



POLISH

# Zespół mielodysplastyczny

## Podręcznik dla pacjenta

Wydanie szóste



Wspierane przez granty naukowe fundowane przez Eisai, Celgene i Novartis.

**mds**  **foundation**  
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Publikacja Fundacji Zespołu Mielodysplastycznego

# Zespół mielodysplastyczny


## Podręcznik dla pacjenta

John M. Bennett

*John M. Bennett  
Emerytowany profesor onkologii medycznej  
laboratoryjnej i patologii  
University of Rochester  
Kolegium Medycyny i Stomatologii  
Rochester, New York*

*Dr Bennett służy jako Prezes  
Rady Zarządu Fundacji MDS*

Publikacja Fundacji Zespołu Mielodysplastycznego  
©Wydanie szóste, 2009 r.



## SPIS TREŚCI

<b>Czym jest MDS?</b>	<b>4</b>
Wpływ na krwinki czerwone	4
Wpływ na krwinki białe	5
Wpływ na płytki krwi	6
<b>Jakie są przyczyny MDS?</b>	<b>6</b>
<b>Jakie są objawy MDS?</b>	<b>6</b>
Niska liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)	7
Niska liczba białych krwinek (neutropenia)	7
Niska liczba płytek (małopłytkowość)	7
<b>Jakie badania służą rozpoznaniu MDS?</b>	<b>7</b>
Badania krwi	7
Badania szpiku kostnego	8
Ryzyko związane z badaniem szpiku kostnego	9
Procedury stosowane do badania szpiku kostnego	9
<b>Na ile poważny jest mój MDS?</b>	<b>10</b>
Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (FAB)	10
Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)	11
Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPSS)	12
<b>Jak leczy się MDS?</b>	<b>14</b>
Cele leczenia	15
Metody leczenia MDS	15
Leczenie podtrzymujące	15
Transfuzje krwinek czerwonych	15
Chemioterapia indukcyjna	16
Leki chelatujące żelazo	17
Desferal® (deferoksamina)	17
Exjade® (deferasirox)	18
Ferriprox® (deferiprone)	18

Terapia antybiotykowa	19
Transfuzje płytek	19
Pirydoksyna (witamina B <sub>6</sub> )	19
Czynniki wzrostu krwinek	19
Erytropoetyna lub EPO (Epogen®, Procrit®) i Darbopoetyna (Aranesp®)	19
Filgrastym (Neupogen®) i sargramostym (Leukine®)	20
Oprelvekin (Neumega®)	20
Romiplostim (Nplate™)	21
Eltrombopag (Promacta®)	21
Metody leczenia MDS zatwierdzone przez FDA	21
Vidaza™ (azacytydyna)	21
Revlimid® (lenalidomid)	22
Dacogen™ (decytabina)	23
Przeszczepy krwi lub szpiku	24
<b>Czy istnieją inne podejścia terapeutyczne?</b>	<b>25</b>
Terapia witaminowa	25
Terapie eksperymentalne	25
<b>Podsumowanie</b>	<b>27</b>
<b>Dodatkowe źródła informacji</b>	<b>28</b>

## CZYM JEST MDS?

Zespół mielodysplastyczny (MDS) to grupa zróżnicowanych schorzeń szpiku kostnego, przy których szpik kostny nie wytwarza dostatecznej liczby zdrowych krwinek. MDS nazywane jest chorobą niewydolności szpiku kostnego. MDS jest głównie chorobą ludzi starszych (większość pacjentów ma ponad 65 lat), ale MDS może również występować u pacjentów młodszych. Aby lepiej zrozumieć MDS, warto przyjrzeć się najpierw pewnym podstawowym funkcjom szpiku kostnego i krwi. Szpik kostny wytwarza trzy rodzaje krwinek: krwinki czerwone, krwinki białe i płytki krwi. Zdrowy szpik kostny wytwarza niedojrzałe krwinki—zwane blastami, komórkami macierzystymi lub blastocytami—które w zdrowym organizmie przekształcają się w dojrzałe, w pełni funkcjonalne krwinki czerwone, białe lub płytki krwi. W MDS zdarza się, że te komórki macierzyste nie dojrzewają i gromadzą się w szpiku kostnym, albo mają krótszy okres życia, co powoduje niższą niż norma liczbę dojrzałych krwinek w krwiobiegu.

Niska liczba krwinek, zwana cytopenią albo niedoborem krwinek, to podstawowa cecha MDS, odpowiedzialna za wiele objawów u chorych na MDS—tj. zakażenia, niedokrwistość, samoistne krwawienia i skłonność do siniaków. Niedokrwistość (niska liczba czerwonych krwinek), neutropenia (niska liczba białych krwinek) i trombocytopenia (niska liczba płytek krwi) to podstawowe typy cytopenii krwinek omówione dokładniej poniżej.

Obok zmniejszenia liczby krwinek, dysplazja powoduje zaburzenia funkcjonowania dojrzałych krwinek w krwiobiegu. Formalna definicja dysplazji to anormalny kształt i wygląd, czyli morfologia, komórki. Przedrostek *mielo-* pochodzi z języka greckiego i oznacza szpik kostny; tak więc mielodysplazja oznacza anormalny kształt i wygląd—czyli morfologię—dojrzałych krwinek w szpiku kostnym. Syndrom, po polsku zespół, to słowo pochodzące z języka greckiego, oznaczające szereg objawów występujących jednocześnie.

Utrata przez szpik kostny zdolności wytwarzania dojrzałych krwinek jest procesem stopniowym i dlatego MDS nie musi być chorobą terminalną. Jednak niektórym chorym nie udaje się przetrwać bezpośrednich skutków tej choroby: zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i/ lub płytek krwi może spowodować utratę zdolności organizmu do zwalczania infekcji i opanowania krwawienia. Ponadto u około 30% chorych na MDS, zespół niewydolności szpiku kostnego przekształca się w ostrą białaczkę szpikową (AML).

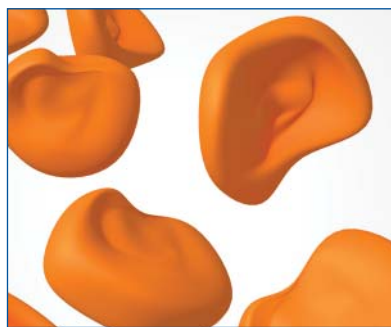
## WPŁYW NA KRWINKI CZERWONE

W normalnych warunkach szpik kostny wytwarza dojrzałe czerwone krwinki, przenoszące tlen do komórek organizmu. Te zdrowe czerwone krwinki zawierają białko krwi zwane hemoglobina. Odsetek krwinek czerwonych w całkowitej objętości krwi zwany jest hematokrytem. U zdrowych kobiet hematokryt wynosi 36% do 46%, natomiast u zdrowych mężczyzn hematokryt mieści się w granicach 40% do 52%. Jeżeli hematokryt spada poniżej prawidłowych wartości, nie ma wystarczającej liczby dojrzałych czerwonych krwinek zdolnych skutecznie dostarczać tlen do wszystkich tkanek organizmu. Ten

stan niedoboru czerwonych krwinek, niskiego poziomu hemoglobiny i niskiej zawartości tlenu nazywamy niedokrwistością, która może mieć przebieg stosunkowo łagodny (hematokryt 30%–35%), umiarkowany (25%–30%), lub ciężki (poniżej 25%). Niedokrwistość może być również wynikiem nieskutecznego rozprowadzenia tlenu przez dysplastyczne (dojrzałe lecz zdeformowane) czerwone krwinki.



Zdrowe, dojrzałe krwinki czerwone



Uszkodzone (dysplastyczne) krwinki czerwone

### WPŁYW NA KRWINKI BIAŁE

Oprócz krwinek czerwonych szpik kostny wytwarza również krwinki białe, najważniejsze komórki układu odpornościowego organizmu, które zapobiegają i zwalczają infekcje. Szpik kostny zwykle wytwarza od 4000 do 10 000 krwinek białych na mikrolitr krwi; u rasy czarnej zakres ten jest niższy, 3200–9000 białych krwinek na mikrolitr. Istnieje szereg rodzajów białych krwinek, w tym neutrofile (zwane również granulocytami), których główna funkcja polega na zwalczaniu zakażeń bakteryjnych oraz limfocyty, które odpowiadają głównie za zwalczanie infekcji wirusowych. U większości chorych na MDS rozwija się neutropenia, czyli niska liczba białych ciałek krwi. Chorzy na MDS z neutropenią cierpią zwykle na niedobór neutrofilów. Neutropenia zwiększa ryzyko zakażeń bakteryjnych, takich jak zapalenie płuc i infekcje układu moczowego. Niektórzy chorzy na MDS, u których nie rozwinęła się jeszcze neutropenia, mimo to cierpią na częste infekcje. Może to być skutkiem jakości krwinek, a nie ich ilości. Chociaż liczba białych krwinek jest w normie, białe krwinki nie funkcjonują równie dobrze jak u osób bez MDS. Naukowcy badają rolę „defektu immunologicznego” w rozwoju MDS.

### WPŁYW NA PŁYTKI KRWI

Płytki krwi są również wytwarzane przez szpik kostny i odgrywają kluczową rolę w koagulacji krwi i tworzeniu skrzepów powstrzymujących krwawienie. Zdrowy szpik kostny wytwarza zwykle od 150 000 do 450 000 płytek na mikrolitr krwi; większość chorych na MDS ma obniżoną liczbę płytek, zwaną małopłytkowością. Chorzy cierpiący na małopłytkowość wykazują skłonność do siniaczenia i nawet niewielkie skaleczenia goją się u nich bardzo powoli. Ciężkie przypadki małopłytkowości, które występują rzadko, definiowane jako liczba płytek poniżej 20 000; wiążą się one z poważniejszymi problemami z krwawieniem.

## JAKIE SĄ PRZYCZYNY MDS?

Poza nielicznymi wyjątkami dokładne przyczyny MDS pozostają nieznanne. Istnieją pewne dowody sugerujące, iż niektórzy ludzie mają wrodzoną skłonność do zapadania na MDS. Tę skłonność można porównać do przełącznika, który uruchamiany jest czynnikiem zewnętrznym. Jeżeli takiego czynnika zewnętrznego nie udaje się rozpoznać, o chorobie mówimy jako o „pierwotnym MDS”.

