

MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

Jaroslav Čermák¹, Jan Starý², Anna Jonášová³ a Kooperativní skupina pro MDS (Czech MDS Group)

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Klinika dětské hematologie a dětské onkologie FN Motol Praha

³I. interní klinika VFN v Praze 2

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 dřeně kontrastující s různým stupněm cytopenie v periferní krvi. Důsledkem nestability genomu je zvýšená incidence tzv. „driver mutací“, 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 se uplatňuje v klasifikaci onemocnění tzv. WHO klasifikace, jejíž poslední revize z roku 2016 je uvedena v Tab.1. V tabulkách 5 a 6 jsou nemocní rozděleni do rizikových prognostických podskupin podle tzv. Mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS) a revidovaného IPSS (IPSS-R). Při volbě léčebných přístupů lze zcela obecně říci, že nemocní s časnými formami choroby bez nadbytku blastů a s nízkým

2. Základní klasifikace

název	počet dysplastických řad	počet cytopenií	% prstěncitých sideroblastů ve dřeni	% blastů ve dřeni a periferní krvi	aberrace karyotypu
MDS s dysplasií v 1 řadě (MDS-SLD)	1	1-2	< 15% či < 5% + mutace SF3B1	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kritérií pro MDS del(5q))
MDS s dysplasií ve více řadách (MDS-MLD)	2-3	1-3	< 15% či < 5% + mutace SF3B1	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kritérií pro MDS del(5q))
MDS s prstěncitými sideroblasty (MDS-RS)					
MDS-RS s dysplasií v 1 řadě (MDS-SR-SLD)	1	1-2	≥ 15% či ≥ 5% + mutace SF3B1	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kritérií pro MDS del(5q))
MDS-RS s dysplasií ve více řadách (MDS-RS-MLD)	2-3	1-3	≥ 15% či ≥ 5% + mutace SF3B1	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kritérií pro MDS del(5q))
MDS s izolovanou del(5q)	1-3	1-2	+/-	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	del(5q) izolovaná či s 1 další aberrací krom -7 či del(7q)
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	+/-	BM 5-9%, PB 2-4% bez Auer.tyčí	jakékoli
MDS-EB-2	0-3	1-3	+/-	BM 10-19%, PB 5-19% či Auerovy tyče	jakékoli
MDS neklasifikovatelný					
s 1% blastů v periferní krvi	1-3	1-3	+/-	BM < 5%, PB = 1% bez Auer.tyčí	jakékoli
s dysplasií v 1 řadě a pancytopenií	1	3	+/-	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli
založený na definované cytogenetické abnormalitě	0	1-3	< 15%	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	abnormalita definující MDS
Refrakterní dětská cytopenie	1-3	1-3	žádné	BM < 5%, PB < 2%	jakékoli

Akutní myeloidní leukémie (AML)	$\geq 20\%$
---------------------------------	-------------

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

Tab.1

Současná WHO klasifikace MDS z roku 2016. Podle Arber A.A et al. /1/.

či středním-1 rizikem jsou indikováni spíše ke konzervativním léčebným postupům, nemocní s nadbytkem blastů a středním-2 či vysokým rizikem především k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT).

Chronická myelomonocytární leukémie (**CMML**) je dnes řazena do skupiny smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních onemocnění (**MDS/MPN**). CMML je definována jako selhání kostní dřene 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 ($> 1 \times 10^9/l$) často doprovázenou leukocytózou a dalšími známkami myeloproliferace jako např. hepatosplenomegalií /1/. Rozdělení CMML na jednotlivé podtypy a diagnostická kritéria pro CMML jsou uvedena v Tab.2.

Klasifikace CMML

CMML - 0 :

- blasty /včetně promonocytů/ $< 2\%$ v periferní krvi, $< 5\%$ v kostní dřeni

CMML - 1 :

- blasty /včetně promonocytů/ $< 5\%$ v periferní krvi, $< 10\%$ v kostní dřeni

CMML - 2 :

- blasty /včetně promonocytů/ 5-10 % v periferní krvi, 10-19 % v kostní dřeni či přítomnost Auerových tyčí nehlédě na počet blastů a promonocytů

CMML dysplastický typ : $WBC < 13 \times 10^9/l$

CMML proliferativní typ : $WBC \geq 13 \times 10^9/l$

Kritéria pro stanovení dg. CMML :

- Perzistující monocytoza v periferní krvi ($> 1.0 \times 10^9 / l$)
- Nepřítomnost Ph chromozomu či *BCR/ABL1* fuzního genu
- $< 20\%$ blastů v periferní krvi
- Nepřítomnost přeskupení *PDGFRB* či *PDGFRB*
- Dysplazie v jedné či více buněčných liniích

Tab. 2

Klasifikace a kritéria pro stanovení diagnózy CMML. Podle Arber D.A. et al./1/.

Mezi smíšené MDS/MPN patří dále **MDS/MPN s prstěncítyými sideroblasty a trombocytózou** (viz Tab.3), **JMML** (juvenilní myelomonocytární leukémie (viz níže) a **aCML** (atypická chronická myeloidní leukémie).

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

- Anémie spojená s dysplasií v červené řadě či více liniích, $\geq 15\%$ prstěncítyých sideroblastů, $< 1\%$ blastů v periferní krvi a $< 5\%$ blastů ve dřeni
- Perzistující trombocytóza v periferní krvi ($\geq 450 \times 10^9 / l$)
- Prezence mutace *SF3B1* (zejména s mutací *JAK2*), při její absenci nepřítomnost předchozí cytotoxické léby
- Nepřítomnost předchozího MDS či MPN (krom MDS-RS)
- Nepřítomnost *BCR/ABL1*, *PDGFRB* či *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2*, nepřítomnost $(3;3)(q21;q26)$, $inv(3)(q12q26)$ či $del(5q)$

Tab.3

Kritéria pro stanovení dg. MDS/MPN s prstěncítyými sideroblasty a trombocytózou. Podle Arber D.A. et al. /1/

Kritéria pro diagnostiku JMML

1. Monocytóza v krvi $> 1 \times 10^9/l$
 2. Blasty tvoří méně než 20% leukocytů v krvi a jaderných buněk v kostní dřeni
 3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu *BCR-ABL*
 4. Mutace genů (nejméně 1 gen): somatické *PTPN11, KRAS, NRAS, NF1*
zárodečné *CBL* a ztráta heterozygosity *CBL*
 4. Plus u nemocných bez genetických změn :
 - klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)
- A nejméně další 2 abnormality :
- vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
 - nezralé myeloidní či erytroidní prekursorů v periferní krvi
 - hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF *in vitro*
 - hyperfosforylace *STAT5*

Tab. 4 Kritéria pro diagnostiku JMML. Podle Arber D.A. et al. /1/.

