

Myelodysplastický syndróm – liečba šitá na mieru

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol, PhD.¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Eva Mikušková³, MUDr. Andrej Rosík⁴, MUDr. Ľubica Váleková, PhD.¹, doc. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

²Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, NOÚ, a. s., Bratislava

⁴Onkologické oddelenie FN, Trenčín

Myelodysplastický syndróm (MDS) zahŕňa skupinu hemopoetických ochorení, pre ktoré je charakteristická neefektívna krvotvorba a dysplázie. Klinicky sa prejavujú cytopéniou s variabilným sklonom k leukemickej progresii. Vzhľadom na biologickú rôznorodosť ochorenia a klinické prejavy sa výsledky liečby pacientov s MDS líšia. Preto je liečebná stratégia pre MDS založená na stratifikácii rizík. Terapeutický plán hľadá rovnováhu medzi rizikom a prospešnosťou liečby u pacienta („medicína šitá na mieru“). Tento článok sumarizuje súčasný prístup k diagnostike a liečbe MDS.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, hypometylačná liečba, erythropoézu stimulujúce látky a epigenetika.

Myelodysplastic syndrome – medicine made to measure

Myelodysplastic syndrome (MDS) include a group of hematopoietic neoplasms characterized by ineffective haematopoiesis and dysplasia that manifest clinically as cytopenias and a variable tendency for leukemic progression. Because of the biological heterogeneity of the disease and the clinical manifestations are treatment outcomes of patients with MDS vary significantly. Therefore, the management paradigm for MDS typically follows a risk-adaptive strategy. Therapeutic plans strike a balance between the risks and benefits of treatment in an individual patient. („medicine made to measure“). This article summarizes the current approach in in the diagnosis and management of MDS.

Key words: myelodysplastic syndrome, hypomethylating agents, erythropoiesis stimulating agents and epigenetics.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 396–400

Úvod

Myelodysplastický syndróm (MDS) je označenie pre heterogénnu skupinu ochorení s klonálnou hemopoézou, ktoré sa vyznačujú aberantnou myeloidnou diferenciaciou, dysplastickými zmenami, neefektívnou krvotvorbou a rastúcou genomickou nestabilitou, ktoré sa klinicky prejavujú periférnou cytopéniou (1, 2). V USA je ročne diagnostikovaných 15 000 – 20 000 nových prípadov (incidencia 3,3 – 4,6 prípadu na 100 000 obyvateľov ročne) (3, 4). Výskyt rastie s vekom. Priemerný vek stanovenia diagnózy je 71 až 76 rokov (4, 5). Dlhé obdobie bolo toto ochorenie málo sledované, avšak v posledných desaťročiach došlo k obnoveniu záujmu o výskum patomechanizmov podieľajúcich sa na jeho rozvoji. Vďaka tomu už v súčasnosti máme dostupné aj tri nové liečivá (azacitidín, decitabín a lenalidomid). Tieto lieky spolu s podpornou starostlivosťou, hemopoetickými rastovými faktormi, imunosupresívnou terapiou a alogénnou transplantáciou predstavujú terapeutické intervencie implementované do manažmentu ochorenia podľa stratifikácie rizika progresie ochorenia. Hovoríme o adaptívnej liečebnej stratégii (6). Rozhodnutie, ako použiť dostupné liečebné možnosti, je založené na faktoroch ochorenia (karyotyp, percento blastov v kostnej dreni, závažnosť cytopénie) a na faktoroch, ktoré sú špecifické pre pacienta (vek, komorbidity). Predpokladá sa, že vedecký pokrok

vnesie ešte viac svetla do pochopenia patogenézy ochorenia. Z týchto nových poznatkov sa vyvinú nové liečivá, zlepšia sa naše prognostické a prediktívne nástroje. Adaptívna liečba sa stane presne šitou na mieru pacienta.

Patogenéza

Za posledné roky sa vďaka novým technikám analýzy DNA zmenil pohľad na patogenézu MDS. Dlhú dobu sa totiž myslelo, že génové mutácie sa pri MDS takmer vôbec nevyskytujú, s výnimkou MDS pacientov s vysokým rizikom progresie do akútnej myeloblastovej leukémie (AML). K týmto technikám patrí profilovanie génovej expresie a sekvenovanie novej generácie (NGS – next generation sequencing). Implementácia týchto techník ukázala, že genetické zmeny (mutácie, delecie a numerické alterácie) sú prítomné až u 90 % pacientov s MDS (7). Väčšina týchto genetických zmien však nie je špecifická pre MDS a vyskytujú sa aj pri iných myeloidných ochoreniach (8).

MDS je ochorenie hemopoetických kmeňových buniek. Genetické abnormality, ktoré sú zistené v zreých myeloidných bunkách, sú prítomné aj v kmeňových bunkách (9). Tieto mutácie im dajú proliferačnú výhodu oproti normálnym kmeňovým bunkám bez toho, aby došlo k ovplyvneniu potenciálu progenitorových buniek (10). Prítomnosť určitých mutácií pri MDS má prognostický význam. Bejar et al.

