



ROMANIAN

Să cunoaştem Sindromul Mielodisplazic Ghidul pacientului



Susținut de granturi educative din partea Eisai, Celgene, Novartis'

Ediția a VI-a

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

Publicat de the Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.

Să cunoaștem Sindromul Mielodisplazic

Ghidul pacientului

Editat de
John M. Bennett, MD

*John M. Bennett
Profesor Emerit de Oncologie,
Laboratorul de Medicină și Patologie
Universitatea din Rochester
Facultatea de Medicină și Stomatologie
Rochester, New York*

*Dr. Bennett este Președintele
Consiliului de Administrație a Fundației MDS.*

Editat și publicat de Fundația pentru Sindromul Mielodisplazic (SUA), Inc.
© Ediția a VI-a, 2009.

Traducere în limba română revizuită de Dr Radu Gologan,
Centrul de Excelență al Fundației pentru Sindromul Mielodisplazic,
Institutul Clinic Fundeni, București, România.

Publicat de the Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.



CUPRINS

Ce este SMD?	4
Efectul asupra globulelor roșii	4
Efectul asupra globulelor albe	5
Efectul asupra trombocitelor	6
Care sunt cauzele SMD?	6
Care sunt simptomele SMD?	7
Număr scăzut de globule roșii (Anemie)	7
Număr scăzut de globule albe (Neutropenie)	7
Număr scăzut de trombocite (Trombocitopenie)	7
Ce teste se folosesc pentru a diagnostica SMD?	8
Analize ale sângelui	8
Examinarea măduvei osoase	8
Riscuri ale examinării măduvei osoase	9
Procedura folosită la examinarea măduvei osoase	9
Cât de gravă este mielodisplazia mea?	10
Clasificare Franceză–Americană–Britanică (FAB)	11
Clasificare Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)	11
Sistemul Internațional de Calculare a Pronosticului (IPSS)	13
Cum se tratează SDM?	15
Obiectivele tratamentului	15
Opțiuni de tratament pentru SMD	16
Terapia de substituție	16
Transfuzii de globule roșii	16
Chimioterapie de inducție	17
Medicamente de chelare a fierului	18
Desferal® (deferamină)	18
Exjade® (deferasirox)	18
Ferriprox® (deferipron)	19

Tratamentul cu antibiotice	19
Transfuziile de trombocite	19
Piridoxină (Vitamina B ₆)	20
Factori de creștere a celulelor sanguine	20
Eritropoietina sau EPO (Epogen [®] , Procrit [®]) și Darbepoietina (Aranesp [®])	20
Filgrastim (Neupogen [®]) și Sargramostim (Leukine [®])	21
Oprelvekin (Neumega [®])	21
Romiplostim (Nplate™)	22
Eltrombopag (Promacta [®])	22
Tratamente pentru SMD aprobate de FDA	22
Vidaza [®] (azacitidină)	22
Revlimid [®] (lenalidomidă)	23
Dacogen [®] (decitabină)	24
Transplantul de măduvă osoasă	24
Există alte tratamente?	26
Terapia cu vitamine	26
Terapii experimentale	27
Sumar	27
Surse de informații suplimentare	28

CE ESTE SMD?

Sindromul mielodisplazic (SMD) se referă la un grup de afecțiuni diverse ale măduvei osoase în care măduva osoasă nu produce suficiente celule sanguine sănătoase. SMD este deseori considerat „o insuficiență a măduvei osoase”. SMD este în principal o boală a vârstnicilor (majoritatea pacienților au peste 65 de ani), dar SMD poate afecta și pacienți mai tineri. Pentru a vă ajuta să înțelegeți mai bine SMD, poate ar fi util să vă familiarizați cu cunoștințe de bază despre măduva osoasă și sânge. Măduva osoasă funcționează ca o fabrică ce produce trei tipuri de celule sanguine: globule roșii, globule albe și trombocite. O măduvă osoasă sănătoasă produce celule sanguine imature—numite celule stem, celule precursorare sau celule blastice—care se dezvoltă, în mod normal, în globule roșii, globule albe și trombocite mature, complet funcționale. În SMD, aceste celule stem s-ar putea să nu se maturizeze și se pot acumula în măduva osoasă sau ar putea avea o durată de viață redusă ceea ce produce mai puține celule sanguine mature.

Numărul scăzut de celule sanguine numit citopenie este o caracteristică esențială a SMD și este responsabilă pentru unele simptome ale SMD pe care le au pacienții—infecție, anemie, sângerare spontană sau învinețire ușoară. Anemia (număr scăzut de globule roșii), neutropenia (număr scăzut de globule albe) și trombocitopenia (număr scăzut de trombocite) sunt trei tipuri majore de citopenii ale celulelor sanguine și sunt discutate mai jos.

În afară de disproporția dintre numărul de celule sanguine din măduva și din sângele periferic, celulele sanguine mature care circulă în sânge periferic nu pot funcționa corect datorită faptului că sunt displazice. Definiția formală a displaziei este forma și aspectul sau morfologia anormală a unei celule. Prefixul *myelo*—provine din greacă și înseamnă măduvă osoasă; deci *mielodisplazia* se referă la aspectul și forma—sau morfologia—anormală a celulelor sanguine din măduva și sângele circulant. Termenul de Sindrom provine din greacă și înseamnă un set de simptome care apar împreună.

Incapacitatea măduvei osoase de a produce celule sănătoase mature este un proces treptat și, ca urmare, SMD nu este, în mod obligatoriu, o boală terminală. Unii pacienți mor datorită efectelor directe ale bolii: numărul scăzut de globule albe și/sau numărul scăzut de trombocite poate fi însoțit de pierderea capacității corpului de a lupta împotriva infecțiilor și de a controla sângerările. În plus, pentru aproximativ 30% din pacienții diagnosticați cu SMD, acest tip de sindrom de insuficiență a măduvei osoase va progresa până la leucemie acută mieloidă (LAM).

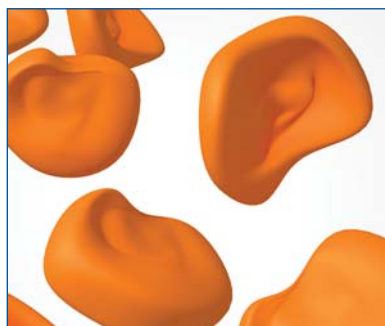
EFECTUL ASUPRA GLOBULELOR ROȘII

În mod normal măduva osoasă produce globule roșii (eritrocite) care, când devin mature, poartă oxigenul către țesuturile din corp. Aceste globule roșii sănătoase conțin o proteină numită hemoglobină. Procentul de globule roșii din volumul total de sânge se numește

hematocrit. La femeile sănătoase, hematocritul este 36% până la 46%, în timp ce la bărbații sănătoși, hematocritul este 40% până la 52%. Când hematocritul scade sub limita normală, există un număr insuficient de globule roșii sănătoase mature care să furnizeze eficient oxigen tuturor țesuturilor din corp. Această stare în care există un număr sub limita normală a globulelor roșii, a nivelului de hemoglobină și implicit a oxigenului în sange se numește anemie, care poate fi relativ ușoară (hematocrit de 30% până la 35%), moderată (25% până la 30%) sau gravă (mai puțin de 25%). În cazul SMD, anemia poate, de asemenea, să fie provocată de transportul inefficient de oxigen de către globule roșii displazice (mature dar deformate).



Globule roșii sănătoase, mature



Globule roșii anormale („displazice”)

© 2008 Kirk, Molloy

EFECTUL ASUPRA GLOBULELOR ALBE

În afară de globule roșii, măduva osoasă produce și globule albe, celule cheie ale sistemului imunitar al corpului, care previn și luptă împotriva infecției. Măduva osoasă produce, în mod normal, între 4.000 și 10.000 de globule albe pe microlitru de sânge; la afro-americieni, valorile sunt mai reduse, între 3.200 și 9.000 de globule albe pe microlitru. Sunt câteva tipuri de globule albe, inclusiv neutrofilele (cunoscute și sub numele de granulocite), care luptă, în principal, împotriva infecțiilor bacteriene și limfocitele care luptă, în principal, împotriva infecțiilor virale.

Unii pacienți cu SMD dezvoltă neutropenie sau un număr scăzut de globule albe. Pacienții cu SMD care suferă de neutropenie au, de obicei, prea puține neutrofile. Neutropenia sporește riscul contractării unor infecții bacteriene cum ar fi pneumonia sau infecțiile căilor urinare.

Unii pacienți cu SMD care nu au dezvoltat neutropenie pot suferi totuși de infecții recurente. Aceasta poate depinde mai degrabă de calitatea celulelor decât de cantitatea acestora. Deși numărul globulelor albe este normal, globulele albe ale unui pacient cu SMD nu pot funcționa la fel ca cele ale unei persoane care nu are SMD. Cercetătorii explorează rolul unui „defect imunologic” în dezvoltarea SMD.

EFECTUL ASUPRA TROMBOCITELOR

Trombocitele sunt și ele produse de măduva osoasă și sunt extrem de importante pentru coagularea sângelui și pentru formarea cheagurilor în scopul opririi hemoragiei. Măduva osoasă sănătoasă produce, în mod normal, între 150000 și 450000 trombocite pe microlitru de sânge; totuși, mulți pacienți cu SMD au un număr scăzut de trombocite stare numită trombocitopenie. Pacienții cu trombocitopenie pot avea vânătăi iar micile tăieturi necesită un timp mai lung pentru ca sângerarea să se oprească. Trombocitopenia severă, care este rară, este definită printr-un număr de trombocite sub 20.000 și este asociată cu probleme hemoragice mai grave.

