

1.9. Zespoły mielodysplastyczne

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

1.9.1. Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) są heterogenną grupą 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*).

Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, *therapy-related MDS*) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznany. 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*).

1.9.2. Epidemiologia

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego [1]. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS 2-krotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

1.9.3. Patogeneza

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Jest chorobą klonalną, która powstaje ze zmutowanej komórki progenitorowej. Stwierdza się w niej nabyte mutacje powodujące dysplazję i nieefektywną hematopoezę. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza wynika z nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych” postaciach MDS, to znaczy w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w MDS (MDS-SLD, *MDS with single lineage dysplasia*) [2], MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *MDS with multilineage dysplasia*), MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-SLD-RS, *MDS-MLD with ring sideroblasts*). W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB, *MDS with excess of blasts*) z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (MDS-EB1) lub w zakresie 10–19% blastów (MDS-EB2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek.

1.9.4. Diagnostyka

1.9.4.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Objawy MDS nie są charakterystyczne i wynikają z rodzaju cytopenii. Najczęściej występuje niedokrwistość (75–90%) od postaci łagodnej po ciężką. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie objawów wieńcowych. Część chorych wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Częstość przetoczeń jest różna: od kilku miesięcy do 1–2 tygodni (chorzy uzależnieni od przetoczeń kkcz). Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów, głównie niewydolności serca, która może się nasilać pod wpływem przeładowania żelazem po wielokrotnych transfuzjach kkcz. Hemochromatoza wtórna może także prowadzić 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 (10%), która może prowadzić do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych o różnych lokalizacjach i często ciężkim przebiegu klinicznym. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości (25–50%). Skaza ta objawia się obecnością wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawieniami z nosa i dziąseł, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi u kobiet, zagrażającymi życiu krwotokami z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W badaniu przedmiotowym stwierdza się zwykle błądź powłok skórnych i śluzówek, a u części chorych — wybroczyny do skóry i śluzówek. Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony występuje rzadko [3, 4]. Większość chorych na MDS niższego ryzyka umiera z powodu powikłań cytopenii, w tym zależnych od niedokrwistości (hemochromatoza i niewydolność wielonarządowa), małopłytkowości (krwotoki) i granulocytopenii (zakażenia). U chorych na MDS wyższego ryzyka często i w krótkim czasie może dochodzić do rozwoju AML, które są trudniejsze w leczeniu i rokują gorzej niż białaczki powstałe *de novo*.

1.9.4.2. Badania laboratoryjne

Podstawowym badaniem jest morfologia krwi obwodowej, pozwalająca stwierdzić cytopenie, obecność mieloblastów i/lub pałeczek Auera oraz cechy dysplazji (rozmaż oceniany w mikroskopie świetlnym). Krwinki czerwone cechują: anizocytoza, poikilocytoza, obecność ziarnistości zasadochłonnych, w większości makrocytoza; neutrofile — objaw pseudo Pelger-Hueta (hipolobulacja jąder), hipo- lub degranulacja cytoplazmy; anizocytoza płytek krwi, płytki olbrzymie.

Do charakterystycznych zmian dysplastycznych w szpiku należą: linia erytroidalna — komórki dwujądrowe, mostki śródjądrowe, nieregularne zarysy jądra, megaloblastyczny tor dojrzewania, mostki cytoplazmatyczne, nierównomierna hemoglobinizacja cytoplazmy, wakuolizacja; linia mieloidalna — hiperfragmentacja jąder, objaw pseudo Pelger-Hueta, ziarnistości pseudo Chediak-Higashi, hipo- lub granulacja cytoplazmy, nierównomierne rozmieszczenie ziarnistości, anizocytoza; linia megakariopoetyczna — olbrzymie formy jednojądrowe, mikromegakariocyty, degranulacja cytoplazmy; w komórkach wszystkich linii nierównomierne dojrzewanie jądra w stosunku do cytoplazmy. Biopsja szpiku kostnego z barwieniem błękitem pruskim w celu wybarwienia żelaza oraz trepanobiopsja szpiku kostnego są niezbędne do oceny stopnia nieprawidłowości dojrzewania komórek krwiotwórczych oraz względnego odsetka blastów w szpiku kostnym, komórkowości szpiku kostnego, obecności lub braku pierścieniowatych syderoblastów oraz włóknienia. U części chorych stwierdza się nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych (ALIP, *abnormal localized immature precursor*) [4, 5].