(11) venovali pozornosť mutáciám, ktoré sú spojené s nepriaznivým liečebným výsledkom a ich prítomnosť zvyšuje riziko progresie MDS do AML. Celkovo opísali mutácie piatich génov (*TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* a *ASXL1*), ktorých prítomnosť sa spája s kratším celkovým prežívaním. Najčastejšou cytogenetickou abnormalitou u pacientov s MDS je parciálna alebo kompletná delécia dlhého ramienka chromozómu 5 del(5q). Vyskytuje sa u 10 – 15 % pacientov s *de novo* MDS (12). 5q mínus syndróm reprezentuje samostatný subtyp MDS podľa kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Je asociovaný s nízkym rizikom transformácie do AML. Typicky postihuje ženy. Charakteristický je makrocytovou anémiou, hypolobulizovanými megakaryocytmi, normálnym alebo zvýšeným počtom trombocytov, ľahkou neutropéniou a počtom blastov v kostnej dreni < 5 % (13). V patogenéze MDS zohrávajú kľúčovú úlohu epigenetické zmeny. Patrí sem predovšetkým metylácia DNA. K epigenetickým zmenám nedochádza len na úrovni DNA. Zahnuté sú aj posttranslačné zmeny proteínov, ktoré tvoria históny (acetylácia, metylácia a ubikvitácia) (14, 15).

Klasifikácia

V minulosti bola dlhé obdobie používaná klasifikácia z roku 1982 Francúzsko-americko-britská (FAB), ktorá definuje 5 hlavných podty-

pov MDS: refraktérna anémia (RA), refraktérna anémia s excesom blastov (RAEB), refraktérna anémia s excesom blastov v transformácii (RAEBt), refraktérna anémia s prstencovými sideroblastmi (RARS) a chronická myelomonocytová leukémia (CMMoL). FAB klasifikácia bola revidovaná Svetovou zdravotníckou organizáciou, podľa ktorej rozoznávame už 8 podtypov MDS (16, 17, 18), pozri tabuľku 1.

Príznaky

Najčastejším príznakom MDS je anémia a s ňou súvisiaci anemický syndróm, ktorý je pozorovaný v 90 % prípadov. Problematike anémie sa budeme bližšie venovať v ďalšej časti textu. Asi 25 – 30 % pacientov má leukopéniu. Len asi 10 % pacientov má v čase stanovenia diagnózy trombocytopéniu. Symptómy vyplývajúce z porušenej hemopoézy tak môžu byť veľmi pestré. Začiatok ochorenia býva pomalý. Dôsledkom cytopénie pozorujeme časté infekcie s vysokou teplotou, krvácavé prejavy (petechie, sufúzie, hematómy, epistaxy), pacient udáva celkovú slabosť a únavu. V krvnom obraze je najčastejšie makrocytová anémia s ovalocytózou, anizocytózou a znakami nezrelosti erytrocytov. Počet retikulocytov je zvyčajne veľmi nízky. Kostná dreň je v úvode hyperplastická (s výnimkou hypoplastických foriem MDS) s megaloblastovou prestavbou erytropoézy a početnými dysplastickými zmenami vo všetkých vývojových radoch (19, 20). Základom stanovenia diagnózy je vyšetrovanie kostnej drene (cytologické, histologické, imunohistochemické a fenotypové). Dôležité je aj jej cytogenetické vyšetrovanie, pretože ako už bolo spomenuté vyššie, častý je nález chromozómových aberácií.

Prognóza

MDS zahŕňa skupinu ochorení s variabilným klinickým priebehom a odlišným biologickým správaním. Časť pacientov je ohrozená progresiou do akútnej leukémie, iná časť pacientov sa stáva závislá od transfúzií, iná je náchylná na infekcie a krvácavé prejavy. U niektorých pacientov dochádza k okamžitej transformácii do akútnej leukémie, zatiaľ čo ostatní prežívajú dlhodobo a MDS má chronický priebeh. Preto bol vypracovaný Medzinárodný prognostický skórovací systém revidovaný v roku 2012 (IPSS-R), ktorý rozdelil pacientov do 5 rizikových kategórií. Je založený na hodnotení percenta blastov v kostnej dreni, prítomnosti a charaktere cytogenetických zmien a periférnej cytopénii. Najvýznamnejším rizikovým parametrom v dĺžke prežívania a prechodu do akútnej leukémie je počet blastov v kostnej dreni (19, 21), pozri tabuľku 2.

Tabuľka 1. Typy MDS podľa FAB a WHO klasifikácie (prevzaté 18, 19)

FAB podtyp	Počet blastov v kostnej dreni	Počet prstencových sideroblastov	Nález blastov v diferenciálnom krvnom obraze
RA	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RARS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RAEB	5 – 20 %	rôzny	< 5 %
RAEBt	21 – 30 %	rôzny	5 – 20 %
CMMoL	> 20 % a zvýšený počet monocytových buniek	rôzny	počet monocytových buniek > 1 x 10 ⁹ /l
WHO podtyp	Počet blastov v kostnej dreni	Počet prstencových sideroblastov	Nález blastov v diferenciálnom krvnom obraze
RCUD			
RA	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RN	< 5 %	rôzny	< 1%
RT	< 5 %	rôzny	< 1 %
RCMD	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RCMD-RS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RARS	< 5%	≥ 15 %	< 1 %
RAEB I	5 – 10 %	rôzny	< 5 %
RAEB II	10 – 20 %	rôzny	5 – 20 %
MDS s izolovanou deléciou 5q	< 5 %	rôzny	< 1 %
neklasifikovaný MDS	nepatrí do žiadnej z vyššie zmienenej skupiny	rôzny	< 1 %