Naświetlania i chemioterapia przeciw nowotworom to znane czynniki wywołujące MDS. U pacjentów przyjmujących środki chemioterapeutyczne lub poddawanych radioterapii na potencjalnie uleczalne nowotwory, takie jak raki sutków i jąder, ziarnicę złośliwą i chłoniaki nieziarnicze występuje zwiększone ryzyko zapadnięcia na MDS przez okres do 10 lat po leczeniu. MDS, który rozwija się po zastosowaniu chemioterapii nowotworowej, określanym jest jako „wtórny MDS” i zwykle wiąże się on z różnymi anomaliami chromosomowymi w komórkach i szpiku kostnym. Taki typ MDS często szybko przekształca się w AML.

Kontakt z pewnymi czynnikami środowiskowymi lub chemikaliami przemysłowymi, takimi jak benzen, może również wywołać MDS. Zasady stosowania benzenu są obecnie ściśle regulowane, nie jest jednak jasne, jakie inne środki chemiczne mogą zwiększyć u ludzi ryzyko zapadnięcia na MDS; pewne zajęcia zostały jednak uznane za „zawody zwiększonego ryzyka” MDS lub AML (np. malarze, górnicy węglowi i balsamiści). Nie są znane żadne pokarmy lub produkty rolne wywołujące MDS. Choć codzienne spożywanie alkoholu może obniżyć liczbę czerwonych krwinek i płytek krwi, alkohol nie wywołuje MDS. Jeżeli chodzi o tytoń, nie ma wystarczających danych, aby stwierdzić, czy palenie zwiększa niebezpieczeństwo zapadnięcia na MDS. Wiadomo jednak, iż ryzyko AML jest 1,6 razy większe u palaczy niż u niepalaczy.

Chorzy i ich rodziny często obawiają się, że MDS może być zakaźne. Nie istnieje żaden dowód sugerujący, iż MDS jest wywołane wirusem; tym samym nie może być mowy o przenoszeniu MDS na najbliższych.

MDS nie jest chorobą dziedziczną. Co więcej, wyjątkowo rzadko zdarza się, by inni członkowie rodziny, nawet rodzeństwo, zapadało na MDS.

## JAKIE SĄ OBJAWY MDS?

Wielu pacjentów we wczesnych stadiach MDS nie ma żadnych objawów. Okresowe badanie krwi może wykazać obniżenie liczby czerwonych krwinek, albo niski hematokryt, czasem wraz z obniżoną liczbą krwinek białych lub płytek. Czasem liczba krwinek białych i płytek jest niska, podczas gdy hematokryt pozostaje w normie. Jednak u niektórych pacjentów, szczególnie z liczbą krwinek znacznie poniżej normy, można zaobserwować pewne wyraźne objawy. Objawy te, opisane niżej, zależne są od rodzaju krwinek dotkniętych chorobą, jak również od stopnia spadku liczby tych krwinek.

### **NISKA LICZBA KRwinek CZERWONYCH (NIEDOKRWISTOŚĆ)**

Większość osób zdiagnozowanych po raz pierwszy z MDS cierpi na niedokrwistość. Niedokrwistość charakteryzuje się uporczywie niskimi wartościami hematokrytu (miary czerwonych krwinek w organizmie) lub uporczywie niskimi poziomami hemoglobiny (białka krwi przenoszącego tlen do komórek organizmu). Pacjenci cierpiący na niedokrwistość skarżą się zwykle na zmęczenie i twierdzą, iż przez większość czasu czują się wyczerpani i pozbawieni energii. Niedokrwistość różni się stopniem zaawansowania. W przypadku łagodnej niedokrwistości pacjenci mogą czuć się dobrze i odczuwać tylko lekkie zmęczenie. Przy umiarkowanej niedokrwistości niemal wszyscy pacjenci odczuwają pewne zmęczenie, któremu może towarzyszyć palpacja serca, zadyszka i bladość skóry. W ciężkich przypadkach niedokrwistości prawie wszyscy pacjenci są bladzi i skarżą się na przewlekłe, obezwładniające zmęczenie i zadyszkę. Ponieważ ciężki przebieg niedokrwistości zmniejsza dopływ krwi do serca, pacjenci w podeszłym wieku mogą częściej doświadczać objawów wieńcowych, w tym bólu w klatce piersiowej. Choć przewlekła niedokrwistość jest rzadko schorzeniem zagrażającym życiu, może ona znacznie obniżyć jakość życia chorego.

### **NISKA LICZBA BIAŁYCH KRwinek (NEUTROPENIA)**

Spadek liczby białych krwinek obniża odporność organizmu na infekcje bakteryjne. Chorzy cierpiący na neutropenię mogą mieć skłonność do infekcji skórnych, infekcji zatok (których objawem jest m.in. zatłany nos), infekcji płucnych (których objawy obejmują kaszel i zadyszkę) lub infekcji dróg moczowych (których objawy obejmują bolesne i częste oddawanie moczu). Infekcjom tym mogą towarzyszyć napady gorączki.

### **NISKA LICZBA PŁYTEK KRWI (MAŁOPŁYTKOWOŚĆ)**

Chorzy cierpiący na małopłytkowość mają większą skłonność do siniaków i krwawienia, nawet po drobnych uderzeniach czy zadrapaniach. Często jest krwawienie z nosa, ponadto chorzy tacy często cierpią na krwawienie dziąseł, szczególnie po wizycie u stomatologa. Przed wizytą u dentysty warto skontaktować się z hematologiem, który może przepisać profilaktycznie antybiotyki, gdyż infekcje i krwawienie stanowią zagrożenie dla większości chorych na MDS.

## **JAKIE BADANIA SŁUŻĄ ROZPOZNANIU MDS?**

### **BADANIE KRWI**

Pierwszym etapem rozpoznania MDS jest przeprowadzenie badania krwi na próbce pobranej z ramienia. Próbka krwi jest oceniana pod kątem liczby krwinek (czerwonych, białych i ich rozmaitych podtypów oraz płytek krwi), kształtów i rozmiarów krwinek białych i czerwonych, poziomu żelaza we krwi (poziomu żelaza w surowicy) i poziomów erytropoetyny (EPO) w surowicy. EPO to białko wytwarzane w nerkach w odpowiedzi na niski poziom tlenu w komórkach organizmu. Białko to pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych (zwanymi również erytrocytami) w szpiku kostnym.

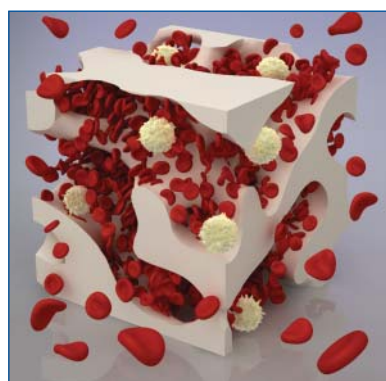
Jeżeli wyniki krwi wykazują, iż krwinki czerwone są zniekształcone (dysplastyczne), może być to wywołane niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego. Podobnie jak w przypadku MDS i AML, niedobór tej witaminy powoduje dysplazję (zniekształcenie) krwinek czerwonych, co obniża ich skuteczność przenoszenia tlenu do tkanek organizmu. Aby wykluczyć niedobór witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego jako przyczyn niedokrwistości, mierzone są również poziomy tych witamin we krwi.

### **BADANIE SZPIKU KOSTNEGO**

Jeżeli badanie krwi wskazuje na niedokrwistość z towarzyszącą jej niską liczbą białych ciałek i/lub płytek krwi lub bez niej, lekarz może zalecić wykonanie badania szpiku kostnego. Badanie szpiku kostnego może doprowadzić do wykrycia anomalii w komórkach szpiku (na przykład komórek dysplastycznych), jak również anomalii chromosomowych, takich jak brakujące lub dodatkowe chromosomy. Badania te zapewniają dodatkowe informacje ułatwiające rozpoznanie. Istnieją dwa rodzaje badań szpiku kostnego: aspiracja szpiku kostnego, gdzie od chorego pobiera się próbkę miazgi krwiotwórczej oraz biopsja szpiku kostnego, polegająca na pobraniu próbki kości wraz ze szpikiem. Zarówno aspiracja, jak i biopsja wykonane są w tym samym czasie.

Lekarz albo patolog bada komórki szpiku kostnego pobrane drogą aspiracji i biopsji pod mikroskopem. Określa się odsetki blastów (komórek niedojrzałych) i dysplastycznych krwinek. Chromosomy zbudowane są z DNA i znajdują się w jądrze komórki. Ponieważ DNA zawiera instrukcję wytwarzania białek i innych biomolekuł niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórki, braki lub uszkodzenia chromosomów mogą mieć poważne skutki. Szpik kostny bada się również pod kątem anomalii chromosomowych, takich jak brakujące lub usunięte chromosomy, chromosomy zmienione lub dodatkowe, lub też ich części w krwinkach.

Anomalie krwinek opisane są w raporcie spostrzeżeń hematologicznych, a anomalie chromosomowe opisane są w raporcie spostrzeżeń cytogenetycznych. Chorzy na MDS mają okresowe badania szpiku kostnego w celu ustalenia postępu choroby.



*Zdrowy szpik kostny*



*Uszkodzony szpik kostny z dysplastycznymi krwinkami i anomaliami chromosomów*

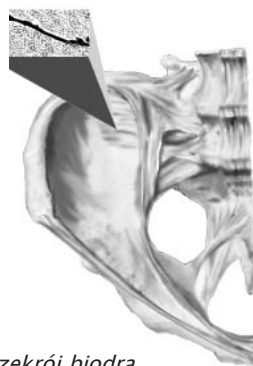
### **Ryzyko związane z badaniem szpiku kostnego**

Podobnie jak wszelkie inne zabiegi, badanie szpiku kostnego wiąże się z pewnymi elementami ryzyka, takimi jak zakażenie, siniaki i krwawienie oraz dyskomfort. Każde wprowadzenie igły przez skórę niesie ze sobą pewne ryzyko zakażenia. Jednak przy stosowaniu technik jałowych i zachowaniu warunków jałowych podczas całej procedury ryzyko zakażenia jest bardzo niewielkie.

