

# Lastnosti bolnikov z mielodisplastičnim sindromom in njihova obravnava na kliničnem oddelku za hematologijo, UKC Ljubljana, v obdobju 2008–2012

Myelodysplastic syndrome patient characteristics and treatment at University medical center Ljubljana between 2008–2012

Matjaž Sever, Helena Podgornik, Uroš Mlakar, Peter Černelč

KO za hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana,  
Zaloška 7,  
1000 Ljubljana, Slovenija

## Korespondenca/ Correspondence:

Matjaž Sever, KO  
za hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana  
Zaloška 7, 1000 Ljubljana  
Tel.: 01 5225366

## Ključne besede:

mielodisplastični  
sindrom, lastnosti  
bolnikov, ugotavljanje,  
zdravljenje

## Key words:

myelodysplastic  
syndrome, patient  
characteristics, diagnosis,  
therapy

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: II-41–8

Prispelo: 26. apr. 2012,  
Sprejeto: 28. maj 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** Mielodisplastični sindrom (MDS) je skupina klonskih bolezni, ki jih po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) razdelimo na refraktarno anemijo (RA), refraktarno anemijo s prstanastimi sideroplasti (RAPS), refraktarno citopenijo z večlinijsko displazijo (RCVD), refraktarno anemijo s presežkom blastov (RAPB) tipa 1 in tipa 2, neklasificirani MDS (MDS-NK) in MDS z delecijo 5q (MDS del(5q)). Za postavitev diagnoze je ključen citološki pregled kostnega mozga, za oceno poteka bolezni pa izsledki citogenetske preiskave. Bolnike razvrstimo v skupine glede na napoved izida bolezni, najpogosteje po mednarodnem napovednem točkovnem sistemu (*angl.* International prognostic scoring system, IPSS). Zdravljenje pričnemo ob kliničnih težavah ali glede na predvideni potek bolezni, obsega pa transfuzije eritrocitov, rastne faktorje, azacitidin, zdravljenje s citostatiki ali presaditev krvotvornih matičnih celic.

**Metode:** V medicinski zbirki podatkov Hipokrat (List d.o.o.) Kliničnega oddelka za hematologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo poiskali bolnike, pri katerih smo v obdobju 2008–2012 ugotovili MDS. Preverili smo skladnost diagnoze z razvrstitvijo SZO ter bolnike razvrstili v napovedne skupine po IPSS in opravili osnovno opisno statistiko s krivuljami preživetij.

**Rezultati:** Na novo smo ugotovili MDS pri 111 bolnikih, mediana starosti je bila 74,6 let (14,4–91,3). Po SZO smo jih razdelili v RA  $n = 24$ , RAPS  $n = 1$ , RCVD  $n = 40$ , RAPB-1  $n = 17$ , RAPB-2  $n = 18$ , MDS-NK  $n = 3$  in MDS del(5q)  $n = 2$ . Preživetja glede na diagnozo se niso razlikovala. Citogenetske preiskave smo opravili pri 43 bolnikih, od tega pri 19 bolnikih v treh mesecih od postavitve diagnoze. Razvrstitev po IPSS:

majhno tveganje  $n = 4$ , srednje-1  $n = 6$ , srednje-2  $n = 6$ , veliko tveganje  $n = 3$ . Bolniki z majhnim tveganjem so imeli daljše preživetje kot bolniki z velikim tveganjem ( $p = 0,0167$ ). V obdobju spremljanja 1,5 let (0,38–9,1) smo 58 bolnikov zdravili s transfuzijami ali z epoetinom, 21 bolnikov s citostatiki in 6 bolnikov z imunosupresivnimi zdravili. Pri 11 bolnikih je prišlo do transformacije bolezni. V štiriletnem obdobju smo 43 bolnikov prenehali spremljati iz neznanega vzroka, 10 bolnikov je umrlo.

**Zaključki:** MDS je redka bolezen. Ob diagnozi moramo napraviti celovite preiskave z oceno poteka bolezni. Bolniki z majhnim tveganjem imajo daljše preživetje.

