

# Kazuistika vysokorizikového MDS po 3 liniích terapie s 5letým sledováním

| Tomáš Stopka a kolektiv lékařů MDS skupiny VFN

I. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

## Souhrn

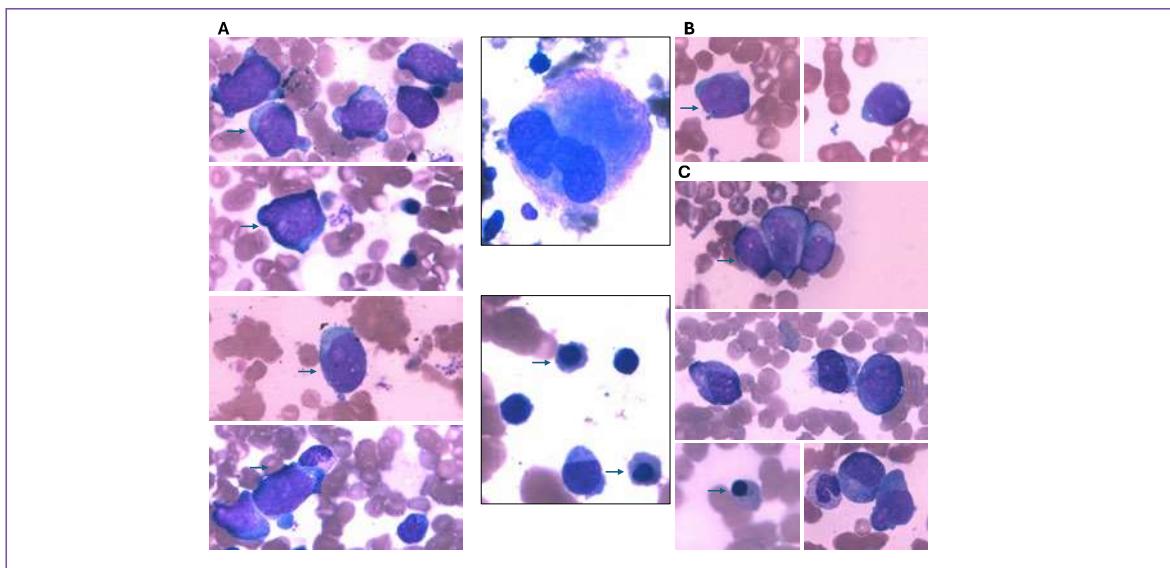
Prezentujeme staršího pacienta se záhytem progredujícího sekundárního MDS s 5letou anamnézou tří linií terapie (G-AZA, AZA-VEN, ARAC-VEN), na něž vždy reagoval kompletní odpověď. Jedná se o pacienta s MDS ve vztahu k předchozí malignitě hltanu po chemoradioterapii do 5 let před hematologickou diagnózou. Přes opakovou velmi dobrou léčebnou odpověď je pacient imunodeficientní s občasnými závažnými infekcemi vyžadujícími hospitalizaci. Kombinováním centrové péče nových (venetoklax, VEN) a stávajících (azacytidin, AZA; cytarabin, ARAC) léků s péčí v blízkosti jeho bydliště dosahuje pacient dlouhodobě výborné kvality života.

**Klíčová slova:** MDS, vysoké riziko, progrese, malignita hltanu, venetoklax, azacytidin, cytarabin

## Kazuistika

Kazuistika popisuje staršího pacienta, který nebyl kan-didátem alogenní transplantace, v anamnéze s arteriální hypertenzí na hypotenzivní monoterapii bez orgánového postižení. Dále v minulosti absolvoval transuretrální prostatektomii pro benigní hyperplazii. V předchorobi dominuje karcinom orofaryngu s postižením přilehlých lymfatických uzlin (T3N2M0), jež byl léčen chemoterapií a radioterapií (březen 2016), kdy pacient dosáhl na CT prokázané kompletní remise (prosinec 2017). Pacient byl

Obrázek č. 3: Cytologie pacienta s MDS/AML



Legenda: Jmenované buňky jsou označeny šipkou. A – stav diagnózy, zleva 4 obrázky myeloblastů, objemný dysplastický megakaryocyt, vpravo dole dysplastické erytroblasty. B – 1. relaps, myeloblasty. C – 2. relaps nemoci, myeloblast, vlevo dole dysplastický erytroblast.

Zdroj: archiv autora

zaměstnán manuálně, s dobrým rodinným zázemím, bez jiných komorbidit či alergií, v minulosti nekuřák s minimálním pitím alkoholu.

