

Liečba myelodysplastického syndrómu s vyšším rizikom

MUDr. Adriana Kafková, PhD.¹, prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.^{2,3}

¹NZZ Hemko, s. r. o., hematologická a onkohematologická ambulancia, Košice

²Ústav lekárskej a klinickej biofyziky LF UPJŠ, Košice

³Klinika hematookologie FNO a LFO, Ostrava

Východiská: Myelodysplastický syndróm (MDS) je nádorové ochorenie krvotvorných kmeňových buniek charakterizované inefektívnou hemopoézou. Diagnóza MDS sa stanovuje na základe cytológie, stupňa dysplázie, percentuálneho zastúpenia blastov v krvi a kostnej dreni a cytogenetického vyšetrenia. Chromozomálna analýza je nevyhnutná aj na stanovenie prognózy pacientov s MDS. Podľa revidovaného medzinárodného prognostického skórovacieho systému (IPSS-R), ktorý pacientov rozdeľuje do viacerých jednotlivých podskupín v rámci nižšieho a vyššieho rizika, je možné presnejšie predvídať priebeh ochorenia a indikovať vhodnú liečebnú stratégiu.

Materiál a metódy: Selektívne prehľadávanie vhodných publikácií a odporučených terapeutických postupov databázy PubMed z rokov 2000 – 2014. Na aktuálne prehľadávanie sme použili termín „myelodysplastické syndrómy“.

Výsledky: Medián prežívania pacientov s MDS sa pohybuje v závislosti od IPSS-R od niekoľkých mesiacov (0,4 roka) do niekoľkých rokov (8,8 roka). Prognóza pacientov s vyšším rizikom (t. j. intermediárne-2, vysoké a veľmi vysoké riziko) je zlá s mediánom prežívania od 0,4 do 1,2 roka s vysokým rizikom prechodu do akútnej leukémie. Schválenou liečebnou modalitou v tejto skupine MDS je 5-azacytidín a u pacientov do 70 rokov veku bez významnejšej komorbidity by mala byť zvažovaná alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) ako jediná metóda s potenciálne liečebným efektom a s prežívaním bez choroby (DFS) u 35 % až 40 % pacientov. Najčastejšie komplikácie alogénnej HSCT sú infekčné komplikácie, komplikácie spojené s mukozitídou, krvácavé a choroba štetu proti hostiteľovi (GVHD). Výhody HSCT sú výsledkom zvládnutia mortality nesúvisiacej s relapsom (NRM), GVHD a imunitnej dysfunkcie. Avšak relaps ochorenia po HSCT zostáva naďalej najvýznamnejšou príčinou zlyhania liečby.

Záver: Liečba pacienta s MDS vyžaduje individualizovaný prístup založený na identifikácii rizika, ktorého základom je presná diagnostika. Na zlepšenie výsledkov liečby a prežívania pacientov v rámci rizikových skupín sú potrebné do skorej budúcnosti ďalšie klinické skúšania aj s novými terapeutickými prístupmi.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, 5-azacytidín, alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek, akútna myeloblastová leukémia.

Treatment of myelodysplastic syndrome with high-risk groups

Background: Myelodysplastic syndrome (MDS) is malignant hematopoietic stem-cell disease characterized by ineffective hematopoiesis. MDS is diagnosed by cytology, with consideration of the degree of dysplasia and the percentage of blast cells in the blood and bone marrow, and on a cytogenetic basis. Chromosomal analysis is necessary for prognostication. The Revised International Prognosis Scoring System (IPSS-R) enables more accurate prediction of the course of disease and choice of appropriate therapeutic strategy by dividing patients into a number of low- and high-risk groups.

Methods: We selectively searched the PubMed database for pertinent articles and guidelines from the years 2000-2014. We used the search term “myelodysplastic syndrome”.

Results: The median survival time ranges from a few months (0,4 year) to many years (8,8 years). Prognosis of the high-risk groups patients (intermediate -2, high, very high risk) is not good with the median survival time ranges from 0,4 to 1,2 years with high rate of transformation to acute myeloid leukemia. The approved treatments for patients in high-risk groups is 5-azacytidine and patients up to age 70 who have no major accompanying illnesses should be offered allogenic stem-cell transplantation (SCT) with curative intent. The cure rates range from 35% to 40% (disease free survival DFS). The most complications of allogenic SCT are infections, mucositis, hemorrhages and graft-versus-host diseases (GVHD). The benefits of HSCT need to be balanced against risks of nonrelapse mortality (NRM), GVHD and immune dysfunction. Relaps remains a leading cause for treatment failure after hematopoietic SCT in patients in high-risk groups.

Conclusion: Myelodysplastic syndrome is treated on an individualized, risk-adapted basis after precise diagnostic evaluation and after assessment of the prognosis. More studies are needed so that stage-adapted treatment can be improved still further.

Key words: myelodysplastic syndrome; 5-azacytidine; allogenic hematopoietic stem-cell transplantation; acute myeloid leukemia.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 231–236

Úvod

Ciele liečby pacientov s myelodysplastickým syndrómom (MDS) sú vo všeobecnosti predĺženie celkového prežívania, zníženie závislosti od transfúzií a zlepšenie kvality života.

