



ematos

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DIVULGAZIONE MEDICA DELL'ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

OTTOBRE 2010 • numero 015 • anno VI

Periodico di A.M.S. onlus Divisione di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca'Granda • Milano

www.ams-onlus.org

SPED. IN ABB. POST. D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N. 46) ART. 1 COMMA 2 DCB MILANO

numero speciale/special issue

Macroglobulinemia di Waldenström

Waldenström's Macroglobulinemia

015

dedicato al paziente

il ruolo delle medicine "non convenzionali"

storia

1642, l'alba dell'ematologia



A.M.S.

ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

Per la promozione della ricerca e per il progresso
nel trattamento delle leucemie e delle altre malattie del sangue

ONLUS D.L. 04/12/97 n. 460/97 art. 10 comma 8

Iscritta al Registro Generale del Volontariato

n. 703/2806 - Sezione A - Sociale

Anche nella dichiarazione dei redditi dell'anno 2010

SOSTIENICI CON IL 5 X MILLE

Se hai un reddito imponibile, puoi aiutarci senza che ciò ti costi un euro.

Il 5 per mille è una parte delle imposte che devi comunque pagare. Oggi puoi decidere di donarlo all'

A.M.S. - ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE - ONLUS

Divisione di Ematologia - Ospedale Ca' Granda - Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano

che dal 1998 si occupa di migliorare le possibilità di guarigione e la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie del sangue e del sistema linfatico (leucemie, linfomi, mielosi, anemie, malattie emorragiche, malattie trombotiche).

Il 5 per mille funziona in modo simile all'8 per mille.

Basta mettere una firma nella sezione apposita, come sotto indicato, della
dichiarazione dei redditi 2009
indicando il numero di codice fiscale dell'Associazione Malattie del Sangue

97225150156

**Importante: se non metti la firma, la cifra verrà comunque prelevata
dall'Agenzia delle Entrate, e sarà destinata ad altri usi.**

TI CHIEDIAMO DI AIUTARCI DESTINANDOLA A NOI

SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale, delle associazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett a), del D.Lgs. n. 460 del 1997 e delle fondazioni nazionali di carattere culturale

FIRMA

X

Codice fiscale del beneficiario (eventuale)

97225150156

Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e della università

FIRMA

Codice fiscale del beneficiario (eventuale)

Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria

FIRMA

Codice fiscale del beneficiario (eventuale)



A.M.S. onlus
 Ospedale Niguarda
 Ca' Granda
 Piazza Ospedale Maggiore 3
 20162 – Milano
Cod. Fiscale: 97225150156
telefono: 02.6444-2668
telefono e fax: 02.6425-891

Redazione Ematos
 ematos@ams-onlus.org
Ufficio stampa
 ufficiostampa@ams-onlus.org
Segreteria
 segreteria@ams-onlus.org

www.ams-onlus.org

Direttore Responsabile:
 Michele Nichelatti

Direttore Scientifico:
 Enrica Morra

Redazione:
 Silvia Cantoni
 Francesco Baudo
 Antonino Greco
 Giuliana Muti
 Anna Maria Nosari
 Alessandra Trojani

Grafica e impaginazione:
 Andrea Albanese

Foto:
 istockphoto.com

Stampa:
Maingraf srl
 Vicolo Ticino, 9 - 20091 Bresso (Mi)
 www.maingraf.it

Editore:
 AMS – Associazione Malattie
 del Sangue ONLUS
 Registro periodici
 del Tribunale di Milano
 n.646 del 17 novembre 2003
 Rivista periodica pubblicata da
 A.M.S. onlus
 Stampata in Italia - 30/07/2005
 Copyright©2005 by A.M.S.
 Piazza Ospedale Maggiore 3
 20162 – Milano
 Sped.in Abb.Post. D.L. 353/2003 (conv.in
 L.27/02/2004 n.46) Art. 1 comma 2 DCB Milano

**2 editoriale/6 °Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström, Venezia, Italia
 progressi delle nostre conoscenze nella biologia e nella terapia
 della Macroglobulinemia di Waldenström**

advancing our understanding of the biology and treatment of Waldenström's Macroglobulinemia
 di Steven P. Treon

dossier **Macroglobulinemia di Waldenström**
 Waldenström's Macroglobulinemia

pag. 7-17

7 la storia della macroglobulinemia di Waldenström
 the history of Waldenström macroglobulinemia

di Marzia Varettoni

**8 Jan Waldenström: un maestro della
 medicina ed ematologia**

Jan Waldenström: a master in medicine and hematology
 di Giampaolo Merlini

**10 individuati nuovi geni
 e meccanismi biologici**

identification of new genes and biological pathways
 di Alessandra Trojani

**12 progresso e innovazione
 nella ricerca sul Waldenström**

advances and innovation in the Waldenström's disease research
 di Aldo M. Roccaro

**14 aspetti clinici
 della macroglobulinemia di Waldenström**

clinical aspects of Waldenström's Macroglobulinemia
 di Alessandra Tedeschi

16 intervista al paziente

di Paola D'Amico

**4 dedicato al paziente
 medicine "non convenzionali"
 che ruolo hanno nella storia clinica
 del paziente oncoematologico?**

di Giuliana Muti

rubriche

**5 storia dell'ematologia
 1642, l'alba dell'ematologia**

di Antonino Greco

**18 lavori in corso
 contro la leucemia mieloide acuta
 giochiamo "a bocce" con i blasti**

di Mauro Turrini

AMS news

- Camminata del sorriso
- A.M.S. incontra la scuola elementare Ruffini di Milano
- Daniele: piccolo grande uomo, grandissimo cuore
- Cena del 7 Maggio, la tradizione continua



di Steven P. Treon

Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School,
Boston, MA, USA



6° Workshop Internazionale progressi delle nostre della Macroglobuline

Il 6° Workshop Internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström (IWWM6) si terrà **dal 6 al 10 ottobre 2010 a Venezia**. L'incontro è stato organizzato insieme ai dottori **Enrica Morra** (Ospedale Niguarda, Milano) e **Giampaolo Merlini** (Università di Pavia). Durante il meeting, della durata di quattro giorni, **oltre 90 relatori e giovani ricercatori vincitori del premio "Young Investigator Award"**, presenteranno i più recenti risultati delle loro ricerche nell'ambito della genetica, della patogenesi e del trattamento della **Macroglobulinemia di Waldenström (WM)**.

La WM è un tumore maligno delle cellule linfoidi B che coinvolge prevalentemente il midollo osseo e comporta la secrezione di una proteina monoclonale IgM. Questa condizione è considerata corrispondente al linfoma linfoplasmacitico (LPL) nella definizione delle classificazioni Revised European American Lymphoma (REAL) e World Health Organization (WHO). La maggior parte dei LPL sono WM, con meno del 5% dei casi costituiti da LPL con IgA, IgG e casi non secernenti proteine monoclonali. La prima descrizione della WM è stata fatta dal Dr Jan Waldenström nel 1944, e riportata in Acta Medica Scandinavica (Figura 1). Mentre sono stati fatti importanti progressi nella conoscenza delle predisposizioni genetiche alla WM, le basi molecolari della WM sono ancora da chiarire. Nuove osservazioni presentate al IWWM6 possono fornire importanti elementi di comprensione delle basi molecolari della WM. Quanto all'origine cellulare della WM, si è a lungo pensato che la malattia derivasse da una cellula B-memoria esprimente CD27. All'IWWM5 Sahota e collaboratori del Regno Unito hanno presentato dati che indicavano come in alcuni pazienti con WM i geni VH delle immunoglobuline rimanevano non mutati, dato che contraddice l'origine del WM da cellule B-memoria. Inoltre, in accordo con questa ipotesi, sono state trovate cellule maligne di WM all'interno di frazioni CD27-negative. Questi studi suggeriscono differenti vie di origine per la WM, e al IWWM6 saranno presentati gli aggiornamenti di diversi gruppi con approfondimenti sulla patogenesi del WM.

L'incidenza della WM è più alta tra i Caucasic, mentre i soggetti di origine africana rappresentano solo il 5% dei casi. I fattori genetici sembrano avere un ruolo importante nella patogenesi della WM. I pazienti con WM hanno una probabilità fino al 20% di avere un parente di primo grado sia con WM, sia con un'altra malattia delle cellule B. A supporto dell'esistenza di una predisposizione genetica per alcuni pazienti con WM, c'è l'osservazione di una maggior incidenza di gammopatia monoclonale (prevalentemente IgM) tra parenti di primo e secondo grado di pazienti con WM, nelle cui famiglie sono stati segnalati casi ricorrenti di WM. Il ruolo di fattori ambientali nella WM resta ancora da chiarire. Un ruolo eziologico per l'infezione del virus dell'epatite C (HCV) è stato suggerito da alcuni studi, ma smentito da altri, e può essere associato ai pazienti che presentano concomitante crioglobulinemia mista (tipo II).

Diversamente dalla maggior parte dei linfomi indolenti,

6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Venice, Italy advancing our understanding of the biology and treatment of Waldenström's Macroglobulinemia

The 6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM6) will be held on October 6-10, 2010 in Venice, Italy. The meeting is being co-organized with Dr. Enrica Morra (Niguarda Hospital, Milan, Italy) and Dr. Giampaolo Merlini (University of Pavia, Pavia, Italy). During the four day meeting, over 90 invited speakers and young investigator award recipients will present their latest findings on the genetic basis, pathogenesis, and treatment of Waldenström's Macroglobulinemia (WM).

WM is a B-cell malignancy which predominantly involves the bone marrow and secretes a monoclonal IgM protein. This condition is considered to correspond to the lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) as defined by the Revised European American Lymphoma (REAL) and World Health Organization classification systems. Most cases of LPL are WM, with less than 5% of cases made up of IgA, IgG and non-secreting LPL. The first description of WM was made by Dr. Jan Waldenström in 1944, and reported in Acta Medica Scandinavica (Figure 1).

While there has been important progress into clarifying predispositions to WM, the molecular basis for WM con-

splenomegalia e linfadenopatia sono sintomi di rilievo solo in una minoranza di pazienti WM (<15%). La morbilità associata alla WM è causata dalla concomitanza di due eventi principali: l'infiltrazione tissutale delle cellule neoplastiche e la IgM monoclonale prodotta dalle cellule WM. Una delle manifestazioni più importanti delle IgM prodotte dalle cellule WM è l'iperviscosità sintomatica. Le manifestazioni cliniche sono legate a disturbi circolatori, che possono essere rilevati soprattutto con oftalmoscopia, che mostra vasi retinici dilatati e tortuosi, emorragie ed edema delle papille (Figura 2). Solitamente i sintomi si verificano quando la concentrazione di IgM monoclonali è superiore a 50 g/L, o quando la viscosità sierica è > 4.0 centipoises (cp), ma esiste una grande variabilità individuale.

Fino al 20% dei pazienti con WM le IgM monoclonali possono comportarsi come una crioglobulina (tipo I). La crioprecipitazione è principalmente dipendente dalla concentrazione di IgM monoclonali; per questo motivo plasmaferesi o plasma exchange sono usualmente efficaci in questa condizione. I sintomi derivano dalla compromissione del flusso sanguigno nei vasi di piccolo calibro e comprendono il fenomeno di Raynaud, l'acrocirosi (Figura 3), così come la necrosi delle regioni più esposte al freddo (cioè la punta del naso, orecchie, dita di mani e piedi), e come le ulcere malleolari, la porpora e l'orticaria da freddo. Le manifestazioni renali possono verificarsi, ma sono meno frequenti. L'IgM monoclonale può esercitare il suo effetto patologico mediante il riconoscimento specifico di antigeni autologhi, i più importanti dei quali sono componenti dei nervi, inducendo in questo caso neuropatie invalidanti.

La storia clinica del paziente spesso mette in evidenza importanti caratteristiche della malattia, dà informazioni su predisposizioni, morbilità associate, indicazioni al trattamento e al tipo di terapia. Molto spesso i pazienti sono asintomatici al momento della diagnosi e l'osservazione clinica, che può durare anche decenni, rappresenta la strategia più idonea da adottare prima che si renda necessaria il trattamento. Ascoltando il suggerimento di Jan Waldenström, "let well do", l'identificazione di questi pazienti è importante.

L'inizio della terapia è appropriato nei pazienti con livello di emoglobina <10g/dL correlato alla malattia, conta piastrinica <100x10⁹/L, malattia bulky o organomegalia, iperviscosità sintomatica da moderata a severa; anche pazienti con neuropatia periferica progressiva correlata alla malattia, amiloidosi sintomatica, crioglobulinemia, o malattia da agglutinine fredde dovrebbero essere valutati per terapia. L'inizio di una terapia non dovrebbe basarsi sui livelli serici di proteina monoclonale di per sé, ed i pazienti asintomatici dovrebbero essere tenuti in osservazione. Pazienti asintomatici con un basso livello di B2-microglobulina (<3 g/L) e un livello di emoglobina >12 g/dL possono avere un decorso indolente e un lungo periodo senza bisogno di terapia anche se il livello della loro proteina monoclonale supera i 30 g/L. L'identificazione del paziente asintomatico è importante, e si preferisce per questi casi una frequente osservazione piuttosto che una terapia.

Mentre resta da definire un preciso algoritmo terapeutico per la terapia della WM, gli esperti del consensus panel durante la precedente sessione del IWWM hanno formulato raccomandazioni, sia per la terapia in prima linea, sia per la terapia di salvataggio della WM, basate sulle migliori evidenze dei trial clinici disponibili. Tra le op-

sulla Macroglobulinemia di Waldenström, Venezia, Italia

conoscenze nella biologia e nella terapia

ma di Waldenström

tinues to be elusive. New insights to be reported at IWWM6 may offer important clues into the molecular basis for WM. The origin of the WM cell has long been thought to have emerged from a CD27 expressing memory B-cell. At IWWM5, Sahota and colleagues from the United Kingdom presented data suggesting that in some patients with WM, VH immunoglobulin genes remain unmutated, a finding which contradicts a memory B-cell origin for WM. Moreover, malignant WM cells are found within CD27- fractions consistent with this hypothesis. These studies suggest divergent pathways of origin for WM and an update of several groups will be made at IWWM6 detailing work into the pathogenesis of WM.

