

Ταξινόμηση των ΜΔΣ: Θα σταματήσει κάποτε η συνεχής αναθεώρησή της ή όχι;

Ιωάννης Κοτσιανίδης, Ευαγγελία Νάκου, Παρασκευή Μιλτιάδη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Περισσότερο από τριάντα έτη μετά την πρώτη προσπάθεια ταξινόμησής τους τα Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) παραμένουν οντότητες δυσκατανόητες και πολύπλοκες. Αυτό δεν οφείλεται μόνο στην αδιευκρίνιστη παθοβιολογία τους, αλλά και στη σημαντική ετερογένεια των ασθενών και των συννοσηροτήτων που κατά κανόνα τους συνοδεύουν. Λόγω των παραπάνω, εκτός των διαγνωστικών ταξινομήσεων, έχουν αναπτυχθεί διάφορα προγνωστικά συστήματα βασισμένα κυρίως σε κλικοεργαστηριακά ευρήματα και ιστοπαθολογικά κριτήρια, ενώ ο καρυότυπος αποτελεί προς το παρόν τη μόνη βιολογική πληροφορία που έχει ενσωματωθεί. Ωστόσο, τα δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα προγνωστικά συστήματα, το IPSS και το WPSS, καθώς και η ταξινόμηση της WHO διαστρωματώνουν τους ασθενείς δίνοντας ιδιαίτερη αξία σε παραμέτρους υποκειμενικές και με σαθρή βιολογική βάση, όπως το ποσοστό των βλαστών, τις δυσπλασίες των κυτταρικών σειρών και τον αριθμό των κυτταροπενιών, οι οποίες ορίζονται μέσω στατιστικών μοντέλων και συνεπώς δεν αντανακλούν τον πραγματικό κίνδυνο σε κλινικό επίπεδο. Επιπλέον, δύο πρόσφατοι παράγοντες έρχονται να καταστήσουν επιτακτική την ανάγκη αναθεώρησης των παλαιών προγνωστικών ταξινομήσεων. Ο πρώτος είναι η ανεύρεση νέων γενετικών και επιγενετικών διαταραχών με πιθανή προγνωστική σημασία. Ο δεύτερος παράγοντας είναι η ανάπτυξη νεότερων στοχευουσών θεραπειών βασισμένων στη παθοβιολογία των ΜΔΣ, που για πρώτη φορά δίνουν τη δυνατότητα της, έστω προσωρινής, τροποποίησης της φυσικής πορείας της νόσου. Τόσο λοιπόν η ενσωμάτωση των καινούριων μοριακών δεδομένων, όσο και η ανακάλυψη προγνωστικών βιοδεικτών απάντησης στους νέους φαρμακευτικούς παράγοντες αποτελούν τις κύριες προκλήσεις στο σχεδιασμό των μελλοντικών συστημάτων κατηγοριοποίησης των ΜΔΣ. Στην παρούσα ανασκόπηση θα επιχειρηθεί η κριτική αποτίμηση των τρέχοντων προγνωστικών μοντέλων και των αναδυόμενων βιολογικών δεδομένων με δυναμική προγνωστική αξία.

Haema 2011; 2(2): 144-152 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περίφημη φράση «*αρχή παιδείσεως η των ονομάτων επίσκεψις*», που αποδίδεται στον κυνικό φιλόσοφο Αντισθένη (Αθήνα, 444-366 π.Χ.) συνοψίζει με τον πιο χαρακτηριστικό τρόπο την αναγκαιότητα της ταξινόμησης και της κατηγοριοποίησης στην επιστήμη. Καθώς όμως τα συστήματα ταξινόμησης αποτελούν ουσιαστικά τεχνητές δομές, που προσπαθούν να απλουστεύσουν πολύπλοκες και συχνά όχι πλήρως κατανοητές φυσικές οντότητες¹, παρουσιάζουν αναπόφευκτα εγγενείς αδυνα-

μίες, όπως αμφισημία, περιορισμένο εύρος, κίνδυνο μονοδρόμησης της επιστημονικής σκέψης και προϊδεασμό. Ειδικότερα στην Αιματολογία, το πεδίο της ταξινόμησης των μυελικών νοσημάτων εμφανίζει όλες τις παραπάνω ατέλειες, καθώς η μοριακή παθογένεση των πρώτων παραμένει εν πολλοίς άγνωστη, ενώ η ολοένα αυξανόμενη συσσώρευση βιολογικών πληροφοριών δημιουργεί ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο σκηνικό. Πάνω από τριάντα χρόνια έχουν περάσει από την πρώτη προσπάθεια κατηγοριοποίησης των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (ΜΔΣ), αλλά τόσο η βιολογική, όσο και η κλινική συμπεριφορά αυτής της ετερογενούς νόσου της αιμοποίησης εξακολουθεί να προβληματίζει κλινικούς γιατρούς και ερευνητές. Τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα και προγνωστικά συστήματα φαντάζουν εξίσου ανεπαρκή για την ακριβή διαστρωμά-

Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Ιωάννης Κοτσιανίδης, Δραγάνα, Αλεξανδρούπολη, 68100, e-mail: ikotsian@med.duth.gr, jankots@yahoo.gr

Πίνακας 1. FAB ταξινόμηση (1982)

