

10. Myelodysplastické syndromy (MDS) a myelodysplasticko/myeloproliferativní nemoci (MPN)

Jaroslav Čermák, Jan Starý

10.1. 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 spolu se zvýšeným stupněm apoptózy zralejších forem vede v časně fázi choroby k obrazu buněčně bohaté dysplastické kostní dřeni kontrastující s různým stupněm cytopenie v periferní krvi. Důsledkem nestability genomu je zvýšená incidence tzv. „driver mutací“ tj. mutací genů, které se uplatňují v regulaci proliferace, diferenciace a buněčné apoptózy a jejich exprese je často regulována na epigenetické úrovni. Důsledkem je postupný nárůst počtu blastů v pokročilé fázi onemocnění a možný přechod do obrazu akutní myeloidní leukémie (AML). V současné době je přijímána koncepce tzv. „stupňovitého vývoje MDS“ a jsou definovány určité jednotky, jež mohou předcházet rozvoji MDS a na jejichž podkladu mohou vznikat další mutace vedoucí k rozvoji MDS (CHIP – klonální hematopoéza neurčitěho potenciálu, ICUS – idiopatická cytopenie neurčitěho významu, CCUS – klonální cytopenie neurčitěho významu).

10.2. Základní klasifikace

V současné době se uplatňuje v klasifikaci onemocnění ~~tzv.~~ WHO klasifikace, vycházející původně z tzv. FAB klasifikace, kde byly podkladem dělení nemocných s MDS morfologické a cytochemické změny. Postupně došlo k přesunu chronické myelomonocytární leukémie (CMML) mezi myelodysplasticko/myeloproliferativní onemocnění (MDS/MPN) a nemocných s ≥ 20 % blastů ve dřeni do skupiny akutních myeloidních leukemií (AML). V revizi z roku 2016, jejíž základní schéma je uvedeno v tabulce 10.1. jsou již do klasifikace zahrnuty některé cytogenetické aberace (del(5q)) a mutace některých genů (*SF3B1*).

MDS podskupina	počet blastů v kostní dřeni
MDS s dysplasií v jedné řadě (MDS-SLD)	< 5%
MDS s dysplasií ve více řadách (MDS-MLD)	< 5%
MDS s prsténčitými sideroblasty (MDS-RS) -s dysplasií v jedné řadě (MDS-RS-SLD) -s dysplasií ve více řadách (MDS-RDS-MLD)	< 5% + ≥15% prsténčitých sideroblastů či mutace SF3B1
MDS s izolovanou delecí (5q)	< 5%
MDS neklasifikovatelný (MDS-U)	< 5% (+dysplasie v 1 řadě s pancytopenií)
Dětská refrakterní cytopenie (RCC)	< 5%
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB) -MDS-EB1 -MDS-EB2	5-9% 10-19%
Akutní myeloidní leukémie (AML)	≥ 20%

Dysplasie ve dřeni musí být pro všechny kategorie přítomna alespoň v 10 % buněk dané řady.

Tabulka 10.1. WHO klasifikace MDS z roku 2016. Podle Arber A.A et al. (1)

Poslední WHO klasifikace z roku 2022 již zahrnuje mutace genů s prognostickým významem (*SF3B1*, *TP53*) a vyděluje některé prognosticky významné skupiny jako samostatné jednotky hypoplastický MDS a MDS s fibrózou (tabulka 10.2.) (34). V roce 2022 rovněž vyšla Klasifikace MDS na základě mezinárodního konsensu odborníků (ICC) (35), jež dále zohledňuje cytogenetické a molekulárně genetické nálezy a nemocné z podskupiny IB2 (10-19 % blastů) již řadí do podskupiny MDS/AML (tabulka 10.3.).

jednotka	počet blastů	cytogenetika	mutace
MDS s definovanou genetickou abnormalitou			
MDS s nízkým počtem blastů a izolovanou delecí 5q (MDS 5q-)	< 5% blastů ve dřeni < 2% blastů v PK	solitární delece 5q či s 1 další abnormalitou kromě -7 či del7q	
MDS s nízkým počtem blastů a mutací SF3B1 (MDS SF3B1)		absence delece 5q, <u>monosomie 7</u> , či komplexních změn	SF3B1 /nebo $\geq 15\%$ <u>anulár. sideroblastů</u> /
MDS s <u>bilalelickou</u> inaktivací TP53 (MDS bi-TP53)	< 20% blastů v PK a ve dřeni	obvykle komplexní změny	2 či více mutací TP53 nebo 1 mutace se ztrátou počtu kopií či kopie <u>neutr. ztrátou heterozybozity</u>
MDS morfologicky definovaný			
MDS s nízkým počtem <u>blastů</u> (MDS-LB)	< 5% blastů ve dřeni < 2% blastů v PK		
MDS <u>hypoplastický</u> (MDS-h) (< 2.5% <u>celularity</u> dřene)			
MDS s <u>nadbytkem blastů</u> (MDS-IB)			
MDS - IB1	5-9% blastů ve dřeni nebo 2-4% v PK		
MDS - IB2	10-19% blastů ve dřeni nebo 5-19% v PK či <u>Auerovy tyče</u>		
MDS s <u>fibrózou</u> (MDS-F)	5-19% blastů ve dřeni 2-19% blastů v PK		

Tabulka 10.2. WHO klasifikace MDS z roku 2022. Podle Khoury JD et al. (34).

podskupina	dysplastické linie	cytopenie	blasty (BM a PK)	cytogenetika	mutace
MDS s mutací SF3B1 (MDS-SF3B1)	většinou ≥ 1	≥ 1	<5 (BM) <2 (PK)	jakákoli krom: izolovaná del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2 či komplexní	SF3B1 ($\geq 10\%$ VAF) bez vícečetných TP53 či RUNX1
MDS s del(5q) (MDS-del(5q))	většinou >1	>1	<5 (BM) <2 (PK)	del(5q) + maxim. 1 další krom -7/del(7q)	jakákoli, krom vícečetné TP53
MDS bez dysplazie (nespecifikován)	0	≥ 1	<5 (BM) <2 (PK)	-7/del(7q) či komplexní	jakákoli, krom TP53 či SF3B1 (>10% VAF)
MDS s dysplazií v 1 linii	1	≥ 1	<5 (BM) <2 (PK)	různá krom aberací v kritériích MDS-del(5q)	jakákoli, krom TP53 a kritérií pro MDS-SF3B1
MDS s dysplazií ve více liniích	≥ 2	≥ 1	<5 (BM) <2 (PK)	různá krom aberací v kritériích MDS-del(5q)	jakákoli, krom TP53 a kritérií pro MDS-SF3B1
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)	většinou ≥ 1	≥ 1	5-9% (BM) 2-9% (PK)	jakákoli	jakákoli krom vícečetné TP53
MDS/AML	většinou ≥ 1	≥ 1	10-19% (BM či PK)	různá krom aberací definujících AML	jakákoli kromě NPM1, bZIP CEBPA či TP53

Tabulka 10.3. IC klasifikace MDS z roku 2022. Podle Arber DA et al. (35).

