

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

Jaroslav Čermák, Jan Stary

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, diferenciaci 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) (47). Bližší charakteristika a prognostický význam těchto jednotek je shrnut na obrázcích 10.1 a 10.2.

10.2. Základní klasifikace

V současné době se uplatňuje v klasifikaci onemocnění 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*).

CHIP – KLONÁLNÍ PROLIFERACE NEURČITÉHO VÝZNAMU

| Genetické změny | Mutace somatického genu, VAF > 2% |
|---------------------|---|
| <u>Cytopenie</u> | nepřítomna |
| Dysplasie | žádná |
| <u>Počet blastů</u> | nezvýšen |
| Další kritéria | Nepřítomnost hematologické malignity, MGUS či PNH |

- Mutace genů souvisejících se vznikem nádorového bujení (DNMT3A, TET2, JAK2, SF3B1, ASXL1, TP53, CBL, GNB1, BCOR, UZAF1 aj.)
- Není přítomno evidentní nádorové bujení, nejsou splněna kritéria pro MDS
- CHIP – přítomen u cca 10% nemocných starších 65 let
- Progrese směrem k MDS/AML 0.5-1%

Obrázek 10.1. Klonální proliferace neurčitěho významu.

IDIOPATICKÁ A KLONÁLNÍ CYTOPENIE

ICUS :

idiopatická cytopenie neurčitěho významu

| | |
|---------------------|---|
| Genetické změny | žádné či VAF < 2% |
| <u>Cytopenie</u> | přítomna |
| Dysplasie | žádná |
| <u>Počet blastů</u> | nezvýšen |
| Další kritéria | Nepřítomnost hematologické malignity, MGUS či PNH |

ICUS : není přítomna mutace „driver“ genů
 Nutné sledování nemocných pro včasný
 nález „driver“ mutací a přechod do CCUS
Progrese ICUS k malignitě – 10% za 5 let

ICUS : nutné vyšetření k odhalení možné příčiny: chronický zánět, systémové onemocnění,
 vývoj z vrozeného selhání krvetvorby

CCUS :

klonální cytopenie neurčitěho významu

| | |
|---------------------|---|
| Genetické změny | Mutace somatického genu či chromosomální aberace |
| <u>Cytopenie</u> | přítomna |
| Dysplasie | Žádná či < 10% buněčné linie |
| <u>Počet blastů</u> | nezvýšen |
| Další kritéria | Nepřítomnost hematologické malignity, MGUS či PNH |

CCUS : nutné sledování nemocných - rozvoj
myelodysplasie, získání vícečetných „driver“
 mutací, u mutací nárůst VAF > 30%
Progrese CCUS k malignitě – 75% za 5 let

Obrázek 10.2. Idiopatická a klonální cytopenie.

| 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, zahrnuje i tzv. CCUS - klonální cytopenii s nejasným významem definovanou přítomností genové mutace či cytogenetické aberace bez signifikantní morfologické dysplasie 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 heterozybity</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 dysplázie (nespecifikován) | 0 | ≥ 1 | <5 (BM) <2 (PK) | -7/del(7q) či komplexní | jakákoli, krom TP53 či SF3B1 ($\geq 10\%$ VAF) |
| MDS s dysplázií 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 dysplázií ve více liniích | >7 | >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+IB) | 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 neurčitého 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 prsténčitými sideroblasty a trombocytózou (viz tabulka 10.3. a tabulka 10.5) (34,35).

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

- Anémie spojená s dysplasií v červené řadě či více liniích, $\geq 15\%$ prsténčitých 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*, *PDGFRA* 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 prsténčitými sideroblasty a trombocytózou s výjimkou:
- Není nutná přítomnost $\geq 15\%$ prsténčitých sideroblastů
- Je nutná přítomnost mutace *SF3B1* (VAF $> 10\%$) – izolované či společně s dalšími mutacemi

Tabulka 10.5. Kritéria pro stanovení dg. MDS/MPN s prsténčitými 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* přestavba. ICC 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 ($\geq 10\%$ buněk jednotlivých linií), prstěncité sideroblasty, blokovaná PAS+ erytroblasty
- Cytogenetické vyšetření (standardní barvení, FISH (při absenci mitóz, 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 krve tvorby (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 ($\geq 5\%$).

