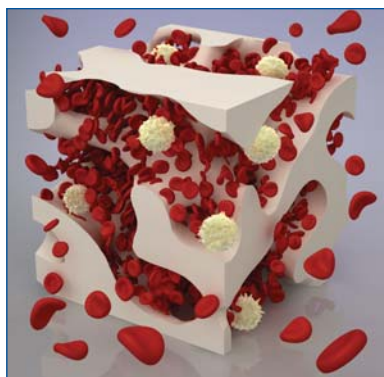
### **ESAME DEL MIDOLLO OSSEO**

Se l'analisi del sangue indica che il paziente è anemico, con o senza un basso conteggio di globuli bianchi e/o piastrine, si potrà esaminare il midollo osseo. L'esame del midollo

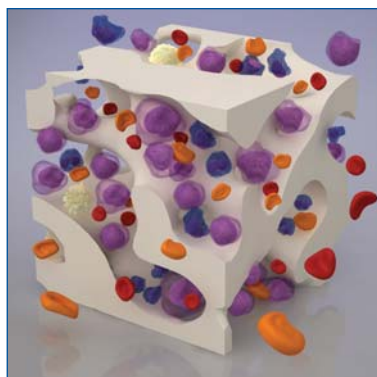
osseo può rivelare anomalie nelle cellule del midollo (per es. cellule displastiche) e anche anomalie cromosomiche, come la mancanza o l'eccesso di cromosomi. Questi test offrono ulteriori informazioni che aiutano a formulare una diagnosi. L'esame del midollo osseo è suddiviso in due parti: un aspirato, ovvero il prelievo di un campione liquido di midollo, e una biopsia, ovvero il prelievo di una parte ossea del midollo. L'aspirato e la biopsia sono di solito eseguiti contemporaneamente.

Il medico o il patologo esamina attraverso il microscopio le cellule presenti nei campioni di aspirato o di biopsia del midollo osseo, comprese le percentuali di blasti (cellule immature) e cellule displastiche del sangue. I cromosomi sono costituiti da DNA e sono presenti nel nucleo di una cellula. Poiché il DNA contiene le istruzioni per creare le proteine e altre biomolecole essenziali per il buon funzionamento della cellula, i cromosomi mancanti o danneggiati possono causare gravi conseguenze. Il midollo osseo viene analizzato anche per stabilire le anomalie cromosomiche quali cromosomi mancanti, parzialmente mancanti o mutati, oppure cromosomi o parti di cromosomi in eccesso in una cellula del sangue.

Le anomalie delle cellule del sangue sono descritte in un referto ematologico, mentre le anomalie cromosomiche sono descritte in un referto citogenetico. Esami del midollo osseo possono essere effettuati periodicamente per stabilire se le sindromi mielodisplastiche si sono aggravate nel tempo.



*Midollo osseo sano*



*Midollo osseo anomalo con cellule ematiche displastiche e cromosomi anomali*

©2008 Wix Media

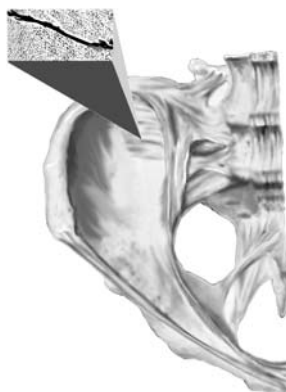
### ***Rischi dell'esame del midollo osseo***

Come tutte le procedure, l'esame del midollo osseo presenta alcuni rischi, fra cui quelli di infezione, ecchimosi, emorragia e dolore. Ogni volta che si inserisce un ago attraverso la pelle, esiste la possibilità che insorga un'infezione. Tuttavia, le infezioni sono molto improbabili se le procedure vengono eseguite con tecniche asettiche e in condizioni antisettiche.

Sebbene molti pazienti soffrano d'ansia o siano timorosi alla prospettiva di questo esame, la paura può diminuire sapendo che esso è simile all'estrazione di un dente. In realtà, il dolore dovrebbe essere minimo quando l'osso viene "punto" dato che l'esame viene eseguito sotto anestesia locale.

### **Procedura per l'esame del midollo osseo**

L'esame del midollo osseo può essere effettuato nell'ambulatorio del medico e di solito dura circa venti minuti. Al paziente può essere somministrato un lieve sedativo o analgesico. Il paziente viene fatto adagiare sul lettino, prono o sul fianco, nella posizione che risulta più comoda. Il medico palpa la protuberanza ossea a sinistra o a destra dell'anca, detta cresta iliaca posteriore. Questo, non la colonna vertebrale o lo sterno, è il punto usato per l'esame del midollo osseo. Il medico disinfetta la cute e copre l'area con un telo sterile per ridurre il rischio di infezione.



*Sezione trasversale dell'anca*

Un ago, più piccolo di quello usato per prelevare il sangue dal braccio, viene inserito lentamente sotto la cute per iniettare un anestetico locale; poi, un ago più lungo e leggermente più grosso viene usato per iniettare l'anestetico nell'osso. Il paziente può provare un lieve bruciore con la prima puntura e una fitta di dolore quando viene inserito il secondo ago. Dopo che l'ago è venuto a contatto con l'osso, il paziente dovrebbe sentire solo una lieve pressione, come se un pollice premesse contro la cute.

Il medico attende cinque minuti finché il rivestimento dell'osso, il periostio, è ben anestetizzato. Se il paziente mantiene sensibilità nell'area anestetizzata, il medico attenderà un po' più a lungo o inietterà dell'altro anestetico. Dopo di che il medico procede con l'inserimento di un terzo ago, più grosso, adatto per penetrare attraverso il denso "guscio" esterno dell'osso e nel midollo osseo (dato che nel midollo non vi sono terminazioni nervose, questa fase non dovrebbe essere dolorosa). Il medico chiede quindi al paziente di respirare a fondo e lentamente diverse volte, mentre la parte centrale dell'ago viene rimossa. Il medico collega una siringa all'estremità dell'ago e preleva rapidamente, aspirando, la parte liquida del midollo (in tutto, circa un cucchiaino). In genere il paziente avverte una specie di "scossa" lungo la gamba durante questa fase, ma la sensazione dura un attimo. Spesso viene fatta una seconda aspirazione per ottenere altro midollo da analizzare per stabilire le percentuali di blasti e condurre i test citogenetici.

Infine viene inserito un altro ago, più grosso, per ottenere un piccolo campione di osso per la biopsia. Durante l'inserimento dell'ago il paziente dovrebbe provare solo una sensazione di pressione sorda. Quando il medico stacca il campione di osso, il paziente prova una specie di strappo. Come per l'aspirazione del midollo, anche la biopsia richiede solo alcuni minuti.

Alla fine dell'esame, dato che il taglio cutaneo per le procedure è di solito molto piccolo, non sono necessarie suture: basta una benda. In alcuni pazienti può apparire un'ecchimosi o un gonfiore sottocutaneo, specialmente se il loro conteggio piastrinico è basso.

Un lieve dolore o disagio può continuare nel sito della procedura per due o tre giorni dopo l'esame del midollo osseo. Per motivi di sicurezza, il paziente dovrebbe essere accompagnato a casa da qualcuno, un amico, un familiare o dal personale sanitario: non deve guidare da solo.

## SEVERITA' DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Poiché il decorso delle sindromi mielodisplastiche può variare notevolmente da paziente a paziente, sono stati ideati sistemi di classificazione dei vari "sottotipi". Il sistema di classificazione proposto più di recente è quello dell'Organizzazione Mondiale della Sanità: la classificazione OMS. Questa classificazione riconosce sottotipi distinti di sindromi mielodisplastiche, definiti sulla base di un'ampia serie di osservazioni riguardanti i pazienti, raccolte a livello mondiale, e una migliore conoscenza dei processi patologici che interessano queste patologie.

