

ΤΜΗΜΑ ΜΔΣ ΚΑΙ ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

(Κατευθυντήριες οδηγίες για ταξινόμηση,
πρόγνωση και θεραπεία)

2009

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Πιστεύουμε ότι το παρόν φυλλάδιο θα αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για τον νεαρό ειδικευόμενο αλλά και ειδικευμένο αιματολόγο, σαν πρώτη πηγή αναφοράς, στη καθημέρα κλινικά πράξη. Δεν περιέχει εκτεταμένη θεωρία, διότι δεν είναι αυτός ο σκοπός του. Εάν θελήσει να διαβάσει κανείς περισσότερα μπορεί να ανατρέξει στα κλασσικά αιματολογικά βιβλία ή τρέχουσα βιβλιογραφία. Θέλουμε να αποτελέσει ένα χρήσιμο βοήθημα στο γραφείο, όταν εξετάζουμε κάποιο ασθενή και θέλουμε να θυμηθούμε κάποια ταξινόμηση ή οδηγία για τρέχουσα θεραπεία ή ανταπόκριση σ'αυτή.

Η ΔΕ του Τμήματος ΜΔΣ

Θανάσης Γαλανόπουλος
Ελένη Παπαδάκη
Αργύρης Συμεωνίδης
Βασιλική Παππά
Βασιλική Κυριαζή

Α. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Πίνακας 1. Η κατά FAB ταξινόμηση ΜΔΣ

Τύπος	Ποσοστό βλαστών στο περ.αίμα (%)	Ποσοστό βλαστών στο μυελό (%)	Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (%)	Απόλυτος αριθμός μονοπυρήνων στο περ.αίμα	Παρουσία ραβδίων Auer στο μυελό
Ανθεκτική αναμία (RA)	<1	<5	<15	–	Όχι
Ανθεκτική αναμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	<1	<5	>15	–	Όχι
Ανθεκτική αναμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)	>5	5-20	–	–	Όχι
Ανθεκτική αναμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEB-T)	<5	21-30	–	–	Ναι ή όχι
Χρονία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)	<5	<20	–	>1x 10 ⁹ / L	Όχι

Πίνακας 2. Η κατά WHO ταξινόμηση (2001)

Τύπος	ΑΙΜΑ	ΜΥΕΛΟΣ
Ανθεκτική αναιμία (RA)	Αναιμία	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο Βλάστες <5% Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες <15%
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	Αναιμία	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ≥15% Βλάστες <5%
Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)	Κυτταροπενίες (διγραμμική ή πανκυτταροπενία) <1x 10 ⁹ /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία (≥ 10%) διγραμμική ή τριγραμμική Βλάστες <5% Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες <15%
Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS)	Κυτταροπενίες (διγραμμική ή πανκυτταροπενία) <1x 10 ⁹ /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία (≥ 10%) διγραμμική ή τριγραμμική Βλάστες <5% Σιδηροβλάστες ≥15%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1)	Κυτταροπενίες Βλάστες <5% <1x 10 ⁹ /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία μονογραμμική ή πολυγραμμική Βλάστες 5-9%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2 (RAEB-2)	Κυτταροπενίες Βλάστες 5-19 % Ραβδία Auer ± <1x 10 ⁹ /L μονοκύτταρα	Δυσπλασία μονογραμμική ή πολυγραμμική Βλάστες 10-19%
Αταξινόμητο ΜΔΣ (MDS-U)	Κυτταροπενίες όχι βλάστες όχι Ραβδία Auer	Δυσπλασία μονογραμμική Βλάστες <5% Όχι ραβδία Auer
ΜΔΣ με del (5q)	Αναιμία Βλάστες <5% Αιμοπετάλια φυσ. ή ηυξημένα	Μεγακαρουκύτταρα φυσ. ή ηυξημένα (ελαττωμένη λόβωση), <5% Βλάστες, όχι ραβδία Auer, del (5q)

Πίνακας 3. Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα (IPSS) για τα ΜΔΣ¹

Προγνωστική παράμετρος	Βαθμός (score)				
	0	0.5	1.0	1.5	1.5
Βλάστες μυελού(%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Καρυότυπος (*)	Καλός	Ενδιάμεσος	Κακός		
Κυτταροπενίες(**)	0-1	2-3			
Ομάδα κινδύνου	Βαθμός (score)				
Χαμηλού	0				
Ενδιάμεσου-1	0.5 - 1.0				
Ενδιάμεσου-2	1.5 - 2.0				
Υψηλού	> 2.5				

(*) **Καλός**= φυσιολογικός, -Y, del(5q), del(20q) **Κακός**= σύνθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες ή ανωμαλίες του χρωμ. 7
Ενδιάμεσος= άλλες ανωμαλίες

(**) Ουδετερόφιλα <1800/μL, Αιμοσφαιρίνη <10 g/dl, Αιμοπετάλια <100.000/μL

Πίνακας 4. Κατηγορία κινδύνου και συσχέτιση με επιβίωση και εξέλιξη προς ΟΜΛ¹

Κατηγορία κινδύνου	IPSS score	Διάρκεια επιβίωση (έτη) χωρίς θεραπεία	25% εξέλιξη προς ΟΜΛ χωρίς θεραπεία
Χαμηλού	0	5.7	9.4
Ενδιάμεσου-1	1.5-1	3.5	3.3
Ενδιάμεσου-2	1.5-2	1.1	1.1
Υψηλού	≥ 2.5	0.4	0.2