Chronická myelomonocytární leukémie (CMML) je dnes řazena do skupiny smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních onemocnění (MDS/MPN). CMML je definována jako selhání kostní dřeně s dysplastickými znaky, které mohou vést k cytopenii v periferní krvi na jedné straně a současně na druhé straně s myeloproliferativní složkou reprezentovanou monocytózou v periferní krvi (dle WHO 2022 $>0.5 \times 10^9/l$) často doprovázenou leukocytózou a dalšími známkami myeloproliferace jako např. hepatosplenomegalií (1). Rozdělení CMML na jednotlivé podtypy a diagnostická kritéria pro CMML jsou uvedena v tabulce 10.4.

Chronická myelomonocytární leukémie - základní kritéria
1. Perzistence absolutní ($\geq 0.5 \times 10^9/l$) či relativní ($\geq 10\%$) monocytózy v PK
2. Myeloblasty+monoblasty+promonocyty tvoří $< 20\%$ v kostní dřeni a PK
3. Nejsou splněna kritéria pro CML a jiné myeloproliferace (BCR-ABL, JAK2)
4. Nejsou splněna kritéria pro myeloidní/lymfoidní neoplasie s fuzí tyrosin kinázy (PDGFR-A, PDGFR-B)
Podpůrná kritéria
1. Dysplasie ve ≥ 1 buněčných liniích ve dřeni
2. Získané klonální cytogenetické či molekulárně genetické abnormality
3. Abnormální proporce monocytů ($> 94\%$) v PK (při absenci zánětu či autoimunity)
Požadavky pro diagnózu
1. Všechna základní kritéria musí být splněna
2. Pokud je přítomno $\geq 1.0 \times 10^9/l$ monocytů v PK, musí být přítomno nejméně jedno podpůrné kritérium
3. Pokud je přítomno ≥ 0.5 a $< 1.0 \times 10^9/l$ monocytů v PK, musí být přítomno podpůrné kritérium 1+2.

CMML - subtypy	CMML – podskupiny (% blasty+promonocyty)
Myelodysplastický (WBC $< 13 \times 10^9/l$)	CMML-1 ($< 5\%$ PK a $< 10\%$ BM)
Myeloproliferativní (WBC $\geq 13 \times 10^9/l$)	CMML-2 (5-19% PK a 10-19% BM)

Tabulka 10. 4. Klasifikace a kritéria pro stanovení diagnózy CMML.dle WHO 2022 (34).

ICC odlišuje ještě tzv. klonální monocytózu neurčitěho významu (CMUS), jež splňuje početní kritéria pro CMML, ale bez dalších kritérií nutných pro dg. CMML a s přítomností nejméně 1 mutace asociované s CMUS.

Mezi smíšené MDS/MPN patří dále **MDS/MPN s trombocytózou a mutací SF3B1 a aCML** atypická chronická myeloidní leukémie, dnes klasifikována jako **MDS/MPN s neutrofilii**. ICC stále ještě odlišuje MDFS/MPN s prstěnkovitými sideroblasty a trombocytózou (viz tabulka 10.3. a tabulka 10.5) (34,35).

Kritéria pro stanovení MDS/MPN s prstěnkovitými sideroblasty a trombocytózou:

- Anémie spojená s dysplasií v červené řadě či více liniích, $\geq 15\%$ prstěnkovitých sideroblastů, $< 1\%$ blastů v periferní krvi a $< 5\%$ blastů ve dřeni
- Perzistující trombocytóza v periferní krvi ($\geq 450 \times 10^9 / l$)
- Přítomnost mutace *SF3B1*, při její absenci nepřítomnost předchozí cytotoxické léčby
- Nepřítomnost předchozího MDS či MPN
- Nepřítomnost *BCR/ABL1*, *PDGFRB* či *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*, nepřítomnost *(3;3)(q21;q26)*, *inv(3)(q12q26)* či *del(5q)*

Kritéria pro stanovení MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou :

- Kritéria stejná jako pro MDS/MPN s prstěnkovitými sideroblasty a trombocytózou s výjimkou:
- Není nutná přítomnost $\geq 15\%$ prstěnkovitých sideroblastů
- Je nutná přítomnost mutace *SF3B1* (VAF $> 10\%$) – izolované či společně s dalšími mutacemi

Tabulka 10.5. Kritéria pro stanovení dg. MDS/MPN s prstěnkovitými sideroblasty a trombocytózou a MDS/MPN s mutací SF3B1 a trombocytózou.

MDS/MPS s neutrofilii (atypická CML) je charakterizován leukocytózou s přítomností $> 10\%$ nezralých myeloidních prekurzorů v periferní krvi, současně je přítomno $< 20\%$ blastů v kostní dřeni, chybí monocytóza ve dřeni a v periferní krvi a *BCR/ABL1* představba. ICOC ještě vyděluje jako samostatnou jednotku MDS/MPS s isochromem (17q)

10.3. Základní diagnostická vyšetření

10.3.1. KO + manuální diferenciální rozpočet (na 500 buněk), retikulocyty

10.3.2. Sternální punkce:

- Morfologické vyšetření + cytochemie (barvení na Fe, PAS, NE, peroxidázu), přítomnost dysplastických změn (≥ 10 % buněk jednotlivých linií), prsténčité sideroblasty, bloková PAS+ erytroblastů
- Cytogenetické vyšetření (standardní barvení, FISH (při absenci mitózy, k ověření změn na 5,7,8,20 a dalších chromozomech), komparativní genomová hybridizace, vyšetření polymorfismu jednotlivých nukleotidů (fakultativně)
- Imunofenotypizace (fakultativní - zejména k vyloučení/průkazu CD59, CD55 deficitních antigenů)
- Molekulárně genetické vyšetření:
 - mutace jednotlivých genů– *SF3B1*- *obligatorní ASXL1, TET2, DNMT3A* u CMML, *p53* (*bialelická mutace či ztráta heterozygosity*) - pro prognostickou klasifikaci, při indikaci léčby lenalidomidem) (2), *PTPN11, KRAS, NRAS, NF1, CBL* a *ztráta heterozygosity CBL* (u JMML),
 - NGS – sekvenování nové generace, WGS – celogenomové sekvenování - mutace „driver“ genů s prognostickým významem (*DNMT3A, EZH2, TET2, SRSF2, RUNX1, ASXL1, bialelická mutace TP53*) (3), IPSS-M panel genů (36), mutace zárodečného genomu (*DBA, FA, SBS1, RPS, GATA-2*) u mladých nemocných k vyloučení vývoje z kongenitálního selhání krvetvorby (3), mutace *JAK2* genu (MDS-RS s trombocytózou), mutace *BCR/ABL1, PDGFRB* či *PDGFRB, FGFR1* u CMML, *BCR/ABL* u MDS/MPN.

