

Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDESHME  
SHËRBIMI I HEMATOLOGJISË

**DISERTACION**

i paraqitur nga

**ADELA PEROLLA**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**“DOKTOR”**

Specialiteti: Hematologji

**TEMA: “STUDIM KLINIK – BIOLOGJIK MBI  
MIELODISPLAZINË”**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc.Dr. ARJAN PUSHI

TIRANË, 2016

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDËSHME  
SHËRBIMI I HEMATOLOGJISË

**DISERTACION**

i paraqitur nga

**ADELA PEROLLA**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**“DOKTOR”**

Specialiteti: Hematologji

**TEMA: “STUDIM KLINIK – BIOLOGJIK MBI  
MIELODISPLAZINË”**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Asc.Dr. ARJAN PUSHI

Mbrohet më datë:

**PËRPARA JURISË**

- |                               |                  |
|-------------------------------|------------------|
| 1. Prof. Dr. Polikron Pulluqi | Kryetar          |
| 2. Prof.Asc.Dr. Tatjana Caja. | Anëtar (oponent) |
| 3. Prof. Anila Goda           | Anëtar (oponent) |
| 4. Prof.Arben Ivanaj          | Anëtar           |
| 5. Prof. Pal Xhumari          | Anëtar           |

TIRANË, 2016

## *Falenderime*

*Së pari dua të falenderoj Prof. Asc. Dr. Arjan Pushi për ndihmën e madhe, reagimet konstruktive dhe inkurajimin e ofruar çdo ditë. Vëzhgimet e komentet e tij më ndihmuan për të ecur përpara në punimin e kësaj teze.*

*Falenderime të veçanta shikojnë për kolegët e mi dhe stafin e Shërbimit të Hematologjisë si dhe për Departamentin e Laboratoreve dhe për Departamentin e Statistikës për ndihmën e madhe që më kanë ofruar në realizimin e kësaj doktorature.*

*Dhe me në fund, falenderoj familjen time dhe miqtë e mi që më kanë qëndruar gjithë këtë kohë pranë me mbështetje të pakushtëzuar gjatë gjithë përgatitjes së tezës time.*

*Ta dedikoj këtë tezë doktorature vajzës time Niki e cila me përgjifimet e saj më ka dhënë kurajën që të eci përpara.*

*Adela Perolla*

## Abstrakt

### Studim klinik – biologjik mbi Mielodisplazinë

**Qëllimi:** Të studiojë incidencën e Sindromeve Mielodisplazike (MDS) dhe nëntipeve të saj në Shqipëri për një periudhë pesëmbëdhjetë vjeçare si dhe faktorët e riskut, praninë e sëmundjeve bashkëshoqëruese, anomalive gjenetike dhe imunofenotipin leukocitar në këta pacientë në momentin e diagnostikimit. Po ashtu studimi ynë ka për objektiv të vlerësojë mbijetesën mesatare dhe atë të përgjithshme të pacientëve me MDS, evolucionin në leukemi akute mieloblastike (LAM) të këtyre pacientëve, dhe si ndikojnë faktorët etiologjikë të mësipërpërmendur në to.

**Metoda:** Studim rast-kontroll i 294 pacientëve të diagnostikuar me MDS (173 pacientë të studiuar retrospektivisht dhe 121 pacientë të studiuar prospektivisht) me moshë mesatare  $61.57 \pm 15.0$ , të përfshirë në studim që nga janari 1999 deri në dhjetor 2016. Për diagnozën e MDS në intervalin kohor 1999-2008 u përdor klasifikimi FAB dhe për ata që u diagnostikuan me MDS në periudhën 2009-2013 u përdor klasifikimi WHO 2008. Të dhënat u përpunuan dhe analizuan me programin statistikor IMB SPSS Statistics version 24, për të analizuar frekuencat, mbijetesën dhe korelacionet mes variableve të ndryshëm. Po ashtu është përdorur MedCal Software BVBA për korelacionet dhe regresionet lineare, si dhe Wizard Pro statistical software. Në të gjitha testet  $p \leq 0,05$  është konsideruar statistikisht e rëndësishme.

**Rezultatet:** Incidenca mesatare e MDS për periudhën 15 vjeçare 1999-2013 për popullatën Shqipëtare rezultoi 0,65 /100,000 banorë, ose 19-20 raste të reja/në vit. Moshë mesatare në çastin e diagnostikimit të pacientëve me MDS rezultoi  $61.5 \pm 15.08$  në intervalin moshor (17 – 88 vjeç). 65% e pacientëve të diagnostikuar me MDS ishin  $\geq 60$  vjeç. Studimi tregoi një incidencë më të lartë të MDS krahasuar me femrat me një raport F: M afro 1:1.39 me një rritje të menjëhershme nga viti 2009-2010 e më pas graduale të këtij raporti deri në vitin 2013 me 1:1,81. Nga studimi rezultoi se 92,5% e pacientëve u diagnostikuan me MDS primare dhe vetëm 7,5% e tyre ishin sekondare. Mbështetur në klasifikimin FAB, 173 pacientët e diagnostikuar në intervalin kohor 1999-2008 rezultuan afro 91(53%) e pacientëve me Anemi refraktare me ekces të blasteve (AREB), 28(16,2%) pacientë me Anemi refraktare (RA), 24(afro 14%) me Anemi refraktare me ekces të blasteve në transformim (AREB-T), 10 (5,8%) pacientë me Anemi refraktare me sideroblaste unazore (RARS), dhe po aq me CMML, dhe 9(5,2%) pacientë rezultuan me MDS sekondare e vetëm 1 pacient me MDS të papërcaktuar.

Nga studimi për fazën prospektive rezultuan 121 pacientë me MDS që u klasifikuan sipas WHO 2008 31(25,4%) e pacientëve me RCMD, 29(23.8%) me AREB-1, 20(16.4%) me AREB-2, dhe 12(9,8%) raste me MDS sekondare. Me delecion 5q- u diagnostikuan 2 pacientë dhe po ashtu 1 pacient me RARS dhe 3 (2,5%) me RCMD-RS. Anemitë refraktare zunë 13,9% të të gjithë pacientëve me MDS. Mbijetesë e përgjithshme rezultoi 4,6 vite (95%CI 3.837 deri 5.441). Roli i kariotipit në mbijetesën mesatare (vite) të pacientëve me MDS rezultoi shumë sinjifikativ dhe me  $P < 0.001$ . Thuajse të gjithë

## Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë

pacientët me MDS me risk të lartë (N=56/64) janë transformuar në LAM brenda 2,8 viteve, ndërkohë që kjo kohë u pa se ishte 7,29 vite në pacientët me MDS me risk të ulët. Prania e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit me MDS është faktor prognostik i pavarur me  $P=0,016$  në mbijetesën mesatare (vite) të pacientëve me MDS, por u pa se nuk kishte kurrfarë ndikimi në evolucionin e këtyre pacientëve në LAM ( $P=0.3346$ ).

**Konkluzionet:** Sindromet Mielodisplazike (MDS) përfaqësojnë një grup heterogjen patologjik të karakterizuar nga hematopoieza inefektive dhe nga tendenca për të evoluar drejt një Leukemie Mieloblastike Akute. Incidenca e MDS rritet ndjeshëm me moshën, dhe është më prevalente në meshkujt, mbi 60 vjeç. Ecuria natyrale e MDS-ve varion shumë midis nëngrupeve, duke bërë që stratifikimi i pacientëve me MDS të jetë thelbësor për marrjen e vendimeve në momentin e diagnostikimit si edhe në çdo moment të ndjekjes së këtyre pacientëve. Duke pasur parasysh mbijetesën e shkurtër që ka kjo kategori pacientësh, është e rëndësishme që të identifikohen saktë faktorët prognostikë që të nënklasifikohen sa më mirë pacientët, me qëllim trajtimin e tyre më të mirë.

## Abstract

### A Clinical – Biological Study on Myelodysplastic Syndromes

**Aim:** To study the incidence of Myelodysplastic Syndromes (MDS) and subtypes, in Albania during a fifteen years long interval of time. To study also the risk factors, the presence of concomitant diseases, the presence of genetic abnormalities and the presence of an abnormal leucocytic immunophenotype at the moment of the diagnosis. Our study aims to evaluate the median survival and the overall survival of MDS patients, the evolution in the acute myeloblastic leukemia of MDS patients and to evaluate the effect of different etiological factors on it.

**Methods:** Our study is a case-control study of 294 patients diagnosed with MDS (173 patients studied in the retrospective part of the study and 121 patients studied in the prospective part of the study) with a median age  $61.57 \pm 15.0$  and recruited from January 1999 to 2013 and followed up until 5 years after the moment of the diagnosis. The FAB classification was used for the diagnosis and subclassification of the patients with MDS in the retrospective part of the study and all the patients diagnosed with MDS from 2009 – 2013 were classified according to WHO 2008 classification. Data were analyzed with IBM SPSS Statistics version 24, MedCal Software BVBA and Wizard Pro statistical software. In all the tests  $p < 0,05$  was considered statistically important.

**Results:** Median incidence of MDS during the interval of time from 1999 to 2013 in the Albanian population resulted in 0,65 /100,000 inhabitants or 19-20 new cases per year. The median age of the patients at the moment of the diagnosis resulted in  $61.5 \pm 15.08$  in the age range (17 to 88-year-old). 65% of the patients diagnosed with MDS were at the moment of the diagnosis  $\geq 60$  vjeç. Our study demonstrated a higher incidence of MDS cases in males compared to females with a ratio F: M about 1:1.39 with a pike during 2009 until 2010 and afterward it remained steady until 2013 within a ratio 1:1,81. Data show that 92,5% of the patients were diagnosed with primary MDS and only 7,5% were secondary MDS. According to the FAB classification, 173 patients studied retrospectively during the interval of time from 1999 to 2008 resulted: 91(53%) with AREB, 28(16,2%) with RA, 24(about 14%) with AREB-T, 10 (5,8%) with RARS, and the same result for CMML, and 9(5,2%) were diagnosed with t- MDS. Only one patient was diagnosed with MDS-U. During the prospective phase were diagnosed 121 patients with MDS classified according to WHO 2008: 31(25,4%) with RCMD, 29(23.8%) with AREB-1, 20(16.4%) with AREB-2, and 12(9,8%) with t- MDS. Only two patients were diagnosed with isolated del 5q-, one patient was diagnosed with RARS and 3 (2,5%) with RCMD-RS. Refractory anemias were 13,9% of all the patients with MDS. OS resulted in 4,6 years (95%CI 3.837 to 5.441). The role of karyotype in OS (years) resulted in highly significative  $P < 0.001$ . All the MDS patients classified as higher risk (N=56/64) evolved in Acute Leukemia within 2,8 years, meanwhile, in the lower risk, MDS group resulted in 7,29 years. The presence of concomitant diseases at the moment of the diagnosis is an independent prognostic factor  $P = 0,016$  for

the median survival (years) of MDS patients, but data shown no evidence of prediction in the evolution on acute myeloblastic leukemia of those patients( $P=0.3346$ ).

Conclusions: Myelodysplastic syndromes represent a heterogeneous group of malignant diseases characterized of an ineffective hematopoiesis and a tendency of evolution to acute myeloblastic leukemia. The incidence of MDS increases significantly with the age and is more frequent in males than females over 60 years old. The natural course of MDS is very different among the subgroups emphasizing the importance of the stratification and of the subclassification of those patients according to IPSS to better diagnose and treat the MDS patients. In front of the lower survival the MDS patients have, is very important to precisely evaluate and identify the prognostic factors, resulting in a better diagnosis and in a better treatment.

# Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

PËRMBAJTJA E TEMËS	faqja
Shkurtime _____	7
Objekti i Studimit _____	8
Kapitulli I _____	9 –15
1. Sfondi teorik	
1.1. Hyrje.....	9
1.2. Përkufizimi.....	9
1.3. Epidemiologjia.....	10
1.4. Etiologjia.....	10
1.5. Fizio-patologjia.....	10-11
1.6. Diagnoza.....	11-19
Kapitulli II _____	20 – 25
2. Qëllimet dhe objektivat e studimit _____	20
2.1. Qëllimi i studimit.....	20
2.2. Patologjia	
2.3. Objektivat e studimit.....	20 – 21
2.3.1 Objektivat primare	
2.3.2 Objektivat sekondare	
2.4. Kufizimet e studimit.....	
2.5. Materiali dhe Metoda Statistikore .....	21 - 25
2.5.1. Popullata në studim .....	21
2.5.2. Kriteret e përfshirjes.....	21
2.5.3. Kriteret e përjashtimit .....	21
2.5.4. Mbledhja e të dhënave .....	22
2.5.5. Metodikat .....	22 – 23
2.5.5.1. Kriteret diagnostikuese për MDS	
2.5.5.2. Përkufizimi i variableve .....	23
2.5.5.3. Përpunimi statistikor .....	24 - 25



# Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë

Kapitulli III _____	25 – 53
3. Rezultatet	
Kapitulli IV _____	54 – 68
4. Diskutim .....	54 - 59
5. Konkluzione .....	60
6. Rekomandime klinike .....	61
Bibliografia _____	62 - 68
Legjenda	
(Figura, Tabela)	

## Shkurtime

AA – Anemia Aplastike

ADN – Acidi deoksiribonukleik

ANC – Numri apsolut i neutrofileve

AREB – Anemi refraktare me ekces të blasteve

AREB-t – Anemi refraktare me ekces të blasteve në transformim

AREB-1 – Anemi refraktare me ekces të blasteve-1

AREB-2 – Anemi refraktare me ekces të blasteve -2

CI – Intervali i besimit

CMML – Leukemia Mielo-Monocitare Kronike

Del - delecion

ESAA – Agjentët stimulues të eritropoiezës

FAB – Francez-Amerikan-Britanik

Hb - Hemoglobina

HSC – Qelizat staminale

HSCT – Transplanti i palcës kockore me qeliza staminale

ICD – Kodi ndërkombëtar diagnostik

Idic - izodicentrik

Int - intermediar

IPSS – Sistemi Internacional i Pikëzimit Prognostik

ISCN - Sistemi Ndërkombëtar për Nomenklaturën Citogjenetike Humane

Inv - inversion

LAM – Leukemia Akute Mieloblastike

LDH – Laktatdehidrogjenaza

LLC – Leukemia Limfoide Kronike

MDS – Sindromet Mielodisplazike

MDS-U – Sindrom mielodisplazik i papërcaktuar

MPN – Neoplazitë Mieloproliferative

OS – Mbijetesja e përgjithshme

P - Niveli i sinjifikancës së observuar

PNH – Hemoglobinuria Paroksistike Nokturne

QSUT – Qendra Spitalore Universitare

## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

RA – Anemi Refraktare

RARS – Anemi refraktare me sideroblaste unazore

RBC – Rruazat e kuqe të gjakut (eritrocitet)

RCUD – Citopeni refraktare me displazi unilineare

RCMD – Citopeni refraktare me displazi multilineare

RCMD – RS – Citopeni refraktare me displazi multilineare me sideroblaste unazore

SEER – Mbikqyrja, Epidemiologjia dhe Rezultatet finale

SHBA – Shtetet e Bashkuara të Amerikës

t - translokacion

t-MDS – Sindromet Mielodisplazike të induktuara nga terapia

WHO (OBSH) – World Health Organisation (Organizata Botërore e Shëndetësisë)

## OBJEKTI I STUDIMIT

Sindromet mielodisplazike (MDS) janë një grup patologjish klonale malinje hematologjike që janë ende në studim në të gjithë botën. Të përshkruara për herë të parë në vitin 1919 nga Di Guglielmo, ato vit pas viti e dekadë pas dekade sa vijnë e po inkuadrohen brenda një kornize gjithnjë e më të qartë tiparesh e karakteristikash morfologjike.

Ndërkohë që në botë janë bërë e po vazhdojnë të bëhen studime lidhur me terapitë që janë aplikuar në këtë grup patologjish, në Shqipëri ende mungojnë të dhënat statistikore lidhur me MDS-të në popullatën shqipëtare.

Studimi ynë mbi MDS-të ka marrë shkas pikërisht prej faktit se mungon informacioni lidhur me këtë grup patologjish në popullatën vendase dhe për këto të dhëna do të flasim në këtë autoreferat.

Studimi ka një shtrirje 15 vjecare (1999 – 2013) dhe është obsevues i realizuar retrospektivisht mbështetur në të dhënat statistikore të marra nga Departamenti i Statistikes QSUT “Nënë Tereza” për vitet 1999 -2008 dhe është zhvilluar në prospektivë për vitet 2009 – 2013 për të gjithë rastet e diagnostikuara me MDS në Shërbimin e Hematologjisë.

Punimi është ndarë në katër kapituj. Në kapitullin e parë flitet shkurtimisht lidhur me MDS, duke dhënë një përmbledhje të shkurtër lidhur me atë çfarë përfaqëson ky grup patologjish dhe si ka evoluar në kohë mënyra e diagnostikimit të tyre. Po ashtu në këtë kapitull flitet për të dhëna të përgjithshme mbi epidemiologjinë, etiologjinë dhe incidencën e MDS në botë, të cilat janë mbështetur modelet botërore FAB dhe WHO 2008, mbi bazën e të cilave bëhet edhe klasifikimi i MDS-ve. Po ashtu shkurtimisht flitet mbi rëndësinë e sëmundjeve bashkëshoqëruese si dhe mbi mbijetesën dhe prognozën e MDS, si ndikon, moshja, gjinia, duhani, alkooli, lëndët toksike, nëntipi, niveli i ferritinemisë, i LDH, i Vitaminës B12 e i faktorëve të tjerë, në to.

Në kapitullin e dytë përshkruhet qëllimi i studimit, objektivat, metodika e ndjekur për mbledhjen e të dhënave si dhe programet statistikore që janë përdorur për analizimin e përpunimin e tyre. Janë përshkruar me pak rrjeshta karakteristikat bazë të popullatës së marrë në studim si dhe variablet që janë marrë në konsideratë për t'u studiuar. Po ashtu janë përshkruar kriteret pranuese dhe përjashtuese të pacientëve të marrë në studim.

Në kapitullin e tretë janë paraqitur rezultatet e studimit pesëmbëdhjetë vjeçar që janë të prezantuara në trajtën e tabelave dhe grafikeve, bashkëshoqëruar me legjendat përkatëse.

## Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë

Ky punim mbyllet me kapitullin e katërt ku bëhet diskutimi lidhur me rezultatet e studimit dhe janë paraqitur përfundime të rëndësishme mbi MDS në popullatën shqipëtare.

Qëllimi i këtij punimi është që në sajë të përfundimeve të nxjerra të realizojmë një Regjistër Kombëtar për MDS-të dhe të krijojmë protokolle diagnostiko-terapeutike të një niveli bashkëkohor për të ndërtuar kështu rrugën drejt një diagnostikimi sa më të saktë dhe trajtimi sa më efikas.

## KAPITULLI I

### 1.1 Hyrje

Sindromet Mielodiplazike (MDS) janë një grup sëmundjesh malinje klonale të qelizave staminale hematopietike (HSC) që karakterizohen nga një hematopoiezë joefektive dhe nga një risk i lartë transformimi në Leukeminë Akute Mieloblastike (LAM), (afro një e treta e tyre) <sup>(1,2,72)</sup>. MDS u përshkruan mbase për herë të parë në 1900 nga Leube si “leukanemia” (një anemi makrocitike që progresonte në leukemi akute siç e përshkruan Berl Klin Wochenschr. 1900; 37:85 dhe që për kohën mendohej të ishte një patologji me shkaqe infektive. Por vetëm në 1919-27, di Guglielmo ishte i pari që përdori termin e “displazisë” duke përshkruar format anormale të eritrociteve në palcën kockore të shumë pacientëve me citopeni <sup>(32,33,34)</sup>. Shumë vite më vonë u raportuan shumë raste me anemi makrocitare që transformoheshin në leukemi akute dhe po ashtu u përshkruan edhe tiparet klinike të tyre <sup>(33,47)</sup>. Në vitet 1930 u hodh koncepti i hematopoiezes jo efektive <sup>(48)</sup> duke përshkruar kështu pacientët me anemi që nuk i përgjigjeshin terapise me preparate te hekurit apo trajtimit me vitamin B12. Vite më pas u përshkruan edhe leukopenitë refraktare dhe trombocitopenitë refraktare dhe në vitin 1950 u përdor termi “citopeni refraktare”. Këta pacientë u përshkruan deri në vitet 1975 me termin “Pre-leukemia” <sup>(3,4)</sup> por u pa se shumë prej tyre nuk zhvilluan kurrë leukemi, por vdisnin nga komplikacionet e citopenive që ata paraqisnin. Me kalimin e kohës koncepti i “Pre-leukemisë” filloi të zhdukej dhe vendin e zuri termi “Sindrom Mielodisplazik” i cili u pranua dhe filloi të përdoret gjerësisht.

MDS është patologji e të moshuarve dhe mund të prezantohet me anemi, leukopeni dhe trombocitopeni, por shpesh haset në egzaminimet e rutinës në një pacient pa shenja klinike të dukshme <sup>(49)</sup>. MDS nënklasifikohen duke u mbështetur në përqindjen e blasteve në palcën kockore dhe në gjakun periferik, tipin, gradën dhe numrin e linjave qelizore displazike, praninë ose jo të sideroblasteve unazore në palcën kockore, dhe në praninë ose jo të anomalive kromozomike <sup>(9,13,49)</sup>. Trajtimi i këtyre pacientëve varet nga graviteti i sëmundjes. Transfuzionet, faktorët e rritjes dhe antibiotikoterapia janë pjesë e terapisë suportive për MDS me risk të ulët. Përdorimi i kimioterapisë me agjentë hypometilantë (Azacitidinë, Decitabinë), me imunomodulatore <sup>(60)</sup> (Lenalidomid), dhe me Cytarabinë, Idarubicinë, e Daunorubicinë rezervohet për pacientët me MDS me risk të lartë për të vonuar sa më shumë

transformimin në LAM<sup>(80)</sup>. Transplanti i palcës së kockës me qelizat hematopietike staminale (HSCT) mbetet e vetmja terapi kurative për këta pacientë<sup>(8)</sup>. Ecuria e këtyre patologjive mund të jetë e zgjatur, me anemi, infeksione të përsëritura për shkak të neutropenisë, dhe hemorragji të përsëritura për shkak të trombocitopenisë, ose mund të jetë e shpejtë drejt LAM. Është parë se shumica e pacientëve me MDS vdesin nga transformimi i tyre në LAM, por gjithashtu është parë se pacientët e klasifikuar si MDS me risk të ulët kanë përqindje më të lartë të shkaqeve të vdekjes të palidhura me MDS krahasuar me pacientët me MDS me risk të lartë ku shkaqet kryesore të vdekjes janë të lidhura me MDS<sup>(85)</sup>.

## 1.2 Përkufizimi

MDS janë një grup patologjish malinje<sup>(66)</sup> të karakterizuara nga anomali kromozomale klonale, hematopoiezë joefektive dhe displazike që rezultojnë në një apo me shume citopeni, dhe me një predispozitë variabël për transformim në LAM<sup>(1,2,72)</sup>. Sindromet Mielodisplazike mund të shpërthejnë në mënyrë spontane, papritur, në mungesë të një agjenti nxitës, sikundër edhe mund të jenë pasojë e trajtimeve me regjime kimioterapeutike apo radioterapeutike<sup>(10)</sup>.

## 1.3 Epidemiologjia

Incidenca e saktë e MDS-ve “për herë të parë” ende nuk dihet me saktësi të plotë. MDS ndodh kryesisht në të moshuarit me një moshë mesatare afro  $\geq 65$  vjeç<sup>(17)</sup>, megjithatë, MDS sekondare (t-MDS) hasen edhe në pacientët me moshë të re<sup>(51)</sup>. MDS është një grup patologjish malinje që nuk lë pa prekur as fëmijët. MDS ka një incidencë më të lartë në meshkujt e bardhë. Incidenca e vërtetë e MDS është vlerësuar të jetë midis 5,3 – 13,1 raste për 100,000 banorë /vit<sup>(19)</sup>. Po ashtu incidenca rritet me moshën dhe shkon deri në afro 75 për 100,000 banorë (SEER) në pacientët mbi 65 vjeç<sup>(17)</sup>, ndërsa në Evropë është 4 në 100,000 banorë në vit, duke arritur në vlerat 40 - 50 raste në 100,000 banorë/vit në pacientët  $\geq 70$  vjeç. Ende nuk ka të dhëna për dallimet etnike në MDS por është parë se në vendet aziatike MDS haset në moshë më të re dhe shoqërohet shpesh me një palcë kockore hypocelulare, ndërsa sindroma 5q- (delecioni 5q- i izoluar) haset më pak dhe trizomia 8 më shpesh, nëse e krahasojmë me popullatën e vendeve perëndimore<sup>(51,52,53)</sup>. Në krahasim me sa thamë më lart, në Evropën Lindore janë raportuar nivele më të ulta të incidencës prej 0.27/100,000 banorë<sup>(20)</sup>.

#### 1.4 Etiologjia

Etiologjia e MDS njihet vetëm në 15% të rasteve dhe në thuajse 80% të rasteve MDS-të janë primare <sup>(23,49)</sup>. Ndërkaq është parë një predispozitë trashëgueshmërie në afro një të tretën e rasteve pediatrike me MDS, ku përfshihen psh., Anemia Fankoni, Neurofibromatoza, Sindroma Down etj <sup>(21)</sup>, predispozitë kjo e cila shihet rrallë tek adultët dhe kryesisht mund të haset në familjet me historik për të sëmurë me MDS, LAM apo me Anemi Aplastike (AA). Një rol të rëndësishëm në Sindromet Mielodislazike luajnë edhe faktorët ambientalë, në të cilët mund të përmendet përdorimi i mëparshëm i regjimeve kimioterapeutike për trajtimin e sëmundjeve neoplazike (tumoret solide, neoplazi të tjera hematologjike etj) dhe sidomos trajtimi afatgjatë me preparatet alkilantë të ADN-së (Ciklofosfamidi, Chlorambucili, etj), me analogët e purinave, apo me përdorimin e radioterapisë apo të rrezatimit jonizues <sup>(10,11)</sup>. Po ashtu në faktorët ambientale futen edhe pirja e duhanit, puna me produktet e benzenit dhe me derivatet e tij <sup>(67,68)</sup>, si dhe puna në industrinë agrare etj. <sup>(5,54,56)</sup>.

Në pacientët me MDS hasen edhe anomali kromozomale. Ato gjenden në afro 40% - 70% të pacientëve që zhvillojnë MDS dhe hasen në përqindje shumë më të lartë (afro 90%) në pacientët me t-MDS <sup>(9,10)</sup>. Anomalitë kromozomale më të zakonshme janë delecionet e kromozomeve 5, 7, 11, 12,13, dhe 20, që sugjerojnë se në fillimin MDS një rol të rëndësishëm kanë genet e onkosupresorëve të cilët lokalizohen pikërisht në këto kromozome <sup>(83, 84)</sup>.

#### 1.5 Fiziopatologjia

Patogjeneza e MDS aktualisht është thuajse e pakuptueshme, por ekspozimi ndaj faktorëve ambientalë toksikë (psh. benzenit) apo rrezatimit (terapeutik <sup>(69)</sup> apo aksidental) apo substancave të ndryshme kimioterapeutike, prania e faktorëve trashëgimtarë, të gjitha këto sjellin ndryshime dhe delecione në genet onkosupresorë <sup>(83,84)</sup> që mendohet se kontribuojnë në zhvillimin e klonit neoplazik të qelizave staminale hematopietike (HSC) të palcës kockore në pacientët që zhvillojnë MDS <sup>(22,56,67,68)</sup>. Ky klon malinj i HSC i jep jetë qelizave të tjera progenitore të ndërmjetme, të cilat janë difektoze dhe veçanërisht të ndjeshme ndaj apoptozës, duke bërë kështu që të vdesin, përpara se të arrijnë maturimin e tyre, brenda palcës kockore. Kjo pasqyrohet nga një shtim në hematopoiezës në palcën kockore të këtyre pacientëve <sup>(68)</sup>.



MDS që zhvillohen pas kimioterapisë mund të marrin origjinën e tyre edhe nga klonet terapi-resistente që karakterizohen nga prania e mutacioneve të TP53<sup>(24,70,71)</sup>. Kështu lidhur me origjinën e sindromeve mielodisplazike mendohet se kemi të bëjmë me një evolucion klonal të një qelize staminale hematopietike që ka pësuar mutacione të shumta njëra pas tjetrës dhe për pasojë me efektin displazik që krijon transformimi mutacional i saj dhe me hematopoiezën joefektive që zhvillohet <sup>(25)</sup>.

## 1.6 Diagnoza

Diagnoza e MDS vendoset nga kritere të mirëpërcaktuara dhe në këto kritere përfshihen analiza e hollësishme gjakut periferik, morfologjia qelizore e gjakut periferik dhe e materialit të marrë nga palca e kockës si dhe analiza gjenetike e elementeve të gjakut <sup>(49,86)</sup>. Biopsia e palcës kockore rekomandohet në momentin e diagnozës, veçanërisht në rastet e vështira për t'u diagnostikuar, për shkak të informacionit të rëndësishëm që ajo jep <sup>(26,77)</sup>.

Anamneza e pacientit është tejet e domosdoshme pasi ajo mund të japë informacion të rëndësishëm që do të ndihmonte në realizimin sa më të saktë të një diagnoze diferenciale. Pacienti duhet pyetur nëse ka përdorur medikamente, apo drogave apo a ka sëmundje bashkëshoqëruese. Anamneza e sëmundjeve autoimune <sup>(58)</sup>, e infeksioneve kronike apo një insuficiencë renale, apo hepatike, si dhe prania ose jo e Anemisë Aplastike apo të Hemoglobinurisë Paroksistike Nokturne (PNH) do të ndihmonte shumë në vendimarrjen diagnostike, edhe pse asnjë e dhënë e mësipërme nuk është diagnostike, por megjithatë, do të ndihmonte shumë. Disa pacientë mund të prezantohen në momentin e diagnostikimit me fenomene hemorragjike (epistaksis, ekimoza, gingivorragji, petekie, hematuri e ndonjëherë melena), me zbehje, intolerancë ushtrimore e pafuqi. Disa mund të kenë infeksione të përsëritura, dhe ndonjëri prej tyre mund të ketë edhe hepatosplenomegali, fenomen ky më frekuent në pacientët e diagnostikuar me Leukeminë Mielomonocitare Kronike (CMML) e klasifikuar si MDS sipas Klasifikimit FAB të MDS, por që me klasifikimin WHO 2008 të MDS-ve është futur në Neoplazitë Mieloproliferative (MPN). Pra klinika e pacientëve është shumë variabël dhe në shumicën e rasteve aspak specifike për MDS, por pavarësisht kësaj, çdo rast i suspektuar me MDS duhet diagnostikuar dhe klasifikuar duke u mbështetur në kriteret e mirëpërcaktuara nga OBSH (Organizata Botërore e Shëndetësisë) dhe po ashtu ka një rëndësi të vecantë përcaktimi i prognozës mbështetur në IPSS <sup>(12,57)</sup>, e cila është rast-specifike.

### 1.6.1 Gjaku komplet (Tabela 1)

Të gjithë pacientët që dyshohen se kanë patologji hematologjike duhet që përsëpari të realizojnë një analizë të gjakut komplet, qofshin në urgjencë qofshin në ambulator me analiza rutine. Studimet kanë treguar se pothuajse të gjithë pacientët me MDS kanë një ose më shumë citopeni në analizën e gjakut periferik në momentin e diagnostikimit të tyre. Madje pjesa më e madhe e tyre paraqesin në momentin e diagnostikimit anemi të shoqëruar ose jo me citopeni të tjera sidomos lidhur kjo me faktin se një pjesë e madhe e tyre janë të moshuar<sup>(89)</sup>. Nga analiza e gjakut komplet marrim të dhëna të hollësishme lidhur me morfologjinë e elementeve të figuruara të gjakut dhe mbështetur në to realizohet deduksioni mbi faktin nëse kemi të bëjmë apo jo me MDS apo kemi patologji të tjera hematologjike apo thjesht jemi përballë ndryshimeve të përkohshme për shkaqe të tjera. Nëse analiza e gjakut komplet ndryshon fare pak nga vlerat normale të intervaleve të referencës atëherë rekomandohen kontrole të përsëritura dhe mbajtja e tyre nën observim deri në një periudhë gjashtëmujore e më pas nëse ndryshimet janë stabil dhe nuk janë gjetur faktorë të tjerë pacienti duhet t'i nënshtrohet egzaminimeve më të hollësishme për stabilizimin e diagnozës së MDS<sup>(87,88)</sup>.