## Abstract

**Background:** Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal diseases classified by the World Health Organisation (WHO) as refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS), refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD), refractory anemia with excess blasts (RAEB) type 1 and 2, MDS unclassified and MDS with del 5q. Bone marrow aspiration and cytogenetics are most important for diagnosis. Patients are classified into prognostic groups according to the International prognostic scoring system (IPSS). Therapy is started according to clinical presentation and prognosis. Patients are treated with transfusions, growth factors, azacitidine, conventional chemotherapy or bone marrow transplant.

**Methods:** Institutional database was searched for MDS patients diagnosed in the period between 2008–2012 at the Department of Hematology, University Medical Centre Ljubljana. We classified them according to WHO and IPSS.

Descriptive statistics with survival curves were performed.

**Results:** We identified 111 patients with MDS, median age 74.6 years (14.4–91.3). According to WHO, they had RA n = 24, RARS n = 1, RCMD n = 40, RAEB-1 n = 17, RAEB-2 n = 18, MDS unclassified n = 3, and del(5q) syndrome n = 2. There were no statistical differences in the survival according to diagnosis. We performed cytogenetics in 43 patients, in 19 within three months from referral. Patients were classified according to IPSS as low risk n = 4, intermediate-1 n = 6, intermediate-2 n = 6 and high risk

n = 3. Patients with low and int-1 risk had longer survival (p = 0.0167). During the follow-up of 1.5 years (0.38–9.1), 58 patients were treated with transfusions or epoetins, 21 patients with chemotherapy and 6 with immunosuppressive therapy. Eleven patients had transformation of MDS. Forty-three patients were lost to follow-up and 10 patients died.

**Conclusions:** MDS is a rare disease. At presentation, a complete diagnostic workup should be performed. Patients with low or intermediate-1 risk have longer survival.

## Uvod

Mielodisplastični sindromi (MDS) so skupina klonskih bolezni, za katere je značilna neučinkovita hemopoeza v kostnem mozgu. Običajno je prisotna displazija v eni, lahko pa v več vrstah celic v kostnem mozgu, kar se odraža s citopenijo ali citopenijami v krvi. MDS so redke bolezni z incidenco 3–5 na 100.000 prebivalcev, v starosti pa lahko incidenca poraste nad 20 primerov bolezni na 100.000 prebivalcev. Praviloma se pojavljajo pri starejših z mediano starosti približno 70 let. Bolezen je pogostejša pri moških.<sup>1,2</sup> MDS po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) razdelimo v skupine: refraktarna citopenija z enovrstno displazijo (RA), refraktarna anemija s prstanastimi sideroblasti (RAPS), refraktarna citopenija z večvrstno displazijo (RCMD), refraktarna anemija s prebitkom blastov tipa 1 in tipa 2 (RAPB-1, RAPB-2) ter nerazvrščeni MDS in MDS z delecijo 5q.<sup>3,4</sup> V primerih, ko merila SZO za diagnozo niso izpolnjena, dlje pa ugotavljamo citopenije, lahko zaključimo, da gre za idiopatsko citopenijo nedoločenega pomena (ICNP). Da bi ugotovili MDS, opravljamo več preiskav, med katerimi so ključni krvna slika z diferencialno krvno sliko, citološki pregled kostnega mozga in citogenetska preiskava celic kostnega mozga. Dodatne laboratorijske preiskave (biokemijske preiskave, feritin, eritropoetin) pripomorejo k lažjemu vodenju zdravljenja.<sup>3</sup> Bolnike razvrstimo v prognostične skupine po mednarodnem sistemu točkovanja za oceno poteka bolezni ali sistemu točkovanja SZO za oceno poteka bolezni.<sup>5,6</sup> Bolnike

z majhnim ali srednje majhnim tveganjem ob kliničnih težavah zdravimo z ravnimi dejavniki in s transfuzijami krvi, lahko v kombinaciji s kelatorjem.<sup>7,8</sup> MDS z delecijo 5q lahko zdravimo z lenalidomidom.<sup>9</sup> Bolnike s srednje velikim ali velikim tveganjem zdravimo z azacitidinom ali s citostatiki.<sup>10,11</sup> V redkih primerih, ko gre za hipoplastični MDS, zdravimo z imunosupresivnimi zdravili.<sup>12</sup> Pri nekaterih bolnikih lahko zdravimo z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC), ki daje možnost ozdravitve.<sup>13-15</sup>

