

# Θεραπευτικές επιλογές για χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ πέραν της υποστηρικτικής αγωγής και των αυξητικών παραγόντων

Αθανάσιος Γαλανόπουλος

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η θεραπεία των ασθενών με ΜΔΣ καθορίζεται από την ομάδα κινδύνου που ανήκουν, τις ανάγκες μεταγγίσεων, το ποσοστό βλαστών του μυελού και πρόσφατα από τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Οι στόχοι θεραπείας είναι διαφορετικοί σε χαμηλού και σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς, που έχουν συνήθως μακρά διάμεση επιβίωση και λιγότερο συχνή εκτροπή σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), στόχος είναι η επίτευξη καλύτερης ποιότητας ζωής, με ελάττωση των αναγκών για μεταγγίσεις και του κινδύνου εκτροπής σε ΟΜΛ. Σε υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, στόχος της θεραπείας είναι η ελάττωση του κινδύνου εκτροπής προς ΟΜΛ και η παράταση της επιβίωσης. Για χαμηλού κινδύνου ασθενείς οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χρήση αυξητικών παραγόντων, λεναλιδομίδης, υπομεθυλωτικών παραγόντων, ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, θαλιδομίδης και άλλων φαρμάκων όπως δαναζόλης, τριοξειδίου του αρσενικού, τα οποία έχουν δοκιμασθεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμούς. Η λεναλιδομίδα έχει σημαντική κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με αναιμία και Del-5q και χρησιμοποιείται σαν πρώτη γραμμή θεραπείας στις ΗΠΑ, σε αντίθεση με Ευρώπη, όπου έχει ένδειξη μετά από αποτυχία ερυθροποιητικών παραγόντων. Σε ασθενείς χωρίς del(5q) η λεναλιδομίδα δίνει μικρότερες ανταποκρίσεις. Από τους υπομεθυλωτικούς παράγοντες, η 5-αζακυτιδίνη ενδείκνυται για όλους τους τύπους ΜΔΣ, ενώ η δεσιταμπίνη για τους τύπους με INT-1 και υψηλότερου κινδύνου. Κανένας από τους παράγοντες αυτούς δεν έχει αποδειχθεί ότι τροποποιεί τη φυσική ιστορία των ασθενών χαμηλού κινδύνου. Συνδυασμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, κυκλοσπορίνη και κορτικοειδή ενδείκνυται κυρίως σε νεότερους ασθενείς (<60 έτη), HLA-DR15+ και με μικρότερη διάρκεια έναρξης μεταγγίσεων. Η θαλιδομίδα σε δόση 50 mg για τουλάχιστον 12 μήνες, είναι εφάμιλλη με μεγαλύτερες δόσεις, χωρίς τον κίνδυνο ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεων. Αλλογενής μεταμόσχευση συνήθως δεν συνιστάται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Εξαιρεση αποτελούν, νεαροί ασθενείς, με υποπλαστικό ΜΔΣ, οι οποίοι πρέπει να οδηγούνται προς αλλογενή μεταμόσχευση το συντομότερο δυνατόν.

Haema 2012; 3(2): 151-157 Copyright EAE

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ εννοούμε, σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα ταξινόμησης (International Prognostic Scoring System, IPSS)<sup>1</sup>, τους ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου-1 [low-risk, intermediate-1 (INT-1) risk]. Οι ασθενείς αυτοί λιγότερα συχνά εκτρέπονται προς οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), έχουν διάμεση επιβίωση από 6-8 έτη και κύρι-

ος στόχος της θεραπείας τους είναι η αντιμετώπιση των κυτταροπενιών (αναιμίας, λευκοπενίας, θρομβοπενίας) και των επιπλοκών που προέρχονται από τις πενίες (λοιμώξεις και αιμορραγικές εκδηλώσεις).

Η προσέγγιση ενός ασθενούς με ΜΔΣ θα πρέπει να αρχίζει με μία περίοδο παρακολούθησης, με περιοδικές εξετάσεις περιφερικού αίματος και ενίοτε μυελού των οστών, προκειμένου να εκτιμηθεί πιθανή εξέλιξη του νοσήματος. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι παρουσιάζουν σταθερότητα, χωρίς να έχουν ανάγκη μεταγγίσεων, δεν απαιτούν κάποια θεραπεία μέχρι την έναρξη χορήγησης μεταγγίσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές που έχει να επιλέξει ο θεράπων ιατρός αναλύονται κατωτέρω.

