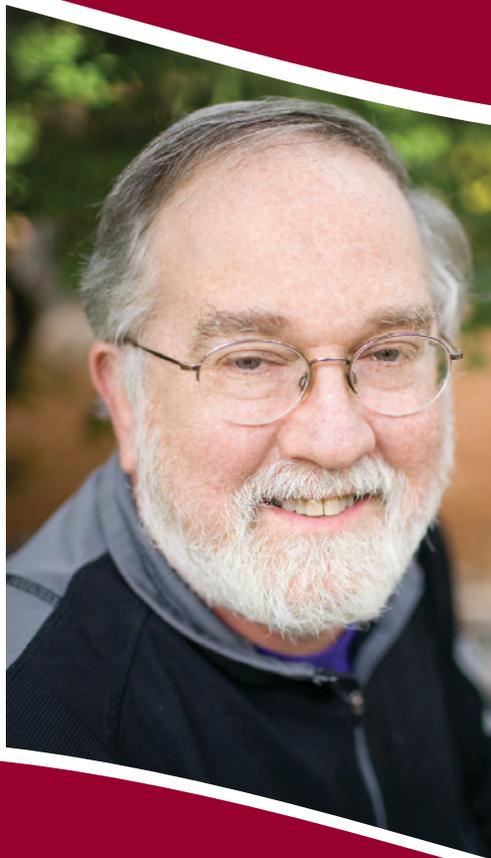


Una guida per comprendere le MDS (sindromi mielodisplastiche)



Risposte. Sostegno. Speranza.

 **Aplastic Anemia & MDS**
INTERNATIONAL FOUNDATION

Lotta contro le patologie del midollo osseo mediante il sostegno ai pazienti e la ricerca sin dal 1983

Come contribuire

L'Aplastic Anemia & MDS International Foundation (AA&MDSIF) è un'organizzazione sanitaria non a scopo di lucro leader a livello mondiale che offre sostegno ai pazienti e alle loro famiglie costrette a convivere con patologie quali l'anemia aplastica, le sindromi mielodisplastiche (MDS), l'emoglobinuria parossistica notturna (PNH) e le patologie del midollo osseo correlate. L'AA&MDSIF offre risposte, sostegno e speranza a migliaia di pazienti di tutto il mondo e alle loro famiglie.

Le donazioni nei confronti dell'AA&MDSIF, deducibili ai fini fiscali, contribuiscono a offrire servizi di istruzione e di sostegno ai pazienti e alle loro famiglie durante le tre fasi che caratterizzano il decorso delle patologie del midollo osseo:

- la fase della diagnosi, destinata a cambiare la vita dei pazienti
- la fase della cura, in cui si combatte per la vita
- la fase, che accompagna l'intera esistenza dei pazienti, della consapevolezza di essere affetti da una malattia cronica.

I contributi sono inoltre destinati alla ricerca medica sui trattamenti e le cure per l'anemia aplastica, le MDS e la PNH e sostengono la raccolta dei finanziamenti federali per la ricerca sulle patologie del midollo osseo, nonché la sensibilizzazione dell'opinione pubblica e la promozione dell'istruzione rivolta ai professionisti del settore sanitario sugli ultimi aggiornamenti su queste patologie e sulla relativa diagnosi e cura.

Per ulteriori informazioni sulle donazioni a supporto dell'impegno dell'Aplastic Anemia & MDS International Foundation, visitare il sito web (in inglese) www.AAMDS.org, oppure scrivere a: 100 Park Ave. Suite 108, Rockville MD 20850, USA. AA&MDSIF è un'organizzazione non a scopo di lucro, ai sensi dell'articolo 501(c)3.

Grazie.



Aplastic Anemia & MDS
International Foundation

100 Park Avenue, Suite 108
Rockville, MD 20850, USA

info@aamds.org

www.AAMDS.org

answers
support &
hope

Sommario

Utilizzare il sommario per ricercare i paragrafi che si desidera consultare.

Utilizzo del presente libretto.....	2	Metodi di trattamento delle MDS	21
Una panoramica sulle MDS	3	Tabella delle tipologie di trattamento delle MDS.....	22
Qual è il tasso di diffusione delle MDS?	3	Trattamento delle MDS a basso rischio	25
Quali sono le cause delle MDS?	4	Trattamenti farmacologici comuni per le MDS	27
Esistono diversi tipi di MDS?	4	Terapia immunosoppressiva.....	30
Cosa bisogna sapere del sangue e dei blasti..	5	Trattamento delle MDS ad alto rischio	31
Da cosa è composto il sangue?	5	Le sperimentazioni cliniche.....	34
Quali sono i tre tipi di cellule del sangue?	5	Cinque passi verso un ruolo attivo nella cura della propria salute	35
Come si formano le cellule del sangue?	5	Trovare un esperto specializzato in problemi del sangue con cui poter lavorare	35
Quali sono gli effetti delle MDS sulle cellule del sangue?	5	Apprendere il più possibile sulle MDS e sulle possibili opzioni di trattamento	35
Cosa sono i blasti?.....	6	Rivolgersi al proprio medico e ad altri professionisti del settore sanitario	35
Quali sono i sintomi delle MDS?	8	Annotare le proprie informazioni mediche.....	36
Basso livello di globuli rossi.....	9	Elaborare un piano di cura insieme al proprio medico	36
Basso livello di globuli bianchi.....	9	Convivere serenamente con le MDS	37
Basso livello di piastrine	9	Prendersi cura del proprio corpo	37
Come vengono diagnosticate le MDS?	10	Prendersi cura della propria mente	38
Raccogliere una storia clinica.....	10	15 domande utili da rivolgere al proprio medico (foglio da staccare).....	39
Eeguire gli esami di laboratorio.....	10	Strumenti di monitoraggio dei trattamenti.....	41
Le analisi del midollo osseo	12		
Come vengono classificate le MDS?	16		
Sistema di classificazione della OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ..	17		
Sistema di classificazione FAB (Franco- Americano-Britannico)	18		
Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS).....	18		
Sistema internazionale di classificazione prognostica revisionatp (IPSS-R)	19		

Utilizzo del presente libretto



Scoprire di essere affetti da MDS (sindromi mielodisplastiche) potrebbe essere un duro colpo. La lettura del presente libretto aiuterà il paziente e la propria famiglia a trovare risposte utili alle proprie domande. Alcuni lo leggeranno da cima a fondo. Altri leggeranno esclusivamente i paragrafi che hanno necessità di consultare nell'immediato e riprenderanno in mano il libretto in un secondo momento per approfondire alcuni aspetti.

"Questo libretto mi è stato molto utile, in quanto mi ha aiutato a capire cosa sono effettivamente le MDS e come è possibile affrontarle. Ne tengo una copia nel cassetto, vicino al telefono, per poterla avere sempre a portata di mano in caso di necessità. Utilizzo anche la parte sul retro per annotare le domande che desidero rivolgere al mio medico".

—Luisa

Il presente documento costituisce una traduzione in lingua italiana delle informazioni originali della AA&MDSIF. Alcuni contenuti sono stati modificati per quanto riguarda lo stato e l'utilizzo di farmaci per il trattamento delle MDS al di fuori degli Stati Uniti. Le informazioni contenute nel presente libretto non devono essere intese come sostitutive del parere medico. Per ulteriori informazioni sulle MDS, rivolgersi al personale sanitario di vostra fiducia.



Una panoramica sulle MDS

Le MDS sono un serie di patologie che causano un funzionamento anomalo del midollo osseo, che non è più in grado di produrre un numero sufficiente di cellule ematiche (del sangue) sane. Le persone affette da MDS non possiedono la giusta quantità di globuli rossi, globuli bianchi o piastrine (piccole cellule presenti nell'organismo che aiutano il sangue a coagulare) oppure di tutte tre le tipologie di cellule.

L'incapacità delle cellule del midollo osseo di svilupparsi trasformandosi in cellule ematiche mature causa lo sviluppo della malattia. Diversamente da quanto accade in un organismo sano, queste cellule rimangono solitamente all'interno del midollo osseo in uno stato immaturo. I sintomi e il decorso delle MDS variano in modo significativo da paziente a paziente, in base al tipo di cellula ematica colpita.

La maggior parte degli esperti concorda sul fatto che le MDS debbano essere considerate un tipo di tumore del sangue e del midollo osseo, che può presentarsi sia in forma cronica (di basso grado) sia in forma aggressiva (di alto grado).

Tutte le persone affette da MDS presentano due tratti comuni:

- Un basso livello di almeno un tipo di cellule ematiche (questa condizione è chiamata citopenia)
- La presenza, nel midollo osseo e/o nel sangue, di cellule ematiche displastiche, ovvero cellule del sangue con forma, dimensione e aspetto fuori dal comune e caratterizzate da un accrescimento anomalo.



Qual è il tasso di diffusione delle MDS?

Sebbene il numero esatto di persone affette da MDS non sia noto, ogni anno il numero di nuovi casi di insorgenza di questa patologia nella popolazione generale è di circa 5 su 100.000. Tuttavia, questo numero tende ad aumentare dopo il 60° anno di età, registrando un valore di 20-50 casi ogni 100.000 persone. Ciò significa che ogni anno si verificano circa 25.000 nuovi casi di MDS in Europa*

*Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosi e cura delle sindromi mielodisplastiche primarie negli adulti: raccomandazioni dall'European LeukemiaNet. Blood. 24 Ott. 2013, 122(17):2943-64

Quali sono le cause delle MDS?

Nella maggior parte dei casi, la causa esatta delle MDS non è nota. Molto probabilmente, con l'avanzare dell'età anche le cellule del midollo osseo invecchiano, sviluppando anomalie che causano le MDS. Questi casi sono chiamati MDS de novo.

Gli esperti concordano sul fatto che alcuni fattori ambientali sono strettamente correlati all'insorgenza delle MDS. Le probabilità di sviluppare MDS aumentano nei casi seguenti:

- Eccessiva esposizione ad alcune sostanze chimiche, come il benzene o altri solventi organici
- Fumo
- Trattamenti chemioterapici o radioterapici per la cura di altri tipi di cancro, che possono essere all'origine delle MDS secondarie, ovvero sindromi mielodisplastiche che insorgono in seguito a una terapia. Questo tipo di MDS potrebbe rivelarsi più difficile da trattare rispetto alle MDS de novo.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, le MDS non presentano una causa identificabile, insorgendo senza un motivo preciso. I casi di trasmissione genetica delle MDS da genitori a figli sono rarissimi. Sono inoltre escluse le possibilità di contagio infettivo (da germi) da persona a persona.

Esistono diversi tipi di MDS?

Esistono due tipi di MDS, classificati in base alle seguenti condizioni:

- Ricomparsa dopo un trattamento
- Comparsa in età precoce



MDS ricorrenti

In caso di remissione, controllo e stabilizzazione delle MDS in seguito a un trattamento e la successiva ricomparsa dei sintomi, accompagnata da un aggravamento delle conte ematiche e delle condizioni del midollo osseo, si parla di MDS ricorrenti. Attualmente, le sperimentazioni cliniche condotte in tale ambito sono incentrate sullo studio di farmaci adatti ai pazienti che presentano una ricomparsa delle MDS dopo un trattamento.

MDS pediatriche

Le MDS pediatriche, che registrano un'incidenza di gran lunga inferiore rispetto alla fascia di età adulta e a gruppi più anziani, sono considerate condizioni estremamente rare. Come accade nel caso delle MDS diagnosticate in età adulta, le MDS pediatriche compaiono tipicamente sotto forma di citopenie (basse conte ematiche). Non esiste una differenza sostanziale nella definizione delle MDS pediatriche o degli adulti: ciò che cambia è, appunto, solo l'età del paziente.

Diversamente da altre forme di MDS, le MDS pediatriche rappresentano generalmente una patologia curabile nel caso in cui il paziente abbia la possibilità di sottoporsi a un trapianto di cellule staminali. Sebbene tale metodo non garantisca di per sé una completa guarigione, la percentuale di pazienti in età pediatrica per i quali sono disponibili donatori compatibili è così elevata che i medici si dicono ottimisti sulle possibilità di curare i pazienti affetti da MDS pediatriche.

Ricapitolando...

- Le MDS sono un serie di patologie che causano un funzionamento anomalo del midollo osseo, che non è più in grado di produrre un numero sufficiente di cellule ematiche (del sangue) sane.
- La maggiore incidenza delle MDS riguarda le persone (soprattutto di sesso maschile) che hanno superato il 60° anno di età.
- Nella maggior parte dei casi, la causa esatta delle MDS non è nota. Alcuni fattori ambientali sono strettamente correlati alle MDS.

Cosa bisogna sapere del sangue e dei blasti



Da cosa è composto il sangue?

Il sangue è formato da cellule ematiche sospese nel plasma, un liquido costituito principalmente da acqua, al cui interno sono presenti sostanze chimiche, tra cui proteine, ormoni, minerali e vitamine.

Quali sono i tre tipi di cellule principali presenti nel sangue?