MDS so heterogena skupina bolezni, ki zahtevajo poglobljeno diagnosticiranje in različne pristope k zdravljenju. Leta 2008 smo dobili prenovljeno razvrstitev SZO na področju hematoloških bolezni. Prišlo je tudi do občutnih sprememb na področju razvrščanja MDS. Do sedaj v naši ustanovi bolnikov z MDS še nismo sistematično analizirali. V zadnjem obdobju imamo za njihovo zdravljenje na razpolago tudi novo zdravilo, azacitidin, ki pomembno podaljša preživetje bolnikov z velikim tveganjem. Iz omenjenih razlogov smo se odločili za analizo bolnikov v štiriletnem obdobju na KO za hematologijo, UKC Ljubljana.

## Metode

Za pridobitev podatkov smo uporabili računalniško bazo podatkov programa Hipokrat (List d.o.o.) Za iskanje bolnikov po diagnozah smo uporabili ključne besede po razvrstitvi SZO. Pri bolnikih s seznama smo nato sistematično preverili, ali ustrezajo di-

agnostičnim merilom ter ugotavljali druge lastnosti in načine vodenja v naši ustanovi. Preživetje smo ocenjevali in primerjali z metodo po Kaplan-Meierju.

## Rezultati

Z iskanjem po zbirki podatkov smo dobili 141 bolnikov z diagnozo MDS ali podvrsto diagnoze MDS. Od teh je po preverjanju merilom SZO za MDS ustrezalo 111 bolnikov. Njihove lastnosti prikazujemo v Tabeli 1. Pri 92 (82,9 %) bolnikih smo lahko napravili revizijo diagnoze. Razvrstitev po SZO prikazujemo v Tabeli 1. Ob tem smo ugotovili še bolnike z ICNP 5 (4,5 %), s sekundarnim MDS 2 (1,8 %) in s hipoplastičnim MDS 1 (0,9 %). Ob ugotovitvi MDS smo pri bolnikih ugotavljali morebitno prisotnost citopenije v krvni sliki in druge laboratorijske spremembe (Tabela 1).

Citogenetsko preiskavo smo opravili pri 43 (38,7 %) bolnikih. Od tega smo jo samo pri 19 (17,1 %) bolnikih opravili ob ugotovitvi bolezni oz. do treh mesecev od ugotovitve. Rezultati citogenetskih preiskav prikazujemo v Tabeli 2. V obdobju sledenja bolnikov 1,53 let (0,38–9,0) je pri šestih (5,4 %) bolezen napredovala v akutno mieloično levkemijo (AML), pri dveh (1,8 %) v RAPB-1, pri enem (0,9 %) v hipoplastični MDS, pri enem (0,9 %) bolniku je prišlo do spremembe v MDS/MPS in pri enem (0,9 %) do paroksizmalne nočne hemoglobinurije. V obdobju spremljanja smo pri 21 (18,9 %) bolnikih ugotovili pomembno okužbo, ki je zahtevala posredovanje hematologa ali osebnega zdravnika. Najpogostejše so bile okužbe dihal. Pri 13 (11,7 %) bolnikih je prišlo do pomembne krvavitve, ki je zahtevala oskrbo v bolnišnici. Najpogosteje smo ugotavljali krvavitve iz prebavil in epistakse. V štiriletnem obdobju smo v hematološki ambulanti prenehali spremljati 43 (37,7 %) bolnikov. Za 10 (9,0 %) dodatnih bolnikov imamo podatek, da so umrli. Najpogostejši vzrok smrti je bila sepsa pri 6 (5,4 %) bolnikih, preostali pa so umrli zaradi pljučnice, pljučne aspergiloze, oportunistične okužbe in srčnega popuščanja. Pri 58 (52,3 %) bolnikih smo ugotovili tolikšno stopnjo anemije, da je zahtevala zdravljenje; zdravili smo jih z epoetini ali s

