

# Projekt myelodysplastický syndrom na severní a střední Moravě

Starostka D.<sup>1</sup>, Rohoň P.<sup>2</sup>, Adamová D.<sup>3</sup>, Kadlčková E.<sup>4</sup>, Brejcha M.<sup>5</sup>, Janek D.<sup>6</sup>, Jochymek R.<sup>7</sup>, Švarná M.<sup>8</sup>, Rytíková N.<sup>9</sup>, Laská J.<sup>10</sup>, Vinklárková K.<sup>11</sup>, Holzerová M.<sup>2</sup>, Tichý M.<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické hematologie, Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o.

<sup>2</sup>Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě, p. o.

<sup>4</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati Zlín, a. s.

<sup>5</sup>Hematologické oddělení, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

<sup>6</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Nemocnice s poliklinikou Karviná-Ráj, p. o.

<sup>7</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Nemocnice Třinec, p. o.

<sup>8</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

<sup>9</sup>Hematologická ambulance, Sdružené zdravotnické zařízení Krnov, p. o.

<sup>10</sup>Oddělení klinické hematologie, Městská nemocnice Ostrava, p.o.

<sup>11</sup>Hematologicko-transfuzní oddělení, Nemocnice Hranice, a. s.

<sup>12</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta UP v Olomouci

*Transfuzní Hematol. dnes, 21, 2015, No. 2, p. 92-100*

## SOUHRN

**Úvod:** Primárním cílem projektu byl sběr údajů o výskytu MDS a jeho léčbě na severní a střední Moravě. Sekundárním cílem projektu bylo zpřesnění diagnostiky a prognostické stratifikace MDS v uvedeném regionu.

**Metody:** Údaje o nově diagnostikovaných případech MDS a MDS/MPN byly evidovány po dobu 1 roku v regionu s populací 2,2 milionu obyvatel. Sledované údaje zahrnovaly: pohlaví, věk v době diagnózy, kategorie MDS a MDS/MPN dle WHO klasifikace, rozlišení na primární a sekundární MDS, IPSS, PS dle WHO, komorbiditu a způsob léčby.

**Výsledky:** Celkem bylo diagnostikováno 107 nových případů MDS a MDS/MPN (47,7 % mužů, 52,3 % žen). Incidence MDS a MDS/MPN byla 4,9 případu na 100 tisíc obyvatel. Věkový medián v době diagnózy byl 70 let (minimum 43 let, maximum 84 let). Výskyt jednotlivých diagnostických kategorií byl: RCUd 15,0 %, RARS 9,3 %, RCMD 37,4 %, RAEB-1 15 %, RAEB-2 10,3 %, 5q-syndrom 0,09 %, MDS-U 0,09 %, CMML-1 4,7 %, CMML-2 4,7 %, neklasifikovatelný MDS/MPN 1,9 %. Diagnostická shoda primárního a sekundárního cytologického vyšetření byla 92 %. Diagnostická shoda cytologie a histologického vyšetření byla 74 %. Rozdělení podle IPSS: riziko nízké 32,9 %, intermediární-1 44,7 %, intermediární-2 16,4 %, vysoké 6,0 %. Rozdělení podle PS (WHO): skóre 0 - 24 %, skóre 1 - 50 %, skóre 2 - 11 %, skóre 3 - 15 %. Primární MDS se vyskytl v 84,1 %, sekundární MDS v 15,9 %. Signifikantní komorbidita se vyskytla u 72 % nemocných: kardiovaskulární 52,3 %, endokrinologická 27 %, gastrointestinální 12,1 %, významná chronická nemoc ledvin 5,6 %, revmatologická onemocnění 5,6 %, plicní komorbidita 4,7 %, neurologická a psychiatrická onemocnění 7,5 %. Nádorová duplicita se vyskytla v 18,7 %, byl evidován 1 případ nádorové triplicity. Léčba zahrnovala: přístup „watch and wait“ u 42 % nemocných, transfuze erytrocytů u 50,5 %, erytropoetin, eventuálně s G-CSF u 17,8 %, chemoterapii u 12,1 %, epigenetickou léčbu u 7,4 %, chelataci u 4,7 %, kortikoterapii u 3,7 %, alogenní SCT u 1,9 % nemocných.

**Závěr:** V rámci Projektu MDS na severní a střední Moravě byly zmapovány základní demografické ukazatele, diagnostická, prognostická a léčebná data týkající se MDS a MDS/MPN. Vzhledem k věkové skladbě nemocných a jejich komorbiditě zůstávají léčebné možnosti MDS a MDS/MPN do jisté míry omezené. Nemocní s vyšším rizikem a 5q- syndromem by měli být vždy konzultováni v centru vysoce specializované hematologické péče.

## KLÍČOVÁ SLOVA

MDS, MDS/MPN, diagnóza, léčba, komorbidita

## SUMMARY

Starostka D., Rohoň P., Adamová D., Kadlčková E., Brejcha M., Janek D., Jochymek R., Švarná M., Rytíková N., Laská J., Vinklárková K., Holzerová M., Tichý M.

### The Myelodysplastic Syndrome in Northern and Central Moravia Project

**Introduction:** The primary aim of the project was to collect epidemiologic data concerning MDS and its therapy in Northern and Central Moravia. The secondary aim was to improve the diagnostics and prognostic stratification of MDS.

**Methods:** The data of newly diagnosed MDS and MDS/MPN cases were collected in the region with a population of 2.2 million inhabitants over 1 year. The data included: sex, age at the time of diagnosis, diagnostic category according to the WHO classification, primary and secondary MDS, IPSS, WHO performance status, comorbidity, treatment.

