Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 237
proLékaře.cz | 22.11.2026

Sekundární myelodysplastický syndrom: retrospektivní analýza dat z registru České pracovní MDS skupiny

Bělohlávková P.[1], Neuwirtová R.[2], Čermák J.[3], Vondráková J.[4], Vozobulová V.[5], Krejčí M.[6], Seifertová N.[7], Maturová M.[8], Kadlčková E.[9], Smolíková A.[10], Šumná E.[11], Kessler P.[12], Mandáková E.[13], Polonyová E.[14], Libiger J.[15], Krejčová H.[2], Mužík J.[16], Voglová J.[1], Malý J.[1]

[1]II. interní klinika OKH FN a LF Hradec Králové, [2]I. interní klinika VFN Praha, [3]ÚHKT Praha, [4]HOK FN Olomouc, [5]HOO FN Plzeň , [6]IHOK FN Brno, [7]OKH České Budějovice, [8]Oddělení klinické hematologie a transfúziologie FN Bulovka, [9]HTO Zlín, [10]KlinLAB Praha, [11]Hematologická ambulance nemocnice Ostrava, [12]OHT nemocnice Pelhřimov, [13]Hemato-logická ambulance nemocnice Rakovník, [14]Hematologické oddělení Karlovy Vary, [15]OKH Ústí nad Labem, [16]Institut biostatistiky a analýz MU Brno

Souhrn

K rozvoji sekundárního myelodysplastického syndromu (sMDS) dochází po předchozí expozici nejrůznějšími mutageny (chemoterapie či radioterapie) a představuje závažnou pozdní komplikaci léčby malignit. Pracovní skupina pro MDS z registru retrospektivně analyzovala data těchto pacientů. Hodnocený soubor tvoří 111 nemocných (70 žen, 41 mužů). Medián věku souboru v době diagnózy sMDS byl 68 let (32-86 let), medián IPSS 1 (0-3) a medián procenta blastů ve dřeni 3 % (0-33 %). Zastoupení jednotlivých typů dle WHO klasifikace bylo následující: RCMD 30 %; RAEB-2 22 %; RAEB-1 16 %; RA 12 %; RCMD-RS 8 %; RARS 5,5 %; CMML 3,5 % a MDS/MPS 3 %. Medián rozvoje sMDS po primární expozici byl 66,5 měsíce (m) (2-384 m) s mediánem přežití 13 m (1-173 m). Nalezené cytogenetické změny byly tyto: u 13,5 % změny 5. chromozomu; 8 % změny 7. chromozomu; 7 % změny 5.+7. chromozomu; 28 % normální karyotyp a u 8 % byly zastiženy komplexní změny karyotypu. V 7,5 % byly přítomny ostatní změny a u 28 % pacientů byl neznámý karyotyp. Hematologické onemocnění bylo primární malignitou ve 25 % případech. Ze solidních tumorů došlo k rozvoji sMDS nejčastěji po léčbě tumoru prsu (22 %) a gynekologického tumoru (10,5 %). V 10 % případů se jednalo o nemaligní příčinu rozvoje sMDS. U 36 % pacientů došlo k rychlé progresi do AML. Přežití nemocných se v souboru statisticky lišilo podle WHO podtypu, IPSS a vstupního procenta blastů ve dřeni. Nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl v přežití podle nalezených cytogenetických změn, druhu primární malignity a charakteru její léčby.

Klíčová slova: sekundární myelodysplastický syndrom

Summary

Bělohlávková P., Neuwirtová R., Čermák J., Vondráková J., Vozobulová V., Krejčí M., Seifertová N., Maturová M., Kadlčková E., Smolíková A., Šumná E., Kessler P., Mandáková E., Polonyová E., Libiger J., Krejčová H., Mužík J., Voglová J., Malý J.: Therapy-related myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis of data from the Czech Working MDS Group registry

The development of therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) occurs after exposure to cytotoxic agents and represents the serious long-term complication associated with current cancer therapy. The Czech MDS Study Group retrospectively analyzed these patients. In our registry we identified 111 patients (70 women, 41 men) with t-MDS. The median age was 68 years (32-86 years), median IPSS 1 (0-3) and median count of bone marrow blasts was 3% (0-33%). The distribution by WHO classification was following: 30% RCMD; 22% RAEB-2; 16% RAEB-1; 12% RA; 8% RCMD-RS; 5.5% RARS; 3.5% CMML and 3% MDS/MPS. The median time to development t-MDS after the primary exposure was 66.5 months (m) (2-384 m) with the median survival of 13 months (1-173 m). We observed these cytogenetic findings: in 13.5% abnormalities of chromosome 5; in 8% of chromosome 7; in 7% abnormalities of both chromosomes 5 and 7, 28% patients had normal karyotype; 8% complex changes and 7.5% the other changes. In 28% cases cytogenetic examination was not available. The most common primary malignancy was hematologic disease (25%). Of solid cancers t-MDS most frequently developed after breast (22%) and gynaecological (10.5%) carcinomas. The rapid progression to AML occurred in 36% patients. Overall survival of patients in our study correlated with WHO subtype, IPSS and number bone marrow blasts. However, we did not detect significant differences in the survival of patients according to cytogenetic changes, the type and treatment of primary malignancy.