CARE SUNT CAUZELE SMD?

Cu câteva excepții, cauzele exacte ale SMD sunt necunoscute. Unele date sugerează că anumite persoane se nasc cu o tendință de a dezvolta SMD. Această tendință poate fi imaginată ca un întrerupător care este acționat de un factor extern. Dacă factorul extern nu poate fi identificat, atunci boala este numită „SMD primar”.

Iradiera și chimioterapia pentru cancer se numără printre declanșatorii cei mai cunoscuți ai apariției SMD. Pacienții care iau medicamente chimioterapice sau cărora li se administrează tratament cu radiații pentru cancerul potențial vindecabile, cum ar fi cancerul mamar sau testicular, boala Hodgkin și limfomul non-Hodgkin, au riscul de a dezvolta SMD în intervalul de până la 10 ani de la tratament. SMD care se dezvoltă după utilizarea chimioterapiei sau radiației pentru cancer se numește „SMD secundar” și este, de obicei, asociat cu multiple anomalii cromozomiale în celulele măduvei osoase. Acest tip de SMD evoluează deseori rapid spre LAM.

Expunerea pe termen lung la anumite substanțe chimice din mediul ambiant și industrial, cum ar fi benzenul, poate, de asemenea, declanșa SMD. Deși benzenul este, în prezent, reglementat foarte mult, nu este clar ce alte substanțe chimice pot predispune persoanele la SMD, deși anumite profesii au fost etichetate drept "riscante" pentru dezvoltarea de SMD și LAM (de ex. zugravi, mineri, persoane care fac îmbălsămarea). Nu se cunosc produse alimentare sau agricole care provoacă SMD. Deși alcoolul consumat zilnic poate reduce numărul de globule roșii și de trombocite, alcoolul nu provoacă SMD. Nu există suficiente date disponibile pentru a determina dacă fumatul sporește riscul de a dezvolta SMD. Totuși, se știe că riscul dezvoltării de LAM este de 1,6 ori mai mare pentru fumători decât pentru nefumători.

Pacienții și familiile acestora sunt, deseori, îngrijorați că SMD ar putea fi contagios. Nu există nicio dovadă care să sugereze că SMD este provocat de un virus; de aceea, SMD nu poate fi transmis celor dragi. SMD nu este moștenită. De fapt, se întâmplă foarte rar ca membri ai familiei, inclusiv frați sau surori, să fie diagnosticați cu SMD.

CARE SUNT SIMPTOMELE SMD?

În stadiile timpurii ale SMD, s-ar putea ca pacienții să nu aibă nici un simptom. O analiză a sângelui obișnuită poate indica un număr scăzut de globule roșii sau hematocrit scăzut, uneori împreună cu un număr scăzut de globule albe și/sau de trombocite. Uneori, numărul globulelor albe și al trombocitelor poate fi scăzut în timp ce hematocritul rămâne la o valoare normală. Totuși, unii pacienți, în special cei al căror număr de celule sanguine este cu mult sub valoarea normală, au simptome evidente. Aceste simptome, descrise mai jos, depind de tipul de celulă sanguină afectat precum și de nivelul numărului de celule.

NUMĂR SCĂZUT DE GLOBULE ROȘII (ANEMIE)

Majoritatea persoanelor sunt anemice când sunt diagnosticate inițial cu SMD. Anemia se caracterizează prin hematocrit scăzut persistent (o măsură a globulelor roșii din corp) sau prin niveluri scăzute de hemoglobină persistente (proteina sanguină care poartă oxigenul la țesuturile din corp). Pacienții anemici suferă, în general, de oboseală, se plâng că sunt oboseți majoritatea timpului și că sunt lipsiți de energie. Anemia variază ca gravitate. În anemia ușoară, pacienții se pot simți bine sau doar puțin oboseți. În anemia moderată, aproape toți pacienții suferă de oboseală care poate fi însoțită de palpitații, dispnee și paloare a pielii. În anemia gravă, aproape toți pacienții sunt palizi și suferă de oboseală cronică extremă și greutate la respirație. Deoarece anemia gravă reduce fluxul sanguin către inimă, pacienții vârstnici ar putea avea simptome cardiovasculare, inclusiv dureri în piept. Deși anemia cronică pune, rareori, viața în pericol, poate reduce în mod drastic calitatea vieții unui pacient.

NUMĂR SCĂZUT DE GLOBULE ALBE (NEUTROPENIE)

Un număr scăzut de globule albe reduce rezistența corpului la infecții bacteriene. Pacienții cu neutropenie pot fi susceptibili la infecții cutanate, sinuzită (simptomele includ dureri de cap, congestia nazală), infecții pulmonare (simptomele includ tuse, dispnee) sau infecții ale căilor urinare (simptomele includ urinare dureroasă și frecventă). Aceste infecții se pot însoți de febră.

NUMĂR SCĂZUT DE TROMBOCITE (TROMBOCITOPENIE)

Pacienții cu trombocitopenie au o tendință crescută de a se învineți și de a sângera chiar după lovituri sau zgârieturi minore. Hemoragiile nazale sunt frecvente și pacienții suferă deseori de sângerări ale gingiilor, în special după lucrări dentare. Înainte de a efectua lucrări dentare, este recomandată consultarea unui hematolog, care poate prescrie folosirea profilactică a antibioticelor, deoarece infecția și sângerarea constituie un risc pentru majoritatea pacienților cu SMD.

CE TESTE SE FOLOSESC PENTRU A DIAGNOSTICA SMD?

ANALIZE ALE SÂNGELUI

Etapa inițială în diagnosticarea SMD este efectuarea unei analize a sângelui care folosește o probă de sânge prelevată din braț. Proba de sânge este apoi evaluată din punct de vedere al numărului celulelor (globule roșii, globule albe și subtipurile lor și trombocite), forma și mărimea globulelor roșii și albe, conținutul de fier din sânge (nivelele de feritină serică) și nivelul seric al unei substanțe numite eritropoietină (EPO). EPO este o proteină produsă de rinichi ca reacție la nivelul redus de oxigen din țesuturile corpului. Această proteină stimulează producția de globule roșii (numite, de asemenea, eritrocite) în măduva osoasă.

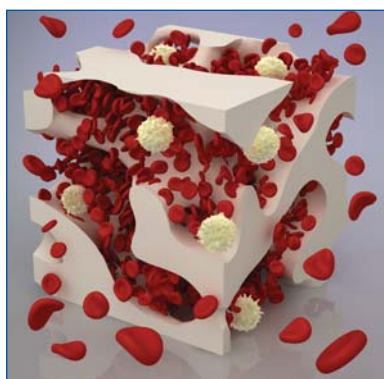
Dacă analiza sângelui arată că globulele roșii sunt deformate (displazice), pacientul ar putea suferi de o deficiență de vitamina B₁₂ sau de folat. La fel ca SMD și LAM, această deficiență de vitamină provoacă displazia (deformarea) globulelor roșii care le face mai puțin eficiente în transportul oxigenului către țesuturile corpului. Pentru a elimina deficiențele de vitamina B₁₂ și de folat dintre cauzele anemiei, se măsoară și nivelurile acestor vitamine în sânge.

EXAMINAREA MĂDUVEI OSOASE

Rezultatele analizei sângelui care arată că un pacient este anemic, cu sau fără un număr scăzut de globule albe și/sau trombocite pot determina medicul să examineze măduva osoasă a pacientului. Examinarea măduvei osoase poate indica anormalități ale celulelor măduvei (de ex. celule displazice) și, de asemenea, anormalități cromozomiale, cum ar fi cromozomi lipsă sau suplimentari. Aceste teste oferă informații care pot contribui la stabilirea diagnosticului. Examinarea măduvei osoase constă din două părți: aspirarea măduvei osoase în care este prelevată o probă de lichid din măduvă și biopsia măduvei osoase în care se prelevează o probă osoasă din măduvă. Atât aspirarea cât și biopsia sunt efectuate, de obicei, simultan.

Medicul sau patologul folosește un microscop pentru a examina celulele din proba aspirată și proba prelevată prin biopsie din măduva osoasă și determină procentele de blaști (celule imature) și de celule sanguine displazice. Cromozomii sunt alcătuiți din ADN și se găsesc în nucleul unei celule. Deoarece ADN-ul conține instrucțiunile pentru producerea de proteine și alte biomolecule esențiale, necesare pentru funcționarea corespunzătoare a celulelor, cromozomii lipsă sau anormali pot avea consecințe grave. Măduva osoasă este, de asemenea, testată din punct de vedere al anormalităților cromozomiale, cum ar fi cromozomi lipsă sau supranumerari și cromozomi modificați din celulă.

Anomaliile celulelor sanguine sunt descrise într-un raport de concluzii hematologice, iar cele cromozomiale sunt descrise într-un raport de concluzii citogenetice. Pacienții cu SMD pot fi supuși periodic unor examinări ale măduvei osoase pentru a stabili dacă boala a evoluat.



Măduvă osoasă sănătoasă



Măduvă osoasă anormală cu celule sanguine displazice și cromozomi anormali

©2008 K.F. Modelf

Riscuri ale examinării măduvei osoase

Ca în toate procedurile, examinarea măduvei osoase prezintă anumite riscuri; acestea includ infecție, vânătăi, sângerare și disconfort. Ori de câte ori un ac este introdus în piele, există posibilitatea unei infecții. Cu toate acestea, riscul de infecție este foarte redus datorită metodelor aseptice folosite și a condițiilor aseptice menținute pe durata procedurii.

