

Zespoły mielodysplastyczne

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

Definicja

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) stanowią heterogenną grupę nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*).

Epidemiologia

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 000 ludności/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 000/rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

Etiopatogeneza

Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, *therapy related MDS*) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznan. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, *anemia aplastica*).

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza jest wynikiem nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych” postaciach MDS, to znaczy

w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w niedokrwistości odpornej na leczenie (RCUD, *refractory cytopenia with unilineage dysplasia*), niedokrwistości odpornej na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ringed sideroblasts*) lub cytopenii odpornej na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*). W postaciach zaawansowanych, takich jak niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess of blasts*), z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (RAEB-1) lub więcej niż 10–19% (RAEB-2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 11).

Podejrzewa się, że w rozwoju nieefektywnej hematopoezy rolę odgrywają autoreaktywny klon limfocytów T oraz niekorzystny wpływ nasilonej angiogenezy. Progresja MDS do postaci bardziej zaawansowanych wiąże się ze skróceniem długości telomerów, nasiloną metylacją i inaktywacją genu *p15^{INK4b}*, który pełni zasadniczą funkcję w regulacji cyklu komórkowego (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*).

Obraz kliniczny

Objawy MDS nie są charakterystyczne i wynikają z rodzaju cytopenii. Najczęściej występuje niedokrwistość — od postaci łagodnej po ciężką. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Część chorych wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkc). Częstość przetoczeń jest różna, od kilku miesięcy do 1–2 tygodni (chorzy uzależnieni od przetoczeń kkc). Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów, głównie niewydolności serca, która może się nasilać pod wpływem przeładowania żelazem po wielokrotnych transfuzjach kkc. Hemochromatoza wtórna może prowadzić również do rozwoju cukrzycy, niewydolności przysadki, niedoczynności tarczycy, marskości wątroby, a także do zaburzeń odporności w wyniku upośledzenia funkcji neutrofilów. Zaburzenia odporności w przebiegu MDS mogą być także związane z neutropenią, która może prowadzić do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych o różnych lokalizacjach i często ciężkim przebiegu klinicznym. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony zdarza się rzadko.

Większość chorych na MDS niskiego ryzyka umiera z powodu powikłań cytopenii, w tym zależnych od niedokrwistości (hemochromatoza i niewydolność wielonarządowa), małopłytkowości (krwotoki) i granulocytopenii (infekcje). U chorych na MDS wysokiego ryzyka często i w krótkim czasie może dochodzić do rozwoju AML, które są trudniejsze w leczeniu i rokuja gorzej niż białaczki powstałe *de novo*.

Kryteria rozpoznania

Wstępna kwalifikacja pacjentów z podejrzeniem MDS wymaga dokładnej oceny rozmazu oraz morfologii krwi obwodowej, morfologii szpiku kostnego, czasu utrzymywania się nieprawidłowej liczby krwinek, innych potencjalnych przyczyn cytopenii oraz współwystępujących schorzeń. W celu

Tabela 44. Minimalne kryteria rozpoznania zespołów mielodysplastycznych

A. Kryteria konieczne
1. Utrzymująca się cytopenia 1, 2 lub 3 linii komórkowych: — erytroidalna (hemoglobina < 11 g/dl) — granulocytowa (liczba granulocytów < $1,5 \times 10^9/l$) — megakariocytowa (liczba płytek < $100 \times 10^9/l$) 2. Wykluczenie innych przyczyn, które mogą być powodem cytopenii lub dysplazji
B. Kryteria rozstrzygające
1. Dysplazja $\geq 10\%$ komórek w jednej z następujących linii komórkowych: erytroidalnej, granulocytowej lub megakariocytowej, lub obecność > 15% pierścieniowatych syderoblastów 2. Obecność 5–19% blastów w rozmazie szpiku 3. Typowe zmiany cytogenetyczne stwierdzone w klasycznym kariotypie lub w badaniu FISH [del(5q), del(20q), +8 lub -7/del(7q), inne]
C. Kryteria uzupełniające
1. Nieprawidłowy immunofenotyp komórek szpiku potwierdzający monoklonalny charakter komórek linii erytroidalnej i/lub mieloidalnej 2. Znacznie i trwale zmniejszona zdolność tworzenia kolonii komórkowych szpiku i/lub stwierdzenie krążących komórek progenitorowych 3. Molekularnie wykazana monoklonalna populacja komórek

