

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM – POHLED INTERNISTY

MUDr. Filip Málek

I. interní klinika FN Královské Vinohrady, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Přehledný článek podává aktuální informace o definici, etiopatogenezi, klinické manifestaci a terapii poměrně vzácného syndromu. Terapie specifických typů myelodysplastického syndromu patří do rukou specialistů – hematologů. Internisté a praktičtí lékaři by měli znát základní údaje o tomto onemocnění z několika důvodů. Prvním je diferenciální diagnóza cytopenií. Na onemocnění je nutno i přes relativní vzácnost myslet u pacientů s anémií nebo cytopenií nejasné příčiny. Zvyšuje se také počet nemocných se sekundárním, terapií indukovaným myelodysplastickým syndromem kvůli narůstajícímu počtu onkologicky léčených pacientů, kteří se díky moderní terapii dožívají vyššího věku. Druhým důvodem je průměrně vyšší věk a častá polymorbidita pacientů s myelodysplastickými syndromy, kteří kromě specializované léčby budou i nadále vyžadovat péči praktických lékařů a internistů.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, etiopatogeneze, epidemiologie, klinická manifestace, prognostická stratifikace, terapie.

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES FROM THE POINT OF VIEW OF GENERAL INTERNAL MEDICINE

This topical review article gives up-to-date information on definition, etiology, pathogenesis, clinical manifestation and management of this relatively rare syndrome. Therapy of specific types of myelodysplastic syndromes still belongs to the specialists – haematologists. General practitioners and physicians should know the basic current knowledge about this disease. First of all, it is differential diagnosis of cytopenias. It is necessary to think about this rare syndrome in patients with anemias and cytopenias of unclear cause. There is also growing population of patients with secondary therapy – induced myelodysplastic syndrome, thanks to increasing number of subjects undergoing modern oncological therapy and reaching more advanced age. Secondly, because of increasing mean age and polymorbidity, these patients will require in addition to specific therapy, medical care provided by general practitioners and physicians.

Key words: myelodysplastic syndrome, etiology, pathogenesis, clinical manifestation, prognostic stratification, therapy.

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je klonální porucha charakterizovaná inefektivní hematopoézou, která může vést na jedné straně k fatálním cytopeniím, na straně druhé k rozvoji akutní myeloidní leukemie (AML). MDS jsou v současné době považovány za hematologickou malignitu vycházející z pluripotentní kmenové buňky. Hlavním znakem všech forem MDS je cytopenie v periferní krvi s normo- nebo hypercelulární dysplastickou kostní dřeví. Prognóza MDS není dobrá. Charakteristický je vysoký průměrný věk pacientů s MDS: 60–75 let.

Kurativním výkonem je allogenní transplantace kostní dřevě, tato terapie je však in-

dikována pouze u nemocných mladších 60 let (6, 10, 11).

Klasifikace MDS

Dosud je používána morfologická klasifikace MDS z roku 1982 Francouzsko-ameriko-britská (FAB klasifikace), která definuje 5 hlavních subtypů MDS: refrakterní anémii (RA), refrakterní anémii s nadbytkem blastů (RAEB), refrakterní anémii s nadbytkem blastů v transformaci (RAEB-T), refrakterní anémii s prstencičnými sideroblasty (RARS) a chronickou myelo-monocyto-vou leukemii (CMML) (1, 2). AML je v původní klasifikaci uvedena jako 6. subtyp MDS (tabulka 1). FAB klasifikace založená na morfologických kriteriích byla nedávno revido-

vána pracovní skupinou při Světové zdravotnické organizaci a byla přijata WHO klasifikace (World Health Organization). Podle ní je definováno 8 subtypů MDS.

Protože nemocní s izolovanou cytogenetickou poruchou delece dlouhého raménka 5. chromozomu (syndrom 5q) mají lepší prognózu než ostatní jednotky MDS, WHO klasifikace zahrnuje tuto jednotku jako samostatný subtyp (tabulka 2). RAEB je podle této klasifikace rozdělena na 2 subtypy: RAEB-1 a RAEB-2 podle počtu blastů v periferní krvi a kostní dřeví.

