

Smernice za odkrivanje in zdravljenje mielodisplastičnih sindromov pri odraslih

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Adults

Uroš Mlakar

(Za Združenje hematologov Slovenije Slovenskega zdravniškega društva)

Klinični oddelek
za hematologijo,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Doc. dr. Uroš Mlakar, dr.
med.

Klinični oddelek
za hematologijo,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 455–64

Prispelo: 4. mar. 2010,
Sprejeto: 28. maj 2010

Smernice so bile predstavljene Združenju hematologov Slovenije in strokovnem kolegiju kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) dne 3. marca 2010.

Uvod

Mielodisplastični sindromi (MDS) so heterogena skupina klonskih bolezni krvotvornih matičnih celic. Njihova skupna značilnost je displazija v eni ali več mieloičnih celičnih vrstah, neučinkovita hematopoeza, ki povzroči citopenije, in različno tveganje za prehod v akutno mieloično levkemijo (AML). Na osnovi morfoloških, citogenetskih in kliničnih značilnosti razlikujemo pri odraslem šest vrst MDS: refraktarno citopenijo z enovrstno displazijo (RCED), refraktarno anemijo s prstanastimi sideroblasti (RAPS), refraktarno citopenijo z večvrstno displazijo (RCVD), refraktarno-anemijo s prebitkom blastov (RAPB), MDS z golj z delecijo dolgega kraka kromosoma 5 (MDS-del(5q)) in neklasificirani MDS (MDS-NK).

Neučinkovita hematopoeza je posledica sprememb v genomu mielodisplastičnega klona in kompleksnih medsebojnih učinkov med krvotvornimi celicami in mikrookoljem. Osnovna biološka značilnost MDS je povečana proliferacija displastičnega klona in neuravnoveženost med proliferacijo in apoptozo. Morfološki odraz povečane proliferacije je povečana gostota celic v kostnem mozgu (KM). Čezmerna intramedularna apoptoza pa ima za posledico manj učinko-

vito hematopoezo in citopenijo v periferni krvi.

Glede na vzrok nastanka razlikujemo primarne in sekundarne MDS. Med primarnimi MDS so najpogostejši tisti, ki nastanejo zaradi neznanega vzroka (idiopatski MDS). V redkih primerih se razvije iz predhodne krvne bolezni (npr. paroksizmalne nočne hemoglobinurije, aplastične anemije). Če je nastanek MDS posledica izpostavljenosti toksičnim vplivom, govorimo o sekundarnem MDS. Med toksičnimi vplivi je najpomembnejše zdravljenje druge novotvorbe s kemoterapijo ali z obsevanjem pred tem. To vrsto MDS, kot tudi AML in mielodisplastične/mieloproliferativne novotvorbe, ki so posledica takega zdravljenja, obravnavamo kot enoten klinični sindrom (mieloična novotvorba v zvezi z zdravljenjem). Ločeno obravnavanje mieloičnih novotvorb v zvezi z zdravljenjem je smiselno, ker se od primarnih bolezni razlikujejo tako glede kliničnih kot tudi citogenetskih značilnosti.

MDS je bolezen starejših ljudi. Redko ga ugotovimo pred 50. letom starosti. Po 50. letu incidenca strmo narašča in je po 70. letu nad 30/100.000 letno.¹ Bolezen najpogostejše ugotovimo med 65. in 70. letom starosti. Moški obolevajo nekoliko pogosteje, vendar to ne velja za RAPS in MDS-del(5q).

Tabela 1: Diferencialna diagnoza pri mielodisplastičnem sindromu.

Megaloblastna anemija
Prirojene anemije
– Fanconijeva anemija
– kongenitalna diseritropoetična anemija
– dedna sideroblastna anemija
Toksične motnje
– alkohol
– zastrupitve s težkimi kovinami (Pb, As) ali pomanjkanje bakra
– zdravila (kotrimoksazol, G-CSF, mikofenolat mofetil, valproična kislina, ganciklovir, alemtuzumab)
Virusne okužbe (HIV, parvovirus B19)
Druge primarne krvne bolezni
– idiopatska aplastična anemija
– paroksizmalna nočna hemoglobinurija
– mielodisplastično/mieloproliferativna novotvorba
– primarna mielofibroza
– akutna mieloična levkemija
– levkemija velikih granuliranih limfocitov

G-CSF – dejavnik rasti granulocitne vrste, HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti

Diagnostika

Diagnoze MDS ne smemo postaviti brez poznavanja kliničnih podatkov (družinska in poklicna anamneza, uživanje zdravil in alkohola). Za diagnozo sekundarnega MDS je ključen podatek o morebitnem zdravljenju s citostatiki ali z obsevanjem zaradi druge

Tabela 2: Minimalna diagnostična merila za mielodisplastični sindrom*.

