

ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE



Zespoły mielosysplastyczne - MDS

- ▶ Choroba klonalna
 - ▶ nieefektywna hematopoeza
 - ▶ obwodowa cytopenia
 - ▶ ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową
- ▶ Odsetek komórek blastycznych szpiku nie przekracza 20%
- ▶ Choroba heterogenna pod względem klinicznym
- ▶ Choroba heterogenna pod względem cytogenetycznym i molekularnym

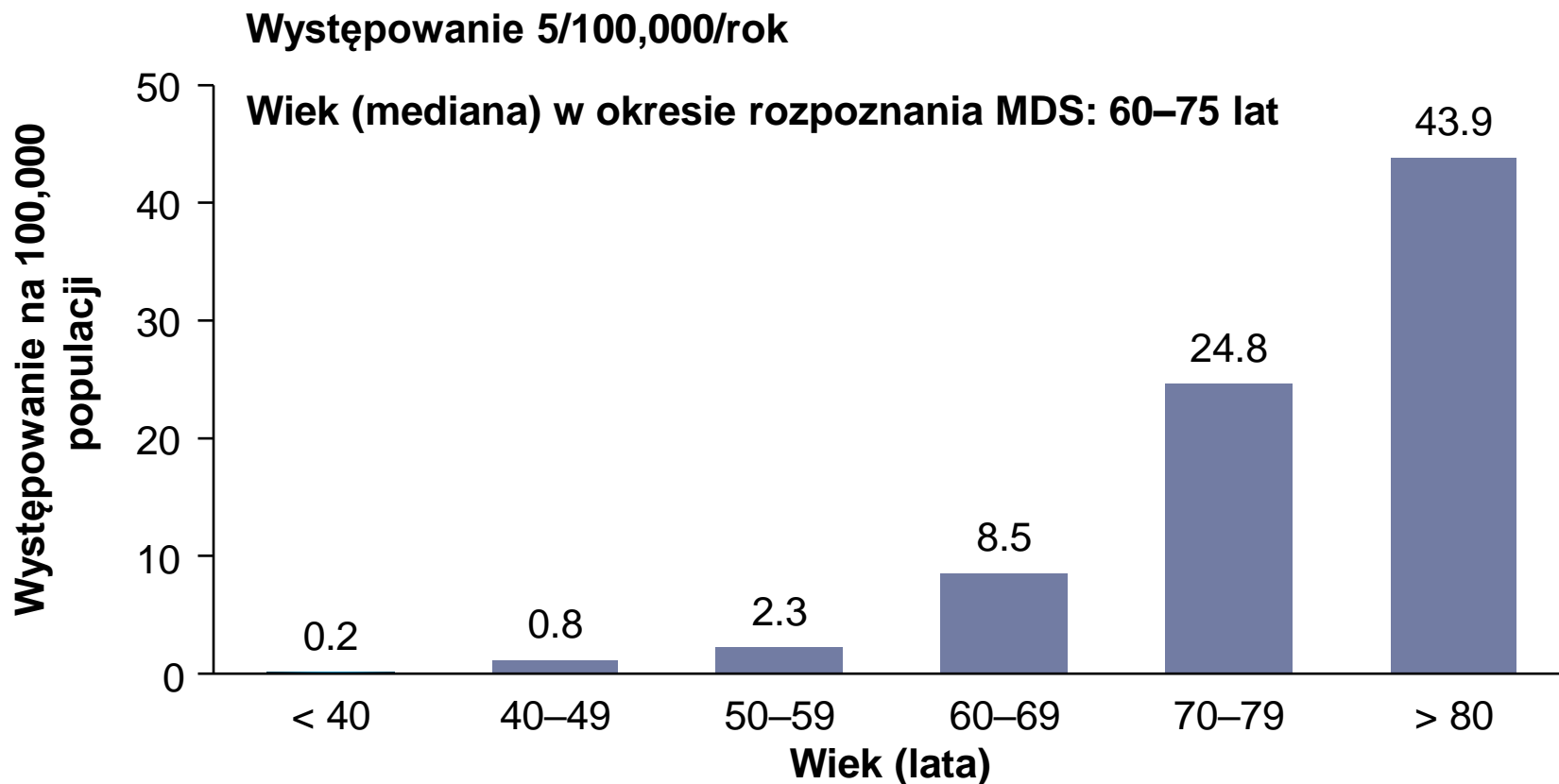


Epidemiologia

- ▶ występują głównie u osób w przedziale wieku 60 - 75 lat
- ▶ zachorowalność 5/ 100 000 mieszkańców na rok
- ▶ wzrost zapadalności w ostatnich latach
- ▶ zespoły mielodysplastyczne pierwotne - 95%
- ▶ zespoły mielodysplastyczne wtórne - ich wystąpienie może mieć związek z wcześniejszą radio- lub chemioterapią



MDS w zależności od wieku



Objawy kliniczne

- ▶ **objawy niedokrwistości**
- ▶ **infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe**
- ▶ **skaza krwotoczna**
- ▶ **organomegalia**
- ▶ **transformacja w ostrą białaczkę**



Diagnostyka zespołów mielodysplastycznych

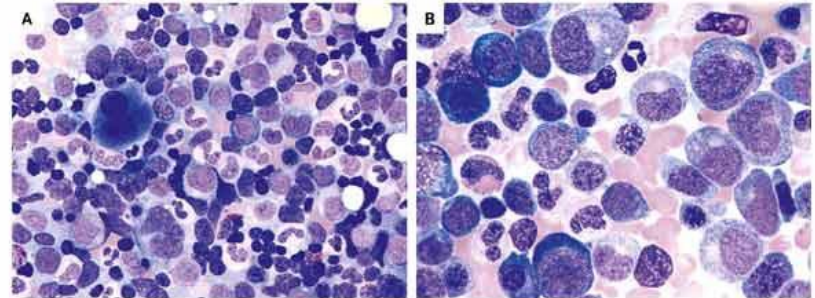
