



MANUALE DELLO SCRITTORE SCIENTIFICO SUI **CANCRI DEL SANGUE** E SUI DISTURBI CORRELATI



MODULO UNO
SINDROMI MIELODISPLASTICHE

PREFAZIONE

Cancri del sangue e disturbi correlati – Un grave rischio per la salute

In un discorso del 2003 rivolto alla Commissione del Senato degli Stati Uniti sulle Attribuzioni di Finanziamenti, George Dahlman, vicepresidente della Leukemia and Lymphoma Society (Società per la Leucemia e il Linfoma), ha definito i cancri del sangue “un grave rischio per la salute di tutti gli Americani.”¹ Malgrado i recenti progressi fatti nella diagnosi e nel trattamento dei tumori maligni del sangue, la loro incidenza è in aumento e, nel complesso, questi tumori provocano più morti di qualsiasi altro tipo di cancro, salvo il cancro ai polmoni¹.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato oltre 20 tipi di cancro che colpiscono uno o più componenti del sangue². Le leucemie (tutti i tipi insieme) e il linfoma non Hodgkin sono i tumori maligni ematologici più comuni e più familiari, con un tasso annuale complessivo di circa 90.000 nuovi casi negli Stati Uniti^{3,4,5}. Ad ogni modo, forme meno note di cancro del sangue, come ad esempio il mieloma multiplo (MM) costituiscono un’importante causa di mortalità da cancro negli Stati Uniti^{6,7}. Il mieloma multiplo si colloca al terzo posto fra i cancri del sangue più diffusi, dopo il linfoma non Hodgkin e le leucemie totali, ed è responsabile di oltre 11.000 decessi ogni anno negli Stati Uniti^{7,8}.

I disturbi del sangue correlati, come ad esempio le sindromi mielodisplastiche (SMD), incidono anch’essi in modo significativo. L’incidenza delle SMD è paragonabile a quella della leucemia linfocitica cronica, una delle forme più comuni di leucemia⁹. Nella sua forma più aggressiva, la SMD può portare alla morte entro un anno dalla diagnosi¹⁰.

Grazie ad una maggiore conoscenza della patologia che sta alla base di specifici cancri del sangue e all’introduzione di nuove opzioni terapeutiche, per alcune di queste malattie le prospettive sono migliorate nel corso degli ultimi decenni⁴. Inoltre, come ha sottolineato George Dahlman, la ricerca su nuovi e migliori trattamenti deve restare una priorità¹.

Scopo del manuale

Il presente manuale è stato elaborato per aiutare gli scrittori di pubblicazioni scientifiche e mediche a prepararsi per la diffusione di importanti notizie sui cancri del sangue e sui disturbi correlati. Data la complessità e la varietà dell’argomento, questo manuale presenterà informazioni esaustive sulle singole malattie seguendo uno schema modulare e ponendo l’accento sui tipi di patologie meno familiari. Il primo modulo illustra le SMD. Nei prossimi mesi saranno aggiunti moduli supplementari sul MM e su altre forme di cancro del sangue, e i moduli già pubblicati saranno aggiornati periodicamente man mano che si disporrà di nuove informazioni.

MODULO I – SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Indice

| | |
|---|----|
| PANORAMICA DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE | 4 |
| PRODUZIONE E FUNZIONE DELLE CELLULE EMATICHE | 5 |
| CAUSE, FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA DELLA SMD..... | 6 |
| LA PATOLOGIA DELLA SMD..... | 7 |
| CLASSIFICAZIONE DELLE SMD | 9 |
| SEGNALI E SINTOMI DELLE SMD | 12 |
| DIAGNOSI | 13 |
| DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI..... | 14 |
| CURA DELLE SMD | 16 |
| TENDENZE FUTURE..... | 20 |
| GLOSSARIO | 21 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 25 |
| APPENDICE: FONTI DI DOCUMENTAZIONE..... | 27 |

PANORAMICA DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo di disturbi del sangue simili fra loro, nei quali il midollo osseo non funziona correttamente e non riesce a produrre abbastanza cellule ematiche sane. Mentre in generale questa patologia non è tipificata come forma di cancro, gli stati avanzati della SMD possono essere associati alla comparsa di cellule maligne. In alcuni pazienti, inoltre, queste cellule maligne possono portare alla leucemia. La SMD è oggi uno dei più comuni disturbi del sangue negli Americani anziani ed è probabile che si diffonda maggiormente man mano che la popolazione anziana continua ad aumentare.^{3, 6, 11, 12.}

Il termine “mielodisplastico” descrive sia il tipo di cellule ematiche colpite (cellule mieloidi) sia l’effetto che i disturbi hanno su di esse: displasia significa “formazione anormale”. Nella SMD, le cellule che danno origine ai globuli rossi, ai globuli bianchi e/o alle piastrine non si sviluppano normalmente, producendo così un esiguo numero di cellule ematiche mature o citopenie.

La SMD ha ripercussioni estremamente pesanti sui pazienti. Le carenze di cellule ematiche provocano un’ampia gamma di sintomi estremamente debilitanti – come ad esempio una maggiore predisposizione alle infezioni, un estremo affaticamento ed eccessive manifestazioni dolorose ed emorragiche – che possono mettere in pericolo la vita del paziente man mano che la malattia avanza. Molti pazienti affetti da SMD soffrono di una grave anemia cronica e hanno bisogno di trasfusioni di globuli rossi (RBC) ogni due settimane. Oltre a deteriorare e ridurre la qualità della vita, le trasfusioni frequenti sono associate ad un maggior rischio di sovraccarico di ferro, di reazioni alle trasfusioni e di infezioni dovute ad agenti patogeni trasmessi dal sangue trasfuso^{14, 15.}

Inoltre, la SMD può evolvere in leucemia mieloide acuta (AML) – una malattia difficile da trattare e con scarse probabilità di sopravvivenza – fin nel 30% dei casi^{6.} Anche quando la malattia non evolve in leucemia, la maggior parte dei pazienti affetti da SMD soccombe alle complicanze dovute alle carenze di cellule ematiche^{13.} Le forme più gravi di SMD sono associate a periodi di sopravvivenza inferiori a un anno.¹⁰

Finora, il trattamento della SMD è stato limitato. Le chemioterapie efficaci per alcune forme di cancro del sangue, in pazienti affetti da SMD possono dare come risultato soltanto brevi remissioni^{16.} Il trapianto di midollo osseo prelevato da un donatore sano può offrire remissioni durature in pazienti affetti da SMD, ma i rischi legati a questo procedimento possono renderlo un’opzione impraticabile per la maggior parte dei pazienti^{13, 17.}

C’è comunque da sperare. I ricercatori stanno acquisendo una conoscenza sempre maggiore della patologia che sta alla base della SMD e sono attualmente al vaglio varie nuove opzioni terapeutiche che potrebbero aiutare a migliorare la sintomatologia nei pazienti affetti da questi disturbi.

La SMD in sintesi

- Colpisce a tutte le età ma principalmente gli anziani
- Si diagnosticano 12.000 – 15.000 nuovi casi ogni anno¹¹
- I pazienti che soffrono di SMD con anemia cronica hanno bisogno di frequenti trasfusioni di sangue
- Il periodo di sopravvivenza è inferiore a un anno in pazienti affetti dalle forme più gravi di SMD¹⁰
- La maggior parte dei pazienti muore per le complicanze dovute alla carenza di cellule ematiche¹³
- L’evoluzione verso la leucemia acuta si manifesta fino nel 30% dei casi⁶

PRODUZIONE E FUNZIONE DELLE CELLULE EMATICHE

Per capire la patologia che sta alla base della SMD e il decorso clinico di quest'ultima, è importante prima capire il processo di produzione delle cellule ematiche e i ruoli che le diverse cellule ematiche svolgono nel mantenere lo stato di salute.