Υπότυπος	Βλάστες μυελού	Βλάστες αίματος	Σιδηροβλάστες	Μονοκύτταρα
RA	<5%	<1%	<15%	<1 × 10 ⁹ /l
RARS	<5%	<1%	>15%	<1 × 10 ⁹ /l
RAEB	5-20%	<5%	+/-	<1 × 10 ⁹ /l
CMML	0-20%	<5%	+/-	>1 × 10 ⁹ /l
RAEB-t	21-29%	<30%	+/-	<1 × 10 ⁹ /l
ΟΜΛ	≥30%	≥30%	+/-	

AML after a well-established phase of MDS is classified as MDS-AML

Πίνακας 2. WHO ταξινόμηση των ΜΔΣ (2008)

Νόσος	Περιφερικό αίμα	Μυελός
Ανθεκτική κυτταροπενία με μονογραμμική δυσπλασία (RCUD) Ανθεκτική αναιμία (RA) Ανθεκτική ουδετεροπενία (RN) Ανθεκτική θρομβοπενία (RT)	Μία ή δύο κυτταροπενίες Όχι ή σπάνιοι βλάστες (<1%)	Μονογραμμική δυσπλασία; Δυσπλασία στο ≥10% των κυττάρων Βλάστες <5% Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες <15%
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)	Αναιμία Όχι βλάστες	Δυσπλασία ερυθράς σειράς μόνο Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ≥15%
Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (RCMD)	Κυτταροπενίες Όχι ή σπάνιοι βλάστες (<1%) Όχι ραβδία Auer Μονοκύτταρα <1×10 ⁹ /l	Δυσπλασία στο ≥10% των κυττάρων δύο ή περισσότερων μυελικών σειρών Βλάστες <5% Όχι ραβδία Auer Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες ±15%
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-1 (RAEB-1)	Κυτταροπενίες Βλάστες <5% Όχι ραβδία Auer Μονοκύτταρα <1×10 ⁹ /l	Μονογραμμική ή πολυγραμμική δυσπλασία Βλάστες 5-9% Όχι ραβδία Auer
Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών-2(RAEB-2)	Κυτταροπενίες Βλάστες 5-19% Ραβδία Auer ± Μονοκύτταρα <1×10 ⁹ /l	Μονογραμμική ή πολυγραμμική δυσπλασία Βλάστες 10-19% Ραβδία Auer ±
Αταξινόμητο ΜΔΣ (MDS-U)	Κυτταροπενίες Βλάστες ≤1%	α) Δυσπλασία στο <10% των κυττάρων, αλλά τυπική κυτταρογενετική ανωμαλία β) RCUD/RCMD με 1% βλάστες στο περιφερικό αίμα γ) RCUD με παγκυτταροπενία
ΜΔΣ σχετιζόμενο με μεμονωμένη ανωμαλία del(5q)	Αναιμία Φυσιολογικά ή αυξημένα αιμοπετάλια Όχι ή σπάνιοι βλάστες (<1%)	Φυσιολογικά ή αυξημένα μεγακαρουκύτταρα με υπολοβιωμένους πυρήνες Βλάστες <5% Μεμονωμένη κυτταρογενετική ανωμαλία del(5q) Όχι ραβδία Auer

τωση των ασθενών σε κλινικές μελέτες, αλλά και για την εξατομίκευση των θεραπευτικών προσεγγίσεων, ενώ υποβαθμίζουν τον ρόλο των βιολογικών πληροφοριών, που αντικατοπτρίζουν επακριβέστερα την παθοφυσιολογία και συνεπώς την κλινική συμπεριφορά των ΜΔΣ. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στις ανεπτυγμένες κοινωνίες και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών σκευασμάτων με σημαντική δραστηριότητα στα ΜΔΣ, όπως π.χ. η αζακυτιδίνη και η λεναλιδομίδη, κάνει επιτακτική την ανάγκη νέων συστημάτων που να προβλέπουν όχι μόνο την ολική επιβίωση και το χρόνο εξέλιξης σε λευχαιμία, αλλά και την απάντηση στη θεραπεία. Επίσης, η χρόνια πορεία των ΜΔΣ, καθιστά απαραίτητη μια «δυναμική» ταξινόμηση που δεν θα βασίζεται απλά σε στατικές παραμέτρους της αρχικής διάγνωσης, αλλά θα ανιχνεύει και θα ενσωματώνει έγκαιρα κλινικές, εργαστηριακές και κλινικές μεταβολές στους ασθενείς με ΜΔΣ.

