

Myelodysplastický syndrom v roce 2016

Jaroslav Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje v současné době intenzivně zkoumanou skupinu klonálních onemocnění krvetvorby. V poslední době je hlavní pozornost v problematice MDS věnována hledání nových prognostických faktorů, jež by měly upřesnit vyhledávání rizikové skupiny nemocných, zejména u časných forem MDS. Tito nemocní by vzhledem k přítomnému riziku závažných komplikací či rychlé progresi do akutní myeloidní leukemie měli být již v počátečních stádiích choroby indikováni k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk. Nové léčebné přístupy jsou pak u nemocných s časnou formou MDS zaměřeny na korekci inefektivní hematopoézy, u nemocných s pokročilým MDS jsou zejména hledány možnosti, jak cílenou léčbou snížit riziko relapsu v potransplantačním období.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, klasifikace, diagnostika, prognóza, léčba.

Myelodysplastic syndromes in 2016

Myelodysplastic syndromes (MDS) represent a group of clonal disorders hematopoiesis of a great current scientific interest. Identification of new prognostic factors should more precisely define a subgroup of high risk patients within a group of patients with early disease with generally good prognosis. These patients should be indicated for intensive treatment including stem cell transplantation early after diagnosis. New treatment approaches to early MDS include correction of ineffective erythropoiesis, in patients with advanced disease, clinical research is focused on targeted treatment that might decrease a risk of relapse after transplantation.

Key words: myelodysplastic syndromes, classification, diagnosis, prognosis, treatment.

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je klonální onemocnění krvetvorby. V jeho patogenezi se přisuzuje důležitá úloha iniciálnímu poškození kmenové hemopoetické buňky, jež ve svém důsledku vede k tvorbě patologického klonu s určitou růstovou výhodou. Stimulace proliferace časných prekursorů krvetvorby spolu se zvýšeným stupněm apoptózy zralějších forem, na niž se podílí abnormální imunitní odpověď na poškození buňky vyvolané toxikou, vede v časných fázích choroby k obrazu buněčně bohaté dysplastické kostní dřeně kontrastující s různým stupněm cytopenie v periferní krvi. Mutace vede k nárůstu nestability genomu, jejímž důsledkem je zvýšená incidence dalších mutací vedoucích jednak k zisku funkce zejména onkogenů stimulujících proliferaci a tlumících diferenciaci časných pre-

kurzorů krvetvorby a na druhé straně ke ztrátě funkce antionkogenů uplatňujících se v řadě regulačních procesů. V regulaci aktivity genů se v řadě případů uplatňují tzv. epigenetické mechanismy ovlivňující stupeň metylace histonů. Důsledkem je postupné narůstání počtu blastů s velmi nízkým stupněm apoptózy v pokročilé fázi onemocnění a k přechodu do obrazu akutní myeloidní leukemie (AML).

V současné době je hlavní pozornost v problematice MDS věnována hledání nových prognostických faktorů, jež by měly upřesnit vyhledávání rizikové skupiny nemocných, zejména u časných forem MDS. Tito nemocní by vzhledem k přítomnému riziku závažných komplikací či rychlé progresi do AML měli být již v počátečních stádiích choroby indikováni k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvor-

ných buněk. Nové léčebné přístupy jsou pak u nemocných s časnou formou MDS zaměřeny na korekci inefektivní hematopoézy, u nemocných s pokročilým MDS jsou zejména hledány možnosti, jak cílenou léčbou snížit riziko relapsu v potransplantačním období.

Klasifikace, prognostické faktory a základní diagnostické metody

Klasifikace MDS se vyvíjela od původní, tzv. **FAB** (francouzsko-americko-britské) klasifikace (1) přes **WHO klasifikaci z roku 2001** (2) až k současné revizi **WHO klasifikace z roku 2008** (3). WHO klasifikace z roku 2001 rozdělila refrakterní anémii na skupinu RA s dysplazií pouze v červené řadě a na refrakterní cytopenii s dysplazií ve více řadách (RCMD), přesunula CMML do sku-

Tab. 1. IPSS (Mezinárodní prognostický skórovací systém) – dle Greenberga et al. (4)

Body	0	0,5	1	1,5	2
% blastů ve dřeni	< 5	5–10	-	11–20	1–30
Počet cytopenií	0/1	2/3			
Karyotyp	příznivý	intermediární	nepříznivý		

Karyotyp: příznivý – normální, del(5q), del(20q), -Y, nepříznivý – komplexní změny (≥ 3 abnormality), abnormality chromozomu 7, intermediární – ostatní nálezy.