Vysvetlivky: CMMoL – chronická myelomonocytová leukémia; MDS – myelodysplastický syndróm; RA – refraktérna anémia; RARS – refraktérna anémia s prstencovými sideroblastmi; RAEB – refraktérna anémia s excesom blastov; RAEBt – refraktérna anémia s excesom blastov v transformácii; RCMD – refraktérna cytopénia s multilineárnymi dyspláziami; RCMD – refraktérna cytopénia s multilineárnymi dyspláziami s prstencovitými sideroblastmi; RCUD – refraktérna cytopénia s unilineárnou dyspláziou; RN – refraktérna neutropénia; RT – refraktérna trombocytopénia

Tabuľka 2. Revidovaný medzinárodný prognostický skórovací systém (54)

Hodnota	0	0,5	1	1,5	2	3	4
cytogenetika	veľmi dobrá		dobrá		stredná	zlá	veľmi zlá
počet blastov v kostnej dreni	≤ 2 %		> 2 – < 5 %		5 – 10 %	> 10 %	
Hemoglobín (g/l)	≥ 100		80 – < 100	< 80			
Trombocyty (x 10 ⁹ /l)	≥ 100	50 – < 100	< 50				
absolútny počet neutrofilov (x 10 ⁹ /l)	≥ 0,8	< 0,8					
Rizikové kategórie			Skóre				
veľmi nízke			≤ 1,5				
nízke			> 1,5 – 3				
stredné			> 3 – 4,5				
vysoké			> 4,5 – 6				
veľmi vysoké			> 6				
Cytogenetická progn. skupina			Cytogenetická abnormalita				
veľmi dobrá			-Y, del(11q)				
dobrá			normálny, del(5q), del(12q), del(20q), del(5q)				
stredná			del(7q), +8, +19, i(17q)				
zlá			-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), dve vrátane -7/del(7q), komplexná: 3 abnormality				
veľmi zlá			komplexná: > 3 abnormality				

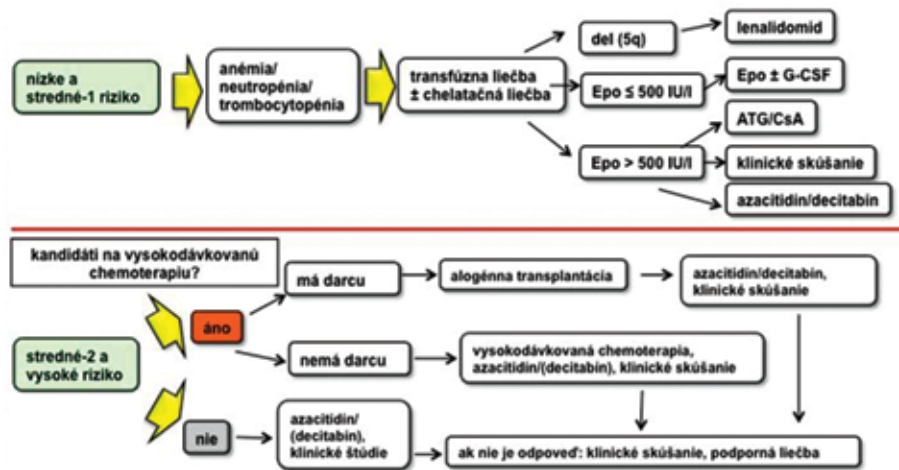
Liečebná stratégia u pacientov s nízkym a so stredným-1 rizikom

Hemopoetické rastové faktory.

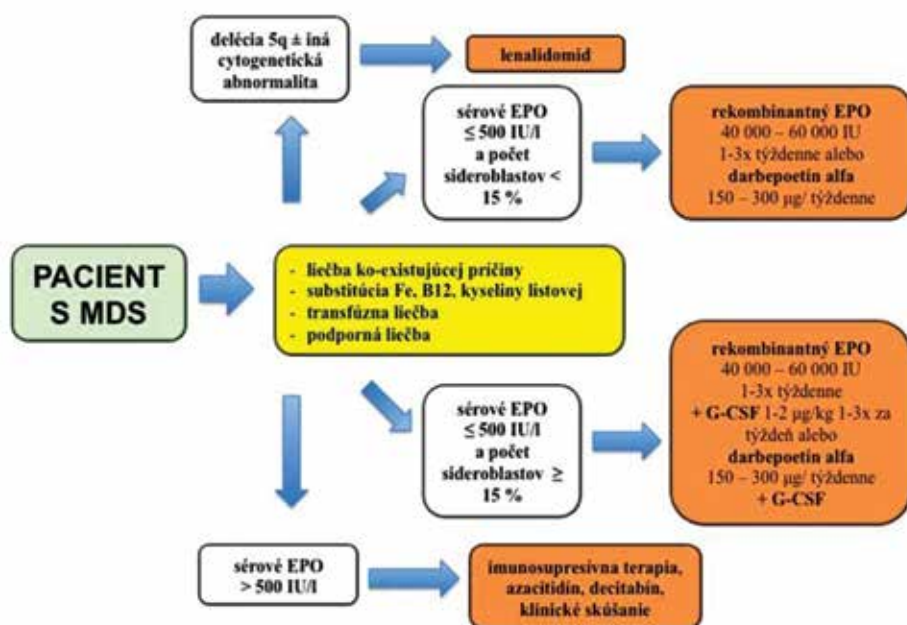
Erytropoézu stimulujúce látky (ESA) sa používajú u pacientov s nízkym alebo so stredným-1 rizikom a anémiou za účelom zvýšenia hladiny hemoglobínu a zníženia závislosti od transfúznej liečby. Avšak táto terapia stále ostáva *off-label*, pretože jej prínos nebol zatiaľ dokázaný v prospektívnej randomizovanej štúdií. Dve veľké retrospektívne štúdie však preukázali predĺženie prežívania u pacientov, ktorí dostávali ESA (22,

23, 24). Pridanie látok stimulujúcich biely vývojový rad zlepšilo celkovú mieru odpovedí približne na 40 %, a to najmä u pacientov so sideroblastmi (25, 26). Predmetom výskumu boli aj látky stimulujúce trombopoézu u nízkorizikových pacientov s MDS. Štúdia s romiplostínom ukázala trvalú odpoveď u 46 % pacientov, ale u 9 % pacientov došlo k prechodnému zvýšeniu blastov a v 5 % sa rozvinula AML (27).