A. Predpogoji za diagnozo MDS
1. Pomembna citopenija**
2. Izključitev drugih vzrokov za citopenije
B. Odločilna merila
1. Displazija v najmanj 10 % celic v eni ali več vrstah mieloičnih celic ali najmanj 15 % prstanastih sideroblastov
2. 5–19 % blastov v KM
3. Za MDS značilne citogenetske spremembe

KM – kostni mozeg, MDS – mielodisplastični sindrom

*Za diagnozo MDS morajo biti izpolnjeni predpogoji A in eden od meril B

**Hb < 110 g/L, Ng < 1,5 x 10⁹/L ali Tr < 100 x 10⁹/L, več kot 6 mesecev

novotvorbe. Klinična slika MDS je posledica odpovedovanja delovanja KM. Simptomi in znaki so lahko posledica anemije (utrujenost, šibkost, dispnea, bledica), trombocitopenije (krvavitve) ali nevtropenije (okužbe). Pogosto bolniki nimajo težav in ob rutinskem pregledu krvi slučajno ugotovimo eno ali več pomembnih citopenij, najpogosteje anemijo. O pomembni citopeniji govorimo, kadar je koncentracija hemoglobina v krvi (Hb) pod 110 g/L, število nevtrofilcev (Ng) pod 1,5 x 10⁹/L ali število trombocitov (Tr) pod 100 x 10⁹/L. Pri tem je pomembna tudi stabilnost citopenije v obdobju vsaj 6 mesecev, če so prisotne značilne citogenetske spremembe ali displazija dveh ali več celičnih vrst, pa vsaj v 2 mesecih. Naslednji korak v diagnostiki MDS je izključitev drugih vzrokov za citopenijo in displazijo. Med te sodijo megaloblastna anemija, toksične motnje, virusne okužbe in druge klonske krvne bolezni (Tabela 1). Sledi analiza krvnega razmaza in citološka ter citogenetska preiskava punktata KM. Pogoji za postavitev diagnoze MDS je prisotnost enega od treh meril: displazija v najmanj 10 % celic vsaj ene mieloične vrste, 5–19 % mieloblastov v KM in spremembe kromosomov, značilne za MDS (Tabeli 2 in 3).²

Laboratorijske preiskave

Punkcija KM, biopsija KM, krvni razmaz. Glavna značilnost MDS so displastične spremembe. Za ugotavljanje stopnje displazije in deleža blastov je ključna dobra priprava ter barvanje punktata KM (barvanje po Mayu, Grunwaldu in Giemsi in na železo) in razmaza krvi. Ocenimo vsaj 500 celic v KM, 200 celic v krvnem razmazu in 30 megakariocitov.³ Delež prstanastih sideroblastov ocenjujemo v pripravku KM, ki je obarvan na železo. Da potrdimo diagnozo ali ugotovimo hitro napredovanje bolezni, je pogosto potrebno ponoviti punkcijo KM čez nekaj tednov ali mesecev, vendar bolnik takrat ne sme prejemati rastnih dejavnikov. Histološka preiskava biopsije KM dopolnjuje citološko preiskavo punktata. Z njo bolje ocenimo gostoto celic KM in displazijo megakariocitov. Omogoča ugotovitev stopnje fibroze in nenormalno umeščenost nezrelih mieloičnih

Tabela 3: Citogenetske spremembe, ki so pogoj za diagnozo MDS v odsotnosti morfoloških meril.

Neuravnotežene	Urnatežene
-7, del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5, del(5q)	t(3;21)(q26;q22.1)
i(17q), t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
-13, del(23q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p), t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	

MDS – mielodisplastični sindrom

nih celic (ALIP). Zmanjšana gostota celic (hipoplazija) in fibroza v KM sta značilnosti dveh podvrst MDS, in sicer hipoplastičnega MDS in MDS z mielofibrozo. Razlikovanje omenjenih podvrst omogoča boljšo oceno napovedi izida bolezni in načina zdravljenja. Napoved izida pri bolnikih s fibrozo v KM je slabša.⁴ Imunosupresivno zdravljenje je pri bolnikih s hipoplastičnim MDS uspešnejše kot pri bolnikih z normalno ali povečano gostoto celic.⁵

Citogenetska preiskava KM. Pri polovici bolnikov s primarnim MDS so prisotne citogenetske nenormalnosti.⁶ Njihova prisotnost potrjuje klonsko bolezen in s tem omogoča razlikovanje med MDS in reaktivnimi vzroki displazije. Dodatno imajo tudi veliko napovedno vrednost glede preživetja. Preiskava naj se opravi v vseh primerih, pri katerih se odločimo za punkcijo KM. Priporoča se ocena vsaj 20–25 metafaz. Poleg klasične citogenetske preiskave se priporoča tudi analiza FISH, predvsem za razjasnitev kompleksnih sprememb kromosomov in za odkrivanje monosomije 7. Pri suhi punkciji pride v poštev preiskava FISH (5q-, -7,) iz periferne krvi.

Pretočna citometrija. S to preiskavo lahko ugotovimo številne nenormalnosti v dozorevanju rdeče in bele vrste. Uporabi se lahko tudi za kvantitativno in kvalitativno oceno blastnih celic CD34+ (fenotip mieloblastov).⁷ Ker preiskava še ni standardizirana glede načina izvedbe in uporabe reagentov, se še ni uveljavila v diagnostiki MDS.

