

# Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q)

Practical recommendations on the management of myelodysplastic syndromes with special emphasis on the use of lenalidomide in del(5q)

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

## Streszczenie

*W ostatniej dekadzie obserwuje się istotną poprawę wyników leczenia zespołów mielodysplastycznych (MDS). Wynika ona przede wszystkim z bardziej precyzyjnego rozpoznawania i prognozowania przebiegu klinicznego tej grupy chorób na podstawie klasyfikacji histopatologicznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowego Indeksu Rokowniczego (IPSS). Zdefiniowano cele terapeutyczne w poszczególnych podgrupach chorych i w zależności od nich zaleca się określone terapie, w tym leczenie wspomagające i/lub cytoredukcyjne o niskiej lub wysokiej intensywności. Zróżnicowanie terapii było możliwe dzięki wprowadzeniu nowych grup leków, w tym przede wszystkim lenalidomidu dla pacjentów z MDS i nieprawidłowościami cytogenetycznymi pod postacią del(5q) niskiego i pośrednio niskiego ryzyka według IPSS oraz leków demetylujących (azacytydyny, decytabiny) w terapii pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem lub niereagujących na leczenie standardowe.*

**Słowa kluczowe:** zespoły mielodysplastyczne, leczenie, lenalidomid

*Hematologia 2010; 1: 71–79*

## Abstract

*The last decade witnessed significant improvement of myelodysplastic syndrome (MDS) therapy results. This was due to more objective criteria for histopathological diagnosis according to World Health Organization (WHO) classification and risk stratification of International Prognostic System Score (IPSS). Treatment strategies are tailored based on the therapeutic goals within each classification and prognostic risk groups and consist of the best supportive care with or without less or more intense cytoreduction. This was allowed due to the emergence of new therapies, including lenalidomide in patients with IPSS low or intermediate-low risk MDS with del(5q), and demethylating agents (azacitidine, decitabine) in the treatment of patients with intermediate-high and high risk or refractory MDS.*

**Key words:** myelodysplastic syndrome, therapy, lenalidomide

*Hematologia 2010; 1: 71–79*

## Wstęp

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*) to szpikowe hemocytopatie klonalne o heterogennym spektrum obrazu klinicznego. Głównymi problemami klinicznymi w tych zaburzeniach są współwystępujące zespoły chorobowe spowodowane cytopeniami we krwi obwodowej oraz ryzyko transformacji MDS w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). W populacji ogólnej MDS występują z częstością 5 na 100 000 osób. Jednak wśród osób w wieku 70 lat lub więcej częstość występowania zwiększa się i wynosi 22–45 na 100 000 i dalej wzrasta z wiekiem [1].

Wstępna ocena pacjentów z podejrzeniem MDS wymaga dokładnego opisu rozmazu oraz wykonania morfologii krwi obwodowej, morfologii szpiku kostnego, określenia czasu utrzymywania się nieprawidłowej liczby krwinek, innych potencjalnych przyczyn cytopenii oraz współwystępujących schorzeń. W celu ustalenia rozpoznania MDS należy dokonać szczegółowej interpretacji objawów klinicznych, ponieważ wiele leków oraz zakażeń wirusowych może powodować zmiany morfologiczne w szpiku kostnym podobne do obserwowanych w MDS [1–7]. W 2008 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaproponowała nowy system klasyfikacji MDS [4–6]. W wytycznych WHO zaakceptowano dysplazję jednej linii komórek dla rozpoznania niedokrwistości odpornej na leczenie (RA, *refractory anemia*) oraz niedokrwistości odpornej na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (RARS, *refractory anemia with ringed sideroblasts*), o ile nie występują inne przyczyny dysplazji, a utrzymuje się ona przez co najmniej 6 miesięcy. Inne kategorie w obrębie propozycji WHO obejmują cytopenię oporną na leczenie z wieloliniową dysplazją (RCMD, *refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), podzielenie pacjentów z niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (RAEB, *refractory anemia with excess of blasts*) na osoby mające mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (RAEB-1) oraz osoby, u których występuje 10% lub więcej blastów w szpiku kostnym (RAEB-2), zespół 5q- [del(5q)] oraz niesklasyfikowany MDS z obecnością lub bez pierścieniowatych syderoblastów. Zespół 5q-, uznawany przez WHO za odrębną kategorię MDS, obejmuje pacjentów z izolowaną delecją 5q31-33 oraz obecnością w szpiku kostnym mniej niż 5% blastów, często z towarzyszącą nadplytkowością [4–6]. Podtyp ten jest zwykle związany z dobrym rokowaniem i wysokim prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie lenalidomidem [8].

