

## SINDROAME MIELODISPLAZICE

### I. INTRODUCERE

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt boli clonale ale celulelor stem (sușe) hematopoietice, survenind predominant la persoanele vârstnice, caracterizate prin hematopoieză ineficace, determinând citopenii variabile în sângele periferic, care contrastează cu o măduvă hematopoietică normo- sau hipercelulară. Se însoțesc cu un risc crescut de transformare în leucemii acute. Asocierea unei «proliferări» și a unei «morți» celulare anormale caracterizează SMD ca una dintre bolile hematologice cel mai dificil de tratat.

### II. EPIDEMIOLOGIE

Acest tip de patologie survine, de obicei, la persoanele vârstnice, cu o mediană de vârstă între 60 și 75 de ani, doar 8-10% din adulții cu SMD având vârste sub 50 ani. Apariția lor la copii nu este excepțională. O bună parte din cazurile la copii sunt familiale, majoritatea asociind o monosomie 7. Creșterea incidenței SMD în raport cu vârsta este, probabil, datorată alterărilor ADN acumulate în timp, depleției naturale a celulelor stem și/sau expunerii cumulate a măduvei hematopoietice la factorii toxici de mediu.

În ultimii 20 ani, s-a înregistrat o creștere a incidenței bolii. Ea este evaluată la 3-15 cazuri/100.000 persoane /an, la persoanele între 50-70 ani, și de 15-50 cazuri noi/100.000 persoane/an, la persoanele de peste 70 ani. Totuși, nu se poate afirma dacă această creștere (de aproximativ 50%) a incidenței este reală sau se datorează mai degrabă creșterii conștientizării acestui diagnostic. Înainte de definirea corectă a bolii, multe cazuri de SMD erau etichetate ca aplazii medulare sau leucemii acute.

### III. ETIOPATOGENIE

În marea majoritate a cazurilor, etiologia bolii rămâne necunoscută (SMD «*de novo*»), dar, în aproximativ 15-20% din cazuri, boala apare ca urmare a expunerii la unele toxice medicamentoase sau industriale sau survine în contextul unor anomalii constituționale la copii (SMD «secundare»).

- **Tratamentul antineoplazic.** Aproximativ 80% dintre cazurile de leucemie acută mieloblastică care survin după tratamentul citostatic al diferitelor neoplazii sunt precedate de o fază de SMD. Cel mai adesea, sunt implicați agenții alkilanți.
- **Agenții chimici din mediu sau profesionali.** Expunerea la benzen și derivați, insecticide, pesticide.
- **Bolile constituționale la copil.** Anemia Fanconi, sindromul Down, sindromul Schwachman-Diamond, neurofibromatoză. Se asociază frecvent monosomia 7.

Mielodisplazia, în esență sa, reprezintă rezultatul unei transformări patologice a unei celulei stem mieloid normale. Trecerea de la celula stem mieloidă normală la cea displazică are loc în urma unor evenimente transformatoare succesive, care conferă celulei rezultante o capacitate proliferativă crescută. Proliferarea este monoclonală. Procesul de transformare este reglat de mutații genice. Rezultatul final al transformării este o hematopoieză clonală, dar ineficientă prin existența unei apoptoze crescute.

Alterarea funcției celulare este un alt element definitoriu al mielodisplaziei<sup>1</sup>.

Studiile de citogenetică au evidențiat anomalii cromozomiale structurale și numerice, al căror studiu ar putea lămurii mecanismul patogenic.

## IV. DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindroamelor mielodisplazice poate fi deosebit de dificil, având în vedere heterogenitatea acestora. Diagnosticul de SMD poate fi pus doar după o examinare amănunțită a frotiului din sângele periferic, a mielogramei și, eventual, a biopsiei osoase. Diagnosticul se stabilește pe o combinație de trăsături displazice, și nu doar pe una, solitară. De obicei, diagnosticul este de excludere, impunând înfirmarea unei carențe de vitamina B12 sau folați, expunerea la metale grele, tratamentul citostatic în antecedentele recente, procesul inflamator în evoluție, inclusiv infecția HIV sau o hepatopatie cronică.

### 1. CLINICA

- Boala nu prezintă simptome sau semne clinice specifice, ele datorându-se, în special, citopeniilor.
- În momentul diagnosticului, aproximativ jumătate din pacienți sunt **asimptomatici**. Atenția asupra diagnosticului este atrasă de hemograma realizată de rutină sau pentru o altă suferință sau de manifestări de tip general, ca inapetența și scăderea în greutate.
- Hematopoieza ineficace progresivă duce la citopenii periferice în asocieri și severități variabile. Aceste citopenii pot deveni simptomatice.
  - **sindrom anemic** progresiv, cu astenie, fatigabilitate, dispnee de efort cu instalare insidioasă, ce poate duce la confuzia cu o afecțiune pulmonară sau cardiacă, în special la vârstnici.
  - **sindrom infecțios (30%)** manifestat prin infecții recurente, cu diferite localizări. Infecțiile survin în contextul neutropeniei și afectării funcției neutrofilelor.
  - **sindrom hemoragipar** (datorita trombopeniei) cu purpură peteșială și echimotică, sângerări gingivale, hematoame la traumatisme minore. În rare cazuri, hemoragiile pot fi severe - gastrointestinale, urinare, retiniene și chiar în SNC.
- Splenomegalia este găsită în 10-20% din cazuri, mai frecventă fiind în cazurile de leucemie mielomonocitară cronică. Splenomegalia este, în general, de gradul I. Hepatomegalia este prezentă la 5-25% din pacienți, iar adenopatiile doar la 5-15% din cazuri.

### 2. EXPLORARI PARACLINICE

Abordul diagnostic la pacienții cu suspiciunea de SMD include o hemogramă completă cu examinarea frotiului de sânge periferic, și examenul medular cu studii citogenetice. Se asociază examenul citogenetic pentru depistarea anomaliilor dobândite și face teste moleculare pentru predispoziții ereditare pentru neoplazii hematologice, mai ales la pacienții tineri.

Rezultatele acestor investigații sunt necesare pentru stadializarea bolii, element important pentru evaluarea prognosticului la caz și stabilirea strategiei terapeutice.

| CATEGORIA DE TESTE | TESTUL SPECIFIC                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hematologie        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemograma completa</li><li>• Formula leucocitara</li><li>• Numaratoarea de reticulocite</li><li>• Examenul frotiului de sange periferic</li></ul>                                                                        |
| Biochimie          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Folatei serici / folatul eritrocitar</li><li>• Cobalamina</li><li>• Fierul seric/ feritina/ capacitatea totala de legare a fierului</li><li>• Lactat dehidrogenaza</li><li>• Bilirubina</li><li>• Haptoglobina</li></ul> |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul Coombs direct</li> <li>• Proteina C-reactiva</li> <li>• Alanin transaminaza / Aspartat transaminaza / Fosfataza alcalina</li> <li>• Acidul uric</li> <li>• Ureea / Creatinina</li> <li>• Proteinemia / Electroforeza proteinelor serice</li> <li>• <math>\beta_2</math>-microglobulina</li> <li>• Teste fuctie tiroidiana</li> <li>• Electroforeza hemoglobinei</li> </ul> |
| <b>Virologie</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-HIV</li> <li>• Anti-parvovirus B19 (SMD hipoplazic)</li> <li>• Test Virus Cytomegalic</li> <li>• Antigen HBs, Anticorp anti HCV</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Altele</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clona Hemoglobinurie paroxistica nocturna</li> <li>• Teste genetice specifice la pacientii cu suspiciunea de insuficienta medulara mostenita</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           |

| TEHNICA DIAGNOSTICA                     | VALOAREA DIAGNOSTICA                                                                                                                                                                                | PRIORITATEA |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Frotiu de sange periferic               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea displazia celulare</li> <li>• Numaratoare de blasti</li> </ul>                                                                                   | Obligatori  |
| Asprat medular                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluare displaziei in una sau mai multe linii hematopoitice</li> <li>• Numaratoarea de blasti</li> <li>• Numaratoarea de sideroblastic inelari</li> </ul> | Obligatori  |
| Biopsie osteomedulara                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea celularitatii, cel CD34<sup>+</sup>, si fibroza</li> </ul>                                                                                       | Obligatori  |
| Examen citogenetic                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectarea de anomalii cromozomiale clonale dobandite care pot permite stabilirea diagnosticului si evaluarea prognosticului</li> </ul>                    | Obligatori  |
| FISH                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectarea de anomalii cromozomiale tintite in nucleii aflati in interfaza dupa repetate esecuri ale tehnicii citogenetice clasice</li> </ul>              | Recomandat  |
| Citometria in flux imunofenotipare*     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectarea de anomalii in precursorii eritrocitari, mieloidi, granulocite mature...</li> </ul>                                                             | Recomandat  |
| SNP array                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectarea de anomalii cromozomiale</li> </ul>                                                                                                             | Sugerat     |
| Analiza mutationala a genelor candidate | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectarea de mutatii somatice care pot stabili diagnosticul si evaluarea prognostic</li> </ul>                                                            | Sugerat     |

### a) Anomalii ale hemogramei

Majoritatea pacienților cu SMD au citopenii în sângele periferic, în special anemie cu sau fără alte citopenii. Chiar dacă valorile hemogramei sunt doar ușor modificate, controalele repetate sunt recomandate.

- **Seria eritrocitară.** Anemia este prezentă la 80% din pacienți. Anemia este normo sau macrocitară, iar, la cei cu anemie sideroblastică, poate fi și microcitară.
- **Seria leucocitară.** Leucopenia este prezentă la 25-30% din cazuri, dar procentajul variază cu subtipul de SMD, mergând astfel până la 80% din pacienții cu AREB-t.
- **Linia trombocitară.** Tabloul hematologic asociază relativ frecvent o trombocitopenie variind între 40% la cei cu anemie sideroblastică și 65% la ceilalți. Se pot asocia anomalii morfologice și funcționale.