V vsakdanjem delu se pretočna citometrija uporablja za ugotavljanje prisotnosti klonalnih paroksizmalnih nočnih hemoglobinurij (PNH) in za izključitev morebitne limfatične novotvorbe (levkemija velikih granuliranih limfocitov)

Druge koristne preiskave krvi. Med preiskave, s katerimi izključimo druge vzroke za citopenijo, sodijo določitev koncentracije vitamina B12 in folatov, zasičenja transferina z železom in koncentracije feritina, Coombsov test ter biokemične preiskave za oceno jeter, ledvic in ščitnice. Od seroloških preiskav priporočamo določitev protiteles anti-HIV, anti-Parvovirus B19 (hipoplastični MDS) in anti-CMV. Pri bolnikih, ki se zdravijo s transfuzijami, določimo še HBsAg in anti-HCV. Določitev koncentracije eritropoetina (Epo) v serumu uporabljamo za napoved uspešnosti zdravljenja z epoetini. Podoben pomen ima tudi določitev klona PNH in prisotnosti antigena HLA DR15 pri odločitvi za imunosupresivno zdravljenje (Tabela 4).⁸

Klasifikacija MDS

Zadnje desetletje se za razvrščanje MDS uporablja klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki temelji na morfoloških merilih ob upoštevanju klinične slike in citogenetskih značilnosti.³ Ključna morfološka merila pri klasifikaciji MDS so prisotnost displazije v eni ali več celičnih vrstah, delež sideroblastov več kot 15 % in delež mieloblastov v kostnem mozgu ali periferni krvi (Tabela 5). Kot smo omenili v uvodu, razlikujemo šest vrst MDS. Zadnja revizija klasifikacije leta 2008 je prinesla nekaj novosti. Glede na prizadeto celično vrsto razlikujemo v skupini RCED refraktarno anemijo, refraktarno trombocitopenijo in refraktarno nevtropenijo. Ker na potek RCVD ne vpliva prisotnost prstanastih sideroblastov, RCVD obravnavamo kot eno bolezen ne glede na delež prstanastih sideroblastov. Tveganje za prehod v AML narašča z večanjem deleža blastov. Zato se je ohranilo razlikovanje dveh podskupin RAPB: podskupine s 5–9 % blastov (RAPB-1) in podskupine s 10–19 % blastov (RAPB-2) v KM. Natančneje je opredeljen neklasificirani MDS. Sem sodi-

Tabela 4: Preiskave pri sumu na mielodisplastični sindrom.

UZ vranice
Kompletna krvna slika z mikroskopskim pregledom razmaza krvi
Citološka analiza punktata KM z barvanjem na železo
Biopsija KM
Citogenetika KM, vključujoč FISH
Pretočna citometrija za PNH in limfocitne označevalce
B12, folati, Fe, TIBC, feritin, preiskave jeter, ledvic, ščitnice
Epo, HLA DR15
Preiskava na HIV
Preiskava na težke kovine

UZ–ultrazvok, KM–kostni mozeg, FISH–fluorescenčna in situ hibridizacija, B12–vitamin B12, Fe–železo, TIBC–celotna vezalna kapaciteta za Fe, Epo–eritropoetin, HIV– virus človeške imunske pomanjkljivosti

jo tri skupine bolnikov: bolniki z RCED ali RCVD in 1 % blastov v krvi, bolniki z displazijo ene vrste in pancitopenijo ter bolniki s citogenetskimi spremembami, značilnimi za MDS in s stalno citopenijo (< 1 % blastov v

krvi in < 5 % v KM), pri katerih je displazija prisotna v manj kot 10 % celic.⁹ Kronične (≥ 6 mesecev trajajoče) neodzivne citopenije, ki ne izpolnjujejo pogojev za MDS in niso posledica krvne ali druge bolezni, opredelimo kot idiopatsko citopenijo nedoločenega pomena (ICNP).¹⁰ Take bolnike je potrebno skrbno spremljati. Če se pojavi sum, da gre za MDS, ponovimo punkcijo KM.

Ocena napovedi izida bolezni

Umrljivost bolnikov z MDS je večja kot v populaciji ustrezne starosti. Povečana umrljivost je posledica citopenije (okužbe, krvavitve) in prehoda v AML. Ta se razvije pri tretjini bolnikov z MDS.¹¹ Govorimo o AML s spremembami, sorodnimi z MDS. Uspešnost zdravljenja je pri tej podvrsti AML slabša kot pri ostalih vrstah AML. Za načrtovanje zdravljenja je pomembna napoved poteka MDS. Najbolj uveljavljen način ocene poteka MDS je razvrščanje bolnikov v napovedne skupine z uporabo točkovanja

Tabela 5: Izsledki pri podvrstah mielodisplastičnega sindroma.