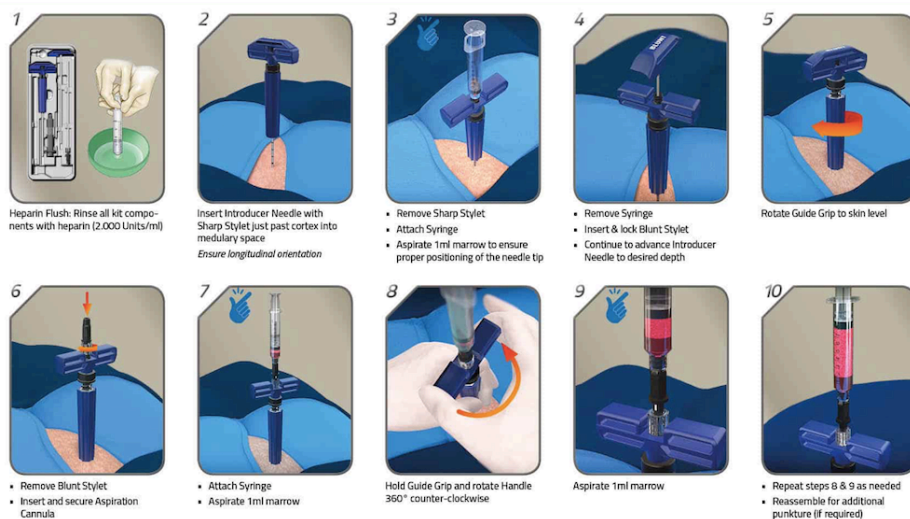
### 1.6.2 Morfologjia qelizore

Palca e kockës mund të vlerësohet me anë të dy procedurave: 1. Aspirimit të palcës kockore dhe 2. Biopsisë së palcës kockore. Aspirimi i palcës kockore njihet ndrysh edhe me emrin "Mielograma" dhe konsiston në marrjen me anë të thithjes të materialit gjysëm të lëngshëm nga palca e kockës. Ky aspirim realizohet me anë të agës së aspirimit Jamshidi dhe materiali hapet në lama të cilat ngjyrosen me Giemsa, Pearls etj dhe shikohen në mikroskop dhe po ashtu pjesa tjetër dërgohet për t'iu nështruar analizimit me anë të Citometrisë me fluks (Imunofenotipit leukocitar). Kur flitet për Biopsinë e palcës kockore, në këtë rast flitet për marrjen me anë të agës Jamshidi të një fragmenti kockor intakt e solid me përmasa afro 2 mm të trashë dhe 2 cm të gjatë i cili vendoset direkt në formalinë 10% dhe dërgohet në laboratorin e anatomisë patologjike për t'u përpunuar dhe ngjyrosur dhe për t'iu nënshtrouar imunohistokimisë (figura 1,2). Hallka kryesore e morfologjisë qelizore (tabela 1) në MDS është përcaktimi i shenjave të displazisë në eritropoiezën, granulocitopoiezën dhe në megakariopoiezën që zhvillohen në palcën kockore dhe në eritrocitet, granulocitet e

trombocitet në gjakun periferik, si dhe në numërimin e blasteve në palcën kockore dhe në gjakun periferik <sup>(6,7,90)</sup>. Biopsia me trefinë e palcës kockore ka rëndësi të madhe shtesë.

Kur vlerësojmë strishot e gjakut periferik dhe lamat e mielogramës në pacientët me MDS duhet të merren në konsideratë një listë anomalish citologjike (tabela 1). Për diagnozën e MDS rekomandohet që të numërohen 200 elemente në gjakun periferik dhe 500 elemente në palcën kockore <sup>(39,63)</sup>. Duhet të kihet parasysh që gjatë interpretimit të mielogramës të mos futen në numërim promielocitet, por vetëm blastet agranulare së bashku me mieloblastet <sup>(90)</sup>. Numri i blasteve në palcën kockore është kryesori në MDS për shkak të rëndësisë së madhe prognostike që ai ka.

**Figura 1:** Proçedura e aspirimi i palcës kockore <sup>(96)</sup>.



**Figura 2:** Proçedura e Biopsisë së palcës kockore <sup>(97)</sup>



**Tabela 1:** Shenjat e displazisë në Sindromat Mielodisplazike (6,7,49,61,63)

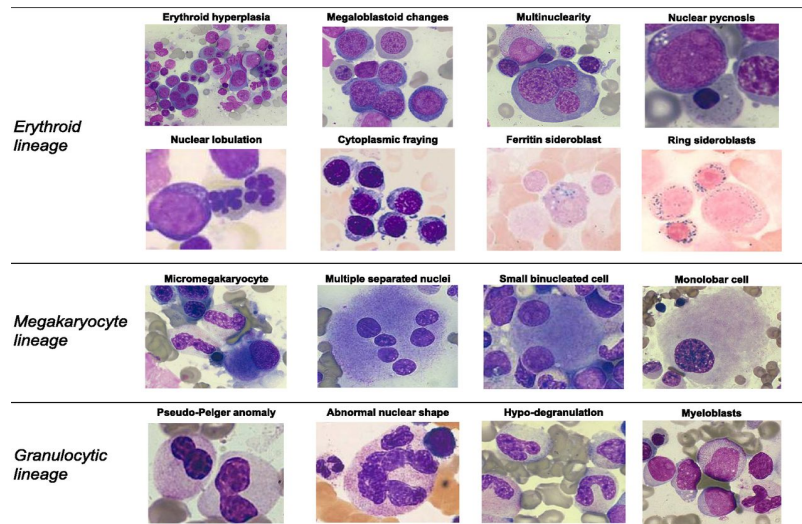
**Gjaku periferik**

Granulocitet	Qelizat Pseudo-Pelger, hypo/degranulacioni, agregim anormal i kromatinës, devijimi majtas
Trombocitet	Trombocitet gjigante, anizometria e trombociteve
Eritrocitet	Anizocitoza, poikilocitoza, eritrocite dismorfike, polikromazia, hipokromazia, megalocitet, ngjyrosje bazofilike, prania e prekursorëve me bërthame, qelizat pikëlоти, ovalocitet, eritrocite të fragmentuara.

**Palca e kockës**

Celulariteti i palcës kockore	Hiper celularitet tipik, hypocelulariteti haset rrallë
Eritropoieza	Ndryshime megaloblastoide, multinuklearitet, urat bërthamore, trupza bërthamore, mitoza atipike, sideroblastozë, prekursorë qelizorë PAS (periodic Acid-Schiff) pozitiv
Megakariopoieza	Mikro-megakariocite, bërthama në formë doreze, hipersegmentim, shumë-berthama me shumë bërthama të izoluara
Granulocitopoieza	Devijim majtas, shtim i numrit të blasteve, trupzat Auer ose shkopinjt Auer, hipo/degranulim, qelizat Pseudo-Pelger, anomalite berthamore (psh. hipersegmentimi, aglutinim anormal i kromatinës), deficit të mieloperoksidazës, shtim dhe anomali të morfologjisë së monociteve

Në figurën më poshtë paraqiten qartë ndryshimet morfologjike të dallueshme me mikroskop elektronik, në elementet e tre linjave qelizore që marrin origjinën nga palca kockore të cilat janë përshkruar edhe në tabelën 1.



**Figura 3.** Ndryshimet morfologjike në linjën eritroide, megakariocitike dhe granulocitike, në palcën kockore <sup>(74)</sup>.

### 1.6.3 Histopatologjia

Në Evropë, në kundërshtim me SHBA, MDS (sikundër leukemitë akute) janë të diagnostikuara më shumë nga aspirimi i palcës kockore sesa nga biopsia e palcës kockore <sup>(95)</sup>. Nëse do të krahasonim Mielogramën me Biopsinë e palcës kockore, në rastin e MDS -ve të dyja këto procedura kanë avantazhet dhe dizavantazhet e veta: a. mielograma është më e shpejtë në marrjen e një rezultati krahasuar me biopsinë e cila kërkon një kohë disa ditore; b. mielograma na furnizon me numrin, përqindjen e qelizave që gjenden në palcën e kockes dhe jep një paraqitje më të qartë të ndryshimeve morfologjike qelizore që hasen në MDS ndërkohë që biopsia jep të gjitha llojet e qelizave që ka kocka; c. materiali që merret nga mielograma dërgohet për analizë citogjenetike dhe për citometrinë me fluks, ndërkohë që biopsia shpjegon rastet kur mielograma na del hipocelulare ose kur rezulton “dry tap” (pa material), dhe ku mund të diagnostikohet MDS hipoplastike <sup>(59)</sup> apo MDS fibrotike. Po ashtu biopsia e palcës kockore mund të jetë e rëndësishme edhe për të bërë diagnozat diferenciale me sëmundje të tjera të sferës hematologjike, psh Limfomat, Aneminë aplastike etj. Meqëne mund të japë të dhëna shtesë, biopsia e palcës kockore është shumë e rekomandueshme që të realizohet në pacientët me MDS <sup>(90)</sup>.

E rëndësishme është se me anë të këtyre procedurave përcaktojmë numrin e blasteve i cili është shumë i rëndësishëm në dallimin e MDS-ve nga LAM. Blastet duhet të jenë < 20% në të kundërt nëse prania e tyre është 20% e lart rastet klasifikohen si LAM.

Po ashtu e rëndësishme është edhe prania e sideroblasteve unazore dhe po ashtu edhe lokalizimi anormal i prekursorëve granulocitarë të pamaturuar që janë gjetje prognostike në palcën kockore. Po ashtu prania e trupzave Auer në rastet me MDS me blaste <5% është një gjetje prognostike e cila flet për një prognozë të keqe të rasteve që paraqesin një fenomen të tillë në palcën kockore <sup>(98,99)</sup>.

#### 1.6.4 Citogjenetika

Në MDS anomalitë klonale kromozomale mund të hasen në 50% të pacientëve <sup>(91)</sup>, por kjo varet shume edhe nga nëntipi i MDS dhe nga fakti nëse MDS është *de novo* apo sekondare e induktuar nga kimioterapia apo radioterapia. Në pacientët me kariotip normal sa vjen e po rritet niveli i evidencave se kemi të bëjmë me ndryshime sub-mikroskopike si psh. mutacione pikësore, mikro-delecione, mikro-amplifikime, ndryshime epigjenetike apo kopje me humbje neutrale të informacionit gjenetik <sup>(15,30)</sup>. Edhe kariotipi mbart në vetvete një rëndësi të madhe prognostike në MDS.

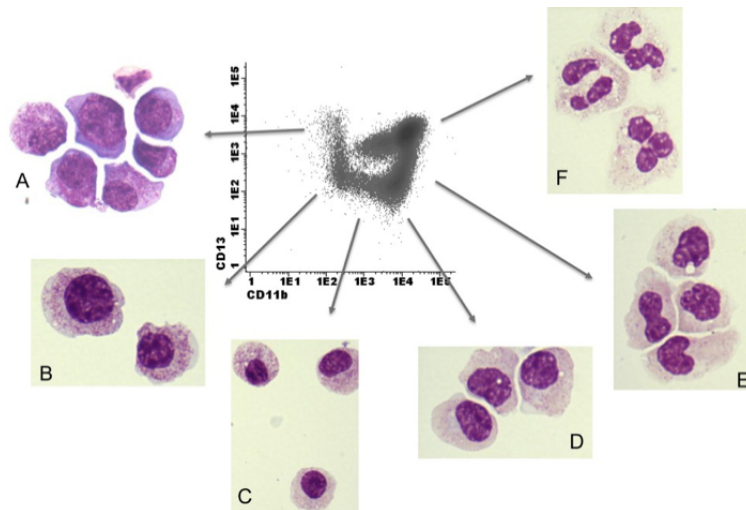
Në përgjithësi ajo çfarë haset më dukshëm në pacientët me MDS dhe sidomos në ata me mutacione multiple, janë translokacionet kromozomale të pabalancuara që në thelb konsistojnë në humbje apo shtim të materialit gjenetik <sup>(91)</sup>. Pra me pak fjalë në thelb të mekanizmave fiziopatologjike se si zhvillohet MDS, kemi të bëjmë me humbjen apo çaktivizimin e geneve supresore tumorale dhe në këtë mënyre kemi aktivizimin apo moskontrollimin si duhet te onkogenëve me pasoje MDS.

Analizimi i bandave të kromozomeve del nga qelizat në ndarje në metafazë. Zakonisht, analizohen 20-25 metafaza sidomos në MDS me risk të ulet <sup>(78)</sup>. Duke u mbështetur në Sistemin Ndërkombëtar për Nomenklaturën Citogjenetike Humane (ISCN), një klon anormal përcaktohet nga të paktën dy metafaza me të njëjtën anomali strukturore apo mbinumërim kromozomal, ose të paktën tre metafaza me humbjen e të njëjtit kromozom. Anomalitë komplekse janë të përkufizuara si tre apo më shumë anomali të pavarura në të paktën dy metafaza <sup>(70)</sup>.

Megjithatë mbetet problem ajo 50% e pacienteve të cilët paraqesin kariotip normal dhe në këtë situatë. Pacientë të tillë i janë nështruar analizave gjenetike më të sofistikuara si psh analizimit të polimorfizmit të nukleotideve të vetme (single nucleotide polymorphism array – SPN), i cili ka treguar se edhe në këta pacientë ku kariotipi ka rezultuar normal kanë qenë të pranishme aberracione <sup>(91,92)</sup>.

### 1.6.5 Imunofenotipi leukocitar

Analiza morfologjike e palcës kockore dhe e gjakut periferik janë shumë të rëndësishme për diagnozën e MDS por ka edhe ajo kufizimet e saja sidomos në rastet kur shenjat e displazisë nuk janë edhe aq evidente <sup>(27,69)</sup>. Në këto raste hyn në lojë imunofenotipi leukocitar (Flow citometria) funksioni i të cilit mbështetet në matjen e ekspresionit të antigjeneve në qelizat hematopietike gjatë fazave të ndryshme të diferencimit të tyre dhe në rastin e MDS mund të studiojë hematopoiezën nëse ajo është e alteruar apo jo <sup>(76)</sup>. Imunofenotipi leukocitar mund të japë sugjerime për klonalitet qelizor por gjetjet nuk konsiderohen ende diagnostike. E megjithatë të dhënat e imunofenotipit leukocitar mund të japin suport shtesë për rastet e dyshuara <sup>(28,69)</sup>. Po ashtu duhet pasur në konsideratë se interpretimi i rezultateve të imunofenotipit leukocitar, i cili duhet të jetë shumë i kujdeshëm dhe tepër kompetent duke marrë në konsideratë edhe ekspresionin antigjenik në patologjitë e tjera të palcës kockore për të aritur në një diagnose sa më të saktë. Prandaj imunofenotipi leukocitar konsiderohet aktualisht si një teknikë laboratorike diagnostikuese për MDS, por gjithmonë jo duke u analizuar si e dhënë e vetme por si shtesë e informacionit të marrë nga studimi morfologjik dhe citogjenetik i materialit të marrë nga palca kockore e pacientëve të dyshuar për MDS.



**Figura 4:** Imunofenotipi leukocitar i mbështetur në ekspresionin e ndryshëm antigjenik të CD13 dhe të CD11a në stadet e ndryshme të diferencimit të serisë mieloide <sup>(75)</sup>.



Imunofenotipi leukocitar është shumë i rëndësishëm në përcaktimin e qelizave hematopietike CD34 pozitive, dhe po ashtu mund të realizojë një parashikim të displazisë eritroide thjesht duke u mbështetur në ekspresionin e CD 105, CD71 dhe të H-ferritinës në qelizat që rezultojnë pozitive për glikoforinen A <sup>(100)</sup>. P.sh është parë se në MDS vërehet nivel i ulët i CD 71 dhe një rritje e H-Ferritines, dhe për këtë arsye këta dy janë cilësuar edhe si markues të displazisë <sup>(100)</sup>. Po ashtu edhe karakteristikat e një maturimi aberrant në linjën granulare gjatë granulopoiezës mund të shërbejnë për të parashikuar displazinë morfologjike të linjës granulare <sup>(101)</sup>.

### 1.6.6 Parametrat laboratorikë

Të rëndësishëm në mbështetjen apo në përjashtimin e diagnozës së MDS janë edhe laktatdehidrogjenaza (LDH), ferritinemia, niveli i vitaminës B12 dhe i acidit folik <sup>(29)</sup>. Ato mund të shërbejnë për të bërë diagnozën diferenciale me Aneminë Ferriprive, Aneminë nga deficieti i Folateve dhe Vitaminës B12, dhe me Aneminë Renale. Në një studim të publikuar në Leukemia Research Journal në 2001, Wimazal et al, treguan se nivelet e LDH më të mëdha se 300 U/L shoqëroheshin me jetëgjatësi më të ulët krahasuar me nivelet më pak se 300 U/L dhe me një risk më të lartë për transformim në LAM <sup>(102)</sup>. Ndërkohë që është shumë e rëndësishme që të përcaktohet niveli i vitaminës B12, deficieti i të cilës jep Aneminë megaloblastike e cila është reversibël nëse fillohet terapia me B12, por duhet të kemi parasysh se mund të kemi bashkëegzistencë të Anemisë Megaloblastike nga deficieti i Vitaminës B12 me Sindromet Mielodisplazike. Duhet pasur parasysh që karakteristikat e Anemisë Megaloblastike korigjohen nën mjekim, por te këta raste ndryshimet displazike janë të pranishme dhe persistojnë <sup>(103)</sup>. Nga ana tjetër është vënë re një korelacion i niveleve të larta të Vit B12 me kanceret solide në afro 75% të rasteve dhe në afro 85 % të rasteve me kancer por pa metastaza <sup>(104,105)</sup>. Në një studim të realizuar në Universitetin e La Sapiezës në Romë nga Caffola A et al dhe të publikuar në 1998 në European Journal of Hematology është parë një korelacion invers midis niveleve të larta të acidit folik dhe anemisë të pacientët e moshuar të diagnostikuar me MDS <sup>(106)</sup>. Prandaj nisur nga kjo është e rëndësishme të matet niveli i acidit folik në pacientët që dyshohen se kanë MDS.



## 1.7 Klinika

Pacientët me MDS zakonisht paraqesin shenja dhe simptoma jo specifike dhe në një pjesë të mirë të rasteve zbulohen në analizat rutinë apo me gjetje rastësore gjatë egzaminimeve për patologji të tjera.

Citopenia më e zakonshme është anemia të cilën pacientët e paraqesin me ankesa të tilla si lodhje, keputje, dobësi trupore të përgjithshme e cila prish kështu edhe cilësinë e jetës që kanë këta pacientë <sup>(35,36)</sup>. Afro 60% e pacientëve janë të zbehtë duke reflektuar kështu në shkallë të ndryshme nivelin e anemisë <sup>(35)</sup>.

Shenjat e tjera siç psh., infeksionet e shpeshta, tendenca për hemorragji apo hemorragjitë (afro 26%) <sup>(37)</sup> janë më pak të hasura krahasuar me aneminë si shenjë e parë prezantimit të kësaj sëmundjeje tek këta pacientë. Leukopenia e izoluar, neutropenia e izoluar hasen rrallë, dhe po ashtu është parë një keqfunksionim i neutrofileve që nuk korelon me numrin absolut të tyre si dhe një ulje e aktivitetit të tyre antimikrobik për shkak të mekanizmave të dëmtuar antimikrobiale <sup>(78)</sup>.

Në pacientët me MDS edhe pse tendenca për hemorragji është më e pakët kahasar me aneminë që është edhe gjetja kryesore tek këta pacientë, ajo është jo vetëm për shkak të numrit të ulët të trombociteve që paraqesin këta të sëmurë por edhe për shkak të uljes së funksionit agregues që këta kanë. Madje është pare se disfunksioni agregues i trombociteve nuk varet nga nëntipi i MDS-së <sup>(80)</sup>.

Trombocitopenia e izoluar haset rrallë dhe mund të ngatërrohet me Purpurën Trombocitopenike Idiopatike, por nga ana tjetër pacientët me MDS mund të prezantohen edhe me trombocitemi nëse ata kanë del 5q të izoluar <sup>(38)</sup>.

Pancitopenia është një event i cili haset në afro 50% të pacientëve me MDS që evidentohet si shenjë e parë në momentin e diagnostikimit <sup>(41)</sup>.

Organomegalia është e pazakontë ndërkohë që manifestimi kutan në trajtën e dermatozës neutrofilike <sup>(40,64,65)</sup> mund të jetë edhe pse i rrallë i pranishëm si shenjë e parë që e dërgon pacientin tek mjeku. Po ashtu dermatoza neutrofilike (Sweet syndrome) mund të jetë edhe shenja e parë e transformimit të MDS në Leukemi Akute <sup>(81)</sup>.

### 1.8 Klasifikimi i MDS-ve

Klasifikimi i MDS-ve ka evoluar ndër vite duke na bërë të mësojmë gjithnjë e më shumë lidhur me këtë grup patologjik. Përshkrimi i anemisë refraktare në fillimet e shekullit të kaluar u pasua me obsevimin e progresionit drejt leukemisë. Klasifikimi Francez-Amerikan-Britanik (FAB) dhe revizionimi i tij shërbeu si standart i artë për mëse 20 vjet (tabela 2). Por në vitin 2008 u ndërtua klasifikimi i ri i OBSH <sup>(13,14,30,57)</sup>, i cili u mbështet në klasifikimin FAB por pati si qëllim specifikimin e mëtejshëm të tij (tabela 3).

**Tabela 2:** Klasifikimi FAB i Sindromeve Mielodisplazike <sup>(57,61)</sup>

Nëntipi FAB	Blastet (%)		Sideroblastet unazorë (%)	Monocitet >1x10 <sup>9</sup> /L	Mbijetesa (muaj)
	Gjak	Palcë			
AR	< 1	< 5	< 15	-	50
RARS	< 1	< 5	> 15	-	75
AREB	< 5	5 - 20	Variabël	-	11
AREB-t	> 5	20 - 30	Variabël	+/-	5
CMML	< 5	< 20	Variabël	+	11

**Tabela 3:** Klasifikimi i Sindromeve Mielodisplazike sipas OBSH (WHO 2008) <sup>(13,30,61)</sup>

Patologjia	Gjetjet në gjakun periferik	Gjetjet në palcën kockore
RCUD	Një citopeni ose dy citopeni <sup>a</sup>	displazi e një linje $\geq 10\%$ e qelizave në një prej linjave mieloide
AR	Asnjë ose blaste shume të rralle (<1%) <sup>b</sup>	< 5% blaste
NR		< 15% sideroblaste unazore
TR		
RARS	Anemi Pa blaste	$\geq 15\%$ e prekursorëve eritroide janë sideroblaste unazore Vetëm displazi eritroide < 5% blaste
RCMD	Citopeni (të) Pak ose rrallë blaste (<1%) <sup>b</sup> Pa trupza Auer <1x10 <sup>9</sup> /L monocite	Displazi në $\geq 10\%$ të qelizave në dy ose me shume linja mieloide <5% blaste në palce Pa trupza Auer 15% sideroblaste unazore

## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

AREB-1	Citopeni (të) < 5% blaste <sup>b</sup> Pa trupza Auer <1x10 <sup>9</sup> /L monocite	Displazi e një linje ose e shumë linjave 5%-9% blaste <sup>b</sup> Pa trupza Auer
AREB-2	Citopeni(të) 5%–19% blaste trupza Auer <sup>c</sup> <1 × 10 <sup>9</sup> /L monocite	Displazi e një linje ose e shumë linjave 10%–19% blaste Trupza Auer <sup>c</sup>
MDS-U	Citopeni ≤1% blaste <sup>b</sup>	Displazi e pangatërrueshme në <10% të qelizave në një apo më shumë linja qelizore mieloide që kur shoqërohen me anomali citogjenetike konsiderohen evidence për diagnozen e MDS <sup>d</sup> <5% blaste
MDS e shoqëruar me del (5q) të izoluar	Anemi Numër normal ose i shtuar i trombociteve Blaste të rrallë ose mungojnë (<1%)	Megakariocite normale ose të shtuara me bërthama të hipolobuluara <5% blaste Pa trupza Auer anomalia citogjenetike: del(5q) i izoluar

<sup>a</sup> Bicitopenia mund të shikohet rastësisht. Rastet me pancitopeni duhen klasifikuar si MDS-U.

<sup>b</sup> Nëse përqindja e mieloblasteve në palcë është <5% por ka 2%–4% mieloblaste në gjak, klasifikimi diagnostic është AREB-1. Rastet e RUCD dhe RCMD me 1% mieloblaste në gjak duhen klasifikuar si MDS-U.

<sup>c</sup> Rastet me trupza Auer dhe <5% mieloblaste në gjak dhe <10% në palcë duhen klasifikuar si AREB-2.

<sup>d</sup> Anomalitë e pabalancuara: -7 ose del(7q), -5 ose del(5q), i(17q) ose t(17p), -13 ose del(13q), del(11q), del(12p) ose t(12p), del(9q), idic(X)(q13).

Anomalitë e balancuara: t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), inv(3)(q21q26.2), t(2;11)(p21;q23), t(6;9)(p23;q34).

Të pa konsideruara si evidence definitive për MDS: +8, del(20q), -Y.

### 1.9 Prognoza dhe përcaktimi i riskut

Sindromet mielodislazike janë një grup patologjish me një klinikë dhe tipare morfologjike që shkojnë nga një anemi refraktare në njërin skaj deri në preleukemi në skajin tjetër.

Ecuria natyrale e MDS është shumë variabël, me një mbijetesë që varion nga disa javë deri në shumë vite. Mbijetesa e përgjithshme (OS) mesatare është 15 – 30 muaj dhe risku i progresionit në LAM është 25%-35% në pesë vjet. Insuficienca e palcës kockore (infeksionet dhe hemorragjitë) janë shkaku kryesor i vdekjeve në pacientët me MDS përpara se ato të transformohen në LAM <sup>(72)</sup>. Moshë është një faktor risku shumë i rëndësishëm dhe është parë se pacientët me moshë më të vogël se 60 vjeç kanë një mbijetesë më të mirë sesa ata më të moshuar <sup>(42,72)</sup>. Po ashtu pacientët me MDS primare kanë prognozë më të mirë krahasuar me ata me MDS sekondare. Delecionet kromozomike 5q31 dhe monozomia 7, si dhe 11q23 kanë një prognozë të varfër. Në MDS është shumë e rëndësishme që të ndërmerret një strategji e mbështetur dhe e përshtatur me riskun individual të çdo pacienti. Tre faktorët prognostikë kryesorë në MDS janë numri dhe severiteti i citopenive, përqindja e blasteve në palcën e kockave si dhe anomali të citogjenetike specifike <sup>(42)</sup>.

Duke u bazuar në këto faktorë prognostikë është ndërtuar sistemi ndërkombëtar i përcaktimit të prognozës dhe riskut: IPSS (tabela 4).

Përdorimi i tij rekomandohet fuqishëm për të përcaktuar ecurinë e sëmundjes si dhe planin terapeutik individual. Aktualisht IPSS mbetet sistemi internacional i pikëzimit prognostik më i përdoruri në mbarë botën <sup>(12,49)</sup>. Për qëllime terapeutike, pacientët me MDS me IPSS të ulët dhe intermediar-1 janë konsideruar si pacientë me MDS me riskun më të ulët, ndërsa pacientët me MDS me IPSS intermediar-2 dhe të lartë, janë konsideruar si pacientë me MDS me riskun më të lartë.

**Tabela 4:** IPSS për përcaktimin e riskut në pacientët me MDS primare <sup>(49)</sup>

Pikëzimi					
Variablet prognostike	0	0,5	1	1,5	2
Blastet në palcën e kockës (%)	< 5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Kariotipi <sup>a</sup>	i mirë	intermediar	i varfër	-	-
Citopenitë <sup>b</sup>	0 - 1	2 - 3	-	-	-

Kategoria e riskut IPSS	Pikëzimi	OS mesatare (vite)	Mbijetesë mesatare e lire pa leukemi (vite)
I ulët	0	5.7	5.7
Intermediar -1	0,5 - 1.0	3.5	2.7
Intermediar -2	1.5 - 2.0	1.2	0.95
I lartë	$\geq 2.5$	0.4	0.3

<sup>a</sup> Kariotipi: i mirë- normal, -Y, del(5q), del(20q); i varfër – kompleks ( $\geq 3$  anomali) ose anomali të kromozomit 7; intermediar – anomali të tjera

<sup>b</sup> Citopenitë përkufizohen kur Hb < 10 g/dL, numri absolut i neutrofileve <1,500/mcL, trombocitet <100,000/mcL

### 1.10 Trajtimi i personalizuar

Nga sa pamë më lart në MDS janë përcaktuar shumë faktorë prognostikë, shumica prej të cilëve janë përcaktuar pavarësisht trajtimeve në kohorte tek pacientë që kanë marrë kryesisht trajtim suportiv, dhe ende mbetet jo fort e qartë nëse janë parashikues të efikasitetit të një trajtimi të dhënë. Trajtimi i MDS ka për synim që të kontrollojë simptomat e sëmundjes, të përmirësojë cilësinë e jetës së këtyre pacientëve, të rrisë mbijetesën e përgjithshme dhe mbi të gjitha të ngadalësojë progresin drejt LAM <sup>(77)</sup>. Nga ana tjetër pavarësisht progresit të bërë në diagnozën dhe në përcaktimin e riskut e të prognozës së këtyre pacientëve, ende ka shumë pak alternativa trajtimi për ta. IPSS mbetet një system pikëzimi prognostik shumë i vlefshëm pasi na shërben për të ndarë MDS-të në dy grupe madhore <sup>(62,77)</sup> në të cilat mbështeten edhe alternativat terapeutike, psh: anemia në MDS me risk të ulët dhe intermediar-1 i përgjigjet mjekimit me ESAs përveç se në rastin e del(5q), ku është efikas Lenalidomidi <sup>(44,60,62)</sup>, i cili ka treguar se e redukton ndjeshëm nevojën për hemotransfuzion të këtyre pacientëve. Po ashtu përdorimi i dozave të ulta të citarabinës ka treguar se sjell një përmirësim të citopenisë severe në pacientët me MDS edhe pse ka shume efekte anësore të cilat duhen marrë në konsideratë gjatë përdorimit të saj <sup>(80)</sup>. Por, nga ana tjetër, nëse flasim për pacientët me MDS me risk intermediar-2 dhe të lartë, ndërkohë që Azacitidina ka treguar se përmirëson mbijetesën e tyre (mbijetesë mesatare afro 21 muaj), kemi alternativa të tjera terapeutike shumë të kufizuara <sup>(43,62)</sup>. Por sidoqoftë transplantimi allogjenik i palcës së kockës mbetet për momentin i vetmi opsion kurativ për MDS, edhe pse është i mundur vetëm në një sasi të pakët pacientësh, veçanërisht të rinjtë ( $\geq 40$  vjeç) dhe të pacientët e prekur rëndë. Suksesi i

transplantit të palcës kockore duket se korelon me shkallën e severitetit të MDS. Pacientët me prognozë më të favorshme duket se kanë një ecuri më të favorshme me transplantin e palcës kockore <sup>(45,62,77)</sup>.

Ajo çfarë duhet të kemi parasysh në çdo moment lidhur me pacientët me MDS është mosha e tyre, gjendja e tyre e përgjithshme si dhe prania e sëmundjeve bashkëegzistuese, për të marrë një vendim terapeutik sa më të saktë e sa më efikas.

## KAPITULLI II

### 2. STUDIMI

#### 2.1 Qëllimi i studimit

Nuk ka asnjë të dhënë mbi Sindromet Mielodisplazike në Shqipëri dhe ky grup patologjish ka mbetur i paeksploruar prej shumë kohësh në vendin tonë.

Studimi ynë ka për qëllim pikërisht të japë të dhëna epidemiologjike mbi MDS në vendin tonë për një periudhë 15-të vjeçare duke treguar shpërndarjen e këtij grupi patologjish në popullatën shqipëtare si dhe faktorët që mund të kenë influencuar në hasjen e tyre. Mungesa e informacionit deri më tani mbi MDS-të, bën të domosdoshëm krijimin e një regjistri kombëtar me qëllim që të vlerësohet saktë incidenca reale e MDS në vendin tonë dhe të përmirësohen njohuritë mbi këtë grup patologjish malinje.