Pancitopenia este prezentă la 35% din cazuri.

## b) Examenul morfologic

Diagnosticul de SMD implică prezența unei displazii pe toate cele trei linii celulare medulare, dată fiind expansiunea monoclonală a unei celule sușă multipotente, ceea ce duce la o afectare a procesului de diferențiere și maturare, având drept consecință citopenia periferică. Ca atare, fiecare linie prezintă trăsături displazice evidențiabile la examenul în microscopia optică. De obicei, măduva este normo sau hiperplazică, cu excepția unei variante cu hipoplazie medulară. Anomaliile calitative sunt acelea care predomină și nu acelea cantitative.

Tabel

| CARACTERELE DISPLAZICE ÎN SMD |                                                                                                                                                                |                                                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Mielodisplazia                | Măduva osoasă                                                                                                                                                  | Sângele periferic                                                            |
| DISERITROPOIEZA               | Multinuclearitate<br><br>Fragmente nucleare.<br><br>Aspecte megaloblastoide.<br>Anomalii citoplasmatică.<br>Sideroblaști în coroană.<br><br>Hiper celularitate | Anizocitoză<br><br>Poikilocitoză<br><br>Macrocitoză<br><br>Elemente nucleate |
| DISGRANULOPOIEZA              | Anomalii nucleare<br>Hipoplobulare<br>Bastoane nucleare<br>Nuclei în inel<br><br>Hipogranulație                                                                | Anomalii nucleare (aceleași)<br>Hipogranulație                               |
| DISMEGAKARIOPOIEZA            | Micromegakariocit<br><br>Forme gigante mononucleare<br><br>Nuclei multipli mici<br><br>Număr scăzut                                                            | Trombocite mari hipo- sau hipergranulare                                     |

Pentru diagnosticul SMD și definirea subtipului, este foarte important să se determine procentajul de **blaști** din sângele periferic și măduva osoasă. Acesta reprezintă un factor important de prognostic în ceea ce privește supraviețuirea și riscul de evoluție spre o leucemie acută. Astfel, prognosticul poate fi stratificat pe trei nivele, în funcție de acest procentaj: sub 5%, între 5 și 20% și între 20 și 30%.

Din punct de vedere morfologic, au fost descrise trei tipuri de blaști.

- **Tipul I** sunt celule asemănătoare cu promielocitele, dar au un nucleu cu cromatina foarte laxă, cu unul, mai frecvent doi-trei nucleoli, și o citoplasmă ușor basofilă, fără zona Golgi. Granulațiile, ca și corpii Auer, sunt întotdeauna absente.
- **Tipul II** – blaștii au câteva granulații azurofile prezente și un raport nucleu-citoplasmatic mai mic.
- **Tipul III** de blaști au peste 20 de granulații azurofile.

## c) Biopsia osoasă

Rolul biopsiei osoase este important în evaluarea :

- **celularitatea medulară** - mai bine apreciată prin examenul histologic decât prin cel citologic ;
- **modificarea arhitectonicii medulare** - localizare anormală a precursorilor imaturi sau ALIP (*abnormal localization of immature precursors*). Deși ALIP nu este patognomonică, poate fi utilă pentru diagnostic;
- diagnosticarea **formelor hipocelulare** (10-15% din cazurile *de novo*, mai frecvente printre cele post-terapeutice), la care sărăcia celulară la nivelul mielogramei poate pune probleme în recunoașterea semnelor de dismielopoieză.
- formele cu fibroză medulară reticulică importantă (fibroza poate determina puncții medulare albe). Prezența fibrozei este considerată ca un factor de prognostic negativ.

#### d) Diagnosticul imunofenotipic

Mai multe studii au demonstrat că citometria de flux poate fi utilă în diagnosticul sindroamelor mielodisplazice.

- Imunofenotiparea aspiratului medular poate identifica o proporție crescută de celule eritroide și mieloide imature la pacienții cu SMD.
- A fost identificată, de asemenea, exista o corelație între imunofenotiparea prin citometrie în flux multiparametrică și scorul de prognostic internațional și gradul displaziei morfologice.
- Citometria în flux poate fi folosită pentru diagnosticul diferențial cu hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau cu leucemia cu limfocite mari granulare.

Deși această tehnică poate fi folosită ca adjuvant în diagnosticul și stadializarea SMD, imunofenotiparea nu este folosită de rutină în diagnosticul sindroamelor mielodisplazice.

#### e) Examen citogenetic

În SMD, anomaliile cromozomiale clonale pot fi evidențiate la 30% până la >80% dintre pacienți, în funcție de subtip sau dacă boala este *de novo* sau indusă de chimio- sau radioterapie. În restul de 20%–70% dintre pacienți cu un cariotip normal, se evidențiază tot mai multe alterări precum mutații punctuale, micro-deleții, micro-amplificări, modificări epigenetice, pierderi de informații genetice. Cariotipul are cea mai înaltă valoare prognostică dintre toți parametri din IPSS-R.

Tabel Anomaliile de cariotip în SMD

| ANOMALII                                           | INCIDENȚA APROXIMATIVĂ (%) |               |
|----------------------------------------------------|----------------------------|---------------|
|                                                    | SMD <i>de novo</i>         | SMD secundare |
| <i>Deleții parțiale</i>                            |                            |               |
| Del 5q                                             | 20                         | 20            |
| Del 20q                                            | 3-4                        | <1            |
| Del 7q                                             | 1-2                        | 10            |
| Del 11q                                            | 2-3                        | <1            |
| Del 12p                                            | 1-2                        | 3-4           |
| <i>Pierderi cromozomiale</i>                       |                            |               |
| Monozomie 7                                        | 10-15                      | 50            |
| Pierdere crs Y                                     | 3-4                        | 10            |
| Monozomie 17                                       | 3                          | 5-7           |
| <i>Cromozomi în plus</i>                           |                            |               |
| Trisomie 8                                         | 10-15                      | 10            |
| Trisomie 11                                        | 3                          | 1             |
| Trisomie 21                                        | 2                          | 1             |
| <i>Translocații</i>                                |                            |               |
| t(3;3)(q21;q26)                                    | 1-2                        | 3             |
| t(1;7)(p11;p11)                                    | <1                         | 4-5           |
| t(5;17)(q11;p11)                                   | 1-2                        | 4-5           |
| t(7;17)(q11;p11)                                   | 1-2                        | 2             |
| <b>Anomalii crs complexe</b><br>(peste 3 anomalii) | 15-20                      | 50            |

Analiza cromozomială se realizează pe celule în metafază. **Vor fi analizate 20-25 de metafaze** pentru a nu omite clonele mici care sunt relative frecvente, mai ales în formele cu risc scăzut. O clonă anormală este definită de cel puțin două metafaze cu aceeași anomalii sau cel puțin trei metafaze cu pierderea aceluiași cromozom. Anomaliile complexe sunt definite prin prezenta a trei sau mai multe anomalii independente în cel puțin două metafaze.

Tabel - Anomalii cromosomiale asociate cu subtipurile SMD

| SUBTIP SMD                                      | FRECVENȚA | ANOMALII<br>CROMOSOMIALE                    |
|-------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------|
| AR                                              | 25%       | del(5q), del(20q), -Y, -7, +8               |
| ARSI                                            | 10%       | del(5q), del(20q), -Y, -7, +8, idic(X)(q13) |
| Citopenie refractară<br>cu displazie multiliară | 50%       | del(5q), -7, +8                             |

|                                                                             |        |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|
| Citopenie refractară<br>cu displazie multilinară<br>și sideroblaști în inel | 50%    | del(5q), -7, +8                                          |
| AREB-1                                                                      | 50%    | del(5q), -7, +8, del(20q)                                |
| AREB-2                                                                      | 50-75% | del(5q), -7, +8, -17p, del(11q), t(11q23), -13, del(13q) |
| SMD 5q-                                                                     | 100%   | Del(5q)                                                  |

### Forme particulare:

- **Del 5q** - este cea mai frecventă anomalie, izolată în jumătate din cazuri, combinată cu alte anomalii în restul cazurilor. A fost descris un sindrom specific cu predominanță feminină, manifestat prin anemie refractară (AR) în 75% din cazuri, cu anemie macrocitară, eritroblastopenie, megakariocite hipolobulate, trombocitoză și necesar transfuzional crescut, dar cu evoluție rară spre LA. Tratamentul imunomodulator cu Lenalidomida s-a dovedit extrem de eficient în aceste cazuri.
- **Del 17p** - reprezintă 6% din cazuri, mai frecvent printre cele secundare. Cuprinde monosomiile 17 și translocațiile 17p cu cromozomii 5 sau 7. Asociază exces de blaști în măduvă. Asociază o disgranulopoieză specifică, cu nucleu hipolobulat pseudo-Pelger-Huet și vacuole citoplasmice și mutații ale p53. Inactivarea p53 are rol în progresia bolii și justifică răspunsul terapeutic slab.
- **Rearanjament 12p** - prezent în 10 % din LMMC și 5 % din AREB și AREB-t
- **Monosomia 7** - este a doua anomalie ca frecvență la bolnavii adulți și pe primul loc la copii. A fost descris un sindrom care apare predominant la băieți sub 4-5 ani cu splenomegalie, leucocitoză, monocitoză, trombocitopenie și prognostic rezervat.

### f) Biologie moleculara

În cazurile în care diagnosticul de SMD este incert, mai ales în cazurile de ICUS sau IDUS cu un cariotip normal, analiza mutațiilor somatice și cea prin citometrie în flux a celulelor medulare poate fi utilă la stabilirea diagnosticului. Mutațiile dobândite pot demonstra boala clonală, deși procedura este utilizată într-un număr redus de centre.