**Results:** 107 new cases of MDS and MDS/MPN were diagnosed in the area. The incidence of MDS and MDS/MPN was 4.9 per 100 000 inhabitants. The median age was 70 years (min. 43 – max. 84). The incidence of diagnostic categories was: RCUd 15.0%, RARS 9.3%, RCMD 37.4%, RAEB-1 15%, RAEB-2 10.3%, 5q- syndrome 0.09%, MDS-U 0.09%, CMML-1 4.7%, CMML-2 4.7%, MDS/MPN-U 1.9%. The diagnostic concordance of primary and secondary cytological analysis was 92%. The diagnostic concordance of cytological and histological analysis was 74%. The distribution of the IPSS categories was: low risk 32.9%, intermediate-1 risk 44.7%, intermediate-2 risk 16.4%, high-risk 6.0%. The distribution of PS scores: score 0 – 24%, score 1 – 50%, score 2 – 11%, score 3 – 15%. Primary MDS was diagnosed in 84.1%, secondary MDS in 15.9% of patients. Significant comorbidities were reported in 72% of patients: cardiovascular 52.3%, endocrinological including diabetes mellitus 27%, gastrointestinal 12.1%, significant chronic kidney disease 5.6%, rheumatological 5.6%, pulmonary 4.7%, neurological and psychiatric 7.5%. A second neoplasm was diagnosed in 18.7% of patients, 1 case of neoplastic triplicity was observed. Therapy included: watch and wait in 42%, erythrocyte transfusion in 50.5%, erythropoietin in 17.8%, chemotherapy in 12.1%, epigenetic therapy in 7.4%, chelation in 4.7%, corticosteroids in 3.7%, allo-BMT in 1.9% patients.

**Conclusions:** Basic demographic, diagnostic, prognostic and therapeutic data concerning MDS and MDS/MPN were collected in the area of Northern and Central Moravia. Given patient age and comorbidities, the therapeutic options in MDS and MDS/MPN remain limited. High-risk patients should always be managed in transplantation centres.

#### KEY WORDS

MDS, MDS/MPN, diagnosis, therapy, comorbidity

## ÚVOD

Myelodysplastický syndrom (MDS) a překryvné myelodysplastické/myeloproliferativní neoplazie (MDS/MPN) jsou po nehodgkinských lymfomech a mnohočetném myelomu třetím nejčastějším neoplastickým onemocněním hematopoetické tkáně [1]. MDS je klonálním onemocněním krvetvorby, pro které je charakteristická inefektivní hemopoéza s cytopenií a riziko progresu do akutní myeloidní leukemie [2]. Pro správnou diagnostiku MDS a MDS/MPN je nezbytné kvalifikované cytologické a histologické zhodnocení morfologického nálezu v kostní dřeni. Přesná prognostická stratifikace pak není možná bez kvalitní analýzy kostní dřene metodami cytogenetiky a molekulární cytogenetiky [3, 4, 5]. Prognostická kategorie MDS se stanovuje na základě mezinárodního prognostického skóre (international prognostic scoring system; IPSS), respektive jeho revidované podoby [4, 5]. Na základě prognostického rizika a klinicko-laboratorních parametrů jsou nemocní léčeni některou ze standardních terapeutických modalit: ovlivnění cytopenie transfuzemi nebo růstovými faktory, chemoterapie, léčba hypometylačními přípravky nebo lenalidomidem, imunosupresivní léčba u vybraných případů. Alogenní transplantace krvetvorných buněk (SCT) jako jediná kurativní eventualita je rezervována pro mladší nemoc-

né s HLA-identickým dárcem [3, 6, 7, 8, 9]. Literární údaje o incidenci onemocnění a zastoupení jednotlivých subtypů myelodysplastického syndromu v rámci WHO klasifikace jsou do jisté míry rozdílné, stejně jako data o celkovém stavu nemocných a eventuálních komorbiditách a jejich klinickém významu [1, 10, 11].

Projekt MDS na severní a střední Moravě byl organizován za účelem zmapovat výskyt MDS a zvýšit kvalitu diagnostiky MDS v uvedeném regionu. Primárním cílem projektu byl sběr údajů o výskytu MDS a jeho léčbě na severní a střední Moravě. Sekundárním cílem projektu bylo zpřesnění diagnostiky a prognostické stratifikace MDS v uvedeném regionu (druhé čtení cytologických nálezů, zpřesnění diagnostiky průtokovou cytometrií, centralizace cytogenetické analýzy). Projekt prošel schválením Etické komise FN Olomouc a lokálními etickými komisemi a probíhal v období 1. 1. až 31. 12. 2013. Sběr dat a genetické analýzy byly prováděny po podepsání informovaného souhlasu nemocnými. Data získaná v projektu byla průběžně zasílána také do Czech MDS Registry.

## MATERIÁL A METODIKA

Údaje o nově diagnostikovaných případech MDS a MDS/MPN byly sledovány a evidovány v elektronické databázi po dobu 12 měsíců na území krajů

Moravskoslezského, Olomouckého a Zlínského, jejichž celková lidnatost byla k 1. 1. 2014 podle údajů Českého statistického úřadu 2,444 milionu obyvatel. Vzhledem k tomu, že se studie neúčastnila všechna pracoviště v uvedeném regionu, a vzhledem k možnosti diagnostické migrace nemocných z okrajových oblastí sledovaného území, byl přepočten incidence korigován na populaci 2,2 milionu obyvatel. Sledované údaje zahrnovaly pohlaví, věk v době diagnózy, kategorie MDS a MDS/MPN podle WHO klasifikace, rozlišení na primární a sekundární MDS, IPSS, celkový klinický stav jakožto performance status (PS) podle WHO, přidružené choroby (komorbiditu) a způsob iniciální léčby.