3. Základní diagnostická vyšetření

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

3.2. Sternální punkce:

- Morfologické vyšetření + cytochemie (barvení na Fe, PAS, NE, peroxidázu), přítomnost dysplastických změn ($\geq 10\%$ buněk jednotlivých linií), prsténčité sideroblasty, blokovaná PAS+ erytroblastů
- Cytogenetické vyšetření (standardní barvení, FISH (při absenci mitózy, k ověření změn na 5,7 a 20. chromozomu) , RT-PCR, komparativní genomová hybridizace , vyšetření polymorfismu jednotlivých nukleotidů (fakultativně)
- Imunofenotypizace (fakultativní)

- Molekulárně genetické vyšetření : obligatorní – *SF3B1* u MDS-RS, *ASXL1* u CMML, *p53* (pro prognostickou klasifikaci, při indikaci léčby lenalidomidem) (2),
- *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *CBL* a ztráta heterozygosity *CBL* (u JMML),
fakultativní : mutace „driver“ genů (*DNMT32*, *EZH2*, *TET2*, *SRSF2*, *RUNX1*)(3), mutace zárodečného genomu (*DBA*, *FA*, *SBSD1*) u mladých nemocných k vyloučení vývoje z kongenitálního selhání krvetvorby (3),
mutace *JAK2* genu (MDS-RS s trombocytózou), mutace *BCR/ABL1*, *PDGFRB* či *PDGFRB*, *FGFR1* u CMML, *BCR/ABL* u MDS/MPN.
NGS – sekvenování nové generace – fakultativně zejména při dg. hypoplastického MDS

3.3. Trepanobiopsie kostní dřeně :

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

3.4. Biochemická a další vyšetření :

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 skupiny s nižším rizikem
- TSH, T3,T4, ANF, anti ds-DNA – u skupiny s nižším rizikem

3.4.2. Imunohematologické vyšetření (protilátky proti erytrocytům a trombocytům), základní koagulační vyšetření (PT,APTT,DD,fibrinogen)

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

- u skupiny s nižším rizikem

3.4.4 Virologie: HbSAg, parvovirus B19, HIV

Fakultativně :

HLA-DR 15 u hypoplastických forem MDS

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,
- získaná klonální cytogenetická abnormita v krvetvorných buňkách,
- zvýšené procento blastů ($\geq 5\%$).

Pro diagnostiku JMML mají být splněna následující diagnostická kritéria :

1. Monocytóza v krvi $> 1 \times 10^9/l$

2. Blasty tvoří méně než 20% leukocytů v krvi a jaderných buněk v kostní dřeni

3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu *BCR-ABL*

4. Mutace genů (nejméně 1 gen): somatické *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*
zárodečné *CBL* a ztráta heterozygosity *CBL*

4. Plus u nemocných bez genetických změn :

- klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)
- vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
- nezralé myeloidní či erytroidní prekursorů v periferní krvi
- hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF *in vitro*
- hyperfosforylace *STAT5*

4. Prognostické parametry

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 chromosomu 7.
intermediární – ostatní nálezy.

Kritéria cytopenie : neutrofilů $< 1.8 \times 10^9/l$, trombocyty $< 100 \times 10^9/l$,
Hb < 100 g/l (4).

Rizikové skupiny dle IPSS

riziko	skóre	medián přežití roky	AML transformace roky
nízké	0	5,7	9,4
střední I	0,5-1,0	3,5	3,3
střední II	1,5-2,0	1,2	1,1
vysoké	$\geq 2,5$	0,4	0,2

Tab. 3. 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)

Prognostický faktor / hodnota	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetika	Velmi dobrá		dobrá		střední	nepříznivá	velmi nepříznivá
% blastů ve dřeni	≤ 2 %		>2- <5 %		5-10%	>10%	
Hb g/l	≥ 10		8 - <10	< 8			
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrofilů (x10 ⁹ /l)	≥ 0.8	< 0.8					

Prognostické parametry

RIZIKO (KATEGORIE)	RIZIKOVÉ FAKTORY
velmi nízké	≤ 1.5
nízké	>1.5 - 3
střední	>3 - 4.5
vysoké	> 4.5 - 6
velmi vysoké	> 6

Tab. 4

Revidovaný mezinárodní prognostický systém pro MDS

dle Greenberga et al. : Revised international scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120 : 2454-2465 (6).

5. Léčba nemocných s MDS s nižším rizikem (nízké či střední I. riziko dle IPSS, velmi nízké a nízké riziko dle IPSS-R)

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).

5.2. Podpůrná terapie

5.2.1. Transfuze erytrocytů :

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

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

5.2.2. Transfuze trombocytů :

Účelem je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombokoncentrátů, obecně je doporučeno podat trombokoncentrát při přechodném poklesu počtu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$, u nemocných se současnou aktivací koagulačního systému (infekce, febrilie) již při poklesu počtu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$, nemocní s dlouhodobě nízkými počty trombocytů bez výraznějších výkyvů v jejich počtu a bez krvácivých projevů často nemusejí dostávat profylaktické transfuze destiček, přístup však musí být přísně individuální (*stupeň D*).

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

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*).

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 20-30mg/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).

