

Myelodysplasia-szindrómák – új terápiás lehetőségek

Gadó Klára

A myelodysplasia-szindróma heterogén betegségcsoport, közös jellemzője a csontvelői inefektív haemopoiesis, a perifériás vérben cytopenia jelenléte. A háttérben a haemopoieticus őssejt szerzett klonális megbetegedése áll, jelentős a heveny leukaemia kialakulásának a kockázata. Gyakori hematológiai malignitás, előfordulása az életkorral nő.

A betegség csoportokra történő felosztása jelenleg is a WHO 1999-ben bevezetett ajánlása alapján történik, amelyben a morfológiai tényezőkön túl a citogenetikai és klinikai jellegzetességeket is figyelembe veszik. Az IPSS – International Prognostic Scoring System (1997) – alkalmazásával együtt a korábbiakhoz képest hasznosabbnak bizonyult, alkalmas a prognózis és a várható terápiás válasz megítélésére.

A klinikai képre az anaemia okozta tünetek, infekciók, vérzések kialakulása jellemző. A diagnózis felállításában meghatározó a perifériás cytopenia, a dysplasiás eltérések jelenléte, másfelől a normális vagy fokozott cellularitású csontvelő, több mint 10% dysplasiás sejt jelenlétével. A citogenetikai eltérések igazolása a diagnózis alátámasztása és a prognózis megítélés szempontjából egyaránt fontos.

A terápiás stratégia kialakításában alapvető az akut leukaemia kialakulási kockázatának megítélése. Ugyanakkor figyelembe kell venni a beteg általános állapota, társbetegségei által meghatározott lehetőségeket is. A terápiás cél a sejt-szám növekedésének, a transfúziós igény csökkentésének, az életminőség javulásának elérése. A kezelésben jelentős szerepe van a szupportív terápiának. Ezen túlmenően növekedési faktorok, immunszuppresszív, immunmoduláns szerek, kis dózisú kemoterápia alkalmazása jön szóba. A betegség, mai tudásunk szerint, csak allogén őssejtátültetéssel gyógyítható.

Az epigenetikus intracelluláris szabályozás molekuláris biológiai történéseinek megismerése terén elért eredmények lehetőséget nyújtottak új támadásponton ható vegyületek kialakítására, ilyenek például DNS-metiltransferáz-gátló hipometiláló szerek és a hiszton-deacetiláz-gátlók.

**myelodysplasia,
akut myeloid leukaemia, refrakter anaemia,
cytopenia, epigenetikus terápia**

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – NEW THERAPEUTIC OPTIONS

Myelodysplastic syndrome is a heterogeneous group of acquired clonal disorders of the haematopoietic stem cell characterized by ineffective haematopoiesis, peripheral cytopenia, and a high risk of progression to acute leukaemia. It is a common malignant disease with an increased incidence in the elderly population.

Classification is based on a 1999 WHO recommendation, in which morphological features as well as clinical and cytogenetic characteristics are taken into account. Combined with the International Prognostic Scoring System (1997), it is suitable to predict prognosis and response to therapy.

Clinical features include symptoms caused by anaemia, infections, and bleeding. Diagnosis is based on peripheral cytopenia and dysplastic morphology, as well as normal or increased cellularity in the bone marrow, with more than 10% of dysplastic cells. The verification of cytogenetic abnormalities is important both for confirming the diagnosis and predicting the prognosis.

When designing the treatment strategy, it is essential to take the risk of leukaemia into account. On the other hand, the general state of the patient and the presence of accompanying diseases should also be considered. The goal of the treatment is to increase cell count and to decrease transfusion requirement, eventually to improve quality of life.

Supportive therapy is an essential part of the management. In addition, growth factors, immunosuppressive and immunomodulatory agents, low-dose chemotherapy may be applied. Today, cure can only be achieved by allogenic stem cell transplantation. Recent findings in the epigenetic intracellular regulation allowed the definition of new therapeutic targets to develop drugs such as inhibitors of DNA methyltransferase and histone deacetylase.

**myelodysplastic syndromes,
acute myeloid leukemia, refractory anaemia,
cytopenia, epigenetic therapy**

dr. Gadó Klára (levelezési cím/correspondence): Szent Rókus Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály/
St. Rokus Hospital, 1st Department of Internal Medicine;
H-1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2. E-mail: gadok@freemail.hu

Érkezett: 2007. július 13. Elfogadva: 2007. október 20.

Amyelodysplasia-szindróma heterogén betegségsorozat, közös jellemzője a csontvelői ineffektív haemopoiesis, a perifériás vérben cytopenia jelenléte. A háttérben a haemopoieticus őssejt szerzett klonális megbetegedése áll.

Epidemiológia, etiológia, rizikófaktorok, patofiziológia

A betegség gyakrabban fordul elő időskorban. Az éves incidencia 4-5/100 000 fő. A gyakoriság ennél feltehetően nagyobb, a betegek egy részét aplasticus anaemia vagy akut myeloid leukaemia (AML) diagnózissal kezelik. A diagnózis felállításakor az átlagéletkor 70 év (1).

A primer myelodysplasia-szindróma oka nem ismert. Kialakulásában a genetikai fogékonyságon túlmenően környezeti tényezők is szerepet játszhatnak. A másodlagos myelodysplasia-szindróma korábban alkalmazott radioterápia, immunszuppresszív és kemoterápiát követően alakul ki (2, 3).

A gyermekkori csontvelő-elégtelenségben (Fanconi-anaemia, Diamond-Blackfan-anaemia) szenvedők esetében 2–40% a myelodysplasia-szindróma vagy az akut myeloid leukaemia kialakulásának kockázata (4). A myelodysplasia-szindrómából kialakult akut myeloid leukaemia általában terápiareszisztens.