transfuzijami. Za pričetek zdravljenja smo se odločili pri mediani vrednosti hemoglobina 91 g/L (47–115). Od vseh bolnikov, zdravljenih z epoetini, je 21 (18,9 %) bolnikov prejelo darbepoetin, epoetin beta 12 (10,8 %) bolnikov, epoetin alfa šest (5,4 %) bolnikov, kombinacijo več epoetinov pa je prejelo sedem (6,3 %) bolnikov. Pri štirih (3,6 %) bolnikih smo uporabljali nižje odmerke epoetina, kot je značilno za MDS. Pri bolnikih, ki so prejeli transfuzije pogosteje, smo pri osmih (7,2 %) izvajali kelacijo z deferasiroksom. Pri 21 (18,9 %) bolnikih z velikim tveganjem smo se odločili za zdravljenje s citostatiki. Pri prvem zdravljenju smo zdravili z azacitidinom 13 (11,7 %) bolnikov, z daunorubicinom in s citozinarabinozidom (DA) pri šestih (5,4 %) bolnikih, z decitabinom in melfalanom po enega bolnika (0,9 %) (skupaj 21 (18,9 %) bolnikov). Za drugo zdravljenje smo se odločili pri štirih (3,6 %) bolnikih: DA, po protokolu FLAG-I, z alogensko PKMC in s tiogvaninom. Kot tretji način zdravljenja smo pri enem (0,9 %) bolniku uporabili alogensko PKMC, pri treh (2,7 %) pa nizke odmerke citozinarabinozida. Četrto zdravljenje smo opravili samo pri enem (0,9 %) bolniku: FLAG-I. Po analizi podatkov pri bolnikih nismo ugotovili razlike v preživetju glede na diagnozo (Slika 1). Po razvrstitvi bolnikov v skupine z majhnim tveganjem (majhno in srednje majhno tveganje po IPSS) in v skupino z velikim tveganjem (srednje veliko in veliko tveganje po IPSS) ugotavljamo statistično pomembno daljše preživetje bolnikov z nizkim tveganjem ( $p = 0,0167$ ) (Slika 2).

## Razpravljanje

V prispevku opisujemo lastnosti bolnikov z MDS v obdobju 2008–2012 na KO za hematologijo UKC Ljubljana. Ob iskanju v podatkovni zbirki po ključnih diagnozah MDS glede na razvrstitev SZO iz leta 2008 smo našli 141 bolnikov z MDS. Ob upoštevanju meril za ugotovitev bolezni pa smo MDS potrdili pri 111 bolnikih. Razlika v številu je posledica več razlogov. Bolniki najpogosteje niso imeli opravljenih vseh preiskav za ugotovitev bolezni; med njimi je ključna punkcija kostnega mozga. Diagnozo so pri

njih postavili posredno na podlagi kliničnega poteka bolezni, spremljanja krvne slike in izključitve drugih bolezni. Pri delu bolnikov se je v času obravnave izkazalo, da ne gre za MDS, ampak eno od drugih hematoloških stanj, kot so ne-Hodgkinov limfom, diseminirani plazmocitom, megaloblastna anemija in druga stanja. Pri 111 bolnikih, ki so izpolnjevali merila, ugotovljamo mediano starosti, ki je večja kot v poročilih drugih

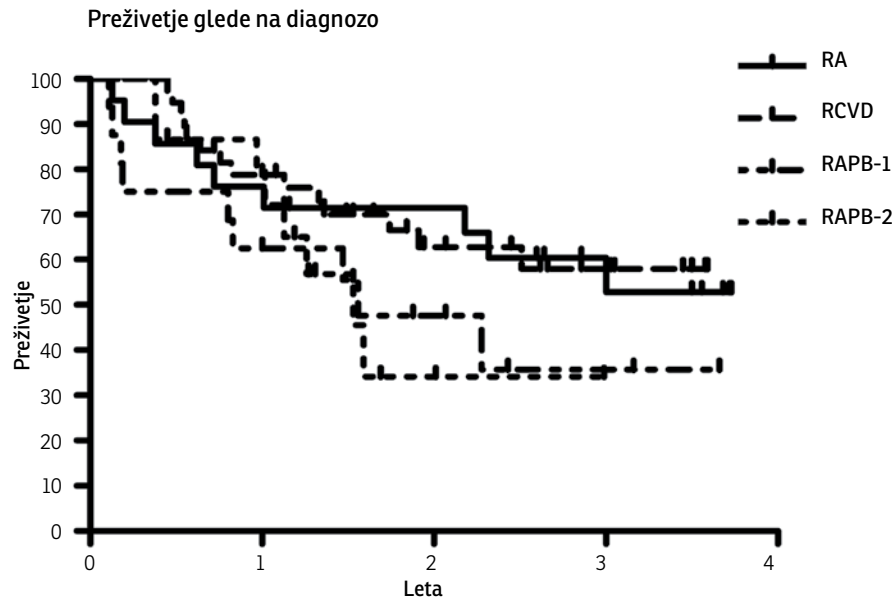
registrov. Razmerje moških proti ženskam je primerljivo.<sup>2</sup> Zaradi večje starosti naših bolnikov smo pri precejšnjem deležu bolnikov ugotovili številne pridružene kronične bolezni, največ srčno-žilnih bolezni in ledvičnega popuščanja.