Přípravky :

Registrovaný název LP			Doplňk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
DESFERAL	(deferioxamine)		500MG INJ PLV SOL	10	
0016470	19/ 050/70-C	desferal.pdf	desferal.pdf	V03AC01	R

Registrovaný název LP			Doplňk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
FERRIPROX	(deferiprone)		500MG TBL FLM	100 I	
0029317	EU/1/99/108/001	ferriprox.pdf	ferriprox.pdf	V03AC02	R

Registrovaný název LP			Doplňk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
EXJADE	(deferasirox)		360MG TBL FLM	30	
0209217	EU/1/06/356/017	exjade.pdf	exjade.pdf	V03AC03	R

5.3. Růstové faktory

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 µg/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.

Přípravky :

Registrovaný název LP			Doplňek názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
BINOCRIT (epoetin alfa)			30000IU/0,75ML INJ SOL ISP 1X0,75ML II		
0168008	EU/1/07/410/049	binocrit.pdf	binocrit.pdf	B03XA01	R
BINOCRIT			40000IU/1ML INJ SOL ISP 1X1ML II		
0168010	EU/1/07/410/051	binocrit.pdf	binocrit.pdf	B03XA01	R
EPORATIO (epoetin alfa)			3000IU/0,5ML INJ SOL 6X0,5ML III		
0210472	EU/1/09/573/031	eporatio.pdf	eporatio.pdf	B03XA01	R
EPORATIO			4000IU/0,5ML INJ SOL 6X0,5ML III		
0210473	EU/1/09/573/032	eporatio.pdf	eporatio.pdf	B03XA01	R
EPORATIO			5000IU/0,5ML INJ SOL 6X0,5ML III		
0210474	EU/1/09/573/033	eporatio.pdf	eporatio.pdf	B03XA01	R
EPORATIO			30000IU/1ML INJ SOL 4X1ML III		
0210482	EU/1/09/573/041	eporatio.pdf	eporatio.pdf	B03XA01	R
EPORATIO			2000IU/0,5ML INJ SOL 6X0,5ML III		
0210471	EU/1/09/573/030	eporatio.pdf	eporatio.pdf	B03XA01	R
EPREX (epoetin alfa)			200IU/0,1ML INJ SOL ISP 6X0,5ML		
0014968	12/ 161/89-A/C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
EPREX			400IU/0,1ML INJ SOL ISP 6X0,5ML		
0014969	12/ 161/89-B/C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
EPREX			1000IU/0,1ML INJ SOL ISP 6X0,4ML		
0014970	12/ 161/89-C/C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
EPREX			1000IU/0,1ML INJ SOL ISP 6X0,3ML		
0014973	12/ 161/89-C/C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
EPREX			1000IU/0,1ML INJ SOL ISP 6X0,6ML		
0014975	12/ 161/89-C/C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
EPREX			40000IU/ML INJ SOL ISP 1X1ML		
0014982	12/ 326/00-C	eprex.pdf	eprex.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON (epoetin beta)			2000IU INJ SOL 6X0,3ML		

Registrovaný název LP			Doplněk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
0026704	EU/1/97/031/030	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON			3000IU INJ SOL	6X0,3ML	
0026705	EU/1/97/031/032	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON			5000IU INJ SOL	6X0,3ML	
0026708	EU/1/97/031/034	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON			4000IU INJ SOL	6X0,3ML	
0026716	EU/1/97/031/042	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON			6000IU INJ SOL	6X0,3ML	
0026717	EU/1/97/031/044	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R
NEORECORMON			30000IU INJ SOL	4X0,6ML	
0028070	EU/1/97/031/046	neorecormo.pdf	neorecormo.pdf	B03XA01	R

Registrovaný název LP			Doplněk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
ARANESP	(darbepoetin alfa)		20MCG INJ SOL	ISP 1X0,5ML II	
0149579	EU/1/01/185/078	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			30MCG INJ SOL	ISP 1X0,3ML II	
0149581	EU/1/01/185/080	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			40MCG INJ SOL	ISP 1X0,4ML II	
0149583	EU/1/01/185/082	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			60MCG INJ SOL	ISP 1X0,3ML II	
0149587	EU/1/01/185/086	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			80MCG INJ SOL	ISP 1X0,4ML II	
0149589	EU/1/01/185/088	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			100MCG INJ SOL	ISP 1X0,5ML II	
0149591	EU/1/01/185/090	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			500MCG INJ SOL	ISP 1X1ML II	
0149599	EU/1/01/185/098	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R
ARANESP			10MCG INJ SOL	ISP 1X0,4ML I	
0026415	EU/1/01/185/001	aranesp.pdf	aranesp.pdf	B03XA02	R

GDF11 (růstový diferenciační faktor 11) patří do skupiny TGFβ 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** inhibuje stimulační efekt GDF11 na defektní proliferaci, snižuje tvorbu toxických

volných kyslíkových radikálů a upravuje porušenou diferenciaci červené řady. Jeho užití je však zatím limitováno na klinické studie.

5.3.2. Granulopoesu stimulující proteiny :

Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s RARS s hladinou Hb < 100 g/l, hladinou EPO v séru < 500 IU/l a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně od počátku léčby (10) , u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše) (*stupeň A*). U nemocných s MDS-SLD 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.