Lenalidomid. V Európe bol prednedávnom schválený lenalidomid na liečbu anemických pacientov s MDS a izolovanou del(5q). Lenalidomid

Obrázok 1. Algoritmus liečby MDS (upravené podľa 21) (8)

Vysvetlivky: ATG – antitymocytovej globulín; del – delécia; CsA – cyklosporín A; Epo – erythropoetín (v jednotkách IU/ml); G-CSF – rastový faktor stimulujúci granulocytové kolónie

Obrázok 2. Schéma liečby anémie u pacientov s MDS podľa NCCN odporúčaní (upravené podľa 41)

Vysvetlivky: B₁₂ – vitamín B₁₂; Epo – erythropoetín; G-CSF – rastový faktor stimulujúci granulocytové kolónie; Fe – železo; MDS – myelodysplastický syndróm

je imunomodulačný liek. Je vhodný na liečbu pacientov, ktorí buď nereagujú na liečbu erythropoetínom, alebo u ktorých je len malá pravdepodobnosť benefitu z cytotoxickej liečby. Efektivita lenalidomidu je vyššia u pacientov s deléciou 5q. Na rozdiel od liečby rekombinantným erythropoetínom lenalidomid má dvojaký biologický efekt:

- priamy cytotoxický na klon buniek s deléciou 5q,
- priamo podporuje erythropoézu buniek bez delécie 5q.

Tieto dva faktory sa premietajú do erytroidných odpovedí s následnou obnovou normálnej hladiny hemoglobínu. V štúdií MDS-003 bola hodnotená

úloha lenalidomidu u nízkorizikových MDS pacientov s del(5q), ktorí boli závislí od transfúzií erytrocytov. U 76 % pacientov došlo k poklesu závislosti od transfúzií a dvaja pacienti z troch sa stali nezávislými od transfúznej liečby. Navyše odpoveď na liečbu lenalidomidom sa dostavila skoro (medián 4,6 týždňa) a kompletná cytogenetická odpoveď je zdokumentovaná u 50 % pacientov (28). Ďalšia štúdia fázy III s názvom MDS-004 sa zaoberala predovšetkým bezpečnosťou liečby lenalidomidom. Štúdia ukázala, že liečba lenalidomidom (10 mg/deň) je nadradená v zmysle dosiahnutia erytroidnej a cytogenetickej odpovede proti terapii placebom, bez zvýšenia rizika transformácie do AML (29). Rezistencia na liečbu lenalidomidom je zdokumentovaná hlavne

u pacientov, ktorí majú prítomnú mutáciu TP53. Tá je prítomná u jednej pätiny pacientov s diagnózou MDS (30). Terapia lenalidomidom bola hodnotená aj u pacientov s vysokorizikovým MDS a del(5q) (31) a u pacientov bez del(5q) (32). Jeho použitie v týchto indikáciách je v súčasnosti možné, iba ak je pacient zaradený do klinickej štúdie. Najčastejším nežiaducim účinkom pri užívaní lenalidomidu sú neutropénia a trombocytopenia. V prvých 8 týždňoch je rozvoj cytopénie indukovanej liečbou asociovaný s dosiahnutím hematologickej a cytogenetickej odpovede. Výsledky štúdie MDS-003 teda ukázali, že skoré cytopénie môžu byť pomocným ukazovateľom supresie klonu buniek s del(5q). Ďalšími nežiaducimi účinkami je urtika, hnačky, svalové kŕče a svrbenie. Incidencia venózneho tromboembolizmu u MDS pacientov liečených lenalidomidom je všeobecne veľmi nízka (okolo 3 %) (28).

Hypometylačná liečba. Liečba 5-azacitidínom a decitabínom nie je povolená v krajinách Európskej únie u pacientov s nízkym rizikom MDS. Štúdie, ktoré boli vykonané doteraz, nepreukázali prínos tejto terapie u nízkorizikovej skupiny pacientov s MDS (24).

Imunosupresívna liečba. Existuje čoraz viac dôkazov, že lymfocyty a monocyty sa podieľajú na patogeneze MDS (33, 34). Približne 10 % pacientov s MDS má aj autoimunitné prejavy ochorenia. Patria sem laboratórne nálezy (hyper- alebo hypogamaglobulinémia, nález antinukleárných protilátok) alebo klinické prejavy (napríklad vaskulitída). Niektoré štúdie *in vitro* preukázali, že T-lymfocyty a NK bunky od pacientov s MDS inhibujú rast autológnych progenitorových buniek. Okrem toho môžeme nájsť u pacientov s MDS aj klonálnu proliferáciu T-lymfocytov. Navyše existuje aj značné prekrývanie náleзов medzi MDS a aplastickou anémiou. Toto prekrývanie je často výzvov u diferenciálnej diagnostike (24). Prekrývanie patofyziológie MDS a aplastickej anémie má za následok implementáciu imunopresívnych liečebných stratégií do terapie MDS pacientov s nízkym rizikom. Niektoré štúdie ukázali, že približne jedna tretina pacientov s MDS reaguje na liečbu antitymocytovej globulínom (ATG) a/alebo cyklosporínom (CsA) (35, 36). Pre liečbu ATG sú vhodní pacienti s hypoplastickou formou MDS, prítomnosťou PNH (paroxyzmálna nočná hemoglobinúria) klonu, pacienti s HLA-DR 15 a nálezom akcesórneho chromozómu 8 (37). V National Institute of Health bola realizovaná retrospektívna štúdia (n = 129) u pacientov s MDS, ktorí boli liečení kombináciou ATG plus CsA alebo ATG a CsA samostatne. Celková

