



CZECH REPUBLIC

Myelodysplastický syndrom: Příručka pro pacienty

Šesté vydání

mds  **foundation**
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

Vydala nadace Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.



Tento projekt finančně podpořily granty určenými na vzdělání společností Eisai, Celgene, Novartis


Myelodysplastický syndrom: Příručka pro pacienty

John M. Bennett, MD

*John M. Bennett je emeritním profesorem onkologie,
laboratorních věd a patologie na fakultě medicíny a
zubního lékařství na universitě v Rochesteru ve
státě New York.*

*Dr. Bennett je předsedou správní rady
Nadace MDS Foundation.*

Vydala nadace Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.
Šesté vydání, ©2009.



OBSAH

Co je to MDS?	4
Vliv na červené krvinky	4
Vliv na bílé krvinky	5
Vliv na krevní destičky	5
Co MDS způsobuje?	6
Jaké jsou příznaky MDS?	6
Nízký počet červenýchrvinek (anémie)	6
Nízký počet bílýchrvinek (neutropenie)	7
Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)	7
Jaké testy se používají k diagnostice MDS?	7
Krevní testy	7
Vyšetření kostní dřeně	8
Rizika vyšetření kostní dřeně	8
Postupy využívané při vyšetření kostní dřeně	9
Jak závažné je mé onemocnění?	10
Francouzsko–americko–britská (FAB) klasifikace	10
Klasifikace světové zdravotnické organizace (WHO)	11
Mezinárodní skórovací systém (IPSS)	12
Jak se MDS léčí?	14
Cíle léčby	15
Možnosti léčby MDS	15
Podpůrná léčba	15
Transfuze červenýchrvinek	15
Indukční chemoterapie	16
Léky vážící železo (cheláty)	16
Desferal® (deferaxamin)	17
Exjade® (deferasirox)	17
Ferriprox® (deferipron)	18

Léčba antibiotiky	18
Transfuze krevních destiček	18
Pyridoxin (Vitamin B ₆)	18
Růstové faktory krvetvorby	19
Erythropoietin neboli EPO (Epogen [®] , Procrit [®]) a darbepoietin (Aranesp [®])	19
Filgrastim (Neupogen [®]) a sargramostim (Leukine [®])	20
Oprelvekin (Neumega [®])	20
Romiplostim (Nplate™)	20
Eltrombopag (Promacta [®])	21
Léčby MDS schválené agenturou FDA	21
Vidaza [®] (azacytidin)	21
Revlimid [®] (lenalidomid)	22
Dacogen [®] (decitabin)	22
Transplantace krvetvorných kmenových buněk či kostní dřeň	23
Existují jiné léčebné přístupy?	25
Léčba vitamíny	25
Experimentální terapie	25
Souhrn	26
Další zdroje informací	27

CO JE TO MDS?

MDS, neboli myelodysplastický syndrom, je skupina onemocnění kostní dřeně, při němž kostní dřeň neprodukuje dostatek zdravých krvinek. V odborných kruzích se MDS proto říká selhání kostní dřeně. MDS je hlavně onemocněním starších lidí (většina pacientů je starší 70 let), může však postihnout i mladší nemocné.

Pro lepší pochopení povahy MDS podáme na úvod některé základních informací o kostní dřeni a krvi. Kostní dřeň funguje jako továrna, která vyrábí tři druhy krevních buněk: červené a bílé krvinky a krevní destičky. Zdravá kostní dřeň produkuje nezralé krvinky, zvané kmenové buňky, progenitorové buňky, nebo také blasty, které se za normálních podmínek vyvíjejí ve zralé, plně funkční červené a bílé krvinky a krevní destičky. U nemocných s MDS tyto kmenové buňky nedozrají a akumulují se v kostní dřeni popř. mohou mít zkrácenou životnost. Mohou také odumřít v kostní dřeni ještě před uvolněním do oběhu, takže ve dřeni je mnoho blastů a v krevním oběhu je málo normálních, zralých krvinek. Nízké počty krvinek, nazývané cytopenie, jsou nejnápadnější známkou MDS a jsou příčinou některých z příznaků, kterými pacienti s MDS trpí—infekce, anémie, spontánní krvácení, či snadný vznik modřin. Cytopenie má několik hlavních typů—anémie, neutropenie a trombocytopenie, které jsou diskutovány dále.

Kromě nadměrného množství blastů ve dřeni a nedostatku krvinek v oběhu je tu další problém—zralé krvinky v krevním oběhu nemohou náležitě pracovat vzhledem ke své deformaci (dysplazii). Dysplazie znamená, že buňka má abnormální tvar a vzhled, neboli morfologii. Předpona myelo- pochází z řečtiny a znamená dřeň; myelodysplazie tedy znamená abnormální tvar a vzhled zralých krvinek, které se nacházejí v kostní dřeni. Slovo syndrom pochází rovněž z řečtiny a znamená řadu symptomů, které se vyskytují společně.

Neschopnost kostní dřeně vytvářet zralé a zdravé buňky nastává postupně, a proto MDS nemusí končit smrtí. Někteří pacienti však podlehnou přímým následkům onemocnění: Snížené počty červených krvinek popř. destiček mohou být doprovázeny ztrátou schopnosti bránit se infekcím a zastavovat krvácení. Kromě toho se u zhruba 30% pacientů nemoc rozvine do akutní myeloidní leukémie (AML).

VLIV NA ČERVENÉ KRVINKY

Za normálních okolností produkuje kostní dřeň červené krvinky, které po dozrání přenášejí kyslík do tkání těla. Tyto zdravé červené krvinky obsahují bílkovinu zvanou hemoglobin. Procento červených krvinek z celkového objemu krve se nazývá hematokrit. U zdravých žen hematokrit činí 36–46%, u zdravých mužů 40–52%. Pokud hematokrit poklesne pod normální rozsah, je červených krvinek nedostatek a následně i málo hemoglobinu na to, aby byl kyslík účinně dodáván do všech tkání těla. Tento stav, kdy je málo červených krvinek, hemoglobinu a kyslíku, je nazýván anémie, a ta může být relativně lehká (hematokrit

30%–35%), střední (25%–30%) či těžká (méně než 25%). Anémie může být také způsobena neefektivním transportem kyslíku dysplastickými (dospělými ale poškozenými) červenými krvinkami.



Zdravé dospělé červené krvinky



Abnormální („dysplastické“) červené krvinky

VLIV NA BÍLÉ KRVINKY

Kromě červených krvinek kostní dřeň také produkuje bílé krvinky, které jsou pilířem imunitního systému a chrání nás před infekcemi. Kostní dřeň normálně vytváří 4 000 až 10 000 bílých krvinek na mikrolitr krve. U Afroameričanů je tento rozsah nižší, totiž 3200 až 9000 bílých krvinek na mikrolitr. Bílých krvinek je několik typů, například neutrofilů (také známé jako granulocyty), které hlavně bojují proti bakteriálním infekcím, a lymfocytů, které bojují hlavně s virovými infekcemi.

U většiny pacientů s MDS se objeví neutropenie, tedy nízký počet neutrofilních segmentů. Pacienti s MDS trpící neutropenií obvykle mají málo neutrofilů. Neutropenie zvyšuje riziko bakteriálních infekcí, například zápalu plic a infekcí močového ústrojí.

Opakovanými infekcemi však trpí i někteří pacienti s MDS, u nichž se neutropenie neobjevila. Může se jednat spíše o poruchu kvality buňky než o jejich snížené množství. Přestože mají normální počet bílých krvinek, tyto nejsou schopny normální funkce běžné u zdravých osob. Vědci zkoumají, jakou roli v rozvoji MDS hraje „chyba v imunitním systému“.

VLIV NA KREVŇÍ DESTIČKY

Krevní destičky, které jsou nezbytně nutné pro krevní srážlivost a zástavu krvácení, jsou také vytvářeny v kostní dřeni. Zdravá kostní dřeň normálně vyprodukuje 150 000 až 450 000 krevních destiček na mikrolitr krve; většina pacientů s MDS má však málo destiček, čili trombocytopenii. U pacientů s trombocytopenií odřeniny a malá poranění často krvácejí déle. Těžká trombocytopenie, která je méně častá, je definována jako počet destiček pod 20 000 v mikrolitru krve, a bývají při ní časté problémy s krvácením.

CO MDS ZPŮSOBUJE?

Přesné příčiny MDS jsou až na několik výjimek neznámé. Zdá se, že někteří lidé se se sklonem k MDS už narodí. Tento sklon se pak může změnit v nemoc, pokud jej aktivuje nějaký faktor zvenčí. Pokud tento faktor nelze určit, onemocnění se říká „primární MDS“.

