

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE

Maria Cioch

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Zespoły mielodysplastyczne są najczęstszą grupą chorób nowotworowych szpiku. W ich diagnostyce najważniejsze jest stwierdzenie cech dyshematopoezy w szpiku i typowych aberracji chromosomowych. Młodszy pacjenci powinni być leczeni allogeniczną transplantacją szpiku. Nowe formy terapii u chorych starszych to lenalidomid i 5-azacytydyna.

Słowa kluczowe: Zespół mielodysplastyczny, klasyfikacja WHO, allogeniczny przeszczep szpiku, lenalomid 5-azacytydyna

Zespoły mielodysplastyczne (Myelodysplastic Syndromes, MDS) to klonalne zaburzenia hematopoetycznej komórki macierzystej, charakteryzujące się cytopenią i najczęściej bogatokomórkowym szpikiem, wykazującym cechy dyshematopoezy oraz dużym (średnio 30%) ryzykiem transformacji w ostrą białaczkę. Częstość występowania tej grupy chorób ocenia się na 4/100000, co czyni MDS najczęstszymi chorobami nowotworowymi szpiku. Zespoły mielodysplastyczne rozpoznawane są głównie u ludzi starszych; średnia wieku wynosi 69 lat [Provan 2009].

Pierwszą nowoczesną klasyfikację MDS opracowała i opublikowała Grupa Francusko-Amerykańsko-Brytyjska (FAB) w roku 1982. Kolejne wersje klasyfikacji przedstawił Komitet Naukowy WHO w roku 2001 i 2008. Najnowszą [Swerdlow 2008] przedstawia tabela 1.

Tab. 1. Klasyfikacja WHO zespołów mielodysplastycznych (2008)

| Typ MDS | Zmiany we krwi | Zmiany w szpiku |
|------------------------|---|---|
| RCUD RA RN RT | Niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, < 1% blastów | Jednoliniowa dysplazja układu czerwokrwinkowego, granulocytarnego lub płytkotwórczego, < 5% blastów |
| RARS | Niedokrwistość, brak blastów | Jednoliniowa dysplazja układu czerwokrwinkowego, < 5% blastów, ≥ 15% pierścieniowatych syderoblastów |
| RCMD | Dwu- lub trzyliniowa cytopenia, < 1% blastów | Dwu- lub trzyliniowa dysplazja, < 5% blastów, ± pierścieniowate syderoblasty |
| RAEB 1 2 | Cytopenia, < 5% blastów Cytopenia, 5-19% blastów | Jedno- lub wieloliniowa dysplazja, 5-9% blastów Jedno- lub wieloliniowa dysplazja, 10-19% blastów |
| Zespół „5q-” | Niedokrwistość, prawidłowa lub ↑liczba płytek, < 5% blastów | Hipolobularne megakariocyty, < 5% blastów, 5q- |
| CMDS/RCC | Pancytopenia | Szpic ubogokomórkowy, < 1% blastów |
| MDS nieokreślony | Cytopenia, ≤ 5% blastów | Brak spełnionych kryteriów innych typów, dysplazja i < 5% blastów; jeśli nie ma dysplazji – typowy dla MDS kariotyp |

Wyjaśnienie skrótów: RCUD – Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia (Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją); RA – Refractory Anemia (Niedokrwistość oporna na leczenie); RN – Refractory Neutropenia (Neutropenia oporna na leczenie); RT – Refractory Thrombocytopenia (Trombocytopenia oporna na leczenie); RARS – Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts (Niedokrwistość oporna na leczenie z pierścieniowatymi syderoblastami); RCMD – Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia (Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją); RAEB – Refractory Anemia with Excess of Blasts (Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów); CMDS – Childhood myelodysplastic syndrome (Dziecięcy zespół mielodysplastyczny); RCC – Refractory cytopenia of childhood (Dziecięca cytopenia oporna na leczenie); MDS-U – Myelodysplastic Syndrome – Unclassified (Zespół mielodysplastyczny nieokreślony).

Jednym z najważniejszych kryteriów rozpoznawczych MDS jest dyshematopoeza w szpiku, polegająca na obecności komórek poszczególnych szeregów krwiotwórczych, wykazujących różnego typu nieprawidłowości morfologiczne [Germinig 2008]. Najczęściej komórki szpiku są większe od prawidłowych, charakteryzują się obecnością jąder o nieregularnych obrysach, występują także formy wielojądrzaste. Obserwuje się także zaburzenia barwności cytoplazmy, obecność w niej wodniczek a także hipo- lub hipergranulację. Szczególną nieprawidłowością szpiku

w MDS jest obecność tzw. pierścieniowatych syderoblastów, które charakteryzują się obecnością grubych ziaren żelaza zapasowego, układających się w postaci pierścienia wokół jądra. Są one szczególnie liczne w typie RARS i RCMD-RS [Cioch 2005].