Kritéria cytopenie: neutrofily $< 1,8 \times 10^9/l$, trombocyty $< 100 \times 10^9/l$, Hb < 100 g/l (blíže viz citace 9)

Rizikové skupiny dle IPSS:

Riziko	Skóre	Medián přežití roky	AML transformace roky
nízké	0	5,7	9,4
střední I	0,5–1,0	3,5	3,3
střední II	1,5–2,0	1,2	1,1
vysoké	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Tab. 2. Revidovaný prognostický skórovací systém pro MDS (IPSS-R) – podle Greenberg et al. (6), cytogenetické rizikové skupiny dle Schanz et al. (5)

Prognostické skóre	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetika – karyotyp	Velmi dobrý		Dobrý		Intermediární	Nepříznivý	Velmi nepříznivý
% blastů v kostní dřeni	≤ 2		$>2 - < 5\%$		5–10%	$>10\%$	
Hemoglobin	≥ 100		80– < 100	< 80			
Počet trombocytů	≥ 100	50– < 100	< 50				
Počet neutrofilů	$\geq 0,8$	$< 0,8$					

Riziko (riziková skupina)	Skóre
velmi nízké	$\leq 1,5$
nízké	$>1,5 - 3$
intermediární	$>3 - 4,5$
vysoké	$>4,5 - 6$
velmi vysoké	>6

piny smíšených myelodysplasticko-myeloproliferativních chorob (MDS/MPD) a podskupinu RAEB-T zařadila již mezi akutní myeloidní leukemie (AML). Revidovaná WHO klasifikace z roku 2008 nahrazuje podskupinu RA jednotkou **RCUD** (Refrakterní cytopenie s dysplazií v jedné řadě), kam zahrnuje refrakterní anémii, refrakterní neutropenii a refrakterní trombocytopenii. **MDS-U** je definován jako pancytopenie s dysplazií pouze v 1 řadě s $< 5\%$ blastů ve dřeni či jako přítomnost cytogenetických aberací typických pro MDS bez zjevné dysplazie. 5q- syndrom je přejmenován na **izolovanou delecii 5q** a ze skupiny RARS je jako zvláštní jednotka vyčleněna RARS a trombocytózou (**RARS-T**). Jako idiopatická cytopenie neznámého významu (**ICUS**) je definována perzistující cytopenie bez známek dysplazie či bez přítomnosti specifických chromozomálních aberací (2, 3). V současné době je připravována nová revize WHO klasifikace MDS.

Klasifikační schémata rozdělují nemocné s MDS do základních podskupin, které mají i prognostický význam. Obecně platí, že nemocní s časnými formami choroby bez zmnožení

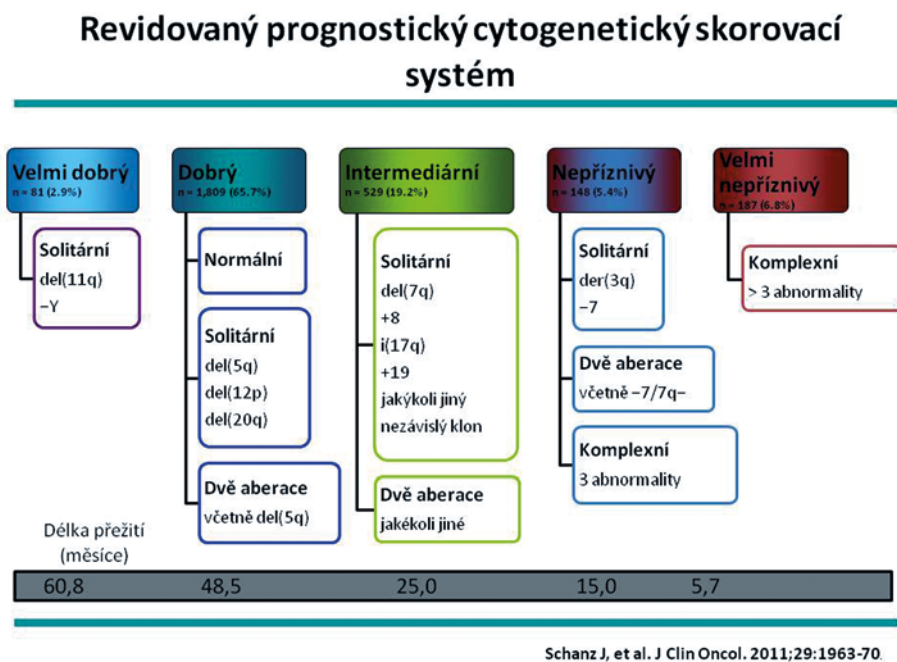
blastů v kostní dřeni mají lepší prognózu než nemocní se zmnožením blastů v kostní dřeni nad 5 %, kteří přežívají kratší dobu, mívají závažnější komplikace a vyšší riziko přechodu do AML (1).