- ▶ **morfologia krwi**
 - ▶ **rozmaz krwi obwodowej**
 - ▶ **ocena cytologiczna szpiku z barwieniem na syderoblasty**
 - ▶ **trepanobiopsja szpiku z oceną histopatologiczną**
 - ▶ **badania cytogenetyczne i molekularne**
-
- ▶ retykulocyty
 - ▶ stężenie żelaza w surowicy
 - ▶ stężenie witaminy B12
 - ▶ USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej



Cechy dysplazji układu krwiotwórczego w ocenie cytologicznej szpiku

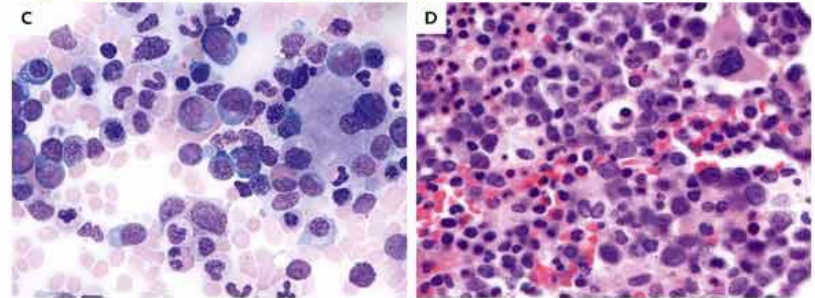
▶ Cechy dyserytropoezy

- ▶ odnowa megaloblastyczna
- ▶ obecność paraerytroblastów wielojądrzastych z jądrami podobnymi do koniczynki lub o nieregularnym kształcie
- ▶ obecność grubych ziaren żelaza, czasami ułożonych pierścieniowato wokół jąder- syderoblasty pierścieniowate (wykrywane przy pomocy reakcji z błękitem pruskim)



▶ Cechy dysgranulopoezy

- ▶ skąpa ziarnistość i dwupłatowość jąder (anomalia pseudo Pelger–Hueta)
- ▶ mała aktywność peroksydazy i fosfatazy zasadowej (FAG)
- ▶ zahamowanie dojrzewania szeregu granulocytarnego, połączone ze zwiększeniem odsetka komórek blastycznych do 5-30% (wg WHO 5-20%)