The incidence rate for WM is higher among Caucasians, with African descendants representing only 5% of all patients. Genetic factors appear to play an important role in the pathogenesis of WM. Up to 20% of WM patients may have a first degree relative with either WM or another B-cell disorder. An increased incidence of monoclonal gammopathy (predominately IgM) has also been observed among first and second degree relatives of WM patients within whose families recurring cases of WM have been observed in support of a genetic predisposition for some WM patients. The role of environmental factors in WM remains to be clarified. An etiological role for hepatitis C virus (HCV) infection has been suggested by some studies, but contradicted by others and may be associated with those patients presenting with concomitant mixed (Type II) cryoglobulinemia.

Unlike most indolent lymphomas, splenomegaly and lymphadenopathy are prominent in only a minority of WM patients (<15%). The morbidity associated with WM is caused by the concurrence of two main components: tissue infiltration by neoplastic cells, and the monoclonal IgM produced by the WM cells. One of the most concerning manifestations of the IgM produced by the WM cells is symptomatic hyperviscosity. Clinical manifestations are related to circulatory disturbances that can be best appreciated by ophthalmoscopy, which shows distended and tortuous retinal veins, hemorrhages and papilledema (Figure 2). Symptoms usually occur when the monoclonal IgM concentration exceeds 50 g/L or when serum viscosity is >4.0 centipoises (cp), but there is great individual variability.

In up to 20% of WM patients, the monoclonal IgM can behave as a cryoglobulin (type I). Cryoprecipitation is mainly

zioni di prima linea, gli esperti hanno preso in considerazione agenti alchilanti (ad esempio clorambucile), analoghi purinici (cladribina o fludarabina), l'anticorpo monoclonale rituximab, come anche le combinazioni di più agenti. È importante sottolineare che il panel di esperti ha ritenuto che si dovesse tener conto per la scelta della terapia di prima linea delle valutazioni effettuate sul singolo paziente, includenti la presenza di citopenia, la necessità di un controllo tempestivo della malattia, l'età e l'eleggibilità a terapia con trapianto autologo. Per i pazienti candidati a trapianto autologo, procedura solitamente riservata a pazienti al di sotto dei 70 anni, gli esperti hanno raccomandato una limitata esposizione agli agenti alchilanti e agli analoghi purinici. L'uso degli analoghi purinici dovrebbe essere effettuato con cautela nei pazienti con WM, per le segnalazioni di difficoltà della raccolta di cellule staminali, di maggior rischio di trasformazione della malattia, oltre che di mielodisplasie e leucemie acute mieloidi riportate nel IWWM precedente. Nei pazienti con neuropatie correlate a IgM, dovrebbe essere generalmente evitato l'uso di agenti con potenziale effetto neurotossico, come vincristina, bortezomib e talidomide, sebbene sia stato osservato miglioramento dei sintomi neurologici negli studi che hanno utilizzato rituximab in combinazione con bortezomib o talidomide.

Il trapianto di cellule staminali (SCT) rimane un'opzione per la terapia di salvataggio della WM, in particolare per i pazienti più giovani che hanno presentato recidive multiple o refrattarietà primaria al trattamento. Un aggiornamento dal Bone Marrow Transplant Registry (EBMT) sui SCT è atteso per il IWWM6 da parte del Dr. Kyriakou. Il ruolo del SCT allogenico con condizionamento a ridotta intensità (RIC) nell'indurre risposte complete, tra i pazienti con WM molto avanzata è stato riportato anche da Maloney e Anderson di Seattle, che presenteranno un update dei risultati al IWWM6.

Al IWWM6 sarà presentata anche l'attività nella WM di numerosi nuovi agenti. Il Dr. Rummel illustrerà i risultati ottenuti dal German Study Group for Lymphomas (Stil), che recentemente ha confrontato l'attività di bendamustine più rituximab (BR) rispetto a



Figure 1. Dr. Jan Waldenström described the first cases of WM in Acta Scandinavica in 1944.

dependent on the concentration of monoclonal IgM; for this reason plasmapheresis or plasma exchange are commonly effective in this condition. Symptoms result from the impairment of blood flow in small vessels and include Raynaud's phenomenon, acrocyanosis (Figure 3), as well as necrosis of the regions most exposed to cold (i.e. tip of the nose, ears, fingers, and toes), as well as malleolar ulcers, purpura, and cold urticaria. Renal manifestations may occur but are less frequent. Monoclonal IgM may exert its pathogenic

effects through specific recognition of autologous antigens, the most notable being nerve constituents leading to debilitating neuropathy.

Appropriate history taking often reveals important characteristics of disease, as well as provides clues to the predispositions, associated morbidity, indications to treat, and treatment choices. Very often, patients are asymptomatic at time of diagnosis, and watch and wait is most often appropriate for these patients and may transcend into decades before any intervention is required. Heading to Jan Waldenström's advice, "let well do", the identification of such patients is important. The initiation of therapy is appropriate in those patients with a disease related hemoglobin level <10g/dL, platelet count <100x10⁹/L, bulky adenopathy or organomegaly, symptomatic hyperviscosity, moderate to severe, or advancing peripheral neuropathy on the basis of disease, symptomatic amyloidosis, cryoglobulinemia, or cold-agglutinin disease should be considered for therapy. Initiation of therapy should not be based on serum monoclonal protein levels per se, and asymptomatic patients should be observed. Asymptomatic patients with a low B2-microglobulin (<3 g/dL) and a hemoglobin level of >12 g/dL may have an indolent course with a long lasting period of not requiring therapy even when their monoclonal protein exceeds 30 g/L. As such the identification of the asymptomatic patient is important, and close observation (i.e. every few months) rather than therapy is preferred for these patients.

While a precise therapeutic algorithm for therapy of WM remains to be defined, consensus panels at previous session of the IWWM formulated recommendations for both frontline and salvage therapy of WM based on the best available clinical trials evidence. Among frontline options, the panels considered alkylator agents (e.g. chlorambucil), nucleoside analogues (cladribine or fludarabine), the monoclonal antibody rituximab as well as combinations thereof as reasonable choices for the upfront therapy of WM. Importantly, the panel felt that individual patient considerations, including the presence of cytopenias, need for more rapid disease control, age, and candidacy for autologous transplant therapy, should be taken into account in making the choice of a first-line agent. For patients who are candidates for au-

Figure 2. Funduscopic examination of a patient with Waldenström's macroglobulinemia demonstrating hyperviscosity related changes including dilated retinal vessels, peripheral hemorrhages, and "venous sausageing" (courtesy of Marvin Stone M.D.).



segue a pag. 6 --->

follow to pag. 6 --->



medicines "non convenzionali" che ruolo hanno nella storia clinica del paziente oncoematologico?

A tutti gli specialisti ematologi è certamente capitato di sentirsi chiedere da un paziente, in cura presso il loro centro ospedaliero per una patologia ematologica, un parere o un consiglio su un trattamento con terapie "non convenzionali". In realtà gli specialisti ospedalieri conoscono poco le medicine alternative, soprattutto non le conoscono in termini di efficacia, ma anche di eventuali effetti collaterali o possibili interferenze con i trattamenti in corso (es. chemioterapia), e pertanto hanno difficoltà a fornire risposte chiare e sicure.

La Rete Ematologica Lombarda (REL) ha organizzato un Workshop, che si svolgerà a Milano nel Novembre 2010, durante il quale questo delicato argomento sarà affrontato e approfondito.

In questo articolo ne anticipiamo alcuni contenuti, intervistando il Dr. Elio Rossi, Medico Chirurgo e specialista in Malattie Infettive, esperto in Omeopatia. Il Dr. Rossi è anche Responsabile dell'Ambulatorio di Omeopatia della ASL 2 Lucca, e membro della Commissione Regionale per la formazione in Medicina Complementare e del gruppo di lavoro su Medicine Complementari in Oncologia della Toscana, oltre che Direttore Scientifico della rivista Medicina Naturale.

Cosa si intende per "medicine non convenzionali", e quali sono le più diffuse?

La denominazione "Medicine non Convenzionali" è stata utilizzata a livello Europeo e dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri, che nel 2002 ha incluso in questa definizione 9 discipline, riconoscendole come "atti di esclusiva competenza medica".

Il Piano Sanitario Regionale 2005-2007 della Toscana ha invece posto l'obiettivo di garantire l'integrazione all'interno del SSR di quelle che "presentano un sufficiente livello di evidenza scientifica e che vengono definite quindi come Medicine Complementari: Agopuntura, Fitoterapia, Omeopatia e Medicina manuale".

Secondo lei, perchè il paziente si rivolge a voi e non al medico di base o allo specialista ospedaliero?

dal medico di base? per curare quali disturbi? e quali esigenze esprime?

Secondo dati recenti (2009) l'Omeopatia e la Fitoterapia sono richieste soprattutto per trattare malattie acute, ma anche per migliorare la qualità di vita, mentre l'Agopuntura è usata prevalentemente nella cura delle sindromi dolorose e nelle patologie croniche. I pazienti le considerano soprattutto un complemento alle terapie convenzionali o uno strumento per migliorare la qualità della vita, sia in generale che, in particolare, per le cure oncologiche.

Ritengo che la maggioranza degli utenti si rivolga al medico di base o allo specialista ospedaliero per 2 motivi:

- 1) perchè le terapie convenzionali, dopo una fase iniziale di efficacia, si rivelano insufficienti ad "eradicare" il disturbo, e quindi il paziente pensa (o spera) di trovare un'alternativa migliore;
- 2) perchè i trattamenti convenzionali hanno effetti avversi non supportabili. E questo è un fenomeno largamente crescente, che pone il paziente di fronte ad un dilemma: mi curo ma sto peggio per altri disturbi (effetti collaterali), oppure non mi curo affatto, dato che il trattamento convenzionale risulta inefficace? di qui la spinta a cercare una alternativa di cura.

E voi cosa potete fornire, in termini di cura globale, rispetto alla medicina convenzionale del medico di base o dello specialista ospedaliero?

Credo che per molti pazienti l'aspetto interessante sia proprio l'approccio globale, "olistico" alla persona: valutare cioè la malattia in un contesto esistenziale del paziente, e tradurre questi dati in una in-

dicazione terapeutica non invasiva e rispettosa dell'integrità della persona.

Ci sono rischi, effetti collaterali, eventi avversi che si possono generare, soprattutto associando diversi tipi di trattamento?

Ci sono rischi differenti a seconda che si tratti di Agopuntura, Fitoterapia, Omeopatia o Medicina manuale. In Fitoterapia esiste un lungo elenco di reazioni avverse da fitoterapici, che sono solo apparentemente innocui, o così vengono percepiti dal paziente. Inoltre esiste il fenomeno, ancora poco conosciuto, ma sicuramente importante, delle possibili interazioni fra i farmaci convenzionali, anche antitumorali, e fitoterapici. Nel caso di Agopuntura e Medicina manuale il problema è piuttosto "chirurgico" cioè dipende dalla esecuzione della manovra sia di manipolazione che di infissione degli aghi; mentre per l'Omeopatia, in genere, il problema è legato alla sostituzione della terapia convenzionale in atto e ai rischi che ne derivano.

Quali sono, secondo lei, gli impegni etici di un medico che cura con la medicina non convenzionale un paziente oncologico seguito da un centro ospedaliero?

Direi che la prima cosa, se possibile, è operare in stretto rapporto, anzi in accordo, con lo specialista oncologo, e comunque evitando di promettere guarigioni impossibili e/o risultati miracolosi, in un campo delicato come questo. Si possono aiutare molti pazienti, innanzitutto cercando di ridurre il disagio e i disturbi derivanti da radio e chemioterapia, oppure dalle cure ormonali. Si può migliorare la qualità di vita, e questo sicuramente può avere un riflesso positivo sulla sopravvivenza a lungo termine, ma anche consente di evitare il ricorso costante a farmaci che possono dare problemi di tossicità, per curare piccoli o grandi disturbi intercorrenti.

Tutto questo è perfettamente compatibile con una strategia convenzionale di terapia oncologica e, anzi, la integra perfettamente.

Ritiene che sia possibile costruire un rapporto di alleanza tra medicina convenzionale e non convenzionale, che abbia come obiettivo "la miglior cura" per il paziente oncologico? e in che modo costruirla?

Sì, è possibile, anzi doveroso e necessario, visto

che, secondo dati europei, almeno 1 paziente oncologico su 4 utilizza trattamenti "non convenzionali" (Molassiotis et al. 2005).

Mi pare che l'esperienza toscana sia in questo senso un possibile riferimento. Abbiamo costituito con l'ITT (Istituto Toscano dei Tumori) diretto dal Prof. Lucio Luzzatto, peraltro illustre oncoematologo, un gruppo di lavoro composto da oncologi e esperti in Medicine Complementari che ha valutato tutta la letteratura esistente in tema di cure

complementari in Oncologia. Ne abbiamo tratto un documento in cui sono stati classificati, per ciascuna proposta terapeutica, i gradi di evidenza di efficacia e la forza di raccomandazione. Abbiamo poi cercato di costruire delle linee sperimentali in alcune ASL della Toscana, dei punti di orientamento per il paziente oncologico e di indirizzo alle diverse terapie. Siamo già in fase operativa sia a Lucca che a Firenze.

