

Novinky v terapii níže rizikových nemocných s myelodysplastickým syndromem

Jonášová A.

I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

Souhrn

Myelodysplastický syndrom patří mezi nejčastější hematologická onemocnění. Jeho incidence stále narůstá s prodlužujícím se věkem populace a pravděpodobně též se zvyšováním expozice různým toxickým látkám. Terapie tohoto onemocnění je však stále svízelná. Z pohledu terapie nejčastěji dělíme MDS na níže a vysoce rizikové nemocné. V našem přehledném článku se zabýváme některými novými terapeutickými přístupy a preparáty používanými u níže rizikových nemocných též s ohledem k tomu, že v dohledné době by měly být k dispozici i pro naše nemocné. Na prvním místě jmenujeme růstové faktory, zvláště pak erytropoézu stimulující proteiny, zásady terapie pramenící z dosavadních klinických studií a nové preparáty. Dále se věnujeme přehledu chelatační terapie s novými guidelines a stručně i výsledkům vlastních zkušeností. Následují informace o zcela nových úspěšných terapeutických přístupech a to použití imunomodulační a demetylační terapie s popisem preparátů. V neposlední řadě pak je zmiňována již známá imunosupresivní terapie, ale se stále jasnějšími kritérii selekce nemocných.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, růstové faktory, chelátory, demetylační látky, imunomodulace, imunosuprese

Summary

Jonášová A.: Novel approaches in therapy of low-risk patients with myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndrome is one of the most frequent haematological diseases. Its incidence is on the rise due to the increasing life expectancy of the population and also probably due to the increasing exposure to various toxic substances. Treatment of this disease, though, remains difficult. In terms of therapy, we most frequently divide MDS into low and very high-risk patients. In our review, we deal with some of the novel therapeutic approaches and preparations used in the low risk patients, also taking into account that these should become available to our patients in the foreseeable future. We first focus on growth factors, especially erythropoiesis stimulating proteins, and the fundamentals of treatment based on current clinical trials and new preparations. We then present an overview of chelation therapy, including new guidelines and a brief summary of our own results and experience. This is followed by information regarding completely novel and successful therapeutic approaches, namely the use of immunomodulatory and demethylation therapy, and a description of these preparations. Last but not least, we will direct our attention to immunosuppressive therapy, an already well-known modality, yet with clearer criteria of patient selection.

Key words: myelodysplastic syndrome, growth factors, chelation therapy, hypomethylation agents, immunomodulation, immunosuppression

Transfuzie Hematol. dnes, 15, 2009, No. 2, p. 114–120.

Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je klonální onemocnění hemopoetické tkáně. Zahrnuje heterogenní skupinu onemocnění, pro něž je charakteristická diskrepance mezi bohatou krvetvorbou a periferní pancytopenií jako následek inefektivní hemopoézy s klinickými projevy anémie, infekce a krvácením. Možná je transformace do akutní leukemie. Etiologie onemocnění i přes intenzivní výzkum je zatím neznámá. MDS je jedna z nejčastějších hematologických malignit v dospělém věku. Její incidence se udává v USA 3,5-12/100 000/rok (1). Tato čísla ale výrazně rostou ve vyšších věkových kategoriích. U nemocných nad 70 let je incidence 30–50/100 000. Navíc nemocných s MDS stále přibývá s prodlužující se délkou života a dále s nárůstem vlivu různých civilizačních nox.

Dle FAB klasifikace se MDS dělí do 5 podskupin (tab. 1) nověji do 8 skupin dle WHO klasifikace (tab. 2) (2,

3). Celou skupinu ještě vzhledem k terapeutickým intervencím dělíme na vysoce a níže rizikové MDS s pomocí použití mezinárodního prognostického skórovacího systému IPSS nověji WPSS (tab. 3) (WHO based prognostic scoring system) (4, 5).

I přes stálý intenzivní výzkum je MDS jednou z nejobtížněji řešitelných hematologických malignit. Mimo alogenní transplantaci kostní dřeně neexistuje kauzální terapie pro žádnou z výše uvedených podskupin. Vzhledem k výskytu onemocnění především ve vyšších věkových skupinách je kandidátů i pro tuto terapii relativně málo. Tak bohužel i dnes nakonec většina nemocných je léčena pouze transfuzemi, antibiotiky a další podpůrnou terapií.

Jak již bylo uvedeno nemocné s MDS dělíme dle prognózy a především s ohledem k terapii na níže a vysoce rizikové. Vysoce riziková nemocná jsou ti, u kterých se objevila leukemická populace blastů, ti jsou léčeni různými kombinacemi cytostatik více či méně obdobnými

Tab. 1. **FAB (Bennet 1982)**

FAB subtypy	Blasty BM	Blasty periférie	Prstenčité sideroblasty	Průměrná délka přežití/m	AML tranf. %
RA	<5%	<1%	<15%	35	11
RARS	<5%	<1%	>15%	49	5
RAEB	5-20%	<5%		9	23
RAEB-T	21-30%	>5%		6	48
CMML	<20% zvýšené mono.	<5% mono >1.0x10 ⁹		22	20