I componenti del sangue

Il sangue è composto da diversi tipi di cellule specializzate che circolano nel plasma, un fluido di colore giallo paglierino. Il sangue è deputato, fra l'altro, a distribuire ossigeno e principi nutritivi ai tessuti di tutto il corpo, a combattere le infezioni e ad attivare la coagulazione.

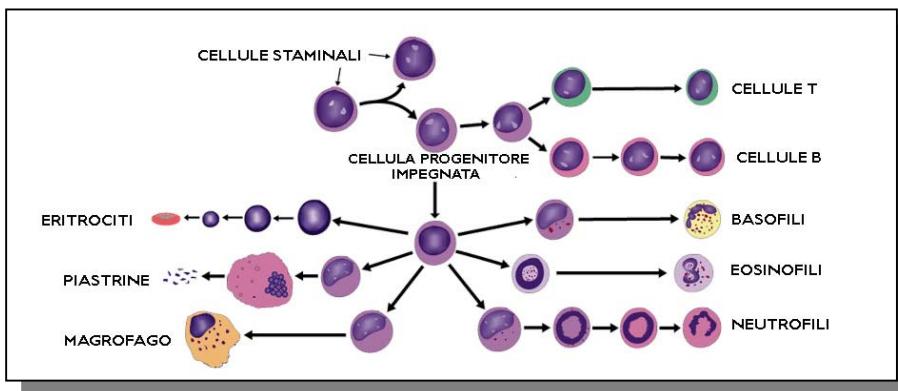
Le cellule ematiche responsabili del trasporto di ossigeno si chiamano eritrociti, o globuli rossi. I leucociti, o globuli bianchi, costituiscono il componente del sangue che combatte le infezioni, o componente immunologico, e comprendono molti diversi tipi di cellule, compresi i neutrofili. Le piastrine (trombociti) formano i coaguli ematici.

La produzione delle cellule ematiche (ematopoiesi)

Le cellule ematiche sono prodotte nel midollo osseo mediante un processo chiamato ematopoiesi. Il midollo osseo contiene cellule staminali ematopoietiche, che sono i precursori di tutte le cellule ematiche del corpo.

Le proteine chiamate citochine, simili agli ormoni, fanno sì che le cellule staminali ematopoietiche proliferino e si differenzino attraverso una serie di passaggi fino a diventare globuli rossi o globuli bianchi maturi o piastrine. La Figura 1 illustra uno schema semplificato del processo di ematopoiesi.

Figura 1 Ematopoiesi



Cosa accade quando il conteggio delle cellule ematiche è basso

Poiché le cellule ematiche svolgono un ruolo così importante nel mantenere lo stato di salute, un basso numero – anomalo - di uno o più tipi di cellule ematiche può causare una serie di condizioni debilitanti e pericolose:

- Troppo pochi globuli rossi (anemia) – I tessuti non ricevono sufficiente ossigeno, provocando così affaticamento, debolezza e fiato corto (dispnea). L'anemia può anche aggravare eventuali problemi cardiaci e danni ad altri organi; se grave, può mettere in pericolo la vita del paziente.
- Troppo pochi neutrofili (neutropenia) – Maggiore vulnerabilità alle infezioni.
- Troppo poche piastrine (trombocitopenia) – Eccessivo sanguinamento.

CAUSE, FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA DELLA SMD

La causa esatta della SMD è sconosciuta nella maggior parte dei casi. Questo tipo di SMD viene chiamato SMD de novo o primaria. In alcuni pazienti sono stati individuati i fattori di rischio ambientali, compresa l'esposizione ripetuta alle tossine come ad esempio benzeni ed alcuni pesticidi. Inoltre, circa il 20% dei casi di SMD si sviluppa a seguito di chemioterapia o radioterapia effettuate per trattare un'altra malattia. Questo tipo di SMD è noto come SMD secondaria a una terapia¹⁵.

Sebbene la SMD possa colpire chiunque, la maggior parte dei 12.000 – 15.000 nuovi casi che si registrano ogni anno negli Stati Uniti, si verifica fra persone oltre i 60 anni d'età, con un'incidenza leggermente superiore fra i Caucasici maschi^{6, 11, 15}. L'invecchiamento, pertanto, è l'unico fattore di maggiore rischio per la SMD⁶.

Anche se la reale incidenza della SMD è sconosciuta, le stime attuali sono piuttosto prudenti. L'incidenza della SMD sembra essere in aumento, molto probabilmente a causa dell'aumento della popolazione anziana e di una maggiore sopravvivenza globale. Inoltre, una maggiore conoscenza della SMD, nonché capacità e criteri diagnostici avanzati, hanno reso possibili diagnosi migliori e l'identificazione di più pazienti affetti da SMD^{6, 15}.

LA PATOLOGIA DELLA SMD

La SMD si manifesta quando le cellule mieloidi progenitrici subiscono cambiamenti che ne compromettono la capacità di diventare cellule ematiche funzionali mature. Le cellule difettose replicano il difetto cellulare responsabile della malattia; pertanto, tutte le cellule prodotte dalla cellula difettosa manifesteranno lo stesso difetto.

Oltre a non poter diventare cellule ematiche funzionali, le cellule progenitrici difettose possono avere una serie di effetti avversi sullo sviluppo delle cellule ematiche^[15]:

- Possono produrre sostanze che fanno sì che le cellule progenitrici normali muoiano prima di poter maturare e diventare cellule ematiche funzionali: questo processo è chiamato apoptosis (morte cellulare programmata).
- Possono fare troppe copie di sé stesse e “scacciare” le cellule sane.

Difetti cromosomici

Si riscontrano difetti cromosomici nel 40 fino al 70 percento dei pazienti affetti da SMD primaria e in una percentuale ancora maggiore di pazienti affetti da SMD secondaria^[18]. I cromosomi (Figura 2) contengono tutte le informazioni genetiche che aiutano a guidare la crescita e lo sviluppo normali delle cellule, comprese le cellule ematiche; perciò, eventuali modifiche della struttura o del contenuto dei cromosomi possono avere un profondo effetto sull’ematopoesi.

La citogenetica (lo studio dei cromosomi) ha rivelato numerosi tipi diversi di difetti cromosomici in pazienti affetti da SMD, compresi i seguenti:

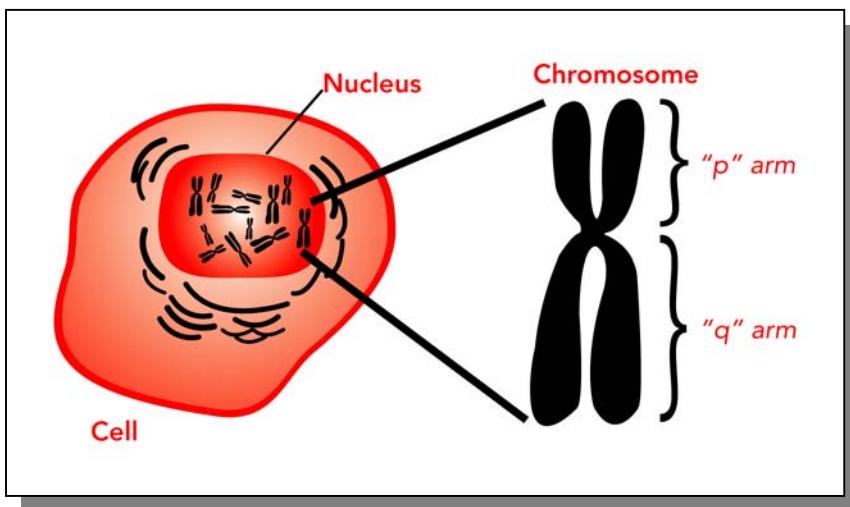
- Segmenti mancanti (denominati delezioni); sono i difetti più comuni nella SMD^[13]
- Segmenti duplicati
- Segmenti che si sono spostati su altri cromosomi

Il numero e i tipi di difetti cromosomici trovati nella SMD possono aiutare a prevedere l’evoluzione della malattia^[10, 18]. Difetti specifici definiscono anche i sottotipi di SMD (cfr. Classificazione delle SMD).