Kategorie MDS a MDS/MPN byla stanovena striktně podle diagnostických kritérií WHO klasifikace 2008, zejména na základě cytologického vyšetření kostní dřeně z jejího aspirátu ze sternu nebo lopaty kosti kyčelní. Cytologické hodnocení bylo prováděno po klasickém panoptickém barvení nátěrů kostní dřeně (May-Grünwald, Giemsa-Romanowski). Primární cytologická analýza kostní dřeně proběhla na mateřském diagnostickém pracovišti, u většiny nemocných byly nátěry kostní dřeně hodnoceny zkušeným hematologem na sekundárním diagnostickém pracovišti (Hemato-onkologická klinika FN Olomouc a Oddělení klinické hematologie FN Brno). Za signifikantní byl z hlediska finální diagnózy považován cytologický nález ze sekundárního diagnostického pracoviště. Do zpracování byly zařazeny pouze případy, u kterých byla diagnóza MDS nebo MDS/MPN považována za jistou.

Histologické vyšetření kostní dřeně se realizovalo na spádových specializovaných hematopatologických pracovištích v trepanobiopsických vzorcích odebraných z lopaty kosti kyčelní. U většiny případů se provádělo pouze primární hodnocení histologických nálezů.

Vyšetření průtokovou cytometrií bylo využito ke dvěma cílům: průkazu klonu paroxysmální noční hemoglobinurie a kvantifikaci blastů v kostní dřeni.

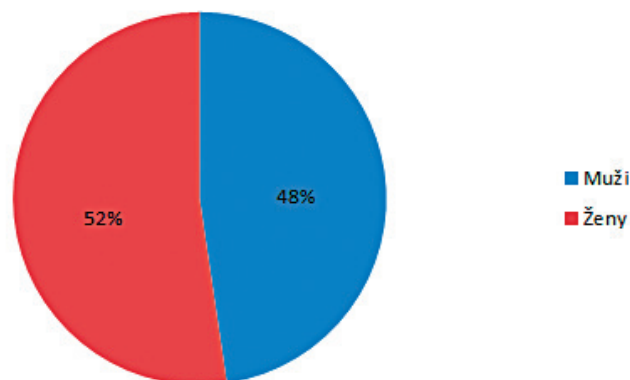
U části nemocných byla genetická analýza, která zahrnovala klasické cytogenetické vyšetření kostní dřeně a její vyšetření pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH), realizována v centrální laboratoři (Hemato-onkologická klinika FN Olomouc).

Za závažnou komorbiditu byly považovány nemoci potenciálně ovlivňující průběh MDS nebo volbu či průběh jeho léčby.

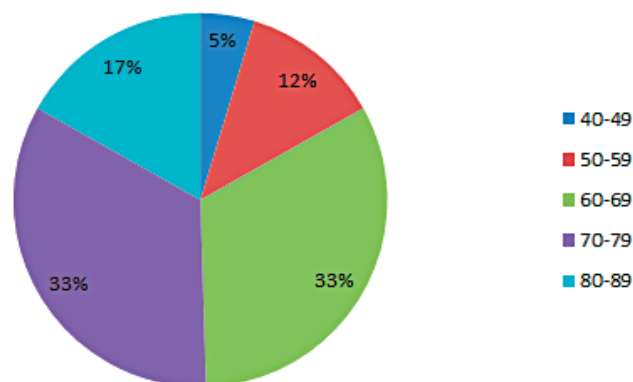
## VÝSLEDKY

### Incidence MDS, MDS/MPN, pohlaví a věk nemocných

Ve sledovaném regionu bylo diagnostikováno celkem 107 případů MDS nebo MDS/MPN (51 mužů a 56 žen; graf 1). Incidence MDS a MDS/MPN na monitorova-



Graf 1. Pohlaví pacientů



Graf 2. Distribuce pacientů podle věku

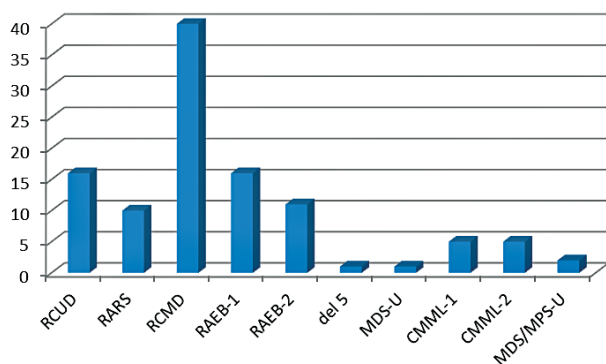
ném území severní a střední Moravy činila 4,9 případu na 100 000 obyvatel.

Věk v době diagnózy byl v rozmezí 43–84 let s věkovým rozložením jednotlivých dekád podrobně popsán v grafu 2. Věkový medián činil 70 let.

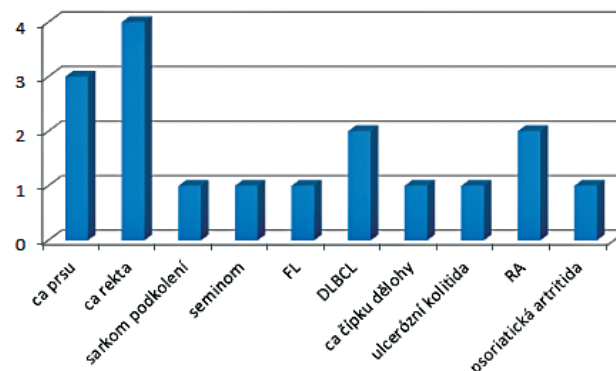
### Diagnostická kategorie podle WHO klasifikace

Výskyt jednotlivých diagnostických kategorií podle WHO klasifikace byl následující: refrakterní cytopenie s unilineární dysplazií (RCUD) 15,0 %, refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS) 9,3 %, refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD) 37,4 %, refrakterní anémie s excesem blastů 25,3 % (RAEB-1 15 %, RAEB-2 10,3 %), 5q- syndrom 0,09 %, myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (MDS-U) 0,09 %, chronická myelomonocytární leukemie 9,4 % (CMML-1 4,7 %, CMML-2 4,7 %), neklasifikovatelný MDS/MPS 1,9 % (graf 3).