Βιβλιογραφία:

1. Greenberg P et al. Blood 1997; 89:2079

Πίνακας 5. WPSS (WHO Classification-Based Prognostic Scoring System for MDS)²

Παράμετρος	0	1	2	3
Κατηγορία κατά WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Καρυότυπος*	Καλός	Ενδιάμεσος	Κακός	-
Ανάγκη Μετάγγισης[†]	Όχι	Regular	-	-

Σημείωση: Ομάδα κινδύνου: very low (score: 0), low (score: 1), intermediate (score: 2), high (score: 3 to 4), and very high (score: 5 - 6).

Abbreviations: MDS, myelodysplastic syndrome; RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; 5q-, myelodysplastic syndrome with isolated del(5q) and marrow blasts less than 5%; RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCMD-RS, refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts; RAEB-1, refractory anemia with excess of blasts-1; RAEB-2, refractory anemia with excess of blasts-2.

***Καρυότυπος:** καλός: φυσιολογικός, -Y, del(5q), del(20q); κακός: σύνθετες (καρυστυπικές ανωμαλίες), chromosome 7 anomalies; **ενδιάμεσος:** άλλες ανωμαλίες.

†RBC transfusion dependency: τουλάχιστον μία μετάγγιση κάθε 8 εβδομάδες για περίοδο 4 μηνών

Ομάδα κινδύνου	Βαθμός	Διάρκεια επιβίωση (μήνες)
Very low	0	103
Low	1	72
Intermediate	2	40
High	3-4	21
Very high	5-6	12

Βιβλιογραφία

2. Malcovati L et al. JCO 2007; 25:3503

Πίνακας 6. Προταθείσα νέα ταξινόμηση ΜΔΣ κατά WHO (2008)

Disease	Blood findings	Bone marrow findings
Refractory cytopenias with unilineage dysplasia (RCUD) Refractory anaemia (RA); Refractory neutropenia (RN); Refractory thrombocytopenia (RT)	Unicytopenia or bicytopenia ¹ . No or rare blasts (<1%) ²	Unilineage dysplasia : ≥10% of the cells in one myeloid lineage <5% blasts <15% of the erythroid precursors are ring sideroblasts
Refractory anaemia with ring sideroblasts (RARS)	Anaemia No blasts	≥15 % of erythroid precursors are ring sideroblasts Erythroid dysplasia only <5% blasts
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)	Cytopenia (s) No or rare blasts (<1%) ² No Auer rods <1x10 ⁹ / L monocytes	Dysplasia in ≥10% of the cells in ≥ two or more myeloid lineages (neutrophil and/or erythroid precursors and/or megakaryocytes) <5 % blasts in marrow No Auer rods ± 15% ring sideroblasts
Refractory anaemia with excess blasts-1 (RAEB-1)	Cytopenia(s) <5% blasts ² No Auer rods <1x10 ⁹ / L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 5-9% blasts ² No Auer rods
Refractory anaemia with excess blasts-2 (RAEB-2)	Cytopenia 5-19 % blasts Auer rods ± ³ <1x10 ⁹ / L monocytes	Unilineage or multilineage dysplasia 10-19% blasts Auer rods ± ³
Myelodysplastic syndrome – unclassified (MDS-U)	Cytopenia(s) ≤1% blasts ²	Unequivocal dysplasia in less than 10 % of cells in one or more myeloid cell lines when accompanied by a cytogenetic abnormality considered as presumptive evidence for a diagnosis of MDS <5% blasts ²
MDS associated with isolated del (5q)	Anaemia Usually normal or increased platelet count No or rare blasts (<1%)	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei <5% blasts Isolated del(5q) cytogenetic abnormality No Auer rods

1. Bicytopenia may occasionally be observed. Cases with pancytopenia should be classified as MDS-U.

2. If the marrow myeloblast percentage is <5% but there are 2-4% myeloblasts in the blood, the diagnostic classification is RAEB 1. Cases of RCUD and RCMD with 1% myeloblasts in blood should be classified as MDS. U.

3. Cases with Auer rods and <5% myeloblasts in the blood and <10% in the marrow should be classified as RAEB 2.

Βιβλιογραφία
Swerdlow SH et al. (Eds): IARC: Lyon 2008

Σύσταση: Για τη ταξινόμηση και πρόγνωση να χρησιμοποιείται η WHO ταξινόμηση 2008 και IPSS

Πίνακας 7. Προταθείσα ταξινόμηση WHO 2008 των ΜΔΣ/ΜΥΣ (MDS/MPN)