1. I **globuli rossi**, detti anche **eritrociti**, corrispondono all'incirca a metà del volume del sangue e contengono **emoglobina**, ovvero una proteina che trasporta l'ossigeno dai polmoni ai tessuti e agli organi presenti nell'intero organismo.
2. I **globuli bianchi**, detti anche **leucociti**, attuano meccanismi di difesa dalle malattie e dalle infezioni, attaccando e distruggendo i germi che penetrano nell'organismo. Esistono vari tipi di globuli bianchi e ciascuno di essi è diretto contro specifici agenti patogeni.
3. Le **piastrine**, dette anche **trombociti**, sono cellule di piccole dimensioni che svolgono un ruolo importante nel processo di coagulazione del sangue e di arresto delle emorragie.

Come si formano le cellule del sangue?

Il processo di formazione delle cellule del sangue, noto con il nome di **ematopoiesi**, ha luogo nel **midollo osseo**, ovvero un tessuto spugnoso presente all'interno di alcune ossa, che contiene cellule progenitrici chiamate cellule staminali.

Lo sviluppo delle cellule staminali presenti nel midollo osseo determina la formazione dei tre tipi di cellule ematiche. Durante questo processo, le cellule staminali creano continuamente copie (cloni) di se stesse trasformandosi, infine, in cellule ematiche mature.

Una volta formate e completamente funzionali, queste cellule abbandonano il midollo osseo facendo il loro ingresso nel sangue. I soggetti sani possiedono una quantità di cellule staminali sufficiente a produrre, per tutta la durata della vita, le cellule ematiche di cui l'organismo ha bisogno quotidianamente.

Quali sono gli effetti delle MDS sulle cellule del sangue?

Il midollo osseo dei soggetti affetti da MDS contiene cellule staminali anomale e tutte le cellule "figlie" clonate a partire dalla rispettiva cellula madre presentano lo stesso difetto. È proprio questo il motivo per cui le MDS vengono talvolta considerate una malattia clonale delle cellule staminali.

I difetti delle cellule staminali del midollo osseo sono alla base di svariati problemi. Ad esempio:

- Le cellule ematiche presentano forma, dimensione o aspetto (displasia) anomali.
- Le cellule ematiche non sono in grado di giungere a completa maturazione oppure il loro ciclo di vita è più breve del normale. Ciò causa la presenza di un numero elevato di cellule giovani nel midollo osseo e nel sangue, nonché di un numero insufficiente di cellule ematiche mature.

Cosa sono i blasti?

Quando si parla di MDS, con il termine "blasti" si fa riferimento a cellule ematiche giovani o immature. Il midollo osseo dei soggetti affetti da MDS potrebbe contenere un numero eccessivo di blasti.

Il numero di blasti presenti nel sangue e nel midollo osseo è uno dei parametri che consentono di definire il livello di gravità delle MDS:

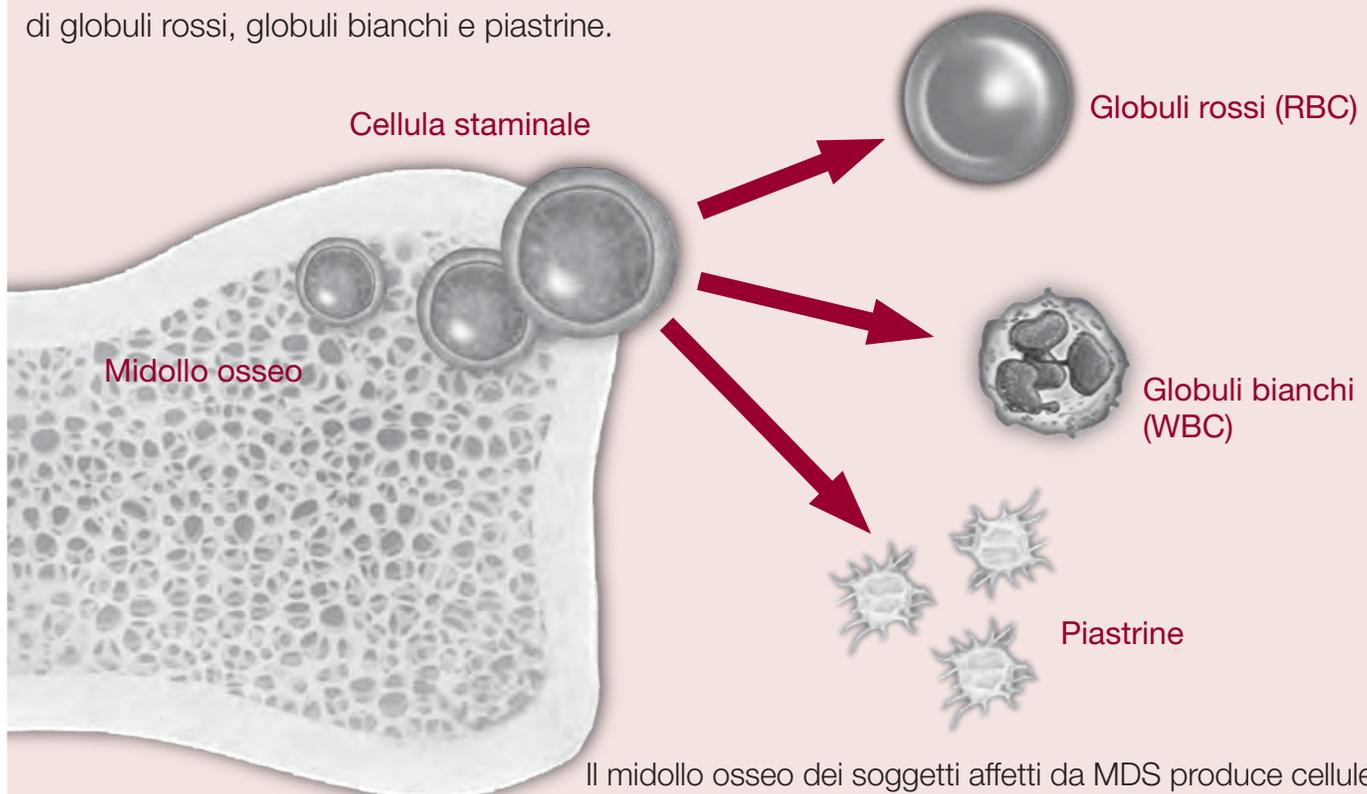
- Se meno di 5 cellule su 100 all'interno del midollo osseo sono blasti (valore nella norma), il soggetto è probabilmente affetto da MDS a basso rischio.
- Se 5-19 cellule su 100 all'interno del midollo osseo sono blasti, il soggetto è probabilmente affetto da MDS ad alto rischio.

- Se 20 o più cellule su 100 all'interno del midollo osseo sono blasti, ciò significa che la patologia è progredita fino a raggiungere uno stadio chiamato leucemia mieloide acuta (AML). All'incirca 20-30 pazienti su 100 affetti da MDS sviluppano l'AML.

La salute delle cellule del sangue è fondamentale per il benessere della persona: i globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti e agli organi, i globuli bianchi combattono le infezioni e le piastrine creano coaguli di sangue che consentono di controllare le emorragie.

Un midollo osseo sano contiene cellule staminali.

La maturazione delle cellule staminali presenti nel midollo osseo determina la formazione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.



Il midollo osseo dei soggetti affetti da MDS produce cellule staminali anomale, incapaci di maturare e di trasformarsi, di conseguenza, in cellule ematiche sane.



Globuli rossi sani e maturi



Globuli rossi anomali o "displastici"



Ricapitolando...

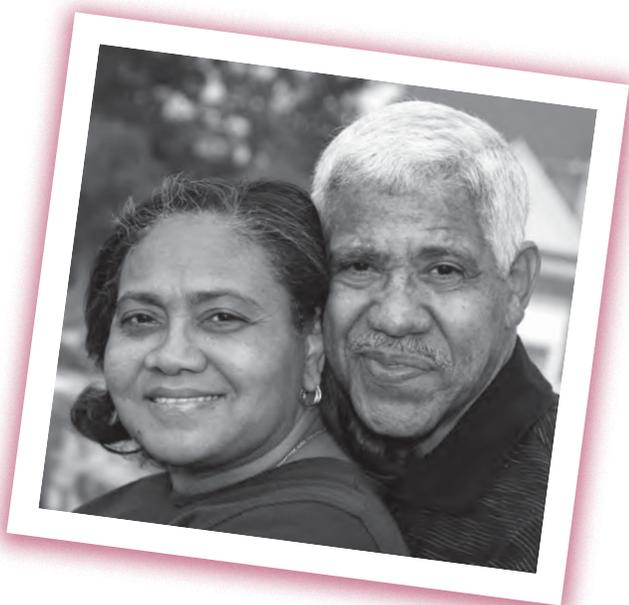
- Il sangue è formato da globuli rossi, globuli bianchi e piastrine presenti nel plasma.
- Lo sviluppo delle cellule staminali presenti nel midollo osseo determina la formazione dei tre tipi di cellule ematiche.
- Le persone affette da MDS presentano cellule staminali anomale.
- Il midollo osseo di alcuni soggetti affetti da MDS potrebbe contenere un numero eccessivo di blasti.

Quali sono i sintomi delle MDS?



"Sono appena entrato a far parte di un gruppo di sostegno dedicato alle persone affette da MDS. Sono rimasto colpito dall'estrema varietà di sintomi che caratterizzano questa malattia. La maggior parte delle persone del mio gruppo presenta, come me, un basso livello di globuli rossi. Alcuni presentano anche un basso livello di globuli bianchi o di piastrine. Tuttavia, ciò che più importa è che stiamo affrontando la malattia insieme".

— Cesare



I sintomi delle MDS variano in modo significativo da paziente a paziente e dipendono dal tipo di cellule ematiche colpite e dal livello delle conte ematiche. Una persona affetta da MDS potrebbe presentare una o più condizioni tra quelle che seguono:

- **Un basso livello di globuli rossi**, chiamato anemia. I globuli rossi trasportano l'ossigeno dai polmoni al resto dell'organismo.
- **Un basso livello di globuli bianchi**, chiamato leucopenia. I globuli bianchi sono preposti alla difesa dell'organismo contro le infezioni e, quelli più importanti, chiamati neutrofili, hanno il compito specifico di attaccare e distruggere i batteri. Un basso livello di neutrofili è detto **neutropenia**.
- **Un basso livello di piastrine**, detto **trombocitopenia**. Le piastrine svolgono un ruolo determinante nel coagulo del sangue e nel controllo delle emorragie.

Nei primi stadi della malattia, quando ancora le conte ematiche non presentano valori eccessivamente bassi, potrebbero presentarsi solo sintomi lievi o addirittura inesistenti. Se le conte ematiche sono eccessivamente basse, i sintomi aumentano.

Leggere il paragrafo che segue per conoscere i sintomi correlati a ciascun tipo di cellula ematica interessata. Segnare i sintomi che vi riguardano e comunicateli al vostro medico.

Bassi livelli di globuli rossi potrebbero causare:

- Una ridotta capacità motoria o un eccessivo affaticamento
- Scarsi livelli di attenzione e difficoltà di concentrazione
- Inappetenza (poco appetito) o perdita di peso
- Pelle pallida
- Difficoltà respiratorie
- Battito accelerato e dolore toracico (generalmente solo nei casi più gravi)
- Mal di testa

Bassi livelli di globuli bianchi potrebbero causare:

- Maggiori probabilità di contrarre infezioni e difficoltà nel guarire
- Senso di affaticamento e carenza di energie
- Contrazione di infezioni alla vescica con conseguenti minzioni dolorose o più frequenti
- Contrazione di infezioni ai polmoni che causano difficoltà respiratorie
- Infiammazioni della bocca
- Contrazione di infezioni ai seni paranasali (sinusite) e naso chiuso
- Contrazione di infezioni alla pelle
- Periodi di malattia prolungati

Bassi livelli di piastrine potrebbero causare:

- Formazione di lividi o emorragie più frequente, anche in caso di graffi e contusioni di piccola entità
- Emorragia del naso
- Presenza di macchioline piatte e di colore rosso sotto la pelle causate da emorragia e chiamate petecchie, che compaiono con maggiore frequenza nelle parti inferiori delle gambe.
- Gengive sanguinanti, specialmente in seguito a trattamenti dentali o alla spazzolatura dei denti. Consultare il proprio medico prima di sottoporsi a qualsiasi procedura dentale o medica.

In assenza dei sintomi illustrati in precedenza... I primi stadi delle MDS potrebbero essere completamente asintomatici. Ciò dipende dal fatto che le conte ematiche sono quasi nella norma.

Ricapitolando...

Una persona affetta da MDS potrebbe presentare i seguenti sintomi:

- Un basso livello di globuli rossi
- Un basso livello di globuli bianchi
- Un basso livello di piastrine



Come vengono diagnosticate le MDS?



"Mi sentivo debole. Inizialmente, il mio medico ha pensato che avessi l'influenza. Dopo un mese di eccessiva stanchezza e difficoltà ad alzarmi dal letto, a seguito di numerosi esami, mi è stata diagnosticata la MDS".

—Giovanni

Le MDS sono patologie complesse, la cui diagnosi pone non poche difficoltà. Esistono numerosi strumenti che consentono di diagnosticare esattamente la tipologia di MDS da cui si è affetti.