**Tabel - Cele mai frecvente mutații somatice observate în SMD (alte mutații sunt evidențiate în <5% dintre cazuri)**

| FUNCTIA GENEI                                                | GENA   | FRECVENTA MUTATIEI |
|--------------------------------------------------------------|--------|--------------------|
| Factori de reglare epigenetica si de remodelare cromatiniala | TET 2  | 15%–25%            |
|                                                              | ASXL1  | 10%–20%            |
|                                                              | DNMT3a | 10%                |
|                                                              | IDH1/2 | 5%–10%             |
| Factori de Pre-mRNA si splicing                              | SF3B1  | 15%–30%            |
|                                                              | SRSF2  | 10%–15%            |
|                                                              | U2AF1  | 5%–10%             |

|                                      |             |         |
|--------------------------------------|-------------|---------|
| Factori de transcripție              | RUNX 1      | 10%–15% |
|                                      | TP 53       | 5%–10%  |
| Molecule de semnalizare <sup>a</sup> | N RAS/K RAS | 10%     |

### 3. DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL

În general, diagnosticul SMD tipice nu pune probleme. Acesta se realizează pe baza anamnezei și mai ales a aspectului citologic al sângelui periferic și măduvei.

Se poate impune realizarea diagnosticului diferențial cu anemia aplastică sau alte cazuri de hematopoieză prin hipoplazie medulară, mai ales în formele de SMD hipoplazice. Nu trebuie uitate dozările de vitamina B12 și acid folic, pentru a exclude aceste deficiențe.

Alte situații care trebuie avute în vedere:

- modificările medulare similare cu cele din SMD, modificări induse de tratamente cu cloramfenicol, tuberculostatice, penicilamină, consum de alcool, intoxicații cu plumb, benzen
- modificările medulare în contextul asocierii unor neoplazii sau boli ca insuficiența hepatică, renală, colagenoze
- modificări medulare la cei infectați cu HIV

Pentru cazurile de LMMC, se impune diferențierea de sindroamele mieloproliferative, ca leucemia granulocitară sau osteomielifibroza.

În concluzie, în scop diagnostic, la pacienții la care se suspectează un SMD, se recomandă următorul bilanț:

- Anamneză: expunere la chimioterapie/iradiere, istoric familial de SMD/LAM, simptome specifice anemiei, infecții recurente, sângerări, transfuzii în antecedente, medicație și comorbidități
- Examen clinic: paloare, infecții, echimoze, splenomegalie
- Hemogramă completă, cu frotiu de sânge periferic: anemie macro/normocitară +/- neutropenie +/- trombocitopenie +/- neutrofilie +/- monocitoză +/- trombocitoză
- Dozarea foliaților eritrocitari, dozarea vitaminei B12 și foliaților, dozarea Fe seric, a feritinei, LDH, bilirubinei, haptoglobinei, test Coombs, TGP, TGO, fosfataza alcalină, albumină, acid uric, dozarea eritropoietinei serice, electroforeza proteinelor serice, β2microglobulina
- Examen medular: mielogramă, biopsie medulară, examen citogenetic medular
- Excluderea de displazii secundare reactive: anemia megaloblastică, infecția HIV, alcoolismul, terapia citotoxică recentă, bolile intercurrente severe
- **Adițional:**
  - tiparea HLA (A, B) - pentru cei cu necesar transfuzional trombocitar
  - tiparea HLA completă pentru candidații la allo-transplant
  - determinari virale - Ac anti-HIV, anti-Parvovirus B19 (SMD hipoplazic), Ac anti-CMV, Ag HBs, Ac anti-HCV
  - identificare a clonei HPN, HLA DR15 - la pacienții cu SMD cu risc scăzut fără sideroblaști
  - teste pentru muștii Jak2 kinazei la pacienții cu SMD tip ARSI-t
  - excludere a talasemiei/hemoglobinopatiei

**Aspecte practice:**



1. Examenul medular este necesar pentru confirmarea diagnosticului și pentru a asigura informații asupra prognosticului la caz
  - De câte ori este posibil, se recomandă examinarea a cel puțin 200 de celule medulare și 20 megakariocite
  - Modificările displazice trebuie să fie prezente în peste 10% din celulele medulare (Kouides & Bennett, 1996)
  - O atenție deosebită trebuie să fie acordată prezenței de neutrofile cu modificări pseudo-pelger, sideroblaștilor inelari, micromegakariocitelor și creșterii blaștilor, deoarece aceste anomalii se corelează cel mai puternic cu prezența markerilor clonali în SMD și prezintă cea mai mică variație între observatori (Kuriyama et al, 1986; Ramos et al, 1999).
  - Evaluarea granularității neutrofilice este strict dependentă de colorarea optimă și este nepotrivit de a baza diagnosticul numai pe hipogranularitate, în absența altor trăsături displazice.
2. Histologia medulară aduce informații complementare examenului mielogramei, astfel că biopsia trebuie realizată la toate cazurile în care diagnosticul este suspectat și se impune un examen medular.
3. Identificarea unei anomalii citogenetice confirmă prezența unei boli clonale, ajutând la diferențierea între SMD și displazii secundare, reactive, având și o valoare prognostică. Analiza citogenetică trebuie realizată la toți pacienții la care examenul medular este indicat.

## V. CLASIFICAREA SMD

### a. CLASIFICAREA FAB

Asociația de citologi franco-americo-britanică (FAB) a realizat, în 1982, o clasificare a SMD, clasificare cu semnificație clinico-evolutivă, prognostică și terapeutică (**vezi tabel**). Pentru definirea celor cinci subtipuri, s-au luat în considerare următoarele caracteristici: gradul de dismielopoieză, procentajul de blaști în sângele periferic și în măduvă, acela al sideroblaștilor în inel, numărul de monocite din sânge și măduvă, prezența corpusculilor Auer.

Tabel - Clasificarea FAB a SMD

| TIP    | FRECV (%) | BLAȘTI CIRC. (%) | BLAȘTI M.O. (%) | SDBL ÎN INEL | CORP. AUER | MONO CITE (/MM <sup>3</sup> ) | EVOL LAM (%) | SUPRAV (LUNI) |
|--------|-----------|------------------|-----------------|--------------|------------|-------------------------------|--------------|---------------|
| AR     | 30        | < 1              | < 5             | < 15         | -          | < 1.000                       | 12           | 48-60         |
| ARS    | 5-10      | < 1              | < 5             | > 15         | -          | < 1.000                       | 8            | 50            |
| AREB   | 15-20     | < 5              | 5-20            | < 15         | -          | < 1.000                       | 44           | 11-15         |
| AREB-t | 10        | > 5              | 20-30           | < 15         | - /+       | < 1.000                       | 60           | 5-9           |
| LMMC   | < 10      | < 5              | < 20            | < 15         | -          | > 1.000                       | 14           | 20            |

AR=Anemia Refractară, ARS=Anemia refractară sideroblastică, AREB=Anemia refractară cu exces de blaști, AREB-t=Anemia refractară cu exces de blaști în transformare, LMMC=Leucemia mielo-monocitară cronică

Schema de clasificare FAB include LAM și SMD. În această clasificare, diagnosticul de LAM necesită prezența a peste 30% blaști medulari sau în sânge. Pacienții cu mai puțin de 30% mieloblaști sunt încadrați în grupul mielodisplaziei. Cu excepția ARS și LMMC, subgrupele de mielodisplazie sunt stratificate potrivit procentajului

de blaști în sânge sau măduvă. Primele două categorii, AR și ARS, au mai puțin de 5% celule blastice, în timp ce pacienții cu AREB și AREBt au între 5% și 20% și respectiv 21% și 30% mieloblaști în măduva osoasă.

Clasificarea FAB a dus la o ameliorare a diagnosticului SMD, servind și ca un factor prognostic. Astfel, pacienții cu AR și cu ARS tind să aibă o durată de supraviețuire mai mare, cu o rată mai mică a progresiei spre LA decât cei din celelalte categorii. Totuși, există variații considerabile în interiorul grupurilor în ceea ce privește supraviețuirea și evoluția.

## b. CLASIFICAREA OMS

În 1999, Organizația Mondială a Sănătății a definit un nou sistem de clasificare a SMD care diferă de cel FAB. Particularități :

- studiul genetic a fost identificat ca o tehnică importantă și independentă în diagnosticul și în evaluarea prognostică a SMD.
- anumite subtipuri (LMMC și AREB-t) au fost reclasificate, pentru a reflecta caracteristicile lor,
  - OMS a plasat LMMC împreună cu leucemia mielomonocitară juvenilă și leucemia granulocitară cronică într-un grup independent: sindroame mielodisplazice/ sindroame mieloproliferative (SMD/SMP).
- au fost create subtipuri noi: citopenie refractară cu displazie multiliniară (CRDM), SMD neclasificabil (SMD-n), sindromul 5q-, aspecte ce au fost ulterior încadrate în clasificarea OMS 2008.

Anomaliile morfologice displazice prezente în oricare din liniile celulare medulare, adesea nu se corelează cu citopenii corespunzătoare la pacienții cu SMD. Din această cauză, clasificarea OMS revizuită din 2016 aduce modificări :

- termeni precum « anemie refractară » sau « citopenie refractară » sunt înlocuiți cu « sindrom mielodisplazic » urmat de - displazie uniliniară versus displazie multiliniară, sideroblaști în inel, exces de blaști sau prezența deleției 5q.
- criteriul de diagnostic al SMD cu sideroblaști în inel este dat de detecția mutațiilor în *SF3B1*,
- criteriul citogenetic pentru SMD cu del(5q) este modificat în sensul în care diagnosticul poate fi stabilit și dacă se asociază o anomalie suplimentară cu excepția monosomiei 7 sau del(7q).