Individuálna liečebná stratégia sa odvíja okrem podtypu MDS, veku a výkonnostného stavu aj od prognostického štádia (1).

Myelodysplastický syndróm je rozdelený na základe prognózy na dve kategórie: s nižším

a vyšším rizikom. Rozdelenie na dané skupiny je kľúčové z hľadiska terapeutického prístupu (2).

Alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) je naďalej jedinou metódou s potenciálne liečebným efektom

a u pacientov v skupine s vyšším rizikom do 70 rokov veku bez významnejšej komorbidity je liečbou prvej voľby.

V priebehu posledného desaťročia sme vďaka hypometylačným látkam zaznamenali významné pokroky v liečbe pacientov s MDS s vyšším rizikom. Výsledky liečby 5-azacytidínom priniesli zlepšenie celkového prežívania (OS) u týchto chorých a znamenali odklon od liečby MDS pacientov s vyšším rizikom „tradičnou“ chemoterapiou používanou pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML). 5-azacytidín je štandard v liečbe MDS s vyšším rizikom (3, 4).

Napriek týmto úspechom je žiaduce doplnenie liečebného armamentária o nové lieky a ich kombinácie s cieľom ďalej zlepšiť liečebné odpovede a celkové prežívania pacientov s touto závažnou diagnózou (5).

Hypometylačná liečba: 5-azacytidín a decitabín

Princípom hypometylačnej liečby je inkorporovanie hypometylačných látok do deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) a zníženie jej hypermetylácie s umožnením reexpresie dovtedy „umlčaných“ génov. Ide o reverzibilný proces, pri ktorom hypometylácia umožňuje reaktiváciu génov, o. i. aj nádor-supresorických.

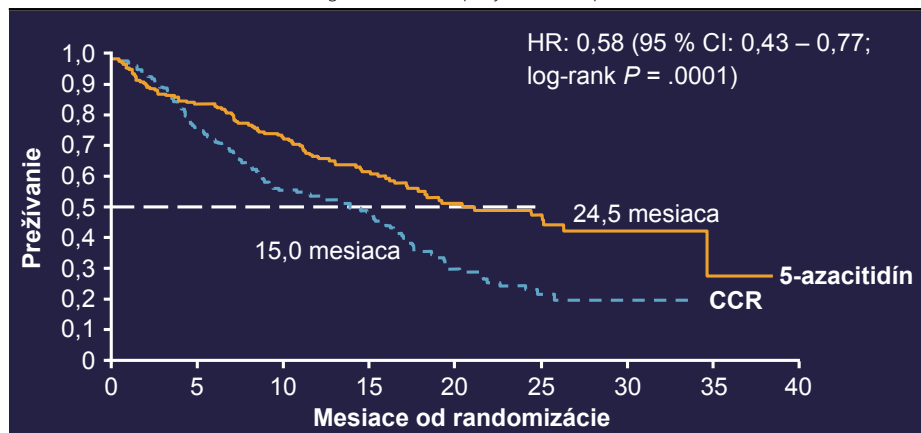
Určitá skupina pacientov s myelodyspláziou má takzvaný fenotyp „hypermetylátora“, ktorý je spojený s nepriaznivou prognózou (6). Tento fenomén spolu s efektom hypometylačnej liečby analógií azanukleozidu, a to 5-azacytidínom a 5-aza-2'-deoxycytidínom (decitabínom), preukázali účinnosť v klinických skúšaní a viedli k schváleniu oboch liekov v Spojených štátoch amerických a 5-azacytidínu v Európe (7, 4).

5-azacytidín – výsledky liečby

Klinické skúšanie (KS) 5-azacytidínu prebehlo v rámci dvoch rozsiahlych randomizovaných KS: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9221 (7) a AZA-001 (8).

V klinickom skúšaní CALGB (7) bolo randomizovaných 191 pacientov do ramena s 5-azacytidínom (75 mg/m²/deň subkutánne v priebehu nasledujúcich 7 dní každých 28 dní) a do ramena s najlepšou podpornou liečbou (BSC). Medián veku bol 68 rokov a viac ako polovica pacientov mala exces blastov. Cytogenetické vyšetrenie bolo k dispozícii len u malej skupiny pacientov. Liečebné výsledky boli jednoznačne lepšie v prospech 5-azacytidínu oproti BSC: 60 % pacientov odpovedalo na liečbu 5-azacytidínom oproti 5 % v ramene BSC ($p < .0001$). Odpovede zahŕňali 7 % kompletných remisíí (CR), 16 % parciálnych remisíí (PR) a 37 % pa-

Graf 1. AZA-001 KS: 5-azacytidín signifikantne zlepšuje celkové prežívania - OS (8)



cientov dosiahlo hematologické zlepšenie. Medián času transformácie do leukémie bol 21 mesiacov u pacientov liečených 5-azacytidínom oproti 12 mesiacom pri BSC ($p < .007$).