Raccogliere una storia clinica

Al fine di comprendere le cause dei sintomi e delle basse conte ematiche, il medico raccoglierà una storia clinica dettagliata, rivolgendo ai pazienti domande di questo tipo:

- Che sintomi ha?
 - Si sente stanco/a?
 - Ha avuto episodi di emorragie?
 - Di recente, ha avuto febbre o infezioni?
- In passato, si è sottoposto/a a trattamenti chemioterapici/radioterapici o antitumorali?
- Ha avuto un'esposizione a sostanze chimiche pericolose, come ad esempio il benzene, che potrebbero causare le MDS?
- Attualmente fuma o ha fumato in passato?

Una storia clinica dettagliata aiuta il medico a eseguire una diagnosi corretta.

Eseguire gli esami di laboratorio

Per arrivare a una corretta diagnosi della malattia e scoprire la causa dei sintomi, il medico prescriverà al paziente numerosi esami del sangue e del midollo osseo. I campioni prelevati verranno sottoposti a vari tipi di analisi.

Gli esami del sangue

Gli esami del sangue aiutano il medico a individuare la tipologia di MDS da cui si è affetti. Tuttavia, alcuni risultati potrebbero rivelarsi ingannevoli. In questa pagina verranno illustrati i risultati degli esami del sangue. Confrontare la tabella alla pagina successiva con i risultati degli esami eseguiti. Queste informazioni aiuteranno il paziente a comprendere meglio l'esito delle analisi.

Un test importante è rappresentato dall'esame emocromocitometrico completo (CBC), che misura il numero di ciascun tipo di cellula ematica presente nel campione di sangue. Se il CBC evidenzia un basso livello di globuli rossi, globuli bianchi o piastrine, il medico eseguirà un esame microscopico delle cellule, che prende il nome di striscio di sangue e consente di individuare eventuali cellule ematiche anomale.

Il medico chiederà al paziente di sottoporsi regolarmente a un CBC e magari ad altri esami del sangue, che consentiranno di determinare il livello delle conte ematiche e le eventuali variazioni tra i vari CBC eseguiti. In caso di anomalie o variazioni delle conte ematiche, il medico tenterà di scoprirne le cause.



Durante un CBC, vengono analizzati:

➤ **I globuli rossi:**

La **conta dei globuli rossi misura** il numero effettivo di globuli rossi in un dato volume di sangue.

Esistono due tipi di esami che consentono di rilevare un basso livello di globuli rossi (anemia), ovvero l'emoglobina e l'ematocrito.

L'**emoglobina** misura la quantità di questa proteina preposta al trasporto di ossigeno all'interno dei globuli rossi. Le persone affette da anemia presentano un basso livello di emoglobina.

L'**ematocrito** misura la quantità di globuli rossi in un dato volume di sangue. Nella popolazione maschile sana, il 41 %-50 % del sangue è costituito da globuli rossi. Nella popolazione femminile sana, il 35 %-46 % del sangue è costituito da globuli rossi. Questo valore è tre volte superiore a quello dell'emoglobina.

L'**MCV** (volume corpuscolare medio) misura la dimensione media dei globuli rossi. Questo valore aumenta in presenza di globuli rossi più grandi del normale e diminuisce nel caso in cui questi siano più piccoli del normale.

➤ **I globuli bianchi**

- La conta dei globuli bianchi misura il numero effettivo di globuli bianchi in un dato volume di sangue. Un basso livello di globuli bianchi indica una maggiore probabilità di contrarre un'infezione.
- Il differenziale di globuli bianchi consente di analizzare i vari tipi di globuli bianchi presenti nel sangue. Esistono numerose tipologie di globuli bianchi che proteggono l'organismo da vari tipi di infezioni. I neutrofili sono un tipo di globuli bianchi presente nel differenziale.

➤ **Le piastrine**

- La conta di piastrine misura il numero di piastrine in un dato volume di sangue. Un basso livello di piastrine indica una maggiore probabilità di emorragie in caso di tagli o ferite.

Valori ematici nella norma negli adulti

Esame	Intervallo di normalità negli adulti* (il valore potrebbe variare in base alle cliniche, agli ospedali e alle aree geografiche)
Livello di globuli rossi (varia in base all'altitudine)	Uomini da 4,4 a 5,8 milioni di cellule/mcL Donne da 3,9 a 5,2 milioni di cellule/mcL
Emoglobina	Uomini da 13,8 a 17,2 grammi/dL Donne da 12,0 a 15,6 grammi/dL
Ematocrito	Uomini dal 41 % al 50 % Donne dal 35 % al 46 %
MCV (volume corpuscolare medio)	76 - 100 cu µm
Livello di globuli bianchi	Da 4,5 a 10 migliaia di cellule/mcL
Piastrine	Da 150 a 450 migliaia/mcL

*I valori ematici nella norma fanno riferimento a un intervallo anziché a un singolo volume.

Altri esami del sangue

Dopo aver ottenuti i risultati del CBC, il medico potrebbe prescrivere altri esami del sangue.

Livello dell'EPO

L'EPO o eritropoietina è una proteina prodotta dai reni in risposta alla presenza di bassi livelli di ossigeno nell'organismo (in altre parole, all'anemia). L'EPO causa una maggiore produzione di globuli rossi da parte del midollo osseo, mentre la carenza di questa proteina causa l'anemia. Un basso livello di EPO potrebbe essere indice di un problema diverso dall'MDS o causare un peggioramento dell'anemia nei soggetti affetti da MDS.

Livello di ferro

In caso di anemia, il medico potrebbe prescrivere al paziente l'analisi del livello di ferro nel sangue. La carenza di ferro causa anemia.

Livelli di vitamina B12 e folato

Se i globuli rossi presentano forma, dimensione o aspetto anomali, il medico prescriverà al paziente un esame dei livelli di vitamina B12 e folato nel sangue. Una grave carenza di queste vitamine può condurre alla displasia (presenza di cellule anomale), a sua volta causa di anemia.

Le analisi del midollo osseo

Le analisi del midollo osseo vengono eseguite per motivi diversi. Nella maggior parte dei casi, questi esami si prescrivono per confermare una diagnosi di MDS. Il medico potrebbe inoltre decidere di ripetere di tanto in tanto l'esame del midollo osseo per monitorare il decorso della malattia, nel tentativo di scoprire eventuali peggioramenti o miglioramenti tra un esame e l'altro.



L'esame del midollo osseo consente di scoprire:

- Il tipo e il numero esatti di cellule prodotte dal midollo osseo
- I livelli di blasti (cellule ematiche immature) presenti nel midollo osseo. Se più di 4 globuli bianchi su 100 sono blasti, ciò è indice di una patologia.
- La presenza di cromosomi (DNA) danneggiati nelle cellule del midollo osseo, ovvero anomalie citogenetiche. Alcune anomalie cromosomiche sono collegate a sottotipi specifici di MDS.



Evidenti variazioni anomale nella struttura o nella forma del midollo osseo, che prendono il nome di displasia, sono alla base della diagnosi di MDS.

I rischi legati all'esecuzione delle analisi del midollo osseo

Le analisi del midollo osseo potrebbero comportare alcuni rischi di ridotta entità. È possibile che il punto di prelievo:

- Sanguini
- Si infiammi
- Sia soggetto alla formazione di un livido
- Si infetti

In caso di infiammazione, rivolgersi al medico che deciderà eventualmente di somministrare del paracetamolo (Tylenol®). Il medico consiglierà probabilmente di evitare le aspirine e altri farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAID) che tendono ad aumentare le emorragie.

Tutte le volte che un ago penetra nella pelle è possibile che si sviluppi un'infezione. Tuttavia, le probabilità che ciò avvenga si riducono drasticamente con l'adozione, da parte del medico, di adeguate precauzioni che impediscono la penetrazione di germi all'interno dell'organismo.

Gli esami del midollo osseo

Metodo liquido (aspirato)

Il medico di fiducia o un altro specialista, chiamato patologo, esaminerà il midollo osseo liquido (aspirato) per scovare eventuali anomalie nelle cellule colpite da MDS. L'utilizzo di strumenti ed esami speciali consentirà al medico di individuare l'eventuale presenza di:

- Cellule del midollo osseo con forma, dimensione o aspetto anomali. Tale condizione prende il nome di displasia.
- Anomalie cromosomiche (DNA)
- Cellule del midollo osseo che contengono depositi di ferro ad anello, chiamati sideroblasti ad anello
- Un numero eccessivamente elevato di cellule ematiche immature (blasti) nel midollo osseo

I cromosomi rappresentano la parte della cellula contenente il DNA o codice genetico.



Metodo solido (core)

Il medico invierà il campione solido (core) a un laboratorio. In base ai risultati ottenuti, il medico:

- Analizzerà la quantità di midollo osseo occupato dalle cellule (cellularità). Questo valore è espresso in percentuale e, in condizioni normali, deve corrispondere all'incirca a 100 - (l'età del paziente).
- Ricercherà eventuali cicatrici del midollo osseo (fibrosi) che possono interferire con la produzione di globuli rossi nella norma
- Ricercherà eventuali cellule anomale

Altre analisi del midollo osseo

Il medico potrebbe inoltre fare riferimento ad altri tipi specifici di analisi del midollo osseo, tra cui citogenetica, FISH e citometria a flusso.

La **citogenetica** e la **cariotipizzazione** consentono di analizzare il numero e la struttura dei cromosomi nelle cellule in divisione del midollo osseo, nonché eventuali anomalie cromosomiche.

La **FISH** (ibridazione a fluorescenza in situ) consente di puntare una luce colorata su punti specifici dei cromosomi o dei geni. L'esame consente di individuare eventuali cellule del midollo osseo affette da un'anomalia genetica. In tal modo, il medico sarà in grado di individuare eventuali ridisposizioni o mancanze cromosomiche oppure la presenza di cromosomi aggiuntivi. L'esame FISH consente di individuare esclusivamente le anomalie genetiche più comuni correlate alle MDS.

La **citometria a flusso** consiste in un prelievo di cellule ematiche dal midollo osseo, che vengono successivamente analizzate da una serie di speciali rilevatori. Questi strumenti offrono un quadro dettagliato dei tipi e dei livelli di cellule presenti nel midollo osseo e soprattutto di cellule ematiche immature (blasti).

Ricapitolando...

Per una corretta diagnosi del tipo di MDS da cui si è affetti, il medico potrebbe decidere di:

- Raccogliere la storia clinica del paziente
- Eseguire esami di laboratorio (del sangue e del midollo osseo)
- Esaminare i campioni



Come vengono classificate le MDS?

"Finalmente ieri ho scoperto il tipo di MDS da cui sono affetta. L'attesa e il fatto di non sapere di cosa si trattasse sono stati molto duri. Ora almeno so cosa mi aspetta. Io e il mio medico stiamo elaborando un piano di cure adatto al mio caso".

—Anna



Cronologia delle classificazioni

Prima del 1976: il termine MDS non veniva utilizzato regolarmente.

1976: è stato introdotto il primo sistema di distinzione delle MDS dalla leucemia mieloide acuta (AML), chiamato sistema FAB (Franco-Americano-Britannico).

1997: viene lanciato il Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS).

1999: l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) pubblica un nuovo sistema di classificazione che descrive altri sottotipi di MDS. Questo sistema è stato aggiornato nel 2008.

2011: sulla base delle informazioni ottenute dagli studi condotti su svariate migliaia di nuovi pazienti affetti da MDS sin dall'introduzione dell'IPSS, è stata introdotta una versione revisionata dell'IPSS standard, chiamata IPSS-R.

Sistemi di classificazione delle MDS

Sistemi che suddividono le MDS in vari sottotipi, sulla base di esami del sangue e del midollo osseo.



Sistema di classificazione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)

Il sistema di classificazione dell'OMS suddivide le MDS in otto sottotipi.

Sottotipo MDS	Riscontri nel sangue	Riscontri nel midollo osseo
RCUD (citopenia refrattaria con displasia unilineare): tre categorie Nota: categoria meno grave. MDS limitata solo a una linea cellulare. Basso livello di displasia.	RA (anemia refrattaria): basso livello di globuli rossi per cui si esclude il trattamento con ferro o vitamine	Meno del 5% di cellule ematiche giovani (blasti): vale per RA, RN e RT Displasia dei globuli rossi (cellule con dimensione, forma o aspetto anomali)
	RN (neutropenia refrattaria): basso livello di globuli bianchi	Displasia dei globuli bianchi
	RT (trombocitopenia refrattaria): basso livello di piastrine	Displasia dei megacariociti
RARS (anemia refrattaria con sideroblasti ad anello)		In presenza di RARS, oltre il 15% dei globuli rossi contiene depositi di ferro ad anello (sideroblasti ad anello)
RCMD (citopenia refrattaria con displasia multilineare)	Basso livello di globuli bianchi (neutropenia) oppure basso livello di piastrine (trombocitopenia)	Displasia in più di un tipo cellulare Meno del 5% di blasti oppure meno del 15% di sideroblasti ad anello Nota: nei pazienti che presentano più del 15% di sideroblasti ad anello, il sottotipo è chiamato RCMD-RS
RAEB-1 (anemia refrattaria con eccesso di blasti 1)	Come l'anemia refrattaria	Dal 5% al 9% di blasti nel midollo osseo. Numero di blasti nel sangue nella norma
RAEB-2 (anemia refrattaria con eccesso di blasti 2)	Come l'anemia refrattaria	Dal 10% al 19% di blasti nel midollo osseo Possibile presenza di blasti nel sangue
Sindrome mielodisplastica con isolata del(5q) (delezione del cromosoma 5q)	Come l'anemia refrattaria più un livello di piastrine nella norma o superiore	Delezione del cromosoma 5q e nessun'altra anomalia cromosomica Nota: più comune nelle donne a partire dai 65 anni che presentano livelli di anemia da lievi a moderati, bassi livelli di globuli bianchi e un livello di piastrine da normale a elevato; aspettativa di vita dal momento della diagnosi: oltre cinque anni
RCC (citopenia refrattaria del bambino)	Solitamente più di una bassa conta ematica.	Il midollo osseo è spesso privo di cellule (ipocellulare) Condizione rara
MDS-U (MDS inclassificabile)	Basso livello di piastrine o globuli bianchi	Condizioni inusuali, tra cui cicatrici del midollo osseo (fibrosi) Nota: appena l'1%-2% dei pazienti affetti da MDS presenta questo sottotipo

Sistema di classificazione Franco-Americano-Britannico (FAB)

Il sistema FAB suddivide le MDS in cinque sottotipi, in base alla percentuale di blasti presenti nel midollo osseo e nel sangue periferico. Sebbene utilizzato con minore frequenza rispetto alla classificazione dell'OMS, questo sistema è stato inserito ugualmente nel presente libretto a titolo di riferimento.