FISH — badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*

ustalenia rozpoznania MDS należy dokonać dokładnej oceny morfologii oraz korelacji z objawami klinicznymi występującymi u pacjenta, ponieważ wiele leków oraz zakażeń wirusowych może powodować zmiany morfologiczne w szpiku kostnym podobne do obserwowanych w MDS. W opublikowanym raporcie z konferencji roboczej poświęconej opracowaniu standardów diagnostyki i leczenia MDS, która odbyła się w 2006 roku w Wiedniu z udziałem przedstawicieli ważnych onkologicznych i hematologicznych grup eksperckich, takich jak *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *International Working Group (IWG)* czy *European LeukemiaNet (ELN)*, określono minimalne kryteria rozpoznania MDS. Wyróżniono kryteria konieczne, rozstrzygające oraz uzupełniające. Minimalne kryteria rozpoznania MDS wymagają stwierdzenia obydwu kryteriów koniecznych i co najmniej jednego z kryteriów rozstrzygających (tab. 44). Kryteria diagnostyczne MDS według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przedstawiono w rozdziale *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*, w tabeli 11.

W celu zapewnienia spójności wytycznych diagnostycznych zalecono, aby minimalne kryteria diagnostyczne obejmowały stabilną cytopenię utrzymującą się co najmniej 6 miesięcy, o ile nie towarzyszą jej swoiste zmiany kariotypu lub dysplazja 2 linii komórkowych (RCUD i RARS), w przypadku których konieczne jest utrzymywanie się stabilnej cytopenii jedynie przez 2 miesiące [RCMD, RAEB-1, RAEB-2, zespół 5q- (del(5q)), niesklasyfikowany MDS (MDS-U, *unclassifiable*)], oraz wykluczenie innych przyczyn dysplazji i/lub cytopenii. Oprócz tych 2 wymogów diagnostycznych, do rozpoznania MDS konieczne jest spełnienie co najmniej 1 z 3 kryteriów, w tym dysplazji wynoszącej co najmniej 10% w 1 lub więcej z 3 głównych linii komórkowych szpiku, odsetka komórek blastycznych wynoszącego 5–19% oraz swoistego kariotypu związanego z MDS, to jest del(5q), del(20q), +8 lub -7/del(7q).

Biopsja szpiku kostnego z barwieniem błękitem pruskim w celu wybarwienia żelaza oraz trepanobiopsja szpiku kostnego są niezbędne do oceny stopnia nieprawidłowości dojrzewa-

nia komórek krwiotwórczych oraz względnego odsetka blastów w szpiku kostnym, komórko-wości szpiku kostnego, obecności lub braku pierścieniowatych syderoblastów oraz włóknienia. U części chorych stwierdza się nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych (ALIP, *abnormal localized immature precursors*).

Zmiany cytogenetyczne występują u około 50% chorych na pierwotne MDS i u 70–80% z tMDS — jest to najczęściej utrata materiału genetycznego. W przeciwieństwie do AML translokacje stwierdza się rzadko. U chorych na MDS stwierdza się zmiany molekularne, do których należą: mutacja *TET2*, *TP53*, *FLT3*, *JAK2*, *C/EBP1*, rzadziej inne. Badania molekularne nie należą do kanonu badań diagnostycznych, podobnie jak badania fenotypu komórek blastycznych i dojrzewających.

Do badań dodatkowych, które nie mają wpływu na rozpoznanie MDS, lecz są pomocne w wyborze leczenia, należą: stężenie endogennej erytropoetyny (sEpo, *serum erythropoietin*), badania metabolizmu żelaza, takie jak stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, rozpuszczalnego receptora transferyny w surowicy, saturacja transferyny, oraz stężenie witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Badania w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) oraz typowanie HLA-DR15 są potencjalnie użyteczne w identyfikowaniu chorych, którzy mogą uzyskać lepszą odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, w szczególności w przypadku młodych pacjentów z prawidłową cytogenetyką i hipoplastyczną postacią MDS.

Różnicowanie

Nie należy rozpoznawać MDS w przypadku niedokrwistości, małopłytkowości i/lub neutropenii o nieznanym przyczynie, nieodpowiadającej na stosowane leczenie. Nie jest to równoznaczne z rozpoznaniem podtypu RUCD, w tym niedokrwistości odpornej na leczenie (RA, *refractory anemia*), trombocytopenii odpornej na leczenie (RT, *refractory thrombocytopenia*), neutropenii odpornej na leczenie (RN, *refractory neutropenia*), gdyż oprócz cytopenii we krwi obwodowej stwierdza się tu zaburzenia jakościowe krwiotworzenia.