### **Tabel – Clasificarea OMS 2016**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sindroamele mielodisplazice (SMD)</b>                                                                    |
| SMD cu displazie uniliniară                                                                                 |
| SMD cu sideroblastic în inel (SMD-SI)<br>SMD-SI si displazie uniliniară<br>SMD-SI si displazie multiliniară |
| SMD cu displazie multiliniară                                                                               |
| SMD cu exces de blasti                                                                                      |
| SMD cu del(5q) izolată                                                                                      |
| SMD neclasificabile                                                                                         |
| Entitate provizorie: Citopenie refractară a copilului                                                       |

### **Tabel – aspecte periferice medulare și citogenetice în SMD conform clasificării OMS 2016**

| Nume | Linii celulare cu displazii | Citopenii <sup>a</sup> | Sideroblasti în inel ca procent din elementele | Blastii în SP și MO | Anomalii cariotip prin evaluarea citogenetică standard |
|------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|
|------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|

|                                                              |         |         |                           |                                                     |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|---------|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |         |         | <b>eritroide medulare</b> |                                                     |                                                                              |
| <b>SMD cu displazie unilineara (SMD-DU)</b>                  | 1       | 1 sau 2 | <15%/<5% <sup>b</sup>     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | Oricare, daca nu indeplineste toate criteriile pentru SMD cu del(5q) izolata |
| <b>SMD cu displazie multilineara (SMD-DM)</b>                | 2 sau 3 | 1-3     | <15%/<5% <sup>b</sup>     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | Oricare, daca nu indeplineste toate criteriile pentru SMD cu del(5q) izolata |
| <b>SMD cu sideroblasti in inel (SMD-SI)</b>                  |         |         |                           |                                                     |                                                                              |
| <b>SMD cu sideroblasti in inel cu displazie unilineara</b>   | 1       | 1 sau 2 | ≥15%/≥5% <sup>b</sup>     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | Oricare, daca nu indeplineste toate criteriile pentru SMD cu del(5q) izolata |
| <b>SMD cu sideroblasti in inel cu displazie multilineara</b> | 2 sau 3 | 1-3     | ≥15%/≥5% <sup>b</sup>     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | Oricare, daca nu indeplineste toate criteriile pentru SMD cu del(5q) izolata |
| <b>SMD cu del(5q) izolata</b>                                | 1-3     | 1-2     | Nici unul sau oricati     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | del(5q) izolata sau cu o anomalie suplimentara exceptand -7 sau del(7q)      |
| <b>SND cu exces de blasti</b>                                |         |         |                           |                                                     |                                                                              |
| <b>SMD cu exces de blasti -1</b>                             | 0-3     | 1-3     | Nici unul sau oricati     | MO 5%-9% sau<br>SP 2%-4%,<br>Fara corpi Auer        | oricare                                                                      |
| <b>SMD cu exces de blasti - 2</b>                            | 0-3     | 1-3     | Nici unul sau oricati     | MO 10%-19%<br>sau<br>SP 5%-19%,<br>sau corpi Auer   | oricare                                                                      |
| <b>SMD neclasificabile</b>                                   |         |         |                           |                                                     |                                                                              |
| - cu 1% blasti in sangele periferic                          | 1-3     | 1-3     | Nici unul sau oricati     | MO < 5%,<br>SP = 1% <sup>c</sup><br>Fara corpi Auer | oricare                                                                      |
| - cu displazie unilineara si pancitopenie                    | 1       | 3       | Nici unul sau oricati     | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | oricare                                                                      |
| - bazat pe anomalie citogenetica definitorie pentru SMD      | 0       | 1-3     | < 15% <sup>d</sup>        | MO < 5%,<br>SP < 1%,<br>Fara corpi Auer             | Anomalie definitorie pentru SMD <sup>e</sup>                                 |
| Citopenia refractara a copilului                             | 1-3     | 1-3     | Nici unul                 | MO < 5%,<br>SP < 2%                                 | Nici una                                                                     |

- a. citopeniile sunt definite ca : hemoglobina < 10 g/dL; trombocite < 100.000/mm<sup>3</sup>, si PN < 1.800/mm<sup>3</sup>, rareori, SMD pot prezenta anemie usoara sau trombocitopenii peste aceste valori. Monocitele in sange trebuie sa fie <1.000/mm<sup>3</sup>
- b. daca mutatia *SF3B1* este prezenta.
- c. unu la suta blasti in sangele periferic trebuie inregistrat la cel putin doua determinari separate.
- d. Cazurile cu ≥ 15% sideroblastic in inel au prin definitie displazie eritroida semnificativa si sunt clasificate ca SMD-SI cu displazie unilineara.
- e. neechilibrate: pierdere cromosom 7 sau del(7q), del(5q), isocromosom 17q or t(17p), pierderea cromosom 13

sau del(13q), del(11q), del(12p) sau t(12p), del(9q), idic(X)(q13). echilibrate: t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2), t(6;9)(p23;q34.1).

## VI. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția naturală a SMD este extrem de variabilă, cu rate de supraviețuire variind de la câteva săptămâni la câțiva ani. Mediana supraviețurii globale este de 15–30 luni cu un risc de progresie la LAM de 25%–35% la 5 ani. Insuficiența medulară (infecții și hemoragii) este principala cauză de deces.

O strategie terapeutică adaptată la risc este esențială în SMD. Anomaliile citogenetice specifice, procentajul de blaști medulari și numărul și severitatea citopeniilor reprezintă principalii factori de prognostic în SMD. Sistemul de scor prognostic internațional (IPSS) și varianta recentă revizuită IPSS-R, (Tabel) se bazează pe aceste trei variabile. Aceste scoruri prognostice au fost validate pe serii externe, iar utilizarea lor este recomandată pentru predicția evoluției la caz și stabilirea planului terapeutic.

**Tabel - Sistemul internațional de scor prognostic IPSS (scorul valoric al factorilor prognostici)**

| FACTOR DE RISC                    | Valoare prognostică |                  |                          |                  |
|-----------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| Punctaj                           | 0                   | 0.5-1.0          | 1.5-2.0                  | $\geq 2.5$       |
| Blaști medulari (%)               | $<5$                | 5-10             | 11-20                    | 21-30            |
| Cariotip                          | Normal              | Bun <sup>1</sup> | Intermediar <sup>2</sup> | Rău <sup>3</sup> |
| Citopenia (nr linii) <sup>4</sup> | 0                   | 1                | 2                        | 3                |

- 1 Cariotip normal sau -Y izolat, 5q- izolat, 20q- izolată
- 2 Cariotip complex (peste 3 anomalii) sau anomalii crs7
- 3 Toate celelalte anomalii de cariotip
- 4 Numărul de citopenii : Hb<10g/dl, PN<1.500/mm<sup>3</sup>, Tr<100.000/mm<sup>3</sup>

**Tabel - Sistemul internațional de scor prognostic IPSS (grupele de risc)**

| Grupa de risc | Scorul     | Supraviețuirea Mediană (luni) | Evoluția spre LAM (ani)* |
|---------------|------------|-------------------------------|--------------------------|
| Scăzut        | 0          | 67                            | 9.4                      |
| Intermediar-1 | 0.5-1.0    | 42                            | 3.3                      |
| Intermediar-2 | 1.5-2.0    | 15                            | 1.1                      |
| Înalt         | $\geq 2.5$ | 5                             | 0.2                      |

\* Timpul până când 25% dintre pacienții din grup dezvoltă LAM

**Tabel - Sistemul de Scor prognostic Internațional – Revizuit pentru SMD (IPSS-R)**

| FACTORI PROGNOSTICI                        | PUNCTE     |             |              |      |              |          |                 |
|--------------------------------------------|------------|-------------|--------------|------|--------------|----------|-----------------|
|                                            | 0          | 0.5         | 1            | 1.5  | 2            | 3        | 4               |
| Categorii de risc citogenetic <sup>a</sup> | Foarte bun |             | Bun          |      | Intermediar  | Rezervat | Foarte rezervat |
| Blaști medulari, %                         | $\leq 2$   |             | $>2\% - 5\%$ |      | $5\% - 10\%$ | $>10\%$  |                 |
| Hemoglobina, g/dl                          | $\geq 10$  |             | $8 - <10$    | $<8$ |              |          |                 |
| Trombocite $\times 10^9/l$                 | $\geq 100$ | $50 - <100$ | $<50$        |      |              |          |                 |

|                                               |            |         |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------|------------|---------|--|--|--|--|--|
| Cifra absoluta de neutrofile, $\times 10^9/l$ | $\geq 0.8$ | $< 0.8$ |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------|------------|---------|--|--|--|--|--|

| GRUPA DE RISC<br>CITOGENETIC | ANOMALIA CITOGENETICA                                                                |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Foarte bun                   | -Y, del(11q)                                                                         |
| Bun                          | Normal, del(5q), del(12p), del(20q), anomalie dubla incluzand del(5q)                |
| Intermediar                  | del(7q), +8, +19, i(17q), si oricare alte clone inependente cu una sau doua anomalii |
| Rezervat                     | -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), anomalie dubla incluzand -7/del(7q), complex: 3 anomalii   |
| Foarte rezervat              | Complex : >3 anomalii                                                                |

| GRUPUL DE RISC<br>IPSS-R | SCOR       | MEDIANA DE SUPRAV<br>GLOBALA, (ani) | MEDIANA TIMPULUI DE EVOLUTIE 25% LA<br>AML, (ani) |
|--------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Foarte scazut            | $\leq 1.5$ | 8.8                                 | NR                                                |
| Scazut                   | $> 1.5-3$  | 5.3                                 | 9.4                                               |
| Intermediar              | $> 3-4.5$  | 3.0                                 | 2.5                                               |
| Inalt                    | $> 4.5-6$  | 1.6                                 | 1.7                                               |
| Foarte inalt             | $> 6$      | 0.8                                 | 0.7                                               |

Malcovati et col. au stabilit un nou sistem prognostic bazat pe variabilele din clasificarea OMS, intitulat scorul prognostic internațional bazat pe clasificarea OMS (WPSS). Acest sistem de scor cuprinde cei mai importanți factori prognostici din clasificarea OMS: cariotipul, subgrupul OMS și necesarul de transfuzii cu masă eritocitară ca indicator al anemiei simptomatice. Factorii de prognostic cuprinși în acest sistem de scor sunt evaluați atât la diagnostic, cât și în evoluție.

