

# Myelodysplastický syndrom

Libor Červínek

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Myelodysplastický syndrom představuje klonální poruchu krvetvorby, jež se manifestuje s maximem ve věku 65–72 let. Patofyziologie onemocnění souvisí s genetickými změnami v jádře kmenové buňky. V rámci diagnostiky je zásadní vyšetřit kostní dřeň a doplnit cytogenetické, volitelně i molekulárně genetické vyšetření. Na základě těchto vyšetření je onemocnění přesně klasifikováno a je stanovena prognóza pacienta a optimální léčba. Léčebnou strategii je možno schématicky rozdělit na dvě skupiny. Pro pacienty s nižším rizikem spočívá doporučená terapie v podpůrné, stimulační nebo imunomodulační terapii. Léčba pacientů s vyšším rizikem zahrnuje podání hypometylačních preparátů, nebo chemoterapii s následnou transplantací krvetvorných buněk.

**Klíčová slova:** myelodysplastický syndrom, IPSS, IPSS-R, lenalidomid, azacitidin.

## Myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndrome is a clonal haemopoietic disorder that is manifested with a peak at the age of 65 to 72 years. The pathophysiology of the disease is associated with genetic changes in the stem cell's nucleus. In terms of diagnosis, it is essential to examine the bone marrow and provide cytogenetic and, optionally, molecular genetic testing, on the basis of which the disease is classified accurately and the patient's prognosis and optimal treatment are determined. The treatment strategy can be divided into two groups. The treatment recommended for patients with low risk consists of supportive, stimulation, or immunomodulatory therapy. The treatment of high-risk patients involves the administration of hypomethylating agents or chemotherapy with subsequent haemopoietic stem cell transplantation.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, IPSS, IPSS-R, lenalidomide, azacitidine.

Onkologie 2015; 9(3): 112–118

## Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje heterogenní skupinu klonálních onemocnění kostní dřeně. Onemocnění definujeme jako postižení kmenových buněk krvetvorby, charakterizované neúčelnou hemopoézou, vedoucí k cytopenii v periferní krvi a zvýšeným rizikem progresu do akutní myeloidní leukemie. MDS je převážně onemocněním starších lidí (medián věku pacientů je podle různých studií okolo 72 let), muže však vzácně postihnout i mladší nemocné. Incidence onemocnění se pohybuje okolo 5 nemocných na 100 000 obyvatel/rok v celkové populaci, přičemž v populaci nad 70 let věku stoupá incidence na 26 nemocných na 100 000 obyvatel/rok a u pacientů nad 80 let věku je vzestup na 48 na 100 000 obyvatel/rok (1). Vzhledem ke stárnutí populace je v budoucnu očekáváno zvýšení prevalence MDS pacientů v celosvětovém měřítku. Klinický obraz onemocnění je do značné míry variabilní, což je dáno heterogenními onemocněními. U mnoha pacientů je MDS diagnostikován na základě klinických projevů a to nejčastěji při anemickém syndromu. Dalším příznakem mohou být například krvácivé projevy při trombocytopenii či rekurentní infekce při neutropenii.

## Diagnostika

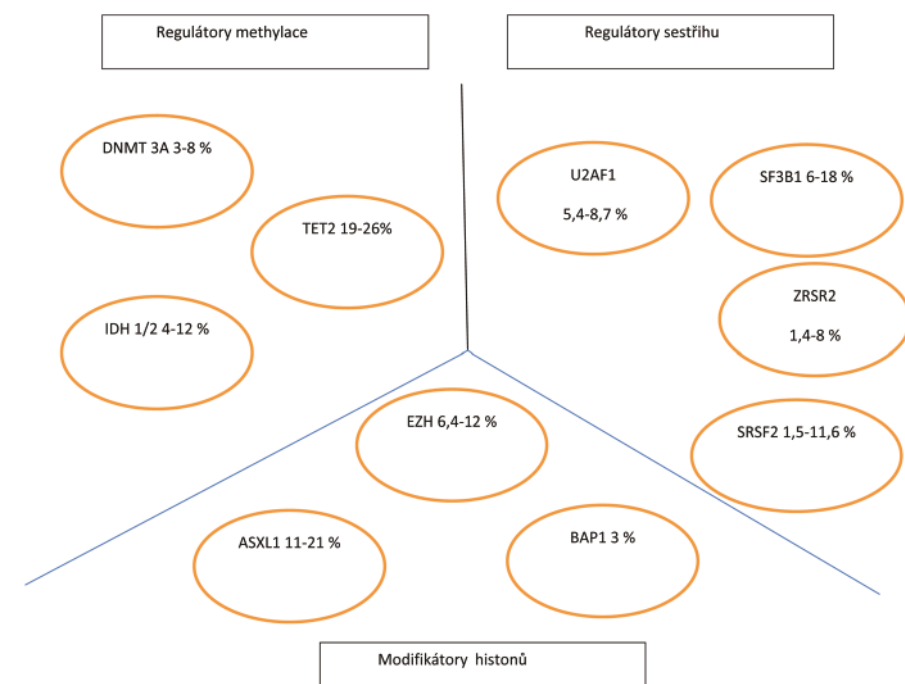
Základním vyšetřením při diagnostice MDS je vyšetření krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem, v rámci toho vyšetření jsou

hodnoceny dysplastické změny v jedné či více krevních řadách a je stanoven počet blastických elementů v periferní krvi. Dalším základním vyšetřením je vyšetření kostní dřeně a to jak aspirací kostní dřeně při sternální punkci tak i trepanobiopstické vyšetření. Trepanobiopstické vyšetření přináší oproti sternální punkci možnost zhodnocení dřeňové buněčnosti, morfologie megakaryocytů, stanovení množství retikulinových či kolagenních vláken a také počtu blastických elementů v kostní dřeni (2). Vzorky kostní dřeně nejsou vyšetřovány pouze morfologicky, ale i cytogeneticky, imunofenotypizačně a metodami molekulární genetiky. Cytogenetické vyšetření představuje v současnosti základní metodu, přinášející zásadní diagnostické a prognostické informace. Chromozomální abnormality můžeme nalézt u 50–60% pacientů s MDS, nejčastější zachycené změny jsou delece 5q, monozomie chromozomu 7, delece 7q, trisomie chromozomu 8 nebo delece 20q (3). Základní metodou je cytogenetická analýza 20 buněk v metafázi, ale používána je i metoda FISH (fluorescenční in situ hybridizace) na nejdůležitější karyotypické změny například delece 5q či delece 7q. Důležité je i to, že mnoho pacientů má kombinaci cytogenetických změn tvořící komplexní ať již balancované či nebalancované translokace (komplexní karyotyp značí tři a více chromozomální abnormality). Stanovení karyotypických změn má zásadní vliv na stanovení rizikosti onemocnění pro konkrétního pacienta a zásadně ovlivňuje další léčebný postup. Další,