#### 2.2 Patologjia

##### Sindromet Mielodisplazike

Tipi i studimit: Observues

Dezajni kohor i Studimit: Retrospektiv – Prospektiv, rast-kontroll

Titulli zyrtar: “**Studim biologjik dhe klinik mbi Mielodisplazinë**”

#### 2.3 Objektivat e studimit

##### 2.3.1 Objektivat Primare (1999-2013)

1. Të përcaktohet incidenca e MDS-ve dhe e nëntipeve të saj në Shqipëri me anë të një përjasjeje të standartizuar (intervali kohor: 15 vjet)
2. Të përcaktohet incidenca e lidhur me moshën, gjininë (intervali kohor: 15 vjet)

3. Të përcaktohet frekuenca e MDS sipas qarqeve e rretheve të Shqipërisë, si dhe shpërndarja rurale dhe urbane e këtij grupi patologjik (intervali kohor: 15 vjet)
4. Të studiohen faktorët e njohur të riskut për MDS-të, duhani, alkooli, lëndët toksike (intervali kohor: 5 vjet)
5. Të studiohet prania e sëmundjeve bashkëshoqëruese në MDS në momentin e diagnozës (intervali kohor: 15 vjet).
6. Të studiohet frekuenca e anomalive citogjenetike në rastet me MDS në momentin e diagnozës (intervali kohor: 5 vjet)
7. Të studiohet imunofenotipi leukocitar në pacientët me MDS në momentin e diagnozës (intervali kohor 5 vjet)

### **2.3.2 Objektivat Sekondare (2009 – 2013)**

1. Të vlerësohet mbijetesa mesatare dhe ajo e përgjithshme e pacientëve me MDS si dhe evolucioni në LAM, për pacientët me MDS (intervali kohor: 5 vjet) sipas IPSS
2. Të vlerësohet mbijetesa mesatare dhe evolucioni në LAM midis dy grupeve madhore të MDS të ndara sipas riskut (MDS me risk të ulët dhe MDS me risk të lartë)
3. Të vlerësohet korelacioni i nivelit (në momentin e diagnozës) të LDH, ferritinemisë, Vitaminës B12, me riskun IPSS dhe me mbijetesën (intervali kohor: 5 vjet)
4. Të vlerësohet korelacioni midis sëmundjeve bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit dhe mbijetesës (intervali kohor: 5 vjet)
5. Të vlerësohet korelacioni i duhanit, alkoolit dhe punës me lëndë toksike dhe MDS (5 vjet)



6. Të vlerësohet korelacioni midis kariotipit në momentin e diagnozës dhe mbijetesës së përgjithshme dhe evolucionit në LAM (intervali kohor: 5 vjet)

### 2.3.3 Hipotezat e studimit

#### *Hipoteza nr. 1*

MDS ende vazhdojnë të studiohen, dhe kështu që hetimi lidhur me rolin që luan përdorimi i duhanit, alkoolit dhe puna me lëndë toksike merr një rëndësi të madhe, për faktin se këto agjentë mund të jenë faktorë kryesorë etiologjikë për MDS-në.

#### *Hipoteza nr.2*

Lëvizja e popullsisë nga fshati në qytet e nga rrethet drejt Tiranës është shtuar shumë kohët e fundit sidomos 20-vjeçarit e fundit. Kjo ka bërë që të rritet në mënyrë relative numri i rasteve me MDS në Tiranë krahasuar me rrethet e tjera. Mbështetur në këtë fakt mbeten pa u përcaktuar saktë zonat ku incidenca e kësaj patologjie është më e lartë. Saktësimi i shpërndarjes demografike do të luante një rol të veçantë në përcaktimin e ambientit si një prej faktorëve etiologjikë më të rëndësishëm në shpërthimin e këtij grupi patologic.

#### *Hipoteza nr.3*

MDS është sëmundje e adultit dhe veçanërisht e moshave të vjetra dhe me mortalitet të lartë. Këta pacientë ndërkohë vuajnë edhe nga shumë patologji që lidhen me moshën. Për këtë arsye prania e sëmundjeve bashkëshoqëruese mund të jetë një faktor shumë i rëndësishëm i cili duhet të studiohet lidhur me jetëgjatësinë e këtyre pacientëve.

#### *Hipoteza nr.4*

Shumë pak është studiuar lidhur me rolin që luajnë vlerat e LDH, ferritinemisë dhe të Vitaminës B12 në momentin e diagnozës në mbijetesën e pacientëve me MDS. E

rëndësishme është të kuptohet nëse ka korelacion midis niveleve të tyre dhe nëntipeve të MDS dhe sa domethënës është ky korelacion, me qëllim që në të ardhmen këto analiza të jenë faktorë prognostike për MDS.

### ***Hipoteza nr.5***

Pacientët me MDS marrin një sasi të konsiderueshme hemotransfuzionesh, gjë kjo që lidhet me faktin se këta pacientë kanë anemi të thellë. Ende mbetet në studim roli që luan hemotransfuzioni në jetëgjatësinë e këtyre pacientëve dhe po ashtu fakti që këta pacientë mund të jenë të transfuzuar të rregullt apo jo mund të luajë rol në ecurinë e këtyre patologjive. Prandaj edhe hetimi lidhur me rolin që luan hemotransfuzioni në mbijetesën e pacientëve me MDS është i një rëndësie të vecantë.

## **2.4 Kufizimet e studimit**

Për pjesën retrospektive: mungesë të dhënash në kartelat klinike që solli eliminim të rasteve nga studimi.

Mungesa dhe mospërdorimi i një kodi unik ICD për MDS.

Mungesa e protokolleve standarte të aprovuara për një diagnostikim dhe ndjekje të rregullt të pacientëve me MDS. Po ashtu ka një mungesë të dhënash dhe vlerësimi për të gjithë pacientët që i nënshtrohen kimioterapive dhe radioterapisë gjë që pengoi realizimin e një vlerësimi të saktë të MDS sekondare. Një pjesë e pacientëve kanë vdekur jo në QSUT dhe kjo bëri të pamundur përcaktimin e saktë të shkakut të vdekjes.

## **2.5 Materialet dhe Metodat**

### **2.5.1. Popullata në studim**

Ky studim përfshin një periudhë 15 vjecare prej janarit 1999 deri në dhjetor 2013. U mblodhën të gjitha rastet e diagnostikuara me MDS në Shërbimin e Hematologjisë brenda këtij intervali kohor. U riklasifikuan sipas klasifikimit FAB të gjithë rastet në retrospektive (vitet 1999-2008) dhe iu nënshtroan klasifikimit WHO 2008 rastet e reja të diagnostikuara me MDS (2009-2013). Rastet e diagnostikuara në total me MDS për intervalin vjetor 1999-2013

në QSUT “Nënë Tereza” në Shërbimin e Hematologjise ishin në total 294, respektivisht 173 raste për periudhën 1999-2008 dhe 121 raste për periudhën 2009-2013.

Për periudhën vjetore 1999-2008 u morën në studim 242 raste nga të cilët 69 raste u përjashtuan për mungesë të dhënash dhe mos plotësim të kriterëve për diagnozën e MDS-së sipas klasifikimit FAB, ndërsa në periudhën 2009-2013 u diagnostikuan 121 raste të reja me MDS sipas klasifikimit WHO2008.

### **2.5.2 Kriteret Përfshirëse**

Në studim u përfshinë të gjithë pacientët e diagnostikuar me Mielodisplazi nga mosha >14 vjeç e lart në Shërbimin e Hematologjisë në QSUT.

### **2.5.3 Kriteret përjashtuese**

U përjashtuan nga studimi rastet me MDS të Kosovës dhe të gjithë rastet që nuk kishin të plotë dokumentacionin e duhur. Databaza e të dhënave (mosha, gjinia, data, arsyeja e shtrimit, diagnostikimi fillestar, dhe analizat e ndjekja) u morën nga regjistrat e pacientëve të Shërbimit të Hematologjisë dhe po ashtu nga kartelat e pacientëve të shtruar që gjenden në Departamentin e Statistikës, QSUT “Nënë Tereza”. U përjashtuan nga studimi të gjithë pacientët me deficit të vitaminës B12, acidit folik dhe të ferritinës, deficiete vitaminike të tjera dhe po ashtu të gjithë pacientët nën kimioterapi/radioterapi apo me kimioterapi/radioterapi të realizuar afër momentit të vlerësimit për MDS (28 ditë para momentit të diagnozës), pacientët me Anemi Aplastike, Sindrome mieloproliferative etj, si dhe pacientët me HIV dhe sëmundje të tjera infektive aktive.

### **2.5.4 Mbledhja e të dhënave**

Të dhënat janë mbledhur në periudhën Janar 1999 - Dhjetor 2013 për pacientë që janë diagnostikuar dhe trajtuar në Spitalin Universitar “Nënë Tereza” Tiranë në Shërbimin e Hematologjisë. U ndërtua një pyetësor ku u hodhën të dhënat e mbledhuara për secilin pacient mbeshtetur në dokumentacionin e gjendur në Shërbimin e Statistikës QSUT për vitet 1999 – 2008, dhe me të dhënat e mbledhura pasi ishte marrë anamneza, ishte bërë

ekzaminimi objektiv dhe ishin kryer ekzaminimet e parashikuara për pacientët në intervalin vjetor 2009 – 2013 si dhe gjatë periudhes së ndjekjes për këta pacientë (çdo 3 muaj).

### 2.5.5 Metodikat

Për të gjithë pacientët u mbodhën të dhënat demografike, të dhënat profesionale, duhanpirja, përdorimi i alkoolit, puna me lëndë toksike, analiza e gjakut komplet, niveli i vitaminës B12, ferritinemisë, LDH, mielograma dhe kariotipi, grupi i gjakut dhe mënyra e prezantimit në spital, shenjat klinike në momentin e prezantimit në spital dhe prania e sëmundjeve shoqëruese në momentin e diagnozës.

U përjashtuan nga studimi pacientët që ishin  $\leq 14$  vjeç, ata me Anemi Ferrodeficitare, Anemi Megaloblastike nga deficit i Vitaminës B12 dhe acidit folik, pacientët me sëmundje infektive aktive (Hepatit viral aktiv, HIV 1+2) dhe ata me anemi të sëmundjeve kronike.

Pacientët u klasifikuan demografikisht sipas qarqeve në të cilat është ndarë Shqipëria (12 qarqe) si edhe sipas shpërndarjes rurale dhe urbane. Pacientët u klasifikuan sipas grupmoshës (< 40 vjeç, 40 – 59 vjeç, 60 – 69 vjeç, 70-79 vjeç,  $\geq 80$  vjeç) dhe kufirit moshor (< 60 vjeç,  $\geq 60$  vjeç) dhe u studiuan për korelacionin moshë-gjini lidhur me MDS dhe me nëngrupet e saj. U vlerësua mënyra e prezantimit në urgjencë (urgjente apo jo urgjente), dhe sa kohë pas shfaqjes së shqetësimeve të para (1 muaj, 1-3 muaj, >3 muaj) si dhe shenjat me të cilat këta pacientë u paraqitën (anemia, fenomenet hemorragjike, temperatura etj). Popullata u studiuua në lidhje me përdorimin e duhanit (po/ jo), me përdorimin e alkoolit (po/jo), punën me lëndë toksike (po/jo).

Po ashtu pacientët e marrë në studim u vlerësuan për tre faktorët prognostikë kryesorë në MDS që janë numri dhe severiteti i citopenive, përqindja e blasteve në palcën e kockave si dhe anomalitë citogjenetike specifike. U studiuan pacientët edhe mbështetur në numrin e citopenive në momentin e prezantimit në spital. Citopeni u konsideruan vlerat e Hb < 10 g/dL, numri absolut i neutrofileve (ANC) < 1,500/mcL dhe trombocitet < 100,000/mcL

Pacientët (2009-2013) u klasifikuan sipas kariotipit dhe u kategorizuan me kariotip: *të mirë-normal*, -Y, del(5q), del(20q); *të varfër* – kompleks ( $\geq 3$  anomali) ose anomali të kromozomit 7; *intermediar* – anomali të tjera

U klasifikuan të gjithë pacientët lidhur me grupin e gjakut dhe Rhexusin (O+/-, A+/-, B+/-, AB +/-) si dhe lidhur me nevojën për transfuzion me masa eritrocitare. U konsideruan si pacientë që i nënshtrohen transfuzioneve të rregullta ata që merrnin  $\geq 1$  unite RBC çdo 8 javë.

Studimi është i ndarë në dy faza, në atë retrospektive dhe në atë prospektive. Për secilën prej tyre janë vlerësuar në mënyrë të veçantë variabellet e përdorura.

Për diagnozën e MDS në intervalin kohor 1999-2008 u përdor klasifikimi FAB (RA, RARS, AREB, AREB-t, MDS-u, CMML) dhe për ata që u diagnostikuan me MDS në periudhën 2009-2013 u përdor klasifikimi WHO 2008 (RA, RARS, RCMD, RCMD-Rs, 5q, AREB-1, AREB-2, MDS u).

Pacientët me MDS u klasifikuan gjithashtu në MDS primare dhe në MDS sekondare (këtu u përfshinë vetëm pacientët me MDS sekondare nga kimioterapia dhe nga radioterapia që u shtruan në Shërbimin e Hematologjisë).

Po ashtu pacientët u klasifikuan në dy grupe madhore të MDS, në MDS me risk të ulët ku u futën AR, RARS, RCMD, RCMS-RS, del 5q- dhe në MDS me risk të lartë ku u futën AREB, AREB-t (FAB), AREB-1 e AREB-2 (WHO 2008)

U përcaktua si data e diagnozës së MDS data e realizimit të mielogramës së parë (apo biopsisë konfirmuese, në rastet kur ajo u realizua). Për të përcaktuar datën e vdekjes u mbështetëm në të dhënat spitalore dhe në Gjendjen Civile. Nëse pacienti ka vdekur në Shërbimin e Hematologjisë të dhënat u morën nga regjistrat tanë të Shërbimit. Për pacientët e vdekur jo në Shërbim iu drejtuaam Zyrës së Gjendjes Civile, dhe nëse nuk figuronin aty si të vdekur u censuruan pacientët në ditën që u bë kontrolli lidhur me statusin e tij jetësor. Studimi është aprovuar nga Komisioni i Etikës.

### 2.5.5.1 Kriteret diagnostikuese për MDS

**Kriteret kualifikuese:** citopenitë e vazhdueshme në një apo më shumë nga linjat qelizore (eritroide- Hb <10g/dl, neutrofilike- ANC <1500/mm<sup>3</sup>, megakariocitike- trombocitet <100,000/mm<sup>3</sup>), përjashtimi i të gjitha patologjive të tjera hematologjike ose jo, shkaktare të citopenisë/displazisë.

**Kriteret vendimtare të lidhura me MDS:** displazia në  $\geq 10\%$  të të gjitha qelizave në mielogramë, në një nga linjat hemopoitike (eritroide, neutrofilike ose megakariocitike) ose sideroblastet unazore  $\geq 15\%$ . Blastet < 20% në palcen e kockave, dhe prania e anomalive kromozomike me anë të përdorimit të kariotipit konvencional.

Biopsia e palcës kockore u kërkuar vetëm në rastet kur diagnoza ishte e vështirë për t'u konkluduar ose në rastin e palcës kockore me celularitet të ulët për moshën (material i varfër ose jo konkludues në mielogramë).

Në sëmundjet bashkëshoqëruese në çastin e diagnozës u futën: sëmundjet kardiake, sëmundjet cerebrovaskuare, neoplazitë, sëmundjet renale, sëmundjet endokrinologjike, sëmundjet hepatike dhe gastroenterologjike, sëmundjet psikiatrike dhe sëmundjet reumatizmale. U studiua frekuenca e tyre dhe roli i tyre në mbijetesë.

### **2.5.5.2 Variablet**

Variablet që janë përdorur në këtë studim janë të kategorizuar në dy lloje:

#### ***1. Variable sasiore të vazhdueshëm***

Mosha e pacientëve (vite), jetëgjatësia (vite), LDH (U/L), Ferritinemia (ng/mL), Vitamina B12 (pg/mL), Trombocitet (/mm<sup>3</sup>), Hb (g/dL).

#### ***2. Variable kategorike***

Klasifikimi i MDS sipas FAB dhe WHO2008 (RA,RARS,RCMD...), IPSS (risk i ulët, intermediar-1, intermediar-2, i lartë), kariotipi (normal, intermediar, i keq), blastet në palcën e kockës (<5%, 5-10%, 11-20%), vlerësimi prognostik ( 0; 0,5-1,0; 1,5-2; ≥2,5), sëmundjet bashkëshoqëruese kategorizuar sipas llojit), alkooli ( po/ jo), duhani (po/ jo), lëndët toksike (po/ jo), gjinia (femer/mashkull), vendndodhja (rurale/urbane) si dhe shpërndarja (sipas qarqeve), sideroblastet unazore (<15%/ ≥15%), ANC (<1500/mm<sup>3</sup>, ≥1500/mm<sup>3</sup>), prezantimi në urgjencë (urgjent/ jourgjent), siguracioni i pacientëve ( po/ jo), koha e prezantimit në urgjencë (<1 muaj, 1-3 muaj, >3 muaj), transfuzionet ( i politransfuzuar/ jo), grupi i gjakut ( 0 +/-, A+/-, B+/-, AB+/-), kufiri moshor (<60 vjeç / ≥60 vjeç)

### **2.5.5.3 Përpunimi statistikor**

Variablet sasiore të vazhdueshëm janë paraqitur në formën e vlerës mesatare ± devijacionin standart. Po ashtu është përdorur programi statistikor IMB SPSS Statistics version 24, për të

analizuar frekuencat, mbijetesën dhe korelacionet mes variableve të ndryshëm. Po ashtu është përdorur MedCal Software BVBA për korelacionet dhe regresionet lineare, si dhe Wizard Pro statistical software. Në të gjitha testet  $p \leq 0,05$  është konsideruar statistikisht e rëndësishme. Në lidhje me testet e regresionit të cilat janë përdorur për të vërtetuar hipotezat nul ku variabli independent nuk ka asnjë korelacion me variablin dependent, është konsideruar statistikisht sinjifikative vlera absolute e t-ratios  $> 2$  ose vlera e P më pak se niveli sinjifikativ ( $\alpha=0,01$  ose  $0,05$ ).

## KAPITULLI III

### 3. Rezultatet

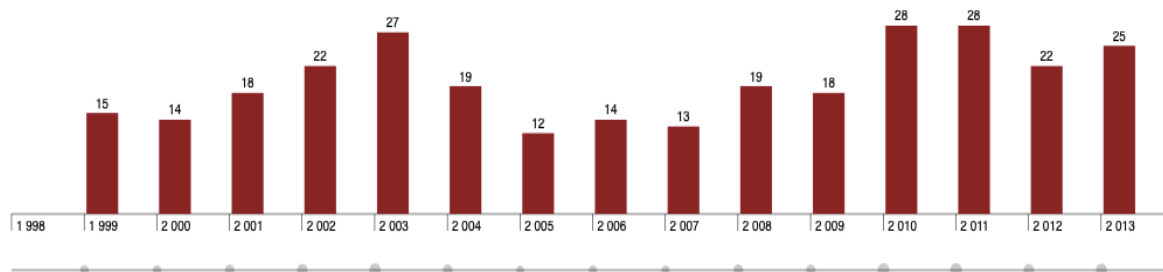
#### 3.1 Karakteristikat demografike, klinike dhe laboratorike të pacientëve me MDS (Objektivat primarë)

Të dhënat demografike, klinike dhe laboratorike të pacientëve me MDS janë dhënë në mënyrë të detajuar në grafikët dhe tabelat më poshtë:

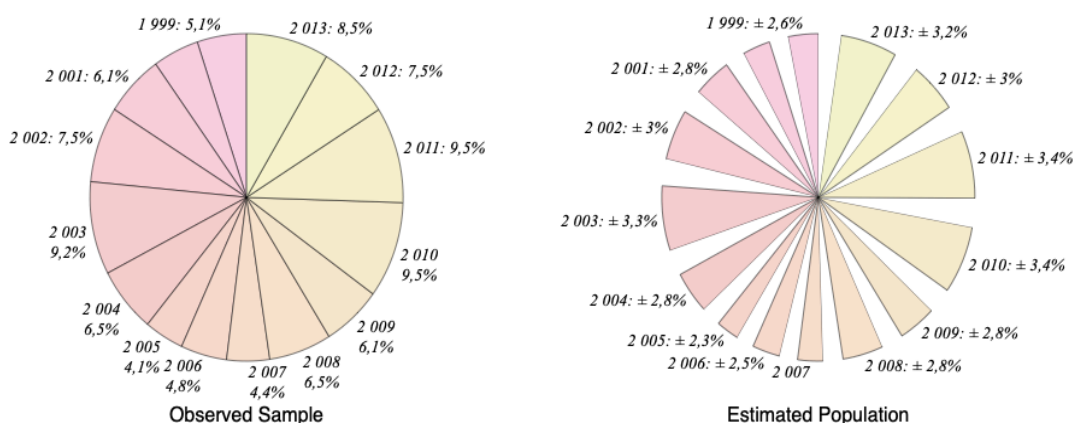
Në intervalin kohor 1999-2013 në Shqipëri u diagnostikuan në total 294 pacientë me MDS.

**Figura 5 (a.b).** Numri i rasteve të diagnostikuara me MDS në vit, klasifikuar sipas viteve në intervalin kohor 1999-2013, në Shqipëri.

a.

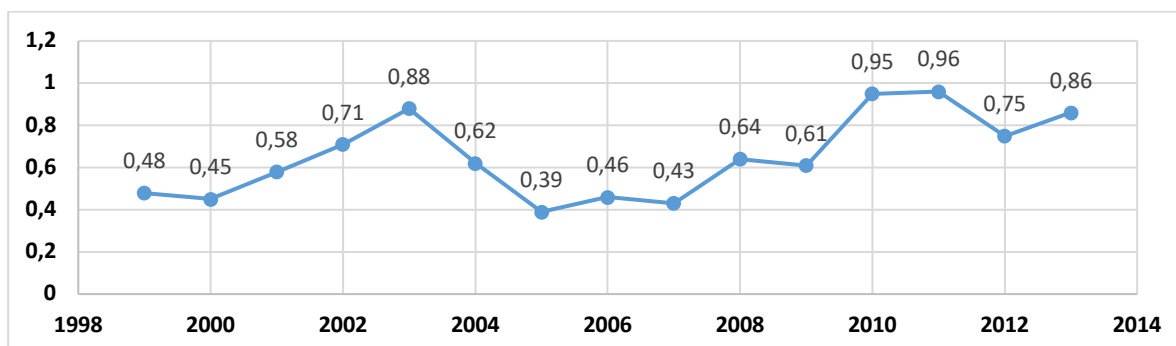


b.



Incidenca mesatare e MDS në Shqipëri për vitet 1999-2013 rezultoi me afro 19-20 raste të reja në vit.

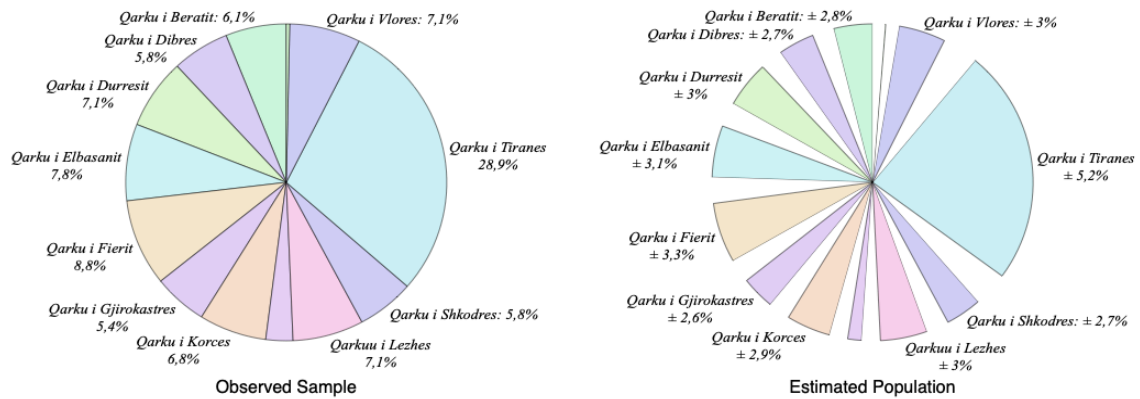
**Figura 6:** Incidenca për 100,000 banorë e MDS-ve në Shqipëri (1999-2013)



Incidenca mesatare për 100,000 banorë rezultoi 0,65 /100,000 banorë në vit

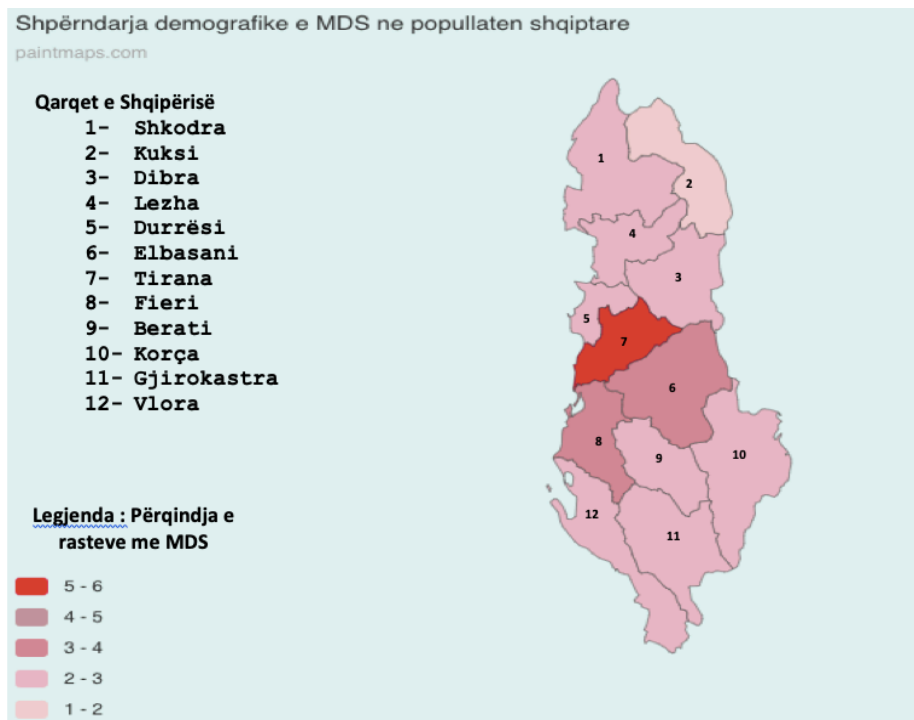


**Figura 7.** Shpërndarja demografike e pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit:



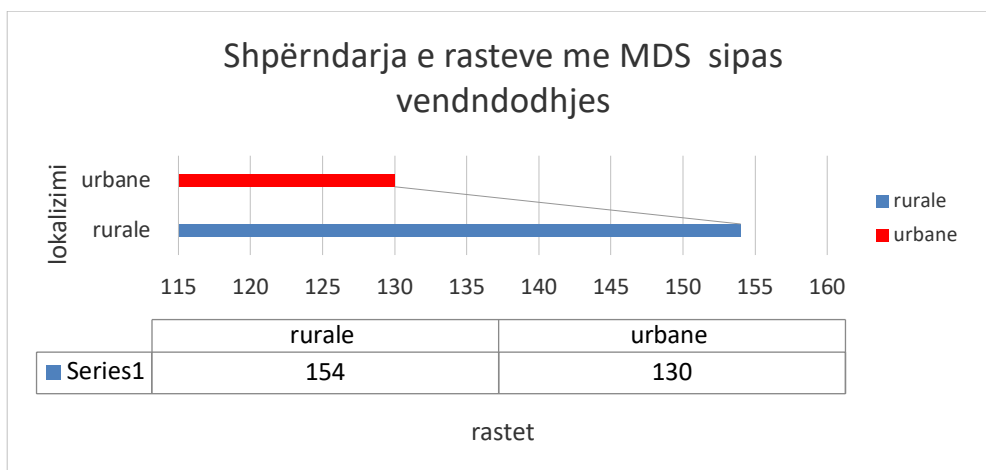
Nga figura 7 shikohet qartë se përqindjen më të lartë në kampionin e observuar të pacientëve të diagnostikuar me MDS në Shqipëri nga viti 1999 – 2013 e zë rrethi i Tiranës me 28,9% dhe përqindjen më të ulët e zë Dibra me 5,8%. Por vlerësuar kjo shpërndarje në popullatën shqiptare, përsëri mbetet Tirana si qyteti me përqindjen më të lartë të rasteve me MDS për popullatën e studiuar me 5,2% dhe vërehet se është Kuksi qyteti me përqindjen më të ulët me MDS për popullatën e marrë në studim me vlerë respektive 1,9 %.

**Figura 8.** Përqindja e rasteve me MDS në Shqipëri mbështetur në numrin e banorëve në secilin qark.



Në figurën 8 paraqitet shpërndarja demografike e MDS në popullatën shqipëtare sipas rretheve dhe përqindjes së rasteve me MDS në korelacion me densitetin e popullatës nëpër rrethe. Shikohet qartë se përqindja më e madhe mbetet në Tiranë dhe më e ulta në Kukës me respektivisht 5,2% dhe 1,9%.

**Figura 9.** Shpërndarja urbane-rurale e pacientëve me MDS.



Nga figura 9 shikohet një frekuencë afro 1.2 herë më e lartë e hasjes së rasteve me MDS në zonat rurale krahasuar me ato urbane me respektivisht 154 raste dhe 130 raste.

Në tabelën 5 dhe 6, më poshtë paraqiten karakteristikat e pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit.