Tab. 2. **WHO** (Harris 1999, Vardiman 2002)

WHO	Periférie	BM	FAB
RA	Anémie, 0- oj. bl	Dysplázie č. ř.	RA
RAS	Anémie	dtto + SB >15%	RAS
RCMD-RA	Bi-pancytopenie	2-3 lineární Dysplázie (10%)	RA
RCMD-RS	Bi-pancytopenie	dtto + SB >15%	RAS
RAEB 1	Cytopenie, bl >5%	5 - 9% blastů	REAB
RAEB 2	Cytopenie, bl. 5-19%	10-19% blastů	RAEB
U-MDS	Cytopenie 1 lin.	Dysplasie 1 řady bl. <5%	RA
5q-	Anemie	MGC, bl <5%	RA

Tab. 3. **WHO based prognostic scoring system WPSS**

Body	0	1	2	3
WHO podtyp	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB I	RAEBII
Transfuze	žádné	pravidelné		
IPSS cytog.	dobré	střední	špatné	
WPSS skupiny (riziko)		Skóre		
Velmi nízké		0		
Nízké		1		
Střední		2		
Vysoké		3-4		
Velmi vysoké		5-6		

jako u terapie akutní myeloidní leukemie, či dle možnosti transplantací kostní dřeně.

Zásadním problémem nízké rizikových nemocných je různě pokročilá cytopenie jedné či více hemopoetických řad a z ní plynoucí komplikace. V poslední době se objevují některé nadějnější léky, které, jak se dle výsledků recentních studií zdá, by mohly pomoci nalézt cestu z našeho dosud u MDS široce rozšířeného terapeutického nihilismu. Tento přehled je věnován právě novým prepará-

tům, které doufáme budou ve velmi krátké době k dispozici pro terapii nízké rizikových MDS nemocných i u nás.

Růstové faktory

Růstové faktory a to především erythropoézu stimulující proteiny (ESP) se stále více uplatňují v léčbě nízké rizikových nemocných jako základní pilíře terapie. Použití erythropoetinu je podpořeno několika úvahami. U MDS i při normální produkci endogenního erythropoetinu může vznikat jeho relativní nedostatek pro hyperplastickou erythropoézu. Je též možná snížená citlivost klonální populace na erythropoetin a na druhé straně tedy pravděpodobná stimulace pozdních erytroidních prekurzorů neklonální reziduální erythropoézy. Dále má samozřejmě, zvláště pak v kombinaci s G-CSF, jak je níže uvedeno, antiapoptotický efekt právě u nízké rizikových forem.

Terapie rekombinantním humáním erythropoetinem – rHuEPO (EPO) je již léta používaná léčba anémie především u nemocných s MDS-RA (refrakterní anémie) a méně u MDS-RARS (sideroblastická anémie) (dle FAB klasifikace). *Jak ukazují výsledky mnoha studií je tato léčba zvláště úspěšná u nemocných s nevelkým stupněm anémie, s menší potřebou transfuzí (nejlépe < 2 TU/ měsíc), záhy po diagnóze a s nízkou hodnotou erythropoetinu v séru (< 500 mIU/ml) (6, 7, 8).* Na léčbu erythropoetinem v mono-terapii reaguje zhruba 20 % nemocných s MDS. Pakliže jsou selektováni nemocní dle výše uvedených kritérií, může být dosaženo pozitivní odpovědi až u 40 % (9).

Vzhledem k celkově nevelkému procentu odpovědi v původních studiích byly hledány cesty k zlepšení výsledků.

- **Zvyšování dávek:** zvýšení dávky EPO na dvojnásobek za týden (60 000–80 000 IU/ml) vede až k 43 % erytrocytárních odpovědi versus 20–30 % při použití standardní dávky (10).
- **Prodloužením aplikace:** 30 % odpovědi po 26 týdnech aplikace oproti pouze 13 % po klasických 12 týdnech (11).
- Nejvýznamnějšího efektu bylo dosaženo **kombinací s G-CSF:** erytrocytárních odpovědi až u 40–60 % oproti původním cca 20 % (12, 13). Překvapením této kombinace bylo relativně vysoké procento odpovědi i u RARS (až 46 %) (12, 14). Tehranchi popisuje synergický antiapoptotický efekt kombinace Epo a G-CSF, a to zvláště v inhibici zvýšené apoptózy erytroidních prekurzorů právě u RARS (15).

Studie posledních let sledují další významné aspekty plynoucí z dlouhodobé aplikace růstových faktorů. Úprava anémie vede samozřejmě k **zlepšení kvality života** nemocných (14, 16). Jak se ukazuje, dlouhodobý pozitivní efekt terapie a zvláště pak rozvoj transfuzní nezávislosti vede k **prodlouženému přežívání** ve skupině léčených EPO oproti nemocným se standardní supletivní terapií (6, 16, 17). Vedle prodlouženého přežívání je diskutovaný další neméně významný efekt a to je možné **snížení rizika transformace do akutní leukemie** u respondentů (6, 18).

