

**Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry**

Adrianna Vlachos, Philip S. Rosenberg, Eva Atsidaftoset et al

Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York, Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation, New Hyde Park, NY; The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY; Hofstra North Shore-Long Island Jewish School of Medicine, Hempstead, NY; et al.

*Blood*, 19April, 201, Vol. 11, No. 16, pp. 3815-3819

Diamondova-Blackfanova anémie (DBA) je vzácný vrozený syndrom selhání kostní dřeně (IBMFS) charakterizovaný aplazií červených krvinek a kongenitálními anomáliemi. Má širokou variabilitu v klinickém obraze, rodinné anamnéze a odpovědi na terapii. Literární údaje poskytují zprávy o výskytu zhoubných nádorů a predisposici pro akutní myeloidní leukemii (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS) hlavně v mladém věku při diagnóze a obecně se špatnými výsledky. Dosavadní zprávy neumožnily kvantifikovat specifická rizika pro zhoubné nádory při malých souborech nemocných.

**Předmětem této práce** je analýza dat největšího známého registru DBAR (The Diamond Blackfan Anemia Registry of North America), který má > 600 pacientů a přibližně dvacetileté sledování. Byl založen v r. 1991, aby usnadnil komplexní podchycení klinické epidemiologie a patofyziologie. Tato databáze byla využita k systematické klasifikaci typu maligních nádorů a věku pacientů pro kvantifikaci kumulativní incidence a podílů rizika. V rámci studie byla porovnána také rizika zhoubných nádorů u DBA s jinými syndromy selhání kostní dřeně, zejména Fanconiho anémie (FA) a kongenitální dyskeratózy (DC).

**Soubor, metody a výsledky.** Soubor analyzuje data od 608 pacientů, kteří byli zařazeni do registru (DBAR) od listopadu 1991 do srpna 2010. Kvantifikace incidence pro každý specifický typ zhoubného nádoru u pacientů s DBA byla porovnána s obecnou populací podle programu SEER 9 (US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program). Medián věku při diagnóze DBA byl 3 měsíce (rozmezí od narození do 30 roků) a do posledního sledování 18 roků (rozmezí < 1–69 roků). Pacienti pocházeli z různých etnických skupin, číselně vyjádřeno: 70 % běloši, zbytek ostatní. 60 pacientů zemřelo a 62 z celkového počtu dostalo transplantaci krvetvorných kmenových buněk (BMT).

**Výsledky.** 17 pacientů, kteří nedostali BMT, mělo jeden nebo více zhoubných nádorů, včetně 15 se „solidními“ tumory a 2 s akutní myeloidní leukemií s hrubým poměrem zhoubného nádoru ve 3 %. Průměrný věk manifestace prvního zhoubného nádoru byl 41 roků (rozmezí 13–64 roků). Zhoubné nádory zahrnovaly: 3 adenokarci-

nomy tlustého střeva, 2 osteogenní sarkomy, 2 karcinomy prsu, 2 squamózní karcinomy (1 orální, 1 vaginální), po jednom pacientu ne Hodgkinův lymfom, sarkom měkké tkáně, karcinom uteru, cervikální karcinom, testikulární karcinom, chondroidní meningiom plic, melanom. U 2 pacientů byla AML a u 4 MDS (u jednoho z nich progresse do AML). Dva pacienti s posttransplantačním nádorem byli z analýzy vyřazeni, jeden s karcinomem rekta za 15 let po BMT a jeden s osteogenním sarkomem za 2 roky po BMT, jiný pacient s bazocelulárním karcinomem byl vyřazen, protože v SEER databázi nebyla komparativní data. Relativní riziko všech maligních nádorů (mimo MDS) u DBA bylo signifikantně zvýšeno (5,4krát) ve srovnání s celkovou populací.

Poměr mezi pozorovaným a očekávaným počtem (O/E ratio) kombinovaně pro všechny zhoubné nádory byl 5,4 ( $P < 0,05$ ); signifikantní 36,2 pro adenokarcinom tlustého střeva, 32,6 pro osteogenní sarkom, 12 pro karcinom ženského genitálu, 27,9 pro AML a 287 pro MDS. Celková kumulativní incidence zhoubných nádorů (při vyloučení MDS) byla 22 % při věku 46 roků, (5 % AML, 16 % solidní nádory). Medián celkového přežití pro všechny pacienty byl 56 roků (49–62 roků). Genotypizace byla provedena u části nemocných. Zjištěny mutace genu ribozomálního proteinu známé ve spojení s DBA. Sledování predisposice pro maligní nádory u 2 dalších vrozených syndromů selhání kostní dřeně, Fanconiho anémie a kongenitální dyskeratózy, vykazovalo rozdíly. Riziko výskytu maligních nádorů u DBA se jeví jako nižší než u Fanconiho anémie nebo kongenitální dyskeratózy.

**Závěr.** Práce je prvním kvantitativním zjištěním incidence zhoubných nádorů u Diamondovy-Blackfanovy anémie ve srovnání s obecnou populací. Analyzuje demografické charakteristiky, specifické typy nádorů a hematologické malignity. Zahrnuje přibližně dvacetiletý soubor pacientů a prospektivní sledování podle největšího známého amerického registru. Autoři podtrhují potřebu poskytovat těmto pacientům vhodné poradenství a sledování zaměřené na neoplastické komplikace. Začínají značně dříve než u ostatní populace.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.