10.5. Diferenciální diagnóza

- akutní myeloidní leukémie ($> 20\%$ blastů ve dřeni, není výraznější dysplázie)
- aplastická anemie (u hypoplastického MDS, nepřítomnost zmnožení blastů, nepřítomnost cytochemických, cytogenetických a molekulárně genetických změn)
- PNH (přítomnost CD55 a CD59 negativních erytrocytů, granulocytů a monocytů)
- hemolytické anemie (pozitivita Coombsova testu, testů na korpuskulární hemolýzu, nepřítomnost cytogenetických a molekulárně genetických změn)
- vrozené selhání krvetvorby (speciální testy – chromozomální zlomy, molekulárně genetické vyšetření) - lehčí formy se mohou projevit až mezi 20.-30.rokem věku !
- megaloblastové anemie (dysplázie zejména v červené řadě, chybí cytochemické, cytogenetické a molekulárně genetické změny, deficit vitamínu B12/folátů)
- sekundární – reaktivní změny : systémová onemocnění, infekce : hepatitis, parvovirus B19, CMV, COVID, endokrinopatie (hypotyreóza).

Dyserytropoéza

kostní dřeň : megaloblastová přestavba, vícejadernost, abnormální tvar jádra (laločnatost, jetelíčkování, mezijaderné můstky), pyknosa a fragmentace jader, poruchy density a barvitelnosti cytoplasmy, Howell-Jollyho tělíska, nesouběh zrání jádra a cytoplasmy, prsténčité sideroblasty (s 5 či více granuly).

periferní krev : jaderné buňky, megaloidní formy, basofilní tečkování, fragmentace.

Dysgranulopoéza

kostní dřeň : hypogranulace a hypersegmentace neutrofilů, pseudo Pelger-Huetova anomálie, hypergranulace a hypersegmentace, abnormální granulace (v promyelocytech a myelocytech), fragmentace jádra a jaderné atypie (prstence)
poruchy density a barvitelnosti cytoplasmy, nesouběh zrání jádra a cytoplasmy (persistence basofilie ve zralých formách).

periferní krev : hypogranulace a hyposegmentace neutrofilů, pseudo Pelger-Huetova anomálie.

Dysmegakaryopoéza

kostní dřeň : mikromegakaryocyty, poruchy lobulizace jader (velké mononukleární jádro, mnohotná malá jádra), nesouběh zrání jádra a cytoplasmy.

periferní krev : makrotrombocyty, hypogranulární trombocyty.

Obrázek 10.3. Morfologické dysplastické změny u nemocných s MDS.

10.6. 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 x 10⁹/l, trombocyty < 100 x 10⁹/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 | | dobrý | | 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 | | | | |
| Neutrofilů (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 | dobrý | 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 |