Il precedente sistema è la classificazione FAB (Franco- Americana-Britannica). Alcuni ematologi lo usano tuttora.

Un altro sistema che fornisce informazioni utili per la prognosi dei pazienti con sindrome mielodisplastica è il sistema IPSS (Sistema internazionale di valutazione prognostica). Questo sistema è al momento in fase di revisione per aumentarne l'accuratezza nella scelta del trattamento per i pazienti con sindromi mielodisplastiche.

### CLASSIFICAZIONE FAB (FRANCO-AMERICANA-BRITANNICA)

La classificazione FAB è stata ideata agli inizi degli anni Ottanta da un gruppo di esperti di sindromi mielodisplastiche in Francia, Stati Uniti e Gran Bretagna. Il criterio centrale della classificazione FAB è la percentuale di blasti nel midollo osseo: una percentuale inferiore al 2% è il valore normalmente osservato nel midollo osseo sano. La classificazione FAB riconosce cinque sottotipi di sindromi mielodisplastiche:

- anemia refrattaria (AR)
- anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB)
- anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-t)
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMoC)

### CLASSIFICAZIONE OMS (ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ)

La classificazione OMS delle sindromi mielodisplastiche nei pazienti adulti mantiene alcuni elementi della classificazione FAB e contemporaneamente introduce nuove categorie. Le caratteristiche principali dei sottotipi di sindromi mielodisplastiche riconosciuti dalla classificazione OMS sono evidenziate nella tabella.

**AR/ARSA: Anemia refrattaria (AR) e anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA).** I pazienti in questa categoria sono affetti da un'anemia refrattaria, cioè non responsiva, alla terapia vitaminica o con ferro. L'anemia può essere accompagnata da trombocitopenia e/o neutropenia. I sideroblasti sono globuli rossi contenenti granuli di ferro; i sideroblasti ad anello sono anomali e contengono depositi di ferro disposti "ad anello" attorno al nucleo.

L'anemia refrattaria con o senza sideroblasti ad anello (AR e ARSA) è considerata il sottotipo più benigno nella classificazione OMS. Secondo tale classificazione, nei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con il sottotipo AR o ARSA la malattia è limitata ai globuli rossi o eritrociti. La displasia osservata in questo sottotipo è minima.

**Citopenia refrattaria con displasia multilineare (RCMD/RCMD-RS).** Questa categoria comprende i pazienti con citopenia refrattaria (conteggi persistentemente bassi di un qualsiasi tipo di cellule del sangue, per es. neutropenia refrattaria (conteggio basso di globuli bianchi) o trombocitopenia refrattaria (conteggio basso di piastrine), minima

displasia in più di un tipo di cellule del sangue, meno del 5% di blasti e meno del 15% di sideroblasti ad anello (RCMD). Per un paziente con RCMD e più del 15% di sideroblasti ad anello la diagnosi è di RCMD-RS.

**Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB).** Questa categoria è suddivisa in due sottotipi, distinti dal numero di blasti nel midollo osseo. I pazienti con AREB-1 hanno dal 5 al 9% di blasti midollari, mentre i pazienti con AREB-2 hanno dal 10 al 19% di blasti.

**Sindrome del 5q- (5q meno).** La sindrome del cromosoma 5q o 5q meno (5q-), ora riconosciuta come sottotipo distinto di sindrome mielodisplastica, era già stata descritta più di 30 anni fa. Il nome della sindrome si riferisce al cromosoma numero 5 e specificamente a una anomalia cromosomica (una delezione o perdita) nel braccio lungo (q) di tale cromosoma. Nei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con sindrome del 5q- la delezione nel braccio lungo del cromosoma 5 deve essere la sola anomalia cromosomica. I pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con delezioni nel braccio lungo del cromosoma 5 e anche altre anomalie cromosomiche non hanno la sindrome del 5q-.

I pazienti con la sindrome del 5q- hanno un'anemia refrattaria che richiede cure di supporto. La sindrome di solito si presenta nelle donne, con livelli moderati di anemia e conteggi bassi di globuli bianchi (leucopenia), spesso accompagnati da conteggi di piastrine da normali a elevati.

**Sindromi mielodisplastiche non classificate.** In questa categoria sono inclusi non più dell'1% o 2% di tutti i casi di sindromi mielodisplastiche. La categoria è stata creata per raccogliere i pochi pazienti affetti da citopenie di un unico tipo di cellula del sangue (per es. trombocitopenia o neutropenia) e caratteristiche insolite (per es. fibrosi midollare).

Classificazione OMS di sindromi mielodisplastiche	
Sottotipo di sindrome	Descrizione
<b>Anemia refrattaria (AR)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Senza sideroblasti ad anello (AR)</li> <li>Con sideroblasti ad anello (ARSA)</li> </ul>	<p>Displasia minima unicamente in un tipo di globuli del sangue (globuli rossi o eritrociti) e meno del 5% di blasti nel midollo osseo</p> <p>Come l'AR e con più del 15% di sideroblasti ad anello nel midollo osseo</p>
<b>Citopenia refrattaria con displasia minima (RCMD)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Senza sideroblasti ad anello (RCMD)</li> <li>Con sideroblasti ad anello (RCMD-RS)</li> </ul>	<p>Displasia in 2 o 3 tipi di cellule del sangue e meno del 5% di blasti e meno del 15% di sideroblasti ad anello nel midollo osseo</p> <p>Come sopra e con più del 15% di sideroblasti ad anello</p>
<b>AR con blasti in eccesso (AREB)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>AREB 1</li> <li>AREB 2</li> </ul>	<p>Presenza del 5%–9% di blasti nel midollo osseo</p> <p>Presenza del 10%–19% di blasti nel midollo osseo</p>
<b>Sindrome del 5q-</b>	I pazienti non presentano anomalie cromosomiche eccetto la delezione (perdita) di parte del braccio lungo del cromosoma 5
<b>Sindromi mielodisplastiche non classificate</b>	Pazienti con citopenia di un unico tipo di cellule del sangue diversa dall'anemia (per es. neutropenia o trombocitopenia) e caratteristiche insolite (per es. fibrosi midollare)

## SISTEMA IPSS (SISTEMA INTERNAZIONALE DI VALUTAZIONE PROGNOSTICA)

Il sistema IPSS è utilizzato allo scopo di classificare le sindromi mielodisplastiche in base alla loro severità e prognosi. Dopo aver valutato il paziente (in base agli esiti degli esami strumentali e delle analisi del sangue), la malattia viene classificata mediante un "punteggio" che permette di valutare per il paziente l'aspettativa di vita e la probabilità di progressione o trasformazione della malattia in leucemia mieloide acuta (prognosi). Per il calcolo dello score IPSS vengono assegnati certi punteggi alla percentuale di blasti presenti nel midollo osseo, alle eventuali alterazioni citogenetiche presenti nelle cellule del sangue nel midollo osseo, e al conteggio delle cellule del sangue.