Come Rete Toscana di Medicina Integrata parteci-

priamo inoltre alla "Joint Action", promossa dall'Unione Europea "Partnership against cancer", con l'obiettivo di coordinare gli interventi di vari centri europei che si occupano di cure integrate in Oncologia. Spero davvero che tutto questo agisca a superare il muro di diffidenza che ancora esiste nei nostri confronti e si possa cooperare in modo veramente integrato per il bene del paziente. ☺

(Copyright A.M.S.)

storia dell'ematologia

di Antonino Greco

Medico, Contrattista Ematologo, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

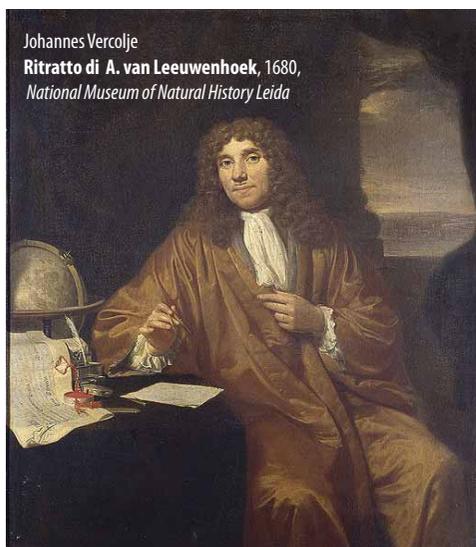


me attratti da una calamita invisibile.

Di lì a poco, il russo **Elia Metchnikoff** notò che questi componenti del sangue si comportavano come veri e propri militari sul campo di battaglia. Avevano una loro strategia, e intervenivano tutte le volte che un nemico dell'organismo era riuscito a superare le linee difensive e a intrufolarsi nel corpo.

I globuli bianchi di per sé sono più grandi di quelli

1642, l'alba dell'ematologia



Johannes Vercolje
Ritratto di A. van Leeuwenhoek, 1680,
National Museum of Natural History Leida

*È l'anno in cui **Antonio van Leeuwenhoek** si inventa il microscopio. Olandese, fabbricante di tessuti ed esperto di stoffe, abile a valutare il pregio dei tessuti, la loro trama e solidità. **Non conosceva il latino**, ma per molti come lui la nuova lingua che univa l'Europa era quella dell'oro.*

ché prendevano la forma d'uovo per passare attraverso le vene così piccole e sottili".

Prima che Antonio van Leeuwenhoek giungesse alla conclusione che il sangue conteneva tanti piccoli corpuscoli che lui chiamò "**globuli**", all'Università di Bologna, **Marcello Malpighi** osservò che il sangue era composto da un liquido biancastro e da alcune particelle rosse che chiamò parte solida del sangue. Era il 1667.

I due studiosi scoprirono che il sangue non è soltanto un liquido dal colore rosso, ma contiene alcune parti che chiamarono nel modo più diverso. Non si sapeva ancora bene a cosa servissero questi piccoli corpi rossi. Si conosceva soltanto la loro esistenza. Bisognerà perfezionare i microscopi per saperne qualcosa di più.

Quasi cent'anni dopo dalla scoperta di van Leeuwenhoek e Malpighi, un altro scienziato, l'italiano **Lazzaro Spallanzani**, osservò sotto le lenti del suo microscopio dei corpi che non assomigliavano per niente ai globuli rossi. Erano i **globuli bianchi**.

Ottant'anni dopo, nel 1845, l'inglese **Thomas Wharton** si accorse che questi piccoli corpi si spostano in un modo strano. Non erano solo trasportati dalla corrente del sangue, pulsato dalla pompa del cuore, ma mostravano dei prolungamenti come se fossero le loro gambe e si muovono co-

rossi, ma meno visibili, per questo vennero scoperti solo più quando i microscopi erano più potenti. Nel 1877 **Paul Ehrlich** introduce i coloranti di anilina per il riconoscimento delle cellule sanguigne dando inizio all'era morfologica dell'ematologia.

Era il 1881 quando un giovane professore, **Giulio Bizzozero**, direttore dall'età di 26 anni dell'Istituto di Patologia Generale della Regia Università di Torino, usando la tecnica di osservazione della circolazione del sangue nell'animale vivente, descriveva un terzo elemento morfologico "**le piastrine**". Bizzozero notò infatti che le piastrine circolano di regola separate ma talora possono essere presenti in aggregati più o meno importanti ed in ogni caso esse sono presenti anche in vasi maggiori, a flusso molto rapido; esse perciò non potevano essere prodotti di degenerazione eritro-leucocitaria come ritenuto precedentemente.

Potremmo dire che la storia dell'ematologia iniziò così dalla scoperta delle componenti cellulari del sangue. Ovviamente, con il passare degli anni si fecero altre importantissime e rilevanti scoperte che oggi ci permettono di diagnosticare e curare diverse alterazioni funzionali o neoplastiche che possono colpire il sangue. ☺

(Copyright A.M.S.)

A.**B.**

Figure 3. Cryoglobulinemia manifesting with severe acrocyanosis in a patient with Waldenström's macroglobulinemia before (A) and following warming and plasmapheresis (B).

---> follow from pag. 3

tologous transplant therapy, which typically is reserved for those patients <70 years of age, the panel recommended that exposure to alkylator or nucleoside analogue therapy should be limited. The use of nucleoside analogues should be

approached cautiously in patients with WM since difficulties with stem cell collection, as well as increased risk of disease transformation, along with myelodysplasia and acute myelogenous leukemia have been reported at previous IWWM. Among patients experiencing IgM related neuropathies, the use of agents which may have neurotoxic potential such as vincristine, bortezomib and thalidomide should generally be avoided, though responses in neurological symptoms have been observed in studies which have used rituximab in combination with either bortezomib or thalidomide.

---> segue da pag. 3

CHOP-R in un'ampia coorte di pazienti con linfoma indolente non-Hodgkin, precedentemente non trattati. In questo studio sono stati inclusi 42 pazienti con WM, 40 dei quali valutabili ai fini della risposta. La percentuale di risposta complessiva con BR in questo studio è stata simile a quella ottenuta con CHOP-R (96% versus 94%, rispettivamente). Dopo un follow-up mediano di 26 mesi, la progressione di malattia è stata osservata rispettivamente in 2 su 23 pazienti trattati con BR, e in 7 su 17 pazienti trattati con CHOP-R. In questo studio BR è stato associato ad una minore incidenza di neutropenia di grado 3 o 4, di complicanze infettive, e di alopecia. Questi risultati suggeriscono che BR può rappresentare un'opzione terapeutica preferibile a CHOP-R nel trattamento di prima linea della WM. Sono attualmente in corso studi che riguardano il ruolo di bendamustine in combinazione con altri agenti attivi, e come terapia di salvataggio per i pazienti con NHL indolente.

Everolimus (RAD001) è un inibitore orale del pathway mTOR, recentemente approvato dalla United States Food and Drug Administration per il trattamento del carcinoma a cellule renali. Studi di profili di espressione genica e analisi quantitativa RT-PCR delle cellule tumorali WM dimostrano l'attivazione di Akt-mTOR-P70 pathway, e indicano che l'inibizione di questo pathway provoca l'apoptosi nelle cellule primitive di WM, così come nelle linee cellulari di WM. È stato recentemente presentato uno studio di fase II con everolimus in 50 pazienti con WM recidivata/refrattaria, che avevano effettuato precedentemente una mediana di tre linee di terapia. In questo studio i pazienti hanno ricevuto everolimus a 10 mg/die, con possibile riduzione del dosaggio a 5 mg/die per tossicità. La percentuale di risposta globale in questo studio è stata del 70%, con il 44% dei pazienti che ha ottenuto una risposta maggiore e il 28% dei pazienti una risposta minore. Ad un anno, il 67% dei pazienti rimane libero da progressione di malattia. In questo gruppo di pazienti, la tolleranza alla terapia è stata buona; è stato recentemente avviato dalla WMCTG un trial clinico che valuta l'attività di everolimus in pazienti con WM non pretrattati e i dati preliminari di questo studio saranno resi noti al IWWM6.

Infine, come è stato sottolineato dai Consensus Panel sul trattamento della WM, i pazienti dovrebbero essere valutati, quando possibile, per l'arruolamento in studi clinici, vista l'esiguità di tali studi nella WM. Una serie di nuovi studi clinici che includono nuove strategie di combinazione con rituximab, bortezomib, bendamustine, come pure nuovi inibitori di segnale, inibitori del proteosoma, modificatori epigenetici e immunomodulatori, saranno aggiornati al IWWM6. Inoltre, parteciperanno al IWWM6 gli esperti del consensus panel che si interessano delle raccomandazioni per il trattamento e dei criteri di risposta, le indicazioni dei quali saranno pubblicate sulle maggiori riviste scientifiche. ☺

(Copyright A.M.S.)

Corresponding Author:

Steven P. Treon M.D., M.A., Ph.D.
Bing Center for Waldenström's Macroglobulinemia
Dana-Farber Cancer Institute
M548, 44 Binney Street, Boston, MA 02115 USA
Tel: (617) 632-2681
Fax: (617) 632-4862
Email: steven_treon@dfci.harvard.edu

Stem cell transplantation (SCT) remains an option for the salvage therapy of WM particularly among younger patients who have had multiple relapses, or for those patients with primary refractory disease. An update from the European Bone Marrow Transplant Registry (EBMT) on SCT is expected at the IWWM6 by Dr. Kyriakou on behalf of the EBMT. The potential role for reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic SCT to induce responses, including complete responses, among patients with very advanced WM has also been reported by Maloney and Anderson from Seattle who will update their data at IWWM6.

The activity of several new agents in WM will also be presented at IWWM6. Dr. Rummel will update the efforts of the German Study Group for Lymphomas (Stil) from Germany which recently examined the activity of bendamustine plus rituximab (BR) versus CHOP-R in a large cohort of previously untreated patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. Included in this study were 42 patients with WM, 40 of whom were available for response assessment. The overall response rate with BR in this study was similar to CHOP-R (96% versus 94%, respectively). With a median follow-up of 26 months, progressive disease was documented in 2 of 23 patients treated with BR, while 7 of 17 patients treated with CHOP-R progressed. BR was associated with a lower incidence of grade 3 or 4 neutropenia, infectious complications, and alopecia in this study. These results suggest that BR may be a preferable option to CHOP-R in the frontline therapy of WM. Studies addressing the role of bendamustine in combination with other active agents, and as a salvage therapy for indolent NHL patients are currently underway.

Everolimus (RAD001) is an oral inhibitor of the mTOR pathway, which recently was approved by the United States Food and Drug Administration for the treatment of renal cell carcinoma. Gene expression profiling and quantitative RT-PCR analysis of WM tumor cells shows activation of the Akt-mTOR-p70 pathway, and inhibition of this pathway leads to apoptosis in primary WM cells, as well as WM cell lines. A phase II study of everolimus was recently reported in 50 patients with relapsed/refractory WM, who had a median prior therapies of 3. Patients in this study received everolimus at 10 mg daily, with dose reduction permitted to 5 mg a day for toxicity. The overall response rate in this study was 70% with 44% of patients achieving a major response, and 28% of patients achieved a minor response. At one year, 67% of patients remain progression free. Tolerance to therapy in this series was good, and a clinical trial examining the activity of everolimus in previously untreated patients with WM has recently been initiated by the WMCTG and preliminary data from this study will be reported at IWWM6.

Finally, as has been emphasized by the Consensus Panels on the Treatment of WM, patients should be considered whenever possible for participation in a clinical trial given the paucity of reported clinical trials in WM. A number of novel clinical trials including novel combination strategies with rituximab, bortezomib, bendamustine, as well as novel signal inhibitors, proteasome inhibitors, epigenetic modifiers, and immunomodulators will be updated at IWWM6. Additionally, consensus panels addressing treatment recommendations and response criteria will take part at IWWM6 whose recommendations will be published in major peer reviewed journals. ☺

(Copyright A.M.S.)

la storia della macroglobulinemia di Waldenström

di Marzia Varettoni



Dirigente medico - Divisione di Ematologia
Dipartimento di Oncoematologia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Università di Pavia



Nel 1944 il medico svedese Jan Gosta Waldenström descrisse due pazienti con emorragie orali e nasali, linfoadenomegalie, anemia e piastrinopenia, elevata velocità di sedimentazione eritrocitaria, ipoalbuminemia e ipofibrinogenemia.

Egli notò inoltre un prolungato sanguinamento dopo l'esecuzione di biopsia linfonodale e dell'aspirato midollare. Entrambi i pazienti avevano un'elevata viscosità plasmatica, che fu inizialmente imputata alla presenza nel siero di una proteina anomala ad alto peso molecolare, che in seguito si dimostrò essere un'immunoglobulina monoclonale M (IgM). Egli osservò che la condizione di questi due pazienti differiva dal mieloma multiplo, anch'esso caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale, in quanto la radiografia dello scheletro era negativa e non erano presenti dolori ossei. Inoltre, l'esame del midollo osseo dimostrava in entrambi i casi una predominanza di elementi linfoidi piuttosto che di plasmacellule. Queste osservazioni preliminari hanno rappresentato la base per la diagnosi non comune di macroglobulinemia di Waldenström (MW). Quella di MW è rimasta a lungo una diagnosi clinica, che comprendeva sia pazienti con elevati livelli di IgM, sia pazienti con gammopatia monoclonale IgM. Esistevano diverse definizioni del MW, basate principalmente sui livelli di IgM stabiliti con cut-off arbitrari,

the history of Waldenström macroglobulinemia

He also noted prolonged bleeding after performing lymph node biopsy and bone marrow aspiration. Both patients had a high plasma viscosity, initially attributed to the presence in the serum of an abnormal high-molecular-weight protein, which later was found to be a monoclonal immunoglobulin M (IgM). He observed that the condition of these two patients differed from multiple myeloma, which is also characterized by the presence of a monoclonal protein, as X-rays of the skeleton were normal and bone pain were not present. Moreover, bone marrow examination showed in both cases a predominance of lymphoid elements rather than plasma cells. The-

In 1944 the Swedish physician Jan Gosta Waldenström described two patients with oronasal bleeding, enlarged lymph nodes, anemia and thrombocytopenia, elevated erythrocyte sedimentation rate, low levels of albumin and fibrinogen.

senza una base istopatologia. Con il miglioramento dei sistemi di classificazione, si tentò di dare una definizione patologica del MW. Nella classificazione di Kiel, il MW fu definito genericamente come un linfoma costituito da cellule secernenti immunoglobuline, spesso associato a una paraproteinemia. Nelle classificazioni WHO (World Health Organization) e REAL (Revised European and American Lymphoma), il MW fu definito come una sindrome clinica largamente corrispondente al linfoma linfoplasmocitico (LPL). Finalmente, durante il secondo Workshop internazionale sul MW svoltosi ad Atene nel 2002, il MW fu definito come un'entità clinico-patologica distinta, caratterizzata da un linfoma linfoplasmocitico associato alla presenza di una gammopatia monoclonale IgM. 