Známými spouštěči MDS jsou ozařování a chemoterapie při léčbě nádorů. Pacienti, kteří užívají chemoterapeutické léky či absolvují ozařování v rámci léčby nádorů, jsou MDS ohroženi až 10 let po léčbě. MDS, který se vyvine po chemoterapii je takzvaný „sekundární MDS“—a je obvykle spojen s opakovanými (chorobnými) změnami chromozomů v buňkách kostní dřeně. Tento typ MDS se často rychle rozvíjí v AML (akutní myeloidní leukemii).

MDS může také vyvolat styk s některými chemickými látkami z okolí či v průmyslu, například benzenem. Vzhledem k tomu, že použití benzenu je nyní přísně regulováno, není bohužel jasné, které další chemické látky to mohou být, některé profese jsou však označovány za rizikové vzhledem k MDS či AML (např. natěrač, horník, balzamovač). Potraviny či zemědělské výrobky, které by způsobovaly MDS, nejsou známy. Alkohol při denní konzumaci může snižovat množství červených krvinek a destiček, nezpůsobuje však MDS. U tabáku nejsou k posouzení rizika dostatečné údaje. Je však známo, že riziko vývinu AML je u kuřáků 1,6x vyšší.

Pacienti a jejich rodiny se často obávají, že je MDS nakažlivý. Nejsou žádné důkazy, že by MDS způsoboval nějaký virus; takže své blízké nenakazíte. Členové rodiny tedy nejsou ohroženi a nemusí chodit na pravidelné krevní kontroly. Výskyt MDS u členů rodiny, včetně sourozenců, je velmi vzácný.

JAKÉ JSOU PŘÍZNAKY MDS?

Mnoho pacientů v rané fázi MDS je zcela bez příznaků. Rutinní krevní test může zjistit snížený počet červených krvinek, čili nízký hematokrit, někdy doprovázený poklesem bílých krvinek popř. destiček. Někdy mohou klesnout i počty bílých krvinek a destiček, zatímco hematokrit zůstane normální. V časných fázích onemocnění tyto hodnoty nejsou obvykle tak nízké, aby vyvolávaly příznaky. U některých pacientů, zvláště při značném poklesu bílých krvinek, se však zřetelné problémy projeví. Tyto příznaky, popsané dále, závisí na tom, kterých krvinek je málo a také na závažnosti poklesu jejich počtu.

NÍZKÝ POČET ČERVENÝCH KRVINEK (ANÉMIE)

Při první diagnóze MDS je většina pacientů anemická. Anémie je charakterizována soustavně nízkou hladinou hemakritu (měřítko množství červených krvinek v těle) nebo soustavně nízkou hladinou hemoglobinu (krevní bílkovina, která nese kyslík k tkáním). Pacienti s anémií obecně trpí únavou, často se cítí unaveni a nemají žádnou

energii. Anémie může být různě závažná. Při lehké anémii se pacient může cítit dobře či být jen mírně unaven. Při středně závažné anémii téměř všichni pacienti trpí určitou únavou, a někdy též dušností, bušením srdce a bledostí kůže. U těžké anémie jsou téměř všichni pacienti bledí a trpí silnou únavou a dušností. A protože těžká anémie způsobuje sníženou dodávku kyslíku buňkám srdečního svalu, starší pacienti si mohou stěžovat na problémy se srdcem, například na bolest na prsou. Ačkoli chronická anémie jen zřídka přímo ohrožuje život pacienta, může drasticky snížit pacientovu kvalitu života.

NÍZKÝ POČET BÍLÝCH KRVINEK (NEUTROPENIE)

Snížený počet bílých krvinek snižuje odolnost těla vůči bakteriálním infekcím. Pacienti s neutropenií mohou být vnímaví k infekcím kůže, dutin (mezi příznaky zde patří ucpaný nos), plic (projevuje se dušností), či močového ústrojí (bolestivé a časté močení). Tyto infekce může doprovázet horečka.

NÍZKÝ POČET DESTIČEK (TROMBOCYTOPENIE)

Pacienti s trombocytopenií mají zvýšený sklon k modřinám a krvácení dokonce i z menších odřenin a škrábanců. Modřiny mohou být velké, třeba i jako dlaň. Běžné je krvácení z nosu a pacient často trpí krvácením dásní, zvláště po zubním zákroku. Před zubním zákrokem se poraďte se svým hematologem–může vám předepsat preventivně antibiotika. To proto, že infekce a krvácení znamenají pro většinu pacientů s MDS riziko.

JAKÉ TESTY SE POUŽÍVAJÍ K DIAGNOSTICE MDS?

KREVNÍ TESTY

Prvním krokem při zjišťování, zda nemáte MDS, je test krve ze vzorku, který se odebírá z pažní žíly. Laboratoř zjistí počet krevních buněk (červené krvinky, bílé krvinky včetně jednotlivých druhů bílých krvinek a krevní destičky), tvar a velikost červených i bílých krvinek, obsah železa v krvi (hladinu ferritinu v séru), a koncentraci hormonu erythropoietinu (EPO) v krevním séru. EPO je bílkovina, kterou vytvářejí ledviny v odpověď na nedostatek kyslíku v tělních tkáních. Povzbuzuje produkci červených krvinek v kostní dřeni.

Pokud krevní test ukazuje, že jsou červené krvinky zdeformované (dysplastické), pacient může mít také nedostatek vitamínu B₁₂ či kyseliny listové. U MDS a AML pak má nedostatek vitamínu za následek dysplazii (deformaci) červených krvinek, takže potom hůře přenášejí kyslík do tkání. Aby bylo možno vyloučit, že je příčinou anémie nedostatek vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, měří se také hladina těchto vitamínů v krvi.

VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ

Pokud krevní testy signalizují, že je pacient anemický (bez ohledu na počty bílých krvinek a destiček), může být vhodné vyšetření kostní dřeně. Vyšetření kostní dřeně může zjistit abnormality buněk v kostní dřeni (například dysplastické buňky) a rovněž eventuální chromozomální abnormality, kdy může chromozom chybět či přebývat. Tyto testy poskytují další informace, které mohou napomoci ke zjištění diagnózy. Toto vyšetření znamená aspiraci jejího vzorku, popřípadě biopsii, kdy je odebrán vzorek kosti. Aspirace a biopsie se obvykle provádí současně. Patolog či jiný lékař potom na mikroskopu přezkoumá buňky odsáté kostní dřeni a vzorky z biopsie. Vzhledem k tomu, že DNA obsahuje instrukce pro tvorbu bílkovin a jiných kritických biomolekul potřebných pro řádné fungování buňky, může mít chybění nebo poškození chromozomů závažné důsledky.

V kostní dřeni je zkoumáno procento blastů (nezralých buněk) a dysplastických krvinek, obsah železa v červených krvinkách, a chorobné změny chromozomů, například chybějící či nadpočetné chromozomy v krevních buňkách. Jakékoli odchylky buněk od normálu jsou popsány v hematologické zprávě a eventuální chromozomální odchylky jsou popsány v cytogenetické zprávě. Pravidelná vyšetření kostní dřeně jsou častým způsobem posouzení, jak se MDS vyvíjí.



Zdravá kostní dřeň



Abnormální kostní dřeň s dysplastickými krvinkami a abnormálními chromozomy

Rizika vyšetření kostní dřeně

Podobně, jako jiná lékařská vyšetření, má vyšetření kostní dřeně určitá rizika: infekce, modřina a krvácení a nepříjemné pocity. Při každém zabodnutí jehly přes kůži existuje možnost infekce. Ta je však vysoce nepravděpodobná, pokud je zákrok prováděn sterilním způsobem a sterilní podmínky jsou zachovávány během celé procedury.

Po vyšetření se u některých pacientů vytvoří větší modřina (hematom) pod kůží, zvláště při nedostatku destiček. Pokud jejich počet poklesne pod 50 000 na mikrolitr, je nutno místo vpichu několik minut tisknout.

Pacienti, které čeká vyšetření kostní dřeně, se často obávají nepříjemných pocitů. Tyto obavy lze rozptýlit vědomím, že vyšetření kostní dřeně je podobné vytrhnutí zubu po znecitlivění. V obou případech se jedná o odebrání kousku kosti. Pokud je však procedura náležitě provedena, nebude bolest výrazně větší než píchnutí jehly do kůže.

Někteří pacienti požadují celkovou narkózu. I ta má však svá rizika, a není při tomto vyšetření nutná. Pokud se pacient dále obává, že místní umrtvení nebude stačit, může se podat dodatečný lék.

Postupy využívané při vyšetření kostní dřeně

Vyšetření kostní dřeně lze provést na ambulanci a obvykle trvá asi dvacet minut. Pacient dostane mírný uklidňující nebo uspávací lék. Položí se na vyšetřovací lehátko, buď na břicho, nebo na bok—co je pro něj pohodlnější. Lékař pohmatem zjistí kostní výčnělek na pravé či levé kyčli, známý jako hřeben kyčelní kosti. Z tohoto místa se odebírá vzorek k vyšetření kostní dřeně u pacientů s MDS—nikoli z páteře. Lékař potře kůži tampónem namočeným v jódu a danou oblast zakryje sterilní rouškou, aby nedošlo k bakteriální infekci.