V ČR máme k dispozici Eprex firmy Jansen Cilag a Neorecormon firmy Roche. Novým preparátem mezi

ESP je darbepoetin – Aranesp firmy Amgen. Darbepoetin má pozměněnou chemickou strukturu umožňující jeho prodloužený efekt. Je první ESP, který je možno aplikovat až ve 3týdenních intervalech. Někteří autoři uvažují i o větším biologickém efektu (19, 20, 21). V prvních studiích používajících monoterapii darbepoetinem (většinou v dávce 150 µg/týden nebo 300 µg/2 týdny) bylo dosaženo prakticky stejných výsledků jako u kombinace EPO s G-CSF tedy cca 40 % odpovědí (19, 21, 22). Obdobně jako u EPO použití vyšších dávek (> 150 µg/týden) a kombinace s G-CSF zvyšuje procento odpovědí: až 70 % erytrocytárních odpovědí včetně transfuzních independencí (20).

Závěr a doporučení. ESP by měly být standardní terapií u všech anemických, symptomatických nemocných s MDS a nízkým rizikem a zvláště tam, kde je nízká vstupní hladina erythropoetinu. Vzhledem k nesporným dokladům zlepšení kvality života, prodloužení přežívání a možnosti snížení rizika transformace do AML by bylo ideální kdyby tato terapie mohla být používána i u nemocných s nižší transfuzní potřebou a s nekritickými hodnotami hemoglobinu, u nichž jinak běžně používáme pouze suportivní terapii. U nemocných s RARS je vhodnější kombinovaná léčba s G-CSF již od zahájení terapie. Efekt by měl být hodnocen minimálně až po 16 týdnech terapie (nástup efektu erythropoetinu je pomalý). U nedostatečně reagujících nemocných je vždy nutno se pokusit zlepšit efekt zvýšením dávky či přidáním G-CSF.

Kombinace. V současné době probíhá nebo bylo recentně publikováno několik studií používajících ESP v kombinaci s dalšími preparáty jako je thalidomid, lenalidomid, azacitidine, chelátory Fe a imunosupresivní terapií. Například ve studii prezentované na ASH 2007 při použití kombinace cyklosporin, prednizon, EPO, G-CSF je dosaženo erytrocytární odpovědi u 57 % neselektovaných nemocných, což významně zvyšuje procento odpovědí běžně vídaných u imunosupresivní terapie či monoterapie erythropoetinem (23).

Trombocytopenie se vyskytuje až u 65 % a je příčinou úmrtí asi u 14–24 % nemocných s MDS. Standardní terapií u symptomatických nemocných jsou převody trombocytů. Dosud nebyl k dispozici účinný preparát pro trombocytopenické nemocné. V malé studii pouze 32 nemocných s MDS byl použit interleukin 11. Dvacet osm procent nemocných dosáhlo odpovědi podle IWG kritérií s podstatným zlepšením pouze u 15 % (24).

Nadějnější se jeví nová molekula firmy Amgen AMG 531. Jde o trombopoézu stimulující látku s přímou stimulací trombopoetinového receptoru. V dosud největší publikované studii (fáze 1/2) zahrnující 44 nízké rizikových MDS pacientů bylo dosaženo dle IWG kritérií 41 % odpovědí (25). Preparát byl velmi dobře snášen s minimem celkových nežádoucích účinků. V průběhu studie došlo u 6 nemocných (všichni na vysokých dávkách) k vzestupu blastů a to u 3 až nad 20 %. U většiny se počet blastů vrátil k normě po vysazení. Dva nemocní transformovali do AML. Zatím nejsou data studie definitivní.

Chelatační terapie

Přes 90 % MDS nemocných trpí anémií, z toho 50–60 % má anémii těžkou. Přes 90 % pacientů v průběhu onemocnění dostává krevní převody a asi u 40 % nemocných jsou bohužel transfuze jedinou možnou terapií. Každá transfuzní jednotka (TU) představuje přísun asi 200–250 mg Fe, což při denní exkreci Fe asi 1–2 mg a nutnosti opakovaných převodů krve vede nevyhnutelně k hromadění Fe v organismu. Na kumulaci Fe se spoluúčastní i zvýšená resorpce jako nespecifická reakce u refrakterní anémie a nadměrné uvolňování Fe z buněk při inefektivní erytropoéze. Nadbytečné intracelulární Fe vede k tvorbě vysoce reaktivních hydroxylových radikálů, které mohou způsobit oxidativní poškození lipidů, proteinů, molekul DNA a vést až ke smrti buňky. Fe se hromadí v orgánech s jejich následným poškozením vedoucím v některých případech až k selhání jejich funkcí. U většiny vrozených anémií s rozvojem siderózy je nejvíce ohrožen myokard, játra a endokrinní orgány. U MDS nemocných, kde je kardiální onemocnění velmi častou komorbiditou, stojí poškození myokardu na prvním místě. Selhání srdce je nejčastější neleukemickou příčinou úmrtí vyskytující se asi u 51 % MDS nemocných, s větším postižením polytransfundovaných nemocných (26). Navíc u MDS je pravděpodobné, že akumulace nadbytečného Fe vede k prohloubení inefektivní hemopoézy s následným zhoršením průběhu onemocnění. Možným vysvětlením je, že hromadění intracelulárního Fe vytváří oxidativní stres buňky prohlubující zvýšenou apoptózu hemopoetických prekurzorů (27, 28). Přetížení Fe vede u MDS nemocných nejen k snížení celkového přežití, ale i ke zhoršení výsledků u alogenních transplantací se zvýšenou peritransplantační mortalitou (29, 30). Negativní vliv přetížení železem na celkové přežívání je nejvíce patrný u nízké rizikových skupin s nejdelším přežíváním zvláště u RA, RARS, 5q-sy (dle WHO). U dobře chelatovaných nemocných dochází ke **zlepšení cytopenie**, s následnou sníženou potřebou transfuzí, **prodloužení přežívání (OS)** a navíc, jak ukazují výsledky retrospektivní kanadské studie (ASH 2007), ke **snížené transformaci do AML (LFS)** (28, 31, 32, 33). Francouzská retrospektivní studie porovnávající dlouhodobě chelatované MDS nemocné s kontrolní skupinou udává rozdíl v přežívání u IPSS 0-1 skupiny, chelatovaní versus nechelatovaní nemocní, 115 měsíců oproti 50 měsícům (33).