Tipo FAB	% di blasti nel sangue	% di blasti nel midollo
RA (anemia refrattaria)	< 1	< 5
RARS (anemia refrattaria con sideroblasti ad anello)	< 1	< 5
RAEB (anemia refrattaria con eccesso di blasti)	< 5	5-20
RAEB-t (RAEB in trasformazione)	≥5	21-30
CMML (leucemia mielomonocitica cronica)	< 5	5-20

Sistemi di valutazione delle MDS

I sistemi di classificazione sono stati sviluppati al fine di determinare il grado di gravità delle MDS, le probabilità di sopravvivenza e il rischio di degenerazione in leucemia mieloide acuta (AML).

Il punteggio ottenuto consente al medico di rispondere alle seguenti domande:

- Qual è il grado di gravità della tipologia specifica di MDS?
- Quante probabilità ci sono che il caso degeneri in AML (leucemia mieloide acuta)?
- Qual è l'aspettativa di vita del paziente?

I dati di entrambi i sistemi (IPSS e IPSS-R) sono stati sviluppati a partire dalle informazioni sui pazienti ottenute prima del trattamento. Per i pazienti sottoposti a trattamento, i tempi di sopravvivenza potrebbero allungarsi.

Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS)

La classificazione IPSS assegna un punteggio ai pazienti in base a tre fattori: citogenetica (modifiche del DNA delle cellule), citopenie (basse conte ematiche) e percentuale di blasti (cellule immature presenti nel sangue e nel midollo osseo). A ciascun fattore viene attribuito un punteggio.

Dalla somma dei punteggi è possibile dedurre l'appartenenza a uno specifico gruppo di rischio.

- Se il punteggio IPSS è 0, il paziente appartiene al gruppo a basso rischio.
- Se il punteggio IPSS è compreso tra 0,5 e 1, il paziente appartiene al gruppo di rischio intermedio 1.

Le categorie di rischio basso e intermedio 1 sono considerate MDS a basso rischio.

- Se il punteggio IPSS è compreso tra 1,5 e 2, il paziente appartiene al gruppo di rischio intermedio 2.
- Se il punteggio IPSS è superiore a 2,5, il paziente appartiene al gruppo ad alto rischio.

Le categorie di rischio alto e intermedio 2 sono considerate MDS ad alto rischio.

Valori del Sistema di classificazione prognostica IPSS

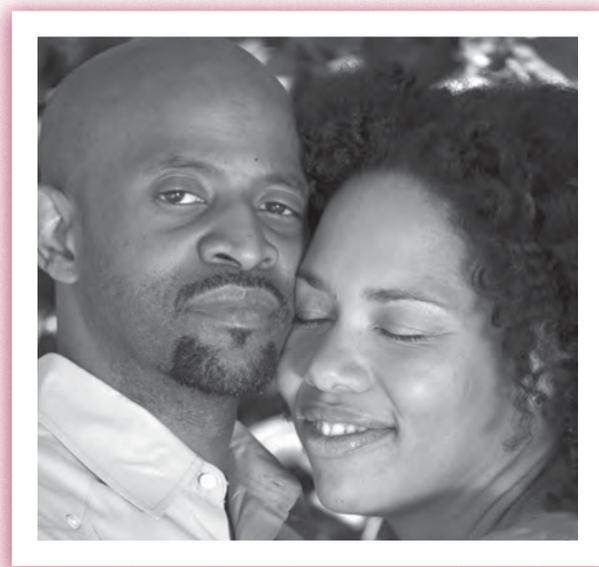
Variabile prognostica	0	0,5	1	1,5	2
% blasti nel midollo osseo	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Favorevole: Normale -Y, del(5q), del(20q)	Intermedio: Altre anomalie	Sfavorevole: Complesso (> 3 anomalie) o anomalie del cromosoma 7		
Citopenie	0-1	2-3			

Categorie prognostiche di rischio, punteggi e sopravvivenza stimata IPSS

Sottotipo	Punteggio	Sopravvivenza mediana (mesi)
Basso	0	68
Rischio intermedio 1	0,5 - 1,0	42
Rischio intermedio 2	1,5 - 2,0	14
Rischio alto	> 2,5	5

Sistema internazionale di classificazione prognostica revisionato (IPSS-R)

La differenza principale rispetto al sistema IPSS risiede nel trattamento delle tre variabili primarie ai fini della valutazione delle MDS: percentuale di blasti, citopenie e tipo e grado di anomalie cromosomiche (cariotipo). Rispetto al sistema IPSS, il sistema IPSS-R fornisce un aggiornamento e dà maggiore rilievo alle anomalie citogenetiche e alla gravità delle citopenie, ricalcolando la ponderazione delle percentuali di blasti. Sebbene il sistema IPSS sia più ampiamente utilizzato, si prevede che, con l'acquisizione di una maggiore dimestichezza da parte di medici e pazienti, questo strumento verrà sostituito dal sistema IPSS-R.



Valutazione citogenetica del sistema IPSS-R

Sottogruppi prognostici	Anomalie citogenetiche	Sopravvivenza mediana (anni)
Molto buono	-Y, del(11q)	5,4
Buono	Normali, del(5q), del(12p), del(20q), doppie con del(5q)	4,8
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q), ogni altro clone indipendente singolo o doppio	2,7
Grave	-7, inv(3)/t(3q), del3q, doppie con -7/ del(7q), Complesse: 3 anomalie	1,5
Molto grave	Complesse: > 3 anomalie	0,7

Valori del sistema di classificazione prognostica IPSS-R

Variabile prognostica	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Citogenetica	Molto buona	—	Buona	—	Intermedia	Sfavorevole	Molto sfavorevole
Blasti del midollo osseo (%)	≤ 2	—	> 2- < 5	—	5-10	> 10	—
Emoglobina	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Piastrine	≥ 100	50- < 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0,8	< 0,8	—	—	—	—	—

Categorie prognostiche di rischio, punteggi e sopravvivenza stimata IPSS-R

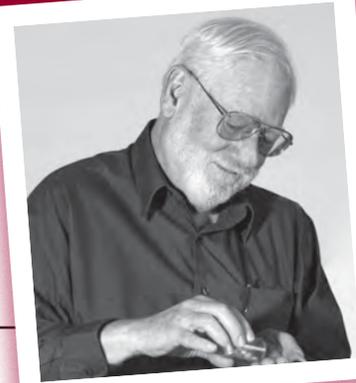
Categoria di rischio	Punteggio del rischio	Sopravvivenza (anni)
Molto bassa	≤ 1,5	8,8
Bassa	> 1,5-3	5,3
Intermedia	> 3-4,5	3,0
Alta	> 4,5-6	1,6
Molto alta	> 6	0,8

Ricapitolando...

La classificazione delle MDS e i sistemi di classificazione sono strumenti importanti che offrono al paziente e al medico informazioni preziose sulla malattia. Questi strumenti consentono di comprendere:

- La gravità di ciascun caso
- Quali tipi di farmaci o trattamenti si adattano alle specifiche esigenze dei pazienti
- La progressione nel tempo della malattia
- L'aspettativa di vita del paziente

Metodi di trattamento delle MDS



"Fino a poco tempo fa, i metodi di trattamento delle MDS erano limitati. Oggi invece esiste un'ampia gamma di opzioni. È bello sapere di avere delle alternative tra cui poter scegliere".

—Giuseppe

L'obiettivo principale del trattamento delle MDS consiste nell'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti. Un metodo valido per il raggiungimento di questo obiettivo consiste nell'aumento del numero di cellule sane nel sangue (conta ematica). In caso di aumento della conta ematica:

- È necessaria una minore quantità di trasfusioni di globuli rossi o piastrine
- L'intensità dei sintomi si riduce
- La qualità della vita migliora

Elaborare un piano di cure

Il medico effettuerà varie valutazioni allo scopo di individuare il trattamento più idoneo a ciascun caso. Queste valutazioni riguardano:

- I sintomi
- L'età del paziente
- Il sottotipo di MDS da cui si è affetti (si rimanda alla pagina 18)
- Il punteggio ottenuto dal sistema IPSS o IPSS-R (si rimanda alla pagina 19)
- L'eventuale presenza di altre malattie o patologie gravi
- La presenza di un'altra persona che desideri e sia idonea a effettuare una donazione di cellule staminali del midollo osseo (preferibilmente un familiare)

I trattamenti delle MDS perseguono numerosi obiettivi. Ad esempio:

- Determinare un aumento del numero di cellule sane nel sangue
- Aiutare le cellule sane a maturare
- Distruggere le cellule anomale presenti nel midollo osseo
- Ridurre il numero di cellule ematiche giovani e immature (blasti) nel midollo osseo

I metodi di trattamento utilizzati per la cura delle MDS possono essere suddivisi nelle seguenti tipologie:

La **sorveglianza attiva** è un approccio adottato tipicamente nei casi in cui le conte ematiche non raggiungono livelli eccessivamente bassi e il paziente è asintomatico o presenta solo sintomi lievi.

La **terapia di supporto**, che aiuta il paziente a gestire i sintomi della MDS da cui è affetto, si prefigge il duplice obiettivo di aumentare le conte ematiche e gestire le infezioni.

La **terapia immunosoppressiva** (farmaci che determinano una riduzione della risposta immunitaria dell'organismo) determina, in alcuni pazienti, un miglioramento delle conte ematiche.

I **farmaci** approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento delle MDS bloccano la crescita di cellule anomale e stimolano lo sviluppo di cellule sane nel midollo osseo.

La **chemioterapia intensiva** è un metodo di trattamento delle MDS che utilizza farmaci in grado di distruggere le cellule anomale. Tuttavia, questo tipo di cura tende a distruggere anche le cellule normali, determinando in tal modo un abbassamento

delle conte ematiche e rendendo, di conseguenza, necessarie trasfusioni di globuli rossi e piastrine, che aumentano il rischio di contrarre infezioni.

Il **trapianto delle cellule staminali**, che consente di sostituire le cellule staminali danneggiate del midollo osseo con le cellule sane del donatore, rappresenta attualmente l'unica cura potenziale delle MDS.

Tabella delle tipologie di trattamento delle MDS

Nella tabella sottostante sono illustrate le varie tipologie di trattamento delle MDS e, nello specifico, gli effetti sull'organismo e le modalità di azione su questo tipo di patologie.

È necessario individuare dapprima una categoria di trattamento e procedere successivamente alla lettura delle caratteristiche specifiche. La colonna "Nome del farmaco" contiene i farmaci utilizzati, inclusi i medicinali generici e i nomi dei marchi. La quarta colonna, "Perché si utilizza" indica in che modo un trattamento può migliorare i sintomi, le conte ematiche o le condizioni generali delle MDS. La quinta e ultima colonna "In quali pazienti si riscontrano gli effetti più benefici" indica le tipologie di pazienti affetti da MDS che possono trarre maggiore beneficio dal trattamento.