Tabulka 1. Klasifikace myelodysplastických syndromů FAB (French-American-British) 1982

Subtyp MDS	zkratka	Počet blastů v periferní krvi	Počet blastů v kostní dřeví
Refrakterní anémie	RA	<1%	<5%
Refrakterní anémie s prstencičnými sideroblasty	RARS	<1%	<5%
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů	RAEB	5%	5-20%
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci	RAEBT	>5%	20-30% nebo Auerovy tyčky
Chronická myelomonocyto-vá leukemie	CMML	Monocyty 1x10 ⁹ /l	jakýkoli nále-z uvedený výše
Akutní myeloidní leukemie	AML		>30%

Tabulka 2. WHO klasifikace MDS 2000

Zkratka	Subtyp MDS
RA	Refrakterní anémie
RARS	Refrakterní anémie s prstencičnými sideroblasty
RCMD	Refrakterní cytopenie s dysplázií ve více řadách
RCMD-RS	RCMD s prstencičnými sideroblasty
RAEB-I	Refrakterní anémie s nadbytkem blastů <10%
RAEB-II	Refrakterní anémie s nadbytkem blastů >10%
MDS-U	MDS s dysplázií v jedné řadě
MDS del5q	MDS, izolovaná delece 5. chromozomu

Je totiž známo, že pacienti s >10% blastů v kostní dřeni mají horší prognózu a vyšší riziko transformace do AML ve srovnání s nemocnými s ≤10% blastů (3, 7, 10).

Kromě morfologické klasifikace založené na nálezech v kostní dřeni je nyní používána prognostická klasifikace nemocných s MDS, která zahrnuje i klinické a cytogenetické ukazatele.

Tento Mezinárodní skórovací systém (International Prognostic Scoring System, IPSS) z roku 1997 nahrazuje dosud používané skórovací systémy, které kromě tíže cytopenie a počtu blastů v kostní dřeni zahrnovaly do výpočtu skóre i věk nemocných (Španělské skóre) nebo zvýšenou koncentraci laktát dehydrogenázy (Düsseldorfské skóre) (8). Konečné skóre podle IPSS je dáno součtem bodů (tabulka 3). Skóre tak rozděluje nemocné s MDS na kategorii nízkého rizika (0 bodů) s průměrnou dobou přežití kolem 6 let, intermediárního rizika 1. stupně (0,5–1 bod) s dobou přežití 3,5 roku a intermediárního rizika 2. stupně (1,5–2,0 bodu) s průměrnou dobou přežití kolem 1 roku a kategorií vysokého rizika (≥ 2,5 bodu) s průměrným přežitím 6 měsíců (5, 9, 10, 13, 16, 18, 19).

Etiopatogeneze MDS

Základní a klinický výzkum přinesl v poslední době řadu nových poznatků o biologii a prognóze MDS. Příčina MDS však nebyla dosud uspokojivě objasněna. Analýza cytogenetických abnormit ukázala, že MDS je klonální porucha hematopoetické kmenové buňky, charakterizovaná poruchou maturace a v pokročilých stádiích nekontrolovanou proliferací. Cytogenetické abnormity u MDS nejsou jednotné. Nejčastější jsou delece chromozómů 5, 7, 11, 12 a 20 a trizómie 8. chromozomu. Chromozomové aberace se vyskytují u 30–50% jedinců s primárními MDS a až u 80% pacientů se sekundárními MDS (t-MDS, léčbou indukovaný MDS). U sekundárních t-MDS jsou častěji přítomny komplexní chromozomové změny zahrnující delece 5. a 7. chromozomu nebo jejich dlouhých ramének. Podle současných představ je patogeneze MDS vícestupňová. Prvním krokem je genetický inzult poškozující progenitorovou buňku způsobený chemicky, radiací, cytotoxickou látkou nebo náhodnou endogenní mutací. V dalším průběhu může dojít k další alteraci genů, které jsou zapojeny do řízení buněčného cyklu, transkripce nebo nádorové suprese. Iniciální stádia MDS jsou charakterizována zvýšenou dřeňovou apoptózou, která je odpovědná za inefektivní hematopoézu.