ale zatím pouze fakultativní diagnostickou metodou je vyšetření metodou průtokové cytometrie (flow cytometrie) (4). Při tomto vyšetření je možno blíže specifikovat blastickou populaci či populaci dysplastických monocytů. Vyšetření průtokovou cytometrií je užitečné i u pacientů s přítomností buněk PNH klonu (paroxysmální noční hemoglobinurie) či u pacientů s nálezem klonálních lymfocytů, například u LGL lymfocytózy. V posledních letech byl učiněn zásadní pokrok molekulárně genetických vyšetření, jež umožnil přinést informace o změnách v kmenové buňce jež následně vyústí do klinického obrazu myelodysplastického syndromu. Základní genetické aberace postihují genetické a epigenetické změny v transkripčních faktorech, změny v epigenetických modulátorech, změny v oblasti mi (mikro) RNA a mikroprostředí kostní dřeně. Epigenetické změny zahrnují oblast DNA metylace (5, 6). Oblasti hypermetylovaných CpG promotorů jsou terapeuticky ovlivnitelné podáním hypometylačních preparátů v rámci léčby pacientů s MDS. Další mutace z této skupiny jsou TET2, DNMT3a a IDH1/IDH2. Další skupina genů ovlivňující epigenetickou regulaci jsou modulátory histonů. Do této skupiny genů řadíme EZH2, ASXL1. Další důležitou genetickou změnou je sestřih RNA, jehož alterace hraje zásadní úlohu u MDS. Do této skupiny řadíme geny SF3B1, U2AF1 a SRSF2. Přehled mutovaných genů u MDS dle (5) viz příloha 1.

V rutinní praxi je již zavedeno vyšetření mutace tumor supresorického genu TP53, jež je nacházena

**Schéma 1.** Nejčastější mutované epigenetické mechanizmy u MDS, s procentuální prevalencí u MDS (upraveno dle Guillermo Garcia-Manero Br. Journal of Haematology 2014)



**Tabulka 1.** WHO 2008 – klasifikace MDS

Nemoc	Dysplazie	Periferní blasty	Dřeňové blasty	Prstencité sideroblasty	Cytogenetika
izolovaná del 5q-	Dyserythropoeza	< 1%	< 5%	< 15%	5q- izolovaně
RA RN RT	Dyserythropoeza Dysgranulopoeza Dystrombopoeza	< 1%	< 5%	< 15%	různá
RARS	Dyserythropoeza	0	< 5%	> 15%	různá
RCMD	2–3 řady	nepřítomny	< 5%	< 15%	různá
RAEB-1	1–3 řady	< 5%	5–9%	< 15%	různá
RAEB-2	1–3 řady	5–19% Auerovy tyče ±	10–19% Auerovy tyče ±	< 15%	různý
MDS-U	1 řada	< 1%	< 1%	< 15%	různá

především u pacientů s MDS s delecí dlouhých ramének 5 chromozomu či u pacientů s komplexními změnami karyotypu. Etiopatogeneze rozvoje změn typických pro MDS s delecí 5q souvisí s nálezem haploinsuficience genů pro ribozomální podjednotky RPS 14, která ovlivňuje erythropoezu (7). V souvislosti s klinickou manifestací trombocytózy a neutropenie jsou zásadní dva geny sloužící pro regulaci imunitního systému a to microRNA (miRNA) -145 a miRNA-146. Haploinsuficience v oblasti miRNA-145 a miRNA-146 je dávana do souvislosti s rozvojem trombocytózy. Aktivace RPS14, miRNA-145 a miRNA-146 je jedním z předpokládaných efektů lenalidomidu na hematopoézu (8).

### Klasifikace onemocnění

Heterogenní onemocnění, jakým je myelodysplastický syndrom s sebou nese problém vel-

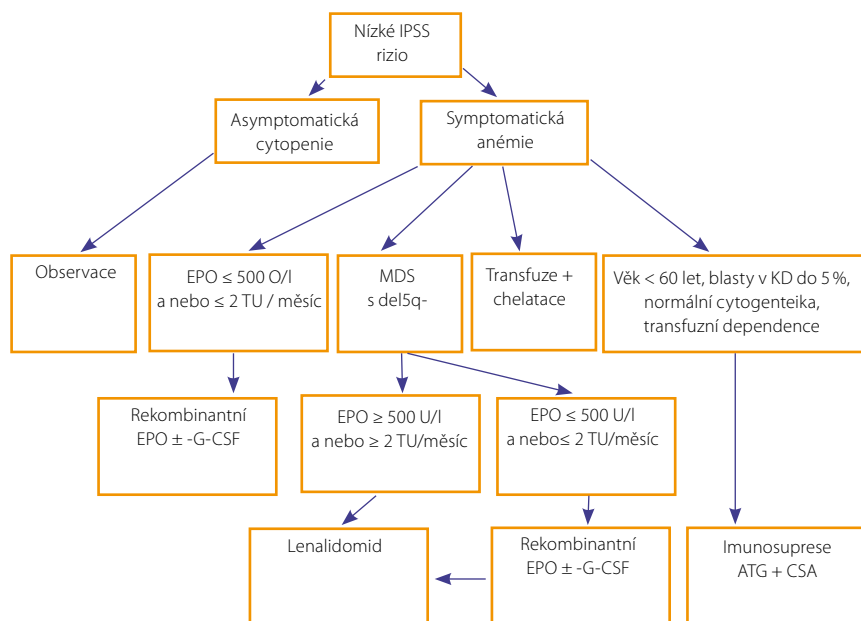
mi komplikované klasifikace. Lékař po stanovení diagnózy MDS každého pacienta zařadí podle zvolené klasifikace. Dříve byla často užívána starší FAB klasifikace (Francouzsko-americko-britské klasifikace), nyní je více používána novější WHO klasifikace (Světová zdravotnická organizace). Tato klasifikace byla poprvé zveřejněna v roce 2002 a následně v roce 2008 upravena na novější verzi. V současnosti je připravována novelizace WHO klasifikace. Heterogenita MDS způsobuje, že průběh onemocnění se u jednotlivých pacientů značně odlišuje, jak stran klinického obrazu, tak i stran prognózy nemoci. Pacienti s MDS nízkého rizika mohou v porovnání s ostatní populací vykazovat obdobné parametry přežití, oproti tomu někteří nemocní mají onemocnění agresivní, vedoucí nezvratně k akutní myeloidní leukemii. U každého nemocného je nutné stanovit rizikovitost jeho cho-