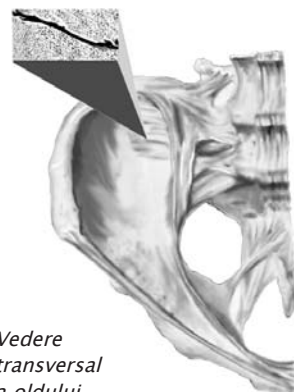
Deși mulți pacienți sunt neliniștiți sau le este teamă să se supună unei examinări a măduvei osoase, această teamă poate fi diminuată dacă se știe că examinarea măduvei osoase este similară extracției unui dinte. În realitate, va fi simțită o foarte mică durere când osul este „înțepat” deoarece puncția se face sub anestezie locală.

Procedura folosită la examinarea măduvei osoase

Examinarea măduvei osoase poate fi efectuată în cabinetul medicului, de obicei, în douăzeci de minute, pacientul administrându-i-se un sedativ ușor sau un analgezic. După ce pacientul se întinde pe masa de examinare, fie pe burtă sau pe o parte (astfel încât poziția sa fie cât mai confortabilă), medicul localizează creasta iliacă posterioară, o protuberanță osoasă de pe partea dreaptă sau stângă posterioară a șoldului. Acest loc, nu coloana vertebrală sau sternul, este folosit pentru a obține proba de măduvă osoasă. Medicul șterge pielea cu iod și pune un șervețel steril peste zona respectivă pentru a împiedica infecția.

Un ac, mai mic decât cel cu care se colectează sânge din braț, este introdus încet sub piele pentru a injecta un anestezic local; apoi, un ac mai lung, puțin mai mare este folosit pentru a injecta un anestezic chiar în os. Pacienții au, de obicei, o senzație de ușoară arsură la introducerea primului ac și o durere ascuțită de scurtă durată când este introdus al doilea ac. După ce acul face contact cu osul, pacientul trebuie să simtă numai o apăsare ușoară, ca și cum degetul mare ar apăsa pe piele.

După cinci minute sau până ce învelișul osului sau periostul este bine anesteziat (o nouă cantitate de anestezic poate fi injectată local dacă pacientul continuă să aibă senzație de durere), medicul continuă folosind un al treilea ac mai mare, special pentru a pătrunde prin învelișul exterior dens al osului și în măduva osoasă. (Deoarece nu sunt terminații nervoase în măduvă, acest stadiu ar trebui să nu fie dureros.) După ce acul a pătruns în os, pacientul este rugat să respire adânc și încet de câteva ori în timp ce porțiunea centrală a acului este scoasă. Medicul conectează o seringă la capătul acului și



trage sau aspiră porțiunea lichidă a măduvei (cam o lingură în total). În timpul aspirării, pacientul percepe, de obicei, o senzație foarte mică de tragere care s-ar putea transmite în jos, în picior, timp de o fracțiune de secundă. Cel mai adesea se efectuează o a doua aspirare pentru obținerea de măduvă suplimentară în vederea evaluării atât a procentajului celulelor blastice cât și a testării citogenetice.

În final, este introdus un ac mai mare pentru a obține o bucată mică de os pentru biopsie. Pe măsură ce acul este introdus în os, pacientul trebuie să simtă o presiune constantă sau o senzație de împingere. Când medicul eliberează osul și scoate acul, pacientul are o senzație de contracție bruscă. Ca și în cazul aspirării măduvei osoase, biopsia durează doar câteva minute.

La terminarea prelevării măduvei osoase, deoarece tăietura din piele pentru procedură este, de obicei, foarte mică, nu sunt necesare suturi, fiind aplicat doar un pansament. Unii pacienți pot prezenta o vânătăie sau o mică umflătură sub piele, în special cei al căror număr de trombocite este scăzut.

O ușoară durere sau disconfort la locul procedurii poate fi simțită timp de două până la trei zile după efectuarea examinării măduvei osoase. Din motive de siguranță, pacientul poate necesita să fie însoțit de un prieten, de un membru al familiei sau de un infirmier care să-l ducă acasă; pacientul nu trebuie să conducă mașina.

CÂT DE GRAVĂ ESTE MIELODISPLAZIA MEA?

Deoarece cursul bolii SMD poate varia mult de la pacient la pacient, a fost elaborată o clasificare pentru gruparea "subtipurilor" de SMD. Cel mai recent sistem de clasificare propus, numit Sistemul de Clasificare al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), recunoaște subtipuri distincte de SMD pe baza unor seturi de date pentru pacienți din lumea întreagă și o înțelegere aprofundată a proceselor bolii implicate în SMD.

Sistemul anterior este sistemul de clasificare Francez-American-Britanic (FAB). Unii hematologi încă folosesc acest sistem.

Un alt sistem care descrie evoluția SMD și prognoza pentru pacient este Sistemul Internațional de Calculare a Prognosticului (SICP). Acest sistem este, în prezent, revizuit pentru a-i spori precizia în alegerea tratamentului.

CLASIFICARE FRANCEZĂ-AMERICANĂ-BRITANICĂ (FAB)

Clasificarea FAB a fost elaborată la începutul anilor 1980 de un grup de medici cu experiență în diagnosticarea SMD. Acești experți erau din Franța (F), America (A) și Marea Britanie (B); criteriul central al clasificării în sistemul FAB a fost procentajul de celule blastice din măduva osoasă, mai puțin de 2% celule blastice fiind considerate normale pentru o măduvă osoasă sănătoasă. Clasificarea FAB a recunoscut cinci subtipuri de SMD:

- Anemia refractară (AR)
- Anemia refractară cu sideroblaști inelari (ARSI)
- Anemia refractară cu exces de blaști (AREB)
- Anemia refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t)
- Leucemia mielomonocitară cronică (LMMC)

CLASIFICAREA ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂȚĂII (OMS)

Sistemul de clasificare OMS pentru SMD la pacienții adulți a păstrat unele dintre elementele sistemului de clasificare FAB și a extins categoriile subtipurilor SMD. Caracteristicile majore ale subtipurilor SMD recunoscute de sistemul de clasificare OMS sunt evidențiate în tabel.

AR/ARSI: Anemia refractară (AR) și anemia refractară cu sideroblaști inelari (ARSI). Pacienții din aceste categorii au anemie refractară sau anemie care nu reacționează la tratamentul cu fier sau vitamine. Anemia poate fi însoțită de trombocitopenie și neutropenie ușoară până la moderată. Sideroblaștii sunt globule roșii care conțin granule de fier; sideroblaștii inelari sunt anormali și conțin depozite de fier sub forma unui „colier”.

Anemia refractară cu sau fără sideroblaști inelari (AR și ARSI) sunt considerate cele mai benigne subtipuri din sistemul de clasificare OMS. Conform acestui sistem, pacienții cu SMD care suferă de AR sau ARSI au o boală care este limitată la nivelul globulelor roșii. Displazia observată în acest subtip de SMD este minimă.

Citopenia refractară cu displazie multilineală (CRDM). Pacienții cu citopenii refractare (număr scăzut persistent al oricărui tip de celule sanguine; de ex. neutropenie refractară (număr scăzut de globule albe) sau trombocitopenie refractară (număr scăzut de trombocite) și displazie minimă la mai mult de un tip de celule sanguine și mai puțin de 5% celule blastice sau mai puțin de 15% sideroblaști inelari sunt incluse în această categorie. Când un pacient cu CRDM are mai mult de 15% sideroblaști inelari, diagnosticul este CRDM-SI.

Anemia refractară cu exces de blaști (AREB). Această categorie este divizată în două subtipuri, diferențiate prin numărul de celule blastice din măduva osoasă. Pacienții cu AREB-1 sunt cei cu 5 până la 9% celule blastice și pacienții cu AREB-2 au 10 până la 19% celule blastice.

Sindromul 5q- (5q minus). Deleția (absența) unei porțiuni din cromozomul 5q (5q minus sau 5q-) este recunoscută în prezent ca un subtip adevărat al SMD și a fost descrisă inițial cu peste 30 de ani în urmă. O deleție din brațul lung al cromozomului nr. 5 poate fi singura anomalitate cromozomială pentru pacienții cu SMD, diagnosticați cu sindromul 5q-. Pacienții cu SMD care au deleții în brațul lung (q) al cromozomului nr. 5 dar au și alte anomalități cromozomiale nu suferă de sindromul 5q-.

Pacienții cu sindromul 5q- au anemie refractară care necesită terapie de substituție. Sindromul apare, de obicei, la femei cu grade mici până la moderate de anemie și număr scăzut de globule albe (leucopenie) și, deseori, cu număr normal sau sporit de trombocite.

SMD neclasificată. Această categorie de SMD neclasificată este foarte probabil să cuprindă cel mult 1% sau 2% din toate cazurile de SMD. Categoria a fost creată pentru a satisface puținii pacienți cu citopenii ale unui singur tip de celule sanguine (de ex. trombocitopenie sau neutropenie) și/sau alte caracteristici neobișnuite (de ex. fibroza măduvei osoase).