Klonální porucha se týká prekurzorů červené krevní řady, destiček, neutrofilů, monocytů, bazofilů a eozinofilů. Podle současných znalostí klonální hematopoéza u MDS nezahrnuje lymfocyty. Ve fázi zvýšené apoptózy

Tabulka 3. Mezinárodní prognostický skórovací systém pro MDS (IPSS) 1997

body	Blasty v kostní dřeni	Karyotyp	Cytopenie – počet řad
0	<5%	normální nebo –Y, del 5q, del 20q	0–1
0.5	5–10	jiné	2–3
1.0		komplexní ≥ 3 chromozomové aberace nebo anomálie 7. chromozomu	
1.5	11–20		
2.0	21–30	min.	

dochází ve dřeni k produkci inhibičních cytokinů. Příčinou leukemické transformace ve finálních stádiích MDS je zřejmě alterace genů odpovědných za nádorovou supresi. Dochází ke snížení apoptózy ve prospěch proliferace. Možnost kvantifikace apoptózy má u pacientů s MDS diagnostický a prognostický význam, v budoucnosti umožní zhodnotit riziko leukemické transformace a efekt optimální terapie (6, 10). Zkušenosti s hodnocením apoptózy pomocí jednobuněčné gelové elektroforézy (kometový test) má u MDS pacientů i české pracoviště (14).

Epidemiologické charakteristiky MDS

MDS nejsou v populaci časté, přesná incidence a prevalence tohoto syndromu není známa. Jedná se primárně o onemocnění vyššího věku typicky se začátkem onemocnění v 7. dekádě. Onemocnění však může postihnout i děti. Nepatrně vyšší je výskyt MDS u mužů než u žen. Výjimkou je pouze delece dlouhého raménka 5. chromozomu, která se vyskytuje většinou u žen. Familiální výskyt MDS je sice popisován, ale je ojedinělý.

Mezi rizikové faktory rozvoje MDS patří faktory zevního, ale i pracovního prostředí, například záření. Amoniak, nafta a ropné produkty a benzen jsou látky, po jejichž dlouhodobé expozici může k rozvoji MDS dojít. MDS byl v několika případech opožděnou komplikací intenzivní chemoterapie a radioterapie a také imunosupresivní terapie aplastické anémie antithymocytárním globulinem. Současný výskyt MDS a mnohočetného myelomu nebo dalších lymfoproliferativních onemocnění je vzácný a je vysvětlován částečným imunodeficitem, který MDS provází. Porucha imunitní odpovědi se týká především snížené aktivity NK (natural killers) buněk (6, 10).

Klinická manifestace MDS

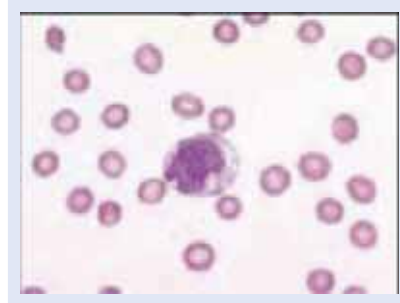
U nemocných s MDS je za hlavní příznaky odpovědná anémie. Krvácení a infekce jsou méně častými symptomy MDS. U některých nemocných se syndrom projevuje artralgiemi a u části pacientů je jediným příznakem intermitentní horečka. U 50% nemocných je počáteční průběh MDS asymptomatický, rozvoji klini-

kých příznaků může předcházet anémie s mírnou makrocytózou. Fyzikální nálezy u pacientů s MDS může být normální nebo chudý. Splenomegalie je nalezena pouze asi u 20% jedinců, nejvíce u pacientů s CMML. Hepatomegalie a lymfadenopatie jsou u pacientů s izolovaným MDS popisovány vzácně (6, 10, 11).

Hematologické a laboratorní charakteristiky MDS

U pacientů s MDS může být v periferní krvi přítomna pancytopenie, tedy jak anémie, tak současně trombocytopenie a neutropenie. Izolovaná anémie je nejčastější, vyskytuje se až u 30–35% nemocných, pancytopenie nebo bicytopenie (snížení počtu elementů ve dvou řadách) je přítomna u 20–35%. Nejméně častá je izolovaná trombocytopenie a neutropenie, které se vyskytují u 1–9% jedinců s MDS. Celkový počet bílých krvinek může být normální nebo snížený s výjimkou pacientů s CMML. U syndromu delece krátkého raménka 5. chromozomu je někdy popisována trombocytóza a neutrofilie. Kromě kvantitativních poruch jsou přítomny i morfologické abnormity: nejčastěji mírná makrocytóza. Až u 40% pacientů bez ohledu na subtyp MDS je zjištěna zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy, alkalické fosfatázy, aminotransferáz, zvýšená koncentrace kyseliny močové, bilirubinu, koncentrace vitamínu B12 je normální nebo i zvýšená. Pro pacienty s MDS je typický nadbytek železa v organismu, který je vysvětlován u pacientů s refrakterní anémií empirickou terapií železem, opakovanými krevními převody a zvýšenou absorpcí železa v trávicím traktu (6, 9, 10, 11, 18).