Choć wielu chorych denerwuje się bądź obawia badania szpiku kostnego, lęk ten można zmniejszyć, kiedy uświadomimy sobie, że badanie szpiku kostnego przypomina wyrwanie zęba. Rzeczywiście z nakłuciem kości wiąże się bardzo niewielki ból, gdyż badanie odbywa się pod znieczuleniem miejscowym.

### **Procedury stosowane do badania szpiku kostnego**

Badanie szpiku kostnego można wykonać w gabinecie lekarskim i zwykle zajmuje ono około 20 minut; pacjentowi podawany jest łagodny środek uspakajający lub uśmierzający ból. Chory kładzie się na łóżku, na brzuchu lub na wznak (w najwygodniejszej dla siebie pozycji), lekarz lokalizuje grzebień talerza kości biodrowej, wystającą kość po prawej lub lewej stronie z tyłu biodra. Z tego właśnie miejsca, nie zaś z kręgosłupa, pobiera się próbkę szpiku kostnego. Lekarz przeciera skórę jodyną i zakłada jałowy opatrunek w tym miejscu, aby zmniejszyć ryzyko zakażenia.



Przekrój biodra

Następnie badający nakłuwą tkankę podskórną cienką igłą—cieńszą niż w przypadku pobrania krwi z ramienia—i wprowadza miejscowy środek znieczulający, a następnie dłuższą, nieco większą igłą w celu wprowadzenia środka znieczulającego do samej kości. Chorzy zwykle odczuwają lekkie pieczenie przy wprowadzeniu pierwszej igły i ukłucie bólu przy wprowadzaniu drugiej igły. W chwili kontaktu igły z kością chory powinien odczuć jedynie lekki nacisk, podobny do nacisku kciuka na skórę.

Po około pięciu minutach lub do czasu znieczulenia błony pokrywającej kość, czyli okostnej (jeżeli chory nadal zachowuje czucie w tej okolicy, można wstrzyknąć dodatkowy środek znieczulający), lekarz stosuje trzecią, większą, specjalnie przystosowaną igłę do przebicia gęstej, wewnętrznej powłoki kostnej i przedostania się do szpiku kostnego. (Ponieważ w szpiku kostnym nie ma żadnych zakończeń nerwowych, ten etap powinien być bezbolesny) Kiedy igła znajdzie się w kości, lekarz prosi chorego o wzięcie kilku powolnych, głębokich oddechów, a w tym czasie wyjmuje środkową część igły. Lekarz dołącza strzykawkę na końcu igły, a następnie aspiruje, czyli zasysa miazgę krwiotwórczą (łacznie mniej więcej łyżkę stołową). Podczas aspiracji chory odczuwa zwykle przez chwilę wrażenie ciągnięcia, które na ułamek sekundy może przejść w dół nogi. Często wykonywana jest druga aspiracja w celu uzyskania dodatkowego szpiku do oznaczenia odsetka blastów i badań cytogenicznych.

I wreszcie wprowadzona zostaje igła o większym przekroju w celu pobrania małego kawałka kości do biopsji. W chwili wprowadzania igły do kości pacjent powinien odczuwać jedynie tępy ucisk lub wrażenie ciągnięcia. Kiedy lekarz poluzowuje kość i wyciąga jej fragment, pacjent odczuwa szarpnięcie. Podobnie jak aspiracja szpiku, biopsja trwa zaledwie kilka minut.

Po zakończeniu badania szpiku kostnego, ponieważ nacięcie skóry związane z tym zabiegiem jest zwykle bardzo małe, nie są wymagane żadne szwy, a jedynie bandaż uciskowy. U niektórych chorych może wystąpić siniak lub opuchlizna podskórna, szczególnie w przypadku niskiej liczby płytek krwi.

W miejscu zabiegu przez dwa lub trzy dni po badaniu szpiku kostnego mogą utrzymywać się niewielki ból lub dyskomfort. Ze względów bezpieczeństwa chory powinien przybyć na takie badanie ze znajomym lub krewnym, który odwiezie go do domu, gdyż po badaniu nie powinno się prowadzić samochodu.

## NA ILE POWAŻNE JEST MOJE MDS?

Ponieważ w wypadku MDS przebieg choroby może być bardzo różny u różnych pacjentów, opracowano systemy klasyfikacji grupujące MDS w różnorodne podtypy. Ostatnio zaproponowany system klasyfikacji, znany jako system klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rozpoznaje sześć podtypów MDS wyróżnionych na podstawie ogromnego, ogólnosiątkowego zbioru danych o pacjentach i coraz lepszemu zrozumieniu procesów chorobowych związanych z MDS.

Poprzednio stosowano system klasyfikacji znany jako system francusko-amerykańsko-brytyjski (FAB). Niektórzy hematolodzy nadal posługują się tym systemem.

Kolejny system opisujący stopień agresywności MDS i rokowania chorych to Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS). System ten jest obecnie przedmiotem przeglądu w celu zwiększenia jego dokładności w wyborze leczenia pacjentów z MDS.

### KLASYFIKACJA FRANCUSKO-AMERYKAŃSKO-BRYTYJSKA (FAB)

Klasyfikacja FAB została opracowana na początku lat 80. przez grupę lekarzy z wiedzą i doświadczeniem w rozpoznawaniu MDS. Pochodzili oni z Francji (F), Ameryki (A) i Wlk. Brytanii (B); za główne kryterium klasyfikacji w systemie FAB przyjęto odsetek cytoblastów w szpiku kostnym, przy czym mniej niż 2% cytoblastów uznaje się za normę dla zdrowego szpiku kostnego. Klasyfikacja FAB rozróżnia pięć następujących podtypów MDS:

- Niedokrwistość oporna na leczenie (RA)
- Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS)
- Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB)
- Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji blastycznej (RAEB-t)
- Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML)

## KLASYFIKACJA ŚWIATOWEJ ORGANIZACJI ZDROWIA (WHO)

System klasyfikacji WHO chorych na MDS zachował pewne elementy systemu klasyfikacji FAB i rozwinął kategorie podtypów MDS. W tabeli poniżej podano główne cechy sześciu podtypów MDS rozpoznanych w klasyfikacji WHO.

**RA/RARS: Niedokrwistość oporna na leczenie (RA) i niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS).** Chorzy w tej kategorii cierpią na niedokrwistość, która nie odpowiada, czyli jest oporna, na leczenie żelazem lub witaminami. Niedokrwistości tej może towarzyszyć łagodna lub umiarkowana małopłytkowość i neutropenia. Syderoblasty to krwinki czerwone zawierające granulki żelaza; syderoblasty pierścieniowate są anormalne i zawierają złogi żelaza ułożone we wzór „naszyjnika”.

Niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastami pierścieniowatymi lub bez nich to najłagodniejsze postaci w systemie klasyfikacji WHO. W tym systemie chorzy na podtyp RA lub RARS MDS to tacy, których choroba ogranicza się do krwinek czerwonych, czyli erytrocytów. Dysplazja w tym podtypie MDS jest nieznaczna.

**Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD).** Do kategorii tej zalicza się cytopenie odporne na leczenie (z uporczywie niską zawartością któregoś rodzaju krwinek, np. neutropenia oporna na leczenie (niska liczba białych krwinek) albo małopłytkowość oporna na leczenie (niska liczba płytek)) i nieznaczna dysplazja więcej niż jednego typu krwinek z połączeniem z odsetkiem blastów poniżej 5% i syderoblastów pierścieniowatych poniżej 15%. U chorych na RCMD z ponad 15% syderoblastów pierścieniowych rozpoznaje się RCMD-RS.

**Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB).** Kategoria ta dzieli się na dwie podkategorie, wyróżnione pod względem liczby blastów w szpiku kostnym. Do grupy RAEB-1 zaliczani są chorzy z odsetkiem blastów 5–9%, do kategorii RAEB-2 chorzy z odsetkiem blastów 10–19%.

**Zespół 5q- (5q minus).** Delecja części chromosomu 5q, czyli zespół 5 q minus (5q-), obecnie uznawany jest za osobny podtyp MDS; po raz pierwszy zespół ten opisano ponad 30 lat temu. Delecja w długim ramieniu chromosomu 5 może być jedyną anomalią chromosomową u chorych na MDS z rozpoznanym zespołem q5-. U chorych na MDS, u których wystąpiła delecja w długim ramieniu chromosomu 5 i inne anomalie chromosomowe, nie cierpią na zespół 5q-.

Chorzy z zespołem 5q- cierpią na niedokrwistość oporną na leczenie i wymagają leczenia podtrzymującego. Zespół występuje głównie u kobiet z niedokrwistością o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu i niską liczbą białych krwinek (leukopenią), czemu często towarzyszy normalna lub zwiększona liczba płytek.

**MDS nie sklasyfikowane inaczej.** Kategoria MDS nie sklasyfikowanych inaczej obejmuje prawdopodobnie nie więcej niż 1–2% wszystkich przypadków MDS. Kategoria została stworzona dla sklasyfikowania nielicznych pacjentów cierpiących na niedobór krwinek jednego typu (np. małopłytkowość lub neutropenię) i nietypowe objawy (np. zwłóknienie szpiku kostnego).