Clasificare OMS a SMD Subtip	
SMD	Descriere
Anemia refractară (AR)	
<ul style="list-style-type: none"> • Fără sideroblaști inelari (RA) 	Displazie minimă într-un tip de celule sanguine (globule roșii sau eritrocite) și mai puțin de 5% celule blastice în măduva osoasă
<ul style="list-style-type: none"> • Fără sideroblaști inelari (ARSR) 	Același aspect ca în AR plus peste 15% sideroblaști inelari în măduva osoasă
Citopenie refractară cu displazie minimă (CRDM)	
<ul style="list-style-type: none"> • Fără sideroblaști inelari sanguine (CRDM) 	Displazie (mai mare de 10%) în 2 sau 3 tipuri de celule și mai puțin de 5% celule blastice și mai puțin de 15% sideroblaști inelari în măduva osoasă
<ul style="list-style-type: none"> • Cu sideroblaști inelari (CRDM-SI) 	Același aspect ca mai sus plus peste 15% sideroblaști inelari
AR cu exces de blaști (AREB)	
<ul style="list-style-type: none"> • AREB-1 	Prezența a 5% până la 9% blaști în măduva osoasă
<ul style="list-style-type: none"> • AREB-2 	Prezența a 10% până la 19% blaști în măduva osoasă
Sindrom 5q-	Pacienți cu nicio anomalie cromozomială în afară de deleția din brațul lung al cromozomului nr. 5
SMD neclasificată	Include pacienți cu citopenia unui singur tip de celulă sanguină în afară de anemie (adică neutropenie sau trombocitopenie) și trăsături neobișnuite (de ex. fibroza măduvei)

SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE CALCULARE A PROGNOSTICULUI (IPSS)

Un sistem de evaluare a gravității SMD este Sistemul Internațional de Calculare a Prognosticului (SICP). În urma evaluării unui pacient (concluziile unui examen obiectiv și ale analizelor sângelui), boala este „evaluată” în privința riscului pentru pacient, și anume speranța de viață și șansele de progresie sau transformare a bolii în LAM. Aceasta se numește „prognostic”. Scorul SICP se calculează pe baza unui punctaj atribuit anumitor valori. Mai întâi, procentajul blaștilor din măduva osoasă, în al doilea rând rezultatele citogenetice (identificarea anormalităților cromozomiale) ale celulelor sanguine din măduva osoasă și în al treilea rând numărul celulelor sanguine din sange.

Determinarea Scorului SICP	
Scorul ISCP: Totalul valorilor scorurilor individuale pentru blaști, indicele citogenetic și rezultatele analizelor sângelui	
Blaști în măduva osoasă	Valoarea scorului
5% sau mai puțin	0.0
5-10%	0.5
11-20%	1.5
21-30%*	2.0
Indice citogenetic†	
Bun	0.0
Intermediar	0.5
Slab	1.0
Rezultatele analizelor sângelui‡	
0 sau 1 din rezultate anormale	0.0
2 sau 3 din rezultate anormale	0.5

* Pacienții a căror măduvă osoasă conține mai mult de 30% de blaști au leucemie acută mieloidă (LAM).

† Citogenetica „bună” include: Set normal de 23 de perechi de cromozomi sau un set care are o pierdere parțială din brațul lung al cromozomului nr. 5 sau nr. 20 sau pierderea cromozomului Y. Citogenetica „intermediară” include: Citogenetica diferită de „Bună” sau „Slabă” include: Mai puțin de unul dintre cei doi cromozomi nr. 7 („monosomia 7”), adăugarea unui al treilea cromozom nr. 8 („trisomia 8”) sau trei sau mai multe anomalii totale.

‡ Rezultatele normale ale analizelor sângelui definite drept: Neutrofile <1,800 pe microlitru; Hematocrit <36% de globule roșii din volumul total din corp; Trombocite <100,000 pe microlitru.

Scorul SICP este determinat prin adăugarea scorurilor individuale pentru procentajul de blaști, pentru rezultatele citogenetice și ale analizelor sângelui și este folosit pentru a evalua evoluția clinică a pacientului cu SMD. Scorul SICP arată în care dintre următoarele grupuri de risc se înscrie un pacient:

- **Grupul cu risc redus: Scor 0**
- **Grupul cu risc intermediar-1: Scor de 0,5 până la 1,0**
- **Grupul cu risc intermediar-2: Scor de 1,5 până la 2,0**
- **Grupul cu risc înalt: Scor peste 2,0**

Medicul va revedea datele din analizele sângelui și din examinarea măduvei osoase și apoi va aplica sistemul de clasificare OMS sau FAB și SICP pentru a determina gravitatea bolii și prognosticul pacientului. (Folosiți „Tabelul rezultatelor analizelor și al gravității bolii” încadrat pentru a vă înregistra datele personale.) Medicul dvs. va recomanda un program de tratament pe baza stării dvs. de sănătate generale și a antecedentelor medicale („punctajul performanței”), gradul de ameliorare al simptomelor, anomalii reduse ale sângelui și riscul progresiei la LAM minimalizat.

Tabelul rezultatelor analizelor și al gravității bolii		
Parametri (unități)	Rezultat normal	Rezultatul meu
Hematocrit (% globule roșu în sânge)	36–52%	_____
Globule albe (celule/ μ l sânge)	3200–10000	_____
Număr de trombocite (trombocite/ μ l sânge)	150000–450000	_____
Nivel de eritropoietină serică (IU/L)	10–20	_____
Frecvența blaștilor (% celule din măduva osoasă)	<2%	_____
Indici citogenetici* (Bun, intermediar, slab)	Bun	_____
Clasificare OMS	Nu este cazul	_____
Clasificare FAB	Nu este cazul	_____
Clasificare IPSS	Nu este cazul	_____
Deficiențe Indici de vitamina B ₁₂ și/sau folat (Nu, Da)	Nu	_____

*Vezi notele de subsol la tabelul „Determinarea scorului IPSS”

CUM SE TRATEAZĂ SMD?

Tratamentul SMD depinde de simptomele pacientului, de stadiul bolii, de categoria de risc a bolii, de vârstă și de bolile preexistente. Există mai multe opțiuni de tratament disponibile pacienților cu SMD; totuși, nu toate opțiunile sunt potrivite pentru fiecare dintre aceștia.

La copii și la pacienții tineri, în funcție de disponibilitatea unui donator de măduvă potrivit cu pacientul (preferabil o rudă), un posibil transplant de măduvă osoasă (numit și transplant de celule stem hematopoietice) poate fi luat în considerare deoarece acesta este singurul tratament de vindecare existent în prezent pentru SMD.

Numeroase medicamente continuă să fie cercetate în vederea capacității lor fie de a eradica sau de a distruge blastii displazici anormali din măduva osoasă fie de a stimula maturizarea celulelor sănătoase.

Strategia de tratament pentru SMD include următoarele (care pot fi folosite singure sau în combinație):

- terapie de substituție, care include (1) folosirea de transfuzii de globule roșii pentru a controla simptomele anemiei și terapia de chelare a fierului pentru a controla supraîncărcarea cu fier, (2) transfuziile de trombocite pentru trombocitopenie, și (3) antibiotice pentru a lupta împotriva infecțiilor persistente sau recidivante
- factori de creștere ai măduvei osoase (cum ar fi eritropoietina) care stimulează blastii sănătoși din măduva osoasă să producă globule roșii, globule albe precum și trombocite
- terapii cu medicamente noi pentru SMD care vizează unul sau mai multe mecanisme biologice de bază, implicate în dezvoltarea mielodisplaziei

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

Pentru vasta majoritate a pacienților cu SMD, obiectivele tratamentului includ ameliorarea anemiei, controlarea infecțiilor persistente sau recidivante, controlarea sângerării excesive, ameliorarea calității vieții și prelungirea supraviețuirii.

Deoarece majoritatea pacienților cu SMD au simptome de anemie, ameliorarea senzației de oboseală copleșitoare și de letargie este un obiectiv important al tratamentului. Împreună cu simptomele fizice care însoțesc anemia, există și simptome psihologice. Pacienții care sunt prea obosiți să participe la activitățile lor zilnice sau prea obosiți să se dea jos din pat au tendința de a deveni după o vreme deprimați.

Anemia poate fi tratată cu transfuzii de globule roșii, iar pacienții anemici cu SMD care necesită multiple transfuzii cu globule roșii sunt considerați „dependenți de transfuzie”. Transfuziile repetate au un impact negativ evident asupra calității vieții pacientului—vizite suplimentare la medic sau la spital—și transfuziile repetate pot, de asemenea, avea un impact negativ asupra progresiei bolii și a supraviețuirii. Independența față de transfuzii este, ca urmare, un obiectiv major al tratamentului. Sunt disponibile acum câteva tratamente relativ noi cu medicamente

care reduc sau elimină necesitatea transfuziei la pacienții care suferă de SMD cu anemie simptomatică. Tratamentul cu factori de creștere și medicamente cum ar fi azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®) și lenalidomida (Revlimid®), determină independența față de transfuzie pentru mulți pacienți cu SMD.

OPȚIUNI DE TRATAMENT PENTRU SMD

Terapie de substituție

Tratamentul standard pentru pacienții cu SMD este în cea mai mare parte terapia de substituție care include transfuziile cu celule sanguine pentru tratamentul anemiei, tratament cu antibiotice pentru infecții și transfuzii cu trombocite pentru tratarea trombocitopeniei.