---

Επιμ. Α΄ Αιματολόγος, ΓΝΑ «Γεννηματάς», Αθήνα  
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Αθανάσιος Γαλανόπουλος, Επιμ. Α΄ Αιματολόγος, ΓΝΑ «Γεννηματάς», Μεσογείων 154, 11527 Αθήνα

## A. ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χορήγηση αυξητικών παραγόντων της ερυθράς σειράς (Erythroid Stimulating Agents, ESAs), της λευκής σειράς (Granocyte-Colony Stimulating Factor, G-CSF) καθώς και δύο θρομβομιμητικών παραγόντων ( romiplostim, eltrombopag).

Η υποστηρικτική θεραπεία συνίσταται σε μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών, αιμοπεταλίων, χορήγηση αντιβιοτικών για αντιμετώπιση λοιμώξεων και τέλος θεραπεία αποσιδήρωσης σε ασθενείς εξηρητημένους από μεταγγίσεις.

Η περαιτέρω, λεπτομερής ανάπτυξη του είδους και των ενδείξεων της χορήγησης αυξητικών παραγόντων, της γενικής υποστηρικτικής αγωγής και θεραπείας αποσιδήρωσης θα γίνει διεξοδικά από άλλο συγγραφέα, σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος τεύχους.

## B. ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ (LEN)

Η LEN αποτελεί ένα ανοσοτροποποιητικό παράγοντα, του οποίου η δράση δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Ενεργοποιεί την κυτταρική και συγγενή ανοσία, αυξάνει την χυμική άνοση απάντηση έναντι κακοηθειών, αναστέλλει την φωσφατάση της πρωτεΐνης 2A, επάγει την έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *SPARC* και τέλος δρα σαν αντιαγγειογενετικός παράγοντας και αναστολέας κυτταροκινών.<sup>2-5</sup>

Σε ασθενείς με ΜΔΣ και del (5q), η LEN καταπιέζει τον κακοήθη κλώνο αλλά σε ασθενείς χωρίς del (5q) προάγει την ερυθροποίηση. Μελέτη των γονιδίων στις περιοχές 5q31-q35 έχει αποκαλύψει ότι απλοανεπάρκεια (haploinsufficiency) του γονιδίου *RPS14* αποτελεί την χαρακτηριστική βλάβη σε ασθενείς με del (5q), αν και αυτό το γονίδιο δεν αποτελεί τον θεραπευτικό στόχο της LEN<sup>6</sup>. Η δράση της σε ασθενείς με del (5q) συνίσταται στην άμεση ή έμμεση αναστολή δύο φωσφατασών, των *Cdc25C* και *PP2A*, οι οποίες ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο<sup>7</sup>.

### a) Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου με 5q deletion

Σε μία αρχική μελέτη φάσεως I (MDS-001) διαπιστώθηκε, ότι ασθενείς με ΜΔΣ και del (5q) ανταποκρίνονται ιδιαίτερα σε θεραπεία με λεναλιδομίδη (LEN)<sup>8</sup>. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε σε δεύτερη μελέτη φάσεως II (MDS-003)<sup>9</sup>, όπου η LEN χορηγήθηκε σε 148 ασθενείς με *de novo* ΜΔΣ και del (5q), χαμηλού κινδύνου. Εβδομήντα τρία τοις εκατό των ασθενών δεν είχαν ανταπόκριση σε ερυθροποιητίνη ενώ 58% είχαν λάβει προηγουμένως κυτταροτοξική θεραπεία. Μόνον 27% των ασθενών είχαν κλασικό 5q minus σύνδρομο. Η δόση αρχικά της

LEN ήταν 10 mg ημερησίως για τις ημέρες 1-21 ή κάθε ημέρα για κύκλο 28 ημερών. Ανεξαρτησία από μεταγγίσεις παρατηρήθηκε σε 67% και πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση σε 45% των ασθενών. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν σχετικά ταχεία (διάμεσος χρόνος 4.6 εβδομάδες) και διάρκεια απάντησης τουλάχιστον ένα έτος σε 62% των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν ανεξαρτησία από μεταγγίσεις. Προκαταρκτικά αποτελέσματα διπλής, τυφλής μελέτης, φάσεως III (MDS-004)<sup>10</sup> σε ασθενείς με del 5q, εκ των οποίων 51 ασθενείς έλαβαν placebo, 46 ασθενείς LEN 5 mg ημερησίως και 41 ασθενείς έλαβαν LEN 10 mg ημερησίως, έδειξαν: τα δύο σκέλη της LEN είχαν πολύ καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την ανεξαρτησία από μεταγγίσεις και την κυτταρογενετική ανταπόκριση σε σχέση με το σκέλος του placebo. Η ομάδα της LEN 10 mg ημερησίως είχε απεξάρτηση από μεταγγίσεις 61%, η ομάδα των 5 mg ημερησίως 50% και η ομάδα placebo 8% (  $p < 0,001$  για κάθε σκέλος LEN vs placebo) με διάμεση αύξηση της αιμοσφαιρίνης 5.1 έως 6.3 g/dL. Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε 24%, 11% και 0% αντίστοιχα (  $p < 0,001$  για κάθε σκέλος LEN vs placebo). Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης που ανακοινώθηκαν στο Συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Αιματολογίας (ASH 2009) έδειξαν ότι η δόση των 10 mg ήταν καλύτερη σε σχέση με τη δόση των 5 mg<sup>10</sup>. Τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται εφέτος.

