

hodnocení výsledků byl u 15 % pacientů pozorován vzestup počtu blastů, a proto byla studie předčasně ukončena. Dlouhodobé sledování pacientů na léčbě romiplostimem i eltrombopagem však neprokázalo zvýšené riziko progresu do AML, ale tyto preparáty zatím nebyly do léčby schváleny (4, 5, 10).

Chelatační léčba

I přes léčebné snahy ovlivnit anémii část nemocných zůstává transfuzně dependentních. U těchto nemocných je nutné zvážení chelatační léčby. Indikací jejího zahájení je podání minimálně 20TU erytrocytů s hodnotou ferritinu > 1 000 µg/l a očekávaným přežitím pacienta déle než 1 rok. V praxi nejčastěji používáme přípravek *deferasirox* (DFX) s denní dávkou 14 mg/kg/den (maxim. 21 mg/kg/den) (11, 12). U nemocných jsou po zahájení léčby nutné pravidelné kontroly jaterních a renálních funkcí. Nejčastěji se setkáváme se zhoršením renálních funkcí, a proto při nárůstu hladiny kreatininu o $\geq 33\%$ oproti vstupní hodnotě je nutné snížení dávky DFX. V případě, že i přes snížení dávky hodnota kreatininu nadále stoupá, je nutné přerušit léčbu. DFX je kontraindikován u pacientů s výrazně zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min). Cílová hladina ferritinu při chelatační léčbě je u MDS pacientů < 1 000 µg/l. U malé skupiny chelatovaných pacientů (10–15 %) se můžeme setkat s hematologickým zlepšením parametrů v krevním obraze a snížením potřeby transfuzí.

Imunosupresivní léčba

Zvážení imunosupresivní léčby je vhodné u nemocných s významnou pancytopenií vyžadující substituční léčbu a pacientů, kteří současně nejsou kandidáty HSCT. Byla publikována řada prediktivních faktorů odpovědi, jako věk < 65 let, normální karyotyp, kratší závislost na transfuzích, ženské pohlaví, hypoplastická forma MDS či přítomnost PNH klonu, avšak v nejnověji publikované studii nebyl žádný tento prediktivní faktor potvrzen. Léčebné odpovědi jsou velmi variabilní (16–67 %) (4, 5, 13). V léčbě je užíván *antithymocytární globulin* (ATG) v dávce 3,75 mg/kg/den po dobu 5 dnů (králičí) nebo 40 mg/kg/den po dobu 4 dnů (koňský) v kombinaci s *prednisonem* 1–2 mg/kg/den 14 dní nebo *cyklosporinem A* (CyA) s iniciační dávkou 3–5 mg/kg/den. U některých fragilnějších nemocných je tato léčba riziková, a proto může být zahájena pouze léčba *cyklosporinem A*. Zvýšit efekt léčby může u některých nemocných přidání metylprednisolonu (0,5–1 mg/kg/den), avšak dlouhodobá kortikoterapie není preferována. Zahájení imunosupresivní léčby je doporučeno u pacientů < 65 let, s normálním karyotypem, bez nálezu zmnožení blastů v kostní dřeni z důvodu minimalizace rizika progresu MDS do vyšších stadií.

Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT)

HSCT nepředstavuje první léčebnou metodou pro pacienty s IPSS nízké/střední-1, avšak může být zvážena u mladších pacientů při selhání první linie léčby. Jedná se především o pacienty s těžkou trombocytopenií vyžadující substituční léčbu, IPSS-R střední riziko a přítomností nepříznivého karyotypu nebo nepříznivé mutace TP53 (14).

2. Možnosti léčby MDS vysokého rizika

Léčba hypometylačními látkami

K léčbě pacientů vysokého rizika máme v ČR k dispozici pouze jediný preparát ze skupiny hypometylačních látek – *azacitidin* (AZA), v zahraničí je ještě užíván decitabin. Přesný mechanismus účinku AZA není znám, ale hlavní roli hraje kombinace přímého cytotoxického vlivu inhibicí proteosyntézy a ovlivnění metylace některých genů. Tento preparát je rovněž indikován pro pacienty s chronickou myelomonocytární leukemií (CMML) s hodnotou blastů ve dřeni 10–29 % a akutní myeloidní leukemií (AML) s blasty do 30 % (4, 5, 15). Doporučená zahajovací dávka pro 1. léčebný cyklus je 75 mg/m² podávaných 7 dnů aplikovaná podkožně, nejčastěji používáme režim 5-2-2, tedy pondělí až pátek s vynecháním víkendové aplikace, pak dokončení cyklu v pondělí a úterý. Jednotlivé cykly se opakují po 28 dnech a probíhají ambulantně. Součástí léčby je podpůrná antiemetická a antiinfekční profylaxe dle zhodnocení individuálního rizika, ale tolerance léčby je uspokojivá.

Po 6 cyklech léčby je nutné u pacienta zhodnotit dosaženou léčebnou odpověď na základě nálezu v kostní dřeni a parametrů v krevním obraze. Pouze v případě progresu choroby se léčba AZA ukončuje, při všech ostatních nálezech je indikováno pokračování léčby. Bylo prokázáno, že léčba AZA vede ke zlepšení parametrů v krevním obraze, k prodloužení přežití nemocných a oddálení progresu do AML. Celkovou léčebnou odpověď dosáhne asi 50 % pacientů a medián trvání této odpovědi se pohybuje kolem 12 M. Predikce léčebné odpovědi zahrnuje celkový stav pacienta, karyotyp, počet blastů v periferní krvi a transfuzní závislost. Zahájení léčby AZA by mělo být však zváženo u všech pacientů, kteří nejsou směřováni up-front k HSCT, u nichž nejsou přítomny závažné kontraindikace (velmi špatný celkový stav, jiná aktivní malignita). Naše léčebné možnosti po selhání AZA jsou velmi omezené (zvážení HSCT, zařazení do studie, paliativní léčba) a medián přežití pacientů po selhání AZA se pohybuje kolem 6 M (4, 5).

Alogenní transplantace krvetvornými kmenovými buňkami (HSCT)

HSCT představuje jedinou kurativní metodu léčby MDS a je indikována u pacientů IPSS střední-2/vysoké riziko a IPSS-R vysoké/velmi vysoké s věkem pacienta ≤ 65 (70) let. Zhodnotit se musí celkový stav a komorbidity pacienta, stav základní choroby, dostupnost dárce. V neposlední řadě je důležité přihlídnout k rodinnému zázemí a přání pacienta. Při počtu blastů ve dřeni < 10 % je možné přímé provedení HSCT, v případě vyššího počtu blastů ($\geq 10\%$) je před vlastní transplantací nutná jejich redukce chemoterapií nebo podáním AZA s cílem snížit riziko relapsu choroby (14). Velké analýzy výsledků HSCT udávají celkové přežití mezi 30–52 %, výskyt peritransplantační mortality ve třech letech je 10 až 50 %. Rizikové faktory pro relaps MDS představují vyšší věk, pokročilé onemocnění, těžká fibróza ve dřeni, nepříznivý karyotyp a přítomnost některých somatických mutací (*ASXL1*, *RUNX1* a *TP53*). Stále se hledají metody, jak zlepšit výsledky HSCT, které zahrnují vhodný výběr pacienta a dárce, správné načasování transplantace a přípravného režimu, optimální imunosupresivní léčbu. Jednou z cest je např. preventivní podávání AZA po HSCT, které je zatím možné pouze ve studiích.