10.3.3. Trepanobiopsie kostní dřeně:

- Stanovení buněčnosti dřeně
- Stanovení přítomnosti a stupně fibrózy dřeně
- Stanovení přítomnosti ALIP (abnormálně lokalizovaných nezralých prekurzorů)
- Vyloučení metastazujícího procesu do kostní dřeně

10.3.4. Biochemická a další vyšetření:

10.3.4.1 Sérum:

- minerály, urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, LD, glykémie, celková bílkovina +elfo
- Fe, feritin, vazebná kapacita transferinu, saturace transferinu
- hladina B12, kyselina listová, sEPO – *u skupin s nižším rizikem*
- TSH, T3, T4, ANF, anti ds-DNA – *u skupin s nižším rizikem*

10.3.4.2. Imunohematologické vyšetření (protilátky proti erytrocytům a

trombocytům), základní koagulační vyšetření (PT, APTT, DD, fibrinogen)

10.3.4.3 Testy na PNH (CD59 a CD55 deficitní erytrocyty a granulocyty)

- u skupin s nižším rizikem

10.3.4.4 Virologie: HbSAg, parvovirus B19, HIV

10.3.4.5 – Vyšetření chromozomálních zlomů (DEB test)

10.3.4.6 HLA typizace u kandidátů transplantace

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučováno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria (1):

- trvalá neobjasněná cytopenie (neutropenie, trombocytopenie nebo anemie),
- morfologická dysplázie alespoň dvou linií s preferencí určitých typů dysplázie
- získaná klonální cytogenetická abnormalita v krvetvorných buňkách,
- zvýšené procento blastů ($\geq 5\%$).

10.4. Prognostické parametry

Vzhledem k tomu, že klasifikační systémy (FAB, WHO) mají jen omezenou prognostickou výpověď, byly na základě retrospektivních analýz neléčených nemocných s MDS vytvořeny prognostické skórovací systémy. Původní IPSS z roku 1997 byl v roce 2012 nahrazen revidovaným skórovacím systémem (IPSS-R) (tabulky 10.6. a 10.7.)

IPSS (Mezinárodní prognostický skórovací systém)

Body	0	0.5	1	1.5	2
% blastů ve dřeni	<5	5-10	-	11-20	21-30
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: neutrofilů $< 1,8 \times 10^9/l$, trombocyty $< 100 \times 10^9/l$,
Hb < 100 g/l (4).

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	≥ 2,5	0,4	0,2

Tabulka 10.6. Mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS).
Dle Greenberga et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88 (5)

IPSS-R (Revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém)

Parametr/skóre	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetika (Karyotyp)	velmi dobrý		dobry		střední	nepříznivý	velmi nepříznivý
Blasty ve dřeni (%)	≤ 2		>2-<5		5-10	>10	
Hb (g/l)	≥ 100		80-<100	<80			
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	≥ 100	50-100	< 50				
Neutrofily (x10 ⁹ /l)	≥ 0.8	< 0.8					

RIZIKO/KATEGORIE	RIZIKO/SKÓRE	CYTOGENETIKA/ KARYOTYP	ZMĚNY KARYOTYPU
velmi nízké	≤ 1.5	velmi dobrý	-Y, del(11q)
nízké	> 1.5 - 3	dobry	normální, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) + 1 další změna
střední	> 3 - 4.5	střední	del(7q),+8,+19,i(17q), jiná 1 nebo 2 nezávislé změny karyotypu
vysoké	> 4.5 - 6	nepříznivý	-7,inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 změny zahrnující del(7q),-7,komplexní se 3 změnami
velmi vysoké	> 6	velmi nepříznivý	komplexní s > 3 změnami karyotypu

riziko	medián přežití (roky)	25% AML transformace (roky)
velmi nízké	8,8	nedosažen
nízké	5,3	10,8
střední	3,0	3,2
vysoké	1,6	1,4
velmi vysoké	0,8	0,7

Tabulka 10.7. Revidovaný mezinárodní prognostický systém pro MDS (6).

Nemocní s velmi nízkým a nízkým rizikem jsou většinou indikováni ke konzervativní léčbě, nemocní s vysokým a velmi vysokým rizikem pak k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT). U nemocných se středním rizikem do hodnoty skóre je 3.5 je většinou léčeni konzervativně, mladší nemocní se středním rizikem jsou dnes většinou indikováni k intenzivní léčbě. Pro upřesnění rizika nemocných s MDS byl v roce 2022 publikován **Molekulární prognostický skórovací systém (IPSS-M)** (36). Skóre je vypočteno z počtu blastů v kostní dřeni, hodnoty Hb, počtu trombocytů, kategorie IPSS-R a dále z vyšetření 16 prediktivních genů a 15 přídatných genů. Výsledkem je rozdělení nemocných podle rizika do 6 podskupin (velmi nízké, nízké, nižší střední, vyšší střední, vysoké, velmi vysoké). Praktickým významem IPSS-M je lepší stratifikace nemocných se středním rizikem a přesun nemocných s prokázanými nepříznivými mutacemi genů do vyšších rizikových skupin a k indikaci intenzivní léčby včetně SCT.

10.5. Léčba nemocných s MDS s nižším rizikem

(nízké a střední dle IPSS, velmi nízké, nízké a střední do 3.5 dle IPSS-R, velmi nízké, nízké a nižší střední dle IPSS-M)

10.5.1. Observace

Observace je doporučována pouze pro nemocné s nepříliš závažnou cytopenií, bez transfuzní dependence, se stabilní chorobou, bez přítomnosti blastů a nepříznivých chromozomálních aberací (*stupeň D*) (7).

10.5.2. Podpůrná terapie

10.5.2.1. Transfuze erytrocytů:

Účelem je odstranění symptomů vyplývajících z anémie, rizika poškození orgánů ischemií a zlepšení kvality života. Není jednotně stanovena kritická hladina hemoglobinu (Hb), při níž je třeba podat transfuzi erytrocytů, obecně je doporučeno transfundovat nemocné se závažnější anemií (Hb <80 g/l) a při anemických symptomech nemocné s Hb 80-90 g/l (*stupeň D*).

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme (7).

10.5.2.2. Transfuze trombocytů:

Účelem je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombokoncentrátů, obecně je doporučeno podat trombokoncentrát 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 (*stupeň D*).

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme (7).

10.5.2.3. Podávání antibiotik a antimykotik:

Podávání antibiotik a antimykotik se řídí doporučenými postupy pro podpůrnou léčbu hematologických nemocných. Profylaktické podávání antibiotik (chinolony, cotrimoxazol) a antimykotik (itraconazol, flukonazol) je doporučováno u nemocných s dlouhodobou granulocytopenií (neutrofilů < $0.5 \times 10^9/l$), zejména při současném podávání imunosupresiv (*stupeň D*).