▶ Cechy dysmegakaripoezy

- ▶ obecność dużych płytek z ziarnistościami
- ▶ występowaniem atypowych megakariocytów-hipolobulacja jąder, mikromegakariocyty, liczne małe jądra



Klasyfikacja MDS

Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS with single lineage dysplasia

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

MDS-RS and single lineage dysplasia

MDS-RS and multilineage dysplasia

MDS with multilineage dysplasia

MDS with excess blasts

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable

Klasyfikacja WHO. Arber et al. Blood 2016



Międzynarodowy Indeks Progностyczny IPSS

Score	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty % (szpik)	<5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp	Prawidłowy; -Y; del(5q) del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥3 nieprawidłowości) Zaburzenia chr. 7	–	–
Cytopenia	0–1	2–3	–	–	–

Kryteria cytopenii: neutrofile $<1,8 \times 10^9/l$, płytki krwi $<100,0 \times 10^9/l$, Hb $< 10^9$ g/dl

Zmiany kariotypu : t(8;21), inv(16) i t(15;17) kwalifikują do rozpoznania ostrej białaczki szpikowej

	Score	Średnie przeżycie (lata)
Ryzyko niskie	0	5,7
pośrednie 1	0,5-1,0	3,5
pośrednie 2	1,5-2,0	1,2
wysokie	≥2,5	0,4



Zmiany cytogenetyczne w MDS

Table 3. Design of Cytogenetic Scoring System (n = 2,754)*

Prognostic Subgroup	Abnormality					Overall Survival				AML Transformation			
	No. of Patients	%	Single	Double	Complex	Median (months)†	95% CI	HR	95% CI	Median (months)†	95% CI	HR	95% CI
Very good	81	2.9	del(11q) -Y	—	—	60.8	50.3 to NR	0.5†	0.3 to 0.7	NR	121.2 to NR	0.5	0.2 to 1.2
Good (reference)	1,909	65.7	Normal del(5q) del(12p) del(20q)	Including del(5q)	—	48.6	44.6 to 54.3	1.0	0.9 to 1.1	NR	189.0 to NR	1.0	0.9 to 1.2
Intermediate	529	19.2	del(7q) +8 i(17q) +19 Any other Independent clones	Any other	—	26.0	22.1 to 31.0	1.6†	1.4 to 1.8	78.0	42.6 to NR	2.2†	1.8 to 2.7
Poor	148	5.4	inv(3)/t(3q)/ del(3q) -7	Including -7/del(7q)	3	15.8	12.0 to 18.0	2.6†	2.1 to 3.2	21.0	13.4 to 42.2	3.4†	2.5 to 4.6
Very poor	187	6.8	—	—	> 3	5.9	4.9 to 6.9	4.2†	3.4 to 5.2	8.2	6.4 to 15.4	4.9†	3.6 to 6.7

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; HR, hazard ratio; NR, not reached.

*Patients with complete data.