A haemopoieticus őssejt szerzett genetikai abnormalitásai többlépcsős, progresszív folyamat eredményeképpen alakulnak ki. A betegséget iniciáló esemény ismeretlen. Feltételezhető, hogy a genotoxikus tényezők mértékének és a behatás tartamának, a detoxikáló enzimek aktivitását szabályozó gének polimorfizmusának és a DNS-helyreállító mechanizmusok működési zavarának van alapvető szerepe.

A betegség kezdeti stádiumára a fokozott mértékű apoptózis jellemző, ezzel hozható összefüggésbe a

RÖVIDÍTÉSEK

AML: akut myeloid leukaemia.
 ASCT (autologous stem cell transplantation): autológ csontvelő-transzplantáció.
 ATG: antithymocytoglobulin.
 CMMoL: krónikus myelomonocytás leukaemia.
 FISH: fluoreszcens *in situ* hibridizáció.
 HDAC: hiszton-deacetiláz.
 IPSS: international prognostic scoring system.
 MDS: myelodysplasia-szindróma.
 PDGFR-β (platelet-derived growth factor receptor β): thrombocytából nyert növekedési faktor.
 PNH: paroxismalis nocturnalis haemoglobinuria.
 RIC: csökkentett intenzitású kondicionálás.
 VEGF (vascular endothelial growth factor): vascularis eredetű növekedési faktor.

jellemző cytopenia. A halmozódó genetikai eltérések a myeloid differenciálódás további zavarához, az apoptózis csökkenéséhez, kontrollálatlan proliferációhoz vezetnek, amelynek következménye az akut leukaemia kialakulása (2, 3, 5, 6).

Klinikum és diagnózis

Panaszok, tünetek: Az anaemia következményeként angina pectoris, szívelégtelenség, a parenchymás szervek működési zavara állhat elő. A cytopenia következtében kialakulnak infekciók, vérzések kialakulásának gyakoriságát a sejtek működészavara tovább fokozza. Az általános tünetek (fogyás, láz, éjszakai izzadás) az előrehaladott stádiumra jellemzőek. Splenomegalia krónikus myelomonocytás leukaemiában alakul ki (7).

A perifériás vérvék eltérései: A perifériás vérvégre az egy vagy több sejtvonalra terjedő cytopenia jellemző. A számbeli eltéréseken túlmenően kóros morfológiai jeleket is észlelhetünk. Ezek a dysplasiás eltérések a sejtek funkcionális abnormalitását jelzik. Jellemző a monocytosis jelenléte (1. táblázat). Differenciáldiagnosztikai szempontból ki kell zárunk a macrocytaer anaemia egyéb okait (B₁₂-, illetve folsavhiány, gyógyszerek, HIV-fertőzés). A diagnózis a cytopenia, macrocytaer anaemia, dysplasiás jelek, monocytosis alapján felállítható. Azoknál a betegeknél, akiknek az életkilátásait amúgy sem a myelodysplasia-szindróma határozná meg, nem szükséges további vizsgálat.

A csontvelő eltérései: A csontvelő-aspirátumban a dysplasiás sejtek (>10%) és a blastok arányának, illetve a blastsejtek fenotípus-meghatározásának van a legnagyobb jelentősége. Berlinikék-festéssel gyűrűs sideroblastok jelenléte mutatható ki. Áramláscitometriai módszerrel az érettebb sejteken dysplasia-asszociált sejtfelszíni eltéréseket, blastsejteket és PNH- (paroxismalis nocturnalis haemoglobinuria) klón jelenlétét detektálhatjuk (1, 7). A csontvelő szövettani vizsgálata a cellularitás megítélése, a fibrosis igazolása, a megaka-

1. TÁBLÁZAT

A myelodysplasia-szindrómára jellemző morfológiai eltérések

Perifériás vér	Csontvelő
<i>Dyserythropoesis</i>	
Anisocytosis	többmagvú alakok
Poikilocytosis	kóros magforma
Macrocytosis	megaloblastok
Basophil punctatio	cytoplasma-abnormalitások
Magvas vörösvérsejtek	gyűrűs sideroblastok
<i>Dysgranulopoesis</i>	
Pseudo-Pelger-sejtek	rögös magkromatin
Döhle-testek	gyűrű formájú sejtmag
Degranuláció	
Hiperszegmentáció	
<i>Dysthrombopoesis</i>	
Óriásthrombocyták	micromegakaryocyták
Hipogranuláció	óriás, mononukleáris megakaryocyták
Hipergranuláció	

ryocytia-atypia megfigyelése szempontjából fontos. Az ineffektív haemopoiesisnek megfelelően a csontvelő általában hipercelluláris, de hipocelluláris forma is ismert (7–19%).

Citogenetikai eltérések: A citogenetikai eltérések azonosítása differenciáldiagnosztikai szempontból (például aplasticus anaemiától való elkülönítés) és a prognózis, a várható terápiás válasz megítélése szempontjából is fontos (8, 9). A hagyományos citogenetikai vizsgálatoknak ma is alapvető szerepük van a myelodysplasia-szindróma diagnosztikájában. Nincs univerzális, myelodysplasia-szindrómára jellemző eltérés. A leggyakoribb eltérések: -5/del(5q), -7/del(7q), del(11q), del(12p), del(20q), -Y és +8. Gyerekkorban a 7-es kromoszóma monosomiája fordul elő leggyakrabban (1, 8, 10).