<b>Come viene stabilito lo score IPSS</b>	
<b>Score IPSS:</b> totale dei punteggi individuali per blasti, referto citogenetico e delle analisi del sangue	
<b>Blasti nel midollo osseo</b>	<b>Punteggio</b>
5% o meno	0.0
5–10%	0.5
11–20%	1.5
21–30%*	2.0
<b>Analisi Citogenetica†</b>	
Favorevole	0.0
Intermedia	0.5
Sfavorevole	1.0
<b>Conteggio delle cellule del sangue‡</b>	
0 o 1 anomalie del conteggio delle cellule del sangue	0.0
2 o 3 anomalie del conteggio delle cellule del sangue	0.5

\* I pazienti il cui midollo osseo contiene più del 30% di blasti hanno la leucemia mieloide acuta (LMA)  
† Analisi citogenetica favorevole: cariotipo normale, presenza di perdita parziale (delezione) del braccio lungo dei cromosomi 5 o 20, o perdita del cromosoma Y.  
Analisi citogenetica "Intermedia": esito diverso da "Favorevole" o "Sfavorevole"  
Analisi citogenetica "Sfavorevole": perdita di uno dei due cromosomi 7 ("monosomia 7"), oppure tre o più anomalie totali.  
‡ Conteggio delle cellule del sangue: neutrofili < 1.800 per microlitro; ematocrito < 36% di globuli rossi nel volume totale di sangue; piastrine < 100.000 per microlitro

Lo score IPSS viene stabilito addizionando i punteggi individuali della percentuale di blasti, dall'analisi citogenetica e dal conteggio delle cellule del sangue ed è usato per valutare la prognosi dei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica. Lo score IPSS indica in quali dei seguenti gruppi a rischio rientra il paziente:

- **Gruppo a basso rischio:** Punteggio IPSS di 0.
- **Gruppo a rischio intermedio-1:** Punteggio IPSS da 0.5 a 1.0.
- **Gruppo a rischio intermedio-2:** Punteggio IPSS da 1.5 a 2.0.
- **Gruppo ad alto rischio:** Punteggio IPSS di oltre 2.0.

Il medico esaminerà i dati ottenuti dalle analisi del sangue e dell'esame del midollo osseo e quindi applicherà le classificazioni OMS o FAB e il calcolo dello score IPSS per stabilire la severità della malattia e la prognosi del paziente. (Usare la "Tabella degli esiti dei test e gravità della malattia" per registrare i dati personali.) Il medico consiglierà un programma di trattamento in base alle condizioni cliniche generali del paziente e all'eventuale presenza di altre patologie copncomitanti, allo scopo di alleviare i sintomi, ridurre le anomalie del sangue e ridurre al minimo il rischio di progressione a leucemia mieloide acuta.

<b>Tabella degli esiti dei test e severità della malattia</b>		
<b>Parametro (unità)</b>	<b>Esito normale</b>	<b>Il mio esito</b>
Ematocrito (% di globuli rossi nel sangue)	36–52%	_____
Conteggio dei globuli bianchi (cellule/ $\mu$ L di sangue)	3,200–10,000	_____
Conteggio delle piastrine (piastrine/ $\mu$ L di sangue)	150,000–450,000	_____
Livello di eritropoietina nel siero (U/L)	10–20	_____
Frequenza di blasti (% di cellule nel midollo osseo)	< 2%	_____
<b>Referto citogenetico*</b>		
(Favorevole, Intermedio, Sfavorevole)	Favorevole	_____
Classificazione OMS	Non pertinente	_____
Classificazione FAB	Non pertinente	_____
Classificazione IPSS	Non pertinente	_____
Deficit di vitamina B <sub>12</sub> e/o folato (No, Si)	No	_____
*Vedere le note in calce della tabella. Come viene stabilito il punteggio IPSS		

## TRATTAMENTO DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Il trattamento delle sindromi mielodisplastiche dipende dai sintomi del paziente, dallo stadio della malattia, dall'età e dalla eventuale presenza di patologie concomitanti. I pazienti affetti da sindrome mielodisplastica hanno a disposizione varie opzioni di trattamento, ma non tutte le opzioni sono adatte per ogni paziente.

Nei bambini e nei pazienti più giovani, la disponibilità di un donatore compatibile (preferibilmente un parente) per il trapianto di midollo osseo (detto anche trapianto di cellule staminali emopoietiche) può essere presa in considerazione in quanto si tratta dell'unico trattamento curativo attualmente disponibile per le sindromi mielodisplastiche.

Sono tuttora in corso ricerche volte a valutare la capacità di differenti terapie farmacologiche di eliminare o sopprimere i blasti displastici anomali nel midollo osseo e/o di stimolare la maturazione delle cellule sane.

Le strategie di trattamento per le sindromi mielodisplastiche che possono essere adottate da sole o in combinazione comprendono:

- terapie di supporto, comprendenti (1) trasfusioni di globuli rossi per gestire i sintomi di anemia e terapia ferrochelante per gestire il sovraccarico di ferro, (2) trasfusioni di piastrine per la trombocitopenia e (3) antibiotici per combattere infezioni persistenti o ricorrenti
- fattori di crescita (come l'eritropoietina) per stimolare i precursori emopoietici sani nel midollo osseo a produrre globuli rossi e bianchi nonché piastrine
- nuove terapie farmacologiche che hanno come bersaglio uno o più meccanismi biologici coinvolti nello sviluppo delle sindromi mielodisplastiche

## OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

Per la maggior parte dei pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche gli obiettivi del trattamento comprendono il miglioramento dell'anemia, il controllo delle infezioni persistenti o ricorrenti, il controllo delle manifestazioni emorragiche, il miglioramento della qualità della vita e il prolungamento della sopravvivenza.

Poiché la maggior parte di questi pazienti ha sintomi derivati dall'anemia, la riduzione di tali sintomi (affaticamento, difficoltà a respirare) è un obiettivo di trattamento importante. Assieme a questi sintomi che accompagnano l'anemia, possono essere presenti anche problemi psicologici. I pazienti che sono troppo stanchi per svolgere le attività della vita quotidiana o troppo stanchi per alzarsi dal letto possono divenire depressi dopo un certo periodo di tempo.

L'anemia può essere trattata con trasfusioni di globuli rossi, e i pazienti anemici con sindromi mielodisplastiche che richiedono multiple trasfusioni di globuli rossi sono definiti "trasfusione-dipendenti". Trasfusioni ripetute hanno un ovvio effetto negativo sulla qualità della vita del paziente—ulteriori visite mediche o ospedaliere—e possono avere un effetto negativo anche sulla progressione della malattia e la sopravvivenza. *L'indipendenza* dalle trasfusioni è pertanto un importante obiettivo del trattamento. Sono ora disponibili numerose terapie farmacologiche che riducono o eliminano la necessità delle trasfusioni in questi pazienti con anemia sintomatica. Il trattamento con farmaci e fattori di crescita, quali azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®) e lenalidomide (Revlimid®), ha portato molti pazienti con sindromi mielodisplastiche all'indipendenza dalle trasfusioni.

## OPZIONI DI TRATTAMENTO PER LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

### **Terapie di supporto**

Il trattamento standard per i pazienti con sindromi mielodisplastiche è generalmente di supporto e comprende trasfusioni di globuli rossi per il trattamento dell'anemia, terapia antibiotica per il trattamento delle infezioni e trasfusioni di piastrine per il trattamento della trombocitopenia.

**Trasfusioni di globuli rossi.** La terapia di supporto con trasfusioni regolari o periodiche di globuli rossi può essere adatta per i pazienti anemici che si sentono affaticati o provano altri sintomi che di solito accompagnano l'anemia. Fra i pazienti anemici che possono beneficiare delle trasfusioni di sangue regolari o periodiche si includono i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica nel gruppo IPSS a basso rischio o a rischio intermedio-1 e gravemente anemici, con un ematocrito regolarmente inferiore al 25% o livelli di emoglobina inferiori a 10 grammi per decilitro di sangue. Le trasfusioni periodiche sono inoltre adatte per i pazienti che rientrano nella classificazione OMS o FAB di anemia sideroblastica. L'anemia

sideroblastica è una condizione caratterizzata da globuli rossi che non sono in grado di utilizzare il ferro per produrre l'emoglobina. Le trasfusioni di globuli rossi possono essere usate anche come terapia di supporto per altri sottotipi di sindromi mielodisplastiche.