Vzhľadom na to, že v KS CALGB 9221 bol povolený cross-over, t. j. zmena, respektíve výmena liečebného ramena, a z tohto dôvodu bolo 50 % pacientov s BSC preradených na liečbu 5-azacytidínom, nebol v prežívaní zaznamenaný rozdiel medzi jednotlivými ramenami (9). Po nasledujúcej analýze troch klinických skúšaní CALGB 8421, 8921 a 9221 s liečbou 5-azacytidínom podľa diagnostických kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a kritérií na stanovenie liečebnej odpovede podľa Medzinárodnej pracovnej skupiny (IWG) (2, 3) boli CR v 10 % až 17 % a hematologické zlepšenie bolo prítomné u 23 % až 33 % pacientov. Ďalším zaujímavým prínosom daného KS boli sledovanie a analýza kvality života (QoL). U pacientov liečených 5-azacytidínom došlo k ústupu slabosti, dýchavičnosti a zlepšeniu fyzických funkcií, ako aj psychického stavu oproti pacientom na BSC (10).

Napriek výsledkom KS CALGB 9221 Európske autority vyžadovali výsledky prežívania. Táto požiadavka viedla k iniciovaniu KS AZA-001, ktorej primárnym cieľom bolo prežívania (8). Liečebná schéma v ramene s 5-azacytidínom bola identická ako v KS CALGB 9221, ale v porovnanom liečebnom ramene boli na výber štandardné liečebné možnosti (CCR), a to okrem BSC na rozdiel od CALGB 9221 aj nízkodávkované ara-C alebo intenzívna chemoterapia. Randomizovaných bolo 358 pacientov s MDS s vyšším rizikom s mediánom veku 69 rokov. Medián prežívania bol významne lepší u pacientov liečených 5-azacytidínom oproti CCR: 24,5 mesiaca v porovnaní s 15 mesiacmi ($p < .0001$) (8, 9). Graf 1. Čas progresie do AML bol významne oddialený v liečebnom ramene s 5-azacytidínom (27 mesiacov) oproti CCR

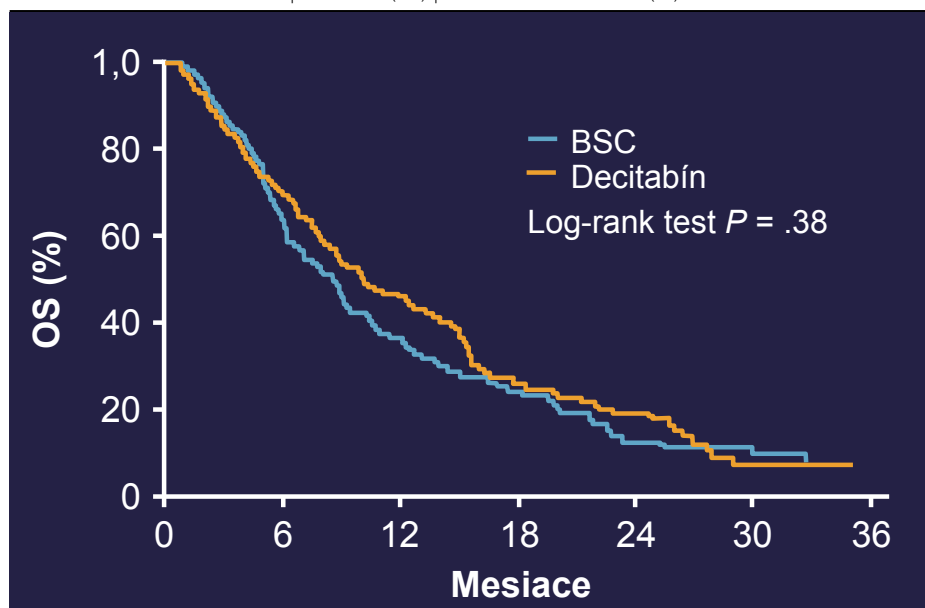
(13 mesiacov). CR dosiahlo 17 % pacientov liečených 5-azacytidínom, PR 12 % pacientov a približne takmer u polovice pacientov bol zaznamenaný nejaký stupeň hematologického zlepšenia (8).

Zlepšenie prežívania v ramene s 5-azacytidínom bolo nezávislé od veku (zahŕňalo aj pacientov starších ako 75 rokov) (11), nezávislé od percenta blastov v kostnej dreni alebo karyotypu. Efekt liečby 5-azacytidínom na prežívania bol jednoznačný v porovnaní s podpornou liečbou (BSC) alebo nízkodávkovaným ara-C, avšak vzhľadom na minimálny počet pacientov, ktorí absolvovali intenzívnu chemoterapiu, porovnanie efektu 5-azacytidínu oproti tejto liečebnej modalite nemohlo byť zrealizované. Štatisticky významné predĺženie prežívania pri liečbe 5-azacytidínom viedlo k jeho schváleniu u pacientov s MDS v Európe a stalo sa štandardnou prvotnou liečbou u pacientov s vyšším rizikom (9).