Bolezen	Kri	Kostni mozeg (KM)
RCED	uni/bicitopenija, Bl < 1 %	displazija ene vrste (≥ 10 %), Bl < 5 %, PSB < 15 %
RAPS	anemija, ni Bl	PSB ≥ 15 %, samo diseritropoeza, Bl < 5 %
RCVD	citopenija/e, Bl < 1 %, ni Auer, Mo < 1 × 10 ⁹ /L	displazija ≥ 2 vrst (≥ 10 %), Bl < 5 %, ni Auer, ± 15 % PSB
RAPB-1	citopenija/e, Bl < 5 %*, ni Auer, Mo < 1 × 10 ⁹ /L	displazija ene/več vrst, Bl 5–9 %*, ni Auer
RAPB-2	citopenija/e, Bl 5–19 % ± Auer**, Mo < 1 × 10 ⁹ /L	displazija ene/več vrst, Bl 10–19 %, ± Auer**
MDS-NK	citopenije, Bl < 1 %	displazija < 10 % celic ene/več vrst in značilne citog. spr., Bl < 5 %
MDS del(5q)	anemija, št. Tr N/↑, Bl < 1 %	št Mg N/↑ s hipolobiranimi jedri Bl < 5 %, del(5q), ni Auer

RCED – refraktarna citopenija z enovrstno displazijo, RAPS – refraktarna anemija s prstanastimi sideroblasti, RCVD – refraktarna citopenija z večvrstno displazijo, RAPB – refraktarna anemija s prebitkom blastov, MDS del(5q) – MDS z delecijo 5q, MDS-NK – neklasificirani MDS, Bl – blasti, PSB – prstanasti sideroblasti, Auer – Auerjeve palčke, Mo – monociti, Tr – trombociti, Mg – megakariociti, N – normalno, ↑ – povečano, ± – prisotnost ali odsotnost *Če je v KM < 5 % Bl v krvi pa 2–4 % Bl, je diagnoza RAPB-1. ** Če so prisotne Auerjeve palčke in je v krvi < 5 % Bl ter v KM < 10 % Bl, je diagnoza RAPB-2.

IPSS (*angl.* International Prognostic Scoring System).¹² Točkovanje temelji na oceni treh neodvisnih napovednih dejavnikov: delež blastov v KM, število citopenij in vrsta citogenetskih sprememb. Glede preživetja in tveganja za AML po IPSS razlikujemo skupino z majhnim, s srednjim-1, srednjim-2 in z velikim tveganjem (Tabela 6). V zadnjih letih so poskušali izboljšati oceno napovedi poteka MDS.¹³ Tak predlog je točkovanje WPSS (*angl.* WHO classification-based prognostic scoring system), ki poleg citogenetskih skupin iz IPSS in klasifikacije SZL upošteva še odvisnost od transfuzij (Tabela 7). Odvisnost od transfuzij je neodvisen negativni napovedni dejavnik. WPSS omogoča oceno preživetja in tveganja za AML kadar koli med potekom bolezni. Primeren se zdi zlasti pri bolnikih z majhnim tveganjem. Bolniki v skupini z zelo majhnim tveganjem nimajo slabšega preživetja kot populacija brez MDS. WPSS je lahko v pomoč pri odločitvi za zdravljenje, npr. odložitev presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri bolnikih z dolgim preživetjem brez napredovanja bolezni.

V vsakdanji klinični praksi je koristno, da glede na napoved izida poenostavljeno razlikujemo dve skupini: MDS z velikim tveganjem in MDS z majhnim tveganjem. V

prvo skupino sodijo bolniki z velikim in srednjim-2 tveganjem po točkovanju IPSS. V drugi skupini so bolniki z majhnim in s srednjim-1 tveganjem po točkovanju IPSS. Če uporabimo točkovanje WPSS, so bolniki z zelo velikim in velikim tveganjem v skupini MDS z velikim tveganjem. Ostale tri skupine WPSS pa so vključene v MDS z majhnim tveganjem. To razlikovanje je praktično, ker odlikava različen pristop glede zdravljenja pri omenjenih skupinah MDS. Pri napovedovanju poteka velja upoštevati, da na napoved izida vplivajo tudi pridružene bolezni (komorbidnost).

Zdravljenje

Zdravljenje MDS je zapleteno, ker gre za starejše bolnike, ki slabo prenašajo nekatere vrste intenzivnega zdravljenja in ker običajno v tem starostnem obdobju MDS spremljajo druge bolezni. Zato pri načrtovanju zdravljenja poleg skupine tveganja (MDS z velikim ali majhnim tveganjem) upoštevamo tudi starost bolnika, bolnikovo telesno zmogljivost (*angl.* performance status) in pridružene bolezni. Pomemben namen zdravljenja je lajšanje težav, povezanih z boleznijo, in izboljšanje kakovosti življenja. To dosežemo s podpornim zdravljenjem in z

Tabela 6: Mednarodni sistem točkovanja za napovedovanje izida bolezni. (International Prognostic Scoring system, IPSS)¹²

Točkovnik					
Spremenljivka	0	0,5	1	1,5	2
% blastov	< 5	5–10	-	11–20	21–30
Kariotip*	dober	vmesen	slab	-	-
Št. citopenij**	0–1	2–3	-	-	-
Ocena napovedi izida					
Število točk	Tveganje		Mediana preživetja (leta)		
0	majhno		5,7		
0,5–1	srednje-1		3,5		
1,5–2	srednje-2		1,2		
≥ 2,5	veliko		0,4		