### Klasyfikacja MDS według WHO

Podtyp MDS	Opis
<b>Niedokrwistość oporna na leczenie (RA)</b>	
• Bez syderoblastów pierścieniowatych (RA)	Minimalna dysplazja jednego typu krwinek (krwinek czerwonych czyli erytrocytów) i mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym
• Z syderoblastami pierścieniowatymi (RARS)	Te same RA plus ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
<b>Cytopenia oporna na leczenie z minimalną dysplazją (RCMD)</b>	
• Bez pierścieniowatych syderoblastów (RCMD)	Dysplazja (ponad 10%) dwóch lub trzech typów krwinek, mniej niż 5% blastów i mniej niż 15% pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym
• Z pierścieniowatymi syderoblastami (RCMD-RS)	Jak wyżej i ponad 15% pierścieniowatych syderoblastów
<b>RA (niedokrwistość oporna na leczenie) z nadmiarem blastów (RAEB)</b>	
• RAEB-1	Obecność 5% do 9% blastów w szpiku kostnym
• RAEB-2	Obecność 10% do 19% blastów w szpiku kostnym
<b>Zespół 5q-</b>	Pacjenci nie wykazujący żadnych anomalii chromosomowych poza brakującą częścią – delecją – długiego ramienia chromosomu 5
<b>MDS nie sklasyfikowane inaczej</b>	Obejmuje pacjentów z jednym rodzajem cytopenii poza anemią (tj. neutropenią lub małopłytkowością), której towarzyszą niecodzienne nietypowe cechy (np. zwłóknienie szpiku)

## MIĘDZYNARODOWY INDEKS PROGNOSTYCZNY (IPSS)

System oceny zaawansowania MDS znany jest jako Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS). Na podstawie oceny stanu pacjenta (sposzrzeżeń z oględzin lekarskich i badań krwi) choroba jest „punktowana” pod kątem ryzyka dla chorego, tj. przewidywanej długości życia i prawdopodobieństwa postępów choroby lub przekształcenia się jej w AML. Nazywa się to „rokowaniem” („prognozą”). IPSS to wynik przydzielany do pewnych wartości. Po pierwsze, odzwierciedla odsetek blastów w szpiku kostnym; po drugie—wyniki cytogeniczne (określenie anomalii chromosomowych) w krwinkach szpiku kostnego i po trzecie—liczbę krwinek oraz inne wyniki badań krwi.

### Obliczanie punktacji IPSS

**Indeks IPSS:** Suma punktów za odsetek blastów, wyniki cytogenetyczne i wyniki badań krwi

<b>Blasty w szpiku kostnym</b>	<b>Wartość punktowa</b>
5% lub mniej	0.0
5-10%	0.5
11-20%	1.5
21-30%*	2.0
<b>Wyniki cytogenetyczne†</b>	
Dobre	0.0
Średnie	0.5
Złe	1.0
<b>Wyniki badań krwi‡</b>	
0 lub 1 wynik	0.0
2 lub 3 wyniki	0.5

\* Chorzy, których szpik kostny zawiera ponad 30% blastów cierpią na ostrą białaczkę szpikową (AML).

† "Dobre" wyniki cytogenetyczne obejmują: komplet 23 par chromosomów w normie, albo komplet z jedynie częściową utratą długiego ramienia chromosomu 5 lub 20, albo utratą chromosomu Y. "Średnie" wyniki cytogenetyczne obejmują: Ani "Dobre", ani "Złe". "Złe" wyniki cytogenetyczne obejmują: Utrata jednego z dwóch chromosomów 7 ("monosomia 7"), addycja trzeciego chromosomu 8 ("trisomia 8"), albo co najmniej trzy anomie łącznie.

‡ Wyniki badań krwi definiowane jako: Neutrofile <1800 w mikrolitrze; Hematokryt <36% krwinek czerwonych łącznie we krwi; płytki <100 000 w mikrolitrze.

Indeks IPSS powstaje z dodania poszczególnych punktów—za odsetek cytoblastów, badania cytogeniczne oraz wyniki badań krwi—i służy do oceny rokowań chorego na MDS. Indeks IPSS decyduje o przydziale pacjenta do grupy ryzyka:

- Grupa niskiego ryzyka: 0 Indeks IPSS 0.
- Grupa średniego ryzyka 1: Indeks IPSS 0,5-1,0.
- Grupa średniego ryzyka 2: Indeks IPSS 1,5-2,0.
- Grupa wysokiego ryzyka: Indeks IPSS ponad 2,0.

Lekarz dokona przeglądu danych uzyskanych z badań krwi i szpiku kostnego, a następnie posłuży się systemem klasyfikacji WHO lub FAB oraz indeksem IPSS do oceny stopnia zaawansowania choroby i rokowań pacjenta. (Własne wyniki można wpisać do „Tabeli wyników badań i stopnia zaawansowania choroby”). Lekarz zaleci program leczenia w oparciu o ogólny stan zdrowia i historię choroby („wynik w skali sprawności”), stopień, w jakim można ulżyć objawom choroby, zmniejszyć anomalie krwi i ryzyko postępu choroby do AML.

Tabela wyników badań i ciężkości choroby		
Parametry (jednostki)	Wyniki w normie	Mój wynik
Hematokryt (% czerwonych krwinek we krwi)	36-52%	_____
Liczba białych krwinek (krwinki/ $\mu$ l krwi)	3200-10 000	_____
Liczba płytek (płytki/ $\mu$ l krwi)	150 000-450 000	_____
Poziom erytropoetyny w surowicy (IU/l)	10-20	_____
Częstość występowania blastów (% komórek szpiku kostnego)	<2%	_____
<b>Wyniki cytogenetyczne*</b>		
(Dobre, Średnie, Złe)	Dobre	_____
Klasyfikacja WHO	Nie dotyczy	_____
Klasyfikacja FAB	Nie dotyczy	_____
klasyfikacja IPSS	Nie dotyczy	_____
Niedobór witaminy B <sub>12</sub> i/lub kwasu foliowego (tak, nie)	Nie	_____
*Zob. przypisy do tabeli "Obliczanie punktacji IPSS"		

## JAK LECZY SIĘ MDS?

Leczenie MDS zależy od występujących objawów, etapu choroby, kategorii ryzyka choroby, wieku i uprzednich schorzeń. Chorzy na MDS mają szereg opcji leczenia, jednak nie wszystkie te opcje są odpowiednie dla każdego pacjenta z MDS.

U dzieci i pacjentów młodszych można rozważyć dostępność odpowiedniego (najlepiej spokrewnionego) dawcy szpiku kostnego do możliwego przeszczepu szpiku (zwanego również przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych), gdyż jest to jedyne aktualnie dostępne leczenie MDS prowadzące do ozdrowienia.

Obecnie trwają badania nad skutecznością szeregu terapii farmakologicznych niszczących lub tłumiących działanie anormalnych blastów w szpiku kostnym i/lub pobudzających dojrzewanie zdrowych blastów.

Leczenie MDS obejmuje następujące terapie, które mogą być stosowane osobno lub łącznie:

- leczenie podtrzymujące, w tym (1) transfuzja czerwonych krwinek w celu opanowania objawów niedokrwistości oraz chelacji żelaza w celu zmniejszenia przeładowania żelazem, (2) przeszczepy płytek w przypadku małopłytkowości i (3) antybiotyki w celu zwalczania uporczywych bądź powracających infekcji.
- czynniki wzrostu mieloidowe (krwi) (jak erytropoetyna) w celu pobudzenia zdrowych blastów w szpiku kostnym do wytwarzania białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

- nowe terapie farmaceutyczne MDS koncentrujące się na jednym lub wielu mechanizmach biologicznych leżących u podstawy rozwoju mielodysplazji

## CELE LECZENIA

Dla większości pacjentów MDS cele leczenia obejmują zmniejszenie niedokrwistości, opanowanie uporczywych bądź powracających infekcji, opanowanie nadmiernego siniaczenia i krwawienia, poprawa jakości życia i przedłużenie okresu przeżycia.

Ponieważ u większości chorych na MDS występują objawy niedokrwistości, zwalczenie obezwładniającego zmęczenia i letargu jest również istotnym celem leczenia. Fizycznym objawom towarzyszącym niedokrwistości mogą również towarzyszyć negatywne skutki psychiczne. Chorzy, którzy są zbyt zmęczeni, aby wykonywać codzienne czynności życiowe, albo aby wstawać z łóżka, po pewnym czasie zwykle ulegają depresji.

Niedokrwistość leczyć można transfuzjami czerwonych krwinek, a chorzy na MDS wymagający częstych transfuzji czerwonych krwinek nazywani są „uzależnionymi od transfuzji”. Częste transfuzje mają oczywisty negatywny wpływ na jakość życia pacjenta—konieczność dodatkowych wizyt u lekarza lub w klinice—a mogą też negatywnie wpływać na postęp choroby i okres przeżycia. Dlatego osiągnięcie niezależności od transfuzji jest istotnym celem leczenia. Obecnie dostępnych jest szereg stosunkowo nowych terapii lekowych zmniejszających lub eliminujących potrzebę transfuzji u pacjentów z MDS, u których występuje niedokrwistość objawowa. Leczenie czynnikami wzrostu i lekami, takimi jak azacytydyna (Vidaza®), decytabina (Dacogen®) i lenalidomid (Revlimid®), powoduje uniezależnienie od transfuzji wielu chorych na MDS.

## METODY LECZENIA MDS

**Leczenie podtrzymujące.** Standardem leczenia chorych na MDS jest opieka o charakterze głównie podtrzymującym, obejmująca transfuzję czerwonych krwinek i leczenie niedokrwistości, leczenie infekcji antybiotykami oraz transfuzje płytek krwi w leczeniu małopłytkowości.

**Transfuzje krwinek czerwonych.** Leczenie podtrzymujące polegające na regularnych lub okresowych transfuzjach czerwonych krwinek może być odpowiednie dla pacjentów cierpiących na niedokrwistość, skarżących się na zmęczenie lub inne typowe objawy towarzyszące jej. Pacjenci z niedokrwistością kwalifikowani do regularnych lub okresowych transfuzji krwi obejmują chorych na MDS z grupy niskiego lub średniego ryzyka–1 wg indeksu IPSS, którzy wykazują poważną niedokrwistość, z hematokrytem stale poniżej 25% lub poziomem hemoglobiny poniżej 10 gramów na decylitr krwi. Okresowe transfuzje są również odpowiednie dla chorych, którzy zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia lub klasyfikacją francusko-amerykańsko-brytyjską mają rozpoznaną niedokrwistość syderoblastyczną. Niedokrwistość syderoblastyczna to schorzenie, w którym krwinki czerwone tracą zdolność wykorzystania żelaza do wytwarzania hemoglobiny. Transfuzje krwinek czerwonych mogą być również wykorzystane jako leczenie podtrzymujące w innych podtypach MDS.

Częstotliwość transfuzji krwi u pacjentów z niedokrwistością skarżących się na zmęczenie i/lub zadyszkę jest różna. Niektórzy pacjenci wymagają transfuzji nawet raz na tydzień lub dwa, podczas gdy innym wystarczy przetaczanie krwi co 6–12 tygodni. Częstotliwość zależy od objawów, poziomu hematokrytu i/lub hemoglobiny we krwi. Zwykle chorzy cierpiący na MDS wymagający okresowych transfuzji krwinek czerwonych otrzymują dwie jednostki co 2–6 tygodni.