La frequenza delle trasfusioni per pazienti anemici che si sentono affaticati e/o provano mancanza di respiro varia da individuo a individuo. Alcuni pazienti possono necessitare di trasfusioni di globuli rossi anche ogni 1–2 settimane mentre altri solo ogni 6–12 settimane. La frequenza dipende dai sintomi del paziente, dal suo ematocrito e/o dal livello di emoglobina nel sangue. In genere i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica che richiedono trasfusioni periodiche di globuli rossi ricevono due unità ogni 2–6 settimane.

La terapia di supporto con trasfusioni regolari di globuli rossi può essere estremamente utile per i pazienti anemici. Ciò nonostante, permangono diverse problematiche associate a questo tipo di terapia: i globuli rossi contengono ferro e, dopo ripetute trasfusioni, un paziente può avere elevati livelli di ferro nel sangue e in altri tessuti. Un sovraccarico di ferro è potenzialmente pericoloso perché il corpo umano non è in grado di eliminare il ferro in eccesso e il ferro si accumula in organi come il fegato e il cuore. Fortunatamente il sovraccarico di ferro può essere trattato con farmaci ferrochelanti (vedere più avanti). Per ulteriori informazioni sul sovraccarico di ferro e il suo trattamento, contattare la Myelodysplastic Syndromes Foundation.

Altre problematiche relative alle trasfusioni di globuli rossi comprendono il rischio di eccessiva ritenzione di liquidi, il che può causare o esacerbare la mancanza di respiro. Fortunatamente, l'accumulo di liquidi può essere di solito gestito con la somministrazione di un diuretico come furosemide (Lasix®).

La trasmissione di virus tramite le trasfusioni di sangue può costituire un altro problema. Tuttavia, esistono test di screening che possono rilevare la presenza di virus nel sangue donato, mantenendo quanto più sicure possibili le trasfusioni. Il rischio di trasmissione di virus, tipo HIV, epatite B, epatite C, è estremamente basso.

Nonostante le problematiche e i rischi che presenta, la terapia di supporto con trasfusioni regolari di globuli rossi ha dimostrato di migliorare la qualità della vita dei pazienti con anemia sintomatica. Un programma di supporto gratuito è a disposizione dei pazienti che ricevono regolarmente trasfusioni di sangue per la loro anemia (vedere più avanti).

### ***Chemioterapia di induzione***

I pazienti affetti da sindrome mielodisplastica classificati nel gruppo IPSS ad alto rischio o a rischio intermedio-2 hanno una maggiore probabilità che la loro malattia si trasformi in leucemia mieloide acuta. Per questo motivo i medici possono consigliare una chemioterapia intensiva ad alte dosi, o di induzione, cioè che può indurre il controllo della malattia eliminando le cellule mielodisplastiche. La chemioterapia di induzione per le sindromi mielodisplastiche consiste in regimi citotossici (ovvero che "uccidono le cellule") combinati come quelli usati per trattare la leucemia mieloide acuta.

Oltre che per certi pazienti ad alto rischio o a rischio intermedio-2, la chemioterapia intensiva può essere adatta anche per i pazienti a basso rischio o a rischio intermedio-1 con malattia progressiva, di età pari o inferiore ai 60 anni e in buone condizioni fisiche.

Il trattamento chemioterapico comporta notevoli effetti collaterali. Quelli comunemente noti sono la perdita di capelli, la formazione di ulcere in bocca, nausea, vomito e diarrea. Questi si verificano perché la chemioterapia ha effetti nocivi sulle cellule sane oltre che su

quelle mielodisplastiche. Sono in corso studi su numerosi agenti chemioterapici in varie combinazioni e dosi per stabilirne la capacità di trattare le sindromi mielodisplastiche e capirne gli effetti collaterali. Ricercatori e clinici lavorano con impegno per scoprire agenti efficaci con effetti collaterali minimi.

Dopo la chemioterapia, a causa della perdita di cellule del sangue normali, il paziente rimane ricoverato in ospedale per diverse settimane durante le quali riceve trasfusioni di globuli rossi e piastrine assieme ad antibiotici per combattere le infezioni. Se la chemioterapia di induzione controlla adeguatamente le cellule mielodisplastiche, allora le cellule del sangue normali dovrebbero crescere di nuovo entro alcune settimane. Con la proliferazione delle cellule normali, la frequenza delle trasfusioni diminuisce e così pure il rischio di infezione.

Purtroppo, la probabilità di tenere sotto controllo le sindromi mielodisplastiche con la chemioterapia di induzione è intorno al 30% soltanto. Anche in caso di successo, la malattia spesso si ripresenta entro dodici mesi. Pertanto questa forma aggressiva di chemioterapia viene somministrata a un numero minimo di pazienti.

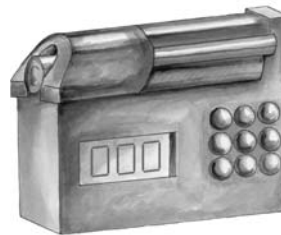
**Farmaci ferrochelanti.** I pazienti trasfusione-dipendenti e che richiedono regolari trasfusioni di sangue per la loro anemia possono sviluppare un sovraccarico di ferro. I farmaci che chelano, ovvero si legano al ferro, ne favoriscono la rimozione dal corpo. Al momento, vi sono due farmaci approvati dall'FDA e prescrivibili su ricetta medica per il trattamento del sovraccarico di ferro causato dalla dipendenza alle trasfusioni: deferossamina (Desferal®) e deferasirox (Exjade®). Il deferasirox e un altro farmaco ferrochelante, il deferiprone (Ferriprox®), sono approvati per l'uso in Europa e in altri Paesi per i pazienti con sovraccarico di ferro.

La terapia ferrochelante si è mostrata efficace nel migliorare la sopravvivenza generale nei pazienti trasfusione-dipendenti con sindromi mielodisplastiche. Negli Stati Uniti, le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consigliano che ai pazienti che ricevono più di 20 - 30 unità di globuli rossi sia somministrata una terapia ferrochelante e le linee guida della MDS Foundation sulla terapia ferrochelante (Chelation Therapy Guidelines) consigliano che ai pazienti con sindromi mielodisplastiche aventi livelli di ferritina sierica superiori a 1.000 nanogrammi per millilitro, o che hanno ricevuto più di 20 unità di globuli rossi, sia somministrata una terapia ferrochelante e siano monitorati regolarmente, specialmente quelli con malattia a basso rischio. Simili raccomandazioni sono fatte nelle linee guida di trattamento europee per le sindromi mielodisplastiche.

#### **Desferal® (deferossamina)**

La deferossamina può ritardare notevolmente gli effetti tossici dell'accumulo (sovraccarico) di ferro. La terapia ferrochelante con la deferossamina previene l'insufficienza organica nei pazienti affetti da sindrome mielodisplastica che ricevono regolari trasfusioni di sangue e ne prolunga la sopravvivenza.

La deferossamina viene somministrata tramite iniezione, in aggiunta all'infusione di sangue, tipicamente 3–7 volte alla settimana. Alcuni pazienti ricevono iniezioni sottocutanee due volte al giorno, altri ricevono infusioni lente tramite una pompa portatile a batteria, indossata per un periodo di circa 8 ore, spesso nel corso della notte (vedere l'illustrazione). La deferossamina può essere iniettata anche per via intramuscolare.