Večino citoloških pregledov kostnega mozga sta v naši ustanovi opravila izkušena citologa. Pri pregledovanju ne opravljamo mielograma. Oceno števila displazije celic-

**Tabela 1:** Lastnosti bolnikov z MDS.

Demografski podatki		
	število bolnikov	111 (100 %)
	moški	61 (55 %)
	ženske	50 (45 %)
	starost (let)	74,56 (14,44–91,33)
	sledenje (let)	1,53 (0,38–9,06)
	pridružene bolezni	88 (79 %)
	pomembna okužba med spremljanjem	21 (18,9 %)
	pomembna krvavitev med spremljanjem	13 (11,7 %)
Diagnoza		
	RA+RT	24 (21,6 %)
	RAPS	1 (0,9 %)
	RCVD	40 (36 %)
	RAPB-1	17 (15,3 %)
	RABP-2	18 (16,2 %)
	MDS-NK	3 (2,7 %)
	sindrom del(5q)	2 (1,8 %)
Laboratorijski izvidi ob postavitvi diagnoze		
	levkociti ( $\times 10^9/L$ )	4,2 (0,8–11,8)
	nevtrofilni granulociti ( $\times 10^9/L$ )	2,7 (0,1–9,3)
	hemoglobin (g/L)	Hb 103 (57–154)
	trombociti ( $\times 10^9/L$ )	T 127 (71–129)
	kreatinin (mM)	85 (32–257)
	eritropoetin (n = 11) (IU)	(n = 11) = 24,55 (1,1–294)
	feritin (mg/L)	164 (11–16550)
Zdravljenje		
	epoetin ali transfuzija	58 (52,3 %)
	citostatsko zdravljenje	21 (18,9 %)
	imunosupresivno zdravljenje	6 (5,4 %)

**Slika 1:** Preživetvene krivulje bolnikov glede na izbrane diagnoze.



nih vrst smo ob reviziji opravili na podlagi semikvantitativne ocene glede na opis deleža displastičnih sprememb. Na ta način smo lahko natančneje opredelili 92 (82,9 %) bolnikov. Pri veliki večini je šlo samo za natančnejšo opredelitev v smislu RA v RCVD ali RAPB v RAPB 1 ali RAPB 2. Glede na to v naši populaciji izstopa večji delež bolnikov z RCVD,<sup>16</sup> kar je najverjetneje posledica že omenjenega semikvantitativnega določanja deleža displastičnih celic, ki je kljub temu primerljiv z novejšimi poročili. Preiskave barvanja kostnega mozga na železo ob sumu na MDS standardno ne naročamo, čeprav je nujna za opredelitev bolezni. To pojasnjuje samo en ugotovljen primer RAPS. V prihodnje bi bilo smiselno, da ob napatni diagnozi MDS ob standardnemu barvanju kostnega mozga dodamo barvanje na železo.

Citogenetsko preiskavo pri MDS v naši ustanovi rutinsko opravljamo zadnja tri leta. Kariotip smo določili pri 38,7 % bolnikov (Tabela 2), od tega pri 17,1 % v treh mesecih od prvega pregleda. 47 bolnikov, pri katerih smo opravili citogenetsko preiskavo, smo glede na napovedni pomen razdelili v pet skupin.<sup>16</sup> Kljub majhnemu številu se delež bolnikov v največji prognostično ugodni skupini zelo dobro sklada z navedbami literature. Nekoliko večji je delež bolnikov z vmesnim in zelo neugodnim napovednim pomenom. To gre pripisati dejstvu, da citogenetsko preiskavo pri nas izvajamo ob poslabšanju bolezni in ne ob postavitvi diagnoze.

