

MYELOUDYSPLASTICKÝ SYNDRÓM

ŠTANDARDNÉ DIAGNOSTICKÉ A TERAPEUTICKÉ POSTUPY

OBSAH

1. Definícia , incidencia a patofyziológia MDS
2. Diagnostické kritériá MDS
3. MDS klasifikácia
4. Prognostické faktory
5. MDS- rozhodnutie o liečbe
6. Liečba MDS
7. Liečba chorých s MDS a nízkym alebo intermediárnym rizikom 1
 - 7.1 Podporná liečba
 - Transfúzie Er/Tr
 - Chelatačná liečba
 - Podávanie antibiotík a antimykotík
 - 7.2. Rastové faktory
 - 7.3. Imunosupresívna liečba
 - 7.4. Imunomodulačné látky
 - 7.5. Alogénna transplantácia krvotvorných buniek
8. Liečba chorých s MDS a vysokým alebo intermediárnym rizikom 2
 - 8.1. Kombinovaná chemoterapia
 - 8.2. alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek
 - 8.3. hypometylačné látky
9. Definícia odpovede na liečbu

ALGORITMUS DIAGNÓZY A LIEČBY MYELOYDYSPLASTICKÉHO SYNDRÓMU (MDS)

1. DEFINÍCIA, INCIDENCIA A PATOFYZIOLÓGIA

Myelodysplastický syndróm / MDS / - je získané klonálne ochorenie krvotvorby, ktoré vzniká poškodením kmeňovej hemopoetickej bunky. Ide najmä o mutácie génov s nasledujúcou abnormálnou expresiou onkogénov a antionkogénov, dôsledkom čoho vzniká deregulácia proliferácie a apoptózy krvných progenitorov.

Typické je vystupňovanie proliferácie včasných progenitorov a urýchlená apoptóza zrelejších stupňov hematopoézy. Zvýšená incidencia mutácií onkogénov stimulujúcej proliferáciu a tlmiacich diferenciáciu včasných prekursorov krvotvorby je dôsledkom nestability genómu a vedie k posupnému vzostupu počtu blastov v pokročilej fáze ochorenia a k prechodu do obrazu akútnej myeloblastovej leukémie (AML).

Incidencia vekom stúpa. Kým do 50 rokov je incidencia 0,5-2/100 000 obyvateľov /rok, medzi 60-69 rokom sa zvyšuje na 16/100 000 obyvateľov/rok, medzi 70-79 rokom na 49/100 000 /rok a v najstaršej vekovej skupine nad 80 rokom incidencia klesá na 34/100 000/rok.

2. DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ MDS

2.1 Vyšetrenie krvného obrazu a diferenciálneho rozpočtu bielych krviniek vrátane retikulocytov

Pre MDS je typické zníženie počtu krviniek jednej alebo viacerých vývojových radov. Anémia je často makrocytová so známkami poikilo- a anizocytózy. V Gr-poéze je typický posun doľava, porucha segmentálnej prestavby jadier a prítomnosť pseudo-Pelgeroidných buniek.

2.2. Vyšetrenie kostnej drene, aspirácia a biopsia

- Morfologické vyšetrenie + cytochémia (farbenie na Fe, PAS, POX)
- Cytogenetické vyšetrenie (viď kapitolu 3.2.)
- Vyšetrenie rastu kolónií (výrazná prevaha klasterov nad kolóniami)
- Prietoková cytometria (má význam pri RAEB I, RAEB II a v dif. dg. primárneho a sekundárneho MDS)

2.3. Biochemické a ďalšie vyšetrenia

- Kyselina močová, LD, minerály, urea, kreatinin, pečňové testy, CB+elfo
- FeS, ferritín, väzobná kapacita transferínu, saturácia transferínu
- Hladina B12, kyseliny listovej, EPO

2.4. Imunohematologické vyšetrenie

- protilátky proti Er,Tr,Le
- základné hemokoagulačné vyšetrenie

2.5. Testy na PNH (CD 55, CD 59)

2.6. Fakultatívne vyšetrenia:

- JAK 2 mutácia (u RARS, 5q-, MDS/MPO)
- HLA DR 15 u hypoplastických foriem MDS
- HLA typizácia u kandidátov transplantácie

A. Diagnostické kritéria MDS – základné:

Konštantná (≥ 6 m) cytopénia v ≥ 1 rade:

- HB < 110 G/L
- ANC $< 1,5$ G/L
- TR < 100 G/L

Vylúčenie inej klonálnej/ neklonálnej hematologickej choroby, alebo nehematologickej príčiny cytopénie a/alebo dysplázie

B. Diagnostické kritéria MDS – rozhodujúce

Minimálne jedno !