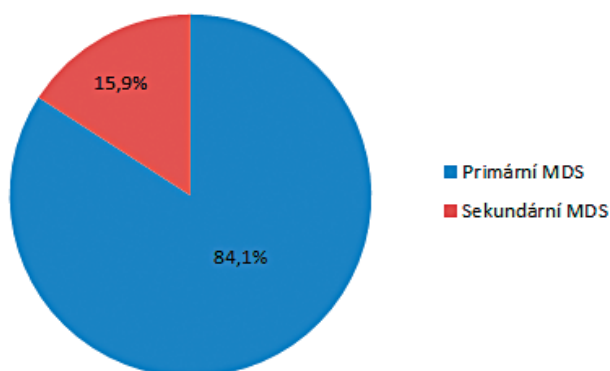
Sekundární cytologické vyšetření vzorků kostní dřeně na specializovaném hematologickém pracovišti bylo provedeno u 68 % nemocných. Celkem šlo o 73 případů ze sumárního počtu 107. Druhé čtení cytolo-



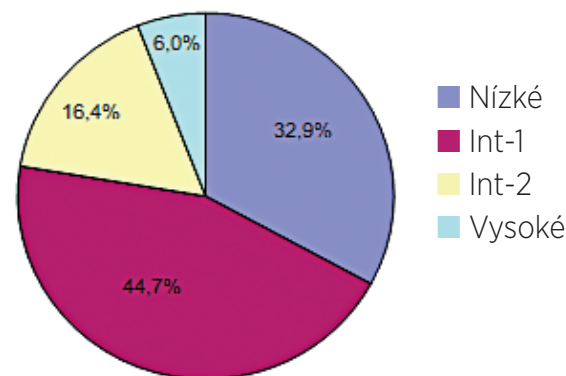
Graf 3. Zastoupení jednotlivých diagnostických kategorií dle WHO klasifikace



Graf 5. Příčiny sekundárního MDS a MDS/MPN



Graf 4. Zastoupení primárního a sekundárního MDS a MDS/MPN



Graf 6. Rozdělení podle IPSS

gie se realizovalo na Hemato-onkologické klinice FN Olomouc (58 případů) a Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice (15 případů). Diagnostická shoda primárního a sekundárního cytologického nálezu u těchto případů byla 91%. Histologické vyšetření kostní dřeně bylo realizováno u 65 % pacientů, diagnostická shoda s výsledkem cytologie byla 74%. Důvodem diagnostické diskordance se v případě cytologie jeví zejména hraniční případy RCMD/RAEB-1, RAEB-2/AML, CMML-1/CMML-2, CMML-2/AML (souvislost s přesnou cytologickou kvantifikací blastů) a hypoplastický MDS/aplastická anémie. Podobně tomu bylo v případech diskordance cytologického a histologického nálezu, kde navíc přistupovala také obtížnost histologické diagnostiky RARS. Shledali jsme také rozdíly v kvantifikaci blastů cytologicky a metodou průtokové cytometrie (u většiny případů je počet blastů stanovený analýzou průtokové cytometrie nižší než počet stanovený cytologicky). Důležité je opakované vyšetření kostní dřeně při vývoji nemoci, zejména při podezření na její transformaci.

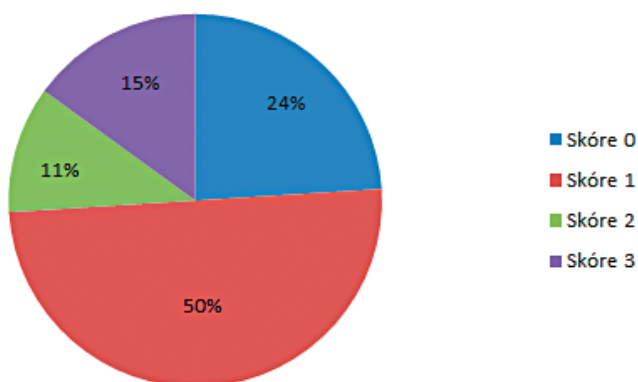
### Primární a sekundární MDS

Primární MDS byl diagnostikován v 84,1 %, sekundární MDS v 15,9 % (graf 4). Důvodem sekundarity MDS byla předchozí antineoplastická léčba (chemoterapie, radiotherapie nebo jejich kombinace) pro následující maligní nádory: kolorektální karcinom (4 případy), karcinom prsu (3 případy), karcinom děložního čípku (1 případ), seminom (1 případ), sarkom (1 případ), folikulární lymfom (FL, 1 případ) a difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL, 2 případy), cytostatiková imunosuprese u revmatoidní artritidy (RA, 2 případy), psoriatické artritidy (1 případ) a ulcerózní kolitidy (1 případ) – graf 5.

