



# IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PTDA) NELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE



Con il supporto di



**2013**

## INDICE

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	pag. 3
2. GRUPPO DI LAVORO E DIFFUSIONE	pag. 4
3. INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA	pag. 5
3.1. Epidemiologia	pag. 11
4. LE CAUSE DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE	pag. 12
5. I SINTOMI DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE	pag. 13
6. LA DIAGNOSI	pag. 14
6.1. Le domande più frequenti del paziente in fase di diagnosi	pag. 16
7. TERAPIA	pag. 17
7.1. Le domande più frequenti del paziente in trattamento	pag. 19
8. COSA OFFRE L'EMATOLOGIA DI MATERA AI PAZIENTI?	pag. 20
9. RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE	pag. 22
10. LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI (AIL)	pag. 24
11. BIBLIOGRAFIA	pag. 25

## SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

I Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresentano l'iter assistenziale che un paziente segue per risolvere uno specifico problema di salute, descritto sotto forma di sequenza spazio-temporale delle attività di cui si compone il processo di cura. Sono, quindi, la traduzione delle raccomandazioni delle Linee Guida (LLGG), relative ad una patologia o problematica clinica, nella specifica realtà organizzativa di un'azienda sanitaria, tenute presenti le risorse umane e finanziarie a disposizione.

I percorsi sanitari condivisi da ospedale e territorio sono strumenti che permettono alle aziende sanitarie ed ospedaliere di delineare, rispetto ad una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile in quella realtà sanitaria. Attraverso una chiarezza delle informazioni all'utente, un coinvolgimento multidisciplinare, una definizione dei compiti e dei ruoli dei diversi operatori, si migliora l'uniformità delle prestazioni erogate e si consente una gestione razionale, efficace ed economica delle patologie croniche che, nel medio-lungo termine, richiedono un coinvolgimento dell'assistito.

Il presente documento, denominato Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale per le sindromi Mielodisplastiche (SMD), si propone di fornire ai Medici di Medicina Generale (MMG) un indirizzo comune finalizzato a realizzare un trattamento medico di qualità nei pazienti con SMD, in ottemperanza agli standard segnalati da Linee Guida (LLGG) nazionali ed internazionali.

Le SMD rappresentano una patologia emergente, poco nota, verosimilmente sottostimata. La prevalenza è in aumento per varie cause: allungamento della vita media, riduzione della mortalità per altre cause, maggiore attenzione diagnostica. La diagnosi è di pertinenza specialistica ematologica, ma la gestione clinica è necessariamente multidisciplinare.

La presente iniziativa nasce a seguito del percorso formativo avviato nel novembre 2012, con lo scopo di favorire una gestione clinica multidisciplinare (ematologi, medici di famiglia, geriatri, internisti) delle SMD; è infatti necessaria l'integrazione ospedale-territorio per garantire continuità e completezza della presa in carico del paziente. Il coinvolgimento dei medici di famiglia è peraltro specificamente raccomandato dagli esperti.

Attraverso tale integrazione e quindi attraverso una puntualizzazione degli aspetti fondamentali del percorso di cura di una patologia che, per definizione, è multidisciplinare ed estremamente complessa, si può massimizzare l'efficacia delle prestazioni erogate e l'efficienza dei servizi sanitari presenti sul territorio.

L'auspicio è che questo contributo, sebbene sotto forma di sintesi delle evidenze scientifiche e della specifica realtà materana, possa aumentare la percezione dell'impatto che le SMD hanno nella vita dei nostri pazienti e dei loro familiari e, attraverso l'ottimizzazione dei percorsi di cura, contribuire a migliorarne la qualità di vita.

## GRUPPO DI LAVORO E DIFFUSIONE

L'iniziativa è promossa dalla UO di Ematologia dell'ASM di Matera e dalla Sezione SIMG della Provincia di Matera.

Il Gruppo di Lavoro è costituito da:

- Dott. Erasmo Bitetti, medico di MG, Matera
- Dott. Luciano Casciaro, medico di MG, Matera
- Dott. Aldo D'Addurno, medico di MG, Pisticci (Matera)
- Dott. Nunzio Filardi, UOC Ematologia, Ospedale San Carlo, Potenza
- Dott. Alberto Fragasso, UOC Ematologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera
- Dott. Sandro Giannuzzi, UOS Geriatria territoriale, ASM, Matera
- Dott. Agata Tiziana Lamasa, UOC Medicina P.O. di Policoro, ASM, Matera
- Dott. Nicola Mancini, medico di MG, Matera
- Dott. Clara Mannarella, UOC Ematologia, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera
- Dott. Pellegrino Musto, UOC Ematologia, CROB Rionero (PZ)
- Dott. Emanuele Paolicelli, UOC Lungodegenza medica, PO di Tricarico, ASM, Matera
- Dott. Oronzo Scarciolla, ambulatorio di Genetica medica, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera
- Dott. Salvatore Tardi, UOC Geriatria, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

La diffusione del PDT-SMD avverrà mediante pubblicazione nei siti web della ASM di Matera e della SIMG.

## INQUADRAMENTO DELLA MALATTIA

Le Sindromi Mielodisplastiche (SMD) o mielodisplasie, sono un gruppo eterogeneo di malattie clonali delle cellule staminali emopoietiche caratterizzate da emopoiesi inefficace con alterazioni morfologiche displastiche a carico delle filiere emopoietiche, citopenie nel sangue periferico, progressiva insufficienza midollare ed aumentato rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide (LAM), che si realizza in circa il 30.% dei casi. L'eterogeneità è ematologica e clinica. Le alterazioni morfologiche midollari possono diversamente esprimersi nelle tre linee emopoietiche; la variabilità clinica deriva dalla diversa tendenza ad evolvere in LAM e dalla diversa incidenza di complicanze delle citopenie periferiche (anemia, neutropenia, piastrinopenia).

La sopravvivenza dei pazienti affetti da SMD varia da alcuni mesi a diversi anni: è pertanto di primaria importanza disporre di un sistema classificativo e di valutazione prognostica che permetta di predire la probabilità di sopravvivenza ed, in particolare, di evoluzione in LAM, al fine di definire il più corretto approccio terapeutico.