Vzhledem k prognostickému významu přetížení Fe a transfuzní dependence byly tyto faktory zavzaty do nového skorovacího systému (WHO prognostic scoring system) WPSS. Chelatační terapie je zatím jedinou prevencí akumulace Fe v organismu. Existuje již jistý konsensus kdy a kterým nemocným u MDS podávat chelátory a jak tyto nemocné monitorovat (34).

Chelatační terapie by měla být zahájena u

- pacientů s nízkým rizikem MDS (IPSS low nebo intermediate I, WHO – RA, RARS a 5q-syndrom) (jde o nemocné s předpokládaným benefitem této terapie vzhledem k pravděpodobné dlouhé době přežití):

- s transfuzní dependencí
- s ferritinem > 1000–2000 ng/ml, či jinou evidencí významného tkáňového přetížení Fe (event. nemocní s > 20 TU)
- se stabilní chorobou a bez dalších závažných komorbidit limitujících prognózu nemocného
- u kandidátů alogenní transplantace.

Vhodné koreláty přetížení Fe ke sledování jsou ferritin, saturace transferinu. Vyšetření by měla být prováděna trvale minimálně ve 3měsíčních intervalech u všech MDS nemocných. (Pozn. Nejtoxičtější je Fe ve formě NTBI a zvl. LIP (non-trasferin bind iron, labile iron pool), obě tyto formy se rychle mění v závislosti na chelační terapii, kdežto ke změnám hodnot Fe uloženého v tkáních ve formě ferritinu či hemosiderinu dochází pomalu! Proto efekt terapie při sledování hladin ferritinu pozorujeme až po delší době účinné chelační léčby).

Které preparáty máme k dispozici? Již dlouho a všem známý je Desferal. Jde jistě o efektivní chelátor Fe, ale jeho aplikace je velmi komplikovaná a pro nemocné často zatěžující.

Významným pokrokem proto bylo uvedení 2 nových perorálních chelátorů Fe. Prvním byl deferipron (Ferriprox firmy Apotex). Zkušenosti s tímto preparátem u nemocných s MDS jsme prezentovali za českou MDS kooperativní skupinu na Česko-Slovenském hematologickém sjezdu (Špindlerův Mlýn, 2008). Problémem u tohoto preparátu je však špatná snášenlivost velkého množství pilulek (v denní dávce 9–12), kdy se zvyšující dávkou narůstá frekvence nežádoucích účinků a obzvláště u nemocných s MDS nebezpečí těžké neutropenie až obtížně řešitelné agranulocytózy.

V tomto roce byl uveden na náš trh nový preparát deferasirox (Exjade firmy Novartis Oncology). Jde o perorální chelátor s prodlouženým plazmatickým poločasem umožňujícím aplikaci 1x denně. Má vysokou afinitu k železu, které je po navázání vylučováno především do stolice. Účinná dávka vedoucí ke snížení celkového Fe v organismu je kolem 20–30 mg/kg/den. Jde o preparát, který je dobře tolerován většinou pouze s mírnými gastrointestinálními obtížemi (45). Opatrnosti je třeba pro možný rozvoj renální insuficience a proto se doporučují v prvním měsíci týdenní kontroly hodnot kreatininu. U nás již byla zahájena terapie tímto preparátem, který se zatím (samořejmě z krátkodobých sledování) jeví jako efektivní lék s nízkým výskytem nežádoucích účinků.

Imunomodulační terapie

Již léta prokazují mnohé studie, že dysregulace různých apoptotických, zánětlivých a angiogenních cytokinů může hrát důležitou roli v etiopatogenezi MDS. Imunomodulační terapie ovlivňuje hladiny těchto cytokinů, čímž působí na průběh, ne-li samotnou patogenezi onemocnění. Prvním imunomodulačním preparátem použitým u MDS pacientů byl thalidomid. Samotný vede většinou pouze k erytrocytární odpovědi a navíc často bez dosažení transfuzní independence (35). Problematický je pře-

devším vysoký výskyt nežádoucích účinků, kdy prakticky u většiny studií přes 30 % nemocných předčasně ukončí terapii. Pozitivnější jsou výsledky 2 studií používajících thalidomid v nízkých dávkách či v kombinaci s erytropoetinem (35, 37).