Disease	Blood findings	Bone marrow findings
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	Peripheral blood monocytosis > $1 \times 10^9/L$ No BCR/ABL-1 fusion gene <20% blasts	Dysplasia in one or more myeloid lineage* <20% blasts. Blasts include myeloblasts, monoblasts and promonocytes. No rearrangement of <i>PDGFRA</i> or <i>PDGFRB</i>
Atypical chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1 negative (aCML)	Leukocytosis, Neutrophilia Neutrophilic dysplasia Neutrophil precursors $\geq 10\%$ of leukocytes Blasts <20% No BCR-ABL1 fusion gene No rearrangement of <i>PDGFRA</i> or <i>PDGFRB</i> Minimal basophilia Monocytes <10% of leukocytes	Neutrophil dysplasia with or without other dysplastic lineages <20% blasts
Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)	Peripheral blood monocytosis > $1 \times 10^9 /L$ <20% blasts Usually WBC > $10 \times 10^9 /L$ < 20% blasts	<20% blasts. Blasts include myeloblasts, monoblasts and promonocytes
Myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasm, unclassifiable (MDS/MPN)	Mixed MDS and MPN features No prior diagnosis of MDS or MPN No history of recent growth factor or cytotoxic therapy to explain MDS or MPN features No BCR-ABL1 fusion gene or rearrangements of <i>PDGFRA</i> or <i>PDGFRB</i>	Mixed MDS and MPN features <20% blasts
† Refractory anaemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T) (provisional entity)	Persistent thrombocytosis > $450 \times 10^9 /L$ Anemia <i>BCR-ABL1</i> negative Cases with t(3;3)(q21;q26), inv(3) (q21q26) and isolated del (5q) are excluded	Morphologic features of RARS; $\geq 15\%$ of erythroid precursors are ringed sideroblasts Abnormal megakaryocytes similar to those observed in <i>BCR-ABL1</i> negative MPN

* If myelodysplasia is minimal or absent, CMML can still be diagnosed if the other requirements are met and there is an acquired clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality present in the hematopoietic cells, or the monocytosis has persisted for at least 3 months and all other causes of monocytosis have been excluded.

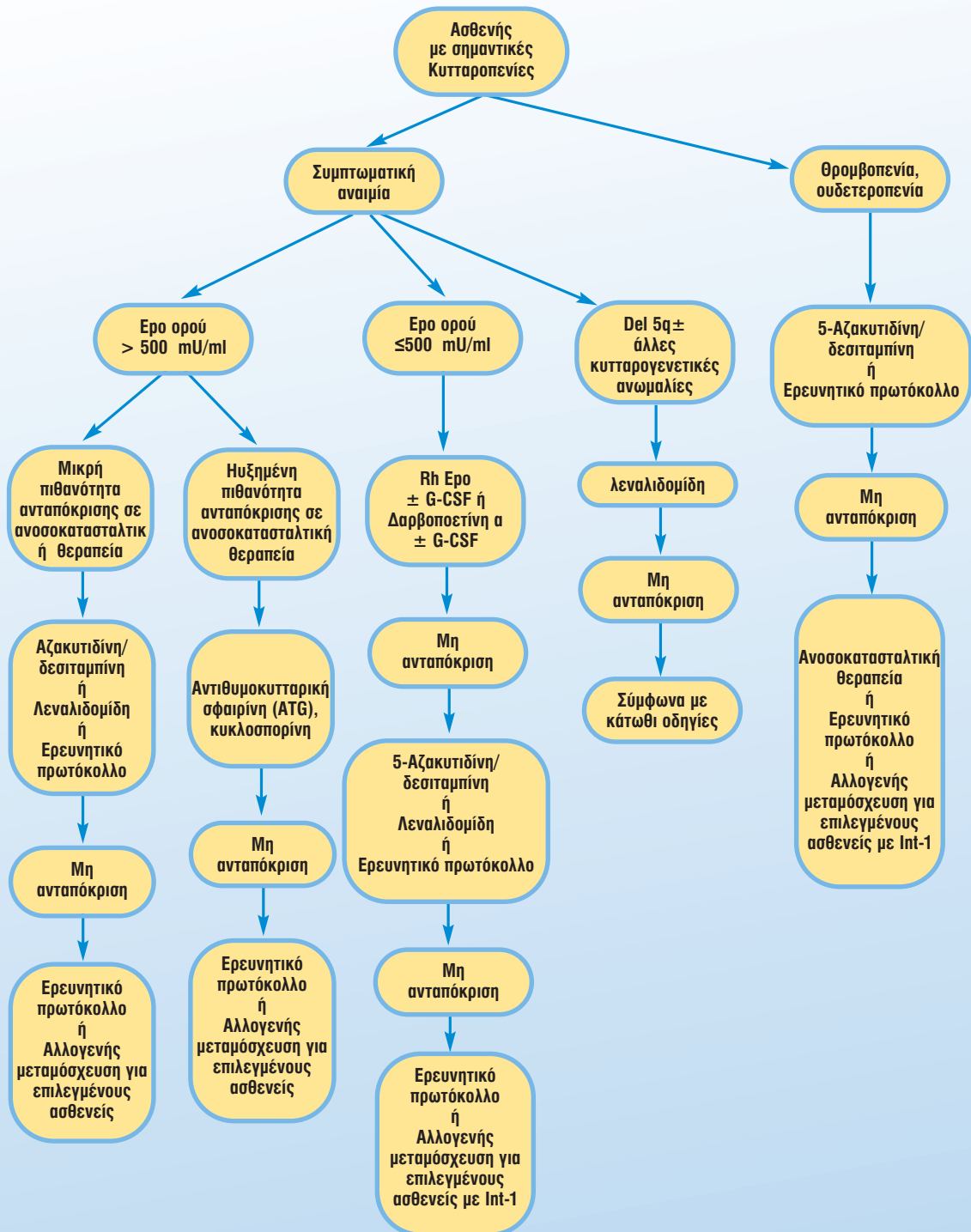
† Provisional entity. In WHO classification from 2002 the cut-off for platelet count was $600 \times 10^9/L$. In the WHO 2008 classification the cut-off value is $450 \times 10^9/L$, to be in line with the classification of essential thrombocythemia. Around 50% of cases with RARS-T carry the JAK2 mutation, but this is not a diagnostic criterion.

B. ΜΔΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΑΙ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στη καθ' ημέρα κλινική πράξη χρησιμοποιούμε τους όρους "χαμηλού" και "υψηλού κινδύνου ΜΔΣ" με διαφορετική πρόγνωση και θεραπεία σε κάθε περίπτωση:

- Χαμηλού κινδύνου: low, Int-1
- Υψηλού κινδύνου: Int-2, High risk

Γ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ MDS (Low, INT-1 risk)



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ MDS (Low, INT-1 risk)

Ασυμπτωματικοί ασθενείς	> 60 ετών με IPSS 0 => παρακολούθηση μόνο < 60 ετών με IPSS 0 => HLA-τυποποίηση και επαγρύπνηση για πιθανή εφαρμογή Allo-SCT (επί επιδείνωσης)
Συμπτωματικοί ασθενείς	> 60 ετών: Epo 40000-60000 IU/w ή Δαρβοποετίνης 300 IU/w x 10-12 w => Ανταπόκριση => Προσαρμογή δόσης Epo => Μη ανταπόκριση => Διπλασιασμός δόσης Epo ± G-CSF x 10 w => Απώλεια αρχικής ανταπόκρισης => Αύξηση δόσης Epo x 10 w => Προσθήκη αναβολικού στεροειδούς ή λεναλιδομίδη ή ανοσοκαταστολή
Συμπτωματικοί ασθενείς	με del(5q): => λεναλιδομίδη => Ανταπόκριση => παρακολούθηση => Μη ανταπόκριση => Υποστηρικτική αγωγή, αναβολικά, ATG+ κυκλοσπορίνη ή κλινική δοκιμή άλλων φαρμάκων
Συμπτωματικοί ασθενείς	< 60 ετών: Epo 40000-60000 IU/w ή Δαρβοποετίνης 300 IU/w x 10-12 w => Ανταπόκριση => Προσαρμογή δόσης Epo => Επαγρύπνηση για πιθανή εφαρμογή Allo-SCT
Συμπτωματικοί ασθενείς	< 60 ετών με IPSS >0 => Μη ανταπόκριση στην Epo => πιθανή εφαρμογή Allo-SCT από συμβατό δότη
Συμπτωματικοί ασθενείς	< 60 ετών με IPSS >0 => Μη ανταπόκριση στην Epo και σε άλλους παράγοντες => Εφαρμογή Allo-SCT από συμβατό δότη
Συμπτωματικοί ασθενείς	> 60 ετών με ινωτικό μυελό: => Συνδυασμός Epo και κορτικοειδών ή αναβολικών στεροειδών x 10-12 w τουλάχιστον
Συμπτωματικοί ασθενείς	> 60 ετών με υποπλαστικό μυελό ή χαμηλό % ερυθ. σειράς ή HLA-DR15+, ή με κλώνο PNH => ATG + κυκλοσπορίνη
Συμπτωματικοί ασθενείς	> 60 ετών που έχασαν την ανταπόκριση σε Epo, λεναλιδομίδη ή ανοσοκαταστολή ή που ενεφάνισαν κλωνική εξέλιξη => εφαρμογή θεραπείας τροποποίησης επιγενετικών μεταβολών (5-αζακυτιδίνη, δεσιταμπίνη) ή μονοχημειοθεραπεία χαμηλών δόσεων (αρασυτίνη, μελφαλάνη) ή κλινική δοκιμή άλλων φαρμάκων

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ ± G-CSF

Ενδείξεις

Ασθενείς με πρωτοπαθές MDS και συμπτωματική αναιμία που έχουν:

- IPSS≤1
- Όχι πλήρη εξάρτηση από μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων
- Επίπεδα ενδογενούς Ερο <200 mU/ml όταν η Hb είναι >8 g/dl και < 500 mU/ml όταν η Hb είναι <8 g/dl.

Παράγοντες που έχουν συνδεθεί με ευνοϊκότερη ανταπόκριση είναι:

- Έναρξη θεραπείας < 2 χρόνια από την διάγνωση του MDS
- IPSS 0
- Απουσία πολυγραμμικής δυσπλασίας
- Ποσοστό βλαστών μυελού < 5%
- Φυσιολογικός καρυότυπος ή απλές κυτταρογενετικές ανωμαλίες πλὴν της del(5q)

Από την εμπειρία του τμήματος ΜΔΣ της ΕΑΕ σημαντικός παράγων ευνοϊκής ανταπόκρισης είναι η κυτταροβρίθεια μυελού >30% και ≤75% και τα επίπεδα φερριτίνης ορού στην διάγνωση < 400 ng/ml.

