



GREEK

Κατανόηση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων: Εγχειρίδιο Ασθενούς

Έκτη έκδοση

mds  **foundation**
Ίδρυμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων

Εκδόθηκε από το Ίδρυμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων.

Κατανόηση των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων: Εγχειρίδιο Ασθενούς

Επεξεργασία από τον Δρα.
John M. Bennett

John M. Bennett
Ομότιμος Καθηγητής Ογκολογίας στην Ιατρική,
Εργαστηριακή Ιατρική και Παθολογία
Πανεπιστήμιο του Ρότσεστερ
Ιατρική και Οδοντιατρική Σχολή
Ρότσεστερ, Νέα Υόρκη

Ο Δρ. Bennett κατέχει θέση Προέδρου
του Διοικητικού Συμβουλίου του Ιδρύματος MDS

Την μετάφραση ανασκόπησε το Τμήμα Μυελικής Ανεπάρκειας και ΜΔΣ
της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Δημοσιεύεται από το Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.
© Έκτη έκδοση, 2009.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Τι είναι τα ΜΔΣ;	4
Επίπτωση στα Ερυθρά Αιμοσφαίρια	5
Επίπτωση στα Λευκά Αιμοσφαίρια	5
Επίπτωση στα Αιμοπετάλια	6
Ποια είναι τα αίτια των ΜΔΣ;	6
Ποια είναι τα συμπτώματα των ΜΔΣ;	7
Ελαττωμένος Αριθμός Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (Αναιμία)	7
Ελαττωμένος Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων (Ουδετεροπενία)	7
Ελαττωμένος Αριθμός Αιμοπεταλίων (Θρομβοπενία)	7
Τι εξετάσεις γίνονται για τη διάγνωση των ΜΔΣ;	8
Εξετάσεις αίματος	8
Εξέταση Μυελού των Οστών	8
Οι κίνδυνοι της εξέτασης μυελού των οστών	10
Η διαδικασία της εξέτασης μυελού των οστών	10
Πόσο σοβαρή είναι η δική μου περίπτωση ΜΔΣ;	11
Ταξινόμηση κατά FAB (Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανικό Σύστημα)	12
Ταξινόμηση κατά Π.Ο.Υ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)	12
Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολόγησης (IPSS)	14
Πώς αντιμετωπίζονται τα ΜΔΣ;	16
Στόχοι Θεραπείας	17
Επιλογές θεραπείας για τα ΜΔΣ	17
Υποστηρικτική Θεραπεία	17
Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων	18
Αρχική χημειοθεραπεία	19
Φάρμακα αποσιδήρωσης	20
Desferal® (δεφεροξαμίνη)	20

Exjade® (δεφερασιρόξη)	20
Ferriprox® (δεφεριπρόνη)	21
Αντιβιοτική θεραπεία	22
Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων	22
Πυριδοξίνη (Βιταμίνη Β6)	22
Αυξητικοί παράγοντες ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων	22
Ερυθροποιητίνη (Neo-Recormon®, Eprex®) και Δαρβοποιητίνη (Aranesp®)	22
Φιλγραστίμη (Granulokine®) και λενογραστίμη (Granocyte®)	24
Οπρελβεκίνη (Neumega®)	24
Ρομιπλοστίμη (Nplate™)	24
Eltrombopag (Promacta®)	25
Εγκεκριμένα από τον FDA φάρμακα για τα ΜΔΣ	25
Vidaza® (αζακυτιδίνη)	25
Revlimid® (λεναλιδομίδη)	26
Dacogen® (δεσιταμπίνη)	27
Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων	27
Υπάρχουν άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις;	29
Θεραπεία με βιταμίνες	29
Πειραματικές θεραπείες	30
Σύνοψη	31
Πρόσθετες πηγές πληροφοριών	32

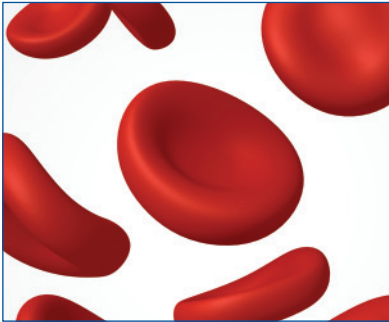
Τι είναι τα ΜΔΣ;

Τα Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι μία ετερογενής ομάδα διαταραχών του μυελού των οστών. Στους πάσχοντες από ΜΔΣ ο μυελός των οστών δεν παράγει επαρκή αριθμό υγιών αιμοσφαιρίων. Στους επιστημονικούς κύκλους, τα ΜΔΣ αναφέρονται συχνά ως διαταραχές της λειτουργίας του μυελού των οστών (μυελικές ανεπάρκειες). Τα ΜΔΣ εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε άτομα μεγάλης ηλικίας (οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνω των 65 ετών), μπορεί ωστόσο να εμφανιστούν και σε νεότερους ασθενείς, ακόμα και στα παιδιά. Για να σας βοηθήσουμε να κατανοήσετε καλύτερα τα ΜΔΣ, θα ήταν χρήσιμο να σας ενημερώσουμε για ορισμένες βασικές πληροφορίες του μυελού των οστών και του αίματος. Ο μυελός των οστών λειτουργεί σαν ένα εργοστάσιο, που παράγει τριών ειδών κύτταρα του αίματος: τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Ένας υγιής μυελός παράγει άωρα κύτταρα αίματος τα οποία ονομάζονται βλαστικά κύτταρα, αρχέγονα κύτταρα ή βλάστες. Τα κύτταρα αυτά εξελίσσονται, φυσιολογικά, σε ώριμα και πλήρως λειτουργικά ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Στους ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ, τα βλαστικά αυτά κύτταρα ενδέχεται να μην ωριμάσουν και μπορεί να συσσωρευτούν στο μυελό των οστών ή να έχουν μειωμένο χρόνο ζωής. Το αποτέλεσμα είναι να υπάρχει μικρότερος από το φυσιολογικό αριθμός ώριμων κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

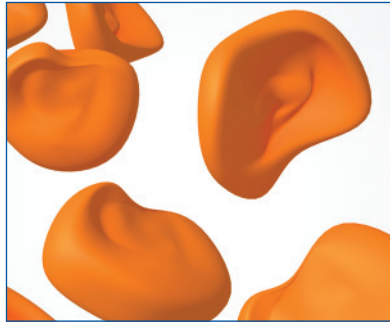
Ο χαμηλός αριθμός κυττάρων, που αναφέρεται ως κυτταροπενία, είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των ΜΔΣ και ευθύνεται για ορισμένα από τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι πάσχοντες από ΜΔΣ, όπως οι συχνές λοιμώξεις, η αναιμία, η αυτόματη αιμορραγία ή η εύκολη δημιουργία εκχυμώσεων. Η αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων), η λευκοπενία-ουδετεροπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και μάλιστα ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων) και η θρομβοπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων) είναι οι κύριοι τύποι κυτταροπενίας και εξετάζονται παρακάτω.

Επιπλέον του ελαττωμένου αριθμού, τα ώριμα κύτταρα που κυκλοφορούν στο αίμα μπορεί να μη λειτουργούν σωστά εξαιτίας κάποιας δυσπλασίας. Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό, η δυσπλασία είναι το ανώμαλο σχήμα και άλλες διαταραχές στην εμφάνιση (μορφολογία) ενός κυττάρου. Έτσι η μυελοδυσπλασία αναφέρεται στο μη φυσιολογικό σχήμα, δηλαδή στη μη φυσιολογική εμφάνιση-μορφή των ώριμων αιμοσφαιρίων. Η λέξη «*σύνδρομο*» σημαίνει ένα σύνολο συμπτωμάτων που παρουσιάζονται όλα μαζί.

Η ανεπάρκεια του μυελού των οστών στην παραγωγή ώριμων και υγιών κυττάρων επέρχεται σταδιακά. Συνεπώς, τα ΜΔΣ δεν έχουν απαραίτητα μοιραία εξέλιξη. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς υποκύπτουν τελικά στις άμεσες συνέπειες της ασθένειας: ο ελαττωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να επιφέρει την αδυναμία του οργανισμού να αντιμετωπίσει τις λοιμώξεις και τις αιμορραγίες. Επιπλέον, σε ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν με ΜΔΣ, το νόσημα αυτό της δυσλειτουργίας του μυελού των οστών θα εξελιχθεί σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).



Υγιή, ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια.



Παθολογικά («δυσπλαστικά») ερυθρά αιμοσφαίρια.

©2008 Kirk Modell

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Ο μυελός των οστών παράγει φυσιολογικά ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς του σώματος. Τα υγιή αυτά ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν μια πρωτεΐνη του αίματος που λέγεται αιμοσφαιρίνη. Το ποσοστό των ερυθρών αιμοσφαιρίων επί του συνολικού όγκου του αίματος ονομάζεται αιματοκρίτης. Στις υγιείς γυναίκες ο αιματοκρίτης είναι μεταξύ 36 και 46%, ενώ στους υγιείς άντρες ο αιματοκρίτης είναι μεταξύ 40 και 52%. Όταν ο αιματοκρίτης ευρίσκεται κάτω από αυτά τα φυσιολογικά όρια, σημαίνει ότι ο αριθμός των υγιών, ώριμων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ανεπαρκής για να παράσχει αποτελεσματικά οξυγόνο σε όλους τους ιστούς του σώματος. Η κατάσταση κατά την οποία υπάρχει χαμηλότερος από το φυσιολογικό αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ελαττωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, ονομάζεται αναιμία. Η αναιμία μπορεί να είναι σχετικά ήπιας μορφής (αιματοκρίτης από 30% έως 35%), μέτριας βαρύτητας (αιματοκρίτης 25% έως 30%) ή βαριά (αιματοκρίτης μικρότερος από 25%). Η αναιμία μπορεί επίσης να προκληθεί λόγω της μη αποτελεσματικής μεταφοράς οξυγόνου από δυσπλαστικά (δηλαδή ώριμα αλλά ανώμαλα στις λειτουργίες τους) ερυθρά αιμοσφαίρια.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Εκτός από ερυθρά αιμοσφαίρια, ο μυελός των οστών παράγει και λευκά αιμοσφαίρια. Πρόκειται για ζωτικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, καθώς προλαμβάνουν και καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Στο αίμα κυκλοφορούν σε φυσιολογικές συνθήκες μεταξύ 4.000 και 10.000 λευκά αιμοσφαίρια ανά μικρολίτρο. Στους Αφροαμερικανούς, το εύρος αυτό είναι μικρότερο, μεταξύ 3.200 και 9.000 λευκά αιμοσφαίρια ανά μικρολίτρο. Υπάρχουν πολλοί τύποι λευκών αιμοσφαιρίων. Ένας από αυτούς είναι τα ουδετερόφιλα (ονομάζονται και κοκκιοκύτταρα), τα οποία έχουν ως βασική αποστολή την καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων. Ένας άλλος τύπος λευκοκυττάρων είναι τα λεμφοκύτταρα, που καταπολεμούν κυρίως τις ιογενείς λοιμώξεις.

Ορισμένοι ασθενείς με ΜΔΣ εμφανίζουν ουδετεροπενία, δηλαδή χαμηλό αριθμό ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων. Οι ασθενείς με ΜΔΣ που εμφανίζουν ουδετεροπενία έχουν συνήθως πολύ μικρό

αριθμό ουδετερόφιλων. Η ουδετεροπενία αυξάνει τον κίνδυνο της προσβολής από βακτηριακές λοιμώξεις όπως η πνευμονία και οι ουρολοιμώξεις.

Κάποιοι ασθενείς με ΜΔΣ, παρότι δεν έχουν εμφανίσει ακόμα ουδετεροπενία, υποφέρουν από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ποιότητα των κυττάρων παρά στην ποσότητά τους. Μολονότι ο αριθμός τους είναι φυσιολογικός, τα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς δεν μπορούν να λειτουργήσουν εξίσου καλά με αυτά ενός υγιούς ατόμου που δεν πάσχει από ΜΔΣ. Οι ερευνητές διερευνούν το ρόλο που παίζουν στην ανάπτυξη των ΜΔΣ οι διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Ο μυελός των οστών παράγει και τα αιμοπετάλια, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος και στο σχηματισμό θρόμβων για τη διακοπή της αιμορραγίας. Ένας υγιής μυελός παράγει κανονικά από 150.000 μέχρι 450.000 αιμοπετάλια, ανά μικρολίτρο αίματος. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΔΣ, έχουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή θρομβοπενία. Οι ασθενείς με θρομβοπενία είναι συχνά επιρρεπείς στην εμφάνιση εκχυμώσεων, ενώ στην περίπτωση μικρών αμυχών χρειάζονται περισσότερο χρόνο από ένα υγιές άτομο για να σταματήσει η αιμορραγία. Στην σοβαρή θρομβοπενία, που εμφανίζεται σπανιότερα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 20.000 και συνοδεύεται από έντονα προβλήματα αιμορραγίας.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΑΙΤΙΑ ΤΩΝ ΜΔΣ;

Πλην ελαχίστων εξαιρέσεων, τα ακριβή αίτια των ΜΔΣ είναι άγνωστα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένοι άνθρωποι έχουν γενετική προδιάθεση να εμφανίσουν ΜΔΣ. Θα μπορούσαμε να παρομοιάσουμε την προδιάθεση αυτή με ένα διακόπτη, που ενεργοποιείται από κάποιον εξωτερικό παράγοντα. Εάν δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός του εξωτερικού παράγοντα, τότε η ασθένεια ονομάζεται «πρωτοπαθές ΜΔΣ».