Výrazně lepší efekt má nový analog thalidomidu lenalidomid (Revlimide firmy Celgene). Výjimečný je jeho účinek zvláště u 5q- syndromu. Delece dlouhého raménka 5 chromozomu je nejčastější cytogenetická abnormalita u MDS vyskytující se asi u 10–15 % nemocných. Na terapii lenalidomidem překvapivě dobře reagují i jiní MDS nemocní s touto chromozomální abnormalitou a to jak izolovanou, tak v kombinaci s dalšími aberacemi. Právě pacienti s 5q- jsou často rezistentní na terapii ESP a většinou nevyhnutelně dochází k rozvoji transfuzní dependence se všemi neblahými následky.

Lenalidomid stejně jako thalidomid je imunomodulační preparát s výrazně větším efektem, ale bez typických toxických vedlejších účinků jako je sedace, obstipace, neurotoxicita. Má efekt antiangiogenní, antiapoptotický, inhibuje TNF-alfa, stimuluje T a NK buňky, produkci IL2, navíc pravděpodobně zvyšuje senzitivitu erytroidních progenitorů k erytropoetinu a možný je též přímý cytotoxický efekt na buňky 5q- klonu.

Stále se objevují nové poznatky z pole molekulární biologie vysvětlující efekt lenalidomidu jako je například ovlivnění exprese tumor-supresorického genu SPARC (k jehož výrazné upregulaci dochází při terapii lenalidomidem prakticky pravidelně) a dalších.

Největší poslední studie hodnotila 168 nemocných s 5q- abnormalitou (38). Celková erytrocytární odpověď byla dosažena u 76 % nemocných a transfuzních independencí u 68 %. U nemocných s izolovanou 5q- abnormalitou bylo procento odpovědí přes 80 %. Medián trvání odpovědi byl 2,2 roky. Ve většině případů byla odpověď dosažena po 4–5 týdnech terapie. Významný je fakt, že cytogenetické odpovědi bylo dosaženo u 48 % z těch nemocných, kteří dosáhli CR (kompletní remise). Morfologických odpovědí bylo celkem 36 %. Mezi respondenty byli i nemocní s vyšším IPSS, s blasty a komplexními cytogenetickými abnormalitami. Recentní závěry studie MDS 003 ukazují, že u těchto nemocných bylo též dosaženo prodloužení přežití ve srovnání s historickou skupinou. Terapie lenalidomidem ale nezabránila transformaci do pokročilejších stadií MDS či AML, zvláště u pacientů s původně vyšším rizikem (komplexní karyotypy, blasty > 5 %).

K celkovému zvýšení rizika transformace terapie lenalidomidem, zdá se, nevede (39). Podle předběžných výsledků francouzské studie naopak nemocní s vyšším procentem blastů, ale pouze s izolovanou 5q- abnormalitou, dosahují relativně dobrých odpovědí (40). MDS-002 studie hodnotí 214 nízké rizikových MDS nemocných dependentních na transfuzích bez 5q-. Nezávislosti na transfuzích bylo dosaženo u 26 % a u 50 % došlo k redukci v potřebě transfuzí (41).

Lenalidomid je relativně velmi dobře snášen, nejčastějšími vedlejšími účinky jsou neutropenie a trombocytopenie. Jde o perorální preparát, který se podává v jed-

ně denní dávce. Úvodní dávka je 5–10 mg denně. Vzhledem k výskytu neutropenie a trombocytopenie je nutné kontrolovat v prvních 8 týdnech KO jedenkrát týdně. Zdá se, že rozvoj trombocytopenie a neutropenie a jejich hloubka dobře koreluje s pozitivní odpovědí na léčbu (42). Lenalidomid nezvyšuje u MDS v malých dávkách významně riziko trombózy a tak zatím preventivní antitrombotická terapie není doporučována. V průběhu terapie dle výskytu cytopenií je celkem široká variace úprav dávek a krátkodobých přerušení léčby. Dosud nebyla stanovena optimální doba terapie.

Bylo by jistě velkým přínosem, a doufáme, že v brzké době se stane realitou, kdyby tento lék byl k dispozici i pro naše nemocné: v první linii pro 5q- nízcí rizikové pacienty s transfuzní dependencí.

Epigenetická terapie

Epigenetická modulace zasahuje přímo do funkce genů, ovlivňuje genovou transkripci a tím i expresi genů. Nedochází ale přitom ke změnám samotných nukleotidových sekvencí, jako je tomu u mutací či delecí. Nejsledovanější v terapeutickém využití je ovlivnění 2 epigenetických mechanismů, a to DNA hypermethylace a deacetylace histonů.