Le tappe della storia della malattia si identificano con la terminologia utilizzata per definirla (Tabella 1)

Anno	Terminologia
1907	Anemia pseudo-aplastica
1938	Anemia refrattaria
1949-1953	Preleucemia
1956	Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello
1963	Leucemia acuta "smoldering"
1974	Leucemia mielomonocitica subacuta
1974	Leucemia mielomonocitica cronica
1976	Anemia refrattaria con eccesso di blasti
1979	Leucemia mieloide subacuta
1980	Sindrome dismielopoietica
1982	Classificazione FAB
1997-2008	Classificazione WHO

*Tabella 1: cronistoria*

Il primo sistema classificativo fu proposto nel 1982, al fine di uniformare la terminologia, da un gruppo di esperti Franco-Americano-Britannico (FAB); si basava principalmente sulla determinazione della percentuale di blasti nel midollo osseo e la presenza di caratteristiche morfologiche di displasia, evidenziabili nell'aspirato midollare e nel sangue periferico. La classificazione FAB riconosce cinque sottotipi di sindromi mielodisplastiche (Tabella 2) ed ha valenza prognostica.

	% blasti midollari	% blasti nel periferico	altro
<b>AR</b> Anemia Refrattaria	<5	≤1	
<b>ARSA</b> Anemia Refrattaria con Sideroblasti ad Anello	<5	≤1	>15% sideroblasti ad anello
<b>AREB</b> Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti	5-20	<5	
<b>AREB-t</b> Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti in Trasformazione	21-29	≥5	
<b>LMMC</b> Leucemia Mielomonocitica Cronica	1-20	<5	Monociti>1000/μL

Tabella 2: classificazione FAB

Nel 1997, allo scopo di meglio definire la prognosi, è stato proposto un sistema a punteggio (International Prognostic Scoring System - IPSS) che, basandosi sulla valutazione di 3 parametri (il numero di citopenie all'esame emocromocitometrico, la percentuale di blasti midollari e l'analisi citogenetica) ha permesso di identificare 4 diversi gruppi prognostici: basso, intermedio-1, intermedio-2 e alto con sopravvivenze e probabilità di evoluzione in LAM completamente differenti (Tabella 3 e Tabella 4).

	SCORE				
	0	0,5	1	1,5	2
Blasti midollari%	<5	5-10		11-20	21-30
cariotipo	Favorevole (-y, 5q-, 20q-, normale)	Tutti gli altri	Sfavorevole (anomalie del 7, complesse ≥3)		
Citopenie Hb<10g/dl, N<1.5x10 <sup>9</sup> /l, PLT<100x10 <sup>9</sup> /l	0/1	2/3			

Tabella 3: IPSS

Categoria IPSS	Sopravvivenza mediana (anni)	Tempo mediano di evoluzione in LAM (anni)	Morti per LAM
basso (score 0)	5.7	9.4	19%
intermedio 1 (score 0.5-1.0)	3.5	3,3	30%
intermedio 2 (score 1.5-2.0)	1.2	1.1	33%
alto ( $\geq 2.5$ )	0.4	0.2	45%

*Tabella 4. Gruppi di rischio IPSS: sopravvivenza e probabilità di evoluzione in LAM*

Negli anni successivi (1999-2001) l'organizzazione mondiale della sanità ha proposto una revisione dei criteri diagnostici FAB. Tale classificazione da un lato conserva, nei pazienti adulti, alcuni elementi della classificazione FAB, dall'altro introduce nuove categorie: in particolare si distinguono le citopenie refrattarie con displasia multilineare, che hanno diversa evoluzione rispetto alle anemie refrattarie, le AREB si distinguono in 1 e 2 a seconda della percentuale di blasti midollari, la sindrome del 5q- acquisisce autonomia nosologica, ed in presenza di blasti midollari  $>20\%$  la diagnosi non è di AREB-t, bensì di LAM. La LMMC è inserita nel gruppo delle sindromi mielodisplastiche-mieloproliferative.

La classificazione attualmente in uso per le SMD è quella della World Health Organization (WHO) del 2008 (Tabella 5).

## Classificazioni delle sindromi mielodisplastiche: WHO 2008

Categoria WHO 2008	Sangue periferico	Midollo osseo
<b>Citopenia refrattaria con displasia unilineare (RCUD): anemia refrattaria, neutropenia refrattaria, piastrinopenia refrattaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uni- o bi-citopenia</li> <li>▪ Blasti assenti o rari (&lt;1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia unilineare ≥10% cellule di 1 linea mieloide</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> <li>▪ Sideroblasti ad anello &lt;15%</li> </ul>
<b>Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemia</li> <li>▪ Assenza di blasti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia eritroide isolata</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> <li>▪ Sideroblasti ad anello ≥15%</li> </ul>
<b>Citopenia refrattaria con displasia multilineare (RCMD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citopenia(e)</li> <li>▪ Blasti assenti o rari (&lt;1%)</li> <li>▪ Non corpi di Auer</li> <li>▪ Monociti &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia in ≥10% delle cellule in 2 o più linee mieloidi</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> <li>▪ Assenza di corpi di Auer</li> <li>▪ Sideroblasti ad anello ±15%</li> </ul>
<b>Anemia refrattaria con eccesso di blasti-1 (RAEB-1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citopenia(e)</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> <li>▪ Non corpi di Auer</li> <li>▪ Monociti &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia uni- o multilineare</li> <li>▪ Blasti 5-9%</li> <li>▪ Assenza di corpi di Auer</li> </ul>
<b>Anemia refrattaria con eccesso di blasti-2 (RAEB-2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citopenia(e)</li> <li>▪ Blasti 5-19%</li> <li>▪ Corpi di Auer ±</li> <li>▪ Monociti &lt;1 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia uni- o multilineare</li> <li>▪ Blasti 10-19%</li> <li>▪ Corpi di Auer ±</li> </ul>
<b>Sindrome mielodisplastica inclassificabile (MDS-U)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citopenie</li> <li>▪ &lt;1% blasti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Displasia in ≤10% delle cellule in 1 o più linee mieloidi + anomalia citogenetica considerata evidenza di SMD</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> </ul>
<b>Sindrome mielodisplastica associata a del(5q) isolata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anemia</li> <li>▪ Blasti assenti o rari (&lt;1%)</li> <li>▪ Conta piastrine normale o aumentata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Megacariociti normali o aumentati con nuclei ipolobati</li> <li>▪ Blasti &lt;5%</li> <li>▪ Assenza di corpi di Auer</li> <li>▪ Anomalia citogenetica del(5q) isolata</li> </ul>

*Tabella 5: classificazione della World Health Organization (WHO) del 2008*

L'importanza prognostica della trasfusione-dipendenza, ha suggerito l'opportunità di elaborare un nuovo score prognostico; nel 2007 nasce il WPSS (WHO classification based prognostic system), che si basa sulla categoria WHO, cariotipo e regime trasfusionale. Questo nuovo score prognostico è dinamico, ed ha dimostrato di poter predire con accuratezza la prognosi in pazienti con SMD in ogni momento del follow up (Tabella 6).