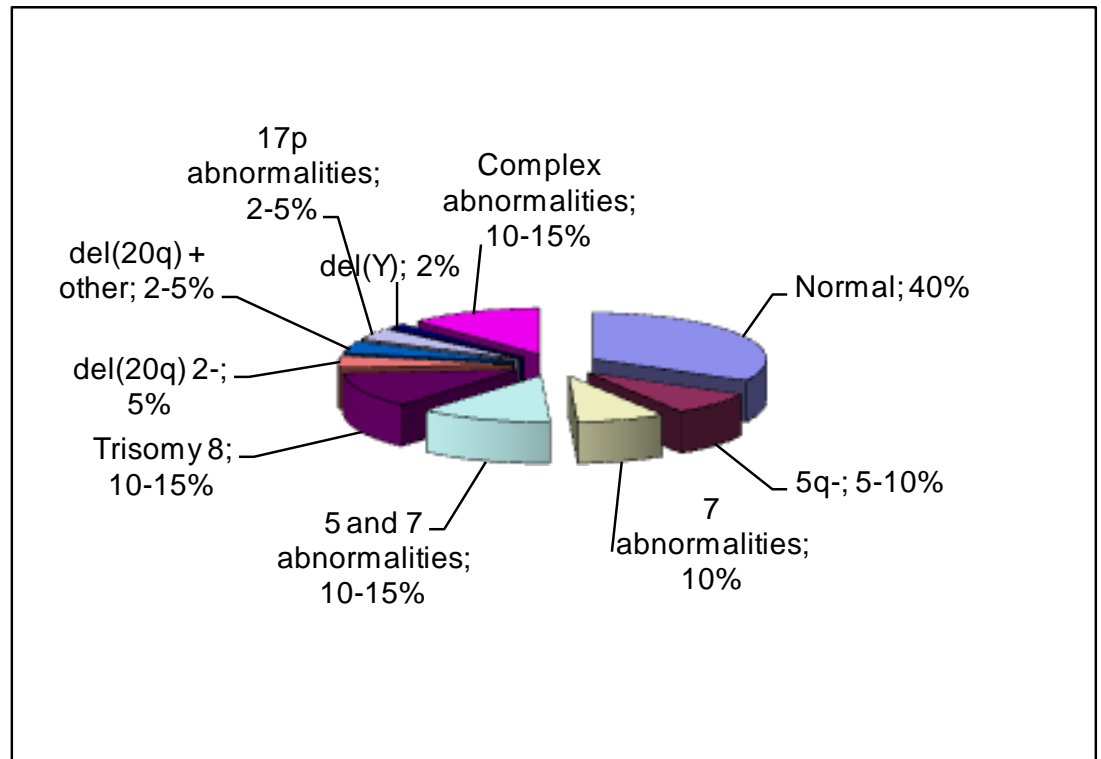
†P < .01.

Zaburzenia genetyczne w MDS

Zaburzenia molekularne >80%

TP53
TET2
ASXL1
EZH2
RUNX1
IDH1/IDH2
SRSF2
SF3B1
ZRSR2
U2AF1
DNMT3
NRAS/KRAS
MPL
JAK2

Zaburzenia chromosomalne 37-59%



Leczenie zespołów mielodysplastycznych

- ▶ **Leczenie często jest nieefektywne**
- ▶ **Większość pacjentów nie wymaga intensywnego leczenia, a jedynie wspomagającego**
- ▶ **Dotychczas nie ustalono standardowego leczenia**
- ▶ **Rodzaj terapii uzależnia się od podtypu MDS, wieku chorego i IPSS**
- ▶ **Agresywnie**
 - ▶ polichemioterapia
 - ▶ allotransplantacje komórek hematopoetycznych
- ▶ **Zachowawczo**
 - **przetaczanie KKP, KKCz**
 - ▶ **zastosowanie cytokin : G-CSF, erytropoetyna**
 - ▶ **cytostatyki w niskich dawkach**
 - Ara-C
 - Leki hypometylujące (azacytydyna, decytabina)
 - ▶ **leczenie immunosupresyjne w postaciach hipoplastycznych**
 - ▶ **profilaktyka / leczenie zakażeń**

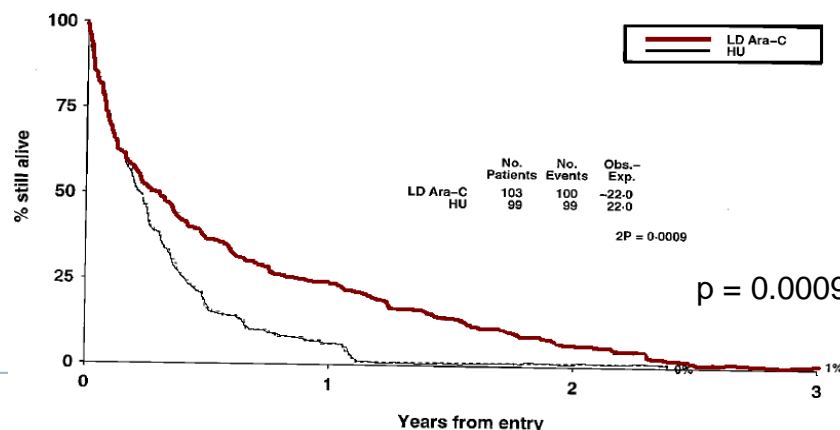


MDS – leczenie paliatywne

Analiza 36 badań obejmujących 12370 chorych z AML/MDS (mediana wieku 70 lat)