Transfuzii de globule roșii. Terapia de substituție cu transfuzii de globule roșii regulate sau periodice poate fi potrivită pentru pacienții anemici care suferă de oboseală sau alte simptome care însoțesc, de obicei, anemia. Pacienții anemici care sunt candidați pentru transfuzii cu sânge regulate sau periodice includ pacienții cu SMD din grupurile cu risc redus sau intermediar-1 care sunt extrem de anemici, cu un hematocrit sub 25% în mod consecvent sau niveluri ale hemoglobinei de mai puțin de 10 grame pe decilitru de sânge.

Transfuziile periodice sunt, de asemenea, adecvate pentru pacienții care sunt clasificați conform sistemului Organizației Mondiale a Sănătății sau sistemului Francez-American-Britanic ca suferind de anemie sideroblastică. Anemia sideroblastică este o afecțiune caracterizată prin aceea că globulele roșii nu sunt capabile să utilizeze fierul pentru a produce hemoglobină. Transfuziile cu globule roșii pot, de asemenea, fi folosite ca terapie de substituție și în alte subtipuri de SMD.

Frecvența transfuziilor pentru pacienții anemici care suferă de oboseală și/sau dispnee variază de la pacient la pacient. Unii pacienți pot avea nevoie de transfuzii cu globule roșii o dată la 1 până la 2 săptămâni în timp ce alți pacienți pot avea nevoie de o transfuzie o dată la 6 până la 12 săptămâni. Frecvența depinde de simptomele pacientului, de hematocrit și/sau de nivelul hemoglobinei din sânge. În mod obișnuit, pacienții cu SMD care au nevoie de transfuzii periodice cu globule roșii primesc două unități o dată la 2 până la 6 săptămâni.

Terapia de substituție cu transfuzii de globule roșii regulate pot fi extrem de benefice pentru pacienții cu anemie. Totuși, există câteva motive de îngrijorare legate de acest tip de terapie—globulele roșii conțin fier și, după transfuzii repetate, un pacient poate ajunge să aibă niveluri de fier ridicate în sânge și în alte țesuturi sau „supraîncărcare cu fier”. Acest lucru poate fi periculos deoarece corpul omenesc nu poate elimina excesul de fier și acesta se acumulează în organe cum ar fi ficatul și inima. Din fericire, această condiție poate fi tratată cu medicamente de chelare a fierului (vezi mai jos). Pentru informații suplimentare despre supraîncărcarea cu fier și tratamentul acesteia, contactați Fundația pentru Sindromul Mielodisplazic.

Alte motive de îngrijorare legate de transfuziile cu globule roșii includ riscul reținerii unui exces de fluid ceea ce poate provoca sau exacerba dispneea. Din fericire, acumularea de fluid poate fi, de obicei, controlată prin administrarea unui diuretic cum ar fi furosemid (Lasix®).

Transmiterea virusurilor prin transfuzii de sânge este un alt motiv de îngrijorare. Totuși, sunt folosite teste de screening care detectează virusurile în sângele donat pentru a păstra rezerva de sânge cât se poate de sigură. Riscul de transmitere a virusurilor cum ar fi HIV, virusul hepatitei B, hepatita C este extrem de mic.

În ciuda motivelor de îngrijorare și a riscurilor, s-a demonstrat că terapia de substituție cu transfuzii de globule roșii regulate ameliorează calitatea vieții pacienților cu anemie simptomatică. Este disponibil un program de asistență gratuit pentru pacienții care primesc transfuzii de sânge regulate pentru anemia lor (vezi mai jos).

Chimioterapia de inducție Pacienții a căror SMD a fost clasificată ca aparținând grupului cu risc mare sau intermediar-2 SICP au o mai mare probabilitate ca boala să progreseze până la LAM. Din acest motiv, medicii pot recomanda chimioterapie intensivă, cu doză ridicată sau de inducție care poate „induce” controlul SMD prin distrugerea celulelor mielodisplazice. Chimioterapia de inducție sau intensivă pentru SMD se aplică conform unor scheme de tratament combinate cu citotoxice („distrugătoare de celule”) ca cele folosite pentru a trata LAM.

În afară de pacienții cu risc mare sau intermediar-2, chimioterapia intensivă poate fi adecvată și unor pacienți cu risc mic și intermediar-1 dar cu boală progresivă, în vârstă de cel mult 60 de ani și cu condiție fizică bună.

Tratamentul cu chimioterapie are efecte secundare importante. Efectele secundare recunoscute în mod frecvent includ pierderea părului, apariția stomatitei, greață sau vărsături și diaree. Dar, în afară de aceste efecte, chimioterapia afectează în mod advers celulele sănătoase alături de celulele mielodisplazice. Numeroși agenți chimioterapeutici, folosiți în diverse combinații și doze sunt studiați pentru capacitatea lor de a trata SMD și de a înțelege efectele secundare ale acestor medicamente. Cercetătorii și clinicienii sunt interesați să găsească agenți eficienți și cu efecte secundare minime.

Din cauza pierderii de celule sanguine normale, pacientul rămâne spitalizat câteva săptămâni după chimioterapie în timp ce sunt administrate transfuzii de globule roșii și trombocite împreună cu antibiotice pentru a lupta împotriva infecției. Dacă chimioterapia de inducție controlează în mod adecvat celulele mielodisplazice, celulele sanguine relativ normale trebuie să crească din nou în câteva săptămâni. Pe măsură ce celulele normale proliferază, frecvența transfuziilor va descrește și riscul de infecție se va reduce.

Din nefericire, șansa controlării SMD cu chimioterapie de inducție este de numai 30%. Chiar în cazurile reușite, boala revine, adeseori în decurs de douăsprezece luni. Ca urmare, chimioterapia agresivă este administrată unui număr mic de pacienți cu SMD.

Medicamente de chelare a fierului. Pacienții care sunt dependenți de transfuzie și au nevoie de transfuzii regulate cu sânge pentru anemia lor pot suferi de supraîncărcare cu fier. Medicamentele care chelează sau se leagă de fier facilitează eliminarea sa din corp. În prezent, sunt două medicamente prescrise de medic, aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente S.U.A. (FDA) pentru tratamentul supraîncărcării cu fier dependent de transfuzie: deferoxamina (Desferal®) și deferasirox (Exjade®). Deferasirox și alt chelator de fier, deferiprone (Ferriprox®), sunt autorizate pentru uz în Europa și alte țări pentru pacienții cu supraîncărcare cu fier.

S-a demonstrat că terapia de chelare a fierului ameliorează supraviețuirea generală în cazul pacienților cu SMD dependentă de transfuzie. În S.U.A., directivele Rețelei Naționale Complete pentru Cancer (NCCN) recomandă ca pacienții care primesc peste 20 până la 30 unități de globule roșii să primească terapie de chelare a fierului și, deasemeni, directivele privind terapia prin chelare ale Fundației pentru SMD recomandă ca pacienții cu SMD care au nivele de feritină serică mai mari decât 1.000 nanograme pe mililitru sau au primit peste 20 de unități de globule roșii trebuie să primească terapie de chelare a fierului și să fie monitorizați regulat, în special cei cu boală cu risc mic. Recomandări similare sunt făcute în directivele europene privind tratamentul pentru SMD.

Desferal® (deferoxamină)

Deferoxamina poate întârzia semnificativ efectele toxice ale acumulării fierului sau supraîncărcarea cu fier. Terapia de chelare a fierului cu deferoxamină previne insuficiența organelor la pacienții cu SMD care primesc transfuzii regulate de sânge și le prelungeste viața.

Deferoxamina este administrată prin injecție împreună cu transfuzia de sânge, în general, de 3 până la 7 ori pe săptămână. Unii pacienți primesc injecții cu deferoxamină de două ori pe zi. Alții primesc perfuzie intravenoasă lentă cu ajutorul unei pompe portabile acționate cu baterie, purtată pe o perioadă de 8 ore, deseori în timpul nopții. (Vezi ilustrația.) Deferoxamina poate, de asemenea, să fie administrată prin injecție în mușchi (administrare intramusculară).



*Pompă de injecție continuă
pentru administrarea
de Desferal® (Deferoxamină)*

Exjade® (deferasirox)

Deferasirox este singurul medicament chelator de fier disponibil pe piață care se administrează pe cale orală. Deferasirox este aprobat atât de FDA cât și de agenția europeană de reglementare a medicamentelor (Agenția Europeană pentru Evaluarea Produselor Medicamentoase sau EMEA). Deferasirox este administrat pe cale orală o dată pe zi. Tabletele se dizolvă în apă, suc de portocale sau suc de mere, iar pacientul bea lichidul. Deferasirox este administrat,

în mod obișnuit, cu o doză inițială de 20 miligrame pe kilogram de greutate corporală pe zi. Un studiu clinic de faza II a indicat că deferasirox a redus semnificativ supraîncărcarea cu fier la pacienții cu SMD cu risc mic sau intermediar-1 după tratamentul urmat timp de un an. Acest studiu în curs de desfășurare va evalua în continuare impactul deferasirox asupra supraviețuirii. Alte studii care sunt în curs de desfășurare examinează siguranța pe termen lung a deferasirox și efectele ajustării dozei asupra nivelelor de fier seric. Producătorul de deferasirox, Novartis, a elaborat un program pentru pacienți numit EPASS™ (Exjade Patient Assistance and Support Services—Servicii de Asistență și Îngrijire pentru pacienți Exjade) care include medicamentele prescrise, asistență educativă și asistență la rambursare.