Key words: secondary myelodysplastic syndrome, therapy-related myelodysplastic syndrome

Transfuze Hematol. dnes, 15, 2009, No. 4, p. 237–243.

Úvod

K rozvoji sekundárního myelodysplastického syndromu (sMDS) dochází po předchozí expozici nejrůznějšími mutageny (chemoterapie, radioterapie) a představuje závažnou pozdní komplikaci léčby malignit. Ve skupině nemocných s nově diagnostikovaným MDS představuje sekundární forma kolem 10 % případů (5–20 %). Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2008 sMDS tvoří společnou klinickou jednotku se sekundární akutní myeloidní leukemií (AML) a sekundár-

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 238
proLékaře.cz | 22.11.2026

ním myelodysplasticko-myeloproliferativním syndromem (MDS/MPS). Pro sekundární formu MDS je typický agresivní průběh s častou progresí do leukemie (medián 6 měsíců) a krátkým přežitím nemocných (méně než 12 měsíců). Příčina rozvoje sMDS je multifaktoriální a riziko možného rozvoje roste s věkem. Na vzniku sMDS se kromě léčby primární malignity podílí dále životní styl, vliv zevního prostředí a genetické dispozice jedince (např. polymorfismy v detoxikačních enzymech, polymorfismy ve schopnosti DNA oprav). Výsledkem všech těchto interakcí je individuální citlivost k mutagenům. Interval mezi léčbou primární malignity a vznikem sMDS bývá velmi různý. Rozpětí může být od několika měsíců po několik let v částečné závislosti na typu agens a podané kumulativní dávce (1–3).

Problematika sMDS je v literatuře citována od 70. let minulého století a souvisela s užitím alkylačních látek a radioterapie v léčbě hematologických malignit. Jako první na skutečnost, že se po alkylačních látkách typicky objevují abnormality 5. nebo 7. chromozomu, poukázala J.D. Rowley v roce 1981 (4). V těchto případech k rozvoji sMDS zpravidla dochází 2–3 roky po léčbě. Abnormality 5. a 7. chromozomu představují zároveň nejčastější cytogenetickou změnu, která je nalézána u 75 % pacientů se sekundární myelodysplazií. V léčbě malignit se od 90. let začala více uplatňovat cytostatika ze skupiny topoisomeráza II-inhibitorů a po té byly publikovány první zprávy o jejich nežádoucích účincích. Podle některých prací je zde riziko sMDS zvýšeno současným použitím granulocyty-stimulujících faktorů (G-CSF). Po léčbě těmito cytostatiky jsou nejčastěji pozorovány translokace postihující 11q23; 3q26; 21q22 nebo inverze chromosomu 16, které jsou u sMDS přítomny ojediněle (2 % případů), ale často jsou přítomny u sekundárních forem AML. Maximum rozvoje sMDS se u této skupiny cytostatik objevuje 7–8 let po léčbě.

K primárním malignitám, po nichž se sMDS často vyskytuje, se na první místo řadí předchozí hematologická malignita (Hodgkinův a nehodgkinský lymfom, chronická lymfatická leukemie, akutní leukemie). Ze skupiny solidních tumorů jsou nejrizikovějšími nádory prsu a varlat (1–4). Důvodem zájmu o problematiku sMDS je skutečnost, že onemocnění je indukováno přesně definovanými látkami se známými účinky na buněčné úrovni a shodnými cytogenetickými změnami jako u primární formy MDS. Vzhledem k pravidelnému sledování těchto nemocných bývá také onemocnění včas rozpoznáno. Všechny tyto skutečnosti tak mohou přispět k dalšímu objasnění patogeneze MDS (5).

Metodika a cíl

V retrospektivní analýze bylo hodnoceno 111 pacientů, u nichž byla diagnostikována sekundární forma MDS v letech 1980 až 2007. Jedná se o velmi heterogenní skupinu nemocných zařazených do staršího registru pacientů s MDS, který je zastoupen především pacienty paní doc. R. Neuwirtové z I. interní kliniky VFN Praha (42 pacientů). Druhou část hodnoceného souboru tvoří nemocní z nového registru pro MDS (MYDYS). Tato data byla zadána a poskytnuta kolegy z 15 aktivně spolupracujících hematologických pracovišť (OKH FN Hradec Králové, ÚHKT Praha, HOK FN Olomouc, HOO FN Plzeň, IHOK FN Brno, OKH České Budějovice, FN Bulovka, OKH Ostrava, OHT Pelhřimov, HO Rakovník, HO Karlovy Vary, OKH Ústí nad Labem). Hodnoceni byli ti nemocní, u kterých byly v době diagnózy sMDS k dispozici parametry krevního obrazu s nálezem v kostní dřeni, typ primární malignity a charakter její léčby, léčba sMDS a klinický stav v době hodnocení souboru (červen 2008).

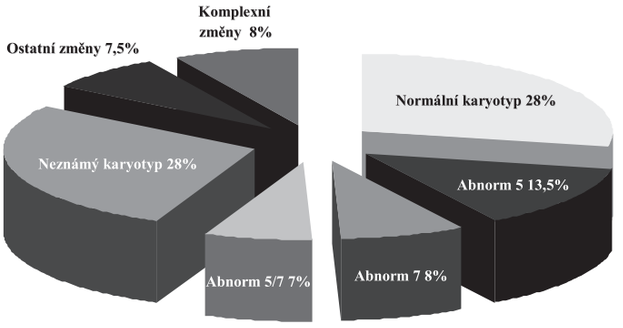
Přežití v souboru je definováno jako délka přežití od doby diagnózy sMDS do úmrtí nebo do doby hodnocení souboru. Křivky přežití byly zpracovány podle metody Kaplan-Meiera a rozdíly byly počítány pomocí testu log-rank.