roby a z toho plynoucí následný léčebný postup. K tomu nám slouží tzv. mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS), jež zohledňuje počet blastů v kostní dřeni, počet cytopenií a cytogenetické změny (9). IPSS skórovací systém se ukázal být užitečný v predikaci přežití a přechodu do akutní myeloidní leukemie. Druhý prognostický skórovací systém představuje skórovací systém na podkladě WHO klasifikace, kde je ještě navíc zohledněna závislost pacienta na podávání transfuzí. Tento skórovací systém má označení WPSS. Snaha stále zpřesňovat riziko choroby vedla v roce 2012 k vytvoření nejnovějšího revidovaného mezinárodního prognostického skórovacího systému IPSS R. Tento systém vyšel z dat velkých národních registrů a zdůraznil zásadní vliv chromozomálních aberací na prognózu pacienta (cytogenetické změny byly rozděleny do 5 skupin) (10). V rámci pacientů s myelodysplastickým syndromem je potřeba zdůraznit potřebu komplexního pohledu na pacienta se zřetelem na věk, funkční status, komorbidity, nutriční status a psychický stav pacienta. Zvyšující se věk je nezávislý negativní prognostický faktor pro pacienty s MDS a věkově odvislá pravděpodobnost přežití byla ověřena v mnoha prognostických systémech. Ačkoliv kalendářní věk pacienta může být odlišný od biologického věku je potřeba při rozhodování o zahájení léčby MDS zvážit mnoho faktorů. V oblasti MDS bylo studováno mnoho způsobů skórování funkční schopnosti pacientů. Pacienti s MDS mají vysokou prevalenci komorbidit s následně vysokým vlivem na celkové přežití. Především se jedná o srdečně cévní onemocnění s vysokým počtem komplikujících příhod u pacientů se závažnou anémií a vysokou transfuzní dependencí. Problém komorbidit může být rozdílný u pacientů s MDS s nízkým a vysokým rizikem dle IPSS. U pacientů s nízkým rizikem komorbidit ovlivňují prognózu zvýšením rizika smrti z neleukemických příčin. Naproti tomu u pacientů s vysokým rizikem je riziko dané středně závažnou komorbiditou převáženo tíží myelodysplastického syndromu. I u těchto pacientů ale komorbidit ovlivňují schopnost podstoupit specifickou protinádorovou léčbu. V rámci pacientů s MDS je používán HCT-CI index komorbidit u pacientů plánovaných k transplantaci hematopoetických buněk, další indexy jako například Charlsonův index komorbidit či MDS specifický index komorbidit jsou používány jen některými pracovišti.

Klasifikace Světové zdravotnické organizace WHO 2008 blíže viz tabulka 1.

- Refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií (RCUD). Podle typu postižení krevní řady v rámci této skupiny rozlišujeme tři následující podtypy: refrakterní anémii, refrakterní

**Schéma 2.** Léčebný algoritmus pro dospělé pacienty s primárním MDS a nízkým IPSS skóre (dle z ELN doporučení pro diagnostiku a léčbu primárních MDS- Malcovati, Blood 2013)



**Tabulka 2.** IPSS systém

	Prognostická hodnota				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blasty v KD (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Karyotyp	Příznivý*	Intermediární	Nepříznivý‡	–	–
Cytopenie	0/1	2/3	–	–	–

Příznivý: normální, -Y, del (5q), del (20q).

†Intermediární ostatní abnormality zahrnuté v příznivých a nepříznivých změnách

‡Nepříznivé: komplexní (≥ 3 abnormality) nebo abnormality chromozomu 7

Mezinárodní prognostický skórovací systém – IPSS

Zjištěné skóre IPSS stanoví, do které z následujících rizikových skupin pacient patří:

- Nízké riziková skupina: Skóre IPSS je 0.
- Středně riziková skupina 1: Skóre IPSS leží mezi 0,5 až 1,0.
- Středně riziková skupina 2: Skóre IPSS leží mezi 1,5 až 2,0.
- Vysoce riziková skupina: Skóre IPSS je větší než 2,0.

Revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém – IPSS – R

neutropenii a refrakterní trombocytopenii. Nejrozšířenějším podtypem je refrakterní anémie (RA), která patří do skupiny MDS nízkého rizika.

- Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS). Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty se rovněž řadí do skupiny málo agresivních typů MDS a označení vychází z nálezu sideroblastů, které obsahují granula železa kolem jádra (prstenčité sideroblasty).
- Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD). Do této skupiny MDS patří ti pacienti, u nichž je v krevním obraze přítomno snížení několika krevních řad (neutropenie, trombocytopenie, anémie). Podmínkou je dále to, že v kostní dřeni je přítomno méně než 5% blastů ve dřeni a méně než 15% prstenčitých sideroblastů. V případě, že pacienti s RCMD mají současně více než

15% prstenčitých sideroblastů, hovoříme o podtypu RCMD-RS.

- Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB-1 a RAEB-2). Tato kategorie je rozdělena na dvě dílčí podskupiny, které se liší počtem blastů v kostní dřeni. Pacienti s podtypem RAEB-1 mají 5–9% blastů v kostní dřeni a pacienti s RAEB-2 mají hodnoty blastů v kostní dřeni mezi 10–19% blastů. Do skupiny RAEB-2 dále zařadíme pacienty, u nichž v nátěrech kostní dřenev v blastech nalezneme struktury označované jako Auerovy tyče.
- MDS s izolovanou delecí 5q- (5q minus syndrom). Název tohoto podtypu je odvozen od chromozomu číslo 5, kdy dojde k delecí (chybění) jeho dlouhého raménka (označené q).
- Neklasifikovaný MDS-U. Do této skupiny zařazujeme pacienty, u kterých nejsou jasně splněna všechna kritéria pro MDS.

■ Chronická myelomonocytární leukemie (CMML). CMML je dnes řazena do skupiny onemocnění smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních (MDS/MPS). Typickým znakem je perzistující absolutní počet monocytů v periferní krvi více než 1,10<sup>9</sup>/l. Dysplazie bývá vyjádřena v jedné či více myeloidních řadách. Pokud není dysplazie průkazná, je pro dignózu potřebné vyloučit neklonální příčiny monocytózy, důležitý je údaj o trvání monocytózy více jak 3 měsíce a přítomnost klonálního znaku ať již cytogenetického či molekulárně genetického. Dalšími kritérii pro dignózu je perzistující absolutní počet monocytů v periferní krvi více než 1,10<sup>9</sup>/l, dále nepřítomnost filadelfského chromozomu či fučního BCR-ABL 1 genu či absence mutovaného genu PDGFRA či PDGFRB. Onemocnění můžeme rozdělit na CMML-1 s méně jak 10% blastů a promonocytů v kostní dřeni. V případech, kdy počet blastů a promonocytů v kostní dřeni dosahuje 10–20% blastů, mluvíme o CMML-2.