Η LEN έχει λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκου (Food and Drug Administration, FDA) για χορήγηση σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου με del (5q), οι οποίοι είναι εξαρτημένοι από μεταγγίσεις αλλά όχι από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκου (European Medicines Agency, EMA), δεδομένου ότι υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις κλωνικής εξέλιξης και ηυξημένου κινδύνου εκτροπής προς OMA, κυρίως σε όσους ασθενείς δεν παρουσιάζουν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>11</sup>. Επομένως προτείνεται, όσοι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με LEN να υποβάλλονται τακτικά σε κυτταρογενετική μελέτη, δεδομένου ότι μόνη η FISH (Fluorescence *in situ* Hybridization) μελέτη δεν επαρκεί, για διάγνωση πρώιμης εκτροπής<sup>12</sup>. Μεγάλες μελέτες, οι οποίες μελετούν το ενδεχόμενο εκτροπής ασθενών προς OMA, μετά θεραπεία με LEN, είναι σε εξέλιξη. Συνεπώς, πριν την τελική έκδοση απόφασης για τη πιθανότητα εκτροπής προς OMA, η LEN δεν μπορεί να συσταθεί στην Ευρώπη σαν πρώτη γραμμή θεραπείας σε χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ με del 5q αλλά σαν δεύτερη γραμμή θεραπείας μετά την αποτυχία των ESAs και απουσία παραγόντων, οι οποίοι ευνοούν την εκτροπή, όπως αύξηση βλαστών μυελού και σύνθετος καρυότυπος<sup>13</sup>.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε μεταλλάξεις του TP53 σε 12/55 (18%) ασθενείς με del (5q) ΜΔΣ. Η συχνότητα της μετάλλαξης ήταν ίδια στις κατηγορίες IPSS low και Int-1. Ασθενείς φέροντες τη μετάλλαξη TP53 είχαν ηυξημένο κίνδυνο εκτροπής προς OMA, περίπου 2 έτη μετά

την διάγνωση της μετάλλαξης<sup>14</sup>. Επίσης νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι βράχυνση των τελομερών, σε *del* (5q) ΜΔΣ, είναι δυνατόν να σχετίζεται με ηυξημένο κίνδυνο κλωνικής εξέλιξης<sup>15</sup>.

### β) Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου χωρίς 5q deletion

Η LEN έχει δοκιμασθεί και σε ασθενείς χωρίς *del* (5q). Σε μελέτη με 214 ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ χωρίς *del* 5q παρατηρήθηκε απεξάρτηση από μεταγγίσεις σε 26% των ασθενών. Συνολικά 43% των ασθενών είχαν ανταπόκριση στην ερυθρά σειρά με χρόνο ανταπόκρισης περίπου 1 μήνα. Η διάρκεια ανταπόκρισης ήταν μόνο 41 εβδομάδες, πολύ μικρότερη σε σχέση με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ με *del* 5q. Από τους 47 ασθενείς με κυτταρογενετικές ανωμαλίες στην αρχική διάγνωση, μόνο 4 ασθενείς παρουσίασαν κυτταρογενετική ανταπόκριση<sup>16</sup>. Άλλη τυχαίοποιημένη, διπλή, τυφλή, με σκέλος placebo μελέτη για ασθενείς με ΜΔΣ χωρίς *del* 5q (MDS 005) ευρίσκεται σε εξέλιξη.

### Γ. ΥΠΟΜΕΘΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δύο ουσίες έχουν εγκριθεί για ΜΔΣ: η 5-azacitidine (AZA) και 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine). Η AZA έχει ένδειξη για όλους τους τύπους ΜΔΣ, ενώ η decitabine για τους τύπους με INT-1 και υψηλότερου κινδύνου ΜΔΣ. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτών των παραγόντων σε χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ. Κανένας από αυτούς τους παράγοντες δεν έχει αποδειχθεί να τροποποιεί τη φυσική ιστορία των ασθενών χαμηλού κινδύνου.