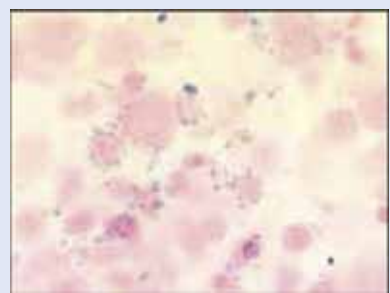
Obrázek 1. Krevní nátěr u MDS, typ RAEBT – typická vakuolizace blastu



Tabulka 4. Diferenciální diagnóza chronických cytopenií s normo- nebo hypercelulární dřeně

Nutriční: Deficit vit. B 12 Deficit kys. listové Nedostatek železa	Vrozené a dědičné poruchy: Dědičná sideroblastická anémie Vrozená dyserythropoetická anémie Fanconiho anémie, Downův syndrom a další
Reverzibilní dřeňová toxicita: Alkohol Chemo- nebo radioterapie Toxiny a léky	Myeloproliferativní syndromy: Polycytemia vera Esenciální trombocytémie CML Myelofibróza s myeloidní metaplázií Monozomie 7. chromozómu Juvenilní CML
Anémie chronických chorob: Renální insuficience Vaskulitidy Chronická infekce	Paroxysmální noční hemoglobinurie
Virová infekce: Parvovirus HIV	Hypersplenismus
Neoplázie: Leukemie Neleukemická infiltrace kostní dřeně Paraneoplastická suprese dřeně	MDS: Primární idopatické Léčbou indukované

Obrázek 2. Kostní dřeň u RARS – prsténčitě sideroblasty



Morfologie kostní dřeně u pacientů s MDS

Vyšetření kostní dřeně sternální punkcí nebo trepanobiopsií je rozhodující pro diagnózu MDS a klasifikaci podle FAB. Diagnostickým nálezem je pro MDS přítomnost prsténčitých sideroblastů. Tyto elementy byly poprvé popsány Bjorkmanem v roce 1956. Tyto typické erytroblasty se vyskytují u více než 50% nemocných bez ohledu na subtyp MDS. Také megakaryocyty mají typické morfologické jaderné abnormality u pacientů s MDS. Myeloidní řada vykazuje dva typy myeloblastů: typické (typ I) a dále myeloblasty s přítomností azurofilních granul (typ II). Nález Auerových tyček je také významný, vyskytuje se až u 20% pacientů s MDS (6, 10).

Specifické klinické jednotky MDS

CMML – chronická myelomonocytová leukemie

Byla popsána v 70. letech 20. století. Vyznačuje se anémií nebo trombocytopenií s periferní monocytózou a přítomností morfologických a funkčních abnormalit monocytů

a granulocytů. V kostní dřeně je přítomna dysplazie všech tří řad, dřeň je hypercelulární se zvýšeným poměrem myeloidní řady ku erytroidní. FAB klasifikace z roku 1982 zahrnuje CMML jako podtřidu MDS. CMML odlišuje od CML nebo AML absence Filadelfského chromozomu, dysplazie všech tří řad v kostní dřeně a méně bouřlivý klinický průběh (2).

Delece dlouhého raménka 5. chromozomu

Tento subtyp byl poprvé popsán v roce 1974 van den Berghe a spolupracovníky u pacientů s refrakterní anémií. Vyznačuje se makrocytární anémií s leukopenií nebo naopak neutrofilii, často s trombocytózou. Kostní dřeň je hypercelulární se zvýšeným počtem myeloblastů a přítomností malých megakaryocytů s jadernými abnormalitami. WHO klasifikace MDS z roku 2000 označuje 5q- syndrom jako samostatný subtyp MDS vzhledem k lepší prognóze nemocných. Na rozdíl od ostatních primárních MDS jsou nositeli delece 5q- častěji ženy (3, 6, 10, 13).