*Pompa per infusione continua di Desferal® (deferossamina)*

**Exjade® (deferasirox).** Il Deferasirox è l'unico farmaco ferrochelante assunto per via orale disponibile in commercio. Il deferasirox, che è stato approvato dall'FDA negli Stati Uniti e dall'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) in Europa, viene assunto una volta al giorno per via orale. Le pastiglie vanno dissolte in acqua, succo d'arancia o di mela e la sospensione viene poi ingerita. Il deferasirox viene somministrato tipicamente in dosi iniziali di 20 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Uno studio clinico di fase II ha dimostrato che il deferasirox riduce notevolmente il sovraccarico di ferro nei pazienti con sindromi mielodisplastiche a rischio basso o intermedio-1 dopo un anno di trattamento. Questo studio, tuttora in corso, valuterà anche l'effetto del deferasirox sulla sopravvivenza. Altri studi in corso stanno valutando la sicurezza a lungo termine dell'uso del deferasirox e gli effetti della regolazione delle dosi sui livelli di ferro nel siero. La casa produttrice del deferasirox, Novartis, ha ideato un programma per i pazienti chiamato EPASS (**Exjade Patient Assistance and Support Services**, ovvero Servizi di supporto e assistenza ai pazienti che assumono Exjade), che comprende la dispensazione di ricette, il supporto informativo e l'assistenza con i rimborsi.

**Ferriprox® (deferiprone).** Il deferiprone è un ferrochelante autorizzato per l'uso clinico in Paesi Europei e altri Paesi (non gli Stati Uniti) per i pazienti con sovraccarico di ferro che non possono usare la deferossamina a causa di intolleranza o mancanza di efficacia. Negli studi clinici e nella pratica clinica il deferiprone si è dimostrato efficace nella rimozione del ferro dal corpo. Il profilo degli effetti collaterali del deferiprone è simile a quello della deferossamina. L'uso del deferiprone da solo e in combinazione con la deferossamina è in fase di valutazione (nell'ambito di sperimentazioni cliniche) negli Stati Uniti in pazienti trasfusione-dipendenti con sovraccarico di ferro.

<b>Terapia ferrochelante per il sovraccarico di ferro</b>			
<b>Ferrochelante</b>			
	<b>Desferal</b>	<b>Exjade</b>	<b>Ferriprox</b>
Via di somministrazione	Intramuscolare (IM) Sottocutanea (SC)	Orale	Orale
Dose totale giornaliera	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Posologia	8–12 h, 5–7gg./settimana (SC)	Una volta al dì	Tre volte al giorno

#### **Terapia antibiotica**

Poiché i globuli bianchi non sono particolarmente adatti alla trasfusione, le terapie di supporto consistono principalmente nella terapia antibiotica. Gli antibiotici sono usati per trattare infezioni batteriche o prevenirne il ritorno.

#### **Trasfusioni di piastrine**

Le trasfusioni di piastrine sono raramente utilizzate a meno che il conteggio non sia inferiore a 10.000 per microlitro di sangue (di norma i conteggi vanno da 150.000 a 450.000) perché i pazienti col tempo possono diventare resistenti alle piastrine trasfuse. Le trasfusioni di piastrine sono fatte quindi solo periodicamente, se necessarie.

**Piridossina (Vitamina B<sub>6</sub>).** Se l'analisi del midollo osseo mostra depositi di ferro nei globuli rossi, il che indica la presenza di anemia sideroblastica, allora generalmente si consiglia al paziente di provare ad assumere 100 mg di vitamina B6 due volte al giorno. Livelli insufficienti di piridossina possono essere ereditari, possono derivare dal malassorbimento della vitamina dagli alimenti o possono essere un effetto collaterale di certi farmaci. Livelli bassi di vitamina B6 impediscono al corpo di usufruire degli aminoacidi, che sono la base delle proteine essenziali per la struttura e il funzionamento delle cellule. La terapia con piridossina può alleviare l'anemia sideroblastica aumentando il conteggio di globuli rossi di circa il 5% di pazienti affetti da sindrome mielodisplastica. Si noti che le dosi di piridossina eccedenti i 100 mg due volte al giorno possono causare effetti collaterali quali il formicolio alle dita.

## FATTORI DI CRESCITA EMOPOIETICI

**Eritropoietina o EPO (Epogen<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>) e darbepoietina (Aranesp<sup>®</sup>).** La forma "ricombinante" di questo fattore di crescita naturale viene usata per trattare i sintomi associati all'anemia, stimolando il midollo osseo a produrre globuli rossi. Il trattamento è particolarmente utile per i pazienti in cui il livello di EPO endogeno (nel sangue) è inferiore a 500 unità internazionali per litro e che non necessitano di trasfusioni frequenti. Alcuni pazienti che non rispondono all'EPO possono ottenere ulteriori benefici quando l'EPO è abbinata ad altri fattori di crescita che stimolano il midollo osseo a produrre globuli bianchi (vedere i fattori di crescita dei globuli bianchi, descritti più avanti). L'abbinamento di EPO al fattore di crescita dei globuli bianchi chiamato G-CSF (fattore che stimola la formazione di colonie di granulociti) sembra essere di particolare beneficio per i pazienti anemici con sindromi mielodisplastiche nel gruppo IPSS a basso rischio o a rischio intermedio-1.

L'EPO ricombinante, epoietina, è disponibile in due formulazioni farmaceutiche: Epogen<sup>®</sup> e Procrit<sup>®</sup>. La darbepoietina (Aranesp<sup>®</sup>) è una forma diversa di eritropoietina e ha un'azione più prolungata. La darbepoietina ha una posologia più comoda per i pazienti (una volta alla settimana) rispetto a Epogen<sup>®</sup> e Procrit<sup>®</sup> (tre volte alla settimana) e, come questi farmaci, è più efficace nei pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio e bassi livelli di EPO nel sangue (< 500 unità per litro). Tutti e tre i farmaci si sono dimostrati efficaci nell'aumentare il conteggio di globuli rossi nei pazienti con sindromi mielodisplastiche. Un esame sistematico degli studi dal 1990 al 2008 nei pazienti con sindromi mielodisplastiche trattati con epoietina o darbepoietina ha rilevato percentuali simili di risposta dei globuli rossi per le due forme diverse di EPO (rispettivamente 57,6% e 59,4%).

Nel 2007 l'FDA ha emesso un avviso sulla sicurezza dell'uso di epoietina e darbepoietina nei pazienti anemici affetti da tumore ma non sottoposti a trattamenti chemioterapici. L'FDA ha inoltre emesso raccomandazioni per l'uso di questi prodotti in pazienti affetti da tumore e ha modificato le etichette dei prodotti. **Va ricordato che i pazienti interessati non avevano sindromi mielodisplastiche e che gli studi usati a supporto di questi cambiamenti sono considerati non conclusivi da molti clinici.**

Questi prodotti sono stati usati in un grande numero di pazienti con sindromi mielodisplastiche e i dati a lungo termine non hanno mostrato alcun effetto negativo sulla sopravvivenza o sulla progressione a LMA. Uno studio recente di pazienti con sindromi mielodisplastiche ha confrontato 121 pazienti trattati con EPO più G-CSF con 237 pazienti non trattati e ha mostrato una risposta del 39% nel gruppo EPO più G-CSF. Non è stata notata alcuna differenza nella percentuale di evoluzione in leucemia mieloide acuta (LMA) fra i due gruppi e gli autori hanno concluso che il trattamento dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche con EPO più G-CSF può avere un effetto positivo sull'outcome di pazienti

che non necessitano di trasfusioni o ne hanno una necessità ridotta, senza influire sul rischio di trasformazione leucemica (Jädersten, 2008). Le associazioni mediche, come l'American Society of Clinical Oncology e l'American Society of Hematology, nonché le linee guida di trattamento del National Comprehensive Cancer Network per sindromi mielodisplastiche, continuano a consigliare l'uso di epoietina e darbepoetina per la gestione dell'anemia sintomatica di pazienti con sindromi mielodisplastiche.