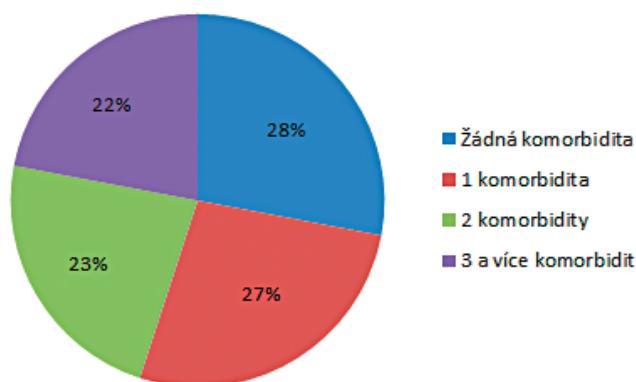
### Prognostická stratifikace podle mezinárodního prognostického skóre (IPSS), celkový stav (PS)

Rozdělení podle IPSS v hodnocené části souboru čítající 85 nemocných, u kterých byla provedena genetická analýza, bylo následující: riziko nízké 32,9 %, intermediární-1 44,7 %, intermediární-2 16,4 %, vysoké 6,0 % (graf 6). Rozdělení podle celkového stavu nemocných v intencích performance status podle WHO bylo:

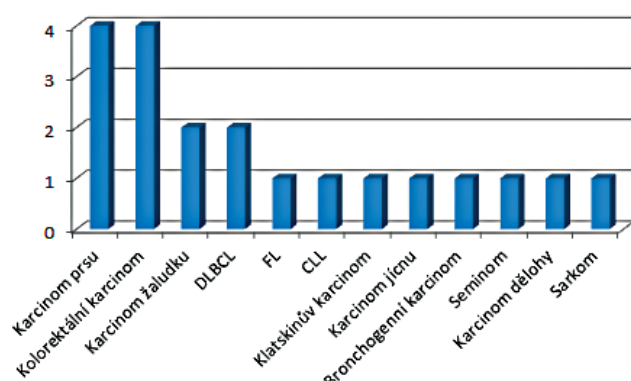
STAROSTKA D. ET AL.



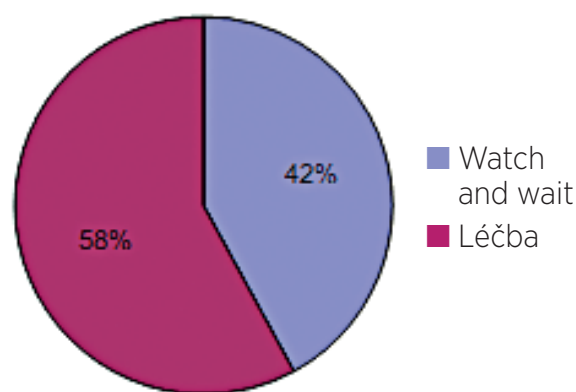
Graf 7. Kategorie performance status



Graf 8. Počet komorbidit u nemocných s MDS a MDS/MPN



Graf 9. Nádorová duplicita a triplicita



Graf 10. Sledování a léčba u MDS a MDS/MPN

skóre 0 – 24 %, skóre 1 – 50 %, skóre 2 – 11 %, skóre 3 – 15 % (graf 7).

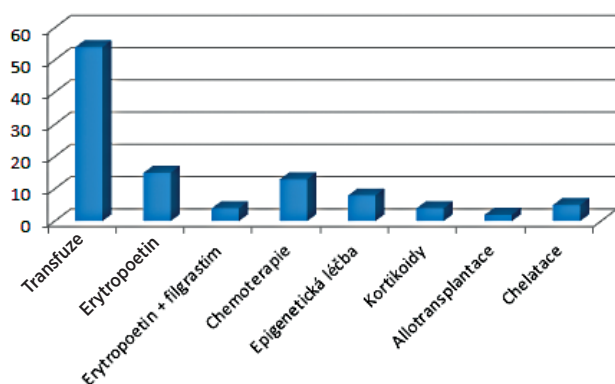
**Komorbidita, nádorová duplicita a triplicita**

Za signifikantní komorbiditu byl považován souběh nemoci potenciálně ovlivňující průběh MDS či MDS/MPN nebo volbu léčby, eventuálně její komplikace.

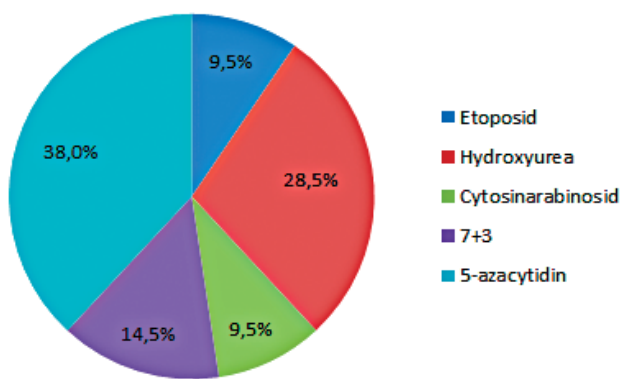
Signifikantní komorbidita se vyskytla u 72 % nemocných a zahrnovala výskyt těchto chorob: kardiovaskulární (ischemická choroba srdeční, hypertenze, chronické srdeční selhání, chlopenní vady, tromboembolická nemoc, ischemická nemoc dolních končetin, cévní mozková příhoda) 52,3 %, endokrinologická (diabetes mellitus a hypotyreóza) 27 %, gastrointestinální (ulcerózní kolitida, vředová choroba gastroduodena, chronická pankreatitida, cirhóza jater) 12,1 %, významná chronická renální nedostatečnost 5,6 %, revmatologická onemocnění 5,6 %, plicní komorbidita (chronická obstrukční plicní nemoc, pneumokonióza) 4,7 %, neurologická a psychiatrická onemocnění

(roztřesená skleróza mozkomíšní, epilepsie, schizofektivní a depresivní porucha) 7,5 %. Výjimkou nebyla kumulace signifikantní komorbidity; žádnou komorbiditu nemělo 28 % nemocných, 1 přidružená choroba se vyskytla u 27 % nemocných, souběh 2 dalších onemocnění jsme pozorovali u 23 % nemocných a necelá čtvrtina (22 %) pacientů měla současně s MDS další 3 a více významných nemocí (graf 8).