Δύο από τα γνωστότερα αίτια που προκαλούν τα ΜΔΣ είναι η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία κατά του καρκίνου. Οι ασθενείς που ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, για δυνητικά θεραπεύσιμες μορφές καρκίνου όπως ο καρκίνος του μαστού ή των όρχεων, η νόσος του Hodgkin και τα μη-Hodgkin λεμφώματα κινδυνεύουν να εμφανίσουν ΜΔΣ μέχρι και δέκα χρόνια μετά τη θεραπεία. Τα ΜΔΣ που εμφανίζονται σε καρκινοπαθείς μετά τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοβολία ονομάζονται «δευτεροπαθή ΜΔΣ» και συνδέονται συνήθως με πολλαπλές χρωμοσωμικές ανωμαλίες των κυττάρων του μυελού των οστών. Συχνά, ο συγκεκριμένος τύπος ΜΔΣ, εξελίσσεται γρήγορα σε ΟΜΛ.

Η έκθεση σε ορισμένα χημικά που βρίσκονται στο περιβάλλον ή σε βιομηχανικά χημικά, όπως το βενζόλιο, μπορεί επίσης να προκαλέσει τα ΜΔΣ. Παρόλο ότι υπάρχουν τώρα ειδικές ρυθμίσεις για το βενζόλιο, δεν είναι ξεκάθαρο ποια άλλα χημικά ενδέχεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΜΔΣ. Ωστόσο, ορισμένα επαγγέλματα χαρακτηρίζονται ως «υψηλού κινδύνου» όσον αφορά στην ανάπτυξη ΜΔΣ ή ΟΜΛ (σε αυτά περιλαμβάνονται οι ελαιοχρωματιστές, οι ανθρακωρύχοι και οι ταριχευτές). Κανένα τρόφιμο ή αγροτικό προϊόν

δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ΜΔΣ. Επίσης το αλκοόλ, παρότι όταν καταναλώνεται σε καθημερινή βάση μπορεί να ελαττώσει τους αριθμούς των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, εντούτοις δεν προκαλεί ΜΔΣ. Όσον αφορά στον καπνό, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηριχτεί ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο της εμφάνισης ΜΔΣ. Πάντως είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΜΛ είναι 1,6 φορές μεγαλύτερος στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές.

Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους ανησυχούν συχνά ότι τα ΜΔΣ μπορεί να είναι μεταδοτικά. Δεν υπάρχει όμως καμία ένδειξη ότι τα ΜΔΣ μπορούν να προκληθούν από κάποιον μεταδοτικό παράγοντα. Συνεπώς, δεν μπορούν να μεταδοθούν στα αγαπημένα μας πρόσωπα.

Τα ΜΔΣ δεν είναι κληρονομικά. Μάλιστα τα περιστατικά διάγνωσης ΜΔΣ σε άλλα μέλη της οικογένειας του ασθενούς, ακόμη και σε εξαδέλφια, είναι εξαιρετικά σπάνια.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΔΣ;

Στα πρώτα στάδια των ΜΔΣ, πολλοί ασθενείς δεν εμφανίζουν το παραμικρό σύμπτωμα. Μπορεί κάποια συνηθισμένη αιματολογική εξέταση να δείξει ότι είναι ελαττωμένος ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ότι ο αιματοκρίτης είναι χαμηλός και ορισμένες φορές τα ευρήματα αυτά μπορεί να συνοδεύονται από ελαττωμένους αριθμούς λευκών αιμοσφαιρίων ή και αιμοπεταλίων. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις, στις οποίες οι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων είναι χαμηλοί, όμως ο αιματοκρίτης παραμένει φυσιολογικός. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς, κυρίως όσοι έχουν αισθητά χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα αιμοσφαιρίων, εμφανίζουν όντως σαφή συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά περιγράφονται στη συνέχεια και εξαρτώνται από το είδος του κυττάρου αίματος που εμπλέκεται και από το πόσο ελαττωμένος είναι ο αριθμός του.

ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (ΑΝΑΙΜΙΑ)

Οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί αρχικά με ΜΔΣ είναι αναιμικοί. Η αναιμία χαρακτηρίζεται από ένα μόνιμα χαμηλό αιματοκρίτη (ο αιματοκρίτης μετρά τα ερυθρά αιμοσφαίρια του σώματος) ή από μόνιμα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (της πρωτεΐνης του αίματος που μεταφέρει το οξυγόνο στους ιστούς του σώματος). Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από αναιμία νιώθουν κόπωση και δηλώνουν ότι τις περισσότερες ώρες της ημέρας είναι κουρασμένοι και εξαντλημένοι. Η αναιμία έχει πολλές διαβαθμίσεις βαρύτητας. Στην ήπια μορφή, οι ασθενείς μπορεί να αισθάνονται καλά ή να νιώθουν απλώς ελαφρά κόπωση. Στη μέτριας βαρύτητας αναιμία, σχεδόν όλοι οι ασθενείς νιώθουν κόπωση, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ταχυπαλμίες, δύσπνοια και ωχρότητα. Στην σοβαρή αναιμία, σχεδόν όλοι οι ασθενείς είναι ωχροί και πάσχουν από γρήγορα επερχόμενη κόπωση και δύσπνοια. Επειδή η βαριά αναιμία ελαττώνει την κυκλοφορία του αίματος προς την καρδιά, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν και καρδιαγγειακά συμπτώματα, όπως πόνο στο στήθος (στηθάγχη). Παρόλο που η χρόνια αναιμία είναι σπάνια απειλητική για τη ζωή, μπορεί να ελαττώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ)

Ο ελαττωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων εξασθενεί την αντίσταση του οργανισμού στις βακτηριακές λοιμώξεις. Πολλοί ασθενείς με ουδετεροπενία είναι επιρρεπείς σε δερματικές λοιμώξεις, σε λοιμώξεις των ιγμορίων (στα συμπτώματα περιλαμβάνεται και η ρινική συμφόρηση), σε λοιμώξεις των πνευμόνων (στα συμπτώματα περιλαμβάνονται ο βήχας και η δύσπνοια) και σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (στα συμπτώματα περιλαμβάνεται η επώδυνη συχουρία). Σε πολλές περιπτώσεις τα συμπτώματα αυτά συνοδεύονται από πυρετό.

ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ (ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ)

Οι ασθενείς με θρομβοπενία είναι επιρρεπείς σε αιμορραγίες και αιμορραγιών ακόμα και μετά από ελαφρούς τραυματισμούς και αμυχές. Η ρινορραγία είναι επίσης συνήθης, ενώ οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά αιμορραγία στα ούλα, ιδίως έπειτα από οδοντιατρικές εργασίες. Πριν λοιπόν προχωρήσετε σε οδοντιατρικές εργασίες, καλό θα είναι να συμβουλευθείτε τον αιματολόγο σας. Θα σας δώσει αντιβιοτικά και αιμοστατικά για προληπτικούς λόγους, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με ΜΔΣ είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις και την αιμορραγία.

ΤΙ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΔΣ;

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το πρώτο βήμα για την διάγνωση των ΜΔΣ είναι η εξέταση αίματος, με την ανάλυση δείγματος που λαμβάνεται συνήθως από το βραχίονα του ασθενούς. Το δείγμα αίματος αναλύεται προκειμένου να μετρηθεί ο αριθμός των κυττάρων του αίματος (ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων, των υποκατηγοριών των λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων), η μορφή και το μέγεθος των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων, το περιεχόμενο σιδήρου στο αίμα (επίπεδα φερριτίνης ορού) καθώς και τα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού (EPO). Η EPO είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται στα νεφρά, όταν είναι χαμηλά τα επίπεδα οξυγόνου στους ιστούς του σώματος. Αυτή η πρωτεΐνη διεγείρει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα λεγόμενα και ερυθροκύτταρα) στο μυελό των οστών.

Εάν οι αιματολογικές εξετάσεις δείξουν ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι παθολογικά (δυσπλαστικά), μπορεί ο ασθενής να πάσχει από έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος. Όπως συμβαίνει και στα ΜΔΣ και την ΟΜΛ, η έλλειψη της συγκεκριμένης βιταμίνης οδηγεί στη δυσπλασία (δυσμορφία) των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειώνοντας τη δυνατότητα των κυττάρων αυτών να μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς του σώματος. Για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η αναιμία να οφείλεται στην έλλειψη βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος, μετρώνται και τα επίπεδα των βιταμινών αυτών.

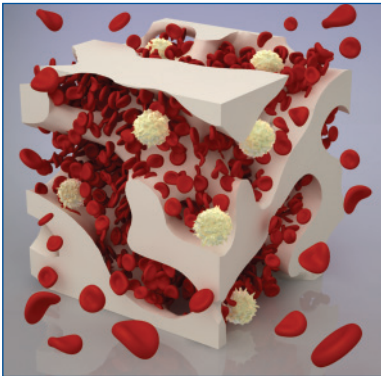
ΕΞΕΤΑΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Εάν η αιματολογική εξέταση δείξει ότι ο ασθενής πάσχει από αναιμία, που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή και αιμοπεταλίων, ένα επόμενο βήμα για τον ιατρό θα

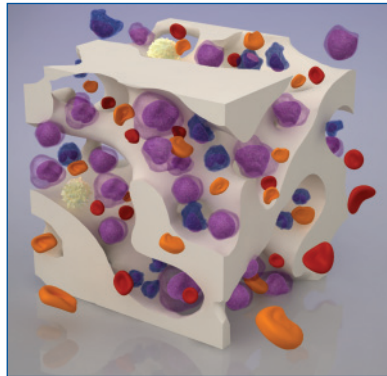
είναι η εξέταση του μυελού των οστών. Η εξέταση του μυελού μπορεί να αποκαλύψει ορισμένες ανωμαλίες των κυττάρων του μυελού (όπως δυσπλαστική μορφολογία) και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως η έλλειψη ή η παρουσία πρόσθετων χρωμοσωμάτων. Αυτές οι εξετάσεις παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό της διάγνωσης και της πρόγνωσης. Η εξέταση του μυελού περιλαμβάνει δύο μέρη: την αναρρόφηση μυελού, κατά την οποία λαμβάνεται δείγμα από το υγρό τμήμα του μυελού, και την βιοψία του μυελού των οστών, κατά την οποία λαμβάνεται ένα δείγμα από το οστικό τμήμα του μυελού. Συνήθως η αναρρόφηση και η βιοψία γίνονται την ίδια χρονική στιγμή.

Οι αιματολόγοι και οι παθολογοανατόμοι χρησιμοποιούν ένα μικροσκόπιο για την εξέταση των κυττάρων στα δείγματα αναρρόφησης μυελού και βιοψίας. Στην εξέταση περιλαμβάνεται και ο προσδιορισμός του ποσοστού των βλαστών (άωρων κυττάρων) και των δυσπλαστικών κυττάρων. Τα χρωμοσώματα αποτελούνται από DNA και από ειδικές πρωτεΐνες που το επενδύουν, τις ιστόνες, και βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου. Επειδή το DNA περιέχει τις οδηγίες για την παραγωγή πρωτεϊνών και άλλων κρίσιμων βιομορίων τα οποία είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία των κυττάρων, η έλλειψη, η παρουσία κατεστραμμένων, μετατοπισμένων ή επιπρόσθετων χρωμοσωμάτων, μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις. Ο μυελός των οστών αναλύεται επίσης προκειμένου να καθοριστούν οι τυχόν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως η έλλειψη ή η απώλεια χρωμοσωμάτων ή η αλλαγή της δομής τους ή η παρουσία πρόσθετων χρωμοσωμάτων ή τμημάτων τους στα αιμοποιητικά κύτταρα.

Οι ανωμαλίες των κυττάρων του αίματος καταγράφονται σε μια έκθεση αιματολογικών ευρημάτων, ενώ οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες καταγράφονται σε μία έκθεση κυτταρογενετικών ευρημάτων. Οι ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ κάνουν περιοδικές εξετάσεις του μυελού των οστών για να διαπιστωθεί αν το νόσημά τους εξελίχθηκε με το χρόνο.



Υγιές μυελός οστού.



Παθολογικός μυελός των οστών με δυσπλαστικά κύτταρα αίματος και ανώμαλα χρωμοσώματα.

© 2008 Kirk Melloff

Οι κίνδυνοι της εξέτασης μυελού των οστών

Όπως και κάθε άλλη επεμβατική εξέταση, η εξέταση του μυελού των οστών συνοδεύεται από ορισμένους κινδύνους, όπως η προσβολή από κάποια λοίμωξη, η εμφάνιση εκχυμώσεων και η πρόκληση αιμορραγίας ή ελαφρού πόνου. Ο κίνδυνος της λοίμωξης είναι υπαρκτός κάθε φορά που γίνεται χρήση έστω και υποδόριας βελόνας. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός ελαχιστοποιείται εφόσον εφαρμόζονται άσηπτες τεχνικές και κανόνες αντισηψίας καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης.

Αν και ορισμένοι ασθενείς αισθάνονται αγωνία και φόβο όταν ετοιμάζονται να υποβληθούν σε εξέταση του μυελού των οστών, ο φόβος αυτός μπορεί να περιοριστεί αν γνωρίζουν ότι η εξέταση μοιάζει με την εξαγωγή ενός δοντιού. Στην πραγματικότητα, ο ασθενής δεν θα αισθανθεί παρά ένα μικρό πόνο όταν «τσιμπηθεί» το οστό, εφόσον η επέμβαση γίνεται με τοπική αναισθησία.

Η διαδικασία της εξέτασης του μυελού των οστών

Η εξέταση του μυελού των οστών μπορεί να γίνει στο ιατρείο και συνήθως διαρκεί περίπου 20 λεπτά. Μπορεί να χορηγηθεί στον ασθενή κάποιο ήπιο ηρεμιστικό ή να του γίνει ελαφρά νάρκωση. Ο ασθενής ξαπλώνει στο εξεταστικό κρεβάτι μπρούμυτα ή στο πλάι, όπως τον βολεύει καλύτερα. Ο γιατρός εντοπίζει ψηλαφώντας την οστική προεξοχή στη δεξιά ή στην αριστερή οπίσθια πλευρά του γοφού, που ονομάζεται οπίσθια λαγόνια ακρολοφία. Η λήψη δειγμάτων μυελού και η βιοψία γίνονται σε αυτό το σημείο και όχι στη σπονδυλική στήλη ή στο στέρνο. Ο γιατρός καθαρίζει το δέρμα με ιωδιούχο αντισηπτικό και προστατεύει την περιοχή με μία αποστειρωμένη πετσέτα και ένα σκέπασμα, για να περιορίσει τον κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων.