1. Dysplázia $\geq 10\%$ bb v jednom vývojovom rade v nátere aspirátu KD :

- Erbl $> 15\%$ prstencových sideroblastov
- Gr
- Mgkc

2. Konštantné zastúpenie 5–19% blastov v nátere KD

3. Typické chromozómové abnormality

Abnormality chromozómov	výskyt pri primárnom MDS
Priaznivé: -5/del(5q), -Y, del (20)	10%- 10%-5%
Intermed.: +8,	5%-7%-6%
Nepriaznivé: komplexné zmeny, -7/ (del 7q),17p- , t(11q,23),> 3 abnormality	20%-10%

C. Diagnostické kritéria MDS – pomocné

Splnenie 'A' ale nie 'B' kritérií, + typické klinické črty (napr. makrocytová anémia vyžadujúca transfúzie)

- Abnormálny fenotyp buniek KD poukazuje na monoklonovú populáciu Er/myeloidných buniek
- Í tvorba kolónií (±) tvorba klasterov)
- molekulové dôkazy monoklonovej populácie (bodové mutácie ako napr. RAS mutácie,...)

3. ZÁKLADNÁ KLASIFIKÁCIA

FAB vs WHO klasifikácia MDS

FAB	WHO	Dysplázia(e)
RA	5q- syndróm	erytropoéza
	RA	erytropoéza
	RCMD	2-3 rady
	MDS-U	1 rad
RARS	RARS	erytropoéza
	RCMD-RS	2-3 rady
RAEB	RAEB-1	1-3 rady
	RAEB-2	1-3 rady
RAEB-t	AML>20% blastov	

Harris a spol., J Clin Oncol 1999, 17: 3835.

WHO reklasifikácia MDS

Za AML sa považuje bez ohľadu na % blastov

- t (8;21)- aml/eto
- t (15;7)- PML/RAR α
- inv (16)/ t (16;16)- OBF β

4. PROGNOTICKÉ FAKTORY

IPSS MDS (Greenberg a spol., 1997 a 1998)

IPSS kategória	Celkové skóre	Zastúpenie (%)	Median prežívania bez liečby (r)	25% progresia do AML bez th(r)
nízke	0	33	5,7	9,4
INT-1	0,5-1	38	3,5	3,3
INT-2	1,5-2	22	1,1	1,1
vysoké	≥2,5	7	0,4	0,2

IPSS MDS Hodnota skóre

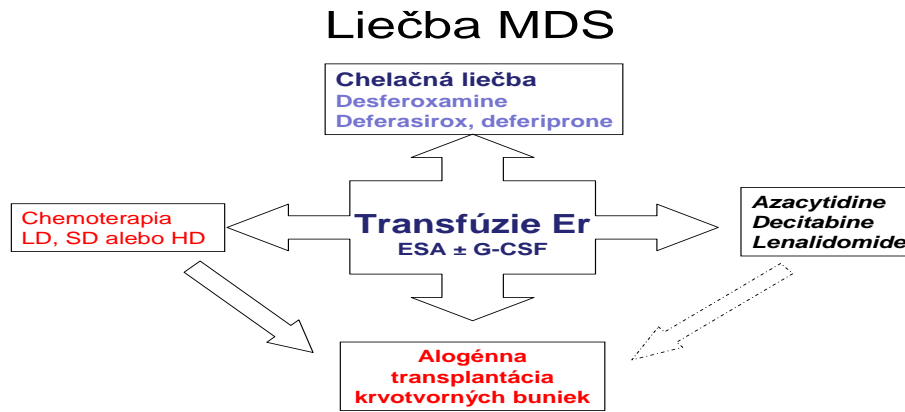
PROGNOTICKÝ FAKTOR	0	0.5	1	1.5	2
Blasty v dreňi (%)	<5	5-10	---	11-20	21-30
Počet cytopenií		0-1	2-3		
Karyotyp	priaznivý	intermed.	nepriaznivý		
priaznivý	= 46,XX, 46,XY, -Y, del 5(q), del 20(q)				
nepriaznivý	= komplexné zmeny (3 a viac abnormalít), abnorm. 7 chromozómu,				
intermediárny	= ostatné zmeny				