		Punti		
Variabile prognostica	0	1	2	3
Categoria WHO	AR, ARS, 5q-	CRDM	AREB 1	AREB 2
Cariotipo	Normale, -Y, 5q-, 20q-	altre	Complesse $\geq 3$ anomalie del 7	
Fabbisogno trasfusionale	si	regolare		

Rischio	punti
molto basso	0
basso	1
intermedio	2
alto	3-4
molto alto	5-6

Tabella 6: WHO classification based prognostic system (WPSS)

Nel 2012, infine, è stato elaborato su un campione numerico di pazienti davvero significativo (7012) un ulteriore score prognostico, denominato IPSS-R (IPSS rivisitato), che, grazie ad una più precisa valutazione delle alterazioni del cariotipo, meglio definisce la prognosi, in particolare nei soggetti che nel precedente IPSS erano catalogati nella classe di rischio intermedio (tabella 7).

Sottogruppi prognostici citogenetici	Anomalie citogenetiche
Molto buono	-Y, del(11q)
buono	Normale, del(5q), del(12p), del(20q), doppia con del(5q)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q), ogni altra singola o doppia
grave	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppie con -7/del(7q), Complesse: 3 anomalie
Molto grave	Complesse: >3 anomalie

Variabile prognostica	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenetica	Molto buona		buona		Intermediata	grave	Molto grave
Blasti midollo %	<=2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hb	=>10		8-<10	<8			
PLT	=>100	50-<100	<50				
ANC	=>0.8	<0.8					

Categoria di rischio	Punti
Molto basso	<=1.5
basso	>1.5 - 3
Intermediato	>3 - 4.5
alto	>4.5 - 6
Molto alto	>6

Tabella 7: IPSS-R

## Epidemiologia

Le SMD sono prevalentemente malattie dell'età avanzata, con un'incidenza che aumenta con l'età; rare prima dei 50 anni, aumentano progressivamente nei soggetti di età superiore a 60 anni.

In Europa l'incidenza complessiva è di circa 5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per anno, con un'età media alla diagnosi di 70 anni. Nei soggetti di età inferiore a 30 anni è di 0,5 casi per 100.000 anno, mentre oltre i 70 anni di età l'incidenza è di 25 casi per 100.000 abitanti anno. Sono pertanto fra le neoplasie ematologiche più frequenti.

Prevalgono nel sesso maschile, dato questo di cui a tutt'oggi manca un'esauriente spiegazione.

L'incidenza nelle diverse fasce di età non si è modificata negli ultimi anni; le recenti variazioni demografiche nei paesi industrializzati (in Italia più del 20% della popolazione ha un'età superiore ai 65 anni) sono causa di un progressivo incremento della prevalenza di tale patologia.

Nella tabella 8 le caratteristiche demografiche di pazienti di Matera.

N° Pazienti	172
Sesso	M 112 F 60
Età media	76 a
Età range	50-96 a

*Tabella 8: casistica SMD Matera*

## LE CAUSE DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

A parte alcune eccezioni, le cause delle sindromi mielodisplastiche non sono note. In più dell'80% dei casi sono pertanto "primitive" e solo nel 20% circa dei casi sono determinate da causa nota (forma "secondarie"). Le SMD hanno origine da un processo complesso e "multi-step" in cui molti fattori hanno un ruolo. Alla disfunzione della cellula staminale contribuiscono alterazioni dell'apoptosi (la morte cellulare programmata), modificazioni epigenetiche, fattori angiogenetici -stromali, ridotta capacità di riparazione del danno del DNA e sue mutazioni, effetto diretto tossico di fattori ambientali, disfunzione immunitaria. Nelle forme a basso rischio prevale nella patogenesi l'aumentata apoptosi, nelle forme ad alto rischio invece l'apoptosi è soppressa e prevale un'alterata differenziazione. Fattori etiologici noti sono le radiazioni ionizzanti, precedenti chemioterapie, in particolare con farmaci "alchilanti", l'immunosoppressione. L'esposizione a sostanze chimiche ambientali o industriali come il benzene (il cui uso è soggetto a regolamenti rigorosi) o i pesticidi può essere causa di SMD. Alcune professioni sono considerate "a rischio" (imbianchini, minatori, imbalsamatori). Le forme secondarie si manifestano in età più giovane ed hanno una peggiore prognosi.

## I SINTOMI DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

I sintomi sono spesso insidiosi, non sono specifici e sono prevalentemente causati dall'insufficienza midollare; nella fasi precoci si correlano con le citopenie (anemia, leucopenia, piastrinopenia), mentre nelle fasi tardive di malattia possono essere condizionati dall'evoluzione leucemica. A ciò si aggiunga che, per l'età, sono frequenti le comorbidità. Le citopenie possono essere isolate o variamente associarsi (bi-trilineari all'esordio in circa il 60% dei casi). Raramente può essere presente un aumento delle piastrine (trombocitosi), tipico di forme particolari di SMD (es.: sindrome del 5q-), o un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi), come si può realizzare nella leucemia mielomonocitica cronica.