Η Ερο χορηγείται σε αρχική δόση 40000-60000 IU Ερο ή 300 mg δαρβεποετίνης την εβδομάδα, και επί μη επίτευξης μέγιστης ανταπόκρισης μετά από 10-12 εβδομάδες θεραπείας η δόση θα πρέπει να διπλασιάζεται ή και να προστίθεται μικρή δόση G-CSF 1 μg/kg 3 φορές την εβδομάδα. Εάν με την προσθήκη G-CSF αναπτύσσεται σημαντική λευκοκυττάρωση (λευκά >20000/mm³) ή εάν εμφανίζεται αυξημένο ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα η δόση του θα πρέπει να μειώνεται.

Οι στόχοι της θεραπείας είναι:

- Απεξάρτηση των ασθενών από μεταγγίσεις
- Βελτίωση της αναιμίας με ιδανικό στόχο τιμή Hb 12 g/dl

Επί επίτευξης του στόχου η θεραπεία με Ερο αρχικά μετριάζεται σε δόση ή αυξάνονται τα μεσοδιαστήματα χορήγησης.

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Ενδείκνυται επί εκδήλωσης διαφόρων αυτοανώσων εκδηλώσεων (Coombs+ AAA, ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία, αγγειίτιδα τύπου σ.Sweet, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα κλπ.) ή επί ινωτικού τύπου MDS. Για την τελευταία περίπτωση τα κορτικοειδή χρησιμοποιούνται σε μέτριες δόσεις, π.χ. πρεδνιζόνη 0.3-0.5 mg/kg για αρκετές εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί συνεργική δράση των κορτικοειδών με την Ερο. Βραχυχρόνιες ανταποκρίσεις έχουν παρατηρηθεί επί υποπλαστικών MDS, αλλά σε αυτού του τύπου τα MDS ενδείκνυται περισσότερο ανοσοκατασταλτική αγωγή.

ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Έχουν αναφερθεί ευνοϊκές ανταποκρίσεις σε ένα ποσοστό ασθενών με χαρακτηριστικά που δεν προδικάζουν ευνοϊκή ανταπόκριση στη θεραπεία με EPO±G-CSF, όπως επί ασθενών με RCMD, RCMD-RS, ίνωση του μυελού κλπ. Επίσης ένα μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρή θρομβοπενία μπορεί να εμφανίσει ευνοϊκή ανταπόκριση.

Χρησιμοποιούνται κυρίως η νανδρολόνη σε δόση 50-100 mg ανά 1-2 εβδομάδες σε βαθιά ενδομυϊκή χορήγηση ή η δαναζόλη σε δόση 100-200 mg 1-3 φορές την ημέρα από το στόμα.

Απαιτείται επαγρύπνηση κατά την θεραπεία με αυτά τα φάρμακα για την έγκαιρη διαπίστωση τυχόν ανεπιθυμητών ενεργειών, κυρίως του τύπου του χολοστατικού συνδρόμου.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Ενδείξεις

Ασθενείς με συμπτωματική αναιμία και:

- Ηλικία ≤ 60 ετών (με IPSS low ή Int-1 MDS)
- Ασθενείς που εκφράζουν HLA-DR15
- Ασθενείς που αναπτύσσουν κλώνους PNH ή
- υποπλαστικό μυελό (κυτταροβρίθεια οστεομυελικής βιοψίας <40% από 2 διαφορετικές θέσεις)
- ασθενείς που έχουν υψηλότερη κυτταροβρίθεια μυελού αλλά πολύ χαμηλό ποσοστό ερυθράς (<5%)
- Ασθενείς με πολυκλωνική ή ολιγοκλωνική υπερπλάσια CD8 T-λεμφοκυττάρων

Η συνιστώμενη θεραπεία είναι συνδυασμός **κυκλοσπορίνης και αντιθυμοκυτταρικού ορού**. Τα δύο φάρμακα όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με την ανταπόκριση που επιτυγχάνεται με καθένα ξεχωριστά. Επιθυμητά επίπεδα κυκλοσπορίνης ορού 150-300 ng/ml. Αρκετοί ωστόσο εφαρμόζουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη σταθερής δόσης π.χ. 300 mg ημερησίως χωρίς να παρακολουθούν επίπεδα του φαρμάκου.

Επισημαίνεται η ανάγκη υποστηρικτικής προφυλακτικής αγωγής με ακυκλοβίρη, κοτριμοξαζόλη και αντιμυκητιασικό παράγωγο ιμιδαζόλης, επιπλέον δε και αντιφυματικής προφύλαξης σε ασθενείς με ιστορικό παλαιάς φυματιώδους λοίμωξης, καθ'όλη την διάρκεια της θεραπείας και για 3-6 μήνες μετά την διακοπή της κυκλοσπορίνης.

ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Νεότερο ανοσοτροποποιητικό παράγωγο της θαλιδομίδης - τροποποιητής του μυελικού μικροπεριβάλλοντος. Ενδείκνυται απολύτως σε ασθενείς με del (5q) μόνο, ή μαζί με άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, οι οποίοι συνήθως δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες. Ευνοϊκές ανταποκρίσεις ωστόσο έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς χωρίς αυτό το κυτταρογενετικό προφίλ.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg x 21 ημέρες με συνακόλουθη διακοπή για 7 ημέρες και επανάληψη ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς. Χορηγούνται συνήθως κατ' ελάχιστον 6 κύκλοι θεραπείας και μέχρι υποτροπής της νόσου.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sekeres MA, Fu AZ, Maciejewski JP, Golshayan AR, Kalaycio ME, Kattan MW. "A Decision analysis to determine the appropriate treatment for low-risk myelodysplastic syndromes." Cancer 109(6):1125-32, 2007.
2. GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF ADULT MYELODYSPLASTIC SYNDROMES Br J Haematol 2003; 120: 187-200.
3. EMILIO PAOLO ALESSANDRINO, SERGIO AMADORI, GIOVANNI BAROSI et al: "Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology" Haematologica 2002; 87:1286-1306.

Δ. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ
- ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ενδείξεις αποσιδήρωσης:

1. Ασθενείς που έχουν λάβει > 20-25 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά ή επίπεδα φερριτίνης >1000 μg/L πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία αποσιδήρωσης
2. Ασθενείς που έχουν τις ανωτέρω τιμές και με προσδόκιμο επιβίωσης >2 ετών
3. Αποσιδήρωση απαιτείται κυρίως σε υποψήφιους ασθενείς για αλλογενή μεταμόσχευση

Χρησιμοποιούνται:

A. Δεσφεριοξαμίνη (Desferal, DFO) : 40 mg/kg (20-50 mg) συνεχής Υ.Δ έγχυση για 8-12 ώρες για 5-7 μέρες/εβδομάδα

- Συνεχής 24 ωρη έγχυση DFO θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φερριτίνη σταθερά >2500 μg/l και σημαντική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Βιταμίνη C 2-3mg/kg/d με έναρξη χορήγησης 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της DFO βοηθά στην αποβολή του σιδήρου.
- Ακοομετρική και οφθαλμολογική εξέταση συνιστάται πριν την έναρξη της αγωγής με DFO και στη συνέχεια κάθε χρόνο.

B. Δεφερασιρόξ (Exjade): 20 mg/kg/d, άπαξ ημερησίως (διαλυόμενα δισκία σε 1 ποτήρι νερό ή χυμό). Δισκία των 500 mg, 250 mg και 125 mg. Επί μη ανταπόκρισης, μετά 3μνο, συνιστάται αύξηση της δόσης σε 30 mg/kg/d.

- Η παρακολούθηση γίνεται όπως και με τη DFO, επίσης χρειάζεται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας καθώς και ουρίας, κρεατινίνης ανά μήνα (ειδικά για τον 1ο μήνα χορήγησης, κρεατινίνη ανά εβδομάδα).

Γ. Δεφεριπρόνη: 75 mg/kg σε τρεις ημερήσιες δόσεις

- Η παρακολούθηση γίνεται όπως και με τη DFO, απαιτείται όμως μέτρηση λευκών, ανά εβδομάδα αρχικά και στη συνέχεια ανά μήνα, λόγω προκαλούμενης ουδετεροπενίας

- ΤΡΑΝΕΞΑΜΙΚΟ ΟΞΥ

Transamin 1 g, 3-4 φορές ημερησίως σε ασθενείς με βαρεία θρομβοπενία και αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Ε. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ MDS (INT-2, High risk)

Gattermann N. et al. *Cancer* 2007 ;110:345-52

(1) **DA(2+7) ή DA(3+7)** [daunorubicin 60 mg/m² ημέρες 1-2 ή ημέρες 1-3 και cytosine arabinoside 100 mg/m²x2 i.v. ή s.c. days 1-7]. Σε περίπτωση μη επίτευξης CR, επιχειρείται και 2ος πανομοιότυπος κύκλος, με την προϋπόθεση ότι ο 1ος κύκλος προκάλεσε σημαντική ελάττωση των βλαστών και δεν υπήρξε σημαντική τοξικότητα. Ανθεκτική νόσος και θεραπεία υποτροπής θα γίνεται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του κάθε Κέντρου.

Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία είναι η ηλικία κάτω των 50, η μικρή διάρκεια της νόσου (<3-6 μήνες), η απουσία προηγούμενης έκθεσης σε κυταροστατικά, και ο καρυότυπος. Ασθενείς με ευνοϊκής πρόγνωσης καρυότυπο έχουν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με αυτούς που έχουν μονοσωμία 5 ή 7.

(2) **5-Αζακυτιδίνη (Vidaza)**: 75mg/m² ημερησίως Υ.Δ x 7 ημέρες. Πρόσφατα η 5-αζακυτιδίνη έχει λάβει ένδειξη και για θεραπεία OMA de novo.

(3) **Δεσιταμπίνη (Dacogen)**: 15mg/m² ενδοφλεβίως (i.v.) σε 4ωρη έγχυση ανά 8 ώρες για 3 μέρες κάθε 6 εβδομάδες.

(4) Η **αλλογενής μεταμόσχευση μυελού** αποτελεί τη μόνη θεραπεία που στοχεύει στην ίαση των ΜΔΣ. Σε διάφορες μελέτες η επιβίωση ελεύθερη νόσου κυμαίνεται από 29% έως 40% , η θνητότητα από τη διαδικασία 37-50% και τα ποσοστά υποτροπής σε μεταμόσχευση από συγγενή ιστοσυμβατό δότη 23-48%.