Nádorová duplicita se vyskytla u 18,7 % pacientů. Kromě neoplastických onemocnění uvedených výše jakožto příčiny sekundárního MDS (diagnóza a léčba předcházela diagnóze MDS, eventuálně MDS/MPN) jsme navíc zaznamenali 2 případy karcinomu žaludku, 1 případ karcinomu prsu, 1 případ chronické lymfocytární leukemie, 1 případ Klatskinova karcinomu a 1 případ bronchogenního karcinomu (graf 9). Byl evidován 1 případ nádorové triplicity (MDS, kolorektální karcinom, karcinom jícnu). Tyto nádory byly prokázány současně s diagnózou MDS, eventuálně MDS/MPN, nebo následně po této diagnóze.



Graf 11. Léčebné modalitty u nemocných s MDS a MDS/MPN



Graf 12. Využití typy chemoterapie a epigenetická léčba u MDS a MDS/MPN

### Léčba nemocných s MDS a MDS/MPN

Přístup „watch and wait“ bylo možno během sledovaného období uplatnit u 42 % nemocných (graf 10). Pro tento postup byli indikováni převážně nemocní s méně rizikovými skupinami MDS a MDS/MPN. V této skupině bylo zastoupení WHO subtypů MDS a MDS/MPN následující: RCMD 43,5 %, RCUD 23,5 %, RARS 13,0 %, RAEB-17,5 %, CMML-17,5 %, MDS-U 3,5 %, 5q- syndrom 1,5 %. 95 % pacientů s MDS v této skupině bylo v rizikové kategorii nízké nebo intermediární-1 podle IPSS (v celém hodnoceném souboru bylo sumární zastoupení těchto dvou rizikových kategorií 77 %). 62 % nemocných ve skupině „watch and wait“ nemělo žádnou nebo jen 1 přidruženou nemoc.

Ostatní nemocní byli léčeni jedním ze standardních terapeutických přístupů. Léčba zahrnovala: transfuze erytrocytů u 50,5 % nemocných, erythropoetin eventuálně s filgrastimem u 17,8 % nemocných, chemoterapie u 12,1 % nemocných, epigenetická léčba (5-azacytidin) u 7,4 % nemocných, chelatace u 4,7 % nemocných, kor-

tikoterapie u 3,7 % nemocných, alogenní SCT u 1,9 % nemocných (kandidáti alogenní SCT 3,7 %) – graf 11.

Transfuzní léčba byla využita ve všech diagnostických skupinách MDS a MDS/MPN. Ve skupině nemocných s MDS léčených erythropoetinem byli téměř výhradně pacienti s RCMD a RCUD, eventuálně RARS. K chemoterapii byli indikováni mladší nemocní s vysoce rizikovým MDS nebo MDS/MPN v diagnostické kategorii RAEB a CMML. V rámci chemoterapie byla využita léčba kombinací antracyklinu a cytarabinu, terapie hydroxyureou, etoposidem a cytarabinem (graf 12).

K SCT byli indikováni vysoce rizikovní pacienti z diagnostické kategorie RAEB a CMML ve věku pod 60 let a bez závažné komorbidity.

Epigenetická (hypometylační) terapie našla uplatnění u nemocných s RAEB a CMML-2 (myelodysplastická varianta) ve vyšším věku (věkový medián v této podskupině byl 72 let), u kterých nebylo možno využít chemoterapii nebo SCT.

Kortikoterapii měli někteří starší komorbidní nemocní s hypoplastickým MDS, nebo průvodní autoimunitní cytopenií.

V souboru se vyskytlo celkem 12 případů MDS/MPN (10 případů CMML a 2 případy MDS/MPN blíže neklasifikovatelného). U 6 případů MDS/MPN byla indikována cytoredukční chemoterapie (hydroxyurea – 4 případy, etoposid – 2 případy), u 2 případů byla indikována epigenetická terapie 5-azacytidinem, v 1 případě následovala po chemoterapii SCT.

### DISKUSE

V USA, stejně jako v Evropské unii, je každoročně diagnostikováno 15 000–25 000 nových případů MDS a udávaná průměrná roční incidence MDS v USA je až 4,6 případu na 100 000 obyvatel a v EU činí 2,3–4,4 případu na 100 000 obyvatel [6, 11, 12]. Incidence MDS kalkulovaná na základě registrů nádorových onemocnění může být podhodnocena a některé práce postulují incidenci tohoto onemocnění až ve výši 11,4 případů na 100 000 obyvatel [13]. Věkový medián nemocných je udáván nejčastěji mezi 70–75 lety. Ve věku nad 70 let incidence onemocnění zřetelně narůstá; u nemocných pod 50 let věku je udávaná roční incidence 0,5 případu na 100 000 jedinců, zatímco u nemocných nad 70 let věku se udává roční incidence až 50 případů na 100 000 obyvatel, a ve věku nad 80 let dokonce cca až 90 případů na 100 000 obyvatel. Nemoc je častější u mužů než u žen [6, 10, 14, 15]. Incidence MDS a MDS/MPS v roce 2013 v našem souboru činila 4,9 případu na 100 000 obyvatel, nepatrně převažovaly ženy nad muži; 83,1 % nemocných bylo ve věku nad 60 let, 50,4 % nemocných bylo ve věku nad 70 let (medián věku 70 let).