miara odpovedí kombinácie ATG a CsA bola 48 % v porovnaní s 24 % na ATG a 8 % na CsA. Hoci publikované štúdie o účinnosti imunosupresívnej liečby sú s relatívne malým počtom pacientov, investigátori sa snažili identifikovať nezávislé parametre odpovede na liečbu. Ako nezávislé parametre sa ukázali: vek pod 60 rokov a nízky počet trombocytov (35, 38). Medzi ďalšie prediktívne faktory patria normálny karyotyp a závislosť od transfúzných prípravkov < 2 roky.

Transfúzna a chelatačná liečba. Väčšina pacientov s MDS má anémiu a vyžaduje transfúziu liečbu. Čas nástupu potreby transfúznej liečby je významným prognostickým faktorom (39). Cieľom transfúznej liečby je zlepšenie kvality života, zabránenie vzniku príznakov anémie a ischemického poškodenia orgánov. Indikácia transfúzie sa neradi konkrétnou hladinou hemoglobínu (HGb), ale vždy klinickým stavom pacienta, jeho vekom, prítomnými komorbiditami. Hladina HGb, pri ktorej indikujeme transfúziu liečbu, sa tak môže pri rôznych pacientoch značne líšiť. Pretože každá transfúzna jednotka erytrocytov obsahuje približne 250 mg železa, k rozvoju syndrómu z preťaženia železom môže dôjsť už po podaní 20 – 25 transfúzií. Nadmerné hromadenie železa v organizme má negatívne následky a sprievodné komplikácie, medzi ktoré patria poškodenie pečene, srdca a žliaz s vnútornou sekréciou. Retrospektívne údaje ukázali, že chronická anémia spolu so syndrómom z preťaženia organizmu železom sa spája s kardiálnou dysfunkciou. Preto sú veľmi žiaduce stratégie v liečbe pacientov s MDS, ktoré zlepšujú anémiu a udržiavajú normálnu hladinu železa (40). Použitie chelatačnej liečby je preto jednou z takýchto nevyhnutných alternatív. Vzhľadom na relatívne dlhšie prežívanie pacientov s nižším rizikom podľa IPSS-R sú najmä títo pacienti ohrození rizikom rozvoja syndrómu z preťaženia organizmu železom. Chelatačná liečba sa má začať u pacientov s MDS pri hladine feritínu od 1 000 – 2 500 µg/l. NCCN (Evidence-Based Cancer Guidelines) odporúčania hovoria o potrebe zvážiť možnosť chelatačnej liečby u pacientov s MDS s nízkym rizikom podľa IPSS-R, alebo u pacientov, u ktorých sa predpokladá, alebo už dostali viac ako 20 transfúzných erytrocytových jednotiek, a u ktorých je hladina feritínu vyššia ako 2 500 µg/l. Cieľom je znížiť hladinu feritínu pod 1 000 µg/l (21, 41, 42).

Zosumarizovanie liečebných stratégií u pacientov s nízkym a so stredným-1 rizikom je na obrázku 1 (21). Na obrázku 2 je schéma liečby anémie u pacientov s MDS podľa NCCN odporúčaní (41).