Průřez kyčlí

Malou jehlou (menší, než jaká se používá k odběru krve z paže) pomalu vstříkne látku zajišťující místní umrtvení. Pacient může pocítit mírné pálení, ale daná oblast rychle znecitliví. Potom lékař píchně o trochu delší a větší jehlou anestetikum do kosti samotné. Pacienti často pocítí krátké zabolení. Jakmile se však jehla dostane do styku s kostí, pacient obvykle cítí jen mírný tlak, jako by někdo palcem tiskl na kůži. Lékař vyčká asi pět minut, či dokud nebude okolí kosti (okostice) dobře znecitlivěná. Pokud pacient i nadále něco cítí, lékař vyčká o trochu déle či vstříkne dodatečné anestetikum. Poté lékař pokračuje třetí, větší jehlou, kterou zasune do kostní dřeně. Ve dřeně nejsou nervy, takže by tato fáze neměla bolet. Lékař požádá pacienta, aby se několikrát pomalu a zhluboka nadechl, a pak připojí ke konci jehly stříkačku a rychle odsaje tekutou část dřeně (celkem o objemu asi polévkové lžíce). Pacient obvykle v této fázi cítí cosi jako šok, je to však jen na zlomek vteřiny. Často se provádí ještě jedno odsátí, aby bylo dost dřeně k hodnocení procenta blastů i cytogenetické testy. A konečně lékař použije čtvrtou, větší jehlu k získání malého kousku kosti (několik milimetrů v průměru) na biopsii. Při proniknutí jehly do kosti, pacient obvykle cítí jen tupý tlak. Když lékař uvolní kost a vytáhne ji, pacient cítí škusnutí. Po dokončení vyšetření kostní dřeně není potřeba stehy, protože proříznutí kůže pro účely této procedury je obvykle malé, a stačí přiložit obyčejný obvaz. U některých pacientů může vzniknout modřina nebo otok pod kůží, a to zejména u pacientů

s nízkým počtem krevních destiček. Pacient může pociťovat menší bolest nebo nepříjemný pocit na místě provedeného odběru dva až tři dny po vyšetření kostní dřeně. Z bezpečnostních důvodů by jej měl domů doprovázet přítel, člen rodiny, či ošetřovatel. Pacient by neměl sám řídit motorové vozidlo.

JAK ZÁVAŽNÉ JE MÉ ONEMOCNĚNÍ?

Průběh tohoto onemocnění se může výrazně lišit u jednotlivých pacientů; proto byl vyvinut klasifikační systém, který umožní porovnání a uskupuje MDS do jednotlivých „podskupin“. Nejnovější klasifikační systém Světové zdravotnické organizace (WHO) rozeznává šest typů MDS, a byl stanoven na základě nálezů získaných od velké skupiny pacientů z celého světa a výsledků hlubšího poznání procesů uplatňujících se v rozvoji MDS. Dříve oblíbený systém se jmenuje Francouzsko-americko-britská klasifikace (FAB). Někteří hematologové jej stále používají.

Další, tzv. mezinárodní skórovací systém (IPSS), posuzuje onemocnění podle agresivity nemoci a prognózy pacienta. Tento systém je v současné době v procesu aktualizace tak, aby zvýšil přesnost při volbě typu léčby pro pacienty trpící MDS.

FRANCOUZSKO-AMERICKO-BRITSKÁ KLASIFIKACE

Tato klasifikace (FAB) byla vyvinuta po roce 1980 skupinou lékařů se zkušenostmi s MDS z Francie, USA a Velké Británie. Centrálním kritériem bylo procento blastických buněk v kostní dřeni, přičemž ve zdravé kostní dřeni jich je méně než 2%. Klasifikace FAB rozlišuje pět typů MDS:

- refrakterní anémie (RA)
- refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)
- refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB)
- refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci (RAEB-T)
- chronická myelomonocytární leukémie (CMML)

KLASIFIKACE SVĚTOVÉ ZDRAVOTNICKÉ ORGANIZACE (WHO)

Klasifikace WHO si zachovala některé z prvků klasifikace FAB a přidala další kategorii. Hlavní vlastnosti typů MDS podle klasifikace WHO jsou uvedeny v tabulce.

RA/RARS: Refrakterní anémie (RA) a refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS). Pacienti v této kategorii mají anémii, která nereaguje (tedy je refrakterní), na léčbu železem či vitaminy. Anémie může být doprovázena lehkou až střední trombocytopenií a neutropenií. Sideroblasty jsou červené krvinky obsahující granula železa; prstenčité nebo-li věnečkové sideroblasty jsou abnormální

sideroblasty s granuly železa rozloženými v okolí jádra. Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty či bez nich (RA/RARS) je nejméně škodlivý typ podle klasifikace WHO. Pacienti s MDS typu RARS/RA mají onemocnění omezeno jen na červené krvinky (erytrocyty). Dysplazie je u tohoto typu jen v minimální.

Klasifikace MDS dle WHO	
Typ MDS	Popis
Refrakterní anémie (RA)	
• Bez prstenčitých sideroblastů (RA)	Dysplazie minimálně v jednom typu krvinek (červené) a <5% blastů v kostní dřeni
• S prstenčitými sideroblasty (RARS)	Stejná plus přítomnost >15% prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni
Refrakterní anémie s minimální dysplazií (RCMD)	
• Bez prstenčitých sideroblastů (RCMD)	Dysplazie (>10%) u 2 či 3 typů krvinek a <5% blastů a <15% prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni.
• S prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)	
RA s přebytkem blastů (RAEB)	
• RAEB-1	Přítomnost 5-9% blastů v kostní dřeni
• RAEB-2	Přítomnost 10-19% blastů v kostní dřeni
Syndrom 5q-	Pacienti bez abnormalit chromozomů s výjimkou delece dlouhého raménka chromozomu 5
Neklasifikovaný MDS	Pacienti s cytopenií jednoho typu krvinek (s výjimkou anémie, tj. patří sem neutropenie či trombocytopenie) a s neobvyklými příznaky (např. fibróza dřene)

Refrakterní cytopenie s dysplazií ve více řadách (RCMD). Sem patří pacienti s refrakterními cytopeniemi (trvale nízké počty jakýchkoli krevních buněk; např. refrakterní neutropenie či refrakterní trombocytopenie) a s minimální dysplazií u více typů krevních buněk. Dále je přítomno méně než 5% blastů či méně než 15% prstenčitých sideroblastů. Pokud mají pacienti s RCMD přes 15% prstenčitých sideroblastů, diagnóza je RCMD-RS.

Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB). Tato kategorie je rozdělena na dvě dílčí, které se liší počtem blastů v kostní dřeni. Pacient s RAEB-1 mají 5-9% blastů a pacienti s RAEB-2 pak 10-19% blastů.

Syndrom 5q- (minus). Syndrom 5q-, teď považovaný za samostatný typ MDS, byl poprvé popsán před více než 30 lety. Jeho název je odvozen od chromozomu číslo 5, konkrétně od abnormality (delece) jeho dlouhého raménka (q). Tato delece může být jedinou chromozomální abnormalitou u pacientů s MDS typu 5q-. Pacienti s MDS, kteří mají delece dlouhého raménka chromozomu 5 a k tomu jiné chromozomální abnormality, netrpí syndromem 5q-. Pacienti s tímto syndromem mají refrakterní anémii, při níž je nutná podpůrná péče. Tento syndrom se obvykle vyskytuje u starších žen středního věku, obecně do 65 let věku, s lehkým až středním stupněm anémie a nízkým počtem bílých krvinek (leukopenie), a často s normální až zvýšenou hodnotou destiček. Nemocní se syndromem 5q- většinou přežívají více než 5 let od data diagnózy.

Neklasifikovaný MDS. Tato kategorie se neobjevuje u více než 1 až 2% všech případů MDS. Byla vytvořena pro několik málo pacientů s cytopeniemi jednoho typu krvinek (např. trombocytopenie či neutropenie) a neobvyklými příznaky (např. fibróza v kostní dřeni).

MEZINÁRODNÍ SKÓROVACÍ SYSTÉM (IPSS)

Jedná se o systém určený k hodnocení závažnosti MDS. Pro posouzení stavu pacienta (tj. nálezů z klinického vyšetření a laboratorních testů) je závažnost onemocnění „obodována“ podle ohrožení pacienta, tj. předpokládané délky života, a pravděpodobnosti, že se bude nemoc rozvíjet či se změní v AML. Skóre (počet bodů) IPSS závisí na procentu blastů v kostní dřeni, cytogenetickém nálezů (chromozomální abnormality) krvinek v kostní dřeni a na počtu krevních buněk. Celkové skóre je dáno součtem jednotlivých bodů za procento blastů a za nálezy z cytogenetiky a krevních testů, a slouží k posouzení klinické situace pacienta.