Vendar je število proučenih primerov premajhno za temeljito analizo slovenske populacije. Lahko rečemo, da smo najpogosteje našli tiste kromosomske preureditve, ki jih tudi navajajo v literaturi.<sup>16</sup> Pri podskupini bolnikov, pri kateri smo kariotip določili v treh mesecih od ugotovitve bolezni, smo lahko ocenili potek bolezni po IPSS. Razdelitev bolnikov v dve skupini, tj. z majhnim in majhnim srednjim tveganjem ter velikim srednjim in velikim tveganjem, nam omogoči razdelitev v dve uravnoteženi skupini, ki sta ustrezni za statistično obdelavo. Razlika v preživetju med skupinama je statistično značilno različna, kar je pričakovano. Pred kratkim smo dobili predlog za posodobitev sistema ocenjevanja poteka bolezni (R-IPSS), ki bolnike razvršča v več skupin in bolj poudarja ugotovljene citogenetske spremembe. Te so se izkazale kot podcenjene pri napovedovanju poteka bolezni v starejših sistemih, npr. IPSS in razvrstitvi po SZO. V prihodnosti bomo tako lahko preizkusili in primerjali njihovo klinično uporabnost.<sup>17</sup> Pri preostalih 21,6 % bolnikih smo kariotip določili ob napredovanju bolezni ali ob pričetu zdravljenja, najpogosteje z azacitidinom. Glede na to, da kariotip, če je izhodiščno normalen, ohranja napovedno vrednost kadar koli v poteku bolezni, je ponavljanje preiskave ob spremenjenem poteku vseeno smiselno.

Pri drugih laboratorijskih izvidih ob postavitvi diagnoze ugotavljamo bicitopenijo,



anemijo in trombopenijo. Število nevtrofilcev je glede na podatke drugih registrov nekoliko večje, sicer pa vsi ob postavitvi diagnoze ugotavljajo citopenijo.<sup>16</sup> Mediana vrednost feritina je visoka glede na normalne vrednosti, kar je najverjetneje posledica predhodnih transfuzij pred ugotovitvijo bolezni. Zelo visoke vrednosti so posledica stanja ob okužbah, najpogosteje sepsi. Eritropoetin smo določili samo pri 10 % bolnikov ob postavitvi diagnoze. Zagotovo pa smo ga določali pred pričetkom zdravljenja z epoetini.

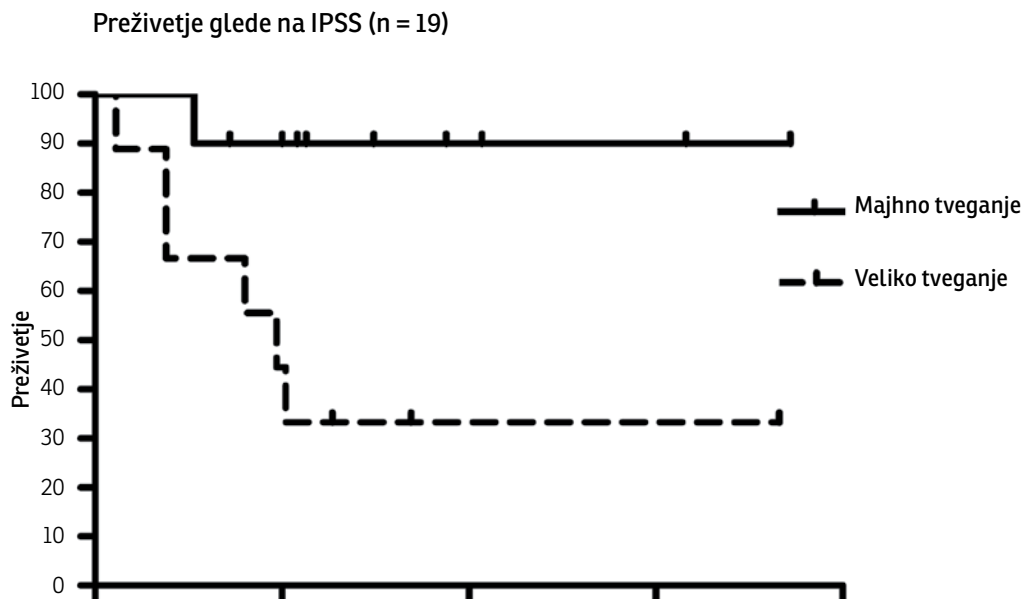
Bolnike z MDS zdravimo glede na oceno poteka bolezni in glede na klinične težave.<sup>3</sup> Največ bolnikov smo zdravili podporno s transfuzijami in z epoetini. Mediana vrednost hemoglobina 91 g/l nas uvršča v skupino, ki se odloča za zdravljenje pri višjih vrednostih hemoglobina.<sup>18</sup> Med izbranimi epoteini je bil na prvem mestu darbepoetin alfa. Njegova izbira je najverjetneje posledica udobnega dajanja vsake tri tedne, morda pa tudi njegove večje učinkovitosti.<sup>19</sup> Od epoetinov, s katerimi zdravimo v tedenskih presledkih, smo najpogosteje uporabljali epoetin beta. Del bolnikov je prejemal kom-