Terapia podtrzymująca z regularnymi transfuzjami krwinek czerwonych może przynieść ogromne korzyści pacjentom cierpiącym na niedokrwistość. Taka terapia wiąże się jednak z szeregiem trudności —krwinki czerwone przenoszą żelazo i po wielokrotnych transfuzjach pacjent może mieć podwyższone poziomy żelaza we krwi i innych tkankach, czyli przeładowanie żelazem. Może być to niebezpieczne, gdyż ludzki organizm nie jest w stanie eliminować nadmiaru żelaza i odkłada się ono w narządach, takich jak wątroba i serce. Na szczęście można to leczyć lekami chelatującymi żelazo (zob. poniżej). Dodatkowe informacje na temat przeładowania żelazem i jego leczenia uzyskać można z Fundacji Zespołów Mielodysplastycznych.

Inne problemy związane z transfuzją czerwonych ciałek krwi to niebezpieczeństwo zatrzymania nadmiaru płynów w organizmie, co może spowodować lub zaostrzyć zadyszkę. Na szczęście gromadzeniu się płynów można zwykle przeciwdziałać wlewem dożylnym środka moczopędnego, np. furosemidu (Lasix®).

Kolejnym problemem jest ryzyko obecności wirusów w przetaczanej krwi. Dlatego stosuje się badania przesiewowe wykrywające wirusy w krwi dawców i zwiększające bezpieczeństwo banków krwi. Niebezpieczeństwo przeniesienia wirusów, takich jak HIV, zapalenia wątroby B i zapalenia wątroby C jest bardzo niewielkie.

Mimo trudności i niebezpieczeństw, leczenie wspomagające w postaci regularnych transfuzji krwinek czerwonych okazało się skutecznym sposobem poprawy jakości życia pacjentów z niedokrwistością objawową. Dla pacjentów poddawanych regularnie transfuzjom krwi w związku z niedokrwistością dostępny jest darmowy program wsparcia (zob. poniżej).

**Chemioterapia indukcyjna.** Pacjenci z MDS z grupy wysokiego ryzyka lub średniego ryzyka–2 wg. indeksu IPSS są bardziej narażeni na ryzyko przekształcenia się MDS w AML. Z tego powodu lekarz może zalecić intensywną, wysokodawkową (czyli inaczej indukcyjną) chemioterapię, która może „indukować” opanowanie MDS poprzez zniszczenie komórek mielodysplastycznych. Intensywna, czy też indukcyjna chemioterapia na MDS obejmuje połączenia środków cytotoksycznych (niszczących komórki), podobnie jak w przypadku leczenia AML.

Obok niektórych pacjentów z grup wysokiego ryzyka i średniego ryzyka–2, intensywna chemioterapia może być odpowiednia również dla chorych z grup niskiego ryzyka i średniego ryzyka–1, z chorobą postępującą, w wieku 60 lat lub młodszych i w dobrej formie fizycznej.

Chemioterapia wiąże się ze znacznymi skutkami ubocznymi. Powszechnie znane skutki uboczne to wypadanie włosów, powstawanie wrzodów w ustach, mdłości i wymioty oraz biegunka. Ponadto chemioterapia ma

również negatywny wpływ na zdrowe komórki, nie zaś jedynie na komórki mielodysplastyczne. Prowadzone są badania nad wieloma środkami chemioterapeutycznymi w rozmaitych połączeniach i dawkach, pod kątem ich zdolności do niszczenia komórek mielodysplastycznych i skutków ubocznych. Badacze i klinicyści usilnie starają się znaleźć skuteczne środki o minimalnych skutkach ubocznych.

W związku z utratą zdrowych krwinek, pacjent pozostaje hospitalizowany przez szereg tygodni po chemioterapii i poddawany transfuzji krwinek czerwonych i płytek oraz leczony antybiotykami w celu zwalczania infekcji. Jeżeli terapia indukcyjna w wystarczającym stopniu opanuje rozrost komórek mielodysplastycznych, wówczas stosunkowo zdrowe krwinki powinny powstać ponownie w ciągu szeregu tygodni. Wraz z proliferacją zdrowych krwinek, zmniejsza się częstotliwość transfuzji i spada ryzyko infekcji.

Niestety, szansa opanowania MDS chemioterapią indukcyjną wynosi jedynie około 30%. Nawet w przypadku powodzenia chemioterapii choroba często powraca w ciągu 12 miesięcy. Dlatego intensywną chemioterapię stosuje się u mniejszości chorych na MDS.

**Leki chelatujące żelazo.** Chorzy zależni od transfuzji i wymagający regularnych transfuzji z powodu niedokrwistością mogą być przeładowani żelazem. Usuwanie żelaza z organizmu ułatwiają leki chelatujące, czyli wiążące żelazo. Obecnie istnieją dwa leki na receptę zatwierdzone przez FDA stosowane do zmniejszenia przeładowania żelazem pacjentów zależnych od transfuzji: deferoksamina (Desferal®) i deferasyroks (Exjade®). Deferasyroks i inny środek chelatujący żelazo, deferypron (Ferriprox®), są zatwierdzone do użycia w Europie i innych krajach u chorych cierpiących na przeładowanie żelazem.

Wykazano, że chelacja żelaza przedłuża łączny okres przetrwania chorych na MDS zależnych od transfuzji. W Stanach Zjednoczonych zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pacjenci, którym przetacza się ponad 20 do 30 jednostek czerwonych krwinek, powinni otrzymywać terapię chelatującą żelazo, zaś wytyczne Fundacji MDS odnośnie terapii chelatującej zalecają, aby chorzy na MDS z poziomem ferrytyny powyżej 1000 nanogramów na milimetr lub otrzymujący ponad 20 jednostek czerwonych krwinek poddawani byli terapii chelatującej żelazo i regularnie monitorowani, szczególnie jeżeli są w niskiej grupie ryzyka choroby. Podobne zalecenia obowiązują we wskazówkach na temat leczenia MDS w Europie.

#### **Desferal® (deferoksamina)**

Deferoksamina może znacznie opóźnić toksyczne skutki odkładania się żelaza lub skutki przeładowania żelazem. Leczenie chelatujące żelazo deferoksaminą zapobiega uszkodzeniu narządów u chorych na MDS otrzymujących regularne transfuzje krwi i przedłuża życie.



Deferoksaminy podaje się jako dodatek do transfuzji, w postaci zastrzyku, zwykle 3 do 7 razy w tygodniu. Niektórym pacjentom podaje się deferoksaminy w postaci zastrzyków podskórnych dwa razy dziennie. Inni otrzymują powolną kroplówkę dozowaną przenośną pompą na baterie zakładaną na 8 godzin, często na noc. (Zob. ilustracja). Deferoksaminy można również podawać domięśniowo.

**Exjade® (deferasirox).** Deferasirox, znany wcześniej pod nazwą ICL670, jest jedynym dostępnym w handlu lekiem chelatującym żelazo, który można zażywać doustnie. Deferasirox jest obecnie zatwierdzony zarówno przez FDA, jak i europejską agencję nadzorującą rynek leków (Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych, EMA). Deferasirox zażywa się doustnie raz dziennie. Tabletki rozpuszcza się w wodzie, soku pomarańczowym lub jabłkowym, a następnie wypija się roztwór. Deferasirox podaje się w dawce wyjściowej 20 miligramów na kilogram ciała na dobę. Faza II badania klinicznego wykazała, że deferasirox znacznie zmniejsza przeładowanie żelazem u chorych z grupy niskiego lub średniego-1 ryzyka MDS po leczeniu przez jeden rok. To trwające badanie oceni dodatkowo wpływ preparatu deferasirox na długość przeżycia. Inne trwające badania oceniają długoterminowe bezpieczeństwo preparatu deferasirox i skutki zmian dawek na poziom żelaza w surowicy. Producent preparatu deferasirox, firma Novartis, stworzyła program dla pacjentów o nazwie EPASS™ (Exjade Patient Assistance and Support Services, Pomoc i Usługi Wspierające dla Pacjentów Zażywających Exjade), który obejmuje realizację recept, wsparcie edukacyjne i pomoc w uzyskiwaniu refundacji leków.

**Ferriprox® (deferypron).** Kolejny środek chelatujący żelazo, deferypron, jest zatwierdzony w Europie i innych krajach (lecz nie w USA) do stosowania u chorych przeładowanych żelazem, którzy nie mogą zażywać deferoksaminy w związku ze złą tolerancją lub nieskutecznością. W badaniach klinicznych i praktyce klinicznej deferypron wykazał skuteczność w usuwaniu żelaza z organizmu. Deferypron ma profil skutków ubocznych podobny do deferoksaminy i jest poddawany ocenie, osobno i w połączeniu z deferoksaminy, w badaniach klinicznych prowadzonych w USA na chorych zależnych od transfuzji przeładowanych żelazem.

Terapia chelacyjna na przeładowanie żelazem			
	Chelator żelaza		
Działanie	Desferal	Exjade	Ferriprox
Droga podawania	Domięśniowo (IM) Podskórnie (SC)	Doustnie	Doustnie
Łączna dawka dzienna	10-20 (IM) 20-40 (SC)	20-30	75-100
Dawkowanie	8-12 h, 5-7 d/tydz (SC)	Raz dziennie	Trzy razy dziennie

**Terapia antybiotykowa.** Ponieważ krwinki białe nie nadają się zbyt dobrze do transfuzji, leczenie podtrzymujące polega głównie na podawaniu antybiotyków. Antybiotyki służą do leczenia infekcji bakteryjnych lub zapobiegania ich powrotom.

**Transfuzje płytek.** Transfuzje płytek stosowane są rzadko, chyba że liczba płytek spada poniżej 10 000 na mikrolitr krwi (norma wynosi 150 000–450 000), ponieważ w którymś momencie pacjenci stają się oporni na przetoczone płytki. Dlatego przetaczanie nowych płytek odbywa się okresowo tylko w razie konieczności.