Skóre IPSS se stanoví součtem skóre procent jednotlivých blastů a za cytogenetické nálezy a nálezy krevního obrazu. Toto souhrnné skóre IPSS se využívá k vyhodnocení klinického stavu pacienta trpícího MDS. Skóre IPSS udává, do které z následujících rizikových skupin pacient patří:

- Nízce riziková skupina: Skóre IPSS je 0.
- Středně riziková skupina 1: Skóre IPSS leží mezi 0,5 až 1,0.
- Středně riziková skupina 2: Skóre IPSS leží mezi 1,5 až 2,0.
- Vysoce riziková skupina: Skóre IPSS je větší než 2,0.

Stanovení skóre IPSS

Skóre IPSS: Součet jednotlivých počtů bodů za blasty, cytogenetický nález, a výsledky krevních testů

Blasty v kostní dřeni	Skóre
5% či méně	0,0
5-10%	0,5
11-20%	1,5
21-30%*	2,0
Cytogenetický nález†	
Příznivý	0,0
Střední	0,5
Nepříznivý	1,0
Nálezy z krevního obrazu‡	
0 či 1 nález	0,0
2 či 3 nálezy	0,5

* Pacienti, jejichž dřeň obsahuje více než 30% blastů trpí akutní myeloidní leukémií (AML).

† Příznivý" Cytogenetický nález obsahuje: sadu 23 párů chromozomů či sadu s pouze částečnou ztrátou dlouhého raménka chromozomů 5 či 20, či ztrátu chromozomu.

„Střední“: Cytogenetický nález obsahuje jiné než „Dobrý“ či „Špatný“.

Nepříznivý“: Cytogenetický nález obsahuje: ztrátu jednoho z dvou chromozomů 7 („monozomie 7“), přidání třetího chromozomu 8 (trizomie 8) či tři či více abnormit celkem.

‡ Nálezy z krevního obrazu jsou definovány takto: Neutrofily <1800 na mikrolitr ($1,8 \times 10^9/l$); Hematokrit <36% (červených krvinek z celkového objemu krve) nebo hemoglobin méně než 100 g na litr; Krevní destičky <100 000 na mikrolitr ($100 \times 10^9/l$).

Lékař přezkoumá údaje z krevních testů a vyšetření kostní dřene a poté provede klasifikaci ke zjištění závažnosti onemocnění a prognózy pacienta. (Vaše osobní údaje si můžete zaznamenat do tabulky „Výsledky testu a závažnost onemocnění“.) Lékař pak doporučí léčebný program podle toho, jak velkou úlevu od kterých příznaků lze zajistit, omezit abnormity v krvi a minimalizovat riziko progresu AML.

Výsledky testu a závažnost onemocnění		
Parametr (jednotky)	Normální výsledek	Můj výsledek
Hematokrit (% červených krvinek v krvi)	36-52%	_____
Počet bílých krvinek (buněk/ μ l krve)	3 200-10 000	_____
Počet krevních destiček (destiček/ μ l krve)	150 000-450 000	_____
Koncentrace erythropoietinu v krevním séru (IU/l)	10-20	_____
Četnost blastů (% buněk kostní dřeně)	< 2%	_____
C Cytogenetický nález (Příznivý, střední, nepříznivý)	46 XX ženy, 46 XY muži	_____
Klasifikace WHO	Neuplatňuje se.	_____
Klasifikace FAB	Neuplatňuje se.	_____
Klasifikace IPSS	Neuplatňuje se.	_____
Nedostatek vitamin B ₁₂ popř. kyseliny listové (Ne, Ano)	No	_____

JAK SE MDS LÉČÍ?

Pro pacienty trpící MDS je k dispozici více typů léčby, avšak ne každá léčba se hodí pro každého nemocného. Léčba MDS závisí na příznacích pacienta, stádiu onemocnění, rizikové kategorii, věku, jiných problémech a dostupnosti vhodného dárce kostní dřeně (pokud možno příbuzného), který je předpokladem pro transplantaci krvetvorných kmenových buněk či dřeně.

MDS se léčí následujícími metodami, které lze použít samostatně či v kombinaci:

- podpůrná péče prostřednictvím (1) transfuze červených krvinek či destiček (zmírňování příznaků anémie) a terapie cheláty železa k odstranění nadbytku železa, (2) transfuze krevních destiček proti trombocytopenii, a konečně (3) antibiotik k potlačení trvajících nebo recidivních infekcí
- terapie novými léky proti chorobě MDS, které jsou zacíleny na jeden nebo více biologických faktorů způsobujících vznik myelodysplasie.

CÍLE LÉČBY

U většiny pacientů trpících MDS patří mezi cíle léčby zlepšení anémie, potlačení trvalých nebo recidivujících infekcí, omezení nadměrné tvorby modřin a krvácení, zlepšení kvality života a prodloužení života.

Vzhledem k tomu, že většina pacientů s MDS trpí příznaky anémie, představuje úleva od sužující únavy a letargie důležitý cíl léčby. K fyzickým příznakům doprovázejícím anémii se obvykle přidružují psychologické potíže. U pacientů, kteří jsou příliš unavení k tomu, aby se mohli věnovat normálním denním činnostem nebo dokonce k tomu, aby vstali z postele, se po určité době pravděpodobně vyvine deprese.

Anémii lze léčit transfuzemi červených krvinek a anemičtí pacienti trpící MDS, kteří vyžadují opakované transfuze červených krvinek, se označují jako pacienti závislí na transfuzi. Opakovaná transfuze mají zřejmý negativní dopad na kvalitu života pacienta—opakované návštěvy lékaře nebo klinické pobyty—a opakované transfuze mohou také mít negativní vliv na vývoj choroby a délku přežití pacienta. Proto i odstranění závislosti na transfuzi patří k důležitým cílům léčby. V současné době je k dispozici několik nových léčeb, které omezují nebo odstraňují tuto potřebu transfuze u pacientů trpících chorobou MDS se symptomatickou anémií. Terapie pomocí růstových hormonů a léků jako například azacitidin (Vidaza®), decitabin (Dacogen®) a lenalidomid (Revlimid®), vedla k odstranění závislosti na transfuzi u mnoha pacientů s MDS.

MOŽNOSTI LÉČBY MDS

Podpůrná léčba

Ke standardní léčbě nemocných MDS patří zejména podpůrná léčba, která zahrnuje transfuze červených krvinek k potlačení anémie, terapii antibiotiky k vyléčení infekce a transfuze krevních destiček k úpravě trombocytopenie.

Podpůrná terapie s pravidelnými transfuzemi může být u nemocných s anémií vysoce přínosná. Tento typ terapie má však i několik úskalí—červené krvinky přenášejí železo a pacient tak po opakovaných transfúzích může mít zvýšené hladiny železa v krvi a jiných tkáních. Předávkování železem je potenciálně nebezpečný stav, protože lidské tělo nedokáže vyloučit nadbytečné železo a železo se pak akumuluje v některých orgánech (například v játrech a srdci). Naštěstí jej lze léčit látkami vážícími železo (cheláty, viz níže). Se žádostí o další informace se obraťte na nadaci Myelodysplastic Syndromes Foundation.

Jiným problémem transfúzí je riziko zadržování přílišného objemu tekutin, což může způsobit či zhoršovat dušnost. Naštěstí lze i tento problém obvykle řešit intravenózním podáváním diuretik jako například furosemid.

Dalším zdrojem obav je přenos virů v transfuzi. U darované krve se však provádějí testy, které zajišťují její bezpečnost, jak je to jen možné. Riziko přenosu virů, například HIV, virové hepatitidy B a C, je velmi nízké.

Podpůrná terapie pravidelných transfúzí má navzdory obavám a rizikům prokazatelně pozitivní vliv na kvalitu života u nemocných se symptomatickou anémií. V USA mohou pacienti dostávající pravidelné krevní transfuze kvůli anémii využít bezplatný podpůrný program zvaný REACH, připravený výrobcem železo vážícího léku Exjade (viz níže). V České republice jsou krevní transfuze hrazeny zdravotními pojišťovnami.

Indukční chemoterapie

Pacienti z vysoce rizikové skupiny dle IPSS či skupiny s rizikem Střední 2 mají vyšší pravděpodobnost, že se jejich MDS rozvine do AML. Z tohoto důvodu může lékař doporučit intenzivní, vysokodávkovanou, neboli „indukční“ chemoterapii, která vyhubí myelodysplastické buňky. Intenzivní chemoterapie k léčbě MDS znamená cytotoxickou kombinaci léků (k zabíjení nemocných buněk) podobně jako při léčbě AML. Kromě pacientů ze skupiny s rizikem „vysokým“ či „středním 2“ může být chemoterapie za určitých okolností vhodná i pro pacienty s rizikem „nízkým“ a „středním 1“, pokud jeví známky progresu choroby, je jim 60 let a méně a jsou v dobrém fyzickém stavu.