FAB ΚΑΙ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΕΙΣ

Η πρώτη περιγραφή ασθενούς με ΜΔΣ έγινε πιθανώς από τον Γερμανό γιατρό Leube, που χρησιμοποίησε τον όρο “λευκαναμία”². Σχεδόν 70 έτη μετά επιχειρήθηκε η πρώτη ταξινόμηση των ΜΔΣ και εγκαταλείφθηκε ο όρος «προλευχαιμία», καθώς η διεθνής ιατρική κοινότητα αντιλήφθηκε πως τα ΜΔΣ δεν εξελίσσονται πάντα σε οξεία λευχαιμία. Η πρώτη FAB (French-American-British) ταξινόμηση το 1976 βασιζόταν αποκλειστικά σε μορφολογικά κριτήρια και διέκρινε δύο αδρές “δυσμυελοποιητικές” μορφές του συνδρόμου³, ενώ το 1982 η αναθεώρηση της από την ίδια ομάδα κατέληξε σε 5 υποκατηγορίες των ΜΔΣ⁴ (πίνακας 1). Επί 2 δεκαετίες η FAB ταξινόμηση παρέμεινε ως κοινή γλώσσα συνεννόησης των κλινικών γιατρών. Ωστόσο, η προοδευτική συγκέντρωση κλινικών και βιολογικών πληροφοριών και η συνειδητοποίηση της ευρείας ετερογένειας των ΜΔΣ, οδήγησαν στη δημιουργία της WHO ταξινόμησης⁵, η οποία πρόσφατα αναθεωρήθηκε⁶ (πίνακας 2) και δίνει έμφαση στη δυσπλασία, ορίζει το 5q- σύνδρομο ως ξεχωριστή οντότητα και ελαττώνει το επίπεδο των βλαστών για τη διάγνωση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) εξαλείφοντας την κατηγορία RAEB-t. Επιπλέον, αιμοποιητικά νοσήματα με μικτά χαρακτηριστικά μυελοδυσπλασίας/μυελοϋπερπλασίας (ΜΔΣ/ΜΥΝ) ταξινομήθηκαν σε ξεχωριστή κατηγορία (πίνακας 3). Παρά όμως τις όποιες προσθήκες, η προγνωστική αξία της WHO ταξινόμησης παραμένει μικρή, ενώ εξακολουθεί να βασίζεται σε αυθαίρετα κριτήρια, όπως η δυσπλασία, τα ποσοστά κυτταρικών υποπληθυσμών και οι ορισμοί των κυτταροπενιών. Στον αντίποδα, προοπτική αξιολόγηση της WHO ταξινόμησης σε μεγάλο αριθμό ασθενών συμπέρανε πως παρέχει χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά τη προγνωστική διαστρωμάτωση και τον χειρισμό των ασθενών με ΜΔΣ, ιδιαίτερα αν συνδυασθεί

με την κυτταρογενετική⁷.

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (IPSS)

Όπως αναφέρθηκε η ταξινόμηση των ΜΔΣ έχει μικρή χρησιμότητα στην πρόγνωση και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των ασθενών με ΜΔΣ, καθώς η πορεία της νόσου μπορεί να είναι εξαιρετικά ετερογενής ακόμη και ανάμεσα σε ασθενείς της ίδιας υποομάδας. Σε μια προσπάθεια επίτευξης ομοφωνίας και προτυποποίησης των τότε διαθέσιμων προγνωστικών συστημάτων το 1997 επτά διεθνείς ομάδες δημιούργησαν το IPSS, που βασίζεται στην αξιολόγηση τριών παραμέτρων: του καρυότυπου, του αριθμού των βλαστών στον μυελό των οστών και του αριθμού των κυτταροπενιών⁸ (πίνακας 4), ενώ η ηλικία των ασθενών (< ή > 60 ετών) χρησιμοποιείται ως τέταρτη παράμετρος, με προγνωστική αξία όμως μόνο για την ολική επιβίωση και όχι για το χρόνο εξέλιξης σε ΟΜΛ.

Αν και το IPSS αποτέλεσε ορόσημο στη μελέτη των ΜΔΣ, από νωρίς έγινε αντιληπτό πως τα πρώιμα στάδια ΜΔΣ (χαμηλό-ενδιάμεσο 1), συμπεριλαμβάνουν οντότητες με σημαντικές αποκλίσεις όσον αφορά στην ολική επιβίωση και εξέλιξη σε ΟΜΛ, γεγονός που γίνεται άμεσα ορατό και από την ποικιλοπλοκότητα των θεραπευτικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς αυτών των σταδίων. Επιπλέον το IPSS εμφανίζει σωρεία άλλων μειονεκτημάτων, όπως η υποτίμηση του βάθους και της κλινικής σημασίας των κυτταροπενιών, ο αποκλεισμός των ασθενών με «παραγωγική» χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (ΧΜΜΛ) και δευτεροπαθές ΜΔΣ, δύο ιδιαίτερα συχνών οντοτήτων, και η αδυναμία πρόγνωσης της κλινικής πορείας ενός ασθενούς σε μία δεδομένη χρονική στιγμή. Επιπρόσθετα, υποτιμάται η προγνωστική αξία της αναιμίας και των αναγκών σε μεταγγίσεις, δε λαμβάνονται υπόψη οι συννοσηρότητες, ενώ υπερτιμάται η προγνωστική δύναμη του ποσοστού των βλαστών, έναντι της κυτταρογενετικής, παρά τα αντίθετα ερευνητικά δεδομένα⁹.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΟ ΣΤΗΝ WHO ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ (WPSS)

Το WPSS προέκυψε το 2007 μετά από συνεργασία της γερμανικής και ιταλικής ομάδας, προκειμένου να παρακαμφθούν οι εμφανείς αδυναμίες του IPSS¹⁰. Η χρήση των γνώριμων οντοτήτων της WHO ταξινόμησης το καθιστά φιλικό και άμεσα κατανοητό από τον κλινικό γιατρό, ενώ οι ανάγκες για μεταγγίσεις υποκαθιστούν την αμφιλεγόμενη παράμετρο των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης. Το WPSS διακρίνει 5 υποομάδες ασθενών, με αυτή του πολύ χαμηλού κινδύνου να παρουσιάζει εντυπωσιακά καλή πρόγνωση (πίνακας 5), ενώ σύμφωνα με τους