Nicméně, analýza velkého počtu nemocných z různých registrů ukázala zásadní význam dalších faktorů pro prognózu nemocných. Na základě těchto nálezů byl vytvořen v roce 1997 tzv. **Mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS)** (4), rozdělující nemocné s MDS do 4 rizikových podskupin (tab. 1). Při volbě léčebných přístupů lze zcela obecně říci, že nemocní s časnými formami choroby bez nadbytku blastů a s nízkým či středním – 1 rizikem jsou indikovani spíše ke konzervativním léčebným postupům, nemocní s nadbytkem blastů a středním – 2 či vysokým rizikem především k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT). V roce 2011 byla publikována multicentrická analýza cytogenetických nálezů od více než 2 000 neléčených nemocných z registrů v SRN a v Rakousku. Tato analýza se stala pokladem pro revidovaný cytogenetický skórovací systém, který nemocné s MDS rozděluje do 5 prognos-

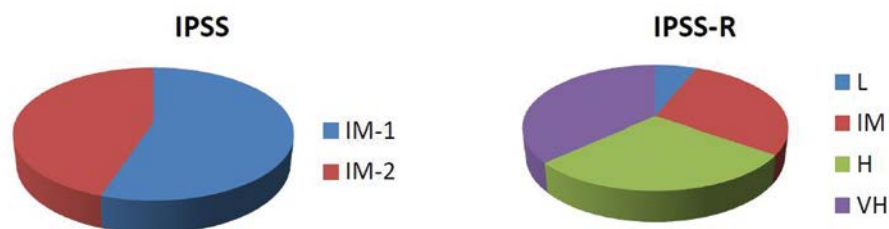
tických podskupin s rozdílnou celkovou délkou přežití (obrázek 1) (5). Tento revidovaný cytogenetický systém byl následně použit Mezinárodní pracovní skupinou při revizi IPSS na datech získaných od více než 7 000 nemocných s primárním MDS z mezinárodních databází. Výsledkem analýzy je **Revidovaný IPSS (IPSS-R)**, který jako statisticky významné prognostické faktory potvrdil parametry užití v IPSS, ale provedl jejich detailnější stratifikaci ve skórovacím systému (tab. 2) a zdůraznil význam cytogenetických změn a hloubky cytopenie v krevním obraze pro prognózu nemocných (6). Význam IPSS-R pro stanovení léčebných postupů je v současné době ověřován v klinické praxi, ukazuje se, že obdobně jako při užití IPSS nemocní s velmi nízkým a nízkým rizikem profitují z konzervativních léčebných přístupů, kdežto nemocní s vysokým a velmi vysokým rizikem jsou indikováni k intenzivní léčbě a k SCT. Užití IPSS-R umožnilo i přesnější stratifikaci nemocných se středním rizikem. Na obrázku 2 je porovnávána různá klasifikace našich 49 nemocných s MDS typu RAEB-1 zařazených mezi nemocné, jejichž data sloužila pro stanovení IPSS-R v rámci mezinárodního souboru. Přestože medián přežití této skupiny byl pouze 5,0 měsíce, podle IPSS byly všichni zařazeni do skupiny se středním – 1 či středním – 2 rizikem. Klasifikace skupiny podle IPSS-R vedla k přesunu 32 nemocných (65 %) do skupiny s vysokým či velmi vysokým rizikem, což vysvětluje nepříznivou prognózu a krátké přežití této skupiny. Optimální léčebný přístup k nemocným se středním rizikem dle IPSS-R však zůstává stále určitým problémem a u této skupiny bude třeba brát v úvahu některé z dalších možných prognostických ukazatelů, jež jsou v současné době studovány, a to zejména počet a charakter mutací některých genů s klíčovým významem pro regulaci krvetvorby – viz níže (7).