Ferriprox® (deferiprone). Deferiprone este un chelator de fier pe cale orală autorizat pentru uz în țările europene și în alte țări din afara Statelor Unite pentru pacienții cu supraîncărcare de fier care nu pot folosi deferoxamină din cauza intoleranței sau a lipsei de eficiență. În studii clinice și în practica clinică, s-a demonstrat că deferiprone este eficient în eliminarea fierului din corp. Deferiprone are un profil de efecte secundare similar cu cel al deferoxaminei și este evaluat singur și în combinație cu deferoxamina în studii clinice din S.U.A. la pacienții dependenți de transfuzie cu supraîncărcare cu fier.

Terapie de chelare pentru chelator de fier			
Chelator de fier			
Proprietate	Desferal	Exjade	Ferriprox
Mod de administrare	Intramuscular (IM) Subcutanat (SC)	Oral	Oral
Doza zilnică totală*	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Dozare	8–12 ore, 5–7 zile/săpt. (SC)	O dată pe zi	Trei ori pe zi

*miligrame pe kilogram de greutate corporală

Tratamentul cu antibiotice

Deoarece beneficiul administrării sub formă de perfuzie a globulelor albe este redus, terapia de substituție constă, în principal, din tratamentul cu antibiotice. Antibioticele sunt folosite pentru a trata infecții bacteriene sau pentru a preveni recidiva acestora.

Transfuzii cu trombocite

Transfuziile cu trombocite se fac relativ mai rar, cu excepția cazurilor în care numărul de trombocite este sub 10.000 pe microlitru de sânge (numărul normal este cuprins între 150.000 până la 450.000),

deoarece pacienții pot deveni rezistenți la trombocitele perfuzate în cele din urmă. De aceea, transfuziile de trombocite sunt făcute numai dacă este necesar.

Piridoxină (Vitamina B₆). Dacă colorarea specifică a măduvei osoase indică depozite de fier în globulele roșii—o indicație de anemie sideroblastică—este recomandat ca pacientul să încerce să ia 100 mg de vitamina B₆ de două ori pe zi. Nivelele insuficiente de piridoxină pot fi ereditare, pot proveni din absorbția slabă a vitaminelor din alimente sau pot fi un efect secundar la anumite medicamente. Nivelele reduse de vitamina B₆ afectează utilizarea aminoacizilor de către organism, aceștia fiind cărămizile fundamentale pentru proteine, care sunt esențiale pentru structura și funcționarea celulei. Tratatamentul cu piridoxină poate ameliora anemia sideroblastică prin creșterea numărului de globule roșii la aproximativ 5% din pacienții cu SMD. Rețineți că dozele de piridoxină care depășesc 100 mg de două ori pe zi pot produce efecte secundare precum furnicături în degetele mâinilor.

FACTORI DE CREȘTERE A CELULELOR SANGUINE

Eritropoietina sau EPO (Epogen[®], Procrit[®]) și Darbepoietina (Aranesp[®]). Forma „recombinantă” a acestui factor de creștere natural este folosită pentru a trata simptomele asociate cu anemia; acesta stimulează măduva osoasă să producă globule roșii. Tratatamentul este benefic pacienților al căror nivel natural de EPO în serul sanguin este sub 500 Unități Internaționale pe litru și care nu au nevoie de transfuzii frecvente. Pacienții care nu reacționează la EPO pot avea în continuare șansa de a răspunde când EPO este combinată cu alți factori de creștere care stimulează măduva osoasă să producă globule albe (vezi factori de creștere ai globulelor albe, discutată mai jos). Combinația dintre EPO și un factor de creștere a globulelor albe numit factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) este indicată pentru pacienții cu SMD anemici din grupele cu risc mic sau intermediar-1.

EPO recombinantă, epoietina, este disponibilă sub forma a două medicamente diferite: Epogen[®] și Procrit[®]. Darbepoetin (Aranesp[®]) este o formă de eritropoietină cu acțiune mai îndelungată. Darbepoetin are o schemă de dozare mai convenabilă (o dată pe săptămână) decât Epogen[®] și Procrit[®] (de trei ori pe săptămână) și, la fel ca aceste medicamente, este mai eficientă la pacienții cu SMD cu risc mic care au nivele scăzute de EPO în serul sanguin (<500 Unități pe litru). S-a arătat că toate trei medicamentele măresc numărul de globule roșii la pacienții cu SMD. O revedere sistematică a studiilor din 1990 până în 2008 la pacienții cu SMD tratați cu epoietină sau darbepoetin au găsit nivele similare de reacție a globulelor roșii pentru două forme diferite de EPO (57,6% și respectiv 59,4%).

În 2007, FDA a emis o atenționare cu privire la siguranța folosirii epoietinei și darbepoietinei la pacienții cu cancer care sunt anemici dar nu urmează un tratament activ cu chimioterapie. FDA a mai făcut recomandări pentru folosirea acestor produse la pacienții cu cancer

și a revizuit instrucțiunile de prescriere pentru aceste produse. Este important de notat că pacienții afectați **nu au avut SMD și studiile care erau folosite pentru a susține aceste modificări sunt considerate de majoritatea clinicienilor ca inexacte sau neconclusive.**

Aceste produse au fost folosite în condiții de siguranță pe un număr mare de pacienți cu SMD și datele pe termen lung nu au arătat nici un efect negativ nici asupra supraviețuirii, nici asupra progresiei către LAM. Un studiu recent la pacienții cu SMD a comparat 121 pacienți tratați cu EPO plus G-CSF cu 237 de pacienți netratați și a indicat un răspuns de 39% la grupul cu EPO plus G-CSF. Nu s-a observat nicio diferență în rata de conversie la leucemie acută mieloidă (LAM) între cele două grupuri și autorii au ajuns la concluzia că tratamentul anemiei în SMD cu EPO plus G-CSF poate avea un impact pozitiv asupra rezultatului la pacienții care nu au nevoie sau au nevoie de foarte puține transfuzii neafectând riscul de transformare în leucemie (Jädersten, 2008). Societățile medicale, cum ar fi Societatea Americană de Oncologie Clinică și Societatea Americană de Hematologie, precum și directivele privind tratamentul SMD ale Rețelei Naționale Complete pentru Cancer continuă să recomande folosirea epoietinei și darbepoietinei pentru controlul anemiei simptomatice la pacienții cu SMD, dar fixează nivelele hemoglobinei până la mai puțin de sau egal cu 12 grame pe decilitru.

Filgrastim (Neupogen®) și Sargramostim (Leukine®). Dacă un pacient are un număr scăzut de celule albe și a suferit cel puțin o infecție, administrarea factorilor de creștere a celulelor albe este o opțiune. Sunt disponibili doi factori de creștere, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF). Ambii sunt administrați subcutanat o dată până la șapte ori pe săptămână. Majoritatea (cam 75%) din pacienții care folosesc G-CSF (filgrastim, Neupogen®) sau GM-CSF (sargramostim, Leukine®) au o producție mărită de celule albe care poate ajuta la reducerea probabilității unei alte infecții. Filgrastim și sargramostim nu produc efecte secundare majore, pacienții raportând doar ocazional erupții cutanate și/sau dureri osoase.

Oprelvekin (Neumega®). Oprelvekin, un factor de creștere a trombocitelor recombinant, este aprobat pentru tratamentul pacienților cu trombocitopenie gravă. Oprelvekin mărește producția de trombocite stimulând creșterea trombocitelor imature în măduva osoasă. Oprelvekin are o activitate limitată la unii pacienți cu SMD. Într-un studiu de faza II la 32 pacienți cu SMD cărora li s-a administrat oprelvekin cu o doză de 10 micrograme/kilogram/zi, 9 pacienți (28%) au indicat creșteri ale numărului de trombocite, însă numai 5 dintre aceste reacții ale trombocitelor au fost semnificative clinic. Creșterea numărului de trombocite a durat în medie 9 luni. Utilizarea de Oprelvekin este asociată cu efecte secundare, cele mai frecvente fiind edemul, senzația de disconfort general și temperatura subfebrilă care sunt problematice pentru pacienții cu SMD cu anemie simptomatică.

Romiplostim (Nplate™). Romiplostim (Nplate™) a primit recent aprobarea FDA pentru trombocitopenie la pacienții cu purpură trombocitopenică imună cronică, o boală caracterizată de distrugerea mărită a trombocitelor sau producția inadecvată de trombocite. Romiplostim este o proteină recombinantă administrată prin injecție subcutanată săptămânală. Aparține unei clase de medicamente cunoscute ca agoniști ai receptorului de trombopoietină și acționează prin stimularea acestor receptori situați pe anumite celule din os numite megacariocite, ceea ce duce la un număr crescut de trombocite. Într-un studiu al pacienților cu SMD cu risc redus care suferă de trombocitopenie, romiplostim a provocat o reacție de lungă durată la 18 (41%) din pacienți care a durat 23 de săptămâni. Câteva studii de faza II în curs de desfășurare pe pacienți cu SMD evaluează beneficiul romiplostimului pentru trombocitopenie. În prezent, nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu cancer al sângelui sau cu o condiție precanceroasă cum ar fi SMD. Romiplostimul poate înrăutăți boala.

Eltrombopag (Promacta®). Eltrombopag (promacta) este, în prezent, cercetat în studii clinice și aparține și el clasei de medicamente cunoscute ca agoniști ai receptorului de trombopoietină, acționând pentru stimularea receptorilor situați pe megacariocite pentru a crește numărul de trombocite. Se pare că îmbunătățește semnificativ numărul de trombocite la pacienți cu trombocitopenie gravă. Eltrombopag este administrat pe cale orală sub forma unei tablete zilnice și este, în prezent, în studii clinice de faza III pentru tratamentul pacienților cu purpură trombocitopenică idiopatică cronică.