**Filgrastim (Neupogen®) e sargramostim (Leukine®).** Se un paziente ha un conteggio basso di globuli bianchi e ha sviluppato almeno un'infezione, un possibile trattamento è la somministrazione di fattori di crescita dei globuli bianchi. Sono disponibili due fattori di crescita: il G-CSF (fattore che stimola la formazione di colonie di granulociti) e il GM-CSF (fattore che stimola la formazione di colonie di granulociti e macrofagi). Entrambi vengono somministrati per via sottocutanea, da una a sette volte alla settimana. La maggioranza (circa il 75%) dei pazienti che usano il G-CSF (filgrastim, Neupogen®) o il GM-CSF (sargramostim, Leukine®) presenta un aumento nella produzione dei globuli bianchi, il che può aiutare a ridurre la probabilità di ulteriori infezioni. Filgrastim and sargramostim non causano effetti collaterali gravi, ma i pazienti a volte riferiscono la presenza di eritemi e/o dolore alle ossa.

**Oprelvekin (Neumega®).** Oprelvekin, un fattore ricombinante di crescita delle piastrine è approvato per il trattamento di pazienti affetti da grave trombocitopenia. L'oprelvekin aumenta la produzione di piastrine stimolando la crescita di piastrine immature nel midollo osseo. L'oprelvekin ha un'azione limitata in alcuni pazienti con sindromi mielodisplastiche. In uno studio di fase II di 32 pazienti con sindromi mielodisplastiche a cui è stato somministrato l'oprelvekin a una dose di 10 microgrammi/kg/giorno, 9 pazienti (28%) avevano avuto un aumento nel conteggio delle piastrine, ma solo 5 di queste risposte piastriniche avevano un significato clinico. L'aumento nel conteggio di piastrine era durato in media 9 mesi. L'uso di oprelvekin è associato a effetti collaterali, fra cui i più comuni sono edema, malessere e febbre bassa, tutti problematici per i pazienti con sindromi mielodisplastiche e anemia sintomatica.

**Romiplostim (Nplate™).** Il romiplostim (Nplate™) ha recentemente ottenuto l'approvazione dell'FDA per il trattamento di trombocitopenia in pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica cronica, una malattia caratterizzata da un'aumentata distruzione o inadeguata produzione di piastrine. Il romiplostim è una proteina ricombinante somministrata per iniezione sottocutanea settimanalmente. Appartiene a una classe di farmaci noti come agonisti dei recettori della trombopoietina e agisce stimolando questi recettori situati su cellule ossee specifiche chiamate megacariociti, il che porta a un incremento del conteggio piastrinico. In uno studio di pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio affetti da trombocitopenia, il romiplostim ha prodotto una risposta piastrinica durevole in 18 pazienti (41%), con durata media di 23 settimane. Diversi studi di fase II in corso su pazienti con sindromi mielodisplastiche stanno valutando il beneficio di romiplostim sulla trombocitopenia. Al momento non è consigliato per l'uso su pazienti con tumore del sangue o una condizione pre-cancerogena come la sindrome mielodisplastica: il romiplostim può peggiorare la condizione.

**Eltrombopag (Promacta®).** L'eltrombopag (Promacta®), attualmente usato in sperimentazioni cliniche, appartiene anch'esso alla classe di farmaci degli agonisti dei recettori della trombopoietina e agisce stimolando i recettori situati sui megacariociti per aumentare i conteggi delle piastrine. Sembra migliorare significativamente il conteggio delle piastrine nei pazienti affetti da grave trombocitopenia. L'eltrombopag viene somministrato per via orale, come compressa assunta una volta al giorno ed è usato al momento in sperimentazioni cliniche di fase III per il trattamento di pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica cronica.

## Trattamenti per le sindromi mielodisplastiche approvati dall'FDA

**Vidaza™ (azacitidina).** Il Vidaza è stato il primo farmaco ad essere approvato specificamente per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche. In Europa, l'EMA ha conferito all'azacitidina lo stato di farmaco orfano (i farmaci orfani sono considerati sperimentali ma possono essere usati nel trattamento di pazienti se non sono disponibili altri trattamenti per la condizione). Questo farmaco può essere adatto per qualsiasi sottotipo di sindrome mielodisplastica e viene somministrato con iniezione per via sottocutanea o endovenosa. Le posologie per le iniezioni sottocutanee o endovenose sono identiche. Una formulazione orale, alla quale l'FDA ha conferito lo stato di approvazione veloce, è in fase di sviluppo e usata in sperimentazioni cliniche iniziali.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che, rispetto a pazienti che non hanno ricevuto l'azacitidina, i pazienti con sindromi mielodisplastiche trattati con una iniezione sottocutanea al giorno di azacitidina per 7 giorni ogni quattro settimane mostrano un miglioramento durevole delle citopenie del sangue periferico: aumento di globuli rossi e indipendenza dalle trasfusioni, aumento di emoglobina, aumento di globuli bianchi o piastrine, e/o diminuzione della percentuale di blasti nel midollo osseo. Tutti i pazienti negli studi clinici hanno ricevuto cure di supporto a prescindere dalla somministrazione o meno di azacitidina. In alcuni studi clinici, l'insorgenza della leucemia mieloide acuta è stata notevolmente ritardata nei pazienti trattati con azacitidina rispetto a quelli non trattati. I risultati di un grande studio di fase III su 358 pazienti con sindromi mielodisplastiche ad alto rischio (IPSS intermedio-2 o alto) hanno mostrato che rispetto ai trattamenti tradizionali (chemioterapia a bassa dose più cure di supporto o chemioterapia standard più cure di supporto), il trattamento con l'azacitidina prolunga la sopravvivenza globale (24,4 mesi verso 15 mesi). Posologie più comode per i pazienti (dosi sottocutanee di 5 giorni) e una breve infusione endovenosa per l'azacitidina sono in corso di valutazione. Risultati ad interim dello studio di dosi sottocutanee di 5 giorni mostrano risposte simili in termini di miglioramento delle citopenie del sangue periferico e indipendenza da trasfusioni di globuli rossi rispetto al regime di 7 giorni approvato dall'FDA. L'azacitidina appartiene a una classe di farmaci chiamati agenti ipometilanti del DNA perché inibiscono la metilazione del DNA (ovvero l'aggiunta del gruppo chimico metilico alla molecola di DNA). La metilazione del DNA "silenzia" i geni coinvolti nel controllo dello sviluppo del tumore (ossia i cosiddetti geni soppressori del tumore). L'azacitidina, riducendo la metilazione del DNA, riattiva i geni soppressori del tumore e sopprime le sindromi mielodisplastiche.

**Revlimid® (lenalidomide).** La lenalidomide è stata approvata negli Stati Uniti per i pazienti anemici affetti da sindromi mielodisplastiche a rischio basso o intermedio-1, e in particolare quelli con la sindrome del 5q- che sono trasfusione-dipendenti. Il farmaco viene assunto per via orale ed è disponibile in capsule.

I risultati di uno studio fondamentale su pazienti affetti da sindrome mielodisplastica con anemia sintomatica e delezione del cromosoma 5q trattati con lenalidomide hanno dimostrato che il 67% dei pazienti inizialmente trasfusione-dipendenti hanno raggiunto l'indipendenza dalla terapia trasfusionale e che nel 9% dei casi la necessità di trasfusione di globuli rossi è diminuita del 50% o più. Inoltre, una risposta citogenica completa (ovvero le anomalie cromosomiche non erano più rilevabili) è stata ottenuta nel 45% di pazienti. In questo studio la risposta al lenalidomide è stata rapida, con un tempo di risposta medio di 4,6 settimane e durevole. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto dosi continue giornaliere di 10 mg di lenalidomide.