Zmiany cytogenetyczne występują u około 50% chorych na pierwotne MDS i u 70–80% z tMDS. Najczęściej pojawia się utrata materiału genetycznego, translokacje stwierdza się rzadko w odróżnieniu od AML. U ponad 90% chorych na MDS wykazano jedną lub większą liczbę mutacji genów; do najczęstszych należą: *DNMT3A*, *TET2*, *ALX1*, *TP53*, *RUNX-1*, *EZH2* oraz mutacje splicingowe, na przykład: *SF3B1*, *UZAF1*, *ZRSR2*. Badania molekularne nie należą do kanonu badań diagnostycznych. Dobrze rokuje mutacja *SF3B1* u chorych na MDS z obecnością patologicznych syderoblastów [6]. W trudnych diagnostycznie przypadkach pomocne jest badanie cytofluorymetryczne, które pozwala na wykazanie ekspresji aberrantnych antygenów lub zaburzenia różnicowania komórek.

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, szczególnie w przypadku młodych pacjentów z prawidłową cytogenetyką i hipoplastyczną postacią MDS.

1.9.4.3. Kryteria rozpoznania i różnicowania

W opublikowanym raporcie z konferencji roboczej poświęconej opracowaniu standardów diagnostyki i leczenia MDS, która odbyła się w 2006 roku w Wiedniu z udziałem

Tabela 1.9.1. Minimalne kryteria rozpoznania zespołu mielodysplastycznego (MDS, myelodysplastic syndrome) (źródło [7])

A. Kryteria wstępne
<ol style="list-style-type: none"> 1. Utrzymująca się cytopenia jednej, dwóch lub trzech linii komórkowych: erytroidalna (hemoglobina < 11 g/dl); granulocytowa (bezwzględna liczba neutrofilów < 1,5 G/l); megakariocytowa (liczba płytek < 100 G/l) 2. Wykluczenie innych czynników, które mogą być przyczyną cytopenii lub dysplazji
B. Kryteria swoiste dla MDS
<ol style="list-style-type: none"> 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
C. Kryteria dodatkowe (nieobligatoryjne)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nieprawidłowy immunofenotyp komórek szpiku potwierdzający monoklonalny charakter komórek linii erytroidalnej i/lub granulocytowej 2. Wyraźny brak wzrostu kolonii komórek szpiku i/lub krążących komórek progenitorowych (CFU, <i>colony forming units</i>) 3. Wyraźny molekularny obraz populacji komórek monoklonalnych potwierdzony w teście HUMARA, profilu genowym lub badaniu mutacji punktowych (np. mutacji RAS)

przedstawiciele ważnych onkologicznych i hematologicznych grup eksperckich, takich jak NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), IWG (*International Working Group*) czy ELN (*European LeukemiaNet*), 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. 1.9.1). 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 (MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD) — w ich przypadku konieczne jest utrzymywanie stabilnej cytopenii jedynie przez 2 miesiące (MDS związany z izolowaną delecją chromosomu 5q), nieklasyfikowalny MDS (MDS-U, *unclassifiable MDS*) — 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, czyli del(5q), del(20q), +8 lub -7/del(7q) [7].