Έχουν μελετηθεί διάφοροι τρόποι χορήγησης της AZA. Το 5νθήμερο σχήμα χορήγησης συγκρίθηκε με το 7ήμερο 5-2-2 (εκτός Σαββάτου-Κυριακής) και το 10ήμερο 5-2-5<sup>17</sup>. Κάθε σκέλος θεραπείας περιελάμβανε 50 ασθενείς, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς ήταν χαμηλού κινδύνου. Αιματολογική βελτίωση επιτεύχθηκε σε 44-56% των ασθενών, σε κάθε σκέλος, και ανεξαρτησία από μεταγγίσεις σε 50-64%. Παρατηρήθηκαν περισσότερες ανταποκρίσεις και μικρότερη τοξικότητα στο 5ήμερο σχήμα χορήγησης της AZA. Συνεπώς είναι λογικό να χρησιμοποιείται το 5νθήμερο σχήμα χορήγησης σε χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά τη χορήγηση decitabine σε χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ. Σε μία αρχική τυχαίοποιημένη μελέτη με decitabine, 4 από τους 28 ασθενείς πέτυχαν κάποιου βαθμού ανταπόκριση<sup>18</sup>. Αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης, φάσεως II, εξερεύνησης του καλύτερου δοσολογικού σχήματος, αναμένονται<sup>19</sup>.

Συμπερασματικά, οι δύο υπομεθυλιωτικοί παράγοντες AZA και Decitabine, οι οποίοι έχουν κυρίως ένδειξη σε υψηλού κινδύνου ΜΔΣ, έχουν ένδειξη στις ΗΠΑ και σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ, μεταγγιζοεξαρτώμε-

νους, μετά από αποτυχία αυξητικών παραγόντων ή LEN, με ποσοστό ανταπόκρισης 30-40% στην ερυθρά σειρά<sup>20</sup>. Βεβαίως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για χρήση αυτών των παραγόντων σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου και προς αυτή την κατεύθυνση κινούνται θεραπευτικά πρωτόκολλα στην Ευρώπη.

### Δ. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόσφατες μελέτες της παθοφυσιολογίας των ΜΔΣ φανερώνουν ότι είναι πολυπαραγοντική<sup>43</sup>. Είναι σήμερα γνωστό, ότι τα T- κύτταρα συμμετέχουν στη μυελική ανεπάρκεια ορισμένων ασθενών με ΜΔΣ όπως και στην απλαστική αναιμία<sup>21</sup>. Η συσχέτιση αυτή ενισχύεται από το υψηλό ποσοστό ανταποκρίσεων αυτών των ασθενών σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία<sup>21-22</sup>. Η ομάδα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health, NIH) είναι πρωτοπόρος σ' αυτές τις θεραπευτικές προσεγγίσεις. Θεραπείες, όπως αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (antithymocyte globulin, ATG) σε δόση 40 mg/kg IV για 4 συνεχείς ημέρες σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη (cyclosporine, CsA) και στεροειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της απλαστικής αναιμίας, έχουν επίσης δοκιμαστεί στα ΜΔΣ<sup>21</sup>. Με τη θεραπεία αυτή επιτυγχάνεται ανεξαρτησία από μεταγγίσεις σε 21 από 61 (34%) των ασθενών<sup>23-25</sup>. Επίσης η πιθανότητα ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις την επόμενη πενταετία ήταν 76%. Όμως οι παρενέργειες της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας οδήγησαν σε περίσκεψη για την περαιτέρω χρήση της. Η ομάδα NIH έχει θεσπίσει κριτήρια ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως την νεότερη ηλικία (<60 έτη), την ύπαρξη HLA-DR15 και το μικρότερο χρονικό διάστημα από την έναρξη των μεταγγίσεων<sup>26</sup>. Σε πιο πρόσφατη μελέτη του NIH από τους 129 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία ανταποκρίθηκαν συνολικά 39 ασθενείς (30%)<sup>27</sup>. Από την ομάδα που ανταποκρίθηκαν, 18/74 (24%) ασθενείς είχαν λάβει μόνον ATG, 20/42 (48%) είχαν λάβει ATG+CsA και 1/13 (8%) είχε λάβει μόνον CsA. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 3 έτη (εύρος 3 μήνες έως 10 έτη) και η διάμεση επιβίωση των ασθενών της μελέτης ήταν 10.5 έτη. Επίσης στη μελέτη αυτή παράγοντες ευνοϊκής ανταπόκρισης ήταν η νεότερη ηλικία (≤ 60 έτη), η ύπαρξη HLA-DR15 και η συνδυαστική θεραπεία ATG+CsA. Η ανταπόκριση δεν σχετιζόταν με την ελαττωμένη κυτταρική ποσότητα στη πρωτοδιάγνωση, την ύπαρξη PNH κλώνου ή τον απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων. Επίσης, σε ασθενείς οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια ευνοϊκής ανταπόκρισης, έχει δοκιμασθεί θεραπεία με το anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα, alemtuzumab<sup>28</sup>. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε, από την ομάδα του Moffit Cancer Center, ότι ο λόγος CD4/CD8 είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σαν κριτήριο ανταπόκρισης των ασθενών αυτών<sup>29</sup>.