W celu zapewnienia spójności wytycznych diagnostycznych MDS międzynarodowa grupa robocza *International Consensus Working Group* (ICWG) zaleca, aby minimalne kryteria diagnostyczne obejmowały stabilną cytopenię utrzymującą się co najmniej 6 miesięcy, o ile nie towarzyszą jej swoiste zmiany kariotypu lub dysplazja dwóch linii komórkowych, w przypadku których konieczne jest utrzymywanie się stabilnej cytopenii jedynie przez 2 miesiące oraz wykluczenie innych przyczyn dysplazji i/lub cytopenii. Oprócz tych dwóch wymogów diagnostycznych rozpoznanie MDS wymaga spełnienia co najmniej jednego z trzech kryteriów, w tym dysplazji większej lub równej 10% w co najmniej jednej z trzech głównych linii komórkowych szpiku, liczby komórek blastycznych wynoszącej 5–19% lub swoistego kariotypu związanego z MDS, tj. del(5q), del(20q), +8 lub -7/del(7q) [9].

Ocena stanu klinicznego pacjenta jest ważna w określaniu rokowania i wyboru opcji terapeutycznych. Wywiad kliniczny powinien obejmować ustalenie: czasu trwania, tempa narastania i stopnia ciężkości cytopenii we krwi obwodowej, uprzednich zakażeń, epizodów skazy krwotocznej oraz liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) i/lub płytek. Jednocześnie przyjmowane leki i choroby współwystępujące wymagają szczegółowej oceny. Aspiracja szpiku kostnego z barwieniem błękitem pruskim w celu wybarwienia żelaza oraz trepanobiopsja szpiku kostnego są konieczne do oceny stopnia nieprawidłowości dojrzewania komórek hematopoetycznych oraz względnego odsetka blastów w szpiku kostnym, jego komórkowości, obecności lub braku pierścieniowatych syderoblastów oraz włóknienia. Inne użyteczne badania laboratoryjne obejmują ocenę stężenia w surowicy: erytropoetyny (sEpo, *serum erythropoietin*), witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i ferrytyny. Badania w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) oraz typowanie HLA-DR15 są potencjalnie użyteczne w określaniu, którzy pacjenci mogą uzyskać lepszą odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, w szczególności w przypadku młodych osób z prawidłową cytogenetyką lub hipoplastyczną postacią MDS [10, 11].

Dodatkowe badania genetyczne należy rozważyć w przypadku pacjentów z rodzinnymi cytopeniami. Pomoże to w diagnostyce różnicowej niedokrwistości Fanconiego i *dyskeratosis congenita*. Ponadto, informacje te mogą mieć istotne znaczenie praktyczne, ponieważ rodzinne postaci MDS mogą w odmienny sposób reagować na leki hipometylujące oraz, co ważniejsze, członkowie rodziny mogą nie spełniać wymogów dawców w przypadku

allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*).

### Stratyfikacja prognostyczna

Wymieniona wcześniej różnorodność obrazu klinicznego i laboratoryjnego doprowadziła do opracowania wielu modeli prognostycznych MDS, w tym klasyfikacji *International Prognostic Scoring System* (IPSS) [12, 13]. W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej  $1800 \times 10^6/l$  oraz liczbę płytek krwi mniejszą niż  $100\,000 \times 10^6/l$ . Rokowanie u pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko -Y było względnie dobre, natomiast u pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (trzy lub więcej anomalii chromosomowych) lub anomalią chromosomu 7 było względnie złe. Rokowanie u pozostałych pacjentów było pośrednie. Spośród chorych z kategorii złożonych nieprawidłowości, większość pacjentów, oprócz innych anomalii, miała nieprawidłowości w zakresie chromosomu 5 lub 7 (tab. 1).

W celu opracowania skali IPSS wygenerowano relatywne oceny ryzyka dla każdej istotnej zmiennej, w tym odsetka blastów w szpiku kostnym, podgrupy cytogenetycznej oraz liczby cytopenii. Poprzez połączenie ocen ryzyka dla trzech głównych zmiennych pacjenci zostali podzieleni na 4 odrębne

grupy ryzyka dotyczącego zarówno czasu przeżycia, jak i ryzyka progresji w AML, w tym niskie, pośrednio niskie, pośrednio wysokie i wysokie [12, 13]. Zarówno w stosunku do czasu przeżycia, jak i progresji w AML wykazano wyższą moc rokowniczą IPSS w porównaniu z wcześniejszymi metodami klasyfikacji, w tym z *French-American-British* (FAB).

Nowe dane wskazują, że dodatkowe zmienne kliniczne stanowią istotne uzupełnienie klasyfikacji IPSS w zakresie rokowania u pacjentów z MDS. W systemie prognostycznym WHO (WPSS, *WHO prognostic scoring system*) uwzględniono kategorie morfologiczne klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz konieczność lub brak zależności od przetoczeń KKCz [14, 15].

### Opcje terapeutyczne

W planowaniu opcji terapeutycznych decydującą rolę odgrywa określona kategoria ryzyka według IPSS. Ponadto, wiek i stan pacjenta są ważnymi determinantami, ponieważ wpływają na możliwość tolerowania określonych metod leczenia.