Decitabín – výsledky liečby

Klinické skúšania s decitabínom prebehli v Európe aj Spojených štátoch amerických (US). V US bolo realizované KS s decitabínom verzus BSC (4) v dávkovaní 15 mg/m² intravenózne každých 8 hodín v trojdňovom cykle s frekvenciou cyklov ÷ 6 týždňov. Táto frekvencia dávkovania vyžadovala hospitalizáciu pacientov. Randomizovaných bolo 170 pacientov, z toho 89 do ramena s decitabínom. Medián veku bol 70 rokov. Všetci pacienti mali minimálne intermediárne riziko-1 (INT-1), 50 % malo cytogenetické abnormality a 20 % MDS pacientov bolo predliečených. Deväť percent pacientov liečených decitabínom dosiahlo CR, 8 % PR, hematologické zlepšenie bolo zaznamenané u 26 % z celkového počtu liečebných odpovedí (ORR) 30 %. V kontrolnom BSC ramene ich bolo len 7 %.

Napriek tomu, že celkové prežívania (OS) bolo bez rozdielu v oboch ramenách, t. j. rovnako

Graf 2. EORTC-06011: Celkové prežívanie (OS) pri liečbe decitabínom (13)

po 14 mesiacov, decitabín bol schválený v US na základe klinickej aktivity dokumentovanej v danom skúšaní.

V ďalších KS bol decitabín skúšaný v 5-, 10- a 20- dňových liečebných schémach podávania v intravenóznej alebo subkutánnej aplikácii jedenkrát denne s bezpečným a efektívnym profilom.

ADOPT multicentrické KS fázy II (the Alternative Dosing for Outpatient Treatment) potvrdilo efektívnosť a bezpečnosť 5-dňového intravenózneho liečebného cyklu decitabínu (12). Liečených bolo 99 MDS pacientov s rizikom minimálne INT-1 a mediánom podaných cyklov v počte štyri. ORR bol 32%, z toho 17% CR. Medián prežívania bol 20 mesiacov a viac ako 50 % pacientov dosiahlo cytogenetickú odpoveď. Liečebná schéma s decitabínom použitá v KS ADOPT sa stala v US najčastejšou aj v bežnej klinickej praxi.

Európske authority, ktoré zvažovali schválenie decitabínu v EÚ opätovne vyžadovali superioritu výsledkov v prežívaní pri liečbe decitabínom. Táto požiadavka viedla k iniciovaniu randomizovaného KS s 3-dňovou schémou podávania v dávke 15 mg/m² intravenózne každých 8 hodín v trvaní 4 hodín s frekvenciou cyklov až 6 týždňov (13). Napriek lepším liečebným odpovediam v ramene s decitabínom (CR 13 % verzus 0 %, PR 6 % verzus 0 %) oproti BSC nebola zaznamenaná superiorita v OS (10 verzus 8,5 mesiaca). Graf 2. PFS a čas do AML transformácie bol významne v prospech ramena s decitabínom. V súvislosti s nonsuperiornosťou decitabínu v OS bola diskutovaná 3- verzus 5-dňová liečebná schéma, interval medzi cyklami a maximum podávania 8 cyklov v danom EORTC KS (13).

Praktické aspekty hypometylačnej liečby

Myelosupresia

V klinickej praxi indikované hypometylačné látky sú pomerne ľahko a nekomplikovane aplikovateľné a majú relatívne bezpečný profil. Napriek tomu je potrebné počítať s určitým stupňom myelosupresie najmä počas niekoľkých prvých cyklov liečby a na strane druhej počítať s efektom liečby až po niekoľkých mesiacoch.

Myelosupresia vyžaduje pravidelné monitorovanie pacienta, antibiotickú liečbu a v prípade potreby aj aplikáciu rastových faktorov myelo- a/alebo erythropoézy. Dôležité je pokračovanie v hypometylačnej liečbe aj napriek závažnej cytopénii, a to v prípade absencie významnej hypoplázie kostnej drene (KD). Súčasťou liečby analógmi azanukleozidu je priebežné vyšetrenie KD v prípade výskytu alebo pretrvávania závažnej cytopénie a, samozrejme, aj hodnotenia liečebnej odpovede (9).

Trvanie liečby

V klinickej praxi sa opierame o odporúčané liečebné postupy, ktoré však dĺžku trvania liečby 5-azacytidínom alebo decitabínom presne nedefinujú (9).

Medián času do odpovede pri liečbe 5-azacytidínom a decitabínom bol 4 – 6 cyklov (8, 7). Zlyhanie liečby možno potvrdiť až po absolvovaní 6 cyklov 5-azacytidínu.

Inkorporácia 5-azacytidínu do DNA prebieha vo fáze S bunkového cyklu a vyžaduje expozíciu počas viacerých cyklov replikácie DNA, kedy dochádza k postupnej hypometylácii. Pre maximálnu demetyláciu je potrebná

opakovaná alebo predĺžená expozícia lieku. Výsledky predchádzajúcich KS s analógom azanukleozidu poukázali na to, že pokračujúca liečba 5-azacytidínom môže zvýšiť benefit pacienta z hľadiska liečebnej odpovede. V KS AZA-001 bola spracovaná sekundárna analýza údajov u pacientov, ktorí odpovedali na liečbu 5-azacytidínom za účelom stanovenia času do prvej odpovede a určenia, či bola pokračujúca liečba spojená s ďalším vylepšením liečebnej odpovede (14). Výsledky dokázali, že pokračujúca liečba 5-azacytidínom viedla k zlepšeniu odpovede takmer u polovice (48 %) pacientov odpovedajúcich na liečbu v mediáne troch pridaných cyklov. Do 12. cyklu dosiahlo najlepšiu odpoveď 92 % pacientov. Tieto údaje dokumentovali, že hoci efekt 5-azacytidínu nastupuje rýchlo (medián počtu cyklov do dosiahnutia akejkoľvek odpovede bol 2), na dosiahnutie najlepšej odpovede je potrebná pokračujúca liečba.