Molti pazienti partecipanti allo studio hanno esibito neutropenia e trombocitopenia. Alcuni pazienti hanno manifestato effetti collaterali come rash, prurito, fatica, diarrea e nausea. Poiché la lenalidomide è un analogo (sostanza chimica simile) della talidomide, il suo uso comporta un leggero rischio di difetti genetici. Vista questa possibilità, la casa produttrice della lenalidomide, Celgene Corp., ha istituito un programma di distribuzione limitata chiamato RevAssistSM. Solo i pazienti che vi partecipano e soddisfano tutte le condizioni del programma possono ricevere il farmaco.

In uno studio di pazienti con sindromi mielodisplastiche non 5q-, l'impiego di lenalidomide ha portato a una riduzione della necessità di trasfusioni di globuli rossi nel 43% dei pazienti e all'eliminazione della terapia trasfusionale nel 26% dei pazienti. Questi risultati suggeriscono che la lenalidomide può offrire una strategia terapeutica alternativa ai pazienti con sindromi mielodisplastiche che non traggono beneficio dal trattamento con fattori di crescita dei globuli rossi, un'ipotesi attualmente allo studio.

La lenalidomide agisce stimolando il sistema immunitario ed è categorizzato come agente immunomodulatore. Tuttavia, altre azioni del farmaco, quali l'inibizione della crescita di nuovi vasi sanguigni e la stimolazione della morte cellulare, possono contribuire al suo effetto.

**Dacogen™ (decitabina).** La decitabina è stata approvata negli Stati Uniti per l'uso in tutti i sottotipi di sindromi mielodisplastiche con IPSS intermedio-1, intermedio-2 e ad alto rischio. In Europa la decitabina ha lo stato di farmaco orfano. Viene somministrata per infusione endovenosa continua. Un importante studio clinico di fase III che ha confrontato la decitabina con il trattamento di supporto in 170 pazienti con sindromi mielodisplastiche a rischio da intermedio ad alto, ha mostrato una percentuale di risposte in generale significativamente superiore, e della durata di circa 10 mesi, nei pazienti riceventi la decitabina: (17% per i pazienti trattati con decitabina rispetto allo 0% per i pazienti riceventi il trattamento standard). I pazienti che hanno risposto alla decitabina hanno raggiunto in molti casi l'indipendenza dalle trasfusioni. Inoltre i pazienti che avevano avuto una risposta (completa o parziale) alla decitabina avevano avuto un tempo di progressione alla LMA più lungo e una sopravvivenza prolungata rispetto ai pazienti riceventi solo cure di supporto. Regimi di posologia della decitabina più comodi sono in fase di valutazione per i pazienti con sindromi mielodisplastiche di livello IPSS intermedio-1, intermedio-2 e alto. I risultati di uno studio randomizzato di 95 pazienti che ha esaminato tre diverse posologie di decitabina ha rilevato che i pazienti ai quali venivano somministrati 20 milligrammi per metro quadrato per via endovenosa nell'arco di 1 ora ogni giorno per 5 giorni, e poi di nuovo ogni 4 settimane, avevano risposte complete (39%) significativamente superiori rispetto agli altri due regimi (21%–24%). Un altro studio di 99 pazienti ha riscontrato che questo stesso regime è clinicamente efficace e sicuro.

La decitabina (chiamata anche 5-deossiazacitadina) è un agente ipometilante del DNA come l'azacitidina e come questa agisce riducendo la metilazione del DNA e ripristinando le normali funzioni dei geni soppressori del tumore nelle sindromi mielodisplastiche.

## TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

Chiamato in passato trapianto di midollo osseo, il trapianto di cellule staminali emopoietiche comporta la trasfusione di cellule del sangue progenitrici (cellule staminali) prelevate dal midollo osseo o dal sangue periferico o dal sangue del cordone ombelicale di un donatore. Questa procedura comprende quindi il trapianto di cellule staminali emopoietiche da midollo e il trapianto di cellule staminali periferiche (per cellule staminali periferiche si intendono le cellule staminali nel sangue periferico.)

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è preceduto da un regime relativamente breve di chemioterapia antitumorale (o ad alta dose standard, o intensiva, o a intensità ridotta). La chemioterapia intensiva è chiamata mieloablative, in quanto le cellule del midollo osseo del paziente vengono distrutte, per necessità (per sradicare le cellule delle sindromi mielodisplastiche), prima di procedere con la trasfusione di nuove cellule sane provenienti dal donatore. La chemioterapia a intensità ridotta, o non mieloablative, viene trattata più avanti. Una breve terapia immunosoppressiva viene somministrata prima e, a volte, dopo la procedura per prevenire il rigetto delle cellule del donatore.

Sebbene il trapianto di cellule staminali possa essere una potenziale cura per le sindromi mielodisplastiche, la procedura è attuabile solo in una piccola percentuale di pazienti a causa dell'età avanzata degli stessi e della mancanza di donatori idonei. Esso comporta anche notevoli rischi. Al momento il trapianto per le sindromi mielodisplastiche è soprattutto il trapianto allogenico, in cui le cellule staminali di un donatore sano vengono trasfuse nel paziente. Idealmente, viene usato il midollo donato da un familiare compatibile (un parente con tipo sanguigno e antigeni sanguigni corrispondenti, ovvero istocompatibili). Si può tuttavia usare il midollo di un donatore che non sia un familiare ma abbia un tipo sanguigno e antigeni sanguigni compatibili, ma i risultati di tali trapianti non hanno, in genere, il successo di quelli in cui il donatore e il paziente siano parenti. La compatibilità fra gli antigeni sanguigni di donatori potenziali e quelli del paziente viene esaminata usando il test HLA (antigene leucocitario umano). Il trapianto autologo, in cui vengono usate le cellule del paziente stesso affetto da sindrome mielodisplastica, può essere considerato nel contesto di uno studio clinico.

Il trapianto di cellule staminali è consigliato per i pazienti classificati nel gruppo IPSS a basso rischio o intermedio-1 affetti da notevole citopenia e problemi correlati, di età pari o inferiore a 60 anni e in buone condizioni fisiche, che non hanno risposto ad altri trattamenti per sindromi mielodisplastiche. Alcuni pazienti classificati nel gruppo IPSS a rischio intermedio-2 o ad alto rischio possono essere eleggibili per il trapianto, specialmente se sono eleggibili alla chemioterapia a induzione (vedere più avanti).

Regimi di chemioterapia a intensità ridotta prima del trapianto possono offrire a un numero maggiore di pazienti con sindromi mielodisplastiche la possibilità di una cura. Tali regimi usati con i trapianti di cellule staminali (chiamati a volte "minitrapianti") sono in fase di valutazione in sperimentazioni cliniche. Essi producono meno effetti collaterali e pertanto possono essere impiegati anche in pazienti anziani. Esiste tuttavia la possibilità che non tutte le cellule mielodisplastiche vengano eliminate con la chemioterapia a intensità ridotta e quindi il rischio di recidiva è maggiore. Questo approccio è interessante per l'incidenza inferiore di effetti collaterali, il che vuol dire che il trattamento sarà meglio tollerato dal paziente anziano e il paziente, essendo in condizioni fisiche migliori, potrà avere una maggiore probabilità di sopravvivenza (i pazienti più giovani, che in genere sono più forti, possono tollerare meglio la dose standard di chemioterapia che ha una maggiore

probabilità di eliminare tutte le cellule mielodisplastiche). Sono in corso studi clinici sul trapianto di cellule staminali emopoietiche allogeniche con regime a ridotta intensità.

Numerosi agenti immunosoppressori in varie combinazioni e dosi sono in fase di studio per definire la loro capacità di prevenire efficacemente il rigetto senza esporre il paziente al rischio di infezioni.