*Εγκάρσια τομή
του ισχίου*

Στην αρχή εισάγει αργά στο δέρμα μία υποδόρια βελόνα με τοπικό αναισθητικό. Η βελόνα είναι μικρότερη από αυτή που χρησιμοποιείται για τη λήψη αίματος από το χέρι. Στη συνέχεια χρησιμοποιεί μία μακρύτερη και ελαφρώς μεγαλύτερη βελόνα, για την έκχυση αναισθητικού στο ίδιο το οστό. Ο ασθενής μπορεί να νιώσει ένα μικρό κάψιμο κατά την εισαγωγή της πρώτης βελόνας και μία μικρή σουβλιά πόνου καθώς εισέρχεται η δεύτερη βελόνα. Μόλις η βελόνα φτάσει στο οστό, ο ασθενής αισθάνεται κανονικά μόνο μία μικρή πίεση, σαν να πιέζει κάποιος το δέρμα του με τον αντίχειρα.

Ο γιατρός περιμένει στη συνέχεια λίγα λεπτά ή όσο χρειαστεί για να επενεργήσει η αναισθησία στο περίβλημα του οστού, το περίοστεο. Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να νιώθει πόνο, ο γιατρός προχωρά στη χορήγηση πρόσθετης ποσότητας τοπικού αναισθητικού. Στη συνέχεια, ο γιατρός χρησιμοποιεί μία τρίτη, μεγαλύτερη, ειδική βελόνα, η οποία διαπερνά το πυκνό εξωτερικό οστικό κέλυφος και εισχωρεί μέσα στο μυελό των οστών. (Καθώς δεν υπάρχουν νευρικές απολήξεις στον μυελό, στο στάδιο αυτό ο ασθενής δεν πρέπει κανονικά να νιώσει τον

παραμικρό πόνο). Όταν η βελόνα προχωρήσει μέσα στο οστό, ο γιατρός ζητά στον ασθενή να πάρει μερικές αργές, βαθιές εισπνοές, ενώ εκείνος αφαιρεί το κεντρικό τμήμα της βελόνας. Κατόπιν, ο γιατρός τοποθετεί μία σύριγγα στην άκρη της βελόνας και αφαιρεί (απορροφά) το υγρό μέρος του μυελού (περίπου μία κουταλιά της σούπας συνολικά). Κατά κανόνα, κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης, ο ασθενής νιώθει ένα σύντομο τράβηγμα που διασχίζει όλο το σώμα του μέχρι το πόδι, αλλά που διαρκεί μόνο κλάσματα του δευτερολέπτου. Συχνά απαιτείται και δεύτερη αναρρόφηση για τη λήψη πρόσθετου μυελού, προκειμένου να αναλυθεί το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων και να καλυφθούν και οι ανάγκες του κυτταρογενετικού ελέγχου.

Στο τέλος ο γιατρός χρησιμοποιεί μια μεγαλύτερη βελόνα για να λάβει ένα μικρό δείγμα οστού για βιοψία. Καθώς η βελόνα εισέρχεται στο οστό, ο ασθενής θα πρέπει να νιώσει μόνο μια ελαφρά πίεση ή ένα ελαφρό σπρώξιμο. Όταν ο γιατρός χαλαρώνει και αφαιρεί το οστό, ο ασθενής νιώθει ένα τράβηγμα. Όπως και για την αναρρόφηση του μυελού, το ίδιο και η βιοψία παίρνει λίγα λεπτά μόνο.

Όταν ολοκληρωθεί όλη η εξέταση του μυελού των οστών, και εφόσον η τομή του δέρματος και για τις δύο εξετάσεις είναι συνήθως πολύ μικρή, δεν χρειάζονται ράμματα και γι' αυτό εφαρμόζεται μόνο ένας πιεστικός επίδεσμος. Ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν ένα μώλωπα ή ένα μικρό πρήξιμο κάτω από το δέρμα, ειδικά εκείνοι που έχουν ένα χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων.

Μπορεί να αισθάνονται ένα ελαφρύ πόνο ή δυσφορία στη θέση όπου έγινε η διαδικασία για δύο ή τρεις ημέρες μετά την εξέταση. Για λόγους ασφαλείας, θα πρέπει ο ασθενής να συνοδεύεται από κάποιον φιλικό του πρόσωπο, μέλος της οικογένειας ή άλλο άτομο που είναι επιφορτισμένο με τη φροντίδα του, για να τον μεταφέρει στο σπίτι. Δεν θα πρέπει να οδηγήσει ο ίδιος.

ΠΟΣΟ ΣΟΒΑΡΗ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΚΗ ΜΟΥ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΜΔΣ;

Επειδή η εξέλιξη της ασθένειας μπορεί να διαφέρει πολύ από ασθενή σε ασθενή, έχουν αναπτυχθεί ειδικά συστήματα για την ταξινόμηση των “υποκατηγοριών” ΜΔΣ. Το πιο πρόσφατο σύστημα ταξινόμησης που έχει προταθεί είναι το σύστημα ταξινόμησης κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.). Το σύστημα αυτό αναγνωρίζει έξι υποκατηγορίες ΜΔΣ, βασιζόμενο σε εκτεταμένες, διεθνείς βάσεις δεδομένων ασθενών με ΜΔΣ αλλά και στην καλύτερη κατανόηση της πορείας της ασθένειας.

Το παλαιότερο σύστημα είναι το σύστημα ταξινόμησης κατά FAB (Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανικό). Ορισμένοι αιματολόγοι εξακολουθούν να χρησιμοποιούν ακόμα αυτό το σύστημα.

Ένα άλλο σύστημα, που περιγράφει αυτή τη φορά την εξέλιξη των ΜΔΣ και δίνει μία εξατομικευμένη πρόγνωση για κάθε ασθενή, είναι το Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολόγησης (IPSS). Το σύστημα αυτό είναι υπό μελέτη αυτή τη στιγμή για να επιτευχθεί η αύξηση της ακρίβειάς του ώστε να επιλέγεται ως σύστημα θεραπείας ασθενών με ΜΔΣ.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ FAB (ΓΑΛΛΟ-ΑΜΕΡΙΚΑΝΟ-ΒΡΕΤΑΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ)

Η Ταξινόμηση κατά FAB αναπτύχθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1980 από μία ομάδα Γάλλων, Αμερικανών και Βρετανών γιατρών με ειδικευση στη διάγνωση ΜΔΣ. Οι ειδήμονες αυτοί κατάγονταν από τη Γαλλία (F), την Αμερική (A) και τη Μεγάλη Βρετανία (B). Το βασικό κριτήριο στο σύστημα FAB είναι το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων στον μυελό των οστών. Το φυσιολογικό όριο περιεκτικότητας σε βλάστες σε έναν υγιή μυελό είναι λιγότερο από 2%. Η ταξινόμηση κατά FAB προσδιορίζει πέντε υποκατηγορίες ΜΔΣ:

- Ανθεκτική αναιμία (RA)
- Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)
- Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)
- Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEB-t)
- Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (Π.Ο.Υ.)

Το σύστημα ταξινόμησης κατά Π.Ο.Υ. για ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ έχει διατηρήσει ορισμένα από τα χαρακτηριστικά του συστήματος ταξινόμησης κατά FAB και έχει διευρύνει τις υποκατηγορίες ΜΔΣ. Τα κύρια γνωρίσματα των έξι υποκατηγοριών ΜΔΣ που αναγνωρίζει το σύστημα ταξινόμησης κατά Π.Ο.Υ. εμφανίζονται στον πίνακα.

RA/RARS: Ανθεκτική αναιμία (RA) και ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS). Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας πάσχουν από αναιμία που δεν ανταποκρίνεται, είναι δηλαδή ανθεκτική, στις θεραπείες με σίδηρο ή βιταμίνες. Η αναιμία μπορεί να συνοδεύεται από ελαφρά έως μέτρια θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Οι σιδηροβλάστες είναι ερυθροβλάστες που περιέχουν κοκκία σιδήρου. Οι δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες έχουν ανώμαλη μορφολογία και περιέχουν εναποθέσεις σιδήρου που παίρνουν ένα σχήμα «περιδεραίου».

Η ανθεκτική αναιμία με, ή χωρίς δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RA και RARS) θεωρείται η πιο καλοήθης υποκατηγορία του συστήματος ταξινόμησης κατά Π.Ο.Υ. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα, οι ασθενείς με ΜΔΣ που ανήκουν στην υποκατηγορία RA ή RARS πάσχουν από μία ασθένεια που περιορίζεται σε ανεπαρκή παραγωγή και λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ερυθροκυττάρων. Η παρατηρούμενη δυσπλασία σε αυτή την υποκατηγορία ΜΔΣ είναι ελάχιστη.

Ανθεκτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλαπλών αιμοποιητικών σειρών (RCMD). Οι ασθενείς με ανθεκτικές κυτταροπενίες [σταθερά χαμηλό αριθμό σε όλα τα είδη κυττάρων του αίματος, δηλαδή ανθεκτική ουδετεροπενία (χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και μάλιστα ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων) ή/και ανθεκτική θρομβοπενία (χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων)], με ελάχιστη δυσπλασία σε περισσότερους από έναν τύπους κυττάρου και με ποσοστό βλαστών μικρότερο του 5% ή ποσοστό δακτυλοειδών σιδηροβλαστών μικρότερο από 15%

περιλαμβάνονται σε αυτή την κατηγορία. Οι ασθενείς με δυσπλασία πολλών αιμοποιητικών σειρών (RCMD) που έχουν ποσοστά άνω του 15% σε δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες πάσχουν από ανθεκτική κυτταροπενία πολλών σειρών με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS).

Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB). Η κατηγορία αυτή χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες, ανάλογα με τον αριθμό των βλαστών στον μυελό των οστών. Οι ασθενείς με RAEB-1 είναι όσοι έχουν ποσοστό βλαστών από 5% έως 9%, ενώ με RAEB-2 όσοι έχουν ποσοστό βλαστών 10% έως 19%.

Ταξινόμηση ΜΔΣ κατά Π.Ο.Υ.	
Υπότυπος ΜΔΣ	Περιγραφή
Ανθεκτική αναιμία (RA)	
<ul style="list-style-type: none"> Χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RA) 	Ελάχιστη δυσπλασία σε έναν τύπο αιμοσφαιρίου (ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα) και ποσοστό βλαστών μικρότερο του 5% στο μυελό των οστών
<ul style="list-style-type: none"> Με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS) 	Ίδια RA συν ποσοστό δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών μεγαλύτερο του 15% στο μυελό των οστών
Ανθεκτική κυτταροπενία με ελάχιστη δυσπλασία (RCMD)	
<ul style="list-style-type: none"> Χωρίς δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD) 	Δυσπλασία (μεγαλύτερη του 10% σε 2 ή 3 τύπους αιμοσφαιρίων και ποσοστό βλαστών μικρότερο του 5% και δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών μικρότερο του 15% στο μυελό των οστών
<ul style="list-style-type: none"> Με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCMD-RS) 	Όπως παραπάνω συν ποσοστό δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών μεγαλύτερο του 15%
RA με περίσσεια βλαστών (RAEB)	
<ul style="list-style-type: none"> RAEB-1 	Παρουσία 5% έως 9% βλαστών στο μυελό των οστών
<ul style="list-style-type: none"> RAEB-2 	Παρουσία 10% έως 19% βλαστών στο μυελό των οστών
Σύνδρομο 5q-	Ασθενείς χωρίς άλλη χρωμοσωμική ανωμαλία πλην μιας έλλειψης τμήματος -μιας διαγραφής- στο μεγάλο σκέλος του χρωμοσώματος 5
Αταξινόμητα ΜΔΣ	Περιλαμβάνει ασθενείς με κυτταροπενία ενός μόνο τύπου κυττάρου (π.χ. ουδετεροπενία ή θρομβοπενία) και ασυνήθιστα ευρήματα (π.χ. ίνωση στον μυελό των οστών)

Σύνδρομο 5q- (έλλειψη των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5).

Η έλλειψη ενός τμήματος του χρωμοσώματος 5, ή 5q μείον (5q-) που αναγνωρίζεται πλέον ως γνήσια υποκατηγορία ΜΔΣ, περιγράφηκε για πρώτη φορά περισσότερο από 30 χρόνια πριν. Η έλλειψη στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 5 μπορεί να είναι και η μοναδική χρωμοσωμική ανωμαλία στους ασθενείς με ΜΔΣ, στους οποίους γίνεται διάγνωση για σύνδρομο 5q-. Οι ασθενείς με ΜΔΣ που εμφανίζουν εκτός από ελλείψεις στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 5 και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δεν εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία 5q-.

Οι ασθενείς με σύνδρομο 5q- πάσχουν από ανθεκτική αναιμία, η οποία απαιτεί υποστηρικτική θεραπεία. Το σύνδρομο εμφανίζεται συνθέστερα σε γυναίκες που πάσχουν από ελαφρά έως μέτρια αναιμία και εμφανίζουν χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) και συχνά έχουν από φυσιολογικά έως και αυξημένα επίπεδα αιμοπεταλίων.

Αταξινόμητα ΜΔΣ. Η κατηγορία των αταξινόμητων ΜΔΣ αντιστοιχεί πιθανότατα σε λιγότερο από το 1% ή 2% του συνόλου των περιπτώσεων ΜΔΣ. Η κατηγορία αυτή δημιουργήθηκε για να συμπεριλάβει τον μικρό αριθμό ασθενών που εμφανίζουν κυτταροπενίες ενός μόνο τύπου κυττάρου (πάσχουν π.χ. από θρομβοπενία ή ουδετεροπενία) και ασυνήθιστα ευρήματα (π.χ. ίνωση στον μυελό των οστών).

ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ (IPSS)

Το Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολόγησης (IPSS) είναι ένα σύστημα αξιολόγησης της σοβαρότητας των ΜΔΣ. Μετά την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς (με βάση τα κυτταρογενετικά ευρήματα και τις αιματολογικές εξετάσεις) η ασθένεια «βαθμολογείται» με βάση την επικινδυνότητα της για τον ασθενή, δηλαδή με βάση το προσδόκιμο ζωής και τις πιθανότητες εξέλιξης ή μετατροπής των συνδρομών σε ΟΜΛ. Η βαθμολόγηση αυτή ονομάζεται «πρόγνωση». Η βαθμολογία IPSS εκφράζεται σε ορισμένες τιμές. Κατ' αρχήν, εκφράζεται ως συνάρτηση του ποσοστού των βλαστών που εμφανίζονται στον μυελό των οστών, δεύτερον, των κυτταρογενετικών ευρημάτων (εντοπισμός χρωμοσωμικών ανωμαλιών) στα κύτταρα του μυελού, και τρίτον, του αριθμού των κυτταροπενιών που εμφανίζονται στο περιφερικό αίμα.

Η βαθμολογία IPSS είναι το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών που προκύπτουν από το ποσοστό των βλαστών και από τα κυτταρολογικά και αιματολογικά ευρήματα. Η βαθμολογία χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς που πάσχει από ΜΔΣ. Με βάση τη βαθμολογία IPSS ο ασθενής κατατάσσεται σε μία από τις παρακάτω ομάδες κινδύνου:

- **Ομάδα χαμηλού κινδύνου:** Βαθμολογία IPSS: 0.
- **Ομάδα μέτριου-1 κινδύνου:** Βαθμολογία IPSS: 0,5 έως 1,0.
- **Ομάδα μέτριου-2 κινδύνου:** Βαθμολογία IPSS: 1,5 έως 2,0.
- **Ομάδα υψηλού κινδύνου:** Βαθμολογία IPSS: άνω του 2,0.

Καθορισμός της βαθμολογίας IPSS:

Συνολική τιμή βαθμολογίας από το ποσοστό βλάστων, τα κυτταρογενετικά ευρήματα και τα ευρήματα του αίματος

Βλάστες στο μυελό των οστών	Τιμή βαθμολογίας
5% ή λιγότερο	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0

Κυτταρογενετικά ευρήματα†	Τιμή βαθμολογίας
Καλά	0,0
Ενδιάμεσα	0,5
Αρνητικά	1,0

Κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα‡	Τιμή βαθμολογίας
Σε 0 ή 1 σειρά	0,0
Σε 2 ή 3 σειρές	0,5

* Οι ασθενείς των οποίων ο μυελός περιέχει περισσότερο από 30% βλάστες έχουν Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ).

† Τα «Καλά» κυτταρογενετικά ευρήματα περιλαμβάνουν: κανονικό σετ 23 ζευγών χρωμοσωμάτων, ή ένα σετ το οποίο έχει μόνο μερική απώλεια στο μεγάλο σκέλος του χρωμοσώματος 5 ή 20, ή απώλεια στο χρωμόσωμα Υ.

Τα «Ενδιάμεσα» κυτταρογενετικά ευρήματα περιλαμβάνουν: Όσα δεν είναι ούτε «Καλά» ούτε «Ενδιάμεσα».

Τα «Αρνητικά» κυτταρογενετικά ευρήματα περιλαμβάνουν: Απώλεια ενός εκ των δύο χρωμοσωμάτων 7 (μονοσωμία 7), ή τρεις ή περισσότερες συνολικές ανωμαλίες.

‡ Οι κυτταροπενίες καθορίζονται ως: Ουδετερόφιλα <1800 ανά μικρολίτρο, Αιματοκρίτης <36% ερυθρών αιμοσφαιρίων στο συνολικό όγκο του σώματος, Αιμοπετάλια <100.000 ανά μικρολίτρο.

Ο γιατρός, αφού μελετήσει τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων και της εξέτασης μυελού των οστών, θα χρησιμοποιήσει το σύστημα ταξινόμησης κατά Π.Ο.Υ. ή κατά FAB και τη βαθμολογία IPSS για να καθορίσει τη σοβαρότητα της ασθένειας και να δώσει την πρόγνωσή του για τον ασθενή. (Μπορείτε να σημειώσετε στο πλαίσιο «Πίνακας Αποτελεσμάτων Εξετάσεων και Αξιολόγησης της Σοβαρότητας της Ασθένειας» τα δικά σας δεδομένα.) Ο γιατρός θα συστήσει κάποιο πρόγραμμα θεραπείας, με κριτήριο τη γενική κατάσταση της υγείας σας και το ιατρικό ιστορικό σας («βαθμολογία απόδοσης»), την ανακούφιση των συμπτωμάτων σας, την καταπολέμηση των διαταραχών του αίματος και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εξέλιξης της ασθένειας σε ΟΜΛ.

**Πίνακας Αποτελεσμάτων Εξετάσεων και Αξιολόγησης
της Σοβαρότητας της Ασθένειας**

Παράμετρος (μονάδες)	Φυσιολογικό αποτέλεσμα	Το αποτέλεσμα μου
Αιματοκρίτης (% ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα)	36-52%	_____
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (κύτταρα/μL αίματος)	3.200-10.000	_____
Αριθμός αιμοπεταλίων (αιμοπετάλια/μL αίματος)	150.000-450.000	_____
Επίπεδο ερυθροποιητίνης ορού (IU/L)	10-20	_____
Ποσοστό βλαστών (% των κυττάρων του μυελού)	<2%	_____
Κυτταρογενετικά ευρήματα (Καλά, Ενδιάμεσα, Αρνητικά)	Καλά	_____
Ταξινόμηση κατά Π.Ο.Υ.	Not applicable	_____
Ταξινόμηση κατά FAB	Not applicable	_____
Ταξινόμηση κατά IPSS	Not applicable	_____
Ελλείψεις σε βιταμίνη β ₁₂ ή φυλλικό οξύ (Όχι, Ναι)	No	_____

ΠΩΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΜΔΣ;

Η αντιμετώπιση των ΜΔΣ εξαρτάται από τα συμπτώματα, το στάδιο της ασθένειας, την κατηγορία ομάδας κινδύνου, την ηλικία του ασθενούς και τις προϋπάρχουσες παθήσεις. Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ. Ωστόσο, δεν είναι όλες οι επιλογές κατάλληλες για κάθε ασθενή.

Για παιδιά ή νεαρούς ασθενείς, θα πρέπει να αναζητηθεί η ύπαρξη συμβατού δότη μυελού (κατά προτίμηση κάποιου συγγενικού προσώπου) για την πιθανή μεταμόσχευση μυελού (η οποία λέγεται επίσης και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων) εφόσον αυτή τη στιγμή είναι η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική αγωγή για ΜΔΣ.

Σήμερα ερευνώνται πολλές θεραπείες για να διαπιστωθεί η δυνατότητά τους να καταστρέψουν ή να καταστείλουν τους ανώμαλους δυσπλαστικούς βλάστες στο μυελό των οστών ή και να διεγείρουν την ωρίμανση των υγιών βλαστών.

Στις θεραπευτικές αγωγές για ΜΔΣ, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό, περιλαμβάνονται και οι κάτωθι:

- υποστηρικτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει (1) τη χρήση μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αγωγή αποσιδήρωσης με

χηλικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης σιδήρου, (2) τη χρήση μεταγγίσεων αιμοπεταλίων για την αντιμετώπιση θρομβοπενίας και (3) τη χορήγηση αντιβιοτικών για την καταπολέμηση επίμονων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων.

- διέγερση των υγιών βλαστών στον μυελό των οστών μέσω της χορήγησης μυελοειδών (αίματος) αυξητικών παραγόντων (όπως η ερυθροποιητίνη) για την παραγωγή ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, καθώς και αιμοπεταλίων
- νέες θεραπευτικές αγωγές για τα ΜΔΣ οι οποίες θα στοχεύουν έναν ή περισσότερους υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι επηρεάζουν την ανάπτυξη της μυελοδυσπλασίας.

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από ΜΔΣ οι στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της αναιμίας, τον έλεγχο των μόνιμων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, τον έλεγχο και την πρόληψη των αιμορραγικών εκδηλώσεων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την παράταση της επιβίωσης.

Εφόσον οι περισσότεροι από τους ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ παρουσιάζουν συμπτώματα αναιμίας, η ανακούφιση από την ακαταμάχητη κόπωση και το λήθαργο είναι ένας σημαντικός στόχος θεραπείας. Μαζί με τα φυσικά συμπτώματα που συνοδεύουν την αναιμία, υπάρχει επίσης και το ψυχολογικό τίμημα που δεν είναι αμελητέο. Ασθενείς οι οποίοι αισθάνονται πολύ κουρασμένοι για να διεκπεραιώσουν τις καθημερινές τους ασχολίες ή για να σηκωθούν από το κρεβάτι, θα αισθάνονται πολύ πιθανά εντελώς απογοητευμένοι μετά από λίγο χρόνο.

Η αναιμία μπορεί να αντιμετωπιστεί με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι ασθενείς με ΜΔΣ που χρειάζονται πολλαπλές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων αναφέρονται ως «εξαρτημένοι από μεταγγίσεις». Οι επανειλημμένες μεταγγίσεις όμως έχουν μια σαφώς αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς —επιπλέον επισκέψεις στο γιατρό ή στην κλινική—και επίσης αρνητική επίπτωση στην εξέλιξη της νόσου και της επιβίωσης. Η απεξάρτηση από τις μεταγγίσεις είναι, επομένως, ένας σημαντικός στόχος θεραπείας. Σήμερα διατίθενται πολλά σχετικά νέα φάρμακα τα οποία μειώνουν ή εξαλείφουν την ανάγκη μεταγγίσεων για ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ με συμπτωματική αναιμία. Η θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες και φάρμακα όπως η αζακυτιδίνη (Vidaza®), η δεσιταβίνη (Dacogen®), και η λεναλιδομίδη (Revlimid®), επέφερε απεξάρτηση από μεταγγίσεις για πολλούς ασθενείς με ΜΔΣ.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΜΔΣ

Υποστηρικτική Θεραπεία

Η τυπική φροντίδα για ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ΜΔΣ είναι κυρίως η υποστηρικτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων για την αντιμετώπιση της αναιμίας, χορήγηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας.

Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η υποστηρικτική θεραπεία, με τακτικές ή περιοδικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να ενδείκνυται για αναιμικούς ασθενείς, που εμφανίζουν συμπτώματα κόπωσης ή άλλα συμπτώματα αναιμίας. Στους αναιμικούς ασθενείς που υποβάλλονται τακτικά ή περιοδικά σε μεταγγίσεις αίματος περιλαμβάνονται οι ασθενείς με ΜΔΣ, οι οποίοι κατατάσσονται με βάση το σύστημα IPSS στην κατηγορία χαμηλού ή μέτριου-1 κινδύνου και πάσχουν από βαρεία αναιμία, με τον αιματοκρίτη τους να είναι συστηματικά χαμηλότερος από 25% ή με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να είναι χαμηλότερα από 9 γραμμάρια ανά δεκατόλιτρο αίματος. Οι περιοδικές μεταγγίσεις ενδείκνυται επίσης για ασθενείς που πάσχουν από σιδηροβλαστική αναιμία κατά τα συστήματα ταξινόμησης Π.Ο.Υ. ή FAB. Η σιδηροβλαστική αναιμία είναι μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία των ερυθρών αιμοσφαιρίων να αξιοποιήσουν τον σίδηρο για την παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποστηρικτική θεραπεία και για άλλες υποκατηγορίες ΜΔΣ.

Η συχνότητα των μεταγγίσεων για τους αναιμικούς ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα κόπωσης ή και δύσπνοιας διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ακόμα και μία φορά την εβδομάδα ή το δεκαπενθήμερο, ενώ άλλοι ασθενείς χρειάζονται μόνο μία μετάγγιση κάθε 6 με 12 εβδομάδες. Η συχνότητα εξαρτάται από τα συμπτώματα, τον αιματοκρίτη ή και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο αίμα του ασθενούς. Ο τυπικός ασθενής που πάσχει από ΜΔΣ και χρειάζεται περιοδικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων λαμβάνει δύο μονάδες αίματος κάθε 2 με 6 εβδομάδες.

Η υποστηρικτική θεραπεία με τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά επωφελής σε ασθενείς με αναιμία. Υπάρχουν ωστόσο και ορισμένες παρενέργειες, που συνδέονται με αυτού του είδους τη θεραπεία. Επειδή τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν σίδηρο, έπειτα από πολλαπλές μεταγγίσεις, μπορεί ο ασθενής να εμφανίσει αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο αίμα και τους ιστούς. Αυτό λέγεται «υπερφόρτωση σιδήρου». Η υπερφόρτωση σιδήρου είναι μία δυνητικά επικίνδυνη κατάσταση, καθώς το ανθρώπινο σώμα αδυνατεί να αποβάλει το πλεόνασμα σιδήρου και ο σίδηρος συσσωρεύεται σε βασικά όργανα όπως το συκώτι και η καρδιά. Ευτυχώς, όμως, η κατάσταση μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα αποσιδήρωσης (δείτε παρακάτω). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την υπερφόρτωση σιδήρου και τη θεραπεία της, επικοινωνήστε με το Ίδρυμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων και το Τμήμα Μυελικής Ανεπάρκειας και Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας.

Μία άλλη πιθανή παρενέργεια των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να προκαλέσει ή να επιτείνει την ήδη υπάρχουσα δύσπνοια του ασθενούς. Ευτυχώς η κατακράτηση υγρών αντιμετωπίζεται συνήθως με τη χορήγηση διουρητικών φαρμάκων όπως η φουροσεμίδη (Lasix®).