Cromosomi e citogenetica – breve prospetto

- Le cellule umane contengono 23 coppie di cromosomi, etichettate dal no. 1 al 22, più X ed Y. Tutte insieme, le coppie cromosomiche contengono l’intero patrimonio genetico di un individuo. Il corredo cromosomico di un individuo viene chiamato cariotipo.
- Tutti i cromosomi hanno un braccio corto ed un braccio lungo (cfr. Figura 2). Il braccio corto è chiamato “p” (per “petit”) e il braccio lungo è chiamato “q”.
- Qualsiasi modifica dell’ordine e del numero di geni all’interno di un cromosoma può incidere significativamente sullo sviluppo di cellule e tessuti.
- I principali tipi di difetti cromosomici sono le delezioni, le duplicazioni e le traslocazioni.
- Quando si descrivono le anomalie cromosomiche, si suole indicare il numero del cromosoma, il braccio interessato e il tipo di difetto. Per esempio, una delezione nel braccio lungo del cromosoma 5 viene designata come “delezione (del) 5q.”

Figura 2. Schema di un cromosoma



Altre anomalie

Oltre a difetti cromosomici grossolani, varie anomalie a livello molecolare sembrano svolgere un ruolo importante nella SMD. Per esempio, i geni che aiutano a contenere la crescita di cellule tumorali (geni oncosoppressori) in qualche caso possono essere inattivati¹⁹. Un processo di inattivazione dei geni – l'aggiunta di molecole di metile al DNA (ipermetilazione) – è stato associato allo sviluppo anomalo delle cellule ematiche²⁰.

CLASSIFICAZIONE DELLE SMD

Come affermato in precedenza, la SMD non corrisponde ad un unico disturbo, ma a diversi disturbi che compromettono lo sviluppo di uno o più tipi di cellule ematiche. Differenziare i sottotipi di SMD è importante, poiché il decorso, la prognosi e il trattamento di ciascuna di esse varia a seconda del tipo.

Attualmente, per classificare le SMD si utilizzano diverse caratteristiche di base:

- Morfologia, o aspetto delle cellule ematiche
- Citogenetica, o difetti cromosomici
- Caratteristiche cliniche

La presenza di cellule anomale nel midollo osseo e/o nel sangue è un elemento caratteristico delle SMD ed è un componente di classificazione fondamentale. Le anomalie comuni comprendono²¹:

- Aumento di blasti, o cellule che non sono ancora maturate e diventate cellule ematiche adulte funzionanti.
- Presenza di blasti che contengono bastoncelli allungati chiamati corpi di Auer.
- Presenza di sideroblasti ad anello, precursori anomali dei globuli rossi circondati da un “anello” di ferro.
- Varie malformazioni nei nuclei e nel citoplasma di cellule precursori dei globuli rossi e bianchi e delle piastrine.
- Il midollo osseo che contiene una sovrabbondanza di cellule ematiche in sviluppo (midollo osseo iperplastico o ipercellulare) oppure troppo poche cellule ematiche in sviluppo (midollo osseo ipoplastico o ipocellulare).

Varie combinazioni di anomalie morfologiche e carenze di cellule ematiche sono state registrate come diversi sottotipi di SMD, come si illustrerà più dettagliatamente nel prossimo capitolo.

Sistemi di classificazione delle SMD

Le SMD sono state classificate per la prima volta in sottotipi nel 1982 dal gruppo cooperativo francese-americano-inglese (FAB). Questo sistema ha descritto cinque categorie di SMD in base a differenze morfologiche allora identificate^[21]:

- **Anemia refrattaria (AR)** – Carenza di almeno un tipo di cellule ematiche, più spesso globuli rossi; midollo osseo normale o ipercellulare con alterazioni displastiche; non più di 1 percento di blasti nel sangue e meno del 5 percento di blasti nel midollo osseo.
- **Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA)** – Simile all'anemia refrattaria, ma con più del 15 percento di sideroblasti ad anello nel midollo osseo.
- **Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB)** – Carenza di due o più tipi di cellule ematiche; meno del 5 percento di blasti nel sangue; fra il 5 e il 20 percento di blasti nel midollo osseo.
- **Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-T)** – Simile all'anemia refrattaria con eccesso di blasti, ma con il 5 percento o più blasti nel sangue e più del 20 e fino al 30 percento di blasti nel midollo osseo.
- **Leucemia mielomonocitica cronica (LMMoC)** – Eccesso di monociti nel sangue (monocitosi); meno del 5 percento di blasti nel sangue; fra il 5 e il 20 percento di blasti nel midollo osseo.

Nel 2001, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha elaborato un nuovo sistema di classificazione volto a riflettere le ultime conoscenze sulle SMD ed integrare altre importanti caratteristiche, come ad esempio i difetti cromosomici. Come illustrato nella Tabella 1, il sistema di classificazione della OMS comprende otto diversi sottotipi di SMD²².

Tabella 1. Classificazione delle SMD della OMS

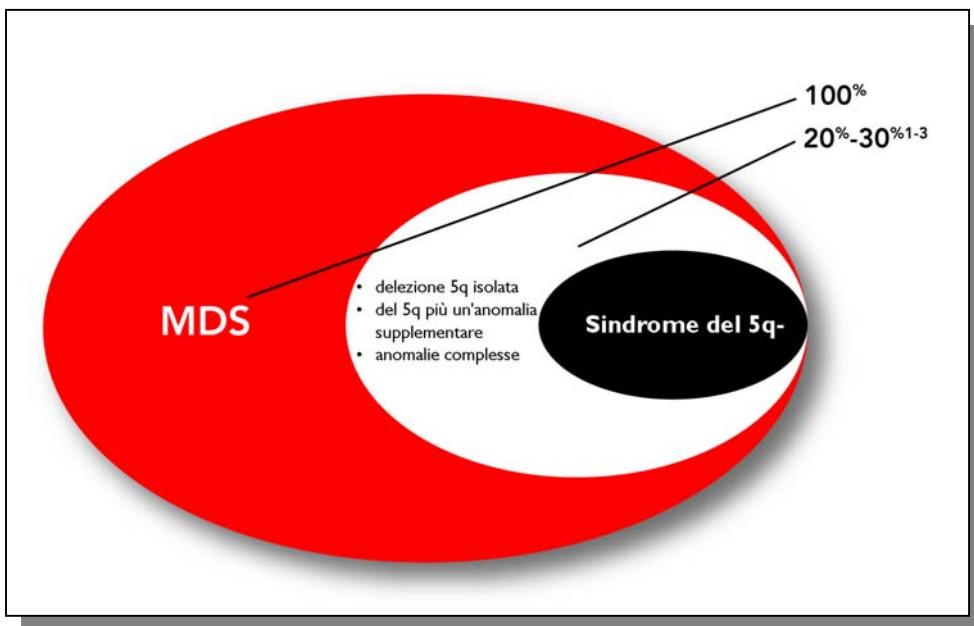
| Sottotipo di SMD | Caratteristiche |
|---|--|
| Anemia refrattaria (AR) | Anemia; meno del 5% di blasti e meno del 15% di sideroblasti ad anello nel midollo osseo |
| Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello | Anemia; almeno il 15% di sideroblasti ad anello e meno del 5% di blasti nel midollo osseo |
| Citopenia refrattaria con displasia (RCMD) | Colpisce due o più tipi di cellule ematiche; meno del 15% di blasti e meno del 15% di sideroblasti ad anello nel midollo osseo |
| Anemia refrattaria con displasia multilineare con sideroblasti ad anello (RCMD-RS) | Colpisce due o più tipi di cellule ematiche; almeno il 15% di sideroblasti ad anello e meno del 5% di blasti nel midollo osseo |
| Anemia refrattaria con eccesso di blasti – I (AREB-I) | Colpisce due o più tipi di cellule ematiche; più del 5% di blasti nel sangue, fra il 5% e il 9% di blasti nel midollo osseo |
| Anemia refrattaria con eccesso di blasti -2 (AREB-2) | Colpisce due o più tipi di cellule ematiche; fra il 5% e il 19% di blasti nel sangue e fra il 10% e il 19% di blasti nel midollo osseo |
| SMD, non classificata | Colpisce granulociti o megacariociti; Meno del 5% di blasti nel midollo osseo. |
| SMD con del(5q) isolata | Anemia; piastrine normali o in eccesso nel sangue; meno del 5% di blasti nel midollo osseo; magacariociti normali o in eccesso nel midollo; delezione nel braccio lungo del cromosoma 5 (del 5q) senza nessun'altra anomalia cromosomica |