Terapií indukovaný MDS – tMDS

Tento sekundární typ MDS byl popsán u pacientů, u nichž následkem cytotoxické chemoterapie došlo k rozvoji akutní leukemie – AML (tAML) a u nichž předcházela MDS fáze. Představuje asi 15% všech MDS. Incidence tMDS stoupá díky delšímu přežívání pacientů léčených radioterapií a chemoterapií pro různé malignity: Hodgkinovu chorobu, non-hodgkinové lymfomy, karcinom prsu, malobuněčný karcinom plic, tumory gastrointestinálního traktu. Zvýšené riziko mají i pacienti léčení alkylačními látkami pro reumatoidní artritidu a systémovou sklerodermii. Nejvyšší výskyt tMDS je 4–5

let po chemoterapii. Vyskytuje se u mladších jedinců a je častější u dětí než ostatní MDS. Přibližně 10–25% pacientů s tMDS má dřeň hypocelulární, u 60% byly prokázány sideroblasty. Má vyšší riziko přechodu do AML nebo rozvoje fatální cytopenie než u primární MDS (6, 10, 19).

Diferenciální diagnóza

Stanovení diagnózy typického MDS podle kritérií FAB klasifikace není obtížné. Podezření na diagnózu může být vysloveno na základě anamnézy a nálezu v periferní krvi. Předpokladem je vyšetření morfologie kostní dřeně. Obtížné může být odlišení MDS s hypocelulární dřeně od aplastické anémie. Další choroby s hypoplastickou dřeně mohou vést velmi vzácně k přechodu do akutní leukemie: amegakaryocytická trombocytopenie, chronické neutropenie a aplastická anémie. V těchto případech přispívá k diferenciální diagnóze cytogenetické vyšetření. Obraz MDS může být podobný u pacientů s nedostatkem vitamínu B12 a kyseliny listové. Stejně tak u jedinců s infekcí HIV jsou morfologické změny v kostní dřeně identické s nálezy u primárních MDS. Odlišení CMML od CML může být někdy obtížné a je nutné doplnit cytogenetické vyšetření. Někdy u nemocných s MDS může být v dřeně přítomen i určitý stupeň fibrózy. Rozlišení těchto nálezů od primární myelofibrózy je pak nesnadné.

Diferenciální diagnózu chronických cytopenií s normo- nebo hypercelulární dřeně zobrazuje tabulka 4. Přítomnost prsténčitých sideroblastů v kostní dřeně je známka důležitá, ale nikoli specifická. Tento nález může být přítomen v kostní dřeně u pacientů léčených chloramfenikolem, antituberkulotiky, penicilaminem, dále u alkoholiků, při dlouhodobé profesionální expozici benzenem nebo olova. Sideroblastické změny mohou být přítomny i u nemaligních chorob, jako je chronická renální insuficience, jaterní selhání nebo systémová onemocnění pojiva. Diferenciální diagnózu prsténčitých sideroblastů ukazuje tabulka 5 (6, 10).

Tabulka 5. Diferenciální diagnóza prsténčitých sideroblastů

Vrozené
Hereditární sideroblastické anémie
• gonozomální vázané na X chromozom
• autozomální
Získané
Idiopatické – primární RARS
Léky navozené
• izoniazid
• ostatní anti TBC léky
• chloramfenikol
• zinek
Alkoholem indukované

Klinický průběh a prognóza nemocných s MDS

Prognóza nemocných s MDS není dobrá, průměrná doba přežití je 2 roky. Spontánní remise nebo zlepšení hematologických parametrů se prakticky nevyskytuje. Naopak, spontánní remise nebo vymizení dřeňové dysplázie bez terapie zpochybňuje podezření na MDS. Klinický průběh nemoci je variabilní a individuální. Někteří pacienti přežívají bez terapie řadu let. Důležitá je předpověď prognózy (viz tabulka prognostické skóre).