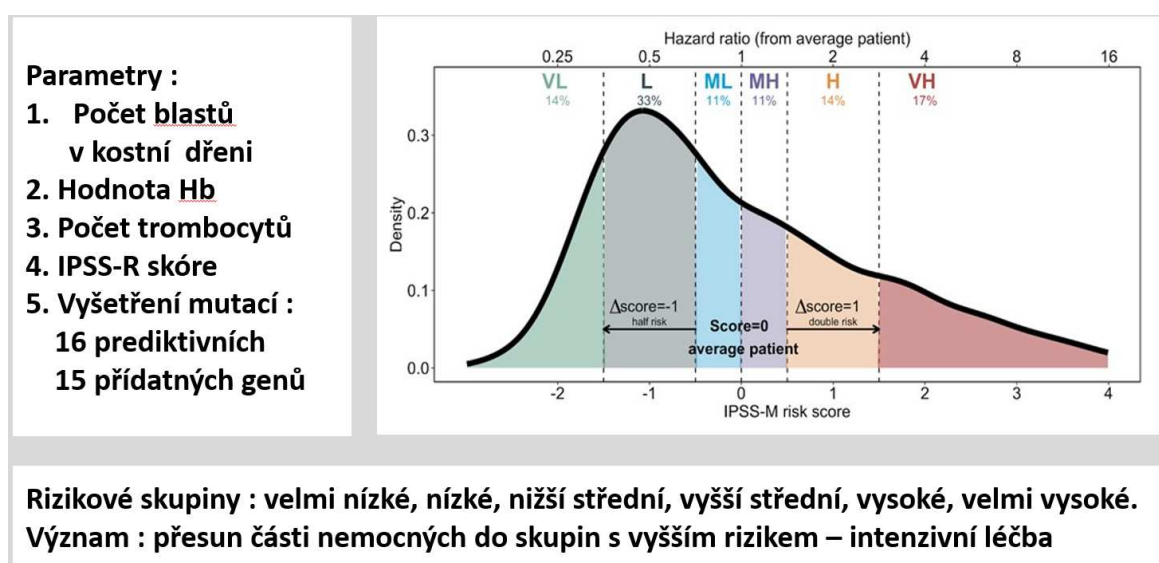
Tabulka 10.7. Revidovaný mezinárodní prognostický systém pro MDS (6).

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.

| Riziko progrese klonu | Mutace | Charakteristika |
|-----------------------|--|---|
| poměrně malé | SF3B1 | Mutace <u>sestřihového</u> genu s prstěncitými sideroblasty, <u>inefektivní</u> erythropoézou a indolentním průběhem. Akvizice dalších mutací – významné zvýšení rizika |
| zvýšené | DNMT3A, TET2, p53 | Indukce klonální proliferace, nejčastější mutace u CHIP – možnost akvizice dalších mutací. |
| vysoké | ASXL1, SRSF2, EZH2, RUNX1, IDH1, IDH2, CBL, UZAF1, ZRSR2 | Progrese klonální proliferace („second hit mutation“), nekontrolovaná proliferace, obecná porucha translace a energetický deficit buňky. |

↓
AML

Obrázek 10.4. Význam somatických mutací u nemocných s MDS.



Obrázek 10.5. Molekulární prognostický skórovací systém pro MDS, podle Bernard et.al.

(36)

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 de leukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozářujeme (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 de leukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozářujeme (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 $>1000 \mu g/l$ (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 $<90 g/l$ nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anemie, hladinou EPO v séru $< 500 IU/l$ (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO $< 150-200 IU/l$) a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně (*stupeň A*). (9)

Iniciální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týdně, pro darbopoetin 150–300 μg /týdně (*stupeň B*). Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s G-CSF v dávce 300 $\mu g/l$ /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.

10.5.3.2. Granulopoesu stimulující proteiny:

Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s MDS s prsténčitými sideroblasty 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, i když určitý efekt trombomimetik byl prokázán (45).

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. V současné 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. Stimulátory terminální diferenciace erytrocytů

GDF11 (růstový diferenciační 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 indikován u nemocných s MDS s prsténčitými 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). Recentně bylo registrováno rozšíření jeho indikace na všechny typy MDS s velmi nízkým, nízkým a středním rizikem. Cílová hodnota Hb při léčbě luspaterceptem by měla být 100-120 g/l.

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 dřeně 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 ≤ 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 u těchto nemocných 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), či inhibitorů mutace genu pro IDH2 (enasidenib) či IDH1 (ivosidenib).

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 dnes svým významem na ústupu, 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. Očekávaný efekt na snížení incidence relapsů nebyl potvrzen, přežití nemocných se významně neliší od léčby hypometylačními látkami, pokud nejsou nemocní následně transplantováni. V současnosti je kombinovaná chemoterapie užívána k redukci počtu blastů před SCT zejména u mladších nemocných, ale i v této indikaci je dáována přednost podání hypometylačních látek, jež má srovnatelný efekt a nižší toxicitu.(46), i když se v některých studiích ukazuje předlčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*) (20), Randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrnujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT zatím 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). Předléčení 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*). Závěry studií však nejsou jednoznačné a dnes se místo kombinované chemoterapie používá zejména u starších nemocných podání hypometylačních látek také díky tomu, že 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 genu je však prognóza velmi nepříznivá a délka přežití se neliší od podání hypometylačních látek (*stupeň B*) (22). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován (*stupeň B*) (14).