Wstępna diagnostyka powinna uwzględnić różnicowanie MDS od przypadków reaktywnej cytopenii lub dysplazji oraz od innych chorób klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych. Konieczne jest zebranie informacji o stosowaniu leków, w tym cytostatyków, nadużywaniu alkoholu, paleniu tytoniu, tendencji do krwawień, zakażeniach (w tym zakażeniach wirusowych). Należy się dowiedzieć, czy chory był poddany radioterapii, radioimmunoterapii, leczeniu radiojodem oraz czy był narażony na czynniki środowiskowe

(np. benzen). U młodych chorych konieczne jest dokładne zebranie wywiadów o rodzinnych wrodzonych chorobach przebiegających z niewydolnością hematopoezy (np. anemia Fanconiego). Trzeba uwzględnić fakt, że mutacje klonalne stwierdzone u chorych na MDS występują także u osób zdrowych (brak innych zmian koniecznych do rozpoznania MDS). Jest to klonalna hematopoeza o nieustalonym potencjale (CHIP, *clonal hematopoiesis of undetermined potential*). Klonalną hematopoezę o nieustalonym potencjale stwierdza się u 10–15% dorosłych bez objawów powyżej 70. roku życia. U części osób w przyszłości może się rozwinąć MDS (0,5–1%/rok) [8].

Nie należy rozpoznawać MDS w przypadku niedokrwistości, małopłytkowości i/lub neutropenii o nieznanym przyczynie, nieodpowiadającej na stosowane leczenie. Nie jest to równoznaczne z rozpoznaniem MDS, ponieważ oprócz cytopenii we krwi obwodowej w MDS stwierdza się zaburzenia jakościowe krwiotworzenia.

Inne postaci MDS należy różnicować z niedokrwistością Addisona i Biermera, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, hipoplazją lub AA, natomiast MDS przebiegający z włóknieniem szpiku — z mielofibrozą lub ostrą białaczką megakarioblastyczną. Postaci MDS przebiegające z blastozą (MDS-EB1 lub -EB2) należy odróżnić od AML. Niedobór miedzi może wywoływać zmiany we krwi obwodowej i szpiku, podobne do występujących w MDS. Konieczne jest badanie stężenia miedzi i ceruloplazminy. W przypadku pacjentów z rodzinnymi cytopeniami należy rozważyć dodatkowe badania genetyczne. Pomoże to w diagnostyce różnicowej niedokrwistości Fanconiego i *dyskeratosis congenita*.

1.9.4.4. Czynniki predykcyjne i rokownicze

Opisana różnorodność obrazu klinicznego i laboratoryjnego była przyczyną opracowania stratyfikacji prognostycznej pacjentów z MDS, w tym systemu prognostycznego IPSS (*International Prognostic Scoring System*) [9]. W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej 1800/μl oraz liczbę płytek krwi poniżej 100 tys./μl. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy u pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub z anomaliami chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych pacjentów (14%) było pośrednie. U większości chorych z kategorii złożonych nieprawidłowości, oprócz innych anomalii, występowały nieprawidłowości 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. W wyniku połączenia ocen ryzyka dla 3 głównych zmiennych pacjentów podzielono na 4 odrębne grupy ryzyka dotyczącego zarówno czasu przeżycia, jak i progresji w AML: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego (tab. 1.9.2) [9]. Obecnie zaproponowano modyfikację klasyfikacji IPSS (IPSS-R, *IPSS-revised*) [10], w której uwzględniono więcej kategorii zmian cytogenetycznych oraz stopień nasilenia niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (tab. 1.9.3).

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*) [11] uwzględniono kategorie morfologiczne

Tabela 1.9.2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) (na podstawie [9])

Punktacja	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp	Prawidłowy; –Y; del(5q) del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥ 3 nieprawidłowości) Zaburzenia chromosomu 7.	–	–
Cytopenia ¹	0–1	2–3	–	–	–
Ryzyko	Średnie przeżycie (lata)		Średni czas do transformacji do ostrej białaczki szpikowej (25% grupy) (lata)		
Niskie (0)	5,7		9,4		
Pośrednie-1 (0,5–1,0)	3,5		3,3		
Pośrednie-2 (1,5–2,0)	1,2		1,1		
Wysokie (≥ 2,5)	0,4		0,2		

¹Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; liczba neutrofilów < 1,8 G/l; liczba płytek krwi < 100 G/l

klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub jej brak od przetoczeń kkc (tab. 1.9.4).