Opcje terapeutyczne w MDS obejmują leczenie objawowe, cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności oraz immunosupresyjne. W wytycznych ICWG zakłada się, że wszyscy pacjenci powinni zostać poddani odpowiedniemu leczeniu objawowemu [16, 17]. Ponadto, zaproponowano wstępną stratyfikację pacjentów z klinicznie istotnymi cytopeniami na dwie główne grupy ryzyka, w tym grupę względnie niskiego ryzyka, do której zalicza się

**Tabela 1.** Międzynarodowy System Rokowniczy (IPSS) zespołów mielodysplastycznych

**Table 1.** International Prognostic Scoring System (IPSS) of myelodysplastic syndromes

Przeżycie i transformacja w AML					
	Punkcja				
Zmienna prognostyczna	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty w szpiku (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp <sup>1</sup>	Dobry	Pośredni	Zły		
Cytopenia <sup>2</sup>	0/1	2/3			
Kategoria ryzyka (% IPSS)	Suma punktów	Mediana czasu przeżycia (lata) w przypadku braku leczenia		25% transformacji w AML (lata) w przypadku braku leczenia	
Niskie (33)	0	5,7		9,4	
Pośrednio niskie (38)	0,5–1,0	3,5		3,3	
Pośrednio wysokie (22)	1,5–2,0	1,1		1,1	
Wysokie (7)	≥ 2,5	0,4		0,2	

<sup>1</sup>Cytogenetyka: „dobry” oznacza wynik prawidłowy, tylko del(5q), tylko del(20q), tylko -Y; „zły” oznacza kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości kariotypowe), anomalie chromosomu 7; „pośredni” oznacza inne anomalie, z wykluczeniem kariotypów t(8;21), inv16 oraz t(15;17), które są równoznaczne z rozpoznaniem AML; <sup>2</sup>cytopenię oznaczają liczba neutrofilów <  $1800 \times 10^6/l$ , liczba płytek krwi <  $100\,000 \times 10^6/l$ , stężenie hemoglobiny (Hb) < 10g/dl; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

chorych z kategorii IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka oraz grupę podwyższonego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka. Zgodnie z kryteriami odpowiedzi ICWG, w przypadku osób z grupy niższego ryzyka, głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie poprawy hematologicznej, natomiast w przypadku pacjentów z grupy wyższego ryzyka — zmiana naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie są uznawane za cel nadrzędny [17].

### Leczenie objawowe

Leczenie objawowe MDS obejmuje przetaczanie ubogoleukocytarnych KKCz w przypadku objawowej niedokrwistości lub przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku ciężkiej trombocytopenii lub krwawień spowodowanych małopłytkowością. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do HSCT, zaleca się zastosowanie preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej małopłytkowości można rozważyć podanie kwasu aminokapronowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

W przypadku pacjentów nadmiernie akumulujących żelazo należy prowadzić jego stałą chelatację. Deferoksaminę podaje się chorym, którzy otrzymali 20–30 jednostek KKCz, u których należy się spodziewać dalszych przetoczeń oraz u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi ponad 2500  $\mu\text{g/l}$  [18, 19].

Leczenie z użyciem czynników wzrostu należy rozważyć w przypadku opornych na leczenie objawowych cytopenii. Na przykład, leczenie rekombinowanym czynnikiem stymulującym granulopoezę (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi [20].

Użycie rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny lub darbepoetyny w celu leczenia objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów, u których stężenie sEpo jest niskie ( $\leq 500$   $\text{mJ./ml}$ ). W każdym przypadku należy ocenić stężenia żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B<sub>12</sub> i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia [21–24]. Szybszą odpowiedź można uzyskać, rozpoczynając leczenie od większych dawek. Jeśli nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu czynnika stymulującego erytropoezę (ESF, *erythro-*

*id stimulating factor*), należy rozważyć dodanie G-CSF. Istniejące dowody, że wykazuje on synergistyczne działanie erytropoetyczne w skojarzeniu z ESF [21–23, 25]. Jest to szczególnie widoczne u chorych, u których stwierdza się 15% lub więcej pierścieniowatych syderoblastów w szpiku kostnym oraz stężenie sEpo mniejsze lub równe 500  $\text{mJ./ml}$  [22, 23]. W badaniach, w których oceniano długoterminowe stosowanie ESF z lub bez G-CSF u pacjentów z MDS, nie wykazano negatywnego wpływu tej metody leczenia na czas przeżycia chorych lub progresję do AML [26–28]. Należy jednak pamiętać, że docelowym stężeniem hemoglobiny powinny być wartości nieprzekraczające 12  $\text{mg/dl}$ .