(Copyright A.M.S.)

Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III—IV, 1944.

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Upsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

Submitted for publication September 2, 1943.

The real nature of myelomatosis.

The title of this paper may at first seem somewhat surprising. The myeloma has of old had a reputation as a well defined clinical entity. With the aid of the typical changes on the X-ray film and guided by the examination of the cells from a sternal puncture the diagnosis should therefore be easy and there ought not to be found any serious diagnostical troubles. In the following I am going to give a description of two cases, who have several symptoms suggesting myelomatosis but also show decided differences. They are very much alike even as regards details in the chemistry of the blood proteins and it seems probable according to my opinion, that they suffer from the same malady. A third case very much resembles these two patients but also shows other signs, that do not fit in so well with the picture.

It might be possible to regard these patients as myeloma without myeloma i. e. the hypothesis may be propounded, that we have to do with a premyelomatous stage of the malady with only increase in serum globulins but not yet with the secondary deposition of myeloma tissue, plasma cells, in the bone marrow (Waldenström 1942). I have recently pointed out, that many facts in the

se preliminary observations represented the basis for the uncommon diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia (WM). For a long time WM remained a clinical diagnosis, which included either patients with an elevated serum IgM level or with a monoclonal IgM gammopathy. There were different definitions of WM, which differed largely on the basis of arbitrarily established cut-off levels of IgM, without an underlying histopathological diagnosis. With improvements in the diagnosis of lymphoid malignancies introduced by successive pathological classification systems, a pathological definition of WM was attempted. In the Kiel classification, WM was defined in broad terms as a lymphoma of immunoglobulin-secreting cells, often associated with a paraproteinaemia. Within the World Health Organization (WHO) and Revised European and American Lymphoma (REAL) classifications, WM was recognized as a clinical syndrome that largely corresponded to the entity of lymphoplasmacytic lymphoma (LPL). Finally, during the second International

Workshop on WM, which was held in Athens in September 2002, WM was defined as a distinct clinicopathologic entity characterized by bone marrow infiltration by LPL associated with an IgM monoclonal gammopathy. 

(Copyright A.M.S.)

Jan Waldenström, durante la visita ad un Orto Botanico (Riviera ligure, 1992 - cortesia del Prof. Merlini)
Jan Waldenström, visiting a Botanical Garden (Italian Riviera, 1992 - courtesy of Prof. Merlini)



Jan Waldenström: un maestro della medicina ed ematologia

di Giampaolo Merlini



Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche,
Laboratori di Ricerca di Biotecnologie, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Dipartimento di Biochimica,
Università degli Studi di Pavia

Jan Waldenström, figlio e nipote di medici, nacque a Stoccolma, Svezia, il 17 aprile 1906. Compì gli studi presso l'Università di Uppsala, dove assorbì un'atmosfera scientifica unica, nutrita dalla presenza di premi Nobel quali Svedberg, padre dell'ultracentrifuga, e Tiselius, padre della separazione proteica mediante elettroforesi. Nel corso della sua lunga e distinta carriera, è stato autore di osservazioni fondamentali in ematologia, che

hanno fornito una struttura concettuale per comprendere malattie quali porfiria, emosiderosi, macroglobulinemia, e le gammopatie monoclonali. Nel corso degli anni, le intuizioni cliniche di Waldenström hanno portato al riconoscimento di numerosi altri stati patologici. Egli riportò l'associazione tra cirrosi epatica ed ipergammaglobulinemia, oggi riconosciuta come epatite cronica attiva. Dimostrò la frequente carenza marziale in donne per il resto sane, fu il primo a riconoscere l'emosiderosi polmonare ed a notare il flush cutaneo caratteristico dei tumori carcinoidi metastatici. Descrisse un caso precoce di ipogammaglobulinemia legata al sesso (ipogammaglobulinemia di Bruton). I numerosi contributi di Waldenström al campo dell'ematologia sono

Jan Waldenström: a master in medicine and hematology

Jan Waldenström was born the son and grandson of physicians in Stockholm, Sweden, on April 17, 1906. He was educated at the Uppsala University where he absorbed the unique scientific atmosphere fueled by Nobel laureates such as Svedberg, the father of the ultracentrifuge, and Tiselius, the father of protein separation by electrophoresis. During his long and distinguished career, he made seminal observations in hematology that provided a framework for understanding diseases such as porphyria, hemosiderosis, macroglobulinemia, and the monoclonal gammopathies. Over the years, Waldenström's clinical insights lead to the recognition of several other disease states. He reported the association of liver cirrhosis and hypergammaglobulinemia, which is now recognized as chronic active hepatitis. He demonstrat-

probabilmente messi in ombra dalla sua descrizione, nel 1944, della macroglobulinemia: la sua descrizione iniziale rimane tuttora caratteristica della presentazione clinica e delle anomalie di laboratorio di questa patologia. Waldenström fu un gigante della Medicina e dell'Ematologia.

Ho avuto l'enorme privilegio ed onore di avere lui come Maestro all'inizio della mia vita professionale, quando trascorsi un anno nella sua clinica a Malmö, Svezia, subito dopo la mia laurea in Medicina. Quel periodo iniziale lasciò un'impronta indelebile nella mia formazione umana e professionale. La curiosità per i meccanismi molecolari delle manifestazioni cliniche, instillata giorno per giorno dal Professor Waldenström, guida ancora oggi la mia ricerca, e apprezzo sempre di più il valore dell'amicizia tra ricercatori. Egli era un appassionato botanico; il suo famoso articolo "Necessità di classificazioni diagnostiche: difesa della tassonomia in Medicina, come nella Botanica" (Acta Medica Scandinavica 1978;203(3):145-7) mostra chiaramente che la tassonomia era il legame tra i suoi due principali interessi, Medicina e Botanica. Durante le sue numerose visite in Italia, abbiamo trascorso molti giorni in giardini botanici, che gli hanno trasmesso ricordi indelebili della bellezza della Natura. E' stato per me prezioso ogni momento passato con lui, costante fonte di educazione. ©

(Copyright A.M.S.)

ed frequent iron deficiency in otherwise healthy women and was the first to recognize pulmonary hemosiderosis and he noted the skin flushing characteristic of metastatic carcinoid tumors. He described an early case of sex-linked hypogammaglobulinemia (Bruton's hypogammaglobulinemia). Waldenström's multiple contributions to hematology are perhaps overshadowed by his description of macroglobulinemia in 1944 and his initial description remains to this day characteristic of the clinical presentation and laboratory abnormalities of this disease. He was a giant in Medicine and Hematology.

I had the great privilege and honor to have him as a Master early in my professional life, when I spent one year in his Clinic in Malmo, Sweden following my graduation in Medicine. This initial period left an indelible imprint in my medical and human formation. The curiosity for the molecular mechanisms of clinical manifestations, instilled day after day by Professor Waldenström, still drives my research, and I increasingly appreciate the value and rewards of friendship among investigators. He was a passionate botanist; his famous paper "Necessary Diagnostic Pigeonholes: Defence of Taxonomy in Medicine as Well as in Botany" (Acta Medica Scandinavica 1978;203(3):145-7) clearly shows that taxonomy was the link between his two main interests, Medicine and Botany. During his various visits to Italy, we spent several days in botanical gardens, which gave him indelible memories of Nature's beauty. I thoroughly enjoyed every moment I spent with him and he was a constant source of education. ©

(Copyright A.M.S.)

studio di espressione genica delle popolazioni individuati nuovi geni e

di Alessandra Trojani



Biologo, Specialista in Genetica Medica;
SC di Ematologia Ospedale Niguarda
Ca' Granda, Milano

La Macroglobulinemia di Waldenström (WM) è una malattia ematologica rara e rappresenta l'1-2% delle neoplasie ematologiche.

Dal punto di vista biologico, la WM è caratterizzata dall'infiltrazione nel midollo osseo di una popolazione cellulare eterogenea composta da tre tipi cellulari: piccoli linfociti B, piccoli linfociti B con aspetto plasmacitoide, e plasmacellule mature. Inoltre, le cellule midollari che compongono il microambiente come le mast cells, le cellule stromali e le cellule endoteliali, giocano un ruolo importante nella WM, poiché promuovono l'invasione, l'espansione, e la migrazione delle cellule tumorali nel midollo.

A causa della complessità intrinseca e della vasta eterogeneità clinica e biologica della WM, la ricerca scientifica ha focalizzato l'attenzione sulla comprensione delle basi genetiche della malattia, mediante studi di espressione genica delle cellule tumorali e delle popolazioni cellulari midollari del microambiente.

Nella Divisione dell'Ematologia dell'Ospedale Niguarda (Milano), è in corso da poco più di un anno, lo studio di espressione genica dei pazienti con WM, che si svolge utilizzando la tecnologia avanzata dei microrarray della ditta Affymetrix.

gene expression studies of different cell population involved in Waldenström's Macroglobulinemia: **identification of new genes and biological pathways**

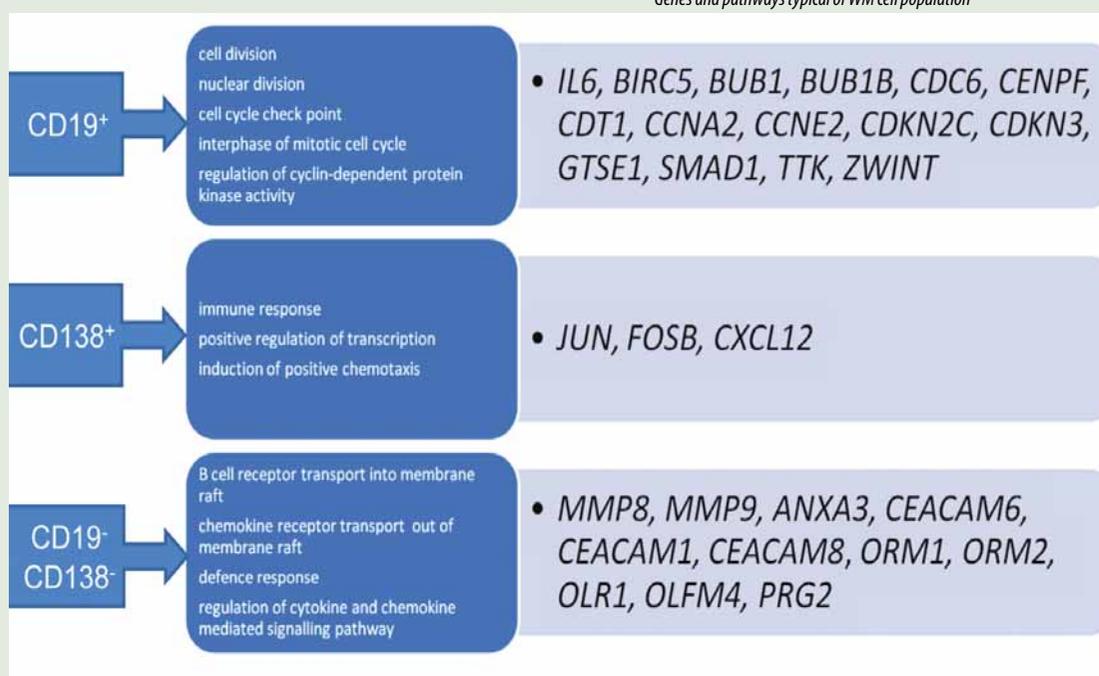
Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a rare hematological neoplasm, representing 1-2% of hematological malignancies.

B Biologically, WM is characterized by the infiltration of bone marrow (BM) by a heterogeneous population of small B lymphocytes with variable plasmacytoid differentiation, as well as mature plasma cells. Moreover, the bone marrow microenvironment cells such as mast cells, stromal cells and endothelial cells, in supporting the malignant cells expansion, invasion, and migration, seem to play a noteworthy role in the pathogenesis of WM.

Due to the clinical and biological heterogeneity of WM, scientific research has focused on identifying genetic bases of the disease, by gene expression studies of WM neoplastic cells and bone marrow microenvironment.

At the Division of Hematology of Niguarda Hospital (Milan), a gene expres-

Fig. 1 Geni e pathways tipici delle popolazioni cellulari della WM
Genes and pathways typical of WM cell population



cellulari coinvolte nella Macroglobulinemia di Waldenström: meccanismi biologici

Il progetto si è proposto, tramite lo studio di espressione genica delle tre popolazioni cellulari coinvolte, i linfociti CD19+, le plasmacellule CD138+, e la componente cellulare midollare del microambiente CD19-CD138- dei pazienti con WM, di identificare i geni ed i meccanismi molecolari/biologici implicati nella malattia. L'analisi di microarray ha evidenziato profili di espressione genica dei pazienti con WM, che sono stati confrontati con le "signature molecolari" di soggetti sani e di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC).

I risultati dello studio hanno messo in luce molti geni e alcuni importanti meccanismi biologici che caratterizzano ciascuna delle popolazioni cellulari della WM, rispetto agli stessi tipi cellulari dei soggetti sani e dei pazienti con LLC (Fig.1). Inoltre, gli stessi studi comparativi di espressione genica, hanno messo in luce differenze di "signature molecolari" tra la Macroglobulinemia di Waldenström, la Leucemia linfatica cronica e le cellule di soggetti sani, **rivelando processi biologici tipici della WM** (Fig. 2).