2. TÁBLÁZAT

A prognózis megítélése a citogenetikai eltérések alapján

Prognózis	Citogenetikai eltérés
Jó	normális karyotypus, -Y, del(5q), del(20q)
Közepes	egyéb eltérések
Roszs	komplex citogenetikai eltérés (háromnál több abnormalitás), 7. kromoszóma aberrációja

Krónikus myelomonocytás leukaemiában előfordul a PDGFR- β - (platelet-derived growth factor receptor β) láncot kódoló génszakasz kiegyensúlyozott transzlokációja t(5;12). Mivel ez imatinibre, egy tirozin-

3. TÁBLÁZAT

A myelodysplasia-szindróma World Health Organization (WHO) által javasolt klasszifikációja (NCCN Practice Guidelines, 2006)

Betegség	Perifériás vérben észlelhető eltérés	Csontvelői eltérés
Refrakter anaemia (RA)	anaemia, nincs/kevés blast <1×10 ⁹ /l monocyta	csak erythroid dysplasia, <10% dysplasiás granulocytá/ megakaryocytá, <5% blast, <15% gyűrűs sideroblast
Refrakter anaemia gyűrűs sideroblastokkal (RARS)	anaemia, nincs blast	csak erythroid dysplasia, <10% dysplasiás granulocytá/ megakaryocytá, 15% gyűrűs sideroblast, <5% blast
Refrakter cytopenia multilineage dysplasiával (RCMD)	cytopenia (bicytopenia vagy pancytopenia), nincs/kevés blast, nincs Auer-pálca, <1×10 ⁹ /l monocyta	két vagy több sejtvonalon a myeloid sejtek 10%-a dysplasiás, <5% csontvelői blast, nincs Auer-pálca, <15% gyűrűs sideroblast
Refrakter cytopenia multilineage dysplasiával és gyűrűs sideroblastokkal (RCMD-RS)	cytopenia (bicytopenia vagy pancytopenia), nincs/kevés blast, nincs Auer-pálca, <1×10 ⁹ /l monocyta	kettő vagy több sejtvonalon a myeloid sejtek 10%-a dysplasiás, 15% gyűrűs sideroblast, <5% blast, nincs Auer-pálca
Refrakter anaemia blastszaporulattal – 1 (RAEB-1)	cytopenia, <5% blast, nincs Auer-pálca, <1×10 ⁹ /l monocyta	egy vagy több sejtvonalat érintő dysplasia, 5–9% blast, nincs Auer-pálca
Refrakter anaemia blastszaporulattal – 2 (RAEB-2)	cytopenia, 5–19% blast, Auer-pálca +/-, <1×10 ⁹ /l monocyta	egy vagy több sejtvonalat érintő dysplasia, 10–19% blast, Auer-pálca +/-
Myelodysplasia-szindróma, nem besorolható (MDS-U)	cytopenia, nincs/kevés blast, nincs Auer-pálca	egy sejtvonalat érintő granulocytá/ megakaryocytá dysplasia, <5% blast, nincs Auer-pálca
MDS: 5q-szindróma	anaemia, <5% blast, normális/emelkedett thrombocytaszám	normális/emelkedett megakaryocytaszám, hypolobulált sejtmag, <5% blast, nincs Auer-pálca, izolált del(5q)

4. TÁBLÁZAT

IPSS (International Prognostic Scoring System) (1)					
Prognosztikus tényező	Kategória-pontszám (a három oszlop pontszámait össze kell adni)				
	0 (legjobb)	0,5	1,0	1,5	2 (legrosszabb)
Csontvelői blast (%)	<5	5–10	NA	11–20	21–30
Karyotypus	jó: normális, izolált Y-, izolált del(5)q, izolált del(20)q	közepes: minden egyéb	rossz: 7. kromoszóma eltérése, komplex karyotypus	NA	NA
Cytopenia a perifériás vérben	0 vagy 1	2 vagy 3	NA	NA	NA

NA: nem alkalmazható

5. TÁBLÁZAT

A három tényező összpontszáma alapján a betegek négy prognosztikus csoportba sorolása	
Prognosztikus csoport	Pontszám
Kis rizikó	0
Közepes rizikó (INT-1)	0,5–1
Közepes rizikó (INT-2)	1,5–2
Nagy rizikó	>2

INT: közepes rizikó

kináz-gátló gyógyszerre (Glivec) reagáló forma, keresni kell az eltérést, ha az 5q-t érintő citogenetikai abnormalitás kimutatható (11).

A genetikai rendellenességekben részt vevő gének közül eddig egyedül a normális haemopoiesis szabályozásában szerepet játszó AML1/RUNX1 gént sikerült azonosítani. E génmutáció jelenléte rossz prognózisra utal (12).

Az epigenetikai rendellenességek közül a p15INKB gén (ciklindependenskináz-gátló) promóter régiójának hipermetilált állapotát – amely a sejtciklust szabályozó gén inaktivációját eredményezi – a betegek körülbelül 30%-ában igazolták (13).

Jó prognózist jelent a normális karyotypus, -Y, del(5q), del(20q). Rossz prognózis várható komplex citogenetikai eltérés (háromnál több abnormalitás) vagy a 7. kromoszóma aberrációja esetén (2. táblázat).

Egyéb elvégzendő laboratóriumi vizsgálatok: Fontos a szérumeritropoetin-szint, a B₁₂- és folsavkoncentráció meghatározása, a reticulocytaszám, a GAPA- (granulocita-alkalikusfoszfátáz-aktivitás) pontszám, a vasanyagcsere vizsgálata, az LDH-aktivitás mérése, a vércsoport-meghatározás és alloantitest-vizsgálat, valamint bizonyos esetekben a HLA-típusozás elvégzése.