■ Mezi speciální podtypy myelodysplastického syndromu řadíme hypoplastický MDS. Pro dignózu hypoplastického typu MDS je zásadní histologické vyšetření kostní dřene. V kostní dřeni nacházíme snížený počet buněk všech linií – hypocelularitu, taktéž v periferní krvi je pancytopenie. Dále nacházíme dysplastické změny v jednotlivých hematopoetických řadách. Počet blastů v kostní dřeni a periferní krvi může být různý a zařazuje pacienty do jednotlivých podtypů MDS dle WHO klasifikace.

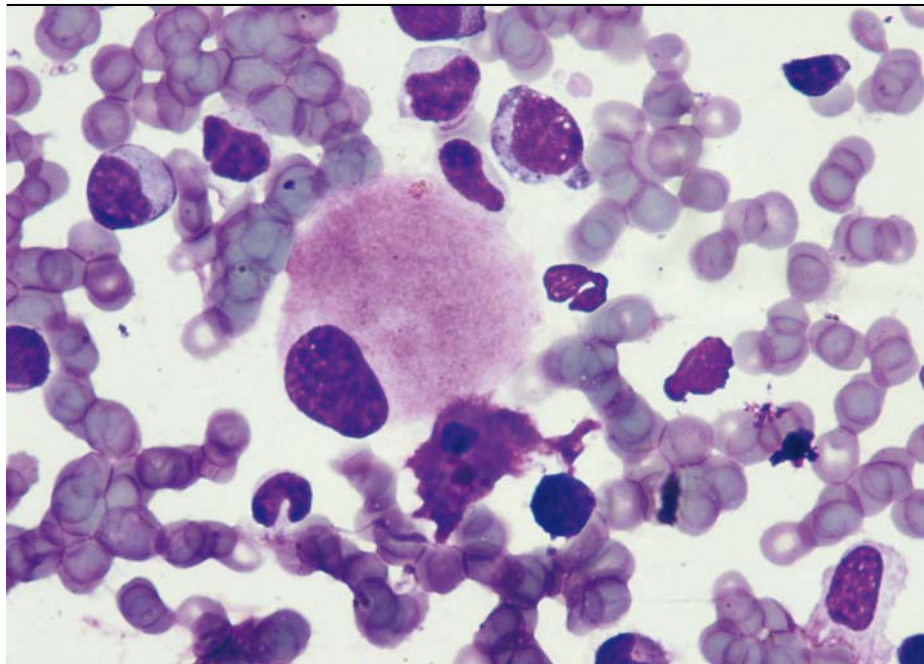
Pacienti s MDS jsou po stanovení dignózy a prognózy onemocnění opakovaně sledováni. V případě, že je pacient indikován k zahájení léčby jsou nutná opakovaná vyšetření kostní dřene včetně cytogenetiky. Kritéria odpovědi na léčbu jsou u pacientů s MDS hodnocena dle mezinárodní pracovní skupiny IWG 2000 nebo IWG 2006, která hodnotí kompletní či parciální remisi onemocnění, hematologické zlepšení a dále i hodnotí kvalitu života pacienta (QOL).

### Léčebné možnosti u MDS

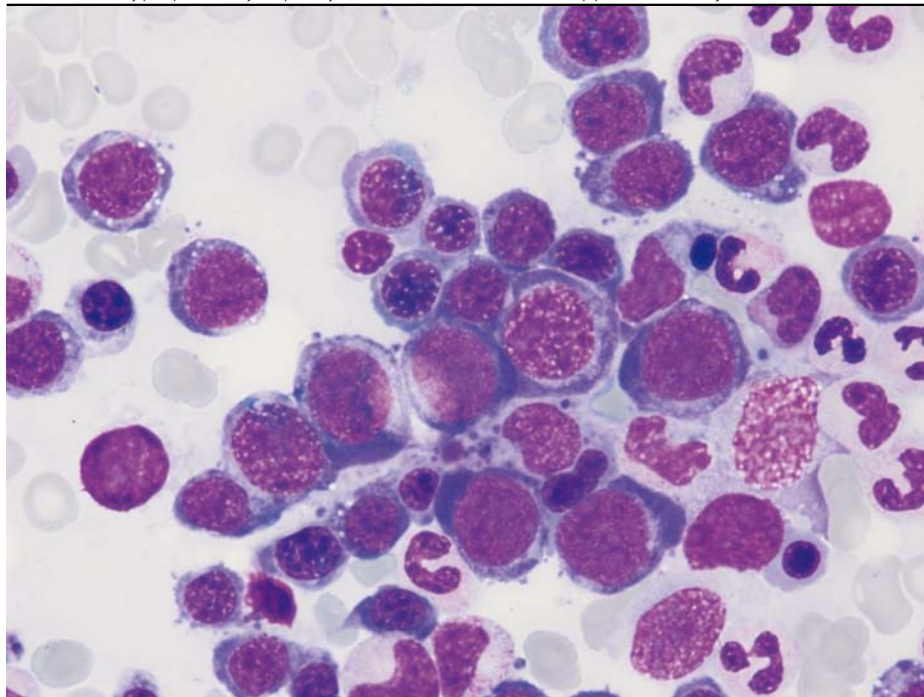
Léčbu pacientů s MDS je nutné vždy přísně individualizovat v závislosti na potížích nemocného, na stadiu onemocnění, přidružených chorobách pacienta a na rizikosti onemocnění podle stanoveného IPSS. Léčebné možnosti pro pacienty s MDS zahrnují podpůrnou léčbu, nízké dávkovanou chemoterpii a vysoce dávkovanou chemoterpii (11). Celkově můžeme pacienty s MDS rozčlenit na skupinu s nízkým rizikem a na skupinu



**Obrázek 1.** Jednojaderný megakaryocyt u MDS s del5q, barvení dle Pappenheima, zvětšení objektiv 50x, vlastní archiv



**Obrázek 2.** Hyperplazie erythropoezy u MDS RARS, barvení dle Pappenheima, objektiv 50x, vlastní archiv



pacientů s vysokým rizikem. Všeobecně lze konstatovat, že u pacientů s nízkým rizikem se snažíme spíše ovlivnit symptomy onemocnění a u pacientů s vysokým rizikem přirozený vývoj onemocnění. Schématický přehled léčebných možností dle ELN doporučení pro diagnostiku a léčbu primárního MDS u dospělých přináší schéma 2, 3, 4 (1).