Přípravky :

Registrovaný název LP		Doplňek názvu			Stav registr. ?	
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.		
ACCOFIL (filgrastim)			48MU/0,5ML INJ/INF SOL 5X0,5ML II			
0186923	EU/1/14/946/014	accofil.pdf	accofil.pdf	L03AA02	R	
ACCOFIL			30MU/0,5ML INJ/INF SOL 1X0,5ML II			
0186919	EU/1/14/946/005	accofil.pdf	accofil.pdf	L03AA02	R	

Registrovaný název LP		Doplňek názvu			Stav registr. ?	
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.		
NIVESTIM (filgrastim)			48MU/0,5ML INJ/INF SOL 8X0,5ML			
0209428	EU/1/10/631/012	nivestim.pdf	nivestim.pdf	L03AA02	R	
NIVESTIM			12MU/0,2ML INJ/INF SOL 5X0,2ML			
0167714	EU/1/10/631/002	nivestim.pdf	nivestim.pdf	L03AA02	R	
NIVESTIM			48MU/0,5ML INJ/INF SOL 5X0,5ML			
0167720	EU/1/10/631/008	nivestim.pdf	nivestim.pdf	L03AA02	R	

Registrovaný název LP		Doplňek názvu			Stav registr. ?
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	

Registrovaný název LP			Doplněk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
RATIOGRASTIM (filgrastim)		48MIU/0,8ML INJ/INF SOL 10(2X5)X0,8ML I			
050025 6	EU/1/08/444/007 ratiograst.pdf	ratiograst.pdf	L03AA02		R
RATIOGRASTIM		30MIU/0,5ML INJ/INF SOL 5X0,5ML I			
050025 1	EU/1/08/444/002 ratiograst.pdf	ratiograst.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM (filgrastim)		48MIU/0,8ML INJ/INF SOL 1X0,8ML II			
014999 5	EU/1/08/445/012 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM		48MIU/0,8ML INJ/INF SOL 5X0,8ML II			
014999 6	EU/1/08/445/013 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM		48MIU/0,8ML INJ/INF SOL 10X0,8ML II			
014999 7	EU/1/08/445/014 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM		30MIU/0,5ML INJ/INF SOL 5X0,5ML II			
014999 3	EU/1/08/445/010 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM		48MIU/0,8ML INJ/INF SOL 5X0,8ML I			
050068 7	EU/1/08/445/006 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R
TEVAGRASTIM		30MIU/0,5ML INJ/INF SOL 5X0,5ML I			
050068 3	EU/1/08/445/002 tevagrasti.pdf	tevagrasti.pdf	L03AA02		R

Registrovaný název LP			Doplněk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
ZARZIO (filgrastim)		30MU/0,5ML INJ/INF SOL ISP 5X0,5ML I			
0500566	EU/1/08/495/003 zarzio.pdf	zarzio.pdf	L03AA02		R
ZARZIO		48MU/0,5ML INJ/INF SOL ISP 5X0,5ML I			
0500570	EU/1/08/495/007 zarzio.pdf	zarzio.pdf	L03AA02		R

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 /králíčí/ a 40mg/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 3-5mg/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 3-5mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A či monoterapie CS-A ve stejných dávkách (*stupeň B*) (12).

Přípravky:

Registrovaný název LP		Doplňek názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk. Stav registr. ?
THYMOGLOBULINE			5MG/ML INF PLV SOL 1	
0150726	59/ 222/89-C	thymoglobu.pdf	thymoglobu.pdf	L04AA04 R

Registrovaný název LP		Doplňek názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk. Stav registr. ?
EQUORAL (ciclosporin)			100MG CPS MOL 50X1	
0010185	59/ 083/02-C	equoral.pdf	equoral.pdf	L04AD01 R
EQUORAL			100MG/ML POR SOL 50ML	
0006408	59/ 084/02-C	equoral.pdf	equoral.pdf	L04AD01 R
EQUORAL			25MG CPS MOL 50X1	
0010183	59/ 081/02-C	equoral.pdf	equoral.pdf	L04AD01 R

[EQUORAL](#) 50MG CPS MOL 50X1
 0010184 59/ 082/02-C [equoral.pdf](#) [equoral.pdf](#) [L04AD01](#) R

Kód SÚKL	Registrovaný název LP		Doplňěk názvu			Stav registr. ?
	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.		
	SANDIMMUN (ciclosporin)		50MG/ML INF CNC SOL 10X5ML			
0015643	59/ 123/83-C	sandimmun.pdf	sandimmun.pdf	L04AD01		R
	SANDIMMUN NEORAL 50 MG		50MG CPS MOL 50			
0015641	59/ 649/95-B/C	sandimmunn.pdf	sandimmunn.pdf	L04AD01		R
	SANDIMMUN NEORAL 25 MG		25MG CPS MOL 50			
0015640	59/ 649/95-A/C	sandimmunn.pdf	sandimmunn.pdf	L04AD01		R
	SANDIMMUN NEORAL 100 MG/ML		100MG/ML POR SOL 50ML			
0016309	59/ 665/95-C	sandimmunn.pdf	sandimmunn.pdf	L04AD01		R

Kód SÚKL	Registrovaný název LP		Doplňěk názvu			Stav registr. ?
	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.		
	CICLOSPORIN MYLAN 100 MG		100MG CPS MOL 50			
0230989	59/ 219/08-C	ciclospori.pdf	ciclospori.pdf	L04AD01		R
	CICLOSPORIN MYLAN 25 MG		25MG CPS MOL 50			
0162018	59/ 217/08-C			L04AD01		B
	CICLOSPORIN MYLAN 50 MG		50MG CPS MOL 50			
0162024	59/ 218/08-C			L04AD01		B
	CICLOSPORIN MYLAN 100 MG		100MG CPS MOL 50			
0162030	59/ 219/08-C			L04AD01		B
	CICLOSPORIN MYLAN 25 MG		25MG CPS MOL 50			
0230977	59/ 217/08-C	ciclospori.pdf	ciclospori.pdf	L04AD01		R
	CICLOSPORIN MYLAN 50 MG		50MG CPS MOL 50			
0230982	59/ 218/08-C	ciclospori.pdf	ciclospori.pdf	L04AD01		R

Kód SÚKL	Registrovaný název LP		Doplňěk názvu			Stav registr. ?
	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.		
	PREDNISON LÉČIVA		5MG TBL NOB 20			
0000269	56/ 471/69-C	prednisonl.pdf	prednisonl.pdf	H02AB07		R
	PREDNISON LÉČIVA		20MG TBL NOB 20			
0002963	56/ 104/75-C	prednisonl.pdf	prednisonl.pdf	H02AB07		R