Klasszifikáció

A FAB (French-American-British) morfológián alapuló korábbi beosztását követően (14) jelenleg a WHO

6. TÁBLÁZAT

Kockázatmeghatározás az IPSS (International Prognostic Scoring System) alapján (1)					
Rizikó	Összes pont	Átlagos túlélés (év)	Átlagos túlélés (év) <60 éves betegnél	Átlagos túlélés (év) >60 éves betegnél	A betegek 25%-ánál a leukaemia kialakulásáig eltelt idő (év)
Kis	0	5,7	11,8	4,8	9,4
INT-1	0,5–1,0	3,5	5,2	2,7	3,3
INT-2	1,5–2,0	1,2	1,8	1,1	1,1
Nagy	>2,5	0,4	0,3	0,5	0,2

INT: közepes rizikó

(1999) klasszifikációját alkalmazzuk (15), amely a morfológiai tényezőkön túlmenően a citogenetikai és klinikai jellegzetességeket is figyelembe veszi (3. táblázat). Az IPSS (International Prognostic Scoring System, 1997) (4–6. táblázat) alkalmazásával együtt ez utóbbi hasznosabb a prognózis és a várható terápiás válasz megítélésében (16).

Klinikai variánsok

5q-szindróma: A 5q-szindrómára jellemző az anémia, a thrombocytosis és a jellegzetes, hipolobulált megakaryocyták jelenléte. Nincs blastszaporulat, erythropoeticus aplasia figyelhető meg. Jó prognózisú betegség, az esetek kevesebb mint 10%-ában alakul ki akut myeloid leukaemia. Ebben az entitásban az egyetlen citogenetikai eltérés az 5-ös kromoszóma hosszú karjának deletiója (6). Az immunmoduláns lenalidomid (Revlimid) a betegek körülbelül 70%-ában hatékony: hematológiai és citogenetikai választ eredményez (11, 17–19).

Hypoplasticus myelodysplasia-szindróma: Az esetek 7–19%-ában a csontvelő hypoplasiás. A diagnózis felállításában nagyon fontos a csontvelő szövettani vizsgálata. Gyakori a 7-es kromoszóma rendellenessége, a 8-as kromoszóma triszómiája és a PNH-klón jelenlé-

te is. Ez a kórforma immunszuppresszív terápiára jobban reagál. Ritkábban alakul ki akut myeloid leukaemia (3).

Fibrosissal járó myelodysplasia-szindróma: Kis vagy közepes mértékű fibrosis az esetek 15–45%-ában megfigyelhető. Krónikus myelomonocytás leukaemiában ennél gyakrabban tapasztaljuk. Gyors progresszió, rövid túlélési idő jellemzi (7).

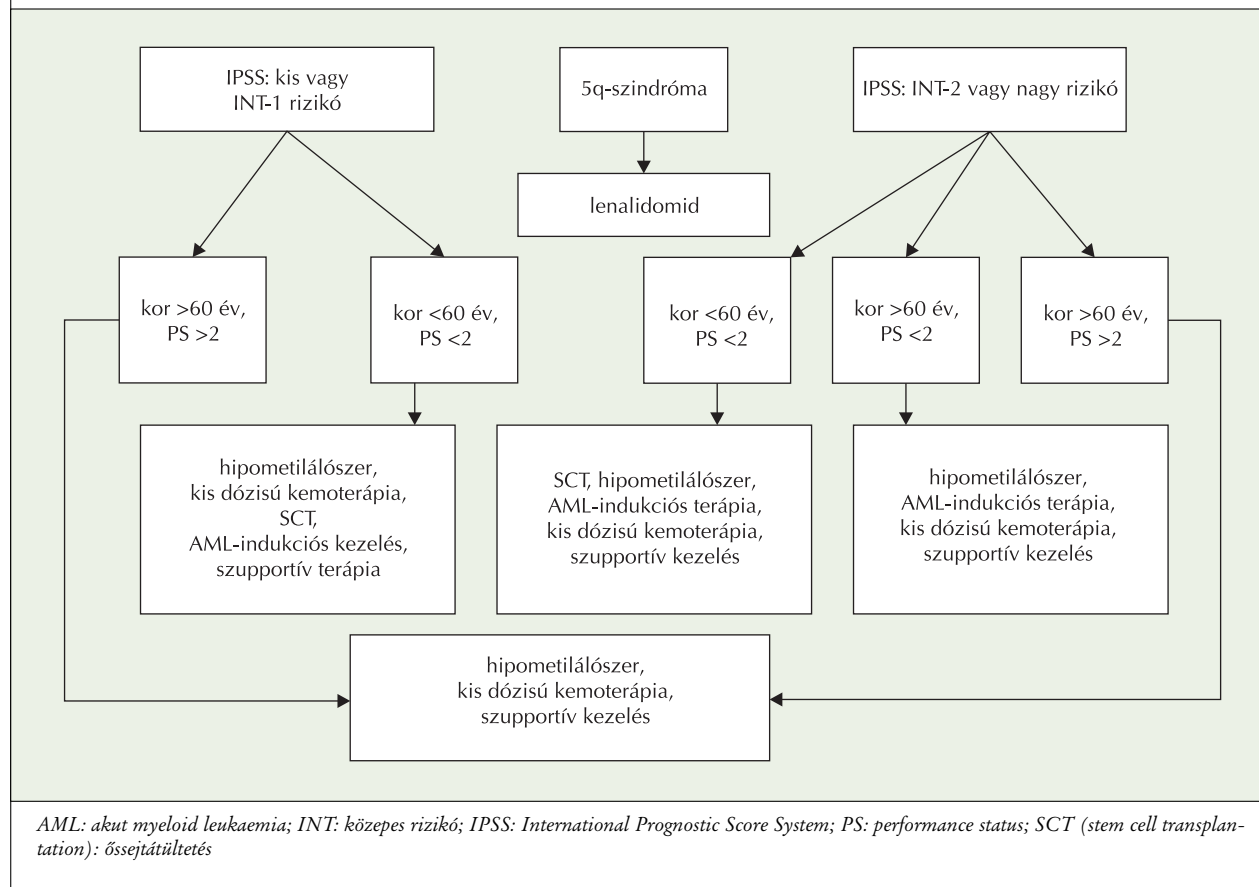
Krónikus myelomonocytás leukaemia: A CMMoL-t a WHO a krónikus myeloproliferatív betegségek közé sorolja. A fehérvérsejtek 10%-át meghaladó, $1 \times 10^9/l$ fölötti monocytaszám jellemzi. A sejtszám kontrollálására hidroxürea (Litalir) alkalmazható (20). T(5;12) jelenléte esetén imatinib adása javasolható (11).