V porovnání s výskytem jednotlivých subtypů MDS v rámci WHO klasifikace ve velkých kohortách nemocných, ve kterých činí zastoupení neklasifikovatelných MDS až 52 % [14, 15, 16], jsme v našem souboru zaznamenali přesun z této kategorie zejména do skupiny RCMD, což pravděpodobně souvisí s vysokou úrovní cytologické diagnostiky se zařazením sekundárního hodnocení. Jak jsme uvedli dříve, důvodem diagnostické diskordance primárního a sekundárního cytologického hodnocení byly zejména hraniční případy jednotlivých WHO kategorií založené na kvantifikaci blastů a hypoplastický MDS/aplastická anémie; v případech diskordance cytologického a histologického nálezu navíc přistupovala také obtížnost histologické diagnostiky RARS. Míra diagnostické shody cytologického nálezu a histologie ve velkých souborech nemocných činí až 88 % [23], v našem souboru to bylo 74 %. Rozdíl ve výskytu 5q- syndromu v hodnoceném souboru v porovnání s literárně udávaným údajem (až 6 % mezi pacienty s nízkým rizikem) může být způsoben relativně nízkou incidencí 5q- syndromu a také nejednotností kritérií používaných v řadě zahraničních publikací, kde jsou mezi 5q- syndrom zařazováni i nemocní s RCMD a izolovanou delecí 5q. Je nutné zohlednit i krátký čas sběru údajů (období 1 roku).

Při hodnocení prognostického rizika podle kategorií IPSS jsme v našem souboru zaznamenali oproti literárním údajům [4, 5] nevelký přesun nemocných z kategorie intermediárního rizika-2 do kategorie intermediární-1, a to zejména z důvodu příznivějšího cytogenetického nálezu v hodnoceném souboru nemocných.

Přítomnost komorbidit, její typ a tíže je významným faktorem managementu nemocných s MDS. V hodnoceném souboru jsme prokázali, že populace nemocných s MDS je značně komorbidní. Signifikantní komorbidita se vyskytla u 72 % nemocných s MDS a 45 % pacientů mělo 2 a více přidružených chorob s dominantním podílem onemocnění kardiovaskulárního systému. Nádorová duplicita, eventuálně triplicita byla přítomna u 18,7 % pacientů v souboru. Klinickým paradoxem může být dobrý celkový stav nemocného i v případě kumulace závažných chorob (74 % nemocných ve sledovaném souboru mělo performance status 0 nebo 1).

Výskyt maligních onemocnění se zvyšuje s věkem a jedním z aspektů stárnutí je zvýšená prevalence komorbidit. Ve věku nad 65 let je průměrný výskyt konkomitantních nemocí 3 a více, což platí také pro pacienty s MDS [16]. Komorbidita má nepříznivý efekt na délku života nemocných s maligním onemocněním a významným způsobem ovlivňuje u těchto nemocných

klinická rozhodnutí, zejména terapeutické záměry. Pacienti s komorbiditou mají sníženou toleranci k léčbě a zvýšené riziko komplikací [16, 17, 18].

Je známo, že věk signifikantně negativně ovlivňuje přežití také u nemocných s MDS a efekt demografických prediktorů se projevuje zejména u nemocných v méně rizikových skupinách MDS. U nemocných ve vysoce rizikových skupinách MDS věk ovlivňuje přirozený průběh nemoci omezeně, ale je relevantní pro limitaci intenzivních léčebných strategií. Hlavní příčinou úmrtí v této skupině nemocných je leukemická transformace. Výskyt neleukemických úmrtí se liší v jednotlivých prognostických skupinách MDS; vyšší incidenci tohoto jevu pozorujeme v méně rizikových skupinách MDS [16, 19, 20]. U této části nemocných se výskyt leukemických úmrtí zvyšuje teprve za několik let po diagnóze, zatímco výskyt neleukemických úmrtí narůstá konstantně již od doby stanovení diagnózy [16, 19, 21]. Význam komorbidit je tedy zřetelný zejména ve skupině starších nemocných s nízkým rizikovým MDS. Kardiální onemocnění a infekce patří mezi nejčastější přidružená onemocnění u MDS [16]. Hlavními příčinami neleukemických úmrtí jsou srdeční selhání, infekce, krvácení a jaterní cirhóza [16, 19]. Tíže komorbidit u nemocných s MDS představuje negativní prognostický faktor přežití nezávislý na věku a IPSS skóre [17].

Citlivé zhodnocení komorbidit predikuje potransplantační průběh u nemocných s MDS a pro tyto účely byl navržen speciální index komorbidit [22].

Přesné zhodnocení nehematologické komorbidit je tedy důležitou součástí prognostické evaluace nemocných s MDS, a to zejména při výběru optimální léčebné strategie u nemocných s vysokým rizikem. Stejnou pozornost je třeba věnovat prevenci nehematologických komplikací u nemocných s nízkým rizikovým MDS [16].

Volbou iniciálního léčebného přístupu u nemocných s MDS se zabývala rozsáhlá nizozemská populační studie hodnotící více než 5 000 nemocných s MDS v časovém období 10 let [23]. Celkem 89 % nemocných zůstalo neléčených nebo dostalo pouze podpůrnou léčbu, 8 % pacientů bylo léčeno intenzivně (7 % nemocných s chemoterapií a 1 % nemocných s chemoterapií a následnou SCT). Užití chemoterapie a SCT se snižovalo s věkem pacientů. Minimálně jedna komorbidita se vyskytla u více než poloviny nemocných [23]. Transfuzní závislost v době diagnózy se vyskytuje až u 22 % nemocných s MDS [13]. Tyto údaje korespondují s dříve uvedenými skutečnostmi týkajícími se věku a komorbidit u nemocných s MDS a odpovídají také našim pozorováním. U části starších komorbidních

nemocných s vysoce rizikovým MDS kontraindikovaných k chemoterapii nebo SCT lze úspěšně využít epigenetickou léčbu [6, 24].