**Pirydoksyna (witamina B<sub>6</sub>).** Jeżeli w barwionych preparatach biopsyjnych szpiku kostnego widać złogi żelaza w krwinkach czerwonych—co jest objawem niedokrwistości syderoblastycznej—zaleca się, aby pacjent spróbował zażyć 100 miligramów witaminy B<sub>6</sub> dwa razy dziennie. Niewystarczający poziom pirydoksyny może być dziedziczny, może być wynikiem złego wchłaniania tej witaminy z pokarmów, albo skutkiem ubocznym pewnych leków. Niski poziom witaminy B<sub>6</sub> może zakłócać przemianę aminokwasów, z których powstają białka niezbędne do tworzenia struktury komórkowej i funkcjonowania organizmu. Leczenie pirydoksyną może złagodzić niedokrwistość syderoblastyczną podnosząc liczbę czerwonych ciałek krwi u ok. 5% chorych na MDS. Uwaga—dawka pirydoksyny powyżej 100 mg dwa razy dziennie może wywołać skutki uboczne, takie jak mrowienie palców.

## CZYNNIKI WZROSTU KRWINEK

**Erytropoetyna lub EPO (Epogen<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>) i darbepoetyna (Aranesp<sup>®</sup>).** Ta rekombinowana postać naturalnego czynnika wzrostu stosowana jest do leczenia objawów niedokrwistości; pobudza ona wytwarzanie czerwonych krwinek przez szpik kostny. Leczenie może przynieść najwięcej korzyści pacjentom, których naturalny poziom EPO (w surowicy krwi) jest poniżej 500 jednostek międzynarodowych na litr, i którzy nie wymagają częstych transfuzji krwi. Pacjenci nie wykazujący odpowiedzi na samo EPO mogą odnieść dodatkową korzyść z połączenia EPO z innymi czynnikami wzrostu pobudzającymi szpik kostny do wytwarzania białych ciałek krwi (zob. czynniki wzrostu krwinek białych, omówione poniżej). Połączenie EPO i czynnika wzrostu krwinek białych zwanego czynnikiem pobudzającym kolonizację granulocytów (G-CSF) wydaje się przynosić najwięcej korzyści pacjentom z MDS cierpiącym na niedokrwistość, sklasyfikowanym wg indeksu IPSS w grupie niskiego ryzyka i średniego ryzyka-1.

Rekombinant EPO, epoetyna, dostępna jest obecnie w postaci dwóch leków markowych: Epogen<sup>®</sup> i Prokryt<sup>®</sup>. Darbepoetyna (Aranesp<sup>®</sup>) jest pokrewną, lecz odmienną postacią erytropoetyny, o przedłużonym działaniu. Dawkowanie darbepoetyny jest wygodniejsze dla pacjenta (raz w tygodniu) niż preparatów Epogen<sup>®</sup> i Procrit<sup>®</sup> (trzy razy w tygodniu) i podobnie jak te dwa leki, preparat jest najskuteczniejszy u pacjentów o niskim ryzyku MDS, którzy wykazują niskie poziomy EPO w surowicy krwi (<500 jednostek na litr). Wszystkie trzy leki wykazały zdolność zwiększania liczby czerwonych krwinek u chorych na MDS.

Systematyczny przegląd badań prowadzonych w latach 1990–2008 na chorych na MDS leczonych epoetyną i darbepoetyną wykazał podobne współczynniki odpowiedzi czerwonych krwinek na te dwie odmienne postaci EPO (odpowiednio 57,6% i 59,4%).

W roku 2007 FDA wydało ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa epoetyny i darbepoetyny stosowanej u chorych na raka i cierpiących na niedokrwistość, lecz nie przechodzących aktywnego leczenia chemioterapią. FDA wydało również zalecenia na temat stosowania tych produktów u pacjentów nowotworowych i zmieniło etykiety tych produktów. Warto zauważyć, że chorzy, których to dotyczyło, nie mieli MDS, a badania, które stały się podstawą tych zmian, większość klinicystów uznało za wadliwe lub nierozstrzygające.

Preparaty te są od pewnego czasu bezpiecznie stosowane u znacznej liczby chorych na MDS, a dane długoterminowe nie wskazują jakichkolwiek skutków negatywnych na długość przeżycia lub postęp choroby do AML. Jedno z niedawnych badań chorych na MDS obejmowało porównanie 121 chorych leczonych EPO plus G-CSF z grupą 237 chorych nieleczonych i wykazało 39% odpowiedzi w grupie EPO plus G-CSF. Nie wykazano różnicy we współczynniku przejścia do ostrej białaczki szpiku kostnego (AML) pomiędzy dwiema grupami i autorzy stwierdzili, że leczenie niedokrwistości w MDS za pomocą EPO plus G-CSF może mieć pozytywny wpływ na chorych bez potrzeby transfuzji lub z niewielkimi potrzebami transfuzji, jednocześnie nie mając wpływu na niebezpieczeństwo przemiany w białaczkę (Jädersten, 2008). Jeśli chodzi o leczenie chorych na MDS, stowarzyszenia lekarzy, takie jak Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology), Amerykańskie Stowarzyszenie Hematologii (American Society of Hematology) oraz Krajowa Wszechstronna Sieć Centrów Onkologicznych (National Comprehensive Cancer Network) w swoich zaleceniach odnośnie leczenia chorych na MDS nadal zalecają stosowanie epoetyny i darbepoetyny do opanowania objawów niedokrwistości u chorych na MDS i redukcję docelowych poziomów hemoglobiny do poziomu nie przekraczającego 12 gramów na decylitr.

**Filgrastym (Neupogen®) i sargramostym (Leukine®).** Jeżeli u chorego o niskiej liczbie białych ciałek krwi wystąpiła co najmniej jedna infekcja, można rozważyć podanie czynników wzrostu białych krwinek. Dostępne są dwa czynniki wzrostu, czynnik pobudzający kolonizację granulocytów (G-CSF) i czynnik pobudzający kolonizację makrofagów i granulocytów (GM-CSF). Oba podaje się podskórną, od jednego do siedmiu razy w tygodniu. U większości (około 75%) chorych przyjmujących G-CSF (filgrastym, Neupogen®) lub GM-CSF (sargramostym, Leukine®) obserwuje się zwiększenie wytwarzania krwinek białych, co zmniejsza prawdopodobieństwo kolejnych infekcji. Filgrastim i sargramostim nie mają znacznych skutków ubocznych, a chorzy tylko czasem skarżą się na wysypki i/lub bóle kości.

**Oprelvekin (Neumega®).** Oprelvekin, rekombinowany czynnik wzrostu płytek krwi, zatwierdzony jest do leczenia chorych z poważną małopłytkowością. Oprelvekin wzmacnia wytwarzanie płytek krwi poprzez stymulację wzrostu niedojrzałych płytek krwi w szpiku

kostnym. Oprelvekin ma ograniczoną aktywność u niektórych chorych na MDS. W fazie II badania 32 chorych na MDS, którym podawano Oprelvekin w dawce 10 mikrogramów/kilogram/dobę, u 9 chorych (28%) nastąpił wzrost liczby płytek krwi, lecz tylko 5 z tych odpowiedzi płytek krwi miało znaczenie istotne klinicznie. Wzrost liczby płytek utrzymał się przeciętnie przez 9 miesięcy. Stosowanie Oprelvekinu wiąże się ze skutkami ubocznymi, z których najczęstsze to edema (obrzęk), złe samopoczucie i stany podgorączkowe, co stanowi problem dla chorych na MDS z objawami niedokrwistości.

**Romiplostim (Nplate™).** Romiplostim (Nplate™) został niedawno zatwierdzony przez FDA do leczenia małopłytkowości u chorych z przewlekłą immunologiczną plamicą małopłytkową, chorobą charakteryzującą się przyspieszonym niszczeniem płytek lub niedostatecznym wytwarzaniem płytek krwi. Romiplostim to białko rekombinowane podawane drogą iniekcji podskórnych raz w tygodniu. Należy do grupy leków – antagonistów receptora trombopoetyny i działa poprzez stymulację tych receptorów umieszczonych na konkretnych komórkach kostnych zwanych megakariocytami, co prowadzi do zwiększenia liczby płytek krwi. W badaniu prowadzonym na chorych na MDS z małopłytkowością o niskim stopniu ryzyka Romiplostim wywołał trwałą odpowiedź w zakresie produkcji płytek u 18 (41%) chorych, która utrzymała się przeciętnie przez 23 tygodnie. Obecnie prowadzonych jest szereg badań fazy II u chorych na MDS oceniających korzyści podawania Romiplostimu w leczeniu małopłytkowości. W tej chwili nie jest on jeszcze zalecany u chorych na nowotwory krwi lub ze stanami przednowotworowymi, takimi jak MDS. Romiplostim może pogorszyć schorzenie.

**Eltrombopag (Promacta®).** Eltrombopag (Promacta®) jest obecnie w fazie badań klinicznych; preparat również należy do klasy leków zwanych antagonistami receptorów trombopoetyny, które działają na zasadzie pobudzania receptorów położonych na megakariocytach do zwiększenia liczby płytek krwi. Wydaje się on znacznie poprawiać liczbę płytek krwi u chorych na poważną małopłytkowość. Eltrombopag podawany jest doustnie w postaci tabletki raz dziennie i znajduje się obecnie w fazie III badań klinicznych w leczeniu chorych na przewlekłą samoistną plamicą małopłytkową.

## METODY LECZENIA MDS ZATWIERDZONE PRZEZ FDA

**Vidaza™ (azacytydyna).** Azacytydyna była pierwszym lekiem zatwierdzonym konkretnie do leczenia MDS. W Europie azacytydyna otrzymała od EMEA status leku sierocego. (Leki sieroce uznawane są za środki eksperymentalne, ale zezwala się na ich użycie do leczenia chorych, ponieważ nie istnieje żadne inne zatwierdzone leczenie danego schorzenia). Azacytydyna jest zatwierdzona do użycia u chorych na dowolny podtyp MDS. Podawana jest w postaci zastrzyków podskórnych lub dożylnych. Częstotliwość podawania drogą dożylną i podskórną jest taka sama. Postać doustna, której FDA przyznała status szybkiej aprobaty, jest obecnie w fazie początkowej badań klinicznych.

