

How we treat lower –risk myelodysplastic syndromes

Fenaux P, Ades L . Blood 121, 2013,42080-4286

Souhrn :

Mezi pacienty s myelodysplastickým syndromem nízkého rizika zahrnujeme pacienty s nízkým či intermediárním 1 rizikem dle IPSS skórovacího prognostického systému. Stěžejním problémem bývá u těchto pacientů anemie se všemi z vyplývajícími důsledky. Podpůrná terapie zahrnující podávání krevních transfuzí představuje základní princip léčby těchto pacientů. Přesto má podávání krevních transfuzí četná rizika jako je přetížení organismu železem , aloimunizace či riziko přenosu infekčních agens. Proto jsou favorizovány jiné léčebné postupy, jako je například podávání erythropoezu stimulačních preparátů/ ESA/ U pacientů s prokázanou delecí 5q je nyní v popředí léčba lenalidomidem s 2/3 pravděpodobností léčebného efektu , ale s možným výskytem četných nežádoucích účinků. Pokud léčba ESA či lenalidomidem selže jsou pacienti odkázáni na léčebné možnosti druhé linie, a to podávání hypometylačních preparátů či léčbu v rámci klinických studií. U pacientů s hypoplastickým typem MDS podáváme imunosupresivní terapii antithymocytárním globulinem či ciclosporinem.

Úvod:

Myelodysplastický syndrom je klonální onemocnění kmenové hematopoetické buňky, které je charakterizované inefektivní hematopoézou a směřující k progresi do akutní myeloidní leukemie. Patofyziologie onemocnění zahrnuje několikastupňový proces genetických změn, které jsme schopni detekovat metodami konvenční cytogenetiky či jemnější změny, kde musíme použít sofistikovanější metody jako jsou SNIP array či sekvenační techniky. Somatické mutace mohou zahrnovat geny kodující signální molekuly (NRAS, KRAS,CBL, JAK2, FT3), epigenetické regulátory (TET2, ASXL1, EZH2, UTX, IDH1, DNMT3A, SETBP1) , faktory sestřihu (SF3B1, SRSF2, ZRSF2,U2AF1) a regulátory transkripce (RUNX1, NPM1 a TP 53).

Léčba pacientů s MDS nízkého rizika

Anemie je dominující cypopenie u pacientů s MDS nízkého rizika.

Chronická transfuzní terapie může představovat jedinou léčebnou modalitu pro pacienty s MDS nízkého rizika s prokázaným zlepšením přežití.

Pacienti bez delece 5q:

Erythropoezu stimulujících preparátů/ ESA/ - rekombinantní erythropoetin či darbopoetin jsou první volbou u pacientů s MDS nízkého rizika bez prokázané delecí 5q. Prediktivní faktor úspěšné terapie s ESA je nízká transfúzní dependence (méně než 2 jednotky za měsíc) a bazální hladina erythropoetinu pod 500 U/l.

Podávání týdenní dávky 40 000 IU EPO alfa či 30 000 IU EPO beta či 150-300ug darbopoetinu dosahuje cca 60% erytrocytární odpovědi dle IWG 2006 kritérií.

Léčba může být kombinována s podáním granulocytů colony stimulujícího faktoru (G-CSF), Léčbné odpovědi na ESA jsou ponejvíce dosahovány během 8 týdnů léčby, ale někteří pacienti odpovídají na léčbu po 12 týdnech léčby. Medián trvání léčebné odpovědi na ESA je cca 2 roky s tím, že pacienti s velkou odpovědí mohou z léčby profitovat i déle.

Pacienti s delecí 5q

Pacienti s delecí 5q mají celkově nižší a kratší léčbnou odpověď na léčbu ESA ve srovnání s pacienty bez delecí 5q. Naproti tomu pacienti s delecí 5q mohou mít velmi dobrou léčbnou odpověď na terapii lenalidomidem. V klinických studiích MDS 003 a MDS 004 byla zjištěna transfúzní independence při terapii mezi 55%-65% s mediánem trvání léčebné odpovědi od 2 do 2,5 roku. Cytogentická odpověď byla dosažena mezi 50% -73% pacientů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby lenalidomidem byla neutropenie a trombocytopenie u cca 60% pacientů. Optimální délka terapie lenalidomidem zatím nebyla stanovena.

Jaká je léčba druhé linie u pacientů s MDS nízkého rizika bez delecí 5q?

Po selhání terapie ESA jsou pacienti ponejvíce odkázáni na dlouhodobou transfúzní terapii, léčebně se uplatňuje v ojedinělých případech v přítomnosti cytopenií léčba demetylačními preparáty jako je například azacitidine. Při vzácnější formě hypoplastického typu MDS je indikováno podání antithymocytárního globulinu (ATG) či terapie ciclosporinem.

Terapie neutropenie a trombocytopenie

U pacientů s MDS nízkého rizika je celkově nižší výskyt neutropenie a trombocytopenie než u pacientů s vyšším rizikem. Neutropenie se vyskytuje pouze u 7% pacientů s MDS nízkého rizika. Podání granulocytárních růstových faktorů může zlepšit parametry leukocytů u cca 60%-75% pacientů, ale jejich dlouhodobé podávání není všeobecně doporučováno i s ohledem na riziko progresu onemocnění do AML. Trombocytopenii do 50x exp 9/l můžeme zachytit cca u 30% pacientů s MDS nízkého rizika. Terapie agonisty trombopoetinového receptoru jsou nyní v oblasti léčby pacientů s MDS nízkého rizika stále ve fázi klinických studií.

Závěr:

Chronická anemie zůstává nejčastějším klinickým problémem u pacientů s MDS nízkého rizika, jež má výrazný dopad na kvalitu života pacientů. Terapie erythropoezu stimulujícími

preparáty představuje léčbu první linie mimo pacienty s prokázanou dleci 5q, kteří lépe profitují z terapie lenalidomidem. Léčbu druhé linie představuje podání hypometylačních preparátů. Pokud není léčba první či druhé linie úspěšná lze doporučit kombinaci terapii v rámci klinických studií či chronickou substituční terapii transfuzemi.

Zpracoval MUDr. Libor Červinek