Pacientul, conform acestui sistem prognostic, este încadrat într-o clasă de risc la diagnostic și rămâne în acea clasă de risc până când factorii de risc se schimbă, pe măsură ce evoluția pacientului progresează și se schimbă grupul de risc.

**Tabel - Scorul internațional prognostic OMS (WPSS)**

| SCORUL INDIVIDUAL AL FACTORILOR DE RISC |                               |                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Categoria din clasificarea OMS          | Cariotip*                     | Necesarul transfuzional**       |
| 0 - AR, ARSI, 5q-                       | 0 - bun                       | 0 - fără transfuzii             |
| 1 - CRDM, CRDM-SI                       | 1 - intermediar               | 1 - necesită regulat transfuzii |
| 2 - AREB-I                              | 2 - nefavorabil               |                                 |
| 3 - AREB-II                             |                               |                                 |
| Scorul prognostic total                 |                               |                                 |
| 0 grup cu risc foarte scăzut            | 3-4 grup cu risc înalt        |                                 |
| 1 grup cu risc scăzut                   | 5-6 grup cu risc foarte înalt |                                 |
| 2 grup cu risc intermediar              |                               |                                 |

\* Cariotip - bun: normal, -Y, del(5q), del(20q); nefavorabil: mai mult de 3 anomalii, anomaliiile crs7; intermediar: alte anomalii

**\*\*Necesarul transfuzional:** mai mult de 1 transfuzie de ME la 8 săptămâni, timp de 4 luni.

## **VII. TRATAMENT**

### **1. GENERALITATI**

În ciuda progreselor realizate, tratamentul pacienților cu SMD rămâne o adevărată provocare din mai multe puncte de vedere:

1. pacienții cu SMD tind să aibă vârste mai înaintate, asociind adesea comorbidități care alterează și status-ul general și toleranța la tratament, ceea ce influențează decizia terapeutică
2. patologia este heterogenă, astfel că unele terapii optime pentru un subtip de SMD sunt mai puțin eficiente pentru alt subtip
3. absența unui proces fiziopatologic bine definit în cazul unor subtipuri de SMD face dificilă crearea de terapii țintite
4. nu este nici o terapie de susținere standard, unanim acceptată

Obiectivul principal al majorității strategiilor terapeutice în bolile neoplazice îl reprezintă ameliorarea supraviețuirii. Deși acesta rămâne și obiectivul principal pentru pacienții cu SMD, au fost obținute mai puține realizări remarcabile în acest domeniu. Obiectivele bine definite ale terapiei în SMD includ:

- amânarea momentului transformării în leucemie acută
- rată sporită a răspunsurilor (clar definite)
- ameliorare hematologică cu scăderea necesarului transfuzional
- scăderea incidenței complicațiilor infecțioase și
- ameliorarea calității vieții.

Se recomandă ca, ori de câte ori este posibil, atitudinea terapeutică să se bazeze pe scorul prognostic (SSPI) al pacientului, deoarece asigură o evaluare la caz, bazată pe riscul evolutiv. Este important ca SSPI să fie calculat în timpul unei faze stabile a bolii și nu într-o fază dezechilibrată (ex. asocierea unui proces infecțios activ). În afară de SSPI, pentru stabilirea atitudinii terapeutice la caz, se ține cont de vârsta pacientului și status-ul performant, deoarece au o influență determinantă asupra toleranței față de anumite terapii intensive.

### **2. RASPUNSUL TERAPEUTIC**

Opțiunile terapeutice pentru SMD includ o terapie de susținere, o terapie de joasă intensitate, o terapie intensivă, și/sau terapii noi, experimentale. În evaluarea rezultatelor terapeutice ale studiilor clinice s-a ajuns la concluzia că utilizarea criteriilor de răspuns standardizate de către Grupul Internațional de Studiu al SMD (*International Working Group - IWG*) este foarte importantă.

#### **1. Remisiunea completă (RC)**

- *Evaluare medulară* - examenul medular repetat arată mai puțin de 5% mieloblaști, cu maturația normală a tuturor liniilor celulare, fără semne de displazie. Când precursorii eritroizi constituie mai puțin de 50% din celulele medulare nucleate, procentajul de blaști se bazează pe toate celulele nucleate; când sunt peste 50% celule eritroide, procentajul de blaști se raportează la celulele non-eritroide.
- *Evaluarea sângelui periferic* (valorile absolute trebuie să persiste peste 2 luni) - Hb > 11 g/dL (fără transfuzii și fără Epo), PN > 1.500/mm<sup>3</sup> (fără factor de creștere), Tr > 100.000/mm<sup>3</sup> (fără factor de creștere), Blaști = 0% (fără displazie).

2. **Remisiune parțială (RP)** - toate criteriile de la RC, cu excepția

- *Evaluării medulare* - scăderea procentului de blaști cu peste 50% din valoarea preterapeutică sau trecerea într-o formă mai puțin avansată din clasificarea FAB față de faza preterapeutică. Celularitatea și morfologia nu sunt relevante.

3. **Boală stabilă** - incapacitatea de a obține o remisiune parțială fără semne de progresie a bolii pe o perioadă de minimum 2 luni.

4. **Eșec terapeutic** - moartea care survine în timpul tratamentului sau progresia bolii, caracterizată prin agravarea citopeniilor, creșterea procentajului de blaști medulari sau progresia spre un stadiu FAB mai avansat decât cel preterapeutic.

5. **Recăderea după un răspuns complet sau parțial** - reprezentat prin una sau mai multe din următoarele:

- a) revenirea la procentul preterapeutic de blaști medulari
- b) descreșterea cu peste 50% față de nivelul maxim al granulocitelor sau trombocitelor din cadrul răspunsului/remisiunii
- c) reducerea concentrației Hb cu cel puțin 2 g/dl sau dependența transfuzională

6. **Progresia bolii**

- a) pentru pacienții cu mai puțin de 5% blaști medulari: o creștere a procentului de blaști cu peste 50% până la peste 5% blaști
- b) pentru pacienții cu 5%-10% blaști medulari: o creștere a procentului de blaști cu peste 50% până la peste 10% blaști
- c) pentru pacienții cu 10%-20% blaști medulari: o creștere a procentului de blaști cu peste 50% până la peste 20% blaști
- d) pentru pacienții cu mai puțin de 20%-30% blaști medulari: o creștere a procentului de blaști cu peste 50% până la peste 30% blaști
- e) Una din următoarele: peste 50% reducere din nivelul maxim de granulocite sau trombocite din timpul răspunsului/remisiunii, reducerea nivelului Hb cu cel puțin 2 g/dl sau dependență transfuzională

7. **Transformarea bolii** - transformarea în LA (peste 30% blaști medulari)

8. **Răspunsul citogenetic** (necesită analiza a minimum 20 de metafaze prin examenul citogenetic clasic)

- *Major*: nici o anomalie citogenetică detectabilă, dacă preterapeutic erau anomalii citogenetice
- *Minor*: o reducere cu peste 50% a metafazelor anormale. Reacția de hibridizare *in situ* cu fluorescență poate fi utilizată suplimentar, pentru a căuta anomalii specifice

9. **Răspunsul calității vieții** - realizate cu ajutorul chestionarelor specifice (ex. FACT) - urmăresc evoluția calității vieții din punct de vedere fizic, funcțional, emoțional, social și spiritual

10. **Răspunsul hematologic (RH)** - trebuie să dureze cel puțin 2 luni în absența unui tratament citotoxic. Răspunsul hematologic trebuie exprimat prin numărul de linii influențate pozitiv la fiecare individ.

a. **Răspunsul eritrocitar (RE)**

- *Răspuns major*: pentru pacienții cu o valoare preterapeutică a Hb sub 11 g/dl, creștere de peste 2 g/dl; pentru pacienții dependenți de transfuzia de GR, independență transfuzională.

- *Răspuns minor*: pentru pacienții cu o valoare preterapeutică a Hb sub 11 g/dl, creștere de 1-2 g/dl; pentru pacienții dependenți de transfuzia de GR, reducerea necesarului transfuzional cu 50%.

#### **b. Răspunsul trombocitar (RT)**

- *Răspuns major*: pentru pacienții cu un număr trombocitar preterapeutic de sub 100.000/mm<sup>3</sup>, o creștere absolută de peste 30.000/mm<sup>3</sup>; pentru pacienții dependenți de transfuzie trombocitară, stabilizarea valorii trombocitare și independență transfuzională.
- *Răspuns minor*: pentru pacienții cu un număr trombocitar preterapeutic de sub 100.000/mm<sup>3</sup>, o creștere de peste 50%, cu o creștere absolută de peste 10.000/mm<sup>3</sup>, dar până în 30 000/mm<sup>3</sup>.

#### **c. Răspunsul neutrofilic**

- *Răspuns major*: pentru un număr absolut de neutrofile de mai puțin de 1.500/mm<sup>3</sup> preterapeutic, o creștere de cel puțin 100% sau o creștere în valoare absolută de peste 500/mm<sup>3</sup>.
- *Răspuns minor*: pentru un număr absolut de neutrofile de mai puțin de 1.500/mm<sup>3</sup> preterapeutic, o creștere de cel puțin 100% sau o creștere în valoare absolută sub 500/mm<sup>3</sup>.

**d. Progresie sau recădere după RH:** una sau mai multe din următoarele: o scădere de minimum 50% a valorilor granulocitelor sau trombocitelor din răspunsul maxim, o reducere a nivelului Hb de cel puțin 2 g/dl, dependență transfuzională (în absența altor motivații, precum infecțiile, sângerarea digestivă sau genitală, hemoliza...).