10.5.2.4. Chelatační léčba:

Chelatační léčba má být zahájena u nemocných s hladinou feritinu v séru $>1000 \mu\text{g/l}$ (přibližně po podání 20-25 TU erymasy), u nichž je předpokládána déletrvající závislost na podávání transfuzí a kteří mají stabilní chorobu bez komorbidit limitujících přežití (*stupeň B*) (7). Deferioxamine je aplikován nejlépe v kontinuální či minimálně 10-12 hodin trvající i.v. či s.c. infuzi v dávce 25mg/kg/den, dle efektu je možno dávku zvyšovat až na 60mg/kg/den. Deferasirox je indikován tam, kde je léčba deferioxaminem kontraindikována či není dostatečně účinná, dávka činní 20-30 mg/kg/den a může být modifikována dle účinku a snášenlivosti nemocného. 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 deferasiroxu (renální insuficience) v dávce 75-100 mg/kg/den v monoterapii či v kombinaci s deferioxaminem při přetížení železem těžkého stupně (*stupeň C*). (8).

10.5.3. Růstové faktory

10.5.3.1. Erytropoesu stimuluující proteiny (ESP):

Léčba ESP je indikována u nemocných s hladinou Hb $< 90 \text{ g/l}$ nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anemie, hladinou EPO v séru $< 500 \text{ IU/l}$ (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO $< 150\text{-}200 \text{ IU/l}$) a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně (*stupeň A*). (9)

Iniciální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týdně, pro darbopoetin 150–300 $\mu\text{g/týdně}$ (*stupeň B*). Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s G-CSF v dávce 300 $\mu\text{g/l/týdně}$ ve 2-3 dílčích dávkách (*stupeň A*) (10), či dávku rHuEPO zdvojnásobit (9). 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.

GDF11 (růstový diferenciací faktor 11) patří do skupiny TGF β proteinů a stimuluje defektní proliferaci a diferenciaci erytroidní řady. Vysoká hladina GDF11 byla popsána jak u myelodysplastického syndromu, tak u anémií s vysokým stupněm inefektivní erytropoezy. **Luspatercept** (Reblozyl®) inhibuje stimulační efekt GDF11 na defektní proliferaci, snižuje tvorbu toxických volných kyslíkových radikálů a upravuje porušenou terminální diferenciaci červené řady. Přípravek je dle platného SPC indikován u nemocných s MDS s prstěncítymi sideroblasty/mutací *SF3B1* s trombocytózou při selhání léčby ESP. Iniciální dávka 1mg/kg s.c. každé 3 týdny může být po 6 týdnech zvýšena na

1.25 mg/kg 1x za 3 týdny, maximální dávka je 1.75mg/kg s.c. každé 3 týdny (*stupeň B*) (37).

10.5.3.2. Granulopoesu stimulující proteiny:

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 (10) , u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše) (*stupeň A*). U nemocných s MDS-LB s těžkou granulocytopenií je možno podávat G-CSF intermitentně za účelem udržení počtu neutrofilů >0.5 x 10⁹/l (*stupeň D*) (3). Pegylované formy G-CSF nejsou pro podávání u MDS registrovány.

Podávání jiných růstových faktorů (romiplostim, eltrombopag) je zatím doporučeno pouze v rámci klinických studií.

10.5.4. Imunosupresivní látky

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 podávání transfuzí erytrocytů < 2 roky (*stupeň B*) (7). Dalšími faktory s možným prediktivním významem jsou: hypoplastická forma MDS se snížením buněčnosti pod 20 % a počtem blastů pod 5 % (3), přítomnost přídatného 8.chromosomu, doba trvání choroby a přítomnost dalších autoimunních fenoménů (*stupeň C*) (7).

Antithymocytární globulin (ATG) je doporučován zejména u hypoplastické formy MDS v dávce 3,75 mg/kg/den 5dní /králičí/ a 40 mg/kg/den 4dny /koňský/ v kombinaci s prednisonem 1-2 mg/kg/den 14 dní (přičemž druhý týden může být dávka redukována na polovinu) 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 nejméně 12 měsíců) (11). Při nedostatečném efektu může být léčba opakována, ne však dříve než za 3 měsíce po prvním cyklu (*stupeň B*) (7).

U některých nemocných (zejména tam, kde jsou přítomny další autoimunní fenomény a při přítomnosti PNH klonu) může mít efekt samotná kombinace methylprednisolonu (0.5-1 mg/kg/den) s CS-A 3-5 mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A či monoterapie CS-A ve stejných dávkách (*stupeň B*) (12).

10.5.5. Imunomodulační látky

Lenalidomid (Revlimid) v dávce 10mg/den x 21 dní v měsíčních cyklech se ukázal být efektivní zejména u nemocných s izolovanou delecí 5q a závislostí na transfuzích erytrocytů nereagující na podávání ESP (*stupeň B*) (13). U nemocných s del(5q) dochází k haploinsuficienci některých regulačních a tumor supresorických genů – RP14, SPRC, miR-145 a CSNKA1, jehož haploinsuficience vede k proliferační výhodě buněk s del(5q), lenalidomid cestou inhibice CSNKA1 cerebelonem tlumí proliferaci buněk s del(5) a vede k aktivaci p53 genu. Výsledkem je apoptóza cílových buněk. Současně době je dle SPC lenalidomid indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzi, která vznikla v důsledku myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně, spojených s cytogenetickou abnormalitou izolované delecce 5q v případech, kdy jsou ostatní léčebné možnosti nedostatečné nebo neadekvátní (zejména transfuze erytrocytů). Užití lenalidomidu u nemocných s del(5q) a komplexními změnami karyotypu či s del(5q) a pokročilou fází choroby či u nemocných s MDS bez přítomnosti del(5q) má menší efekt a je vázáno pouze na klinické studie. Při podávání lenalidomidu je třeba sledovat event. výskyt, typ (počet postižených alel) a nálož mutace TP53 genu, progredující nálož mutace bývá spojena se ztrátou odpovědi na lenalidomid a progresí choroby (38).

10.5.6. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní SCT je indikována u mladších nemocných s opakovanými závažnými komplikacemi vyplývajícími z těžkého stupně cytopenie, jež nemohou být zvládnuty jiným léčebným přístupem (závislost na ≥ 2 TU erytrocytů měsíčně po více než 6 měsících, počet neutrofilů $<0.3 \times 10^9/l$, počet trombocytů $<30 \times 10^9/l$) (14). Dalšími faktory pro indikaci SCT mohou být současná těžká hypoplasie dřene či přítomnost fibrozy minimálně stupně 2 (15,39) a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radio-terapii (7). Při užití IPSS je transplantace indikována u nemocných se středním-1 rizikem při přítomnosti $>5\%$ blastů v kostní dřeni či prognosticky nepříznivého karyotypu dle IPSS (*stupeň B*). Při klasifikaci dle IPSS-R jsou jako nemocní s nižším rizikem bráni nemocní s velmi nízkým, nízkým a středním rizikem do 3,5 (40). V současné době je doporučováno zvážit SCT u nemocných s nízkým rizikem i při přítomnosti prognosticky nepříznivých genových mutací (*TP53*, *ASXL1*, *RUNX1*) (19,39,41). U těchto nemocných může pomoci při rozhodování o indikaci k SCT i hodnota IPSS-M, jež může přesunout nemocné s nízkým rizikem do nižšího či vyššího středního rizika. U nemocných léčených kombinovanou

imunosupresí je SCT indikována, pokud je nemocný únosný, při relapsu po remisi trvající déle než 1 rok po prvním cyklu imunosuprese či při progresi choroby (*stupeň D*) (14). Není jednoznačná shoda v tom, zda nemocní s nízkým rizikem a nepříznivými prognostickými faktory mají být transplantováni již v době diagnózy (16,17) či při známkách progresu choroby (18,41). Není jednoznačná shoda ohledně zdroje štěpu pro SCT, zejména u hypoplastické formy MDS někteří upřednostňují obdobně jako u aplastické anémie podání kostní dřeně (*stupeň B*), některé studie prokazují lepší výsledky při užití redukovaného přípravného režimu zejména u nemocných s nižším rizikem starších 60 let (*stupeň B*) (22). U nemocných s $\leq 10\%$ blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předlčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5-10% blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů či azacytidin k redukci počtu blastů (3), ale randomizovaná studie efektu cytoredukční léčby před SCT chybí (39,41).