Registrovaný název LP		Doplňěk názvu			Stav
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	registr. ?
	MEDROL			16MG TBL NOB 50	
0040373	56/ 156/88-B/C	medrol.pdf	medrol.pdf	H02AB04	R
	MEDROL			32MG TBL NOB 20	
0040375	56/ 156/88-C/C	medrol.pdf	medrol.pdf	H02AB04	R
	MEDROL			4MG TBL NOB 30 II	
0207527	56/ 156/88-A/C	medrol.pdf	medrol.pdf	H02AB04	R

Registrovaný název LP		Doplňěk názvu			Stav
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	registr. ?
	SOLU-MEDROL			62,5MG/ML INJ PSO LQF 500MG+7,8ML	
0009711	56/ 045/75-B/C	solumedrol.pdf	solumedrol.pdf	H02AB04	R
	SOLU-MEDROL			62,5MG/ML INJ PSO LQF 250MG+4ML	
0094882	56/ 045/75-B/C	solumedrol.pdf	solumedrol.pdf	H02AB04	R
	SOLU-MEDROL			62,5MG/ML INJ PSO LQF 125MG+2ML	
0009710	56/ 045/75-B/C	solumedrol.pdf	solumedrol.pdf	H02AB04	R
	SOLU-MEDROL			40MG/ML INJ PSO LQF 40MG+1ML	
0009709	56/ 045/75-A/C	solumedrol.pdf	solumedrol.pdf	H02AB04	R

5.5. Imunomodulační látky

Lenalidomid v dávce 10mg/den x21 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 k aktivaci p53 genu. Výsledkem je apoptóza cílových buněk. Současně době je dle SPC lenalidomid indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s

anémií závislou na transfuzi, která vznikla v důsledku myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně, spojených s cytogenetickou abnormalitou izolované delece 5q v případech, kdy jsou ostatní léčebné možnosti nedostatečné nebo neadekvátní (zejména transfuze erytrocytů). Užití lenalidomidu u nemocných s del(5q) a komplexními změnami karyotype 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.

Přípravky:

Registrovaný název LP		Doplňek názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk. Stav registr. ?
REVLIMID (lenalidomide)			25MG CPS DUR 21	
0028939	EU/1/07/391/004	revlimid.pdf	revlimid.pdf L04AX04	R
REVLIMID			15MG CPS DUR 21	
0028938	EU/1/07/391/003	revlimid.pdf	revlimid.pdf L04AX04	R
REVLIMID			5MG CPS DUR 21	
0028936	EU/1/07/391/001	revlimid.pdf	revlimid.pdf L04AX04	R
REVLIMID			10MG CPS DUR 21	
0028937	EU/1/07/391/002	revlimid.pdf	revlimid.pdf L04AX04	R

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 měsíců, 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 středního stupně (15) a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radio-terapii (7). 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). U nemocných se středním 1 rizikem je transplantace indikována při přítomnosti $> 5\%$ blastů v kostní dřeni či prognosticky nepříznivého karyotypu dle IPSS (*stupeň B*). Není jednoznačná shoda

ohledně zdroje štěpu pro SCT, zejména u hypoplastické formy MDS někteří upřednostňují obdobně jako u aplastické anémie podání kostní dřeně (*stupeň B*), některé studie prokazují lepší výsledky při užití redukovaného přípravného režimu zejména u nemocných s nižším rizikem starších 60 let (*stupeň B*) (22). U nemocných s $\leq 10\%$ blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předlčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5-10% blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů či azacytidin k redukci počtu blastů (3). Přítomnost mutace p53 genu a komplexní změny karyotypu jsou nejčastěji zmiňovány jako jeden z faktorů indikace allogenní SCT u časných forem MDS (19), názor na prognostický význam dalších mutací, zejména tzv. „driver“ genů, není zcela jednotný.

5.7. Další léčebné postupy

U nemocných s excesivní trombocytózou (např. RARS-T) je při počtech trombocytů $> 1.000 \times 10^9/l$ indikováno podání anagrelidu (*stupeň D*). U trombocytopenických nemocných, kde se na trombocytopenii podílí imunitní složka, může mít určitý efekt danazol (*stupeň D*)(3). Užití jiných přípravků je mimo jejich registrované indikace a je vyhrazeno pro klinické studie.

Přípravky :

Registrovaný název LP			Doplněk názvu			
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?	
THROMBOREDUCTIN (anagrelid)			0,5MG CPS DUR 100			
0201642	16/ 123/04-C	thrombored.pdf	thrombored.pdf	L01XX35		R
Registrovaný název LP			Doplněk názvu			
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?	
ANAGRELID SANDOZ			0,5MG CPS DUR 100			
0220428	16/ 961/16-C	anagrelids.pdf	anagrelids.pdf	L01XX35		R
ANAGRELID STADA			0,5MG CPS DUR 100			
0220426	16/ 958/16-C	anagrelids.pdf	anagrelids.pdf	L01XX35		R

6. Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední II. či vysoké riziko dle IPSS, vysoké a velmi vysoké riziko dle IPSS-R)

6.1. Kombinovaná chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie je indikována u nemocných mladších 65 let s > 10% blastů v kostní dřeni a bez závažnějších přidružených onemocnění, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT. U nemocných, kteří mají vhodného dárce pro alogenní SCT, se v některých studiích se ukazuje předlčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*) (20), avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT 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).

K léčbě je většinou používána kombinace anthracyklinů (idarubicin, daunorubicin) se standardními dávkami cytosin arabinosidu (100-200mg/m²) v léčebných schématech identických s postupy při léčbě AML. v konsolidaci jsou užívány obdobné kombinace s vysokými dávkami cytosin arabinosidu (2-3g/m²).

Registrovaný název LP	Doplněk názvu
Kód SÚKL Registrační číslo SPC ? PIL ? ATC sk. Stav registr. ?	
IDARUBICIN ACCORD	5MG/5ML INJ SOL 1X5ML
0139915 44/ 653/16-C	L01DB06 B
IDARUBICIN ACCORD	10MG/10ML INJ SOL 1X10ML
0139916 44/ 654/16-C	L01DB06 B

(*stupeň B*) (22). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován (*stupeň B*) (14).