Gyermekkorban kialakuló myelodysplasia-szindróma: Nagyon ritka. Rövid túlélés, gyakori leukaemiás transzformáció, a 7-es kromoszóma eltérései jellemzik (4).

Másodlagos myelodysplasia-szindróma: Kemo- és radioterápiát követően myelodysplasia-szindróma alakulhat ki. Gyermekkor szolid tumorok, emlőrák, Hodgkin-kór, valamint nagy dózisz kemoterápiát követő autológ őssejtátültetést követően kell számítani másodlagos myelodysplasia-szindróma kialakulására (3). Komplex karyotypus-eltérés jellemzi, a prognózis lényegesen rosszabb, mint *de novo* myelodysplasia-szindróma esetében, a betegek többsége nem reagál a terápiára (10).

1. ÁBRA

Rizikóadaptált kezelési stratégia (9)



Terápia

A kezelés alapvető célja a túlélés meghosszabbítása, a leukaemiás transzformációig eltelt idő megnyújtása. Ez azonban csak kevés beteg esetében, kevés kezelési mód alkalmazásától várható.

Mivel a betegség időskorban gyakrabban fordul elő (a diagnózis felállításakor az átlagéletkor 70 év), a kezelési mód megválasztásában hangsúlyos szerepet kap a várható előnyök és a kezelés kockázatának gondos mérlegelése (9, 21, 22).

A prognosztikai csoportokba történő besorolás segít, hogy kiválasszuk azokat a betegeket, akiket a szupportív terápián túlmenően aktívan is kezelni kell. Azon betegek esetében indokolt ez, akik a nagy rizikójú csoportba tartoznak, fiatalok, jó általános állapotúak, illetve igénylik a támogató terápián túli aktív kezelést (23). Ez utóbbtól kevés eredményt várhatunk azoknál a betegeknél, akiknek a várható élettartamát nem a myelodysplasia-szindróma határozza meg. A rizikóadaptált terápiás stratégia kialakítása igen nagy jelentőségű (9, 10) (1. ábra).

Korábban a szupportív terápián túl kevés hatékony eszköz állt rendelkezésre a betegség gyógyításában. A „terápiás nihilizmus” felszámolása tekintetében jelentős változás ment végbe az utóbbi időben. Az FDA 2004-ben három, új hatásmechanizmusú gyógyszert fogadott el: a metiltranszferáz-gátló azacitidint és decitabint, valamint az immunmodulátor lenalidomidot. Várható további, új szerek bevezetése is (21–23).

Terápiás válasz

A terápiás válasz kritériumai közé tartozik a transzfúziók számának legalább 50%-os csökkenése és a sejtszámok legalább 50%-os emelkedése. A komplett remisszió a citogenetikai eltérés megszűnését jelenti. A terápiás válasz legalább két hónapos fennállása tekinthető tartósnak.

Szupportív kezelés

A szupportív terápia célja az anaemia, a thrombocytopenia korrekciója, az ebből fakadó klinikai tünetek enyhítése, a fertőzések megelőzése, kezelése.

Vörösvértest-transzfúzió: Tüneteket okozó anaemia esetén vörösvértest-koncentrátum adása szükséges. A transzfúzió szükségességét elsősorban

a klinikai tünetek alapján ítéljük meg.

Vaskelátor: Az ismételt transzfúziók adása haemosiderosis kialakulásához vezethet. Általában 20–25 vörösvértest-koncentrátum adását követően lehet a vaslerakódás okozta szervfunkció-károsodással számolni. Vaskelátor alkalmazása akkor indokolt, ha a várható

élettartam egy évnél hosszabb. Ez elsősorban a kis vagy közepes rizikójú csoportot érinti. A dózis meghatározásánál a szérumbilirubinszint a mérvadó: <1000 µg/l alatti értékre törekszünk (1, 9).

A deferoxamin alkalmazása az életminőséget jelentősen rontó kényelmetlenséggel jár (8–10 órás infúzió formájában a hét öt napján), és halláskárosodást, retinálváltozásokat okozhat.

Ma már hazánkban is alkalmazható a deferazirox (Exjade), amely szájon át adagolható hatékony vaskelátor.

Fertőzések kezelése: A betegek 10%-ánál számíthatunk visszatérő, súlyos fertőzés kialakulására, amely a leukaemiás transzformáció mellett a vezető halálok myelodysplasia-szindrómában.

A neutropeniás lázat a standard előírások szerint kezeljük. Antibiotikum és antifungális profilaxis adása rutinszerűen nem javasolható. Nagyon fontos a beteg megfelelő felvilágosítása a fertőzések megelőzésével kapcsolatban, a láz kialakulása esetén szükséges teendőket illetően.

Thrombocytatranszfúzió: Thrombocytatranszfúzió adására thrombocytopenia következtében kialakuló vérzés esetén van szükség. Hosszú távon problémát jelent az ismételt transzfúziók következtében kialakuló alloimmunizáció. Ennek elkerülése érdekében egyedi, HLA-identikus donortól származó, aferézissel előállított thrombocytakészítményeket alkalmazhatunk.

Haemopoeticus növekedési faktorok

Rekombináns humán eritropoetin: Az 1990-es évek elejétől alkalmaznak rekombináns humán eritropoetint (EPO) az anaemia mérséklése és a transzfúziós igény csökkentése céljából. Kedvező hatás elsősorban az alacsony szérumeritropoetin-szinttel rendelkező és alacsony transzfúziós igényű betegek esetében várható. Napjainkban folynak összehasonlító vizsgálatok az epoetin-alfa, epoetin-béta és a darbepoetin-alfa hatékonyságát illetően (Neorecormon, Anaresp, Eprex) (9).