Szereg badań klinicznych wykazało, że chorzy na MDS, którym podawano zastrzyk podskórny azacytydyny raz dziennie przez 7 dni co cztery tygodnie, wykazali trwałą poprawę hematologiczną w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali azacytydyny: wzrost liczby krwinek czerwonych i osiągnięcie niezależności od transfuzji, wzrost poziomu hemoglobiny, wzrost liczby krwinek białych i płytek krwi, i/lub zmniejszenie odsetku blastów w szpiku kostnym. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali leczenie podtrzymujące niezależnie od tego, czy podawaną im azacytydynę. W niektórych badaniach klinicznych u chorych leczonych azacytydyną AML rozwinęło się znacznie później niż u chorych, którym nie podawano azacytydyny. Wyniki zakrojonego na dużą skalę badania fazy III 358 chorych na MDS z grupy wysokiego ryzyka (IPSS Średnie-2 lub Wysokie) wykazało, że w porównaniu z opieką konwencjonalną (chemioterapią niskich dawek plus leczenie podtrzymujące lub standardowa chemioterapia plus leczenie podtrzymujące), leczenie azacytydyną znacznie przedłużyło ogólny okres przeżycia (24,4 miesiące w porównaniu z 15 miesiącami). Wygodniejsze grafiki dozowania (5-dniowe grafiki iniekcji podskórnych) oraz krótkie wlewy dożylnie azacytydyny są obecnie przedmiotem trwających badań klinicznych. Wyniki tymczasowe badania grafików podawania podskórnego co 5 dni wykazały podobne odpowiedzi w zakresie poprawy hematologicznej oraz zależności od transfuzji czerwonych krwinek w porównaniu z 7-dniowym reżimem zatwierdzonym przez FDA. Azacytydyna należy do grupy leków zwanych czynnikami hypometylującymi DNA. Azacytydyna zmniejsza metylację DNA (t.j., dodawanie grupy metylowej do cząsteczki DNA). Metylacja DNA wyłącza pewne geny blokujące rozwój nowotworów (np. tak zwane geny supresorowe nowotworów). Azacytydyna poprzez zmniejszenie metylacji DNA uruchamia geny supresorowe nowotworu u pacjentów z MDS, i tym samym hamuje rozwój MDS.

**Revlimid® (lenalidomid).** Lenalidomid został zatwierdzony do leczenia chorych na MDS z niedokrwistością o niskim lub średnim-1 stopniu ryzyka MDS, szczególnie u tych, u których występuje zespół 5q-, i którzy są zależni od transfuzji. Lenalidomid jest podawany doustnie i dostępny jest w postaci kapsułek.

Wyniki kluczowego badania u chorych na MDS z niedokrwistością objawową i delecją chromosomu 5q leczonych lenalidomidem wykazało, że 67% chorych początkowo zależnych od transfuzji czerwonych krwinek osiągnęło niezależność od transfuzji, a kolejne 9% zmniejszyło konieczność transfuzji o co najmniej 50%. Ponadto pełną odpowiedź cytogenetyczną (to znaczy doprowadzenie do stanu, w którym anomalie chromosomowe przestały być wykrywalne) osiągnięto u 45% chorych. W tym badaniu odpowiedź na lenalidomid była szybka, przeciętnie w ciągu 4,6 tygodnia, i trwała. Większość chorych otrzymywała ciągłą dawkę dobową 10 mg lenalidomidu.

Większość chorych uczestniczących w badaniu cierpiała na neutropenię i małopłytkowość. U niektórych chorych wystąpiły skutki uboczne, takie jak wysypka, swędzenie, zmęczenie, biegunka i mdłości. Ponieważ lenalidomid jest analogiem talidomidu (tzn. ma podobną budowę chemiczną), jego zażywanie wiąże się z ryzykiem wad rozwoju płodu.

W związku z tym producent lenalidomidu, Celgene Corp., wprowadził program ograniczonej dystrybucji pod nazwą RevAssistSM. Tylko pacjenci zapisani do tego programu i spełniający jego warunki mogą otrzymywać ten lek.

W badaniu chorych na MDS bez chromosomu 5q-, lenalidomid wykazał zdolność zmniejszania potrzeby transfuzji czerwonych krwinek u 43% chorych i eliminację potrzeby transfuzji u 26% chorych. Większość chorych wymagała bardzo znacznych transfuzji (co najmniej dwie jednostki czerwonych krwinek na miesiąc). Spostrzeżenia te wskazują, że lenalidomid może stanowić alternatywną strategię leczenia chorych na MDS, którzy nie odnoszą korzyści z leczenia czynnikami wzrostu czerwonych krwinek; hipoteza ta stanowi przedmiot trwających badań.

Lenalidomid pobudza układ odpornościowy i jest sklasyfikowany jako środek immunomodulacyjny. Jednak inne działania lenalidomidu—wstrzymywanie wzrostu nowych naczyń krwionośnych i pobudzenie śmierci komórki—może przyczyniać się do tego efektu.

**Dacogen™ (decytabina).** Decytabina zatwierdzona jest w USA do użycia we wszystkich podtypach MDS w grupach ryzyka średniego-1, średniego-2 i wysokiego ryzyka według indeksu IPSS. W Europie decytabina ma status leku sierociego. Podawana jest w postaci długotrwałych wlewów dożylnych. Pozytywne wyniki dużego badania klinicznego fazy III porównującego decytabinę z leczeniem podtrzymującym u chorych na MDS wykazały, że spośród 170 chorych ze średnim lub wysokim stopniem ryzyka MDS uczestniczących w tym badaniu, u chorych otrzymujących decytabinę osiągnięto znacznie wyższy poziom odpowiedzi, przy czym odpowiedzi trwały około 10 miesięcy: 17% odpowiedzi pacjentów leczonych decytabiną w porównaniu z 0% pacjentów leczonych standardowo. Pacjenci otrzymujący decytabinę uzyskali bądź utrzymali niezależność od transfuzji. Ponadto chorzy, którzy wykazali pełną lub częściową odpowiedź na decytabinę, mieli dłuższy okres postępu do AML i przedłużony okres przeżycia w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie leczenie podtrzymujące. Wygodniejsze reżimy dozowania decytabiny są przedmiotem oceny u chorych na MDS z grupy ryzyka średniego-1, średniego-2 i wysokiego wg indeksu IPSS. Wyniki randomizowanego badania 95 chorych, u których badano skutki trzech różnych grafików dozowania decytabiny wykazały, że chorzy otrzymujący lek dożylnie 20 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała w ciągu 1 godziny dziennie przez 5 dni, z powtórzeniem co 4 tygodnie, mieli znacznie większy procent pełnych odpowiedzi (39%) w porównaniu z innymi dwoma reżimami dozowania (21%–24%). Kolejne badanie 99 chorych stwierdziło, że ten reżim dozowania jest skuteczny klinicznie i bezpieczny.

Decytabina (zwana również 5-dezoksyazacytydyną), jest czynnikiem hypometylującym DNA podobnie jak azacytydyna i jej działanie również podobne jest do azacytydiny. Innymi słowy decytabina zmniejsza metylację DNA i przywraca normalne funkcjonowanie genów supresorowych nowotworów w MDS.

## PRZESZCZEPY KRWI LUB SZPIKU

Przeszczepy krwi lub szpiku, poprzednio określane jako przeszczepy szpiku kostnego, mogą faktycznie obejmować zarówno transfuzje komórek progenitorowych (komórek macierzystych) ze szpiku kostnego dawcy, jak i krwi z układu krążenia lub pępowinowej. Przeszczepy krwi lub szpiku to synonimy przeszczepów hematopoetycznych komórek macierzystych i przeszczepów obwodowych komórek macierzystych. (Obwodowe komórki macierzyste to komórki macierzyste w krwiobiegu, czyli we krwi obwodowej).

Przeszczep krwi lub szpiku poprzedzony jest stosunkowo krótkim okresem podawania chemioterapii antynowotworowej (chemioterapii standardowej o wysokiej dawce lub intensywnej chemioterapii, albo też chemioterapii o zmniejszonym natężeniu). Intensywna chemioterapia zwana jest mieloablatywną, co oznacza zniszczenie komórek szpiku kostnego pacjenta. Zniszczenie tych komórek (chodzi o usunięcie komórek dotkniętych MDS) jest niezbędne przed przetoczeniem choremu nowych, zdrowych komórek pochodzących od dawcy. Chemioterapia o zmniejszonym natężeniu, niemieloablatywna, jest omówiona poniżej. Przed, a czasami również po zabiegu, stosuje się krótką terapię immunosupresyjną, której celem jest zapobieganie odrzuceniu komórek dawcy przez organizm chorego.

Choć przeszczepy krwi lub szpiku mogą potencjalnie wyleczyć MDS, procedura ta dostępna jest jedynie niewielkiej liczbie dorosłych chorych na MDS, ze względu na podeszły wiek chorych i brak odpowiednich dawców. Procedura ta wiąże się też z istotnymi czynnikami ryzyka. W tej chwili przeszczepy krwi i szpiku chorym na MDS są właściwie ograniczone do przeszczepów allogenicznych, w których krew dawcy szpiku jest przetaczana do biorcy (chorego). Najlepiej, jeżeli szpik kostny pochodzi od dawcy spokrewnionego i dopasowanego (krewnego o tej samej grupie krwi i antygenach krwi, to jest histokompatybilnego). Szpik pochodzący od niespokrewnionych dawców o tej samej grupie krwi i antygenach krwi może być również stosowany, chociaż na ogół wyniki takich przeszczepów nie są równie dobre, jak w sytuacjach, kiedy dawca i biorca są spokrewnieni. Antygeny krwi potencjalnych dawców i biorców są badane pod kątem kompatybilności („dopasowania”) z zastosowaniem prób HLA—ludzkiego antygenu leukocytowego. Autologiczne przeszczepy krwi lub szpiku chorym na MDS, w których wykorzystana jest własna krew chorego, mogą być rozważone w kontekście badania klinicznego.