Cílem práce bylo zhodnocení, zda v našem souboru odpovídá zjištěný výskyt, nalezené cytogenetické změny, zastoupení primárních tumorů publikovaným datům a je-li přítomna korelace mezi primárním tumorem, způsobem jeho léčby a cytogenetickými nálezy. Rovněž jsme se snažili identifikovat rizikové faktory ovlivňující průběh onemocnění (např. IPSS, cytogenetický nález, počet blastů, morfologická klasifikace). V neposlední řadě nás zajímal osud nemocných v závislosti na proběhlé léčbě sMDS.

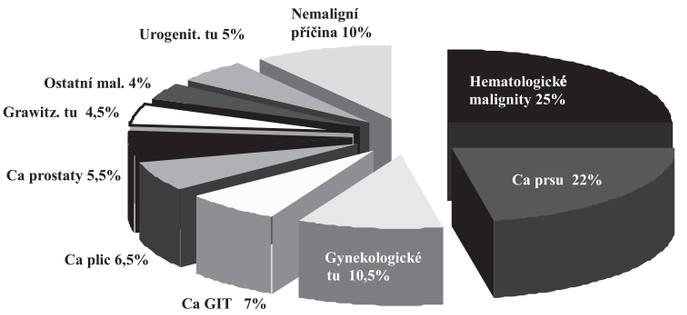
Soubor

V našem souboru bylo hodnoceno 111 pacientů (70 žen a 41 mužů) s mediánem věku v době diagnózy 68 let (rozpětí 32–86 let) a mediánem IPSS (International prognostic scoring system) 1 (rozpětí 0–3). Zjištěný medián doby do rozvoje sMDS po primární expozici byl 66,5 měsíce (rozpětí 2–384 m). Rozložení souboru podle vstupních hodnot v krevním obraze v době diagnózy bylo následující: 54 % pacientů mělo leukocyty < 4 x 10^9/l; 39 % leukocyty 4–10 x 10^9/l a 7 % leukocyty > 10 x 10^9/l. Hodnota hemoglobinu < 80 g/l byla přítomna u 22 % pacientů; u 43 % hodna hemoglobinu 80–100 g/l a u 51 % > 100 g/l. V době diagnózy mělo 22 % pacientů trombocyty < 80 x 10^9/l; 43 % v rozmezí 80–100 x 10^9/l a 35 % trombocyty > 100 x 10^9/l. Medián zastoupení blastů v kostní dřeni v době diagnózy byl 3 % (rozpětí 0–33 %). Při užití WHO klasifikace pro primární MDS byla frekvence výskytu jednotlivých typů: 30 % RCMD (refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií); 22 % RAEB-2 (refrakterní anémie s excesem blastů typ 2); 16 % RAEB-1 (refrakterní anémie s excesem blastů typ 1); 12 % RA (refrakterní anémie); 8 % RCMD-RS (refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií s prstenčitými sideroblasty); 5,5 % RARS (refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty); 3,5 % CMML (chronická myelomonocytární leukemie) a 3 % MDS/MPS. Z cytogenetických změn v souboru byl nejčastěji zastižen normální karyotyp, a to ve 28 % případů. Abnormality 5. chromozomu byly prokázány u 13,5 % nemocných; abnormality 7. chromozomu

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 239
proLékaře.cz | 22.11.2026



Graf 1. Cytogenetické nálezy v souboru.



Graf 2. Příčiny rozvoje sMDS.

u 8 %; abnormality 5. a 7. chromozomu u 7 %; komplexní změny karyotypu v 8 %. Ostatní změny se objevovaly velmi ojediněle (např. delece 20q; 11q23; trisomie 12. či 19. chromozomu) a tvořily 7,5 % souboru. U 28 % nemocných nebyl vstupně vyšetřen karyotyp (graf 1).

Primární příčinou rozvoje sMDS v 25 % případech byla léčba předchozí hematologické malignity: 8 pacientů léčeno pro mnohočetný myelom, 3 pacienti pro chronickou lymfatickou leukemii, 5 pacientů pro Hodgkinův lymfom, 7 pacientů pro nehodgkinský lymfom, 1 pacient pro akutní lymfoblastickou leukemii, 1 pacient pro akutní myeloidní leukemii a 2 pacienti pro akutní promyelocytární leukemii. V 65 % případech rozvoji sMDS předcházela léčba solidního nádoru. Zastoupení typů solidního nádoru v souboru bylo následující: 22 % pacientů prodělalo léčbu nádoru prsu; 10,5 % gynekologického nádoru; 7 % nádoru zažívacího traktu; 6,5 % nádoru plic; 5,5 % nádoru prostaty; 4,5 % nádoru ledviny; 5 % urogenitálního nádoru a 4 % nemocných léčeno pro ostatní nádory. O nemaligní primární příčinu se jednalo v 10 % (alkylační preparáty v léčbě revmatologického onemocnění či terapie radiojodem) (graf 2).