I risultati dello studio saranno presentati con una comunicazione orale al 6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (Venezia 6-10 ottobre 2010), **dove la ricerca scientifica sarà premiata con il prestigioso "Young Investigator Award (YIA)".**

Il progetto è in corso al fine di analizzare le signature molecolari di un maggior numero di pazienti con WM per confermare i risultati ottenuti, e delineare i meccanismi patogenetici che caratterizzano lo sviluppo della malattia.

L'identificazione di set di geni e pathways tipici della WM, ha il potenziale di individuare nuovi marcatori genetici di malattia, target terapeutici innovativi, e fornire nuove conoscenze dei processi biologici che caratterizzano la malattia. ©

(Copyright A.M.S.)

tion profiling study of MW patients has now been underway for a little more than one year, using GeneChip Affymetrix technology.

The study aims, by gene expression investigations of three cell types: lymphocytes CD19+, plasma cells CD138+ and bone marrow microenvironment CD19-CD138- of WM patients, to identify genes and molecular/biological mechanisms involved in the disease. Microarray analysis highlighted gene expression profiles of WM patients in comparison with molecular signatures of healthy subjects and patients with CLL, respectively.

The results pointed out several genes and some interesting biological mechanisms typifying each WM cell population, in comparison to the same cell counterparts of healthy individuals and CLL patients (Fig.1). Moreover, the same gene expression comparative studies identified biological mechanisms associated with both malignant and microenvironmental WM cells, indicating a distinct expression signature of WM disease (Fig. 2).

The results of this study will be showed by a Young Investigator Award presentation at the 6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (Venice 6th-10th October 2010).

The ongoing project, aims to analyse expression signatures of a large number of WM patients, in order to corroborate these results, and to identify pathogenic mechanisms underlying the development of the disease.

The identification of unique set of genes and pathways related to WM, might provide new disease markers, innovative therapeutic target and therefore, and future insights into the biology of the disease. ©

(Copyright A.M.S.)

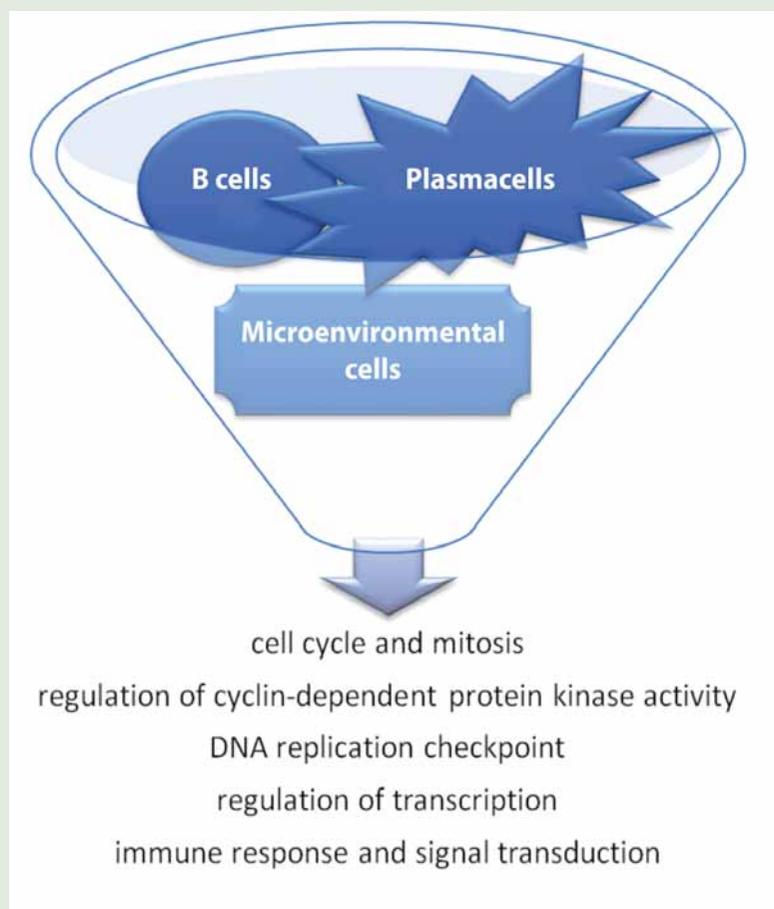


Fig.2 Principali meccanismi biologici presenti nelle cellule della WM
Most relevant biological mechanisms associated with WM cells

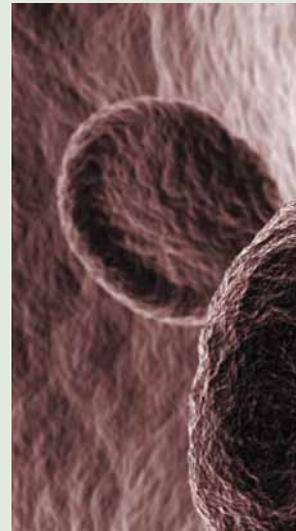
progresso e innovazione

di Aldo M. Roccaro



Medico, Research Scientist, Harvard Medical School,
Dana-Farber Institute - Boston

La ricerca in ambito onco-ematologico ha registrato passi da gigante negli ultimi anni. Fra le malattie linfoproliferative, particolare attenzione è stata data allo studio della macroglobulinemia di Waldenström (MW).



A tutt'oggi, diversi enti di ricerca, sia in Italia che all'estero hanno messo a punto una serie di test di laboratorio atti a studiare i meccanismi patogenetici che regolano sia la comparsa che la progressione di questa malattia. Grazie a questo, è stato possibile mettere a punto una serie di nuove terapie anti-neoplastiche che sono in grado di avere come bersaglio la cellula tumorale di Waldenström, riducendo al minimo gli effetti diretti contro le rimanenti cellule sane dell'organismo.

A tal proposito, le ricerche statunitensi, condotte presso il Dana-Farber Cancer Institute di Boston, hanno messo in luce alcuni dei meccanismi patogenetici di questa malattia, ovvero delle modalità con cui le cellule tumorali di Waldenström possono crescere in maniera esponenziale portando alla progressione clinica della malattia. In particolare, è stato dimostrato che le linfoplasmacellule neoplastiche isolate da midollo osseo di pazienti affetti da MW presentano un'aberrante espressione di determinati *signaling pathways*, ovvero di vie di attivazione di segnale che portano all'accensione di circuiti di crescita responsabili per l'espansione del clone tumorale. E così, si è visto che diverse vie di segnale, fra cui *PI3K/Akt*, *mTOR*, od *NF-κB*, sono attivate costitutivamente nelle cellule neoplastiche isolate da pazienti affetti da MW, e ciò ha portato i ricercatori a testare nuove molecole che possano inibire selettivamente l'attivazione di questi circuiti di crescita. Ne sono un esempio le molecole *Perifosine*, *RAD001*, o *Bortezomib* già impiegate in trial clinici controllati per il trattamento della MW recidiva-refrattaria. E' dimostrato che tali nuove molecole risultano indurre buone percentuali di risposta clinica in

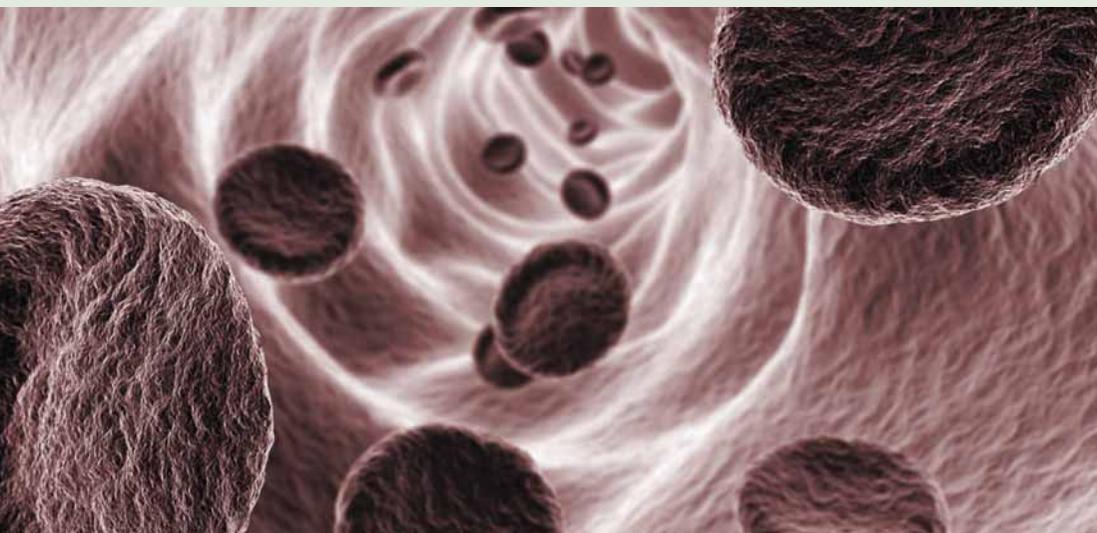
advances and innovation
in the Waldenström's
disease research

Researchers have been made great discoveries in the field of hematologic malignancies, with particular relevance in the area of plasma cell disorders, such as Waldenström's Macroglobulinemia (WM)

Several Groups from all over the World have identified important mechanisms responsible for WM pathogenesis and WM tumor progression. Based on these observations, it has been possible to develop novel small molecules that specifically target WM clonal lymphoplasmacytic cells without targeting the remaining normal cells of the recipient.

At Dana-Farber Cancer Institute in Boston, Researchers have significantly contributed to a better understanding of the molecular mechanisms

nella ricerca sul Waldenström



quei pazienti recidivi e/o refrattari a precedenti trattamenti chemioterapici convenzionali.

Un altro importante contributo della ricerca è documentato da studi che hanno dimostrato l'importanza della alterazioni di meccanismi epigenetici che regolano la patogenesi della MW. Per "epigenetica" si intende una qualsiasi attività di regolazione dei geni tramite processi che non comportino cambiamenti nel codice del DNA, ma possono modificare il fenotipo dell'individuo e/o della progenie. Ne sono un esempio la metilazione del DNA e l'acetilazione degli istoni. Inoltre, tali meccanismi sono finalmente controllati da vari circuiti regolatori, come per esempio i microRNA. I microRNA agiscono come regolatori negativi dell'espressione genica e studi recenti hanno dimostrato che le linfoplasmacellule clonali di Waldenström si distinguono dalla controparte cellulare normale per l'aberrante espressione del microRNA-155. Studi condotti presso il Dana-Farber Cancer Institute di Boston hanno dimostrato che inibendo il microRNA-155 *in vitro* ed *in vivo*, si ottiene una drastica riduzione nella crescita delle cellule neoplastiche di Waldenström. Tali dati preclinici hanno aperto le porte per lo studio di oligonucleotidi anti-microRNA-155: tali studi sono tuttora in corso. Qualora si confermasse una loro attività anti-neoplastica sia *in vivo* che *in vitro*, potrebbero essere successivamente testati in trial clinici controllati in pazienti affetti da MW, in associazione con altri farmaci comunemente impiegati per il trattamento di tale malattia.

that lead to WM cell growth. Specifically, they have demonstrated both *in vitro* and *in vivo*, that WM tumor cells present with a constitutive activation of signaling pathways, such as PI3K/Akt, mTOR, or NF- κ B that are responsible for an uncontrolled WM tumor cell proliferation. Based on these findings, several small molecules have been developed to specifically target those pathways: for example, Perifosine, RAD001, or Bortezomib have been successfully tested in clinical trials for the treatment of relapsed/refractory WM, showing promising results and encouraging percentages of response even in those patients who were not responding to previous lines of treatment.

Besides the identification of de-regulated signaling pathways, the scientific literature has recently reported the importance of epigenetic modifications as key regulators of tumor pathogenesis and progression. First introduced by C.H. Waddington in 1939 to name "the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being," epigenetics was later defined as heritable changes in gene expression that are not due to any alteration in the DNA sequence. The best-known epigenetic markers are DNA methylation and histone-acetylation. Moreover, all these phenomena are finely regulated in different manners, such as through microRNAs. microRNAs are small RNAs that act as negative regulators of gene expression. Recent studies have demonstrated a specific microRNA signature in WM cells as compared to the normal cellular counterpart. For example, microRNA-155 appears to be over-expressed in WM tumor cells

Analoghi studi hanno rivelato che il microRNA-9*, espresso a bassi livelli in cellule isolate da pazienti affetti da MW, regola l'acetilazione degli istoni delle cellule tumorali: ricercatori hanno dimostrato che introducendo precursori del microRNA-9*, al fine di rendere le cellule tumorali più simili alle cellule non malate, comporta una significativa riduzione della proliferazione delle cellule neoplastiche.

Tali evidenze sperimentali rappresentano un importante traguardo scientifico per lo studio della MW: esse consentono non solo un migliore approfondimento di quelle che sono le cause responsabili per la malattia, ma pongono le basi per lo sviluppo di terapie innovative, *targeted* ovvero in grado di colpire soltanto le cellule neoplastiche. 

(Copyright A.M.S.)

isolated from bone marrow of patients with WM. Importantly, it has been shown that WM cell proliferation is drastically reduced when cells are treated with anti-microRNA-155, both *in vitro* and *in vivo*. These results suggest that microRNA-155 is very important for WM cell tumor growth and provide the pre-clinical evidence for testing oligonucleotides anti-microRNA-155 in this disease.

Similar studies have demonstrated that microRNA-9* is very low in WM cells, as compared to normal cells, and it regulates the histone-acetylation status in WM cells. Notably, researchers have shown that WM cell proliferation rate is significantly reduced when WM tumor cells are treated with precursors for microRNA-9*, with the rationale of increasing microRNA-9* and make tumor cells more "similar" to normal cells, where the expression of microRNA-9* is higher.

Taken together, these important preclinical findings represent an important step for a better understanding of the molecular and epigenetic changes that support WM pathogenesis and drive WM cell tumor growth. Most importantly, these results provide the preclinical rationale for developing and testing new small molecules for a targeted therapy in this disease. 