**Tabela 5:** Karakteristikat bazë përshkruese të pacientëve të diagnostikuar me MDS (1999-2013)

Karakteristikat	Nr. pacientëve	Minimum	Maksimum	Mesatare	Mediana	Deviacioni Standart
Mosha (vjeç)	294	17	88	<b>61.57</b>	65.00	15.081
Vit.B12 (pg/dl)	190/294	216.0	12400.0	<b>1196.08</b>	590.0	2412.771
Niveli i Trombociteve (/mm <sup>3</sup> )	294	1000	782000	<b>111826.43</b>	76400.00	115415.18
Niveli i Hemoglobinës [g/dl]	294	2.8	86.0	<b>8.02</b>	7.00	7.56
Niveli i ferritinemisë (ng/dl)	285/ 294	69.0	2600.0	<b>498.45</b>	369.0	419.0
Niveli i LDH (U/L)	294	127	8150.0	<b>499.47</b>	350.0	631.33
Mbijetesa mesatare(vite)	121/294	0.3	4.0	<b>3.735</b>	2,9	4.29
Mbijetesa e përgjithshme (muaj)	121/294	5	103	<b>34.64</b>	11.9	23.92
Evolucioni në LAM (25%) ne vite	121/294	0.2	9.4	<b>4.24</b>	2.7	3.46

**Tabela 6:** Të dhënat statistikore përshkruese të pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit (1999-2013)

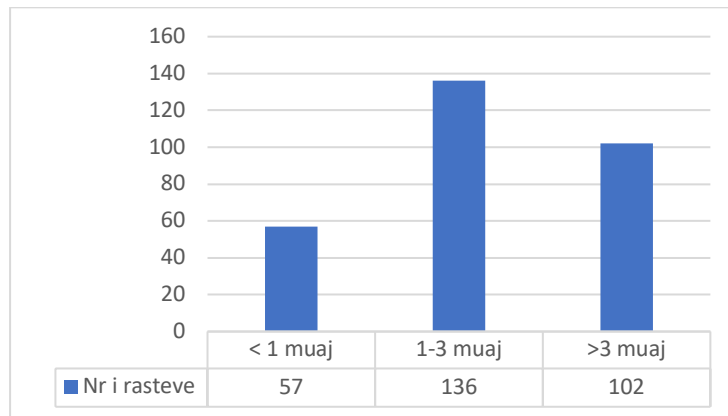
## Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë

Karakteristikat	Frekuenca	Përqindja (%)	Përqindja e vlefshme (%)	Përqindja kumulative (%)
<b>Gjinia</b>				
F	123(294)	41.8(100)	41.8(100)	41.8(100)
M	171(294)	58.2(100)	58.2(100)	100.0(100)
<b>Kufiri moshor</b>				
< 60 vjeç	103(294)	35 (100)	35(100)	35(100)
≥ 60 vjeç	191(294)	65.0(100)	65.0(100)	100.0(100)
<b>Prezantimi në spital</b>				
Urgjent	226(294)	76.9(100)	76.9(100)	76.9(100)
Konsultë	68(294)	23.1(100)	23.1(100)	100.0(100)
<b>Intervali i ardhjes në spital (muaj)</b>				
< 1 muaj	57(294)	19.0(100)	19.0(100)	19.0(100)
1 – 3 muaj	136(294)	46.3(100)	46.3(100)	65.3(100)
>3 muaj	102(294)	34.7(100)	34.7(100)	100.0(100)
<b>Duhani</b>				
Po	175(294)	59.5(100)	59.5(100)	59.5(100)
Jo	119(294)	40.5(100)	40.5(100)	100.0(100)
<b>Alkooli</b>				
Po	153(294)	52.0(100)	52.0(100)	52.0(100)
Jo	141(294)	48.0(100)	48.0(100)	100.0(100)
<b>Lëndë toksike</b>				
Po	121 (294)	41.1(100)	41.1(100)	41.1(100)
Jo	69 (121)	23.4(41.1)	23.4(41.1)	23.4(41.1)
Jo	52(121)	17.7(41.1)	17.7(41.1)	41.1(41.1)
<b>Lloji i MDS</b>				
Primare	272(294)	92.5(100)	92.5(100)	92.5(100)
Sekondare	22(294)	7.5(100)	7.5(100)	100.0(100)
<b>ANC (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>				
<1.5	125(294)	42.5(100)	42.5(100)	42.5(100)
≥1.5	169(294)	57.5(100)	57.5(100)	100.0(100)
<b>Transfuzione</b>				
<1 Unite/8 jave	82(294)	27.9(100)	27.9(100)	27.9(100)
≥1 Unite/8 jave	212(294)	72.1(100)	72.1(100)	100.0(100)
<b>Grupi i gjakut</b>				
0 +	118(294)	40.1(100)	40.1(100)	40.1(100)
0 –	14(294)	4.8(100)	4.8(100)	44.9(100)
A +	89(294)	30.8(100)	30.8(100)	75.7(100)
A –	8(294)	2.7(100)	2.7(100)	78.4(100)
B +	39(294)	13.3(100)	13.3(100)	91.7(100)
B –	8(294)	2.7(100)	2.7(100)	94.4(100)
AB +	15(294)	5.1(100)	5.1(100)	99.5(100)
AB –	3(294)	0.5(100)	0.5(100)	100.0(100)
<b>Vendndodhja</b>				
Urbane	108(294)	36.7(100)	36.7(100)	36.7(100)
Rurale	186(294)	63.3(100)	63.3(100)	100.0(100)
<b>Citopenitë</b>				
0	8(294)	2.7(100)	2.7(100)	2.7(100)
1	96(294)	32.6(100)	32.6(100)	35.3(100)
2	95(294)	32.3(100)	32.3(100)	67.2(100)

Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë

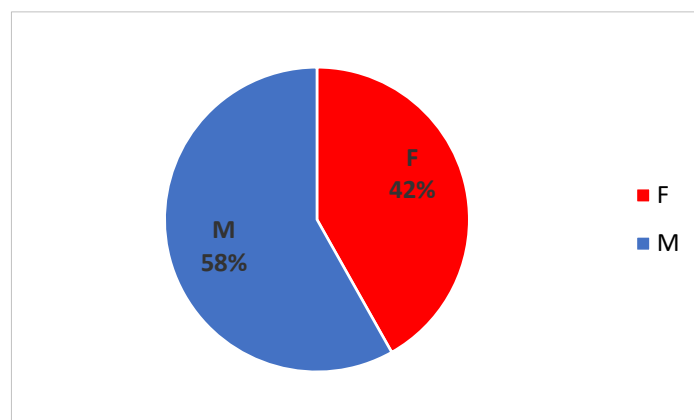
≥ 3	94(294)	31.9(100)	31.9(100)	100.0(100)
<b>Kariotipi</b>	120(294)	120(100)	120(100)	120(100)
I mirë	81(121)	66.9(100)	66.9(100)	66.9(100)
Intermediar	7(121)	5.8(100)	5.8(100)	72.7(100)
I keq	32(121)	26.6(100)	26.6(100)	100.0(100)
<b>Imunofenotipi leukocitar</b>	121(294)	121(100)	121(100)	121(100)
Normal	59(121)	48.8(100)	48.8(100)	48.881009
I alteruar	62(121)	51,2(100)	51,2(100)	100.0(100)
<b>IPSS (WHO 2008)</b>	118(294)	118(100)	118(100)	118(100)
I ulet	25(118)	21.1(100)	21.1(100)	21.1(100)
Int-1	55(118)	46.4(100)	46.4(100)	67.5(100)
Int-2	16(118)	13.5(100)	13.5(100)	81.4(100)
I larte	22(118)	18.6(100)	18.6(100)	100.0(100)
<b>MDS</b>	282(294)	282(100)	282(100)	282(100)
Risk I ulet/int-1	185(294)	65.6(100)	65.6(100)	65.6(100)
Risk int-2/I larte	97(282)	34.3(100)	34.3(100)	100.0(100)
<b>Shenjat kostitucionale (+)</b>				
Lodhje	264(294)	89,9(100)	89,9(100)	-
Anoreksi	102(294)	34.7(100)	34.7(100)	-
Lipotimia	24(294)	8.1(100)	8.1(100)	-
Djerse naten	35(294)	12.1(100)	12.1(100)	-
Renie ne peshe	87(294)	29,5(100)	29,5(100)	-
Dobesi trupore	259(294)	88.4(100)	88.4(100)	-
Cefale	75(294)	25.4(100)	25.4(100)	-
Zbehje	259(294)	88.4(100)	88.4(100)	-
Dhimbje kockash	90(294)	30.6(100)	30.6(100)	-
Temperature	161(294)	54.9(100)	54.9(100)	-
Te vjella	20(294)	6,9(100)	6,9(100)	-
<b>Fenomene hemorragjike</b>				
Jo	166(294)	56.5(100)	56.5(100)	-
Petekie	32(294)	11.0(100)	11.0(100)	-
Ekimoza	54(294)	18.5(100)	18.5(100)	-
Epistaksis	15(294)	5,2(100)	5,2(100)	-
Gingivorrhagji	14(294)	4,9(100)	4,9(100)	-
Hemorragji TGI	10(294)	3,5(100)	3,5(100)	-
Hemorragji te tjera	4(294)	1,2(100)	1,2(100)	-
<b>Lloji i citopenive</b>				
Anemi	264(294)	89.7(100)	89.7(100)	-
Trombocitopeni	178(294)	60,5(100)	60,5(100)	-
Neutropeni	125(294)	42.5(100)	42.5(100)	-
Pancitopeni	94(294)	31,9(100)	31,9(100)	-

**Figura 10:** Koha e prezantimit të pacientëve me MDS në spital nga momenti i shfaqjes së simptomave të para.



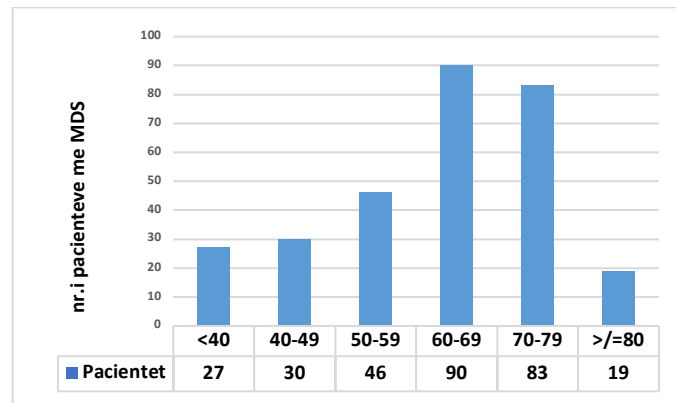
Nga grafiku i mësipërm vërehet se pjesa më e madhe e pacientëve shkojnë te mjeku mbi një muaj me vonesë që nga momenti i shfaqjes së simptomave të MDS. Vetëm 57 pacientë (19,7%) paraqiten te mjeku më herët sesa një muaj nga momenti i shfaqjes së simptomave të para të MDS.

**Figura 11.** Gjinia dhe MDS



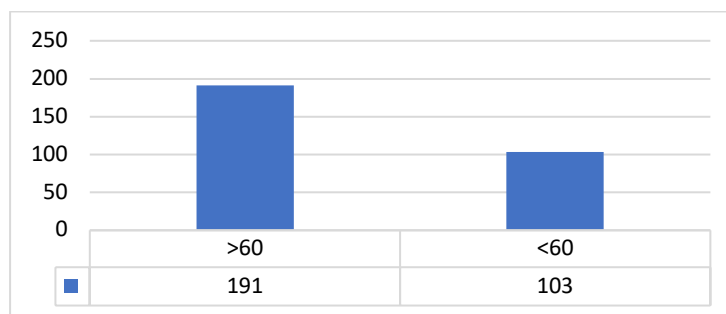
Në studim u vu re se 58% (171) e pacientëve ishin meshkuj dhe 42% (123) ishin femra. Raporti F:M rezultoi 1:1,39 duke treguar se meshkujt preken 1.3 herë më shumë se femrat.

**Figura 12.** Incidenca moshore e rasteve të diagnostikuara me MDS në Shqipëri në intervalin kohor 1999-2013 klasifikuar sipas grupmoshave.



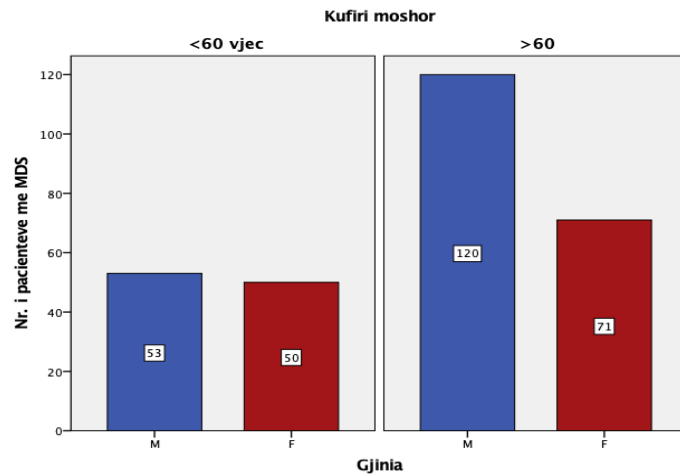
Mosha mesatare e diagnostikimit rezultoi 61.5 vjeç dhe incidenca më e madhe në grupmoshat 60-69 vjeç dhe 70-79 vjeç me përkatësisht 90 (30,6%) pacientë dhe 83 (28,2%) pacientë.

**Figura 13.** Klasifikimi i rasteve me MDS mbështetur në kufirin moshor



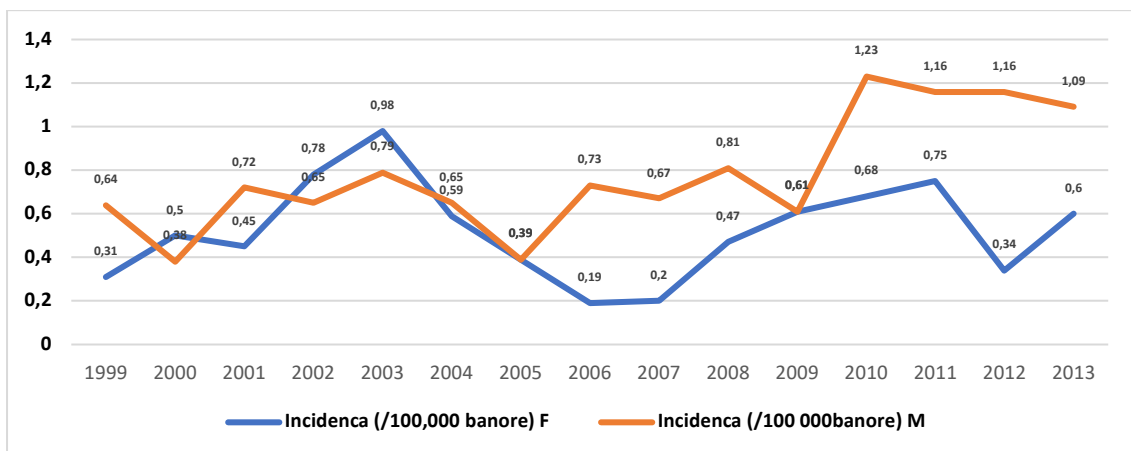
Nga grafiku mësipër shihet qartë se 191(65.3%) pacientë ishin  $\geq$  moshën 60 vjeç dhe 103 (34.6%) pacientë ishin nën moshën 60 vjeç. 27 (9,1%) pacientë ishin më pak se 40 vjeç.

**Figura 14.** Korelacioni gjini – kufi moshor i rasteve të diagnostikuara me MDS



Në fig.14 shihet qartë se në grupin e pacientëve të diagnostikuar me MDS me moshë  $\geq 60$  vjeç, afro 63% te rasteve janë meshkuj ndëkohë që raporti F/M është 1 në grupin e pacientëve të diagnostikuar me MDS me moshë  $< 60$  vjeç. Grafiku tregon se meshkujt mbi 60 vjeç kanë shanse të sëmuren më shumë me MDS krahasuar me femrat e po të njëjtës kategori moshore.

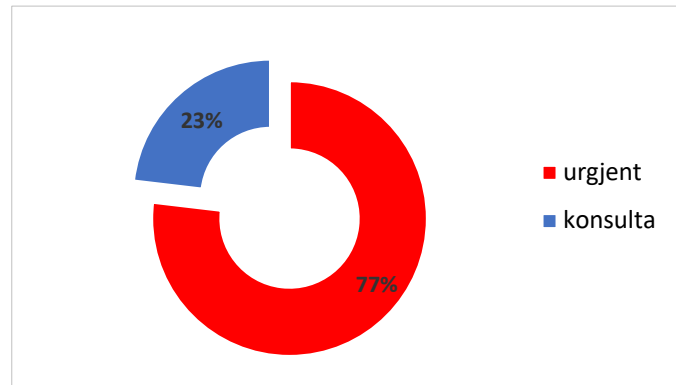
**Figura 15.** Incidenca e rasteve me MDS sipas gjinisë në intervalin kohor 1999-2013 në Shqipëri.





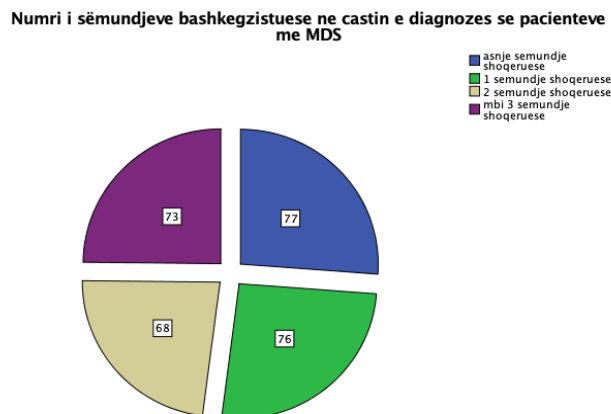
Incidenca mesatare vjetore e lidhur me moshën rezultoi 0,77 meshkuj/100,000 banorë për meshkujt dhe 0,52 femra/100,000 banorë, pra 7-8 femra/ në vit dhe 11-12 meshkuj në vit.

**Figura 16.** Klasifikimi i rasteve me MDS mbështetur në mënyrën e prezantimit në spital.



Nga studimi rezultoi se afro 2/3 e pacienteve (77%) janë paraqitur në urgjencë dhe vetem 1/3 e tyre (23%) i janë adresuar Spitalit me anë të rrugës së konsultave.

**Figura 17.** Numri i sëmundjeve bashkëshoqëruese në momentin e diagnozës në pacientët me MDS



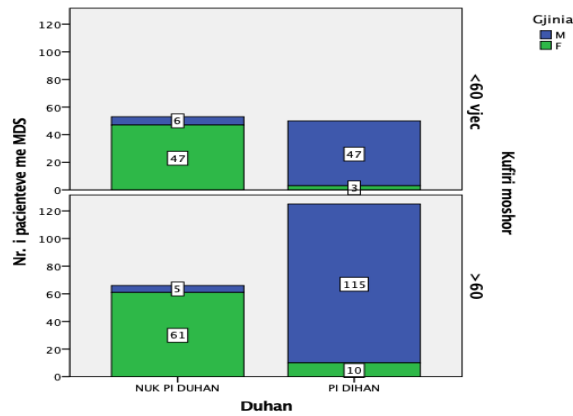
Nga të dhënat me sipër tregohet se 26,2% (77) e pacientëve ishin pa sëmundje bashkëshoqëruese në momentin e diagnozës dhe 73,8% (217) e tyre kishin një, dy apo më shumë sëmundje bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit me MDS.

**Tabela 7.** Frekuenca e sëmundjeve bashkëshoqëruese në momentin e diagnozës klasifikuar sipas llojit të tyre, në pacientët me MDS (1999-2013)

Semundjet	Nr.	Diagnoza	Perqindja (%)	Semundjet	Nr.	Diagnoza	Perqindja (%)	Semundjet	Nr.	Diagnoza	Perqindja (%)
Kardiake	3	Bypass koronar	1%	Renale	3	SRK	1%	Reumatizmale	13	Artrit Reumatoid	4,40%
	13	SIZ APP	4,40%		1	Atrofia renale	0,48%		6	Spondilit deformans	2%
	2	Insuficiencia Kardiake	0,60%		5	Infeksione urinare	1,70%		1	Dermatomyozit	0,48%
	129	HTA	43,80%		3	Kiste renale	1%		1	Artrit podagrik	0,48%
	2	TPSV	0,60%		1	hHematuria	0,48%		1	LES	0,48%
	2	FA	0,60%		2	Kalkuloze renale	0,60%		1	Gonokoksartrosis	0,48%
Cerebrovaskulare	1	EPI	0,48%	Endokrinologjike	56	Diabet Mellitus	19,00%				
	2	Polineuropati	0,60%		5	Struma multinodulare	1,70%				
	2	M.Parkinson	0,60%		3	Tiroidit	1%				
	1	Atrofia cerebri	0,48%		1	Hipertireoze	0,48%				
	1	AVC	0,48%		1	Hypotireoze	0,48%				
	1	Hernia Diskale	0,48%								
Pulmonare	2	Versament pleural	0,60%	Hepatike	14	Hepatit viral	4,76%				
	4	Fibroze pulmonare	1,36%		5	Cirroza	1,70%				
	4	SPOK	1,36%		4	Kolecistit	1,36%				
	1	Silikoze	0,48%		1	Kolecistit kalkuloz	0,48%				
	10	Bronkopneumoni	3,40%								
	1	Bronkit kronik	0,48%								
	5	Pleuropneumoni	1,70%		Psikiatrike	2	Depresion	0,60%			
1	Astme bronkiale	0,48%	1	Skizofreni		0,48%					
Neoplazi	31	Hipertrofia benije e prostatës	10,50%	Gastro-intestinale	7	Gastrit	2,35%				
	1	CA prostatae	0,48%		7	Gastrit hemorragjik	2,35%				
	3	CA koloni	1%		3	Ezofagit	1%				
	1	CA recti	0,48%		1	Bulbit	0,48%				
	3	CA ventrikuli	1%		1	Strikturë ezofageale	0,48%				
	3	CA colli uteri	1%		7	Ulcus bulbi duodeni	2,35%				
	2	CA mammae	0,60%		6	Hernia hiatale	2%				
	2	Melanoma	0,60%		2	Ulcus gastrica	0,60%				
	2	Mieloma multiple	0,60%		1	RGE	0,48%				
	1	LLC	0,48%		3	Divertikuloza	1%				
	1	Morbus Hodgkin	0,48%		1	Apendektomi	0,48%				

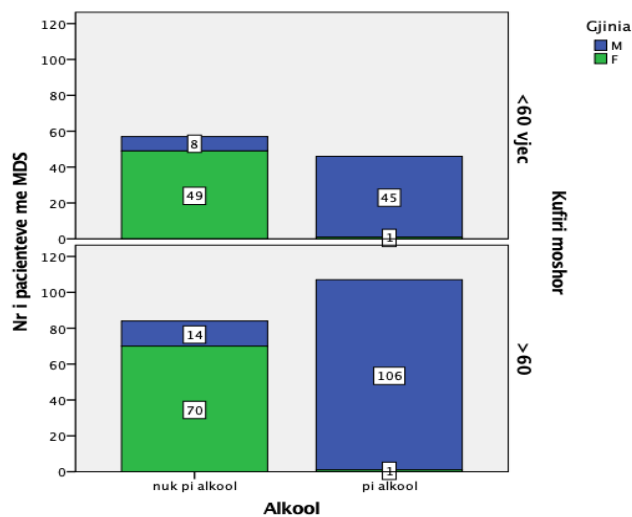
Në tabelën 7 janë paraqitur sëmundjet bashkëshoqëruese që paraqisnin pacientët në momentin e diagnostikimit. Nga tabela duket qartë se 43,8% (129) e pacientëve vuanin me Hipertension Arterial, 19,0% vuanin me Diabet Mellitus tip 2, 10,5% vuanin me Hipertrofi të Prostatës, 4,4% vuanin me Artrit Rheumatoid. Për t'u përmendur është se 7 pacientë kishin qenë trajtuar për neoplazi të traktit gastro-intestinal, 4 pacientë ishin trajtuar për neoplazi hematologjike (Mieloma Multiple, LLC dhe Morbus Hodgkin).

**Figura 18.** Duhanpirja në pacientët e diagnostikuar me MDS, dhe korelacioni me gjininë dhe kufirin moshor



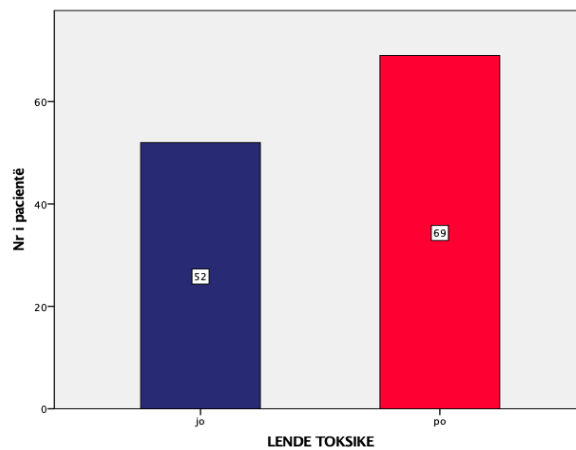
Në figurën 18 vërehet qartë se duhanpirja është një dukuri që haset më shumë te meshkujt dhe sidomos tek ata mbi moshën 60 vjeç me 115 (60%) raste. Nga studimi rezultoi se 119 (40,5%) pacientë nuk pinin duhan dhe 175 (59,5%) pacientë ishin duhanpirës (172 pacientë meshkuj dhe vetëm tre pacientë femra).

**Figura 19:** Përdorimi i alkoolit në pacientët e diagnostikuar me MDS.



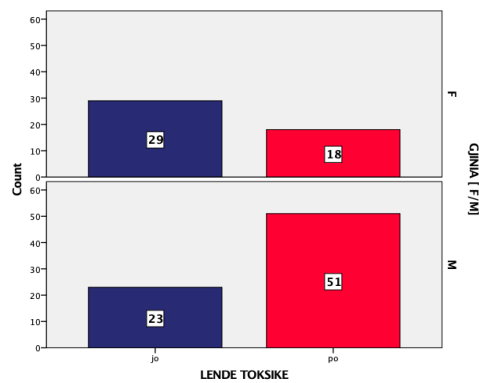
Raporti midis pacientëve që përdorin alkool versus atyre që nuk përdorin është afro 1, me respektivisht 141 pacientë që nuk e pijnë versus 153 pacientëve të diagnostikuar me MDS që e përdornin atë. Në figurën më sipër pacientët me MDS që përdorin alkool janë vetëm meshkuj dhe asnjë femër dhe zënë 52 % (151) të rasteve me MDS që përbën edhe 88,3% të të gjithë meshkujve të diagnostikuar me MDS në Shqipëri gjatë intervalit kohor 1999-2013.

**Figura 20.** Përdorimi i lëndëve toksike në pacientët e diagnostikuar me MDS.



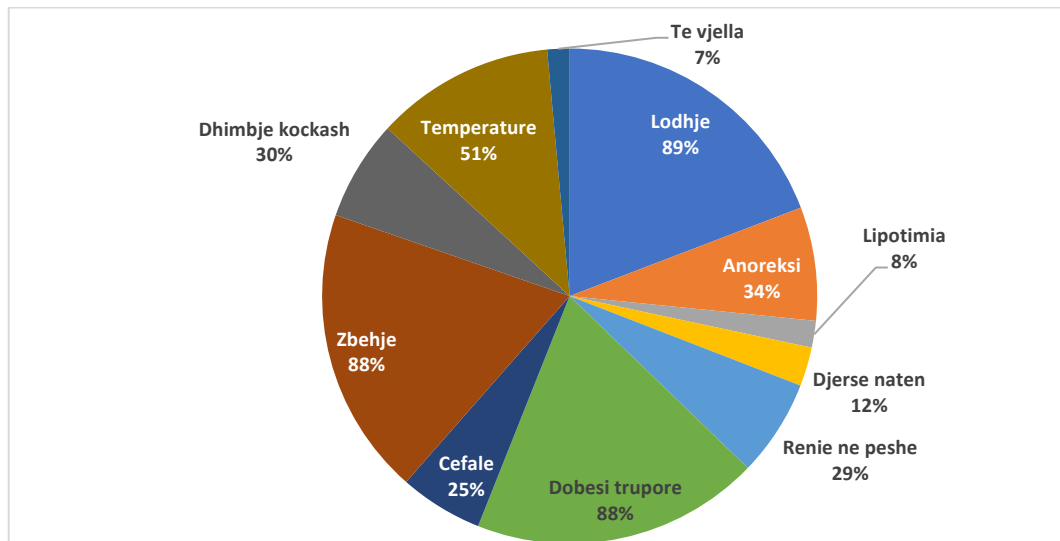
Nga figura 20 shihet se 69 (57%) pacientë të diagnostikuar me MDS kanë qenë në kontakt me lëndë toksike dhe 53 (43%) pacientë të diagnostikuar me MDS nuk kanë qenë në kontakt me lëndë toksike. Dhe raporti midis dy grupeve është 1,3: 1 në favor të grupit që ka qenë në kontakt me lëndët toksike. Duket qartë një tendencë më e shtuar e hasjes së MDS në grupin e pacientëve që kanë përdorur lëndë toksike.

**Figura 21.** Lëndët toksike dhe klasifikimi i tyre sipas gjinisë në pacientët me MDS



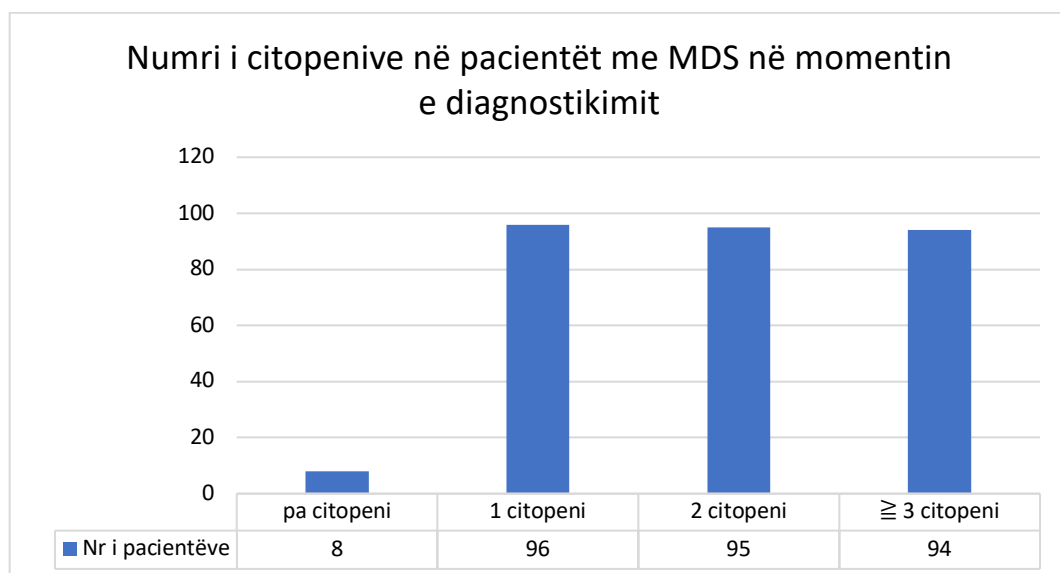
Në figurën 21 shikohet se meshkujt janë thujse trefish më të ekspozuar ndaj lëndëve toksike në krahasim me femrat ku nga 69 pacientë me MDS që kanë qenë në kontakt me lëndët toksike 51 pacientë ishin meshkuj dhe vetëm 18 ishin femra. (Raporti M: F = 2,8:1).

**Figura 22.** Shenjat konstitucionale të pacienteve me MDS në momentin e diagnostikimit.



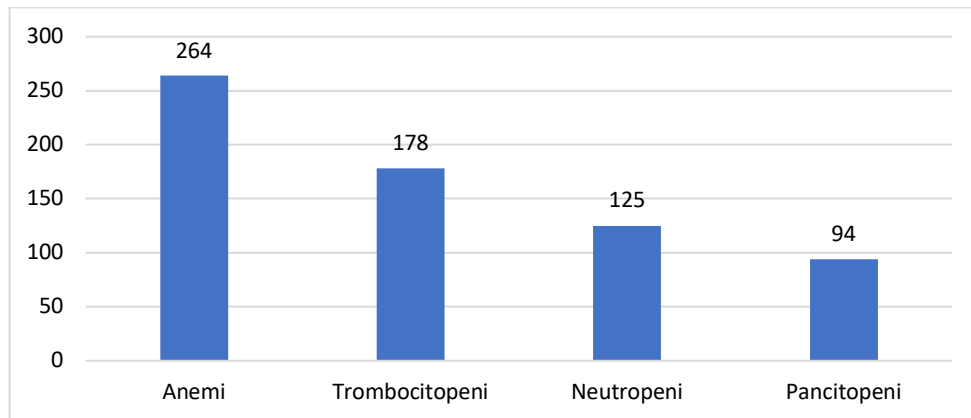
Në figure 22 vërehet se afro 90% e pacientëve paraqisnin në momentin e diagnostikimit lodhje, dobësi trupore dhe zbehje. Mbi 50% e tyre u prezantuan me temperaturë dhe 25-30% e tyre u prezantuan me anoreksi, dhimbje të kockave dhe cefale. 8% e tyre u prezantuan me lipotimi dhe afro 7% e tyre me të vjella.

**Figura 23 .** Numri i citopenive në pacientët me MDS në momentin e diagnostikimit



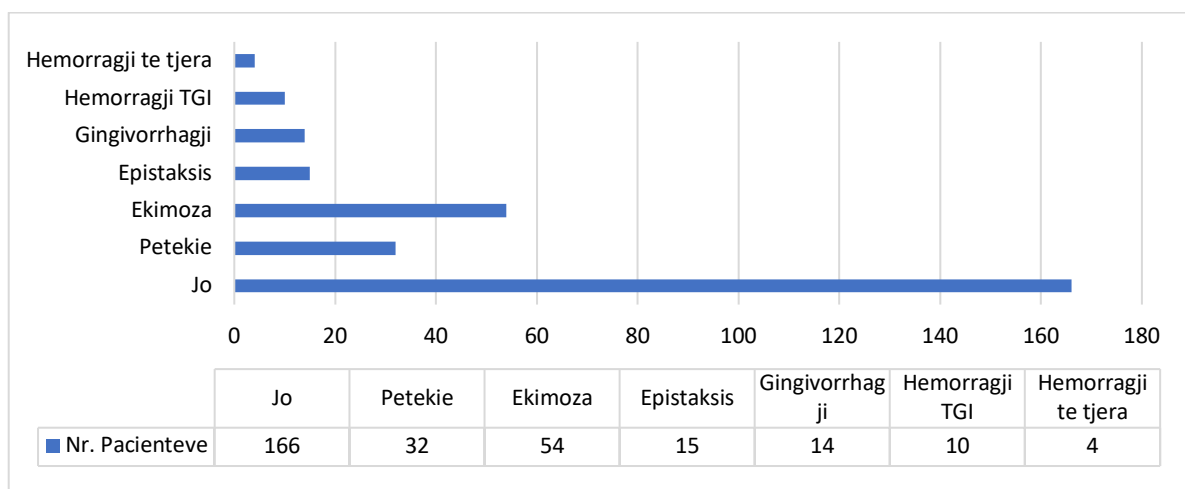
Nga figura më lart shikojmë se vetëm 2,7% (8) e pacientëve nuk kanë pasur asnjë citopeni në momentin e diagnostikimit me MDS, ndërkohë që prezantimi me një, dy apo tre citopeni në momentin e diagnostikimit ka qenë me frekuencë të njëjtë prej afro 32% respektivisht.