binirano zdravljenje. Največkrat se odločamo za epoetin z dajanjem v tedenskih presledkih, ki ga ob neuspešnosti zamenjamo z darbepoetinom alfa. Deferasirox je danes standard pri kelaciji ob pogostih transfuzijah. Po naših izkušnjah ima veliko primer- nih bolnikov za ta način zdravljenja oslablje- no delovanje ledvic, ki onemogoča kelacijo. Pogosto bolniki zdravilo tudi težje prenašajo zaradi stranskih učinkov.<sup>8</sup> Pri bolnikih z velikim srednjim in velikim tveganjem smo se pri zdravljenju najpogosteje v prvi vrsti odločali za hipometilirajoča zdravila, zlasti za azacitidin. Azacitidin se je v zadnjem obdobju izkazal kot učinkovit način zdravljenja pri bolnikih, ki niso sposobni za intenzivno zdravljenje in pomembno podaljša preživetje za več kot leto dni.<sup>10,20</sup> Enega bolnika smo zdravili s podobnim zdravilom iz skupine, z decitabinom. Posamezni bolniki, ki so bili sposobni intenzivnega citostatskega zdravljenja, so prejeli zdravljenje po protokolu za AML. Od primarno zdravljenih bolnikov so bili ob napredovanju ali odpornosti samo štirje sposobni za drugi red zdravljenja, kar odraža starost populacije, neugodni potek bolezni in pomanjkanje več učinko-

**Tabela 2:** Kariotip pri bolnikih z MDS.

		število bolnikov (%)	navedba literature (Schanz et al.) (%)
zelo ugodna	skupaj	2 (4,3)	2,9
	del(11q)	1	
	-Y	1	
ugodna	skupaj	30 (63,9)	65,7
	normalen*	27	
	del(5q) izolirano	2	
	del(20q)	1	
vmesna	skupaj	5 (10,6)	19,2
	8	2	
	19	1	
	ostalo	2	
neugodna	skupaj	4 (8,5)	5,4
	-7*	2	
	3 spremembe	2	
zelo neugodna	>3 spremembe	6 (12,8)	6,8

**Slika 2:** Preživetje bolnikov z majhnim tveganjem (majhno in srednje majhno tveganje po IPSS) in v skupino z velikim tveganjem (srednje veliko in, veliko tveganje po IPSS).



vitih zdravil za zdravljenje MDS. Pri bolnikih, pri katerih smo ugotovili hipoplastični MDS, smo se odločili za zdravljenje z imunosupresivnim zdravljenjem po protokolu AA-EBMT, s katerim imamo največ izkušenj. Redkeje smo uporabljali kortikosteroide in ciklosporin posebej ali v kombinaciji, predvsem pri bolnikih s slabšim splošnim stanjem.