Chemoterapie má významné nežádoucí účinky. Mezi běžně známé patří ztráta vlasů, vznik slizničních defektů v ústech, nevolnost, zvracení a průjem. Chemoterapie však nepříznivě ovlivňuje nejen myelodysplastické buňky, ale i zdravé. Pacient zůstane kvůli ztrátě normálních krvinek hospitalizován po několik týdnů po chemoterapii a dostává transfuze červených krvinek a krevních destiček, a také antibiotika proti infekcím. Pokud indukční chemoterapie přiměřeně potlačí myelodysplastické buňky, organismus si vytvoří relativně normální krvinky do několika týdnů. Jak normální buňky rostou, četnost transfuze klesá a s ní se snižuje i riziko infekce. V současné době se studuje celá řada chemoterapeutických přípravků v různých kombinacích a dávkách z hlediska schopnosti léčit MDS a případných vedlejších účinků této léčby. Výzkumní a kliničtí pracovníci úsilovně hledají účinné přípravky s minimálními vedlejšími účinky.

Bohužel je pravděpodobnost ústupu MDS pomocí indukční chemoterapie jen asi 30%. Dokonce i když je terapie úspěšná, onemocnění se často do dvanácti měsíců vrátí. Agresivní chemoterapie je proto bez další následné léčby podávána jen menšině pacientů s MDS.

Léky vážící železo (cheláty)

Pacienti závislí na transfúzích a vyžadující pravidelné krevní transfuzi kvůli anémii mohou trpět nadměrným množstvím železa. Železo odstraňují z těla tzv. cheláty, tedy léky, které jej váží. V současnosti, jsou dva takové léky schváleny FDA a lze je v USA použít k léčbě nadbytku železa po transfúzích—deferoxamin (Desferal) a deferasirox (Exjade). Další chelátor železa, deferipron Ferriprox, je povolen k použití v Evropě a jiných zemích (ne však USA) u nemocných s nadbytkem železa, kteří nemohou užívat Desferal, protože ho nesnášejí nebo u nich není účinný.

Bylo prokázáno, že terapie pomocí chelátorů železa zlepšuje celkovou naději na prodloužení života nemocných MDS, kteří jsou závislí na transfuzích. V USA doporučují směrnice organizace National Comprehensive Cancer Network (NCCN), aby pacienti, kteří dostanou více než 20 až 30 jednotek červených krvinek, byli podrobeni terapii chelátory železa a směrnice Chelation Therapy vydané nadací MDS Foundation doporučují, aby nemocní MDS s hladinou ferritinu séra vyšší než 1000 nanogramů na mililitr (ng/ml), nebo ti, kteří obdrželi více než 20 transfuzních jednotek červených krvinek, byli podrobeni terapii chelátory železa a pravidelně sledováni, a to zejména ti z nich, kteří trpí touto chorobou ve stádiu s nízkým rizikem. Podobná doporučení nalézáme v evropských směrnicích pro léčbu MDS.

Desferal® (deferroxamine)

Deferoxamin může významně zpoždovat toxické účinky železa při jeho hromadění. Terapie Desferalem brání selhání orgánů u pacientů s MDS dostávajících pravidelné krevní transfuze, a prodlužuje život nemocných. Desferal je podáván v kombinaci s transfuzemi, a to injekčně, obvykle 3–7x týdně. Někteří pacienti dostávají podkožní injekce Desferalu dvakrát denně. Jiní dostávají pomalé intravenózní infuze pomocí přenosné pumpy na baterie, po dobu asi 8 hodin, často přes noc. (Viz obrázek). Desferal lze také podávat injekčně do svalu (intramuskulární podání, které je méně účinné).



Pumpa na kontinuální infuzi přípravku Desferal® (Deferoxamine)

Terapie přebytku železe pomocí chelátorů			
	Chelátor železa		
Vlastnost	Desferal	Exjade	Ferriprox
Způsob podávání	Intramuskulárně (IM) Subkutánně (SC)	Orálně	Orálně
Celková denní dávka (mg/kg)	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
Dávkování	8–12 h, 5–7 dnů v týdnu (SC)	Jednou denně	Třikrát denně

Exjade® (deferasirox)

Deferasirox, známý dříve jako ICL670, je jediným komerčně prodávaným chelátorem železa k perorálnímu podávání v tabletách v USA. Exjade byl schválen FDA i evropskou agenturou kontrolující výrobu a podávání léků (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products—

EMEA). Exjade se užívá perorálně, jednou denně. Nejedná se však o prášek. Tablety se rozpustí ve vodě, pomerančovém či jablečném džusu a vypijí se. Lék je podáván v úvodní dávce 20 mg/kg váhy těla denně. II. fáze klinické studie prokázala, že po jednoroční terapii deferasirox významně snižuje přebytek železa v pacientech ve skupině MDS s nízkým nebo středním rizikem. Tato pokračující studie také vyhodnotí účinek deferasirox na přežití pacienta. Provádějí se i jiné klinické studie ověřující dlouhodobou bezpečnost podávání deferasiroxu a účinek úprav dávkování na hladinu sérového železa. Výrobce Exjade, firma Novartis, vyvinula program pro pacienty zvaný EPASS, v jehož rámci zajišťuje předepisování a dodávání léku, osvětu a pomoc s úhradou.

Ferriprox® (deferipron)

Deferipron je orálně podávaný chelátor železa, který se používá v Evropě a jiných zemích kromě USA u pacientů s přebytkem železa, kteří nemohou užívat deferoxamin, protože jej nesnášejí nebo nemá na ně potřebný účinek. Klinické studie a klinická praxe prokázaly, že deferipron účinně odbourává železo z těla. Deferipron má profil vedlejších účinků podobný profilu deferoxaminu a v amerických klinických studiích s účastí pacientů závislých na transfuzi s přebytkem železa se vyhodnocuje samostatně nebo v kombinaci s deferoxaminem.

Léčba antibiotiky

Transfuze bílých krvinek jsou složitější, a tak se podpůrná péče skládá hlavně z léčby antibiotiky. Antibiotika slouží k léčbě bakteriálních infekcí či prevenci jejich recidivy.

Transfuze krevních destiček

Transfuze krevních destiček se podávají vzácně, pokud počty destiček neklesnou pod 10 000 na mikrolitr krve (normální počet je v rozmezí 150 000–450 000). Pacienti si časem vůči destičkám z transfuze mohou vytvořit rezistenci, takže je nutno pravidelně dodávat transfúzí destičky nové.

Pyridoxine (Vitamin B₆)

Pokud barvením kostní dřeně prokážeme ukládání železa v červených krvinkách—což je znakem typickým pro sideroblastickou anémii—pacient může zkusit užívat 100 mg vitamínu B₆ dvakrát denně. Nedostatečné hladiny pyridoxinu mohou být dědičné, mohou ale být způsobeny i špatným vstřebáváním vitamínu z potravin, či mohou být vedlejším účinkem některého léku. Nízké hladiny vitamínu B₆ narušují schopnost těla využívat aminokyseliny, základní stavební kameny bílkovin, které jsou nezbytné pro správnou strukturu a funkci buněk. Terapie pyridoxinem může přinést úlevu při sideroblastické anémii, a to zvýšením počtů červených krvinek u asi 5% pacientů s MDS. Pozor však, dávky pyridoxinu přes 100 mg dvakrát denně mohou vyvolat nežádoucí účinky, například mravenčení v prstech.

RŮSTOVÉ FAKTORY KRVETVORBY

Erythropoietin neboli EPO (Epogen®, Procrit®) a Darbepoietin (Aranesp®). K léčbě příznaků anémie slouží tzv. rekombinantní forma tohoto jinak přirozeného růstového faktoru; lék povzbuzuje kostní dřeň k tvorbě červených krvinek. Léčba je nejpřínosnější u pacientů, kteří mají hladinu svého vlastního EPO v krvi nižší než 500 mezinárodních jednotek na litr, a kteří nepotřebují časté transfuze. Některým pacientům navíc prospívá, pokud dostanou EPO v kombinaci s jinými růstovými faktory, které stimulují kostní dřeň k tvorbě bílých krvinek (viz růstové faktory bílých krvinek, které probereme později). Kombinace EPO a růstového faktoru bílých krvinek zvaného faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) podle všeho nejvíce prospívá anemickým pacientům s MDS z rizikových skupin Nízké či Střední-1.