6.3. Hypometylační látky a inhibitory histon deacetylázy

Podávání hypometylačních látek a inhibitorů histon deacetylázy vede k reverzi vyhasínání funkce některých tumor supresorických genů, což může být 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 10-29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění, akutní myeloidní leukemií (AML) s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, a AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO (*stupeň A*) (21). Vidaza je standardně užívána v dávce 75mg/m²/den x 7 v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2-4 cyklech podávání, v případě efektu dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové 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 ČR však nemá stanovenou úhradu. V současné době je Vidaza podávána i před SCT místo kombinované chemoterapie za účelem redukce počtu blastů, nebyl prokázán rozdíl mezi oběma způsoby předléčení (24), indikace je ale mimo SPC přípravku, stejně jako podávání hypometylačních látek jako udržovací léčba po kombinované chemoterapii či SCT.

Podávání inhibitorů histon deacetylázy a jejich kombinace s hypometylačními látkami je vyhrazeno pro klinické studie. 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), podávání nových hypometylačních látek (guadecitabine) či kombinace Vidazy s venetoclaxem, s inhibitory IDH1 či IDH2 nebo s inhibitory mediátorů úniku imunitního dozoru (PD-1/PD-L1) je stále pouze předmětem klinických studií.

Přípravky:

Registrovaný název LP	Doplňk názvu
Kód SÚKL Registrační číslo SPC ?	PIL ? ATC sk. Stav registr. ?
VIDAZA	25MG/ML INJ PLV SUS 1

Registrovaný název LP	Doplňk názvu
Kód SÚKL Registrační číslo SPC ?	PIL ? ATC sk. Stav registr. ?
0500947 EU/1/08/488/001 vidaza.pdf	vidaza.pdf L01BC07 R

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)).

6.5. Léčba chronické myelomonocytární leukémie (CMML)

Pro léčbu CMML jsou rozhodující prognostické faktory (14,26,27), jejich souhrn je uveden v Tab.5.

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 2-3x1 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 Tab.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 fusí genu PDGFRbeta / Tel je efektivní imatinib (*stupeň C*).

Prognostický faktor	Nepříznivý vliv
hodnoty periferního krevního obrazu	WBC ($> 13 \times 10^9/l$, $> 15 \times 10^9/l$) monocyty v periferní krvi ($> 10 \times 10^9/l$) PLT ($< 100 \times 10^9/l$) Hb (< 100 g/l)
počet blastů v kostní dřeni	$> 10\%$
cytogenetika	abnormality chromozomu 7 komplexní abnormality
genové mutace	mutace ASXL1 genu
věk	> 65 let
rozsah choroby	symptomatická splenomegalie extramedulární choroba

Tab.5. Prognostické faktory u nemocných s CMML (dle Such et al., Itzykson et al.)

Přípravky:

Registrovaný název LP		Doplňěk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk. Stav registr. ?
LITALIR (hydroxycarbamid)		500MG CPS DUR 100		
0057345	44/ 652/93-C	litalir.pdf	litalir.pdf	L01XX05 R
Registrovaný název LP		Doplňěk názvu		
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk. Stav registr. ?
ETOPOSID EBEWE		20MG/ML INF CNC SOL 1X10ML		
0012670	44/ 395/99-C	etoposideb.pdf	etoposideb.pdf	L01CB01 R
ETOPOSID EBEWE		20MG/ML INF CNC SOL 1X20ML		
0012671	44/ 395/99-C	etoposideb.pdf	etoposideb.pdf	L01CB01 R
ETOPOSID EBEWE		20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML		

Registrovaný název LP		Doplňk názvu			
Kód SÚKL	Registrační číslo	SPC ?	PIL ?	ATC sk.	Stav registr. ?
0012669	44/ 395/99-C	etoposideb.pdf	etoposideb.pdf	L01CB01	R

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.

6.7. Myelodysplastický syndrom u dětí

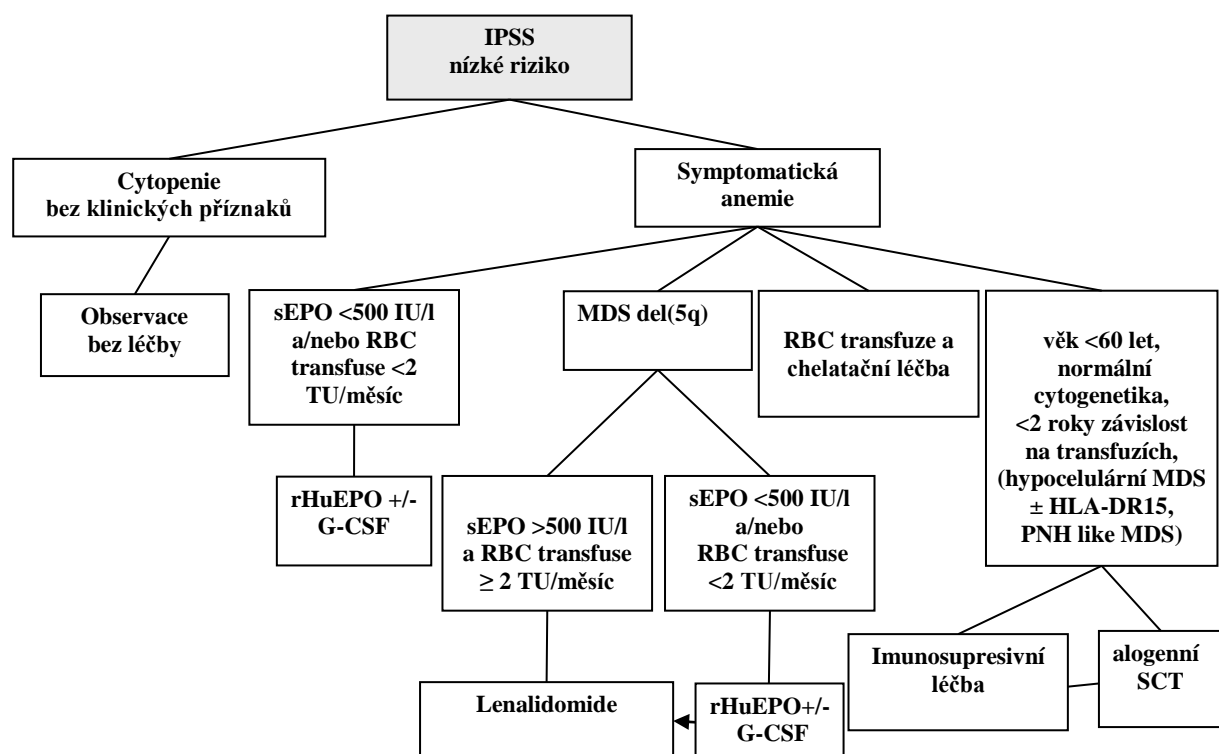
MDS tvoří 5% hematologických malignit dětského věku. Evropská pracovní skupina pro MDS v dětském věku (EWOG-MDS), již je Česká republika členem, dělí MDS do refrakterní cytopenie (RCC), tvořící 50% všech případů MDS, pokročilých stadií MDS (RAEB RAEBt) a juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML), mající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