Výsledky podporujú dlhodobú liečbu 5-azacytidínom u odpovedajúcich pacientov dovtedy, kým prináša pacientovi prospech, t. j. ak je liečba dobre tolerovaná a choroba neprogreduje (9).

Suboptimálna odpoveď

Ďalším problémom sú pacienti so suboptimálnou odpoveďou. Publikované výsledky dokazujú, že aj pacienti, ktorí nedosiahli CR, ale mali hematologické zlepšenie, profitovali pri liečbe 5-azacytidínom v OS (8). V súčasnosti je pokračujúca liečba 5-azacytidínom odporúčaná aj u tejto skupiny pacientov (9).

Benefit z hypometylačnej liečby

Relatívne nízke liečebné odpovede a potreba dlhodobej hypometylačnej liečby prináša otázky v súvislosti prediktívnymi biomarkermi senzitivity pri liečbe analógmi azanukleozidu pri MDS, ktoré zabezpečujú celkovú aj gén-špecifickú DNA hypometyláciu.

Napriek snahám viacerých pracovných skupín (6, 15) nebola dokázaná súvislosť medzi východiskovým stavom metylácie a liečebnou odpoveďou. Je však potrebné zdôrazniť fakt, že dosiaľ nebola realizovaná porovnávacia analýza metylácie pri žiadnom z randomizovaných klinických skúšaní s 5-azacytidínom ani s decitabínom v liečbe MDS (9).

V súvislosti s DNA metyláciou sú predmetom výskumu rôzne biomarkery ako mutácie v TET2, mikroRNA miR29b, ktoré môžu predikovať liečebnú odpoveď na hypometylačné látky (9).

Francúzska skupina autorov sa zamerala na klinické parametre, ktoré sa môžu spájať s dosiahnutím liečebnej odpovede po 5-aza-

cytidíne a decitabíne. Predchádzajúca liečba nízkodávkovaným ara-C, viac ako 15 % blastov v KD a abnormálny karyotyp, sú východiskami nižších liečebných odpovedí; nízky výkonnosťný stav (PS), intermediárna alebo vysokoriziková cytogenetika, cirkulujúce blasty a potreba viac ako štyroch transfúzných jednotiek (TU) erytrocytov a 8 týždňov predikuje horšie prežívanie (16).

Intenzívna chemoterapia: u ktorých pacientov?

Protokoly na intenzívnu chemoterapiu pri MDS s vyšším rizikom sú identické ako pri AML, t. j. používajú klasickú kombináciu antracyklínu/ ara-C. Výsledky dosiahnutia CR sú nižšie (40–60%), majú kratšie trvanie ako pri AML (medián trvania 10–12 mesiacov) a fáza aplázie je predĺžená.

Pacienti s nepriaznivým karyotypom (-7/ del 7q alebo komplexný karyotyp) horšie odpovedajú na intenzívnu chemoterapiu oproti pacientom s rovnakým karyotypom liečených 5-azacytidínom (9, 8), ktorí profitujú z hypometylačnej liečby.

V súčasnosti je intenzívna chemoterapia odporučená len pre relatívne mladých pacientov s priaznivým karyotypom, u ktorých sa zvažuje alogénna transplantácia SCT (alloSCT) na predtransplantačnú rýchlu redukciu blastov v KD (9).

Postavenie alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek

Napriek významným pokrokom v molekulej patogeneze MDS a novým terapeutickým stratégiám (5), ktoré dokážu predĺžiť prežívanie pacientov s MDS, ostáva transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) jedinou kuratívnu liečebnou metódou u pacientov s vyšším rizikom. Výhody HSCT sú výsledkom zvládnutia mortality nesúvisiacej s relapsom (NRM), reakcie štepu proti hostiteľovi (GVHD) a imunitnej dysfunkcie. Avšak relaps ochorenia po HSCT zostáva naďalej najvýznamnejšou príčinou zlyhania liečby.

Vzhľadom na chýbanie prospektívnych klinických skúšaní spojených s HSCT pri MDS ostávajú pri tejto téme mnohé otázky otvorené; týkajú sa výberu vhodných pacientov – stratifikácia podľa rizika pri výbere pacientov na transplantáciu, postavenia indukčnej, respektíve predchádzajúcej terapie, typu prípravného režimu, vhodného načasovania HSCT, liečebnej stratégie, t. j. „timing“ HSCT a vhodnej liečebnej stratégie v posttransplantačnom relapse (17).