10.5.7. Další léčebné postupy

U nemocných s excesivní trombocytózou (např. RARS-T) je při počtech trombocytů $>1000 \times 10^9/l$ indikováno podání anagrelidu (*stupeň D*). U trombocytopenických nemocných, kde se na trombocytopenii podílí imunitní složka, může mít určitý efekt danazol (*stupeň D*) (3). Užití hypometylačních látek u nemocných s nízkým rizikem je stále předmětem klinických studií, stejně jako podávání imetelstatu (telomerázového inhibitoru maligních buněk).

10.6. Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední II. či vysoké riziko dle IPSS, střední nad 3.5, vysoké a velmi vysoké riziko dle IPSS-R), vyšší střední, vysoké a velmi vysoké dle IPSS-M

10.6.1. Kombinovaná chemoterapie

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. U nemocných, kteří mají vhodného dárce pro alogenní SCT, se v některých studiích se ukazuje předlčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*) (20), avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na

incidenci relapsů po SCT rovněž zatím chybí. U nemocných bez vhodného dárce jsou po dosažení kompletní remise kombinovanou chemoterapií podávány 2-3 cykly konsolidační léčby. I když je efekt samotné kombinované chemoterapie bez následné SCT většinou limitován relapsem choroby, nebyl zatím prokázán významnější efekt jiného terapeutického režimu (hypometylační látky, nízkodávkovaná chemoterapie) na prodloužení celkového přežití netransplantovaných nemocných ve srovnání s kombinovanou chemoterapií (*stupeň B*) (13,21). Recentní analýza neukázala signifikantní přínos kombinované chemoterapie oproti léčbě hypometylačními látkami u nemocných starších 70 let, délka remise byla u obou přístupů srovnatelná (9-10.8 měsíce) a relaps byl limitujícím faktorem délky přežití. Nové alternativní možnosti SCT a kombinace hypometylačních látek s dalšími cíleně působícími léky by měly zlepšit prognózu těchto nemocných.

K léčbě je většinou používána kombinace anthracyklinů (idarubicin, daunorubicin) se standardními dávkami cytosin arabinosidu (100-200 mg/m²) v léčebných schématech identických s postupy při léčbě AML. v konsolidaci jsou užívány obdobné kombinace s vysokými dávkami cytosin arabinosidu (2-3 g/m²). U nemocných s ≥ 20 % blastů ve dřeni (dříve RAEB-T, dnes AML) je možno po dosažení kompletní remise ve dřeni kombinovanou terapií použít k udržovací terapii perorální formu azacytidinu (Onureg®) v dávce 300mg denně 14 dní v měsíčních cyklech. Přípravek Vyxeos® (kombinace daunorubicinu s liposomálním cytosin arabinosidem) má v indikace pouze AML rozvinutou z MDS, nikoli samotný MDS.

10.6.2. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní SCT je indikována u nemocných mladších 65-70 let s >10 % blastů ve dřeni a bez přidružených chorob (*stupeň B*)(13). Předlčení kombinovanou chemoterapií se ukazuje v některých studiích (14,20) jako významný faktor ovlivňující incidenci relapsů po SCT u nemocných s >10 % blastů v kostní dřeni (*stupeň B*). Nebyl pozorován významnější rozdíl v redukci počtu blastů při užití kombinované chemoterapie či hypometylačních látek (24). U nemocných s pokročilými formami MDS je spíše dávána přednost štěpu PBSC (*stupeň B*), v indikacích mezi SCT od HLA identického sourozence či HLA identického nepříbuzného dárce není u MDS rozdíl (*stupeň B*) (výsledky u obou skupin dárců jsou obdobné) (14). Recentní analýza efektu SCT od haploidentického dárce a SCT od HLA shodného nepříbuzenského dárce prokázala vyšší % relapsů, ale srovnatelnou celkovou dobou přežití (44-46% dvouleté přežití) (43). Nebyl prokázán

signifikantní rozdíl mezi různými typy myeloablativních přípravných režimů (*stupeň B*). Nemocní, u nichž díky přidruženým chorobám není indikován myeloablativní přípravný režim, může být SCT provedena s redukováným přípravným režimem, jenž snižuje riziko peritransplantační mortality zejména u starších nemocných (22), celkové přežití se však u nemocných s MDS neliší od SCT s myeloablativním přípravným režimem díky vyšší incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*) (23).

U nemocných starších 50 let s >10 % blastů ve dřeni a současnou přítomností vícečetných aberací karyotypu, resp. s mutací p53 genů však byla prognóza velmi nepříznivá a délka přežití se nelišila od podání hypometylačních látek (*stupeň B*) (22). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován (*stupeň B*) (14).

10.6.3. Hypometylační látky a ~~inhibitory histon deacetylázy~~

Změn epigenetické modifikace funkce genů jsou jedním ze zásadních mechanismů uplatňujících se v rozvoji MDS. Přidání metylové skupiny k cytosinu k CpG nukleotidu tlumí exprese řady genů, uplatňujících se v regulaci řady buněčných pochodů. Stejně tak na regulace exprese zejména tumor supesorických genů podíli acetylace okrsku chromatinů - histonů Podávání hypometylačních látek vede k reverzi vyhasínání funkce takto regulovaných genů, což je spojeno s inhibicí proliferace a navozením diferenciací časných prekursorů ve zralejší formy.

Dle SPC přípravku **Vidaza** (5-azacytidin) je tato hypometylační látka indikována k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro SCT s: MDS intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle IPSS), CMML s 10-29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění, akutní myeloidní leukemií (AML) s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, a AML s >30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO (*stupeň A*) (21). Vidaza je standardně užívána v dávce 75mg/m²/den x 7 v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2-4 cyklech podávání, v případě efektu dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové progresy choroby. **Decitabine** je používán v dávkách od 45mg/m²/den x 3, přes 20mg/m²/den x 5 až po 10mg/m²/den x 10, v ČR však nemá stanovenou úhradu. V současné době je Vidaza podávána i před SCT místo kombinované chemoterapie za účelem redukce počtu blastů, nebyl prokázán rozdíl mezi oběma způsoby předléčení (24), indikace je ale mimo SPC přípravku, stejně jako podávání hypometylačních látek jako udržovací léčba u transplantovaných nemocných.