Οι παράγοντες που προδικάζουν το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης περιλαμβάνουν την ηλικία, την διάρκεια της νόσου, το στάδιο της νόσου κατά τη μεταμόσχευση, το ποσοστό βλαστών στο μυελό, την παρουσία κυταρογενετικών ανωμαλιών, την πηγή των stem cells, τον αριθμό των stem cells στο μόσχευμα, την αφαίρεση ή όχι των T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα, τον τύπο του δότη και την ένταση του σχήματος προετοιμασίας.

(5) Η **μεταμόσχευση με σχήματα μειωμένης έντασης (RIC)** έχει σαν στόχο την ελάττωση της τοξικότητας της συμβατικής μεταμόσχευσης που προκύπτει από τα μυελοκαταστροφικά σχήματα προετοιμασίας διατηρώντας την αντιλευχαιμική δράση του μοσχεύματος από τα αλλογενή λεμφοκύτταρα.

ΣΤ. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΜΛ ΜΕΤΑ ΜΔΣ

ΟΜΛ μετά από ΜΔΣ-Προτεινόμενη Θεραπεία Εφόδου

Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται εξ' ορισμού υψηλού κινδύνου εκτός αν έχουν ευνοϊκής πρόγνωσης καρυότυπο όπως t(8:21) ή inv(16). Προτείνεται να αντιμετωπίζονται με ερευνητικό ΧΜΘ πρωτόκολλο δοθέντος ότι μόνο ένα ποσοστό 40%-50% των ασθενών θα επιτύχει πλήρη ύφεση με κλασική ΧΜΘ εφόδου και η διάρκεια της ύφεσης είναι κατά κανόνα βραχεία. Προτείνεται, επίσης, αλλογενής μεταμόσχευση εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις.

Ηλικία < 60 ετών →

- Ερευνητικό ή χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ πρωτόκολλο (HU, 6-MP, low dose Cytarabine).
- Αλλογενής Μεταμόσχευση.
- Αν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο ή δεν είναι εφικτή η μεταμόσχευση, προτείνεται κλασικό σχήμα Ara-C/Anthracycline ως εξής:

ΣΧΗΜΑ	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
(3 + 7) x 2 (εφόσον υπάρχει υπολειμματική νόσος την D-14)	Dauno 50 mg/m ² iv Days 1,3,5 ή Idarubicin 10 mg/m ² iv Days 1,3,5 + Cytarabine 100-200 mg/m ² continuous infusion x 7days ή Cytarabine 100-200 mg/m ² x 2 iv Days 1-7

Ηλικία ≥ 60 ετών → PS ≤ 2 →

- Ερευνητικό ή χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ πρωτόκολλο.
- Αν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο, προτείνεται ένα από τα παρακάτω ΧΜΘ πρωτόκολλα ως εξής:

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Α	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
(3 + 7) x 2 (εφόσον υπάρχει υπολειμματική νόσος την D-14)	Dauno 50 mg/m ² iv Days 1,3,5 ή Idarubicin 10 mg/m ² iv Days 1,3,5 + Cytarabine 100-200 mg/m ² continuous infusion x 7days ή Cytarabine 100-200 mg/m ² x 2 iv Days 1-7

PS > 2

Χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ
 • Hydroxyurea p.os
 • 6-MP p.os
 • Low dose Cytarabine SC
 (20 mg x 2 x 10d every 4-6 w)
 ή
 Υποστηρικτική Αγωγή μόνο

Εναλλακτικά

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Β	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
MAC 3 + 5 Ακολουθεί	Mitoxantrone 12 mg/m ² iv Days 1-3 iv 30 min Cytarabine 100 mg/m ² x 2 iv Days 1-5
MAC 2 + 5	Mitoxantrone 12 mg/m ² iv Days 1, 3 iv 30 min Cytarabine 100 mg/m ² x 2 iv Days 1-5

ΟΜΛ μετά από ΜΔΣ-Προτεινόμενη Θεραπεία Εδραίωσης

Ηλικία < 60 ετών



- Ερευνητικό ΧΜΘ πρωτόκολλο
- Αλλογενής Μεταμόσχευση.
- Αν δεν υπάρχει διαθέσιμη κλινική μελέτη ή δεν είναι εφικτή η μεταμόσχευση, προτείνεται κλασσικό σχήμα υψηλών δόσεων Cytarabine ως εξής:

ΣΧΗΜΑ	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
HiDAC	Cytarabine 3 gr/m ² over 3h every 12 h Days 1, 3, 5 x 2 courses (4 courses only for good risk cytogenetics)

Ηλικία ≥ 60 ετών



- Ερευνητικό ή χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ πρωτόκολλο (HU, 6-MP, low dose Cytarabine).
- Αν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο, προτείνεται ένα από τα παρακάτω ΧΜΘ σχήματα που αποτελούν συνέχεια της αντίστοιχης θεραπείας εφόδου, ως εξής:

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Α	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
AraC ± Antracycline	Cytarabine 100-200 mg/m ² continuous infusion x 5-7 days ή Cytarabine 100-200 mg/m ² x 2 iv x 5-7 days ± x 2 courses Dauno 50 mg/m ² iv Days 1,3,5 ή Idarubicin 10 mg/m ² iv Days 1,3,5
ή	Cytarabine 1-1.5 gr/m ² /d x 4-6 doses x 1-2 courses σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία και καλό PS.