Rekombinantní EPO je k dispozici ve dvou značkových léčích: Epogen® and Procrit®, přičemž všechny zvyšují počty červených krvinek u léčených pacientů. Darbepoetin alfa (Aranesp®) je příbuzná, ale odlišná forma EPO, která má dlouhodobější účinek. Darbepoetin má komfortní způsob podávání (300 µg jednou týdně nebo 500 µg jednou za dva až tři týdny) a je nejúčinnější u pacientů s nízkorizikovým MDS s nízkou krevní hladinou EPO (<500 jednotek na l). U všech třech léků bylo prokázáno, že u nemocných MDS zvyšují počet červených krvinek. Systematická revize studií provedených roku 1990 do roku 2008 na pacientech trpících MDS a léčených epoietinem nebo darbepoietinem prokázala podobnou procentuální odezvu krvetvorby na dvě formy EPO (57,6% a 59,4%).

V roce 2007 vydala americká agentura FDA pokyny týkající se bezpečnosti podávání epoietinu a darbepoietinu u pacientů s rakovinou, kteří jsou anemičtí, ale nejsou podrobeni aktivní léčbě chemoterapií. Agentura FDA rovněž vydala doporučení k používání těchto přípravků u nemocných rakovinou a revidovala označení těchto přípravků. Je třeba si uvědomit, že dotčení pacienti neměli MDS a studie, kterých se použilo na podporu těchto změn se nepovažují za adekvátní.

Tyto přípravky byly úspěšně použity u velkého množství pacientů s MDS a dlouhodobé údaje neukázaly žádné negativní účinky na přežití pacienta nebo postupu k AML. Jedna nedávná studie zahrnující pacienty s MDS srovnávala 121 pacientů, kterým se podával EPO plus G-CSF s 237 pacienty bez této léčby a prokázala 39% odezvu ves kupině s EPO plus G-CSF. Mezi těmito dvěma skupinami nebyl pozorován žádný rozdíl v procentu přechodu do fáze akutní myeloidní leukémie (AML) a autoři učinili závěr, že léčba anémie u pacientů s MDS pomocí EPO plus G-CSF může mít pozitivní účinek na výsledek u pacientů s nízkou nebo žádnou potřebou transfuze, zatímco nemá vliv na riziko přechodu do leukémie (Jädersten, 2008). Lékařské společnosti, jako například American Society of Clinical Oncology a American Society of Hematology, jakož i směrnice pro léčbu MDS vydané organizací National Comprehensive Cancer Network i nadále doporučují používat

epoietin a darbepoietin nejen pro zvládnání symptomatické anémie u pacientů s MDS, ale usilovat o dosažení hladiny hemoglobinu do 12 gramů na decilitr (g/dl)

Filgrastim (Neupogen®) a Sargramostim (Leukine®). Pokud má pacient nízký počet bílých krvinek a trpí přinejmenším jednou infekcí, možnou alternativou je podávání růstových faktorů bílých krvinek. Dva růstové hormony—Faktor stimulujiící kolonii granulocytů (G-CSF) a faktor stimulujiící kolonii makrofágů granulocytů (GM-CSF) jsou již k dispozici. Oba jsou podávány pod kůži, a to jednou až sedmkrát týdně. Většina (asi 75%) pacientů, kteří užívají G-CSF (filgrastim, Neupogen®) nebo GM-CSF (sargramostim, Leukine®), reagují zvýšenou tvorbou bílých krvinek, které mohou tělo chránit před dodatečnými infekcemi. Neupogen a Leukine nezpůsobují závažné nežádoucí účinky, pacienti pouze občas hlásí vyrážku a bolesti kostí. U těchto léků se neprokázalo, že by prodlužovaly přežití.

Oprelvekin (Neumega®). Oprelvekin, což je rekombinantní růstový faktor krevních destiček, je schválen pro léčbu pacientů trpících závažnou trombocytopenií. Oprelvekin zvyšuje produkci krevních destiček stimulačí růstu nezralých krevních destiček v kostní dřeni. Oprelvekin má na některé pacienty s MDS omezený účinek. Ve studii II. fáze zahrnující 32 pacientů s MDS, kteří užívali oprelvekin v dáce 10 mikrogramů/kilogram/den, zaregistrovalo 9 pacientů (28%) nárůst počtu krevních destiček, ale pouze 5 těchto odezv v podobě nárůstu krevních destiček bylo klinicky významných. Zvýšení počtu krevních destiček trvalo v průměru 9 měsíců. Použití Oprelvekin je spojeno s vedlejšími účinky, mezi které patří otoky, celková nevolnost a mírná horečka, které jsou ovšem problémem pro pacienty s MDS se symptomatickou anémií.

Romiplostim (Nplate™). Romiplostim (Nplate™) byl nedávno schválen agenturou FDA pro léčbu trombocytopenie u pacientů trpících chronickou imunní trombocytopenickou purpurou, což je porucha charakterizovaná zvýšeným zánikem krevních destiček nebo současně i jejich nedostatečnou produkcí. Romiplostim je rekombinantní protein, který se podává týdně formou subkutánní injekce. Patří do lékové třídy známé pod označením agonisté trombopoietin-receptorů a funguje tak, že stimuluje tyto receptory umístěné na specifických buňkách v kosti zvaných megakaryocyty, což má za následek zvýšenou tvorbu krevních destiček. Ve studii zahrnující pacienty s MDS s nízkým rizikem a s trombocytopenií způsobil romiplostim trvalou odezvu v podobě produkce krevních destiček u 18 pacientů (41%), která trvala v průměru 23 týdnů. Několik probíhajících studií II. fáze s pacienty s MDS vyhodnocuje příznivý efekt romiplostimu na trombocytopenii. V současné době se použití této látky nedoporučuje u pacientů s leukémií nebo s předrakovinnými stavy jako je MDS. Romiplostim může daný stav zhoršit.

Eltrombopag (Promacta®). Eltrombopag (Promacta®) je v současné době ověřován formou klinických studií a patří rovněž do lékové třídy známé jako agonisté trombopoietin–receptorů, přičemž funguje tak, že stimuluje receptory umístěné na megakaryocytech, čímž zvyšuje počet krevních destiček. Zdá se, že významně zvyšuje počet krevních destiček u pacientů trpících závažnou trombocytopenií. Eltrombopag se podává jednou denně orálně ve formě tablety a v současné době se nalézá ve III. fázi klinických studií léčby pacientů s chronickou idiopatickou trombocytopenií purpura.

LÉČBY MDS SCHVÁLENÉ AGENTUROU FDA

Vidaza® (azacytidine)

Vidaza byla prvním lékem výslovně schváleným k léčbě MDS. V Evropě (EMA) obdržel azacytidin status „osiřelého léku“. (Osiřelé léky se považují za výzkumné léky, ale jsou povoleny k léčbě pacientů, protože pro daný zdravotní stav neexistuje žádná jiná schválená léčba.) Azacytidine lze použít k léčbě všech typů MDS. Podává se subkutánně (pod kůží) nebo formou intravenózní injekce. Dávkovací režim je stejný pro intravenózní i subkutánní podávání. Již byla vyvinuta orální forma, které agentura FDA poskytla výhodu urychleného posouzení a která již vstoupila do fáze klinických studií.

Několik klinických studií prokázalo, že ve srovnání s pacienty, kterým nebyl podáván azacytidin, dosáhli nemocní s MDS léčení jednou subkutánní injekcí azacytidinu denně po dobu 7 dnů každé 4 týdny trvalého hematologického zlepšení: zvýšení počtu červených krvinek a nezávislosti na transfuzích, zvýšení hladiny hemoglobinu, zvýšení počtu bílých krvinek nebo krevních destiček a/nebo snížení procenta blastů v kostní dřeni. Všichni pacienti v daných studiích dostali podpůrnou péči bez ohledu na skutečnost, zdali jim byl podáván azacytidin nebo ne. V některých klinických studiích byl významně oddálen vznik AML u pacientů léčených azacytidinem v porovnání s pacienty, kteří azacytidin neužívali. Výsledky jedné rozsáhlé studie III. fáze zahrnující 358 pacientů s MDS s vysokým rizikem (IPSS Střední–2 nebo Vysoké) prokázaly, že ve srovnání s konvenční péčí (buď nízké dávky chemoterapie plus podpůrná péče nebo standardní chemoterapie plus podpůrná péče), terapie pomocí azacytidinu významně prodloužila celkovou dobu přežití (24,4 měsíce versus 15 měsíců). Vhodnější dávkovací režimy (5denní subkutánní harmonogram) a krátké intravenózní infuze azacytidinu se nyní prověřují v právě probíhajících studiích. Předběžné výsledky studie zahrnující 5denní rozvrh subkutánního podávání ukazují podobné odezvy z hlediska hematologických zlepšení a nezávislosti na transfuzi červených krvinek ve srovnání se 7denním režimem schváleným agenturou FDA. Azacytidin patří do třídy léků nazývaných DNA hypometylující přípravky. Azacytidin snižuje metylaci DNA (tj. přidává do molekuly DNA chemickou skupinu metylu). Metylace DNA je součástí procesu vypínání určitých genů, které přispívají ke

vzniku rakoviny (např. takzvané geny—supresory nádorů). Snížením methylace DNA azacytidin znovu zapne geny—supresory nádorů v MDS a tak potlačuje vlastní proces MDS.