HSCT ako jediná metóda s potenciálne liečebným efektom dokáže predĺžiť prežívanie

Tabuľka 1. Predpokladané prežívanie pacientov po ablatívnej alogénnej HSCT (9)

Riziková skupina	Transplantácia v čase diagnózy (roky)	Transplantácia po 2 rokoch (roky)	Transplantácia v čase progresie (roky)
Nízka	6,51	6,86	7,21
Int -1	4,61	4,74	5,16
Int -2	4,93	3,21	2,84
Vysoká	3,20	2,75	2,75
Medián veku: 42 rokov			

bez choroby (DFS) u 35 % až 40 % (respektíve 30–50 %) pacientov v závislosti od výsledkov jednotlivých skúšaní (18).

Výber pacientov vhodných na HSCT

V minulosti bola alogénna transplantácia HSC obmedzená na úzku skupinu mladých pacientov s minimálnou komorbiditou. V súčasnosti sa spektrum pacientov s MDS indikovaných na HSCT rozširuje vďaka zavedeniu prípravných režimov s redukovanou intenzitou (RIC) a nonmyeloablatívnych (NMA) režimov, zároveň s pokrokom v podpornej liečbe. Napriek významu viacerých faktorov pri výbere pacientov s MDS na HSCT rozhodujú tri základné atribúty: vek, komorbidita a štádium ochorenia (18).

Vek

Benefit z HSCT u mladých pacientov je nepopierateľný, kontrovernejším je vhodný vek na transplantáciu u starších, respektíve starých pacientov. Napriek mediánu veku 73 rokov v čase stanovenia diagnózy, bol medián veku transplantovaných MDS pacientov, napríklad v roku 2010 len 55 rokov. Z hľadiska HSCT sú pacienti nad 50 rokov považovaní za „starších“ napriek chýbaniu presnej definície z výsledkov porovnania KS. V roku 2010 boli publikované dve veľké klinické skúšania so zameraním na pacientov v pokročilom veku a žiadna z nich nepotvrdila pokročilý vek ako nevýhodu. Súborné výsledky v daných KS však boli heterogénne, takže ich výsledky nie sú jednoznačne interpretovateľné.

V svetle súčasných poznatkov vek u pacientov s MDS by nemal byť kontraindikáciou k HSCT (17).

Komorbidita a štádium ochorenia

MDS je ochorenie vyššieho veku, ktorý prináša komorbiditu. Vo vzťahu k eventuálnej plánovanej alogénnej transplantácii sú komorbidita dôležitým faktorom, ktorý negatívne ovplyvňuje výsledky (zvyšuje NRM a skracuje OS) pacienta s MDS pri HSCT. Dôležitá je stratifikácia pacientov podľa Indexu komorbidity pri HSCT, t. j. stanovenie tzv. HCT-CI, ktorý je prediktorom NRM a OS ako pri myeloablatívnej, tak aj RIC HSCT (20).

KS však poukázali na nutnosť zároveň s komorbiditami brať do úvahy okrem štádia ochorenia, aj ostatné prídavné faktory (anémia, preťaženie železom, rekurentné infekcie, imunologickú dysfunkciu), ktoré možno pred HSCT v pozitívnom slova zmysle ovplyvniť (18, 9).

Na základe aplikovaného pôvodného IPSS v KS bol stanovený princíp, že zo skorej HSCT profitujú len pacienti s rizikom INT-2/vysokým, u pacientov s INT-1/nízkym rizikom tento benefit nebol potvrdený (9). Tabuľka 1. Podľa revidovanej IPSS (IPSS-R) klasifikácie založenej na cytogenetickom riziku bola stanovená pravdepodobnosť 3-ročného OS u pacientov s MDS po HSCT podľa rizikových skupín s veľmi dobrou, dobrou, strednou, zlou a veľmi zlou cytogenetikou na 46 %, 46 %, 41 %, 37 % a 8 % (17).

Pri rozhodovaní o indikácii pacienta na alogénu HSCT v budúcnosti môžu pomôcť aj ďalšie prognostické faktory ako molekulové abnormality (SF3B1, EZH2, ASXL1, RUNX1 a ETV6), GEP event. flow-cytometria (17).

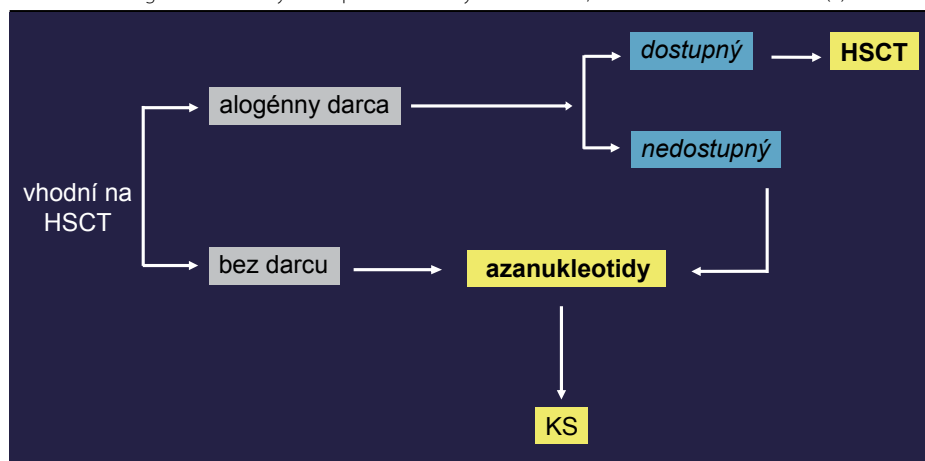
Predtransplantačná terapia („bridge to transplantation“)