Granulocytakolónia-stimuláló faktor: Kis dózisú granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) (filgrastim, pegfilgrastim – Neupogen, Neulasta) adása fokozhatja az anaemiás és leukopeniás betegek kezelésének hatékonyságát. Kis kockázatú prognosztikai csoportba tartozó betegeken az eritropoetin és G-CSF kombináció alkalmazása 40–60%-os terápiás választ eredményez (9).

Kis dózisú kemoterápia

Nagy rizikójú betegek esetében, akiknél a nagy dózisú citotoxikus kezelés nem jön szóba, mert várhatóan nem tolerálnák azt, a palliatív kemoterápiától várhatunk eredményt a szupportív kezelés és a növekedési faktor alkalmazása mellett.

Legtöbbször kis dózisú melphalan, etoposid, CMMoL

Magyarországon jelenleg a hemoszubsztitúció, a kelátképzők alkalmazása az általánosan elterjedt. A növekedési faktorok ugyan hozzáférhetőek, de ebben az indikációban nem kapnak OEP-támogatást.

esetén hidroxürea adására kerül sor, amely ugyan átmenetileg a sejtszámok emelkedéséhez vezet, de a túlélést nem befolyásolja.

Epigenetikus terápia

Az epigenetikus modifikáció jelentősége

A DNS génszekvenciáját nem érintő genetikai modifikációk mechanizmusainak pontosabb megismerése új terápiás célpontok kialakulásához vezetett (24). A malignus tumorok kialakulásában fontos szerepe van egyes tumorszuppresszor gének működésképtelenségének. Ezt többek között a tumorszuppresszor gén promoterrégiójának hipermetiláció révén bekövetkező elhallgattatása eredményezi. A folyamatot a DNS-metiltranszferáz-enzim katalizálja. Az enzim gátlása hipometilációt eredményez, amely a tumorszuppresszor gének reaktivációjához vezet, ellene hatva a malignus folyamatnak. Myelodysplasia-szindrómában igazolták a ciklinfüggő kináz gátlógénjének (p15INK4B) hipermetilációját, különösen előrehaladott stádiumban (13). A DNS-metiltranszferáz-gátlók az epigenetikus terápia egyik hatékony csoportja (24).

A nukleoszómában a DNS-t hiszton borítja, megvédve azt a transzkripció faktorok kötődésétől. Amennyiben a hiszton kapcsolódása zavart szenved, a DNS adott szakasza szabaddá válik a transzkripció faktorok kötődésére, a génátírás megkezdésére. A hiszton acetilációja csökkenti a hiszton-DNS kapcsolódást, így fokozza a géntranszkripciót. A hiszton-deacetyláz (HDAC) az acetiláció csökkentése révén szerepet játszik a nukleoszóma integritásának fenntartásában. A megfelelő gének hisztondeacetylációjának gátlása révén az angiogenesis, a sejtciklus progressziójának gátlása érhető el, és elősegíthető az apoptózis, valamint a sejt differenciáció. A HDAC-inhibitorok az onkológiai fegyvertár ígéretes új eszközei lehetnek. Számos klinikai tanulmány célja hatékonyságuk bizonyítása myelodysplasia-szindrómában (25).

DNS-metiltranszferáz-gátlók

A DNS hipometilációja a tumorszuppresszor gének reaktivációjához, a malignus átalakulás gátlásához vezet. A demetilálószer, mint az azacitidin és a decitabin, hatékonyságát az 1980-as években kezdték vizsgálni. Myelodysplasia-szindrómában 2004 óta alkalmazható az Egyesült Államokban.

A decitabin beépül a DNS-be, irreverzibilis módon, kovalensen kötődik a DNS-metiltranszferázhoz. Kis dózisban tumorellenes hatását hipometilálószerként fejt ki, míg nagy dózisban citotoxikus. Az akut leukaemia kialakulásáig eltelt idő megnyúlását, a túlélési idő növekedését eredményezi (26, 27).

A rendelkezésre álló vizsgálatok eredménye alapján elsősorban a nagy rizikójú, kedvezőtlen vagy közepes karyotypus-eltéréssel rendelkező betegek számára előnyös ez a kezelési mód.

Egy másik DNS-hipometiláló szer az 5-azacytidin. Csökkenti a leukaemiás transzformáció kockázatát, javítja az életminőséget, és a betegek egy részében javítja a túlélést is. A subcutan adagolási mód következtében járóbeteg-ellátás keretében is alkalmazható (28, 29).

A hipometilálószer, mint a myelodysplasia-szindróma mindegyik alcsoportjának kezelésére ajánlott. Elsődlegesen nagy rizikójú, kedvezőtlen citogenetikai eltéréssel rendelkező betegek esetén várható más kezeléssel szemben jobb eredmény. Javasolt továbbá azon alacsony rizikójú transzfúziódependens betegeknél, akiknek az anaemiája nem reagál más terápiára, valamint thrombocytopenia és három sejtvonalat érintő betegség esetén. Allogén őssejt-transzplantáció előtt alkalmazva az intenzív kemoterápiához képest jobb terápiás válaszarány érhető el, kisebb toxicitás árán. Csökkentett intenzitású kondicionálással (RIC) végzett allogén őssejt-transzplantáció után alkalmazva szintén biztatóak a kezdeti eredmények. Ugyancsak szerepük lehet az intenzív kemoterápiával elért komplett remisszió tartamának megnyújtásában.