Πίνακας 3. WHO ταξινόμηση των ΜΔΣ/ΜΥΝ (2008)

Νόσος	Περιφερικό αίμα	Μυελός
Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML) (CMML-1: Βλάστες στο περιφερικό αίμα <5%, Βλάστες στον μυελό <10%, CMML-2::Βλάστες στο περιφερικό αίμα ≥5%, Βλάστες στον μυελό ≥10%	Μονοκύτταρα περιφερικού αίματος >1×10 ⁹ /l Μη ανίχνευση του χιμαιρικού προϊόντος BCR/ABL-1 Βλάστες <20%	Δυσπλασία σε μία ή περισσότερες μυελικές σειρές Βλάστες <20%. Ως βλάστες προσμετρώνται οι μυελοβλάστες, μονοβλάστες και τα προμυελοκύτταρα Όχι αναδιάταξη των PDGFRa ή PDGFRb
Άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία, BCR-ABL1 αρνητική (aCML)	Λευκοκυττάρωση, ουδετεροφιλία Δυσπλασία ουδετερόφιλων Πρόδρομες μορφές ουδετερόφιλων ≥10% των λευκών Βλάστες <20% BCR-ABL1 αρνητικό Όχι αναδιάταξη των PDGFRa ή PDGFRb Ελάχιστη βασεοφιλία Μονοκύτταρα <10% των λευκών	Δυσπλασία ουδετερόφιλων με ή χωρίς δυσπλασία άλλων σειρών Βλάστες <20%
Νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML)	Μονοκύτταρα περιφερικού αίματος >1×10 ⁹ /l Βλάστες <20% Συνήθως WBC >10×10 ⁹ /l	Βλάστες <20% Ενδείξεις κλωνικότητας
Μυελοδυσπλαστικό/μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα, αταξινόμητο (ΜΔΣ/ΜΥΝ)	Μικτά γνωρίσματα ΜΔΣ και ΜΥΝ Όχι προηγούμενη διάγνωση ΜΔΣ ή ΜΥΝ Όχι ιστορικό πρόσφατης χρήσης αυξητικών παραγόντων ή κυτταροτοξικής θεραπείας Απουσία BCR-ABL1 προϊόντος και αναδιάταξης των PDGFRa ή PDGFRb	Μικτά γνωρίσματα ΜΔΣ και ΜΥΝ Βλάστες <20%
Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες σχετιζόμενη με εκσεσημασμένη θρομβοκυττάρωση (RARS-T) (προσωρινή οντότητα)	Επίμονη θρομβοκυττάρωση >450×10 ⁹ /l Αναιμία Απουσία BCR-ABL1 προϊόντος Περιπτώσεις με t(3;3)(q21;q26), inv(#)(q21q26) and μεμονωμένη del(5q) αποκλείονται	Μορφολογία συμβατή με RARS; ≥15% δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες Ανωμαλία μεγακαρυοκυττάρων παρόμοια με αυτή των BCR-ABL1 αρνητικών ΜΥΝ JAK2 μεταλλάξεις στο 50% ασθενών με RARS-T και αιμοπετάλια >600×10 ⁹ /l

συγγραφείς, μπορεί να εφαρμοσθεί οιαδήποτε χρονική στιγμή στην πορεία της νόσου. Επιπρόσθετα, έχει προταθεί πως το WPSS χρησιμεύει στην πρόγνωση της έκβασης της αλλογενούς μεταμόσχευσης στα ΜΔΣ, αν και δεν διευκρινίζεται κατά πόσο αυτό το γεγονός μπορεί να επηρεάσει τη λήψη απόφασης για έγκαιρη υποβολή του ασθενούς σε μεταμόσχευση¹¹. Ωστόσο κατά την κλινική εφαρμογή του WPSS γίνεται αντιληπτό πως δεν αποτελεί μια πραγματική βελτίωση του IPSS και μάλιστα η χρήση υποκειμενικών κριτηρίων, όπως ο ορισμός των ανα-

γκών για μετάγγιση (>1 ≠ <1 ανά 8 εβδομάδες) και των δυσπλασιών, σε συνδυασμό με τη μικρή σχετικά ηλικία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη το καθιστά ίσως λιγότερο αξιόπιστο από το IPSS¹².

ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ IPSS ΚΑΙ WPSS

Σημαντικός αριθμός ασθενών με ΜΔΣ εμφανίζει χαρα-

Πίνακας 4. IPSS (1997)

Παράμετρος	Τιμή				
	0	0.5	1	1.5	2.0
Βλάστες (%)	<5	5–10		11–20	21–30
Καρυότυπος	Ευνοϊκός	Ενδιάμεσος	Δυσμενής		
Κυτταροπενίες	0/1	2/3			
Υποκατηγορίες κινδύνου	Βαθμός				
Χαμηλός	0				
Ενδιάμεσος 1 (Int-1)	0.5–1.0				
Ενδιάμεσος 2 (Int-2)	1.5–2.0				
Υψηλός	2.5–3.5				

^a Δυσμενής: σύμπλοκες (>2) χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7; ευνοϊκός: φυσιολογικός, -Y, 5q-, 20q-; ενδιάμεσος: λοιπές ανωμαλίες. Ορισμός κυτταροπενιών: Αιμοσφαιρίνη <10 g/dl, ANC <1.8 x 10³/μl, αιμοπετάλια <100 x 10³/μl.