### **3. OPTIUNI TERAPEUTICE**

#### **a. Tratamentul de susținere**

Tratamentul de susținere rămâne aspectul cel mai important al strategiei terapeutice la pacienții cu SMD cu prognostic bun, dar și pentru cei cu prognostic rezervat, a căror vârstă sau status general contraindică utilizarea unor terapii mai agresive. Obiectivul principal este de a reduce morbiditatea și mortalitatea, asigurând, în același timp, o calitate a vieții corespunzătoare. Terapia de susținere constă în administrarea de produse sanguine și antibiotice atunci când sunt necesare. Mulți dintre specialiști consideră că utilizarea chelatorilor de fier și a factorilor de creștere hematopoietică fac parte din terapia de susținere.

#### **Tratamentul anemiei**

La diagnostic, aproximativ 80% din pacienții cu SMD au anemie (Hb <10 g/dl). Anemia la pacienții cu MDS se datorează, de obicei, eritropoezei inefficiente, dar și altor factori, care pot agrava anemia, e.g. deficite nutriționale, hemoragii, hemoliză și infecții. Anemia reprezintă un factor major de fatigabilitate și alterare a calității vieții, astfel că tratamentul anemiei este de mare importanță la acești pacienți.

Evaluarea standard a anemiei la pacientul cu SMD trebuie realizată pentru a căuta și alte cauze de anemie (vezi mai sus). Dacă este necesar, trebuie făcute dozări de fier, vit B12 și folați, iar cauza depleției unuia dintre factori trebuie corectată, dacă este posibil. După excluderea acestor cauze de anemie și asigurarea unui tratament corespunzător al acestora, trebuie avut în vedere tratamentul anemiei datorate SMD.

#### **Terapia transfuzională**

Atitudinea terapeutică standard este reprezentată de transfuzia de concentrate eritrocitare, administrată, în general, când pacientul este simptomatic sau când hemoglobina scade sub 8-9 g/dl. Este dificil de a defini o valoare prag a hemoglobinei sub care transfuzia este obligatorie, deoarece fiecare caz trebuie luat individual. În consecință, momentul transfuzional și ritmul vor fi adaptate de la caz la caz. Pacienții cu necesar transfuzional cronic trebuie transfuzați pentru a permite o oxigenare adecvată a țesuturilor, o bună calitate a vieții, o activitate fizică și intelectuală corespunzătoare.



Transfuzia se va realiza cu concentrate eritrocitare izogrup, izoRh, de preferință deleucocitate, iar, pentru pacienții candidați la transplantul de celule sușă hematopoietice, se preferă produsele deleucocitate, iradiate și negative pentru CMV. Se va evita transfuzarea cu produse de la donatori familiali (risc de imunizare la antigene familiale ce poate afecta allogrefa de la donator înrudit).

### ***Terapia chelatoare de fier***

Deși terapiile specifice administrate acestor pacienți pot reduce necesarul transfuzional, o parte dintre pacienți nu vor răspunde la aceste terapii, astfel încât necesarul transfuzional se menține, antrenând, în timp, încărcarea organismului cu fier, cu toate consecințele sale. Creșterea fierului nelegat de transferină, generat atunci când fierul plasmatic depășește capacitatea de legare a transferinei, se combină cu oxigenul pentru a forma grupe hidroxil și radicali de oxigen. Aceste elemente toxice antrenează peroxidarea lipidelor și alterarea membranelor, alterarea proteinelor, ADN și a organelor (ficat, cord, glande endocrine).

Mai mult, dependența de transfuzii și, respectiv, încărcarea cu fier care rezultă reprezintă factori de prognostic independenți la pacienții cu SMD.

Astfel, terapia eficientă a acestei sideroze transfuzionale la pacienții cu SMD este foarte importantă. Terapia chelatorie se realizează cu ajutorul Desferoxaminei (DFO). Aspecte practice:

- terapia chelatoare de fier în SMD este indicată la pacienții care au primit, deja, 20-30 unități de concentrat eritocitar și la care se așteaptă administrarea de transfuzii ulterioare, pacienți la care feritina serică depășește 1.000 mcg/l, speranța de viață depășește un an și care au un IPSS scăzut sau intermediar-1
- tratamentul cu DFO se administrează, în general, în doze de 20–40 mg/kg administrat s.c. pe un interval de 12 ore zilnic, pe timpul nopții, 5-7 zile/săptămână. O formă alternativă de administrare este cea a unui bolus de 1-2 g, administrat subcutanat de două ori/zi.
- monitorizarea nivelului seric al feritinei poate fi util pentru supravegherea tratamentului → se recomandă scăderea nivelului feritinemiei sub 1.000 mcg/l. Dacă concentrația de feritină scade sub 2.000 mcg/l, doza de DFO trebuie redusă și nu trebuie să depășească 25 mg/kg.
- tratamentul cu vitamina C 100–200 mg/zi trebuie demarat după o lună de tratament cu DFO. Vitamina C trebuie luată după instalarea perfuziei.
- datorită timpului de înjumătățire scurt al DFO, administrarea în bolus i.v. nu este utilă în supraîncărcările marțiale cronice.
- efectele adverse cele mai frecvente sunt: reacții locale, anomalii oculare și auditive, reacții alergice. Se recomandă realizarea unei audiometrie și examen oftalmologic înainte de începerea tratamentului DFO. Examenul audiometric și oftalmologic trebuie repetat cel puțin anual.
- pentru pacienții cu necesar transfuzional cronic, trebuie monitorizate nivelul feritinemiei și funcțiile cardiacă, hepatică, pancreatică.

Datorită dificultăților logistice de administrare a DFO și compliancei scăzute a pacienților la acest tratament, cercetările au condus la crearea a două forme cu administrare orală - Deferiprone și Deferasirox.

Deferasirox se administrează în doze de 20-30 mg/kg/zi per os, cu necesitatea de a urmări funcția hepatică și renală. Reacții adverse mai frecvente: diaree, grețuri, vărsături.

### ***Terapia cu factori de creștere***

Eritropoietina (Epo) și G-CSF promovează creșterea și diferențierea progenitorilor hematopoietici, dar sunt și puternici inhibitori ai apoptozei. Epo poate ameliora nivelul Hb și poate reduce sau elimina necesarul transfuzional la aproximativ 20–25% din pacienții neselectați cu SMD cu risc scăzut (SSPI), cu o rată mai mare a răspunsurilor în AR decât în ARS. Câteva studii au arătat că adăugarea de doze scăzute de G-CSF acționează

sinergic, stimulând rata răspunsurilor eritroide, în special la pacienții cu ARS (FAB). Acest fapt poate reflecta capacitatea G-CSF de a inhiba puternic eliberarea citocromului C și inhibarea apoptozei secundare în eritroblaștii ARS.

Răspunsul la tratamentul cu Epo+G-CSF poate fi previzionat combinând informații despre necesarul transfuzional pre-terapeutic ( $< \text{sau} > 2$  unități/lună) și nivelul seric al Epo ( $< \text{sau} > 500$  U/L). Valoarea predictivă a unui astfel de model a fost recent validată și, astfel, s-a concluzionat că pacienții cu doi factori nefavorabili, necesar transfuzional crescut și nivel crescut al Epo au o probabilitate scăzută de a răspunde la tratament.

#### Aspecte practice:

- la pacienții cu AR și cu AREB (care nu au indicație de chimioterapie / transplant de celule stem), care sunt simptomatici, cu necesar transfuzional absent sau scăzut ( $< 2$  unități/lună) și nivel bazal de EPO sub 200 U/l (măsurat la nadirul nivelului Hb la pacienții dependenți de transfuzii), se recomandă EPO în monoterapie, în doze de 10.000 U/zi sau 30.000 – 60.000 UI/sapt timp de 6 săptămâni:
  - pentru non-responderi, se va recurge fie la asocierea de G-CSF zilnic, fie la dublarea dozei de EPO, sau la ambele variante, pentru încă 6 săptămâni. Doza de G-CSF trebuie crescută săptămânal de la 75 mcg, la 150 mcg, apoi la 300 mcg, pentru a menține GA între 6 și 10.000/mm<sup>3</sup>.
  - pentru pacienții care răspund la tratament, odată ce răspunsul maxim a fost atins, G-CSF poate fi redus la trei administrări săptămânale, iar EPO la 5, apoi 4, apoi 3 administrări săptămânale, la 4 săptămâni interval, până se ajunge la doza minimă eficientă.
- pentru pacienții cu ARS, cu anemie simptomatică și nivel bazal al EPO serice  $< 500$  U/l și necesar transfuzional sub 2 unități/lună, se recomandă utilizarea de la început a combinației EPO + G-CSF. Dozele recomandate sunt acelea indicate pentru AR / AREB, cu indicația de a crește doza de EPO după 6 săptămâni, pentru alte 6 săptămâni.
- avantajul EPO față de transfuzii este că evită fluctuațiile care pot apărea în cazul transfuziilor
- deși majoritatea pacienților cu SMD au un aport crescut de fier, datorită transfuziilor anterioare sau absorbției intestinale crescute, un procentaj de pacienți pot avea deficit marțial. Este, astfel, important de a verifica depozitele de fier la diagnostic (examen medular), iar, dacă depozitele sunt inadecvate, se recomandă suplimentarea fierului; altfel, se alterează răspunsul la EPO.
- deoarece răspunsul la EPO este întârziat, tratamentul trebuie continuat cel puțin 8 săptămâni înainte de a afirma eșecul terapeutic. Deși este eficace, tratamentul rămâne costisitor.

#### **Tratamentul trombocitopeniei**

Trombocitopenia este mai puțin frecventă decât anemia la pacienții mielodisplazici. Pacienții aflați în stadii mai avansate pot asocia trombocitopenie cronică severă, antrenând sângerări la nivelul mucoaselor. În anumite cazuri, trombocitopenia poate duce la sângerări cu risc vital, în SNC sau gastro-intestinale.