Hiszton-deacetyláz-gátlók

A valproinsavnak és az arzén-trioxidnak hiszton-deacetyláz-gátló aktivitása van. Myelodysplasia-szindrómában szerény és átmeneti hatást nyújtanak. A valproinsavat monoterápiában elsősorban az IPSS szerint kis rizikójú betegnél találták hatékonynak. Az all-trans-retinsav (ATRA) myeloid blastdifferenciálódást elősegítő hatását szinergista módon fokozza, így kombinációban adva idősebb, transzformálódott betegségben szenvedők esetén nyújthat kezelési alternatívát (30, 31). Az arzén-trioxid alkalmazása esetén, kardiotoxicitása miatt, szoros monitorozás szükséges (9). Hipometilálószerrel kombinációban vagy szekvenciálisan adva szintén szinergista hatás figyelhető meg. Több klinikai vizsgálat tárgya a különböző hipometiláló- és HDAC-inhibitor szer együttes adása (30, 31). Jelenleg még nem határozható meg a HDAC-gátlók helye a myelodysplasia-szindróma kezelésében, alkalmazásuk klinikai vizsgálat keretében javasolt.

Immunszuppresszív szerek, immunmodulátorok

Az immunszuppresszív kezelés a hypoplasticus kórforma, normális karyotypus, kis rizikójú betegség, HLA-DR15 hisztokompatibilitás típus, PNH-klón jelenléte esetében a leghatékonyabb. Antithymocyt-globulin (ATG) 20–30%-os terápiás választ eredményez. A cyclosporin-A (Sandimmun Neoral) vagy monoterápiában, vagy ATG-vel kombinációban alkalmazható. Hatásukat a csontvelői környezet proapoptotikus citokin termelésének gátlása révén fejtik ki (22, 32, 33).

Az allogén őssejtátültetés indikációját a Felnőtt Csontvelő Átültető Bizottság bírálja el.

A thalidomid (Thalix) hatása összetett: befolyásolja a csontvelői citokin termelődését, gátolja az angiogenezist. 50 mg/nap dózisban jobban tolerálható. Számos mellékhatása közül kiemelendő a thrombosiskészítést növelő hatása (22).

A thalidomidanalóg immunmodulátor szerek közé tartozó lenalidomid hatékonysága több nagyságrenddel meghaladja a thalidomidét és kevésbé toxikus. T-sejt- és NK-sejt-aktiváció révén fokozza a sejtes immunválaszt, gátolja a proinflammatorikus és proapoptotikus citokintermelést. Direkt citotoxikus hatást fejt ki az 5q-sejt-klónra. Fokozza a progenitor sejtek eritropoetinreceptor-jelátvitelét. Transzfúziódependens kis és intermedier-1 rizikójú betegek, valamint az 5q-szindróma kezelésében elfogadott (17, 18, 34).

A TNF- α hatását antagonizáló monoklonális antitest az infliximab. Kis rizikójú betegeken alkalmazták, egyelőre a kis esetszám miatt hatékonyságát nehéz megítélni (35, 36).

Allogén és autológ őssejtátültetés

Az egyetlen kuratív terápiás lehetőség myelodysplasia-szindrómában az allogén őssejtátültetés. Ez azonban, figyelembe véve a betegség kialakulásakor az átlagéletkort, igen kevés beteg számára jelent valós lehetőséget. A hosszú távú betegségmentes túlélés 30–40%, amely lényegében megegyezik a transzplantációval összefüggő mortalitás arányával. A relapsus aránya 25–50%. Ha azonban a fiatal, HLA-identikus donorral rendelkező betegek diagnózist követő gyors transzplantációját tekintjük, ennek az alcsoportnak a túlélési aránya 60–70% (1, 9). Ez az összehasonlítás is hangsúlyozza a megfelelő beteg kiválasztásának fontosságát.

Az utóbbi évtizedekben az eredmények javultak, elsősorban a transzplantációval összefüggő halálozás csökkenésének köszönhetően. A perifériás őssejt átültetésének eredményei kedvezőbbek a csontvelői őssejt transzplantációjához viszonyítva, ez a graft versus myelodysplasia-szindróma hatásnak tulajdonítható. A RIC (csökkentett intenzitású kondicionálás) allogén őssejtátültetés szintén előtérbe került. Előnye, hogy kisebb toxikus károsodást okozva megőrizhető a graft versus myelodysplasia-szindróma hatás, amely a relapsus elleni védelem hatékony tényezője.

Mindazonáltal nincs egységes álláspont a transzplantáció optimális ideje és a választandó kondicionáló kezelés tekintetében (9, 23).

Tekintve a fiatal, kis és intermedier-1 rizikó csoportba tartozó betegek várható túlélését, agresszív kezelés csak az intermedier-2 és nagy rizikójú betegeknél ajánlható (37).

Intenzív kemoterápiával komplett remisszióba ho-

zott betegek esetében, amennyiben nincs identikus donor, megkísérelhető az autológ őssejtátültetés (ASCT). Egy 159 betegen végzett vizsgálat alapján a négyéves betegségmentes túlélés csaknem egyforma volt allogén- és ASCT esetén (31% vs. 27%) (38).

A jövő terápiás lehetőségei

Az angiogenezisgátlók (anti-VEGF monoklonális antitest, mátrixmetalloproteináz-gátlók), a farnezil-transzferáz-gátlók, a tirozinkináz-gátlók, a proteosomagátlók hatékonyságát a jelenleg folyamatban lévő klinikai vizsgálatok döntik majd el (39).

Rizikóadaptált kezelési stratégia

Az alkalmazandó kezelés alapvetően a WHO-IPSS besorolás alapján meghatározható rizikó csoportba tartozás függvénye.