ή Εναλλακτικά

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Β	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
DAT 2 + 7	Daunorubicin 50 mg/m ² iv Days 1, 3 Cytarabine 100 mg/m ² x 2 iv Days 1-7 Thioguanine 100 mg/m ² x 2 p.os Days 1-7

ΟΜΛ μετά από ΜΔΣ-Αποτυχία Θεραπείας Εφόδου

Για κάθε ηλικία →

- Ερευνητικό ΧΜΘ πρωτόκολλο
- Αλλογενής μεταμόσχευση εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις
- Υποστηρικτική θεραπεία μόνο ± Χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ (Hydroxyurea p.os ή 6-MP p.os ή Low dose AraC SC)
- Αν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο προτείνεται το παρακάτω ΧΜΘ σχήμα:

ΣΧΗΜΑ	Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης
FLAG - Ida x 3 (Course 2 and 3 same doses, but 4 days)	Fludara 25-30 mg/m ² iv Days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² /d in 4 infusion, Days 1-5 (4 h after Fludara) Idarubicin 10 mg/m ² iv Days 1-3 G-CSF 5 mcg/kg/day SC from Day-1
ή	
FLAG x 3 (Course 2 and 3 same doses, but 4 days)	Fludara 25-30 mg/m ² iv Days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² /d in 4 infusion, Days 1-5 (4 h after Fludara) G-CSF 5 mcg/kg/day SC from Day-1

ΟΜΛ μετά από ΜΔΣ-Θεραπείας Υποτροπής

Ηλικία < 60 ετών



- Αν η υποτροπή < 6 μήνες → Κλινική Μελέτη ή ΧΜΘ διάσωσης + αλλογενής μεταμόσχευση
- Αν η υποτροπή > 6 μήνες → Κλινική Μελέτη ή ΧΜΘ διάσωσης + αλλογενής μεταμόσχευση ή ΧΜΘ όμοια με την αρχική

Ηλικία ≥ 60 ετών



- Αν η υποτροπή < 6 μήνες → Κλινική Μελέτη ή Υποστηρικτική θεραπεία ή Gemtuzumab ozogamicin
- Αν η υποτροπή > 6 μήνες → Κλινική Μελέτη ή ΧΜΘ όμοια με την αρχική ή Gemtuzumab ozogamicin ή Υποστηρικτική θεραπεία

Z. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (INTERNATIONAL WORKING GROUP, IWG)

Proposed modified IWG response criteria for altering natural history of MDS

Category	Response criteria (response must last at least 4 weeks)
Complete remission (CR)	Bone marrow < 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines Persistent dysplasia will be noted Peripheral blood: Hb > 110 g/l, Platelets > 100 x 10 ⁹ /L, Neutrophils > 1.0 x 10 ⁹ /L Blasts 0%.
Partial remission (PR)	All CR criteria if abnormal before treatment except: Bone marrow blasts decreased by ≥ 50% over pre-treatment but still > 5% Cellularity and morphology not relevant
Marrow CR	BM ≤ 5% myeloblasts and decrease by ≥ 50% over pre-treatment Peripheral blood: if HI* responses, they will be noted in addition to marrow CR
Stable disease	Failure to achieve at least PR, but no evidence of progression for > 8 wks
Failure	Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in percentage of BM blasts, or progression to a more advanced MDS subtype than pretreatment
Relapse after CR or PR	At least one of the following: Return to pretreatment BM blast percentage Decrement of ≥ 50% from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets. Reduction in Hb concentration by ≥ 15 g/L or transfusion dependence
Cytogenetic response	Complete: Disappearance of the chromosomal abnormality without new ones Partial: At least 50% reduction of the chromosomal abnormality
Disease progression	≥ 50% increase in blasts Any of the following: At least 50% decrement from maximum remission/ response in granulocytes or platelets. Reduction of Hb by ≥ 20g/L Transfusion dependence
Survival	Endpoints: Overall: death from any cause Event free: failure or death from any cause PFS: disease progression or death from MDS DFS: time to relapse Cause-specific death: death related to MDS

* HI: Haematological Improvement.

Proposed modified IWG response criteria for haematological improvement

Hematological improvement	Response criteria (response must last at least 8 weeks)
Erythroid response (pre-treatment < 110 g/L)	Hb increase by ≥ 15 g/L Relevant reduction of units of RBC transfusions by an absolute number of at least 4 RBC transfusions / 8 wk compared with the pretreatment transfusion number in the previous 8 wk. Only RBC transfusions given for Hb ≤ 90 g/L pre-treatment will count in the RBC transfusion evaluation
Platelet response (pre-treatment < 100×10^9 /L)	Absolute increase of $\geq 30 \times 10^9$ /L for patients starting with $> 20 \times 10^9$ /L Increase from $< 20 \times 10^9$ /L to $> 20 \times 10^9$ /L and by at least 100%
Neutrophil response (pre-treatment < 1.0×10^9 /L)	At least 100% increase and an absolute increase $> 0.5 \times 10^9$ /L
Progression or relapse after HI	At least 1 of the following: At least 50% decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets Reduction in Hb by ≥ 15 g/L Transfusion dependence