10.6.3. Hypometylační látky

Změny 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 se na regulaci 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 diferenciacce časných prekurzorů 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 10-19 % 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 progresse 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 Evropě je však registrován pouze pro AML. 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 progresse 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), guadecitabine ,pevonedistat a rigosertib 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 ($> 13 \times 10^9/l$, $> 15 \times 10^9/l$) PB monocyty ($> 10 \times 10^9/l$) PLT ($< 100 \times 10^9/l$) Hb ($< 100 \text{ g/l}$) |
| počet blastů v kostní dřeni | $> 10\%$ |
| cytogenetika | abnormality chromozomu 7 komplexní abnormality |
| genové mutace | mutace ASXL1 a DNMT3A genu nepřítomnost mutace TET2 genu |
| věk | > 65 let |
| rozsah choroby | symptomatická splenomegalie extramedulární choroba |

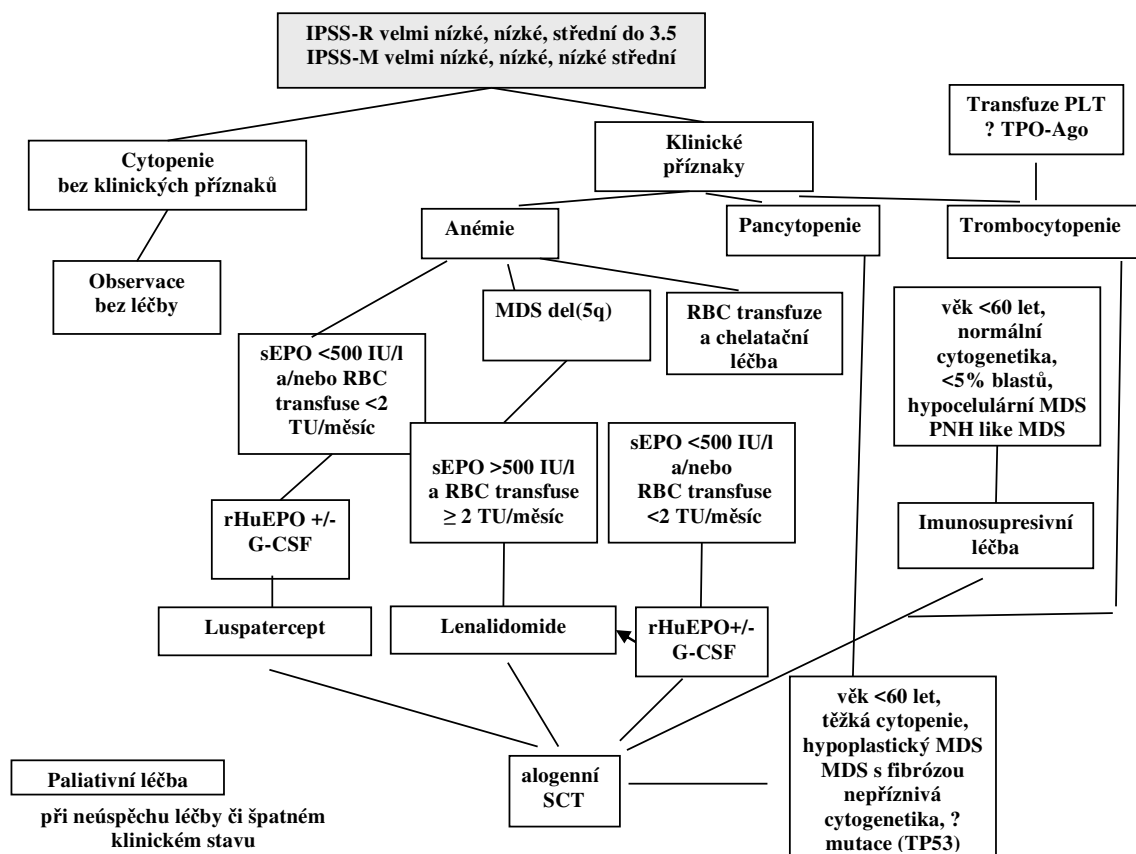
Tabulka 10.8. Prognostické faktory u nemocných s CMML (dle Such et al. (26), Itzykson et al. (27))

Nemocní s MDS s prstěncitými 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.