Tipologie di trattamento delle MDS (la tabella continua alle pagine 23 e 24)

Categoria di trattamento	Tipologia di trattamento specifica	Nome del farmaco	Perché si utilizza	In quali pazienti si riscontrano gli effetti più benefici
Sorveglianza attiva	Il paziente e il medico sono tenuti a monitorare l'MDS eseguendo regolarmente analisi di laboratorio		Assicurarsi di ricevere le cure adeguate in caso di peggioramento delle condizioni	Persone affette da MDS a basso rischio e per le quali non sono necessarie trasfusioni
Terapia di supporto	Trasfusioni di globuli rossi e piastrine		Miglioramento delle conte ematiche	Tutti i sottotipi di MDS potrebbero trarne beneficio; può essere eseguita in combinazione con terapie "attive"
Terapia di supporto	Antibiotici	Dipende dal tipo di infezione da trattare	Riduce le possibilità di contrarre un'infezione o è in grado di curarla	Tutti i sottotipi di MDS potrebbero trarne beneficio; in base alle specifiche esigenze, può essere eseguita in combinazione con terapie "attive"
Terapia di supporto	Fattori di crescita dei globuli rossi	Eritropoietina o EPO (Procrit®, Epogen®) Darbepoietina (Aranesp®)	Causa la crescita e la maturazione di un maggior numero di globuli rossi migliorandone i livelli	Utile soprattutto per i pazienti affetti da MDS a basso rischio, in base ai livelli specifici di EPO presenti nell'organismo

Tipologie di trattamento delle MDS (la tabella continua a pagina 24)

Categoria di trattamento	Tipologia di trattamento specifica	Nome del farmaco	Perché si utilizza	In quali pazienti si riscontrano gli effetti più benefici
Terapia di supporto	Fattori di crescita dei globuli bianchi	Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti o G-CSF (Filgrastim®, Neupogen®) Fattori di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi o GM-CSF (Leukine®)	Determina la crescita e la maturazione di un numero maggiore di globuli bianchi	Utile soprattutto per i soggetti affetti da MDS a basso rischio; da utilizzare con prudenza in caso di MDS ad alto rischio con bassi livelli di globuli bianchi
Terapia di supporto	Terapia ferrochelante	Deferasirox (Exjade®) Deferoxamina (Desferal®)	Dopo numerose trasfusioni, nel sangue potrebbe accumularsi una quantità eccessiva di ferro La terapia ferrochelante consente di trattare il sovraccarico di ferro mediante la rimozione del ferro in eccesso dal sangue	Utile soprattutto per i soggetti affetti da MDS a basso rischio, in seguito a numerose trasfusioni di sangue eseguite per l'intero arco della vita
Farmaci approvati dalla FDA per il trattamento delle MDS	Agenti immunomodulatori e antiangiogenici	Lenalidomide (Revlimid®)	Si ritiene siano in grado di arrestare gli effetti delle sostanze chimiche "nocive" nel midollo osseo e di determinare un rallentamento della crescita dei vasi sanguigni che alimentano le cellule affette da MDS	Farmaco approvato dalla FDA per il trattamento di tutti i sottotipi di MDS, registra una maggiore efficacia nei soggetti affetti da MDS ad alto rischio
Farmaci approvati dalla FDA per il trattamento delle MDS	Agenti ipometilanti	5-azacitidina (Vidaza®) Decitabina (Dacogen®)	Impedisce la crescita di cellule anomale nel midollo osseo	Farmaco approvato dalla FDA per il trattamento di pazienti affetti da MDS a basso rischio e dipendenti da trasfusioni con un'anomalia del cromosoma 5 (del (5q)).

Tipologie di trattamento delle MDS

Categoria di trattamento	Tipologia di trattamento specifica	Nome del farmaco	Perché si utilizza	In quali pazienti si riscontrano gli effetti più benefici
Terapia immunosoppressiva	Agenti immunosoppressivi	Globulina anti-timociti o ATG (Thymoglobulin®, Lymoglobulin®, Atgam®) Ciclosporina	Impedisce al sistema immunitario di attaccare le cellule del midollo osseo	Utilizzata per le MDS a basso rischio
Chemioterapia	Chemioterapia a basso dosaggio	Citarabina (Ara-C®) Idrossiurea (Hydrea®)	Distrugge le cellule mielodisplastiche	Utilizzata per il trattamento di pazienti affetti da MDS ad alto rischio
Chemioterapia	Chemioterapia ad alto dosaggio	Daunorubicina (Cerubidine®) Idarubicina (Idamycin®) Mitoxantrone (Novantrone®) Citarabina (Ara-C®)	Distrugge le cellule mielodisplastiche	Può essere utilizzata per il trattamento di pazienti affetti da MDS ad alto rischio
Trapianto di cellule staminali	Trapianto di cellule staminali	Vari farmaci chemioterapici	La chemioterapia distrugge tutte le cellule del midollo osseo, che vengono quindi sostituite con quelle del donatore	Unica cura per le MDS; può essere utilizzata per il trattamento di pazienti affetti da MDS ad alto rischio con donatore compatibile
Sperimentazioni cliniche	Studi incentrati sulla ricerca di nuovi trattamenti		Ricerca di trattamenti funzionanti non ancora inseriti tra le terapie standard	Pazienti affetti da MDS idonei e che traggono beneficio dall'ingresso in uno studio di ricerca. Per ulteriori informazioni, visitare il sito web (in inglese) www.clinicaltrials.gov

Trattamento delle MDS a basso rischio

"Sono affetta da MDS a basso rischio. Il medico mi prescrive regolarmente gli esami del sangue che ci consentono di tenere la malattia costantemente sotto controllo".

—*Maria*

Sorveglianza attiva

Nei primi stadi della malattia oppure se si è affetti da una forma di MDS a bassissimo rischio con sintomi molto lievi e per la quale non è necessario effettuare trasfusioni di sangue, il medico potrebbe suggerire al paziente di seguire un piano di "sorveglianza attiva" della patologia, che rappresenta, in questi casi, il trattamento più idoneo. Il sistema si basa sul monitoraggio regolare delle conte ematiche e sul controllo costante dei sintomi.

Terapia di supporto

La terapia di supporto, che consiste in un trattamento attivo dei sintomi associati alle MDS, viene comunemente utilizzata nei pazienti affetti da MDS a basso rischio. Un paziente affetto da MDS a basso rischio:

- Potrebbe non avere bisogno di trasfusioni di sangue
- In base al Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS), registra un punteggio di rischio basso o intermedio 1 compreso tra 0 e 1,0. Per ulteriori informazioni sul sistema IPSS, si rimanda alla pagina 18.
- Solitamente non presenta un eccesso di blasti nel midollo osseo



La terapia di supporto determina generalmente un aumento delle conte ematiche e, di conseguenza, riduce i problemi causati da anemia, infezioni ed eccessivo sanguinamento. Questa tipologia di trattamento prevede l'adozione dei seguenti metodi:

- Trasfusioni di globuli rossi
- Trasfusioni di piastrine
- Ferrochelanti per il trattamento del sovraccarico di ferro
- Antibiotici
- Fattori di crescita dei globuli rossi
- Fattori di crescita dei globuli bianchi

Le trasfusioni di sangue

Le trasfusioni di sangue vengono eseguite in pazienti che presentano basse conte ematiche. Il sangue del donatore viene sottoposto a un processo che consente di separare i globuli rossi e le piastrine dal plasma. In caso di trasfusioni di sangue, quindi, il paziente riceve esclusivamente i globuli rossi o le piastrine del donatore.

Trasfusione di globuli rossi

In caso di carenza di globuli rossi sani (anemia), il medico potrebbe prescrivere al paziente una trasfusione di globuli rossi. Per alcuni soggetti sono sufficienti trasfusioni occasionali, mentre per altri è necessaria una frequenza settimanale o bisettimanale. Ciò dipende dal livello di globuli rossi presenti nel sangue (emoglobina o ematocrito). La frequenza delle trasfusioni varia in base alle specifiche necessità dei pazienti.

Cosa si intende per sovraccarico di ferro?

In caso di frequenti trasfusioni di globuli rossi, è necessario monitorare costantemente il livello di ferro nel sangue, in quanto un accumulo eccessivo di questa sostanza nell'organismo rappresenta uno degli effetti collaterali delle trasfusioni. Questa patologia è chiamata sovraccarico di ferro. Il ferro potrebbe accumularsi nel cuore o in altri organi vitali, danneggiandoli. Tuttavia, affinché ciò avvenga, potrebbero essere necessari degli anni. Il sovraccarico di ferro inizia a diventare problematico in seguito alla trasfusione di 20-30 unità (sacche) di globuli rossi.

Se il livello di ferro nel sangue (o ferritina) è compreso tra 1.000 e 2.000, il valore è considerato elevato e richiede un trattamento.

In caso di sovraccarico di ferro, il medico farà assumere al paziente farmaci ferrochelanti, che aiutano l'organismo a eliminare l'eccesso di ferro. La FDA ha approvato tre tipi di ferrochelanti per il trattamento del sovraccarico di ferro negli USA.

- Il deferasirox (Exjade®) è una compressa da ingerire dopo averla disciolta e mescolata in acqua o succo. Il medicinale deve essere assunto una volta al giorno.
- La deferoxamina (Desferal®) è un medicinale liquido iniettabile sottocute, intramuscolo o endovena (pompaggio lento). Il farmaco viene assunto generalmente dalle tre alle sette volte a settimana.
- Il deferiprone (Ferriprox®) è una compressa che viene assunta generalmente tre volte al giorno (mattina, pomeriggio e sera). Il numero di compresse ingerite giornalmente dipende dal peso del paziente e dai livelli di ferro presenti nell'organismo. Sebbene sia stato approvato per il trattamento del sovraccarico di ferro negli USA e in Europa, questo medicinale è sconsigliato per i pazienti affetti da MDS, in quanto gli effetti sulla patologia non sono ancora noti.

Trasfusione di piastrine

In presenza di bassi livelli di piastrine sane nel sangue, potrebbe essere necessario sottoporsi a una trasfusione di piastrine. I pazienti che presentano bassi livelli di piastrine sono soggetti alla formazione di lividi e a frequenti emorragie. Questa condizione è nota con il nome di trombocitopenia. Un livello di piastrine inferiore a 10.000 per microlitro di sangue e la presenza di emorragie sono considerate condizioni idonee a una trasfusione di piastrine.

Cosa bisogna sapere delle piastrine:

- Poiché le piastrine hanno una vita media di 8-10 giorni, l'utilità di una trasfusione è limitata nel tempo.
- Nel corso del tempo, le trasfusioni di piastrine perdono di efficacia. Di conseguenza, il medico consiglierà al paziente strategie alternative per evitare questo tipo di trasfusione.
- Ciascun individuo reagisce in modo diverso a un basso livello di piastrine.
- Consultare il medico per individuare la giusta frequenza di esecuzione delle trasfusioni.

La vita media dei globuli bianchi è brevissima. Questo è il motivo per cui i soggetti che presentano un basso livello di globuli bianchi non possono ricevere questo tipo di trasfusioni.

Antibiotici

I **neutrofili** sono una tipologia di globuli bianchi in grado di combattere le infezioni. I pazienti che presentano una quantità insufficiente di neutrofili sani sono affetti da un disturbo chiamato neutropenia. Il basso livello di globuli bianchi li rende vulnerabili alle infezioni e ne complica la guarigione.

Se si è affetti da neutropenia, il medico potrebbe prescrivere degli antibiotici, ovvero farmaci che prevengono l'insorgenza di infezioni e aiutano a sconfiggerle in caso di comparsa, evitando situazioni che potrebbero esporre il paziente a un elevato rischio di contrazione.

Fattori di crescita dei globuli rossi

In caso di carenza di globuli rossi sani, il medico potrebbe chiedere al paziente di sottoporsi alla somministrazione di un fattore di crescita dei globuli rossi, che determina un aumento della produzione di queste cellule da parte del midollo osseo.

In condizioni normali, i reni producono un fattore di crescita dei globuli rossi chiamato EPO o eritropoietina. In caso di anemia e di produzione insufficiente di EPO naturale, è possibile assumere un agente di stimolazione dell'eritropoietina (ESA) sintetico, disponibile sotto il nome commerciale di eritropoietina (Procrit® ed Epogen®) e darbepoetina (Aranesp®).

Il medico potrebbe sottoporre il paziente alla somministrazione simultanea di un fattore di crescita di globuli bianchi e di un ESA. In alcuni pazienti, questa combinazione determina un miglioramento dei livelli di globuli rossi.

I pazienti affetti da MDS necessitano di un dosaggio più elevato di ESA. Rivolgersi al proprio medico per conoscere il dosaggio idoneo alla propria condizione.

Fattori di crescita dei globuli bianchi

I fattori di crescita dei globuli bianchi stimolano il midollo osseo a produrre globuli bianchi.

Sebbene vengano somministrati occasionalmente in soggetti in cui è in corso un'infezione e che presentano un sistema immunitario debole o compromesso, i fattori di crescita dei globuli bianchi determinano un aumento del livello di globuli rossi se usati in combinazione con gli ESA.

I fattori di crescita dei globuli bianchi più comuni sono:

I G-CSF (fattori di stimolazione delle colonie di granulociti), disponibili sotto i nomi commerciali Filgrastim® e Neupogen®.

I GM-CSF (fattori di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi), disponibili sotto i nomi commerciali Leukine® e Sargramostim®.



Nei pazienti affetti da MDS, i medici somministrano i fattori di crescita dei globuli bianchi con estrema prudenza. Non sono infatti ancora chiari i possibili rischi correlati a un'assunzione prolungata di queste sostanze. Di conseguenza, l'utilizzo di questa tipologia di fattori di crescita nei pazienti affetti da MDS è solitamente limitato al trattamento di infezioni, in combinazione con gli antibiotici. Inoltre, la somministrazione di queste sostanze è sconsigliata nei pazienti affetti da MDS che evidenziano un eccesso di blasti (5% o più), in quanto il trattamento determina un aumento di queste cellule.

Trattamenti farmacologici comuni per le MDS

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato tre farmaci per il trattamento delle MDS. Rivolgersi al proprio medico per individuare la terapia farmacologica più adatta alle proprie esigenze.