DNA methylace je zprostředkována enzymem metyltransferázou. Pakliže dochází k hypermethylaci cytosinových reziduí v oblasti genového promotoru, dochází k poruše regulace transkripce genů a tím změně jejich exprese „gene silencing“. U nádorových buněk se většinou zjišťuje vyšší aktivita metyltransferasy vedoucí pravděpodobně k inaktivaci tumor-supresorických genů. V transkripci genů je též důležitá struktura chromatinu. Acetylace histonů udržuje chromatin v otevřeném transkripčně aktivním (euchromatinovém) stavu umožňujícím vazbu transkripčním faktorům a následně vedoucí k patřičné expresi daného genu. Acetylace histonů je kontrolována dvěma enzymy, a to histon-acetylase a histon-deacetylase. Deacetylované histony se pevně váží k DNA a zabraňují tak přístupu transkripčních faktorů k určitým genům. Aberantní aktivita histon-deacetylasy může pak vést k snížené acetylaci histonů a tím k poruše transkripce a opět k následnému „gene silencing“. Oba výše uvedené mechanismy, které jsou navíc funkčně propojené, pravděpodobně mohou u maligních buněk vést k porušení exprese tumor supresorických genů obdobně jako mutace či delece genů a přímo tak hrát roli v iniciaci či progresi nádorových onemocnění. U MDS jsou popsány některé metylované geny hrající roli v genezi onemocnění. Nejsledovanějšími geny jsou p15, p16 či gen pro kalcitonin.

Hypermethylaci DNA zabraňují 2 inhibitory metyltransferasy a to 5-azacitidine (Vidaza, firma Celgene) a 5-aza-2'-deoxycitidine (decitabine – Dacogen, firma MGI Pharma).

Oba tyto léky se v současnosti samotné nebo nověji v kombinaci s inhibitory histon-deacetylázy používají především u pacientů s větším rizikem transformace (RAEB I, II, CMML II). Výsledky největších studií ale vyzdvihují význam této terapie (5-azacitidinu) i u symptomatických nízcí rizikových nemocných (43, 44). Právě

u těchto nemocných byla celková odpověď na terapii azacitidem představující zlepšení cytopenie (HI-hematology improvement dle IWG kritérií) a především dosažení transfuzní nezávislosti kolem 50–60 %. **Prodlouženo bylo celkové přežití, snížena transformace do AML a došlo ke zlepšení kvality života** (43). Recentní klinická sledování ukazují, že vysoké procento odpovědí je dosažováno u jinak refrakterní skupiny na běžnou chemoterapii a to jsou nemocní s izolovanými abnormalitami chromozomu 7 (45, 46).

Z inhibitorů histon-deacetylázy jsou největší zkušenosti dosud s použitím valproové kyseliny (u nás např. Depakine). Valproová kyselina (VPA) je mastná kyselina, která se používá k antikonvulzní terapii již přes 30 let. VPA nejen ovlivňuje histon deacetylaci, ale možný je nepřímý zásah do procesu erytropoézy (47). V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že VPA je schopna indukovat diferenciaci a apoptózu leukemických buněk. Tento diferenciační efekt může být znásoben all-trans-retinovou kyselinou (ATRA) (48). Ve studiích používajících valproovou kyselinu (+/- ATRA) v terapii MDS stojí v popředí německé studie, kde u nízcí rizikových nemocných bylo dosaženo odpovědi (většinou HI) až u 52 % nemocných (49). V současné době probíhají četné studie dalších inhibitorů histon-deacetyláz jako je vorinostat, MGC D0103, LBH589, atd. Většina studií je ale orientována na kombinaci těchto léků s inhibitory metyltransferázy u vyšších rizikových MDS skupin. Na našem oddělení jsme v rámci naší MDS studie kyseliny valproové (Depakine) /ATRA použili zatím tuto kombinaci u 5 nemocných. Pozitivní odpovědi jsme dosáhli pouze u jednoho nemocného, kde došlo k snížené potřebě transfuzí a vzestupu trombocytů. Oba léky jsou dostupné v perorální formě a navíc s relativně malým výskytem únosných nežádoucích účinků.

Imunosupresivní terapie

Imunosupresivní terapie má již delší dobu své pevné místo v terapii zvláště nízcí rizikových nemocných. Ve většině studií (nejčastěji používaná kombinace antithymocytární globulin – ATG s cyklosporinem (CyA) nebo CyA či ATG samostatně) je dosažováno odpovědi asi u 30–40 % pacientů (50, 51, 52). Existuje již dostatek dokladů o tom, že u určité skupiny nemocných s MDS autoimunní mechanismus iniciovaný autoagresivními T buňkami, obdobně jako je tomu u aplastické anémie, může způsobit selhání hematopoézy či její poruchu (53, 54, 55). Na základě již letitých zkušeností a mnoha studií lze dnes již lépe charakterizovat skupinu nemocných s MDS s vyšší pravděpodobností pozitivní odpovědi na imunosupresivní terapii (56). A obdobně jako u růstových faktorů pakliže pečlivě selektujeme vhodné nemocné, může být terapeutická odpověď až u 40–60 %.