#### Pacienti s nízkým a středním-1 rizikem MDS (IPSS 0 – 1)

Observační strategie u pacientů s velmi nízkým rizikem vychází z dat z retrospektivních studií, jež prokázaly, že u pacientů s velmi nízkým

rizikem starších 70 let s refrakterní anémií či MDS s del5q-nebylo očekávané přežití kratší ve srovnání s populací bez MDS. Dospělí pacienti s MDS nízkého rizika bez symptomatické cytopenie, která nevyžaduje léčbu mohou být sledováni v pravidelných intervalech bez zahájení terapie.

#### Podpůrná léčba

Úkolem podpůrné léčby je především snížit nebo odstranit příznaky vyplývající z choroby a zlepšit tak kvalitu života pacienta. Podpůrná léčba však chorobu nemůže definitivně vyléčit. Součástí podpůrné léčby jsou převody červených

krvinek a destiček, protinfekční a chelatační léčba a podávání růstových faktorů krvetvorby.

#### Transfuze červených krvinek

Podávání transfuzí se neřídí konkrétní hodnotou hladiny hemoglobinu, ale vždy klinickým stavem, věkem pacienta a přítomností přidružených chorob. Hladiny hemoglobinu, při kterých lékař indikuje podání transfuzí, se proto mohou u různých pacientů značně lišit.

#### Transfuze krevních destiček

Podávání krevních destiček je indikováno při krvácivých projevech pacienta s těžkou trombocytopenií. V některých případech jsou podávány krevní destičky podpůrně před plánovanými chirurgickými či stomatologickými výkony.

#### Chelatační léčba

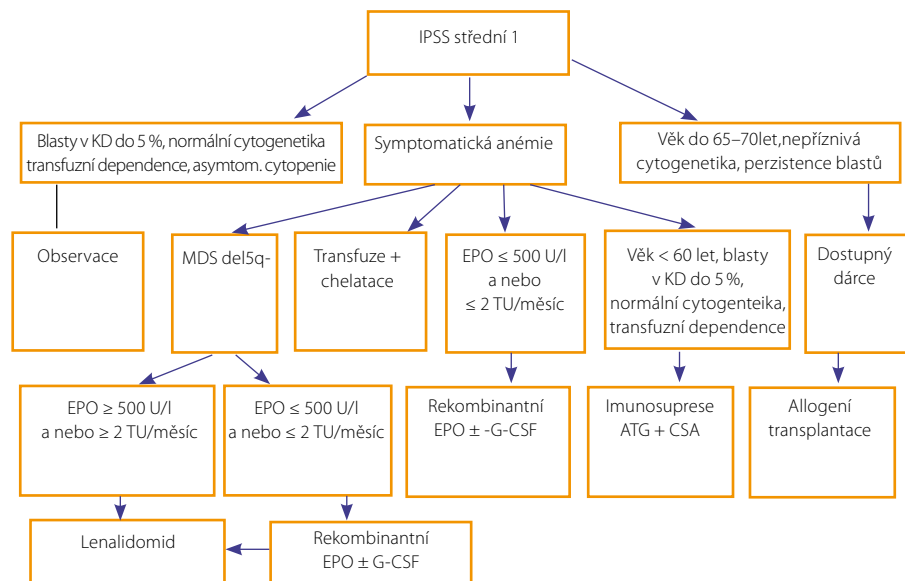
Pacienti, kteří jsou závislí dlouhodobě na transfuzní léčbě, mohou být ohroženi rozvojem přetížení železem. Ve studiích bylo zjištěno, že zahájení chelatační léčby u pacientů MDS nízkého rizika může zlepšit transfuzní dependenci a předějit komplikacím daným toxicitou železa. Chelatační léčbu je doporučeno zahájit u pacientů s myelodysplastickým syndromem nízkého rizika s hladinou feritinu v krvi nad 1000 ug/l a podanými minimálně 20 transfuzními jednotkami, kdy nadále trvá transfuzní závislost. V léčbě je k dispozici chelátor deferoxamin (Desferal), který však musí být podáván ve formě dlouhodobé kontinuální nitrožilní či podkožní infuze. Dalším používaným chelátorem je deferasirox, který se užívá jako rozpuštěné tablety. Během léčby deferasiroxem se pravidelně kontrolují ledvinné funkce a podle aktuálních hodnot je někdy nutné dávkování upravit nebo přechodně lék vysadit (12). Další preparát, deferipron (Ferriprox) je s úspěchem používán pro chelataci pacientů s kongenitální hemolytickou anémií jako je například thalassémia major, ale pro riziko agranulocytosy je tento preparát pro pacienty s MDS méně vhodný (13). V současnosti probíhá intenzivní výzkum na poli selektivních agonistů hepcidinu/minihepcidiny/či přímého ovlivnění transmembránové proteázy serinu 6 (TMPRSS 6) jež se uplatňují v patogenezi přetížení železem u hereditární hemochromatózy či beta thalassémie (14).

#### Růstové faktory krvetvorby

##### Erythropoézu stimulující proteiny (erythropoetin)

Léčba růstovými faktory krvetvorby by měla být zvažována u pacientů s refrakterní symptomatickou cytopenií. K léčbě anémie je možné

**Schéma 3.** Léčebný algoritmus pro dospělé pacienty s primárním MDS středním 1 IPSS skóre (dle ELN doporučení pro diagnostiku a léčbu primárních MDS- Malcovati, Blood 2013)



**Tabulka 3.** IPSS-R systém

	Prognostická hodnota						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	Velmi dobrý		Dobrý		Střední	Špatný	Velmi špatný
Blasty v KD (%)	≤ 2		> 2 < 5%		5–10%	> 10%	
Hemoglobin	≥ 10		8 – < 10		< 8		
Destičky	≥ 100	50 – 100	< 50				
Absolutní počet neutrofilů	≥ 0,8	< 0,8					

**Cytogenetické prognostické skupiny:**

Velmi dobrá: -Y, del (11q)

Dobrá: normální, del (5q), del (12p), del (20q), dvojitá změna zahrnující del (5q)

Střední: del (7q), +8, +19, i (17q), jiná jedna nebo dvě nezávislé změny v karyotypu

Špatná: -7, inv (3)/t (3q)/del (3q), dvojitá změna zahrnující -7/del (7q),

komplexní změny (= 3 abnormality karyotypu)

Velmi špatná: Komplexní změny karyotypu > 3 abnormality

Na základě stanovení parametrů u nemocného určíme 5 kategorií v rámci IPSS-R:

- Velmi nízká riziková skupina: skóre ≤ 1,5
- Nízká riziková skupina: skóre > 1,5–3
- Střední riziková skupina: skóre > 3–4,5
- Vysoká riziková skupina: skóre > 4,5–6
- Velmi vysoká riziková skupina: skóre > 6

použít rekombinantně vyrobený růstový faktor erytrocytů, erytropoetin (EPO) či darbopoetin. Léčba je účinná pouze u určité části nemocných. Je to především u těch pacientů, kteří mají nízkou hladinu svého vlastního EPO v krvi (méně jak 500mU/ml) a mají transfuzní potřebu méně jak 2 transfuzní jednotky za měsíc. Medián léčebné odpovědi na aplikaci erytropoetinu je cca 24 měsíců. Léčebná odpověď se může zvýšit, pokud nemocní dostanou EPO v kombinaci s růstovými faktory, které stimulují kostní dřeň k tvorbě bílých krvinek (G-CSF). Přidání G-CSF zvýšilo léčebnou odpověď na cca 50% pacientů, a to u těch kteří byli rezistentní na monoterapii erytropoetinem. Pacienti s nízkým IPSS rizikem či s rizikem středním

1 a se symptomatickou anémií pokud mají hladinu endogenního erytropoetinu pod 500mU/ml a mají transfuzní potřebu méně jak 2 transfuzní jednotky za 1 měsíc, jsou indikováni k léčbě podáním erytropoetinu v monoterapii či po 8 týdnech léčby ke kombinované léčbě erytropoetinem a G-CSF (15).

**Granulocyty stimulující faktor (filgrastim)**

V případech, že má pacient nízký počet bílých krvinek a má infekční komplikaci, je v některých případech vhodné podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF), tzv. růstového faktoru bílých krvinek. Tyto preparáty jsou rizikové, pokud pacient splňuje kritéria MDS vysokého rizika.

**Imunomodulační terapie**

Lenalidomid řadíme mezi imunomodulační preparáty u nichž byla v klinických studiích prokázána účinnost u pacientů s MDS nízkého rizika s přítomností delece 5q (16). Působení preparátu spočívá v selektivním ovlivnění buněk s del 5q klonem inhibiči haploinsuficientních genů, jež jsou kódovány v deletovaném úseku 5 chromozómu (ovlivnění genů RPS14, mi RNA-145 a mi RNA-146) (17). Léčba lenalidomidem se u MDS pacientů s izolovanou delecí 5q a transfuzní dependencí prokázala jako velmi účinná a vedla k dosažení transfuzní nezávislosti u 56% pacientů (18). Preparát se podává v dávce 10 mg/den perorálně jako kapsle po 21 dnů v měsíci a po týdenní pauze se cyklus opět opakuje. Během této léčby se z nežádoucích projevů může objevit svědění kůže, vyrážka, zažívací potíže, únava a je zvýšené riziko trombózy. Zpravidla v prvním léčebném cyklu mohou být pozorovány výraznější poklesy parametrů krevního obrazu, které se od dalšího cyklu zpravidla upraví. Recentně publikovaná klinická studie prokázala účinnost podání lenalidomidu u pacientů s nízkým rizikem a transfuzní dependencí i bez přítomnosti delece 5q (19).

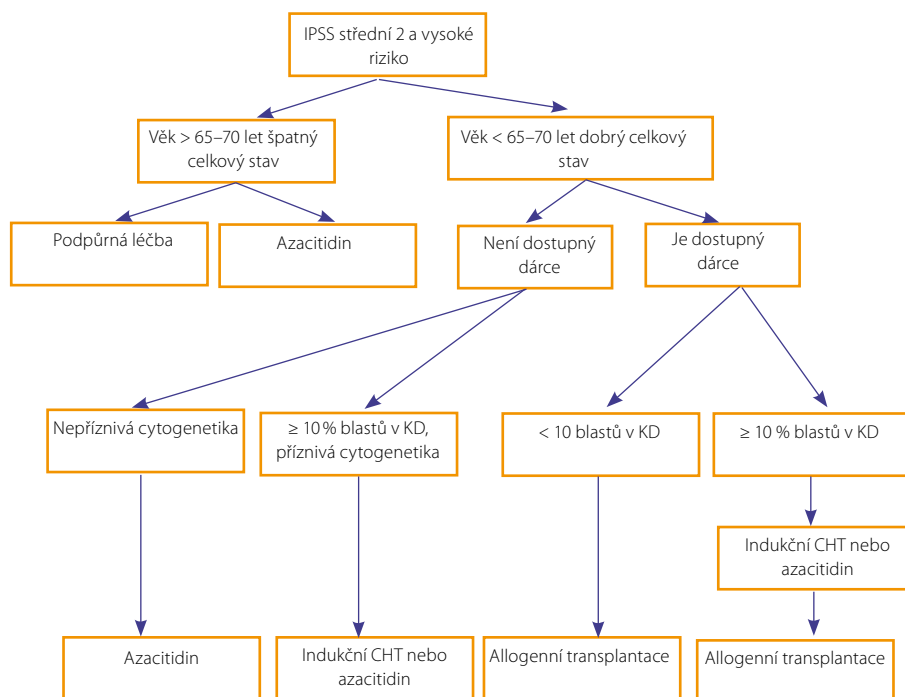
**Imunosupresivní terapie**

Léčba pacientů s hypoplastickým myelodysplastickým syndromem bez nálezu excessu blastů zahrnuje podání imunosupresivní léčby antithymocytárním globulinem (ATG) a 6měsíční kúru perorálním cyklosporinem (20). Vhodnými kandidáty pro tuto terapii jsou pacienti mladší jak 60 let věku, pacienti s méně než 5% blastů v kostní dřeni, normální cytogenetikou a nízkou transfuzní závislostí, jež nereagují na léčbu růstovými faktory krvetvorby. Dále jsou pro léčbu vhodní pacienti s PNH klonem nebo s nálezem HLA-DR 15 fenotypu (21).