U około 50% chorych na MDS wykrywa się różne aberracje chromosomowe [Swerdlow 2008]. W stosunku do niektórych ustalono znaczenie prognostyczne. Związane z dobrym rokowaniem są: 5q-, 20q-, -Y; z pośrednim rokowaniem: +8, kariotyp prawidłowy, dwie aberracje; ze złym rokowaniem: -7, 7q-, złożone aberracje ≥ 3 [Cioch 2005]. Delecja ramienia długiego chromosomu 5 (5q-) determinuje wystąpienie zespołu mielodysplastycznego, charakteryzującego się niedokrwiistością makrocytarną i tendencją do nadpłytkowości. Zespół ten, rozpoznawany głównie u starszych kobiet związany jest ze stosunkowo dobrym rokowaniem i niewielką skłonnością do transformacji w ostrą białaczkę [Jädersten 2010].

Końcowym etapem procesu diagnostycznego, bezpośrednio poprzedzającym wybór optymalnego sposobu leczenia, jest oznaczenie tzw. IPSS (International Prognostic Scoring System, międzynarodowy wskaźnik prognostyczny) [Cioch 2005]. Sposób jego obliczenia i związane z nim rokowanie przedstawia tabela 2.

Tab. 2. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny w MDS (IPSS)

| Wskaźnik | 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 |
|---------------------|-------------------|------------------|--------------|-------|-------|
| Blasty w szpiku (%) | < 5 | 5-10 | - | 11-20 | 21-30 |
| Kariotyp | korzystny | pośredni | niekorzystny | | |
| Cytopenia | brak/jednoliniowa | dwu-/trzyliniowa | | | |

Tab. 3. Rokowanie oraz czas przeżycia w zależności od IPSS

| Rokowanie | Punkty „Score” | Czas przeżycia/Rozwój AML (lata) |
|----------------------|----------------|----------------------------------|
| Małe (LR) | 0 | 5,7/9,4 |
| Pośrednie I (IR-I) | 0,5 - 1 | 3,5/3,3 |
| Pośrednie II (IR-II) | 1,5 - 2 | 1,2/1,1 |
| Duże (HR) | > 2 | 0,4/0,2 |

Najważniejsze sposoby leczenia wymienione zostały w tabeli 3. W podjęciu decyzji o rodzaju terapii kluczowe znaczenie ma wiek pacjenta, jego stan ogólny oraz IPSS. U młodszych chorych (do 55 roku życia) należy już w momencie diagnozy rozważyć możliwość wykonania allogenicznego przeszczepienia szpiku, ponieważ jest to jedyna metoda, która może doprowadzić do całkowitego wyleczenia. Jest to jednak również metoda, która nadal obciążona jest dużym ryzykiem śmierci związanej z terapią, sięgającym nawet 61%. Bardziej bezpiecznym rodzajem przeszczepienia szpiku jest przeszczepianie poprzedzone kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Ta obecnie bardzo szeroko rozwijająca się metoda, daje także szansę chorym w wieku nawet do 65-70 lat [Kindwall-Keller 2009].

Tab. 3. Główne sposoby leczenia chorych na zespoły mielodysplastyczne

| |
|---|
| 1. Transplantacja allogeniczna szpiku: - z mieloablacyjnym kondycjonowaniem, - z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. |
| 2. Retynoidy: tretynoina |
| 3. Rekombinowana erytropoetyna |
| 4. Talidomid, lenalidomid |
| 5. Terapia epigenetyczna: 5-azacytydina |
| 6. Leczenie cytostatyczne: - małe dawki cytarabiny, - leczenie intensywne. |

Pacjenci starsi, z dodatkowymi obciążeniami ogólnoustrojowymi, a przy tym małym IPSS kwalifikują się do leczenia objawowego, polegającego na podawaniu preparatów krwiopochodnych i ewentualnie małych dawek kortykosteroidów, leków anabolicznych lub retynoidów (tretynoina) [Atallah 2008]. Z uwagi na występujące u chorych na MDS zaburzenia odporności konieczne jest stosowanie profilaktyki przeciwniekcyjnej. Chorzy zależni od transfuzji powinni otrzymywać leczenie chelatujące żelazo (desferal, deferazyroks, deferypron), z uwagi na zagrożenie hemosyderozą [Dwilewicz-Trojaczek 2009].