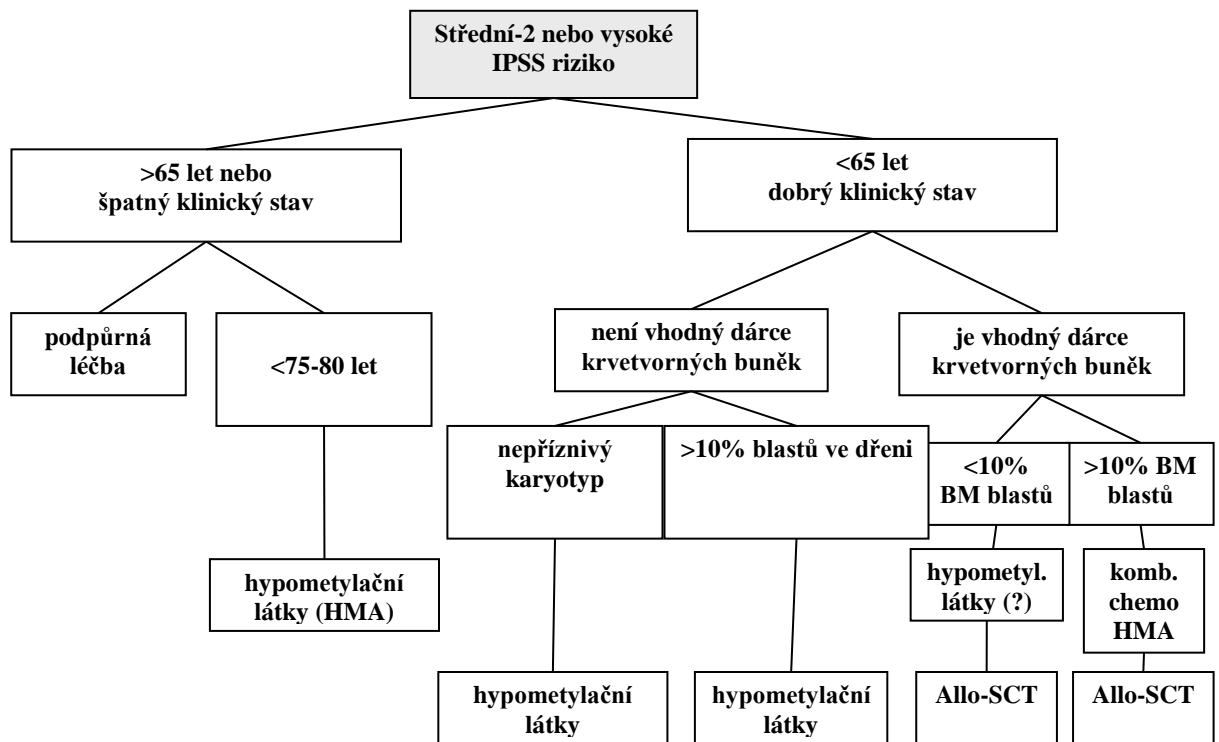
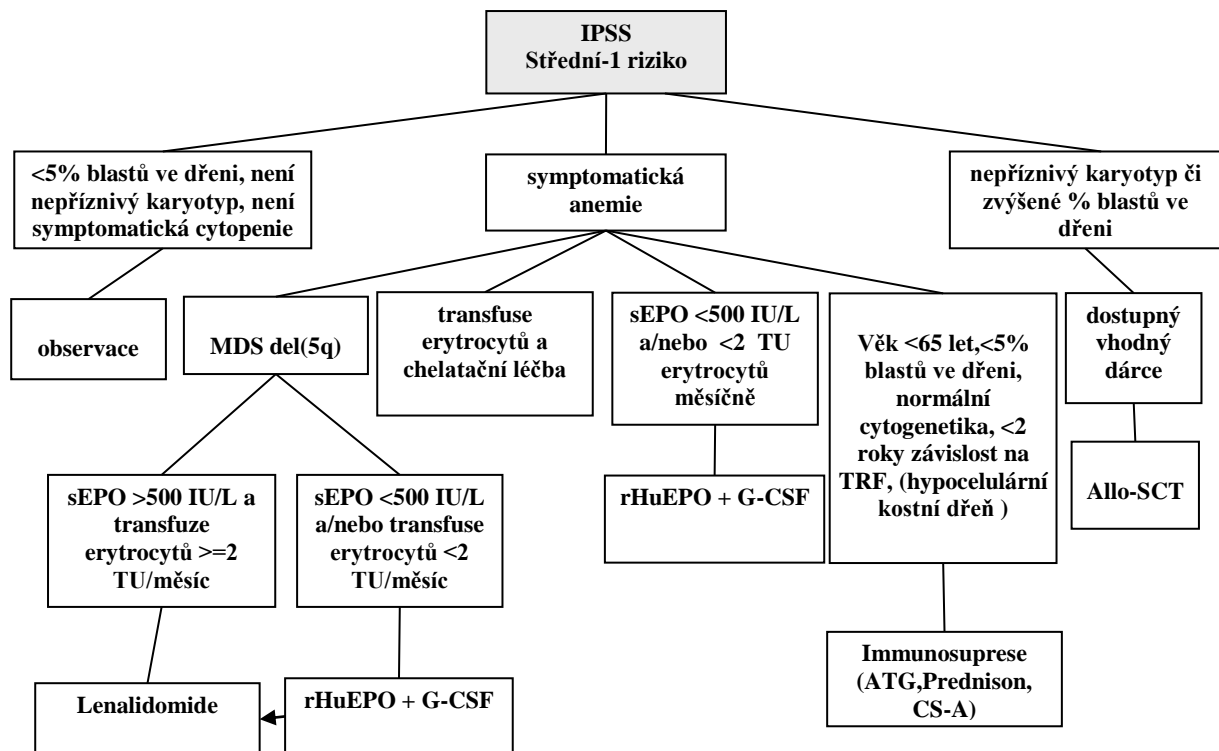
RCC je u většiny pacientů charakterizována hypocelulární kostní dřeví s nerovnoměrně rozloženou červenou vývojovou řadou tvořící shluky prekurzorů s posunem doleva. Mohou být přítomny mikromegakaryocyty. V cytogenetickém vyšetření je u většiny pacientů normální nález, pokud jsou přítomny klonální změny, jedná se nejčastěji o monosomii 7 nebo trisomii 8. Pacienti s klonální chromozomální změnou jsou indikováni k časně transplantaci. Léčebný přístup k hypocelulární RC s normálním karyotypem záleží na hodnotách periferního krevního obrazu. Není-li pacient závislý na transfuzích krve a má-li více než 1000 neutrofilů/ul, je doporučeno sledování v hematologické ambulanci bez léčby. Při závislosti na transfuzích či neutropenii je indikována transplantace krvetvorných buněk od sourozeneckého dárce, není-li nalezen, je možné volit nepřibuznou HSCT či kombinovanou imunosupresivní léčbu antithymocytárním globulinem a cyklosporinem A (29) a HSCT indikovat pouze při jejím selhání. Šance na vyléčení pacientů s RC je více než 80%.