Konvenčná chemoterapia

Vyššie percento blastov v KD koreluje s horšími výsledkami HSCT. Warlick et al. (21) demonštrovali na skupine 84 pacientov s > ako 5 % blastov v čase HSCT relaps u 35 % pacientov v prvom roku verzus u 18 % pacientov, ktorí boli v čase HSCT v CR. Zároveň však konštatoval, že predtransplantačná liečba nemá vplyv na relaps po HSCT. V KS u pacientov s MA režimom nebol dokázaný rozdiel vo výsledkoch medzi pacientmi, ktorí boli predliečení verzus nepredliečení. Pri NMA režimoch je trend zlepšenie DFS pomocou predtransplantačnej terapie s cieľom redukovať počet blastov pod 5 % (17).

Hypometylačné lieky

Pre pacientov nevhodných na intenzívnu chemoterapiu, ale zároveň s nutnosťou predtransplantačnej liečby sú možnosťou voľby hypometylačné látky. Niektorí autori poukazujú aj na posilnenie efektu 5-azacytidínu na zvýšenie

Obrázok 1. Algoritmus liečby MDS pacientov s vyšším rizikom, ktorí sú vhodní na HSCT (9)

reakcie štepu proti leukémii (GVL). Vplyv na zvýšený výskyt GVHD nebol dokázaný (17).

V KS Fielda et al. (22) boli výsledky v jednoročnom OS, prežívaní bez relapsu (RFS) približne rovnaké v oboch skupinách (predtransplantačné podanie 5-azacytidínu bolo u 30 pacientov s výsledkami OS 47 %, RFS 41 % a bez hypometylačnej liečby ostalo 24 pacientov s výsledkami OS 60 %, RFS 51). Trendom je vari zníženie kumulatívnej incidencie relapsu u pacientov s predtransplantačným podaním 5-azacytidínu 20 % verzus 32 % u pacientov bez podania 5-azacytidínu (22).

Vzhľadom na chýbanie prospektívnych KS ostáva otázka predtransplantačnej liečby pri MDS naďalej otvorená s odporúčaním redukovať blasty v KD na < 5 %, ak je to možné. Tento postup je dôležitý pri NMA a RIC prípravnom režime. Predtransplantačná liečba 5-azacytidínom sa odporúča pri nepriaznivom karyotype, v ostatných prípadoch je možná konvenčná intenzívna chemoterapia (17, 9).

Ďalšími zaujímavými otázkami sú **alternatívni darcovia** (haploidentickí a pupočníková krv) s relatívne limitovanými dostupnými údajmi, **intenzita prípravných režimov** (MA, NMA, RIC) a **T-bunková deplécia** (17), ktoré však presahujú rámec tejto práce.

Stratégia boja proti relapsu po transplantácii

Relaps ochorenia po HSCT zostáva naďalej najvýznamnejšou príčinou zlyhania liečby. Jednoznačná stratégia boja proti relapsu po HSCT nie je zatiaľ definovaná, avšak prebiehajú skúšania s cieľom vyriešiť tento závažný problém (9). Tieto zahŕňajú preventívne stratégie (zadefinovať vysokorizikových pacientov z hľadiska relapsu) a preemptívne stratégie (minimálna reziduálna choroba MRD, pokles darcovského chimérizmu). U pacientov s MDS je po relapse

po HSCT dosiahnutie dlhodobej remisie málo pravdepodobné (17).

Možnosťou je **farmakologická liečba** reindukčnou chemoterapiou, ale bez dlhšetrvajúceho DFS. Problém je vysoká toxicita.

5-azacytidín je látka s dobrým liečebným efektom a nižšou toxicitou, preto je skúšaný v indikácii prevencie a liečby relapsu po HSCT. Výsledky prospektívnych randomizovaných klinických skúšaní by mali dať odpoveď na úlohu 5-azacytidínu v tejto indikácii.

DLI – infúzia darcovských lymfocytov je ďalšia modalita v stratégii prevencie a liečby relapsu s limitovanými publikovanými údajmi pri MDS pacientov (17). Publikované bolo KS Warlicka et al. (23) s 22 pacientmi, ktorí mali dg. AML alebo MDS/MPN a po DLI 49 % dosiahlo CR, u týchto pacientov bolo predpokladané 1- a 2-ročné OS 44 % a 28 %; signifikantne lepšie ako u tých, ktorí CR nedosiahli (23). KS s preemptívnym podaním DLI pre pokles darcovského CD3 chimérizmu demonštrovalo 5-ročné OS u 80 % pacientov s DLI (17). V prípade podania DLI v relapse je odporúčaná predchádzajúca reindukčná chemoterapia a následne DLI po dosiahnutí remisie.