- L'azacitidina (Vidaza®) per i pazienti sia a basso che ad alto rischio con tutti i sottotipi di MDS
- La decitabina (Dacogen®) per i pazienti sia a basso che ad alto rischio con tutti i sottotipi di MDS
- La lenalidomide (Revlimid®) per i soggetti affetti da MDS dipendenti da trasfusioni con delezione isolata (5q) e un punteggio IPSS di rischio basso o intermedio 1

Azacitidina (Vidaza®)

L'azacitidina è stato il primo farmaco utilizzato per il trattamento specifico delle MDS, adatto ai pazienti sia a basso che ad alto rischio con tutti i sottotipi di MDS. Sebbene venga somministrata più comunemente in pazienti ad alto rischio, anche i pazienti a basso rischio, per i quali le altre terapie risultano inefficaci o hanno cessato di funzionare, e i pazienti che presentano bassi livelli di piastrine e/o di neutrofili si sottopongono a questo tipo di trattamento.

L'azacitidina appartiene a una classe di farmaci chiamati agenti ipometilanti (noti anche con il nome di agenti demetilanti). In alcuni pazienti, i farmaci appartenenti a questa classe prevengono la crescita di cellule staminali anomale nel midollo osseo.

Alcuni scienziati hanno condotto uno studio sui pazienti ad alto rischio, mettendo a confronto i soggetti che assumevano l'azacitidina con quelli ai quali venivano somministrate terapie tradizionali, tra cui la terapia di supporto e la chemioterapia. Dallo studio è emerso che i pazienti che assumevano l'azacitidina:

- Presentavano generalmente una qualità della vita migliore
- Vivevano più a lungo
- Necessitavano di una minore quantità di trasfusioni
- Registravano maggiori probabilità di miglioramento dei livelli di globuli rossi
- In caso di sviluppo della leucemia acuta, la comparsa della malattia avveniva molto più tardi rispetto ai pazienti che non assumevano l'azacitidina

Modalità di somministrazione:

L'azacitidina può essere iniettata sottocute oppure mediante infusione endovenosa (IV), ovvero un'iniezione in vena.

L'azacitidina viene somministrata generalmente una volta al giorno per 5-7 giorni, a cui segue un'interruzione di 21 giorni. Questo ciclo di 28 giorni deve essere ripetuto. Per valutare l'efficacia della cura

ed eventualmente proseguire la terapia fino a quando questa cura si rivelerà utile per il trattamento delle MDS, l'assunzione di azacitidina deve avvenire per almeno sei cicli (circa sei mesi).

L'assunzione di azacitidina potrebbe avere effetti collaterali. Ad esempio:

- Problemi allo stomaco o vomito
- Feci molli (diarrea)
- Dolore nel punto di iniezione

Prima di determinare un aumento delle conte ematiche, l'azacitidina potrebbe causarne un abbassamento. I valori ritornano generalmente nella norma o addirittura migliorano prima dell'inizio del ciclo di trattamento successivo.

Decitabina (Dacogen®)

La decitabina è un altro agente ipometilante che viene somministrato nei pazienti sia a basso che ad alto rischio con tutti i sottotipi di MDS. Tuttavia, il secondo gruppo di soggetti registra una frequenza di utilizzo maggiore.

Alcuni scienziati hanno condotto uno studio nell'ambito del quale sono stati messi a confronto i pazienti ad alto rischio che assumevano la decitabina con i pazienti sottoposti a una terapia di supporto. Dallo studio è emersa una maggiore efficacia della terapia a base di decitabina. Circa 30 pazienti su 100 sottoposti a questa terapia hanno evidenziato:

- Una minore quantità di blasti nel midollo osseo
- Un miglioramento delle conte ematiche

Modalità di somministrazione:

La somministrazione della decitabina avviene per infusione endovenosa (IV) in clinica o in ospedale.

Le infusioni vengono eseguite ogni otto ore per tre giorni. Il trattamento di tre giorni viene ripetuto solitamente ogni sei settimane. Tuttavia, la maggior parte dei medici esegue l'iniezione una volta al giorno per cinque giorni consecutivi, ripetendo l'operazione ogni quattro settimane (28 giorni).

Per valutare l'efficacia della terapia, è necessario eseguire almeno sei cicli di trattamento (circa sei mesi). Alcuni pazienti rispondono alla terapia sin dal secondo ciclo di trattamento. Per altri, invece, sono necessari più di sei cicli. Il trattamento può essere eseguito per l'intero periodo in cui il paziente mostra segni di miglioramento.

L'assunzione di decitabina potrebbe avere effetti collaterali. Ad esempio:

- Problemi allo stomaco
- Sensazione di forte affaticamento
- Febbre

Prima di determinare un aumento delle conte ematiche, la decitabina potrebbe causarne un abbassamento. Molti medici sostengono che l'efficacia della decitabina è paragonabile a quella dell'azacitidina in termini di miglioramento delle conte ematiche e che entrambi i farmaci registrano risultati ottimali nei pazienti affetti da MDS ad alto rischio. Tuttavia, le ricerche non hanno ancora evidenziato la capacità di questo farmaco di sortire gli stessi effetti benefici dell'azacitidina in termini di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti ad alto rischio.

Lenalidomide (Revlimid®)

La lenalidomide è un medicinale approvato per i pazienti affetti da MDS dipendenti da trasfusioni e a basso rischio (punteggio del Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS) basso o intermedio 1), che presentano un'anomalia di delezione (5q) isolata o accompagnata da altre anomalie. Con l'espressione "delezione isolata" si indica la presenza di una sola anomalia cromosomica che consiste nella perdita del braccio lungo del cromosoma 5 (per ulteriori informazioni sul sottotipo di MDS con delezione (5q), si rimanda al paragrafo intitolato "Come vengono classificate le MDS?" a pagina 16).

La lenalidomide è considerata un agente immunomodulatore, in grado di interrompere gli effetti delle sostanze chimiche "nocive" prodotte nel midollo osseo. Questa sostanza è inoltre in grado di rallentare lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni che alimentano le cellule affette da MDS, svolgendo quindi la funzione di agente antiangiogenico. La

lenalidomide distrugge inoltre le cellule anomale presenti nel midollo osseo che vengono quindi sostituite da cellule normali. In alcuni pazienti affetti da MDS, questo farmaco garantisce un miglioramento dell'anemia e riduce o elimina il bisogno di trasfusioni di sangue.

Modalità di somministrazione:

- La lenalidomide si presenta sotto forma di capsula per somministrazione orale.
- Il dosaggio è di una volta al giorno per 21-28 giorni. Prima di valutarne l'efficacia in termini di miglioramento delle MDS, il farmaco deve essere assunto per quattro cicli (circa quattro mesi). In caso di effetti benefici, la terapia dovrà essere seguita a tempo indeterminato.
- La dose di lenalidomide approvata per il trattamento delle MDS è di 10 mg al giorno.

Nell'ambito di uno studio, per 67 pazienti su 100 affetti da MDS con isolata del(5q) che assumevano lenalidomide non era più necessario eseguire trasfusioni di globuli rossi. La maggior parte di questi soggetti non presentava più i sintomi delle MDS. La durata media degli effetti benefici è stata quantificata in circa due anni.

L'assunzione di lenalidomide potrebbe avere effetti collaterali. Ad esempio:

- Prurito
- Sensazione di forte affaticamento
- Dolore alle ossa
- Feci molli (diarrea)

Prima di determinare un aumento dei livelli di globuli bianchi e piastrine, la lenalidomide potrebbe causarne un abbassamento. È pertanto necessario monitorare le conte ematiche con frequenza settimanale per le prime otto settimane di trattamento e, successivamente, almeno una volta al mese.

IMPORTANTE: l'assunzione di lenalidomide può causare gravi malformazioni congenite. Si sconsiglia alle donne affette da MDS che assumono questo farmaco di avere gravidanze e agli uomini di fecondare.



Terapia immunosoppressiva

"Io e mia moglie ci siamo documentati su questa terapia per scongiurare reazioni eccessive da parte del sistema immunitario. Dopo aver parlato con i nostri figli e con il medico, siamo giunti alla conclusione che questo trattamento rappresentava ciò di cui avevo bisogno. Ho iniziato ad assumere piccole dosi di farmaco per essere sicuro di non avere reazioni allergiche e finora sembra andare tutto bene".

—*Marcello*

Per alcune tipologie di MDS, il sistema immunitario impedisce al midollo osseo di produrre cellule ematiche sane. La terapia immunosoppressiva si basa su farmaci che impediscono al sistema immunitario di attaccare il midollo osseo, come ad esempio l'ATG (globulina anti-timociti) e la ciclosporina.

Questa terapia si rivela benefica per alcuni pazienti affetti da MDS, specialmente quelli a basso rischio. Così come accade per qualsiasi altro farmaco utilizzato per il trattamento delle MDS, anche per l'ATG si registrano effetti benefici temporanei.

La somministrazione dell'ATG avviene per infusione endovenosa (IV), tipicamente per 8-12 ore al giorno, per quattro giorni. Le infusioni devono essere eseguite in ospedale o in altre strutture sanitarie autorizzate. La ciclosporina si presenta sotto forma di liquido o pillola per la cui assunzione non è necessario recarsi in strutture specializzate. Le risposte positive

all'ATG potrebbero durare per due anni o più. Gli effetti benefici dell'ATG sono stati registrati su 30-40 pazienti affetti da MDS su 100. Tuttavia, i medici non dispongono ancora di strumenti in grado di selezionare in modo accurato i pazienti idonei a questa terapia.

Effetti collaterali

L'assunzione di ATG potrebbe avere effetti collaterali. Ad esempio:

- Brividi
- Febbre
- Orticaria
- Calo di pressione

Questi effetti collaterali scompaiono al termine del trattamento.

Effetti collaterali meno comuni

Raramente, alcuni pazienti manifestano una reazione allergica all'ATG. Questo fenomeno anafilattico, che causa un calo di pressione e difficoltà respiratorie, potrebbe talvolta rivelarsi persino letale.

In caso si decida di assumere ATG, si raccomanda di sottoporsi a un esame dermatologico che evidenzi le probabilità di sviluppare allergie a questo medicinale. In caso di allergia, è possibile proseguire con la terapia, a condizione che le prime assunzioni prevedano dosaggi ridotti, che consentono all'organismo di abituarsi gradualmente alla sostanza.

Un altro effetto collaterale dell'ATG è la malattia da siero, che si verifica quando il sistema immunitario reagisce alle proteine estranee presenti nel medicinale. Questa reazione causa febbre, eruzioni cutanee, dolori articolari e muscolari. I sintomi della malattia da siero compaiono generalmente una o due settimane dopo il primo dosaggio di ATG. In tal caso, il medico prescriverà al paziente steroidi, come il prednisone, che prevengono o consentono di curare questa patologia.

Trattamento delle MDS ad alto rischio

Le MDS ad alto rischio possono manifestarsi in qualsiasi stadio della malattia. Tuttavia, si tratta quasi sempre di una degenerazione della malattia a basso rischio. Le persone affette da MDS ad alto rischio presentano un punteggio IPSS (Sistema internazionale di classificazione prognostica) minimo di 1,5 (per ulteriori informazioni sul sistema IPSS, si rimanda alla pagina 18).

Nei soggetti affetti da MDS ad alto rischio, i blasti riempiono solitamente il midollo osseo, impedendo alle altre cellule di crescere. Le MDS ad alto rischio sono strettamente correlate allo sviluppo della **leucemia mieloide acuta (AML)**, ovvero un tumore del sangue.

Il rischio di ammalarsi di AML

L'AML è un tumore che attacca i globuli bianchi. Nel sangue o nel midollo osseo dei soggetti che presentano questo quadro clinico sono presenti più di 20 cellule ematiche giovani (blasti) su 100 che creano rapidamente copie di se stesse. Questo processo rallenta la produzione dei globuli rossi, causando anemia (basso livello di globuli rossi). Nei casi di AML, si assiste inoltre al rallentamento della produzione di piastrine, che determina un rischio elevato di gravi emorragie.

Con il passare del tempo, alcuni casi di MDS degenerano in AML. Il rischio di sviluppare l'AML dipende in larga misura dal sottotipo di MDS da cui si è affetti:

- In caso di anemia refrattaria (RA) o di anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS), si registrano 1-2 probabilità su 10 di sviluppare l'AML.
- In caso di anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB-1 o RAEB-2), le probabilità di sviluppare l'AML aumentano, passando da 1-2 a più di 4 su 10.

Tipologie di trattamento

In commercio sono disponibili numerosi farmaci indicati per il trattamento delle MDS ad alto rischio. Ad esempio:

- Farmaci ipometilanti (si rimanda alla pagina 27-29)
- Farmaci chemioterapici ad alto dosaggio simili a quelli utilizzati nel trattamento dell'AML
- Chemioterapia a basso dosaggio
- Farmaci sperimentali o combinazioni di farmaci oggetto di sperimentazioni cliniche.

Chemioterapia

"Per ridurre le probabilità di produrre cellule del midollo osseo anomale, il medico mi ha suggerito di iniziare una chemioterapia ad alto dosaggio. Anche se non mi farà guarire dalla MDS, questa terapia mi aiuterà a migliorare la qualità della vita per un po' di tempo".