Do czynników predykcyjnych wyników leczenia niedokrwistości u chorych na MDS niższego ryzyka należą: stężenie endogennej erytropoetyny i zapotrzebowanie na przetaczanie kkc. Najlepszą odpowiedź uzyskują chorzy ze stężeniem erytropoetyny poniżej 500 j./l oraz wymagający mniej niż 2 j. kkc/miesiąc (74% odpowiedzi). Natomiast czynniki „przepowiadające” korzyści wynikające z leczenia surowicą antytymocytową ± ± cyklosporyną to: wiek poniżej 70 lat, IPSS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka według IPSS lub bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka według IPSS-R, szpik hipoplastyczny, obecność HLA-DR15, w szczególności u chorych po 50. roku życia i krótszym uzależnieniem od przetoczeń.

1.9.5. Leczenie

U chorych z grupy niższego ryzyka MDS celem leczenia są uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i poprawa jakości życia. Dla grupy chorych z grupy wyższego ryzyka cel leczenia stanowią wyleczenie lub wydłużenie przeżycia (zmiana przebiegu naturalnego choroby) oraz poprawa jakości życia. Do ważnych czynników kwalifikujących do odpowiedniej metody leczenia należą wiek chorych, stan ogólny chorego i choroby współistniejące, gdyż wpływają one na tolerancję terapii. Wszyscy chorzy powinni otrzymywać leczenie wspomagające w zależności od potrzeb [12].

Tabela 1.9.3. Międzynarodowy Indeks Progностyczny zmodyfikowany (IPSS-R, *International Prognostic Scoring System revised*) (na podstawie [10])

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Zmiany cytogenetyczne	Bardzo korzystne	–	Korzystne	–	Pośrednie	Niekorzystne	Bardzo niekorzystne
Blasty w szpiku (%)	≥ 2	–	3–4	–	5–10	> 10	–
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	≥ 10,0	–	8,0–9,0	< 8,0	–	–	–
Liczba płytek krwi [G/l]	≥ 100	50–99	< 50	–	–	–	–
Liczba neutrofilów [G/l]	≥ 0,8	< 0,8	–	–	–	–	–
Skala IPSS-R							
Ryzyko wg IPSS-R	Liczba punktów		Mediana przeżycia (lata)		Czas do progresji (lata) w AML bez leczenia (25% chorych)		
Bardzo niskie	≤ 1,5		8,8		Nie wyliczono		
Niskie	1,5–3		5,3		10,8		
Pośrednie	> 3–4,5		3		3,2		
Wysokie	> 4,5–6		1,6		1,4		
Bardzo wysokie	> 6		0,8		0,7		

Ryzyko cytogenetyczne: bardzo dobre — -Y, del(11q); dobre — kariotyp prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), podwójnie włącznie z del(5q); pośrednie — del(7q), +8, +19, i (17q), każde inne pojedyncze lub podwójne zmiany klonalne; złe — -7, inv(3)t(3q)/del(3q), podwójnie włączając -7/del(7q), zmiany złożone z trzech nieprawidłowości; bardzo złe — złożone > 3 nieprawidłowości; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS:

- niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka;
- wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.

Chory z grupy niższego ryzyka z bezobjawową cytopenią (cytopeniami), bez pojawienia się blastów we krwi obwodowej i bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych wymagają jedynie obserwacji. Narastająca cytopenia, pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub wzrost ich odsetka w szpiku oraz ewolucja cytogenetyczna są wskazaniem do rozpoczęcia terapii.

Tabela 1.9.4. Indeks Progностyczny oparty na klasyfikacji WHO z 2001 roku (WPSS, WHO Prognostic Scoring System) (na podstawie [11])

Liczba punktów	0	1	2	3
Klasyfikacja WHO 2001	RA; RARS; 5q-	RCMD; RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); -Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. Nieprawidłowości ≥ 3	-
Zapotrzebowanie na przetoczenia kkcż	Bez przetoczeń	Przetoczenia regularne ¹		
Ryzyko	Liczba punktów		Średnie przeżycie (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	

¹Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. kkcż/8 tyg.; RA (*refractory anemia*) — niedokrwistość oporna na leczenie; RARS (*refractory anemia with ring sideroblasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS (*refractory cytopenia with ring sideroblasts*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RAEB (*refractory anemia with excess of blasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; kkcż — koncentrat krwinek czerwonych