Dle poskytnutých údajů o léčbě primární malignity bylo zhodnoceno, zda nemocný podstoupil chirurgický zákrok, radioterapii, chemoterapii nebo kombinovanou léčbu. U všech nemocných nebyly známy informace o užitých cytostaticích, proto nebylo možné podle typu chemoterapie pacienty více analyzovat (léčba alkylačními látkami vs. léčba topoizomeráza II-inhibitory). Pouze u jednoho pacienta s folikulárním lymfomem předcházela rozvoji sMDS autologní transplantace krvetvornými buňkami. Během léčby primární malignity nebyl žádný nemocný zařazen do klinické studie.

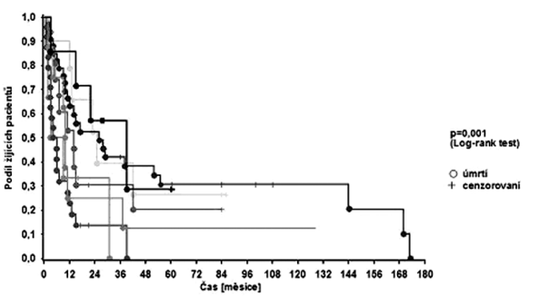
Výsledky

Medián celkového přežití všech nemocných v našem souboru byl 13 měsíců (1 až 173 m).

U 40 nemocných (36 %) během krátké doby došlo k rychlé progresi do akutní leukemie, která byla fatální. Zjištěný medián přežití nemocných podle WHO podtypu onemocnění znázorňuje graf 3 a bylo následující: medián přežití u RA 25 měsíců; RARS 3 měsíce; RCMD 26 měsíců; RAEB-1 14 měsíců; RAEB-2/AML 4 měsíce; RCMD-RS 10 měsíců; MDS/MPS + CMML (skupina hodnocena dohromady) 39 měsíců. Medián přežití nemocných při rozdělení podle prognostického skóre (IPSS) nám dokumentuje graf 4: přežití ve skupině s IPSS 0 bylo 26 měsíců, IPSS 0,5–1 25 měsíců, IPSS 1,5–2 9 měsíců a s IPSS nad 2,5 byl medián přežití 4 měsíce.

Na následujícím grafu 5 je zachycena závislost přežití nemocných podle prokázané cytogenetické změny. Nejkratší přežití bylo zjištěno ve skupině pacientů s komplexními změnami karyotypu – 5 měsíců. Při abnormalitách 5. chromozomu a změnách 5.+7. chromozomu byl medián přežití shodný 7 měsíců a v případě změn 7. chromozomu byl 13 měsíců. U pacientů s normálním karyotypem byl medián přežití 12 měsíců. Podskupina pacientů s ostatními abnormalitami měla překvapivě nejlepší přežití (52 měsíců), ale jedná se o malou a heterogenní podskupinu nemocných.

K posouzení vlivu primárního onemocnění či jeho léč-

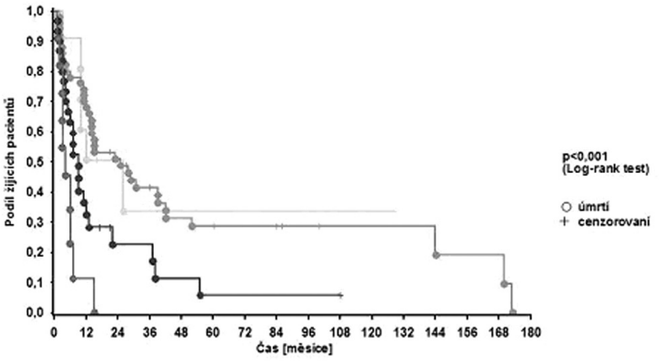


	RA	RARS	RCMD	RAEB-1	RAEB-2/AML	RCMD-RS	MDS/MPS+ CMML
N	10 *	6 *	33	16 *	24	8 *	7 *
Žijící	4 (40,0%)	1 (16,7%)	9 (27,3%)	5 (31,3%)	3 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (42,9%)
Zemřelí	6 (60,0%)	5 (83,3%)	24 (72,7%)	11 (68,8%)	21 (87,5%)	7 (87,5%)	4 (57,1%)
Medián přežití	25 měsíců	3 měsíců	26 měsíců	14 měsíců	4 měsíců	10 měsíců	39 měsíců

* hodnocená skupina obsahuje malý počet pacientů a hodnoty přežití je nutno brát pouze jako orientační a popisné

Graf 3. Celkové přežití pacientů podle WHO podtypu.