Základní metody užívané v současnosti pro diagnostiku MDS shrnula skupina evropských odborníků v diagnostických a léčebných doporučeních European LeukemiaNet v roce 2013 (8). Základem zůstává vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem bílé řady (**KO+dif.**) a vyšetření kostní dřene pomocí **ster-nální punkce a trepanobiopsie** kostní dřene. Biopické vyšetření kostní dřene je doporučováno jako standardní vyšetření vzhledem k tomu, že může přesně posoudit buněčnou dřev, topické změny krvetvorby včetně přítomnosti

Obr. 1. Revidovaný prognostický skórovací systém (podskupiny karyotypu) – podle Schanz et al. (5)



Obr. 2. Srovnání klasifikace nemocných s MDS typu RAEB-1 z registru ÚHKT podle kritérií IPSS a IPSS-R



atypicky lokalizovaných ložisek nezralých prekurzorů (tzv. ALIP) a v neposlední řadě i přítomnost a stupeň fibrózy dřeně. Všechny tyto faktory mají prognostický význam. Z dalších vyšetření sternálního punktátu jsou za standardní považována cytochemická a cytogenetická vyšetření. Základními **cytochemickými vyšetřeními** jsou barvení na přítomnost železa ve formě prstenčitých sideroblastů, PAS reakce (okrsková pozitivita v erytroblastech) a barvení na myeloperoxidázu (defekty v buňkách granulocytární řady). **Cytogenetické vyšetření** je esenciální pro svůj prognostický význam (viz výše), prognostická schémata stále vycházejí z nálezů získaných pomocí standardních metodik (kultivace a barvení G-pruhováním), vyšetření pomocí metod molekulární cytogenetiky je indikováno tam, kde se opakovaně nedaří získat mitózy k vyšetření G-pruhováním a dále fakultativně k přesné detekci změn na některých chromozomech s klíčovým prognostickým významem (5, 7, 8, 17, 20).

Vyšetření sternálního punktátu pomocí **průtokové cytometrie** je stále řazeno mezi fakultativní vyšetření, krom významu pro stanovení počtu

CD34+ nezralých prekurzorů je popisován určitý diagnostický a prognostický význam přítomnosti a počtu některých aberantních expresí povrchových antigenů (9). Význam mutací určitých genů hrajících klíčovou roli v regulaci procesu buněčné proliferace a diferenciace je v současné době předmětem rozsáhlých **molekulárně genetických** multicentrických studií (7, 10, 11). Zásadní negativní prognostický význam má zřejmě přítomnost mutace genu *TP53*, jenž hraje klíčovou úlohu v reparaci poškození buňky (7, 11). Recentní analýza molekulárně genetického vyšetření vzorků kostní dřeně a periferní krve získaných od nemocných z databáze IPSS-R ukázala jako nezávislý nepříznivý prognostický faktor pro délku přežití a riziko leukemizace přítomnost mutací genů *TP53*, *CBL*, *nRAS*, *EZH2*, *RUNX1*, *ASXL1* a *U2AF1* (9). Naopak, přítomnost mutace sestřihového genu *SF3B1* byla spojena s příznivou prognózou. Na tomto místě je třeba připomenout, že každý nemocný s MDS by měl být vyšetřen i celkově vzhledem k tomu, že dysplastické změny mohou být reaktivní při jiném onemocnění, zejména u nádorů a systémových chorob.