- Anemia: i livelli di emoglobina sono persistentemente bassi. Sintomi di anemia sono stanchezza, astenia, dispnea. Possono emergere clinicamente sintomi di ischemia d'organo latenti. L'anemia è presente in circa il 90% dei casi ed è grave nel 60%.
- Leucopenia, in particolare neutropenia (circa 75% dei casi): sono ridotti di numero i globuli bianchi, in particolare i neutrofili, con conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni. I pazienti possono presentare infezioni cutanee, sinusali, polmonari, del tratto urinario, etc, talora associate a febbre.
- Piastrinopenia, o trombocitopenia (circa 45% dei casi): è ridotto il numero delle piastrine. I pazienti hanno una maggiore tendenza al sanguinamento spontaneo o dopo traumi anche lievi. Tipicamente si manifestano emorragie nasali e sanguinamento delle gengive.

## LA DIAGNOSI

La diagnosi deve essere sospettata, in particolare in un paziente anziano, in presenza di un'anemia normo-macrocitica (con reticolociti normali o ridotti) o di altra citopenia di natura non determinabile, di durata >6 mesi, eventualmente associata ad anomalie morfologiche della serie granulocitaria o delle piastrine. I criteri diagnostici sono riassunti nella Tabella 9. Per la diagnosi necessitano una accurata anamnesi (precedente chemio/radioterapia, esposizione occupazionale, infezioni, sintomi di anemia, emorragie, storia trasfusionale, comorbidità), ricordando che circa 1/3 dei pazienti è asintomatico alla diagnosi, nonché l'esame obiettivo che può evidenziare pallore, emorragie, raramente organomegalie.

<b>Prerequisiti</b>
Citopenia stabile per almeno 6 mesi in una delle seguenti linee cellulari: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hb&lt;11g/dl</li><li>• Neutrofili&lt;1500/<math>\mu</math>L</li><li>• PLT &lt; 100,000/<math>\mu</math>L</li></ul>
Esclusione di ogni altra causa
<b>Criteri decisivi (almeno 1)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Displasia in almeno il 10% di tutte le cellule in 1 delle seguenti linee cellulari nel midollo osseo: eritroide, neutrofili, megacariociti o sideroblasti ad anello &gt; 15% (colorazione di Perls)</li><li>• Blasti midollari dal 5 al 19%</li><li>• Anomalie cromosomiche tipiche</li></ul>
Co-criteri: anomalie del fenotipo, segni molecolari di monoclonalità

Tabella 9: criteri diagnostici di SMD

Per la diagnosi di SMD necessitano:

**ANALISI DEL SANGUE:** emocromo con conta di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine, valutazione dimensionale delle cellule e formula leucocitaria (spesso si riscontra monocitosi), esame dello striscio di sangue periferico per la valutazione morfologica delle cellule; contenuto di ferro nel sangue (Sideremia, Transferrina, Total Iron Binding Capacity TIBC, Ferritina, Recettore Solubile della Transferrina sTfR); livello di eritropoietina (EPO) nel siero (l'eritropoietina è fisiologicamente secreta a livello renale in rapporto al grado di ipossia tessutale e stimola la produzione midollare di eritrociti in rapporto al fabbisogno dell'organismo. Ridotti livelli sierici, inappropriati rispetto al grado di anemia, sono predittivi di risposta al trattamento con eritropoietina ricombinante). E' anche opportuno il dosaggio di vitamina B12, folati sierici ed eritrocitari, poiché la carenza di queste vitamine può causare anemia, più spesso macrocitica, che si associa a caratteri displastici talora non facilmente distinguibili da quelli propri delle SMD.

**ESAME DEL MIDOLLO OSSEO:** se l'analisi del sangue indica che il paziente è anemico, si procede con l'esame midollo osseo che consente di rilevare anomalie morfologiche nelle cellule del midollo (displasie) nonché la presenza di cellule immature (blasti). L'esame del midollo osseo è suddiviso in due parti: un aspirato, ovvero il prelievo di un campione liquido di midollo, ed una biopsia, ovvero il prelievo di una parte ossea del midollo. L'aspirato e la biopsia sono di solito eseguiti contemporaneamente.

L'aspirato midollare è utilizzato anche per l'analisi del cariotipo, finalizzata ad evidenziare anomalie cromosomiche (delezioni, duplicazioni, traslocazioni etc). Le anomalie delle cellule del sangue sono descritte in un referto ematologico, mentre le anomalie cromosomiche sono descritte in un referto citogenetico. Esami del midollo osseo possono essere effettuati periodicamente per valutare la risposta alla terapia o eventuali evoluzioni di tipo leucemico.

La caratterizzazione citogenetica da sangue midollare è un elemento fondamentale per la diagnosi, la stratificazione prognostica ed, in alcuni casi, per l'indirizzo terapeutico dei pazienti con SMD: alla diagnosi circa il 50-70% dei pazienti con SMD presenta delle alterazioni cromosomiche strutturali e/o numeriche. Le più comuni anomalie riscontrabili sono: monosomia-delezione del cromosoma 5, monosomia-delezione del cromosoma 7, trisomia del cromosoma 8, delezione del braccio lungo del cromosoma 20, delezione del braccio corto del cromosoma 17, traslocazioni a carico della banda 23 del cromosoma 11, monosomia del cromosoma Y, anomalie del cromosoma 3. Quando le alterazioni presenti sono superiori a 3, il cariotipo è definito complesso.

Da alcuni anni, inoltre, sono disponibili nuove tecnologie di indagine genomica (SNP-single nucleotide polymorphism-arrays, next-generation sequencing) che hanno evidenziato mutazioni geniche (es TET2, ASXL-1, SF3B1, TP53, etc.) con significato prognostico; i dati sono ancora preliminari ed i costi notevoli, per cui ancora oggi sono indagini riservate alla ricerca e non alla pratica clinica.

Sulle cellule midollari, infine, può essere effettuato anche lo studio del fenotipo cellulare mediante citofluorimetria: utile nella diagnosi di casi dubbi (~30%), quando l'aspirato è insufficiente, il cariotipo è normale, la morfologia non è dirimente. Nella classificazione WHO 2008 anomalie fenotipiche >3 sono indicative di SMD. Può inoltre avere valenza prognostica, predire la risposta ad eritropoietina o azacitidina ed è utile nel monitoraggio della terapia e nella valutazione di eventuale progressione di malattia. E' però ancora necessaria una standardizzazione della metodica.

