

Protocoale terapeutice in sindroamele mielodisplazice (SMD) – P-HTM-03

SMD cuprinde un grup heterogen de boli clonale neoplazice dobandite ale celulei stem hematopietice, care afecteaza in principal persoanele in varsta.

Acest grup de boli se caracterizeaza prin:

- **hematopoieza ineficienta** (maduva hipercelulara, una sau mai multe citopenii in sangele periferic)
- **modificari displazice** ce afecteaza una sau mai multe linii celulare vizibile in sangele periferic si maduva
- **anomalii citogenetice sau cariotip normal**
- **procent variabil de blasti si tendinta crescuta la transformare in leucemie acuta**

Etiologie:

SMD primare (*de novo*)- idiopatice in majoritatea cazurilor

SMD secundare: **dupa** expunerea la diversi factori de mediu, fumatul si alcoolul, dupa tratament citostatic, radiatii, expunere industrială (benzen, solventi organici, produse de petrol, pesticide)

Diagnosticul SMD este unul complex bazandu-se pe:

- morfologie
- examen citogenetic
- excluderea unui SMD secundar

Clasificarea SMD:

- **FAB (French-American-British) – sistem de clasificare larg folosit in practica curenta si in cercetarea clinica, propus in 1982**
- **WHO (World Health Organisation) – sistem de clasificare recent (2002, 2008)**
- **IPSS (International Prognostic Scoring System) – propus in 1997**
 - stratificare a riscului
 - progresia bolii
 - supravietuirea

CLASIFICAREA FAB

SUBTIPUL FAB	% BLASTI IN SANGELE PERIFERIC	% BLASTI IN MADUVA
Anemia refractara (AR)	<1%	<5%, hiperplazie eritroida disgranulopoieza
Anemia refractara cu sideroblasti inelari (ARSi)	<1% dimorfism eritrocitar	<5%, >15% si diseritropoieza
Anemia refractara cu exces de blasti (AREB)	<5%	5-20% diseritropoieza, disgranulopoieza
Anemia refractara cu exces de blasti in transformare (AREB-t)	<5%	21-30%
Leucemia mielo-monocitara cronica (LMoMC)	<5% >1000/mmc monocite	5-20% blasti si 5% monocite imature sau 20% monocite imature si 5% blasti

CLASIFICAREA WHO 2008

Tipul	Modificari pe frotiul de sange periferic	Modificari medulare
<p>Citopenia refractara cu displazie uniliniara:</p> <p>Anemia refractara</p> <p>Neutropenia refractara</p> <p>Trombocitopenia refractara</p>	<p>O citopenie, rar bicitopenie (pancitopenie=SMD neclasificabil</p> <p>Fara blasti sau blasti sub 1%</p> <p>1% blasti=SMD neclasificabil</p>	<p>Displazie uniliniara $\geq 10\%$ din celulele unei linii mieloide</p> <p>$< 5\%$ blasti</p> <p>$< 15\%$ sideroblasti inelari</p>
<p>Anemia refractara cu sideroblasti inelari</p>	<p>Anemie, fara blasti</p>	<p>$\geq 15\%$ sideroblasti inelari</p> <p>Numai displazie eritroida</p> <p>$< 5\%$ blasti</p>
<p>Citopenia refractara cu displazie multiliniara</p>	<p>Citopenii</p> <p>Fara blasti sau blasti sub 1%</p> <p>Blasti fara corpi Auer</p> <p>< 1000 monocite/mmc</p> <p>1% blasti=SMD neclasificabil</p>	<p>Displazie $\geq 10\%$ din celulele a cel putin 2 linii mieloide (precursori eritroizi, neutrofili +/- megacariocitari)</p> <p>$< 5\%$ blasti, fara corpi Auer</p> <p>+/-15% sideroblasti inelari</p>

Sistemul de scor prognostic international (International Prognostic Scoring System – IPSS) (GREENBERG P, COX C, LEBEAU, BLOOD 1997;89:2079-88)

VALOAREA SCORULUI

Prognostic	0	0,5	1	1,5	2
Blasti in MO	<5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotip*	Bun	Intermediar	Prost		
Citopenii**	0/1	2/3			