Η ομάδα του MD Anderson Cancer Center (MDACC) δεν μπόρεσε να αναπαράγει τα καλά αποτελέσματα του NIH, όσον αφορά την ανταπόκριση στην ATG και πρότεινε σαν κριτήριο ανταπόκρισης την ελαττωμένη κυτταρική του μυελού (hypocellularity)<sup>30</sup>, παρατήρηση σε απόλυτη συμφωνία με ανάλογες μελέτες από King's College London<sup>31</sup>.

Ερωτήματα προκύπτουν για την επιβίωση των ασθενών αυτών. Σε Ελβετική συγκριτική μελέτη μεταξύ ATG έναντι υποστηρικτικής αγωγής, φάνηκε ότι η ATG αυξάνει την ανταπόκριση των ασθενών χωρίς όμως αντίστοιχο όφελος στην επιβίωση<sup>32</sup>. Σ' αυτή τη μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν μεταξύ ίππειου ATG (45 ασθενείς) vs υποστηρικτικής θεραπείας (best supportive care, BSC)(43 ασθενείς). Σε 6 μήνες ανταποκρίθηκαν 13/45 ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν ATG+CsA, σε σύγκριση με 4/43 ασθενείς σε BSC (p=0,0156). Η ανταπόκριση όμως αυτή δεν μεταφραζόταν και σε αύξηση της επιβίωσης ή ελάττωση της εξέλιξης προς ΟΜΛ.

Συμπερασματικά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι, εξ ορισμού, δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ATG, όπως οι νεότεροι ασθενείς, πρέπει να υποβάλλονται κυρίως σε υποστηρικτική θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες, CsA και κορτικοειδή, παρ' ό,τι και σ' αυτές τις θεραπείες παρουσιάζουν δυσανεξία λόγω παρενεργειών. Όσον αφορά τους νεότερους ασθενείς με βαρύ υποπλαστικό ΜΔΣ, πρέπει να υποβάλλονται, όσον το δυνατόν συντομότερα, σε αλλογενή μεταμόσχευση (allo SCT). Όσοι δεν δύνανται να υποβληθούν σε allo SCT πρέπει να υποβάλλονται σε συνδυαστική ανοσοκατασταλτική θεραπεία με ATG+CsA. Επι του παρόντος, για τη χρήση του alemtuzumab απαιτείται επιβεβαίωση από περισσότερες κλινικές μελέτες.

## Ε. ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ (THAL)

Η Thal έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αναιμίας, σε ασθενείς ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου, με ανταπόκριση στην ερυθρά σειρά περίπου 35%, για όσους ασθενείς μπορούσαν να λάβουν το φάρμακο για τουλάχιστον 8 εβδομάδες<sup>33-35</sup>. Σε άλλη μελέτη φάνηκε, ότι χαμηλές δόσεις Thal 50 mg ημερησίως, αποτελούν αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΜΔΣ, χωρίς del (5q), με χαμηλό IPSS, χαμηλό αριθμό βλαστών (<5%), μη ανταποκρινόμενων σε ESAs και μη υποψηφίων για θεραπεία με LEN, λόγω ουδετεροπενίας<sup>36</sup>. Η δόση των 50 mg, για τουλάχιστον 12 μήνες, είναι εφάμιλλη με μεγαλύτερες δόσεις πχ 200 mg ημερησίως, με ανταποκρίσεις της τάξεως 40%, χωρίς τον κίνδυνο ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων.

## ΣΤ. ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στη θεραπεία των ΜΔΣ έχουν δοκιμασθεί και διάφο-

ρα άλλα φάρμακα, με άλλοτε άλλη αποτελεσματικότητα, όπως danazol, τριοξείδιο του αρσενικού (arsenic trioxide, ATO) ή συνδυασμοί όπως ATO+Thal κ.λπ.

### Danazol (Danatrol)

Το Danazol ανήκει στη κατηγορία των ανδρογόνων, το οποίο έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην αύξηση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με ΜΔΣ. Χορηγούμενη, σε 33 ασθενείς με πρωτοπαθές ΜΔΣ, για έξι βδομάδες, παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε 76% των ασθενών, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 10 μήνες (εύρος 2-68 μήνες)<sup>37</sup>.