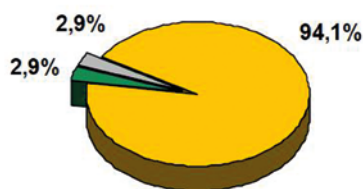
Léčebné postupy u nemocných s MDS s nižším rizikem (nízké či střední – I riziko dle IPSS)

Pro nemocné s nepříliš závažnou cytopenií, bez transfuzní dependence, se stabilní chorobou, bez přítomnosti blastů a nepříznivých chromozomálních aberací je možná pouhá **observe** s opakovanými kontrolami klinického i laboratorního nálezu. **Substituční léčba** spočívá v podávání transfuzí erytrocytů nemocným se závažnější anémií (Hb < 80 g/l) a při anemických symptomech nemocným s Hb 80–90 g/l). Účelem podávání transfuzí trombocytů je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombocytových transfuzních přípravků, obecně je doporučeno podat trombocytový transfuzní přípravek při přechodném poklesu počtu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$, u nemocných se současnou aktivací koagulačního systému (infekce, febrilie) již při poklesu počtu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$, nemocní s dlouhodobě nízkými počty trombocytů bez výraznějších výkyvů v jejich počtu a bez krvácivých projevů často nemusejí dostávat profylaktické transfuze destiček, přístup však musí být přísně individuální.

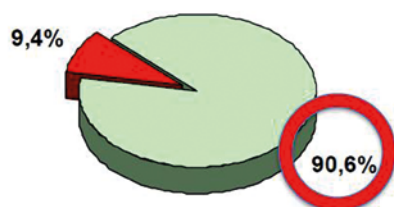
Podpůrná léčba spočívající v podávání antibiotik a antimykotik se řídí doporučenými postupy pro podpůrnou léčbu hematologických nemocných. **Chelatační léčba** má být zahájena u nemocných s hladinou feritinu v séru > 1 000 µg/l (přibližně po podání 20–25 T.U. erytrocytových transfuzních přípravků), u nichž je předpokládána déletrvající závislost na podávání transfuzí a kteří mají stabilní chorobu bez komorbidit limitujících přežití (6, 9). Velký přínos pro dosažení efektivní chelatace znamenalo umožnění podávání perorálních chelátorů. Deferasirox je indikován tam, kde je léčba deferioxaminem kontraindikována či není dostatečně účinná, dávka činí 20–30 mg/kg/den a může být modifikována dle účinku a snášenlivosti nemocného (12). Deferiprone není pro užití u nemocných s MDS registrován, je ho možno použít individuálně za pravidelné kontroly krevního obrazu v případě nesnášenlivosti či kontraindikace podávání deferiasiroxu (renální insuficience) v dávce 75–100 mg/kg/den v monoterapii či v kombinaci s deferioxaminem při

Obr. 3. Dosažení transfuzní nezávislosti po léčbě lenalidomidem u nemocných s MDS s delecí 5q. Před léčbou bylo 94,1 % nemocných závislých na podávání transfuzí erytrocytů, po léčbě bylo nezávislosti na podávání transfuzí dosaženo u 90,6 % nemocných (se svolením MUDr. A. Jonášové)

Závislost na transfuzích erytrocytů



Nezávislost na transfuzích erytrocytů



přetížení železem těžkého stupně. Možný efekt chelatačních látek na parametry krevního obrazu, zprostředkovaný jinými mechanismy než odstraněním nadbytku potenciálně toxického železa, je stále předmětem výzkumu.

Z růstových faktorů jsou nejčastěji podávány erythropoézu stimulující proteiny (ESP). Léčba ESP je indikována u nemocných s hladinou Hb < 90 g/l nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anémie, hladinou EPO v séru < 500 IU/l (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO < 150–200 IU/l) a s dependencí na < 2 T.U. erytrocytů měsíčně (13). Iničiální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týdně, pro darbopoetin 150–300 µg/týdně. Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s G-CSF v dávce 300 µg/l/týdně ve 2–3 dílčích dávkách. Pokud není zaznamenán terapeutický efekt po dalších 4–8 týdnech, má být léčba ukončena, i když v ojedinělých případech byl prokázán i pozdní nástup efektu ESP. Jako kompletní odpověď na léčbu ESP je hodnocen vzestup hodnoty Hb nad 115 g/l bez potřeby transfuzí erytrocytů, jako částečná odpověď pak vzestup hodnoty Hb > 15 g/l bez potřeby transfuzí. Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s RARS s hladinou

Hb < 100 g/l, hladinou EPO v séru < 500 IU/l a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně od počátku léčby (12), u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše). U nemocných s RCUD s těžkou granulocytopenií je možno podávat G-CSF intermitentně za účelem udržení počtu neutrofilů > 0,5 × 10⁹/l. Pegylované formy G-CSF nejsou pro podávání u MDS registrovány. Podávání jiných růstových faktorů (romiplostim, L-trombopag aj.) je t. č. doporučováno pouze v rámci klinických studií.