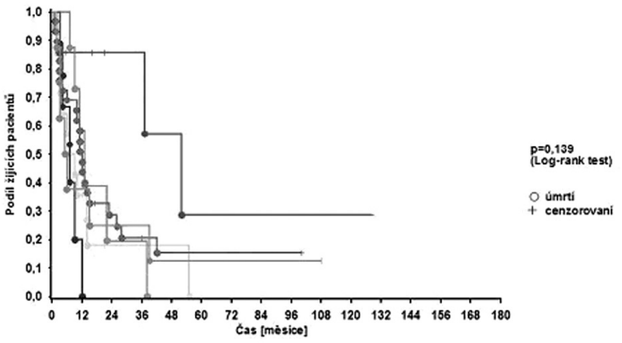
Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 240
proLékaře.cz | 22.11.2026



	IPSS 0	IPSS 0,5 - 1	IPSS 1,5 - 2	IPSS 2,5 a více
N	11 *	50	30	11 *
Žijící	5 (45,5%)	14 (28,0%)	6 (20,0%)	1 (9,1%)
Zemřelí	6 (54,5%)	36 (72,0%)	24 (80,0%)	10 (90,9%)
Medián přežití	26 měsíců	25 měsíců	9 měsíců	4 měsíců

* hodnocená skupina obsahuje malý počet pacientů a hodnoty přežití je nutno brát pouze jako orientační a popisné

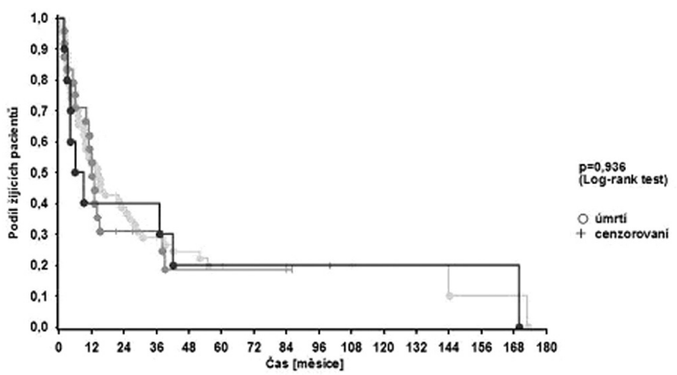
Graf 4. Celkové přežití pacientů podle IPSS.



	změny 5. chromozomu	změny 7. chromozomu	změny 5. a 7.	normální karyotyp	ostatní změny	komplexní změny karyotypu
N	14 *	8 *	9 *	29	7 *	8 *
Žijící	2 (14,3%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	6 (20,7%)	4 (57,1%)	1 (12,5%)
Zemřelí	12 (85,7%)	6 (75,0%)	7 (77,8%)	23 (79,3%)	3 (42,9%)	7 (87,5%)
Medián přežití	7 měsíců	13 měsíců	7 měsíců	12 měsíců	52 měsíců	5 měsíců

* hodnocená skupina obsahuje malý počet pacientů a hodnoty přežití je nutno brát pouze jako orientační a popisné

Graf 5. Celkové přežití pacientů podle cytogenetického nálezu.



	primární tumor solidní	primární tumor hematologický	ostatní - primárním onemocněním nebyl tumor
N	70	24	10 *
Žijící	19 (27,1%)	6 (25,0%)	1 (10,0%)
Zemřelí	51 (72,9%)	18 (75,0%)	9 (90,0%)
Medián přežití	14 měsíců	12 měsíců	6 měsíců

* hodnocená skupina obsahuje malý počet pacientů a hodnoty přežití je nutno brát pouze jako orientační a popisné

Graf 6. Celkové přežití pacientů podle primárního tumoru.

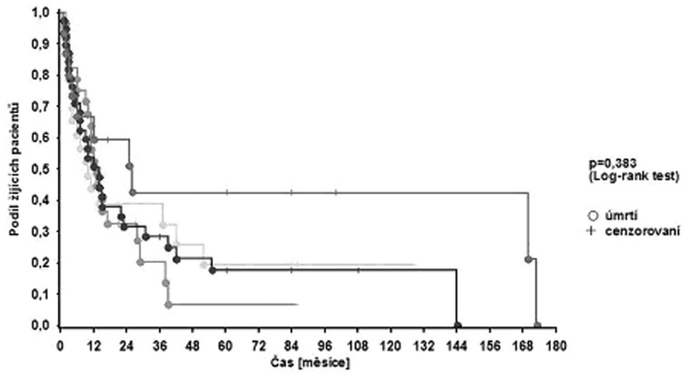
by na průběh sMDS jsme soubor rozdělili do 3 skupin. První skupinu tvoří nemocní s primárně solidním nádorem, druhou pacienti s primárně hematologickým onemocněním a třetí skupinu tvoří nemocní, u nichž primární příčinou nebyla malignita. Hodnoceno v těchto skupinách bylo následně 70, 24 a 10 nemocných s mediány přežití 14, 12 a 6 měsíců (graf 6). Výsledky vlivu léčby základního onemocnění na průběh sMDS jsou zachyceny na grafu 7. Při tomto hodnocení byli nemocní rozděleni do 4 skupin: první skupina s 23 pacienty podstoupila radioterapii, druhá skupina s 28 pacienty chemoterapii, třetí skupina s 38 pacienty měla kombinovanou léčbu (chemoterapie + radioterapie) a poslední skupina s 15 pacienty neprodělala žádnou mutagenní léčbu (pouze chirurgická léčba nádoru). Mediány přežití v prvních třech skupinách byly srovnatelné: 10, 13 a 14 měsíců. Nejdelší medián přežití 23 měsíců jsme prokázali v poslední podskupině pacientů bez předchozí mutagenní léčby. Poslední graf 8 dokumentuje vliv vstupního procenta blastů ve dřeni na prognózu. Při vstupní hodnotě blastů ve dřeni pod 5 % byl medián přežití 23 měsíců a ve skupině pacientů s počtem blastů nad 5 % byl zjištěný medián přežití 6 měsíců.