La **diagnosi differenziale** si pone con altre malattie che si possono associare con displasia midollare e/o citopenie: anemie megaloblastiche (deficit di vitamina B12/folati), infezione da HIV, sostanze tossiche (alcol, metalli pesanti, farmaci), epatopatie croniche, citopenie autoimmuni, recente terapia con citostatici, anemia da malattia cronica o in corso di ipotiroidismo, neoplasie non ematologiche, altre emopatie (anemia aplastica, mielofibrosi, leucemie acute).

Sono possibili **forme atipiche**, in particolare SMD con ipoplasia midollare (cellularità midollare <30%, 20% se età >60 anni) o con mielofibrosi. L'eterogeneità clinica e morfologica delle SMD rende la diagnosi talora

problematica: alcuni parametri di valutazione (in particolare l'esame morfologico delle cellule) sono soggettivi e spesso la diagnosi è di esclusione. La disponibilità di nuove terapie impone però una diagnosi corretta.

---

## Le domande più frequenti del paziente in fase di diagnosi

### **E' sempre necessario l'esame dell'aspirato midollare?**

L'aspirato deve essere eseguito sempre, quando possibile, poiché la diagnosi è morfologica. Negli anziani una anemia macrocitica deve essere sempre correttamente diagnosticata perché spesso facilmente correggibile (carenze vitaminiche). Può essere evitato solo quando la diagnosi non modifica il management clinico.

### **E' rischioso l'esame del midollo osseo?**

Come tutte le procedure invasive può essere causa di infezione, ecchimosi e dolore. Tuttavia, le infezioni sono molto improbabili se le procedure vengono eseguite con tecnica corretta ed in condizioni di asepsi. Il dolore è generalmente di modesta entità poiché l'esame viene eseguito in anestesia locale.

### **Qual è la procedura per l'esame del midollo osseo?**

L'esame viene effettuato ambulatoriamente e di solito dura circa venti minuti. Il paziente viene fatto adagiare sul lettino in pronazione. Il medico dopo aver disinfettato la cute, inietta un anestetico locale in cute, sottocute e periostio (in corrispondenza della spina iliaca posteriore superiore, ovvero nell'anca). Quando il periostio è ben anestetizzato si procede con l'inserimento di un altro ago per aspirare la parte liquida del midollo (pochi millilitri di sangue midollare). Infine viene inserito un altro ago, più grosso, per ottenere un piccolo campione di osso per l'esame istologico (biopsia osteomidollare). Alla fine dell'esame, dato che il taglio cutaneo per le procedure è di solito molto piccolo, non sono necessarie suture: è sufficiente una medicazione. In alcuni pazienti può apparire un'ecchimosi o un gonfiore sottocutaneo, specialmente se il conteggio delle piastrine è basso.

### **E' sempre necessaria la biopsia osteomidollare?**

Si associa all'aspirato: fornisce informazioni su cellularità, fibrosi, ed architettura midollare: ha valenza diagnostica e prognostica.

### **E' sempre necessaria la citogenetica?**

Si associa all'aspirato: utile per la diagnosi è necessaria per la prognosi ed il monitoraggio della possibile progressione in leucemia acuta. E' da preferire l'indagine citogenetica con metodo tradizionale su almeno 20 metafasi, che valuta il numero di cromosomi e la presenza di anomalie strutturali; se possibile, si può utilizzare la metodica FISH (fluorescence in situ hybridization), più sensibile, particolarmente utile quando il numero di mitosi è basso.

## TERAPIA

Negli ultimi anni sono stati realizzati notevoli progressi nella cura, grazie anche alla disponibilità di nuovi farmaci. La scelta terapeutica dipende dai sintomi, dalle caratteristiche del paziente (età) e della malattia (valutati con gli score prognostici IPSS e WPSS) nonché dalla presenza di eventuali patologie concomitanti. Obiettivo del trattamento è la correzione dell'anemia, il controllo delle infezioni e delle emorragie, il miglioramento della qualità della vita e, possibilmente, il prolungamento della sopravvivenza.

L'approccio iniziale consiste in un periodo di osservazione, durante il quale potranno essere eventualmente eseguiti ulteriori accertamenti diagnostici, in particolare nei soggetti in cui la diagnosi risulta incerta; il trattamento è necessario in presenza di citopenie sintomatiche, clinicamente rilevanti. Le strategie terapeutiche si differenziano in base alla stratificazione prognostica: i pazienti a basso rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide (IPSS basso, intermedio I, WPSS molto basso, basso, intermedio) sono generalmente candidati a trattamenti di supporto per la correzione della citopenia periferica. Viceversa, i pazienti ad alto rischio (IPSS intermedio II, alto, WPSS alto, molto alto) sono candidati ad un trattamento specifico, modulato in base all'età ed alle condizioni generali (vedi Tabella 10).

- **TERAPIA DI SUPPORTO:** è una terapia sintomatica che mira a correggere il sintomo correlato all'insufficienza midollare. Le trasfusioni di emazie concentrate sono indicate per il trattamento dell'anemia, mentre le trasfusioni di concentrati piastrinici sono utilizzate in caso di grave piastrinopenia sintomatica. Per correggere l'anemia ( $Hb < 10g/dl$ ) è indicato l'uso di fattori di crescita eritrocitari (eritropoietina) che risultano in particolare efficaci in presenza di livelli sierici basali di  $Epo < 500 IU/l$ . Gli antibiotici sono utili per la profilassi ed il trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici. Parte integrante della terapia di supporto è la ferrochelazione, che ha lo scopo di ridurre il sovraccarico di ferro derivante dalle molteplici trasfusioni cui sono sottoposti i pazienti affetti da SMD e che può causare seri danni a diversi organi come il cuore ed il fegato. La terapia ferrochelante è indicata nei pazienti politrasfusi con sufficiente aspettativa di vita, dopo aver effettuato 20-30 trasfusioni di emazie concentrate: disponibile un tempo solo per via infusione (es. Deferoxamina), oggi può essere effettuata anche mediante l'assunzione di farmaci per via orale (es. Deferasirox) che sono molto efficaci nel ridurre i livelli sierici di ferritina, espressione del sovraccarico di ferro nei tessuti dell'organismo.
- **TERAPIA CON IMMUNOMODULANTI:** Talidomide e Lenalidomide si sono dimostrati utili nel trattamento delle SMD. In particolare, la Lenalidomide è attualmente il farmaco di scelta per la sindrome mielodisplastica con delezione del braccio lungo del cromosoma 5.
- **TERAPIA CON FARMACI DEMETILANTI:** l'evidenza che le modificazioni epigenetiche riscontrate nelle SMD sono potenzialmente reversibili, ha aperto la strada per l'utilizzo nella terapia dei farmaci demetilanti (Decitabina e Azacitidina). In studi clinici l'azacitidina, unico di questa categoria approvato nell'Unione Europea, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza. Entrambi i farmaci sono attualmente approvati dalla FDA (negli USA) per le SMD di ogni rischio e sono particolarmente indicati per i pazienti con SMD ad alto rischio non candidabili a trapianto allogenico o candidabili, in attesa della disponibilità di un donatore. Nei soggetti a basso rischio questa terapia è proponibile se è presente resistenza ai precedenti trattamenti.
- **TERAPIA CON IMMUNOSOPPRESSORI:** in considerazione dell'elevata incidenza di anomalie immunologiche nei pazienti affetti da SMD, è stata postulata una eziopatogenesi autoimmune, da cui il razionale per l'utilizzo di farmaci immunosoppressori (Ciclosporina, siero antilinfocitario). Tale terapia è