Πίνακας 5. WPSS (2008)

WPSS ομάδα κινδύνου	Βαθμός	Μέση επιβίωση	Median survival	
		Ιταλική κούρτη (μήνες)	Γερμανική κούρτη (μήνες)	
Πολύ χαμηλός	0	103	141	
Χαμηλός	1	72	66	
Ενδιάμεσος	2	40	48	
Υψηλός	3-4	21	26	
Πολύ υψηλός	5-6	12	9	
Μεταβλητή	0	1	2	3
WHO κατηγορία	RA, RARS, σύνδρομο 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Καρυότυπος*	Ευνοϊκός	Ενδιάμεσος	Δυσμενής	
Ανάγκη μεταγγίσεων†	Όχι	Τακτική		

* Ευνοϊκός: normal, -Y, del(5q), del(20q); δυσμενής: σύμπλοκες (≥ 3) ή ανωμαλίες χρωμοσώματος 7; ενδιάμεσος: λοιπές ανωμαλίες.

†Τουλάχιστον μία μεταγγιση ανά 8 εβδομάδες επί περιόδου 4 μηνών.

κτηριστικά μυελοπαραγωγού νοσήματος, όπως άλλωστε αναγνωρίζεται και από την πρόσφατη WHO ταξινόμηση. Παρόλ' αυτά, τόσο το IPSS όσο και το WPSS δεν περιλαμβάνουν καμμία από αυτές τις οντότητες, για τις οποίες δεν υπάρχουν δεδομένα επιβίωσης, με εξαίρεση την ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες και θρομβοκυττάρωση (RARS-T) που έχει γενικά καλή πρόγνωση.¹³ Ένας ακόμη χαρακτηριστικός υπότυπος είναι το υποπλαστικό ΜΔΣ, μία οντότητα συχνά και όχι απολύτως αδικαιολόγητα συγγεόμενη με την ιδιοπαθή απλαστική αναιμία. Η πρόγνωση των ασθενών με υποπλαστικό ΜΔΣ είναι πιθανώς καλύτερη από αυτή των λοιπών ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου κατά IPSS¹⁴, αν και αυτό φαίνεται να εξαρτάται από μια σειρά συμπαρομαρτού-

νων παραγόντων.¹⁵ Όσον αφορά το βαθμό ίνωσης, αυτός φαίνεται να έχει αρνητική προγνωστική αξία, ανεξάρτητα από τα IPSS και WPSS, ενώ η παρουσία ίνωσης από εναπόθεση ρετικουλίνης συσχετίζεται με πολυγραμμική δυσπλασία, αυξημένη κυτταροβρίθεια, δυσμενή καρυότυπο και αυξημένες ανάγκες μεταγγίσεων.¹⁶ Τέλος, δύο ακόμη υπότυποι που δεν περιλαμβάνονται πλήρως στο IPSS και καθόλου στο WPSS, αλλά είναι συχνοί, αντιμετωπίζονται όπως τα άλλα ΜΔΣ και αποτελούν σοβαρό πρόβλημα στην κλινική πράξη, είναι τα δευτεροπαθή ΜΔΣ, που απαρτίζουν το 10-20% όλων των ΜΔΣ και η ΧΜΜΛ, στην οποία η τρισωμία 8 φαίνεται να φέρει δυσμενή πρόγνωση, αντίθετα με τα λοιπά ΜΔΣ.¹⁷

ΑΛΛΑ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Όπως ήταν αναμενόμενο, οι αδυναμίες των παραπάνω προγνωστικών ταξινομήσεων προκάλεσαν τη συνέχιση της αναζήτησης για ισχυρότερες παραμέτρους. Η ομάδα του MD Anderson αναγνωρίζοντας πως οι δυσχέρειες στην ακριβή πρόγνωση αφορούν πρωτίστως τους ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου-1 κινδύνου κατά IPSS, στους οποίους η διάκριση υποομάδων κακής πρόγνωσης θα ενίσχυε την ένδειξη πρώιμης θεραπευτικής παρέμβασης, συνθέσεε ένα μοντέλο για τα πρώιμα στάδια των ΜΔΣ¹⁸. Δίνοντας ιδιαίτερη αξία στην ηλικία και το βάθος της θρομβοπενίας (<50.000/μl) διακρίθηκαν 3 επιπλέον υποομάδες σε κάθε επίπεδο κινδύνου κατά IPSS, αλλά η αξιολόγηση του μοντέλου από επακόλουθη μελέτη ήταν αρνητική, πιθανώς λόγω διαφορών ατελειών του εν λόγω συστήματος, όπως η επιλογή ασθενών, τα αυθαίρετα όρια της θρομβοπενίας και του ποσοστού των βλαστών και ο υπεραπλουστευμένος διαχωρισμός των κυτταρογενετικών ομάδων¹⁹. Ένα χρόνο μετά μία πολυκεντρική συνεργασία με άξονα και πάλι το MD Anderson σχεδίασε ένα νέο προγνωστικό σύστημα συνδυάζοντας οκτώ παραμέτρους χρησιμοποιούμενες και σε προηγούμενα σχήματα ταξινόμησης²⁰. Οι ερευνητές, διέκριναν 4 υποομάδες με σημαντικά διαφορετική πρόγνωση, οι οποίες επιβεβαιώθηκαν σε ξεχωριστή ομάδα ασθενών (ομάδα αξιολόγησης) ανάλογου μεγέθους. Η μελέτη αυτή προσπάθησε να προσεγγίσει την ιατρική πραγματικότητα όσον αφορά την αντιμετώπιση των ΜΔΣ και έτσι συμπεριέλαβε για πρώτη φορά ασθενείς με προηγηθείσα χημειοθεραπεία, με παραγωγική (>12.000 λευκά/μl) ΧΜΜΛ και με δευτεροπαθές ΜΔΣ, ενώ στη στατιστική ανάλυση εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία της διάρκειας του ΜΔΣ προ της αρχικής εκτίμησης. Μολαταύτα, η αξιολόγηση και επικύρωση αυτής της ταξινόμησης από άλλες ερευνητικές ομάδες θα έχει μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς εκτιμήθηκε μόνο ο «κακός» καρυότυπος, οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς αποτελούσαν μόλις το 26% της κοόρτης, ενώ η πλειονότητα των ασθενών της μελέτης (60%) ήταν προχωρημένου σταδίου, σε αντίθεση με τις λοιπές ταξινομήσεις, όπου το ποσοστό των παραπάνω ασθενών δεν ξεπερνά το 30-40%, υποδεικνύοντας πιθανό συστηματικό σφάλμα (bias) στην επιλογή των ασθενών.