Kariotip*: dober = normalen, -Y, del(5q), del(20q), slab = ≥ 3 nenormalnosti ali -7/del7q, iso(17q)
vmesen = druge spremembe:
Citopenije**: Hb < 100, Tr < 100, Ng < 1,8

Tabela 7: Na SZO klasifikaciji temelječ sistem točkovanja glede napovedi izida bolezni. (WHO-classification based Prognostic Scoring System, WPSS).¹³

Točkovnik				
	0	1	2	3
WHO	RA,RAPS,del(5q)	RCVD	RAEB-1	RAEB-2
Kariotip*	Dober	srednji	slab	-
Transfuzije**	ne	redne	-	-
Ocena napovedi izida				
Število točk	tveganje	Mediana preživetja (leta)		
0	zelo majhno	8,6		
1	majhno	6		
2	srednje	3,3		
3-4	veliko	1,8		
5-6	zelo veliko	1		

* definicija v IPSS, ** najmanj 1 terapevtski odmerek vsakih 8 tednov
 RCED – refraktarna citopenija z enovrstno displazijo, RAPS – refraktarna anemija s prstanastimi sideroplasti, RCVD – refraktarna citopenija z večvrstno displazijo, RAPB – refraktarna anemija s prebitkom blastov

zdravljenjem, ki izboljša hematopoezo (npr. zdravljenje citopenije z rastnimi dejavniki). Če je to uspešno, govorimo o hematološkem izboljšanju.¹⁴ Tretji način zdravljenja je proti MDS usmerjeno zdravljenje. Z njim želimo spremeniti naravni potek bolezni, to je doseči popolno ali delno remisijo in s tem podaljšati preživetje. Razlikujemo intenzivno in neintenzivno zdravljenje, usmerjeno proti MDS. Za oceno uspešnosti tovrstnega zdravljenja in za ugotavljanje hematološkega izboljšanja v posameznih mieloičnih vrstah

uporabljamo merila IWG (*angl.* International Working Group) (Tabela 8,9).¹⁴

Podporno zdravljenje

Podporno zdravljenje je osnovni način zdravljenja vseh bolnikov z MDS ne glede na skupino tveganja. To je zlasti nadomestno zdravljenje s transfuzijami. Uporabljamo pripravke z odstranjenimi levkociti. Za transfuzije eritrocitov se odločimo pri bolnikih s simptomi anemije. Pogostost in odmerki transfuzij so odvisni od stopnje

Tabela 8: Merila za hematološko izboljšanje.¹⁴

Vrsta izboljšanja	Merila odgovora morajo trajati ≥ 8 tednov
Eritrociti (Hb < 110 g/L pred zdravljenjem)	↑ Hb ≥ 15 g/L, ↓ trasfuzij ≥ 4 enote/8 tednov glede na predhodnih 8 tednov. Upoštevajo se transfuzije, dane pri Hb < 90 g/L.
Trombociti (Tr < 100 x 10 ⁹ /L pred zdravljenjem)	↑ ≥ 30 x 10 ⁹ /L pri izhodišču > 20 x 10 ⁹ /L ↑ od < 20 na > 20 x 10 ⁹ /L za ≥ 100 %
Nevtrofilci (Ng < 1 x 10 ⁹ /L pred zdravljenjem)	Relativno in absolutno ↑ ≥ 100 % in > 0,5 x 10 ⁹ /L
Napredovanje/ponovitev bolezni po hematološkem izboljšanju	Eno od: ≥ 50 % ↓ od največjega št. Tr ali Ng ↓ Hb ≥ 15 g/L odvisnost od transfuzij

Hb – koncentracija hemoglobina, Tr – tromboiti, Ng – nevtrofilci

Tabela 9: Merila za spremembo naravnega poteka.¹⁴

Vrsta odgovora	Merila odgovora morajo trajati ≥ 4 tedne
Popolna remisija	KM: blasti $\leq 5\%$ in $\downarrow \geq 50\%$, normalno dozorevanje PK: Hb ≥ 110 g/L, Tr $\geq 100 \times 10^9$ /L, Ng $\geq 1 \times 10^9$ /L, blasti = 0 %
Delna remisija	enako kot za popolno remisijo, razen blasti $\downarrow \geq 50\%$ vendar jih je $> 5\%$ v KM
Citogenetični odgovor	popolni: izginotje kromosomskih nenormalnosti delni: \downarrow kromosomskih nenormalnosti $\geq 50\%$
Stabilna bolezen	ni delne ali popolne remisije niti napredovanja bolezni > 8 tednov
Neuspeh	smrt ali napredovanje med zdravljenjem
Ponovitev bolezni	eno od: povratek % blastov na vrednost pred zdravljenjem $\geq 50\%$ \downarrow od največjega št. Tr ali Ng; \downarrow Hb ≥ 15 g/L ali odvisnost od transfuzij.
Napredovanje bolezni	če je delež blastov $< 5\%$: $\uparrow \geq 50\%$ na $> 5\%$ 5–10 %: $\uparrow \geq 50\%$ na $> 10\%$ 10–20 %: $\uparrow \geq 50\%$ na $> 20\%$ Eno od: $\geq 50\%$ \downarrow od največjega št. Tr ali Ng \downarrow Hb ≥ 20 g/L Odvisnost od transfuzij