Leczenie	Przeżycie (tygodnie)
Chemioterapia o małej intensywności	12
Leczenie wspomagające	7.5

Mediana przeżycia chorych leczonych w badaniu randomizowanym LD AraC vs hydroxyurea: 4 miesiące



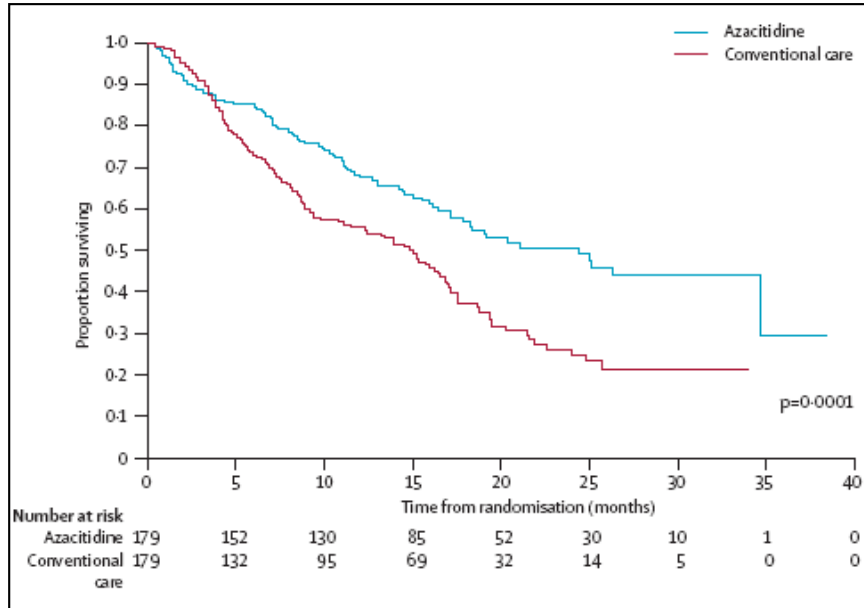
Deschler B, et al. Haematologica 2006
Burnett AK et al. Cancer 2007

Leczenie MDS wyższego ryzyka

- ▶ **Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych**
 - ▶ Efekt cytoredukcyjny stosowanego leczenia (kondycjonowania)
 - ▶ Immunologiczna kontrola rozwoju choroby (GvL)
- ▶ **Leki hypometylujące**
 - ▶ Metylacja DNA jest ważnym mechanizmem epigenetycznej regulacji genów
 - ▶ Aberrantna hypermetylacja wpływa na wyciszenie genów supresorowych co prowadzi do rozwoju nowotworów i ich progresji
 - ▶ Hypermetylacja DNA odgrywa znaczącą rolę w rozwoju MDS i jego progresji do AML. Zjawisko to nasila się wraz z zawansowaniem choroby i ma prawdopodobnie znaczenie prognostyczne
 - ▶ Leczenie hypometylujące odwraca nadmierną metylację DNA, prowadząc do przywrócenia prawidłowej funkcji komórek



Azacytydyna w leczeniu MDS



Leczenie azacytydyną

wydłużenie przeżycia
opóźnienie progresji do AML
zmniejszenie zapotrzebowania KKCz
częstość występowania zakażeń