Téměř u poloviny nemocných v našem souboru bylo možno uplatnit iniciální přístup „watch and wait“. Jednalo se zejména o méně rizikové pacienty s RCMD, RCUD, eventuálně RARS v rizikové kategorii nízké nebo intermediární-1 podle IPSS a s méně významnou komorbiditou. Nejčastěji využívanou léčebnou modalitou ve všech skupinách MDS a MDS/MPN byla transfuzní léčba. Léčba erythropoetinem, eventuálně v kombinaci s G-CSF je standardní součástí terapie nemocných s nízkou rizikovým MDS [25], a bylo tak tomu i u našich nemocných. Nízké použití chelatační léčby v hodnoceném souboru souvisí nejspíše s jeho charakterem – šlo o nově diagnostikované případy MDS s dobou sledování maximálně 12 měsíců, u kterých byla transfuzní léčba indikována v polovině případů. Transfuzní terapie, léčba erythropoetinem a chelatační medikace patří mezi léčebné modalitty, které slouží k managementu nemocných s nízkou rizikovými typy MDS zejména na primárním regionálním pracovišti.

S ohledem na věk a na základě posouzení celkového stavu, individuálního prognostického rizika a komorbidit byla u části nemocných v diagnostické kategorii RAEB a CMML zvolena intenzivní léčebná strategie (intenzivní chemoterapie, SCT). Tato léčba probíhala v centrech vysoce specializované hematologické péče, ve kterých by měli být konzultováni všichni nemocní s vysoce rizikovými typy MDS a MDS/MPN. Na těchto pracovištích byla u části rizikových pacientů indikována také epigenetická (hypometylační) terapie. Lenalidomid nebyl v popsaném souboru využit vzhledem k ojedinělému výskytu 5q- syndromu.

## ZÁVĚR

V rámci Projektu MDS na severní a střední Moravě byly zmapovány základní demografické ukazatele v populaci nemocných s MDS a MDS/MPN. Ve sledovaném souboru byla popsána data týkající se diagnostické kategorie podle WHO klasifikace, rozlišení na primární a sekundární MDS, prognostického rozvrstvení, celkového klinického stavu a způsobu iniciální léčby. Sekundární cytologické vyšetření na specializovaném pracovišti významným způsobem zkvalitnilo diagnostiku MDS a MDS/MPN. Vzhledem k věkové skladbě nemocných a jejich komorbiditě zůstávají léčebné možnosti MDS a MDS/MPN zčásti omezené i v éře dynamického rozvoje v hematologii, a to zejména u rizikových nemocných ve vysokém věku. Velkou část nemocných s nízkým rizikem je možno sledovat nebo léčit na primárním regionálním pracovišti, ov-

šem pacienti s rizikovějšími typy MDS a MDS/MPN a 5q- syndromem musejí být vždy diagnostikováni a léčeni ve spolupráci s centrem vysoce specializované hematologické péče.

## LITERATURA

1. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS - registry. *Leuk Res* 2011;35: 1591-1596.
2. Beris P, Georgiou G. Overview of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2012; 49: 287-294.
3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 692-701.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012; 120: 2454-2465.
6. Breccia M, Molica M, Zacheo I, Alimena G. Azacitidine for myelodysplastic patients aged > 65 years: a review of clinical efficacy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(11): 1621-1630.
7. Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev* 2012; 26: 247-254.
8. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood* 2014; 123: 2333-2342.
9. Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 23: 4280-4286.
10. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012; 125: S2-5.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45-52.
12. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011; 117: 7121-7125.
13. McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries. *Cancer* 2014; 120 (1): 1686-1693.
14. Visser O, Trama A, Maynadie M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3257-3266.
15. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, et al. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2008; 87: 691-699.
16. Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of extra-hematologic

- comorbidity in the management of patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009; 94: 602–606.
17. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, et al. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2240–2246.
  18. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441–2447.
  19. Malcovati L, DellaPorta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594–7603.
  20. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5358–5365.
  21. Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2006; 91: 1588–1590.
  22. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–2919.
  23. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al. Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010. *Eur J Cancer* 2014; 50(5): 1004–1012.
  24. Douvali E, Papoutselis M, Vassilakopoulos TP, et al. Safety and efficacy of 5-azacytidine treatment in myelodysplastic syndrome patients with moderate and mild renal impairment. *Leuk Res* 2013; 37(8): 889–893.
  25. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013; 122(17): 2943–2964.

#### Podíl autorů na přípravě rukopisu

- DS – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, statistika, příprava rukopisu  
 PR – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, příprava rukopisu  
 DA – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 EK – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 MB – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 DJ – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 RJ – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 MŠ – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 NR – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 JL – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 KV – diagnostika a léčba pacientů, evidence dat, revize rukopisu  
 MH – diagnostika, revize rukopisu  
 MT – diagnostika, revize rukopisu

#### Prohlášení o konfliktu zájmů

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Doručeno do redakce: 5. 3. 2015

Přijato po recenzi: 2. 4. 2015

#### MUDr. David Starostka

Oddělení klinické hematologie  
 Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o.  
 Dělnická 1132/24  
 736 01 Havířov-Město  
 e-mail: david.starostka@nsphav.cz