22

La sindrome del 5q-

Nel sistema della OMS, una delezione isolata nel braccio lungo del cromosoma 5 (cioè, senza nessun'altra anomalia cromosomica), insieme a specifiche risultanze cliniche e morfologiche, definisce un sottotipo diverso di SMD noto con il nome di sindrome del 5q-²². I pazienti con la sindrome del 5q- sono un sottogruppo della popolazione totale di pazienti affetti da SMD con delezioni 5q (cfr. Figura 3). È importante distinguere la sindrome del 5q- dalla SMD associata con le delezioni 5q più altre anomalie cromosomiche. Come discusso più dettagliatamente nel paragrafo ‘Definizione della prognosi’, la prima è associata ad un decorso clinico stabile e ad una buona prognosi, mentre la seconda è associata a periodi medi di sopravvivenza più brevi e tassi di evoluzione in AML più elevati²³.

Figura 3. Prevalenza della sindrome del 5q- e della delezione 5q



*Pazienti con citogenetica complessa: delezione 5q più due anomalie supplementari.

SEGNALI E SINTOMI DELLE SMD

Quasi la metà dei pazienti affetti da SMD non presenta sintomi manifesti al momento della diagnosi¹⁵.

Spesso, un test del sangue di routine rivela un conteggio basso delle cellule ematiche. Quando si manifestano, i sintomi sono diversi a seconda del tipo di SMD e della carenza di cellule ematiche prevalente (Tabella 2).

Tabella 2. Segni e sintomi associati alle carenze di cellule ematiche

| Anemia | Neutropenia | Trombocitopenia |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Affaticamento• Respiro corto• Vertigini• Cefalea• Pallore• Palpitazioni cardiache | <ul style="list-style-type: none">• Infezioni frequenti• Infezioni che non si risolvono• Ulcere orali• Febbre | <ul style="list-style-type: none">• Eccessivo sanguinamento (sanguinamento del naso, sanguinamento al lavarsi i denti)• Contusioni• Petecchie (piccole chiazzette emorragiche, tipo rash, sulla pelle) |

Poiché numerose malattie sono associate a sintomi simili e comportano un basso conteggio di cellule ematiche – per esempio, la carenza di vitamina B12 può produrre anemia – una diagnosi di SMD non può essere fatta solo sulla base di sintomi e di anomalie nelle analisi del sangue.

DIAGNOSI

La diagnosi della SMD richiede una serie di valutazioni per scartare altre cause di carenze di cellule ematiche, identificare il sottotipo di SMD, determinare la prognosi e definire un piano terapeutico adeguato¹⁶.

- Il primo passo è realizzare un conteggio delle cellule ematiche completo (CBC), che rivela una carenza di uno o più tipi di cellule ematiche.
- Una storia clinica identifica i segni e i sintomi associati alla SMD, come ad esempio affaticamento, respiro corto e un maggior numero di infezioni.
- L'esame al microscopio di uno striscio ematico, in alcuni pazienti, può individuare le cellule anomale tipiche della SMD.
- La valutazione microscopica del midollo osseo rivela l'entità dello sviluppo delle cellule ematiche, il numero di blasti e i tipi di cellule displastiche. Questi dati stabiliscono una diagnosi di SMD e, al tempo stesso, aiutano a determinare il sottotipo di malattia.
- L'esame citogenetico del midollo osseo identifica anomalie cromosomiche che determinano ulteriormente il sottotipo e la prognosi.

DEFINIZIONE DELLA PROGNOSI

La prognosi per i pazienti affetti da SMD varia in base al sottotipo e ad altri fattori. Il Sistema di punteggio prognostico internazionale (IPSS) per la SMD utilizza variabili come ad esempio la presenza di anomalie cromosomiche e il numero e i tipi di carenze di cellule ematiche per prevedere la sopravvivenza e il rischio di evoluzione in AML (Tabelle 3 e 4) [10]. Malgrado le discrepanze con il sistema di classificazione dell'OMS, l'IPSS è ancora considerato un complemento prezioso al sistema della OMS.

Tabella 3. Sistema di punteggio prognostico internazionale

| Variabile prognostica | Punteggio prognostico | | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Blasti del midollo osseo (%) | < 5 | 5–10 | – | 11–20 | 21–30 |
| Citogenetica* | Ottimo | Intermedio | Scarso | – | – |
| Citopenie | 0/1 | 2/3 | – | – | – |

* Ottimo = normale, perdita del cromosoma Y, delezione 5q isolata, delezione 20q

Intermedio = altre anomalie

Scarso = 3 o più anomalie, anomalie del cromosoma 7

Tabella 4. Categorizzazione della sopravvivenza e del rischio in base al gruppo di rischio dell'IPSS

| | Basso | Intermedio-I | Intermedio-2 | Alto |
|---|--------------|---------------------|---------------------|-------------|
| Punteggio | 0 | 0,5–1,0 | 1,5–2 | ≥2,5 |
| Sviluppo dell'AML nel corso della vita | 19% | 30% | 33% | 45% |
| Media di anni prima di sviluppare l'AML | 9,4 | 3,3 | 1,1 | 0,2 |
| Sopravvivenza media (anni) | 5,7 | 3,5 | 1,2 | 0,4 |

Il punteggio prognostico è importante per determinare gli approcci al trattamento e gli obiettivi di quest'ultimo. Nei pazienti con rischio basso o al massimo Intermedio-I, che è probabile abbiano periodi di sopravvivenza più lunghi, sono una priorità i trattamenti che offrono miglioramenti prolungati del conteggio delle cellule ematiche e migliorano lo stato di salute. Nelle categorie a rischio più elevato, hanno la priorità i trattamenti più aggressivi per allungare la sopravvivenza e ritardare l'evoluzione in AML¹⁶.

L'impatto dei difetti cromosomici sulla prognosi

Come menzionato in precedenza, il tipo e il numero di difetti cromosomici presenti nelle cellule ematiche di un paziente affetto da SMD sono fortemente legati al rischio di evoluzione della malattia e al periodo di sopravvivenza. Alcune anomalie cromosomiche sono associate ad un livello di rischio relativamente favorevole, mentre altre anomalie sono associate ad un alto livello di rischio ed un breve periodo di sopravvivenza. La delezione del cromosoma 5q – il difetto cromosomico più comune nella SMD de novo – ne è un buon esempio¹⁸:

- Per i pazienti con delezione 5q isolata (cioè senza anomalie cromosomiche supplementari), generalmente la prognosi è favorevole, con un periodo di sopravvivenza medio di nove anni o più e un tasso di evoluzione in AML molto basso²³.
- Per i pazienti con delezione 5q più un'anomalia cromosomica aggiuntiva, il periodo medio di sopravvivenza è inferiore a quattro anni²³.
- Per i pazienti con delezione 5q più due anomalie cromosomiche aggiuntive, il periodo medio di sopravvivenza è inferiore a un anno e l'evoluzione in AML è veloce¹⁸.