Liečebná stratégia u pacientov so stredným-2 a s vysokým rizikom

Hypometylačná liečba. Lepšie pochopenie biológie MDS viedlo k zvýšeniu záujmu o nové terapeutické možnosti vrátane hypometylačných látok. Vypnutie tumor supresorových a iných génov, ktoré riadia bunkový cyklus hypometyláciou, zohráva dôležitú úlohu v patogenéze a v progresii MDS (43, 44). Prvou študovanou látkou bol v polovici 90. rokov decitabín. Štúdia fázy II zahŕňala 66 pacientov s MDS. Decitabín bol podávaný počas troch dní intravenózne v dávke 45 mg/m² každých 6 týždňov. Celková miera dosiahnutých odpovedí bola 49 % (20 % tvorili kompletne remisie) (45). Tieto výsledky potvrdila aj registračná štúdia fázy III, v ktorej bola terapia decitabínom porovnávaná s najlepšou podporou liečbou. Celková miera odpovedí bola 17 % v liečenej skupine verus 0 % v kontrolnej skupine (46). Druhým študovaným liečivom bol azacitidín. Jeho mnohostranný efekt je daný demetyláciou DNA, ktorá ovplyvňuje transkripčné faktory, čo vedie k vyzrievaniu prekursorov hemopoézy do zreých granulo-monocytových buniek alebo erytrocytov. Pôsobením na transkripčné faktory zapojené do sebaobnovy kmeňovej bunky spúšťa dediferenciáciu prekursorových buniek. Okrem toho inhibuje aj proliferáciu a spúšťa apoptózu. Klinické výsledky s využívaním azacitidínu sú založené hlavne na dvoch multicentrických randomizovaných štúdiách vo fáze III. Ide o štúdie CALGB 9221 (47) a AZA-001 (48). V CALGB 9221 štúdiu bol azacitidín (75 mg/m²/denne počas 7 po sebe nasledujúcich dní každých 28 dní) porovnávaný s najlepšou podporou liečbou. Na štúdiu sa zúčastnilo 191 pacientov s MDS (klasifikovaných podľa FAB), z toho 46 % pacientov malo podľa IPSS riziko stredné-2 alebo vysoké. Priemerný vek pacientov v štúdiu bol 68 rokov. Odpoveď na liečbu bola pozorovaná u 60 % pacientov liečených azacitidínom v porovnaní s 5 % pacientov, ktorí dostávali najlepšiu podporu starostlivosť. Priemerné obdobie trvania odpovede bolo 15 mesiacov a obdobie transformácie do AML bolo dlhšie u pacientov liečených azacitidínom. V AZA-001 štúdiu boli porovnávané tri tradičné režimy starostlivosti (CCR-intenzívna chemoterapia ako pri AML, terapia nízkymi dávkami cytozínarabinozidu a najlepšia podporná liečba) verus terapia azacitidínom. Do štúdie bolo zaradených 358 pacientov s MDS. Pacienti so stredným-2 a s vysokým rizikom podľa IPSS tvorili 87 % prípadov MDS. Priemerný vek pacientov bol 69 rokov. Terapia azacitidínom signifikantne predĺžila medián prežívania (azacitidín: 24,5 mesiaca; CCR: 15,0 mesiacov, p = 0,0001). Progresia do AML

bola oddialená. Taktiež požiadavky na erytrocytové koncentráty sa znížili (p < 0,0001) a miera výskytu infekcií (p = 0,0032) bola signifikantne nižšia pri užívaní azacitidínu verus CCR. Výhody v prežívaní pacientov užívajúcich azacitidín (v porovnaní s pacientmi užívajúcich nízku dávku cytozínarabinozidu alebo dostávajúcich najlepšiu podporu liečbu) boli pozorované bez ohľadu na vek pacientov (vrátane pacientov vo veku nad 75 rokov), na množstvo blastov v kostnej dreni (vrátane pacientov s 20 – 30 % blastov v kostnej dreni) či karyotyp. V roku 2010 boli vydané praktické odporúčania na liečbu azacitidínom u MDS pacientov s vysokým rizikom progresie (49):

- všetci pacienti s MDS by mali byť klasifikovaní podľa IPSS pre potrebu výberu vhodnej liečby;
- ak nie je k dispozícii karyotypizácia alebo dôjde k technickému zlyhaniu zistenia karyotypu, odporúča sa lekárovi, aby zvážil:
 1. množstvo blastov v kostnej dreni (> 10%),
 2. do ktorej rizikovej kategórie podľa IPSS pacient patrí. Ak patrí aspoň do kategórie stredné-2, potom je takýto pacient považovaný za vhodného na začatie terapie s azacitidínom.
- terapia azacitidínom by mala byť považovaná za prvoliniovú terapiu (namiesto terapie nízkymi dávkami cytozínarabinozidu alebo najlepšej podpornej starostlivosti) u väčšiny pacientov so stredným-2 a s vysokým rizikom, ktorí sú nespôsobilí podstúpiť transplantáciu kostnej drene bez ohľadu na ich vek, karyotyp, FAB alebo WHO klasifikáciu alebo súbežné komorbidity. Avšak, dosiaľ neexistuje dostatočný dôkaz rozdielov účinnosti liečby medzi terapiou azacitidínom a intenzívnou chemoterapiou;
- väčšina odborníkov sa zhoduje, že intenzívna chemoterapia je spojená s relatívne dlhou kompletnou remisiou, najmä u pacientov s normálnym karyotypom (t. j. ukazovateľom dobrej prognózy), hoci obdobie trvania tejto odpovede vo všeobecnosti nepresiahne 12 – 15 mesiacov;
- pacienti s nepriaznivým karyotypom (ktorí majú zvyčajne nedostatočnú odpoveď na intenzívnu chemoterapiu) reagujú priaznivo na azacitidín v AZA-001 štúdiu; pre týchto jedincov môže byť preto v budúcnosti odporúčaný azacitidín ako prvoliniová liečba;
- nahradené skúsenosti ukázali, že mnoho pacientov starších ako 75 rokov ťažilo z liečby azacitidínom najmä preto, lebo nástup myelosupresie je pomalší ako pri lieč-

be nízkymi dávkami cytozínarabinozidu. Preto len veľmi málo pacientov môže byť považovaných za kandidátov pre podpornú starostlivosť;