Imunosupresivní léčba je indikována u nemocných s cytopenií vyžadující léčbu, kteří nejsou kandidáty pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk (SCT) či pro podávání růstových faktorů. Hlavními prediktivními faktory účinku jsou věk < 65 let, normální karyotyp a závislost na transfuzích erytrocytů < 2 roky. Dalšími faktory s možným prediktivním významem jsou: hypoplastická forma MDS, přítomnost PNH klonu, HLA-DR 15 fenotyp, přítomnost přídatného 8. chromozomu, doba trvání choroby a přítomnost dalších autoimunních fenoménů. Antithymocytární globulin (ATG) je doporučován zejména u hypoplastické formy MDS v dávce 3,75 mg/kg/den – 5 dní (králíčí) a 40 mg/kg/den – 4 dny (koňský) v kombinaci s prednisonem 1–2 mg/kg/den – 14 dní a následným dlouhodobým podáváním cyklosporinu A (CS-A) (iniciální dávka činí 3–5 mg/kg/den a je upravována dle hladiny CS-A v séru a přípravek je podáván dlouhodobě - nejméně 12 měsíců) (14). U některých nemocných (zejména tam, kde jsou přítomny další autoimunní fenomény a při přítomnosti PNH klonu) může mít efekt samotná kombinace metylprednizolonu (0,5–1 mg/kg/den) s CS-A 3–5 mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A (15).

Z dalších léků je nutno zmínit **lenalidomide**, jenž je v dávce 10 mg/den x 21 dní v měsíčních cyklech indikován u nemocných s izolovanou delecí 5q a závislostí na transfuzích erytrocytů nereagujících na podávání ESP (16). Přípravek je pro tuto indikaci registrován, po dosažení efektu je možno dávku lenalidomidu postupně redukovat na nejnižší možnou udržovací dávku. Rozsáhlá studie Lista et al. (6) prokázala dosažení transfuzní nezávislosti u 67 % nemocných s delecí 5q a cytogenetickou odpověď s minimálně 50% redukcí klonu u 77 % nemocných. Analýza nemocných s delecí 5q z českého registru ukázala dosažení

transfuzní nezávislosti u téměř 91 % nemocných a cytogenetickou odpověď u 82 % nemocných (obrázek 3). I když srovnávací studie neprokázala nepříznivý efekt podávání lenalidomidu na incidenci leukemizace choroby u nemocných s delecí 5q, není stále jasné, zda podávání lenalidomidu nemůže potencovat negativní efekt některých mutací, zejména *TP53* genu.

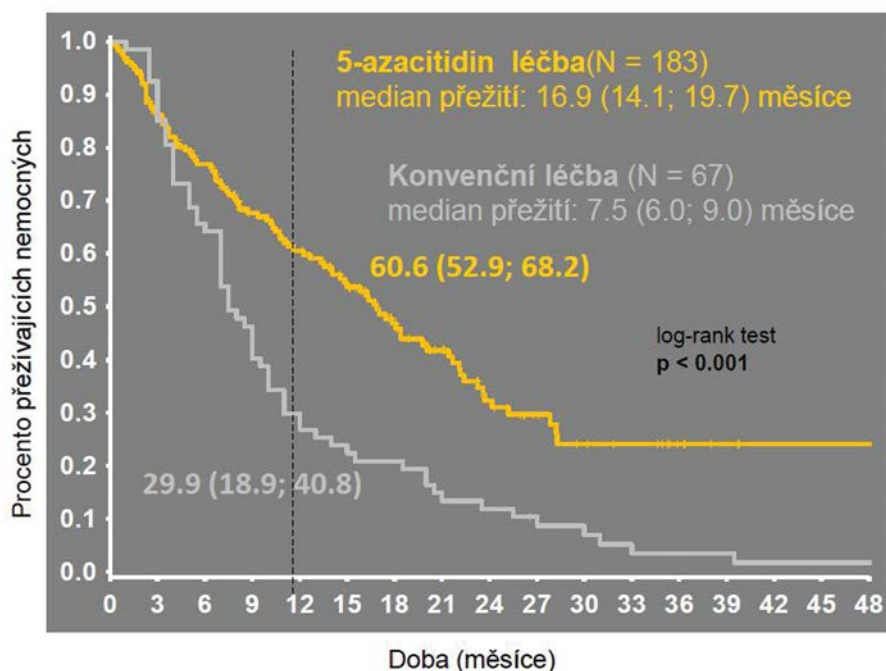
Perspektivní skupinu látek představují léčiva korigující stupeň inefektivní a defektní erythropoézy u MDS. Luspatercet a Sotatercept se váží s GDF1 proteinem ze skupiny TGFβ, a tím tlumí jeho stimulační aktivitu na defektní proliferaci a na inhibiční efekt na diferenciaci prekurzorů. Studie fáze II prokázala u Luspaterceptu dosažení transfuzní nezávislosti u 25–70 % nemocných s časným MDS v závislosti na stupni transfuzní dependence (17).