#### Aspecte practice:

- la pacienții cu trombocitopenie severă, manifestă clinic, se va recurge la terapia de substituție cu concentrat plachetar
- ca și în cazul transfuziilor eritrocitare, trombocitele trebuie deleucocitate și iradiate înainte de utilizare
- se recomandă ca transfuziile să țină seama de manifestările clinice și nu de cifra trombocitară
- la pacienții cu necesar transfuzional crescut, se impune utilizarea de produse monodonor, eventual fenotipate, pentru evitarea alloimunizărilor și reacțiilor de incompatibilitate cu ineficacitate transfuzională

- utilizarea de agenți antifibrinolitici se indică la pacientul trombocitopenic care sângerează în ciuda transfuziilor.

Nu există nici un factor de creștere trombocitar cu utilitate clinică. Trombopoietina, hormonul homeostatic responsabil pentru menținerea cifrei trombocitare în limite normale, este crescut la pacienții cu SMD, astfel că răspunsul la doze farmacologice de proteină recombinantă pare improbabil. Studiile cu trombopoietină nativă și *pegylata* au fost un eșec.

### ***Tratamentul neutropeniei și infecțiilor***

La pacienții cu SMD, deficitul cantitativ și calitativ al liniei neutrofilice antrenează un risc infecțios crescut. Infecțiile constituie o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la acești pacienți. Nu există suficiente date care să susțină utilizarea de rutină a transfuziilor profilactice cu granulocite și nici a antibioticelor, la pacienții cu SMD.

La pacienții neutropenici se impune introducerea antibioterapiei la apariția ascensiunilor termice, după efectuarea bilanțului bacteriologic. Se va recurge la antibioterapie asociată, cu spectru larg. Dacă perioada de neutropenie este prelungită, se poate recurge la factorii de creștere pentru scurtarea ei.

Utilizarea de G-CSF sau GM-CSF la pacienții cu SMD a determinat creșterea numărului de neutrofile în sângele periferic.

#### *Aspecte practice:*

##### Indicații:

- la pacienții cu neutropenie și cu episoade infecțioase repetitive, se pot utiliza singuri, fie în cursul episodelor infecțioase, pentru scurtarea duratei lor, fie în administrare continuă, în doze mici, pentru prevenirea infecțiilor în neutropenie
- după chimioterapia în doze mici sau intensivă, pentru reducerea perioadei de neutropenie post-terapeutică
- în asociere cu chimioterapie, pentru recrutarea de celulele clonale în vederea creșterii sensibilității la acțiunea citostaticelor
- pentru recrutarea de celule sușă circulante, în vederea autogrefei
- în perioada post allo- sau autogrefă, pentru scurtarea perioadei de aplazie.

Dozele utilizate sunt:

- ***G-CSF: 5-10 mcg/kg/zi***
- ***GM-CSF: 100-200 mcg/m<sup>2</sup>/zi***

Precauții:

- utilizarea mai îndelungată se va face sub supravegherea procentului de blaști medulari
- nu se va folosi ca medicație unică la cei cu blastoză medulară de peste 20%
- nu se va folosi la cei cu SMD cu risc crescut (vezi riscul prognostic).

## **b. Chimioterapie**

***b.1. Chimioterapie în doze mici*** - a fost inițiată pornind de la un posibil efect «diferențiator». Au fost utilizate în acest sens:

- Citozin-arabinozidul (Ara-C/Cytosar) în doze reduce, cu scopul de a induce un proces de diferențiere normală pe clona patologică. Eficacitatea a fost limitată și pare a se datora mai degrabă unui efect citotoxic, decât unui diferentiator. S-au utilizat diverse scheme: 3-10 mg/m<sup>2</sup>/12h, timp de 2-4 săptămâni, 25 mg/zi 5-10 zile, 50 mg/zi, 6 zile. Răspunsul apare doar la 30% din pacienți, în mare parte parțial și pe o durată medie de 12-18 luni. Evoluția nu pare să fi fost ameliorată. Acest tratament nu se recomandă decât stadiilor AREB, AREB-t, LMMC.
- Hidroxiureea a fost utilizată fără rezultate notabile

**b.2. Chimioterapia intensivă** - de tip LAM are indicații limitate la pacienții cu SMD cu risc crescut. În particular, pacienții cu un cariotip nefavorabil obțin un număr scăzut de remisuni complete și de scurtă durată. Acest tratament pare a fi indicat la pacienții tineri (în general <60-65 ani) cu un cariotip cu prognostic favorabil și blasti medulari >10%, de preferat ca un pod spre allotransplant.

Regimurile sugerate cu eficacitate echivalentă redusă din analize restrospective sunt combinațiile între citarabina și idarubicină, fludarabină sau topotecan. Nu s-a observat nici o ameliorare a evoluției prin asocierea unui factor de creștere granulocitară (GM-CSF)/(G-CSF).

O comparare directă a acestor regimuri cu agenții hipometilanți a aratat o oarecare superioritate a agenților hipometilanți.

### c. Agenți modulatori ai micromediului medular

**Lenalidomida** - un analog 4-amino-glutarimid al Talidomidei, mai puternic decât aceasta, dar fără toxicitatea sa neurologică. Este activă în unele subgrupe de pacienți cu SMD, în special la cei cu deleții ale 5q31. Lenalidomida este folosită în tratamentul sindromului 5q-, în care poate produce răspuns hematologic și citogenetic. Lenalidomida se administrează oral în doze de 10 mg/zi timp de 21 zile/lună, cu o pauză de o săptămână. Doza poate fi modificată la pacienții cu toxicitate non-hematologică de gradul 3 sau hematologică de gradul 4. Terapia trebuie oprită până la rezolvarea toxicității și apoi reluată la 5 mg/zi. Dacă toxicitatea re apare, se poate administra în doze de 5 mg la 2 zile.

### d. Terapia epigenetică (agenții hipometilanți)

Modularea epigenetică a funcției genice este un mecanism celular foarte puternic în procesul transcripțional. Barierele structurale în calea transcripției rezultă fie din suprametilarea ADN, fie din subacetilarea histonelor asociate ADN. Analogii pirimidinici hipometilanți ai ADN, 5-azacytidine și 5-aza-2-deoxycytidine (Decitabine) pot reduce hipermetilarea și induce re-exprimarea unor gene cheie supresoare de tumori, în SMD.

- **5-Azacytidina (Vidaza)** - inhibitorul metil transferazei ADN (DMTI), este administrat în doze de 75 mg/m<sup>2</sup>/zi în sc x 7 zile/lună, timp de minim 4-6 cicluri. Majoritatea răspunsurilor apar între ciclurile 4 și 6. Acest tratament trebuie indicat la pacienții cu SMD cu formă progresivă sau cu risc relativ crescut.
- **5-Aza-2-deoxicitidina (decitabine)** – doza administrată este de 20 mg/m<sup>2</sup> piv timp de 1 oră, timp de 5 zile/lună. Sunt necesare minim 3-4 cicluri pentru a evalua răspunsul.

### e. Terapia imunosupresivă

Pe baza datelor actuale, terapia imunosupresivă cu ATG (Globuline anti-timocitare) + 6 luni de ciclosporină trebuie recomandată la pacienții sub 60 ani, cu blasti medulari sub 5%, citogenetica normală și dependență transfuzională care nu sunt candidați la tratament sau la care tratamentul cu factori de creștere a fost un eșec. Utilizarea ATG este recomandată în special la pacienții cu maduvă hipoplazică și prezența clonei HPN

## **f. Grefa de celule sușă hematopoietice**

### ***Allogrefa***

La acest moment, allogrefa este singura terapie cu potențial curativ pentru pacienții cu risc înalt. Obstacolul major este faptul că majoritatea pacienților au peste 70 ani. Comorbiditățile, vârsta, scorul IPSS și IPSS-R, examenul citogenetic, regimurile de condiționare și selecția donatorilor sunt factori prognostici pentru evoluția post-transplant și trebuie luați în discuție în decizia terapeutică.

Shaffer și colaboratorii au formulat un scor care poate fi utilizat pentru a determina prognosticul la pacienții cu SMD supuși unui allotransplant de celule stem de la donatori compatibili pentru MDS. În scor, următorilor factori de risc este alocat câte 1 punct:

- Blaști în sângele periferic > 3%
- Numărul de trombocite  $\leq 50.000/\text{mmc}$  la transplant
- Status de performanță Karnofsky <90%
- Scor de risc citogenetic rezervat și foarte rezervat
- Vârsta 30 - 49 de ani

În timp ce alți factori de risc sunt alocate câte 2:

- Cariotip monosomal
- Vârsta de peste 50 de ani

Creșterea scorului s-a dovedit predictivă pentru o rată crescută a recidivelor ( $P < 0,001$ ) și a mortalității legate de tratament ( $P < 0,001$ ). Ratele globale de supraviețuire la 3 ani după transplant, în funcție de scor, au fost următoarele:

- Scăzut (punct 0-1): 71%
- Intermediar (2-3 puncte): 49%
- Mare (4-5 puncte): 41%
- Foarte mare ( $\geq 6$  puncte): 25%

Lindsley și colaboratorii au raportat că prezența mutațiilor genetice specifice poate fi predictivă pentru evoluția post-allotransplant la pacienții cu SMD:

- Mutațiile **TP53** au fost asociate cu supraviețuirea mai scurtă și cu un timp mai scurt pentru a recidiva.
- Mutații ale căii **RAS** (la pacienții cu vârsta de 40 de ani sau mai mari care nu aveau mutații TP53) au fost asociate cu supraviețuirea mai scurtă, din cauza unui risc ridicat de recidivă; cu toate acestea, riscul crescut de recidivă a fost evident numai la pacienții care au primit condiționare de intensitate redusă.
- Mutațiile **JAK2** au fost asociate cu supraviețuirea mai scurtă din cauza unui risc ridicat de deces fără recidivă.