Revlimid® (lenalidomide)

Revlimid je schválen k léčbě anemických pacientů s MDS a rizikem Nízké či Střední-1, zvláště u pacientů se syndromem 5q-, kteří jsou závislí na transfúzích. Revlimid se užívá orálně a je k dispozici ve formě kapslí. Nálezy významné studie na pacientech s MDS se symptomatickou anémií a s částečnou ztrátou (deleci) chromozomu 5q, kterým byl podáván lenalidomid, prokázaly, že pacienti dosud závislí na transfúzích zaznamenali významnou odezvu v nárůstu červených krvinek (67%), což vedlo k nezávislosti na transfúzích, a u dalších 9% pacientů došlo k poklesu potřeby transfuzí o 50% a více. Dále bylo dosaženo úplné cytogenetické odezvy (tj. nebyly již zjištěny žádné chromozomální abnormality) u 45% pacientů. V této studii se dostavila odezva lenalidomid rychle s průměrnou dobou do odezvy rovnající se 4,6 týdnu a trvalé povahy. Většina pacientů dostávala průběžné denní dávkování 10 mg lenalidomidu.

Většina pacientů účastnících se studie trpěla neutropenií a trombocytopenií. U některých pacientů se vyskytly vedlejší účinky, jako například vyrážka, svrbění, únava, průjem a nevolnost. Protože lenalidomid je analog (chemicky podobný) thalidomidu, existuje při jeho použití určitý potenciál pro poruchu plodu. Vzhledem k tomuto potenciálu zřídil výrobce lenalidomidu, společnost Celgene Corp., program omezené distribuce nazvaný RevAssistSM. Tento lék tedy mohou dostávat pouze ti pacienti, kteří se zaregistrují pro tento program a splní všechny jeho podmínky.

Studie zahrnující pacienty s MDS bez přítomnosti delece chromozomu 5q prokázala, že lenalidomid snižuje potřebu transfuze červených krvinek u 43% pacientů a zcela ji eliminuje u 26% pacientů. Většina těchto pacientů byla těžce závislá na transfuzi (dvě nebo více jednotek červených krvinek měsíčně). Tyto nálezy naznačují, že lenalidomid může nabízet alternativní terapeutickou strategii pro pacienty s MDS, kteří nereagují pozitivně na léčbu pomocí růstových hormonů červených krvinek, a tato hypotéza se dále ověřuje v pokračující studii.

Revlimid působí stimulováním imunitního systému a je zařazen do kategorie imunomodulačních léků. K tomuto účinku však mohou přispívat i jiné cesty působení léku—blokování růstu nových krevních cév (angiogeneze) a povzbuzující vliv na odumírání buněk.

Dacogen® (decitabine)

Dacogen je schválen v USA k léčbě všech typů MDS a rizikových skupin IPSS Střední-1, Střední-2, a Vysoké. V Evropě má decitabin status „osiřelého léku“. Podává se průběžnou intravenózní injekcí. Pozitivní poznatky z velké klinické studie fáze III, kde byla léčba Dacogenem porovnávána s podpůrnou péčí u pacientů s MDS zjistila, že ze 170 pacientů se střední nebo vysoce rizikovou MDS, kteří se klinické

studie zúčastnili, byla pozorována významně vyšší celková kladná odezva u pacientů, kteří užívali decitabin, kdy taková odezva trvala asi 10 měsíců. Odpověď byla pozorována u 17% nemocných léčených Dacogenem oproti 0% u pacientů se standardní péčí. Pacienti, kteří reagovali na Dacogen, se stali nezávislími na transfúzích či takovými zůstali. Kromě toho, u pacientů, kteří příznivě reagovali (úplně nebo částečně) na decitabin, trvalo déle, než se u nich vyvinula AML a jejich přežití bylo tedy delší ve srovnání s pacienty, kteří se dostávali pouze podpůrnou péčí. Vhodnější režimy dávkování pro decitabin se vyhodnocují u nemocných MDS se skórem IPSS Střední-1, Střední-2 a Vysoké. Výsledky randomizované studie zahrnující 95 pacientů, která prověřovala tři různé režimy dávkování decitabinu, ukázaly, že pacienti užívající 20 miligramů na čtvereční metr intravenózně přes 1 hodinu denně po dobu 5 dní, což se opakovalo každé 4 týdny, měli významně úplnější odezvu (39%) ve srovnání s dvěma jinými režimy dávkování (21%–24%). Další studie s 99 pacienty zjistila, že tentýž režim dávkování je klinicky účinný a bezpečný.

Dacogen (chemicky 5-deoxyazacytidin) má také hypometylační účinky na DNA stejně jako Vidaza azacytidin). To znamená, že Dacogen působí tak, že chrání některé geny potlačující nádory. Jinými slovy, umožňuje normální činnost nádorově supresorových genů.

TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH KMENOVÝCH BUNĚK ČI KOSTNÍ DŘENĚ

V rámci tohoto výkonu, dříve nazývaného transplantace kostní dřeně, může pacient dostat transfuzi progenitorových krevních buněk (kmenových) z kostní dřeně či z krve. Transplantace krve či kostní dřeně je původním označením pro transplantaci kmenových buněk ze dřeně a periferních kmenových buněk. (Periferní kmenové buňky jsou kmenové buňky, které jsou v krevním oběhu, čili v periferní krvi.)

Transplantaci krve nebo dřeně předchází relativně krátká protirakovinná chemoterapie (buď standardní terapie s vysokými dávkami nebo intenzivní chemoterapie či terapie se sníženou intenzitou). Intenzivní chemoterapie se nazývá myeloablativní, což znamená, že se ničí buňky kostní dřeně pacienta. Tyto buňky je třeba zničit (a odstranit tak buňky klonu MDS) před tranfuzí nových, zdravých buněk dárce. O chemoterapii se sníženou intenzitou nebo o chemoterapii nemyeloablativní pojednáváme níže. Před touto procedurou a také po ní se pacient podrobí krátké imunosupresivní terapii, aby se předešlo odmítnutí dárcovských buněk.

Přestože transplantace krve či kostní dřeně může být přístupem, jenž může MDS vyléčit, lze tento postup použít pouze pro malé procento pacientů, a to vzhledem k často pokročilému věku a nedostatku vhodných dárců. Má také významná rizika. V současnosti je tato transplantace u MDS vesměs omezena na tzv. alogenní transplantace, kdy pacient dostává transfuzi krvetvorných kmenových buněk od dárce. V ideálním případě se používá dřeň vhodného příbuzného dárce

(to jest, příbuzná osoba se stejnou krevní skupinou a shodnými tzv. histokompatibilními krevními antigeny, tj. histokompatibilní dárce). Lze však také použít dřeň vhodného nepříbuzného dárce se stejnou krevní skupinou a krevními antigeny, ačkoli výsledky těchto transplantací jsou všeobecně méně úspěšné než v případě příbuzných dárců. Krevní antigeny potenciálních dárců se testují na kompatibilitu pomocí systému lidských leukocytárních antigenů (HLA systém). Autologní transplantaci, kdy se používají vlastní buňky pacienta, lze zvážit pouze v rámci klinické studie.

Transplantace krve či kostní dřeně se doporučují u pacientů z rizikových skupin Nízké či Střední-1, kteří trpí významnou cytopenií a souvisejícími potížemi a jsou do 60 let věku a v dobrém fyzickém stavu a kteří nereagovali na ostatní léčby MDS. Někteří pacienti s klasifikací IPSS Střední-2 nebo Vysoké riziko mohou být kandidáty na transplantaci, a to zejména, jsou-li kandidáty na indukční chemoterapii (viz níže).

Nedávno se v rámci klinické studie objevilo využití méně intenzivní chemoterapie v rámci přípravy na transplantaci. Takový režim má menší nežádoucí účinky, neintenzivní chemoterapie tedy může být volbou u starších pacientů. Transplantace krve či kostní dřeně provedené v kombinaci s omezenou chemoterapií jsou někdy nazývány „minitransplantace,“ protože jsou použity nižší a tolerovatelnější dávky chemoterapeutik. Není však jisté, zda taková omezená chemoterapie vyhubí všechny myelodysplastické buňky a existuje vyšší riziko recidivy. Výhodou této cesty je nižší výskyt nežádoucích účinků, což znamená, že bude léčba lépe tolerována staršími pacienty, a pacient nebude tolik oslaben, takže má větší pravděpodobnost transplantaci přežít. (Mladší pacienti, kteří jsou obvykle odolnější, vydrží standardní dávky chemoterapie, které by měly vyhubit všechny myelodysplastické buňky.) Studie minitransplantací u pacientů ve věku 55–70 let právě probíhají. Kromě krátkodobé kombinované chemoterapie (buď standardní vysokou dávkou, nebo omezenou) se podává krátkodobá terapie imunosupresivy, aby nedošlo k odmítnutí darovaných buněk. Ověřovány byly četné chemoterapeutické látky v různých kombinacích a dávkách, tedy jejich schopnost zničit myelodysplastické buňky s minimálními nežádoucími účinky. Stovky pacientů s MDS absolvovaly transplantaci krvinek kmenových buněk či kostní dřeně a téměř všichni byli mladší 40 let. Pacienti, kteří přežijí komplikace, mají vysokou pravděpodobnost vyléčení. Vědci a lékaři účinné látky stále hledají. Podobně byla ověřována imunosupresiva v různých kombinacích a dávkách, tedy jejich schopnost spolehlivě zabránit odmítnutí transplantovaných buněk, aniž by byl pacient bez ochrany proti infekcím.