Příčinou morbidity a mortality pacientů s MDS je u 30% pacientů transformace do akutní leukemie, 40% nemocných umírá na následky selhání kostní dřeně, tedy na infekci, krvácení nebo následky nadbytku železa v organismu a 30% pacientů na kardiovaskulární komplikace a nehematologické malignity. Průměrná doba přežití nemocných s leukemickou transformací se neliší od doby přežití u nemocných bez přechodu do akutní leukemie. To je vysvětlováno tím, že u pacientů bez transformace do AL jsou hlavní příčinou morbidity a mortality komplikace způsobené cytopenií. Infekční komplikace jsou bakteriální etiologie. Infekce postihuje nejčastěji dolní cesty dýchací a kůži. Bakteriální infekce se vyskytují i u nemocných bez neutropenie. Důvodem je zřejmě jak funkční porucha neutrofilů, tak porucha specifické imunity. Krvácivé komplikace se vyskytují i u nemocných s normálním počtem krevních destiček (6, 10, 13, 19).

Prognostická stratifikace pacientů s MDS

Prognostická stratifikace pacientů s MDS je založena na několika parametrech. Prognostickou informaci dává již morfologická FAB klasifikace z roku 1982 (1). Je totiž známo, že refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty má obecně lepší prognózu než RA, CMML a RAEB. Nejhorší prognózu má RAEBT. Mezi ukazatele nepříznivého průběhu u MDS patří: zvýšený počet cirkulujících blastů, dřeňová dysplázie postihující všechny tři řady, zvýšený počet cirkulujících monocytů u CMML

a přítomnost Auerových tyčiek svědčících pro RAEBT. S nepříznivou prognózou jsou také spojeny tyto klinické parametry: pancytopenie, trombocytopenie a neutropenie, těžká anémie, závislost na krevních převodech.

S rozvojem molekulární biologie a poznatků o cytogenetických abnormitách u primárního MDS byly poznány i další prognostické ukazatele, které jsou již zahrnuty jak do moderní WHO klasifikace, tak do prognostického skóre IPSS. Je známo, že u jedinců se syndromem 5q- je doba přežití delší než u pacientů s jiným karyotypem, včetně normálního. S kratší dobou přežití jsou spojeny mnohočetné abnormity a monozomie 7. chromozomu. Obecně mají komplexní chromozomové změny vyšší riziko leukemické transformace (6, 8, 10, 17).

Z hlediska průběhu a prognózy představuje samostatnou jednotku sekundární terapií navozený MDS (tMDS). Pacienti s tMDS mají průměrnou dobu přežití 3–8 měsíců. Riziko leukemické transformace je vyšší než u primárních MDS (50 až 87%) (6, 8, 13, 19).

Terapie myelodysplastických syndromů

Léčba MDS je obtížná proto, že dosud nejsou přesně kompletně známy poznatky o patogenezi syndromu, a také pro velkou heterogenitu pacientů a klinických projevů MDS. U všech pacientů je namístě podpůrná a symptomatická terapie, která umožňuje udržet dlouhodobě přijatelnou kvalitu života nemocných. Hlavní zásadou je vyloučení všech potenciálně myelotoxických látek včetně alkoholu. Nutná je terapie i mírné infekce, a to i u nemocných bez neutropenie. Agresivní parenterální antibiotická a antimykotická terapie je indikována u těžších infekcí a u febrilní neutropenie. Základem terapie je kombinace širokospektrých antibiotik, zejména cefalosporinů s aminoglykosidy, v případě sepse s vankomycinem. U trombocytopenických pacientů je indikací pro převody destiček pouze nezvládnutelné krvácení a předoperační příprava před případnými chirurgickými výkony.

Chelační terapie je indikována z důvodů nadbytku železa v organismu. Příčinou nadbytku železa v organismu jsou jak opakované krevní převody, tak zvýšená absorpce železa trávicím traktem při inefektivní erytropoéze. Používá se desferioxamin v dávce 1,5 až 2 gramy denně subkutánně. Je známo, že profylaktická terapie cheláty nemá význam u pacientů s RAEB, ale je namístě u nemocných s RARS (6).

Stimulace kostní dřeně pomocí vitaminu B12, kyseliny listové, pyridoxinu, riboflavinu a vitaminu C je u pacientů s MDS většinou bez efektu. Léčba pyridoxinem je účinná u části nemocných s RARS. Větší efekt má použití

pyridoxinu u nemocných s hereditární nebo léky navozenou sideroblastickou anémií. Androgeny byly testovány v řadě klinických studií, význam mají pouze u pacientů s MDS a hypocelulární dřeně (6, 10).