### Terapia cytoredukcyjna o niskiej intensywności

Terapia cytoredukcyjna o niskiej intensywności obejmuje zastosowanie chemioterapeutyków i/lub leków modyfikujących odpowiedź biologiczną. W ramach tego typu terapii w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy wykazano, że leki o działaniu hipometylującym, zaliczane do grupy inhibitorów metylotransferazy DNA (DMTI, *DNA methyl transferase inhibitor*), 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydyna) zmniejszają ryzyko transformacji białaczkowej oraz, u części pacjentów, przedłużają czas przeżycia [29, 30]. W przypadku azacytydyny odpowiedź hematologiczna występowała u 60% chorych w porównaniu z łącznym odsetkiem odpowiedzi w grupie poddanej leczeniu objawowemu wynoszącym 5%. Ponadto, czas do progresji do AML i całkowity czas przeżycia uległ wydłużeniu u osób, które otrzymały azacytydynę na wcześniejszym etapie MDS. W późniejszym okresie Silverman i wsp. [31] przedstawili podsumowanie trzech badań z wykorzystaniem azacytydyny w grupie obejmującej łącznie 306 pacjentów z MDS o wysokim ryzyku. W tej analizie, która obejmowała pacjentów przyjmujących lek podawany podskórnie lub dożylnie, całkowite remisje występowały u 10–17% osób otrzymujących azacytydynę, a 23–36% pacjentów uzyskało poprawę hematologiczną. Nowsze dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego wykazały, że azacytydyna przewyższała konwencjonalne leczenie (standardowa chemioterapia lub leczenie objawowe) w zakresie całkowitego czasu przeżycia chorych [32]. Lek jest zazwyczaj podawany w dawce 75  $\text{mg/m}^2/\text{dobę}$  podskórnie przez 7 dni, co miesiąc, w co najmniej 4–6 cyklach. Cykle leczenia można przedłużyć lub wykorzystać jako etap przejściowy przed zastoso-

waniem innych metod terapii, w tym HSCT u pacjentów, u których konieczne jest obniżenie liczby blastów przed transplantacją.

W przypadku decytabiny dowiedziono, że efekty jej stosowania są porównywalne z efektami leczenia azacytydyną u chorych z MDS o wyższym ryzyku. Umożliwia uzyskanie konwersji cytogenetycznej w przybliżeniu u 30% pacjentów, przy łącznym odsetku odpowiedzi wynoszącym 49% oraz 64% u pacjentów zaliczanych do grupy wysokiego ryzyka według IPSS [33, 34]. Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy (decytabina w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu dożylnego trwającego 3 h, co 8 h, przez 3 kolejne dni, co 6 tygodni, do 10 cykli), w porównaniu z leczeniem objawowym osób dorosłych z pierwotnymi i wtórnymi MDS — w kategoriach pośrednio niskiego (30%), pośrednio wysokiego (44%) i wysokiego (26%) ryzyka według IPSS — wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy okres remisji i czas do progresji w AML oraz wyższy odsetek przeżyć u pacjentów z grup pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka [30, 35]. Łączny odsetek odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wynosił 17%, a kolejne 13% pacjentów uzyskało poprawę hematologiczną. Prawdopodobieństwo progresji w AML lub zgonu było 1,68 razy większe u chorych poddanych leczeniu objawowemu niż u osób otrzymujących decytabinę [30, 36].

Minimalna liczba cykli przed uznaniem leczenia azacytydyną lub decytabiną za nieskuteczne powinna wynosić 4–6. Ponieważ dane w przeważającej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby oraz zmniejszenia częstości progresji w AML, głównymi kandydatami do terapii tymi lekami są pacjenci z MDS zaliczani do kategorii ryzyka pośrednio wysokiego i wysokiego oraz ci, którzy nie są kandydatami do bardziej intensywnej terapii i/lub pacjenci będący potencjalnymi kandydatami do HSCT, ale u których należy się spodziewać opóźnienia tej procedury, wynikającego na przykład z niedostępności dawcy. W tych okolicznościach DMTI można stosować jako terapię pomostową przed planowaną transplantacją.

### **Leki modyfikujące odpowiedź biologiczną oraz leczenie immunosupresyjne**

Dostępne obecnie leki modyfikujące odpowiedź biologiczną obejmują: globulinę antytymocytową (ATG, *antithymocyte globulin*), cyklosporynę, talidomid, lenalidomid, białko fuzyjne anty-TNF oraz analogi witaminy D, których pewną skuteczność wykazano w badaniach klinicznych faz I i II [1, 37–43].

Wykazano, że zastosowanie ATG z lub bez cyklosporyny [37, 38] jest najbardziej skuteczne u pacjentów z obecnością allelu HLA-DR15, hipoplastyczną postacią MDS, prawidłową cytogenetyką, chorobą o niskim ryzyku oraz z obecnością klonu PNH+ [10, 11].