KM – kostni mozeg, PK – periferna kri, Hb – koncentracija hemoglobina, Tr – trombociti, Ng – nevtrofilci

anemije, pa tudi od pridruženih bolezni in bolnikove telesne dejavnosti. Dolgotrajno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov vodi do kopičenja železa v telesu in možne okvare jeter, srca in endokrinih žlez. Čezmerno kopičenje postane očitno, ko število prejetih transfuzij preseže 20–40 odmerkov eritrocitov in koncentracija feritina v serumu poraste preko 1500–2000 $\mu\text{g/L}$.² Glede na objavljene raziskave zdravljenje s kelatorji železa zniža koncentracijo feritina v serumu, niža povečane vrednosti jetrnih encimov in izboljša preživetje.¹⁵ Pri nas prihaja v poštev zdravljenje z deferoksaminom (Desferal 20–50 mg/kg/dan kot 8-urna podkožna infuzija ali dvakrat dnevna podkožna injekcija 5 dni v tednu) ali deferaziroksom (Exjade 20–30 mg/kg/dan per os). Namen zdravljenja je preprečiti ali zmanjšati prekomerno kopičenje železa in prizadetost tarčnih organov. Leta 2007 je bilo doseženo soglasje glede začetka in spremljanja zdravljenja s kelatorji železa.¹⁶ Povzetek teh priporočil je v Tabeli 10.

Zapleti trombocitopenije in nevtropenije so krvavitve in okužbe. Krvavitve zdravimo

s transfuzijami trombocitov. Pri krvavitvah iz sluznic je primerno tudi zdravljenje z antifibrinolitičnim traneksamski kislino (Cyklokapron). Bolnikom s trombocitopenijo pod 50×10^9 /L in krvavitvami odsvetujemo zdravljenje s acetilsalicilno kislino, z nesteroidnimi protirevmatiki ter antikoagulacijskimi zdravili. Okužbe pri nevtropeničnih bolnikih zdravimo z intravenskim dajanjem antibiotikov.

Zdravljenje MDS z majhnim tveganjem

Cilj zdravljenja bolnikov z majhnim tveganjem je vzpostavitev normalne hematopoeze. V ta namen se uporabljajo rastni dejavniki, imunosupresivna in imunomodulacijska zdravila. Namen zdravljenja z dejavniki, ki spodbujajo eritropoezo, je zmanjšanje potrebe po transfuzijah in povečanje kakovosti življenja. Za zdravljenje se odločimo pri bolnikih s simptomi anemije, če je koncentracija endogenega eritropoetina pod 500 IE/L in potreba po transfuzijah manjša od dveh odmerkov eritrocitov mesečno. V

Tabela 10: Priporočila za začetek in spremljanje zdravljenja s kelatorji železa pri MDS.¹¹

Bolniki, ki jim koristi kelacija:
transfuzije eritrocitov ≥ 2 odmerka/mesec, > 1 leto;
feritin > 1000 ug/L;
MDS z nizkim tveganjem;
pričakovano preživetje > 1 leto;
ni pridruženih bolezni, ki bi omejevale napoved izida;
kandidati za PKMC;
potreba po ohranitvi funkcije organa.
Spremljanje obremenitve z železom:
vsake 3 mesece pri bolnikih na trajnem zdravljenju s transfuzijami;
feritin v serumu;
zasičenje transferina z železom;
MRI jeter (če je dosegljivo);
spremljanje delovanja tarčnih organov (srce, jetra, endokrine žleze).
Trajanje zdravljenja s kelatorji:
dokler traja zdravljenje s transfuzijami in je prisotno klinično
pomembno čezmerno kopičenje železa.

MDS– mielodisplastični sindrom, PKMC– presaditev krvotvornih matičnih celic

tem primeru lahko pričakujemo hematološko izboljšanje v 74 %.^{17,18} Pri bolnikih s Hb pod 100 g/L in simptomi anemije začnemo zdravljenje zgodaj in ne čakamo, da bo bolnik potreboval transfuzije. Uporabimo epoetin 30.000–60.000 IE /teden sc. ali darbepoetin 150–300 ug/teden sc. Uspešnost zdravljenja ocenimo po najmanj 8 tednih, pri bolnikih, ki so odvisni od transfuzij, pa po 12 tednih zdravljenja. Ciljna koncentracija Hb naj ne bo večja od 120 g/L. Epoetin v kombinaciji z rastnim dejavnikom granulocitne vrste (G-CSF) poveča verjetnost za hematološko izboljšanje anemije. To velja predvsem za bolnike z RAPS. Običajno uporabljamo filgrastim v odmerku 1–2 ug/kg 1- do 3-krat na teden. Bolniki, pri katerih je zdravljenje z epoetini učinkovito, živijo dlje kot tisti, pri katerih je takšno zdravljenje ne- učinkovito.¹⁹

Pri nevtropeničnih bolnikih z bakterijskimi okužbami, ki se ne izboljšajo kljub zdravljenju z antibiotiki, priporočamo zdravljenje z rastnim dejavnikom G-CSF (filgra-