V prezentovaném souboru bylo pouze 11 pacientů (10 %) léčeno kurativně transplantací hematopoetických buněk. Medián věku v době diagnózy sMDS těchto transplantovaných pacientů byl 52 let (33–58 let), tedy výrazně nižší než medián věku celého souboru (68 let).

V pěti případech byla provedena příbuzenská transplantace. Myeloablativní přípravný režim byl užit u většiny pacientů (9/11) a u všech nemocných byly štěpem periferní kmenové buňky. Ze skupiny transplantovaných v době hodnocení souboru žilo 6 pacientů s dobou sledování bez známek relapsu choroby 5–36 měsíců. Příčinou úmrtí u pacientů, kteří po alogenní transplantaci zemřeli, byly infekční komplikace v době současného relapsu choroby s mediánem přežití 6 měsíců (2–38 měsíců) po transplantaci.

Intenzivní indukční chemoterapii podstoupilo 5 pacientů (4 %). Medián věku této skupiny v době diagnózy sMDS byl 57 let (32–64 let). U jednoho pacienta byla tato léčba dále potencována autologní transplantací krvetvorných buněk s trvající 9měsíční remisí. V době hodnocení

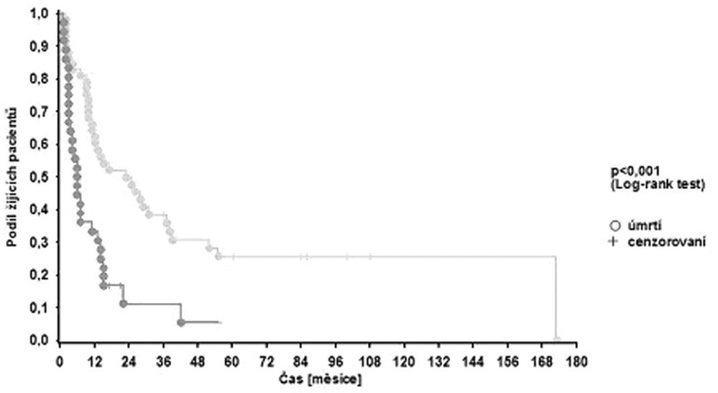
Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 241
proLékaře.cz | 22.11.2026



	pouze radioterapie	pouze chemoterapie	radioterapie + chemoterapie	bez leukemogenní léčby
N	23	28	38	15 *
Žijící	6 (26,1%)	6 (21,4%)	9 (23,7%)	5 (33,3%)
Zemřelí	17 (73,9%)	22 (78,6%)	29 (76,3%)	10 (66,7%)
Medián přežití	10 měsíců	13 měsíců	14 měsíců	26 měsíců

* hodnocená skupina obsahuje malý počet pacientů a hodnoty přežití je nutno brát pouze jako orientační a popisné

Graf 7. Celkové přežití pacientů podle léčby primárního tumoru.



	pod 5 % blastů	5 a více % blastů
N	58	36
Žijící	20 (34,5%)	4 (11,1%)
Zemřelí	38 (65,5%)	32 (88,9%)
Medián přežití	23 měsíců	6 měsíců

Graf 8. Celkové přežití pacientů podle vstupního % blastů ve dřeni.

souboru z této skupiny žil jeden nemocný s krátkou dobou sledování (5 měsíců), ostatní nemocní zemřeli na progresi choroby.

Drtivá většina nemocných (95 pacientů, 86 % celého souboru) byla léčena paliativně se substituční podporou. Ve čtyřech případech byla použita léčba erytropoetinem, v jednom případě léčba kortikoidy, v jednom léčba cyclosporinem a čtyři nemocní byli léčeni hydroxyureou. Všechny léčebné metody však byly bez dlouhodobějšího efektu s vlivem na přežití. Z této podskupiny 85 % nemocných potřebovalo pravidelnou substituční léčbu (erytrocytární a trombocytární transfuzní přípravky). V době hodnocení z této skupiny žilo 18 nemocných s dobou sledování 4–128 měsíců.

Diskuse

Zdrojem našich retrospektivně hodnocených dat byl registr pro MDS, ve kterém zřejmě nebudou zadaní všichni pacienti z jednotlivých center. Navíc některá hematologická pracoviště s tímto registrem zatím nespolupracují. Přesto se domníváme, že tento soubor představuje poměrně reprezentativní vzorek pacientů se sekundární formou MDS v ČR.

V registru tvořila sekundární forma 11 % zadaných nemocných a toto zastoupení odpovídá frekvenci výskytu, která se pohybuje podle literatury okolo 10 % (5 až 20 %) nově diagnostikovaných pacientů s MDS (1–4). Medián věku v době diagnózy sMDS byl 68 let. Zároveň jsme potvrdili velmi špatnou prognózu těchto pacientů s 5letým přežitím v souboru 13 % a mediánem celkového přežití 13 měsíců (1–173 m). Tato zjištění korelují s výsledky práce Smitha a kolektivu (analyzováno 306 nemocných) nebo práce Mauritzsona a kolektivu (analyzováno 109 nemocných), kde byl zjištěný medián věku v době diagnózy 58 a 68 let a mediány přežití v těchto studiích činily 8 a 7 měsíců (6, 7). Zjištěný medián doby do rozvoje sMDS po primární expozici byl 66,5 měsíce, ve výše citovaných souborech byl 62 a 96 měsíců. V souboru jsme shledali lehce vyšší počet postižených žen (63 %). Tento trend ženské dispozice k rozvoji sMDS je vidět i těchto souborech (53 % a 64 % žen). Vysvětlením tohoto jevu může být častý výskyt nádoru prsu a gynekologických nádorů jako primární malignity.