proponibile nei soggetti a basso rischio, di età <60 anni, con midollo ipoplastico, assenza di anomalie citogenetiche e presenza dell'antigene HLA-DRB1-15.

- **CHEMIOTERAPIA INTENSIVA** (COME NELLE LMA): proponibile nei soggetti di età <65 anni, ad alto rischio (blastosi midollare >10%), in particolare se refrattari agli ipometilanti. Tale approccio è attualmente riservato agli studi clinici.
- **TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE** (CSE): trova indicazione nei pazienti giovani (età <65 anni) affetti da SMD a rischio intermedio-2 o alto secondo IPSS, in particolare se disponibile un donatore HLA-compatibile. Non è ancora noto se necessario, o meno, un trattamento chemioterapico di induzione prima del trapianto. L'opzione trapiantologica può essere valutata anche nei soggetti a basso rischio, giovani, trasfusione-dipendenti, con anomalie citogenetiche o blastosi midollare >5%.
- **NUOVI FARMACI**: sono attualmente in fase di sperimentazione molti nuovi farmaci, da soli o in combinazione: inibitori delle istone deacetilasi (ac. valproico, vorinostat, panobinostat, romidepsin), agenti stimolanti la megacariocitopoiesi (romiplostin, eltrombopag), inibitori delle farnesil trasferasi (tipifarnib, lonafarnib), inibitori delle tirosin-chinasi (erlotinib), anti-TNF (etanercept), antagonisti del recettore per l'activina (sotatercept). In particolare, alcuni di questi si sono dimostrati promettenti nel trattamento delle SMD ad alto rischio.

<b>SMD BASSO RISCHIO</b>		
Citopenia	Caratteristiche cliniche	Terapia di 1 linea
anemia	5q-	lenalidomide
	No 5q-, sEPO<500	EPO±G-CSF
	No 5q-, sEPO>500	immunosoppressione
Altre citopenie		Non stabilita: osservazione, fattori di crescita, demetilanti proponibili

<b>SMD ALTO RISCHIO</b>	
Candidabile a trapianto di midollo?	Terapia
SI	Procedere a trapianto: chemioterapia o demetilanti come "ponte" al trapianto
NO	Azacitidina, decitabina

La terapia di supporto è proponibile a tutti i pazienti.

*Tabella 10: la terapia standard per le SMD*

## Le domande più frequenti del paziente in trattamento

### **Esistono diverse alternative terapeutiche? Come viene effettuata la scelta fra le diverse opzioni?**

I notevoli progressi della ricerca sulle SMD hanno consentito di accedere a diverse opzioni terapeutiche, valutate sulla base delle caratteristiche del paziente e della malattia (score prognostici).

### **Mi è stato proposto di partecipare a una sperimentazione clinica, di che cosa si tratta?**

Le sperimentazioni cliniche sono studi effettuati seguendo una prassi indicata nel “protocollo”, allo scopo di testare l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo farmaco oppure di confrontare fra di loro diversi trattamenti esistenti. Si tratta di farmaci sperimentali già testati in laboratorio. I pazienti arruolati nello studio vengono monitorati attentamente ed in presenza di effetti collaterali viene sospesa la terapia. Le informazioni raccolte nel corso dello studio vengono analizzate da ricercatori esperti e contribuiscono a migliorare le possibilità di cura o la qualità di vita dei pazienti con MDS.

### **Dovrò essere ricoverato?**

Grazie ai notevoli progressi, la maggior parte delle terapie possono essere somministrate in regime di Day Hospital (es.: azacitidina somministrata per via sc) o essere assunte a domicilio per via orale (es.: lenalidomide, antibiotici, deferasirox etc.) o per via sc (es: eritropoietina). La terapia trasfusionale viene in genere praticata in DH: il ricovero ordinario è riservato alle gravi complicanze (es.: infezioni), alle chemioterapie intensive ed al trapianto di midollo.

### **Potrò continuare a lavorare e fare attività fisica?**

La possibilità di continuare a lavorare non è solo un'esigenza economica, ma anche psicologica, al fine mantenere la propria indipendenza, interessi e contatti sociali. In corso di terapia sono sconsigliate solo le attività che comportano un elevato impegno fisico (es. lavori manuali ) o la permanenza in ambienti affollati (per l'aumentato rischio infettivo).