RIZIKO	SKÓRE
Nízke	0
Intermediárne - 1	0.5 - 1.0
Intermediárne - 2	1.5 - 2.0
Vysoké	2,5

5. MDS – ROZHODNUTIE O LIEČBE

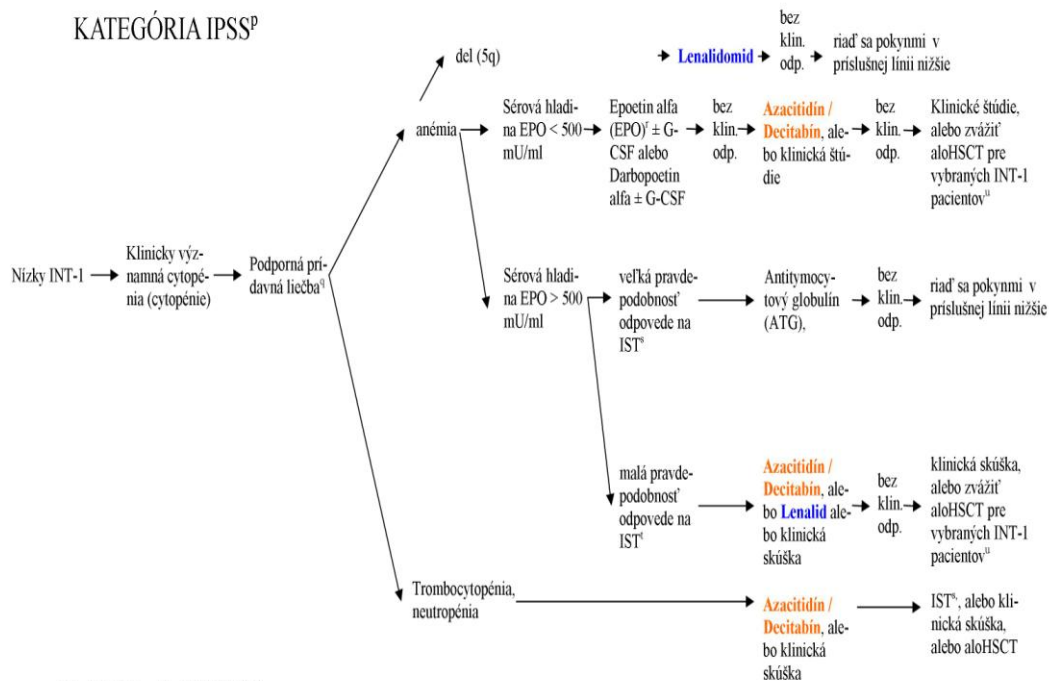
- typ MDS
- stanovenie prognózy (IPSS)
- vek chorého
- performance status
- závažnosť ďalších chorôb pri polymorbídnych pacientov
- stabilita alebo progresia choroby
- želanie pacienta

6. LIEČBA MDS



7. LIEČBA CHORÝCH S MDS A NÍZKYM ALEBO INTERMEDIÁRNYM RIZIKOM 1

NCCN odporúčenie—nízke riziko Verzia 1.2009



p - pozri klasifikačný systém IPSS (MDS-3)

q - pozri podpornú liečbu (MDS-7A)

r - pozri dávkovanie rastových cytokinov (MDS-7B)

s - najmä nízke/INT-1 pp. <60 rokov /pacienti s hypocelulárnou dreňou, HLA-DR 15/PNH klon (MDS 7C)

t - pacienti nespĺňajú kritériá v bode s

u - ohľadom informácií o možnostiach aloHSCT (pozri MDS-7F). Kandidátmi sú INT-1 pacienti s ťažkou pancytopéniou

7.1. Podporná liečba

7.1.1. Substitučná hemoterapia

- **Transfúzie Er** - preferovať de leukotizované
 - pri Hb < 90 g/l, vo veku nad 60 r <100 g/l
- **Transfúzie Tr** - všeobecné odporúčanie:
 - podávať transfúzie Tr pri poklese počtu Tr pod 10 G/l
 - pri súčasnej aktivácii koagul.systému (infekcie, teploty) už pri poklese Tr pod 20 G/l