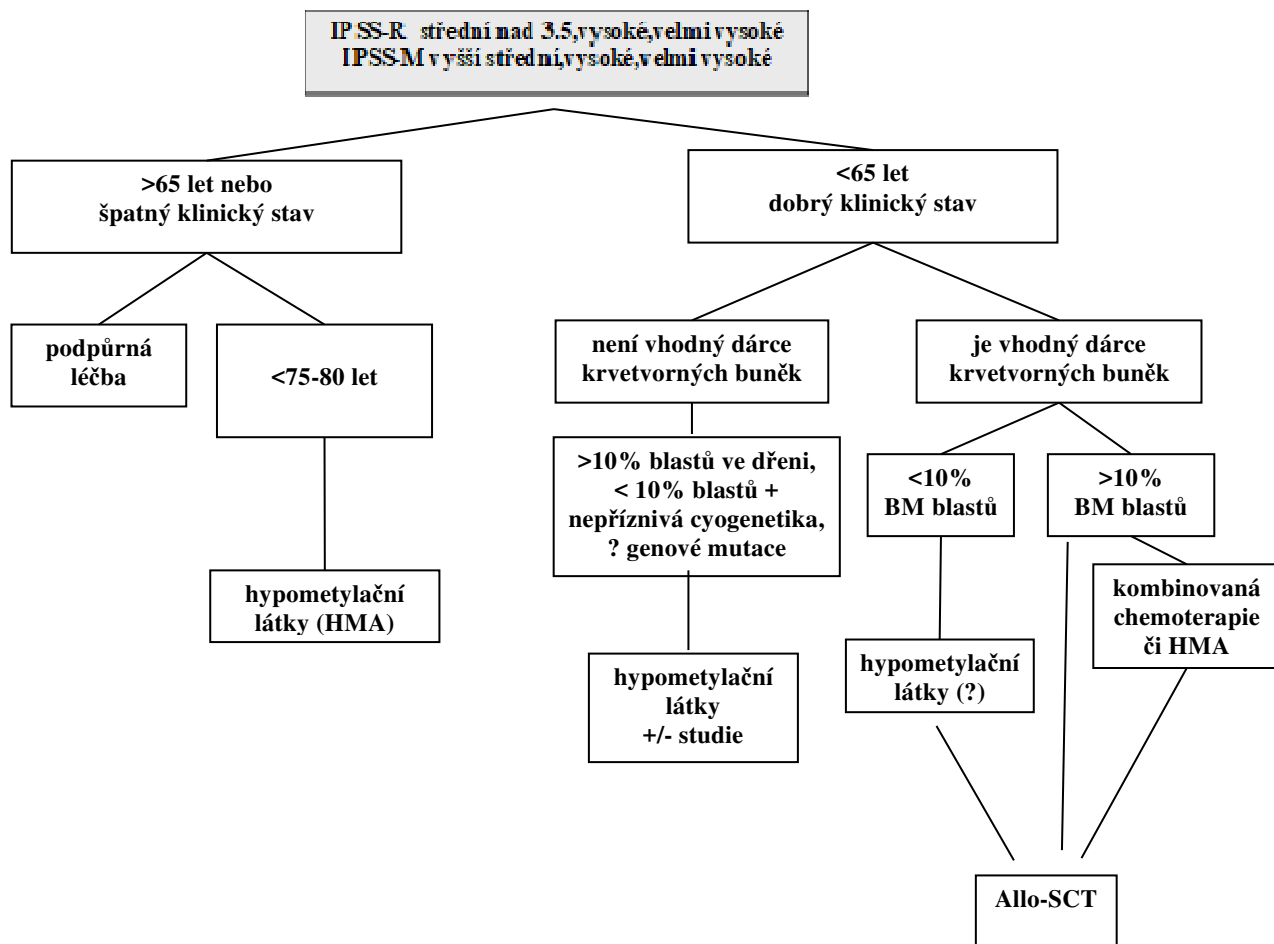
10.6.6. Podpůrná léčba

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, MDS se zvýšeným procentem blastů v kostní dřeni (KD) a/nebo periferní krvi (*MDS with Excess Blasts*, MDS-EB) a juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML), mající rysy myeloproliferativního a myelodysplastického onemocnění. Diagnostika a léčba dětského MDS je v České republice prováděna v referenčních laboratořích a řídí se doporučeními EWOG-MDS (29).

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučováno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria (29):

- 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 ($\geq 5\%$).

RCC je u většiny pacientů charakterizována hypocelulární kostní dřeví s nerovnoměrně rozloženou červenou vývojovou řadou tvořící shluky prekursorů 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 RCC musí být dle ICC kromě cytopenie a morfologické dysplazie:

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

V diferenciální diagnóze RCC se nachází získaná aplastická anémie a vrozená selhání kostní dřevě. Aplastická anémie postrádá v biopsii KD shluky erytroblastů s posunem doleva, redukované v počtu či chybějící megakaryocyty nemají dysplastické změny - viz tabulka. Nález v biopsii KD může u syndromů vrozených selhání KD imitovat RCC a je nutné doplnit další vyšetření k vyloučení jednotlivých syndromů včetně klinického vyšetření k odhalení somatických anomálií.

Tabulka: Histopatologická kritéria RCC a aplastické anémie dle WHO klasifikace

| | RCC | Aplastická anémie |
|-----------------------|---|--|
| Erytropoeza | Nepravidelná distribuce Objemné shluky Posun doleva Zvýšené mitózy | Chybí shluky nebo nalezen jednotlivý malý shluk s méně než 10 buňkami |