Inne postaci MDS należy różnicować z niedokrwistością Addisona i Biermera, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, hipoplazją lub AA, a MDS przebiegający z włóknieniem szpiku z mielofibrozą lub ostrą białaczką megakarioblastyczną. Postaci MDS przebiegające z blastozą (RAEB-1, RAEB-2) należy odróżnić od AML. W przypadku pacjentów z rodzinnymi cytopeniami należy rozważyć dodatkowe badania genetyczne. Pomoże to w diagnostyce różnicowej niedokrwistości Fanconiego i *dyskeratosis congenita*.

Czynniki rokownicze

Opisana wcześniej różnorodność obrazu klinicznego i laboratoryjnego doprowadziła do opracowania stratyfikacji prognostycznej pacjentów z MDS, w tym systemu prognostycznego *International Prognostic Scoring System* (IPSS). W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej $1800 \times 10^6/l$ oraz liczbę płytek krwi poniżej $100\,000 \times 10^6/l$. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy rokowanie pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub anomaliami chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych (14%) pacjentów było pośrednie.

Tabela 45. Międzynarodowy system prognostyczny IPSS dla zespołów mielodysplastycznych a czas przeżycia chorych i ryzyko transformacji w AML

Punktacja					
Zmienna prognostyczna	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp*	Dobry	Pośredni	Zły		
Cytopenia**	0/1	2/3			
Kategoria ryzyka (% IPSS)	Ogólny wynik		Mediana przeżycia (lata) przy braku leczenia	25% transformacji w AML (lata) przy braku leczenia	
Niskie (33)	0		5,7	9,4	
Pośrednio niskie (38)	0,5–1,0		3,5	3,3	
Pośrednio wysokie (22)	1,5–2,0		1,1	1,1	
Wysokie (7)	≥ 2,5		0,4	0,2	

*Cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko (5q), tylko del(20q), tylko –Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7.; „pośredni” oznacza inne anomalie [wyklucza to kariotypy t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML]; **cytopenie: liczba granulocytów < $1,8 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl

AML — ostra białaczka szpikowa; IPSS — *International Prognostic Scoring System*

U większości chorych z kategorii złożonych nieprawidłowości, oprócz innych anomalii, występowały nieprawidłowości w zakresie chromosomu 5. lub 7. W celu opracowania skali IPSS wygenerowano relatywne oceny ryzyka dla każdej istotnej zmiennej, w tym odsetka blastów w szpiku kostnym, podgrupy cytogenetycznej oraz liczby cytopenii. Poprzez połączenie ocen ryzyka dla 3 głównych zmiennych pacjenci zostali podzieleni na 4 odrębne grupy ryzyka dotyczącego zarówno czasu przeżycia, jak i progresji w AML: niskiego, pośrednio niskiego, pośrednio wysokiego i wysokiego (tab. 45).

Dodatkowe zmienne kliniczne stanowią cenne uzupełnienie klasyfikacji IPSS w zakresie rokowania u chorych na MDS. W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS, *WHO prognostic scoring system*) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub brak zależności od przetoczeń kkc (tab. 46).

Leczenie

W planowaniu leczenia chorych na MDS decydującą rolę odgrywa określona kategoria ryzyka. Ponadto ważnymi determinantami są wiek i stan pacjenta, ponieważ wpływają na tolerancję określonych metod leczenia. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności. Wszyscy chorzy powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe i zostać zakwalifikowani do jednej z 2 głównych grup: 1) niskiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka; 2) wysokiego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka (tab. 45).

Tabela 46. Indeks prognostyczny zespołów mielodysplastycznych oparty na klasyfikacji WHO (WPSS)

Punktacja	0	1	2	3
Podtyp MDS wg klasyfikacji WHO z 2008 r.	RCUD RARS Zespół 5q-	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. ≥ 3 nieprawidłowości	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia kkcż	Bez przetoczeń	Regularne przetoczenia*		
Kategoria ryzyka	Ogólny wynik		Mediana przeżycia (lata)	
Bardzo niskie	0		> 10	
Niskie	1		> 5	
Pośrednie	2 lub 1 i włóknienie szpiku		4	
Wysokie	3-4 lub 2 i włóknienie szpiku		2	
Bardzo wysokie	5-6 lub 3-4 i włóknienie szpiku		1	

*Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. kkcż/8 tyg.

kkcż — koncentrat krwinek czerwonych; MDS — zespoły mielodysplastyczne; RAEB — niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; RARS — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCUD — cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia; WPSS — *WHO prognostic scoring system*

W przypadku chorych z grupy niskiego ryzyka głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie poprawy hematologicznej, podczas gdy u chorych z grupy wysokiego ryzyka za cel nadrzędny uznaje się zmianę naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie. Jediną metodą, która może prowadzić do wyleczenia, jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Leczenie objawowe

Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych kkcż w przypadku objawowej niedokrwistości lub koncentratu krwinek płytkowych (kkp) w przypadku ciężkiej trombocytopenii albo krwawień spowodowanych trombocytopenią. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

W przypadku nadmiernej akumulacji żelaza należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksaminę podaje się chorym, którzy otrzymali powyżej 20 j. kkcż, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi powyżej

1000 ng/ml. Zalecana jest deferoksamina w dawce 30–40 mg/kg/dobę w 12-godzinnym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu lub deferasiroks w dawce jednorazowej 20–30 mg/kg/dobę doustnie.

Leczenie z użyciem czynników wzrostu należy rozważyć w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii. Na przykład, leczenie rekombinowanym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi.

Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, *erythroid stimulating agents*) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów z niskim stężeniem sEpo (≤ 500 mjm./ml). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂ i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Szybszą odpowiedź można uzyskać, rozpoczynając leczenie od większych dawek. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (Epo) — 40–60 000 jm./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 000 jm./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 µg s.c. co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 µg s.c. co 2 tygodnie. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do łącznego zastosowania G-CSF (30 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu). W RARS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych z czasem trwania przez około 24 miesiące. Brak odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF jest wskazaniem do zakończenia tego leczenia. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.

Leczenie chorych na MDS z grupy niskiego ryzyka

Chorzy z cytopeniami niewielkiego stopnia nie wymagają leczenia. Osoby z objawową niedokrwistością są klasyfikowane na podstawie stężenia sEpo. Pacjenci, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi 500 mjm./ml lub mniej, powinni być leczeni przy użyciu ESA ± G-CSF. U osób, które nie odpowiedzą na leczenie, należy rozważyć zastosowanie 5-azacytydyny (Aza-C), decytabiny (5-aza-2'-deoksycytydina) lub lenalidomidu. Lenalidomid (10 mg/d. doustnie przez 21 dni w cyklach co 28 dni) jest także lekiem z wyboru w zespole 5q-. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — allo-HSCT.

Chorzy z niedokrwistością i stężeniem Epo w surowicy wynoszącym ponad 500 mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku poniżej 60 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek PNH+ i/lub hipoplastycznej postaci MDS. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/dobę *i.v.* przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej, lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym.

W przypadku chorych, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi powyżej 500 mjm./ml, a którzy mają niskie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie Aza-C, decytabiną lub lenalidomidem. W przypadku pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.

Leczenie chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka

Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia. W przypadku chorych będących kandydatami do allo-HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*) jest preferowane u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośrednio wysokiego i wysokiego według IPSS poniżej 65. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na okres kilku lat, do czasu progresji choroby.

U chorych spełniających wymogi intensywnej terapii, dla których dawca krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga redukcji, należy rozważyć zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej remisję, podobnie jak w AML: antybiotyk antracyklinowy (daunorubicyna 45–60 mg/m² *i.v.* przez 2 lub 3 dni) w połączeniu z arabinozydem cytozyny w dawce 100–200 mg/m² w ciągłym wlewie dożylnym przez 5–7 dni. Chociaż odsetek odpowiedzi jest mniejszy, a czas utrzymywania się efektów tej metody leczenia jest krótszy w porównaniu ze standardem leczenia AML, terapia ta może być korzystna u części pacjentów. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji ($\leq 10\%$ blastów w szpiku) może być wystarczające do przeprowadzenia allo-HSCT.