Nevýhody substitučnej hemoterapie:

- aloimunizácia
- ukladanie depotného Fe do pečene, kostnej drene, svaloviny srdca
- Pyretické nehemolytické potransfúzne reakcie

7.1.2. Chelatačná liečba

Indikácie:

- > 20 transfúzií
- ferritín >1 000 µg/l

Prípravok:

- **Desferoxamine** (Desferal amp. pre KI)
Dávka: 25-40 mg/kg/d
- **Deferiprone** (Ferriprox tbl)
Dávka :75 mg/ kg/d p.o.
- **Deferasirox** (Ex Jade) p.o.
Dávka: útočná 30 mg/ kg (pri poklese feritínu pod 500 µg/l prechod na udržovaciú dávku 20 mg/kg

Odpoveď:

- Zníženie množstva depotného železa v orgánoch (pečeň, myokard, kostná dreň)
- Zníženie hladiny ferritínu

7.1.3. Podávanie antibiotík a antimykotík

7.2. Rastové faktory

7.2.1. Erytropoézu stimulujúce proteíny (ESP)

- rHuEPO (Neorecormon, Eprex) 40-60 KU / 1-2x týždenne s.c.
efekt: hladina sérového EPO<100mU/ml.....hematolog. respondent- 54%
 hladina sérového EPO<500mU/ml..... hematolog .respondent- 23%
 hladina sérového EPO>500mU/ml..... hematolog. respondent- 7%
- darbepoetin (Aranesp) 300 ug/ týždene

7.2.2. Granulopoézu stimulujúce proteíny (GSP)

- rHuEPO + G-CSF (Neupogen) - 5 µg/kg 2-3x týždenne ... dobrý respondent 38%
- Pegylované formy G-CSF nie sú pre liečbu MDS registrované.

7.3. Imunosupresívna terapia (IST)

- indikácie MDS - IPSS 0/ INT-1
- vek<65 r, normálny karyotyp, závislosť na transfúziach Er<2r
- prítomnosť ďalších autoimúnnych chorôb
- prechodné typy MDS/AA, MDS HLA-DR 15 , PNH klón

7.3.1. ATG

3,75 mg/kg/d - 5 dní (králičí)

40 mg/kg/d - 4 dni (konský)

v kombinácii s

Prednisonom 1-2 mg/kg -14 dní

Cyklosporínom A (Sandimun Neoral, Equoral) 3-5 mg/kg/d dlhodobo (<12 m)

7.3.2. monoterapia Cyklosporínom

7.3.3. Cyklosporin + metylprednisolon 0,5-1 mg/kg/d

7.4. Imunomodulačné látky

Lenalidomid

- Indikácia MDS IPSS 0-INT 1 s del (5q)
- Dávkovanie: 10mg /d 21 dní v mesiaci, 7 dní prestávka - 3-5 kúr

- Efekt:
 - nezávislosť na transfúziach.....67%
 - Veľká cytogenet.odpoveď (VCO- FISH <35% del (5q).....28%
 - Kompletná cytogenet, remisia (KCR).....45%
 - Medián trvania odpovede 52 týždňov
 - Medián do dosiahnutia odpovede 4,6 týždňa

7.5. **Allogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek**

Indikácie u MDS s nízkym rizikom:

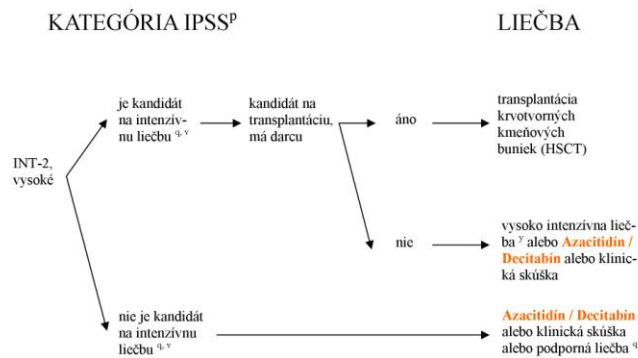
- refraktérna cytopénia s multilineárnou dyspláziou + nepriaznivé cytogenetické zmeny
- ťažká cytopénia so život ohrozujúcimi komplikáciami
- hypoplastická forma MDS alebo MDS s fibrózou
- ťažká anémia (viac ako 4 TU Er mesačne)