Zhruba po 2,5 letech (září 2019) byla zachycena neutropenie (Gr2) v krevním obraze: WBC 1,5 (ANC 0,7), Hb 121, Plt 132. Hematologická diagnostika byla zahájena v nemocnici Bulovka (NB) a 74letý pacient byl referován do našeho centra ve VFN k terapii. Sternální punkce ukázala přítomnost 12% myeloblastů v kostní dřeni (ukázky cytologie jsou na obrázku č. 1), cytogeneticky (Centrum nádorové cytogenetiky VFN): polyploidie cca 92chr, +13, +9. Pacient byl diagnostikován jako MDS vysokého rizika a vstoupil jako subjekt č. 61 do studie GA do ramene G-CSF s AZA, jež zahrnovala azacytidin 75 mg/m<sup>2</sup> v režimu 5 + 2 + 2 s podáním G-CSF (48MIU) dva dny před 1. a 6. dávkou azacytidinu [1].

**Terapie 1. linie** v režimu GA byla podávána v období od listopadu 2019 (kdy kontrolní SP již ukázala přechod do AML – tabulka č. 1) do června 2021, což bylo 19 měsíců do 1. relapsu AML. Vstupní KO zahrnoval: Gr2 neutropenii a Gr1 trombocytopenii. Hned 1. cyklus byl komplikován respiračním infektem smíšené bakteriální a kandidové etiologie s nutností podání ATB, antimykotik a substitucí krvinek (hospitalizace NB). Další cyklus AZA ve VFN byl redukován. Po 2. cyklu bylo již pozorováno hematologické zlepšení KO (HI) a po 3. cyklu již kompletní úprava KO. Stážování nemoci po 4. cyklu terapie již ukázalo 3% myeloblastů v KD a kompletní HI, tedy kompletní odpověď typu CRh [2]. Po 4. cyklu terapie proběhla krvácivá epizoda vedoucí k symptomatickému subdurálnímu hematomu (duben 2020), jež byla řešena na neurochirurgickém pracovišti (ÚJVN Praha). Po 6. cyklu terapie byl pacient opět hospitalizován krátkodobě pro respirační infekt (NB) s nutností podání ATB a následnou redukcí AZA v 7. cyklu. Restaging po 8. cyklu G-AZA prokázal 1,6% myeloblastů s trvající kompletní odpovědí v KO, což bylo ve shodě s kompletní remisií (CR) podle IWG. Taktéž restaging po 12. cyklu G-AZA potvrdil CR (MB 1,9%, FCM skóre = 3/6). Cyklus č. 16 byl odložen o 1 týden pro Gr 3 neutropenii. Tato komplikace zřejmě souvisela s výsledkem stážování po 16. cyklu G-AZA (červen 2021), jež prokázalo progresi do MDS/AML (MB 22%, podle FACS CD45 (slabě), CD34, CD117, CD13, HLA-DR, CD38, CD123, CD4 (slabě)). V KO: WBC 1,68, Hb 114, Plt 111. Cytogeneticky tetrasomie 8 a 9 ve 42% interfázních jader.

Na základě v té době recentních zjištění [3], jsme přistoupili k terapii tohoto pacienta podle doporučení, citují: „Nízkodávkovaná chemoterapie, včetně hypometylační terapie nebo low dose AraC, v kombinaci s venetoklaxem (VEN) je vhodnou záchrannou možností i u pacientů s AML, MDS, kteří relabovali/refrakterní na léčbu i vícekrát.“ Tento pacient byl **léčen ve 2. linii** (v kombinaci AZA-VEN) vzhledem k infekčním komplikacím v 5denním režimu AZA a 14denní aplikací VEN v dávce 100 mg/den v kombinaci s profylaktickou dávkou flukonazolu (Mycamax), jež interferuje s biodegradací VEN. Po dvou cyklech terapie AZA-VEN pacient dosáhl HI a po třech cyklech podle hodnocení KD již odpovědi CR (MB 0,2%, WBC 8,89, Hb 117, Plt 221). Tedy od června 2021 do února 2022 bylo podáno celkem 7 cyklů terapie AZA-VEN do 2. progrese do MDS/AML. Během této terapie byl pacient 1× hospitalizován pro respirační infekt (*Klebsiella pneumoniae*) s nutností ATB terapie v NB. Progrese do AML podle hodnocení KD (71%), zahrnovala vyplavování až 55% myeloblastů a výraznou leukocytózu (WBC 21,14).