Na podstawie wyników międzynarodowego badania II fazy u 148 chorych lenalidomid (Revlimid, Celgene) został zatwierdzony w 2005 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chorych z MDS zależnych od przetoczeń KKCz, z grup niskiego i pośrednio niskiego ryzyka według IPSS, przebiegającego z del(5q) jako izolowaną aberracją cytogenetyczną lub współistniejącą z innymi zaburzeniami [8]. To oznacza, że chorzy ze złożonym kariotypem i del(5q) mogą być poddani leczeniu lenalidomidem tylko wtedy, gdy występuje u nich nie więcej niż jedna cytopenia obwodowa, a odsetek blastów w szpiku nie przekracza 5%. W badaniu rejestracyjnym pierwszych 46 chorych otrzymywało lenalidomid w dawce 10 mg/dobę przez 21 dni, w cyklach 28-dniowych, przez 24 tygodnie. Pozostałych 102 pacjentów otrzymało lenalidomid w dawce 10 mg/dobę podawany codziennie. Po tym okresie leczenia 67% chorych uniezależniło się od przetoczeń KKCz, a u 9% doszło do zmniejszenia o co najmniej 50% konieczności transfuzji. Mediana czasu do ustąpienia konieczności przetoczeń wynosiła 4,6 tygodnia, chociaż obserwowano pojedyncze przypadki odpowiedzi na leczenie po 12 miesiącach terapii. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi klinicznej wynosiła 2 lata [8, 44]. Zaleca się kontynuację leczenia lenalidomidem do czasu utrzymywania się tolerancji terapii. W przypadku utrzymywania się wysokich stężeń ferrytyny zaleca się ponadto krwiouputy i/lub leczenie chelatujące. Lenalidomid okazał się skuteczny bez względu na wcześniejsze stosowanie ESF, chociaż ich łącznego stosowania nie zaleca się ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Wiek pacjenta nie wpływa na skuteczność terapii lenalidomidem, ale u chorych w podeszłym wieku obserwuje się częstsze objawy niepożądane. Należą do nich: istotna (3–4 wg WHO) neutropenia, występująca u 55% leczonych chorych, małopłytkowość (44%), niedokrwistość (7%), wysypka (6%), biegunka (3%) i inne. Większość objawów niepożądanych (62%) pojawiła się w pierwszych 8 tygodniach terapii i choć były one najczęstszą przyczyną modyfikacji dawki lenalidomidu, jednocześnie zapowiadały lepszą odpowiedź na leczenie [8, 44]. Sepsa w przebiegu głębokiej neutropenii była jedyną opisaną przyczyną zgonu związaną z badanym lekiem u 3 leczonych chorych, dlatego

zaleca się ściśle monitorowanie hematologiczne pacjentów leczonych lenalidomidem i wdrożenie odpowiedniego leczenia wspomagającego po pojawieniu się neutropenii [8]. Zaleca się przerwanie podawania lenalidomidu w przypadku obniżenia liczby granulocytów poniżej  $500 \times 10^6/l$  i/lub małopłytkowości poniżej  $50 \times 10^9/l$ . Po regeneracji parametrów krwi obwodowej terapię lenalidomidem należy wznowić, rozpoczynając od mniejszej dawki, tj. 5 mg/dobę. U chorych z wywiadem zakrzepowo-zatorowym w trakcie leczenia lenalidomidem zaleca się profilaktykę wtórną z wykorzystaniem drobnocząsteczkowej heparyny. U chorych, u których powikłanie to pojawiło się po raz pierwszy w trakcie leczenia lenalidomidem, profilaktykę przeciwzakrzepową należy utrzymać w ciągu całego okresu terapii. Nie zaleca się podawania kwasu acetylosalicylowego ze względu na częste występowanie małopłytkowości w trakcie leczenia lenalidomidem chorych z MDS del(5q). Profilaktykę i leczenie powikłań pozahematologicznych prowadzi się według ogólnych zasad.

Inną ważną obserwacją jest fakt, że u 45% chorych spośród 85 poddanych analizie odnotowano całkowitą remisję cytogenetyczną, niezależnie od złożoności wyjściowych aberracji chromosomowych [8]. U niektórych chorych obserwowano jednak nowe zaburzenia cytogenetyczne w trakcie leczenia, ale nie odnotowano zwiększenia ryzyka transformacji MDS do AML [8, 44].

W przeprowadzonym ostatnio badaniu II fazy oceniano leczenie lenalidomidem 214 chorych zależnych od przetoczeń KKCz z MDS o niskim i pośrednio niskim ryzyku według IPSS, bez del(5q) [45]. Wykazano, że 26% pacjentów uzyskało niezależność od przetoczeń po medianie długości leczenia wynoszącej 4,8 tygodni. Niezależność od transfuzji utrzymywała się przez medianę czasu wynoszącą 41 tygodni. Mediana wzrostu stężenia hemoglobiny wynosiła 3,2 g/dl (zakres 1,0–9,8 g/dl) u osób, które uniezależniły się od przetoczeń. Ponad 50-procentowe ograniczenie koniecznych przetoczeń KKCz stwierdzono u kolejnych 37 pacjentów (17%), co daje łączny odsetek poprawy hematologicznej wynoszący 43%. Grupa robocza ICWG zaleca rozważenie leczenia lenalidomidem w przypadku objawowej niedokrwistości u pacjentów z MDS niemających del(5q), u których niedokrwistość nie została skorygowana po wstępnym leczeniu.

### **Terapia cytoredukcyjna o wysokiej intensywności**

Terapia cytoredukcyjna o wysokiej intensywności obejmuje chemioterapię indukującą remisję

i/lub HSCT [1, 46]. Choć metody te mogą umożliwiać zmianę naturalnego przebiegu choroby, a nawet wyleczenie, są one również związane z wyższym ryzykiem powikłań i śmiertelności. Opublikowane ostatnio wyniki badań porównawczych nie wykazały przewagi któregoś ze schematów intensywnej chemioterapii, w tym schematów opartych na leczeniu idarubicyną, cytarabiną, fludarabiną oraz topotekaniem [47]. Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych od zgodnego w zakresie układu HLA spokrewnionego dawcy jest preferowaną metodą leczenia u części pacjentów z MDS o wysokim ryzyku [48–56]. Nie ustalono dotychczas, czy transplantację należy wykonać przed, czy po uzyskaniu przez pacjenta remisji po chemioterapii indukującej [57].