### Τριοξείδιο του Αρσενικού (ATO)

Το ATO έχει αντιαγγειογενετική, κυτταροστατική και έναντι κυτταροκινών δράση. Σε μελέτη φάσεως II, όπου χορηγήθηκε σε 76 ασθενείς (47% χαμηλού και 53% υψηλού κινδύνου) ATO 0.25 mg/kg ημερησίως, ημέρες 1-5 και 8-12, κύκλου 28 ημερών, παρατηρήθηκε αιματολογική ανταπόκριση σε 34% ασθενών χαμηλού και σε 6% ασθενών υψηλού κινδύνου, σε διάμεσο χρονικό διάστημα 3.6 μηνών, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 6.8 μήνες<sup>38</sup>. Σε άλλη μελέτη χορηγούμενο το ATO, σε δόση 0.3 mg/kg ημερησίως για 5 ημέρες και στη συνέχεια δόση συντήρησης 0.25 mg/kg δύο φορές ανά εβδομάδα για 15 εβδομάδες παρατηρήθηκε ανταπόκριση σε 21% των ασθενών, σε διάμεσο διάστημα 1.9 μήνες, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 3.4 μήνες<sup>39</sup>.

Το ATO έχει δοκιμασθεί και σε συνδυασμούς με άλλα φάρμακα όπως θαλιδομίδη (ATO/Thal), με μεγαλύτερες ανταποκρίσεις σε ασθενείς με έκφραση EVI1 προ θεραπείας<sup>40</sup>.

## Ε. ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Αλλογενής μεταμόσχευση συνήθως δεν συστήνεται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Σε νέους ασθενείς, συστήνεται περιοδική παρακολούθηση, HLA τυποποίηση και έλεγχος για ανεύρεση πιθανών δωτών για το μέλλον και διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης στη φάση έναρξης εκτροπής του νοσήματος, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μακρά επιβίωση και προσδόκιμο επιβίωσης, χωρίς μεταμόσχευση, σαφώς μεγαλύτερο σε σχέση με το προσδόκιμο μετά θεραπεία μεταμόσχευσης<sup>41</sup>. Εξαιρέση αποτελούν, νεαράς ηλικίας ασθενείς, με υποπλαστικό ΜΔΣ, οι οποίοι πρέπει να οδηγούνται προς αλλογενή μεταμόσχευση το συντομότερο δυνατόν.

## ΣΤ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

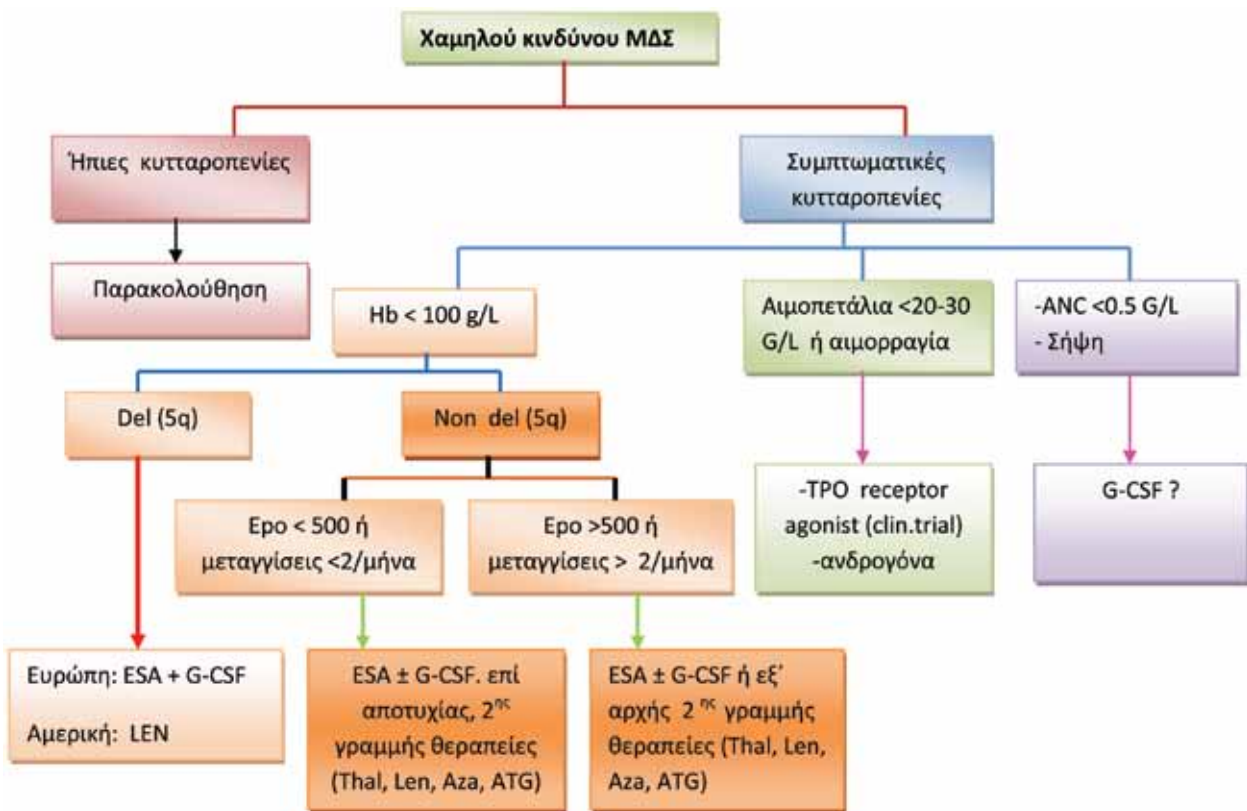
Μία προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση φαίνεται

