

MYELODYSPLASTICKÝ SYNDROM – patogeneze, prognóza, léčba

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK a ÚHKT

Mechanismy uplatňující se v rozvoji nádorového bujení krvetvorby jsou stále intenzivně studovány a dosud nebyly všechny aspekty tohoto procesu detailně objasněny. Již více než 50 let je známo, že asi u 20 % nemocných nevzniká akutní myeloidní leukémie (AML) náhle z plného zdraví, ale po různě dlouhém období spojeném s různým stupněm cytopenie v jednotlivých krevních řadách a narůstajícím počtem nezralých myeloidních prekursorů v kostní dřeni. Tyto stavy byly v roce 1982 zahrnuty do nově vytvořené skupiny tzv. myelodysplastických syndromů (MDS), jejichž klasifikace dovolila základní odlišení stavů s lepší prognózou, u nichž ještě nedochází k nárůstu počtu myeloblastů v kostní dřeni, od forem s progredujícím nárůstem myeloblastů a vysokým rizikem leukemizace. MDS se současně ukázal jako vhodný model pro zkoumání mechanismů uplatňujících se rozvoji leukémie.

V Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) je věnována nemocným s MDS systematická péče od roku 1982. V této době také vznikl registr nemocných s MDS, jenž shromažďuje základní data o nemocných a jejich léčbě, data z registru jsou poskytována do Českého MDS registru a Evropského MDS registru, k 1.1.2018 bylo do registru zařazeno 615 nemocných s primárním MDS. Analýza 367 neléčených nemocných ukázala, že krom počtu myeloblastů v kostní dřeni má prognostický význam i počet cytopenií a změny karyotypu. Tyto nálezy a obdobná zjištění dalších skupin zkoumajících MDS vedly ke vzniku tzv. WHO klasifikace MDS a k vytvoření Mezinárodního prognostického systému pro MDS (IPSS) vymezujícího skupinu nemocných s relativně příznivou prognózou indikovaných spíše ke konzervativní léčbě a nemocné s nepříznivou prognózou a nadbytkem blastů indikovaných k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT). Analýza našich nemocných ukázala, že u nemocných s časným MDS představuje SCT přínos pouze u skupiny s těžkou pancytopenií a komplexními změnami karyotypu a že u vybraných skupin nemocných má dobrý efekt podávání imunosuprese, erytropoetinu či lenalidomidu. SCT je metodou volby u nemocných s pokročilým MDS, přičemž redukce počtu blastů ve dřeni před transplantací pod 10 % měla u našich nemocných prognostický význam. SCT měla zásadní význam pro dlouhodobé přežití i u starších nemocných s pokročilou chorobou i přes nadějně výsledky dosažené při podávání tzv. hypometylačních látek. Výsledky našich studií a obdobných studií dalších skupin vedly k vypracování Evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu MDS a data nemocných z našeho registru byla použita k revizi Mezinárodního prognostického systému pro MDS (IPSS-R).

Prvotním patogenetickým momentem je u MDS mutace kmenové krvetvorné buňky, důležitou roli pro prognózu a progresi choroby ale mají další mutace, zejména postižení genů, které hrají klíčovou roli v regulaci proliferace a diferenciaci buněk a v reparaci buněčného poškození, studie našich nemocných ukázala významnou roli zejména přítomnosti a kvantitativní nálože mutace p53 genu, jenž je klíčovým reparačním genem. Studium molekulárně genetických mechanismů uplatňujících se v rozvoji MDS je zásadní pro další rozvoj péče o nemocné s MDS. Je třeba přesněji identifikovat prognostickou roli mutací některých genů a přesněji identifikovat podskupinu tzv. „rizikových“ nemocných ve skupině s časným MDS, kteří mají potenciálně nepříznivou prognózu a kteří jsou již v počátku onemocnění indikováni k intenzivní léčbě včetně transplantace. Dalším úkolem je vývoj nových léčiv ovlivňujících cíleně některé signální dráhy či kausální molekulárně genetické přestavby a které by mohly cíleně prodloužit přežití a prognózu nemocných s časnou formou MDS a nemocných s pokročilou formou choroby, kteří nemohou být transplantováni, a dále léčiv, které sníží incidenci relapsů po transplantaci alepší tak její výsledky.

Nejcitovanější publikace:

ČERMÁK, J.; MICHALOVÁ, K.; BŘEZINOVÁ, J.; ZEMANOVÁ, Z. A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q- syndrome from refractory anemia in primary myelodysplastic syndrome. *Leukemia Research*. 2003, vol. 27, no. 3, s. 221-229. ISSN 0145-2126. IF: 2.333

GREENBERG, P.L.; TUECHLER, H.; SCHANZ, J.; SANZ, G.; GARCIA-MANERO, G.; SOLÉ, F.; BENNET, J.M.; BOWEN, D.; FENAUX, P.; DREYFUS, F.; KANTARJIAN, H.; KUENDGEN, A.; LEVIS, A.; MALCOVATI, L.; CAZZOLA, M.; ČERMAK, J.; FONATSCH, C.; LE BEAU, M.M.; SLOVAK, M.L.; KRIEGER, O.; LUEBBERT, M.; MACIEJEWSKI, J.; MAGALHAES, S.M.M.; MIYAZAKI, Y.; PFEILSTÖCKER, M.; SEKERES, M.; SPERR, W.R.; STAUDER, R.; TAURO, S.; VALENT, P.; VALLESPI, T.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; GERMING, U.; HAASE, D. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012, vol. 120, no. 12, s. 2454-2465. ISSN 0006-4971. IF: 9.060

MALCOVATI, L.; HELLSTRÖM-LINDBERG, E.; BOWEN, D.; ADES, L.; ČERMAK, J.; DEL CANIZO, C.; DELLA PORTA, M.G.; FENAUX, P.; GATTERMANN, N.; GERMING, U.; JANSEN, J.H.; MITTELMAN, M.; MUFTI, G.; PLATZBECKER, U.; SANZ, G.F.; SELLESLAG, D.; SKOVHOLM, M.; STAUDER, R.; SYMEONIDIS, A.; VAN DE LOOSDRECHT, A.A.; DE WITTE, T.; CAZZOLA, M. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013, vol. 122, no. 17, s. 2943-2964. ISSN 0006-4971. IF: 9.775