Rozdílem od jiných prací byla vysoká frekvence výskytu sMDS po léčbě solidního tumoru (65 %). Například v souboru Smitha byl podíl výskytu sMDS po léčbě solidního tumoru pouze 38 % a v souboru Mauritzsona 43 %. V této práci bylo však popsáno 22 % případů sMDS, k jehož rozvoji došlo po léčbě autoimunitního onemocnění (v našem souboru 10 %).

V souladu s oběma pracemi jsme prokázali jako nejčastější primární solidní tumor nádor prsu, dále nádory gynekologické a nádor prostaty. Kumulativní riziko rozvoje sMDS u pacientek léčených pro nádor prsu v různých studiích činilo v 8 letech 0,09–0,55, ale se změnami léčebné strategie má riziko v poslední době klesající tendenci. Velká epidemiologická studie v severní Evropě hodnotící 350 000 léčených žen s nádorem prsu neprokázala žádné rozdíly v riziku rozvoje sMDS/sAML podle typu prodělané léčby (kumulativní riziko u chirurgic-

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 242
proLékaře.cz | 22.11.2026

kého zákroku 0,14; u radioterapie 0,22; chemoterapie 0;11 a chemo + radioterapie 0,09) (8).

Dle literatury je nejrizikovějším solidním nádorem u mužů nádor varlete, avšak v našem souboru se tento nádor vyskytoval jako primární malignita pouze v 5 %. Ve studii Travise a kolektivu, která sledovala muže s tumorem varlete léčené chemo + radioterapií byl rozvoj sMDS/sAML velkým problémem (9). Kumulativní riziko v 5 letech zde činilo 1,3 až 4,7 % a riziko narůstalo s kumulativní dávkou cisplatiny, kdy vysoce rizikovou se stala dávka nad 1000 mg.

U třech pacientů v souboru byl rozvoj sMDS třetí zjištěnou malignitou a u dalších třech nemocných byl sMDS diagnostikován současně se solidním tumorem. Toto naši pozornost opět obrací k individuální citlivosti jedince k rozvoji malignit. V souboru bylo také přítomno 11 nemocných, u kterých došlo k rozvoji sMDS po chirurgické léčbě tumoru. Vzhledem k tomu, že podmínkou stanovení diagnózy sMDS je prodělaná chemoterapie či radioterapie, se domníváme, že je sporné tyto případy hodnotit jako sekundární formu MDS. Na druhou stranu zůstává skutečností, že ani v literatuře na tyto situace není zcela jednotný názor a řada výše citovaných souborů tyto případy rozvoje MDS po chirurgické léčbě tumoru také klasifikovala a analyzovala jako sekundární formu MDS.

Oproti dříve udávané nízké frekvenci výskytu normálního karyotypu u sMDS jsme v našem souboru nalezli poměrně velkou skupinu nemocných s normálním karyotypem (28 %) a u skupiny nemocných bez předchozí mutagenní léčby v našem souboru bylo zastoupení normálního karyotypu ještě vyšší (50 %). Toto naše pozorování je však ve shodě s výsledky souboru z Německo-Rakouského registru prezentovaném na EHA 2008 (10), ve kterém se normální karyotyp vyskytoval ve 35 % případech. Ve starších souborech Smitha a Maurizsona zastoupení normálního karyotypu bylo zřetelně nižší, činilo pouze 8 % a 16 % (6, 7).

Naopak v porovnání se soubory Smitha a Maurizsona jsme zaznamenali podstatně nižší výskyt abnormalit 5. a 7. chromozomu: abnormality 5. chromozomu 13,5 % (vs. 21 a 24 %), abnormality 7. chromozomu 8 % (vs. 28 a 14 %) a abnormality 5.+7. chromozomu 7 % (vs. 22 a 34 %). Změnu rozložení nalezených cytogenetických změn bychom mohli zčásti přičíst novým léčebným strategiím (např. rozvoj protilátkové léčby). Rozložení cytogenetických změn v závislosti na primárním nádoru a způsobu jeho léčby (chemoterapie, radioterapie) se významněji nelišilo a shodné závěry přinesly i předchozí studie Smitha či Abdelhameeda (6, 11).

Stanovení MDS podtypu není podle WHO klasifikace u sekundární formy nutností. V naší práci jsme ale prokázali statistický vliv určení morfologického podtypu MDS a význam jejího určení byl již dříve v některých studiích také prokázán (12). Dle našich výsledků nejlepší přežití měla skupina nemocných s MDS/MPS + CMML a dále nemocní s podtypem RA a RCMD. Překvapivě špatnou prognózu měli v našem souboru nemocní s podtypem RARS. Tento výsledek je však zřejmě zkreslen malým počtem pacientů v této skupině.