Ďalšie liečebné modalities sú **imunoterapeutické stratégie** (peptidové vakcíny, CD80 a IL-2 geneticky modifikované leukemické blasty, gamma-delta T bunky), ktoré sú vo fáze KS (17).

Nové lieky

Na zlepšenie výsledkov liečby pacientov s MDS sú možné viaceré prístupy, a to: nové hypometylačné látky, kombinácie liekov a nové liečebné stratégie použité v prvej línii (9).

Vzhľadom na doterajšiu parenterálnu aplikáciu hypometylačných liekov je perorálna liečebná forma 5-azacytidínu a decitabínu prísľubom jednoduchšej aplikácie s compliance pacienta. Prvé výsledky s perorálnym 5-azacytidínom už

boli publikované a prebiehajú aj KS s perorálnym decitabínom (9).

Ďalšími perspektívnymi modalitami sú kombinácie hypometylačných látok, využívajúce napríklad synergický efekt inhibitorov histónovej deacetylázy (HDACI) s hypometylačnými liekmi. KS prebiehajú s kyselinou valproovou, vorinostatom, MGCD0103, panobinostatom a inými. Ďalšia sľubná kombinácia je 5-azacytidín s lenalidomidom (aj vo vyšších dávkach ako 50 mg/deň), ktorá je vo fáze KS. V KS sú aj ďalšie nové lieky sapcitabine, rigosertib, erlotinib, dasatinib a clofarabin (9).

Záver

Liečebná stratégia u MDS pacienta s vyšším rizikom je založená na troch základných charakteristikách, a to: veku, vhodnosti pacienta na alogénnu HSCT a cytogenetike. U starších pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi na alogénnu HSCT, je podľa výsledkov randomizovaných KS najvhodnejšia hypometylačná liečba v čo najdlhšom trvaní, eventuálne do progresie ochorenia. Rovnako postupujeme aj u mladších pacientov, ktorí nie sú vhodní na alogénnu HSCT. Rozhodovanie je komplexnejšie a zároveň o niečo náročnejšie u pacientov, ktorí sú kandidátmi na transplantáciu. Obrázok 1. Zvažujeme predtransplantačnú liečbu intenzívnou chemoterapiou alebo hypometylačnými liekmi. Pri rozhodovaní sa opierame o dve základné charakteristiky, a to: čas realizácie transplantácie a cytogenetiku. Ak je darca vo vyhľadávaní a pacient má komplexné zmeny karyotypu, je vhodné voliť hypometylačnú liečbu s možnou intenzifikáciou tesne pred HSCT, ak je to potrebné. Na druhej strane, ak je darca dostupný ihneď a pacient je mladý, bez komplexných zmien v karyotype je vhodné zrealizovať alogénnu HSCT s eventuálnou predtransplantačnou indukciou intenzívnou chemoterapiou.

Na zlepšenie výsledkov MDS pacientov s vyšším rizikom sú potrebné ďalšie prospektívne randomizované KS a vývoj nových liekov a ich kombinácií.

Literatúra

1. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian HM, et al. World Health Organization International Working Group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96:3671–3674.
2. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108:419–425.
3. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes: Studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2006;24:3895–3903.

4. Kantarjian HM, O'Brien S, Ravandi F, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study. *Cancer*. 2006;106:1794–1803.
5. Tóthová E. Myelodysplastický syndróm – klasifikácia a patofyziológia. *Onkológia (Bratisl.)*. 2014;9(1):39–44.
6. Shen L, Kantarjian HM, Guo Y, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2010;28:605–613.
7. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2002;20:2429–2440.
8. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223–232.
9. Garcia-Manero G. Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Semin Oncol*. 2011;38:673–681.
10. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, et al. Impact of azacitidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2441–2452.
11. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:562–569.
12. Sekeres MA, Steensma DP. Defining prior therapy in myelodysplastic syndromes and criteria for relapsed and refractory disease: implications for clinical trial design and enrollment. *Blood*. 2009;114:2575–2580.
13. Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus BSC in elderly patients with INT- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the EORTC Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:1987–1996.
14. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011;117:2697–2702.
15. Fandy TE, Herman JG, Kerns P, et al. Early epigenetic changes and DNA damage do not predict clinical response in an overlapping schedule of 5-azacytidine and etinostat in patients with myeloid malignancies. *Blood*. 2009;114:2764–2773.
16. Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011;117:403–411.
17. Mufti GJ, Potter V. Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant. American Society of Hematology Education Program. ASH 2012, Atlanta, US, 54th ASH Annual Meeting, 2012; 49–55.
18. Chang C, Sorer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from MDS: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007;110:1379–1387.
20. Boehm A, Sperr WR, Leitner G, et al. Comorbidity predicts survival in myelodysplastic syndromes or secondary AML after allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(12):945–952.
21. Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1):30–38.
22. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:255–260.
23. Warlick ED, DeFor T, Blazar BR, et al. Successful remission rates and survival after lymphodepleting chemotherapy and DLI for relapsed hematologic malignancies postallogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(3):480–486.

MUDr. Adriana Kafková, PhD.

NZZ Hemko, s. r. o.
Hematologická a onkohematologická
ambulancia, Košice
Rastislavova 45, 040 01 Košice
kafkova1@post.sk