(Copyright A.M.S.)

aspetti clinici della macro

di Alessandra Tedeschi



Ematologo, Dirigente Medico; SC di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Dal punto di vista morfologico le cellule che infiltrano il midollo hanno l'aspetto di piccoli linfociti e linfociti differenziati in senso linfoplasmocitoide e si dispongono in regione paratrabecolare. Si può inoltre rilevare frequentemente anche un incremento della quota delle plasmacellule che sono normalmente predisposte alla produzione di immunoglobuline. Le cellule neoplastiche sono responsabili della produzione di un'immunoglobulina M, che comunemente prende il nome di Macroglobulina.

La Macroglobulinemia di Waldenström è un disordine raro che rappresenta solo il 2% delle emopatie maligne. Negli Stati Uniti sono segnalate circa 1500 nuove diagnosi l'anno. È una patologia tipica dell'anziano, con un'età mediana alla diagnosi di circa 65 anni, va però segnalato che può essere diagnosticata anche in pazienti molto più giovani. Colpisce prevalentemente il sesso maschile con un rapporto 2/1 rispetto al sesso femminile.

Benchè la causa di insorgenza sia sconosciuta, sicuramente la predisposizione genetica potrebbe avere un ruolo nell'estrinsecazione della malattia. A tale proposito due importanti studi condotti contemporaneamente negli Stati Uniti e in Europa hanno dimostrato che il 5% dei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström presentano un familiare con la stessa diagnosi e il 15% ha un familiare con diagnosi di un altro disordine ematologico.

La gran parte dei pazienti al momento dell'insorgenza non presentano alcun sintomo, generalmente la diagnosi viene effettuata accidentalmente in seguito ad esami ematochimici eseguiti per tutt'altra motivazione. La Macroglobulinemia di Waldenström può essere sospettata in seguito all'evidenza di una componente monoclonale all'elettroforesi proteica che alla immunofissazione viene tipizzata come una immunoglobulina clonale di tipo M (IgM). Normalmente il dosaggio delle IgM risulta elevato mentre le IgG e IgA possono alternativamente essere normali o ridotte.

La biopsia ossea per la valutazione istologica del

La Macroglobulinemia di Waldenström è un particolare tipo di Linfoma Non Hodgkin che presenta come caratteristiche peculiari: la contemporanea infiltrazione del midollo osseo da parte di linfociti B patologici e l'incremento di una particolare proteina livello del sangue.

clinical aspects of Waldenström's Macroglobulinemia

In this disease bone marrow presents typical histological features of paratrabecular infiltration of small lymphocytes and lymphocytes with plasmacytoid differentiation with a possible increase of plasma cells. These cells produce a protein commonly called Macroglobulin characterized by M type immunoglobulins.

Waldenström's Macroglobulinemia is a rare disorder representing only the 2% of hematologic malignancies with fewer than 1500 cases occurring in United States. It is almost twice as common in men as it is in women and is rare among black people. The median age at diagnosis is 65 years but Waldenström's Macroglobulinemia can be diagnosed also in younger patients. Even if the cause of the disease is unknown, genetic predis-

midollo si rende necessaria per la diagnosi di questa patologia. L'indagine è importante per fornire informazioni relativamente alla cellule neoplastiche e alla localizzazione dell'infiltrazione. Contemporaneamente vengono effettuate indagini di citofluorimetria e immuno-istochimica allo scopo di ottenere una migliore tipizzazione delle cellule patologiche e poter effettuare una accurata diagnosi differenziale. Ulteriori informazioni possono essere fornite dalla citogenetica e dalla biologia molecolare.

I sintomi della patologia in genere insorgono gradualmente e possono essere molto diversi da individuo a individuo. Schematicamente i sintomi possono essere correlabili a:

- presenza della componente monoclonale IgM;

Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a type of non Hodgkin Lymphoma characterized by both infiltration of abnormal B-lymphocytes in the bone marrow and overproduction of an abnormal amount of protein in the blood.

position may play a role in its development. In fact large studies from United States and Europe showed that a 5% of patients with Waldenström's Macroglobulinemia have a close relative with the same disease and an additional 15% have a relative with another haematological disorder.

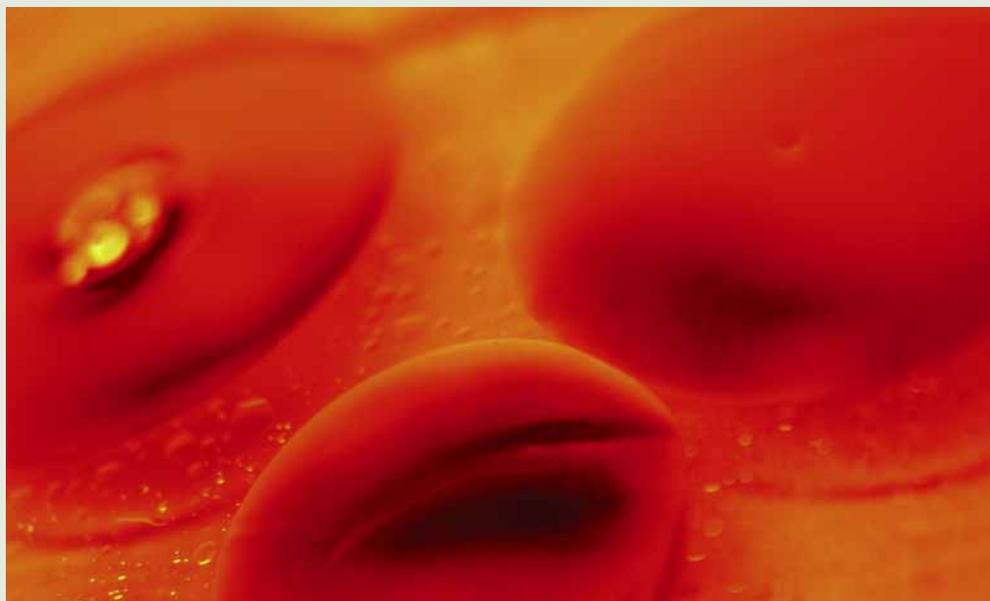
At the time of diagnosis most patients are asymptomatic, and generally diagnosis is made accidentally from blood tests given for some completely different reasons.

Waldenström's Macroglobulinemia may be suspected after the finding of an abnormal monoclonal component at serum electrophoresis that immunofixation identifies as clonal IgM.

Normally the quantification of IgM is high while the dosage of the other immunoglobulin, mainly IgG and IgA, is normal or lower.

Bone marrow evaluation is necessary for the diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia.

globulinemia di Waldenström



- progressivo incremento delle dimensioni della milza o dei linfonodi per l'eccessiva crescita del clone neoplastico;
- produzione e rilascio da parte delle cellule anomale di citochine;
- eccessiva infiltrazione del midollo osseo.

La proteina anomala può incrementare la viscosità del sangue con conseguente rallentamento della circolazione a livello dei piccoli vasi determinando quel quadro di sintomi che caratterizzano la "sindrome da iperviscosità". I sintomi che si riscontrano con più frequenza sono: cefalea, confusione, problemi visivi, acufeni. I disturbi visivi possono essere correlati anche a fenomeni emorragici dei piccoli vasi a livello oculare.

Come in tutti gli altri tipi di linfomi si possono verificare sudorazioni, febbre, perdita di peso dovuti al rilascio di citochine da parte delle cellule neoplastiche.

La popolazione neoplastica infiltrando progressivamente il midollo può sostituire il normale tessuto e quindi impedire la regolare produzione dei globuli rossi e delle piastrine. Il paziente può quindi presentare una progressiva astenia dovuta all'anemia o fenomeni di tipo emorragico.

Come riportato in precedenza l'eccessiva espansione delle cellule anomale può determinare un incremento dimensionale della milza, del fegato e dei linfonodi. Per queste ragioni durante il decorso possono essere effettuate indagini diagnostiche come l'ecografia addome, la radiografia del torace o una tomografia assiale computerizzata.

Il 10% dei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström presenta una neuropatia periferica do-

Bone marrow biopsy is analyzed to find the abnormal lymphocytic clone and to characterize the infiltration pattern. Immunohistochemistry and flow cytometry immunophenotype of bone marrow are helpful in distinguishing different types of lymphoma and Waldenström's Macroglobulinemia. Cytogenetics and molecular genetic studies are not necessary for the disease diagnosis but are sometimes needed for the differential diagnosis of other lymphomas.

Symptoms of Waldenström's Macroglobulinemia frequently begin gradually and may be different from one person to another.

Disease signs and symptoms may be related to the:

- abnormal amount of IgM;
- progressive enlargement of spleen or lymph nodes due to the growth of the neoplastic clone

vuta al danno indotto dalla proteina direttamente sul nervo. La neuropatia è nella gran parte dei casi caratterizzata da parestesie alterazione della sensibilità e dolore alle estremità.

L'amiloidosi è un disordine clinico che talora si può associare all'Macroglobulinemia di Waldenström, è causato dalla deposizione extracellulare di aggregate proteici indissolubili che costituiscono fibrille. Si può verificare come conseguenza del deposito di questo materiale una disfunzione degli organi interessati.

In alcuni casi, per particolari proprietà fisiche, le IgM possono diventare insolubili a basse temperature e quindi precipitare nei piccoli vasi a tempe-

- release of cytokines by the neoplastic cells
- bone marrow infiltration by the lymphoplasmacytic cells.

The abnormal protein may increase the viscosity of the blood determining a slow circulation through the narrowest blood vessels. The hyperviscosity syndrome is mainly characterized by headache, dizziness, confusion and visual problems that may also be related to bleeding around the small blood vessels.

Night sweats, fever, weight loss may arise as in the other non Hodgkin's lymphomas and are generally related to the release of cytokines by the neoplastic cells.

The lymphoma cells proliferating in the bone marrow may substitute for the normal population leading to a decrease in red blood cells (anemia) and platelets. The reduced platelet production may determine bleeding disorders that can be also related to a defective activity of clotting factors.

As reported before the growth of the neoplastic clone can be responsible of lymph nodes enlargement increase in size of the spleen and the liver. For these reasons imaging studies such as chest x-ray computed tomography, abdomen ultrasound are generally performed during disease course.

The 10% of patients with Waldenström's Macroglobulinemia may present a peripheral neuropathy related to the damage of the nerves induced by the abnormal protein. Most frequent symptoms of the neuropathy are pain or numbness in the extremities.

In some cases a part of the abnormal protein, generally called light chain, may form extracellular insoluble aggregates with a characteristic β pleated sheet configuration causing a clinical disorder called amyloidosis.

Furthermore the abnormal protein, for particular physical properties, becomes insoluble at reduced temperature and precipitates at temperatures below normal body temperature (37 degrees Celsius). In this case proteins are called cryoglobulins and precipitate mostly in small vessels.

Recurrent infections may be frequent in advanced diseases and are mainly related to the chemotherapy and to the impairment of immune surveillance.

In absence of symptoms the panel of experts of the International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia recommend simply a "watchful waiting" approach with only the need of disease monitoring.

Treatment should be administered only in those patients presenting with disease related symptoms. There is not a single standard treatment used for all patients. Prior to starting treatment several important factors should be considered:

rature inferiori a quella corporea (37°C). In questo caso le proteine prendono la denominazione di "crioglobuline".

Nel decorso della malattia si possono verificare infezioni in relazione ad una alterazione dell'immunocompetenza e ai trattamenti terapeutici.

Il "panel di esperti" che partecipano ai "Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia" sono concordi nel raccomandare l'inizio della terapia solo in quei casi in cui la patologia si presenti sintomatica. Nei pazienti che sono asintomatici il corretto approccio è quello della sola osservazione.

Non vi è un trattamento standard per questa patologia applicabile a tutti i pazienti. Prima di iniziare un trattamento bisogna tenere conto di alcuni fattori fondamentali quali: età del paziente, comorbidità, entità della massa neoplastica e nei pazienti più giovani l'eventuale possibilità di un programma trapiantologico successivo.

La plasmaferesi non deve essere considerata come un trattamento specifico per la Macroglobulinemia di Waldenström ma può essere utile per controllare inizialmente la sindrome da iperviscosità.

Gli agenti alchilanti, ciclofosfamide e chlorambucil, per anni hanno rappresentato l'unico tratta-

patient age, co morbidities, disease burden and in younger patients the possibility to perform a stem cell harvest for future program of autologous stem cell transplant.

Plasmapheresis should not be considered as a specific treatment for Waldenström's Macroglob-

mento disponibile per la Macroglobulinemia di Waldenström. L'introduzione nell'armamentario terapeutico degli analoghi delle purine, da soli o in combinazione con la ciclofosfamide, hanno permesso di ottenere un numero più elevato di risposte. L'anticorpo monoclonale anti CD20, rituximab, è ormai entrato nell'utilizzo comune nella terapia di questa patologia determinando un miglioramento della qualità delle risposte e della durata delle stesse.

Sono in corso numerosi studi al fine di valutare l'efficacia di farmaci non chemioterapici come gli immuno-modulatori (thalidomide, lenalidomide) o inibitori dei proteosomi (velcade) in associazione al rituximab.

Il ruolo del trapianto autologo e allogenico in questa patologia non è stato ancora definito. 

ulinemia but may reduce the symptoms related to hyperviscosity syndrome.

Alkylating agents, cyclophosphamide and chlorambucil, represented for many years the only available treatments for Waldenström's Macroglobulinemia. The introduction of purine analogues used alone or in combination permitted an amelioration of response rates. The monoclonal anti CD20 antibody rituximab is now commonly used in the treatment of CD20 positive non Hodgkin's Lymphomas and Waldenström's Macroglobulinemia. The association of the monoclonal antibody with chemotherapy allowed to obtain a high overall response rates with the achievement of good quality of response and an improvement of progression free survival. Clinical trials are ongoing to evaluate the role of immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide) or proteasome inhibitors (velcade) in combination treatment with rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia treatment.