Πρόσφατα ο κύριος εμπνευστής του IPSS, Peter Greenberg, αναγνωρίζοντας τους σημαντικούς περιορισμούς των παρόντων συστημάτων ηγήθηκε διεθνούς συνεργατικής μελέτης αναλύοντας τις βάσεις δεδομένων ασθενών από 15 κέντρα (μη δημοσιευμένα δεδομένα). Το νέο αναθεωρημένο (IPSS-R) σύστημα που προέκυψε περιλαμβάνει πέντε ομάδες κινδύνου και φέρει σημαντικές αλλαγές, όπως την αύξηση των κυτταρογενετικών υποομάδων σε πέντε έναντι τριών του IPSS και την αξιολόγηση αρκετών κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων με

προγνωστική αξία (βάθος κυτταροπενιών, ηλικία, κατάσταση ικανότητας, επίπεδα φερριτίνης, ίνωση μυελού).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι παραδοσιακά λιγιστές θεραπευτικές επιλογές στα ΜΔΣ έχουν εμπλουτιστεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, η πρόσθεση τοξικότητας και παρενεργειών στους συνήθως ηλικιωμένους και με πτωχή κατάσταση ικανότητας ασθενείς με ΜΔΣ συνιστά το αντίτιμο της επιτυχίας τους, ενώ επιπλέον το δυσπρόσιτο κόστος τους περιορίζει την αδιάκριτη εφαρμογή τους σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Ήδη λοιπόν αναδύεται η ανάγκη προγνωστικών μοντέλων απάντησης στη θεραπεία, προκειμένου να επιλεχθούν οι ασθενείς που θα ωφεληθούν από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Πρώτοι οι Ebert και συν, χρησιμοποιώντας ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες κατόρθωσαν να προσδιορίσουν μία συγκεκριμένη γονιδιακή υπογραφή σε ασθενείς χωρίς, που συνδέεται με ισχυρή πιθανότητα απάντησης στη λεναλιδομίδη²¹. Αντίστροφα, πρόσφατη μελέτη κατέδειξε πως σε ασθενείς με 5q- σύνδρομο οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 συνδέονται με χειρότερη απάντηση στη λεναλιδομίδη και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΟΜΛ.²² Ακόμη, η επιγενετική θεραπεία, φαίνεται πως δε δρα μόνο στο μεταγραφικό επίπεδο, αλλά μέσω διαφορών άλλων μηχανισμών, καθιστώντας προς το παρόν αδύνατη την πρόβλεψη της απάντησης σε αυτή εκτιμώντας μόνο το βαθμό μεθυλίωσης των γνωστών ογκοκατασταλτικών γονιδίων στο ΜΔΣ²³. Έτσι η μεγαλύτερη ως τώρα μελέτη πρόβλεψης της απάντησης στην 5-αζακυτιδίνη βασίσθηκε και πάλι σε γνώριμους κλινικοεργαστηριακούς δείκτες, όπως το ποσοστό των βλαστών, τον καρυότυπο, την κατάσταση ικανότητας και την ανάγκη σε μεταγίσεις για να διακρίνει 3 ομάδες κινδύνου με σημαντικές διαφορές στην ολική επιβίωση.²⁴ Ίσως στο μέλλον η αναζήτηση γενετικών βλαβών που προβλέπουν την απάντηση στην επιγενετική θεραπεία, όπως π.χ. η μονοσωμία 7²⁵ και η μετάλλαξη του TET2 γονιδίου²⁶ πιθανώς θα οδηγήσει σε μία εύχρηστη μέθοδο πρόγνωσης και σχεδιασμού θεραπείας, ενώ παράλληλα θα διαλευκάνει περαιτέρω την μοριακή παθογένεση των ΜΔΣ.