στο σχήμα 1. Ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζουν μόνον ήπιες κυτταροπενίες, απαιτούν μόνον περιοδική παρακολούθηση των παραμέτρων του περιφερικού αίματος, χωρίς χορήγηση κάποιας θεραπείας. Στους περισσότερους όμως ασθενείς υπάρχει συμπτωματική αναιμία και απαιτούνται βεβαίως μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών. Λόγω των συχνών μεταγγίσεων, έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής, υπερφόρτωση με σίδηρο, παρενέργειες εκ των μεταγγίσεων και συχνά μικρότερη επιβίωση.

Πρώτης γραμμής θεραπεία, με σκοπό την ανταπόκριση στην αναιμία και ανεξαρτησία από μεταγγίσεις, είναι η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων (ESAs), εκτός της περίπτωσης ασθενών με del (5q), όπου η LEN είναι πιο αποτελεσματική ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι αφ' ενός είναι βαρέως μεταγγιζόμενοι (>2 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά/ μήνα) και αφ' ετέρου έχουν υψηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης (Epo) (>500 U/L), όπου το πο-

σοστό απάντησης είναι 15-20%. Όμως ακόμη και σε αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι θεωρητικά έχουν χαμηλή πιθανότητα ανταπόκρισης σε ESAs, πολλοί συγγραφείς, προτείνουν τη δοκιμαστική χορήγηση ESAs για περίοδο 12 εβδομάδων, δεδομένου ότι υπάρχει πιθανότητα μερικής ανταπόκρισης στην αναιμία με συνδυασμό ESAs με αυξητικούς παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων (Epo+G-CSF).

Σε περίπτωση έλλειψης ανταπόκρισης ή υποτροπής μετά από θεραπεία με ESAs [ εκτός των ασθενών με del (5q)], η θεραπεία καθίσταται πιο δύσκολη. Εάν δεν υπάρχουν φάρμακα που έχουν επίσημη ένδειξη, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ερευνητικές κλινικές μελέτες (clinical trials) χορήγησης φαρμάκων, όπως υπομεθυλιωτικούς παράγοντες, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, λεναλιδομίδη, θαλιδομίδη ή συνδυασμούς φαρμάκων<sup>42</sup>.



Σχήμα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος για ΜΔΣ χαμηλού κινδύνου<sup>43</sup>

## Therapeutic options for low-risk Myelodysplastic Syndromes patients excluding supportive care and growth factors

by Athanasios Galanopoulos

*Hematologist, General Hospital «G. Gennimatas», Athens*

**ABSTRACT:** Treatment of MDS should be patient- and risk-adapted, based on transfusion requirements, bone marrow blast-cell percentage and on their cytogenetic profile. The goals of treatment are different in lower risk patients than in higher risk. In lower risk patients, with a median survival of 6-8 years and lower probability of transformation to AML, goals are the achievement of a better quality of life and the decrease of transfusion requirements and of AML transformation. In higher risk, the goal is to prolong survival. Current available therapies, in low risk MDS, include growth factor support, lenalidomide, hypomethylating agents, immunosuppressive therapy, thalidomide as well as other agents like danazol, and arsenic trioxide, which have been used separately or in various combinations. Lenalidomide has significant clinical activity in patients with lower risk disease, anemia and Del-5q and has been approved as first line treatment, in USA, but not in Europe where it is proposed as second line treatment (after failure of an erythropoiesis stimulating agent). Lenalidomide has also been used in lower risk, non del(5q)-MDS, but with lower activity. Two hypomethylating agents, 5-azacytidine and decitabine have been approved for MDS: 5-azacytidine is approved for all subsets of MDS, whereas decitabine for those with Int-1 disease and above. None of them have been shown to modify the natural history of patients with lower risk disease. Combined immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin, cyclosporine and corticosteroids is indicated especially in younger patients (<60 years), HLA-DR15 positive and with a shorter duration of transfusion dependency. Thalidomide, even at daily doses of 50 mg, for at least one year, is equivalent with higher doses, without the risk of deep vein thrombosis. Allogeneic transplantation is not usually recommended for patients with lower risk disease even if they are young. Younger patients with hypoplastic MDS should be considered for this approach upfront.