1.9.5.1. Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

1.9.5.1.1. Postępowanie w niedokrwistości

Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, *erythroid-stimulating agents*) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na kkcż poniżej 2 j./miesiąc (75% odpowiedzi). 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. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (rHuEPO, *recombinant human EPO*) — 40–60 tys. j./tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 μ g podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 μ g *s.c.* co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) to B, IIA [12]. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. *s.c.* 1–3 razy

w tygodniu). W MDS-RS zaleca się rozpoczęcie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia [13]. U chorych na zespół 5q– odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS. U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lenalidomidu lub luspaterceptu [14]. W przypadku chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii odpornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

1.9.5.1.2. Postępowanie w granulocytopenii

Leczenie rekombinowanym G-CSF 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. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF.

1.9.5.1.3. Postępowanie w małopłytkowości

Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemijający wzrost odsetka blastów w szpiku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV).

Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń kkc z poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. *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 terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym.

1.9.5.1.4. Postępowanie w zespole 5q–

U chorych z delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości chromosomowych lub wzrostu blastów powyżej 5% (klasyfikacja WHO z 2016 r. pozwala na rozpoznanie MDS związanego z izolowaną delecją chromosomu 5q z jedną dodatkową zmianą

cytogenetyczną, z wyjątkiem zmian dotyczących chromosomu 7), wymagających przetoczeń kkcż, wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym — lenalidomidem [15, 16] (rekomenacja A, IB). Lek stosuje się w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 21 dni, z 7 dniami przerwy (cykl 28 dni), cykle należy powtarzać. Do odpowiedzi erytroidalnej dochodzi u 56% pacjentów, odpowiedź cytogenetyczna występuje u 50%. Mutacja *TP53* zwiększa ryzyko transformacji w AML; u tych chorych należy rozważyć alternatywny w stosunku do lenalidomidu sposób leczenia. Do terapii lenalidomidem kwalifikują się również chorzy na inne typy MDS niższego ryzyka (*non-del 5q*), z objawową niedokrwistością, którzy nie odpowiedzieli na inny rodzaj leczenia (np. ESA). U chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie tymi metodami, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.

1.9.5.2. Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego 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.

1.9.5.2.1. Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem (TRM, *treatment-related mortality*), do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem (*t-MDS, therapy-related MDS*), suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: *ASXL1, RUNX1, TP53* [12]. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100–200 mg/m² przez 5–7 dni + daunorubicyna 45–60 mg/m² przez 2–3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Lek ten stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*) preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.–70. 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 kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomenacja dla allo-HSCT B, IIB).

Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40–60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozyny nie wydłużają czasu przeżycia.

1.9.5.2.2. Leki demetylujące

Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMTI, *DNA metyl transferase inhibitor*). Są to 5-azacytydina (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydina). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie) [17, 18]. Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3–6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m²/dobę s.c. przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomendacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydina ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20–30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT.

1.9.5.3. Choroba oporna i nawrotowa

Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń kkcż oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń kkcż lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia kkcż i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwwgrzybicze ± G-CSF. Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych kkcż. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromieniowanych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. kkcż, w czasie dłuższym niż rok,

a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30–40 mg/kg mc./dobę w 12-godzinym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20–30 mg/kg mc./dobę *p.o.* przewlekle.

Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyniki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyniki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń kkc, kkp i leczenia zakażeń.

1.9.6. Obserwacja po leczeniu

U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia jak w podrozdziale 1.9.5.3. U chorych poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów.

1.9.7. Rokowanie

Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na MDS według IWG z 2006 roku przedstawiono w tabeli 1.9.5 [19]. Rokowanie zależy od czynników rokowniczych (tab. 1.9.2–1.9.4) i zastosowanego leczenia. Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania DMTI, lenalidomidu lub chemioterapii. Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allo-HSCT. Zastosowanie lenalidomidu w zespole 5q– u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń kkc, u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat. Czynniki stymulujące erytropoezę i/lub G-CSF u znacznej części chorych prowadzą do uniezależnienia od przetoczeń kkc na około 2 lata, co poprawia jakość życia. Zastosowanie azacytydyny wydłuża przeżycie u około 50% leczonych. U około 30% chorych allo-HSCT powoduje wyleczenie, 30% ma nawrót choroby, a 30% umiera z powodów związanych z allo-HSCT (toksyczność leczenia, infekcje, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi — ostra lub przewlekła).