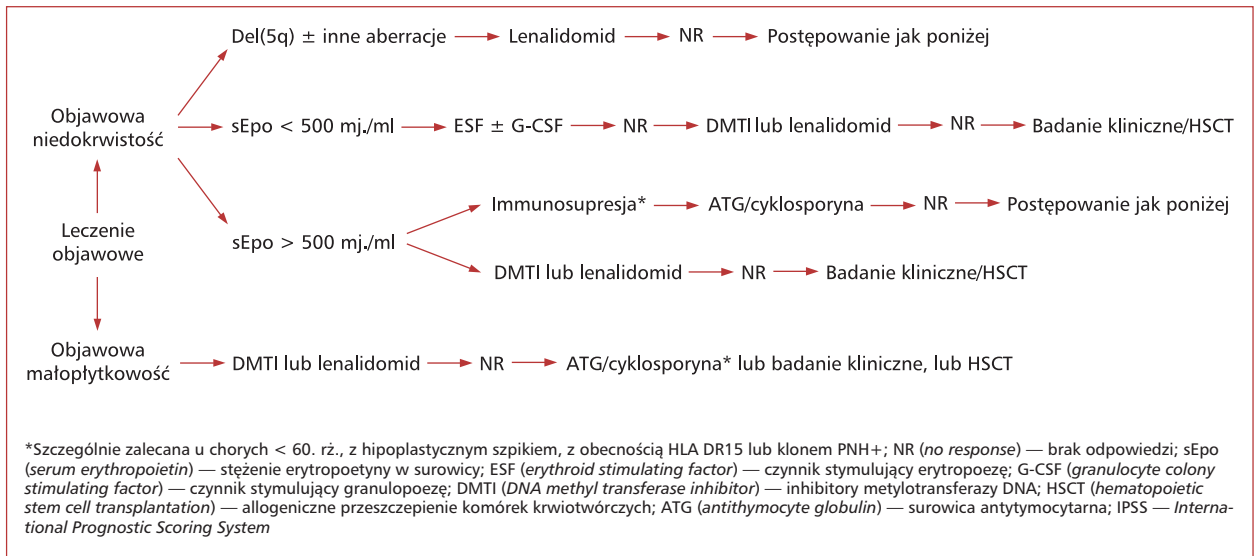
### **Zalecane metody leczenia**

#### **Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka (IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka)**

W odniesieniu do algorytmu opcji terapeutycznych dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka z klinicznie istotnymi cytopeniami panel ekspertów ICWG zaleca stratyfikację tych pacjentów do wielu grup. Osoby z anomalią cytogenetyczną del(5q) oraz objawową niedokrwistością powinny otrzymywać lenalidomid. Pozostali pacjenci z objawową niedokrwistością są klasyfikowani na podstawie stężenia sEpo. Osoby, u których stężenie sEpo wynosi 500 mj./ml lub mniej, powinny być leczone rekombinowaną ludzką erytropoetyną lub darbepoetyną z lub bez G-CSF. U osób, które nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć terapię azacytydyną lub decytabiną albo lenalidomidem. U chorych, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT (ryc. 1).

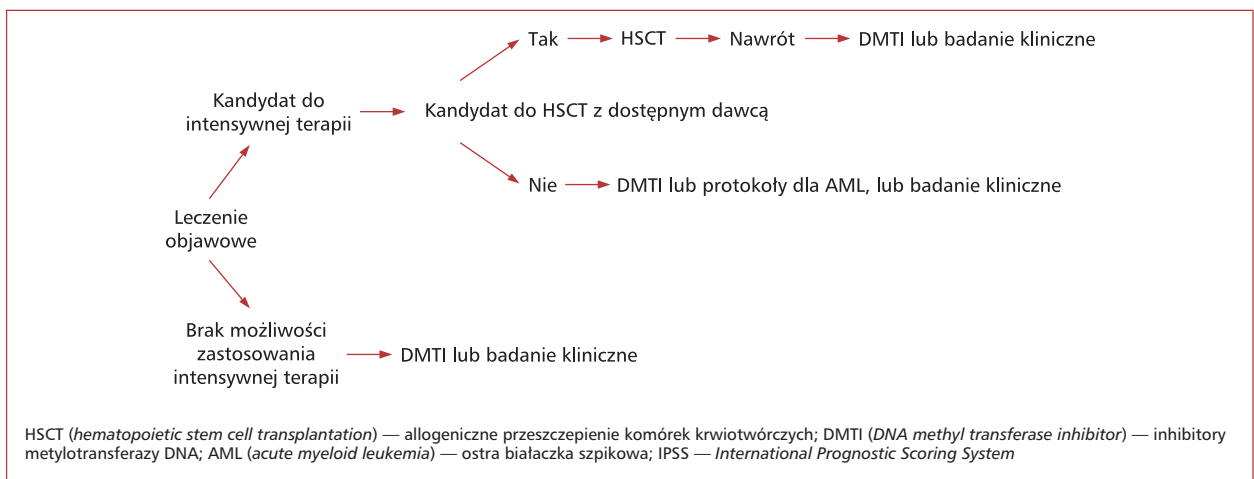
Pacjenci z niedokrwistością i stężeniem sEpo przekraczającym 500 mj./ml mogą być poddani próbie leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to zwłaszcza chorych w wieku 60 lat lub młodszych i nosicieli HLA-DR15+, z hipoplastyczną postacią MDS i/lub przebiegającą z obecnością klonu PNH+. Leczenie immunosupresyjne obejmuje ATG z cyklosporyną lub podawanie samej cyklosporyny. U osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub udział w badaniu klinicznym (ryc. 1).