**Figura 24.** Lloji i citopenive në pacientët me MDS në momentin e diagnostikimit



Nga figura 24 duket qartë se 89,7% (264) e pacientëve kanë pasur aneminë si shenjë të parë të prezantimit të MDS. Pacientët që kanë pasur si shenjë të parë trombocitopeninë zënë 60,5% (178) të rasteve të diagnostikuara me MDS, duke u pasuar nga neutropenia me 125 raste (42,5%). Vetëm 31,9% (94) e pacientëve kanë prezantuar pancitopeni në momentin e diagnostikimit të tyre me MDS.

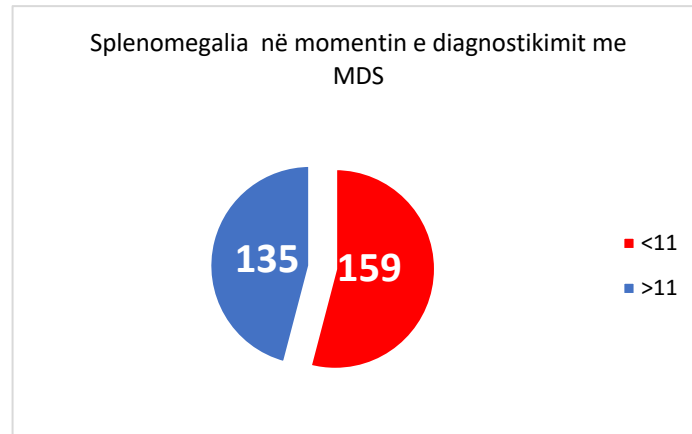
**Figura 25.** Fenomenet hemorragjike në momentin e diagnostikimit, në pacientët me MDS.



Nga grafiku i mësipërm shikojmë se më shumë se 55% e pacientëve me MDS nuk shfaqnin fenomene hemorragjike në momentin e diagnostikimit. 18% e pacientëve paraqisnin ekimoza

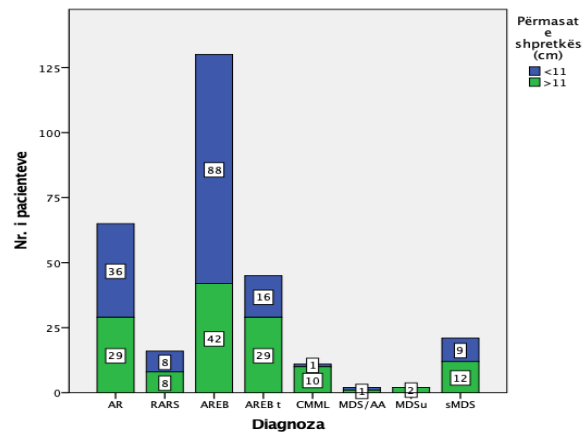
dhe 11% paraqisnin petekje në momentin e diagnostikimit. Vetëm 5% e tyre paraqisnin epistaksis dhe gingivorrhagji në momentin e diagnostikimit.

**Figura 26.** Splenomegalia në momentin e diagnostikimit në pacientët me MDS



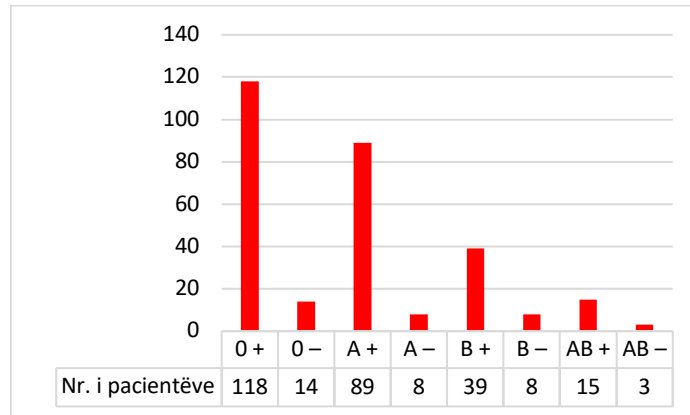
Në figurën 26 shikohet se splenomegalia u has në pothuaj 50 % të rasteve me MDS në momentin e diagnostikimit të tyre.

**Figura 27.** Splenomegalia në momentin e diagnostikimit sipas FAB të pacientëve me MDS,



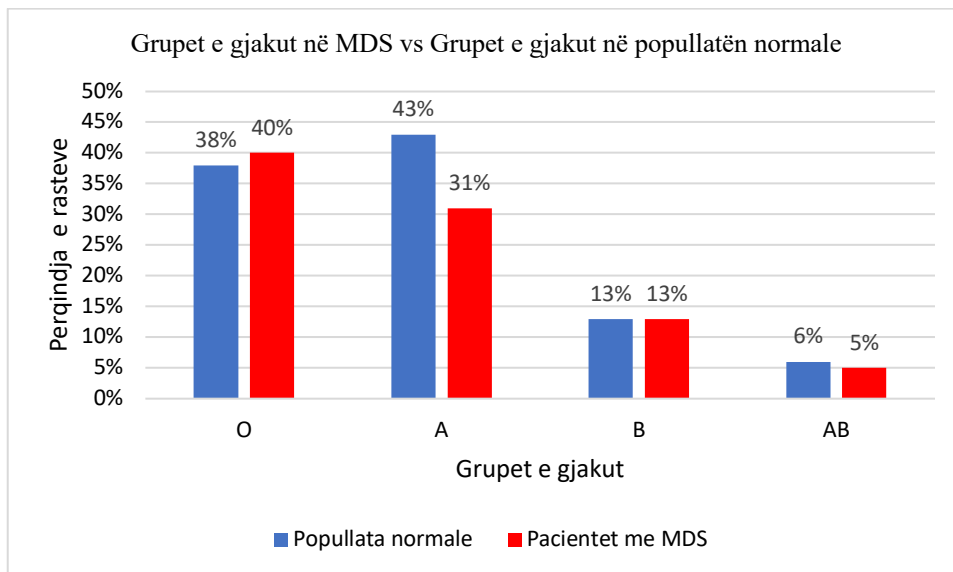
Në figurë duket qartë splenomegalia është një shenjë kryesore që haset në momentin e diagnostikimit në 90,9% të pacientëve me Leukozë MieloMonocitare Kronike dhe në 65,9% të rasteve me AREB-t. Ajo u has në afro 50% të rasteve të diagnostikuara me AR, RARS dhe AREB, dhe sMDS.

**Figura 28.** Frekuenca e grupeve të gjakut në pacientët e diagnostikuar me MDS



Në figurën 28 shikojmë se frekuencën më të madhe e ka grupi 0 pozitiv me 118 raste dhe më të voglën e zë grupi AB negativ me 3 raste në total.

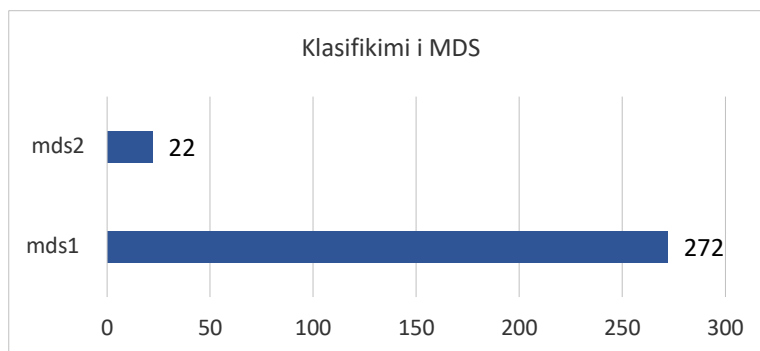
**Figura 29.** Frekuenca e grupeve të gjakut në pacientët me MDS krahasuar me frekuencën e grupeve të gjakut në popullatën normale shqipëtare.



Nga figura 29 shikojmë se personat me grupin e gjakut O janë lehtësisht më të prirur për të zhvilluar MDS krahasuar me popullatën normale (40% vs 38% respektivisht), por duket qartë se individet me grup gjaku A kanë ka një tendencë më të ulët (afro 1,38 herë më pak) krahasuar me popullatën normale për të zhvilluar MDS.



**Figura 30.** Frekuenca e rasteve të diagnostikuar me MDS, ndarë në MDS primare dhe sekondare.

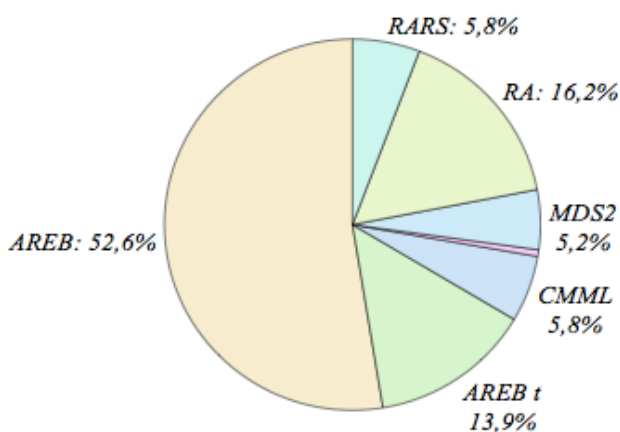


Nga të dhënat e grafikut më sipër vërehet se 92,5% (272) e pacientëve u diagnostikuan me MDS primare dhe vetëm 7,5% (22) e tyre ishin me MDS sekondare.

-----

Në pjesën retrospektive të studimit u shqyrtuan rastet me MDS të shtruar në Shërbimin e Hematologjisë që nga viti 1999 deri në vitin 2008. Dhe rezultatet janë paraqitur me poshtë, në tabelat e grafikët në vijim:

**Figura 31:** Frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS sipas Klasifikimit FAB (1999-2008)



Rastet me MDS (FAB) 1999-2008	
Nr. 173 pacientë	
Diagnoza	Nr (%)
RA	28 (16,2%)
RARS	10 (5,8%)
<b>AREB</b>	<b>91 (52,6%)</b>
AREB-t	24 (13,9%)
CMML	10 (5,8%)
MDS -u	1 (0,57%)
MDS sekondare	9 (5,2%)

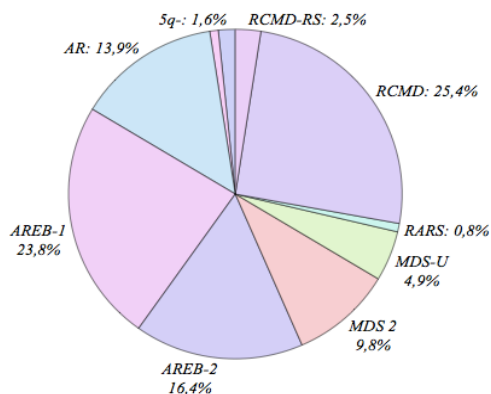
Pacientët e diagnostikuar me MDS u klasifikuan sipas klasifikimit FAB dhe incidenca e tyre lidhur me nëntipet e MDS-së sipas FAB rezultoi siç paraqitet në grafikun e dhënë në figurën

## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

8, me 52,6% (91) të pacientëve të diagnostikuar me AREB ( Anemia Refraktare me Ekces të Blasteve), 24 (13,9%) me AREB-t (Anemi Refraktare me Ekces të Blasteve në Transformim), 28 (16.2%) me RA (Anemi Refraktare), 10 (5.8%) me RARS (Anemi Refraktare me Sideroblaste unazore) 10 (5.8%) me CMML (Leukemi Mielomonocitare Kronike) dhe vetëm një rast ( 0.6%) me MDS-U (Mielodisplazi të papërcaktuar)

Në pjesën prospektive të studimit u studiuan 121 pacientë të diagnostikuar me MDS dhe në tabelën më poshtë janë të dhënat e variableve të marrë në studim.

**Figura 32.** Frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS sipas Klasifikimit WHO 2008 (2009-2013)

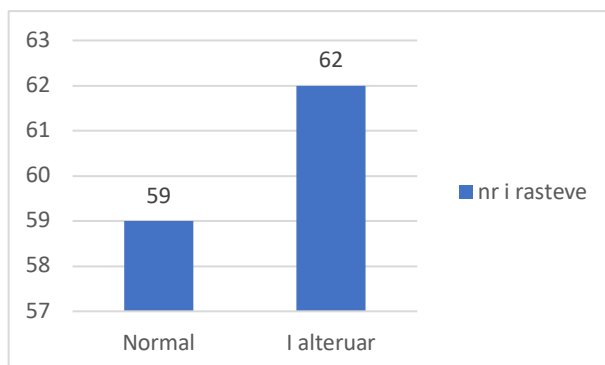


Rastet me MDS (WHO 2008) 2009-2013. (Nr. 121)	
Diagnoza	Nr (%)
RA	17 (13,9%)
RARS	1 (0,8%)
<b>RCMD</b>	<b>31 (25,4%)</b>
RCMD-RS	3 (2,5%)
AREB-1	29 (23,8%)
AREB-2	20 (16,4%)
5q-	2 (1,6)
MDS-u	7 (4,9%)
MDS sekondare	12 (9,8%)

Në figurën 32 tregohet frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS për intervalin 2009-2013 mbështetur në klasifikimin WHO 2008. Duket qartë se frekuencën më të lartë e përbëjnë pacientët e diagnostikuar me RCMD me 25.4%(31), pasuar nga AREB-1 me 23,8%(29) dhe AREB-2 me 16,4%(20). Me del 5q- u diagnostikuan vetem 1,6% (2) e pacientëve, dhe vetëm 4 pacientë paraqitën sideroblaste unazore nga keta 3 (2,5%) pacientë u

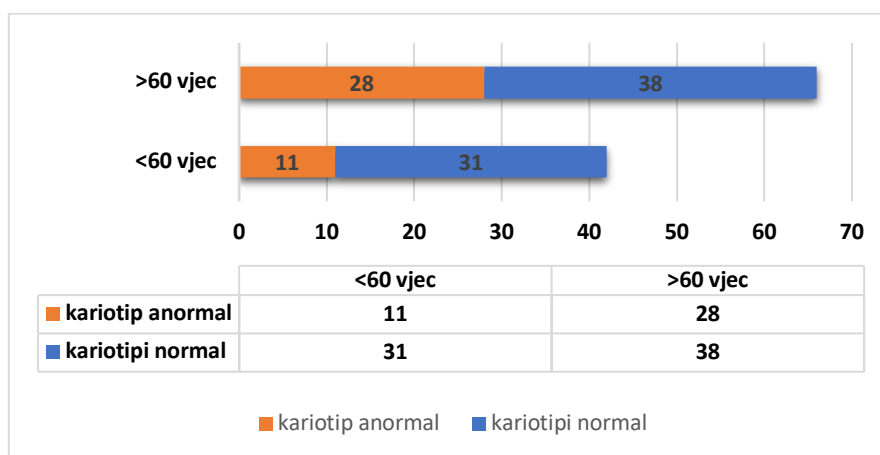
diagnostikuan me RCMD-RARS dhe 1 (0,8%) pacient me RARS. Me mielodisplazi sekondare u diagnostikuan 12 (9,8%) pacientë.

**Figura 33.** Imunofenotipi leukocitar në rastet e diagnostikuara me MDS ( 2009-2013)



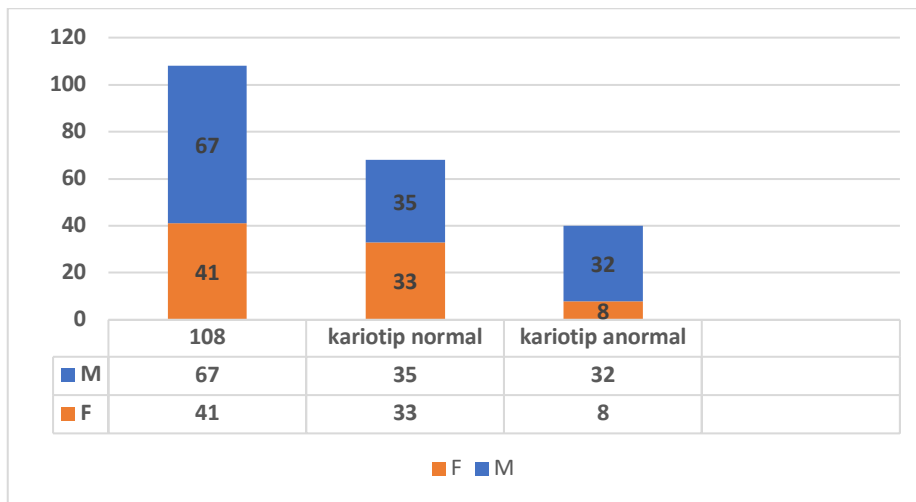
Nga grafiku më sipër shikojmë se 62 (51,2%) pacientë me MDS kishin imunofenotip leukocitar të alteruar dhe 59 (48,8%) paraqitën një imunofenotip normal.

**Figura 34.** Frekuenca e kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas kufirit moshor te pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit ( 2009 – 2013)



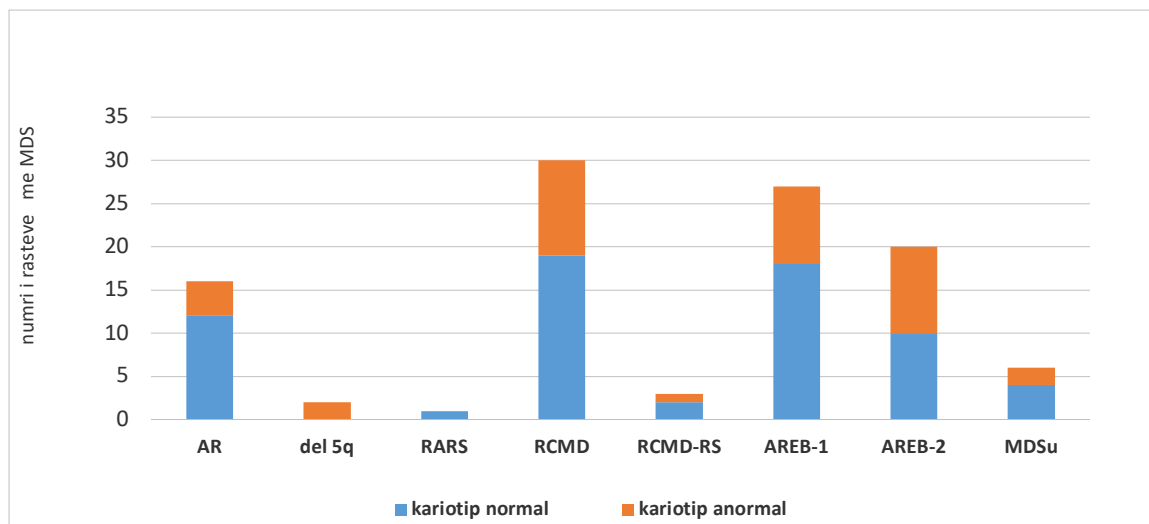
Në figurën 34 shikojmë se anomalitë e kariotipit hasen dy herë më shumë në pacientët me moshë >60 vjeç me përkatësisht 11 raste në grupmoshën <60 vjeç kundrejt 28 raste në grupmoshën > 60 vjeç.

**Figura 35.** Frekuenca e Kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas gjinisë, në pacientët e diagnostikuar me MDS ( 2009 – 2013)



Grafiku i mësipërm tregon se nga 108 (100%) pacientë që u nënshtruan kariotipit , 67 ishin meshkuj dhe vetëm 41 ishin femra. Në grafik vërehet se kariotipi anormal ishte katër herë më i shpeshtë tek meshkujt e diagnostikuar me MDS krahasuar me femrat e diagnostikuara me MDS.

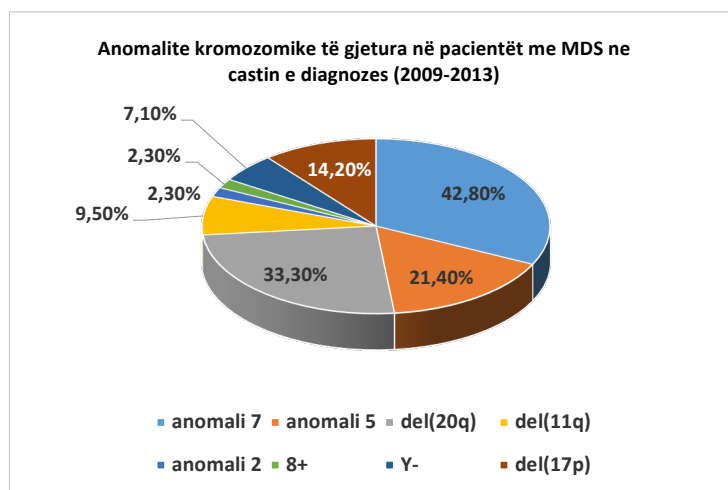
**Figura 36.** Frekuenca e kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas nëngrupeve të MDS (2009-2013)



Nëntipet e MDS	Kariotip normal	Kariotip anormal
AR	12	4
del 5q	0	2
RARS	1	0
RCMD	19	11
RCMD-RS	2	1
AREB-1	18	9
AREB-2	10	10
MDSu	4	2

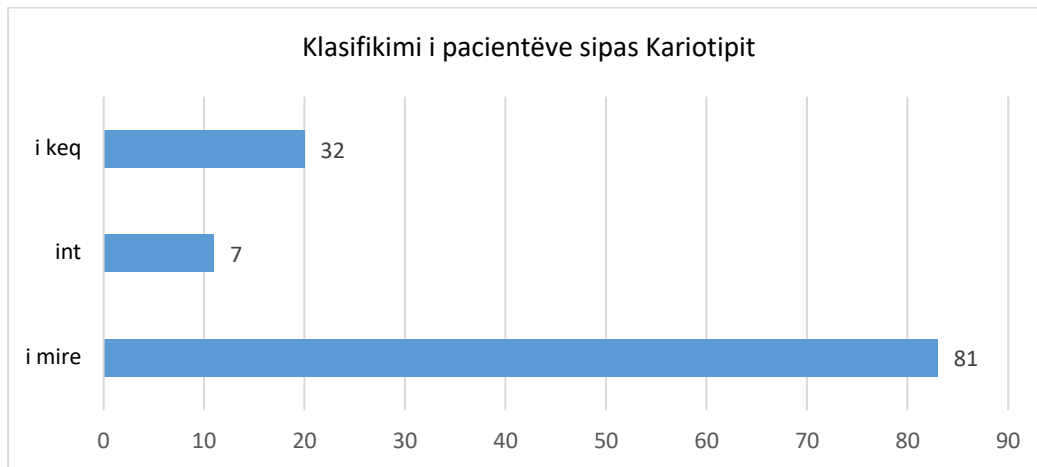
Në figurën 36 tregohet kariotipi në pacientët me MDS në momentin e diagnostikimit. U vu re se ai rezultoi normal në 66 (54,5%) pacientë dhe anormal në 39 (32,2%) pacientë. Kariotipi anormal u has më shumë në pacientët e diagnostikuar me RCMD (11) dhe në ata me AREB - 2 (10) dhe AREB-1 (9).

**Figura 37.** Incidenca e llojeve anomalive kromozomike te gjetura në pacientët me MDS



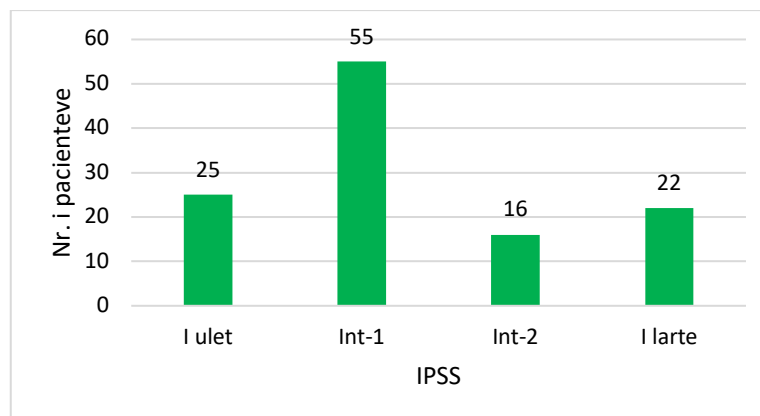
Pacientët me kariotip anormal u studiuhan lidhur me llojin e anomalive kromozomike qe paraqisnin dhe u pa se 42.8% paraqisnin anomali të kromozomit 7, 33,3% del (20q), 21,4% paraqisnin anomali të kromozomit 5. Del(11q) u has në 9,5% të pacientëve dhe trizomia 8 e Y- vetëm në 2,3% respektivisht.

**Figura 38.** Klasifikimi i pacientëve me MDS sipas kariotipit



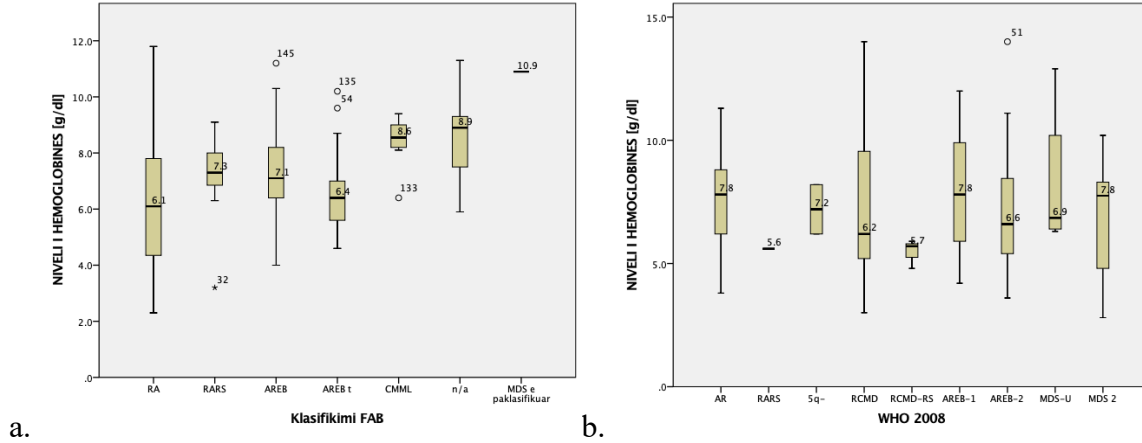
Studimi tregoi se 81 (66,9%) pacientë patën një kariotip të mirë, 32 (26,6%) paraqiten kariotip të keq dhe vetëm 7 (5,8%) prej tyre paraqitën kariotip intermediar.

**Figura 39.** Klasifikimi sipas IPSS i rasteve të diagnostikuara me MDS (2009-2013)



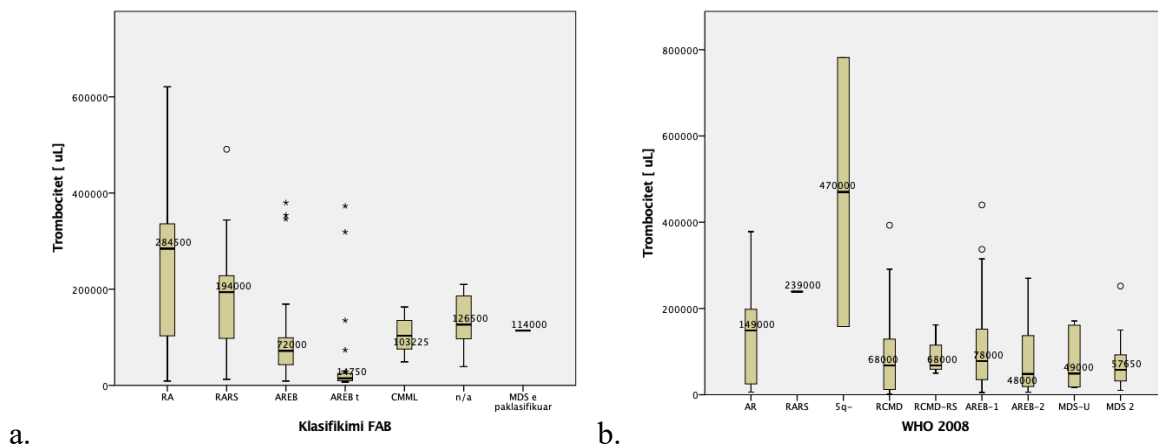
Nga grafiku më sipër duket qartë se 46,4% (55) e rasteve të diagnostikuara me MDS në periudhën 2009 – 2013 u klasifikuan si MDS me risk intermediar -1, 21,1% (25) e rasteve u klasifikuan si MDS me risk të ulët, 18,6% (22) e rasteve u klasifikuan si MDS me risk të lartë dhe 13,5% (16) u klasifikuan si MDS me risk intermediar -2.

**Figura 40.** Niveli i Hemoglobinës sipas nëngrupit të MDS. a. Hemoglobina në rastet me MDS (1999-2008), klasifikimi FAB; b. Hemoglobina në rastet me MDS (2009-2013), klasifikimi WHO 2008.



Nga grafikët e mësipërm vërehet një hemoglobinë në vlerë mesatare 6 gr/dl në AR dhe në AREB-t, një Hb te 7 gr/dl me luhajtje të vogla midis nëngrupeve RARS dhe AREB dhe me një mesatare 8,5 gr/dl në pacientët me Leukemi Mielo Monocitare Kronike dhe 8,9 gr/dl në pacientët me MDS sekondare.

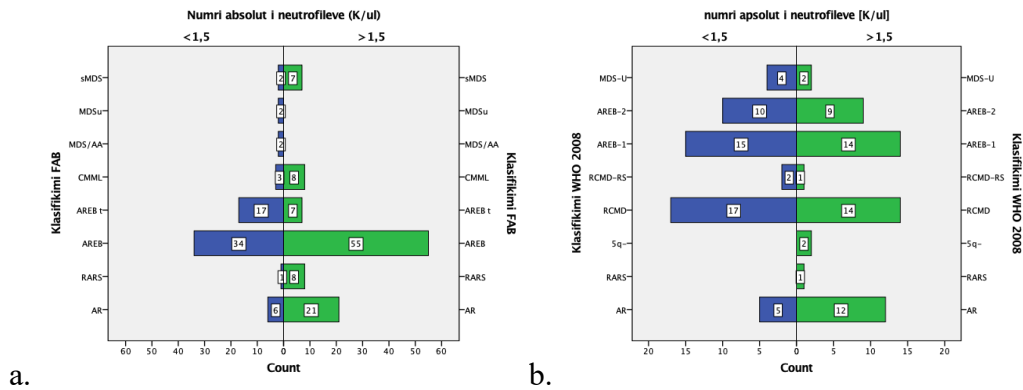
**Figura 41.** Niveli i Trombociteve sipas nëngrupeve të MDS. a. Trombocitet ne rastet me MDS (1999 – 2008) klasifikimi FAB; b. Trombocitet në rastet me MDS (2009 – 2013) klasifikimi WHO 2008.



Nga grafikët mësipër duket qartë se në pacientët me AR, RARS trombocitet janë në intervalin e normës, ndërkohë që delecioni 5q- shoqërohet me trombocitozë (470,000/mm<sup>3</sup>). Ndërkaq

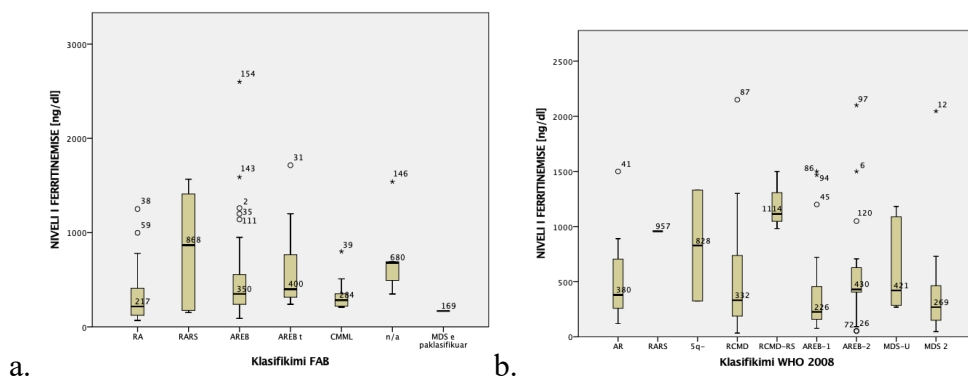
pacientët me RCMD, AREB-1 dhe AREB-2, si dhe AREB-t paraqisnin trombocitopeni të theksuar (grade 3,4)

**Figura 42.** Numri apsolut i neutrofileve sipas nëngrupeve të MDS a. numri apsolut i neutrofileve në rastet me MDS (1999-2008), klasifikimi FAB; b. numri apsolut i neutrofileve në rastet me MDS (2009 -2013), klasifikimi WHO 2008.