Autologous or allogeneic transplantation are feasible in Waldenström's Macroglobulinemia and the benefit of these procedures is still under investigation. 

(Copyright A.M.S.)

(Copyright A.M.S.)

intervista al paziente / patient interview

Gabriele Legnani, 64 anni, amministratore delegato di una società di import-export
Gabriele Legnani, 64 years old, CEO of Import-export Company

"Pensate un po', se leggo su Internet alla voce Waldenström, dovrei perdere le speranze. Dice che l'età media di chi si ammala è di 65 anni e che la speranza di vita è di 5. Invece, io di anni ne ho 64 e sono ammalato da venti".

Gabriele Legnani, amministratore delegato di una società di import-export, si considera un "osservatore esterno" della sua malattia. Per anni è rimasta un segreto. "Non volevo che i miei figli sapessero, erano piccoli. Per tutta risposta, in famiglia ero preso per un ipocondriaco, perché avevo sempre qualche esame da fare ed ero spesso in ospedale". Fino all'estate del 2000, quando per una broncopolmonite multi focolare sono finito all'ospedale di Sondalo, quello dove curano i tubercolotici". E non c'è più stato posto per i segreti.

La storia di Gabriele Legnani è al tempo stesso unica ed emblematica. Unica, perché ha saputo di essere malato di Waldenström per caso, quando di questa patologia non aveva alcun sintomo. Emblematica, perché contro una malattia rara, sentendo nominare la quale molti medici allargavano le braccia quasi invitandolo a rassegnazione, lui non ha mai smesso un solo giorno di lottare.

Ricorda come cominciò questa battaglia?

Ho sempre viaggiato molto per lavoro, di tanto in tanto facevo qualche esame di routine. Fu il mio medico curante ad accorgersi di un cosiddetto 'picco monoclonale' durante un check-up. Era il 1991 e avevo 45 anni. Stavo benissimo e

Just think "if I had looked up Waldenström on the Internet, I would have lost hope. It says the average age of those who fall ill is 65 and life expectancy is just 5 years with somebody diagnosed with this disease. Instead, I am 64 years old and I have been sick for twenty years".

Gabriele Legnani, managing director of an Import-export company, now he considers himself an "outside observer" of his illness. His disease remained a secret for years. "I did not want my kids to know because they were too young. In response, my family thought I was a hypochondriac because I always had to do some tests and I was often in hospital. " But in the summer of 2000, because of a multi-heart tuberculosis I was hospitalized at the Sondalo Hospital, where tuberculosis sufferers are usually treated". So there was no more room for secrets.

The story of Gabriele Legnani is both unique and emblematic. Unique, as Gabriele Legnani found out that he had Waldenström's disease by chance, without having any disease symptoms. Emblematic, because he has never stopped fighting against a rare disease which makes many doctors shrug their shoulders almost inviting their patients to resignation.

Do you remember how this battle began?

I've always travelled a lot for work, occasionally doing some routine tests. It was my doctor that realized a so-called 'monoclonal peak' during a check-up. It was 1991 and I was 45 years old. I was fine and I thought that the hypothe-

mi sembrò assurdo quello che mi dissero, cioè che si doveva approfondire, perché potevo avere un tumore. Di fatto arrivai fino alla biopsia midollare e alla scoperta della presenza di cloni che invadevano il mio midollo, insomma di uno stadio iniziale del Waldenström”,

Quindi?

Venni inviato da un ematologo. Era rara la malattia, ma anche trovare un soggetto così giovane ammalato. Già allora mi misero di fronte al dato dei 5 anni di vita. Ma io pensai: sono matti, io sono giovane, sto bene, devo combattere. Mi colpì poi il fatto che non c'era nulla da fare, nessuna cura, solo controlli, ogni 3-4 mesi, vista la lenta progressione. Fino al 2000, quando cominciai a dimagrire visibilmente, la sera avevo febbre, sudorazione intensa, accusavo fatica.

Si tentarono le prime terapie...

E con che conseguenze. Chemio e cortisone, e dopo tre mesi mi ritrovo con il fuoco di Sant'Antonio sulla testa che mi fa perdere la vista da un occhio. Poi la broncopneumonia. Ho cominciato a girare, a cercare consulti. Scrisse persino a un medico negli Stati Uniti e quello mi rispose 'nello stato attuale non ci sono cure'. Finché nel 2002 approdo a Niguarda.

Cosa accadde?

Che mi siedo davanti alla dottoressa Morra e lei invece di esprimere rassegnazione tira fuori le unghie. Ho capito che non ero più solo. Mi ricovera e comincia la guerra. Non sto a raccontarvi tutto. La malattia era diventata aggressiva e io ho avuto più di una reazione allergica ai farmaci. Tra una cura e l'altra, mi sono fatto la peritonite e, dopo il trapianto autologo, anche i calcoli alla cistifellea. Sempre in urgenza e con la dottoressa Morra attaccata al telefono a guidare le équipe che dovevano tirarmi fuori dai guai.

Detto con parole semplici, cosa causa il Waldenström?

Il problema grosso di questa malattia è che si diventa immunodepressi, non si ha più la forza di combattere le infezioni. Bisogna sempre stare in allerta.

Com'è cambiata la sua vita?

Non è cambiata. Ho sempre continuato a lavorare, non ho mai smesso di viaggiare, esco dai controlli in ospedale e riparto. Non è una lotta facile con il Waldenström. Adesso c'è l'inconveniente dell'anemia emolitica. Viaggio a steroidi e cortisone, ma viaggio.

Vent'anni...

Con la serenità della fiducia e la consapevolezza che si possa affrontare una battaglia così complessa.

Un consiglio per chi si ammala?

Individuare un centro, un medico, e lavorare con lui, fidarsi, crederci. Quando ti siedi davanti a un dottore, capisci subito se è deciso a combattere insieme a te.

Cosa si chiede a un medico?

Non di guarirti, finché la ricerca non darà nuove risposte, ma di esserci quando hai qualche problema.

C'è una domanda rimasta senza risposta?

La prima che mi sono fatto e cioè qual è la causa della mia malattia. Non si conosce. Io l'ho definita una risposta abnorme ad un'infezione. Ma è la mia idea, non la risposta della scienza.

E' il solo grande punto interrogativo?

Ho una domanda di scorta. Ogni giorno penso ai miei nipotini di uno e due anni e mezzo e mi chiedo se io possa essere il capostipite di una famiglia predisposta a questa malattia.

Quindi?

Ho preso mia figlia e, prima che nascessero i bambini, l'ho pregata di congelare il sangue da cordone ombelicale. Non so se potrà servire, ma è un modo per pensare al futuro. ☺



sis of having a tumor was absurd. However I did some bone marrow biopsies and the presence of clones that invaded my marrow were discovered; it was an early stage of Waldenström's disease.

So?

I was sent to a hematologist. My disease was rare and even rarer for the fact that I was affected at such a young age. The doctors presented me with a 5 year life expectancy. But I thought: they are crazy! I'm young, I'm fine, and I have to fight. I was surprised by the lack of hope and no therapy! All I could do was to have a check up every 3 to 4 months. Given the slow progression of the disease until 2000 when I began to visibly lose weight, I had the evening fever, intense sweating, fatigue was blamed.

So you tried the first therapy...

Yes with heavy consequences!

Chemotherapy and cortisone, and after three months I had shingles on my head that made me go blind in one eye and then I had bronchopneumonia. I started to try to find another consultant for a second opinion, to seek consultations. I even wrote to a doctor in the USA and he told me that "in its present state there were no cures". Finally, in 2002 I went to Niguarda Hospital.

What happened?

I sat in front of Dr. Morra and instead of expressing her resignation, she seemed determined to help me. I then realized that I was no longer alone. She hospitalized me and the fight back began. I will not tell you everything but the disease had become aggressive and I had more than one allergic reaction to the drugs. I got peritonitis and after an autologous transplantation, I even had gallbladder calculi. Dr. Morra was always available and on the phone to her team to find a cure for me.

Simply speaking, what does Waldenström's disease cause?

The big problem of this disease is the immunodepression, and you are not able to fight infections any more. You must always be alert.

How has your life changed?

It has not changed. I continued to work, I never stopped travelling, I'm to and from the hospital and I just get on with my life. It is not an easy struggle with Waldenström's. Now I suffer from haemolytic anemia. I travel with steroids and cortisone, but I can travel.

Twenty years is a long time to fight this terrible disease

With the serenity of confidence and awareness it is possible to face a battle so complex.

A tip for those who are ill?

You should find a hospital and a doctor and work with him, trust and believe in him. When you sit in front of a doctor, you know immediately if he is determined to fight with you.

What do you expect from a doctor?

I don't expect to be cured until research will give answers, but the doctor must be present when you have a problem.

There is one question left unanswered?

The first that I asked myself was what is the cause of my illness? Nobody knows it yet. I have an abnormal response to infection. But it is just my opinion. It is not a scientific answer.

The big question?

Every day I think of my grandchildren and I wonder if I could be the first in a family to be predisposed to this disease.

So?

I took my daughter, before the children were born, and I asked to freeze the umbilical cord. I do not know if it will be useful but it is something to think about in the future. ☺

intervista di Paola D'Amico

Traduzione di A. Trojani



contro la leucemia mieloide acuta giochiamo "a bocce" con i blasti

Come abbiamo già visto nei numeri precedenti di *Ematos*, la **Leucemia Mieloide Acuta** è una malattia del midollo osseo caratterizzata dalla "crescita afinalistica di elementi cellulari indifferenziati chiamati blasti".

Per dirla in altre parole, le cellule malate hanno perso, a un certo punto della loro vita nel midollo, la capacità di portare a termine il processo di maturazione e potersi così "specializzare" in un determinato compito (ad esempio trasportare l'emoglobina come globuli rossi o difenderci dalle infezioni come leucociti). È come se si trovasse, per così dire, bloccate a metà strada tra la cellula staminale d'origine e la cellula matura pienamente funzionante.

Oltre a questo, mentre le cellule normali, maturando, perdono la capacità di dividersi, i blasti acquisiscono un potenziale replicativo rapido e illimitato. Tutto questo si traduce nell'invasione del midollo osseo da parte di una massa di cellule "inutili" all'organismo, che finiscono col soffocare e sostituire il tessuto midollare sano.

Ma qual è l'intoppo responsabile di tutti questi eventi? Se andassimo a cercare la risposta sui motori di ricerca medica, troveremmo un elenco di migliaia di lavori e decine e decine di geni analizzati, ognuno dei quali indicato come più o meno coinvolto nei processi che risultano alterati nella cellula malata. Purtroppo la realtà è che al giorno d'oggi, sebbene ci siano diversi imputati, non si possa additare un unico e vero responsabile della malattia.

Di fronte a questo scenario, il nostro gruppo di ricerca si è posto alcune domande. Innanzitutto, siamo di fronte a molteplici e differenti processi capaci di trasformare una cellula sana in una leucemica oppure esiste una singola causa che una volta avviata si snoda in modi di differenti dando luogo alle differenti manifestazioni cliniche? In altre parole, esiste un Big Bang della leucemia? E se sì, dove bisogna andare a cercarlo?

Per cercare di dare una risposta a queste domande, il gruppo di ricerca del nostro Ospedale, congiuntamente a ricercatori dell'Università degli Studi di Milano, ha intrapreso un ambizioso progetto di ricerca.

Il primo passo è stato quello di "scegliere" la popo-

lazione di cellule da analizzare. La domanda che ci siamo posti è stata: la scintilla capace di avviare il processo di trasformazione leucemica avviene a livello della cellula staminale oppure accade in un secondo momento durante il successivo processo di maturazione? Recenti evidenze sperimentali hanno indicato come la massa tumorale sia sostenuta da un piccolo pool di cellule staminali leucemiche, le quali, analogamente alle staminali normali, presentano una capacità proliferativa e di auto-rinnovamento ("self-renewal"), ma a differenza della controparte sana non risultano più soggette ai meccanismi di controllo del midollo.

Sulla base di tali dati abbiamo quindi deciso di concentrare la nostra attenzione sulla sola popolazione staminale, eliminando dall'analisi tutte le cellule già mature o in corso di maturazione. Ma come si fa a selezionare solo le cellule di nostro interesse? In questo caso abbiamo letteralmente "giocato con le biglie"! Ogni cellula infatti è rivestita in superficie da uno specifico insieme di molecole proteiche, le quali cambiano a seconda del momento della vita della cellula stessa: è questa "carta di identità" molecolare che ci aiuta a dire, tra le altre cose, se quello che abbiamo di fronte è un globulo rosso o una staminale. È quindi possibile utilizzare degli anticorpi legati a una speciale "biglia" magnetica (delle dimensioni di poco più di un milionesimo di millimetro!) capaci di riconoscere una specifica proteina espressa dalla cellula staminale: facendo passare il campione attraverso un potente campo magnetico è possibile "intrapolare" le cellule staminali separandole da tutte le altre.

E a questo punto cosa fare di queste cellule? Mentre fino a pochi anni fa era possibile analizzare un solo gene per volta (con tempi proibitivamente lunghi e difficoltà spesso insuperabili per ricomporre un quadro di insieme di processi coinvolgenti diverse centinaia di geni), ad oggi è possibile saggiare contemporaneamente tutti i circa 30.000 geni umani tramite la tecnologia dei micro-arrays. In un chip poco più grande di un centimetro quadrato sono rappresentati tutti i singoli geni del no-

stri genoma. Caricando il chip con il materiale opportunamente estratto dalle cellule in esame, è possibile ottenere una vera e propria mappa riportante tutti i geni che la cellula sta utilizzando in quel momento.