Konvenční chemoterapie ve vysokodávkových antileukemických režimech je u typických starších MDS pacientů nebezpečná. Konzervativní terapie těchto nemocných má stejný efekt na následnou morbiditu a mortalitu jako chemoterapie. V řadě klinických studií s použitím konvenční chemoterapie byla přítomna vysoká mortalita pacientů již ve fázi indukce. Je to však kromě transplantace kostní dřeně jediná terapie, která má eradikaci abnormálního klonu u pacientů s MDS nadějí na obnovu normální hematopoézy. Recentní práce ukázaly, že remise je při intenzivních cytotoxických režimech dosaženo u mladších pacientů s MDS a vysokým rizikem stejně často jako u pacientů s de novo AML (20 až 75%). Z dlouhodobého hlediska se však neliší samotná chemoterapie od cytostatické léčby s následnou transplantací kostní dřeně. Trvání navozené remise je často velmi krátké, průměrně 12 měsíců (6, 4, 10, 11).

Diferenciační terapie

Řada látek je schopna při pokusech in vitro indukovat diferenciaci abnormálních progenitorových buněk. U pacientů s MDS byly testovány: ara-C (cytosine arabinosid), retinoidy, vitamin D a interferon α (10).

Hematopoetické růstové faktory

Díky rekombinantním DNA technologiím byly připraveny různé látky a růstové faktory. Ve stadiu výzkumu jsou: granulocyte-monocyte colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), interleukin 3 a rekombinantní humánní erythropoetin (EPO). Terapie EPO vedla v některých studiích pacientů s MDS ke snížení spotřeby krevních převodů (10, 12).

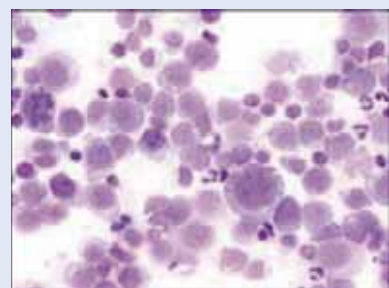
Transplantace kostní dřeně

Allogenní transplantace kostní dřeně od HLA kompatibilních dárců je kurativním výkonem u pacientů s MDS, je indikována pro nemocné mladší 60 let (10, 15).

Novinky v terapii MDS ve stadiu klinických studií

Ve stadiu klinického výzkumu jsou nové demetylační látky 5-azacytidin (Azacitidine) a 5-aza 2-deoxycytidin (Decitabine), které jsou schopny indukovat a modifikovat stupeň diferenciacie leukemických buněk. Pilotní studie s těmito preparáty přinesly slibné výsledky u pacientů s MDS se středním a vysokým rizikem. Příznivá hematologická odpověď byla

Obrázek 3. Kostní dřeň u MDS subtyp RAEBT – typická makrocytóza, zdvojení jader, vakuolizace



zjištěna při této terapii až u poloviny nemocných, z toho téměř dvě třetiny pacientů byli starší nemocní s vysokým rizikem. U přibližně třetiny nemocných s abnormálním karyotypem došlo ve studii s Decitabinem k cytogenetické remisi. Dalšími slibnými látkami v terapii MDS jsou imunosupresiva. Antithymocytární globulin byl úspěšný v léčbě těžké aplastické anémie a příznivé výsledky přinesl ve studii nemocných s MDS závislých na krevních převodech. Příznivá hematologická odpověď byla přítomna u dvou třetin pacientů s nízkým rizikovým skóre a u jedné třetiny pacientů s vysokým rizikem. Cyklosporin A, který je účinný v terapii anémií autoimunitní etiologie, byl také testován u nemocných s MDS. Ukazuje se, že by mohl být účinný u pacientů s MDS a hypoplastickou dření. Látky inhibující angiogenezi, jako je thalidomid a inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF – vascular endothelial growth factor), jsou zkoušeny u pacientů s AML a MDS. Je totiž známo, že dřeň je u těchto jednotek bohatě vaskularizovaná. Thalidomid sám nebo v kombinaci s pentoxifylinem vedl ke zlepšení erytropoézy až u 30–40% nemocných s MDS (4, 10, 12, 15).