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (SCT) je indikována u mladších nemocných s opakovanými závažnými komplikacemi vyplývajícími z těžkého stupně cytopenie, jež nemohou být zvládnuty jiným léčebným přístupem (18). Dalšími faktory pro indikaci SCT mohou být současná těžká hypoplazie dřene či přítomnost fibrózy a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radio-terapii. U nemocných s ≤ 10 % blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předléčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5–10 % blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů.

Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední – II či vysoké riziko dle IPSS)

Základním přístupem k nemocným s pokročilou formou MDS je stále eradikace patologického klonu. **Kombinovaná chemoterapie** je indikována u nemocných mladších 65 let s > 10 % blastů v kostní dřeni a bez závažnějších přidružených onemocnění, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT. Randomizovaná studie zkoumající přínos látek s hypometylačním účinkem (HMA) (19) ukázala sice lepší krátkodobý efekt kombinované chemoterapie oproti HMA, nicméně tato léčba nevedla k dlouhodobému přežití, pokud nebyli nemocní následně transplantováni. Nemocní z registru ÚHKT léčení pouze kombinovanou chemoterapií přežívali v průměru 11,2 měsíce, 3 roky přežívalo necelých 3 % nemocných. Úloha kombinované chemo-

Obr. 4. Srovnání výsledků léčby azacytidinem s konvenční léčbou – data z registru nemocných s MDS v ČR (se svolením MUDr. A. Jonášové)



terapie u nemocných s MDS spočívá zejména v předléčení následně transplantovaných nemocných, za účelem redukce incidence relapsů po SCT, avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrnujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT zatím stále chybí.

U **alogenní SCT** nebyl u nemocných s MDS prokázán rozdíl mezi výsledky při užití štěpu od HLA identického sourozence či HLA identického nepříbuzného dárce, přínos SCT od haploidentického dárce je intenzivně zkoumán, ale zatím chybí data hodnotící efekt tohoto typu transplantace na dlouhodobé přežití. Nemocní, u nichž díky přidruženým chorobám, není indikován myeloablativní přípravný režim, může být SCT provedena s redukováným přípravným režimem, jenž snižuje riziko peritransplantační mortality. Celkové přežití se však u nemocných

s MDS neliší od SCT s myeloablativním přípravným režimem díky vyšší incidenci relapsů po SCT (20). Recentní studie srovnávající efekt podání hypometylačních látek a kombinované chemoterapie za účelem redukce počtu blastů před SCT neprokázala významný rozdíl mezi oběma přístupy (21). Řada studií se zabývá možnostmi, jak efektivně snížit incidenci relapsů po SCT, ať již se jedná o udržovací léčbu podáváním azacytidinu či ovlivnění incipientního relapsu na molekulární úrovni infuzemi dárcovských lymfocytů či podáním azacytidinu, výsledky však zatím nejsou jednoznačné.