Léčba nové progresy choroby po selhání léčby hypometylačními látkami je stále problematická, nejlepšího efekt byl dosažen provedením alogenní SCT, pokud to stav nemocného dovolil (25). V současné době probíhá řada studií kombinujících podávání azacytidinu s dalšími látkami ovlivňujícími některá kritická místa buněčného metabolismu. Venetoclax (Venclyxto®) je inhibitor bcl-2 indukované apoptózy, jenž má v SPC indikaci podávání spolu s hypometylačními látkami u AML, efekt u MDS je t.č. hodnocen v klinických studiích fáze 3, stejně tak jako kombinované podávání azacytidinu s magrolimabem (monoklonální protilátkou blokující CD47 antigen a tím umožňující fagocytózu nádorových buněk). Mezi další látky patří sabatolimab (inhibující TIM3 zprostředkovanou imunitu nádorových buněk) či inhibitory INH2 a INH1 (ivosidenib a enasidenib-registrovaný FDA). V EU není registrován ani přípravek INQOVI, jenž je kombinací decitabinu s cedazuridinem, který zvyšuje jeho biologickou účinnost

10.6.4. Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosin arabinosidu (20 mg/m²/den x 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 (8) (*stupeň B*) (21). Kombinace nízkých dávek cytosin arabinosidu s dalšími látkami je vyhrazena pro klinické studie. Není dostatečně dokladováno, že by podávání monoterapie perorálními cytostatiky (hydroxyurea, melphalan, merkaptopurin) mělo významný vliv na celkové přežití nemocných ve srovnání s podpůrnou léčbou (*stupeň C* (7)).

10.6.5. Léčba chronické myelomonocytární leukémie (CMML)

Pro léčbu CMML jsou rozhodující prognostické faktory (14,26,27), jejich souhrn je uveden v tabulce 10.8.

K podpůrné léčbě jsou indikováni nemocní s dysplastickým typem MDS a nízkým či středním-1 rizikem (dle IPSS) a staří nemocní, kteří nejsou schopni jiné léčby. Cytoredukční léčba (hydroxycarbamid či etoposid v dávce 2-3 x 1 drg. denně dle efektu léčby) je indikována u nemocných s proliferativním typem CMML či k cytoredukci před alogenní SCT (*stupeň B*). Za stejným účelem jsou v současnosti podávány i hypometylační látky. K SCT jsou indikováni nemocní s nepříznivými prognostickými faktory (viz tabulka 10.5), kteří jsou schopni podstoupit transplantaci. Nemocní s dysplastickým typem CMML s 10-29 % blastů ve dřeni, jenž nemohou být transplantováni, jsou indikováni k léčbě

hypometylačními látkami. U nemocných s CMML a t(5,12) 5q33 - a fúzí genu PDGFRbeta / Tel je efektivní imatinib (*stupeň C*).

Recentní analýza ukázala jako nepříznivé prognostické faktory u transplantovaných nemocných s CMML: mutaci *ASXL1*, mutaci N-ras, přítomnost >2% blastů a přítomnost a počet komorbidit (44).

Prognostický faktor

Nepříznivý vliv

hodnoty periferního krevního obrazu	WBC (> 13 x10⁹/l, > 15 x10⁹/l) monocyty v periferní krvi (> 10 x10⁹/l) PLT (< 100 x10⁹/l) Hb (< 100 g/l)
počet blastů v kostní dřeni	> 10%
cytogenetika	abnormality chromozomu 7 komplexní abnormality
genové mutace	mutace <i>ASXL1</i> genu
věk	> 65 let
rozsah choroby	symptomatická splenomegalie extramedulární choroba

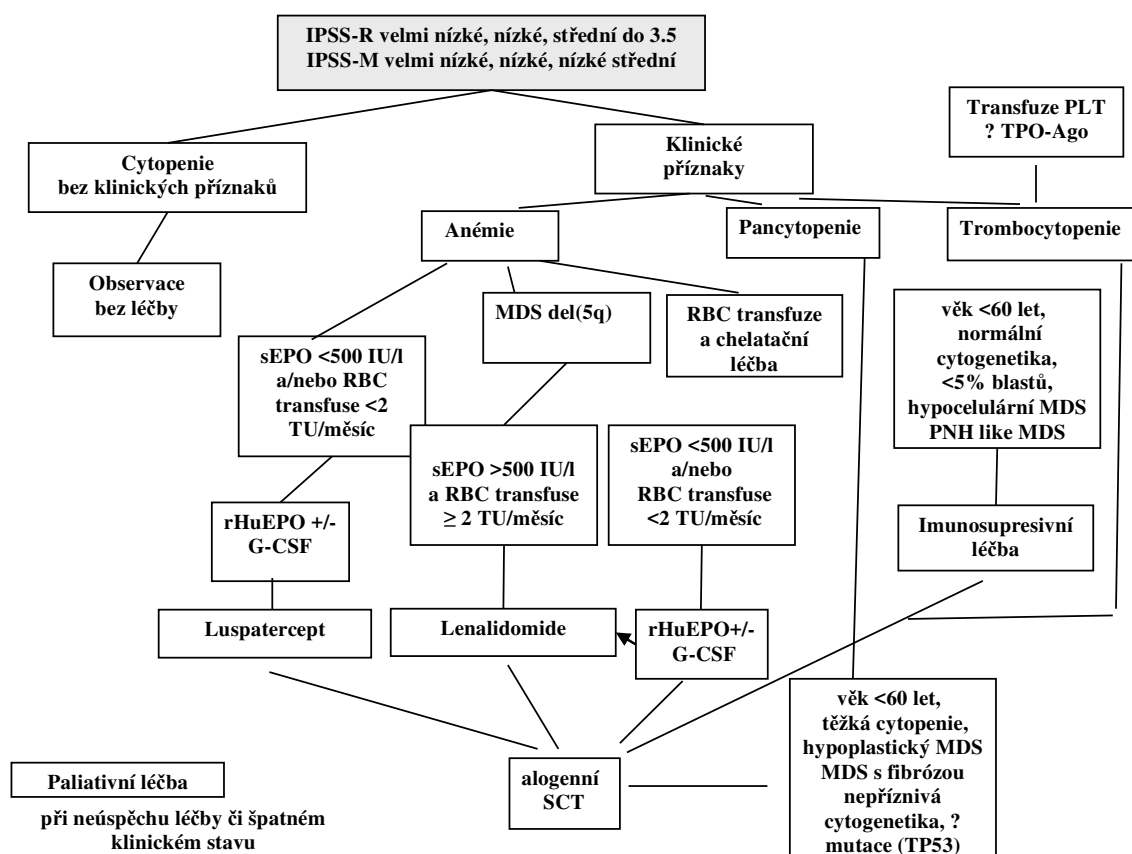
Tabulka 10.8. Prognostické faktory u nemocných s CMML (dle Such et al. (26), Itzykson et al. (27))

Nemocní s MDS s prstěčitými sideroblasty/mutací *SF3B1* s trombocytózou jsou indikováni k léčbě erythropoézu stimujícími faktory a při jejich nedostatečném efektu k léčbě luspaterceptem. Nemocným s excesivní trombocytózou může být podán anagrelid. U MDS/MPN s neutrofilii je metodou volby SCT.