*Bun = normal, - del(5q), del(20q); Prost=complex (>3 anomalii) sau anomalii ale cromozomului 7; Intermediar=orice alte anomalii

**Citopenii: neutrofile<1.800/mcl, tr<100000/mcl, Hb<10g/dl
Scazut 0; intermediar-1=0,5-1; intermediar-2=1,5-2; crescut>2,5

Principii de tratament

Tratamentul suportiv : are ca scop imbunatatirea calitatii vietii

- tratamentul standard in anemie:- **transfuzii MER**
 - **tratamentul cu chelatori de fier**
 - tratamentul cu factori de crestere (**Eritropoetina cu/fara G-CSF**)
 - substitutie cu MTR (sangerari datorate trombocitopeniei), agenti antifibrinolitici in caz de trombocitopenie severa cu sangerari refractare la MTR
 - antibiotice pentru infectiile bacteriene
- **Lenalidomida si talidomida:- efect impotriva angiogenezei si TNF-ului**
- **Tratament anticitokinic**
- **Imunoterapia**
- **Inhibitori de farnesyl transferaza:**
- **Agenti hipometilanti: 5-azacitidina 5-aza (2004)**
decitabina
- **Tratament citostatic**

Tratamentul in SMD cu risc IPSS scazut (conform indicatiilor LeukemiaNet)

-Citopenia asimptomatica - urmarire

- Anemia simptomatica:

1. Transfuzii MER, chelatori de fier
2. Epo serica <500mU/ml - transfuzii MER <2U/luna -Epo+ G-CSF

In SMD del(5q)- - la cei cu Epo serica >500mU/ml

- transfuzii MER \geq 2U/luna

- Epo+ G-CSF

-Enalidomida (tratament fara gratuitate)

- la cei cu Epo serica <500mU/ml

-transfuzii MER <2U/luna

- Epo+ G-CSF

Cand varsta este <60 ani, MO: blasti <5%, MO hipoplazica, Ex. citogenetic normal :

- transfuzii MER <2U/luna

- imunosupresie cu ATG

Tratamentul in SMD cu Risc IPSS intermediar-2 sau crescut

Pacienti intre 65-70 ani,dar cu performanta redusa- tratament suportiv

Pacienti intre 65-70 ani,dar cu performanta buna - fara donator de CS

-risc citogenetic prost- agenti hipometilanti

- MO:>10% blasti, fara risc citogenetic prost-chimioterapie pentru LAM

- cu donator de CS - MO:<10% blasti- ALO TSC

- MO:>10% blasti- chimioterapie

pentru LAM

I. Tratamentul standard in anemie: 1. Transfuzii MER

Indicatii: Hb<10g/dl, ~2-4UER/luna

Riscuri: - izoimunizarea post-transfuzionala

- supraincarcarea cu fier (hemocromatoza secundara). In acest caz, necesita tratament cu chelatori de fier

- transmiterea de infectii ,virale, in principal

2. Tratamentul cu chelatori de fier:

- Se incepe dupa administrarea a ~30-40 unitati Er (1UEr de 400ml=200-250mg Fe) sau la un nivel al feritinei de 1000-1500ng/ml. Se folosesc:
- **A) Desferal:** 30-40mg/kgc/zi x 5 zile/saptamana adm.s.c. 1000mg diluate in 20ml ser fiziologic la 12 ore si se asociaza cu vit C 2-3mg/kgc/zi (dubleaza excretia fierului)
Reactii adverse:- tulburari de vedere nocturne (nictalopie)
 - hipoacuzie pentru sunete inalte
 - cataracta
 - reactii la locul injectiei
 - reactii de hipersensibilitate sistemica
 - sindrom pseudogripal
- **B) Exjade (deferasirox):** - p.o. 20-30mg/kgc/zi
Reactii adverse: cresterea creatininei serice, cefalee, diaree, constipatie, greata, dureri abdominale, cresterea transaminazelor, cataracta, hipoacuzie

3. Tratamentul cu factori de crestere(eritropoetina cu/fara G-CSF)

- eritropoetina umana recombinata (Epo)
- factor de crestere granulocitar (G-CSF)

Indicatii: forme cu risc mic sau intermediar-1:

- AR cu sau fara displazie multiliniara
- ARSI cu sau fara displazie multiliniara
- AREB-1 (blasti<10%)
- Nivelul Hb ≤ 10 g/dl si Ht $\leq 30\%$ timp de cel putin 2 luni
- Necesarul transfuzional de cel putin 2 unitati in ultimele 2 luni
- Nivelul Epo serice ≤ 200 U/L, dar nu >500 U/L

In caz de lipsa de raspuns se poate creste doza la 60000U/saptamana sau/ si se adauga factor de crestere granulocitar G-CSF in doza de 100 μ g de 3 ori pe saptamana timp de 8 saptamani

- Preparatele comerciale de EPO – Neorecormon, Eprex, Procrit si Aranesp – sunt la fel de eficiente
Datele recente nu indica un risc semnificativ crescut de evolutie spre leucemie acuta, atat pentru EPO cat si pentru FCG.
Tratamentul cu EPO nu prelungeste durata de supravietuire a pacientilor cu SMD, dar reduce complicatiile datorate hipoxiei cronice si a supraincararii cu fier, precum si cresterea calitatii vietii.

II. A) TALIDOMIDA 100-400mg/zi

Indicatii: SMD cu risc scazut dependent de transfuzii

Eficiența: după cel puțin 4 luni de tratament la 25-30% din pacienți (reducerea necesarului transfuzional). (Medicamentul nu este pe lista de gratuități).

B) LENALIDOMIDA- efect împotriva angiogenezei și TNF-ului

Indicații: la pacienții cu SMD risc scăzut, dependenți de transfuzii, care nu au răspuns la Epo sau au nivele ridicate ale Epo serice, precum și la cei cu del 5q31

Lenalidomida -derivat al talidomidei cu eficacitate preclinică mai bună
- mai puține efecte adverse mai reduse, nu da neurotoxicitate, somnolență, constipație, dar este mai imunosupresivă

Doza: 10-25mg po/zi 21 zile/lună

Rata de răspuns: 56% din care 20% au răspuns eritroid major (independenți transfuzional sau creșterea Hb cu peste 2g)

În cazurile cu del 5q31 rata de răspuns este de 83%, din care 35% au răspuns citogenetic.

III. Tratament anticitokinic: - amifostina

- pentoxifilin
- ciprofloxacina
- dexametazon

IV. Imunoterapia:

- globulina antitimocitară (nu este pe lista de gratuități)

- steroizi
- ciclosporina A

Indicații: SMD risc scăzut, cu expresie de HLA-DR2/15 sau CD 59 negativi

Rata de răspuns: peste 50%

V. Inhibitori de farnesyl transferaza:

- tipifarnib
- lonafarnib

Rata de răspuns : 15-25%

Niciunul din medicamente nu este gratuit.

VI. Tratamentul citostatic:

Scop: - eliminarea clonei mielodisplazice și restabilirea hematopoezei normale

- reducerea sau eliminarea celulelor blastice
- oprirea sau întârzierea apariției leucemiei acute

Metode: - chimioterapie cu doze mici (Cytosar în minidoze)

- chimioterapie de intensitate mare tip LAM
- transplantul de celule stem alog sau autolog

Agenti hipometilanti: - 5-azacitidina 5-Aza (2004)

- decitabina

5-azacitidina

Analog ciclic al citidinei care actioneaza prin

- incorporarea in AND-ul celulelor
- reducerea activitatii metil transferazei AND cu

hipometilarea acestuia

- hipometilarea induce reactivarea unor gene silentioase

implicate in controlul cresterii si diferentierii celulare

Doza: 75 mg/mp sc 7zile/luna

Medicamentul nu este pe lista de gratuitati.

Decitabina (5-aza-2-deoxicitidina)

Doza: 45-50mg/mp perfuzie continua 3 zile/la 4-6 saptamani sau sc 5 zile

Nu este pe lista de gratuitati.

SUPRAVIETUIREA:

SMD este asociat cu prognostic nefavorabil, rata de transformare in LAM si supravietuirea fiind variabile

AR si ARSI - au risc scazut de transformare in LAM

- supravietuire mediana de 30 luni

AREB si AREBt – supravietuire mediana sub 12 luni

LAM care precede SMD este mai rezistenta la chimioterapie decat LAM de novo

Progresia la LAM este asociata cu prognostic prost