## COSA OFFRE L'EMATOLOGIA DI MATERA AI PAZIENTI?

L'Unità Operativa Complessa (UOC) di Ematologia dell'Ospedale "Madonna delle Grazie" di Matera, unica nella provincia e nella ASM, effettua attività di diagnosi e cura dei pazienti affetti da patologie onco-ematologiche (linfomi, mielomi, leucemie acute e croniche) nonché ematologiche (anemie, piastrinopenie, coagulopatie), in regime di ricovero ordinario, Day-Hospital ed ambulatorio. Alla UOC di Ematologia è annesso il DH per le talassemie. Sono praticate chemioterapie, terapie di supporto (emotrasfusioni) e terapie innovative, secondo protocolli nazionali ed internazionali. Missione della UO di Ematologia è la cura e l'assistenza dei pazienti affetti da malattie ematologiche in tutta la loro storia clinica, offrendo la facoltà di accedere a tutti i processi specialistici (attività ambulatoriali, Day-Hospital, ricoveri ordinari), con la garanzia della continuità assistenziale in tutte le fasi di cura della malattia. L'Unità Operativa dispone, grazie al contributo dell'AIL di Matera, di un proprio laboratorio dotato della strumentazione necessaria alla diagnostica cito-morfologica delle malattie del sangue. In collaborazione con il laboratorio X-Life, è in corso di valutazione nella nostra UO una nuova metodica sperimentale per la valutazione delle delezioni ed amplificazioni cromosomiche delle SMD, denominata MLPA (MULTIPLEX LIGATION-DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION). L'attività di consulenza è fornita per tutte le Unità Operative degli Ospedali della ASM.

### **Dove si trova**

L'Ambulatorio di Ematologia è ubicato al piano 0, corpo B, del Presidio Ospedaliero "Madonna delle Grazie" di Matera; il DH al piano 2, corpo B, mentre la degenza ordinaria è allocata nell'ambito dell'ASI (Area Specialistica Integrata) in prossimità del DH. In tale settore sono disponibili n° 4 stanze singole per isolamento.

Telefoni:

0835 253032 (DH);

0835 252337 (ambulatorio);

0835 252317 (ASI)

FAX: 0835253435

### **Modalità di accesso per l'ambulatorio:**

Gli appuntamenti sono programmati chiamando il Centro Unico Prenotazioni (C.U.P.) al numero 848 8221 821 (da telefono fisso) oppure al numero 0971 471373 (da cellulare). Per effettuare le visite è necessario essere muniti di impegnativa del medico curante. L'ambulatorio è aperto dal lunedì al venerdì dalle ore 10,30 alle ore 14, salvo diversa disposizione, che viene mensilmente comunicata. Sono possibili lievi variazioni di orario in conseguenza di eventuali emergenze che possono determinarsi nell'attività ordinaria di reparto.

**Le prime visite** sono effettuate dalle 12.00 alle 14.00 dal lunedì al venerdì.

**Controlli:** i pazienti con necessità di controlli più ravvicinati sono prenotati direttamente dal medico ematologo che ha effettuato l'ultimo controllo.

**Controlli a lungo termine:** i pazienti con controlli a lungo termine, possono prenotarsi direttamente presso il CUP con le modalità già descritte.

### **URGENZE**

Se l'urgenza è "differibile" il paziente dovrà prenotare la visita recandosi con la documentazione c/o il DH/Ambulatorio di Ematologia, dalle h 9,00 alle h 13,00, dal lunedì al venerdì; la visita sarà effettuata entro le 72h lavorative successive al momento della richiesta.

Se non differibile il paziente dovrà presentarsi c/o il PRONTO SOCCORSO; verrà quindi inviato c/o il DH/Reparto per consulenza. Lo specialista ematologo valuterà la necessità e l'opportunità di un ricovero in regime ordinario, di un ricovero in DH o di una successiva visita di controllo c/o l'ambulatorio di Ematologia.

### **Modalità di accesso per il DH:**

Il ricovero in DH è programmato esclusivamente dai medici di reparto. Il DH è operativo dal lunedì al venerdì dalle ore 8 alle ore 14.

### **Modalità di accesso per il ricovero ordinario:**

Viene disposto dal medico di reparto o dal medico di Pronto Soccorso.

Operatori della struttura (DH Ematologia e ambulatorio)	Funzioni
Dott. Alberto Fragasso	Dirigente Medico Responsabile
Dott.ssa Clara Mannarella	Dirigente Medico
Dott.ssa Angela Ciancio	Dirigente Medico
Sig.ra F. Gilda Colucci	Coordinatrice
Sig.ra assunta Lofiego	Infermiera professionale DH
Sig.ra Donata Natrella	Infermiera professionale DH
Sig.ra Chiara Spinelli	Infermiera professionale ambulatorio

## RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

L'attuazione del PDTA prevede la definizione del paziente eleggibile (ingresso), la diagnosi, il trattamento, l'uscita dal percorso.

Il MMG, che conosce bene il paziente, i suoi trascorsi anamnestici e le comorbidità esistenti, in caso di sospetto diagnostico di una sindrome mielodisplastica, mediante un'attenta interpretazione dei dati emometrici, potrà decidere se e quando indirizzare il paziente presso una struttura specialistica ematologica. L'anemia del paziente con mielodisplasia, in genere, è tendenzialmente normocitica o lievemente macrocitica. L'anemia può essere isolata, ma più frequentemente si associa alla piastrinopenia e alla leucopenia. La presenza simultanea di due o tre tipi di citopenie fa aumentare la probabilità che si tratti di una sindrome mielodisplastica. Un elemento diagnostico molto importante è la lenta e progressiva accentuazione delle citopenie. Per quanto già detto, un paziente che ha subito un trattamento chemioterapico o radioterapico a causa di una pregressa neoplasia deve essere seguito attentamente ed opportunamente indagato se presenta una citopenia persistente anche di lieve entità.

Il MMG, indirizza il paziente alla Struttura di Ematologia per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, con la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un followup.

Nel corso della malattia, il paziente eleggibile viene seguito in modo attivo dal proprio MMG (in carico), che attraverso la prescrizione degli esami di follow-up, garantisce il raggiungimento ed il mantenimento degli obiettivi stabiliti dall'ematologo. Nei pazienti con malattia avanzata, è fondamentale il pronto riconoscimento delle complicanze che possono rappresentare un reale ed immediato pericolo per la vita del paziente. Esse vanno valutate in relazione all'età ed alla presenza di patologie concomitanti o condizioni iatrogene: frequenza e gravità delle infezioni e degli episodi emorragici, compromissione cardio-respiratoria, diabete, epatopatia, trattamenti citoriduttivi o immunosoppressivi, uso prolungato di steroidi, sovraccarico di ferro. La stretta e consapevole cooperazione tra medicina territoriale e struttura specialistica ospedaliera è pertanto fondamentale al fine di operare una scelta ponderata degli interventi terapeutici da adottare caso per caso, volti alla riduzione delle complicanze ed al miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

## COMPITI DEI MMG E DELLE STRUTTURE EMATOLOGICHE

Si riportano di seguito i compiti delle professionalità coinvolte nella gestione integrata del paziente ematologico:

I MMG, che coordinano gli interventi terapeutici a livello territoriale, devono:

- ▣ identificare la popolazione a rischio di anemia tra i propri assistiti;
- ▣ effettuare la diagnosi precoce;
- ▣ prendere in carico i pazienti in collaborazione con la Struttura Ematologica e condividere il Piano di Cura;
- ▣ effettuare interventi di educazione Sanitaria e counselling , volti tra l'altro all'adozione di stili di vita corretti.