Μια άλλη πηγή ανησυχίας αφορά τη μετάδοση ιών μέσω των μεταγγίσεων αίματος. Όμως χάρη στους ελέγχους οι οποίοι μπορούν να ανιχνεύσουν τους ιούς στο αίμα των δωτών, τα αποθέματα

αίματος είναι όσο πιο ασφαλή γίνεται. Ο κίνδυνος μετάδοσης ιών όπως ο ιός του AIDS (HIV), ο ιός της Ηπατίτιδας Β και η Ηπατίτιδα C είναι πρακτικά ανύπαρκτος.

Παρά τις ανησυχίες αυτές και τους πιθανούς κινδύνους, έχει αποδειχθεί ότι η υποστηρικτική θεραπεία των ασθενών με τακτικές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων βελτιώνει την ποιότητα ζωής όσων πάσχουν από συμπτωματική αναιμία. Υπάρχει επίσης ένα δωρεάν πρόγραμμα υποστήριξης για αναιμικούς ασθενείς που κάνουν τακτικές μεταγγίσεις αίματος (δείτε παρακάτω).

Χημειοθεραπεία εφόδου

Οι ασθενείς με ΜΔΣ που εντάσσονται στην Ομάδα Υψηλού Κινδύνου κατά IPSS ή στην Ομάδα Μέτριου-2 Κινδύνου εμφανίζουν υψηλότερη πιθανότητα εξέλιξης του ΜΔΣ σε ΟΜΛ. Για αυτόν τον λόγο οι γιατροί ενδεχομένως να συστήσουν την έναρξη είτε εντατικής, υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας, είτε χημειοθεραπείας εφόδου, η οποία μπορεί να επιτρέψει τον έλεγχο των ΜΔΣ, καταστρέφοντας τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα. Η χημειοθεραπεία εφόδου ή η εντατική χημειοθεραπεία για ΜΔΣ σχετίζονται με προγράμματα θεραπείας με κυτταροτοξικούς («σκοτώνουν τα κύτταρα») συνδυασμούς φαρμάκων, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στις θεραπείες της ΟΜΛ.

Εκτός από ορισμένους ασθενείς της Ομάδας Υψηλού ή Μέτριου-2 Κινδύνου, η εντατική χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να ωφελήσει και ασθενείς Χαμηλού και Μέτριου-1 Κινδύνου με εξελισσόμενη νόσο, που είναι ηλικίας κάτω των 60 ετών και βρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση.

Η χημειοθεραπεία έχει σοβαρές παρενέργειες. Στις κοινά αποδεκτές παρενέργειες περιλαμβάνονται η τριχόπτωση, η εμφάνιση αφθών στο στόμα και τον φάρυγγα, η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια. Εκτός από τις πιο πάνω παρενέργειες, η χημειοθεραπεία παρουσιάζει και μία άλλη επιπλοκή: δεν πλήττει μόνο τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα, αλλά και τα φυσιολογικά, υγιή κύτταρα. Σήμερα ερευνάται ένας μεγάλος αριθμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε διάφορους συνδυασμούς και δοσολογίες, προκειμένου να αξιολογηθεί αφενός η δυνατότητά τους θεραπείας των ΜΔΣ και αφετέρου να κατανοηθούν οι παρενέργειές τους. Οι ερευνητές και οι κλινικοί γιατροί αναζητούν εναγωνίως αποτελεσματικούς παράγοντες που θα έχουν ελάχιστες παρενέργειες.

Επειδή λοιπόν καταστρέφονται και τα φυσιολογικά κύτταρα, ο ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο αρκετές εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία. Υποβάλλεται στο διάστημα αυτό σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων και του χορηγούνται αντιβιοτικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων. Εάν η χημειοθεραπεία εφόδου επιτύχει τον έλεγχο των μυελοδυσπλαστικών κυττάρων, θα πρέπει κανονικά μέσα σε λίγες εβδομάδες να αρχίσουν να αναπτύσσονται ξανά σχετικά υγιή αιμοσφαίρια. Καθώς θα πολλαπλασιάζονται τα φυσιολογικά κύτταρα, η συχνότητα των μεταγγίσεων θα μειώνεται και ο κίνδυνος των λοιμώξεων θα απομακρύνεται.

Δυστυχώς η πιθανότητα αποτελεσματικής θεραπείας των ΜΔΣ με τη χρήση χημειοθεραπείας εφόδου δεν ξεπερνά το 30%. Ακόμη όμως και σε περιπτώσεις επιτυχίας, η νόσος συχνά υποτροπιάζει εντός δώδεκα περίπου μηνών. Συνεπώς, μόνο μια μειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από ΜΔΣ υποβάλλονται σε επιθετική χημειοθεραπεία.

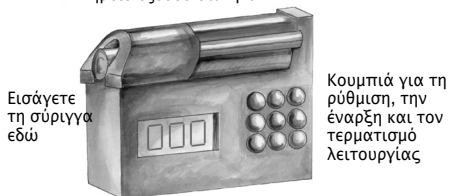
Φάρμακα αποσιδήρωσης. Οι ασθενείς που εξαρτώνται από μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων και χρειάζονται τακτικές τέτοιες μεταγγίσεις για να αντιμετωπίσουν την αναιμία τους μπορεί να εμφανίσουν υπερφόρτωση σιδήρου. Φάρμακα τα οποία δημιουργούν χηλική ένωση, ή δεσμεύουν το σίδηρο, βοηθούν στην αποβολή του από το σώμα. Επί του παρόντος, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Η.Π.Α. έχει εγκρίνει δύο φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης σιδήρου που οφείλεται στις τακτικές μεταγγίσεις αίματος: τη δεφεροξαμίνη (Desferal®) και τη δεφερασιρόξη (Exjade®). Η δεφερασιρόξη και ένα άλλο φάρμακο αποσιδήρωσης, η δεφεριπρόνη (Ferriprox®), έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη και σε άλλες χώρες για ασθενείς που παρουσιάζουν υπερφόρτωση σιδήρου.

Η αποσιδήρωση με χηλικούς παράγοντες απέδειξε ότι βελτιώνει τη συνολική επιβίωση στους ασθενείς με ΜΔΣ, που χρειάζονται συχνές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων. Στις Η.Π.Α. οι κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Γενικού Αντικαρκινικού Δικτύου (NCCN) συνιστούν όπως οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν περισσότερες από 20 έως 30 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων θα πρέπει να υποβάλλονται επίσης και σε αποσιδήρωση. Οι δε κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας αποσιδήρωσης του Ιδρύματος ΜΔΣ συνιστούν όπως οι ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ και έχουν επίπεδα φερριτίνης ορού μεγαλύτερα από 1000 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο ή έχουν λάβει περισσότερες από 20 μονάδες ερυθροκυττάρων να υποβάλλονται επίσης και σε θεραπεία αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες και να παρακολουθούνται τακτικά, ιδιαίτερα αυτοί που πάσχουν από χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ. Παρόμοιες συστάσεις γίνονται και στις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για ΜΔΣ.

Desferal® (δεφεροξαμίνη)

Η δεφεροξαμίνη μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά τις τοξικές συνέπειες της συσσώρευσης ή της υπερφόρτωσης σιδήρου. Η αποσιδήρωση με τη χρήση της δεφεροξαμίνης προλαμβάνει την ανεπάρκεια των οργάνων σε ασθενείς με ΜΔΣ που κάνουν τακτικές μεταγγίσεις αίματος και επιμηκύνει το χρόνο επιβίωσης. Η δεφεροξαμίνη δίδεται επιπλέον της μετάγγισης αίματος και χορηγείται με υποδόρια ή ενδοφλέβια ένεση, συνήθως 3 έως 7 φορές την εβδομάδα. Ορισμένοι ασθενείς λαμβάνουν δύο φορές την ημέρα υποδόριες ενέσεις δεφεροξαμίνης. Σε άλλους, η χορήγηση γίνεται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση, με τη χρήση μιας φορητής αντλίας που λειτουργεί με μπαταρίες. Ο ασθενής φορά την αντλία επί οκτώ περίπου ώρες, συνήθως τη νύκτα. (Δείτε την εικόνα.) Η δεφεροξαμίνη μπορεί να χορηγηθεί και με ενδομυϊκή ένεση.

Σημείο εξόδου σωλήνα



Αντλία συνεχούς έγχυσης για τη χορήγηση του Desferal® (Δεφεροξαμίνης)

Exjade® (δεφερασιρόξη). Η δεφερασιρόξη είναι το μοναδικό διαθέσιμο στο εμπόριο φάρμακο αποσιδήρωσης εγκεκριμένο για τους ασθενείς με ΜΔΣ που χορηγείται από το στόμα. Η δεφερασιρόξη εγκρίθηκε από τον FDA και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European

Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Ευρωπαϊκή Υπηρεσία για την Αξιολόγηση Ιατρικών Προϊόντων, ή ΕΜΕΑ). Η δεφερασιρόξη λαμβάνεται μία φορά την ημέρα από το στόμα. Οι ταμπλέτες διαλύονται σε νερό, πορτοκαλάδα ή χυμό μήλου και ο ασθενής πίνει το αιώρημα. Η δεφερασιρόξη χορηγείται συνήθως σε μια ημερήσια αρχική δοσολογία 20 χιλιοστογράμμων φαρμάκου ανά κιλό σωματικού βάρους. Μια κλινική δοκιμή φάσης II απέδειξε ότι η δεφερασιρόξη ελαττώνει σημαντικά την υπερφόρτωση σιδήρου σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού ή μέτριου-1 κινδύνου μετά από θεραπεία ενός έτους. Η συνεχιζόμενη αυτή δοκιμή θα αξιολογήσει περαιτέρω την επίδραση της δεφερασιρόξης επί της επιβίωσης. Άλλες κλινικές δοκιμές που είναι σε εξέλιξη εξετάζουν τη μακροχρόνια ασφάλεια χρήσης της δεφερασιρόξης και τα αποτελέσματα που επιφέρουν οι ρυθμίσεις δοσολογίας στα επίπεδα σιδήρου στον ορό. Η Novartis, η εταιρία που παρασκεύασε τη δεφερασιρόξη, ανέπτυξε ένα πρόγραμμα για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δεφερασιρόξη, ονομαζόμενο EPASS™ (Exjade Patient Assistance and Support Services – Υπηρεσίες Βοήθειας και Υποστήριξης Ασθενών σε θεραπεία με Exjade), το οποίο περιλαμβάνει συμπλήρωση συνταγών, εκπαιδευτική υποστήριξη και βοήθεια για την αποζημίωση των δαπανών.

Ferriprox® (δεφεριπρόνη). Η δεφεριπρόνη είναι ένα φάρμακο αποσιδήρωσης, στοματικής χορήγησης, με άδεια χρήσης στην Ευρώπη και σε άλλες χώρες, πλην των Η.Π.Α., για ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου οι οποίοι αδυνατούν να χρησιμοποιήσουν τη δεφεροξαμίνη λόγω μη ανεκτικότητας ή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Σε κλινικές μελέτες και στην κλινική πρακτική, η δεφεριπρόνη απέδειξε την αποτελεσματικότητά της στην αφαίρεση σιδήρου από το σώμα. Η δεφεριπρόνη παρουσιάζει μια ανάλογη παρενέργεια με αυτήν της δεφεροξαμίνης και διερευνάται ως χορήγηση μόνη της ή σε συνδυασμό με τη δεφεροξαμίνη σε κλινικές μελέτες στις ΗΠΑ σε εξαρτώμενους από μεταγγίσεις αίματος ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου.

Θεραπεία αποσιδήρωσης για ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου			
Χηλικός παράγοντας αποσιδήρωσης			
Ιδιότητα	Desferal	Exjade	Ferriprox
Τρόπος χορήγησης	Ενδομυϊκά (IM) Υποδόρια (SC)	Από το στόμα	Από το στόμα
Συνολική ημερήσια δόση	10-20 (IM) 20-40 (SC)	20-30	75-100
Δοσολογία	8-12 ώρ., 5-7 ημ/εβδ (SC)	1 φορά την ημέρα	3 φορές την ημέρα

Αντιβιοτική θεραπεία. Επειδή τα λευκά αιμοσφαίρια δεν χορηγούνται με τις μεταγγίσεις, και η μετάγγιση λευκών αιμοσφαιρίων έχει σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες η υποστηρικτική θεραπεία για τις λοιμώξεις συνίσταται κυρίως στη χορήγηση αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλά και για την πρόληψη της υποτροπής των βακτηριακών λοιμώξεων.

Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων χρησιμοποιούνται σπάνια, μόνο για την εντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας και όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς υποχωρεί κάτω από τις 10.000 μονάδες ανά μικρολίτρο αίματος (ο φυσιολογικός αριθμός είναι 150.000 έως 450.000), διότι οι ασθενείς γίνονται σταδιακά ανθεκτικοί στα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια. Συνεπώς γίνονται περιοδικές μεταγγίσεις νέων αιμοπεταλίων μόνο όταν είναι αναγκαίες.

Πυριδοξίνη (Βιταμίνη Β₆). Εάν από το μυελόγραμμα και τη βιοψία του μυελού διαπιστωθούν αυξημένες εναποθέσεις ενδοκυττάρου σιδήρου στους ερυθροβλάστες—ένδειξη σιδηροβλαστικής αναιμίας—τότε συνιστάται όπως ο ασθενής δοκιμάσει τη λήψη 100 mg βιταμίνης Β₆ δύο φορές την ημέρα. Η έλλειψη πυριδοξίνης μπορεί να είναι κληρονομική, να οφείλεται σε κάποια παρενέργεια ορισμένων φαρμάκων. Όταν τα επίπεδα βιταμίνης Β₆ είναι χαμηλά, εμποδίζεται η αξιοποίηση των αμινοξέων από το σώμα. Τα αμινοξέα είναι τα δομικά υλικά των πρωτεϊνών, που είναι αναγκαίες στη δομή και λειτουργία των κυττάρων. Η θεραπεία με πυριδοξίνη μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα της σιδηροβλαστικής αναιμίας, αυξάνοντας τους αριθμούς των ερυθρών αιμοσφαιρίων, για το 5% περίπου των ασθενών με ΜΔΣ. Σημειώστε ότι οι δόσεις πυριδοξίνης που ξεπερνούν τα 100 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να προκαλέσουν ελαφρές παρενέργειες (για παράδειγμα αιμωδίες—μουδιάσματα—στα δάχτυλα).