TRATAMENTE PENTRU SMD APROBATE DE FDA

Vidaza® (azacitidină). Azacitidina a fost primul medicament aprobat de FDA în mod specific pentru tratarea SMD. În Europa, azacitidinei i s-a oferit un statut de medicament orfan de către EMEA. (Medicamentele orfane sunt considerate experimentale, dar este permisă utilizarea lor în tratamentul pacienților, deoarece nu există niciun tratament aprobat pentru boala respectivă.) Azacitidina este aprobată pentru uz la pacienții cu orice subtip de SMD. Este administrată prin injecție subcutanată (sub piele) sau intravenoasă. Schemele de dozare intravenoasă și subcutanată sunt aceleași. O formă de utilizare orală, căreia i s-a acordat un statut accelerat de către FDA, este dezvoltată și cercetată în studii clinice.

Câteva studii clinice au arătat că, în comparație cu pacienții care nu au primit azacitidină, pacienții cu SMD tratați cu o injecție subcutanată de azacitidină zilnic timp de 7 zile la fiecare patru săptămâni au prezentat ameliorări hematologice durabile: Creșterea numărului de globule roșii și independența față de transfuzie, creșterea hemoglobinei, creșterea numărului de globule albe sau trombocite și/sau reducerea procentajului de blaști din măduva osoasă. Toți pacienții din studii clinice au primit terapie de substituție indiferent că au primit sau nu azacitidină. În unele studii clinice, momentul instalării LAM a fost întârziat semnificativ la pacienții tratați cu azacitidină în

comparație cu pacienți care nu au primit azacitidină. Rezultatele unui studiu mare de faza III pe 358 pacienți cu SMD cu risc înalt (risc SICP intermediar 2 sau mare) au arătat că, în comparație cu tratamentul obișnuit (fie chimioterapie cu doză redusă plus terapie de substituție, fie chimioterapie standard plus terapie de substituție), tratamentul cu azacitidină a prelungit semnificativ supraviețuirea generală (24,4 luni față de 15 luni). Scheme de dozare mai convenabile pentru azacitidină (subcutanat timp de 5 zile sau o injecție intravenoasă de scurtă durată) sunt investigate în studiile în curs de desfășurare. Rezultatele interimare ale studiului cu scheme de tratament subcutanat timp de 5 zile arată reacții similare pentru ameliorare hematologică și independență față de transfuzie cu globule roșii în comparație cu aceea observată la schema de tratament de 7 zile, aprobată de FDA. Azacitidina aparține unei clase de medicamente numită agenți de hipometilare a ADN. Azacitidina reduce metilarea ADN-ului (adaugă unui grup chimic de metil unei molecule de ADN). Metilarea ADN-ului este implicată în suprimarea anumitor gene care contribuie la dezvoltarea cancerului (de ex. așa numitele gene eliminatoare de tumori). Azacitidina, prin reducerea metilării ADN-ului, provoacă revenirea genelor eliminatoare de tumori și eliminarea SMD.

Revlimid® (lenalidomidă). Lenalidomida este aprobată în S.U.A. pentru pacienții cu SMD anemici cu risc mic sau intermediar-1, în special cei cu sindrom 5q- care sunt dependenți de transfuzie. Lenalidomida este administrată oral și este disponibilă sub formă de capsule.

Rezultatele unui studiu important pe pacienți cu SMD cu anemie simptomatică și deleția cromozomului 5q tratați cu lenalidomidă au arătat că 67% din pacienți care au fost inițial dependenți de transfuzie cu globule roșii au ajuns să fie independenți de transfuzie, iar la alți 9% necesitatea de transfuzie a scăzut cu cel puțin 50%. De asemenea, un răspuns citogenetic complet (situație în care nu au mai fost detectate anomalii cromozomiale) a fost atinsă la 45% din pacienți. În acest studiu, reacția la lenalidomidă a fost rapidă, cu o durată medie de reacție de 4-6 săptămâni, și durabilă. Majoritatea pacienților au primit doze continue zilnice de 10 mg de lenalidomidă.

Majoritatea pacienților care au participat la studiu au suferit de neutropenie și trombocitopenie. Unii pacienți au suferit efecte secundare cum ar fi erupție cutanată, mâncărime, oboseală, diaree și greață. Deoarece lenalidomida este un analog al talidomidei (similar unei substanțe chimice), există un potențial scăzut de defecte congenitale în cazul folosirii acesteia. Datorită acestui potențial, producătorul de lenalidomidă, Celgene Corp., a inițiat un program de distribuție limitat, numit RevAssistSM. Numai pacienții care se înscriu și satisfac toate condițiile programului pot primi medicamentul.

Într-un studiu pe pacienți cu SMD fără cromozomul 5q-, s-a demonstrat că lenalidomida a redus necesitatea transfuziilor de globule roșii la 43% din pacienți și a eliminat necesitatea transfuziei la 26% din pacienți. Majoritatea pacienților erau foarte mult dependenți de transfuzii (două sau mai multe unități de globule roșii pe lună).

Aceste rezultate sugerează că lenalidomida poate oferi o strategie terapeutică alternativă pentru pacienții cu SMD care nu beneficiază de tratament cu factori de creștere a globulelor roșii, o ipoteză care este investigată într-un studiu în curs de desfășurare.

Lenalidomida acționează prin stimularea sistemului imun și este clasificat ca agent imunomodulator. Totuși, și alte mecanisme de acțiune ale lenalidomidei—inhibarea creșterii de noi vase de sânge și stimularea morții celulelor—pot contribui la efectul acesteia.

Dacogen® (decitabină). Decitabina este aprobată în S.U.A. pentru uz în toate subtipurile de SMD și la grupele de risc Intermediar-1, Intermediar-2 și cu risc mare. În Europa, decitabina are statutul de medicament orfan. Este administrat prin injecție intravenoasă continuă. Rezultatele pozitive dintr-un studiu clinic important de faza III pe 170 de pacienți cu SMD cu risc intermediar și mare care a comparat decitabina cu terapia de substituție a arătat un nivel general al răspunsului semnificativ mai mare la pacienții care au primit decitabină, efectele durând 10 luni: 17% răspuns la pacienții tratați cu decitabină față de 0% la pacienții care au urmat un tratament obișnuit. Pacienții care au răspuns la decitabină au devenit sau au rămas independenți de transfuzie. În plus, pacienții care au avut un răspuns (complet sau parțial) la decitabină au avut o durată mai mare de progresie către LAM și o durată de supraviețuire mai lungă în comparație cu pacienții care nu au urmat decât terapie de substituție. Diverse scheme de tratament cu decitabină sunt evaluate în prezent la pacienții cu SMD cu scoruri intermediar-1, intermediar-2 și mare. Rezultatele unui studiu randomizat la 95 de pacienți care a examinat trei scheme de tratament diferite cu decitabină, a descoperit că pacienții cărora li s-au administrat 20 de miligrame pe metru pătrat intravenos în decurs de 1 oră timp de 5 zile la fiecare 4 săptămâni au avut răspunsuri complete semnificativ mai multe (39%) în comparație cu celelalte două scheme de tratament (21%–24%). Un alt studiu la 99 de pacienți a demonstrat că aceeași schemă de tratament este eficientă și sigură din punct de vedere clinic.

Decitabina (de asemenea numită 5-deoxiazacitadină) este un agent de hipometilare a ADN-ului precum azacitidina și acționează ca azacitidina. Cu alte cuvinte, decitabina reduce metilarea ADN-ului și restabilește funcționarea normală a genelor eliminatoare de tumori în SMD.

TRANSPLANTUL DE DE MĂDUVĂ

Numit anterior transplant de măduvă osoasă, acesta constă în transfuzia de la un donator de celule sanguine precursoră (celule stem) din măduva osoasă, din sângele periferic sau din sângele din cordonul ombilical. Transplantul de celule din sânge sau măduvă este sinonimă cu transplantul de celule stem hematopoietice și cu transplantul de celule stem periferice. (Celulele stem periferice se referă la celule stem din sângele circulant sau periferic.)

Transplantarea de celule din sânge sau măduvă este precedată de un tratament cu chimioterapie împotriva cancerului (fie chimioterapie standard cu doză ridicată sau chimioterapie intensivă sau chimioterapie

cu intensitate redusă) de scurtă durată. Chimioterapie intensivă este numită mieloablative ceea ce înseamnă că celulele din măduva osoasă a pacientului sunt distruse. Este necesar să fie distruse aceste celule (să se elimine celulele SMD) înainte de a transfuza pacientului de celule noi, sănătoase de la donator. Chimioterapia cu intensitate redusă sau nemieloablative este discutată mai jos.

Anterior și uneori ulterior procedurii este administrat pacientului beneficiar un tratament imunosupresor de scurtă durată pentru a împiedica respingerea celulelor donatorului. Deși transplantarea de celule din sânge sau din măduvă este un tratament potențial curativ pentru SMD, această procedură este disponibilă numai pentru o mică proporție de pacienți adulți cu SMD datorită vârstei avansate și a lipsei unui donator potrivit. Există și riscuri semnificative în cazul acestei proceduri. În prezent, în cazul SMD transplantul de celule din sânge sau din măduvă se limitează la transplantarea alogeneică în care celulele stem ale unui donator este transfuzat la un pacient. În mod ideal, este folosită măduva de la un donator potrivit (o rudă cu același tip de antigene ale sângelui, adică histocompatibil). Totuși, se poate folosi și măduva de la un donator care nu este rudă dar care are același tip de antigene ale sângelui, deși rezultatele acestor transplanturi nu sunt, în general, la fel de bune ca cele în care donatorul este rudă. Antigenele sângelui de la donatorii potențiali și de la beneficiar sunt examinați în privința compatibilității („o potrivire”) cu ajutorul testului ALU—antigen leucocitar uman. Transplantarea autologă, în care sunt folosite celule proprii ale pacientului, poate fi avută în vedere dar numai în cadrul unui studiu clinic.