Tabela 1.9.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych według wytycznych *International Working Group* z 2006 roku (na podstawie [19])

Kategoria	Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi \geq 4 tyg.)
Całkowita remisja (CR)	\geq 5% mieloblastów w szpiku Prawidłowe dojrzewanie komórek Dopuszczalna przetrwała dysplazja Krew obwodowa: Hb \geq 11 g/dl; liczba płytek krwi \geq 100 G/l; liczba neutrofilów \geq 1,0 G/l Blasty 0%
Częściowa remisja (PR, <i>partial remission</i>)	Wszystkie CR kryteria z wyjątkiem redukcji liczby blastów w szpiku \geq 50%, ale $>$ 5%
Stabilizacja	Brak CR i PR, ale też bez progresji przez 8 tygodni
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 Hb \geq 2g/dl — zależność od przetoczeń — obniżenie liczby płytek krwi o \geq 50% lub neutrofilów w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	Kryteria odpowiedzi (czas trwania \geq 8 tyg.)
Odpowiedź czerwono- krwinkowa (przed leczeniem Hb < 11g/dl)	Wzrost stężenia Hb \geq 1,5 g/dl Ograniczenie liczby przetoczeń kkcw o \geq 4 j./8 tyg.
Odpowiedź płytkowa (przed leczeniem liczba płytek krwi < 20 G/l)	Wzrost liczby płytek krwi o 100% (\geq 30 G/l)
Odpowiedź granulocytowa Bezwzględna liczba neu- trofilów (liczba neutrofilów przed leczeniem < 1,0 G/l)	Wzrost liczby neutrofilów \geq 100% i ich bezwzględna liczba $>$ 0,5 G/l

CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; kkcw — koncentrat krwinek czerwonych; Hb — hemoglobina

1.9.8. Szczególne sytuacje

Chorych na MDS z towarzyszącym zwłóknieniem szpiku cechuje gorsze rokowanie. Zwłóknienie szpiku o różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 10–20% chorych. Najczęściej obserwuje się dysplazję wieloliniową, nasiloną cytopenię (cytopenie), uzależnienie od przetoczeń kkcw i/lub kkp oraz gorzej rokujące zmiany cytogenetyczne. U chorych na MDS ze zwłóknieniem szpiku krótsze jest przeżycie całkowite, ponadto wzrasta odsetek pacjentów z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. Zwłóknienie szpiku w MDS jest

niezależnym złym czynnikiem prognostycznym dla czasu wolnego od zdarzeń u chorych poddanych allo-HSCT.

Piśmiennictwo

1. Mądry K., Machowicz R., Waszczuk-Gajda A. Demographic, hematologic and clinical features of myelodysplastic syndrome patients: results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. *Acta Haematol.* 2015; 24: 125–134.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 693–701.
4. Aster J.C. Clinical manifestation and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Dostępne na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes/print>. Data dostępu: 3.05.2018 r.
5. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. W: Interna Szczeklika. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017: 1787–1792.
6. Kennedy J.A., Ebert B.L. Clinical implications of genetic mutations in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 968–974.
7. 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.
8. Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. *Leukemia* 2017; 31: 1869–1871.
9. Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M. i wsp. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
10. Greenberg P.L., Teuchler H., Schanz J. i wsp. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–2465.
11. 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.
12. Nordic MDS Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. 8th update, May 2017. Dostępne na: https://www.nmds.org/attachments/article/92/Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML_17.pdf Data dostępu 3.05.2018 r.
13. 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.
14. Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G. i wsp. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 140–151.
15. 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.
16. Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). *Hematologia* 2010; 1: 71–79.
17. Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. *Hematology* 2012; 65–73.
18. 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.
19. 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.