U pacjentów, u których stężenie sEpo w surowicy wynosi ponad 500 oraz małe jest u nich prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie



**Rycina 1.** Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka (IPSS niskiego i pośrednio niskiego ryzyka) [16]

**Figure 1.** Treatment of patients with IPSS low and intermediate-low category [16]



**Rycina 2.** Leczenie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka) [16]

**Figure 2.** Treatment of patients with IPSS intermediate-high and high category [16]

immunosupresyjne należy rozważyć leczenie azacytydyną, decytabiną lub lenalidomidem. U pozostałych pacjentów lub osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na to leczenie, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub HSCT (ryc. 1).

### Leczenie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (IPSS pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka)

Wybór metody leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zależy od tego, czy mogą być oni

zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii i/lub HSCT. Decydują o tym wiek i stan ogólny pacjenta, obecność chorób towarzyszących oraz dostępność odpowiedniego dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych. Osobiste preferencje pacjenta dotyczące tego typu leczenia wymagają szczególnego rozważenia (ryc. 2).

U osób będących kandydatami do HSCT, dla których dostępny jest dawca, preferuje się zgodnego dawcę spokrewnionego. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, nato-

miast wykorzystanie przeszczepu niemieloablacyjnego jest preferowane u osób w starszym wieku. W przeprowadzonym niedawno badaniu wykazano, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w wieku 60 lub mniej lat należy wykonać przeszczepienie w możliwie krótkim czasie od rozpoznania, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka korzystne może być opóźnienie transplantacji do czasu istotnej progresji choroby [58].

U pacjentów spełniających wymogi kwalifikacyjne do intensywnej chemioterapii, dla których dawca komórek macierzystych nie jest dostępny lub u których liczba blastów w szpiku kostnym wymaga obniżenia, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukującej remisję. Chociaż odsetek odpowiedzi oraz długość utrzymywania się efektów tej metody leczenia są mniejsze w porównaniu ze standardem leczenia AML, może być ono korzystne u części pacjentów [59]. W przypadku chorych, dla których dostępny jest potencjalny dawca komórek macierzystych i którzy wymagają zmniejszenia blastozy w szpiku kostnym, uzyskanie nawet częściowej remisji może wystarczać do przeprowadzenia HSCT [58, 59]. W tym celu jako terapię pomostową można rozważyć leki z grupy DMTI (ryc. 2).

## Piśmiennictwo

- Greenberg P.L. The myelodysplastic syndromes. W: Hoffman R., Benz E., Shattil S. i wsp. (red.). *Hematology: basic principles and practice*. Wyd. 3. Churchill Livingstone, New York 2000; 1106–1129.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. i wsp. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 1982; 51: 189–199.
- Kouides P., Bennett J. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Semin. Hematol.* 1996; 33: 95–110.
- Brunning R., Bennett J., Flandrin G. i wsp. Myelodysplastic syndromes. W: Jaffe E., Harris N., Stein H. i wsp. (red.). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC, Lyon 2008.
- Harris N., Jaffe E., Diebold J. i wsp. WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3835–3849.
- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
- Kaloutsis V., Kohlmeyer U., Maschek H. i wsp. Comparison of bone marrow and hematologic findings in patients with human immunodeficiency virus infection and those with myelodysplastic syndromes and infectious diseases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 101: 123–129.
- List A., Dewald G., Bennett J. i wsp. Hematologic and cytogenetic response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1456–1465.
- Valent P., Horny H.P., Bennett J.M. i wsp. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. *Leuk. Res.* 2007; 31: 727–736.
- Dunn D.E., Tanawattanacharoen P., Boccuni P. i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 401–408.
- Sauntharajah Y., Nakamura R., Nam J.M. i wsp. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570–1574.
- Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M. i wsp. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
- Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M. i wsp. Erratum: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1998; 91: 1100.
- Malcovati L., Della Porta M.G., Pascutto C. i wsp. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7594–7603.
- Kao J.M., McMillan A., Greenberg P.L. i wsp. International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: Impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hematology* 2008; 83: 765–770.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes, 2010, [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H. i wsp. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671–3674.
- Olivieri N., Brittenham G.M. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739–761.
- Jensen P.D., Heickendorff L., Pedersen B. i wsp. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br. J. Haematol.* 1996; 94: 288–299.
- Greenberg P.L. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int. J. Ped. Hem.-Onc.* 1997; 4: 231–238.
- Casadevall N., Durieux P., Dubois S. i wsp. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104: 321–327.
- Hellstrom-Lindberg E., Ahlgren T., Begguin Y. i wsp. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with G-CSF plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long term follow-up on 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68–75.
- Hellstrom-Lindberg E., Negrin R., Stein R. i wsp. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: Proposal for a predictive model. *Br. J. Haematol.* 1997; 99: 344–351.
- Spiriti M.A., Latagliata R., Niscola P. i wsp. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 167–176.
- Negrin R.S., Stein R., Doherty K. i wsp. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human G-CSF plus erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996; 87: 4076–4081.
- Miller K.B., Kim H.T., Greenberg P. i wsp. Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic



- syndromes (MDS): results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood* 2004; 104: 24 [abstrakt].
27. Jadersten M., Malcovati L., Dybedal I. i wsp. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3607–3613.
  28. Park S., Grabar S., Kelaidi C. i wsp. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574–582.
  29. Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L. i wsp. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the CALGB. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2429–2440.
  30. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. i wsp. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106: 1794–803.
  31. Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L. i wsp. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3895–3903.
  32. Fenaux P., Mufti G.T., Santini V. i wsp. Azacitidine treatment prolongs overall survival in higher-risk MDS patients compared with conventional care regimens: results of the AZA-001 phase III study. *Blood* 2007; 110: 817 [abstrakt].
  33. Wijermans P., Lubbert M., Verhoef G. i wsp. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 956–962.
  34. Lübbert M., Wijermans P., Kunzmann R. i wsp. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br. J. Haematol.* 2001; 14: 349–357.
  35. Saba H., Rosenfeld C., Issa J.P. i wsp. First Report of the Phase III North American Trial of Decitabine in Advanced Myelodysplastic Syndrome. *Blood* 2004; 104: 23 [abstrakt].
  36. Saba H., Lübbert M., Wijermans P. Response rates of phase 2 and phase 3 trials of decitabine (DAC) in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 2005; 106: 706 [abstrakt].
  37. Jonasova A., Neuwirtova R., Cermak J. i wsp. Promising cyclosporin A therapy for myelodysplastic syndrome. *Leuk. Res.* 1997; 21: 42 [abstrakt].
  38. Molldrem J., Caples M., Mavroudis D. i wsp. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 1997; 99: 699–705.
  39. Raza A., Meyer P., Dutt D. i wsp. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98: 958–965.
  40. Strupp C., Germing U., Aivado M. i wsp. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002; 6: 1–6.
  41. Deeg H.J., Gotlib J., Beckham C. i wsp. Soluble TNF receptor fusion protein (etanercept) for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2002; 16: 162–164.
  42. Deeg H.J., Jiang P.Y.Z., Holmberg L.A. i wsp. Hematologic responses of patients with MDS to antithymocyte globulin plus etanercept correlate with improved flow scores of marrow cells. *Leuk. Res.* 2004; 28: 1177–1180.
  43. Nimer S.D. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2576–2582.
  44. List A., Kurtin S., Roe D.J. i wsp. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 549–557.
  45. Raza A., Reeves J.A., Feldman E.J. i wsp. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111: 86–93.
  46. Tricot G., Boogaerts M.A. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* 1986; 63: 477–483.
  47. Estey E.H., Thall P.F., Cortes J.E. i wsp. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001; 98: 3575–3583.
  48. Anderson J.E., Appelbaum F.R., Fisher L. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993; 82: 677–681.
  49. Anderson J.E., Thomas E.D. The Seattle experience with bone marrow transplantation for MDS. *Leuk. Res.* 1997; 21 (supl. 1): S51.
  50. Scott B.L., Sandmaier B.M., Storer B. i wsp. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006; 20: 128–135.
  51. Kerbauy D.M.B., Chyou F., Gooley T. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 713–720.
  52. Wallen H., Gooley T.A., Deeg H.J. i wsp. Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3439–3446.
  53. Nevill T.J., Fung H.C., Shepherd J.D. i wsp. Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 1910–1917.
  54. Jurado M., Deeg H.J., Storer B. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome after conditioning with busulfan and fractionated total body irradiation is associated with low relapse rate but considerable non-relapse mortality. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 161–169.
  55. De Witte T., Zwaan F., Hermans J. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br. J. Haematol.* 1990; 74: 151–155.
  56. Demuyneck H., Verhoef G.E., Zachee P. i wsp. Treatment of patients with MDS with allogeneic bone marrow transplantation from genotypically similar HLA-identical sibling and alternative donors. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 745–751.
  57. Fukumoto J.S., Greenberg P.L. Management of patients with higher risk myelodysplastic syndromes. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2005; 56: 179–192.
  58. Cutler C., Lee S.J., Greenberg P. i wsp. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004; 104: 579–585.
  59. Beran M., Shen Y., Kantarjian H. i wsp. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001; 92: 1999–2015.