Transplantarea de sânge sau de măduvă este recomandată pentru pacienți clasificați cu risc SICP redus sau intermediar-1 care au citopenii semnificative și probleme asociate care au vârsta sub 60 de ani, au o condiție fizică bună și nu au răspuns la alte tratamente. Unii pacienții clasificați ca risc SICP intermediar-2 sau mare pot fi candidați la transplantare, în special dacă sunt apti pentru chimioterapie de inducție (vezi mai jos).

Chimioterapia cu intensitate redusă folosită anterior procedurii de transplantare poate oferi unui număr mai mare de pacienți cu SMD o șansă să se vindece. Chimioterapia cu intensitate redusă cu transplantare de sânge sau de măduvă (numite uneori „mini” transplanturi) sunt investigate într-un studiu clinic. Aceste transplanturi cu intensitate redusă au mai puține efecte secundare și poate oferi o altă opțiune pentru pacienții vârstnici. Totuși, există un motiv de îngrijorare că nu toate celulele mielodisplazice vor fi distruse cu chimioterapie cu intensitate redusă și există un risc mai mare de recidivă. Abordarea este atrăgătoare datorită incidenței reduse de efecte secundare ceea ce înseamnă că tratamentul va fi mai bine tolerat de un pacient vârstnic și că pacientul poate avea o șansă mai mare pentru un transplant reușit. (Pacienții mai tineri care, în general, au o condiție fizică mai bună, pot suporta doza standard de chimioterapie care distruge celulele mielodisplazice.) În prezent, transplantarea de celule stem hematopoietice alogeneică cu intensitate redusă este evaluată în studii clinice.

Numeroși agenți imunosupresori în diverse combinații și doze sunt studiați în privința capacității de a împiedica eficient respingerea transplantului fără a lăsa pacientul vulnerabil la infecții.

Până acum, sute de pacienți cu SMD au suferit transplanturi de sânge sau măduvă și aproape toți au fost sub vârsta de 40 de ani. Pacienții care supraviețuiesc complicațiilor au o probabilitate mai mare de a se vindeca. Pentru informații suplimentare despre transplantul de măduvă, contactați Fundația pentru Sindromul Mielodisplazic.

EXISTĂ ALTE METODE TERAPEUTICE?

TERAPIA CU VITAMINE

Tratamentul cu vitamine a fost un domeniu activ al cercetării în domeniul SMD în ultimii douăzeci de ani. În studiile efectuate în eprubetă, celulele mielodisplazice deseori se normalizează când sunt expuse la vitamine cum ar fi D₃ și A (acid retinoic). Totuși, studiile clinice au dezamăgit. În prezent, un domeniu vast al cercetării este dedicat combinării vitaminelor cu doze mici de chimioterapie și/sau factori de creștere cum ar fi EPO și GM-CSF. Ar putea fi util să întrebați medicul specialist despre studiile în curs de desfășurare.

Terapii experimentale pentru SMD pe clasă de medicamente*

Inhibitori de angiogeneză: Trisenox® (trioxid de arsenic); Thalomid® (talidomidă); Avastin™ (bevacizumab)

Reglarea apoptozei: p38α MAPK (SCIO-469) inhibitor familia Bcl-2 legare BH3 Grove (obatoclast, GX15-070)

Inhibitori de citokină: Embrel™ (etanercept); Remicade™ (infliximab)

Analogi deoxiadenozină: Troxatyl® (troxacitabină); Clolar® (clofarabină)

Inhibitori de Farnesyl Transferază: Zarnestra® (tipifarnib); Sarasar® (lonafarnib)

Inhibitori de Glutacionă S-Transferază: Telintra (TLK199)

Inhibitori de histon-deacetilază: MS275; acid valproic; MG0103 (MGCD0103); SAHA (vorinostat, acid suberoilanilid hidroxamic)

Imunomodulatori: ATG-Fresenius S, Thymoglobulin®, Lymphoglobulin®, Atgam® (globulină antitimocitară)

Inhibitori de topoizomerază-1: Hycamtin™ topotecan); Orathecina™ (rubitecan)

Inhibitori de tirozin kinază: PTK787/ZK222584 (vatalanib)

*Aceste terapii pot avea multiple mecanisme de acțiune și, ca urmare, pot aparține mai multor clase de medicamente.

TERAPII EXPERIMENTALE

Un număr din ce în ce mai mare de medicamente experimentale sunt evaluate pentru posibila utilizare în tratarea SMD. Deși sunt multe tratamente noi experimentale cu noi ținte, cum ar fi inhibitorii de farnesyl transferază, inhibitorii de glutatona s-transferază, inhibitorii de tirozin-kinază și inhibitorii de histon-deacetilază, unele tratamente nu sunt chiar noi, ci continuă să fie studiate deoarece sunt promițătoare. Un exemplu este globulina imunomodulatoare antitimocitară (Thymoglobulin®, Atgam®), care este eficientă la anumiți pacienți cu caracteristici specifice, și anume o dependență de transfuzie de scurtă durată, fenotipul HLADR 1 5 și vârsta de cel mult 60 de ani. Împreună acești agenți formează o gamă diversă de medicamente și compuși cu moduri de acțiune uneori diferite și suprapuse.

Abordarea terapeutică a SMD evoluează. Pe lângă tratamentele care folosesc un singur agent dintr-o clasă de medicamente, sunt cercetate diverse combinații de medicamente din clase diferite. Un exemplu de combinație de medicamente care este în curs de cercetare în studii clinice este azacitidina și inhibitorul de histon-deacetilază, MS-275. Folosind combinații de medicamente care au mecanisme de acțiune diferite, se speră să se obțină un tratament mai eficient decât cele în care diferiți agenți sunt folosiți singuri. Agenți terapeutici experimentali care nu au primit aprobarea FDA pentru tratamentul SMD pot fi disponibili pacienților prin studii clinice. Unii dintre acești agenți care s-au dovedit promițători în tratarea SMD cu risc redus sau înalt sunt enumerați în tabel. *[Vă rugăm să contactați MDS Foundation, Inc. Pentru informații suplimentare despre aceste medicamente sau pentru informații privind studiile clinice.]*

SUMAR

În prezent, tratamentul SMD a depășit terapia de substituție, adăugându-se trei tratamente aprobate de FDA în ultimii patru ani. S-au înregistrat progrese mari în înțelegerea mecanismelor care duc la apariția SMD precum și în identificarea caracteristicilor pacienților care pot beneficia de un anumit tratament. În ciuda acestor progrese, o speranță de vindecare nu este disponibilă pentru toți pacienții. Cu toate acestea, sunt cercetate multe alte tratamente experimentale în peste 400 de studii clinice în curs de desfășurare în lumea întreagă.

În alegerea unei opțiuni de tratament, este necesar să se cântărească beneficiile și riscurile metodelor terapeutice pentru fiecare pacient. Efectele secundare ale unor terapii ar putea fi intolerabile pentru unii pacienți sau efectele secundare ar putea avea un impact negativ asupra calității vieții pacientului. Oricare din strategiile de tratament este aleasă în final, mai întâi de toate trebuie să reflecte preferințele pacientului și grija pentru calitatea vieții. Greutățile cu care se confruntă pacienții cu SMD includ necesitatea analizelor de sânge frecvente, a transfuziilor cu globule roșii sau trombocite, a vizitelor repetate la medic precum și a tratamentelor ca și oboseala epuizantă care duce la depresie.

În prezent, se recunoaște impactul extraordinar al SMD asupra celor care trăiesc cu această boală. Nu numai că sunt o mulțime de probleme fizice și medicale—vârstă, stări comorbide, oboseală, dispnee, infecție, sângerare și complicații ale tratamentelor—dar sunt și probleme emoționale, psihologice, economice și sociale. Recunoașterea poverii enorme a acestei boli de către personalul medical a dus nu numai la o comunicare mai bună cu pacienții ci și la o îngrijire de o calitate superioară a celor care suferă de SMD.

SURSE DE INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Pentru informații suplimentare, trimiteri preferențiale sau a doua opinie de la Centrele noastre de Excelență, vă rugăm să contactați Fundația de Sindroame Mielodisplazice:

În S.U.A. contactați persoana de legătură a pacienților de la MDS Foundation:

MDS Foundation, Inc. (Fundația SMD)

P.O. Box 353, 36 Front Street
Crosswicks, NJ 08515 USA

Tel: 800-MDS-0839 (numai în S.U.A.); +1 609-298-1035 (în afara S.U.A.)

Fax: +1 609-298-0590

Site web: www.mds-foundation.org

În Europa, contactați persoana de legătură a pacienților de la MDS Foundation:

MDS Foundation, Inc. – European Office

The Rayne Institute, Denmark Hill Campus
123 Coldharbour Lane
London SE5 9NU UK

Tel: +44 (0) 20 7733 7558; Fax: +44 (0) 7733 7558

ALTE RESURSE:

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.

Publicat de The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc., 2009.