Při užití rizikové stratifikace pomocí IPSS jsme prokázali, že přežití nemocných bylo prakticky shodné ve skupině s IPSS 0 a IPSS 0,5–1 (26 a 25 měsíců) a nejhorší u nemocných s IPSS nad 2,5 (4 měsíce). Vzhledem k těmto závěrům se jeví užitečné nemocné podle IPSS stratifikovat shodně jako u primární formy. Nepřekvapivě byl významný statistický rozdíl v přežití zaznamenán v závislosti na vstupní hodnotě blastů ve dřeni </> 5 % (23 vs. 6 měsíců). Naše výsledky nepotvrdily, že by průběh sMDS byl ovlivněn druhem primární malignity nebo charakterem její léčby a toto zjištění se rovněž neliší od závěrů předchozích studií (6, 7, 11, 13).

Možnosti léčby sekundární formy MDS jsou velmi omezené, protože léčba je zpravidla limitována věkem nemocných, nedobrým celkovým stavem, těžkými cytopeniemi, přetrváváním primárního maligního onemocnění či orgánovým poškozením po předchozího léčbě. Tyto všechny faktory znemožňují podání intenzivní chemoterapie nebo provedení transplantace hematopoetickými buňkami a výsledky léčby jsou rovněž neuspokojivé. Příkladem mohou být závěry japonské studie (hodnoceno 256 pacientů: 41 % sMDS a 59 % sAML), ve které podstoupilo 72 % nemocných standardní indukční chemoterapii a ostatní nemocní byli léčeni nízkými dávkami cytosinarabinosidu (14). V této práci byl zjištěný medián přežití pouze 9,7 měsíce, což je ještě kratší přežití než jsme prokázali my v našem souboru, ve kterém naopak většina nemocných (86 %) byla léčena pouze paliativně.

Pro nemocné je jedinou kurativní léčebnou možností provedení alogenní transplantace. Nedávno byla publikována práce Krögera a kolegů z Evropské skupiny pro transplantace krve a dřeně (EBMT) s výsledky analýzy 461 pacientů se sMDS/sAML, kteří v letech 1981–2006 podstoupili alogenní transplantaci (15). Prokázané tříleté přežití bez známek choroby bylo 33 % a celkové přežití bylo 35 %. Multivariantní analýza souboru předpověděla příznivější výsledek transplantace pro mladší pacienty (< 40 let), pacienty s nízkým cytogenetickým rizikem a ty, kteří jsou transplantováni v první kompletní remisi.

Závěr

Naše práce představuje první větší analýzu sekundární formy MDS v ČR s potvrzením velmi špatné prognózy těchto nemocných. Zjistili jsme, že přežití nemocných se statisticky liší podle WHO podtypu, IPSS a vstupního procenta blastů ve dřeni. Nebyl však prokázán statisticky významný rozdíl v přežití podle nalezených cytogenetických změn, druhu primární malignity a charakteru její léčby. Léčebné možnosti sMDS jsou velmi neuspokojivé a jedinou nadějí pro mladší nemocné je rychlé provedení alogenní transplantace hematopoetickými buňkami.

Trans 4 zlom 11.1.2010 8:15 Str. 243
proLékaře.cz | 22.11.2026

Literatura

1. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MT, Andersen MK. Genetic pathways in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Hematology 2007; 392-397.
2. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. Hematology 2007; 453-459.
3. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. Haematologica 2007; 92: 1389-1398.
4. Rowley JD, Golomb HM, Vardiman JM. Nonrandom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease. Blood 1981; 58: 759-767.
5. Pedersen-Bjergaard J. Therapy related myelodysplasia. Leukemia Research 2007; 31: S1-S3.
6. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. Blood 2003; 102: 43-52.
7. Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and melodysplastic syndrome based on a consecutive series of 761 patients analysed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. Leukemia 2002; 16: 2366-2378.
8. Howard RA, Gilbert ES, Chen EB. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376 825 women. Breast Cancer Res Treat 2007; 105: 359-368.
9. Travis LB, anderson M, Gospodarowicz M. Treatment-Associated Leukemia Following Testicular Cancor. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1165-1171.
10. Kűndgen AK, Haase D, Giagounidis A, et al. Clinical and prognostic characteristics of 484 patients with therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. Haematologica 2008; 93: 284 Abstr. 0708.
11. Abdelhameed A, Pond GR, Mitsakakis N, et al. Outcome of patients who developed acute leukemia or myelodysplasia as a second malignancy after solid tumors treated surgically or with strategy that include chemotherapy and/or radiation. Cancer 2008; 112; 1513-1521.
12. Singh ZN, Dezheng H, Anastasi J, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome. Morphologic subclasisification may not be clinically relevant. Am J Clin Pathol 2007; 127: 197-205.
13. Estey EH. Prognosis and therapy of secondary myelodysplastic syndromes. Haematologica 1998; 83; 543-549.
14. Takeyama K, Seto M, Uike N, et al. Therapy-related and myelodysplastic syndrome: a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. Int J Hematol 2000; 71: 144-152.
15. Kröger N, Brand R, Brezen A, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2009; 94: 542-549.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906.

MUDr. Petra Bělohlávková
II. interní klinika – OKH
FN a LF UK Hradec Králové
e-mail: belohlavkova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2009
Přijato: 30. 9. 2009