Vzhledem k tomuto nálezu po 3. progresi (včetně vstupní progrese z MDS) jsme v rámci kolektivního rozhodování vysadili lék AZA a zahájili podle doporučení pro **3. linii terapie** kombinaci nízkodávkovaného cytarabinu v dávce 20 mg s. c. 2× denně po dobu 10 dní a ponechali v terapii VEN 100–200 mg/den s inhibitory cytochromu P450 po 10 dní. První cyklus této terapie ARAC-VEN vyžadoval značné substituce, konkrétně 8 TU erymas a 8 TU trombocytárních koncentrátů. Během 1–2 cyklů došlo v KO k dosažení kompletní HI Leu 5,59, Hb 120, Plt 119. Restaging včetně KD a hodnocení KO a cytogenetiky proběhl v září 2022 a březnu 2023, a to s výsledkem CR. V období od února 2022 do současnosti (tj. 30 měsíců) pacient absolvoval celkem 25 cyklů. Terapie byla dvakrát komplikována respiračním infektem: konkrétně v prosinci 2022 multirezistentní *Candida glabrata* s nutností ambulantního podávání anidulafunginu a dále opět v březnu 2024. V obou případech vedla terapie k vymízení kultivačního nálezu, nicméně pacient je dlouhodobě kolonizován multirezistentní *Klebsiella* a *Candida*, avšak bez klinického korelátu. Vedle antiinfekční profylaxe (flukonazol, itrakonazol, kotrimoxazol) je taktéž hodnocen z hlediska výživy a eventuálně občasné substituován nutridrinky.

Tato kazuistika představuje pacienta, jehož se daří komplexním přístupem léčit 5 let v ambulantním režimu terapie MDS vysokého rizika a progresi AML. Rozšířením no-

Tabulka č. 1: Vývoj laboratorních parametrů studovaného pacienta

PARAMETRY	XI 2019	V 2020	IX 2020	II 2021	VI 2021	VIII 2021	II 2022	IX 2022	IV 2023	VII 2024
MB-KD	45,2	3	1,6	1,9	22	0,2	70,8	1	0,05	NA
Hyper4P	47	46	50	32	42	5	0	0	0	NA
MB-PK	0,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hb	127	111	127	123	114	112	103	124	114	105
Plt	103	132	188	194	102	153	40	98	150	169
ANC	0,81	2,54	1,03	7,4	2,06	9,18	3,49	6,59	1,43	0,93
	*				*		*			

Legenda: MB-KD: myeloblasty v aspirátu kostní dřeně, % hypertetraploidie, MB-PK, Hb (g/L), Plt (v tis/ $\mu$ L) a ANC (v tis/ $\mu$ L). Měsíce jsou římsky, hvězdička značí progresi nemoci. Hypertetraploidie v kostní dřeni je označena jako Hyper4T (%).

Zdroj: archiv autora

vých možností terapie o VEN jsme schopni řešit progrese na AZA s úspěchem, přičemž léčebné kombinace jsou dobré tolerované a současně vcelku rychle navozují kompletní terapeutickou odpověď, jež souvisí se zlepšením klinického stavu. Pochopitelně v tom hraje roli biologické aspekty [4], ale v tomto konkrétním případě jsme nezaznamenali prognosticky nepříznivé mutace p53, EZH2 či alteraci 17p a 7. chromozomu [5]. Naopak přítomnost mutací hydroxymetylačního aparátu může souviseť s větším efektem léčby; konkrétně náš pacient vykazoval vstupně patogenní mutace IDH2 a SRSF2. Závěrem lze říci, že kombinováním péče s hematologickým pracovištěm v místě bydliště lze relativně komplikované pacienty ochránit před riziky, a především následky rozličných závažných komplikací.

Autor je klinický hematolog a vedoucí vědecké laboratoře s podporou grantů AZV (NU21-08-00312 a NU22-05-00374), GAČR (24-10435S a 24-10353S) a Projektu „Národní ústav pro výzkum rakoviny“ (reg. č. LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií, Program podpory excelentního výzkumu v prioritních oblastech veřejného zájmu ve zdravotnictví – EXCELES.

prof. MUDr. Tomáš Stopka, Ph.D.

I. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

e-mail: tomas.stopka@lf1.cuni.cz

#### Literatura

- Stopka T, Minarik L, Dusilkova N, et al. G-CSF plus azacitidine versus azacitidine alone for patients with high-risk myelodysplastic syndrome: academic, open label, randomized trial. Blood Cancer J. 2022; 12(7): 105.
- Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, et al. Consensus proposal for revised International Working Group 2023 response criteria for higher-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2023; 141(17): 2047–2061.
- DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. Am J Hematol. 2018; 93(3): 401–407.
- Mohanty V, Baran N, Huang Y, Ramage CL, Cooper LM, He S, et al. Transcriptional and phenotypic heterogeneity underpinning venetoclax resistance in AML. bioRxiv [Preprint]. 2024 Jan 30: 2024.01.27.577579.
- Shimony S, Bewersdorf JP, Shallis RM, et al. Hypomethylating agents plus venetoclax compared with intensive induction chemotherapy regimens in molecularly defined secondary AML. Leukemia. 2024; 38(4): 762–768.