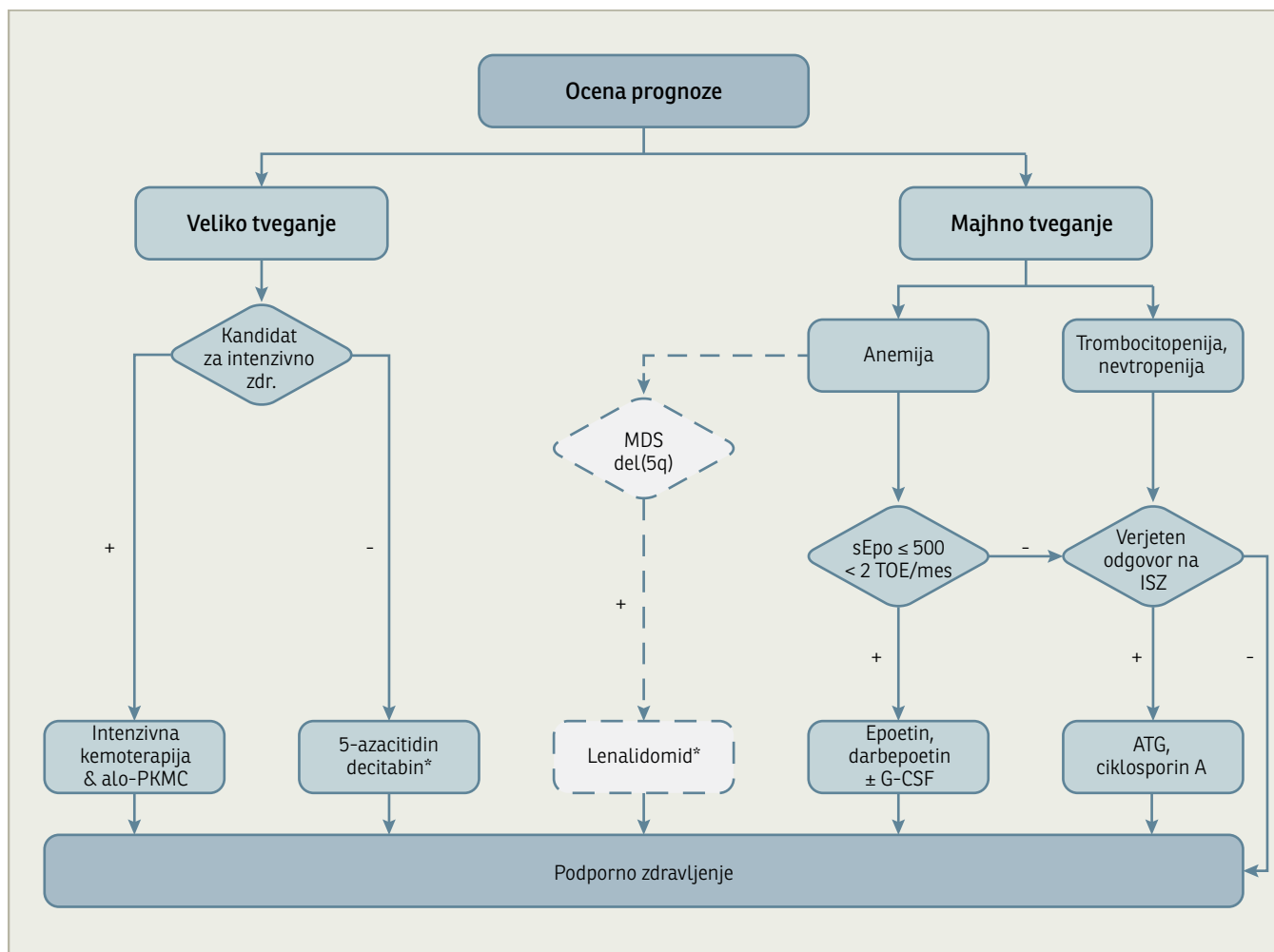
stim, pegfilgrastim). Zaenkrat ni dokazov, da bi bolnikom z MDS in nevtropenijo koristila profilaksa tako z antibiotiki kot z G-CSF, zato jo odsvetujemo.

Imunosupresivno zdravljenje z antitimo-citnim globulinom (ATG) s ciklosporinom ali brez njega se priporoča pri podskupini mlajših bolnikov (≤ 60 let) z normalnim kariotipom, zlasti če je KM hipoplastičen, če je prisoten antigen HLA DR15 ali če ugotovimo prisotnost klona PNH.^{5,8}

V ZDA je za zdravljenje bolnikov z MDS-del(5q) odobreno zdravilo lenalidomid. Gre za zdravilo z imunomodulacijskimi učinki. Z lenalidomidom so pri skupini bolnikov z MDS-del(5q) v 67 % dosegli neodvisnost od transfuzij, v 62 % pa citogenetski odgovor.²⁰ Zaenkrat zdravilo za isto indikacijo v EU še ni odobreno.