Nga të dhënat e paraqitura në figurat me sipër duket qartë se neutropenia haset në afro 40 % të pacientëve me MDS. Në figurën ku paraqitet numri apsolut i neutrofileve në pacientët me MDS të klasifikuara sipas FAB-it vërejmë se neutropenia është më e shprehur në pacientët e diagnostikuar me AREB dhe AREB-t me përkatësisht 34 raste dhe 17 raste. Por kjo shpërndarje ndryshon në figurën që tregon pjesën prospektive të studimit dhe ku është përdorur klasifikimi i MDS sipas WHO 2008. Në figurën 45.b shikohet se neutropenia haset në thuajse 50 % të rasteve të diagnostikuara me RCMD, AREB-1 dhe AREB-2.

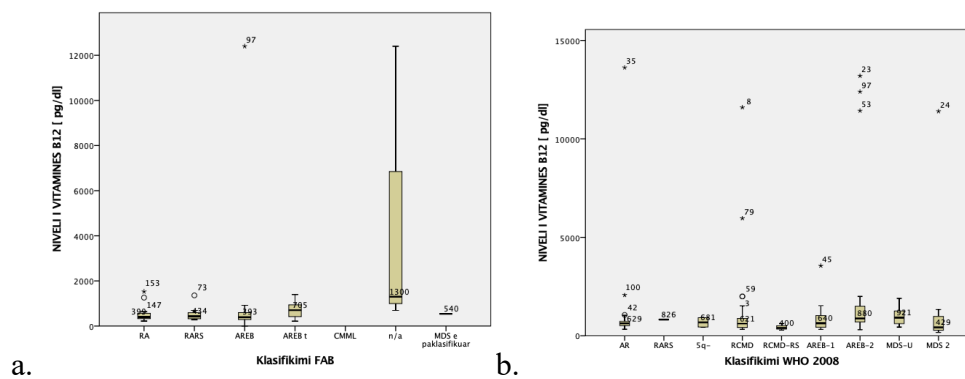
**Figura 43.** Ferritina në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. sipas klasifikimit FAB (1999- 2008); b. sipas klasifikimit WHO (2009 – 2013).





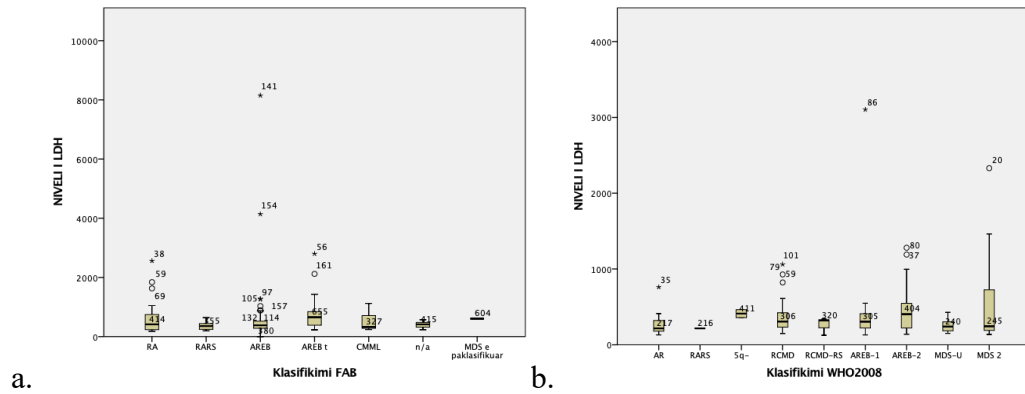
Nga grafikët më sipër shikohen vlera të larta të ferritinemisë në momentin e diagnostikimit në pacientët me MDS. Niveli mesatar i Ferritinemise është 868 ng/dl në RARS dhe 680 ng/dl në mielodisplazite sekondare në momentin e vendosjes së diagnozës. Po ashtu për pjesën prospektive vërehet një mesatare e lartë e ferritinemise në momentin e diagnostikimit me MDS por më e larta vërehet me vlerat respektivisht 1114 ng/dl në pacientët me RCMD-RS, 828 ng/ml për pacientët me del 5q-.

**Figura 44.** Vitamina B12 në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. Sipas klasifikimit FAB (1999-2008); b. Sipas klasifikimit WHO (2009-2013)



Nga grafikët e mësipërm shikojmë vlera normale deri të larta të vitaminës B12 në momentin e diagnostikimit të MDS. Vlera e Vit B12 është parë vecanërisht e lartë në momentin e diagnostikimit të MDS -ve sekondare me vlerë mesatare 1360 pg/dl dhe në AREB-2 me vlerë mesatare 880 pg/dl. Po ashtu vlera mesatare të larta mbi 600 pg/dl janë hasur edhe në nëngrupet e tjera të MDS, AR (629 pg/dl), RARS (826 pg/dl), MDS-u (921 pg/dl), etj.

**Figura 45.** LDH në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. Sipas klasifikimit FAB (1999-2008); b. sipas klasifikimit WHO 2008 (2009- 2013).



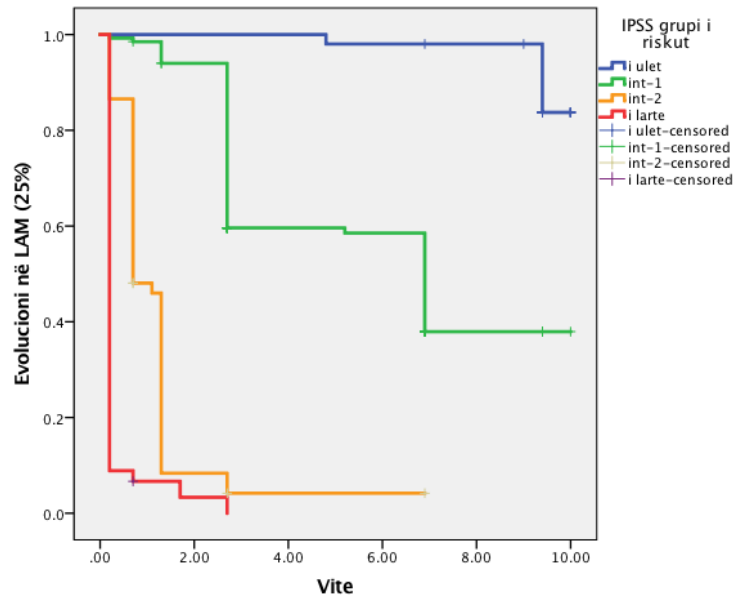
Nga grafikët e paraqitur në figurat 45.a, b shikojmë se hasen vlera të larta të LDH në MDS me risk të lartë në momentin e diagnostikimit të tyre si psh në AREB t ku mesatarja e LDH se gjetur është 655 U/L, apo në MDS e paklasifikuar ku vlera mesatare e LDH në momentin e diagnozës së saj është 604 U/dl. Ndërkohë që vlerat mesatare të LDH në fazën prospektive të studimit në momentin e diagnostikimit të MDS nuk u gjetën kaq të larta por me një vlerë mesatare që varionte nga 411 U/L në del5q- e 404 U/L në AREB-2.

### 3.2. Mbijetesha dhe risku i transformimit të pacientëve me MDS në LAM si dhe korelacioni i tyre me variablet e marra në studim (objektivat sekondare).

Kurbat e mbijetesës Kaplan Meier u realizuan në popullatën e studiuar në prospektivë duke u bazuar në klasifikimin e grupit të riskut sipas IPSS

**Figura 46.** Koha e transformimit (vite) në LAM (Kaplan Meier) e pacientëve me MDS klasifikuar sipas IPSS

## Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë



IPSS	Total N	Transformuar në LAM
e ulët	25	1
int-1	55	46
int-2	16	16
i lartë	21	21
Total	117	84

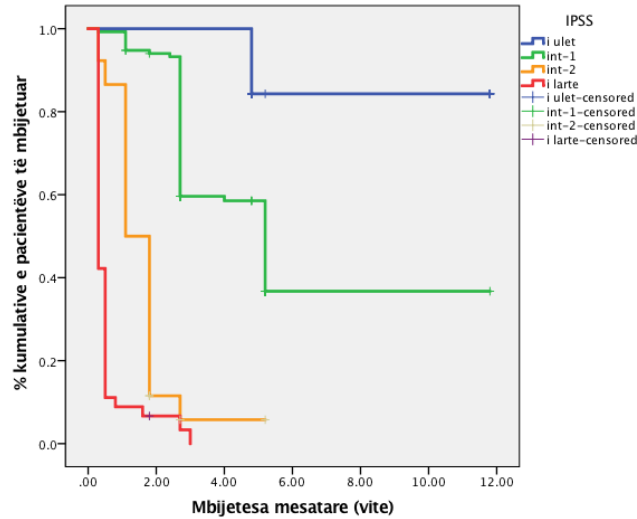
### Mesataret dhe Mediana për kohën e mbijetesës

IPSS	Mesatarja <sup>a</sup>				Mediana			
	Vlerësuar	Std. Error	95% intervali i besimit		Vlerësuar	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri poshtëm	i Kufiri i sipërm			Kufiri poshtëm	i Kufiri i sipërm
e ulët	9.400	.000	9.400	9.400	.	.	.	.
int-1	4.804	.284	4.248	5.360	5.200	.	.	.
int-2	1.150	.067	1.019	1.281	1.300	.000	.	.
i lartë	.295	.074	.150	.441	.200	.	.	.
total	4.646	.338	3.984	5.308	2.700	.672	1.384	4.016

a. vlerësimi është limituar në kohën më të gjatë të mbijetesës nëse është censuruar

Duket qartë se pacientët me IPSS int-2 dhe të lartë transformohen shumë më shpejt në LAM krahasuar me pacientët me IPSS Int-1 dhe të ulët (fig.46). Pacientët IPSS Int-2 dhe të lartë transformohen në LAM respektivisht brenda 1,1 viti (95%CI 1,019 deri 1,381) dhe 0,2 vitesh (95%CI 0,150 deri 0,441).  $P < 0,001$ .

**Figura 47.** Kurba Kaplan Meier e Mbijetesës mesatare të përgjithshme (vite) të MDS sipas IPSS (2009-2013)



**Përmbledhja e rasteve te studiuara**

IPSS	Nr total	Vdekur
e ulët	25	1
int-1	55	46
int-2	16	16
i lartë	21	21
Total	117	84

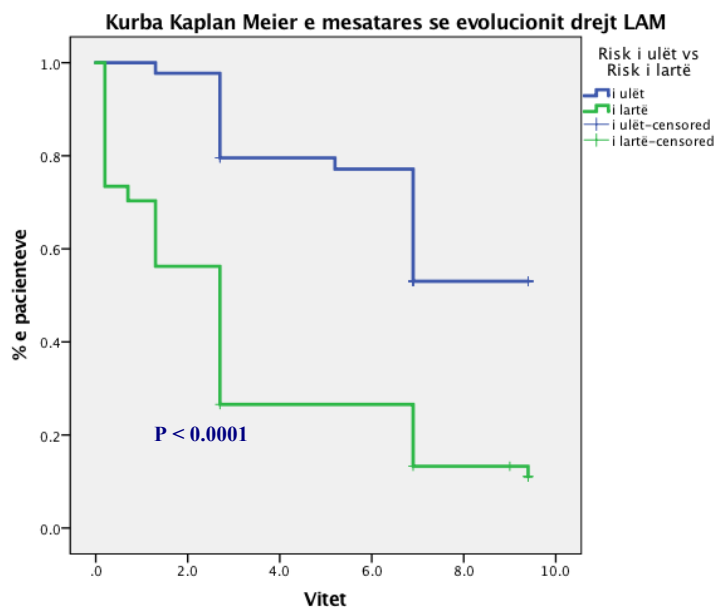
**Mesataret dhe Mediana për kohën e mbijetesës**

IPSS	Mesatarja <sup>a</sup>				Mediana			
	Vlerësuar	Std. Error	95% interval i besimit		Vlerësuar	Std. Error	95% intervali I besimit	
			Kufiri poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri poshtëm	Kufiri i sipërm
e ulët	11.520	.274	10.982	12.058	.	.	.	.
int-1	3.943	.170	3.610	4.275	4.000	.221	3.568	4.432
int-2	1.275	.078	1.122	1.428	1.100	.	.	.
i lartë	.619	.134	.357	.882	.500	.029	.443	.557
Total	4.448	.390	3.684	5.212	2.700	.307	2.099	3.301

a. Vlerësimi është i kufizuar deri në kohën e mbijetesës më të gjatë nëse është i censuruar

Studimi ynë tregoi se mbijetesa e përgjithshme e pacientëve me MDS mbështetur në IPSS ishte 4,4 vite (95% CI nga 3,684 deri 5,212). Kurba Kaplan Meier e mbijetesës në vite sipas grupeve të riskut tregoi (fig. 47) se jetëgjatësia ndyshonte në mënyrë domethënëse nga njëri grup tek tjetri me një mesatare prej 11,5 vitesh për IPSS risk i ulët (N=25), në 3,9 vite për IPSS risk Int-1 (N=55), për të kaluar në 1,2 vite per IPSS risk Int-2(N=16), dhe 0,6 vite per IPSS me risk të lartë (N=21)

**Figura 48:** Koha e evolucionit në LAM (Kurba Kaplan-Meier) e pacientëve me MDS të klasifikuar sipas grupit të riskut në MDS me risk të ulët dhe në MDS me risk të lartë.



**Përmbledhja e rasteve të studiuara**

Risk i ulët/ i lartë	Total N	LAM	Censuruar	
			N	Përqind
Risk i ulët/ int-1	44	20	24	54.5%
Risk i lartë / int 2	64	56	8	12.5%
Total	108	76	32	29.6%

**Mesataret dhe Mediana per kohën e Mbijetesës**

Risk i ulët/ i lartë	Vlerësuar	Mesatarja <sup>a</sup>				Mediana			
		Std. Error	95% Intervali i besimit		Vlerësuar	Std. Error	95% Intervali i besimit		
			Kufiri poshtëm	Kufiri sipërm			Kufiri poshtëm	Kufiri sipërm	
Risk i ulët/ int-1	7.294	.405	6.499	8.088	.	.	.	.	

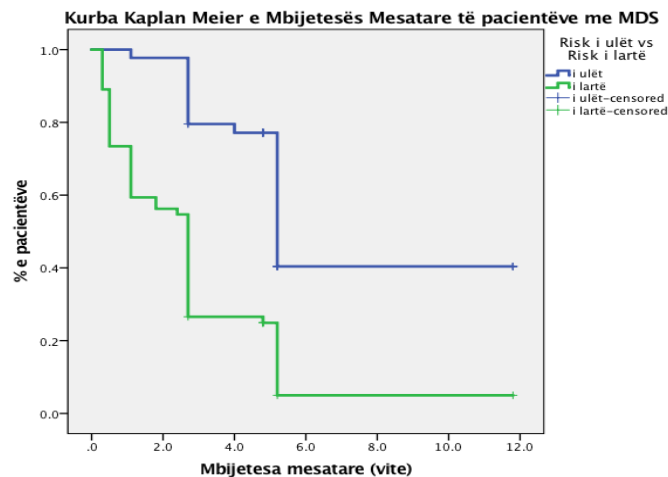
## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

Risk i larte / int 2	3.224	.401	2.438	4.011	2.700	.260	2.190	3.210
Total	4.882	.348	4.199	5.626	2.565	.617	2.492	3.908

a. Vleresimi eshte i kufizuar deri ne kohen e mbijeteses me te gjate nese eshte i censuruar.

Pacientët me MDS u klasifikuan në dy grupe madhore sipas IPSS, në grupin me risk të ulët (i ulët/ int-1) dhe në grupin me risk të lartë (int-2/ I lartë) dhe u analizua dhe krahasua evolucioni në LAM midis këtyre grupeve. Në figurën 14 tregohet qartë se koha e evolucionit drejt LAM ndyshon në mënyre sinjifikative midis dy grupeve ( $p < 0,0001$ ) dhe shikohet se thuajse të gjithë pacientët me MDS me risk të lartë ( $N=56/64$ ) janë transformuar në LAM brenda 2,8 viteve, ndërkohë që kjo kohë u pa se ishte 7,29 vite në pacientët me MDS me risk të ulët.

**Figura 49.** Mbijetesa e përgjithshme në vite (Kurba Kaplan Meier) në pacientët me MDS me risk të ulët/int-1 krahasuar me pacientët me MDS me risk Int-2/të lartë



### Përmbledhja e rasteve të studiuara

Risk i ulët/ i lartë	Total N	Vdekur	Censuruar	
			N	Perqind
Risk i ulët/ int-1	44	20	24	54.5%
Risk i lartë / int 2	64	56	8	12.5%
Total	121	121	32	29.6%

### Mesataret dhe Mediana për kohen e mbijetesës

Risku	Mesatarja <sup>a</sup>			Mediana		
	Vlerësuar	Std. Error	95% Intervali i besimit	Vlerësuar	Std.	95% Intervali i besimit

## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm		Error	Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
Risk i ulët/ int-1	7.290	.674	5.969	8.611	5.200	.295	4.621	5.779
Risk i lartë / int 2	2.822	.359	2.119	3.525	2.700	.167	2.372	3.025
Total	4.639	.409	3.837	5.441	2.700	.255	2.201	3.199

a. Vlerësimi është i kufizuar deri në kohën e mbijetesës më të gjatë nëse është u censuruar

Pacientët me MDS u klasifikuan në dy grupe madhore sipas IPSS, në grupin me risk të ulët (i ulët/ int-1) dhe në grupin me risk të lartë (int-2/ i lartë) dhe u analizua dhe krahasua mbijetesat midis këtyre grupeve.

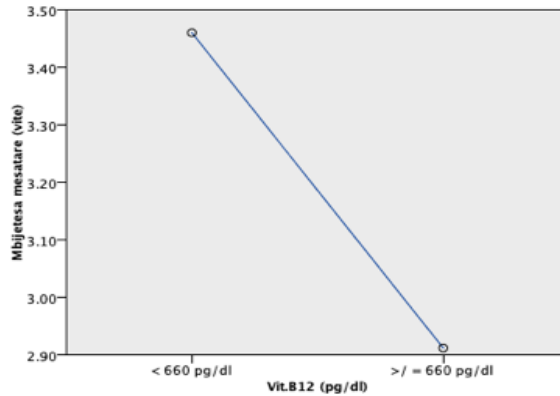
Mbijetesat e përgjithshme rezultoi 4,6 vite (95%CI 3.837 deri 5.441). Grafiku (fig.49) tregon qartë se pacientët e diagnostikuar me MDS me risk të ulët (N=44) jetojnë me gjatë (7,2 vjet) krahasuar me ata të diagnostikuar me MDS me risk të lartë (N=64), (2,8 vjet).

**Tabela 8:** Korelacioni midis variableve dhe IPSS.

Variabli i varur	IPSS					
Variabli i varur	koeficienti	Std. Error	t	P	r <sub>partial</sub>	r <sub>semipartial</sub>
Duhani	-0.1589	0.4639	-0.343	0.7328	-0.03713	0.03440
Sëmundjet Shoqëruese	-0.1063	0.1096	-0.970	0.3346	-0.1047	0.09745
Lëndet toksike	0.1640	0.2560	0.641	0.5234	0.06933	0.06434
Vitamina B12	0.0001051	0.00004275	2.458	0.0160	0.2576	0.2468
LDH	0.0005224	0.0002996	1.744	0.0848	0.1858	0.1751
Ferritinemia	-0.0001504	0.0002561	-0.587	0.5585	-0.06359	0.05899
Kufiri moshor	0.06183	0.2418	0.256	0.7988	0.02773	0.02568
Alkooli	0.2631	0.4590	0.573	0.5681	0.06205	0.05756

Tabela më sipër tregon se vetëm niveli i Vitaminës B12 në momentin e diagnostikimit ka korelacion sinjifikativ me IPSS.  $P = 0,016$  ( $p < 0,05$ ), ndërkohë që variabli të tjera të marra në studim nuk treguan asnjë korelacion sinjifikativ me variablin e varur IPSS. Kjo tregon se nuk janë faktorë prognostike të pavarur.

**Figura 50.** Mbijetesat mesatare (vite) e pacientëve me MDS mbështetur në nivelin e Vit B12 në momentin e diagnostikimit



Në Figurën 39 duket qartë se vlerat e Vitaminës B12 mbi apo të barabarta me kufirin maksimal të normës ( $\geq 660$  pg/dl) kanë një vlerë parashikuese të dobët por të pranishme të mbijetesës me  $P=0,01$ .

**Tabela 9.** Roli parashikues i duhanit, alkoolit, lëndëve toksike, ferritinemisë, vitaminës B12 dhe LDH, në mbijetesën e përgjithshme OS (muaj)

Regresioni ANOVA					
Variabli i varur: Mbijetesë e përgjithshme mesatare (vite)					
Variabli i pavarur (Parashikuesit)	Shuma e katrorëve	df	Mesatarja e katrorëve	F	Sinjifikanca ( $P<0,001$ )
Duhani	33.85	1	33.85	2.3	0.093
Alkooli	74.32	1	74.32	4.1	0.044
Lendet toksike	4.2	1	4.2	0.22	0.634
Ferritinemia	41.06	1	41.06	29.75	0.093
LDH	37.63	1	37.63	2.05	0.156

Nga të dhënat e tabelës 10 shikojmë se asnjëri nga variabellet e studiuar nuk ka rol parashikues në mbijetesën e përgjithshme në pacientët me MDS.

**Figura 51.** Roli i Kariotipit në momentin e diagnozës në pacientët me MDS në mbijetesën mesatare (vite)



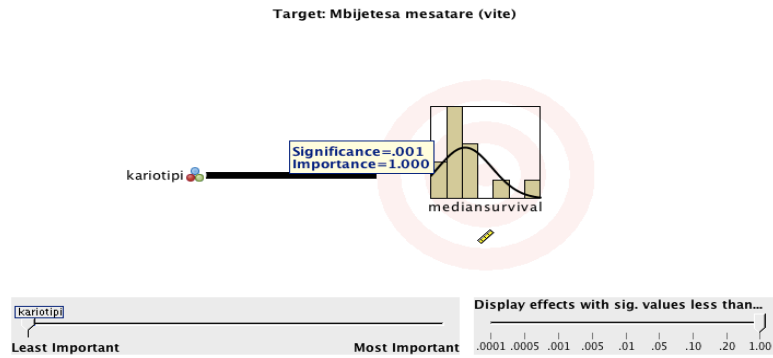
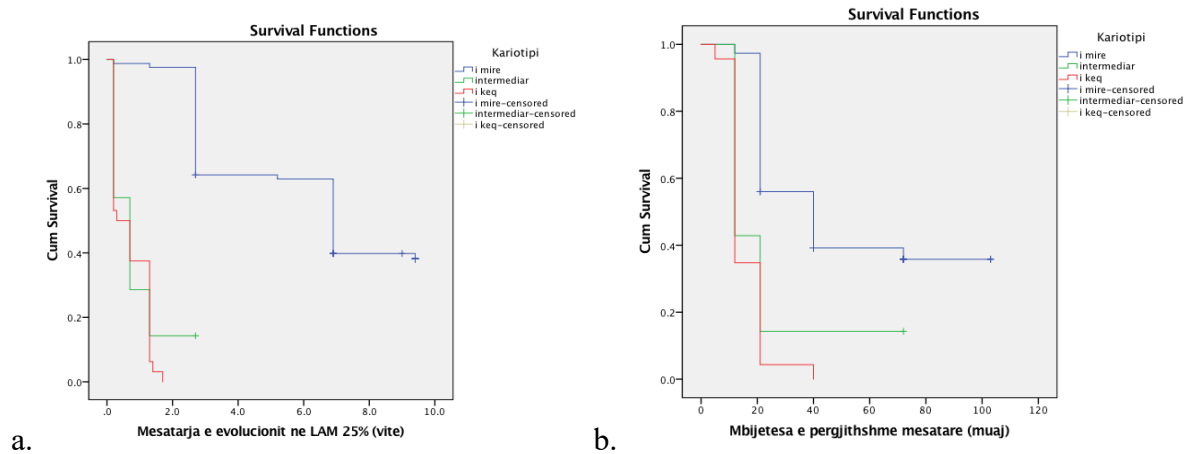


Figura 51 tregon rolin e kariotipit në momentin e diagnozës së pacientëve me MDS dhe mbijetesës së përgjithshme të tyre. Tregohet qartë se kariotipi është një faktor shumë i rëndësishëm prognostik ( $P < 0,001$ ) në mbijetesën e përgjithshme të pacientëve me MDS.

**Figura 52.** Kurbat e Mbijetesës (Kaplan-Meier) e pacientëve me MDS bazuar në kariotipin në çastin e diagnozës.

a. Koha e transformimit në LAM. b. Mbijetesa e përgjithshme OS (muaj)  $P < 0.0001$



**Përmbledhja e rasteve të studiuara**

Kariotipi	Total N	N i ngjarjeve	Censuruar	
			N	Perqind
i mirë	81	49	32	39.5%
intermediar	7	6	1	14.3%
i keq	32	32	0	0.0%

**a. Mesataret dhe mediana për kohën e evolucionit ne LAM**

Kariotipi	Mesatare <sup>a</sup>				Mediana			
	Vlerësim	Std. Error	95% intervali i besimit		Vlerësim	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
i mirë	6.321	.338	5.659	6.983	6.900	.405	6.106	7.694
intermediar	.857	.317	.235	1.479	.700	.299	.114	1.286
i keq	.694	.095	.507	.880	.300	.	.	.
Total	4.550	.334	3.895	5.204	2.700	.201	2.305	3.095

**b. Mesataret dhe mediana për kohën e mbijetesës**

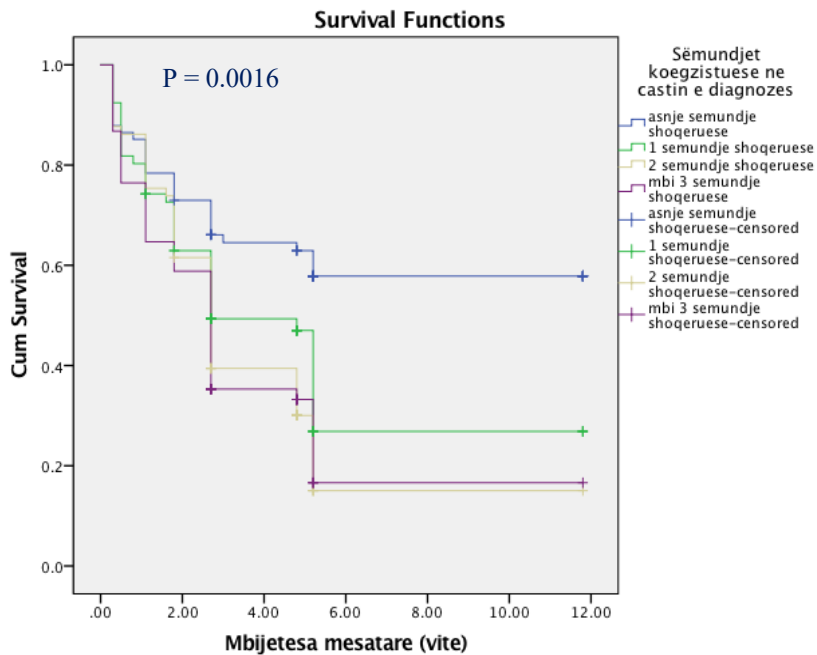
Kariotipi	Mesatare <sup>a</sup>				Mediana			
	Vlerësim	Std. Error	95% intervali i besimit		Vlerësim	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
i mirë	55.039	4.365	46.484	63.595	40.000	6.454	27.351	52.649
intermediar	23.143	7.684	8.083	38.203	12.000	.	.	.
i keq	15.652	1.470	12.771	18.533	12.000	1.142	9.762	14.238
Total	44.576	3.620	37.481	51.672	21.000	1.138	18.770	23.230

a. Vlerësimi është i kufizuar deri në kohën e mbijetesës me të gjatë nëse është i censuruar.

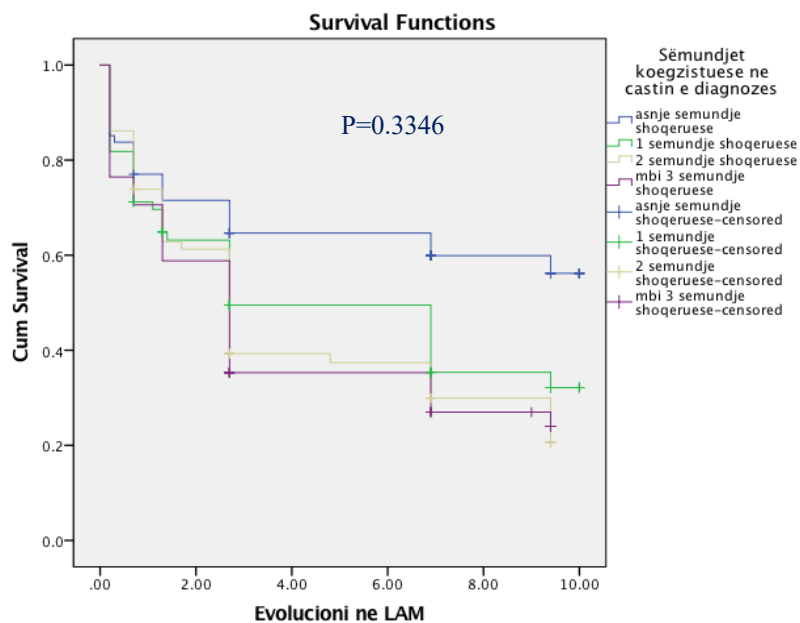
Kurbat e Kaplan Meier (fig 52. a; b) tregojnë se kariotipi në çastin e diagnostikimit është një faktor prognostik i pavarur në mbijetesën e përgjithshme (muaj) dhe në kohën e evolucionit në LAM.  $P < 0.001$ . Koha e evolucionit drejt LAM është më e shkurtër 0.857 vite për pacientët me MDS me kariotip (N=7) Intermediar dhe 0.694 për pacientët (N=32) e diagnostikuar me Kariotip të keq krahasuar me ata që kanë kariotip të mirë (N=81) e cila rezultoi 6,3 vjet.

**Figura 53.** Kurbat e Mbijetesës Mesatare (Kaplan-Meier) të pacientëve me MDS bazuar në Sëmundjet bashkëshoqëruese në çastin e diagnozës. a. Mbijetesë mesatare (vite) b. Koha e transformimit në LAM

# Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë



a.



b.

## a. Përmbledhja e rasteve te studiuar

Sëmundjet koegzistuese	Total N	N i ngjarjeve	Censuar	
			N	Perqind
asnjë	74	30	44	59.5%
1	66	39	27	40.9%
2	65	48	17	26.2%
≥ 3	68	49	19	27.9%
Total	273	166	107	39.2%

## Mesataret dhe mediana për kohën e mbijetesës

## Studim Klinik – Biologjik mbi Mielodisplazinë

Sëmundjet koegzistuese	Vleresim	Mesatare <sup>a</sup>			Mediana			
		Std. Error	95% intervali i besimit		Vleresim	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
0	7.625	.592	6.464	8.785	.	.	.	.
1	5.050	.631	3.812	6.288	2.700	.599	1.526	3.874
2	4.011	.530	2.972	5.051	2.700	.249	2.212	3.188
≥ 3	3.885	.566	2.775	4.995	2.700	.222	2.266	3.134
Total	5.388	.305	4.790	5.985	2.700	.444	1.829	3.571

a. vlerësimi është i kufizuar te koha më e gjatë e mbijetesës nëse është e censuruar

### b. Përmbledhja e rasteve të studiuara për transformimin në LAM

Sëmundjet koegzistuese	Total N	N i ngjarjeve	Censuruar	
			N	Përqind
0	74	30	44	59.5%
1	66	39	27	40.9%
2	65	48	17	26.2%
≥ 3	68	49	19	27.9%
Total	273	166	107	39.2%

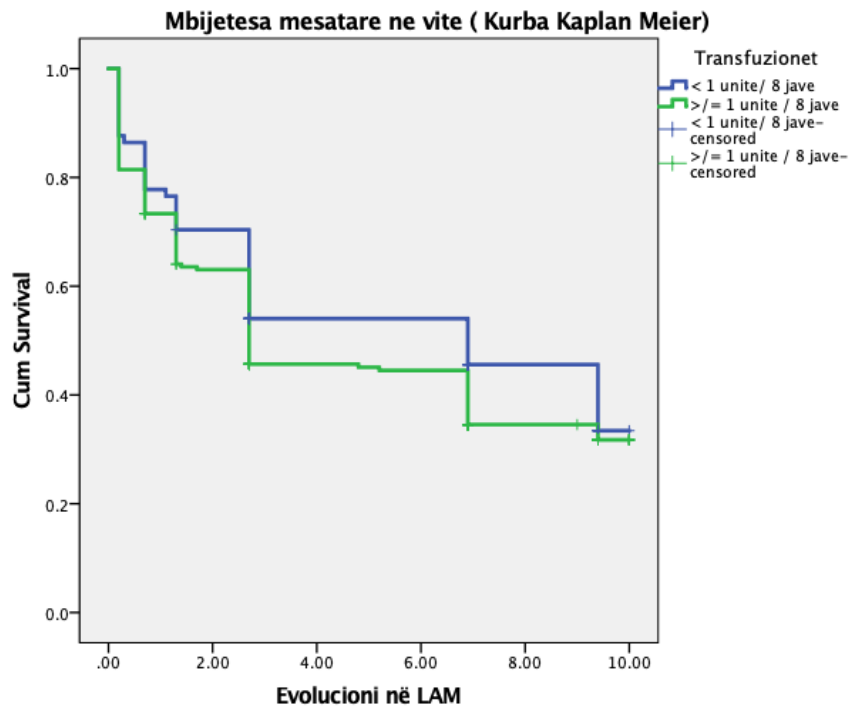
### b. Mesataret dhe Mediana për kohën e transformimit në LAM

Sëmundjet koegzistuese	Vlerësuar	Mesataret <sup>a</sup>			Mediana			
		Std. Error	95% intervali i besimit		Vlerësuar	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm
0	6.634	.501	5.652	7.616	.	.	.	.
1	5.076	.528	4.041	6.112	2.700	1.257	.237	5.163
2	4.297	.472	3.371	5.222	2.700	.278	2.156	3.244
≥ 3	3.987	.459	3.087	4.886	2.700	.345	2.024	3.376
Total	5.108	.258	4.603	5.613	2.700	.638	1.450	3.950

a. Vlerësimi është i kufizuar në kohën më të madhe të mbijetesës nëse është i censuruar

Studimi ynë tregoi se pjesa më e madhe e pacientëve të diagnostikuar me MDS kanë një apo me shumë patologji të tjera konkomitante. Të dhënat (figura 53 a.b) tregojnë se prania apo jo e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit me MDS është faktor prognostik i pavarur me  $P = 0,0016$  në mbijetesën mesatare (vite) të pacientëve me MDS, por u pa se nuk kishte kurrfarë ndikimi në evolucionin e këtyre pacientëve në LAM ( $P=0.3346$ ).