Poprawa niezależna od

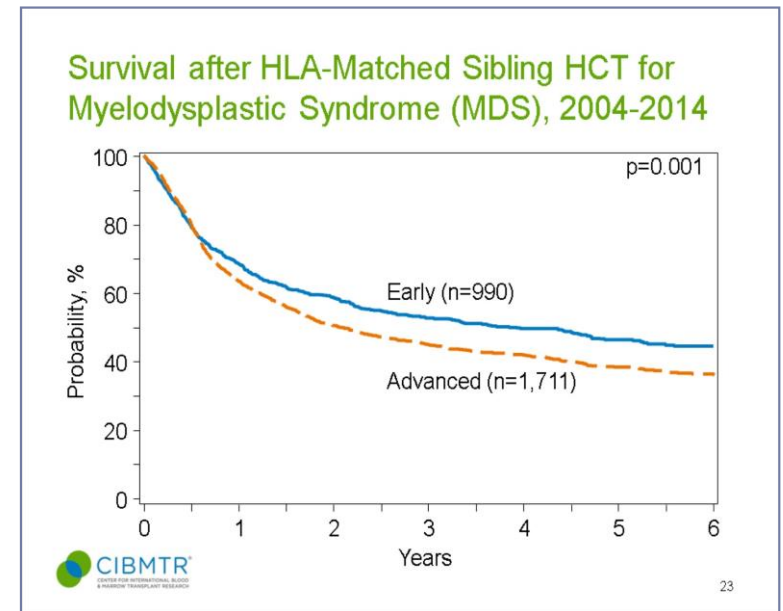
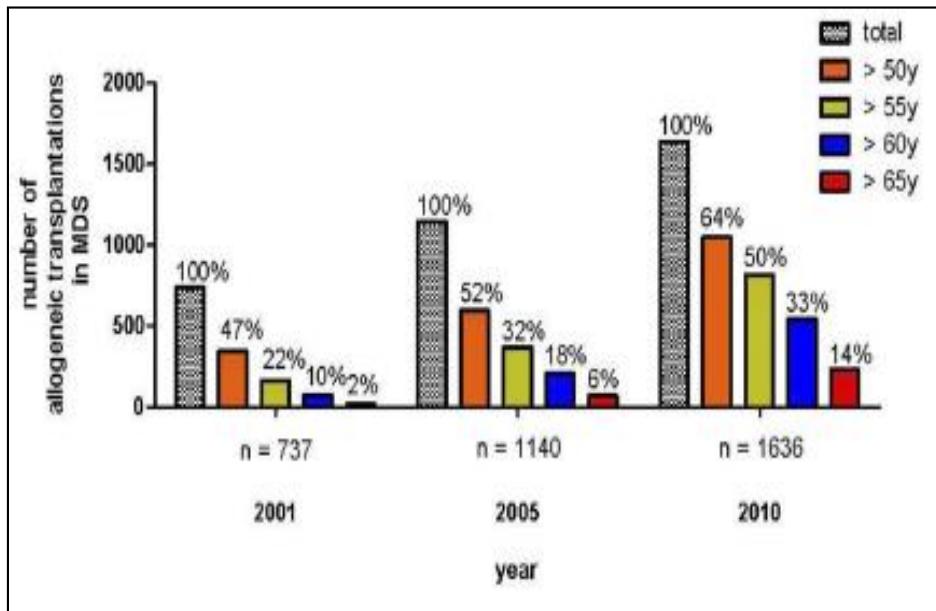
wieku

odsetka blastów
kariotypu

w porównaniu do leczonych paliatywnie

Badanie randomizowane III fazy. MDS wysokiego/pośredniego-2 ryzyka. AZA vs CCR. Fenau et al. Lancet Oncol. 2009

alloSCT w MDS/sAML



alloSCT w MDS/sAML. EBMT. Kroger N. Blood 2012



Nowe leki

- ▶ Inhibitory HDAC – w monoterapii ORR 9-30%
- ▶ Leki hypometylujące w skojarzeniu ORR 16-72%
 - ▶ Lenalidomid
 - ▶ Gentuzumab ozogamicin
 - ▶ Etanercept
 - ▶ Valproic acid
- ▶ Clofarabina (analog nukleozydów) ORR 30-63%
- ▶ Sapacitabine (doustny analog cytozyny) ORR 23%
- ▶ Rigosertib (inhibitor kinazy PIK1 i PI3K) ORR 23%