Závěr: Doporučené postupy v léčbě MDS

Rozhodující pro volbu terapie pacientů s MDS jsou: 1. rizikové skóre podle IPSS, 2. věk a za 3. celkový stav nemocného. Je třeba si uvědomit, že průměrná doba přežití pacientů s nízkým rizikem je kratší než 6 let, intermediárním rizikem 1,5–3,5 roku a vysokým rizikem 6 měsíců. V současné době jsou doporučovány čtyři léčebné strategie:

1. Pacienti s biologickým věkem do 60 let jsou kandidáty allogenní transplantace kmenových buněk. Tyto pacienty je nezbytné informovat o nutnosti dlouhodobé imunosupresivní terapie z důvodů prevence rejekce.

2. Pacienti s nízkým nebo intermediárním rizikem, kteří nemají HLA-kompatibilního dárce, nebo nemocní nad 60 let věku v dobrém celkovém stavu mohou dostávat erythropoetin. Pacienti bez odpovědi na erythropoetin pak kombinační terapii EPO s růstovým faktorem G-CSF. Alternativou pro tyto nemocné bude možná imunosupresivní terapie.
3. Pacienti s vyšším intermediárním nebo vysokým rizikem starší 60 let v dobrém

klinickém stavu jsou kandidáty intenzivní cytotoxické chemoterapie s možným výhledem allogenní transplantace kostní dřene. 4. Starší nemocní a pacienti v nedobré celkovém stavu jsou indikováni k podpůrné terapii, případně k experimentální terapii pomocí demetylačních látek a thalidomidu.

Budoucností léčby MDS je kombinovaná terapie zahrnující růstové a diferenační faktory spolu s cytostatickými látkami (10).

Literatura

1. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189.
2. Bennet JM. Classification of the myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol* 1986; 15: 909.
3. Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2000 Aug; 72 (2): 131–133.
4. Bibawi S, Abi-Said D, Fayad L, et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic transplantation for advanced myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2001 Aug; 67 (4): 227–33.
5. Bruce D, Cheson, John M, Bennett, Hagop Kantarjian, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 3671–3674.
6. Dunbar CE, Nienhuis AW. Myelodysplastic syndromes. In: *Blood: Principles and Practice of Hematology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1995: 377–414.
7. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000; 24: 983–992.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
9. Hoagland HC. Myelodysplastic (preleukemia) syndromes: the bone marrow factory failure problem. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (7): 673–676.
10. Hofmann WK, Lubbert M, Hoelzer D, Phillip Koeffler H. Myelodysplastic syndromes. *Hematol J* 2004; 5 (1): 1–8.
11. Klenner P. Myelodysplastický syndrom. V: Klenner P, et al. *Vnitřní lékařství*. Druhé, doplněné vydání. Galén 2001: 365 s.
12. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000; 109 (2): 367–375.
13. Nosslinger T, Reisner R, Koller E, et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 2001; 98 (10): 2935–2941.
14. Novotná B, Neuwirthová R, Blažková V, Šišková M. The comet assay: principles of the method and clinical utilization. *Čas Lék Čes* 2001; 140 (24): 761–766.
15. Prebet T, Michallet AS, Charrin C, et al. Secondary Philadelphia chromosome after non-meloablative peripheral blood stem cell transplantation for a myelodysplastic syndrome in transformation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 (2): 247–249.
16. Raza A. Improve or abandon the standardized response criteria for myelodysplastic syndromes recommended by the International Working Group. *Blood* 2001 Jul 1; 98 (1): 251–252.
17. Šišková M, Dohnalová A, Neuwirthová R, Pěničková J, Karban J, Cmunt E. The International Prognostic Scoring System for primary myelodysplastic syndrome. *Sb Lék* 2002; 103 (3): 333–338.
18. Vallespi T, Imbert M, Mecucci C, Preudhomme C, Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83 (3): 258–275.
19. van der Weide M, Sizoo W, Nauta JJ, Krefft J, Langenhuijsen MM. Myelodysplastic syndromes: analysis of clinical and prognostic features in 96 patients. *Eur J Haematol* 1988; 41 (2): 115–122.