- v zriedkavých prípadoch, t. j. pacienti s MDS so stredným-2 alebo s vysokým rizikom, u ktorých nie je pozorovaná cytopénia, alebo je len veľmi obmedzená, nie je v súčasnosti známe, či sa má liečba azacitidínom začať hneď po stanovení diagnózy, alebo sa má čakať do prehĺbenia cytopénie, alebo až do obdobia, kým sa pacient stane symptomatickým. V AZA-001 štúdií boli najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami hematologické reakcie, a to neutropénia a trombocytopenia. Avšak len < 5 % pacientov užívajúcich azacitidín bolo nútených prerušiť liečbu. Počas 1 – 3 liečebného cyklu sa môže cytopénia stať zjavnou, respektíve cytopénia, ktorá bola prítomná už od začiatku, sa môže prehĺbiť. Zdôrazňuje sa preto dôležitosť sledovania pacienta. Anémia, neutropénia a trombocytopenia sú zvyčajne pozorované v priebehu prvého a druhého (tretieho) cyklu. Neskôr sa objavujú len zriedka. Začiatok liečby azacitidínom je spojený aj so zvýšeným rizikom rozvoja infekcií. Je preto dôležité, aby hematológ zdôraznil pacientovi, že v úvode liečby sa príznaky ochorenia môžu prehĺbiť, napriek tomu je dôležité v liečbe pokračovať. Manažment cytopénie sa má riadiť podľa štandardných odporúčaní podávania transfúzií erytrocytov a trombocytov. Hladina hemoglobínu a krvných doštičiek by mala byť podobná ako u pacientov liečených štandardnou chemoterapiou pri súčasnom zohľadnení veku a pridružených ochorení. V prípade infekcie a horúčky sú indikované širokospektrálne antibiotiká. Zdôraznenie úlohy antibiotík a antimykotík ako profylaxie v tejto súvislosti je preto dôležité. Možné je aj použitie rastových faktorov myelopoézy (G-CSF) (48).

Praktické usmernenia z roku 2010 pre liečbu azacitidínom u MDS pacientov s vysokým rizikom progresie odporúčajú (49, 50):

- monitorovanie hematologických nežiaducich účinkov;
 - pravidelné monitorovanie krvného obrazu
 - zvýšené riziko leukopénie a trombocytopenie počas prvých troch cyklov vyžaduje kontrolu krvného obrazu raz do týždňa
 - neskôr môže byť krvný obraz monitorovaný každé dva týždne

- manažment hematologických nežiaducich účinkov;

- úprava dávky azacitidínu je opísaná v súhrnnej charakteristike lieku.

- zníženie dávky azacitidínu v každom cykle alebo oddialenie cyklu môže byť spojené s nižšou účinnosťou liečby. Preto u pacientov s pokročilým MDS (ťažká pancytopenia, počet blastov v dreni > 15 – 20 %, komplexné zmeny karyotypu) sa úprava dávky neodporúča v prvých troch liečebných cykloch, napriek prítomnosti ťažkej cytopénie. Výnimku tvorí len prítomnosť život ohrožujúcich komplikácií;

- transfúzie trombocytov a erytrocytov a riadia podľa štandardných odporúčaní;

- aplikácia G-CSF po azacitidíne by sa mala zväziť u pacientov s ťažkou neutropéniou spojenou s horúčkou alebo ako sekundárna profylaxia po závažnej infekčnej príhode, hoci dôkaz pre profylaktické použitie chýba;

- indikovanie chinolónov alebo antimykotík možno považovať za sekundárnu profylaxiu u pacientov po infekčnej príhode.

Inhibítory histónových deacetyláz (HDAC). Ďalším mechanizmom prekonania epigenetického poškodenia génov je použitie inhibítorov histónových deacetyláz (HDAC). V súčasnosti sa testujú niektoré HDAC, avšak doteraz nebolo žiadne takéto liečivo schválené na liečbu MDS (24).

Intenzívna chemoterapia. MDS je zvyčajne liečený protokolmi, ktoré sú podobné ako protokoly používané pri terapii AML. Základom je vždy kombinácia cytozínarabinozidu s antracyklínom. V porovnaní s *de novo* AML sú kompletné remisie menej časté (40 až 60 %), trvajú kratšie (medián 10 až 12 mesiacov) a komplikácie vzniknuté počas liečby sú časté. Intenzívna chemoterapia sa preto odporúča len u pacientov s dobrým výkonnostným stavom a dobrým/stredným cytogenetickým prognostickým rizikom (24).

Alogénna transplantácia kmeňovými bunkami. Alogénna transplantácia kmeňových buniek je k dnešnému dňu jediným kuratívny spôsobom liečby. Aj keď kompletná remisia môže byť dosiahnutá intenzívnou chemoterapiou, dlhodobý výsledok bez následnej transplantácie je zlý. Preto, keď je stanovená diagnóza MDS, našou prvou otázkou by malo byť, či je tento pacient schopný podstúpiť transplantáciu hemopoetickými kmeňovými bunkami (24). U pacientov s nízkym alebo so stredným-1 rizikom môžeme transplantáciu oddialiť, avšak pacientom so stredným-2 a s vysokým rizikom má byť transplantácia ponúknutá okamžite. Tento prístup je založený na

výsledkoch IBMTR štúdie, ktorá ukázala, že oddialenie transplantácie u pacientov s nízkym/stredným-1 rizikom je spojené s predĺžením celkového obdobia prežívania. U pacientov so stredným-2/vysokým rizikom MDS je potrebná skorá transplantácia na dosiahnutie čo najdlhšieho obdobia prežívania (51). Ukazuje sa, že chelatačná liečba zlepšuje výsledky transplantácie (24). Pacienti so život ohrožujúcou trombocytopeniou alebo neutropéniou sú kandidátmi na okamžitú alogénnu transplantáciu aj pri nízkom IPSS riziku. Podobne aj pacienti so zlou cytogenetikou, ale zachovanou funkciou kostnej drene môžu byť považovaní za kandidátov na alogénnu transplantáciu aj pri strednom-1 IPSS riziku (24). Najdôležitejším prognostickým faktorom výsledku transplantácie je cytogenetický profil pacienta. V nedávnej štúdií sa ukázalo, že prítomnosť komplexného karyotypu a/alebo monozomálneho karyotypu je predpokladom na kratšie prežívanie po alogénnej transplantácii (52, 53).