—Franca



I pazienti che presentano un punteggio IPSS ad alto rischio o rischio intermedio 2 hanno maggiori probabilità di sviluppare l'AML. Per impedire che ciò avvenga, il medico potrebbe decidere di prescrivere la terapia chemioterapica al fine di distruggere i blasti presenti nel midollo osseo.

La chemioterapia per il trattamento delle MDS si basa sull'utilizzo di farmaci in grado di distruggere le cellule, chiamati agenti citotossici. Questi medicinali vengono suddivisi in trattamenti a basso dosaggio e trattamenti ad alto dosaggio.

I farmaci per la chemioterapia a basso dosaggio includono:

La citarabina (Ara-C®) e l'idrossiurea (Hydrea®)

I farmaci per la chemioterapia ad alto dosaggio includono:

La citarabina (Ara-C®), utilizzata in combinazione con la daunorubicina (Cerubidine®), l'idarubicina (Idamycin®) o il mitoxantrone (Novantrone®)

La terapia chemioterapica potrebbe avere effetti collaterali. Ad esempio:

- Problemi allo stomaco o vomito
- Infiammazioni della bocca
- Feci molli (diarrea)
- Perdita dei capelli

Come funziona la chemioterapia

La chemioterapia colpisce sia le cellule sane che quelle anomale. Le conte ematiche sono soggette a peggioramenti che espongono il paziente al rischio di infezioni o emorragie. Per questi motivi, potrebbe essere necessario rimanere in ospedale per alcune settimane successive al trattamento, durante le quali il paziente riceverà trasfusioni di globuli rossi e piastrine. Potrebbe inoltre essere prevista la somministrazione di farmaci per combattere le infezioni.

In caso di risposta positiva del trattamento chemioterapico in termini di riduzione dello sviluppo di cellule anomale, si assisterà a una ricrescita delle cellule ematiche normali nel giro di qualche settimana. La ricrescita delle cellule normali ridurrà o addirittura annullerà la necessità di ricorrere a trasfusioni e antibiotici.

In seguito a una terapia chemioterapica ad alto dosaggio, i sintomi delle MDS scompaiono del tutto in circa 40-50 pazienti su 100. Tuttavia, per circa 90 pazienti su 100, si registrerà una ricomparsa della malattia entro cinque anni e, nella maggior parte dei casi, entro due. Sono rari i casi in cui la chemioterapia ad alto dosaggio è in grado di garantire da sola una remissione a lungo termine.

Trapianto di cellule staminali

"Sono un buon candidato per il trapianto di cellule staminali. A maggio, ho compiuto 52 anni e sono fortunato perché mio fratello è un donatore compatibile e desidera ardentemente aiutarmi. Ne abbiamo discusso in famiglia e, dopo aver riflettuto a lungo, abbiamo optato per il trapianto. L'operazione è prevista per il mese prossimo".

—Pietro

Una cura possibile per i pazienti affetti da MDS è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Questo trattamento non è adatto a tutti i soggetti affetti da MDS.

Nello specifico, si riscontrano risultati ottimali nei pazienti che:

- Presentano un buono stato di salute generale
- Hanno meno di 60 anni
- Hanno un donatore con antigeni leucocitari umani o HLA compatibili. Gli antigeni HLA sono proteine presenti sulla superficie delle cellule ematiche.
- Non presentano altre patologie mediche

Qual è il tasso di successo?

- I trapianti eseguiti con donatori consanguinei compatibili hanno successo in 40 casi su 100.
- I trapianti eseguiti con donatori compatibili non consanguinei hanno successo in 20 casi su 100. Tuttavia, il tasso di successo tende ad aumentare nel corso del tempo.
- In assenza di un donatore compatibile consanguineo (fratello o sorella), il medico ricercherà un donatore compatibile non consanguineo.

Cosa aspettarsi dal trattamento:

- La chemioterapia ad alto dosaggio ed eventualmente la radioterapia verranno utilizzate per distruggere gran parte o la totalità del midollo osseo del paziente.
- Il medico effettuerà un'iniezione endovena (in vena) di cellule staminali prelevate dal midollo osseo o dal sangue di un donatore sano nel sangue del paziente.
- Il medico monitorerà attentamente le conte ematiche del paziente per assicurarsi che le nuove cellule staminali presenti nel midollo osseo siano state accettate dall'organismo e siano in grado di produrre cellule ematiche. Questo processo, noto con il nome di attecchimento, potrebbe richiedere fino a un mese per giungere a compimento.

Quali sono i rischi?

Le cellule staminali (ospiti) provenienti da donatori non consanguinei potrebbero attaccare l'organismo del paziente riconoscendolo come "estraneo". Questa condizione è nota con il nome di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), il cui grado di gravità oscilla tra lieve e grave.

Sono disponibili altre opzioni di trapianto:

- Il trapianto di cellule staminali del sangue periferico utilizza le cellule staminali provenienti dal sangue circolante, anziché dal midollo osseo del donatore. Il trapianto delle cellule del sangue del cordone ombelicale consiste nel prelievo delle cellule staminali direttamente dal cordone ombelicale e dalla placenta subito dopo il parto. Queste cellule vengono congelate fino al momento del trapianto.
- I trapianti con condizionamento a intensità ridotta utilizzano una forma più blanda di trattamento chemioterapico rispetto a quella impiegata nei trapianti standard del midollo osseo. Questo metodo riduce gli effetti collaterali causati dalla chemioterapia, rendendola più tollerabile per le persone più anziane. Tuttavia, il trattamento non riduce il rischio di sviluppare la GVHD. Gli scienziati stanno tentando di capire se questo metodo possa rivelarsi benefico per i pazienti più giovani che non hanno risposto ai trattamenti standard.

Ricapitolando...

I vari tipi di trattamento delle MDS sono:

- Terapia di supporto, come ad esempio le trasfusioni di globuli rossi e di piastrine, gli antibiotici e i fattori di crescita
- I farmaci approvati dalla FDA (Food and Drug Administration) statunitense per il trattamento delle MDS
- La terapia immunosoppressiva
- La chemioterapia
- I trapianti di cellule staminali



Le sperimentazioni cliniche



Gli scienziati sono costantemente alla ricerca di metodi innovativi e ottimizzati per il trattamento delle MDS. Sono pertanto in corso sperimentazioni cliniche controllate, note anche con il nome di studi di ricerca. Questi studi vengono solitamente condotti presso centri di ricerca medica universitari di tutto il mondo.

Le sperimentazioni cliniche:

- Mettono a confronto nuovi trattamenti o nuove combinazioni di trattamenti con quelli standard oppure analizzano le varie terapie senza ricorrere a un gruppo di confronto
- Aiutano gli scienziati ad approfondire le proprie conoscenze sui trattamenti standard
- Consentono di testare la sicurezza e l'efficacia dei nuovi trattamenti

Un paziente potrebbe essere spinto a conoscere la sua idoneità a una sperimentazione clinica se:

- Le terapie standard non hanno migliorato le condizioni della malattia
- Si è verificata una ricomparsa della MDS in seguito alle terapie standard
- Non è soddisfatto degli esiti delle terapie standard



Sperimentazioni cliniche per le malattie ematologiche

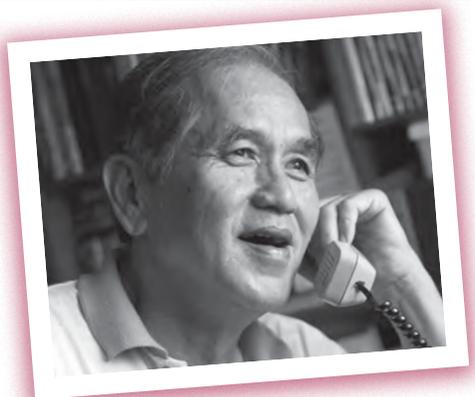
Sul sito web del Registro europeo delle sperimentazioni cliniche è possibile ricercare informazioni sui protocolli e i risultati relativi alle sperimentazioni cliniche interventistiche condotte all'interno dell'Unione europea (UE) e dello Spazio economico europeo (SEE), nonché sulle sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'UE e del SEE nell'ambito di un piano di sperimentazione pediatrica (PIP).

Per ricercare una sperimentazione clinica condotta all'interno dell'Unione europea, accedere al sito web (in inglese) www.clinicaltrialsregister.eu e digitare "sindromi mielodisplastiche" nel riquadro di ricerca.

Si consiglia di discutere in merito alle varie opzioni di trattamento con il proprio medico e i familiari. Sono disponibili informazioni sui trattamenti più idonei a ciascuna condizione clinica. La buona notizia è che scienziati e medici stanno facendo passi da gigante nel trattamento delle MDS e dei relativi sintomi. La speranza è che i piani di trattamento scelti dai pazienti insieme ai loro medici possano rivelarsi efficaci.

Prima di accedere a una sperimentazione clinica, discutere con il proprio medico in merito ai potenziali rischi e vantaggi.

Cinque passi verso un ruolo attivo nella cura della propria salute



"Ho trovato un medico specializzato in malattie del sangue di cui mi fido molto. La dottoressa è aggiornata sulle ricerche più recenti ed è disponibile a rispondere a tutte le mie domande. Ad ogni modo, poiché, in fin dei conti, sono io a dover convivere con gli effetti delle terapie, la scelta finale spetta a me. Il mio medico mi aiuta a scegliere per il meglio".

—Giorgio

Come accade nella maggior parte dei casi, i pazienti affetti da MDS desiderano controllarsi il più possibile. Seguono alcuni consigli sui cinque passi da seguire per avere un ruolo attivo nella cura della propria salute.

1. Trovare un esperto specializzato in problemi del sangue con cui poter lavorare.

Farsi indicare dal proprio medico di fiducia o dalla compagnia assicurativa il nome di uno specialista chiamato ematologo o oncologo. In alternativa, chiamare una clinica universitaria della propria zona collegata a una scuola medica.

Scegliere un medico esperto di MDS e di problemi simili a carico del midollo osseo. Assicurarsi che il medico risponda alle domande in modo chiaro, illustri tutte le opzioni di trattamento e coinvolga il paziente nel prendere le decisioni.

2. Apprendere il più possibile sulle MDS e sulle possibili opzioni di trattamento.

Ci congratuliamo con i lettori per aver consultato il presente libretto e li incoraggiamo a condividerlo con amici e familiari. Per capire in che modo l'AA&MDSIF aiuta i pazienti affetti da MDS e ottenere gratuitamente il materiale informativo su queste patologie e su come è possibile convivere serenamente con una malattia del midollo osseo, visitare il sito web (in inglese) www.AAMDS.org.

3. Rivolgersi al proprio medico e ad altri professionisti del settore sanitario.

Prima di presentarsi a un appuntamento con il proprio medico, annotare le domande che si desidera rivolgere. Rivolgere tutte le domande alle quali si desidera ottenere una risposta. Se non si è sicuri di aver compreso la risposta del medico, chiedere una delucidazione. Tenere presente che il compito del medico è aiutare i suoi pazienti.

Seguono 15 domande utili da rivolgere.

Il mio problema di salute

1. Da quale sottotipo di MDS sono affetto/a? (Indicare il sottotipo di MDS qui: _____)
2. Qual è il grado di gravità della mia malattia? (Indicare il punteggio del Sistema internazionale di classificazione prognostica (IPSS) o del Sistema internazionale di classificazione prognostica revisionato (IPSS-R) qui _____ (Per ulteriori informazioni sui sistemi IPSS e IPSS-R, si rimanda alla pagina 18.)
3. Qual è stata l'esperienza delle altre persone affette da una malattia simile e che si sono sottoposte a un trattamento simile?

Convivere serenamente con le MDS



"La medicina è straordinaria. Ma non è tutto. Anche quello che scelgo di mangiare a colazione è importante. O quello che faccio per mantenermi attiva. Quando mi prendo cura di me stessa, mi sento già meglio".

—Carla

Lo stile di vita di ciascuno gioca un ruolo fondamentale nella gestione delle MDS. Prendersi cura del proprio corpo e della propria mente consente ai pazienti di condurre una vita decisamente più sana.

Prendersi cura del proprio corpo

Seguire una dieta sana.

Non esiste una dieta specifica in grado di determinare un miglioramento o un peggioramento delle condizioni di salute di chi è affetto da MDS. Gli esperti raccomandano una dieta bilanciata ricca di frutta e verdura. Un dietista qualificato potrebbe aiutare i pazienti a trovare un piano nutrizionale adatto alla propria condizione. Rivolgersi al proprio medico prima di assumere qualsiasi medicinale, integratore, vitamina o erba medicinale, al fine di assicurarsi che queste sostanze non interferiscano con il trattamento.

Fare la giusta quantità di attività fisica.

Anche se le energie scarseggiano e si ha difficoltà a rimanere attivi, una regolare attività fisica non può che giovare all'organismo. Tuttavia, potrebbe essere necessario adottare speciali precauzioni. Rivolgersi al proprio medico per elaborare un piano di attività fisica adatto alle proprie condizioni.

In caso di **bassi livelli di globuli rossi** è necessario:

- Evitare qualsiasi attività che possa sforzare l'addome, compromettendo seriamente la respirazione o aumentando il battito cardiaco. Farsi prescrivere dal medico un piano di attività fisica contenente un'indicazione degli esercizi più idonei alla propria condizione.
- Evitare le altitudini elevate, in quanto potrebbero aggravare le condizioni di salute.
- Consultare il proprio medico prima di prendere un aereo, in quanto i livelli di ossigeno ad alta quota potrebbero ridursi.