Chorzy w starszym wieku niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii mogą otrzymać leki o działaniu hipometylującym, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, *DNA methyl transferase inhibitor*): Aza-C oraz decytabinę. Leczenie należy stosować do progresji lub do wystąpienia nasilonych niepożądanych. Minimalna liczba cykli przed uznaniem leczenia Aza-C (75 mg/m²/d. podskórnie przez 7 kolejnych dni co 21 dni) lub decytabiną za nieskuteczne powinna wynosić 4–6. Ponieważ dane w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do leczenia tymi lekami są chorzy na MDS z grupy wysokiego ryzyka oraz chorzy, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii, i/lub pacjenci będący potencjalnymi kandydatami do allo-HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. Leki demetylujące wydłużają czas do transformacji w AML, dlatego są szczególnie wskazane jako terapia pomostowa przed planowanym allo-HSCT.

Tabela 47. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych według *International Working Group* z 2006 roku

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi \geq 4 tyg.)
Całkowita remisja (CR)	\leq 5% mieloblastów w szpiku; prawidłowe dojrzewanie komórek; dopuszczalna przetrwała dysplazja; krew obwodowa: hemoglobina \geq 11 g/dl, płytki \geq $100 \times 10^9/l$, granulocyty \geq $1,0 \times 10^9/l$, blasty 0%
Częściowa remisja (PR)	Wszystkie kryteria CR, z wyjątkiem redukcji odsetka mieloblastów w szpiku \geq 5%, ale \leq 50%
Stabilizacja	Brak CR i PR, ale też bez progresji przez co najmniej 8 tyg.
Progresja — gdy przed leczeniem < 5% blastów — gdy przed leczeniem 5–10% blastów — gdy przed leczeniem 10–20% blastów — gdy przed leczeniem 20–30% blastów	Wzrost liczby blastów o \geq 50% do > 5% Wzrost liczby blastów o \geq 50% do > 10% Wzrost liczby blastów o \geq 50% do > 20% Wzrost liczby blastów o \geq 50% do > 30% lub jedno z poniższych: — redukcja stężenia hemoglobiny o \geq 2 g/dl — zależność od przetoczeń — \geq 50-procentowe obniżenie liczby płytek krwi lub neutrofilii w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi \geq 8 tyg.)
Odpowiedź czerwonekrwinkowa (hemoglobina przed leczeniem < 11 g/dl)	Wzrost stężenia hemoglobiny o \geq 1,5 g/dl Redukcja liczby przetoczeń kkcw o \geq 4 j./8 tyg.
Odpowiedź płytkowa (płytki krwi przed leczeniem < $20 \times 10^9/l$)	Wzrost liczby płytek krwi o 100% (\geq $30 \times 10^9/l$)
Odpowiedź granulocytowa (granulocyty przed leczeniem < $1,0 \times 10^9/l$)	Wzrost liczby granulocytów o \geq 100% Bezwzględna liczba neutrofilów > $0,5 \times 10^9/l$

kkcw — koncentrat krwinek czerwonych

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na MDS według IWG z 2006 roku przedstawiono w tabeli 47.

Rokowanie

Rokowanie zależy od czynników rokowniczych (tab. 45, 46) i zastosowanego leczenia. Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania DMT1, lenalidomidu lub chemioterapii. Do całkowitej remisji po chemioterapii dochodzi rzadko, a czas jej trwania jest stosunkowo krótki (mediana 10–12 mies.). Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allo-HSCT. Wyjątkiem jest zespół 5q–, w którym zastosowanie lenalidomidu u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń kkcw, u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat.

Zalecane piśmiennictwo

- Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M. i wsp. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419–425.
- Fukumoto J.S., Greenberg P.L. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 56: 179–192.
- Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 491–498.
- Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 693–701.
- Gil L., Mądry K., Komarnicki M. Mechanizmy działania leków hipometylujących w zespołach mielodysplastycznych. *Hematologia* 2012; 2: 120–126.
- Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M. i wsp. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
- Greenberg P.L., Attar E., Bloomfield C.D. i wsp. Myelodysplastic syndromes. NCCN clinical practice guidelines in oncology for myelodysplastic syndromes. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2011; 9: 30–56.
- Greenberg P.L. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2006; 4: 91–96.
- Jadersten M., Malcovati L., Dybedal I. i wsp. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3607–3613.
- Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. i wsp. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794–1803.
- List A., Dewald G., Bennett J. i wsp. Hematologic and cytogenetic response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1456–1465.
- Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. i wsp. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3503–3507.
- Nimer S.D. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2576–2582.
- Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematology* 2012; 65–73.
- Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. i wsp. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3895–3903.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Valent P., Horny H.P., Bennett J.M. i wsp. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk. Res.* 2007; 31: 727–736.
- Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). *Hematologia* 2010; 1: 71–79.