Podmienky:

- HLA identický darca
- Informovaný súhlas
- Žiadna vážna komorbidity
- Do 55 r.- štandardný prípravný režim
- Nad 55 r.- redukovaný prípravný režim (RIC)
- Súhlas indikačnej komisie pre transplantácie krvotvorných buniek

8. LIEČBA CHORÝCH S MDS S VYSOKÝM A INTERMEDIÁRNYM RIZIKOM 2

NCCN odporúčenie—vysoké riziko Verzia 1.2009



p - pozri klasifikačný systém IPSS (MDS-3)

q - pozri podpornú liečbu (MDS-A)

v - určuje sa podľa veku, celkového stavu pacienta (performance status), dôležitých pridružených ochorení, psychosociálneho stavu a dostupnosti liečby u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

w - liečba azacitidínom, alebo decitabínom môžu byť použité ako premostenie k transplantácii keď sa čaká na zlepšenie stavu pacienta, alebo dostupnosť darcu

x - INT-1 pacienti s ťažkou cytopéniou by boli takisto zvažovanými kandidátmi na alogénnu HSCT.

^y **Vysoko intenzívna liečba:**

- klinické skúšky (preferované)
 - Preferovaná investigačná liečba
 - štandardná indukčná terapia ak je nedostupný investigačný protokol, alebo ako premostenie k HSCT. (Pozri text pre viac detailov)
 - transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT)
 - alogénne HLA-zhodné od súrodenca vrátane štandardných ako aj (experimentálnych) prípravých režimov s redukovanou intenzitou alebo HLA-zhodných nepríbuzenských darcov (MUD)

8.1. Kombinovaná chemoterapia

- Prediktívne faktory: vek < 65 r., blasty > 10%, fakultatívne: výstup do TKB
- Chemoterapeutické režimy: identické s AML

8.2. Alogénná transplantácia krvotvorných buniek (príbuzenská, nepríbuzenská)

Indikácie:

- RAEB I
- RAEB II (chemoterapia → KR → alo TKB (súrodenecká, MUD)

Vek:

- Do 55 r.- štandardný prípravový režim
- Nad 55 r.- redukovaný prípravový režim (RIC)
- Štep: výhodnejší PTKB ako TKD

8.3. Hypomethylačné látky a inhibítory histon deacetylázy

vedú k reverzii vyhasínajúcej funkcie niektorých tumor supresorových génov, čo môže byť spojené s inhibíciou proliferácie a navodením diferenciácie včasných prekursorov do zreých foriem

- 5-azacytidin (Vidaza®)
- Decitabin (Dacogen)

Indikácie: INT 2 a 2,5 (štandardná indikácia)

INT 1 + vysoká závislosť na transfúziach

Dávkovanie:

5- azacitidin (Vidaza®) 75 mg/m² s.c.: x 7 dní v - mesačných cykloch x 7

Efekt býva pozorovaný až po 2-4 cykloch. V prípade dosiahnutie terapeutického efektu (dosiahnutie najmenej stabilizované ochorenie s dobrým klinickým stavom) sa doporučuje pokračovať v liečbe až do novej progresie ochorenia

Decitabin (Dacogen): - 20 mg/m²/d x 5 dní/ mes. alebo 10 mg/m²/d x 10 dní/mes celkove 7 cyklov. Decitabin nie je v SR registrovaný

9. DEFINÍCIA ODPOVEDE NA LIEČBU (KRITÉRIA ODPOVEDE)

Definície odpovede na liečbu: IWG kritériá odpovede pre MDS	
Typ odpovede	Kritériá odpovede (odpoveď musí pretrvávajúť ≥4 týždne)
CR	KD: ≤5% blastov, bez dysplázie, normálne vyzrievanie všetkých bunečných líniách, Perif. krv: Hb ≥110g/l, neutrofilý ≥1.0 X 10 ⁹ /l, Tr ≥100 X 10 ⁹ /l, bez blastov
PR	Ako CR, avšak pokles blastov o ≥50% v porovnaní hodnotami pred liečbou, ale počet blastov >5%
SD	Nedosaiahnutá PR, avšak nie sú známky progresie ochorenia počas >8 týždňov
Progresia ochorenia	Pre pacientov s: – <5% blastov: ≥50% nárast blastov na >5% blastov – 5–10% blastov: ≥50% nárast na >10% blastov – 10–20% blastov: ≥50% nárast na >20% blastov – 20–30% blastov: ≥50% nárast na >30% blastov Alebo čokoľvek z nasledujúceho – aspoň 50% pokles z maximálne dosiahnutej hodnoty granulocytov alebo trombocytov, pokles Hb o ≥20g/l; závislosť od transfúzií
CR- kompletná odpoveď, PR-parciálna odpoveď, SD- stabilné ochorenie	
Cheson BD, et al. Blood 2000;96:3671–4 Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419–25	