Toți pacienții diagnosticați cu SMD cu risc înalt cu vârste < 65–70 ani trebuie evaluați pentru eligibilitate pentru grefa și găsirea donatorilor potențiali – HLA compatibili înrudiți sau nu. (pentru detalii suplimentare vezi protocolul de transplant)

### ***Autogrefa***

A fost mai puțin studiată, datorită riscului potențial de contaminare a grefonului cu celule sușă hematopoietice clonale patologice, chiar și la pacienții cu «remisiune completă» post-chimioterapie. Totuși, diferite studii susțin existența de celule hematopoietice policlonale normale, reziduale, care pot fi recoltate și autogrefate.

Se aplică, în general, doar după obținerea remisiunii post-terapeutice. Regimurile de condiționare sunt variabile. Se pot utiliza celule sușă medulare sau recoltate din sângele periferic, prin citaferază, fie în fază stabilă, fie după chimioterapie asociată cu un factor de creștere.

#### 4. STRATEGIE TERAPEUTICA

Până la ora actuală, nu există nici un consens clar în ceea ce privește strategia terapeutică de adoptat în SMD. Nici unul din mijloacele terapeutice utilizate nu s-au dovedit capabile să amelioreze hematopoieza ineficace și, deci, evoluția și prognosticul bolii. La ora actuală, singurul tratament cu potențial curativ este allogrefa medulară, dar aceasta este aplicabilă doar la un număr redus de pacienți. Astfel, principala atitudine terapeutică la acești pacienți rămâne tratamentul de susținere.

Ghidurile de management al SMD au fost formulate de:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European LeukemiaNet (ELN)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)

Pentru pacienții cu SMD cu prognostic favorabil este adesea posibil de a avea o perioadă de supraveghere fără utilizarea unei terapii specifice („watch and wait”). Atunci când este posibil, aceasta atitudine va fi adoptată și la pacienții cu forme mai avansate de boală pentru a atinge o fază de stabilitate a bolii și a evalua necesitatea unei anumite terapii.

##### a. Terapia pacienților cu risc scăzut

Pacienții incluși în funcție de prognostic:

- **IPSS:** Scăzut /Intermediar-1
- **IPSS-R:** Foarte scăzut/ Scăzut/ Intermediar
- **WPSS:** Foarte scăzut/ Scăzut/ Intermediar

Având în vedere algoritmul opțiunilor terapeutice pentru pacienții cu risc scăzut cu citopenii semnificative clinic, s-a recomandat stratificarea acestor pacienți în câteva grupe.

**Pacienții cu SSIP scăzut** - chimioterapia intensivă sau transplantul de CSH nu sunt recomandate de regulă.

**Pacienții cu SSIP Intermediar-1** – toți pacienții < 65 ani trebuie evaluați dacă sunt eligibili pentru allogrefă cât mai rapid după stabilirea diagnosticului, deoarece prognosticul grefei este ameliorat când se realizează precoce.

- Dacă sunt eligibili și au un donator disponibil, se recomandă ca
  - toți pacienții <50 ani să facă grefa cu condiționare mieloablativă, iar
  - pacienții între 50 și 65 ani să fie orientați spre grefa cu condiționare non-mieloablativă.
- Pacienții fără donator familial disponibil, dar cu donator neînrudit trebuie recomandați pentru grefa mieloablativă (< 40 ani) sau non-ablativă (> 40 ani), deși mortalitatea legată de grefă în aceste situații rămâne ridicată. Chimioterapia intensivă citoreductoare înainte de grefă nu este recomandată pentru acest grup.
- **Pacienții > 65 ani sau < 65 ani noneligibili pentru grefă trebuie orientați spre terapie de susținere sau cu factori de creștere.**
  - ⇒ Pacienții cu *del(5q-)* izolată, fara *del(17p)* sau mutații în TP53 trebuie să primească Lenalidomidă. Doza administrată este de 10 mg/zi timp de 21 zile/lună, cu o pauză de o săptămână.
  - ⇒ Pacienții cu anemie simptomatică și un nivel seric al Epo < 500 trebuie să primească terapie cu EPO umană recombinantă cu sau fără G-CSF.
    - Nivelul tinta de Hb 120 g/l

- Faza de inducție
  - o **Eritropoietina alfa:** se incepe cu doze de 30.000 U/sapt (doza initiala se reduce la cei cu functie renala alterata). In caz de absenta raspunsului la 8 saptamani se creste doza la 30.000 U x 2/sapt. Nu se recomanda doze mai mari de 60.000 U/sapt.
  - o **Darbepoietina:** 300 µg/14 zile sau 150 µg/sapt (doza initiala se reduce la cei cu functie renala alterata). In caz de absenta raspuns la 8 sapt se creste doza la 300 µg/sapt.
- **G-CSF:** se asociaza daca nu apare raspuns la 8 saptamani de doza complete de EPO sau Darbepoietina. Se incepe cu 300 µg (sau echivalent) saptamanal. Doza maxima 300 µg x 3/sapt.
- pacienții non-responderi trebuie dirijați spre studii clinice cu Azacitidină, Decitabină sau alte preparate investigaționale

⇒ *Pacienții anemici cu un nivel seric al Epo > 500* trebuie evaluați pentru prezența HLA-DR15.

- dacă este pozitiv, trebuie orientați spre terapie imunosupresoare cu GAT +/- Cyclosporină sau numai Cyclosporină → non-responderii trebuie orientați spre terapie cu Azacitidină, Decitabină sau alte studii clinice
- pacienții cu Epo > 500 care sunt HLA-DR15- trebuie orientați spre terapie cu Azacitidină, Decitabină sau alte studii clinice

⇒ *Pacienții cu alte citopenii severe*, în special trombocitopenie manifestă, trebuie orientați spre terapie cu Azacitidină sau Decitabină. Acești pacienți, dacă nu răspund, vor fi orientați spre terapie cu GAT.

Se recomandă monitorizarea atentă pentru progresia bolii și luarea în considerare a dorințelor pacientului în ceea ce privește terapia.

## b. Tratamentul pacienților cu risc crescut

Pacienți incluși în funcție de prognostic

- **IPSS:** Intermediar-2, Inalt
- **IPSS-R:** Intermediar / Inalt / Foarte inalt
- **WPSS:** Inalt / Foarte inalt

Tratamentul pacienților cu risc crescut este dependent de faptul că pacientul este sau nu candidat la tratament intensiv (eg, greafă allogenă de CSH sau chimioterapie intensivă). Parametrii clinici care se iau în discuție pentru evaluarea acestei posibilități sunt vârsta pacientului, status-ul performant, prezența sau absența unor comorbidități majore, preferințele pacientului, disponibilitățile furnizorului de sănătate.

Terapia de susținere va fi administrată tuturor pacienților.

- **toți pacienții < 65 ani** trebuie evaluați rapid pentru eligibilitatea pentru allografa de celule stem. In acest grup cu pacienți cu risc crescut, transplantul trebuie luat în considerare numai pentru cei care răspund la chimioterapia de inducție (răspuns complet/sau răspuns parțial bun), deoarece prognosticul pacienților care nu răspund la terapia de inducție este foarte rezervat. Pentru pacienții <65 ani, eligibili pentru allotransplant și care răspund la chimioterapie, se recomandă consolidare postgreafă.

## Allotransplantul de celule stem :

### Algoritm decizional

- La diagnostic, **întotdeauna** se va lua în considerare dacă pacientul este candidat pentru allotransplant. Nu este indicat să se întârzie decizia până la progresia bolii.

- La pacienții tineri se va lua în considerare posibilitatea unor boli familiale pre-existente (anemia Fanconi, ...) cu implicații asupra alegerii regimului de condiționare.
- Înainte de luarea deciziei de transplant pacientul trebuie informat asupra beneficiilor și riscurilor unui allotransplant.
- Evaluarea pacientului din punct de vedere al comorbidităților.
- După luarea deciziei se va proceda la tiparea HLA a pacientului și familiei.
- În absența unui donator familial se va căuta donator neînrudit.
- Surse alternative de donare (cordon ombilical, donator haploidentic) vor fi luate în considerare în funcție de vârstă, comorbidități...
- Toate procedurile legate de transplant (condiționare, imunosupresie și tratamentul suportiv) trebuie aplicate conform ghidurilor locale.
- ***pacienții > 65 ani***, ca și acei < 65 ani care nu sunt eligibili pentru allogrefă sunt orientați spre chimioterapie intensivă fără grefă. Diferite studii sugerează că toți pacienții cu SMD cu risc crescut ( $\geq$  INT-2), cei cu **SMD – EB2 (10-19% blaști medulari)** și fără un factor de prognostic advers independent - kariotip, vârstă, status performant, durată a bolii anterioară terapiei - răspund cel mai bine la chimioterapie intensivă de tip LAM.
  - Pentru pacienții care sunt eligibili pentru transplant dar nu au donator compatibil sau la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant, au risc crescut dar au factori de prognostic bun pentru obținerea unei remisiuni complete (LDH seric normal, GA < 4.000/mm<sup>3</sup>, citogenetica cu risc scăzut sau intermediar) și au șanse de a tolera terapia → se pot aplica 1-2 cure de inducție standard pentru LAM
  - Pentru pacienții care nu au indicație/toleranță pentru chimioterapie intensivă se recomandă :
    - Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> sc zilele 1-7 cu repetare la fiecare 28 zile.
    - Tratamentul se continuă până când apar semne de progresie. Ameliorarea nu apare înainte de 2 cicluri.
    - Mielosupresia apare în primele cicluri și nu trebuie să ducă la oprirea tratamentului.
    - Evaluarea răspunsului (medular) se va face după 6 cicluri în absența semnelor clare de progresie.