È importante notare che forme di SMD ad evoluzione più lenta, con periodi di sopravvivenza più lunghi, comportano comunque un peso considerevole per il paziente. Per esempio, i pazienti con la sindrome del 5q- possono essere affetti da anemia cronica, avere una qualità della vita compromessa, avere bisogno di ripetute trasfusioni di sangue e talvolta sono vittime delle complicanze derivanti dalle ripetute trasfusioni, che possono mettere in pericolo la loro vita (cfr. Cura delle SMD)²³.

CURA DELLE SMD

La maggior parte dei pazienti affetti da SMD muore per le complicate anomalie ematiche, e fino al 30 percento evolve in AML^{6, 13}. Di conseguenza, una terapia efficace per la SMD è fondamentale.

Fra gli obiettivi chiave della cura delle SMD vi sono:

- Migliorare le carenze di cellule ematiche come ad esempio l'anemia
- Ritardare l'evoluzione della malattia
- Migliorare la qualità della vita
- Ridurre il numero di cellule difettose nel midollo osseo
- Prolungare la sopravvivenza

Cure attualmente disponibili

La SMD rappresenta una sfida insolitamente complessa per i medici a causa dell'ampia gamma di sottotipi e manifestazioni cliniche. Inoltre, poiché la maggior parte dei pazienti con SMD è costituita da persone anziane, la coesistenza di altre malattie e l'impossibilità di tollerare terapie più intensive spesso complicano il trattamento.

Fino a pochissimo tempo fa, il trattamento delle SMD si concentrava principalmente sul sollievo temporaneo degli effetti dell'anemia e di altre carenze di cellule ematiche –trattamento chiamato anche terapia di supporto. Le chemioterapie utilizzate per trattare alcune forme di cancri del sangue hanno ottenuto soltanto brevi e parziali remissioni in pazienti affetti da SMD, e non sono stati individuati trattamenti che ritardino o evitino l'evoluzione in AML¹⁶.

Il trapianto di midollo osseo allogenico (BMT) può dare una sopravvivenza senza malattia fin nel 40 percento di pazienti che si sottopongono a questo intervento²⁴. Tuttavia, i rischi propri del BMT e la difficoltà di trovare donatori adeguati ne limita molto l'impiego, specialmente in pazienti anziani¹³.

Negli ultimi anni, tuttavia, sono emersi nuovi approcci al trattamento delle SMD. Nel 2004, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il primo agente mirato specificamente alla cura delle SMD, e sono in corso di studio diverse nuove e promettenti terapie^{25, 26}.

Linee guida per il trattamento delle SMD

Sono state pubblicate varie linee guida per il trattamento delle SMD. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha pubblicato nel 2005 una serie di linee guida che segue un'evoluzione graduale, cominciando dalla cura di supporto per passare alle terapie di ricerca o alla giustificazione del BMT. Le diverse fasi sono sintetizzate di seguito¹⁶.

I. Cura di supporto

La terapia fondamentale per tutte le forme di SMD è la cura di supporto, che può variare a seconda dei sottotipi. La base di un buon trattamento è rappresentata da un'osservazione ed una valutazione costanti. Altri elementi di cura di supporto sono sintetizzati più avanti.

Trasfusioni di globuli rossi (RBC)

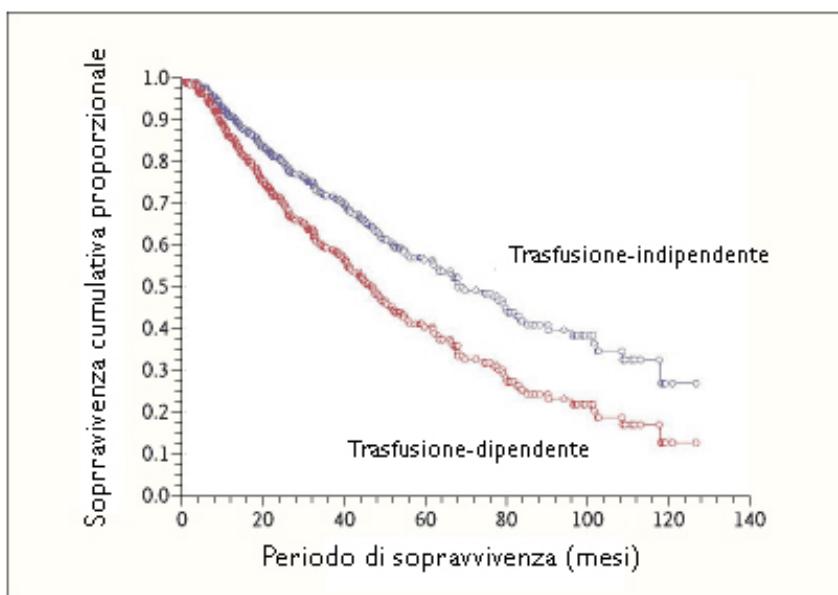
Le trasfusioni di RBC devono essere effettuate all'occorrenza per correggere l'anemia sintomatica. Quando i pazienti hanno bisogno di ripetute trasfusioni per gestire l'anemia, quest'ultima viene chiamata trasfusione-dipendente.

Il sovraccarico di ferro (emocromatosi) è una delle potenziali conseguenze letali delle trasfusioni di RBC ripetute, e deve essere gestito con cura. Se non viene trattato, il sovraccarico di ferro può causare tossicità al fegato, al cuore ed altri organi (cfr. Il sovraccarico di ferro).

Il sovraccarico di ferro si tratta con chelatori del ferro, sostanze che aiutano ad eliminare l'eccesso di ferro dall'organismo. Il chelatore del ferro usato più di frequente per le SMD viene somministrato per via endovenosa, intramuscolare o trans-dermica mediante una pompa continua per un arco di tempo compreso fra le 8 e le 24 ore [27]. Questa terapia comporta successivi svantaggi fra cui effetti collaterali potenziali gravi su sistema nervoso, polmoni o muscoli, nonché la scomodità di un periodo di infusione lungo [6, 27]. I prodotti orali in fase di elaborazione possono aiutare a superare alcune di queste limitazioni.

I pazienti che dipendono dalle trasfusioni di RBC hanno periodi di sopravvivenza significativamente ridotti rispetto ai pazienti non trasfusione-dipendenti (Figura 4) [9].

Figura 4. Periodo di sopravvivenza in pazienti trasfusione-dipendenti rispetto ai pazienti non trasfusione-dipendenti affetti da SMD (N=374; p=0,005)



Adattato dal New England Journal of Medicine. 2005;352:536-538.

Sovraccarico di ferro (emocromatosi)

Normalmente, il ferro contenuto nei globuli rossi viene rilasciato nel flusso sanguigno quando le cellule muoiono. Nel suo stato attivo, il ferro svolge un ruolo fondamentale nella produzione di energia mediante il processo chiamato ossidazione. Se da una parte si tratta di una funzione vitale, dall'altra si deve tenere sotto stretto controllo. Altrimenti, l'ossidazione ferro-mediata può causare danni ai tessuti dell'organismo.

Per tenere sotto controllo l'ossidazione ferro-mediata, il corpo produce una sostanza chiamata ferritina che si fissa al ferro in eccesso e lo rende inattivo. In questo stato di inattività, il ferro può essere immagazzinato in sicurezza fino a che non è necessario o non viene escreto dal corpo.

Nei pazienti che ricevono ripetute trasfusioni di globuli rossi, il ferro in eccesso che proviene dalle cellule ematiche extra può superare la quantità di ferritina prodotta. Di conseguenza, il ferro attivo circola liberamente e si sposta negli organi, compresi il cuore e il fegato. Man mano che il ferro attivo si accumula in questi tessuti, causa un danno sempre maggiore attraverso l'ossidazione. Le conseguenze più gravi di questi danni comprendono la cicatrizzazione del fegato e un'insufficienza cardiaca congestizia.²⁸

Somministrazione di fattori di crescita del sangue

Il corpo umano produce le proprie riserve di sostanze chimiche che stimolano la produzione e lo sviluppo di cellule ematiche. Esse comprendono:

- L'eritropoietina, un ormone che stimola la produzione e la maturazione dei globuli rossi.
- I fattori di stimolazione delle colonie (CSF), sostanze simili agli ormoni che stimolano la produzione e la maturazione di cellule ematiche come ad esempio i neutrofili e i monociti.