| Granulopoeza | Významně snížená Posun doleva | Chybí nebo významné snížení |
| Megakaryopoeza | Významně snížená Dysplázie Mikromegakaryocyty | Chybí nebo významné snížení Bez dysplázie |
| Lymfocyty | Zvýšený počet ložiskově nebo difusně | Zvýšeny ložiskově nebo difusně |
| CD34+ buňky | Nezvýšeny | Nezvýšeny |

MDS-EB je definován nálezem 5-19 % blastů v KD nebo ≥ 2 % blastů v krvi. V diferenciální diagnóze je nutné vyloučit AML s typickými genetickými změnami, avšak méně než 20 % blastů, která je léčena jako AML. Absence pro AML specifických rekurujících translokací, nález monosomie 7 (významně častější u MDS než u AML), pancytopenie a absence organomegalie podporují diagnózu MDS. Naopak rychlý nárůst blastů v KD v odběru opakovaném během dvou týdnů svědčí pro AML. Dalšími častými cytogenetickými nálezy u MDS-EB jsou trisomie 8 a trisomie 21 a komplexní karyotyp. Zatímco monosomie 7 prognózu onemocnění nezhoršuje, průkaz komplexního karyotypu znamená velmi špatnou prognózu bez ohledu na provedení HSCT. U dětí s monosomií 7 je nutné vyloučit přítomnost zárodečné mutace GATA2 a SAMD9/9L genů (30). MDS-EB může progredovat do AML s myelodysplastickými znaky prekurzorů krvetvorby (MDR-AML). Nejčastější somatickou genetickou změnou u MDS-EB je mutace genu transkripčního faktoru UBTF, která se nachází u jedné třetiny dětí, nejčastěji s normálním karyotypem nebo trisomií chromozomu 8. Výsledky HSCT se u dětí s mutací UBTF ve srovnání s ostatními neliší, s výjimkou současné mutace WT1, která zhoršuje prognózu. Mutace UBTF se nachází rovněž u 4 % dětí s AML, kde jsou spojeny se špatnou prognózou (31).