Pacjenci z małym IPSS, zwłaszcza z dominującą w obrazie klinicznym niedokrwistością, mogą być leczeni rekombinowaną erytropoetyną (EPO) [Jädersten 2008]. Największe szanse na poprawę mają chorzy z małym (< 500 mU/mL) stężeniem endogennej erytropoetyny. W schematach z EPO występuje często granulocytarny czynnik wzrostu, którego zadaniem jest uwrażliwienie receptorów dla erytropoetyny, znajdujących się na prekursorach erytrocytów, na rekombinowaną EPO.

Podobnie jak w przypadku szpiczaka mnogiego, również w patogenezie MDS istotną rolę odgrywa angiogeneza, stąd też zastosowanie leków hamujących to zjawisko talidomidu i jego nowej pochodnej – lenalidomidu. Lenalidomid (Revlimid; Celgene) najlepsze efekty (67% pozytywnych odpowiedzi) daje w zespole „5q-”; w innych typach MDS wyniki są gorsze, ale niezależnie od transfuzji można uzyskać u 26% chorych [Sekeres 2009]. W sytuacji zagrożenia transformacją w ostrą białaczkę, kiedy w szpiku przybywa komórek blastycznych, zwykle podejmuje się decyzję o jakiejś formie chemioterapii. Najczęściej stosuje się małe dawki cytarabiny, ewentualnie w połączeniu z tretynoiną, etopozydem lub antracykliną (mitoksantron). Pacjenci młodszy, z różnych względów nie zakwalifikowani do transplantacji szpiku mogą otrzymywać intensywną chemioterapię, taką jak u chorych na ostre białaczki [Cioch 2005]. Najnowszą formą leczenia chemicznego u chorych na MDS jest terapia epigenetyczna, polegająca na stosowaniu inhibitorów metyltransferaz DNA i inhibitorów deacetylaz histonowych. Od roku 2009 dostępna jest w Polsce 5-azacytydina (Vidaza; Celgene), która według wyników badań klinicznych daje około 49% pozytywnych odpowiedzi na leczenie [Musolino 2010].

Podsumowując, rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego należy brać pod uwagę w każdym przypadku dłużej utrzymującej się cytopenii. W diagnostyce największe znaczenie ma stwierdzenie w szpiku cech dyshematopoezy oraz typowych zmian cytogenetycznych. Zaraz po ustaleniu rozpoznania, u młodych pacjentów należy rozważyć zasadność wykonania transplantacji szpiku. Nowoczesne leczenie zachowawcze powinno odbywać się w ośrodkach hematologicznych. Starsi pacjenci, kwalifikujący się wyłącznie do leczenia objawowego, mogą pozostawać pod opieką placówek ogólnointernistycznych.

Piśmiennictwo

1. Atallah E., Garcia-Manero G. Treatment strategies in myelodysplastic syndromes. *Cancer Invest.* 2008;26:208-216.
2. Cioch M. Zespoły mielodysplastyczne. [w:] Dmoszyńska A. (red.) Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych. wyd. 4, Lublin: Folium; 2005.
3. Dwilewicz-Trojaczek J. Przeladowanie żelazem u chorych na zespoły mielodysplastyczne. *A Haematologica Pol.* 2009;40:475-479.
4. Germing U., Aul C., Niemeyer C.M., Haas R., Bennett J.M. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87:691-699.
5. Jädersten M., Malcovati L., Dybedal I. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2008;26:3607-3613.
6. Jädersten M. Pathophysiology and treatment of the myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion. *Haematologica.* 2010;95:348-351.
7. Kindwall-Keller T., Isola L.M. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:597-609.
8. Musolino C., Sant'Antonio E., Penna G. Epigenetic therapy in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2010 March; e-version 1-11.
9. Provan D., Singer C.R.J., Baglin T., Dokal I. Oxford handbook of clinical haematology. 3rd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
10. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: Int Agen Res Canc; 2008.
11. Sekeres M. Treatment of MDS: something old, something new, something borrowed... *Hematology.* 2009:656-653. PMID: 20008251 [PubMed]

MELODYSPLASTIC SYNDROMES

Summary

Myelodysplastic syndromes are the most frequent neoplasms of bone marrow. In diagnostics dysplastic hematopoiesis and chromosomal abnormalities have the most important significance. The younger patients should be treated with allogeneic bone marrow transplantation. New treatment options for older patients are: lenalidomide and 5-azacitidine.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes, MDS, WHO classification, IPSS, allogeneic bone marrow transplantation, lenalidomide, 5-azacitidine