La somministrazione di eritropoietina può migliorare il conteggio di globuli rossi e ridurre la necessità di trasfusioni di RBC in alcuni pazienti affetti da SMD²⁹. La somministrazione concomitante di G-CSF con eritropoietina può migliorare la risposta in alcuni pazienti che non rispondono adeguatamente alla sola eritropoietina³⁰.

Trasfusioni di piastrine

Le trasfusioni di piastrine vengono somministrate per evitare un eccessivo sanguinamento in pazienti con conteggi di piastrine bassi. Tuttavia, le trasfusioni di piastrine devono essere ritardate il più possibile ed utilizzate con giudizio, perché con l'andar del tempo i pazienti possono sviluppare una reazione immunitaria alle piastrine facendo sì che queste ultime "rigettino" qualsiasi trasfusione futura¹⁵.

2. Terapie

Per le SMD sono consigliate varie terapie, a seconda delle condizioni del paziente, dello stato della malattia e dei punteggi prognostici. Le chemioterapie altamente tossiche sono riservate per casi gravi più avanzati. Il trapianto di cellule staminali allogeniche (SCT) è generalmente riservato a pazienti giovani con maggiori probabilità di tollerare le tossicità legate a questo procedimento¹⁶.

Trattamento a bassa intensità

Una terapia – azacitidina (Vidaza®, Pharmion Corporation) – è indicata per tutti i sottotipi di SMD [25, 26]. Questo agente inibisce la *metilazione* del DNA. Come menzionato in precedenza, si ritiene che l'anomala metilazione di DNA svolga un ruolo importante nella proliferazione di cellule aberranti. È stato dimostrato che l'azacitidina migliora i conteggi di globuli bianchi, riduce la necessità di trasfusioni di globuli rossi o piastrine e riduce l'evoluzione in AML in circa il 15 percento dei pazienti. L'azacitidina comporta degli effetti collaterali come ad esempio bassi conteggi di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, nonché nausea ed affaticamento²⁶.

Si stanno studiando altre terapie a bassa intensità.

Chemioterapia ad alta intensità

La NCCN consiglia la chemioterapia ad alta intensità a pazienti con forme di SMD avanzate, sebbene avverte che questi regimi offrono tassi di risposta variabili e meno che soddisfacenti. I fattori che contribuiscono a tassi di risposta scarsi alla terapia ad alta intensità comprendono^{16, 31}:

- Resistenza ai farmaci
- Età più avanzata
- Anomalie cromosomiche

Poiché le chemioterapie ad alta intensità sono associate a tossicità gravi, la NCCN consiglia il loro impiego solo in pazienti della categoria prognostica avanzata fino a Intermediate-2 in base all'PPS (cfr. Definizione della prognosi). La NCCN sconsiglia le chemioterapie ad alta intensità nei pazienti affetti da SMD avanzata di età superiore ai 60 anni, il cui stato di salute è compromesso¹⁶.

Trapianto di cellule staminali

È stato dimostrato che il trapianto di cellule staminali allogeniche (SCT) offre prolungate remissioni in alcuni pazienti affetti da SMD¹⁷. Questo procedimento implica il trapianto di cellule staminali prelevate dal midollo osseo di un donatore sano in un paziente affetto da SMD, le cui cellule staminali sono state eliminate dalla chemioterapia intensiva e/o dalla radioterapia applicate nel contesto del trapianto. Nelle SMD, la giovane età, uno stadio meno avanzato della malattia ed una percentuale inferiore di blasti nel midollo sono fattori che contribuiscono ad ottenere risultati più favorevoli con l'SCT²⁴. I pazienti con SMD da trattamento tendono ad avere un risultato più modesto rispetto a quelli con la malattia de novo³².

Oltre ai rischi legati alla chemioterapia intensiva e alla radioterapia, l'SCT comporta la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), una sindrome nella quale le cellule trapiantate riconoscono il paziente come estraneo e attaccano vari organi. Pertanto, la NCCN consiglia lo STC ai pazienti al di sotto dei 60 anni con una salute ragionevolmente buona e per i quali si possa trovare l'abbbinamento con un donatore adeguato.

TENDENZE FUTURE

Come chiarisce il precedente capitolo, c'è una grande necessità di trattamenti migliori per le SMD. Tuttavia, vi sono motivi per sperare. Attualmente sono in corso di studio diversi e promettenti approcci al trattamento (Tabella 5), alcuni dei quali potranno essere disponibili nei prossimi mesi. La maggiore conoscenza della morfologia, della citogenetica e della fisiologia delle varie forme di SMD ha consentito ai ricercatori di identificare le terapie esistenti e le terapie di ricerca che possono essere più attive in certi sottogruppi di pazienti affetti da SMD.

Tabella 5. Terapie attualmente in corso di studio per il trattamento delle SMD

| Agente | Meccanismo di azione proposto |
|------------------------------|---|
| lenalidomide | Non del tutto compreso. Modula la produzione di citochine che inibiscono l'infiammazione e promuovono le risposte immunitarie; induce la proliferazione di cellule T; aumenta l'attività delle cellule killer naturali; inibisce la proliferazione di linee di cellule ematopoietiche (cellule che si riproducono indefiniteamente in condizioni di laboratorio); inibisce la crescita di nuovi vasi sanguigni. |
| bevacizumab | Inibisce una proteina chiamata VEGF, che si pensa svolga un ruolo importante nella crescita di nuovi vasi sanguigni e nella proliferazione di cellule ematiche |
| triossido di arsenico | Sconosciuto. |
| tipifarnib | Inibisce l'attività della farnesil transferasi |
| lonafarnib | Inibisce l'attività della farnesil transferasi |
| decitabina | Inibisce la metilazione di DNA |
| imatinib | Inibisce la chinasi di specifici recettori |
| TLK199 | Favorisce lo sviluppo di granulociti, fra cui i neutrofili |



GLOSSARIO

Anemia – Condizione in cui nel flusso sanguigno vi sono troppo pochi globuli rossi, con conseguente insufficienza di ossigenazione di tessuti ed organi. I sintomi comprendono affaticamento, respiro corto e debolezza; se non viene trattata, l'anemia grave può portare alla disfunzione degli organi e alla morte.

Anemia macrocítica – Anemia caratterizzata da globuli rossi più grandi del normale (macrociti) e senza la consueta zona centrale di pallore.

Angiogenesi – Produzione di nuovi vasi sanguigni. Certe sostanze del nostro corpo inducono questo processo, necessario per la normale ematopoesi.

Apoptosi – Morte cellulare programmata. In certi tessuti, le cellule si riproducono e si ricostituiscono continuamente; l'apoptosi è necessaria per evitare una sovrabbondanza di cellule. In molti cancri (p.es. la leucemia), la normale apoptosi è bloccata. Nella SMD, le cellule maligne rilasciano sostanze che causano una velocità di apoptosi eccessivamente elevata fra i precursori delle cellule ematiche; troppe cellule ematiche muoiono prima di raggiungere la maturità, causando una carenza di cellule ematiche mature e funzionanti.

Aspirato midollare – Prelievo di midollo osseo mediante un ago inserito nell'osso all'interno del quale si trova il midollo. Il campione ottenuto si usa per l'esame al microscopio.

Basofilo – Globulo bianco della famiglia dei **granulociti** dei leucociti. In risposta all'infiammazione, rilasciano le istamine ed altre sostanze per distruggere le sostanze responsabili dell'invasione (antigeni).