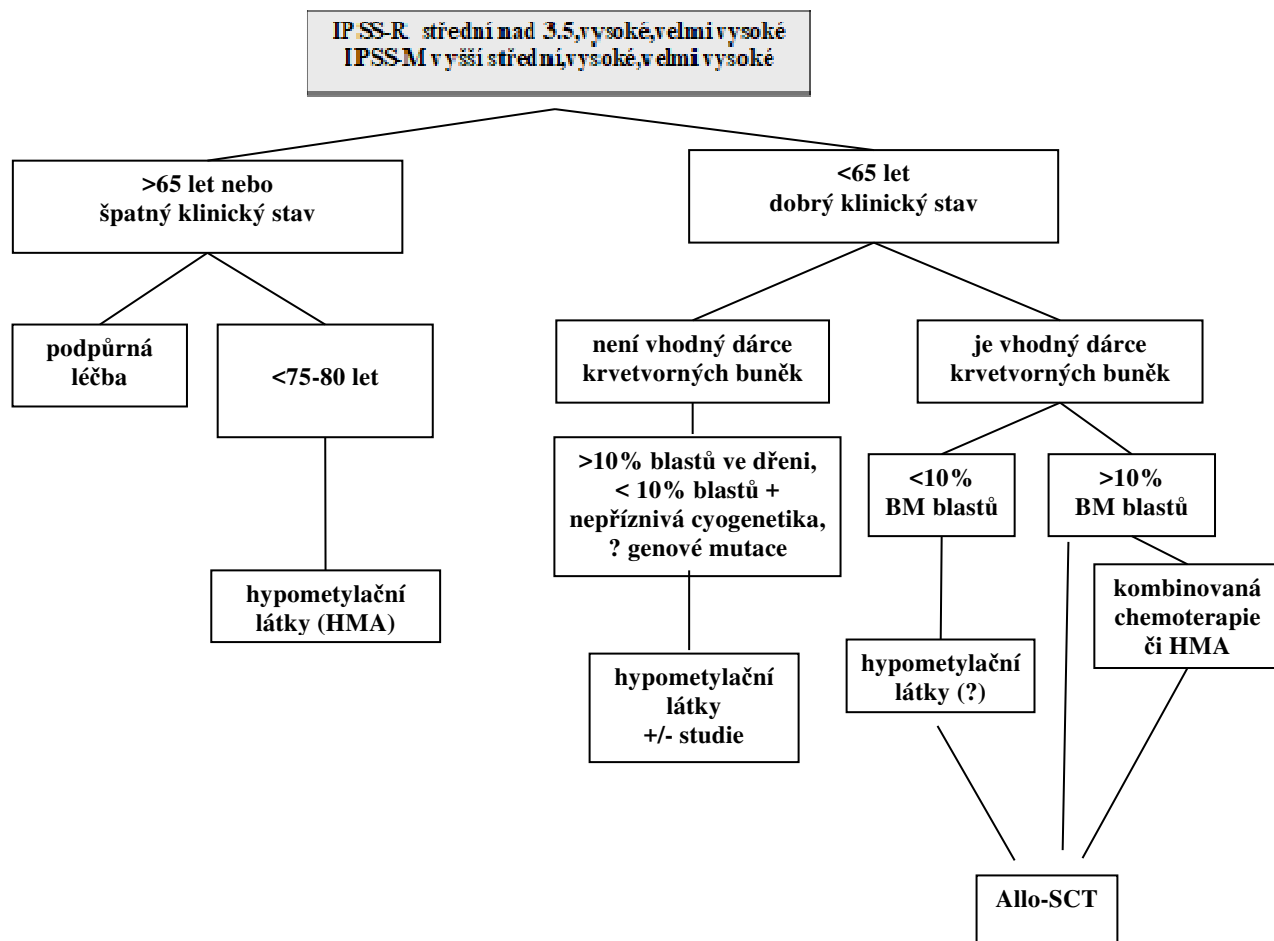
10.6.6. Podpůrná léčba

Podávání podpůrné léčby se řídí stejnými pravidly jako u nemocných s nižším rizikem. K podpůrné léčbě jako jediné metodě léčby jsou indikováni většinou velmi staří nemocní a nemocní v těžkém stavu s řadou komorbidit. Chelatační léčba není u nemocných s vysokým rizikem paušálně indikována, výjimku mohou tvořit nemocní indikovaní k SCT (28), způsob chelatace a dávkování přípravků u této skupiny nemocných však zatím není jednoznačně stanoven.

10.7. Algoritmus léčby nemocných s MDS



Tabulka 10.9. Algoritmus léčby nemocných s nižším rizikem.



Tabulka 10.10. Algoritmus léčby nemocných s vyšším rizikem.

10.8. Myelodysplastický syndrom u dětí

MDS tvoří 5 % hematologických malignit dětského věku. Evropská pracovní skupina pro MDS v dětském věku (EWOG-MDS), již je Česká republika členem, dělí MDS do refrakterní cytopenie (RCC), tvořící 50% všech případů MDS, pokročilých stadií MDS (RAEB, RAEBt) a juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML), mající rysy myeloproliferativního a myelodysplastického onemocnění (diagnostická kritéria viz tabulka 1). Diagnostika a léčba dětského MDS je v České republice prováděna v referenčních laboratořích a řídí se doporučeními EWOG-MDS (1).

RCC je u většiny pacientů charakterizována hypocelulární kostní dřeví s nerovnoměrně rozloženou červenou vývojovou řadou tvořící shluky prekurzorů s posunem doleva. Mohou být přítomny mikromegakaryocyty. V cytogenetickém vyšetření je u většiny pacientů normální nález, pokud jsou přítomny klonální změny, jedná se nejčastěji o monosomii 7 nebo trisomii 8.

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučováno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria (1):

- trvalá neobjasněná cytopenie (neutropenie, trombocytopenie nebo anemie),
- morfologická dysplázie alespoň dvou linií s preferencí určitých typů dysplázie
- získaná klonální cytogenetická abnormalita v krvetvorných buňkách,
- zvýšené procento blastů ($\geq 5\%$).