Purtroppo il solo sapere quali geni sono attivi non basta. Questa massa enorme di dati richiede un altrettanto complesso e raffinato sistema di elaborazione, che vede impegnati a stretto contatto medici, biologi, genetisti, matematici e informatici votati alla comprensione della complessità biologica. I geni, e le proteine da essi codificate, funzionano un po' come le tessere del domino: il primo ne attiva un secondo, che ne attiva un terzo, che ne attiva un quarto e così via fino ad avere l'effetto finale. Per capire quale sia stata la prima tessera a cadere (cioè il primo gene coinvolto) bisogna prima mettere in ordine tutti i fattori presenti! Fortunatamente per questo compito è possibile avvalersi di specifici programmi e strumenti informatici, capaci di suddividere la massa dei geni in diversi "pacchetti" di processi biologici.

A questo punto, come capire quali sono le vie biologiche differenzialmente espresse dalle cellule tumorali rispetto a quelle sane e quindi potenzialmente coinvolte nel processo di trasformazione leucemica? È qui che entrano in scena i cosiddetti "controlli sani". Analogamente a quanto fatto per i pazienti affetti da leucemia acuta, abbiamo prelevato e analizzato il sangue midollare di volontari che generosamente hanno deciso di donarne un poco per la ricerca. A tal proposito bisogna sottolineare quanto sia stato toccante vedere come tra i primi donatori ci siano stati, oltre agli stessi ricercatori impegnati nel progetto, anche tanti tra medici, infermieri e operatori che tutti i giorni lavorano fianco a fianco del paziente contro la malattia. Studiando le differenze di espressione genica tra le cellule staminali normali e quelle leucemiche, è quindi possibile individuare alcuni dei processi biologici potenzialmente correlati con l'insorgere della malattia.

La nostra équipe ha già compiuto molti di questi passi e i dati analizzati cominciano a gettare un po' di luce in mezzo alle ombre. Quali sono quindi i risultati? Come nei migliori racconti bisogna creare un po' di suspense, per cui mi fermo qui e vi do appuntamento ai prossimi numeri di *Ematos*. Nel frattempo se qualcuno vuole entrare nel progetto come donatore, l'arruolamento è sempre aperto! 📧

(Copyright A.M.S.)



camminata del sorriso

L'idea è nata nei primi giorni dell'anno, promotrice Annarita Colombo, che con il suo entusiasmo è riuscita a coinvolgere il comune di Albese con Cassano, la Fondazione Comasca ed altri importanti sponsor. Il giorno della manifestazione, arrivando nei pressi di Albese, saltavano subito all'occhio frecce e cartelli che indicavano il punto di ritrovo per la partenza, suggestivo l'abbigliamento dei partecipanti: canottiere, pantaloncini di raso, giacche, gonne e stivali; una camminata per tutti, per chi voleva tenersi in allenamento e chi semplicemente voleva esserci.

Un serpentone di oltre 500 persone, si è mosso tra le strade del comune, lungo prati e boschi delle colline di Albese e attraversando i cortili e gli splendidi giardini di prestigiose ville che per questa occasione hanno aperto le loro porte.

Gli uomini della Protezione Civile e della Polizia Locale, hanno fatto in modo che, i partecipanti

Il 30 Maggio 2010 nel comune di Albese con Cassano, che ha patrocinato l'evento, si è svolta la prima "Camminata del Sorriso", una giornata intera dedicata alla nostra Associazione.



Enrica Morra e Piera Lanzo

seguissero il tracciato nei tre percorsi alternativi, 5, 7 e 10 chilometri dal più tranquillo al più impegnativo.

All'ora di pranzo, sale alto l'odore delle salamelle allo stand della Protezione Civile, per chi desiderava un panino veloce quello è il posto giusto, per i più esigenti all'interno del padiglione adiacente al piazzale è stato servito un pranzo completo, incontrando il favore di circa 200 persone.

Al termine del pranzo il presidente di AMS, la dottoressa Enrica Morra, ha ringraziato tutti coloro che hanno reso possibile una giornata all'insegna della solidarietà.

Nel pomeriggio, il gruppo musicale "SULUTUMANA" (sul divano) ha concluso la giornata

applausi dopo il concerto



Tra i nostri, anche il bravissimo Piero Cassano dei Matia Bazar

nata dedicata alla 1ª Camminata del Sorriso, diletta il pubblico con canzoni, allacciati alla tradizione della musica popolare e dei cantautori, ed interagendo con i più piccoli con attività musicali/teatrali.



Lo schieramento della Protezione Civile



raduno alla partenza



A.M.S. incontra la scuola elementare Ruffini di Milano

A Milano, presso la **scuola elementare Ruffini**, grazie alla gentile disponibilità della **Preside e all'attiva collaborazione del corpo insegnante**, è avvenuto un incontro con l'A.M.S., in cui **Giuliano Angeletti Rigon e Alessandra Trojani** hanno spiegato ai bambini il prezioso contributo che la raccolta dei tappi apporta alla ricerca genetica e clinica. Durante l'incontro si è cercato di comunicare ai bambini che **cos'è il DNA e a che cosa serve**, e come i difetti di quest'ultimo, giocino un ruolo importante nello **sviluppo di molte leucemie**.

Con l'aiuto di alcune diapositive, sono state illustrate le principali caratteristiche **delle cellule, dei cromosomi, del DNA, dei geni**, ed è stato spiegato, in maniera molto semplice, ciò che avviene in un laboratorio di ricerca, compresa la strumentazione utilizzata per gli "studi avanzati" che individuano



l'espressione dei geni nelle cellule leucemiche.

L'incontro è stato molto vivace, grazie alla curiosità e alle conoscenze dei bambini di alcuni argomenti trattati. Il livello della loro attenzione era molto alto e le domande, tantissime e molto intelligenti, hanno messo in luce la loro grande sensibilità nei confronti delle persone malate.

Il racconto sul "**processo di trasformazione**" dei tappi, è stato oggetto di numerosi quesiti e ha mosso l'interesse dei bambini verso la possibilità concreta di contribuire alla raccolta, ciascuno sfruttando le proprie idee e i propri mezzi.

Spiegare ai bambini, "a che cosa" realmente serva la raccolta dei tappi, costituisce **un valido aiuto alla ricerca clinica e genetica**, non solo per la raccolta di fondi, ma anche per avvicinare i giovanissimi al mondo scientifico, fornendo in modo semplice elementi formativi e avvincenti.



sapori spagnoli

Il 25 maggio AMS ha organizzato a Villa Luce una cena "Spagnola"

I tavoli sapientemente apparecchiati, avevano come segnaposto un grazioso ventaglio con il logo della nostra Associazione e al centro della sala, in una enorme paelle, veniva cucinata una gigantesca paelle, il tutto condito con la musica degli Accordini.

La cena è stata l'occasione per presentare il libro "Lascia che le nuvole vadano via" scritto da Giuliano Meroni (edizioni Nottetempo), il cui ricavato andrà a favore di AMS, una significativa testimonianza di un percorso nella malattia affrontato dall'autore. Un messaggio di speranza ed incoraggiamento che Giuliano Meroni vuole trasmettere a chi come lui si trova ad affrontare uno scenario inaspettato che stravolge la vita.

dedicato ad un "piccolo grande uomo", con un grandissimo cuore



Daniele è un ragazzo di 25 anni che vive con i suoi genitori in un piccolo paesino della Brianza. Daniele, dal viso sempre luminoso e sorridente, è quello che con un eufemismo potremmo definire un "Piccolo Grande Uomo".

Purtroppo la natura non l'ha dotato di tutte le capacità motorie che noi genitori vorremmo per nostri figli, nonostante questo Daniele è un personaggio dalle grandi capacità umane, in grado di coinvolgere tantissime persone, che come lui e con molta discrezione, hanno scelto di donare una parte del proprio tempo per aiutare chi ne ha più bisogno.

Daniele con pazienza certosina, raccoglie tappi di plastica, li sigilla in scatole di cartone, indicandone su ognuno il peso e registrando mese per mese il lavoro fatto nel proprio PC (vedi foto allegate). Daniele, di sua spontanea volontà e con l'aiuto di due genitori che lo seguono amorevolmente e costantemente, ha deciso di donare il proprio lavoro (tengo a precisare, in modo totalmente disinteressato) alla nostra associazione.

Chi ha avuto la fortuna di conoscere Daniele è rimasto subito colpito dalla sua grande generosità e desiderio, pur con mezzi limitati, di poter fare qualcosa per gli altri: un grande esempio di altruismo sicuramente da imitare. Sono fiera di poter contare sull'aiuto del mio amico Daniele, e dico un grazie infinito a lui e ai suoi genitori: anche loro devono essere orgogliosi del loro amato figliolo.

Enrica Morra



Il frutto del lavoro di Daniele

la cena del 7 Maggio, la tradizione continua

Questa scadenza che sostenitori, amici, collaboratori, operatori sollecitano e aspettano con impazienza è una gioiosa cena che negli ultimi anni si è tenuta presso l' Holiday Inn di Assago.

Già nel 1998, durante il primo anno di esistenza dell'associazione, era evidente, in tutti coloro che avevano contribuito alla sua nascita, il desiderio di trovare una gradevole e piacevole occasione conviviale per suggellare un impegno spontaneamente condiviso e per approfondire i legami di amicizia e conoscenza.

Da quando questa occasione di raduno si tiene all' Holiday Inn ad Assago il presidente, primario della Divisione di Ematologia del Niguarda, dottoressa Enrica Morra, espone le principali iniziative assunte dall'associazione e indica i traguardi che dovranno essere raggiunti in futuro. Tuttavia non mancano certo i momenti di svago, come la usuale lotteria che diverte e rallegra; coinvolge sempre molti testimonials durante l'estra-

zione e la consegna dei premi. Non manca assolutamente niente, neanche la musica, poiché Gli Accordini hanno accompagnato la serata con brani che hanno fatto la storia della musica italiana. La presenza di personalità dell'Azienda Ospedaliera Niguarda, del mondo della sanità, della politica e dello spettacolo ha contribuito a rendere articolata l'incontro. Quest'anno i partecipanti erano più di quattrocento; anche questi numeri sono estremamente significativi, e danno un'idea del lungo cammino che questa associazione ha fatto e che continuerà a percorrere nel futuro. Non dimentichiamoci anche dei riconoscimenti in ambito



Un momento della festa, con il "Sister Team" scatenato

scientifico e clinico ottenuti dal reparto di ematologia, sostenuti e finanziati dall'Associazione Malattie del Sangue. Tutte le persone coinvolte, a fine serata, hanno espresso il desiderio di rinnovare questa tradizione ormai altamente consolidata.



L'avvocato **Daria Pesce**



Cristina Stancari (Assessore Provinciale ai problemi giovanili) e **Monica Rizzi** (Assessore Regionale allo sport)



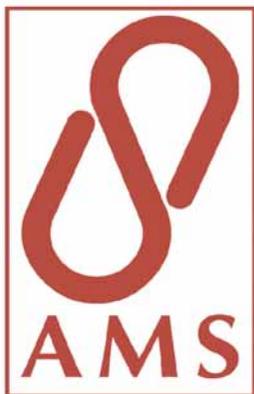
La Dr. **Carla Dotti**, DG dell'Ospedale di Legnano



Fabio Concato



Il "Sister Team" che da anni affianca l'AMS; al centro, **Teresa Gospar**



Come sostenere A.M.S.

Per aiutare l'Associazione Malattie del Sangue a conseguire i suoi scopi associativi puoi diventare **socio sostenitore**, versando un contributo associativo annuo **libero**.

Puoi anche diventare **socio benemerito** contribuendo ai progetti di ricerca dell'Associazione o all'acquisto di attrezzature necessarie al raggiungimento degli scopi associativi.

Puoi versare la somma voluta tramite:

- bonifico bancario su c/c Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15
IBAN: **IT 63 D 05584 01615 000000043254** da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- bonifico bancario sul c/c Banca Intesa San Paolo
IBAN: **IT 73 C 03069 09400 000048982157** da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- con versamento sul c/c postale n. **42.49.72.06** intestato ad Associazione Malattie del Sangue
- con assegno non trasferibile, intestato ad Associazione Malattie del Sangue

L'A.M.S. è una ONLUS (Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale). A norma di legge i contributi da privati e le erogazioni in denaro, quando sono effettuati tramite banca o posta sono:

- detraibili dall'IRPEF nella misura del 19% per le persone fisiche (privati), per importi non superiori ai 2066,00 Euro
- deducibili dal reddito d'impresa per un importo non superiore ai 2066,00 Euro o al 2% del reddito d'impresa dichiarato

SCHEDA DI ADESIONE

(da restituire compilata)

Nome _____ Cognome/Denominazione sociale _____
Via _____ n. _____ CAP _____ Località _____ Prov. _____
Tel. _____ / _____ Professione _____ Data di nascita _____
C.F./P.I. _____ / _____ e-mail _____

Intendo aderire alla Associazione Malattie del Sangue con sede in Milano, P.zza Ospedale Maggiore 3, in qualità di

socio sostenitore socio benemerito

A tal fine, consapevole del contenuto dello Statuto dell'A.M.S., dichiaro di versare Euro _____ nella seguente modalità da me prescelta:

versamento sul c/c Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15 - IBAN: IT 63 D 05584 01615 000000043254

versamento sul c/c Banca Intesa San Paolo - IBAN: IT 73 C 03069 09400 000048982157

c/c postale n.42.49.72.06

tramite assegno bancario n° _____ Banca _____

tramite RID (compilare le voci sottostanti)

Io sottoscritto/a autorizzo l'Associazione Malattie del Sangue a incassare ogni _____ mesi la somma di _____ Euro addebitandola sul mio C/C secondo le forme di incasso del servizio RID, fino a revoca questa autorizzazione.

Banca _____ Indirizzo _____ Agenzia n° _____

IBAN _____

Data _____ Firma _____

I dati personali saranno trattati a norma della legge 675/96 nella misura strettamente necessaria al perseguimento degli scopi statutari.

Presto il consenso Nego il consenso

Data _____ Firma _____

ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

c/o Divisione Ematologia Ospedale di Niguarda - Ca'Granda - Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 - Milano - tel. 02/6444-4025 - tel. e fax: 02/6425891