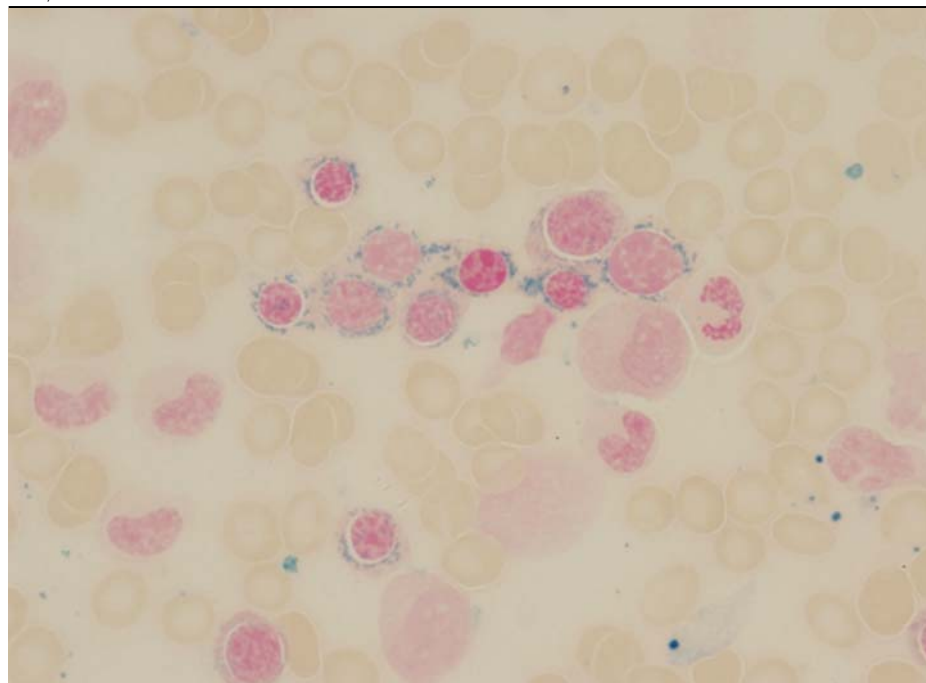
**Alogenní transplantace krvetvorných buněk**

U pacientů s MDS nízkého a středního-1 rizika není alogenní transplantace krvetvorných buněk standardně indikována. Její zvažování je pro mladší nemocné (do 60–65 let) s těžkou a zhoršující se cytopenií, výrazně sníženou buněčností kostní dřene (hypoplasií) nebo přítomností vazivových vláken (fibrózou) ve dřeni. Provedení transplantace by se mělo rovněž zvažovat u sekundární formy MDS po předchozí léčbě chemoterapií či radioterapií, protože se jedná prognosticky o nepříznivou formu MDS. U pacientů se středním – 1 rizikem je alogenní transplantace indikována v přítomnosti více jak 5% blastů v kostní dřeni nebo při průkazu nepříznivého karyotypu.

**Schéma 4.** Léčebný algoritmus pro dospělé pacienty s primárním MDS středním 2 a vysokým IPSS skóre (dle ELN doporučení pro diagnostiku a léčbu primárních MDS – Malcovati Blood 2013)



**Obrázek 3.** Barvení na železo u RARS, průkaz věnečkových sideroblastů, Perlsova reakce, zvětšení 50x, vlastní archiv



### Pacienti se středním – 2 rizikem a vysokým rizikem MDS (IPSS 1,5 – 2)

Léčba pacientů ze skupiny s rizikem střední – 2 a vysoce rizikové skupiny podle IPSS závisí na tom, zda jsou indikováni k podání intenzivní léčby včetně alogenní transplantace krvetvorných buněk. Indikace k této proceduře je ve věkové skupině starších pacientů ovlivněna pacientovým celkovým klinickým stavem, komorbiditami, a dostupností vhodného dárce.

### Indukční chemoterapie

Indukční chemoterapie představuje intenzivní chemoterapii kombinací cytostatik, která jsou shodná s cytostatiky užívanými při léčbě akutních leukemií. Léčba je vhodná pro pacienty mladší 65 let věku s více jak 10% blastů v kostní dřeni bez přítomnosti závažnějších přidružených chorob (srdeční, plicní choroby), které by bránily podání této intenzivní léčby. U této skupiny pacientů je indikováno následné provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

### Hypometylační látky

Pokud není pacient schopen podstoupit intenzivní léčbu chemoterapií s následnou transplantací krvetvorných buněk, ale je schopen ambulantní léčby indikujeme podání hypometylačních preparátů. K terapii těmito preparáty jsou vhodní pacienti podle IPSS se středním – 2 či vysokým rizikem, dále nemocní s CMML, kteří nejsou vhodní k podání indukční chemoterapie či k provedení alogenní transplantace. Cílem léčby je zmenšení závislosti na transfuzích, snížení počtu nezralých buněk a celková stabilizace onemocnění. Z této léčebné skupiny je v současné době k dispozici preparát azacitidin (Vidaza), který se podává ve formě podkožní injekce jednou denně v dávce 75mg/m<sup>2</sup> po dobu 7 dnů každé 4 týdny. S preparátem byla provedena prospektivní randomizovaná a několik retrospektivních nerandomizovaných klinických studií (22, 23). Pacienti s komplexním karyotypem mají oproti ostatním skupinám velmi často pouze krátce trvající léčebnou odpověď či léčebné odpovědi vůbec nedosáhnou. K dosažení léčebné odpovědi je obvykle potřeba podání minimálně 4–6 cyklů před hodnocením úspěšnosti léčby, které provádíme obvykle po 6. léčebném cyklu. Na základě příznivých výsledků klinické studie AZA-001 jsou hypometylační preparáty podávány i u pacientů s akutní myeloidní leukémií s počtem blastů do 30%, u některých pacientů byly dosaženy léčebné odpovědi i při přítomnosti prognosticky nepříznivé mutace Tp53 (24).

### Nízkodávkovaná chemoterapie

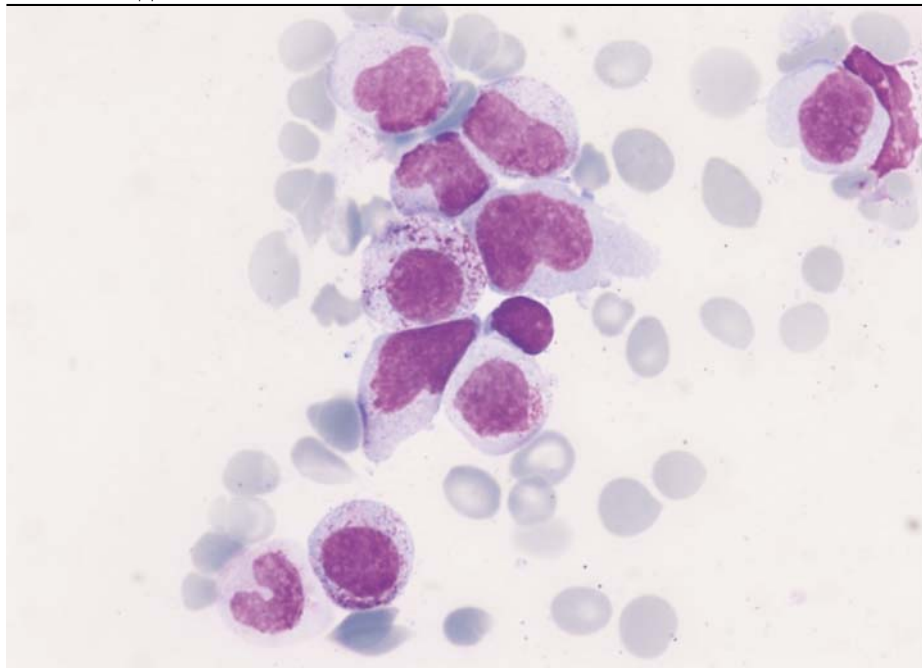
Podávání nízkých dávek cytosinarabosidu je historickou alternativou léčby pacientů MDS. Tato léčebná modilita dosahuje léčebné odpovědi pouze u 10–15% nemocných, proto je v současnosti podávána s paliativním záměrem u pacientů s rezistencí na hypometylační preparáty.

### Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je indikována u nemocných mladších 60 (65) let věku v dobrém celkovém biologickém stavu, bez závažných přidružených chorob. Transplantace kostní dřene je přístupem, který jako jediný může MDS definitivně vyléčit, avšak tento postup pro svoje rizika a náročnost lze použít pouze u menší části pacientů s MDS (20–30% pacientů). Tato skutečnost je dána věkem pacientů v době diagnózy MDS, častými přidruženými chorobami a méně často nenalezením vhodného dárce. Transplantaci krvetvorných buněk předchází obvykle indukční cytostatická chemoterapie. Jako alternativní metoda stabilizace onemocnění před alogenní transplantací může být



**Obrázek 4.** Monocytární buňky různého stupně zralosti, chronická myelomonocytární leukemie, barvení dle Pappenheima, zvětšení 50x, vlastní archiv



použití hypometylačních preparátů (25). Pro pacienty v celkově dobrém klinickém stavu je doporučena alogenní transplantace v myeloablativním režimu. Pro pacienty s přidruženými chorobami a starší nemocné užíváme přípravný režim s nižší toxicitou a mluvíme pak o nemyeloablativním přípravném režimu neboli režimu s redukovanou intenzitou přípravy (RIC). Z mezinárodních registrů máme data ohledně účinnosti a bezpečnosti transplantáčních postupů. V rámci těchto postupů lze očekávat 3leté přežití u časných stadií 65–75%, u pokročilých 50–60% při užití myeloablativních režimů, u nemyeloablativních režimů se přežití 3 roky u starších nemocných neliší od podání hypometylačních látek (kolem 20%).

## Závěr

Myelodysplastický syndrom představuje skupinu poměrně komplikovaných hematologických onemocnění. Teprve rozvoj moderních metod molekulární genetiky a cytogenetiky přináší možnost stanovení unikátních genetických změn u konkrétního pacienta. Objasnění etiopatogeneze onemocnění představuje příslib vývoje nových léčebných možností. Presentovaný článek přináší pohled na problematiku MDS pro lékaře jiných než hematologických specializací a snaží se stručnou a srozumitelnou formou nastínit naše současné diagnostické a léčebné možnosti.

## Literatura

1. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Cermak J, Cazzola M; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary

myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122(17): 2943–2964.

2. Sally B. Kilick, Chris Carter, Dominic Culligan at all Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes *British Journal of Haematology* 2014 Br J Haematol. 2014: 1649.

3. Schanz J, Tüchler H, Solé 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* 30: 820–829.

4. van de Loosdrecht AA, Westers TM, Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood*. 2008; 111(3): 1067–1077.

5. Bravo Montalbán Giulermo et al. Integrating genetics and epigenetics in myelodysplastic syndromes: advances in pathogenesis and disease evolution *British Journal of Haematology* 2014; 166: 645–659.

6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *et al. Blood*. 2012; 120: abstract

7. Jonasova A, Fuchs O, The response of FL11, EKLF, TP53 (p53), PU.1, MDM2 gene expression in 5q- syndrome to lenalidomide treatment *Leukemia Research* 05/2011; 35. DOI: 10.1016/S0145–2126.

8. Fuchs O, Polak J, The Efficacy of lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion is dependent on high level of full-length cereblon messenger RNA *Leukemia Research* 04/2015; 39:S18–S19. DOI: 10.1016/S0145–2126(15)30043–6.

9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079–2088.

10. Greenberg P, Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 2012; 120: 2454–65.

11. Fenaux P, Ades L. Bl et al. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes *Blood*; 121, 2013: 42080–4286.

12. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naive and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur J Haematol*. 2012; 88(3): 260–268.

13. Cermak J, Jonasova A, Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome. *Hemoglobin*. 2011; 35(3): 217–227.

14. Casu C, Rivela S Iron age: novel targets for iron overload *Hematology* 2014; American Society of Hematology Education program 216–221.

15. Hellstrom-Lindberg E et al Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin1 granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003; 120(6): 1037–1046.

16. List A et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes *N Engl J Med*. 2005; 352: 549–557.

17. Ebert B An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med*. 2008; 5(2): e35.

18. Fenaux P, Giagounidis A al; MDS-004 Lenalidomide del5q Study Group. A randomized phase 3 study of lenalidomide-versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011; 118(14): 3765–3776.

19. Santini V at all Efficacy and Safety of Lenalidomide (LEN) Versus Placebo (PBO) in RBC-Transfusion Dependent (TD) Patients (Pts) with IPSS Low/Intermediate (Int-1)-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) without Del (5q) and Unresponsive or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Results from a Randomized Phase 3 Study (CC-5013-MDS-005). *ASH 2014 Poster* 409.

20. Jonasova A, Neuwirtová R, Cermak J Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *British Journal of Haematology* Volume 100, Issue 2, pages 304–309, February 1998.

21. Saunthararajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2002; 100(5): 1570–1574.

22. 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 myelodysplastic syndromes: a randomised, open label, phase III study *Lancet Oncol* 2009; 10: 223–232.

23. Santini V, Fenaux P, Mufti G Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine *Eur J Haematol* 2010; 85: 130–138.

24. Müller-Thomas C, Rudelius M at al Response To Azacitidine Is Independent Of TP53 Mutations In Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Secondary Acute Myeloid Leukemia (sAML) *Blood* 2013; 122(21): 2797.

25. Platzbecker U, Bornhauser M, Germing U, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(11): 1217–1225.

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 5. 2015

## MUDr. Libor Červinek

Interní hematologická a onkologická  
klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
cervinek@fnbrno.cz