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

Ερυθροποιητίνη ή (EPO) (Neo-Recormon®, Eprex®) και Δαρβοποιητίνη (Aranesp®). Η “ανασυνδυασμένη” μορφή αυτού του φυσικού αυξητικού παράγοντα χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την αναιμία, καθώς διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών. Η θεραπεία βοηθά, πρωτίστως, ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φυσιολογικής EPO ορού, δηλαδή χαμηλότερα από 500 Διεθνείς μονάδες ανά λίτρο, οι οποίοι δεν χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν αποκρίνονται στη θεραπεία με EPO από μόνη της, μπορεί να αποκομίσουν πρόσθετα οφέλη όταν η EPO συνδυάζεται με άλλους αυξητικούς παράγοντες, που διεγείρουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων στον μυελό (βλ. τους αυξητικούς παράγοντες λευκοκυττάρων που αναφέρονται στη συνέχεια). Ο συνδυασμός της EPO με έναν συγκεκριμένο αυξητικό παράγοντα λευκοκυττάρων—ονομάζεται παράγοντας διεγερτικός αποικιών κοκκοκυττάρων (G-CSF)— φαίνεται πως εξασφαλίζει τα καλύτερα αποτελέσματα για τους αναιμικούς ασθενείς με ΜΔΣ, που ανήκουν στη χαμηλή ή στη μεσαία κατηγορία κινδύνου κατά IPSS.

Η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη είναι διαθέσιμη με τη μορφή δύο επώνυμων φαρμάκων: *Neo-Recormon*[®], και *Eprex*[®]. Η Δαρβοποιητίνη (*Aranesp*[®]) είναι μία συγγενής αλλά διαφορετική μορφή της ερυθροποιητίνης η οποία έχει πιο μακροχρόνια δράση. Η δαρβοποιητίνη έχει ένα πιο εύκολο για τον ασθενή πρόγραμμα δόσολογίας (μία φορά την εβδομάδα αλλά σε περιπτώσεις καλής ανταπόκρισης ακόμα και ανά δύο ή τρεις εβδομάδες) από τα υπόλοιπα δύο *Neo-Recormon*[®], και *Eprex*[®] που χορηγούνται υποχρεωτικά μία φορά την εβδομάδα και, όπως και αυτά τα φάρμακα, προσφέρει τα μέγιστα δυνατά αποτελέσματα σε ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου ΜΔΣ και εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ΕΡΟ ορού (<500 Μονάδες ανά λίτρο). Και τα τρία φάρμακα απέδειξαν ότι αυξάνουν τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ασθενείς με ΜΔΣ. Μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών από το 1990 μέχρι το 2008 σε ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ και υποβάλλονται σε αγωγή με ερυθροποιητίνη ή δαρβοποιητίνη βρήκε παρόμοια ποσοστά απόκρισης των ερυθρών αιμοσφαιρίων για τις δύο διαφορετικές μορφές ΕΡΟ (57,6% και 59,4% αντίστοιχα).

Το 2007, ο FDA εξέδωσε συμβουλευτική γνώμη αναφορικά με την ασφάλεια της χρήσης ερυθροποιητίνης και δαρβοποιητίνης για τους ασθενείς που πάσχουν από νεοπλασματικά νοσήματα και οι οποίοι ήταν μεν αναιμικοί, αλλά δεν υποβλήθηκαν σε εντατική χημειοθεραπεία. Ο FDA προέβη επίσης σε συστάσεις για τη χρήση αυτών των προϊόντων από ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από νεοπλασματικά νοσήματα και αναθεώρησε το κείμενο του φύλλου οδηγίων για αυτά τα προϊόντα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς οι οποίοι επηρεάστηκαν από τα προϊόντα αυτά δεν είχαν ΜΔΣ και οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για να υποστηρίξουν αυτές τις αλλαγές στις οδηγίες χαρακτηρίστηκαν από τους περισσότερους κλινικούς ιατρούς ως ατελείς και στερούμενες πειστικότητας.

Η χρήση αυτών των προϊόντων υπήρξε πάντοτε ασφαλής για ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με ΜΔΣ και εκτεταμένα δεδομένα ερευνών δεν έχουν αποδείξει καμία αρνητική επίπτωση για την επιβίωση ή την εξέλιξη της ασθένειας σε ΟΜΛ. Μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΜΔΣ συνέκρινε 121 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με ΕΡΟ και G-CSF με 237 ασθενείς οι οποίοι δεν ακολουθούσαν καμία αγωγή και έδειξε μια απόκριση 39% για την ομάδα ΕΡΟ συν G-CSF. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο ποσοστό μετατροπής της ασθένειας σε οξεία λευχαιμία (ΟΜΛ) μεταξύ των δύο ομάδων, και οι υπεύθυνοι της μελέτης συμπέραναν ότι η θεραπευτική αγωγή της αναιμίας ασθενών με ΜΔΣ με τη χρήση ΕΡΟ συν G-CSF ενδέχεται να έχει ένα θετικό αποτέλεσμα για ασθενείς με καμία ή με πολύ μικρή ανάγκη μεταγγίσεων, ενώ δεν επηρεάζεται ο κίνδυνος μετατροπής της ασθένειας σε λευχαιμία (Jädersten, 2008). Ιατρικές εταιρείες, όπως η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας και η Αμερικανική Εταιρεία Αιματολογίας, καθώς και το Εθνικό Γενικό Αντικαρκινικό Δίκτυο, με τις κατευθυντήριες οδηγίες τους συνεχίζουν να συστήσουν τη χρήση εποποιητίνης και δαρβοποιητίνης για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής αναιμίας σε ασθενείς που πάσχουν από ΜΔΣ, αλλά αποβλέπουν σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης χαμηλότερα ή ίσα με 12 γραμμάρια ανά δεκατόλιτρο.

Φιλγραστίμη (Granulokine®) και Λενογραστίμη (Granocyte®). Θεραπεία που ενδείκνυται σε ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς λευκών αιμοσφαιρίων και οι οποίοι έχουν υποστεί τουλάχιστον μια σοβαρή λοίμωξη. Σήμερα είναι διαθέσιμοι δύο αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων (G-CSF): η φιλγραστίμη και η λενογραστίμη. Και οι δύο χορηγούνται υποδόρια μία έως επτά φορές την εβδομάδα αναλόγως των αναγκών και της ανταπόκρισης του ασθενούς. Η πλειοψηφία (περίπου το 75%) των ασθενών που λαμβάνουν G-CSF, εμφανίζουν αυξημένη παραγωγή λευκοκυττάρων, η οποία μπορεί να συμβάλει στον περιορισμό της πιθανότητας εμφάνισης πρόσθετων λοιμώξεων. Η φιλγραστίμη και η λενογραστίμη δεν προκαλούν σοβαρές παρενέργειες. Οι ασθενείς παραπονούνται περιστασιακά μόνο για την εμφάνιση εξανθημάτων και μικρής βαρύτητας οστικών πόνων.

Οπρελβεκίνη (Neumega®). Η οπρελβεκίνη, ένας ανασυνδυασμένος αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων, έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρή μορφή θρομβοπενίας. Η οπρελβεκίνη αυξάνει την παραγωγή αιμοπεταλίων διεγείροντας την αύξηση των άωρων αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών. Η οπρελβεκίνη παρουσιάζει περιορισμένη δράση σε ορισμένους ασθενείς με ΜΔΣ. Σε μια μελέτη φάσης II, 32 ασθενών με ΜΔΣ που ελάμβαναν οπρελβεκίνη σε δοσολογία 10 μικρογραμμαρίων/χιλιόγραμμα βάρους/ημέρα, οι 9 ασθενείς (28%) παρουσίασαν αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων τους, αλλά μόνο 5 από αυτές τις αποκρίσεις αιμοπεταλίων είχαν κάποια κλινική σημασία. Η αύξηση των αιμοπεταλίων είχε μέση διάρκεια 9 μηνών. Η χρήση της οπρελβεκίνης σχετίζεται όμως και με ορισμένες παρενέργειες, από τις οποίες οι σημαντικότερες είναι το οίδημα, η αδιαθεσία και ο χαμηλού βαθμού πυρετός. Οι παρενέργειες αυτές προκαλούν προβλήματα στους ασθενείς με ΜΔΣ που πάσχουν από συμπτωματική αναιμία.

Ρομιπλοστίμη (Nplate™). Η ρομιπλοστίμη (Nplate™) έλαβε πρόσφατα την έγκριση από τον FDA για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ανοσολογικής αρχής ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, μια διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένη καταστροφή ή και από ανεπαρκή παραγωγή αιμοπεταλίων. Η ρομιπλοστίμη είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη η οποία χορηγείται με υποδόρια ένεση μία φορά την εβδομάδα. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστών ως διεγερτών του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης. Η ρομιπλοστίμη διεγείρει αυτούς τους υποδοχείς οι οποίοι βρίσκονται σε συγκεκριμένα κύτταρα στο μυελό των οστών τα λεγόμενα μεγακαρουκύτταρα, τα οποία, με τη σειρά τους προκαλούν την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε μια μελέτη ασθενών με χαμηλό κίνδυνο ΜΔΣ οι οποίοι έπασχαν από θρομβοπενία, η ρομιπλοστίμη προκάλεσε μια ανταπόκριση αιμοπεταλίων μακράς διάρκειας σε 18 (41%) από αυτούς, η οποία διήρκεσε ένα μέσο χρονικό διάστημα 23 εβδομάδων. Ορισμένες υπό εξέλιξη αυτή την στιγμή μελέτες φάσης II επί ασθενών με ΜΔΣ αξιολογούν τα οφέλη που παρουσιάζει η ρομιπλοστίμη για τη θρομβοπενία αυτών των ασθενών. Προς το παρόν, δεν συνιστάται η χρήση της σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα του αίματος όπως οι λευχαιμίες ή με προλευχαιμικές καταστάσεις όπως τα ΜΔΣ. Η ρομιπλοστίμη ενδέχεται να επιδεινώσει την κατάστασή τους.

Eltrombopag (Promacta®). Το Eltrombopag βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε ερευνητικό επίπεδο σε κλινικές μελέτες και ανήκει και αυτό στα φάρμακα που είναι γνωστά ως αγωνιστές υποδοχών θρομβοπενίας, τα οποία διεγείρουν τους υποδοχείς που βρίσκονται στα μεγακαρυοκύτταρα για να αυξήσουν τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Υπάρχουν ενδείξεις ότι βελτιώνει σημαντικά τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σοβαρή θρομβοπενία. Το Eltrombopag χορηγείται ως δισκίο από το στόμα μία φορά την ημέρα και βρίσκεται αυτή τη στιγμή υπό μελέτη σε κλινικές μελέτες φάσης III για ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα.

Εγκεκριμένα από τον FDA φάρμακα για τα ΜΔΣ

Vidaza® (αζακυτιδίνη). Η αζακυτιδίνη ήταν το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε ειδικά από τον FDA για την αντιμετώπιση των ΜΔΣ. Στην Ευρώπη, η EMEA κατέταξε την αζακυτιδίνη στην κατηγορία των «ορφανών» φαρμάκων. (Τα ορφανά φάρμακα θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο αλλά η χρήση τους επιτρέπεται για τη θεραπεία ασθενών εφόσον δεν διατίθεται άλλο εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση της πάθησής τους.) Η αζακυτιδίνη έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από οποιαδήποτε υποκατηγορία ΜΔΣ. Χορηγείται με υποδόρια (κάτω από το δέρμα) ή με ενδοφλέβια ένεση. Τα χρονοδιαγράμματα δοσολογίας για υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση είναι τα ίδια. Έχει πρόσφατα δημιουργηθεί και εισήλθε σε κλινικές μελέτες ένα παρασκεύασμα στοματικής χορήγησης, το οποίο απέκτησε τον χαρακτηρισμό φαρμάκου ταχείας διαδικασίας (fast track) από τον FDA.

Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν καθόλου αζακυτιδίνη, οι ασθενείς με ΜΔΣ στους οποίους χορηγήθηκε αζακυτιδίνη με ημερήσια υποδόρια ένεση επί 7 ημέρες κάθε τέσσερις εβδομάδες διαπίστωσαν διαρκείς αιματολογικές βελτιώσεις: αυξήθηκαν τα ερυθρά αιμοσφαίρια και οι ασθενείς δεν εξαρτώνται πλέον από μεταγγίσεις, αυξήθηκε η αιμοσφαιρίνη, αυξήθηκαν οι αριθμοί των λευκών αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων ή και ελαττώθηκε το ποσοστό βλαστών στο μυελό των οστών. Όλοι οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες έλαβαν υποστηρικτική φροντίδα άσχετα από το αν έλαβαν αζακυτιδίνη ή όχι. Σε ορισμένες κλινικές δοκιμές, ο χρόνος εξέλιξης σε ΟΜΛ καθυστέρησε σημαντικά στους ασθενείς εκείνους οι οποίοι έλαβαν αγωγή με αζακυτιδίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν αζακυτιδίνη. Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης φάσης III σε 358 ασθενείς υψηλού κινδύνου ΜΔΣ (Μέτριου-2 ή Υψηλού κινδύνου κατά το IPSS) έδειξαν ότι συγκρινόμενη με τη συμβατική φροντίδα (είτε χαμηλή δόση χημειοθεραπείας με υποστηρικτική φροντίδα ή τυπική συνδυασμένη χημειοθεραπεία με υποστηρικτική φροντίδα), η αγωγή με αζακυτιδίνη επιμήκυνε σημαντικά τη συνολική επιβίωση (24,4 μήνες έναντι 15 μηνών). Αυτή τη στιγμή διερευνώνται σε μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη ευνοϊκότερα χρονοδιαγράμματα δοσολογίας για αζακυτιδίνη (υποδόριες δόσεις επί 5 ημέρες) και μια μικρής διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση. Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης των προγραμμάτων υποδόριας δοσολογίας 5 ημερών εμφανίζουν παρόμοιες αποκρίσεις για αιματολογικές βελτιώσεις και ανεξαρτησία από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα των 7 ημερών που εγκρίθηκε από τον FDA. Η αζακυτιδίνη ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που

ονομάζονται παράγοντες υπομεθυλίωσης του DNA. Η αζακυτιδίνη ελαττώνει τη μεθυλίωση του DNA (δηλαδή την πρόσθεση μιας χημικής ομάδας μεθυλίου στο μόριο του DNA). Η μεθυλίωση του DNA ευθύνεται για την απενεργοποίηση ορισμένων γονιδίων που συεισφέρουν στην εμφάνιση- ή Μέρκινου-1 κινδύνου ΜΔΣ και απευθύνεται ιδιαίτερα σε όσους εμφανίζουν το σύνδρομο 5q- και χρειάζονται συχνές μεταγγίσεις αίματος. Η αζακυτιδίνη, ελαττώνοντας τη μεθυλίωση του DNA, επιφέρει την επανενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στα ΜΔΣ και με αυτόν τον τρόπο καταστέλλει την ανάπτυξη των ΜΔΣ και την εξέλιξη τους σε ΟΜΛ.

Revlimid® (λεναλιδομίδη). Η λεναλιδομίδη είναι εγκεκριμένη στις Η.Π.Α. για χορήγηση σε αναιμικούς ασθενείς, που ανήκουν στην ομάδα Χαμηλού- ή Μέτριου-1 κινδύνου ΜΔΣ και απευθύνεται ιδιαίτερα σε όσους εμφανίζουν το σύνδρομο 5q- και χρειάζονται συχνές μεταγγίσεις αίματος. Η λεναλιδομίδη χορηγείται από το στόμα και είναι διαθέσιμη σε μορφή κάψουλας.

Τα ευρήματα μιας σημαντικής έρευνας σε ασθενείς με ΜΔΣ, που εμφάνιζαν συμπτωματική αναιμία και έλλειψη χρωμοσώματος 5q και οι οποίοι έλαβαν θεραπευτική αγωγή με λεναλιδομίδη έδειξαν ότι 67% των ασθενών οι οποίοι χρειάζονταν συχνές μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων πέτυχαν την απεξάρτησή τους από τις μεταγγίσεις και ένα άλλο 9% πέτυχαν τη μείωση της ανάγκης μεταγγίσεων κατά 50% ή παραπάνω. Επίσης επιτεύχθηκε πλήρης κυτταρογενετική απόκριση (δηλαδή δεν ήταν πλέον δυνατός ο εντοπισμός χρωμοσωμικών ανωμαλιών) σε 45% των ασθενών. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ανταπόκριση στη λεναλιδομίδη ήταν γρήγορη, με μέσο χρονικό διάστημα 4,6 εβδομάδων και μακράς διαρκείας. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ελάμβαναν συνεχή καθημερινή δοσολογία 10 mg λεναλιδομίδης.

Πολλοί από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσίασαν ουδετεροπενία και θρομβοπενία που αργότερα όμως διορθώθηκαν. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν επίσης παρενέργειες, όπως εξάνθημα, κνησμός, κόπωση, διάρροια και ναυτία. Επειδή η λεναλιδομίδη είναι ένα ανάλογο (φάρμακο με παρόμοιες ιδιότητες) της θαλιδομίδης, υπάρχει μια μικρή πιθανότητα να παρουσιαστούν συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά που θα γεννηθούν από μητέρες που λαμβάνουν λεναλιδομίδη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Λόγω αυτής της πιθανότητας, η παρασκευάστρια εταιρεία της λεναλιδομίδης, η Celgene Corp., καθόρισε ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα διανομής που λέγεται RevAssistSM που έχει υιοθετηθεί και από τον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ). Μόνο οι ασθενείς εκείνοι που συμμετέχουν στο πρόγραμμα αυτό και ανταποκρίνονται σε όλες τις προϋποθέσεις του προγράμματος μπορούν να λάβουν το φάρμακο.

Σε μια μελέτη ασθενών με ΜΔΣ και απώλεια των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5, αποδείχτηκε ότι η λεναλιδομίδη μειώνει την ανάγκη μεταγγίσεων ερυθροκυττάρων σε ποσοστό 43% των ασθενών και εξαλείφει εντελώς την ανάγκη για μεταγγίσεις σε ποσοστό 26%. Η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετώπιζε ένα σοβαρό πρόβλημα με τις συχνές μεταγγίσεις (δύο ή περισσότερες μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων το μήνα). Αυτά τα ευρήματα σημαίνουν ότι η λεναλιδομίδη μπορεί να προσφέρει μια εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς με ΜΔΣ οι οποίοι δεν ωφελούνται από τη θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η υπόθεση αυτή διερευνάται σε πολλές υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες.

Η λεναλιδομίδη διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα και ταξινομείται ως ανοσορρυθμιστικός παράγοντας. Ωστόσο, και επιπρόσθετες δράσεις της λεναλιδομίδης—όπως η καταστολή για παράδειγμα της ανάπτυξης νέων αιμοφόρων αγγείων και η διέγερση της νέκρωσης των κυττάρων—μπορεί να συμμετέχουν στη ευεργετική δράση της στους ασθενείς με ΜΔΣ.

Dacogen® (δεσιταμπίνη). Η δεσιταμπίνη έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για χορήγηση σε ασθενείς που ανήκουν σε όλες τις υποκατηγορίες ΜΔΣ και στις ομάδες Μέτριου-1, Μέτριου-2 και Υψηλού Κινδύνου κατά IPSS. Στην Ευρώπη, η δεσιταβίνη κατατάσσεται επίσης στα 'ορφανά' φάρμακα. Χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια ένεση. Τα θετικά αποτελέσματα μιας μεγάλης κλινικής δοκιμής τρίτης φάσης, στην οποία έγινε σύγκριση ανάμεσα στη χορήγηση δεσιταβίνης και στην παροχή υποστηρικτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΜΔΣ, έδειξαν ότι οι 170 ασθενείς με ΜΔΣ μέτριου έως υψηλού κινδύνου που συμμετείχαν στη μελέτη, και οι οποίοι έλαβαν δεσιταβίνη, παρουσίασαν ένα σημαντικά υψηλότερο συνολικό ρυθμό ανταπόκρισης και η ανταπόκριση αυτή διήρκεσε περίπου δέκα μήνες: 17% ανταπόκριση σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπευτική αγωγή με δεσιταβίνη έναντι 0% για ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη δεσιταβίνη διατήρησαν ή απέκτησαν την ανεξαρτησία τους από την ανάγκη τακτικών μεταγγίσεων. Επιπλέον, οι ασθενείς που παρουσίασαν κάποια ανταπόκριση (ολική ή μερική) στη δεσιταβίνη καθυστέρησαν σημαντικά την εξέλιξη σε ΟΜΛ και αύξησαν την επιβίωση τους, σε σύγκριση με ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν υποστηρικτική θεραπεία μόνο. Αυτή τη στιγμή αξιολογούνται πιο εξυπνηρετικά δοσολογικά σχήματα για τη δεσιταβίνη σε ασθενείς με ΜΔΣ Μέτριου-1 και Μέτριου-2 κινδύνου και υψηλή βαθμολογία κατά IPSS. Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης 95 ασθενών η οποία ερευνούσε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα δεσιταβίνης έδειξαν ότι οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι λάβαιναν 20 χιλιοστόγραμμα ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος ενδοφλέβια σε διάστημα μίας ώρας ημερησίως επί 5 ημέρες και επαναλάμβαναν τον κύκλο κάθε 4 εβδομάδες, είχαν σημαντικά πιο πλήρεις αποκρίσεις (39%) σε σύγκριση με τα δύο άλλα δοσολογικά σχήματα (21%-24%). Μια άλλη μελέτη σε 99 ασθενείς απέδειξε ότι το ίδιο αυτό δοσολογικό σχήμα ήταν κλινικά αποτελεσματικό και ασφαλές.

Η δεσιταβίνη (ονομάζεται επίσης 5-deoxyazacytidine), είναι ένας παράγοντας υπομεθυλίωσης του DNA όπως και η αζακυτιδίνη και δρα όπως και αυτή. Με άλλα λόγια η δεσιταβίνη ελαττώνει τη μεθυλίωση DNA και επαναφέρει τη φυσιολογική λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στα ΜΔΣ.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ Η ΜΥΕΛΟΥ

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού, που ονομάζοταν παλαιότερα μεταμόσχευση μυελού των οστών, αφορά στη μετάγχιση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλαστικών κυττάρων) που λαμβάνονται με ειδική διαδικασία από το μυελό των οστών ή το περιφερικό αίμα ή τον ομφάλιο λώρο ενός δότη. Η μεταμόσχευση

αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού είναι συνώνυμη με τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος. (Ο όρος περιφερικά βλαστικά κύτταρα περιγράφει τα βλαστικά κύτταρα που υπάρχουν στο περιφερικό αίμα, δηλαδή στο αίμα που κυκλοφορεί στο σώμα.)

Της μεταμόσχευσης των αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού προηγείται μια σχετικά βραχυπρόθεσμη αγωγή με αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία ή και ολοσωματική ακτινοβολία (είτε τυπική υψηλής δόσης εντατική χημειοθεραπεία είτε χημειοθεραπεία μειωμένης έντασης). Η εντατική χημειοθεραπεία ονομάζεται μυελοαφανιστική, που σημαίνει ότι καταστρέφει όλα τα κύτταρα του μυελού των οστών του ασθενούς. Η καταστροφή αυτών των κυττάρων (το ξερίζωμα των μυελοδυσπλαστικών κυττάρων) είναι απαραίτητη πριν τη μεταμόσχευση των νέων, υγιών κυττάρων από το δότη στον ασθενή. Η χημειοθεραπεία μειωμένης έντασης ή η μη-μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία εξηγείται πιο κάτω. Συνήθως πριν και, ορισμένες φορές, μετά την μεταμόσχευση χορηγείται μια σύντομη ανοσοκατασταλτική θεραπεία στον δέκτη ασθενή για την αποτροπή της απόρριψης από το ανοσοποιητικό του σύστημα των κυττάρων του δότη.

Παρότι η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού προσφέρει μια πιθανή θεραπεία ίασης για τα ΜΔΣ, εντούτοις η διαδικασία αυτή είναι δυνατή σε ένα μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με ΜΔΣ λόγω της προχωρημένης ηλικίας τους και της έλλειψης κατάλληλου δότη. Υπάρχουν επίσης και σημαντικοί κίνδυνοι για αυτή τη διαδικασία. Αυτή τη στιγμή, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αίματος και μυελού για τους ασθενείς με ΜΔΣ περιορίζεται κυρίως σε αλλογενή μεταμόσχευση, κατά την οποία αιμοποιητικά κύτταρα του δότη από το αίμα ή τον μυελό του μεταμοσχεύονται στον δέκτη ασθενή. Στην ιδανική περίπτωση σαν μόσχευμα χρησιμοποιούνται αιμοποιητικά κύτταρα από έναν απόλυτα συμβατό συγγενή δότη (έναν συγγενή με αντίστοιχο τύπο αίματος και ταυτόσημα αντιγόνα αίματος, δηλαδή έναν ιστοσυμβατό συγγενή). Ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μυελός από κάποιο μη συγγενή δότη με τα ίδια αντιγόνα αίματος, αλλά τα αποτελέσματα από παρόμοιες μεταμοσχεύσεις δεν στέφονται συνήθως με την ίδια επιτυχία όπως αυτές όπου δότης και δέκτης είναι συγγενείς. Οι εξετάσεις συμβατότητας από τον πιθανό δότη και τον δέκτη ελέγχουν το προφίλ αντισωμάτων του ανθρώπινου μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA). Στα πλαίσια κλινικής δοκιμής μπορεί να εξεταστεί και η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων για ΜΔΣ, όπου σαν μόσχευμα χρησιμοποιούνται αιμοποιητικά κύτταρα του ίδιου του ασθενούς.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού συνιστάται για ασθενείς οι οποίοι ταξινομούνται ως Χαμηλού- ή Μέτριου-1 Κινδύνου κατά IPSS, αντιμετωπίζουν σημαντικές κυτταροπενίες και άλλα σχετικά προβλήματα, είναι ηλικίας 60 ετών ή νεότεροι, σε καλή φυσική κατάσταση και δεν αποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες για ΜΔΣ. Ορισμένοι ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως Μέτριου-2 ή Υψηλού Κινδύνου κατά IPSS μπορεί να είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση, ειδικά αν πρώτα υποβληθούν σε εντατική χημειοθεραπεία (δείτε παρακάτω).