Definície odpovede na liečbu: IWG kritériá odpovede pre MDS (pokračovanie)

Typ odpovede	Kritériá odpovede (odpoveď musí pretrvávajúť ≥4 týždne)
Relaps po CR alebo PR	Aspoň jedno z nasledujúceho <ul style="list-style-type: none"> – Návrat % blastov v KD na hodnoty pred liečbou – Pokles Gr alebo Tr o ≥50% z maximálne dosiahnutej hodnoty remisie/ pokles koncentrácie Hb o ≥15g/l alebo závislosť na transfúziach
Cytogenetická response	Kompletná: vymiznutie chromozomálnych abnormalít bez objavenia sa nových abnormalít Parciálna: ≥50% redukcia chromozomálnych abnormalít
Ukazovatele prežívania	Celkové prežitie: úmrtie z akejkoľvek príčiny EFS: prežitie bez príhod (zlyhanie alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny) PFS: progresia ochorenia alebo úmrtie z MDS príčiny DFS: čas do relapsu Špecifickú úmrtie: úmrtie v súvislosti s MDS
<small>DFS = disease-free survival, prežitie bez ochorenia; EFS = event-free survival HI=haematological improvement, hematol. zlepšenie; PB = peripheral blood</small>	
<small>Cheson BD, et al. Blood 2000;96:3671–4 Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419–25</small>	

Definícia hematologického zlepšenia: IWG kritériá odpovede pre MDS

Typ odpovede	Kritériá odpovede (odpoveď musí pretrvávajúť ≥8 týždňov)
Er- odpoveď (Hb pred liečbou <110g/l)	Nárast Hb ≥15g/l; zníženie frekvencie transfúzií z ≥4 transfúzií počas 8 týždňov pri porovnaní s 8 týždňami pred liečbou
Tr- odpoveď (Tr pred liečbou <100 X 10 ⁹ cells/L)	Absolútny nárast o ≥30 x 10 ⁹ /l u pacientov, ktorí mali pred liečbou Tr >20 x 10 ⁹ /l Nárast z <20 x 10 ⁹ /l na >20 x 10 ⁹ /l, pričom nárast musí byť minimálne o 100%
ANC-odpoveď (abs. počet neutrofilov pred liečbou <1.0 X 10 ⁹ /l)	Najmenej 100% nárast ANC a zároveň ANC >0.5 x 10 ⁹ /l
<small>ACN- abs. počet neutrofilov</small>	
<small>Cheson BD, et al. Blood 2006;108:419–25</small>	

Literatúra:

1. Harris N a spol.: World & Health Organization classification of neoplastic diseases... J Clin Oncol 1999;17:3835
2. Greenberg a spol.: international scoring system for evaluating prognosis in MDS. Blood, 1997;89: 2079-88
3. Bennett J, et al.: Proposals for the classification of the MDS. Br J Haematol, 1982;51:189-199
4. Bennett J, : Consensus statement on iron overload in MDS, Am. J. Hematol. 2008;83:858-861

5. List AF, et al: Lenalidomide in the MDS with chromosome 5q deletion. N.Engl.J.Med. 2006;355:1456-65
6. Sekeres M, List A.: Alternative treatments for myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2005 Jul, 42 (suppl 2) ; S 32-7
7. Cheson BD, et al. : Clinical application and proposal for modification of the IWG response criteria in myelodysplasia. Blood 2006 ;108 :419-25
8. Cutler CS, et al.: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the MDS: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood 2004; 104:579-585
9. Hellstrom-Lindberg E.: Efficacy of erythropoietin in the MDS; a meta analysis of 205 patients from 17 studies
10. Jadersten M et al.: Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in MDS. J.Clin.Oncol.2008;
11. Fenaux P. et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS. Lancet Oncology 2009;10:223-232