### Βιβλιογραφία

- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88
- Wei S, Chen X, Rocha K, et al. A critical role for phosphatase haplodeficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:12974 –12979
- Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20<sub>+</sub> tumor cells. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4650–4657
- Pellagatti A, Jadersten M, Forsblom AM, et al. Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:11406 –11411
- Knight R. IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol*. 2005;32:S24-S30
- 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
- Wei S, Chen X, Rocha K, et al. A critical role for phosphatase haplodeficiency in the selective suppression of deletion 5q MDS by lenalidomide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:12974 –12979
- List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005;352:549 –557
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355:1456 –1465
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. RBC transfusion independence and safety profile of lenalidomide 5 or 10 mg in pts with low- or Int-1-risk MDS with del5q: results from a randomized phase III trial (MDS-004) [abstract 944]. *Blood*. 2009;114(22)
- Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Ann Hematol* 2010;89:365–374
- Göhring G, Giagounidis A, Büsche G, et al. Cytogenetic follow-up by karyotyping and fluorescence in situ hybridization: implications for monitoring patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. *Haematologica* 2011; 96:319-322
- Fenaux P, Ades L. Management of myelodysplastic syndromes. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*

- 2010; 4:177-182
14. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression, *J Clin Oncol* 2011; 29: 1971-1979
  15. Gohring G, Lange K, Hofmann W, et al. Telomere shortening and AML progression in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. *Haematologica* 2010; 95, Suppl 1, abstract 2010
  16. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. 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
  17. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:1850–1856
  18. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcome in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794–1803
  19. Garcia-Manero G, Couriel D, Tambaro F, et al. A phase II randomized Bayesian study of very low dose subcutaneous decitabine administered daily or weekly times three in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2009;114:119
  20. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. 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;24:3895-903
  21. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509–2519
  22. Olnes MJ, Sloand EM. Targeting immune dysregulation in myelodysplastic syndromes. *JAMA* 2011;305:814–819
  23. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99:699–705
  24. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Intern Med*. 2002;137:156–163
  25. Schiffer CA. Myelodysplasia: the good, the fair and the ugly. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:49–55.
  26. Sauntharajah Y, Nakamura R, Wesley R, et al. A simple method to predict response to immunosuppressive therapy in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;102:3025–3027
  27. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26: 2505–2511
  28. Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A, et al. Aletuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol* 2011;28:5166–5173
  29. Zou JX, Rollison DE, Boulware D, et al. Altered naive and memory CD4+ T cell homeostasis and immunosenescence characterize younger patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1288–1296
  30. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297–1302
  31. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia* 2007;21:1436–1441
  32. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care–SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;29:303–309
  33. Bouscary D, Legros L, Tulliez M, et al. A non-randomised dose-escalating phase II study of thalidomide for the treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndromes: the Thal-SMD- 2000 trial of the Groupe Francais des Myelodysplasies. *Br J Haematol* 2005;131(5):609–18
  34. Raza A, Meyer P, Dutt D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001;98(4):958–65
  35. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, Bisceglia M, Matera R, Carella AM. Thalidomide abolishes transfusion-dependence in selected patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2002;87(8):884–886
  36. Tamburini J, Elie C, Park S, et al. Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2009; 4: 547-550
  37. Chan G, DiVenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Haematol* 2002; 71(3):166-171
  38. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized Cancer 2006; 106:1794-803
  39. Vey N, Bosly A, Guerci A, et al. Arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes: a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24:2465-71
  40. Raza A, Buonamici S, Lisak L, et al. Arsenic trioxide and thalidomide combination produces multi-lineage hematological responses in myelodysplastic syndromes patients, particularly in those with high pre-therapy EVI1 expression. *Leuk Res* 2004; 28: 791-803
  41. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. 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
  42. Fenaux P, Ades L. Management of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2010;4(1):177-182
  43. Epling-Burnette PK, Alan List. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2009;16:70-76