Pro diagnostiku RCC (refrakterní dětské cytopenie) musí být dle ICC krom cytopenie a morfologické dysplázie:

- přítomno $< 2\%$ blastů v PK a $< 5\%$ blastů v BM
- nepřítomna fibróza dřene
- nepřítomna předchozí chemoterapie či iradiace

Diagnostická kritéria juvenilní myelomonocytární leukémie (1)

Kritéria pro diagnostiku JMML

1. Monocytóza v krvi $> 1 \times 10^9/l$
 2. Blasty tvoří méně než 20 % leukocytů v krvi a jaderných buněk v kostní dřeni
 3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu *BCR-ABL*
 4. Mutace genů (nejméně 1 gen): somatické *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*
zárodečné *CBL* a ztráta heterozygoty *CBL*
4. Plus u nemocných bez genetických změn:

- klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)

A nejméně další 2 abnormality:

- vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
- nezralé myeloidní či erytroidní prekursorů v periferní krvi
- hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF *in vitro*
- hyperfosforylace *STAT5*

Klinická a hematologická kritéria (všechna 4 vyžadována)

- Monocyty v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$
- Procento blastů v krvi a kostní dřeni $\leq 20\%$
- Splenomegalie

- Nepřítomnost Ph chromozomu nebo *BCR-ABL* fúze

Genetická kritéria (jakékoli jedno postačuje)

- Somatická mutace v *PTPN11*, *KRAS* nebo *NRAS*
- Klinická diagnóza neurofibromatózy 1. typu nebo *NF1* mutace
- Zárodečná *CBL* mutace a ztráta heterozygosity *CBL*

Další kritéria

Případy, které nesplňují žádné genetické kritérium musí splňovat následující kritéria k nahoře uvedeným klinickým a hematologickým kritériím:

- Monosomie 7 nebo jiná chromozomální abnormalita
Nebo
- ≥ 2 z následujících:
- Zvýšený HbF
- Myeloidní nebo erytroidní prekurzory v nátěru krve

Hypersenzitivita myeloidních prekurzorů vůči GM-CSF *in vitro*

Pacienti s klonální chromozomální změnou jsou indikováni k časně transplantaci. Léčebný přístup k hypocelulární RC s normálním karyotypem záleží na hodnotách periferního krevního obrazu. Není-li pacient závislý na transfuzích krve a má-li více než 1000 neutrofilů/ul, je doporučeno sledování v hematologické ambulanci bez léčby. Při závislosti na transfuzích či neutropenii je indikována transplantace krvetvorných buněk od sourozeneckého dárce, není-li nalezen, je možné volit nepříbuznou HSCT či kombinovanou imunosupresivní léčbu antithymocytárním globulinem a cyklosporinem A (29) a HSCT indikovat pouze při jejím selhání. Šance na vyléčení pacientů s RC je více než 80 %.

Pokročilá stadia MDS jsou indikována k HSCT od příbuzného i nepříbuzného dárce (30). Při nálezů více než 15 % blastů v kostní dřeni je vhodná cytoreduktivní léčba před HSCT (31). Šance na vyléčení je 70 %. Riziko potransplantačního relapsu je 30 %. Při diagnóze je nutné cytogenetickým a molekulárním vyšetřením vyloučit nálezy charakteristické pro AML. 25 % pacientů s RAEB a RAEBt má monosomii 7 v cytogenetickém vyšetření.

U RCC i pokročilého MDS je nutné vyloučit predisponující onemocnění vyšetřením germinální mutace v genech *GATA2* a *SAMD9/SAMD9L* (32).

JMML tvoří 1 % dětských leukémií, u 90% případů je nalezena mutace aktivující buněčnou dráhu RAS-RAF-MAPK. Léčbou je HSCT od příbuzného i

nepříbuzného dárce (33). Šance na vyléčení je 60 %, 30 % pacientů prodělává po HSCT relaps, druhá HSCT má kurativní potenciál. Léčba hypometylačními léky (azatacytidin) před HSCT má potenciál snížit riziko potransplantačního relapsu.

10.9. Literatura

- 1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127: 2391-2405.
- 2) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;99, 2496-2506.
- 3) Steensma DP: Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018;18, 47-54.
- 4) 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.
- 5) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2018; 128: 2096-2097
- 6) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120: 2454-2465.
- 7) Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. *Blood* ;2013: 122, 2493-2964.
- 8) Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J et al.: Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome. *Hemoglobin* 2011;35:217-227.
- 9) 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.
- 10) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al.: Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26: 3607-3613.
- 11) Passweg JR, Giagounidis AM, Simmock M et al.: Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome. A prospective multicenter phase III trial comparing Antithymocyte globulin plus cyclosporine with supportive care – SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011;20: 303-309.
- 12) 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.
- 13) List A, Kurtin S, Roe DJ et al.: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352: 549-557.
- 14) de Witte T, Dowen D, Robin M et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML. Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129: 1753-1762.
- 15) Della Porta MG, Malcovati L, Boveri e et al.: Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754-762.

- 16) Runde V, de Witte T, Arnold R et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 255-261.
- 17) Alessandrino EP, Della Porta M, Malcovati L et al: Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes.. *Am J Hematol* 2013;88: 581-588.
- 18) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al.: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004, 104: 579-585.
- 19) Bejar R, Stevenson KE, Caughey B et al.: Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32: 2691-2698.
- 20) Sierra J, Perez WS, Rozman C et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.
- 21) 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.
- 22) Koreth J, Pidala J, Perez WS et al.: Role of reduced-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.
- 23) 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.
- 24) Damaj G, Duhamel A, Robin M et al : Impact of azacytidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de thérapie Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol* ; 2012: 30, 4533-4540.
- 25) Prébet T, Gore SD, Estemi B et al.: Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3322-3327.
- 26) Such E, Germing U et al.: Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121, 3005-3015.
- 27) Itzykson R, Kosmider O, Renneville A et al.: Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2428-2436.
- 28) Armand p, Saivil MM, Kim HT et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation ? *Am J Hematol* 2012; 87:569-272.
- 29) Yoshimi A, van den Heuvel-Eibring M, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014; 99: 656-663.
- 30) Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011; 25: 455-462.
- 31) Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol* 2011; 154: 185-195.

- 32) Wlodarski MW., Hirabayashi S, Pastor V (2015). Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. *Blood* 2016; 127:1387-1397.
- 33) Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 1083-1090.
- 34) Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumours : Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. : s.1-17 in *Leukemia*, Springer Nature 2022.
- 35) Arber DA, Orazi A, Hasserjian Rp et al.: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. S.8-36 in: *International Consensus Classification of Myeloid and Lymphoid Neoplasms*. Blood Collection. American Society of Hematology, 2022.
- 36) Bernard E, Tuechler H, Greenberg P. et al.: Molecular International Prognostic System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022;1 (7), 1-14.
- 37) Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in Patients with Low Risk Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382, 140-151.
- 38) Jaderstren M, Satz L, Smith A et al.: TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression. *J Clin Oncol* 2011;29: 1971-1979.
- 39) Villar S, Robin M: Allogeneic Stem Cell Transplantation for MDS. *Hemato* 2021;2: 545-555.
- 40) Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH et al.: Scoring system prognostic of outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2016;34: 1864-1871.
- 41) Jain AG, Elmariah H: BMT for Myelodysplastic Syndrome: When and Where and How. *Front Oncol* 11;2022: 1-13.
- 42) Becher C, Röllig C, Bérard E et al.: Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents: AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries.
- 43) Grunwald MR, Zhang MJ, Elmariah H et al.: Alternative donor transplantation for myelodysplastic syndromes: haploidentical relative and matched unrelated donors. *Blood Adv* 2021; 5: 985-993.
- 44) Patnaik MM, Tefferi A: Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97: 352-372.