**Figura 54.** Koha e transformimit në LAM mbështetur në numrin e transfuzioneve të marra



**Përmbledhja e rasteve të studiuara**

Nevoja për transfuzion	Total N	N i ngjarjeve	Censuar	
			N	Përqind
< 1 unite/ 8 jave	81	46	35	43.2%
>= 1 unite / 8 jave	210	134	76	36.2%
Total	291	180	111	38.1%

**Mesatarja dhe Mediana për kohën e mbijetesës**

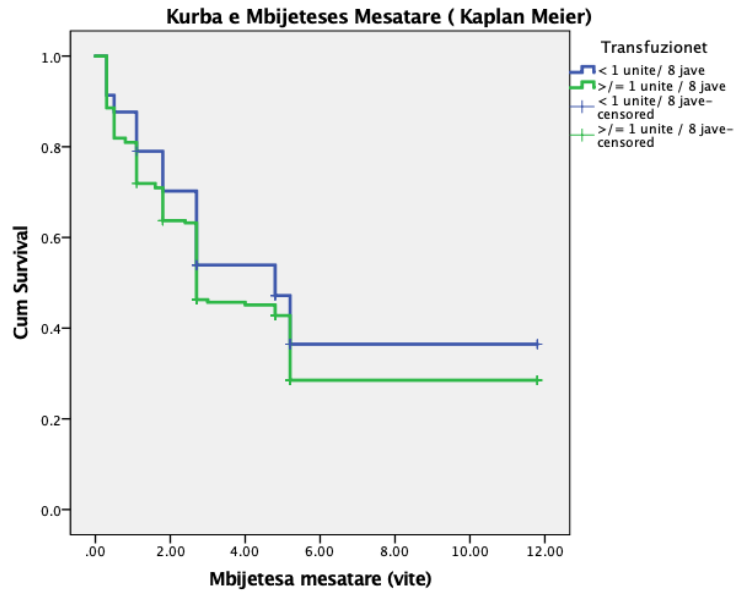
Nevoja për transfuzion	Vlerësuar	Std. Error	Mesatarja <sup>a</sup>		Vlerësuar r	Std. Error	Mediana	
			95% Intervali i besimit				95% Intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i sipërm	Kufiri i poshtëm
< 1 unite/ 8 javë	5.693	.465	4.781	6.604	6.900	1.280	4.392	9.408
>= 1 unite / 8 javë	4.883	.288	4.318	5.448	2.700	.657	1.412	3.988
Total	5.109	.246	4.627	5.591	2.700	.559	1.605	3.795

a. Vlerësimi është i kufizuar në kohën më të gjatë nëse është censuar .

Në figurën 54 vërehet se sasia e hemotransfuzioneve të marra nuk ndikon në kohën e evolucionit në LAM të pacientëve të diagnostikuar me MDS.

**Figura 55.** Kurba e Mbijetesës mesatare (vite) Kaplan Meier e pacientëve me MDS mbështetur në numrin e transfuzioneve të marra

# Studim Klinik - Biologjik mbi Mielodisplazinë



## Përmbledhja e rasteve të studiuara

Nevoja për transfuzion	Total N	N i ngjarjeve	Censuar	
			N	Perqind
< 1 U / 8 jave	81	46	35	43.2%
>= 1 U / 8 jave	210	134	76	36.2%
Total	291	180	111	38.1%

## Mesatarja dhe Mediana për kohën e mbijetesës

Nevoja për transfuzion	Mesatarja <sup>a</sup>				Mediana			
	Vlerësuar	Std. Error	95% intervali i besimit		Vlerësuar	Std. Error	95% intervali i besimit	
			Kufiri i poshtëm	Kufiri i sipërm			Kufiri i sipërm	Kufiri i poshtëm
< 1 U / 8 jave	5.922	.558	4.828	7.015	4.800	.584	3.655	5.945
>= 1 U / 8 jave	5.048	.338	4.385	5.712	2.700	.409	1.898	3.502
Total	5.296	.291	4.726	5.865	2.700	.337	2.040	3.360

a. Vlerësimi është i kufizuar në kohën më të gjatë nëse është censuruar.

Nga të dhënat e figurës 55 shikojmë se sasia e transfuzioneve nuk ndikon në jetëgjatësinë e pacientëve me MDS. Mbijetesa mesatare për pacientët me MDS që kanë marrë më pak se 1 unite çdo 8 jave është thajse e barabartë me atë të pacientëve që kanë marrë mbi një unite çdo 8 javë me një shtim të jetëgjatësisë tek këta të fundit me vetëm 0,9 vjet.

## KAPITULLI IV

### 4. DISKUTIM

Sindromet mielodisplazike janë një grup heterogjen sëmundjesh malinje të qelizave staminale hematopoitike të karakterizuara nga prodhimi jo efikas dhe displazik i elementeve të gjakut si dhe nga një risk variabël për t'u transformuar në leukemi akute mieloblastike <sup>(1,2)</sup>. Këto patologji mund të shfaqen “de novo” ose mund të vijnë pas ekspozimit ndaj një terapie potenciale mutagjenike (radioterapi, kimioterapi). Pacientët me MDS mund të kenë një prodhim të ulët të eritrociteve, granulociteve e trombociteve, që për më tepër paraqesin edhe defekte funksionale. Kjo sjell që këta pacientë të përjetojnë një sërë pasojash sistemike si psh, anemi, hemorragji dhe një risk shumë të lartë për infeksione.

Studimi ynë analizon, për herë të parë në vendin tonë, incidencën, incidencën e lidhur me moshën, gjininë, shpërndarjen demografike, manifestimet klinike të e kësaj patologjie, si dhe mbijetesën e dhe faktorët që ndikojnë në jetëgjatësi të Sindromave Mielodisplazike. Janë realizuar shumë studime në botë lidhur me këtë grup patologjish por asnjëherë nuk është realizuar një studim mbi këtë nozologji në Shqipëri. Meqënëse të gjithë të sëmurët që diagnostikohen me këtë patologji shtrohen vetëm në QSUT “Nënë Tereza” dhe meqënëse vijnë nga e gjithë Shqipëria, ne mendojmë se të dhënat e studimit tone janë gjithëpërfshirës për të gjithë popullatën shqipëtare, pa harruar të përmendim faktin se Sherbimi i Hematologjisë në QSUT është qendra e referencës për të gjithë të sëmurët hematologjikë. Studimi ynë ka shumë kufizime. Së pari, MDS para së gjithash është një patologji shumëherë e keqadresuar dhe format e lehta nuk paraqiten te hematologu në kohën e duhur, e po ashtu, nuk i nënshtrohen egzaminimit të palces kockore dhe atij gjenetik. Po ashtu është e nëndiagnostikuar MDS sekondare nga radioterapitë dhe kimioterapitë, dhe shumë herë janë klasifikuar si MDS edhe ndryshimet displazike në palcën kockore sekondare nga deficitet vitaminike apo nga inflamacioni akut dhe sëmundjet infektive në aktivitet.

Studimi ka një shtrirje 15 vjecare (1999 – 2013) dhe është obsevues i realizuar në dy faza: a. faza retrospective e mbështetur në të dhënat statistikore të marra nga Sherbimi i Hematologjisë dhe nga Departamenti i Statistikes QSUT “Nënë Tereza” për vitet 1999 -2008 dhe b. faza prospektive për vitet 2009 – 2013 për të gjithë rastet e diagnostikuar me MDS në Sherbimin e Hematologjisë.

Ndjekja e pacientëve u realizua deri në janar 2016 dhe rastet realizuan kontrolle cdo tre muaj.

Gjatë studimit retrospektiv kërkimi u realizua me kujdes duke u mbeshtetur në nomenklaturën e Sindromit Mielodisplazik dhe u vu re se pacientët ishin regjistruar me nomenklatura të ndryshme dhe jo sipas ICD 9. Në këtë mënyrë u kontrolluan të gjithë regjistrat e hyrje-daljeve të pacientëve në Shërbimin tonë dhe u nxorrën me saktësi emrat e pacientëve si dhe diagnozat e më pas u kontrolluan kartelat në Departamentin e Statistikës QSUT. U vu re se pacientët ishin regjistruar me nomenklatura të ndryshme të ICD 9-ës dhe më së shumti ishin regjistruar si “Anemi të papërcaktuara” (ICD 9 280-285) si dhe në kapitullin “Tumore të papërcaktuara” me ICD 9 238-239. Nisur nga ky rezultat mendojmë se ende mund të ketë ndonjë pacient me MDS që nuk është përfshirë në studim për shkak të mosidentifikimit të tij nga pasaktësia e regjstrimit në Statistikë.

Me fillimin e etapës së dytë të studimit, u implementua në të njëjtën kohë në Shërbimin e Hematologjisë dhe në atë të Statistikës Kodi 238.75 i ICD 9-ës për pacientët me MDS, duke bërë kështu më të lehtë regjistrimin dhe aksesin statistikor.

MDS përbëjnë një grup heterogjen sëmundjesh neoplazike të qelizave staminale hematopoietike që kanë një sëmundshmëri sinjifikative si dhe mortalitet të lartë.

Në studimin tonë për periudhën vjetore 1999-2008 u morën në studim 242 raste nga të cilët 69 raste u përjashtuan për mungesë të dhënash dhe mos plotësim të kriterëve për diagnozën e MDS-së sipas klasifikimit FAB, ndërsa në periudhën 2009-2013 u diagnostikuan 121 raste të reja me MDS sipas klasifikimit WHO 2008.

Pra, për periudhën 1999-2013 janë diagnostikuar me MDS në total 294 pacientë, 173 prej tyre në fazën retrospektive dhe për to është përdorur sistemi diagnostik FAB dhe 121 pacientë në fazën prospektive mbeshtetur në sistemin e klasifikimit WHO 2008.

Incidenca mesatare e MDS për periudhën 15 vjecare 1999-2013 për popullatën shqipëtare rezultoi 0,65 /100,000 banorë, ose 19-20 raste të reja/në vit. Mendohet se me plakjen e popullatës do të shtohet incidenca vjetore në vitet në vijim. Të dhënat tona përafrojnë me incidencën e ulët prej 0,27/100,000 banorë të raportuar në Evropën Lindore <sup>(20)</sup>, ndërkohë që raportohet një incidencë vjetore prej 4,9/100,000 në SHBA <sup>(107)</sup> dhe në vlera të tilla të përafërta edhe në Britaninë e Madhe <sup>(108)</sup>. Incidenca mendohet të jetë më e madhe sesa kjo e treguar nga regjistrat ndërkombëtare dhe nga regjistrat në Shqipëri dhe kjo për shkak se simptomat jospecifike që paraqiten në stadet e hershme të MDS mund të mos kapen nga kontrollet rutine, si dhe për faktin se rastet e dyshuara me MDS mund të mos arrihet të diagnostikohen pasi nuk mund t'i nënshtrohen testeve definitive diagnostike (biopsisë së palcës kockore, panelit citogjenetik) për shkak të sëmundjeve të rënda bashkëshoqëruese.



MDS haset zakonisht në adultët e moshuar me një moshë mesatare në çastin e diagnozës  $\geq$  65 vjeç dhe me një predominim më të madh tek meshkujt <sup>(17)</sup>. Në studimin tonë moshë mesatare në çastin e diagnostikimit të pacientëve me MDS rezultoi  $61.5 \pm 15.08$  në intervalin moshor (17 – 88 vjeç), dhe dukshëm përfron me të dhënat botërore <sup>(19,20)</sup>.

Studimi ynë tregoi një rritje të incidencës të lidhur me moshën dhe rezultoi përkatësisht sipas grupmoshave  $\leq$  40 vjeç me 24 raste, 40-49 vjeç me 30 raste, 50-59 vjeç me 46 raste, 60-69 vjeç 90 raste, 70-79 vjeç me 83 raste dhe  $\geq$ 80 vjeç me 19 raste. Po ashtu u pa se 65% e pacientëve të diagnostikuar me MDS ishin  $\geq$  60 vjeç dhe kjo duhet marrë në konsideratë duke pasur parasysh sëmundjet që shfaqen në këtë kategori pacientësh.

Studimi tregoi një incidencë më të lartë të MDS te meshkujt 171(294) krahasuar me femrat 123(294) me një raport F: M afro 1:1.39 me një rritje të menjëhershme nga viti 2009-2010 dhe pasuar më pas me një rritje graduale të këtij raporti deri në vitin 2013 me 1:1,81.

Nga studimi rezultoi se 92,5% (272) e pacientëve u diagnostikuan me MDS primare dhe vetëm 7,5% (22) e tyre ishin sekondare si pasoje e kimioterapive dhe radioterapive të bëra për tumore solide. Mendojme se MDS sekondare janë me incidencë më të lartë por kjo nuk është e pasqyruar mbase për shkak se situatat e rënda që mund të paraqesin pacientët me neoplazi të tjera nuk kanë lënë kohën e eksplorimit. Po ashtu u vu re nga studimi ynë se mbijetesat e përgjithshme OS e këtyre dy grupeve ndryshonte ndjeshëm me respektivisht 1,6 vjet për MDS sekondare dhe me 4,6 vjet për MDS primare. Por ende duhet të bëhen studime të mëtejshme lidhur me këtë, dhe me kohorte më të mëdha studimi. Të dhënat tona tregojnë se MDS sekondare kanë një prognozë me të keqe sesa ato primare, konkluzion ky i treguar edhe nga studimi që kanë publikuar ne Cleveland Clinic Journal of Medicine në janar të 2010 Barzi A e Sekeres MA <sup>(109)</sup>.

Problem madhor mbetet prezantimi i këtyre pacientëve tek mjeku dhe në shumicën e rasteve pacientët shqipëtarë paraqiten në spital vetëm kur janë shumë rëndë apo kur situatat paraqiten emergjente. Studimi ynë tregoi se 76.9% (226) e pacientëve me MDS janë paraqitur në urgjencë, dhe vetëm 23.1% (68) e tyre janë diagnostikuar nëpërmjet rrugës së konsultave. Shumica e këtyre pacientëve 46.3% (136) nuk janë paraqitur menjehere tek mjeku por janë vonuar me 1-3 muaj, ndërkohë që 34,7% e tyre kanë pritur mbi tre muaj për t'u paraqitur te mjeku dhe vetëm 19% janë paraqitur brenda muajit nga momenti i shfaqjes së simptomave.

Duhani, alkooli dhe kontakti me lëndët toksike janë faktorë shumë të rëndësishëm dhe me efekt kancerogjen i cili është studiuar dhe po vazhdon të studiohet në mbarë botën. Nga studimi ynë rezultoi se mbi 50% e pacientëve me MDS ishin fumatorë (59.5%) dhe po ashtu

përdorues të alkoolit (52.0%) si dhe kishin kontakt me substancat toksike (57.0%). Kampioni ynë i studimit është i vogël dhe u pa korelacioni i tyre me IPSS si dhe me mbijetesën. Nga studimi rezultoi se duhani, alkooli, dhe lëndët toksike nuk luanin rol në mbijetesë e as në IPSS, me  $P=0.099$ , dhe sikundër edhe në studime të realizuara në botë, të dhënat mbeten jo konkluduese lidhur me alkoolin, duhanin dhe kontaktin e punën me lëndët toksike, si faktorë shkaktarë të MDS<sup>(55,56)</sup>. Studimi ynë hetoi edhe shpërndarjen gjeografike e demografike të MDS në Shqipëri dhe nga të dhënat rezultoi se 63.3% (186) e pacientëve me MDS jetonte në zonat rurale dhe vetëm 36,7% (108) jetonin në qytet, ndërkohë që 58% e popullsisë shqipëtare jeton në fshat.

Mbështetur në shpërndarjen sipas qarqeve, shikohet qartë se përqindjen më të lartë në kampionin e observuar të pacientëve të diagnostikuar me MDS në Shqipëri nga viti 1999 – 2013 e zë rrethi i Tiranës me 28,9% dhe përqindjen më të ulët e zë Dibra me 5,8%. Por vlerësuar kjo shpërndarje në popullatën shqiptare në figurën 5, përsëri mbetet Tirana si qyteti me përqindjen më të lartë të rasteve me MDS për popullatën e studiuar me 5,2% dhe vërehet se është Kuksi qyteti me përqindjen më të ulët me MDS për popullatën e marrë në studim me vlerë respektive 1,9 %.

Në momentin e prezantimit në urgjencë afro 90% e pacientëve paraqisnin shenjat e anemisë me lodhje, zbehje dhe dobësi trupore, ndërsa 43,5% e tyre paraqisnin shenjat e trombocitopenise me petekie (11,8%), epistaksis (18.5%), dhe vetëm 3,5% u paraqiten me hemorragji gastro-intestinale (melena).

54.9% e pacientëve u prezantuan me temperaturë të lartë dhe me infeksione prezente ndërkohë që vetëm 42,5% u paraqitën me leukopeni. Kjo tregon prirjen e lartë që ka kjo kategori pacientësh për të bërë infeksione dhe gjendje septike për shkak të granulocitopenisë dhe po ashtu disfunksionit të granulociteve (psh kemiotaksis i dëmtuar, dhe ulët aftësia vrasëse mikrobike) që sjell për pasoje rezistencë të ulur ndaj infeksioneve bakteriale<sup>(79)</sup>.

Vetëm 14.2% e pacientëve paraqitën pancitopeni.

29,5% e pacientëve paraqitën rënie në peshë dhe kjo korelonte pikërisht me grupin e pacientëve me MDS që ishin paraqitur vonë në spital dhe në format me risk të lartë të MDS.

Vetëm 2 pacientë paraqitën trombocitozë mbi  $700,000/\text{mm}^3$  dhe këta ishin me Sindromin 5q-, ndërkohë që pacientët me RARS dhe me RA paraqisnin vlera të trombociteve brenda intervalit të normës gje e cila përkon me gjetjet në literaure ku edhe theksohet prania e trombocitozës e koreluar me delecionin 5q-<sup>(81)</sup>.

Pacientëve në momentin e shtrimit iu mor edhe anamnesis vitae dhe u studiua prania e semundjeve bashkë-egzistuese në momentin e diagnozës me MDS, dhe u vu re se

199 (72,8%) pacientë paraqisnin sëmundje shoqëruese dhe 68 (24,9 %) pacientë kishin më shumë se tre sëmundje shoqëruese. Nga studimi i sëmundjeve shoqëruese që paraqisnin këta të sëmurë u vu re se 129 (43,8%) e tyre vuanin nga HTA, 56(19,5%) pacientë vuanin me Diabet Mellitus tip 2, 31(10%) pacientë vuanin me Hipertrofia Beninje të Prostatës. Gjatë studimit u hetua edhe sesi ndikojnë sëmundjet bashkë-egzistuese në mbijetesë dhe në evolucionin në LAM dhe u vu re një korelacion sinjifikativ me  $P = 0.0016$  midis numrit të sëmundjeve që kishte pacienti në momentin e diagnostikimit dhe mbijetesës mesatare në vite, me një mbijetesë mesatare në vite 7.6 vjet në pacientët pa sëmundje bashkë-egzistuese krahasuar me 3.8 vjet te pacientët me më shumë se tre sëmundje bashkë-egzistuese. Po ashtu u pa se prania e sëmundjeve bashkë-egzistuese e ulte mbijetesën në korelacion direkt me numrin e patologjive bashkë-egzistuese. Ky rezultat i studimit tone është në harmoni të plotë me studimin e bërë në SHBA nga Instituti i Shendetit Publik dhe Universiteti Yale me një grup të madh pacientësh (1708 pacientë me moshë mbi 60 vjec) me MDS ku konfirmohet se komorbiditeti është përcaktues sinjifikativ dhe i pavarur i mbijetesës në MDS<sup>(110)</sup>. Kjo na bën që t'i japim rëndësi sëmundjeve bashkë-egzistuese në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS kur duam të përcaktojmë prognozën e MDS.

MDS duhet të konsiderohet në çdo pacient që paraqitet me pancitopeni apo me citopeni të pashpjegueshme. Në vendosjen e diagnozës së MDS përbërësit kyç janë gjaku periferik, egzaminimi i palces kockore dhe analiza gjenetike. Por duhen përjashtuar edhe situata të cilat sjellin pamje të ngjashme me MDS psh, deficiti ne Fe, deficiti i Vit B12, dhe i folateve, sëmundjet infektive aktive etj dhe çdo gje duhet të interpretohet në kontekstin klinik. Në studimin tonë u hetua lidhur me nivelin e vitaminës B12 dhe të ferritinës si dhe LDH në momentin e diagnozës së MDS dhe korelacionit të tyre me prognozën e MDS mbështetur në IPSS, si dhe korelacioni i tyre me mbijetesën e përgjithshme. Niveli i Ferritinës serike  $\geq 500$   $\mu\text{g/l}$  në momentin e diagnozës përbën një parashikues të fuqishëm të pavarur për mbijetesën. Ferritina serike ishte e koreluar në mënyrë sinjifikative me OS në pacientët kinezë në një studim me numër të madh pacientësh me MDS. Ndërsa Laktat dehidrogenaza (LDH) është një parameter që duhet të hetohet si faktor prognostik në MDS. Një studim gjerman tregoi korelacionin e nivelit të LDH me OS. Nivelet e larta të Vitaminës B12 mund të jenë shenjë e një sëmundjeje serioze dhe jetëkërcënuese<sup>(93,94)</sup>. Studimet kanë përcaktuar një vlerë të lartë të vitaminës B12 si një nga kriteret diagnostike për Policiteminë Vera dhe për Sindromin Hipereozinofilik. Kjo na shtyu që ta hetojmë edhe në grupin tonë me MDS.

Në studimin tonë rezultoi se mesatarja e nivelit të Vitaminës B12 në momentin e diagnozës në pacientët me MDS ishte 1196.08 pg/dl (216–12,400 pg/dl), ndërsa mesatarja e nivelit të

ferritinemisë rezultoi 498.45 ng/dl (69-2600ng/dl), dhe përsa i përket LDH mesatarja rezultoi 499.47 U/L (127-8150 ng/dl). Studimi ynë tregoi se niveli i vitaminës B12  $\geq$  660pg/dl në momentin e diagnostikimit me MDS korelonte me shkallen e riskut IPSS (P =0.016). Nga kjo mund të themi se niveli i lartë i Vitaminës B12 mund të shërbejë si markues diagnostik i hershëm në diagnostikimin e MDS <sup>(93,94)</sup>. Ndërkohë nuk u vu re një korelacion i tillë me vlerat e larta të ferritinemisë (P =0.5) dhe as me ato të LDH (P= 0.08).

Studimi tregoi se niveli i ferritinës  $\geq$ 500 ng/dl, i vitaminës B12  $\geq$ 660 pg/dl dhe i LDH  $\geq$  230 U/L nuk kishin ndikim sinjifikativ në mbijetesën e përgjithshme dhe as në parashikimin për evolucion në LAM të këtyre pacientëve dhe rezultuan me vlerën e P respektivisht 0.09, 0.6, 0.15 për ferritinën, B12 dhe LDH.

Pacientët e diagnostikuar me MDS iu nënshtruan klasifikimit FAB për periudhën retrospektive. E pamundur të realizohej IPSS për shkak se nuk realizohej kariotipi në periudhën 1999-2008 për këtë grup patologjik. Dhe për periudhën 2009-2013 u përdor klasifikimi WHO 2008 dhe u realizua kariotipi dhe po ashtu edhe imunofenotipi leukocitar nga palca kockore për 121 pacientët e diagnostikuar me MDS. Në studimin faza prospektive nuk u futën në studim pacientët me LMMC (leukozë mielomonocitare kronike) pasi ka kaluar në grupin e Sindromeve mieloproliferative sipas WHO 2008.

Imunofenotipi leukocitar që realizohet me anë të sistemeve citometrike me fluks të automatizuar është i rëndësishëm në përcaktimin e displazisë në MDS <sup>(75)</sup>. Edhe pse gjetjet në Imunofenotipin leukocitar të palcës kockore nuk konsiderohen diagnostike ato mund të shërbejnë si mbështetje për diagnozën në rastet e dyshimta. Sidoqoftë mund të themi se ka vlerë diagnostike dhe prognostike në MDS. Nga studimi ynë rezulton se nga 121 pacientë me MDS 59 (48.7%) pacientë rezultuan me imunofenotip leukocitar normal dhe 62 (51.3%) me imunofenotip të alteruar. Të dhënat e imunofenotipit kanë ndihmuar shumë në mbështetjen e diagnozës së këtyre pacientëve por ende mungon konsensusi mbarëbotëror për parametrat që duhen analizuar si dhe ende mungon një markues specifik i cili të jetë ai që diferencon MDS-në <sup>(75,76)</sup>. Diagnoza e MDS mbështetet edhe në anomalitë e gjetura në egzaminimin citogjenetik. Anomalitë kromozomike shërbejnë gjithashtu në klasifikimin e MDS si dhe në përcaktimin e prognozës e mbijetësës si dhe të transformimit në LAM <sup>(74)</sup>. 73(60.0%) pacientë të diagnostikuar me MDS në studimin tonë rezultuan me kariotip normal dhe shifër kjo paksa më e lartë sesa të dhënat botërore ku 50% e kariotipit rezulton normal në MDS <sup>(23,24)</sup>, mbase kjo korelon me numrin e vogël të kampionit të marrë në studim. 41(35%) e pacientëve rezultuan me kariotip anormal dhe 7 pacientë nuk patën rritje në terren. Në studimin tonë pacientët me MDS (121) u klasifikuan në pacientë me kariotip normal,

intermediar, të keq që rezultuan me vlerat respektive 81(66.9%), 7(5,7%), 32(26.4%) dhe po ashtu u hetua lidhur me llojin e anomalive kromozomike të hasura në pacientët me MDS.

Anomalitë më të hasura ishin anomalitë e kromozomit 7 (19/42,80%), del(20q) 14 raste (33.30%), anomalitë e kromozomit 5 në 9 raste (21.40%), del (17p) në 6 raste (14.20%), del(11q) në 4 raste (9.50%), Y- në 3 raste (7.10%), dhe anomalite e kromozomit 2 dhe trizomia 8+ me nga një rast respektivisht. Mbështetur në literaturë prezenca e një apo me shumë anomalive të mësipërme kromozomale të bën të mendosh për MDS në pacientët me citopeni refraktare të pashpjeguara nga shkaqe të tjera madje edhe kur nuk ka evidencë morfologjike të displazisë<sup>(74)</sup>.

Roli i kariotipit në mbijetesën mesatare (vite) të 121 pacientëve me MDS të diagnostikuar në Shqipëri në intervalin vjetor 2009 – 2013 është shume sinjifikativ dhe me  $P < 0.001$ . Nisur nga kjo u studiuua roli i Kariotipit në kohën e transformimit në LAM dhe në mbijetesë dhe u pa se koha e evolucionit drejt LAM ishte 6.31 vjet për pacientët me MDS me kariotip të mirë dhe zvogëlohej në mënyrë drastike në 0.69 vjet për pacientët me MDS me kariotip të keq. Po ashtu kariotipi përbën nje faktor prognostik domethënës edhe në mbijetesën e përgjithshme (OS) dhe jetëgjatësia rezultoi 55 muaj për MDS me kariotip të mirë, 23.1 muaj për rastet me kariotip intermediar dhe 15,6 muaj për rastet me kariotip të keq ( $P=0.0001$ ).

Mbështetur në klasifikimin FAB, 173 pacientët e diagnostikuar në intervalin kohor 1999-2008 rezultuan afro 91(53%) e pacientëve me Anemi refraktare me ekces të blasteve (AREB), 28(16,2%) pacientë me Anemi refraktare (RA), 24(afro 14%) me Anemi refraktare me ekces të blasteve në transformim (AREB-T), 10 (5,8%) pacientë me Anemi refraktare me sideroblaste unazore (RARS), dhe po aq me CMML, dhe 9(5,2%) pacientë rezultuan me MDS sekondare e vetëm 1 pacient me MDS të papërcaktuar.

Nga studimi për fazën prospektive rezultuan 121 pacientë me MDS që u klasifikuan sipas WHO 2008 31(25,4%) e pacientëve me RCMD, 29(23.8%) me AREB-1, 20(16.4%) me AREB-2, dhe 12(9,8%) raste me MDS sekondare. Me delecion 5q- u diagnostikuan 2 pacientë dhe po ashtu 1 pacient me RARS dhe 3 (2,5%) me RCMD-RS. Anemitë refraktare zunë 13,9% të të gjithë pacientëve me MDS.

Pacientët me MDS në studimin tonë u riklasifikuan në dy grupe madhore sipas IPSS (edhe pse kjo ndarje është skematike), në grupin me risk të ulët (i ulët/ int-1) dhe në grupin me risk të lartë (int-2/ i lartë) dhe u analizua dhe krahasua mbijetesat midis këtyre grupeve.

Mbijetesat e përgjithshme rezultoi 4,6 vite (95%CI 3.837 deri 5.441). Studimi ynë tregon qartë se pacientët e diagnostikuar me MDS me risk të ulët (N=44) jetojnë më gjatë (7,2 vjet) krahasuar me ata të diagnostikuar me MDS me risk të lartë (N=64), (2,8 vjet). Guardiola P et

al në një studim retrospektiv të publikuar ne Blood në vitin 2002 tregoi se pacientët me MDS me risk të lartë mbartin në vetvete një risk të madh progresioni në LAM dhe trajtimi në këta pacientë duhet të synojë, sa herë që është e mundur të modifikojë ecurinë natyrale të kësaj patologjie. Nderkohë që në vitin 2001 Estey EH et al në një studim të realizuar ne 1279 paciente treguan se në pacientët me MDS me risk të ulët, risku i progresionit është më i pakët dhe mbijetesë është më e gjatë, dhe afro gjysma e këtyre pacientëve vdesin nga shkaqe të tjera më shumë sesa nga pasojat e MDS apo të LAM. Në këtë kategori pacientësh, prioriteti kryesor është përgjithësisht trajtimi i citopenive, kryesisht i anemisë e cila paraqitet edhe citopenia më predominuese, si dhe të përmirësohet cilësia e jetës. Pacientët tanë me MDS të klasifikuan në keto dy grupe madhore sipas IPSS, në grupin me risk të ulët (i ulët/ int-1) dhe në grupin me risk të lartë (int-2/ i lartë) u analizuan dhe krahasuan edhe në lidhje me evolucionin në LAM. Në studimin tonë tregohet qartë se koha e evolucionit drejt LAM ndryshon në mënyre sinjifikative midis dy grupeve ( $p < 0,0001$ ) dhe shikohet se thuajse të gjithë pacientët me MDS me risk të lartë ( $N=56/64$ ) janë transformuar në LAM brenda 2,8 viteve, ndërkohë që kjo kohë u pa se ishte 7,29 vite në pacientët me MDS me risk të ulët.