Zdravljenje MDS z velikim tveganjem

Cilj zdravljenja bolnikov z velikim tveganjem je izboljšati preživetje. Če bolnik ni kandidat za intenzivno zdravljenje, lah-



Slika 1: Algoritem zdravljenja mielodisplastičnih sindromov. *Veliko tveganje* – srednje-2 ali veliko tveganje po IPSS; *Majhno tveganje* – majhno in srednje-1 tveganje po IPSS; *Verjeten odgovor na ISZ* – hipolastični kostni mozeg, HLA-DR15, klon PNH; *alo-PKMC* – alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic; *sEpo* – koncentracija eritropoetina v serumu (IE/L); *TOE* – terapevtski odmerek eritrocitov; *ISZ* – imunosupresivno zdravljenje; *ATG* – antitimocitni globulin * V EU za to indikacijo zdravilo še ni odobreno (off label).

ko poleg podpornega zdravljenja uvedemo še zdravljenje s hipometilacijskimi zdravili (zaviralci metiltransferaze DNK). Od teh zdravil sta v uporabi pripravka 5-azacitidin in decitabin. V EU je za zdravljenje MDS z velikim tveganjem odobren 5-azacitidin (Vidaza). Odgovor na zdravljenje ugotavljamo šele po nekaj mesecih. Priporočamo, da se uspešnost oceni po 6 krogih zdravljenja. Azacitidin zmanjša tveganje za prehod v AML in pri delu bolnikov podaljša preživetje.²¹

Intenzivno zdravljenje je intenzivna kemoterapija in alogenična PKMC. Alogenična PKMC je edini način zdravljenja, ki lahko pripelje do ozdravitve. Na žalost je to zdravljenje primerno le za majhno število bolnikov in je združeno s sorazmerno velikim tveganjem za obolevnost in umrljivost, ki sta povezani s presaditvijo. Za intenzivno zdravljenje se odločimo individualno in pri tem upoštevamo starost, pridružene

bolezni in druge dejavnike, ki vplivajo na izid zdravljenja. Kemoterapija je navadno most do alogenične PKMC. Uporabljamo iste kombinacije in odmerke citostatikov kot pri zdravljenju AML. Mnenja o koristnosti intenzivne kemoterapije pred presaditvijo so deljena. S presaditvijo povezana umrljivost je manjša pri ne-mieloablativni PKMC. Tveganje za ponovitev bolezni po PKMC je 10–40 %.²²

Zaključek

Na MDS posumimo pri bolniku s kronično citopenijo, če so izključeni drugi, pogostejši vzroki za citopenijo (zdravila, virusi, pomanjkanje vitaminov). Takega bolnika je potrebno napotiti k specialistu hematologu, ki naj potrdi in razvrsti MDS (klasifikacija SZO) ter oceni napoved izida (točkovanje IPSS ali WPSS). Podatke o novoodkritih bolnikih z MDS je potrebno sporočiti

v Register raka RS in v register, specifičen za MDS (npr. Register krvnih bolezni). Po postavitvi diagnoze MDS se odločimo o načinu zdravljenja in spremljanja poteka bolezni. Praviloma redno spremljamo celotno krvno sliko. Če je ob napredovanju bolezni predvideno proti MDS usmerjeno zdravljenje, priporočamo tudi spremljanje citologije in citogenetike KM. Pogostost teh preiskav je odvisna od hitrosti napredovanja bolezni in terapevtskih možnosti (npr. v primeru načrtovane PKMC na 3 mesece).

Literatura

1. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89: 905–10.
2. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007; 31: 727–36.
3. Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. Swedrlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 88–93.
4. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglini E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754–62.
5. Jonasova A, Neuwirtova R, Cermak J, Vozobulova V, Mocikova K, Siskova M, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100: 304–9.
6. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes: From pathogenesis and prognosis to treatment. *Semin Hematol* 2004; 41 Suppl 4: 6–12.
7. Koppel A, Schiller G. Myelodysplastic syndrome: an update on diagnosis and therapy. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 372–8.
8. Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, Robyn J, Loberiza F, Maciejewski JP, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570–4.
9. Orazi A, Brunning RD, Baumann I, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome, unclassifiable. Swedrlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 103.
10. Wimazal F, Fonatsch C, Thalhammer R, Schwarzhinger I, Mullauer L, Sperr WR, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) versus low risk MDS: the diagnostic interface. *Leuk Res* 2007; 31: 1461–8.
11. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008; 83: 858–61.
12. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–88.
13. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503–10.
14. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108: 419–25.
15. Leitch HA, Vickars LM. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 664–72.
16. Bennett JM. A comparative review of classification systems in myelodysplastic syndromes (MDS). *Semin Oncol* 2005; 32 Suppl 5: S3–10.
17. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037–46.
18. Sekeres MA, Fu AZ, Maciejewski JP, Golshayan AR, Kalaycio ME, Kattan MW. A Decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007; 109: 1125–32.
19. Golshayan AR, Jin T, Maciejewski J, Fu AZ, Ber-shadsky B, Kattan MW, et al. Efficacy of growth factors compared to other therapies for low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2007; 137: 125–32.
20. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456–65.
21. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* Feb 1; 28(4): 562–9.
22. Deeg HJ. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 167–73.