In caso di **basso livello di globuli bianchi**, adottare le precauzioni che seguono per proteggersi dalle infezioni:

- Lavare spesso le mani.
- Portare con sé una lozione disinfettante e antibatterica per la detersione delle mani fuori casa. Utilizzarla in mancanza di sapone e acqua.
- Evitare luoghi affollati e persone malate.

Protegersi dai germi (infezioni).

- Lavare spesso i denti per evitare di doversi sottoporre a trattamenti dentali, che sono talvolta causa di infezioni. In caso di basso livello di globuli bianchi o di piastine, consultare il medico prima di spazzolare i denti o passare il filo interdentale.
- Evitare che le infezioni di piccola entità possano aggravarsi. Comunicare al medico la comparsa di febbre o affaticamento eccessivo. Questi sono i segnali tipici di un'infezione.
- Assicurarsi che il cibo non sia eccessivamente caldo. Le scottature potrebbero causare infezioni nel cavo orale.

Una dieta speciale in caso di livelli estremamente bassi di globuli bianchi

In caso di livelli estremamente bassi di globuli bianchi, il medico potrebbe suggerire al paziente di evitare alcuni tipi di alimenti che potrebbero farlo ammalare e di seguire una dieta neutropenica. Questo regime alimentare aiuta i soggetti che presentano un sistema immunitario indebolito a evitare batteri e altri organismi pericolosi presenti in cibi e bevande. Rivolgersi sempre al proprio medico prima di modificare la propria dieta oppure a un dietista qualificato per ricevere una consulenza personalizzata. Seguono alcuni suggerimenti importanti per seguire una dieta neutropenica.

- Non consumare carne e pesce crudi o germogli vegetali crudi. Non consumare frutta a guscio o prodotti contenenti frutta a guscio, come pane e panini assortiti.
- Non consumare uova crude, poco cotte o alla coque.
- Non consumare formaggi contenenti muffe (come ad esempio formaggi blu, stilton, Roquefort o gorgonzola).
- Bere esclusivamente succhi di frutta e verdura pastorizzati. Il latte acquistato nei supermercati è idoneo.
- Evitare bevande fermentate fatte in casa e prodotti caserecci quali vino, sidro, birra di radice, aceto, Mate e latte non pastorizzato.
- Evitare buffet, tavole fredde e ristoranti affollati. Non consumare campioni alimentari gratuiti.

In caso di **bassi livelli di piastrine**, è necessario:

- Farsi suggerire dal medico metodi sicuri per rimanere attivi.
- Evitare qualsiasi attività che possa causare emorragie.
- Comunicare al medico la comparsa di mal di testa intensi o dolori acuti, in quanto potrebbero essere sintomo di un'emorragia interna.

Prendersi cura della propria mente

Ognuno reagisce in modo diverso alla diagnosi di MDS. Leggere le esperienze di questi pazienti affetti da MDS.

"Quando ho ricevuto la notizia, ero al contempo scioccato e arrabbiato. Adesso ho scoperto che in alcuni giorni mi sento bene. Altre volte, invece, mi sento un po' giù. Sono contento di poter partecipare agli incontri di sostegno settimanali, perché mi trasmettono una buona dose di ottimismo".

—Lorenzo

"Da quando ho ricevuto la diagnosi, sono diventata più forte e mi sento ancora più legata alla mia famiglia. Il loro sostegno vuol dire tutto per me".

—Marina

Seguono alcuni suggerimenti per prendersi cura della propria mente:

- Partecipare a un gruppo di sostegno
- Rivolgersi a un consulente specializzato in malattie croniche
- Assumere un farmaco antidepressivo, su consiglio del medico

Ricapitolando...

Per convivere serenamente con le MDS:

- Prendersi cura del proprio corpo
- Prendersi cura della propria mente



15 domande utili da rivolgere al proprio medico

(foglio da staccare)

Il mio problema di salute

1. Da quale sottotipo di MDS sono affetto/a? (Indicare il sottotipo di MDS qui: _____)

2. Qual è il grado di gravità della mia malattia? (Indicare il punteggio IPSS (Sistema internazionale di classificazione prognostica) qui _____)

(Per ulteriori informazioni sul sistema IPSS, si rimanda alla pagina 18.)

3. Qual è stata l'esperienza delle altre persone affette da una malattia simile e che si sono sottoposte a un trattamento simile?

Il mio trattamento

4. Quali sono le opzioni di trattamento che mi si prospettano?

5. Quale opzione di trattamento mi raccomanda? Perché?

6. Quante probabilità ci sono che il trattamento mi faccia stare meglio?

7. È un trattamento standard oppure si tratta di un trattamento nuovo/sperimentale?

8. Quanto tempo ci vorrà affinché il trattamento abbia effetto? Quando potrò sapere se il trattamento ha funzionato?

9. Potrà esserci una ricaduta, anche in seguito a un trattamento efficace?



Il mio farmaco

10. Il farmaco è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) statunitense per il trattamento delle MDS? In caso affermativo, per quali sottotipi è stato approvato?

11. Quali sono le modalità di assunzione del farmaco e con quale frequenza devo assumerlo?

12. Per quanto tempo dovrò assumerlo?

13. Quali sono gli effetti collaterali comuni del farmaco? Cosa si può fare per tenerli sotto controllo?

14. Quali sono gli effetti collaterali a lungo termine del farmaco?

15. Quanto costa? È coperto dall'assicurazione?

Strumenti di monitoraggio dei trattamenti

Cos'è lo Strumento di monitoraggio dei trattamenti?

Per i pazienti affetti da MDS, i trattamenti possono essere lunghi e i miglioramenti lenti. L'AA&MDSIF offre numerosi strumenti che aiutano i pazienti a monitorare i progressi, registrare la reazione alle terapie e tenere traccia dell'assunzione dei farmaci. È possibile condividere con medici e familiari il riepilogo di tutte queste informazioni per consentire a tutti di visualizzare i progressi dei trattamenti o delle terapie di sostegno.

Come funziona lo Strumento di monitoraggio dei trattamenti?

A pagina 42, utilizzare la tabella riassuntiva dei sintomi per monitorare le proprie condizioni durante e tra i vari trattamenti. Ogni giorno, inserire un punteggio da 0 a 10 per indicare le proprie condizioni relativamente all'insorgenza di eventuali sintomi ed effetti collaterali. Sommare questi punteggi fino a ottenere il totale di ogni giorno, indicato in fondo alla pagina. Il punteggio in fondo alla pagina consente di rilevare anche variazioni di piccola entità che si verificano nel tempo.

Il monitoraggio regolare dei sintomi e di eventuali effetti collaterali dei trattamenti aiuterà il paziente, il medico di fiducia e gli specialisti a tenersi informati sullo stato di salute durante il trattamento. Questo

strumento consente inoltre al medico di fiducia e agli specialisti di fornire suggerimenti utili per la gestione degli effetti collaterali. Fornire una copia della tabella riassuntiva dei sintomi al proprio medico o specialista oppure condividerla con i familiari.

Una volta ricevuti i risultati di laboratorio, registrare i dati nella tabella degli esami (a pagina 43) per monitorare eventuali variazioni delle condizioni del sangue. Questo strumento consente ai pazienti di registrare le informazioni in un unico punto per una più agevole consultazione e di condividerle con i familiari, il medico di fiducia e gli specialisti.

Utilizzare la *tabella di monitoraggio dei trattamenti* (a pagina 44) per registrare la data e il tipo di trattamento o terapia di sostegno a cui ci si è sottoposti. Confrontare le informazioni relative ai trattamenti con le pagine riepilogative dei sintomi per monitorare le proprie condizioni di salute nelle varie fasi del trattamento.

Altre opzioni

Gli strumenti di *monitoraggio dei trattamenti* sono disponibili anche sotto forma di fogli elettronici e applicazioni per smartphone. Per ulteriori informazioni e per accedere a questi strumenti, visitare il sito web <http://AAMDS.org/treatment-tracking-tools>.



Questi strumenti sono già disponibili.

Utilizzare lo *strumento di monitoraggio dei trattamenti* per registrare l'andamento della terapia. Questi strumenti aiutano il paziente a comunicare al medico di fiducia o allo specialista le proprie condizioni di salute e a indicare esattamente gli eventuali effetti collaterali e il momento della loro comparsa. È possibile effettuare una copia di queste pagine per ciascun mese, al fine di monitorare le proprie condizioni di salute.

Tabella riassuntiva dei sintomi-*Come ti senti?*

Mese	"0"	"10"	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Esame	Non bene	Mi sento benissimo	10	9	8	7	6	5	7	6	4	3	4	4	4	5	7	7	9	9	10	9	9	8	8	7	7	7	7	8	8	8	9
Affaticamento e livello di energia	Esausto	Livello di energia normale																															
Appetito (mangi?)	Inappetenza	Appetito normale																															
Nausea o vomito	Nausea forte	Niente nausea o vomito																															
Diarrea	Diarrea forte	Niente diarrea																															
Infezioni	Infezione grave	Nessuna infezione																															
Infiammazioni della bocca	Infiammazioni gravi	Nessuna infiammazione																															
Dolore (articolare o muscolare)	Dolore acuto	Nessun dolore																															
Edema o gonfiore	Gonfiore grave	Nessun gonfiore																															
Costipazione	Grave	Movimenti intestinali regolari																															
Altro	Problema grave	Nessun problema																															
Altro	Problema grave	Nessun problema																															
Totale per visualizzare il punteggio giornaliero dei sintomi																																	

Tabella degli esami

Esame di laboratorio	Data						
Esame emocromocitometrico completo							
Globulo bianco (WBC)							
Globulo rosso (RBC)							
Emoglobina (Hgb)							
Ematocrito (Hct)							
Volume corpuscolare medio (MCV)							
Livello di piastrine							
<i>(% neutrofili polimorfonucleati/ segmentati)</i>							
ANC							
Esami del midollo osseo							
Percentuale di blasti							
Sideroblasti ad anello							
Cariotipo							
Pannello metabolico							
Creatina							
Albumina							
ALT							
AST							
Bilirubina							
Sperimentazioni cliniche							
Altri risultati di laboratorio							
Livello di ferritina							
Eritropoietina (EPO)							
Folato							
TSH (ormone tireostimolante)							
Vitamina B12							

Tabella di monitoraggio dei trattamenti

	Tipo di trattamento	Data	Note	Data	Note
Farmaci	Azacitidina (Vidaza®)				
	Decitabina (Dacogen®)				
	Lenalidomide (Revlimid®)				
Fattori di crescita	Fattori di crescita dei globuli rossi				
	Fattori di crescita dei globuli bianchi				
	Fattori di crescita delle piastrine				
Trasfusione	Globuli rossi				
	Piastrine				
Trattamento del sovraccarico di ferro	Terapia ferrochelante: Deferoxamina (Desferal®)				
	Terapia ferrochelante: Deferasirox (Exjade®)				
	Flebotomia per sovraccarico di ferro				
Antibiotici					
Terapia immunosoppressiva	Globulina anti-timociti (ATG)				
	Ciclosporina (Neoral®, Sandimmune®)				
	Steroidi (Prednisone®, Dexamethasone®)				
Chemioterapia					
Trapianto di cellule staminali					
Altri trattamenti					
Sperimentazioni cliniche					

L'Aplastic Anemia & MDS International Foundation è un'organizzazione non a scopo di lucro indipendente, la cui missione consiste nell'offrire sostegno a genitori, famiglie e operatori sanitari nella gestione delle seguenti patologie:

- Anemia aplastica
- Sindromi mielodisplastiche (MDS)
- Emoglobinuria parossistica notturna (PNH)
- Patologie del midollo osseo correlate

Il presente libretto contiene informazioni di carattere generale relative alle MDS, nonché alle modalità di diagnosi e trattamento. Sebbene il presente libretto sia stato sottoposto a un'attenta revisione da parte di medici indipendenti, al fine di garantirne l'accuratezza, le informazioni in esso contenute non devono essere intese come sostitutive del parere medico. Consultare sempre il proprio medico per ricevere un consiglio esperto. Per ulteriori informazioni, visitare il sito web www.AAMDS.org.

Si desidera esprimere un ringraziamento speciale all'esperto che ha offerto il suo contributo alla creazione del presente libretto:

Mikkael A. Sekeres, MD, MS

Professore associato di medicina
Direttore del programma "Leucemia"
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Consulente precedente:

Maria Baer, MD

Professore di medicina
University of Maryland School of Medicine
Direttore del reparto Patologie ematologiche maligne
University of Maryland Greenebaum Cancer Center

Il presente documento costituisce una traduzione in lingua italiana delle informazioni originali della AA&MDSIF. Alcuni contenuti sono stati modificati per quanto riguarda lo stato e l'utilizzo di farmaci per il trattamento delle MDS al di fuori degli Stati Uniti. Le informazioni contenute nel presente libretto non devono essere intese come sostitutive del parere medico. Per ulteriori informazioni sulle MDS, rivolgersi al personale sanitario di vostra fiducia.



Lotta contro le patologie del midollo osseo mediante il sostegno ai pazienti e la ricerca sin dal 1983

www.AAMDS.org