Οι δοσολογίες μειωμένης έντασης χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνταν πριν από τη διαδικασία ορισμένων τύπων αλλογενούς μεταμόσχευσης μπορούν να προσφέρουν την ευκαιρία θεραπείας για ένα μεγαλύτερο

αριθμό ασθενών με ΜΔΣ. Η αποτελεσματικότητα των μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών κυττάρων με χαμηλή ένταση χημειοθεραπείας (ονομάζονταν κάποτε «μίν» μεταμοσχεύσεις) διερευνούνται σε κέντρο για κλινικές μελέτες. Οι συγκεκριμένες μεταμοσχεύσεις μειωμένης έντασης παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες και μπορούν να προσφέρουν μια άλλη επιλογή για πιο ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής έντασης χημειοθεραπείας είναι πιθανόν να μην καταστραφούν όλα τα παθολογικά μυελοδυσπλαστικά κύτταρα και επομένως υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος υποτροπής. Σε αρκετές όμως περιπτώσεις τα υπολειμματικά παθολογικά κύτταρα που επέζησαν της χημειοθεραπείας είναι δυνατόν να εξελιφθούν με την δράση του ανοσοποιητικού συστήματος του δότη (φαινόμενο αντίδρασης του μοσχεύματος εναντίον της δυσπλασίας/λευχαιμίας) Αυτό που καθιστά πιο ελκυστική αυτήν την μεταμοσχευτική προσέγγιση είναι η μικρότερη συχνότητα παρενεργειών κάτι που σημαίνει ότι η θεραπεία θα είναι ευκολότερα ανεκτή από πιο ηλικιωμένους ασθενείς και ο ασθενής θα έχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς μεταμόσχευσης. (Οι νεότεροι ασθενείς, συνήθως είναι πιο ισχυροί, και μπορούν εν γένει να υποστούν την κανονική δόση της χημειοθεραπείας η οποία σκοτώνει όλα τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα.) Αυτή τη στιγμή, η αλλογενής μεταμόσχευση με χαμηλής έντασης χημειοθεραπεία αξιολογείται σε κλινικές δοκιμές μεγάλου αριθμού ασθενών για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της στους ασθενείς με ΜΔΣ.

Επίσης, ερευνάται ένας πολύ μεγάλος αριθμός ανοσοκατασταλτικών παραγόντων σε διάφορους συνδυασμούς και δοσολογίες, για να αξιολογηθεί η δυνατότητά τους να αποτρέπουν αποτελεσματικά την απόρριψη του μοσχεύματος, χωρίς να αφήνουν τον ασθενή ευάλωτο σε λοιμώξεις.

Μέχρι σήμερα, εκατοντάδες ασθενείς με ΜΔΣ έχουν κάνει αλλογενείς μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων αίματος ή μυελού. Οι περισσότεροι ήταν κάτω των 40 ετών. Οι ασθενείς που επιβιώνουν των επιπλοκών έχουν μεγάλη πιθανότητα να θεραπευτούν οριστικά. Για περισσότερες πληροφορίες επί των μεταμοσχεύσεων οστών ή μυελού, επικοινωνήστε με το Ίδρυμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων Αιμοποιητικών κυττάρων (EBMT), το Τμήμα Μυελικής Ανεπάρκειας και Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας και τα μεγάλα μεταμοσχευτικά κέντρα της χώρας μας.

ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ;

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

Η θεραπευτική αγωγή με βιταμίνες αποτελεί ένα πεδίο ενεργού ερευνητικού ενδιαφέροντος στον χώρο των ΜΔΣ εδώ και δύο δεκαετίες. Σε εργαστηριακές έρευνες αποδείχθηκε ότι τα μυελοδυσπλαστικά κύτταρα συχνά ομαλοποιούνται όταν εκτίθενται σε βιταμίνες όπως η D₃ και η παράγωγα της βιταμίνης A (ρετινοϊκό οξύ). Η γενική εικόνα των κλινικών δοκιμών είναι όμως απογοητευτική. Σήμερα, ένα μεγάλο μέρος των ερευνών είναι αφιερωμένο στον συνδυασμό των βιταμινών με χαμηλές δόσεις χημειοθεραπείας ή και αυξητικούς παράγοντες όπως η EPO και ο G-CSF. Αν ενδιαφέρεστε καλό θα είναι να συμβουλευτείτε τον ειδικό που σας παρακολουθεί για να πληροφορηθείτε τις τελευταίες εξελίξεις στο θέμα αυτό.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Ο αριθμός των πειραματικών ή ερευνητικών φαρμάκων για πιθανή χρήση στην αντιμετώπιση των ΜΔΣ διευρύνεται συνεχώς. Αν και υπάρχουν πολλές νέες πειραματικές θεραπείες με νέους στόχους, όπως οι αναστολείς φαρνεσουλ-τρανσφεράσης, αναστολείς γλουταθειονικής s-τρανσφεράσης, διάφοροι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και αναστολείς αποακετυλάσης της ιστόνης, ορισμένα φάρμακα δεν είναι καινούργια, αλλά συνεχίζουν να γίνονται αντικείμενο μελέτης επειδή προσφέρουν μια ελπίδα για αποτελεσματική θεραπεία των ΜΔΣ. Ένα παράδειγμα είναι το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (Thymoglobulin[®], Atgam[®]), η οποία επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε ορισμένους ασθενείς με ειδικά χαρακτηριστικά, και πιο συγκεκριμένα σε όσους έχουν βραχεία διάρκεια εξάρτησης από συχνές μεταγγίσεις, υποπλαστικό μυελό, φαινότυπο HLADR15 και ηλικία μικρότερη των 60 ετών. Τέτοιοι ανοσοκατασταλτικοί-ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες όπως ο ATG, η κυκλοσπορίνη και πολλά άλλα νεότερα φάρμακα μαζί αποτελούν μια τάξη φαρμάκων και ενώσεων με τρόπους δράσης που διαφέρουν μεταξύ τους ή επικαλύπτουν ο ένας τον άλλον.

Πειραματικές Θεραπείες για ΜΔΣ κατά Κατηγορία Φαρμάκου*

Αναστολείς αγγειογένεσης

Trisenox[®] (τριοξειδίο του αρσενικού); Thalomid[®] (θαλιδομίδη)
Avastin[™] (μπεβασιζουμάμπη)

Ρυθμιστές Απόπτωσης

p38α MAPK (SCIO-469)
Οικογένεια Bcl-2 αναστολέας σύνδεσης BH3 (obatoclox, GX15-070)

Αναστολείς κυτταροκινών που ευοδώνουν την απόπτωση

Enbrel[™] (ετανερσέπτη, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του TNFα); Remicade[™] (ινφλιξιμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα)

Ανάλογα δεοξυαδενοσίνης

Troxatyl[®] (τροξασιταβίνη); Clolar[®] (κλοφαραβίνη)

Αναστολείς φαρνεσουλ-τρανσφεράσης

Zarnestra[®] (τιπιφαρνίμπη); Sarasar[®] (λοναφαρνίμπη)

Αναστολείς της Γλουταθειονικής S-Τρανσφεράσης

Telintra[™] (TLK199)

Αναστολείς αποακετυλάσης της ιστόνης

MS275; Βαλπροϊκό οξύ; MG0103 (MGCD0103);
SAHA (vorinostat, suberoylanilide hydroxamic acid)

Ανοσοτροποποιητές

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin[®], Lymphoglobulin[®], Atgam[®]
(αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη)

Αναστολείς τοποϊσομεράσης-1

Hycamtin[™] (τοποτεκάνη); Orathecin[™] (ρουβιτεκάνη)

Αναστολείς Τυροσίνης Κινάσης

PTK787/ZK222584 (βαταλανίμπη)

* Αυτές οι θεραπείες διαθέτουν πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης και συνεπώς μπορεί να ανήκουν σε περισσότερες από μία κατηγορίες φαρμάκων.

Η θεραπευτική στρατηγική των ΜΔΣ εξελίσσεται συνεχώς. Εκτός από την θεραπευτική επιλογή χρησιμοποίησης ενός μόνο παράγοντα από μία κατηγορία φαρμάκων, διερευνώνται επίσης διάφοροι συνδυασμοί φαρμάκων από διάφορες κατηγορίες το καθένα. Ένα παράδειγμα συνδυασμού φαρμάκων που βρίσκεται επί του παρόντος υπό έρευνα σε κλινικές μελέτες είναι ο συνδυασμός αζακυτιδίνης με τον αναστολέα αποακετυλάσης της ιστόνης MS-275. Με τη χρήση συνδυασμών φαρμάκων τα οποία δρουν σε περισσότερους από έναν επιδιωκόμενους στόχους ελπίζουμε στην ανακάλυψη μιας πιο αποτελεσματικής συνδυασμένης θεραπείας από αυτήν που παρέχουν μέχρι σήμερα οι μεμονωμένοι παράγοντες. Οι πειραματικοί θεραπευτικοί παράγοντες, οι οποίοι δεν έλαβαν ακόμη την έγκριση του FDA για θεραπεία των ΜΔΣ, ίσως να τεθούν σύντομα στη διάθεση των ασθενών μετά τις κλινικές μελέτες. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες, οι οποίοι έδειξαν πολλά ελπιδοφόρα σημεία για τη θεραπεία ασθενών με ΜΔΣ χαμηλού και υψηλού κινδύνου, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα. *[Παρακαλούμε επικοινωνήστε με το MDS Foundation, Inc., ή το Τμήμα Μυελικής Ανεπάρκειας και Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα ή για πληροφορίες σχετικά με τις κλινικές μελέτες.]*

ΣΥΝΟΨΗ

Σήμερα, η θεραπευτική αγωγή των ΜΔΣ επεκτάθηκε πέραν της υποστηρικτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, με την εισαγωγή τριών νέων φαρμάκων που εγκρίθηκαν από τον FDA ή/και τον ΕΜΕΑ κατά τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Υπήρξε μια τεράστια εξέλιξη στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών που ευνοούσαν την ανάπτυξη των ΜΔΣ καθώς και μία μεγάλη πρόοδος στον εντοπισμό των χαρακτηριστικών του ασθενούς και των ασθενών εκείνων οι οποίοι αναμένεται να επωφεληθούν περισσότερο από μια συγκεκριμένη θεραπεία. Παρόλες όμως αυτές τις εξελίξεις, δεν διατίθεται ακόμη μια σαφής θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς. Το παρήγορο είναι ότι πολλές νέες πειραματικές θεραπείες διερευνώνται σήμερα σε πάνω από 400 κλινικές μελέτες σε εξέλιξη σε όλον τον κόσμο.

Κάνοντας μια επιλογή θεραπείας, θα πρέπει να αξιολογήσουμε τα πιθανώς προσδοκόμενα θεραπευτικά οφέλη αλλά και τις εμπεριεχόμενους κινδύνους από την εφαρμογή της κάθε προσέγγισης για τον κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Οι παρενέργειες ορισμένων θεραπειών μπορεί να είναι αφόρητες για ορισμένους ασθενείς ή μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Όποια στρατηγική αντιμετώπισης της ασθένειας κι αν επιλεγεί τελικά, θα πρέπει πάνω από όλα να αντανακλά τις προτιμήσεις του ίδιου του ασθενούς και την ευαισθησία στην ποιότητα ζωής του. Οι δυσκολίες στις οποίες υπόκεινται οι ασθενείς με ΜΔΣ περιλαμβάνουν την ανάγκη συχνών εξετάσεων αίματος, μεταγίσεων με ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια, επισκέψεις στο γιατρό και θεραπευτικές αγωγές, καθώς και εξουθενωτική κόπωση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη.

Σήμερα, αναγνωρίζεται συνεχώς και περισσότερο η σημαντική επίδραση που ασκούν τα ΜΔΣ σε αυτούς που ζουν με αυτήν τη νόσο. Οι ασθενείς δεν αντιμετωπίζουν μόνο τις συνέπειες που σχετίζονται με την ίδια την νόσο αλλά και την επιβάρυνση που αυτή ασκεί σε συνυπάρχουσες

άλλες παθήσεις και στην ήδη επιβαρυνόμενη από την ηλικία κατάσταση, δυσκολία αναπνοής, επιβάρυνση καρδιακής λειτουργίας, λοιμώξεις, αιμορραγικές εκδηλώσεις και τις δυσκολίες της θεραπείας- αλλά και τις συναισθηματικές, ψυχολογικές, οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες. Η αναγνώριση από το σύνολο του ιατρικού προσωπικού του τεράστιου φορτίου που επωμίζονται αυτοί οι ασθενείς οδήγησε όχι μόνο στη βελτίωση της επικοινωνίας μαζί τους, αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας φροντίδας των ασθενών που ζουν με τα ΜΔΣ.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ

Για επιπλέον πληροφορίες, προνομακές παραπομπές ή για δεύτερη γνώμатеυση από τα Κέντρα μας Διάκρισης, παρακαλούμε επικοινωνήστε με το Ίδρυμα Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων

Στις ΗΠΑ επικοινωνήστε με το Σύνδεσμο Ασθενών του Ιδρύματος ΜΔΣ:

MDS Foundation, Inc.

P.O. Box 353, 36 Front Street, Crosswicks, NJ 08515

Τηλ: 800-MDS-0839 (μόνο εντός των Η.Π.Α.),

609-298-1035 (από εκτός των US)

Φαξ: 609-298-0590

Ιστότοπος: www.mds-foundation.org

Στην Ευρώπη επικοινωνήστε με το Σύνδεσμο Ασθενών του Ιδρύματος ΜΔΣ:

MDS Foundation, Inc. - European Office

The Rayne Institute, Denmark Hill Campus

123 Coldharbour Lane, London SE5 9NU UK

Τηλ.: +44 (0) 20 7733 7558, Φαξ: +44 (0) 7733 7558

Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία

Τμήμα μυελικής ανεπάρκειας και Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων

Κηφισίας 27, Τ.Κ. 115.23, Αθήνα

Τηλ.: +30 210 7211806, Φάξ: +30 210 6466288

E-mail: info@eae.gr, Ιστότοπος: www.eae.gr

Άλλοι Πόροι:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.

The MDS Foundation, Inc. 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?

The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do? The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook.

The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (επιμ.). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* Νέα Υόρκη: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*

Νέα Υόρκη: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute*

Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium. Springer

Science+Business Media, Inc. 2001.

Δημοσιεύεται από το Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc., ©2009



MDS

Συμμετάσχετε
στο Τάξιδι
της Ελπίδας



Υποστηρίζεται με εκπαιδευτικές υποτροφίες
από την Eisai, Celgene, της Novartis