Vhodní kandidáti této terapie a podmínky pro lepší odpověď jsou:

- nemocní mladší 60 let
- nízcí riziková nemocní zvl. RA, méně pak RCMD, RAEB I, MDS-U s trombocytopenií (RARS nepatří mezi dobré respondenty)

- krátce po diagnóze
- čím kratší trvání transfuzní dependence před zahájením terapie tím lépe
- nemocní s přidruženými autoimunitními onemocněními (revmatoidní artritida, tyreoiditida atd.)
- lépe reagují nemocní s výraznější trombocytopenií
- s HLA DR 15
- s trizomií chromozomu 8 (> 60 % odpovědí)
- s PNH pozitivitou
- hypocelulární MDS a „overlap“syndromy s aplastickou anémií

(dle našich zkušeností hypocelularita dřeně nebyla nutnou podmínkou pozitivní odpovědi).

Jak je výše uvedeno možno použít monoterapii ATG či ATG v kombinaci s CyA, kdy i po jednom cyklu terapie je možno dosáhnout odpovědi až u 40 % nemocných. Je však nutná hospitalizace a samozřejmě je nutné počítat s rizikem terapie ATG.

U nás máme relativně dobré zkušenosti s terapií samotným cyklosporinem. Ten by měl být podáván v zahajovací dávce 3–5 mg/kg hmotnosti po dobu minimálně 8–12 týdnů za kontrol sérových hladin cyklosporinu s častými kontrolami jaterních testů a renálních funkcí. Jak bylo uvedeno výše nadějně se jeví také kombinace s dalšími výše uvedenými léky jako je studie CyA, Prednison, G-CSF a EPO (23).

Závěr

Zdá se stále nadějnější, že v relativně dohledné době budeme moci používat výše uvedené nové preparáty. Vedle kvalitnější a komplikovanější terapie, vyžadující často specializovaná centra a hospitalizaci nemocných na hematologických odděleních se důraz se stále více klade na speciální, podrobnější vyšetřovací metody (FACS, biopsie, cytogenetické vyšetření včetně FISH metody). Důležité je proto, aby MDS pacienti byli referováni alespoň konsiliárně do fakultních center (tak, jak je tomu u jiných hematologických onemocnění) vzhledem k možnosti využití výše uvedených metod, poskytnutí nových léčebných přístupů a zařazení do probíhajících klinických studií nadějných preparátů, které jinak nejsou pro ně k dispozici.

Literatura

1. List AF. New approaches to the treatment of myelodysplasia. *Oncologist Review* 2002; 7 (Suppl 1): 39–49.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189–199.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3849.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syn-

- dromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088 (erratum, *Blood* 1998; 91: 1100).
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503–3510.
6. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al; for the GFM group (Groupe Francophone des Myélodysplasies). Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574–582.
7. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. Scandinavian MDS Group. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037–1046.
8. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *GM/EPO MDS Study Group. Blood* 2000; 95: 1175–1179.
9. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Greenberg P, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99: 344–351.
10. Mundle S, Lefebvre P, Duh MS, et al. Treatment of MDS related transfusion-dependent anemia with epoetin alfa: A perspective meta-analysis. *Blood* 2007; 110 (Suppl 1): Abstract 1471.
11. Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, et al. For The Greek MDS Study Group. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 174–180.
12. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998; 92: 68–75.
13. Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006; 85: 174–180.
14. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004; 104: 321–327.
15. Tehranchi R, Fadeel B, Hellstrom-Lindberg E, et al. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits spontaneous cytochrome c release and mitochondria-dependent apoptosis of myelodysplastic syndrome hematopoietic progenitors. *Blood* 2003; 101: 1080–1086.
16. Jadersten M, Montgomery SM, Astermark J, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: response and impact on survival in a long-term follow-up of 129 patients. *Blood* 2003; 102: 184–185.
17. Jadersten M, Malcovati L, Cazzola M, et al. Treatment with Erythropoietin and G-CSF Improves Survival in MDS Patients with Low Transfusion Need. *Blood* 2006; 108(Suppl 1): Abstract 521.
18. Park S, Grabar C, Fenaux F, et al. Has treatment with epo+/- G-CSF an impact on progression to AML and survival in low/int-1-risk MDS? A comparison between french-epo patients and the Imraw databáze. *Haematologica* 2007; 92(Suppl 1): Abstract 427.
19. Musto P, Lanza F, Balleari E, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2005; 128: 204–209.
20. Mannone L, Gardin C, Fenaux P, et al. Groupe Francais des Myélodysplasies. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006; 133: 513–519.
21. Oliva E, et al. Darbopoetin for the treatment of anemia of MDS:

- Efficacy and improvements in quality of life. *Blood* 2006; 108(Suppl 1): Abstract 845.
22. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. *Ann Oncol* 2005 Dec; 16(12): 1921–7.
 23. Kadia T, Kantarjian H, Verstovsek S, et al. Treatment of Myelodysplastic syndrome (MDS) with cytokine immunotherapy for low-risk MDS. *Blood* 2007; 110 (issue 11): Abstract 1463.
 24. Montero A, et al. Phase II study of low-dose interleukin-11 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2049–54.
 25. Kantarjian H, et al. Phase 1/2 study of AMG 531 in thrombocytopenic patients with low-risk MDS. *Blood* 2007; 110(issue 11): Abstract 250.
 26. Malcovati L, et al. Prognostic factor and life expectancy in MDS classified according WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594–7603.
 27. Jensen P, Heickendorff L, Pedersen B, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996; 94: 288–299.
 28. Jensen PD, Jensen IM, Ellegaard J, et al. Desferrioxamine treatment reduces blood transfusion requirements in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1992; 80: 121–124.
 29. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M, et al. Predicting survival and leukemic evolution in patients with MDS. *Haematologica* 2006; 91: 1588–1590.
 30. Armand P, Kim HT, Aleza EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586–4588.
 31. Leith H. Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload using iron chelation therapy. *Leuk Res* 2007; 31(Suppl 3): 7–9.
 32. Leith H, Wong D, Leger Ch, et al. Improved Leukemia-Free and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndrome Receiving Iron Chelation Therapy: A Subgroup Analysis. *Blood* 2007; 110(issue 11): Abstract 1469.
 33. Rose Ch, Brechignac S, Fenaux P, et al. Positive Impact of Iron Chelation Therapy (CT) on Survival in Regularly Transfused MDS Patients. A prospective analysis by the GFM. *Blood* 2007; 110 (issue 11): Abstract 249.
 34. Gattermann N. Guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional overload. *Leuk Res* 2007; 31(Suppl 3): 10–15.
 35. Raza A, Meyer P, Dutt D, Zeldis J, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2001; 98: 958–65.
 36. Tamburini J, Elie C, Vassilief D, (Intr. by Pierre Fenaux). Low doses of thalidomide in low risk MDS with transfusion-dependant anemia: The GFM THAL-SMD-200 Trial *Blood* 2006; 108(issue 11): Abstract 2673.
 37. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Combination of erythropoietin and thalidomide for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2006; 30: 385–8.
 38. List A. Active treatment-improving outcomes in 5q-patients. (MDS-001, 002, 003, PK study). *Leukemia research* 2007; 31(Suppl 1): Abstract 15.
 39. Giagounidis AA, Haase S, Platzbecker U, et al. *Blood* 2007; Vol 110 (issue 11): Abstract 1460.
 40. Ades L, Boehrer S, Fenaux P, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes (MDS) with 5q deletion: Results of a phase II study. *Blood* 2008; Nov 5.(Epub ahead of print).
 41. Raza A, Reeves J, List A, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; 111: 86–93.
 42. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AA, et al. Relationship of Treatment-Related Cytopenias and Response to Lenalidomide in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5943–9.
 43. Silverman L, Demakos E, Peterson B, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2429–40.
 44. Gryn J, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with 5-azacitidine. *Leuk Res* 2002; 26: 893–7.
 45. Rüter B, Wijermans P, Claus R, et al. Preferential cytogenetic response to continuous intravenous low-dose decitabine (DAC) administration in myelodysplastic syndrome with monosomy 7. *Blood* 2007; 110: 1080–2.
 46. Mufti GJ, Fenaux P, Hellstrom-Lindberg E, et al. Treatment of high-risk MDS patients (pts) with -7/del(7q) with azacitidine (AZA) versus conventional care regimens (CCR): effects on overall survival (OS). *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 7033.
 47. Yamamura K, Ohishi K, Katayama N, et al. Pleiotropic role of histone deacetylases in the regulation of human adult erythropoiesis. *Br J Haematol* 2006; 135: 242–53.
 48. Cimino G, Lo-Coco F, Fenu S, et al. Sequential valproic acid/all-trans retinoic acid treatment reprograms differentiation in refractory and high-risk acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 2006; 66: 8903–11.
 49. Kuendgen A, Schmid M, Gattermann N, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006; 106: 112–9.
 50. 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: 304–9.
 51. Killick S, Mufti G, Cavenagh J, et al. A pilot study of antithymocyte globulin (ATG) in the treatment of patients with 'low-risk' myelodysplasia. *Br J Haematol* 2003; 120: 679–84.
 52. Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, et al. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003; 27: 783–8.
 53. Molldrem J, Jiang Y, Barrett A, et al. Haematological response of patients with myelodysplastic syndrome to antithymocyte globulin is associated with a loss of lymphocyte-mediated inhibition of CFU-GM and alterations in T-cell receptor Vbeta profiles. *Br J Haematol* 1998; 102: 1314–22.
 54. Sloand E, Mainwaring L, Barrett A, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood* 2005; 106: 841–51.
 55. Saunthararajah Y, Nakamura R, Barrett A, et al. HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1570–4.
 56. Barrett A, Sloand E, Young N. Determining which patients with myelodysplastic syndrome will respond to immunosuppressive treatment. *Haematologica* 2006; 91: 583–4.

MUDr. Anna Jonášová
I. interní klinika
Všeobecná fakultní nemocnice
U Nemocnice 2
120 00 Praha 2
e-mail: atjonas@hotmail.com

Doručeno do redakce: 19. 6. 2008
Přijato: 12. 2. 2009