Se žádostí o další informace o transplantaci kostí nebo dřeně se obraťte na nadaci The Myelodysplastic Syndromes Foundation.

EXISTUJÍ JINÉ LÉČEBNÉ PŘÍSTUPY?

LÉČBA VITAMINY

Léčba vitamíny se u MDS aktivně zkouší posledních dvacet let. Při laboratorních experimentech se myelodysplastické buňky často změny na normální při vystavení vitamínům, například vitamínu D3 a A (kyselina retinová). Celkově jsou však výsledky klinických studií zklamáním. Významné výzkumné úsilí je v současnosti věnováno kombinacím vitamínů s nízkými dávkami chemoterapeutik popř. růstových faktorů, například EPO a GM-CSF. Na probíhající studie se můžete zeptat svého lékaře.

EXPERIMENTÁLNÍ TERAPIE

U rostoucího počtu experimentálních (zkoušených) léků se ověřuje i potenciál k léčbě MDS. Mezi ně patří nízkodávková chemoterapeutika a mnoho různých typů léků a sloučenin, jejichž oblast účinků je někdy různá a někdy se překrývá. Experimentální látky, které ještě nebyly k léčbě MDS oficiálně schváleny, mohou být pacientům dostupné v rámci klinických studií.

I když existuje mnoho nových experimentálních terapií s novým zaměřením, jako například inhibitory transferázy farnesyly, inhibitory s-transferázy glutathionu, inhibitory kinázy tyrosinu a inhibitory deacetylázy histonu, je skutečností, že některé z nich nejsou zcela nové, ale dále se studují, protože jsou slibné. Příkladem může sloužit imunomodulátor globulin antitymocyťů (Thymoglobulin[®], Atgam[®]), který je účinný u vybraných pacientů se specifickými charakteristikami, totiž krátké trvání závislosti na transfuzi, fenotyp HLADR15 a věk nižší než 60 let. Společně tvoří tyto přípravky různorodou skupinu léků a sloučenin s někdy odlišnými, někdy se prolínajícími způsoby účinku.

Přístup k léčbě MDS s dále vyvíjí. Kromě terapeutických přístupů, kdy se používá jediný přípravek z jediné lékové třídy se nyní zkoumají různé kombinace léků z různých tříd. Příkladem kombinace léků, která se v současné době zkoumá v klinických studiích, je azacytidin a inhibitor deacetylázy histonu, MS-275. Použití kombinace léků, které účinkují na více než jednom místě zaměření přináší naději, že se najde účinnější léčba, než jakou může přinést jakýkoli jednotlivý lék sám o sobě. Experimentální terapeutické příspěvky, které ještě nebyly schváleny agenturou FDA pro léčbu MDS, mohou být k dispozici pacientům právě prostřednictvím klinických studií. Tyto látky jsou uvedeny v tabulce, a některé z nich jsou dále diskutovány. *[Máte-li zájem o další informace o těchto léčích či klinických studiích, kontaktujte Nadaci pro MDS]*

Experimentální terapie pro MDS podle lékových tříd*

Inhibitory angiogeneze

Trisenox[®] (oxid arzenitý), Thalomid[®] (thalidomid),
Avastin[™] (bevacizumab)

Regulátory apoptozy

p38 α MAPK (SCIO-469), Skupina Bcl-2 Grovova inhibitoru vážícího na
sebe BH3 (obatoclax, GX15-070)

Cytokinní inhibitory

Enbrel[™] (etanercept), Remicade[™] (infliximab)

Analogy deoxyadenosinu

Troxatyl[®] (troxacitabin), Clolar[®] (clofarabin)

Inhibitory farnesyl transferázy

Zarnestra[®] (tipifarnib), Sarasar[®] (lonafarnib)

Inhibitory glutathion S-transferázy

Telintra (TLK199)

Inhibitory histon deacetylázy

MS275, Kyselina valproová, MG0103 (MGCD0103),
SAHA (vorinostat, kyselina nasuberoylanilid-hydroxyskořicová)

Imunomodulátory

ATG-Fresenius S, Thymoglobulin[®], Lymphoglobulin[®], Atgam[®]
(antitymocytární globulin)

Inhibitory topoizomerázy-1

Hycamtin[™] (topotecan), Orathecin[™] (rubitecan)

Inhibitory tyrosinkinázy

PTK787/ZK222584 (vatalanib)

*Tyto terapie mohou působit různými mechanismy, a proto mohou patřit do
více lékových tříd.

SOUHRN

Za poslední 4 roky se léčba MDS rozrostla za hranice pouhé podpůrné péče ke zvládnání symptomů na tři léčby schválené agenturou FDA. Zaznamenali jsme velký pokrok v pochopení způsobu účinku, který vede ke vzniku, a rovněž pokrok při identifikaci charakteristik pacienta a tedy rozpoznání pacientů, kteří budou mít z určité léčby pravděpodobně nejlepší užitek. Navzdory tomuto značnému pokroku neexistují ještě léčebné postupy pro všechny pacienty. Celosvětově však probíhá více než 400 klinických studií, které hledají nové léčebné přístupy.

Při volbě vhodné léčby musí lékař vždy zvážit přínos a riziko všech terapeutických přístupů na individuální bázi. Vedlejší účinky některých druhů terapie mohou být pro některé pacienty nesnesitelné nebo mohou mít vedlejší účinky negativní dopad na kvalitu pacientova života. Ať tedy lékař zvolí jakoukoli léčebnou strategii, musí taková léčba odrážet preference dotyčného pacienta a jeho pohled na kvalitu života. Zatížení pacienta vyplývající z choroby MDS zahrnuje potřebu častého odběru krve na rozbory, krevní transfuze s červenými krvinkami nebo krevními destičkami, návštěvy lékaře a procedury, jakož i zúžující únavu, která může pacienta přivést do deprese.

Dnes jsme si plně vědomi obrovského dopadu, který MDS má na pacienty trpící touto chorobou. Tato choroba totiž vyvolává nejen celou řadu fyzických a lékařských problémů—věk, komorbidní stav, soustavnou únavu, dýchavičnost, infekce, krvácení a další komplikace vyplývající z léčby—ale vede také ke zvýšenému napětí emocionálnímu, psychologickému, ekonomickému a sociálnímu. Toto poznání poskytovatelů zdravotní péče vedlo nejen ke zlepšení komunikace s pacienty ale také k lepší kvalitě péče o pacienty trpící MDS.

DALŠÍ ZDROJE INFORMACÍ

Se žádostí o další informace, přednostní lékařské doporučení nebo druhý lékařský posudek našich středisek vynikajících služeb (Centers of Excellence) se prosím obraťte na nadaci The Myelodysplastic Syndromes Foundation:

V USA se obraťte na linku pro pacienty nadace MDS:

MDS Foundation, Inc.
P.O. Box 353
36 Front Street
Crosswicks, NJ 08515 USA
Tel: 800-MDS-0839 (z USA)
+1 609-298-1035 (ze zemí mimo USA)
Fax: +1 609-298-0590
Web: www.mds-foundation.org

V Evropě se obraťte na linku pro pacienty nadace MDS Foundation:

MDS Foundation, Inc. – European Office
The Rayne Institute
Denmark Hill Campus
123 Coldharbour Lane
London SE5 9NU Nagy-Britannia
Tel: +44 (0) 20 7733 7558
Fax: +44 (0) 7733 7558

DALŠÍ ZDROJE:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.
The MDS Foundation, Inc. 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?
The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do?
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*
New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

Evropské skupiny pro podporu pacientů:

Sdružení MDS – www.diagnoza-mds.cz/

Česká republika:

Diagnoza MDS, kontaktní osoba Bohumír Ježek,
Ústav hematologie a krevní transfuze, U nemocnice 1, 128 20 Praha 2.

MDS Center of Excellence
Ústav hematologie a krevní transfuze,
U nemocnice 1,
128 20 Praha 2.

Kontaktní osoby:

doc.MUDr. Jaroslav Čermák,CSc. tel. 420 2 21977320

MUDr. Ludmila Nováková tel. 420 2 21977317

Vydala nadace The Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc., v roce 2009.