Pokročilá stadia MDS jsou indikována k HSCT od příbuzného i nepřibuzného dárce (30). Při nálezů více než 15% blastů v kostní dřeví je vhodná

cytoreduktivní léčba před HSCT (31). Šance na vyléčení je 70%. Riziko potransplantačního relapsu je 30%. Při diagnóze je nutné cytogenetickým a molekulárním vyšetřením vyloučit nálezy charakteristické pro AML. 25% pacientů s RAEB a RAEBt má monosomii 7 v cytogenetickém vyšetření. U RCC i pokročilého MDS je nutné vyloučit predisponující onemocnění vyšetřením germinální mutace v genech GATA2 a SAMD9/SAMD9L. (32) JMML tvoří 1% dětských leukémií, u 90% případů je nalezena mutace aktivující buněčnou dráhu RAS-RAF-MAPK. Léčbou je HSCT od příbuzného i nepříbuzného dárce (33). Šance na vyléčení je 60%, 30% pacientů prodělává po HSCT relaps, druhá HSCT má kurativní potenciál. Léčba hypometylačními léky (azatacytidin) před HSCT má potenciál snížit riziko potransplantačního relapsu.

7. Algoritmus léčby nemocných s MDS





Při hodnocení dle IPSS-R jsou nemocní s velmi nízkým si nízkým rizikem indikováni většinou ke konzervativní léčbě jako nemocní s IPSS s nízkým rizikem, nemocní s vysokým či velmi vysokým rizikem jsou indikováni k intenzivní léčbě jako nemocní se středním-2 či vysokým rizikem dle IPSS. Není jednoznačná shoda v přístupu k nemocným se středním rizikem dle IPSS-R, mladší nemocní jsou většinou indikováni k SCT, nicméně důležitou roli v indikaci typu léčby budou jistě hrát další, zejména molekulárně genetické prognostické faktory.

8. 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-Lonberg 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, Downen D, Robin M et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML. Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129: 1753-1762.
- [15] Della Porta MG, Malcovati L, Boveri e et al.: Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 754-762.
- [16] Runde V, de Witte T, Arnold R et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow transplantation. Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 255-261.
- [17] Alessandrino EP, Della Porta M, Malcovati L et al: Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes.. *Am J Hematol* 2013;88: 581-588.
- [18] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al.: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004, 104: 579-585.
- [19] Bejar R, Stevenson KE, Caughey B et al.: Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32: 2691-2698.
- [20] Sierra J, Perez WS, Rozman C et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100: 1997-2004.
- [21] Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. :

Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncology* 2009; 10: 223-232.

[22] Koreth J, Pidala J, Perez WS et al.: Role of reduced-conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2662-2670.

[23] Martino R, Iacobelli S, Brand R et al.: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836-846.

[24] Damaj G, Duhamel A, Robin M et al : Impact of azacytidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Société Française de Greffe de Moelle et de thérapie Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol* ; 2012: 30, 4533-4540.

[25] Prébet T, Gore SD, Estemi B et al.: Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3322-3327.

[26] Such E, Germing U et al.: Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121, 3005-3015.

[27] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A et al.: Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2428-2436.

[28] Armand p, Saivil MM, Kim HT et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation ? *Am J Hematol* 2012; 87:569-272.

[29] Yoshimi A, van den Heuvel-Eibring M, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. *Haematologica* 2014; 99: 656-663.

[30] Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011; 25: 455-462.

[31] Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol* 2011; 154: 185-195.

[32] Wlodarski MW., Hirabayashi S, Pastor V (2015). Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. *Blood* 2016; 127:1387-1397.

[33] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 1083-1090.