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ

Η εκθετική αύξηση βιολογικών πληροφοριών μέσω της προόδου της μοριακής και κυτταρικής βιολογίας, αλλά και των εξελιγμένων τεχνικών «νέας γενιάς» και η ολοένα αμεσότερη σύνδεσή τους με την κλινική ιατρική αναμένονται να βοηθήσουν σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ΜΔΣ και έτσι να οδηγήσουν

σε πιο αξιόπιστες, παθογενετικές ταξινομήσεις της νόσου. Ήδη, ο συμβατικός καρυότυπος μπορεί να προσδιορίσει την πρόγνωση σωρείας ξεχωριστών οντοτήτων²⁷, ανεξάρτητα από τις κλασσικές ομάδες κινδύνου του IPSS, ενώ με τη νέα μέθοδο των συστοιχιών των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP-arrays) εντοπίζονται μοριακές μεταβολές μη ανιχνεύσιμες (cryptic lesions) με τον συμβατικό καρυότυπο.²⁸ Το δε χαρακτηριστικότερο παράδειγμα διαλεύκανσης της παθοφυσιολογίας συγκεκριμένης οντότητας είναι η αιτιοπαθογενετική συσχέτιση της απλοανεπάρκειας του γονιδίου RPS14, που σχετίζεται με ριβοσωμική διαταραχή, με το σύνδρομο 5q.²⁹ Επίσης τα γονίδια c-CBL, ASXL1 και TET2 φαίνεται πως εκτός από προγνωστική σημασία έχουν και παθογενετικό ρόλο, ενώ πολλές ακόμα γενετικές αλλοιώσεις μη ειδικού χαρακτήρα έχουν περιγραφεί στα ΜΔΣ, όπως η απώλεια ετεροζυγωτίας και η βράχυνση των τελομερών³⁰. Παράλληλα με την αναζήτηση γενετικών διαταραχών και με δεδομένη την επιτυχία των υπομεθυλιωτικών παραγόντων στα ΜΔΣ, πολλοί ερευνητές εστίασθηκαν στην διερεύνηση επιγενετικών μεταβολών και ειδικότερα στο ρόλο της έκτοπης μεθυλίωσης του DNA. Παρά τις προσπάθειες όμως δεν έχει καταστεί απολύτως δυνατή η σύνδεση επιγενετικών διαταραχών με την ολική επιβίωση ή/και την απάντηση στην υπομεθυλιωτική θεραπεία. Μία μόνο μελέτη έχει καταδείξει προγνωστική αξία ενός «μεθυλιωτικού φαινότυπου», που προκύπτει από τη μελέτη της μεθυλίωσης 10 ογκοκατασταλτικών γονιδίων, κατ' αναλογία με τα δεδομένα που περιγράφηκαν για τον καρκίνο του παχέως.³¹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ταξινόμηση και πρόγνωση των ΜΔΣ παραμένει ενεργό ζήτημα, ιδίως στην εποχή της μοριακής βιολογίας, των μεθόδων υψηλής απόδοσης (high-throughput) και των στοχευουσών θεραπειών. Παρά τη συσσώρευση εντυπωσιακού όγκου κλινικοεργαστηριακών πληροφοριών και τις συνεχείς επικαιροποιήσεις των διαφόρων μοντέλων, η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΜΔΣ παραμένει ουσιαστικά εξατομικευμένη, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια όπου υπάρχουν και οι περισσότερες

επιλογές. Πολλά προβλήματα ζητούν άμεση επίλυση προκειμένου σημαντικές παράμετροι να ενσωματωθούν στα νέα συστήματα. Η συννοσηρότητα λόγω χάρη, είναι εμφανώς μέγιστης σημασίας σε μια νόσο ηλικιωμένων που διαδράμει χρονίως, κι όμως μόλις φέτος έγινε η πρώτη προσπάθεια ενσωμάτωσης ενός ειδικού δείκτη συννοσηρότητας για ασθενείς με ΜΔΣ σε έναν θεραπευτικό αλγόριθμο.³² Ωστόσο και πάλι αναδύεται το ζήτημα του ακριβούς ορισμού και ποσοτικοποίησης της συννοσηρότητας, καθώς ο εν λόγω δείκτης δεν περιλαμβάνει σειρά παθολογικών καταστάσεων, όπως ψυχιατρικές νόσους, γνωσιακή δυσλειτουργία, υπερβολική παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και άλλες. Επίσης, πρακτικό και όχι θεωρητικό πρόβλημα είναι η άγνωστη βιολογία της νόσου. Η προσπάθεια να εκμαιεύσουμε βιολογικές πληροφορίες αποκλειστικά μέσω στατιστικών συσχετίσεων είναι μάλλον καταδικασμένη και συχνά οδηγεί σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Παρομοίως όμως ο υπέρμετρος ενθουσιασμός που συνοδεύει τις ανακαλύψεις και τις καινοτόμες τεχνικές της μοριακής βιολογίας μπορεί εύκολα να αποπροσανατολίσει, καθώς οι περισσότερες από τις δεύτερες δεν είναι προτυποποιημένες,²⁸ ενώ οι γνωστοί μοριακοί δείκτες στα ΜΔΣ, είτε δεν είναι ειδικοί, είτε στερούνται προγνωστικής αξίας. Ένας βασικός περιορισμός όλων των μελετών που διερευνούν προγνωστικές παραμέτρους πηγάζει από την άγνωστη φύση των ΜΔΣ και το γεγονός πως η διαστρωμάτωση των ασθενών βασίζεται υποχρεωτικά στα υπάρχοντα συστήματα. Συνεπώς, η «μεταφορά» των όποιων σφαλμάτων των παραπάνω ταξινομήσεων στα τελικά συμπεράσματα μοιάζει αναπόφευκτη, όπως πιθανώς συνέβει σε πρόσφατη μελέτη βασικής έρευνας.³³ Έτσι, ίσως θα πρέπει η ολική επιβίωση και ο χρόνος προς λευχαιμική εξέλιξη να αποτελέσουν τις κύριες παραμέτρους διαχωρισμού των ασθενών, τουλάχιστον σε μελέτες αναζήτησης μοριακών διαταραχών με διαγνωστική και προγνωστική σημασία, καθώς αντικατοπτρίζουν αμεσότερα την παθοφυσιολογία των ΜΔΣ. Τελειώνοντας, θα πρέπει να τονιστεί πως η διαιρητική αναθεώρηση της οποιαδήποτε ταξινόμησης, εκτός από επιστημονική αναγκαιότητα, αποτελεί και ένα είδος μεθοδολογικής νομοτέλειας, κανόνες τους οποίους ακολουθεί πιστά και η ταξινόμηση των ΜΔΣ.