Alacsony, illetve közepes rizikójú betegeknél transzfúziódependens anaemia, alacsony eritropoetinszint esetén eritropoetin adása, eritropoetinrezisztencia esetén thalidomid, 5q-szindrómában lenalidomid, neutropeniás szepszis kialakulásakor G-CSF, bi-, illetve pancytopenia, hypoplasticus kórforma esetén antithymocyta-globulin adandó. Az újabb szerek közül a hipometilációs szerek javasolhatók. Hiszton-deacetiláz-gátlóknak, farneziltranszferáz-gátlóknak, az újabb citotoxikus szereknek (clofarabin, clometazin), valamint az arzénvegyületeknek feltehetően szintén szerepük lesz a kezelésben.

A közepes, illetve nagy rizikójú betegek kezelésében, 65 év alatt az intenzív kemoterápiának, szintén 65 év alatt és rendelkezésre álló HLA-identikus donor esetén az allogén őssejt-transzplantációnak, RIC allo-SCT-nek, HLA-identikus donor hiányában az intenzív kemoterápiát követő autológ őssejtátültetésnek, kis dózisú ara-C, valamint hipometilációs szer adásának van szerepe.

Magyarországon jelenleg a hemoszubsztitúció, a kelátképzők alkalmazása az általánosan elterjedt. A növekedési faktorok ugyan hozzáférhetőek, de ebben az indikációban nem kapnak OEP-támogatást. Az allogén őssejtátültetés indikációját a Felnőtt Csontvelő Átültető Bizottság bírálja el, az arra alkalmas betegek számára hazánkban is lehetséges alternatíva. Egyes új szerek alkalmazása a hematológiai centrumokban klinikai vizsgálat keretében lehetséges, ezért mindenképpen javasolható, hogy a fiatal, myelodysplasia-szindrómában szenvedő betegek gyógykezelésével kapcsolatos terápiás döntés a centrumokkal történő konzultáció alapján valósuljon meg.

IRODALOM

1. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81(1):104-30.
2. Ogata K. Myelodysplastic syndromes: recent progress in diagnosis and understanding of their pathophysiology. *J Nippon Med Sch* 2006;73(6):300-7.
3. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JC, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer* 2007;7(2):118-29.
4. Niemeyer CM, Kratz CP, Hasle H. Pediatric myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(3):209-14.
5. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002. p. 136-61.
6. List AF, Vardiman J, Issa JP, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004. p. 297-317.
7. Vallespi T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme C, Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998;83(3):258-75.
8. Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, Rocca B, et al. Clinical relevance of cytogenetics in myelodysplastic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 2006;1089:395-410.
9. Steensma DP, Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(1):43-54.
10. Panani AD, Roussos C. Cytogenetic aspects of adult primary myelodysplastic syndromes: clinical implications. *Cancer Lett* 2006;235(2):177-90.
11. Olney HJ, Le Beau MM. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31(4):427-34.
12. Harada H, Harada Y, Kimura A. Implications of somatic mutations in the AML1/RUNX1 gene in myelodysplastic syndrome (MDS): future molecular therapeutic directions for MDS. *Curr Cancer Drug Targets* 2006;6(6):553-65.
13. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Methylation of p15INK4B is common, is associated with deletion of genes on chromosome arm 7q and predicts a poor prognosis in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17(9):1813-9.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
15. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
16. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079-88.
17. Melchert M, Kale V, List A. The role of lenalidomide in the treatment of patients with chromosome 5q deletion and other myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007;14:123-9.
18. Nimer SD. Clinical management of myelodysplastic syndromes with interstitial deletion of chromosome 5q. *J Clin Oncol* 2006;24:2576-82.
19. Fenaux P, Kelaidi C. Treatment of the 5q-syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;192-8.
20. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia: WHO defined. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(3):571-93.
21. Sekeres MW, Cosgrove D, Falco A. Managing patients with low-risk MDS. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(Suppl16):1-12.
22. Sekeres MA, List A. Immunomodulation in myelodysplastic syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:757-67.
23. Larson RA. Myelodysplasia: when to treat and how. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19(2):293-300.
24. Cilloni D, Messa E, Messa F, Carturan S, Defilippi I, Arruga F, et al. Genetic abnormalities as targets for molecular therapies in myelodysplastic syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:411-23.
25. Bowen DT. Treatment strategies and issues in low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome (MDS) patients. *Semin Oncol* 2005;32(4Suppl5):S16-23.
26. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Aribi A, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007;109(2):265-73.
27. Atallah E, Kantarjian H, Garcia-Manero G. The role of decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:65-73.
28. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005;10:176-82.
29. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-40.
30. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B, Haas R, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104(5):1266-9.
31. Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, Knipp S, Hildebrandt B, Steidl C, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006;106(1):112-9.
32. Stadler M, Germing U, Kliche KO, Josten KM, Kuse R, Hofmann WK, et al. A prospective, randomised, phase II study of horse antithymocyte globulin vs rabbit antithymocyte globulin as immune-modulating therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2004;18:460-5.
33. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, Johansson B, Juvonen E, Kjeldsen L, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006;91:667-70.
34. Kale V, List AF. Immunomodulatory drugs (IMiDs): a new treatment option for myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Biotechnol* 2006;7:339-42.
35. Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, Katrinakis G, Psyllaki M, Pontikoglou C, et al. Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2006;12:3099-108.
36. Gyulai Z, Balog A, Borbenyi Z, Mandi Y. Genetic polymorphisms in patients with myelodysplastic syndrome. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2005;52(3-4):463-75.
37. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006;24:5358-65.
38. Oosterveld M, Suci S, Verhoef G, et al. The presence of an HLA-identical sibling donor has no impact on outcome of patients with high-risk MDS or secondary AML (sAML) treated with intensive chemotherapy followed by transplantation: results of a prospective study of the EORTC, EBMT, SAKK and GIMEMA Leukemia Groups (EORTC study 06921). *Leukemia* 2003;17(5):859-68.
39. Meletis J, Viniou N, Terpos E. Novel agents for the management of myelodysplastic syndromes. *Med Sci Monit* 2006;12(9):RA194-206.