Le strutture specialistiche devono:

- ▣ effettuare l'inquadramento diagnostico
- ▣ impostare il trattamento terapeutico personalizzato
- ▣ garantire la presa in carico il paziente
- ▣ coordinare le diverse attività dei pazienti con complicanze;
- ▣ valutare periodicamente il paziente ematologico per il buon controllo della malattia e delle complicanze
- ▣ raccogliere i dati clinici dei propri assistiti;
- ▣ effettuare attività di aggiornamento in campo ematologico indirizzata ai MMG;
- ▣ assistere i pazienti in forma diretta nel corso di particolari sperimentazioni, sia di tipo interventistico sia di tipo terapeutico-farmacologico (cfr. LR n.9/2010).

## LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI

L'AIL (Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi e Mieloma) è una ONLUS (Organizzazione non lucrativa di utilità sociale) che opera sul territorio nazionale da oltre 40 anni ed attualmente conta sull'impegno di 82 sezioni autonome con competenza provinciale.

La Sezione provinciale AIL di Matera si è costituita il 7 ottobre 1998 per volere di un gruppo di persone che, attraverso l'esperienza diretta o indiretta con la patologia oncoematologica, ha deciso di dedicare una parte importante della propria vita all'aiuto volontario e gratuito ai malati ematologici, nella convinzione che le malattie del sangue possano diventare sempre guaribili. Nella sezione sono presenti gli organi statutari previsti dall'AIL nazionale.

Il Consiglio di Amministrazione è composto da nove Consiglieri e l'Assemblea conta 40 Soci.

L'attuale Consiglio d'Amministrazione è composto da: A. Stella (Presidente), R. D'Onofrio e G. Muscas (Vice-Presidenti), A. Lofiego, C. Mannarella, F. Maragno, S. Pellegrini, C. Spinelli (Consiglieri). Presidente Comitato Scientifico: A. Fragasso. Segretaria: Sig. Filomena Venezia. Presidente onorario: dott. Giovanni Cafarelli.

La Sezione opera sul territorio provinciale e utilizza i fondi che raccoglie, soprattutto durante le manifestazioni nazionali AIL della vendita delle "Stelle di Natale" e delle "Uova di Pasqua", a favore dei malati ematologici della Provincia di Matera. Le somme raccolte sono utilizzate per l'acquisto di tecnologia per l'Unità Operativa di Ematologia dell'Ospedale "Madonna delle Grazie", per il sostegno ai malati ematologici bisognosi, per il trasporto di pazienti dal proprio domicilio al DH di Ematologia, per esami clinici effettuati presso i più qualificati laboratori nazionali, per l'aggiornamento professionale del personale sanitario e per il sostegno alla ricerca.



The screenshot shows the website for the Associazione Italiana contro le Leucemie - Linfomi e Mieloma (AIL) ONLUS, specifically the Matera section. The page features a navigation menu with links for HOME PAGE, CHI SIAMO, ATTIVITA', DOCUMENTI, and CONTATTI. The main content area is titled 'CONTATTI' and contains an 'AVVISO' (Notice) section. The notice provides the following information:

- Sede:** Via Gramsci 25/bis
- Sede operativa:** presso Ospedale "Madonna delle Grazie" di Matera nella stanza n. 48 (situata a pianoterra sul lato destro della hall d'ingresso). La sede operativa funzionerà dalle ore 10:00 alle 12:00 nei giorni di lunedì, mercoledì e venerdì.
- Tel.:** 0835/253253; 3343464760
- fax:** 0835/253435

Sede: Via Gramsci 25/bis Matera

Sede operativa: Ospedale "Madonna delle Grazie" di Matera nella stanza n. 48 (situata a pianoterra sul lato destro della Hall d'ingresso).

Orario: dalle ore 10:00 alle 12:00 nei giorni di lunedì, mercoledì e venerdì.

Tel: 0835/253253; 334.3464760 - Fax: 0835/253435

e-mail: ail.matera@ail.it

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):504-15
2. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, Raza A, Levine RL, Neuberg D, Ebert BL. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2496-506.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes *Br J Haematol*. 1982 Jun;51(2):189-99.
4. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *World Health Organization Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
5. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009 May;94(5):602-6.
6. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-232. .
7. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilief D, Habr D, Domokos G, Roubert B, Rose C; EPIC study investigators. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res*. 2010 Sep;34(9):1143-50.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2089 (erratum in *Blood*. 1998;91:1100).
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
10. Hasse D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2008;87:515-526.
11. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997;99:344-351.
12. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89:67-71.
13. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandiet F, al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original international prognostic scoring system. *Cancer*. 2008;113:1351-1361.
14. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(8):597-609.

15. List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, Rimsza L, Heaton R, Knight R, Zeldis JB. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):549-57.
16. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, Travaglino E, Invernizzi R, Pascutto C, Lazzarino M, Germing U, Cazzola M. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011 Oct;96(10):1433-40.
17. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Version 2.2013.
19. Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, Haferlach C, Maciejewski JP, Park S, Solé F, van de Loosdrecht AA, Haase D. Update on developments in the diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop. *Leuk Res*. 2012 Mar;36(3):264-70.
20. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res*. 2010 Dec;34(12):1576-88.
21. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, Haferlach T, Haase D, Kolb HJ, Krieger O, Loken M, van de Loosdrecht A, Ogata K, Orfao A, Pfeilstöcker M, Rüter B, Sperr WR, Stauder R, Wells DA. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res*. 2007 Jun;31(6):727-36.
22. Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia*. 2012 Jul;26(7):1730-41.