Podávání hypometylačních látek (HMA) a inhibitorů histon deacetylázy vede k reverzi vyhasínání funkce některých tumor supresorických genů, což může být spojeno s inhibicí proliferace a navozením diferenciace časných prekursorů ve zralejší formy. Uvedení **hypometylačních látek** do léčby pokročilých stadií MDS znamenalo

výrazné zlepšení prognózy zejména u starších nemocných se středním II. či vysokým rizikem, event. se středním – 1 rizikem a nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS, kteří nejsou indikovani k intenzivní léčbě a SCT (19). K léčbě je používán 5-azacytidin v dávce 75 mg/m²/den × 7 v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2–4 cyklech podávání, v případě dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové progresse choroby. Decitabine je používán v dávkách od 45 mg/m²/den × 3, přes 20 mg/m²/den × 5 až po 10 mg/m²/den × 10. Na obr. 4 jsou uvedeny výsledky studie podávání 5-azacytidinu z registru nemocných léčených v ČR pracovní skupinou pro MDS. Výsledky jsou obdobné jako v registrační studii přípravku (19) a ukazují vysoce významný efekt na přežití nemocných jak 1 rok, tak 3 roky od začátku léčby při srovnání s konvenční léčbou (kombinovaná chemoterapie a/nebo podpůrná léčba). 1 rok přežívá 60% nemocných léčených HMA oproti 29% nemocných léčených konvenční léčbou, 3 roky žije 25% nemocných léčených HMA vs. 4% léčených konvenční léčbou. Podávání nízkých dávek cytosinarabiosidu (20 mg/m²/den × 14) je možnou alternativou k podávání hypometylačních látek, které však mají signifikantně lepší účinek na celkové přežití, zejména u nemocných s nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS (22). Nemocní s pokročilou formou MDS a s mnohočetnými změnami karyotypu ± mutací *TP53* genu představují zvláštní skupinu s velmi nepříznivou prognózou a špatnou odpovědí na léčbu. Současné studie ukazují, že u těchto nemocných má podávání hypometylačních látek stejný efekt jako kombinovaná chemoterapie a SCT, nicméně 3 roky přežívá jak po léčbě HMA, tak po SCT méně než 10% nemocných (23).

LITERATURA

- Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189–199.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3839.
- Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms overview. S. 88–93 in: WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed. By S.H. Swerdlow et al, IARC, Lyon, 2008.
- 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: 2079–88.
- Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived From an International Database Merge. *J Clin Oncol* 2012; 30: 820–829.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454–2465.
- Bejar R, Stevenson K, Bennett A, et al. Validation of a Prognostic Model and the Impact of Mutations in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3376–3382.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122: 2943–2964.
- Van de Loosdrecht AA, Ireland R, Kern W, et al. Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European

Leukemia Net Working Group. Leukemia & Lymphoma 2013; 54: 472–475.

10. Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic Mutations in MDS Patients Are Associated with Clinical Features and Predict Prognosis Independent of the IPSS-R: Analysis of Combined Datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. Blood 2015; 126: 907 /abstr/.

11. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013; 122(22): 3616–3627.

12. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. Eur J Haematol. 2012; 88: 260–268.

13. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995; 89: 67–71.

14. Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care--SAKK 33/99. J Clin Oncol. 2011; 29: 303–309.

15. Jonášová A, Neuwirtová R, Čermák J, et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. Br J Haematol 1998; 100: 314–309.

16. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006; 355: 1456–1465.

17. Giagounidis A, Platzbecker U, Germing U, et al. Luspatercept Treatment Leads to Long Term Increases in Hemoglobin and Reductions in Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results from the Phase 2 PACE-MDS Extension Study. Blood 2015; 126: 92 /abstr/.

18. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 2002; 100: 1997–2004.

19. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS: a randomized, open-label, phase III study. Lancet Oncology 2009; 10: 223–232.

20. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2006; 108: 836–846.

21. Damaj G, Duhamel A, Robin M, et al. Impact of Azacitidine Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes: A Study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie-Cellulaire and the Groupe-Francophone Des Myelodysplasies. J Clin Oncol 2012; 30: 4533–4540.

22. Zwierzina H, Suci S, Loeffler-Ragg J, et al. Low-dose cytosine arabinoside (LD-AraC) vs LD-AraC plus granulocyte/macrophage colony stimulating factor vs LD-AraC plus Interleukin-3 for myelodysplastic syndrome patients with a high risk of developing acute leukemia: final results of a randomized phase III study (06903) of the EORTC Leukemia Cooperative Group. Leukemia. 2005; 19: 1929–1933.

23. Koreth J, Pidala J, Waleska S, et al. Role of Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Older Patients With De Novo Myelodysplastic Syndromes: An International Collaborative Decision Analysis. J Clin Oncol 2013; 31: 2662–2670.