V času spremljanja celotne populacije bolnikov smo najpogosteje ugotovili napredovanje do AML, kar je pri MDS pričakovano. Bolniki z MDS so ogroženi tudi zaradi pogostih okužb in krvavitav.<sup>21</sup> V naši skupini sta bila najpogostejša razloga za smrt sepsa ali okužba v 90 % primerov, v enem primeru je šlo za srčno popuščanje. 18,9 % bolnikov je imelo v času spremljanja pomembno okužbo. Pri bolnikih z majhnim številom nevtrofilnih granulocitov je zato smiselna pozornost in preprečevanje okužb z antibiotiki ali z granulocitnim rastnim faktorjem. Drugi razlog za obolevnost in smrtnost so krvavitve, ki smo jih opisali kot pomembne pri 11,7 % bolnikov. Tudi tu lahko izvajamo preprečevanje s traneksamsko kislino, s transfuzijami trombocitov in z navodili o izogibanju zdravilom, ki poslabšajo hemostazo.<sup>3</sup> Uporaba agonistov trombopoetina, ki so v začetku kazali obetavne rezultate, zaenkrat ni indicirana.<sup>22</sup> Podatki raziskav kažejo na možnost hitrejšega napredovanja MDS ob njihovi uporabi. V času štiriletnega spremljanja smo v naši ambulanti prenehali

voditi 38,7 % bolnikov. Vzroka ne poznamo, dejavno jih nismo preverili. Verjetnost je, da bolnikov brez težav ne spremljamo in jih vodijo v drugih ustanovah, pri napredovalih stanjih MDS pa verjetno pride do smrtnega zapleta.

## Zaključki

MDS je relativno redka bolezen in se pojavlja pri starejših. Od leta 2008 diagnozo postavljamo po novi razvrstitvi SZO. Za natančno diagnosticiranje je ob sumu na bolezen potrebna ustrezna obravnava z določitvijo vseh preiskav, ki MDS natančno opredeljujejo in napovedujejo potek. V prvi vrsti sta punkcija kostnega mozga s citogenetsko preiskavo. Pri ustreznih bolnikih lahko izvajamo zdravljenje z azacitidinom, ki pomembno podaljša preživetje bolnikov z velikim srednjim in velikim tveganjem. Podatke bolnikov MDS v Sloveniji bi bilo smiselno redno vnašati v register, ki bi omogočal ugotavljanje lastnosti bolnikov z MDS v državi.

## Literatura

1. Andoljšek D. *Interna Medicina*. 2011.
2. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109(8): 1536–42.
3. Mlakar U. Smernice za odkrivanje in zdravljenje mielodisplastičnih sindromov pri odraslih. *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 455–64.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30; 114(5): 937–51.
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 Mar 15; 89(6): 2079–88.
6. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10; 25(23): 3503–10.
7. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008 Jan 15; 111(2): 574–82.
8. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008 Feb; 80(2): 168–76.
9. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5; 355(14): 1456–65.
10. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar; 10(3): 223–32.
11. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2006 Mar 1; 106(5): 1099–109.
12. Killick SB, Mufti G, Cavenagh JD, Mijovic A, Peacock JL, Gordon-Smith EC, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol*. 2003 Feb; 120(4): 679–84.
13. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002 Mar 15; 99(6): 1943–51.
14. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, Anasetti C, Doney KC, Hansen JA, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002 Aug 15; 100(4): 1201–7.
15. Sierra J, Perez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002 Sep 15; 100(6): 1997–2004.
16. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J, et al. New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived From an International Database Merge. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10; 30(8): 820–9.
17. Greenberg P, HT, J. Schanz, F. Sole, J.M. Bennett, G. Garcia-Manero, A. Levis, L. Malcovati, M. Cazzola, G. Sanz, J. Cermak, C. Fonatsch, M. LeBeau, M. Slovak, O. Krieger, M. Luebbert, S. Magalhaes, Y. Miyazaki, M. Pfeilstocker, M. Sekeres, J. Maciejewski, R. Stauder, S. Tauro, A. van de Loosdrecht, U. Germing, P. Fenaux, D. Haase. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), developed by the International Prognostic Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM). *Leukemia Research*. 2011; The 11th international symposium on myelodysplastic syndromes: Abstract 274.
18. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010 Nov 18; 116(20): 4045–59.
19. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernandez-Lago C, Castro M, Mayans JR, Gonzalez-Porrás JR, et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. *Curr Med Res Opin*. 2011 May; 27(5): 951–60.
20. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1; 28(4): 562–9.
21. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010 May 1; 116(9): 2174–9.
22. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, Paquette RL, Wang ES, Gahrilove JL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood*. 2010 Oct 28; 116(17): 3163–70.