Biopsia midollare – Procedimento nel quale si preleva un campione di midollo osseo dall'osso. Spesso la biopsia viene effettuata contemporaneamente all'aspirato midollare ed è particolarmente utile

quando l'aspirato non produce un campione di midollo osseo adeguato.

Blasti – Globuli rossi precursori che non sono ancora maturati e passati ad uno stato funzionante.

Cellule staminali – Le cellule staminali ematopoietiche si differenziano e maturano diventando globuli rossi e bianchi maturi e funzionali.

Chelatori del ferro – Farmaci che si legano al ferro attivo nei tessuti dell'organismo e che facilitano la sua eliminazione nelle urine.

Citochine – Proteine simili agli ormoni che guidano le reazioni immunitarie e mediano la riproduzione e la funzione cellulare.

Citopenia – Una carenza di uno o più tipi di cellule ematiche.

Citotossico – Che distrugge le cellule. Le chemioterapie funzionano distruggendo le cellule cancerose grazie alla loro citotossicità. Nella maggior parte dei casi esse sono citotossiche anche per altre cellule normali, cosa che spiega i gravi effetti collaterali associati a questi agenti.

Conteggio delle cellule ematiche – Il numero di globuli rossi e bianchi e di piastrine nel sangue di una persona. Il conteggio delle cellule ematiche si misura con un test chiamato conteggio delle cellule ematiche completo (CBC). Il test misura il numero di globuli rossi e tutti i diversi tipi di globuli bianchi e di piastrine nel campione di sangue. Esso determina anche il volume occupato dai globuli rossi nel sangue (**ematocrito**), la quantità di **emoglobina** e il numero di qualsiasi globulo rosso e bianco immaturo presente nel sangue.

Corpi di Auer – Bastoncelli allungati fatti di granuli fusi, presenti in alcuni blasti anomali della SMD o della leucemia.



Cromosomi – Strutture contenute nei nuclei di cellule e fatte di fili di DNA e dei geni in essi codificati.

De novo – Malattia o processo che è nuovo e si verifica da solo invece di essere causato da un'altra malattia, un altro processo o altri fattori.

Displasia – Sviluppo cellulare anomalo.

Displastiche – Termine usato per descrivere le cellule che si sviluppano in modo anomalo.

Ematocrito – Misurazione del volume di globuli rossi in un campione di sangue.

Ematopoesi – Processo di produzione di cellule ematiche nel midollo osseo.
L'ematopoesi comincia con le cellule staminali hematopoietiche che, attraverso una serie di fasi, si differenziano e maturano trasformandosi in tutti i tipi di cellule ematiche.

Emocromatosi – Cfr. Sovraccarico di ferro.

Emoglobina – Composto di proteine e ferro presente nei globuli rossi e responsabile del trasporto dell'ossigeno dai polmoni alle cellule.

Enzima – Proteina che funge da catalizzatore per indurre alterazioni chimiche in altre sostanze.

Eosinofili – Globuli bianchi della famiglia dei **granulociti** dei leucociti. Gli eosinofili uccidono (fagocitano) i parassiti e mediano le reazioni allergiche.

Eritrociti – Globuli rossi maturi.

Eritropoiesi – Processo mediante il quale i globuli rossi si sviluppano, si differenziano e maturano nel midollo osseo.

Eritropoietina – Ormone naturale che stimola la formazione di eritroblasti e il rilascio di globuli rossi in maturazione dal midollo osseo nel sangue.

Fagocitosi – Processo mediante il quale i globuli bianchi inglobano e distruggono microrganismi o cellule invasori.

Fattore di crescita endoteliale-vascolare (VEGF) – Sostanza prodotta naturalmente che favorisce la produzione di nuovi vasi sanguigni e la riproduzione di cellule staminali.

Fattori di crescita – I fattori di crescita, prodotti naturalmente nell'organismo, stimolano il midollo osseo a produrre cellule ematiche mature. Sono state elaborate versioni sintetiche dei fattori di crescita per favorire la produzione cellulare in persone con carenze di cellule ematiche a causa di una malattia o come conseguenza di una chemioterapia/radioterapia.

Ferritina – Sostanza prodotta nel corpo che si fissa al ferro in eccesso nel flusso sanguigno e facilita il suo immagazzinamento nell'organismo.

Geni – Sezioni di DNA che contengono i codici per la produzione di proteine. Queste proteine possono, per esempio, determinare come funzioneranno le cellule nel corpo, e perfino che tipo di cellule saranno, quanto vivranno e se, e con che frequenza, si divideranno.

Granulociti – Globuli bianchi che contengono granuli contenenti enzimi nel loro citoplasma. Essi comprendono i neutrofili, i basofili e gli eosinofili. Gli enzimi contenuti nei granuli sono rilasciati in risposta all'infiammazione e svolgono un ruolo importante nella distruzione dell'agente infiammatorio (p.es., batteri, virus, parassiti).

Idiopatico – Termine usato per descrivere una malattia con cause sconosciute.

Infiammazione – Processo complesso che comporta la proliferazione di globuli bianchi e il rilascio di agenti chimici in risposta alla lesione tessutale o all'invasione del tessuto da parte di una sostanza estranea (detta **antigene**).



Inibitori della farnesil transferasi – Originale categoria di farmaci di ricerca il cui obiettivo è una mutazione genetica chiamata RAS proto-oncogeno, che si esprime in varie forme di cancro. Si ritiene inoltre che gli inibitori della farnesil transferasi agiscano su altri meccanismi patologici, non ancora identificati.

Ipercellulare – Cfr. iperplasia.

Iperplasia – Aumento del numero di cellule. In certe forme di SMD sono presenti troppe cellule ematiche precursori che provocano un'iperplasia. Il midollo osseo è quindi detto **iperplastico** o anche ipercellulare.

Ipo-lobato – Che contiene meno lobi del solito.

Ipoplastia – Troppo poche cellule. In certe forme di SMD sono presenti troppo poche cellule ematiche precursori. Il midollo osseo è quindi detto **ipoplastico**.

Leucociti – Globuli bianchi. Fra i globuli bianchi vi sono i **linfociti** (linfociti T e linfociti B) e i **mielociti** (neutrofili, eosinofili, basofili, monoliti e megacariociti).

Lignaggi – Diversi tipi (linee) di cellule ematiche nell'organismo. Per esempio, i globuli rossi rappresentano un lignaggio; le piastrine ne rappresentano un altro. A seconda del sottotipo, la SMD può colpire solo un lignaggio di cellule ematiche (p.es. i globuli rossi) oppure diversi lignaggi di cellule ematiche (p.es., neutrofili, piastrine, globuli rossi).

Linfociti – Globuli bianchi che regolano le risposte immunitarie dell'organismo. Ve ne sono due tipi: linfociti T e linfociti B.

Linfociti B – Uno dei due tipi di linfociti. I linfociti B guidano la risposta immunitaria umorale sviluppando anticorpi che distruggono uno specifico antigene. La produzione di cellule memoria che “ricordano” un particolare antigene consente una rapida risposta a future invasioni di quell'antigene.

Linfociti T – Uno dei due tipi di linfociti. I linfociti T guidano la riposta immunitaria cellululo-mediata alle cellule patogene o cancerose e “avvisano” i linfociti B quando viene rilevato un organismo invasore. Essi partecipano anche al rigetto di organi o tessuti trapiantati.

Malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) – Reazione immunitaria letale che può verificarsi nei soggetti che ricevono un trapianto allogenico nel quale il sistema immunitario del donatore attacca i tessuti del ricevente. Il tratto gastrointestinale, il fegato e la pelle sono i punti colpiti più spesso.

Megacariociti – Grandi cellule nel midollo osseo con un nucleo multilobato, dalle quali sono prodotte le piastrine.