Është raportuar një prevalencë e lartë e sëmundjeve komorbide në pacientët me MDS. Dhe një apo më shumë sëmundje komorbide janë gjetur në më shumë se gjysmën e pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit dhe u pa se kishin impakt shumë të rëndësishëm në mbijetesë. Sëmundjet kardiake u pa se kishin prevalencën më të lartë. Edhe gjetjet e studimit tonë përkojnë me konkluzionet mbarebotërore. Problemet e lidhura me sëmundjet komorbide janë të ndryshme në grupet e riskut të ndryshme, dhe është parë se në pacientët me risk të ulët keto sëmundje prekin prognozën duke rritur vdekshmërinë nga shkaqe jo-leukemike. Ndërsa në MDS me risk të lartë, prania apo rëndësia e sëmundjeve konkomitante bie për shkak të rëndësisë që merr evolucionin leukemik <sup>(46)</sup>.

Studimi ynë tregoi se pjesa më e madhe e pacientëve të diagnostikuar me MDS kanë një apo më shumë patologji të tjera konkomitante. Të dhenat në studimin tonë tregojnë se prania apo jo e sëmundjeve të tjera bashkëshoqëruese në momentin e diagnostikimit me MDS është faktor prognostik i pavarur me  $P = 0,016$  në mbijetesën mesatare (vite) të pacientëve me MDS, por u pa se nuk kishte kurrfarë ndikimi në evolucionin e këtyre pacientëve në LAM ( $P=0.3346$ ). Domethënia prognostike e komorbiditetit mund të luajë një rol të madh në trajtimin e pacientëve me MDS, por ende mbetet fushë e gjerë diskutimi dhe studimi.

Transfuzionet janë një masë shumë e rëndësishme terapeutike për pacientët me MDS. Në studim u hetua sesi ndikon pikërisht sasia e transfuzioneve të marra në mbijetesën dhe në

evolucionin drejt LAM. Studimi une tregoi se sasia e transfuzioneve të marra nuk ndikon as në evolucionin drejt LAM dhe as në mbijetesën e pacientëve të diagnostikuar me MDS.

## KONKLUZIONE

Sindromet Mielodisplazike (MDS) përfaqësojnë një grup heterogjen patologjish të karakterizuar nga hematopoieza inefektive dhe nga tendenca për të evoluar drejt një Leukemie Mieloblastike Akute. Ajo është një patologji malinje me morbiditet dhe mortalitet të lartë. Incidenca e MDS rritet ndjeshëm me moshën, dhe kjo sëmundje është më prevalente në personat meshkuj, mbi 60 vjeç. Me plakjen e popullatës si edhe me fuqizimin e ndërgjegjësimit që po realizohet në mbarë botën për këte grup patologjish, pritet që numri i pacientëve të diagnostikuar me MDS të rritet ndjeshëm në vitet që do vijnë.

Ecuria natyrale e MDS-ve varion shumë midis nëngrupeve, duke bërë që stratifikimi i pacientëve me MDS të jetë thelbësor për marrjen e vendimeve në momentin e diagnostikimit si edhe në çdo moment të ndjekjes së këtyre pacientëve.

Duke pasur parasysh mbijetesën e pakët që ka kjo kategori pacientësh, është e rëndësishme që të identifikohen saktë faktorët prognostikë që të nënklasifikohen sa më mirë pacientët, me qëllim trajtimin e tyre më të mirë.

Edhe pse janë zhvilluar shumë sisteme prognostike që i nënklasifikojnë pacientët me MDS shume mirë në momentin e diagnozës, ende nuk është qartësuar fakti nëse mund ti përdorim këto sisteme pikëzimi në momente të tjera pas diagnostikimit të pacientëve me MDS.

Prania e shumë sëmundjeve konkomitante (bashkë-egzistuese) në momentin e diagnostikimit me MDS është parë se e ndryshon shumë prognozën e MDS-ve. Kjo përbën një fushë shumë interesante të kërkimit shkencor mbi MDS-të në të ardhmen.

MDS përbën kështu një grup neoplazish shumë të zakonshme tek të moshuarit, duke e vënë kështu pacientin në rrezik për sëmundje të tjera bashkëegzistuese. Po ashtu varësia ndaj transfuzioneve identifikon pacientët me MDS me risk shtesë për dëmtim organor dhe mbijetesë më të shkurtër.

## REKOMANDIME

1. Diagnoza e MDS duhet të dyshohet në çdo pacient i cili prezantohet në konsulta apo në emergjencë me citopeni dhe/ose monocitozë të cilat nuk arrihet të shpjegohen nga shkaqe të tjera që mund të jenë shpërthyes të MDS-ve.
2. Në momentin që dyshohet një prej Sindromeve mielodisplazike, pacientëve iu duhet marrë një anamnezë e hollësishme lidhur me faktorët e riskut si psh: nëse kanë sëmundje të tjera, infektive (HCV, HBV, CMV, HIV 1+2 dhe nëse janë trajtuar me antiviralë) nëse janë duhanpirës, apo janë përdorues të alkoolit. Nëse kanë rënë në kontakt me substance kimike (medikamente, kimioterapi) apo nëse kanë qenë pre e ekspozimit në ambiente të rrezikshme, apo me rrezatim në punë apo për arsye terapeutike (neoplazi të tjera) si dhe duhet të përjashtohen situata klinike me karakteristika të ngjashme me MDS psh.: Anemia ferripriva, anemitë nga deficit i B12 apo/dhe acidit folik etj.
3. Komponentë kyç në vendosjen e diagnozës së MDS-ve janë: gjaku periferik dhe palca kockore, që duhen egzaminuar me anë të :1. egzaminimit të lamave të gjakut (dokumenton tiparet displazike citologjike që mund të hasen në një apo më shumë linja qelizore) 2. në sajë të Mielogramës dhe 3. Biopsisë së palcës kockore (kur mielograma dhe të dhënat e tjera janë jokonkluduese), 4. Analizat citogjenetike (kariotipi, dhe FISH nëse është e mundur).
4. Diagnoza e MDS mbështetet në tre kritere bazë thelbësore <sup>(86)</sup>:
  - a. Citopenitë e pashpjeguara nga shkaqe të tjera në gjakun periferik (Hb <10 g/dL, ANC <1.5 x 10<sup>9</sup>/L, trombocite <100 x 10<sup>9</sup>/L)
  - b. Evidenca morfologjike e displazisë sinjifikative (≥10 përqind e prekursorëve eritroide, granulocitare dhe /ose megakariocitare) e parë kjo në inspektimin vizual të lamave të gjakut periferik (në mungesë të shkaqeve të tjera që do të sillnin ndryshime të tilla)
  - c. Të gjitha rastet me përqindje të blasteve ≥ 20 përqind konsiderohen leukemi akute.
5. MDS duhet të klasifikohen duke u mbështetur në sistemin e klasifikimit sipas OBSH (WHO2008) i cili është ideuar duke u mbështetur në sistemin e klasifikimit sipas FAB. Ky sistem klasifikimi mbështetet në kombinimin e morfologjisë, imunofenotipit, kariotipit dhe gjetjeve klinike, për klasifikimine MDS-ve <sup>(31)</sup>. Një rol shumë të rëndësishëm ka edhe IPSS.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res* 2003; 27:95-120
2. Van Etten RA, Shannon KM. Focus on myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes. *Cancer Cell* 2004; 6:547-552

3. Block M, Jacobson LO, Bethard WF. Preleukemic acute human leukemia. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1018–1028
4. Koefler HP. Myelodysplastic syndromes (preleukemia). *Semin Hematol* 1986; 23: 284–299
5. Masako Iwanaga, Wan-Ling Hsu, Midori Soda et al. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: A Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:4, 428-434
6. Golde DW, Cline MJ. Human preleukemia: identification of a maturation defect in vitro. *N Engl J Med* 1973; 288:1083-1086
7. Greenberg PL, Nichols WC, Schrier SL. Granulopoiesis in acute myeloid leukemia and preleukemia. *N Engl J Med* 1971; 284:1225-1232
8. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. *Blood* 2013; 122: 2943–2964
9. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes *Blood* 2009; 114: 937–951
10. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1748–1757
11. Gundestrup M, Klarskov Andersen M, Sveinbjornsdottir E, Rafnsson V, Storm HH, Pedersen-Bjergaard J. Cytogenetics of myelodysplasia and acute myeloid leukaemia in aircrew and people treated with radiotherapy. *Lancet* 2000; 356: 2158
12. 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: 2079–2088
13. Brunning ROA, Germing U, Beau MM, Porwit A, Baumann I et al Myelodysplastic syndromes. In: Swerdlow SH International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; World Health Organization Classification of Tumours, 4th edn. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2008; p 439
14. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglini E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 2011; 38: 627–634

15. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011; 478: 64–69
16. Iwanski GBTN, Park DJ, Koeffler HP Therapy-related acute myelogenous leukemia. In: Wiernik PH GJ, Dutcher JP, Kyle R ed. *Neoplastic Diseases of the Blood*, 5th edition. Springer: New York, NY, USA, Science&Business Media 2013; pp 455–486
17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*, National Cancer Institute. Bethesda, MD
18. Coogle Cr. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10(3):272-8
19. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, et al. (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*,116(19),3724-3734
20. Ma X, Lim U, Park Y, et al. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169(12):1492-9.
21. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1090-8
22. Heim, Sverre. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS. *Leukemia Research*, Volume 16, Issue 1, 43 – 46
23. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2014;518(7540):552-555.
24. Pang WW, Pluvinage JV, Price EA, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(8):3011-6
25. Doll DC, List AF. Myelodysplastic syndromes. *West J Med.* 1989;151(2):161-7.
26. Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, et al. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica.* 2012;97(5):723-30
27. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2009; 94(8):1124-34
28. Kumar, Neeraj et al. “Myelodysplasia,” Myeloneuropathy, and Copper Deficiency *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 80, Issue 7, 943 – 946
29. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-65

30. Naqvi K, Jabbour E, Bueso-Ramos C, et al. Implications of discrepancy in morphologic diagnosis of myelodysplastic syndrome between referral and tertiary care centers. *Blood*. 2011;118(17):4690-3
31. Dameshek, W. (1958) Pernicious anemia, megaloblastosis and the Di Guglielmo syndrome. *Blood*, 13, 1085–1088
32. Di Guglielmo, G. (1917) Recherche di ematologia. I. Un caso di eritroleucemia. Megacariociti in circolo e loro funzione piastrinopoitico. *Folia Medica (Pavia)*, 13, 386
33. Di Guglielmo, G. (1925) Sul sistema delle cellule giganti midollari. *Haematologica*, 6, 156–195
34. Stuart L. Goldberg, Er Chen, Mitra Corral, Amy Guo, Nikita Mody-Patel, Andrew L. Pecora, and Marianne Laouri. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among US medicar ebeneficiaries. *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:17, 2847-2852
35. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica*. 2016;101(6):781-8.
36. Foucar K, Langdon RM2nd, armitage Jo, Olson Db, Caroll Tj JR. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathological analysis of 109 cases. *Cancer*. 1985. 1;56(3):553-61
37. Dhatri Kodali, Hector Mesa, Ajay Rawal, Qing Cao & Pankaj Gupta. Thrombocytosis in myelodysplastic and myelodysplastic/myeloproliferative syndromes, *Leukemia & Lymphoma*, 48:12, 2375-2380
38. Doll DC, List AF. Myelodysplastic syndromes. *West J Med*. 1989;151(2):161-7.
39. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, Horny HP, Müller CA, Waller HD. *Br j Haematol* 1993 jun;84(2):356-8
40. Koeffler HP, Golde DW. Human Preleukemia. *Ann Intern Med*.;93: 347–353. doi: 10.7326/0003-4819-93-2-347
41. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008
42. 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: 2429–2440

43. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355: 1456–1465
44. Neukirchen J, Nachtkamp K, Schemenau J, Aul C, Giagounidis A, Strupp C et al. Change of prognosis of patients with myelodysplastic syndromes during the last 30 years. *Leuk Res* 2015; 39: 679–683
45. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S, Lei X, Shan J, Kantarjian HM, Suarez-Almazor ME. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2240
46. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. Steensma, David P. *Leukemia Research*, Volume 36, Issue 12, 1441 - 1452
47. Wintrobe, MM. Classification of the anemias on the basis of differences in the size and hemoglobin content of the red corpuscles. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1930; 27: 1071–1073
48. Ethan A. Natelson and David Pyatt, “Acquired Myelodysplasia or Myelodysplastic Syndrome: Clearing the Fog,” *Advances in Hematology*, vol. 2013, Article ID 309637, 11 pages, 2013
49. U. Germing and A. Kundgen, “Prognostic scoring systems in MDS,” *Leukemia Research*, vol. 36, no. 12, pp. 1463–1469, 2012
50. K. L. Chang, M. R. O'Donnell, M. L. Slovak et al., “Primary myelodysplasia occurring in adults under 50 years old: a clinicopathologic study of 52 patients,” *Leukemia*, vol. 16, no. 4, pp. 623–631, 2002
51. A. Kuendgen, C. Strupp, M. Aivado et al., “Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 34, pp. 5358–5365, 2006
52. M. Breccia, A. Mengarelli, M. Mancini et al., “Myelodysplastic syndromes in patients under 50 years old: a single institution experience,” *Leukemia Research*, vol. 29, no. 7, pp. 749–754, 2005
53. E. A. Natelson, “Benzene exposure and refractory sideroblastic erythropoiesis: is there an association?” *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 334, no. 5, pp. 356–360, 2007
54. D. E. Rollison, N. Howlader, M. T. Smith et al., “Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs,” *Blood*, vol. 112, no. 1, pp. 45–52, 2008

55. L. Lv, G. Lin, X. Gao et al., “Case-control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population,” *The American Journal of Hematology*, vol. 86, no. 2, pp. 163–169, 2011
56. J. Vardiman, “The classification of MDS: from FAB to WHO and beyond,” *Leukemia Research*, vol. 36, no. 12, pp. 1453–1458, 2012
57. Helen Enright & Wesley Miller (1997) *Autoimmune Phenomena in Patients with Myelodysplastic Syndromes*, *Leukemia & Lymphoma*, 24:5-6, 483-489
58. E. M. Sloand, “Hypocellular myelodysplasia,” *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 23, no. 2, pp. 347–360, 2009
59. P. K. Epling-Burnette, J. McDaniel, S. Wei, and A. F. List, “Emerging immunosuppressive drugs in myelodysplastic syndromes,” *Expert Opinion on Emerging Drugs*, vol. 17, no. 4, pp. 519–541, 2012
60. A. Maassen, C. Strupp, A. Giagounidis et al., “Validation and proposals for a refinement of the WHO, 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts,” *Leukemia Research*, vol. 37, no. 1, pp. 64–70, 2013
61. S. Aggarwal, A. A. van de Loosdrecht, C. Alhan, G. J. Ossenkoppele, T. M. Westers, and H. J. Bontkes, “Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy,” *The British Journal of Haematology*, vol. 153, no. 5, pp. 568–581, 2011
62. J. W. Vardiman, “Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes,” *ASH Education Book*, no. 1, pp. 199–204, 2006
63. M. Vignon-Pennamen, C. Juillard, M. Rybojad et al., “Chronic recurrent lymphocytic sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases,” *Archives of Dermatology*, vol. 142, no. 9, pp. 1170–1176, 2006
64. P. R. Cohen, “Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis,” *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 2, no. 1, article 34, 2007
65. Y. Li, P. Lin, Y. Ge, and G. Garcia-Manero, “Myelodysplastic syndromes should be renamed as myelodysplastic neoplasms,” *Leukemia Research*, vol. 37, no. 4, pp. 463–464, 2013
66. R. D. Irons, L. Lv, S. A. Gross et al., “Chronic exposure to benzene results in a unique form of dysplasia,” *Leukemia Research*, vol. 29, no. 12, pp. 1371–1380, 2005

67. M. A. Ruiz, L. G. S. Augusto, J. Vassallo, A. C. Vigorito, I. Lorand-Metze, and C. A. Souza, “Bone marrow morphology in patients with neutropenia due to chronic exposure to organic solvents (benzene): early lesions,” *Pathology Research and Practice*, vol. 190, no. 2, pp. 151–154, 1994
68. A. A. van de Loosdrecht and T. M. Westers, “Cutting edge: flow cytometry in myelodysplastic syndromes,” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 11, no. 7, pp. 892–902, 2013
69. R. Invernizzi, A. Pecci, L. Bellotti, and E. Ascari, “Expression of p53, Bcl-2 and ras oncoproteins and apoptosis levels in acute leukaemias and myelodysplastic syndromes,” *Leukemia and Lymphoma*, vol. 42, no. 3, pp. 481–489, 2001
70. A. Orazi, M. Katsis, K. John, and R. S. Neiman, “p53 Overexpression in myeloid leukemic disorders is associated with increased apoptosis of hematopoietic marrow cells and ineffective hematopoiesis,” *Modern Pathology*, vol. 9, no. 1, pp. 48–52, 1996
71. L. Malcovati, U. Germing, A. Kuendgen et al., “Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 23, pp. 3503–3510, 2007
72. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Lyon, France: IARC; 2008. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
73. Cazzola, M., della Porta, M.G., & Malcovati, L. (2013). The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood*, 122(25), 4021-4034
74. Alhan C, Westers TM, Cremers EMP, Cali C Ossenkoppele GJ and van de Loosdrecht AA. Application of Flow Cytometry for Myelodysplastic Syndromes: Pitfalls and Technical Considerations. *Cytometry Part B* 2016; 90B: 358–367
75. T M Westers, R Ireland, W Kern, C Alhan, J S Balleisen et al (2012). Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* vol.26:1730–1741
76. Stone, R. M. (2009). How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 113(25), 6296-6303
77. O'Connor, C. (2008) Karyotyping for chromosomal abnormalities. *Nature Education* 1(1):27
78. Martin S, Baldock SC, Ghoneim AT, et al. Defective neutrophil function and microbicidal mechanisms in the myelodysplastic disorders. *Journal of Clinical Pathology* 1983; 36: 1120-1128

79. Tricot, G., Bock, R. D., Dekker, A. W., Boogaerts, M. A., Peetermans, M., Punt, K. and Verwilghen, R. L. (1984), Low dose cytosine arabinoside (Ara C) in myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 58: 231-240
80. Girtovitis F, I, Ntaios G, Papadopoulos A, Ioannidis G, Makris P, E: Defective Platelet Aggregation in Myelodysplastic Syndromes. *Acta Haematol* 2007;118: 117-122. doi: 10.1159/000107653
81. S. Grüne, R. Panizzon, F. Egli, W. Siegenthaler, P. Greminger. Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) occurring during the transformation from a myelodysplastic syndrome to erythroleukaemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996 Jul 26;121(30):939-42
82. Galanopoulos, A. G., Papadimitriou, S., Tsourveloudis, I., Michalis, E., Marinakis, T., Tsakiridou, A., Savvidou, I., Xanthopoulos, V., Theodoropoulos, G., Gortzolidis, G., Zomas, A., Georgiakaki, M., & Anagnostopoulos, N. I. (2005). Deletion of Tumor Suppressor Genes (TSGS) in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Blood*, 106(11), 4907
83. Ebert BL. Genetic deletions in AML and MDS. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010; 23(4):457-61
84. Montoro, J., Vallespi, T., Sancho, E., Salamero, O., Lopez-Andreoni, L., Sanchez-Morata, C., Navarrete, M., Ortega, M., Bobillo, S., Valdez, N., Bosch, F., & Valcàrcel, D. (2011). Study of Causes of Death in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Single Institution Experience. *Blood*, 118(21), 5026
85. Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P et al. Definitions and Standarts in the diagnosis and the treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus Statements and Report from a Working Conference. *Leuk Res* 2007;31: 727-36
86. Steensma DP, Stone RM. Chapter 99: Myelodysplastic syndromes. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014
87. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2008;111: 4841-4851
88. Joosten E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anemia in elderly patients. *Gerontology*. 2004; 50: 49-56
89. Invernizzi R, Quaglia F, Porta MG. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1): e2015035. Published 2015 May 1. doi:10.4084/MJHID.2015.035



90. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* 2008;87(7):515-26
91. Mohamedali, A., Gäken, J., Twine, N. A., Ingram, W., Westwood, N., Lea, N.C., Hayden, J., Donaldson, N., Aul, C., Gatterman, N., Giagoinidis, A., Germing, U., List, A.F., & Mufti, G.J (2007). Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single- nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*, 110(9), 3365-3373
92. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(23):1799-805
93. Johan Frederik Håkønsen Arendt, Dóra Körmendiné Farkas, Lars Pedersen, Ebba Nexø, Henrik Toft Sørensen. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer Epidemiology.* Volume 40, 2016;158-165
94. P. Fenaux, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, D. Haase, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, G. F. Sanz, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, V. Santini, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue suppl\_3, 1 September 2014, Pages iii57–iii69
95. <https://aspire-medical.eu/marrowcellution/updated-marrow-cellution-steps/>
96. [www.flickr.com/photos/thirteenofclubs/5474260345](http://www.flickr.com/photos/thirteenofclubs/5474260345)
97. Seymour, J. F. and Estey, E. H. (1993), The prognostic significance of auer rods in myelodysplasia. *British Journal of Haematology*, 85: 67-76
98. Willis MS, Mc Kenna RW, Peterson LC, Coad JE, Kroft SH. Low Blast Count Myeloid Disorders with Auer Rods: A Clinicopathologic analysis of 9 cases. *Am J Clin Pathol* (2005); Aug;124(2):191-8
99. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* volume 20, pages 549–555 (2006)
100. Kussick SJ, Wool BI. Four – color cytometry identifies virtually all cytogenetically abnormal bone marrow samples in the workup of non-CML myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 2003. Dec;120(6):854-65
101. Friedrich Wimazal, Wolfgang R Sperr, Michael Kundi, Petra Meidlinger, Christa Fonatsch, John-Hendrik Jordan, Renate Thalhammer-Scherrer, Ilse Schwarzingler, Klaus

- Geissler, Klaus Lechner, Peter Valent. Prognostic value of lactate dehydrogenase activity in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, Vol 25, Issue 4, 2001, Pages 287-294
102. Drabick JJ, Davis BJ, Byrd JC. Concurrent Pernicious Anemia and Myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2001 Apr;80(4): 243-5
103. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne, *Rev Med Interne*, 2008, vol. 29 (pg.187-94)
104. Deneuille T, Mario N, Tiev KP, Tolédano C, Josselin-Mahr L, Gain M, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales. *Rev Med Interne*, 2009, vol. 30.Suppl. 2pg. S73
105. Cafolla, A., Dragoni, F., Girelli, G., Tosti, M. E., Monarca, B., Kendall, R. and Scott, C. S. (1998), Red cell folate in elderly patients with myelodysplastic syndrome. *European Journal of Haematology*, 61: 160-163.
106. Cogle CR. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(3):272-81
107. Guidelines for the Diagnosis and Management of Adult Myelodysplastic syndromes; British Committee for Standards in Haematology (2013).
108. Barzi A, Sekeres MA; Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2010 Jan 77 (1): 37-44
109. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2009;33(12):1594-8

## Legjenda e Figurave

## faqja

<b>Figura 1:</b> Proçedura e aspirimi i palcës kockore.....	19
<b>Figura 2:</b> Proçedura e Biopsisë së palcës kockore.....	19
<b>Figura 3:</b> Ndryshimet morfologjike në linjën eritroide, megakariocitike dhe granulocitike, në palcën kockore.....	21
<b>Figura 4:</b> Imunofenotipi leukocitar i mbështetur në ekspresionin e ndryshëm antigjenik të CD13 dhe të CD11a në stadet e ndryshme të diferencimit të serisë mioleide .....	23

<b>Figura 5 (a.b).</b> Numri i rasteve të diagnostikuara me MDS në vit, klasifikuar sipas viteve në intervalin kohor 1999-2013, në Shqipëri.....	40
<b>Figura 6:</b> Incidenca për 100,000 banorë e MDS-ve në Shqipëri (1999-2013).....	41
<b>Figura 7.</b> Shpërndarja demografike e pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit.....	41
<b>Figura 8.</b> Përqindja e rasteve me MDS në Shqipëri mbështetur në numrin e banorëve në secilin qark.....	42
<b>Figura 9.</b> Shpërndarja urbane-rurale e pacientëve me MDS.....	42
<b>Figura 10:</b> Koha e prezantimit të pacientëve me MDS në spital nga momenti i shfaqjes së simptomave të para.....	46
<b>Figura 11.</b> Gjinia dhe MDS.....	46
<b>Figura 12.</b> Incidenca moshore e rasteve të diagnostikuara me MDS në Shqipëri në intervalin kohor 1999-2013 klasifikuar sipas grupmoshave.....	47
<b>Figura 13.</b> Klasifikimi i rasteve me MDS mbështetur në kufirin moshor.....	47
<b>Figura 14.</b> Korelacioni gjini – kufi moshor i rasteve të diagnostikuara me MDS.....	48
<b>Figura 15.</b> Incidenca e rasteve me MDS sipas gjinisë në intervalin kohor 1999-2013 në Shqipëri.....	48
<b>Figura 16.</b> Klasifikimi i rasteve me MDS mbështetur në mënyrën e prezantimit në spital.....	49
<b>Figura 17.</b> Numri i sëmundjeve bashkëshoqëruese në momentin e diagnozës në pacientët me MDS.....	49
<b>Figura 18.</b> Duhanpirja në pacientët e diagnostikuar me MDS, dhe korelacioni me gjininë dhe kufirin moshor .....	50
<b>Figura 19:</b> Përdorimi i alkoolit në pacientët e diagnostikuar me MDS.....	51
<b>Figura 20.</b> Përdorimi i lëndëve toksike në pacientët e diagnostikuar me MDS.....	51
<b>Figura 21.</b> Lëndët toksike dhe klasifikimi i tyre sipas gjinisë në pacientët me MDS.....	52

<b>Figura 22.</b> Shenjat konstitucionale të pacienteve me MDS në momentin e diagnostikimit.....	52
<b>Figura 23 .</b> Numri i citopenive në pacientët me MDS në momentin e diagnostikimit .....	53
<b>Figura 24.</b> Lloji i citopenive në pacientët me MDS në momentin e diagnostikimit.....	53
<b>Figura 25.</b> Fenomenet hemorragjike në momentin e diagnostikimit, në pacientët me MDS.....	54
<b>Figura 26.</b> Splenomegalia në momentin e diagnostikimit në pacientët me MDS.....	54
<b>Figura 27.</b> Splenomegalia në momentin e diagnostikimit sipas FAB të pacientëve me MDS.....	55
<b>Figura 28.</b> Frekuenca e grupeve të gjakut në pacientët e diagnostikuar me MDS.....	55
<b>Figura 29.</b> Frekuenca e grupeve të gjakut në pacientët me MDS krahasuar me frekuencën e grupeve të gjakut në popullatën normale shqipëtare.....	56
<b>Figura 30.</b> Frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS, ndarë në MDS primare dhe sekondare.....	56
<b>Figura 31:</b> Frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS sipas Klasifikimit FAB (1999- 2008).....	57
<b>Figura 32.</b> Frekuenca e rasteve të diagnostikuara me MDS sipas Klasifikimit WHO 2008 (2009-2013).....	58
<b>Figura 33.</b> Imunofenotipi leukocitar në rastet e diagnostikuara me MDS ( 2009-2013).....	58
<b>Figura 34.</b> Frekuenca e kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas kufirit moshor të pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit ( 2009 – 2013).....	59
<b>Figura 35.</b> Frekuenca e Kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas gjinisë, në pacientët e diagnostikuar me MDS ( 2009 – 2013).....	59
<b>Figura 36.</b> Frekuenca e kariotipit normal kundrejt atij anormal sipas nëngrupeve të MDS (2009-2013).....	60

<b>Figura 37.</b> Incidenca e llojeve anomalive kromozomike te gjetura në pacientët me MDS.....	61
<b>Figura 38.</b> Klasifikimi i pacientëve me MDS sipas kariotipit.....	61
<b>Figura 39.</b> Klasifikimi sipas IPSS i rasteve të diagnostikuara me MDS (2009-2013).....	62
<b>Figura 40.</b> Niveli i Hemoglobinës sipas nëngrupit të MDS. a. Hemoglobina në rastet me MDS (1999-2008), klasifikimi FAB; b. Hemoglobina në rastet me MDS (2009-2013), klasifikimi WHO 2008.....	62
<b>Figura 41.</b> Niveli i Trombociteve sipas nëngrupeve të MDS. a. Trombocitet ne rastet me MDS (1999 – 2008) klasifikimi FAB; b. Trombocitet në rastet me MDS (2009 – 2013) klasifikimi WHO 2008.....	63
<b>Figura 42.</b> Numri absolut i neutrofileve sipas nëngrupeve të MDS a. numri absolut i neutrofileve në rastet me MDS (1999-2008), klasifikimi FAB; b. numri absolut i neutrofileve në rastet me MDS (2009 -2013), klasifikimi WHO 2008.....	63
<b>Figura 43.</b> Ferritina në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. sipas klasifikimit FAB (1999- 2008); b.sipas klasifikimit WHO (2009 – 2013).....	64
<b>Figura 44.</b> Vitamina B12 në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. Sipas klasifikimit FAB (1999-2008); b.sipas klasifikimit WHO (2009-2013).....	64
<b>Figura 45.</b> LDH në momentin e diagnostikimit të pacientëve me MDS. a. Sipas klasifikimit FAB (1999-2008); b. sipas klasifikimit WHO 2008 (2009- 2013).....	65
<b>Figura 46.</b> Koha e transformimit (vite) në LAM (Kaplan Meier) e pacientëve me MDS klasifikuar sipas IPSS.....	66
<b>Figura 47.</b> Kurba Kaplan Meier e Mbijetesës mesatare të përgjithshme (vite) të MDS sipas IPSS (2009-2013).....	67
<b>Figura 48:</b> Koha e evolucionit në LAM (Kurba Kaplan-Meier) e pacientëve me MDS të klasifikuar sipas grupit te riskut në MDS me risk te ulët dhe në MDS me risk te lartë.....	68

<b>Figura 49.</b> Mbijetesë e përgjithshme në vite (Kurba Kaplan Meier) në pacientët me MDS me risk të ulët/int-1 krahasuar me pacientët me MDS me risk Int-2/të lartë.....	69
<b>Figura 51.</b> Roli i Kariotipit në momentin e diagnozës në pacientët me MDS në mbijetesën mesatare (vite).....	72
<b>Figura 52.</b> Kurbat e Mbijetesës (Kaplan-Meier) e pacientëve me MDS bazuar në kariotipin në çastin e diagnozës. a. Koha e transformimit në LAM. b. Mbijetesë e përgjithshme OS (muaj)...	72
<b>Figura 53.</b> Kurbat e Mbijetesës Mesatare (Kaplan-Meier) të pacientëve me MDS bazuar në Sëmundjet bashkëshoqëruese në çastin e diagnozës. a. Mbijetesë mesatare (vite) b.Koha e transformimit në LAM.....	74
<b>Figura 54.</b> Koha e transformimit në LAM mbështetur në numrin e transfuzioneve të marra.....	76
<b>Figura 55.</b> Kurba e Mbijetesës mesatare (vite) Kaplan Meier e pacientëve me MDS mbështetur në numrin e transfuzioneve të marra.....	77

Legjenda e Tabelave	faqja
<b>Tabela 1:</b> Shenjat e displazisë në Sindromat Mielodisplazike.....	20
<b>Tabela 2:</b> Klasifikimi FAB i Sindromeve Mielodisplazike .....	26
<b>Tabela 3:</b> Klasifikimi i Sindromeve Mielodisplazike sipas OBSH (WHO 2008) .....	26
<b>Tabela 4:</b> IPSS për përcaktimin e riskut në pacientët me MDS primare.....	28
<b>Tabela 5:</b> Karakteristikat bazë përshkruese të pacientëve të diagnostikuar me MDS (1999-2013).....	43
<b>Tabela 6:</b> Të dhënat statistikore përshkruese të	

pacientëve me MDS në momentin e diagnostikimit  
(1999-2013)..... 43

**Tabela 7.** Frekuenca e sëmundjeve bashkëshoqëruese në  
momentin e diagnozës klasifikuar sipas llojit të tyre,  
në pacientët me MDS (1999-2013)..... 50

**Tabela 8:** Korelacioni midis variableve dhe IPSS..... 70

**Tabela 9.** Roli parashikues i duhanit, alkoolit, lëndëve toksike,  
ferritinemisë, vitaminës B12 dhe LDH,  
në mbijetesën e përgjithshme OS (muaj)..... 71