MDS classification: an appraisal

by Ioannis Kotsianidis, Evagelia Nakou, Paraskevi Miltiadi

Hematology department, Democritus Thrace University, Medical school, Alexandroupolis

ABSTRACT: More than 30 years after the first attempt of their classification, Myelodysplastic syndromes (MDS) remain a group of complex and obscure entities. This relates not only to their enigmatic pathobiology, but also to the heterogeneity of patients' characteristics and comorbidities. Therefore,

apart from the diagnostic classifications of MDS, various prognostic systems have also been developed, based principally on clinical and histopathological features, whereas the only biological information incorporated into these systems is currently the karyotype. Nevertheless, the WHO classification and the two most widely used prognostic systems, viz IPSS and WPSS, stratify patients according to subjective parameters based on poor biological grounds, like the percentage of blasts, dysplasia and the number of cytopenias, the latter defined via statistical models and thus not reliably reflecting the clinical risk. Moreover, two novel factors render imperative the need for refinement of the current prognostic classifications. The first is the identification of numerous new genetic and epigenetic alterations carrying prognostic information. The second factor is the development of novel targeted therapies based on the better understanding of MDS pathobiology, which may, at least temporarily, modulate the natural course of the disease. Thus, both the integration of the molecular data and the identification of biomarkers of response to newer agents represent the main challenges in the design of future categorization models of MDS. This review will attempt a critical appraisal of the current classification and prognostic schemes and the emerging biological data with potential prognostic impact.

Βιβλιογραφία

1. Wardrop D, Steensma DP. Is refractory anaemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) a necessary or useful diagnostic category? *Br J Haematol.* 2009;144:809-817.
2. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2008;111:4841-4851.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33:451-458.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51:189-199.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292-2302.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937-951.
7. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, et al. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2006;91:1596-1604.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89:2079-2088.
9. Schanz J, Steidl C, Fonatsch C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system. *J Clin Oncol.* 2009;27:1963-1970.
10. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007;25:3503-3510.
11. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood.* 2008;112:895-902.
12. Bowen DT, Fenaux P, Hellstrom-Lindberg E, et al. Time-dependent prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes has significant limitations that may influence its reproducibility and practical application. *J Clin Oncol.* 2008;26:1180; author reply 1181-1182.
13. Atallah E, Nussenzweig R, Yin CC, et al. Prognostic interaction between thrombocytosis and JAK2 V617F mutation in the WHO subcategories of myelodysplastic/myeloproliferative disease-unclassifiable and refractory anemia with ringed sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia.* 2008;22:1295-1298.
14. Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia.* 2008;22:544-550.
15. Garcia-Manero G. Prognosis of myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:330-337.
16. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009;27:754-762.
17. Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica.* 1996;81:375-383.
18. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* 2008;22:538-543.
19. Kuendgen A, Gattermann N, Germing U. Improving the prognostic evaluation of patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2009;23:182-184; author reply 185.
20. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts

- for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008;113:1351-1361.
21. Ebert BL, Galili N, Tamayo P, et al. An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med*. 2008;5:e35.
 22. Jadersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression. *J Clin Oncol*;29:1971-1979.
 23. Fandy TE, Herman JG, Kerns P, et al. Early epigenetic changes and DNA damage do not predict clinical response in an overlapping schedule of 5-azacytidine and entinostat in patients with myeloid malignancies. *Blood*. 2009.
 24. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*;117:403-411.
 25. Ruter B, Wijermans P, Claus R, et al. Preferential cytogenetic response to continuous intravenous low-dose decitabine (DAC) administration in myelodysplastic syndrome with monosomy 7. *Blood*. 2007;110:1080-1082; author reply 1083.
 26. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 2011.
 27. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110:4385-4395.
 28. Heinrichs S, Li C, Look AT. SNP array analysis in hematologic malignancies: avoiding false discoveries. *Blood*. 2010;115:4157-4161.
 29. Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*. 2008;451:335-339.
 30. Nimer SD. An update on the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*;17:S11-14.
 31. Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*;28:605-613.
 32. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*;96:441-449.
 33. Mills KI, Kohlmann A, Williams PM, et al. Microarray-based classifiers and prognosis models identify subgroups with distinct clinical outcomes and high risk of AML transformation of myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2009;114:1063-1072.