Finora, centinaia di pazienti affetti da sindrome mielodisplastica sono stati sottoposti al trapianto di cellule staminali emopoietiche e quasi tutti avevano meno di 40 anni. I pazienti che sopravvivono alle complicazioni hanno un'alta probabilità di guarigione. Per ulteriori informazioni su questa procedura contattare la Myelodysplastic Syndromes Foundation.

## ALTRI APPROCCI TERAPEUTICI

### TERAPIA VITAMINICA

Il trattamento con vitamine è stato oggetto di molte ricerche condotte negli ultimi due decenni sulle sindromi mielodisplastiche. Nelle ricerche in laboratorio le cellule mielodisplastiche spesso si normalizzano dopo l'esposizione a vitamine, come la vitamina D<sub>3</sub> e A (acido retinoico). Nel complesso, gli studi clinici sono stati tuttavia deludenti. Al momento l'area di ricerca maggiore è concentrata sulla combinazione di vitamine e basse dosi di chemioterapia e/o fattori di crescita come EPO e GM-CSF. Vale la pena di chiedere informazioni allo specialista riguardo a questi studi tuttora in corso.

### TERAPIE SPERIMENTALI

Un numero sempre più vasto di farmaci sperimentali è in fase di investigazione per valutarne il possibile uso nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche. Mentre esistono numerose nuove terapie sperimentali con nuovi bersagli, come gli inibitori della farnesil-transferasi, inibitori della glutatione-S-transferasi, inibitori della tirosin-chinasi e inibitori delle istone-deacetilasi, alcune terapie non sono veramente nuove ma continuano a essere studiate perché sono promettenti. Per esempio, la globulina antitimocitaria (Thymoglobulin®, Atgam®), un immunomodulatore, è efficace in determinati pazienti con caratteristiche specifiche, ovvero una trasfusione-dipendenza di breve durata, il fenotipo HLADR15 e un'età inferiore ai 60 anni. Insieme, questi agenti formano una matrice diversa di farmaci e composti con modalità d'azione a volte diverse, a volte simultanee.

L'approccio al trattamento delle sindromi mielodisplastiche si sta evolvendo. Oltre agli approcci terapeutici con un unico agente di una classe di farmaci, sono allo studio varie combinazioni di farmaci di classi diverse. Per esempio, una combinazione di farmaci attualmente allo studio in sperimentazioni cliniche è l'azacitidina e l'inibitore delle istone-deacetilasi, MS-275. Usando combinazioni di farmaci che agiscono su più di un sito bersaglio, si spera di trovare un trattamento più efficace di quello in cui viene usato un solo agente. Gli agenti terapeutici sperimentali, che non hanno ancora l'approvazione dell'FDA per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche, possono essere disponibili ai pazienti tramite le sperimentazioni cliniche. Alcuni di questi agenti che si sono rivelati promettenti nel trattamento di sindromi mielodisplastiche a basso e ad alto rischio sono riportati in tabella. *[Contattare la MDS Foundation, Inc., per ulteriori informazioni su questi farmaci o le sperimentazioni cliniche.]*

## **Terapie sperimentali per sindromi mielodisplastiche per classe di farmaci\***

### **Inibitori dell'angiogenesi**

Trisenox<sup>®</sup> (triossido di arsenico)  
Thalomid<sup>®</sup> (talidomide)  
Avastin<sup>™</sup> (bevacizumab)

### **Regolazione dell'apoptosi**

p38 $\pm$  MAPK (SCIO-469)  
Inibitore della tasca BH3-legante della famiglia Bcl-2 (obatoclox, GX15-070)

### **Inibitori delle citochine**

Enbrel<sup>™</sup> (etanercept)  
Remicade<sup>™</sup> (infliximab)

### **Analoghi della deossadenosina**

Troxatyl<sup>®</sup> (troxacitabina)  
Clolar<sup>®</sup> (clofarabina)  
Inibitori della farnesil-transferasi  
Zarnestra<sup>®</sup> (tipifarnib)  
Sarasar<sup>®</sup> (lonafarnib)

### **Inibitori della glutatione-S-transferasi**

Telintra<sup>™</sup> (TLK199)

### **Inibitori delle istone-deacetilasi**

MS275  
Acido valproico  
MG0103 (MGCD0103)  
SAHA (vorinostat, acido idrossamico suberoilaniide)

### **Immunomodulatori**

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin<sup>®</sup>, Lymphoglobulin<sup>®</sup>,  
Atgam<sup>®</sup> (globulina antitimocitaria)

### **Inibitori della topoisomerasi-1**

Hycamtin<sup>™</sup> (topotecan)  
Orathecin<sup>™</sup> (rubitecan)

### **Inibitori della tirosin-chinasi**

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

---

\* Queste terapie possono avere più meccanismi di azione e pertanto possono appartenere a più di una classe di farmaci.

## SOMMARIO

Oggi, il trattamento delle sindromi mielodisplastiche va oltre le terapie di supporto per la gestione dei sintomi e include tre trattamenti approvati dall'FDA negli ultimi quattro anni. Vi sono stati progressi importanti nella conoscenza dei meccanismi patologici che portano alle sindromi mielodisplastiche, nonché progressi nell'individuare le caratteristiche dei pazienti e i pazienti che con maggiore probabilità trarranno beneficio da una particolare terapia. Nonostante questi progressi, un'opzione curativa non è disponibile a tutti i pazienti, ma molte altre terapie sperimentali sono in corso di studio in oltre 400 sperimentazioni cliniche in tutto il mondo.

Nello scegliere un'opzione di trattamento è necessario ponderare individualmente i benefici e i rischi di tutti gli approcci terapeutici. Gli effetti collaterali di alcune terapie possono essere intollerabili in alcuni pazienti o avere conseguenze negative sulla qualità della vita. Qualunque sia la strategia scelta per la gestione della malattia, essa deve prima di tutto rispettare le preferenze del paziente, anche per quanto riguarda la qualità della vita. Una sindrome mielodisplastica comporta frequenti analisi del sangue, trasfusioni di globuli rossi o piastrine, visite mediche e trattamenti, nonché fatica debilitante che può causare depressione.

Il tremendo effetto delle sindromi mielodisplastiche su chi vive con la malattia è attualmente riconosciuto, non solo per le scoraggianti problematiche fisiche e mediche: età, condizioni di comorbidità, fatica, mancanza di respiro, infezioni e emorragie e complicazioni causate dal trattamento—ma anche per le problematiche emotive, psicologiche, economiche e sociali. Questo riconoscimento da parte degli operatori sanitari ha portato non solo a migliori comunicazioni con i pazienti ma anche a una migliore qualità dell'assistenza per i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica.

## ALTRE RISORSE DI INFORMAZIONI

**Per ulteriori informazioni, per visite specialistiche preferenziali o seconde opinioni dai nostri Centri di eccellenza, per favore contatti la Myelodysplastic Syndromes Foundation:**

*Negli Stati Uniti, contattare l'addetto alle relazioni con i pazienti:*

**MDS Foundation, Inc.**

PO Box 353  
36 Front Street  
Crosswicks, NJ 08515, USA  
Tel: 800-MDS-0839 (solo negli USA)  
+1 609-298-1035 (al di fuori degli USA)  
Fax: +1 609-298-0590  
[www.mds-foundation.org](http://www.mds-foundation.org)

*In Europa, contattare l'addetto alle relazioni con i pazienti:*

**MDS Foundation, Inc. – European Office**

The Rayne Institute  
Denmark Hill Campus  
123 Coldharbour Lane  
London SE5 9NU Regno Unito  
Tel: +44 20 7733 7558  
Fax +44 7733 7558

## **ALTRE RISORSE**

*Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*What Does My Bone Marrow Do?*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.*  
New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*  
New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.





Supportato tramite borse didattiche da Eisai, Celgene, Novartis  
SMD Unisciti al viaggio della speranza.