Midollo osseo – Tessuto molle, spugnoso situato al centro delle ossa, dove ha luogo l'ematopoesi. Contiene cellule staminali ematopoietiche che si differenziano e maturano diventando globuli rossi e bianchi e piastrine. Poiché le cellule staminali ematopoietiche hanno la capacità di differenziarsi in diversi tipi di cellule ematiche, sono dette pluripotenti.

Mielociti – Globuli bianchi precursori che maturano e si differenziano in granulociti (neutrofili, eosinofili e basofili).

Morfologia – Lo studio delle cellule e della loro struttura nei tessuti dell'organismo.

Neutrofili – Tipo più comune di globuli bianchi nel sangue umano. I neutrofili hanno un ruolo essenziale nell'aiutare l'organismo a combattere le infezioni. I neutrofili inglobano gli organismi invasori e rilasciano tossine che li uccidono.

Neutropenia – Carenza di neutrofili nel flusso sanguigno. In certe forme di SMD lo sviluppo di neutrofili maturi e adulti è ridotto e i pazienti sono vulnerabili a molteplici funzioni difficili da trattare.

Pancitopenia – Carenza di tutti i tipi di cellule ematiche.



Peteche – Piccoli puntini rossi o violacei con un aspetto simile a un rash, causati da piccole emorragie nella pelle o nella mucosa. Le peteche sono associate ad una carenza di piastrine (trombocitopenia).

Piastrina – Detta anche trombocita. Una piccola cellula che svolge un ruolo essenziale nella coagulazione sanguigna.

Plasma – Liquido color giallo paglierino che compone il sangue.

Proliferazione – Riproduzione e aumento del numero di cellule.

Reticolocita – Globulo rosso maturo appena rilasciato dal midollo osseo. Un aumento di reticolociti nel flusso sanguigno indica una maggiore produzione di globuli rossi.

Sindrome del 5q- – Un sottotipo di SMD in cui alle cellule ematiche anomalie manca parte del braccio q (lungo) del cromosoma numero 5 senza nessun'altra anomalia cromosomica. La sindrome è associata a specifiche scoperte cliniche e morfologiche, compresa la maggiore incidenza nelle donne; anemia macrocitica; numero di piastrine nel sangue normale o eccessivo; meno del 5% di blasti nel sangue e nel midollo osseo e numero di megacariociti normale o eccessivo, spesso con nucleo meno lobato del normale.

Sistema di classificazione della OMS – Sistema che classifica i sottotipi di SMD in base alle caratteristiche morfologiche e citogenetiche e al numero e al tipo di cellule ematiche colpite. In base a questi criteri, il sistema di classificazione della OMS riconosce otto diversi sottotipi di SMD.

Sistema di classificazione FAB –

Criteri usati per classificare i sottotipi di SMD, elaborati da un gruppo di scienziati francesi, americani e britannici nel 1975. Nel 2000, la OMS ha pubblicato un nuovo sistema di classificazione con delle revisioni basate su scoperte più recenti sulla morfologia e sulla citogenetica della SMD e dei suoi sottotipi. Sebbene il sistema della OMS sia considerato più definitivo, alcuni medici e ricercatori continuano ad usare il sistema FAB per classificare le SMD.

Sistema di punteggio prognostico

internazionale (IPSS) – Sistema che valuta la prognosi di singoli casi di SMD in base a molteplici variabili, compresi i tipi di cellule ematiche colpite, la citogenetica e il sottotipo di SMD.

Sovraccarico di ferro – Condizione in cui il ferro in eccesso viene immagazzinato nei tessuti dell'organismo. Il ferro in eccesso, al suo stato attivo, causa danni ai tessuti; il sovraccarico di ferro è associato a disfunzioni cardiache, epatiche e ghiandolari e, in alcuni casi, può portare alla morte. Anche noto come emocromatosi.

Studio citogenetico – Valutazione delle caratteristiche cromosomiche e genetiche delle cellule umane. Determina il cariotipo di una singola cellula.

Trapianto di cellule staminali

allogeniche – Procedimento nel quale delle cellule staminali vengono prelevate dal midollo di un donatore compatibile sano e trapiantate nel ricevente.

Trombocita – Cfr. piastrina.

Trombocitopenia – Carenza di piastrine nel flusso sanguigno, associata ad un maggiore rischio di sanguinamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Defense Subcommittee Hearing: Testimony of George Dahlman, May 13, 2003. Disponibile sul sito: <http://appropriations.senate.gov/hearmarkups/record.cfm?id=203930>. Consultato il 1° luglio 2005.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999;17:3835-3849.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Disponibile sul sito: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Consultato il 28 agosto 2005.
4. The Leukemia & Lymphoma Society. Leukemia facts and statistics. Disponibile sul sito: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=9346. Consultato il 27 giugno 2005.
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Lymphoma. Disponibile sul sito: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7030. Consultato il 27 giugno 2005.
6. American Cancer Society. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Disponibile sul sito: <http://documents.cancer.org/6073.00/6073.00.pdf>. Consultato il 27 giugno 2005.
7. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms (PDQ) treatment. Disponibile sul sito: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/allpages/print>. Consultato il 27 giugno 2005.
8. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma – a disease overview. Disponibile sul sito: http://204.168.24.19/about_myeloma/Multiple%20Myeloma%20-Disease%20Overview.pdf. Consultato il 27 giugno 2005.
9. Cazzola M. Myelodysplastic disorders – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med.* 2005;352:536-538.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89:2079-2088.
11. Candoni A, Silvestri F, Buonamici S, et al. Targeted therapies in myelodysplastic syndromes: ASH 2003 review. *Semin Hematol.* 2004;41:13-20.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 1995;16:247-262.
13. List AF, Vardiman J, Issa JJ, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology 2004 – American Society for Hematology Education Program Booklet.* 2004:297-317.
14. Kouides PA, Bennett JM. Understanding myelodysplastic syndromes: a patient handbook. 3rd edition. Myelodysplastic Syndromes Foundation; 2004.
15. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Myelodysplastic syndromes: basic explanations. Disponibile sul sito: <http://www.aplastic.org/pdfs/myelodysbasic.pdf>. Consultato il 2 luglio 2005.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in oncology. Disponibile sul sito: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#site. Consultato il 10 luglio 2005.
17. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBTMG). *Br J Hematol.* 1990;74:151-155.

18. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics and molecular biology of myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:89-120.
19. Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1997;82:191-204.
20. Ihlainen J, Pakkala S, Savolainen E-R, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993;7:263-267.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
22. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292-2302.
23. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004;18:113-119.
24. Anderson JE, Appelbaum FR, Disher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1993;82:677-681.
25. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. Disponibile sul sito: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Consultato il 30 agosto 2005.
26. Vidaza [package insert]. Boulder, Co.: Pharmion Corporation; 2004.
27. Desferal [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2000.
28. Bridges KR. Chelators for iron overload. Disponibile sul sito: <http://sickle.bwh.harvard.edu/chelators.html>. Consultato il 25 agosto 2005.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Hematol*. 1995;89:67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998;92:68-75.
31. De Witte TM, Oosterveld M. Intensive chemotherapy, including autologous stem cell transplantation, in the myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:421-434.
32. Silver RT, Bennett JM, Deininger M, et al. The second international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2004;28:979-985

APPENDICE: FONTI DI DOCUMENTAZIONE

Formazione e informazione per pazienti e professionisti

American Cancer Society (www.cancer.gov) [Società americana per la lotta contro il cancro]

American Society of Hematology (www.ashonline.org) [Società americana di ematologia]

Aplastic Anemia Foundation of America, Inc. (www.aplastic.org)

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. (www.aamds.org)

Leukemia and Lymphoma Society (www.leukemia-lymphoma.org) [Società per la leucemia e il linfoma]

Myelodysplastic Syndromes Foundation (www.mds-foundation.org) [Fondazione per le sindromi mielodisplastiche]

National Cancer Institute (www.nci.nih.gov) [Istituto nazionale per la lotta contro il cancro]