Záver

MDS tvorí skupina heterogénnych hematologických ochorení. Posudzovanie prognózy je individuálnym postupom. Rozhodnutie o vhodnej liečebnej stratégii je umením, a to najmä v dôsledku dostupnosti mnohých liečebných stratégií. Azacitidín je v súčasnosti jediným liekom, pri ktorom sa významne ukázalo zlepšenie obdobia prežívania v porovnaní s konvenčnými režimami starostlivosti u pacientov so stredným-2 a s vysokým rizikom podľa IPSS. Týmto sa hypometylačná liečba stala novou liečebnou modalitou a štandardom. Rozhodnutie, či pacient má podstúpiť alogénnu transplantáciu hemopoetických kmeňových buniek, ostáva najťažším rozhodnutím. Napriek novým terapeutickým postupom nezastupiteľnú úlohu má aj podporná starostlivosť (podávanie hemopoetických rastových faktorov, transfúzna a chelatačná terapia).

Táto práca bola podporená projektom „Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskej vied“, ITMS kód projektu: 26110230067 spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

Literatúra

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1872–85.
2. Raza A, Galili N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:849–859.
3. Sekeres MA. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:57–63.

4. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125:S2–S5.
5. Mukherjee S, Sekeres MA. What's all the fuss about? Facts and figures about bone marrow failure and conditions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7:300–309.
6. Faltas B, Zeidan A, Gergis U. Myelodysplastic syndromes: towards a risk-adaptive treatment approach. *Expert Rev Hematol.* 2013;6:611–624.
7. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014;28:241–247.
8. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature.* 2011;478:64–69.
9. Nilsson L, Astrand-Grundstrom I, Arvidsson I, et al. Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q- deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. *Blood.* 2000;96:2012–21.
10. Woll PS, Kjallquist U, Chowdhury O, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell.* 2014;25:794–808.
11. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;364:2496–506.
12. 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.
13. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature.* 1974;251:437–438.
14. Boultonwood J, Perry J, Pellagatti A, et al. Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2010;24:1062–1065.
15. Nikoloski G, Langemeijer SM, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2010;42:665–667.
16. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982;51:189–199.
17. Bennet JM. Classification of the myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol.* 1986;15:909–923.
18. Málek F. Myelodysplastický syndrom – pohľad internisty. *Interní medicína pro praxi.* 2005;2:65–69.
19. Kubisz P, et al. Hematológia a transfúziológia. In: *Myelodysplastický syndróm*. Bratislava, Slovenská republika: Grada, 2006. 91–95.
20. Vondráková J. Myelodysplastický syndrom, diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi.* 2010;12(11):535–539.
21. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:30–56.
22. 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.
23. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood.* 2008;111:574–582.
24. Meers S. The myelodysplastic syndrome: the era of understanding. *Eur J Haematol.* 2014 Sep 3. doi: 10.1111/ejh.12443. [Epub ahead of print].
25. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol.* 1995;89(1):67–71.
26. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003;24:474–478.
27. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010;28:437–444.
28. 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.
29. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. 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;118:3765–3776.
30. Jadersten M, Saft 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.
31. Ades L, Boehrer S, Prebet T, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood.* 2009;113:3947–3952.
32. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood.* 2008;111:86–93.
33. Meers S, Kasran A, Boon L, et al. Monocytes are activated in patients with myelodysplastic syndromes and can contribute to bone marrow failure through CD40-CD40L interactions with T helper cells. *Leukemia.* 2007;21:2411–2419.
34. Meers S, Vandenbergh P, Boogaerts M, et al. The clinical significance of activated lymphocytes in patients with myelodysplastic syndromes: a single centre study of 131 patients. *Leuk Res.* 2008;32:1026–1035.
35. Broliden PA, Dahl IM, Hast R, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine A as combination therapy for low-risk non-sideroblastic myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* 2006;91:667–670.
36. Lim ZY, Killick S, Germing U, et al. Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antithymocyte globulin. *Leukemia.* 2007;21:1436–1441.
37. Jonášová A, Neuwirtová R, Čermák J. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol.* 1998;100:309–314.
38. Sauntharajah 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;100:1570–1574.
39. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005;23:7594–7603.
40. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7694–7703.
41. Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Guidelines: Myelodysplastic Syndromes. *National Comprehensive Cancer Network.* 2014;2:MS1–MS48.
42. Chudej J, Sokol J, Mikušková E et al. Manažment anémie u pacientov s myelodysplastickým syndrómom. *Via Pract.* 2014;11(3–4):108–111.
43. Quesnel B, Guillem G, Vereecque R, et al. Methylation of the p15(INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood.* 1998;91(8):2985–2990.
44. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood.* 2009;113(6):1315–1325.
45. Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA-hypomethylating agent for the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:956–962.
46. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006;106:1794–1803.
47. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429–2440.
48. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-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(3):223–32.
49. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N, et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: An expert panel opinion. *Leukemia Research.* 2010;34(11):1410–1416.
50. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* 2006;106:1090–1098.
51. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica.* 2010;95:1754–1761.
52. 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.
53. van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2013;27:879–888.
54. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937–951.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie
a transfúziológie JLF UK
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 95 Martin
durochudej@pobox.sk