Przeszczepy krwi lub szpiku zalecane są chorym zaliczonym według IPSS do grup ryzyka niskiego lub średniego-1 ze znacznym niedoborem krwinek i problemami towarzyszącymi, którzy nie ukończyli 60. roku życia, są w dobrym stanie fizycznym i nie odpowiadają na inne metody leczenia MDS. Niektórzy chorzy sklasyfikowani według IPSS jako grupa ryzyka średniego-2 lub wysokiego mogą być kandydatami do przeszczepów, szczególnie jeżeli kwalifikują się do chemioterapii indukcyjnej (zob. poniżej).

Reżimy chemioterapii o zmniejszonym natężeniu stosowane przed zabiegiem przeszczepu mogą oferować możliwość wyleczenia większej liczbie chorych z MDS. Chemioterapia o zmniejszonym natężeniu w połączeniu z przeszczepem krwi lub szpiku (zwanym czasem

„minitransplantami”) jest przedmiotem badań klinicznych. Takie połączenia mają mniejsze skutki uboczne i mogą stanowić kolejną opcję dla pacjentów starszych. Istnieje jednak obawa, że podczas takiej chemioterapii o mniejszym natężeniu nie wszystkie komórki mielodysplastyczne są całkowicie niszczone, co wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu choroby. Atrakcyjność tego podejścia polega na ograniczeniu skutków ubocznych, co oznacza lepszą tolerancję leczenia przez starszych pacjentów, a tym samym większe szanse powodzenia przeszczepu. (Pacjenci młodszy, którzy są zwykle silniejsi, są na ogół w stanie wytrzymać standardową dawkę chemioterapii, niszczącej wszystkie komórki mielodysplastyczne). Obecnie przedmiotem badań klinicznych są zabiegi przeszczepów alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych poprzedzonych chemioterapią o ograniczonym natężeniu.

Badanych jest szereg środków immunosupresyjnych w rozmaitych połączeniach i dawkach pod kątem ich skuteczności w zapobieganiu odrzutom przeszczepów bez jednoczesnego narażenia pacjenta na infekcje.

Do tej pory przeszczepy krwi i szpiku przeszły setki pacjentów cierpiących na MDS, lecz prawie wszyscy byli w wieku poniżej 40 lat. Pacjenci, którzy przetrwają powikłania, mają wysokie prawdopodobieństwo wyzdrowienia. Dodatkowe informacje na temat przeszczepów kości lub szpiku uzyskać można z Fundacji Zespołów Mielodysplastycznych.

## CZY ISTNIEJĄ INNE PODEJŚCIA TERAPEUTYCZNE?

### TERAPIE WITAMINOWE

Leczenie witaminami jest aktywnym obszarem badań nad MDS od ponad dwudziestu lat. W próbkach komórki mielodysplastyczne często wracają do normy po kontakcie z witaminami takimi jak D<sub>3</sub> i A (kwas retynowy). Jednak na ogół wyniki badań klinicznych nie są zachęcające. Obecnie znaczna część badań koncentruje się na łączeniu witamin z niskimi dawkami chemioterapii i/lub czynników wzrostów, takich jak EPO lub GM-CSF. Warto spytać specjalistę o trwające obecnie badania.

### TERAPIE EKSPERYMENTALNE

Coraz większa liczba leków eksperymentalnych jest poddawana ocenie pod względem skuteczności w leczeniu MDS. Istnieje wiele nowych metod leczenia eksperymentalnego o nowych celach, takich jak inhibitory transferazy farnezylowej, inhibitory s-transferazy glutationowej, inhibitory kinazy tyrozynowej i inhibitory deacetylazy pistonowej; inne terapie nie są już tak nowe, ale są nadal przedmiotem badań, gdyż wydają się obiecujące. Jednym z przykładów jest immunomodulator, globulina antytymocytowa (Thymoglobulin®, Atgam®), która jest skuteczna u wybranych chorych o określonych cechach charakterystycznych, między innymi o krótkotrwałej zależności od transfuzji, z fenotypem HLADR15, w wieku poniżej 60 lat. Łącznie czynniki te tworzą zróżnicowaną grupę leków i związków chemicznych, niekiedy o różnorodnych, a niekiedy o podobnych sposobach działania.

Podejście do leczenia MDS podlega ciągłej ewolucji. Obok podejść leczniczych z zastosowaniem jednego czynnika z jednej grupy leków, przedmiotem badań klinicznych są często terapie stosujące kombinację rozmaitych leków różnych klas. Przykładem kombinacji leków będących obecnie przedmiotem badania klinicznego jest azacytydyna i inhibitor deaktylazy pistonowej, MS-275. Zastosowanie połączenia tych leków działających na rozmaite mechanizmy docelowe daje nadzieję osiągnięcia większej skuteczności niż w wypadku pojedynczego czynnika. Badania kliniczne stwarzają możliwość udostępnienia chorym eksperymentalnych środków, które nie zostały jeszcze zatwierdzone przez FDA do leczenia MDS. Niektóre z tych czynników, które wykazały obiecujące wyniki w leczeniu MDS niskiego i wysokiego stopnia ryzyka, wymienione są w poniższej tabeli. *[Dodatkowe informacje na temat tych leków i trwających badań klinicznych można uzyskać od MDS Foundation, Inc.]*

#### **Terapie eksperymentalne MDS według klas leków\***

##### **Inhibitory angiogenezy**

Trisenox<sup>®</sup> (trójtlenek arsenu); Thalomid<sup>®</sup> (tialidomid);  
Avastin<sup>™</sup> (bewacizumab)

##### **Regulatory apoptozy**

p38 $\alpha$  MAPK (SCIO-469)  
Inhibitor wzrostu z rodziny Bcl-2 wiążący BH3 (obatocicax, GX15-070)

##### **Inhibitory cytokiny**

Enbrel<sup>™</sup> (etanercept); Remicade<sup>™</sup> (infiximab)

##### **Analogi dezoksyadenozyny**

Troxatyl<sup>®</sup> (troksacytabina); Clolar<sup>®</sup> (klofarabina)

##### **Inhibitory transferazy farnesylu**

Zarnestra<sup>®</sup> (tipifarnib); Sarasar<sup>®</sup> (lonafarnib)

##### **Inhibitory S-Transferazy glutationowej**

Telintra (TLK199)

##### **Inhibitory deacetylazy histonowej**

MS275; Kwas walproinowy; MG0103 (MGCD0103)  
SAHA (vorinostat, kwas hydroksyaminowy)

##### **Immunomodulatory**

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin<sup>®</sup>, Lymphoglobulin<sup>®</sup>, Atgam<sup>®</sup>  
(globulina antytymocytowa)

##### **Inhibitory topoizomerazy-1**

Hycamtin<sup>™</sup> (topotekan); Orathecin<sup>™</sup> (rubitekan)

##### **Inhibitory kinazy tyrozynowej**

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

---

\*Te sposoby leczenia mogą mieć rozmaite mechanizmy działania i tym samym mogą należeć do więcej niż jednej klasy leków.

## PODSUMOWANIE

Obecnie leczenie MDS rozwinęło się znacznie poza leczenie podtrzymujące skupione na opanowaniu objawów, co doprowadziło do opracowania trzech metod leczenia zatwierdzonych przez FDA w ciągu ostatnich czterech lat. Poczyniono znaczne postępy w zrozumieniu mechanizmów choroby wiodących do powstania MDS, zauważa się też postęp w rozpoznawaniu cech charakterystycznych chorych i określaniu, którzy chorzy mogą odnieść największe korzyści z określonej terapii. Mimo tych postępów opcja pełnego wyleczenia nie jest dostępna dla wszystkich chorych. Mimo to wiele metod leczenia eksperymentalnego jest obecnie przedmiotem ponad 400 badań klinicznych prowadzonych na całym świecie.

Przy wyborze metody leczenia konieczne należy rozważyć korzyści i czynniki ryzyka związane z każdym podejściem terapeutycznym w odniesieniu do każdego pacjenta indywidualnie. Niektórzy pacjenci mogą nie tolerować pewnych skutków terapii, mogą one też wpływać negatywnie na jakość życia pacjentów. Niezależnie od wyboru ostatecznej strategii walki z chorobą, przede wszystkim powinno się uwzględnić preferencje pacjenta. Obciążenia związane z chorobą dla chorych na MDS obejmują potrzebę częstych badań krwi, transfuzji krwi, czerwonych krwinek i płytek, wizyt lekarskich i leczenia, jak również obeszłaniające zmęczenie, co może prowadzić do depresji.

Dlatego dzisiaj uznaje się, że MDS ma ogromny wpływ na życie chorych. Nie tylko zmagają się oni z przytłaczającą różnorodnością objawów fizycznych i medycznych—wiekiem, stanami chorobowymi, zmęczeniem, zadyszką, infekcjami, krwawieniem, powikłaniami leczenia—lecz są również obciążeni emocjonalnie, psychicznie, ekonomicznie i społecznie. Zdanie sobie sprawy przez lekarzy i innych pracowników służby zdrowia z tego ogromnego obciążenia doprowadziło do poprawy komunikacji z chorymi, a także zwiększyło jakość opieki nad chorymi z MDS.

## DODATKOWE ŹRÓDŁA INFORMACJI

**Dodatkowe informacje, skierowania do rekomendowanych placówek i drugie opinie medyczne z naszego Centrum Doskonałości można uzyskać kontaktując się z Fundacją Zespołu Mieloblastycznego:**

W USA należy kontaktować się z Rzecznikiem Pacjentów Fundacji MDS:

**MDS Foundation, Inc.**  
P.O. Box 353  
36 Front Street  
Crosswicks, NJ 08515 USA  
Tel: 800-MDS-0839 (tylko z USA)  
+1 609-298-1035 (z krajów poza USA)  
Faks: +1 609-298-0590  
www.mds-foundation.org

E Europie kontaktować się z przedstawicielem ds pacjentów Fundacji MDS:

**MDS Foundation, Inc. – European Office**  
The Rayne Institute  
Denmark Hill Campus  
123 Coldharbour Lane  
Londyn SE5 9NU, Wielka Brytania  
Tel: +44 (0) 20 7733 7558  
Faks: +44 (0) 7733 7558

## INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI:

*Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*What Does My Bone Marrow Do?*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

*Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook*  
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (szerk.). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.* New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (szerk.). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (szerk.). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

Publikacja Fundacji Zespołu Mielodysplastycznego, 2009.