Diagnostická kritéria juvenilní myelomonocytární leukémie (32)

I. Klinické a hematologické příznaky (první dva příznaky jsou přítomny u většiny pacientů, poslední dva jsou požadovány)

- Monocyty v periferní krvi $\geq 1 \times 10^9/l$
- Splenomegalie (chybí u 3% dětí při diagnóze)
- Procento blastů v PK a KD $< 20\%$
- Absence *BCR::ABL*

II. Genetické vyšetření (1 nález postačuje)

- Somatická mutace v *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *RRAS* (musí být vyloučena zárodečná mutace svědčící pro syndrom Noonanové)
- Zárodečná mutace *NF1* a ztráta heterozygosity *NF1* nebo klinická diagnóza neurofibromatózy 1. typu
- Zárodečná mutace *CBL* a ztráta heterozygosity *CBL*

Léčba MDS u dětí

Pacienti s klonální chromozomální změnou jsou indikováni k časně transplantaci. Léčebný přístup k hypocelulární RCC 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 nepřibuznou HSCT či kombinovanou imunosupresivní léčbu antithymocytárním globulinem a cyklosporinem A (33) a HSCT indikovat pouze při jejím selhání. Šance na vyléčení pacientů s RC je více než 80 %.

Pokročilá stadia MDS (MDS-EB) jsou indikována k HSCT od příbuzného i nepřibuzného dárce (34). Při nálezů více než 15 % blastů v kostní dřeni je vhodná cytoreduktivní léčba před HSCT. Šance na vyléčení je 70 %. Riziko potransplantačního relapsu je 30 %.

JMML tvoří 1 % dětských leukémií, u 95% případů je nalezena mutace aktivující buněčnou dráhu RAS-RAF-MAPK. Léčbou je HSCT od příbuzného i nepřibuzného dárce (34). Šance na vyléčení je vyšší než 60 %, 20-30 % pacientů prodělává po HSCT relaps, druhá HSCT má kurativní potenciál. Léčba hypometylačními léky (azatacytidin) nebo chemoterapií obsahující cytosin arabinosid a fludarabin před HSCT má potenciál snížit riziko potransplantačního relapsu, stejně jako potransplantační léčba infúzemi dárcovských lymfocytů a azacytidinu.

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, Fenau 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) Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140: 1200-1228.
- 30) Sahoo SS, Kozyra EJ, Wlodarski MW. Germline predisposition in myeloid neoplasms: unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2020; 33: 101197.
- 31) Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nature Comm* 8:1557.
- 32) Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who is the driver at the wheel? *Blood* 2019; 133: 1060-1070.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Wintering A, Dvorak CC, Stieglitz E, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia in the molecular era: a clinician's guide to diagnosis, risk stratification, and treatment. *Blood Adv* 2021; 5: 4783-4793.
- 36) 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.
- 37) 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.

- 38) Bernard E, Tuechler H, Greenberg P. et al.: Molecular International Prognostic System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid* 2022;1 (7), 1-14.
- 39) Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al.: Luspatercept in Patients with Low Risk Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382, 140-151.
- 40) 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.
- 41) Villar S, Robin M: Allogeneic Stem Cell Transplantation for MDS. *Hemato* 2021;2: 545-555.
- 42) 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.
- 43) Jain AG, Elmariah H: BMT for Myelodysplastic Syndrome: When and Where and How. *Front Oncol* 11;2022: 1-13.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Patnaik MM, Tefferi A: Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2024;99:1142–1165.
- 47) Oliva EN, Riva M, Niscola P et al.: Eltrombopag for Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With Thrombocytopenia : Interim Results of a Phase II Randomized ,Placebo-Controlled Clinical Trial (EQOL-MDS). *J Clin Oncol* 2023;41:4486-4496.
- 48) Kröger M, Sockel K, Wolschke C et al.: Comparison Between 5-Azacytidine Treatment and Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Advanced MDS According to Donor Availability (VidazaAllo Study) *J Clin Oncol* 2021;39: 3318-3327.
- 49) Steensma DP : The Clinical Challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS) *Current Hematol Malignancy Report* 2019; 14:536–542