

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM, MKN KLASIFIKACE A NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR ČESKÉ REPUBLIKY

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

J. ČERMÁK

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE, PRAHA

Souhrn

Skupina myelodysplastických syndromů (MDS) je v platné MNK klasifikaci řazena do skupiny Novotvarů nejistého nebo neznámého chování (D37–D48). Protože Národní onkologický registr (NOR) poskytuje pouze souhrnná data týkající se celé této skupiny, je obtížné posoudit validitu dat NOR týkajících se MDS. Nicméně srovnání s incidencí výskytu choroby posuzovanou podle dat z Českého registru nemocných z MDS ukazuje na nedostatečné hlášení nemocných s touto chorobou do NOR. Důvodem je jednak nepřesné rozdělení MDS do jednotlivých podskupin v MNK klasifikaci, jež neodpovídá ani FAB, ani WHO klasifikaci MDS, jednak problematičnost zařazování MDS mezi nádorová onemocnění. Obojí poukazuje na nefunkčnost současné verze MNK klasifikace.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, epidemiologický registr.

Summary

In the current version of MNK classification, the myelodysplastic syndromes (MDS) belong to the subgroup of Neoplasias of uncertain or unknown behavior (D37–D 48). Since the National Oncological Registry (NOR) is reporting only summarized data reflecting the whole above mentioned subgroup, it is difficult to review the validity of the NOR data concerning MDS. Nevertheless, a comparison of incidence of MDS in NOR with data obtained from the Czech MDS Registry clearly shows an insufficient reporting of MDS patients to NOR. The reason is an inaccurate subclassification of MDS in MNK classification not reflecting either FAB or WHO criteria for MDS on one hand, and a problematic classification of MDS as a neoplastic disease on the other hand. The data reported point out the current version of MNK classification as non-functional.

Key words: myelodysplastic syndrome, epidemiological registry.

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje většinou chronicky probíhající klonální poruchu krvetvorby. Patologický klonus vznikající mutací pluripotentní kmenové krvetvorné buňky vyvolává určitou abnormální odpověď vedoucí v první fázi ke zvýšené apoptóze – buněčné smrti prekursorů [1]. Důsledkem je obraz pancytopenie různě vyjadřené v jednotlivých krevních řadách. Akumulace dalších mutací vede postupně k inhibici fyziologické diferenciaci buněk a vystupňované proliferaci mladých CD34+ buněk náležejících patologickému klonu. Klinickým korelátem tohoto stavu je postupný nárůst počtu myeloblastů v kostní dřeni a v konečné fázi pak obraz rozvinuté akutní myeloidní leukémie.

MDS představuje poměrně heterogenní skupinu onemocnění s různě závažnou prognózou. Starší pokusy o klasifikaci choroby, jež byla nazývána nejprve preleukémií či doutnajícím anémií a od konce sedmdesátých let minulého století refrakterní anémií se zmnožením blastů, byly v roce 1982 nahrazeny tzv. FAB (francouzsko-americko-britskou) klasifikací rozdělující nemocné s MDS do 5 podskupin podle počtu blastů v kostní dřeni a podle přítomnosti či nepřítomnosti tzv. prstěncitých sideroblastů [2]. Současně má tato klasifikace i prognostický význam: nemocní s refrakterní anémií (RA) a refrak-

terní anémií se zmnožením prstěncitých sideroblastů (RARS) mají obecně lepší prognózu, delší dobu přežití a menší riziko přechodu do akutní leukémie než nemocní s nadbytkem blastů v kostní dřeni, tj. nemocní s RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů), RAEB-T (refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci) a s chronickou myelomonocytární leukémií (CMML). V roce 1999 byla publikována tzv. WHO klasifikace MDS [3]. Tato klasifikace odráží do určité míry poznatky získané během předchozích 17 let při klasifikaci nemocných podle FAB kritérií. Ukázalo se, že skupina refrakterních anémií je opravdu heterogenní a že zahrnuje jak nemocné přežívající dlouhodobě při pouhé podpůrné léčbě, (např. pacienti s tzv. 5q- syndromem či nemocné s tzv. „čistou“ anémií s dysplasií postihující pouze erytropoezu), tak nemocné s těžkou pancytopenií, u nichž může být průběh choroby komplikován závažným krvácením či těžkou systémovou infekcí a kteří mohou být potenciálně indikováni k transplantaci krvetvorných buněk. Proto byla skupina refrakterních anémií rozdělena na nemocné s refrakterní anémií (RA) s dysplasií postihující pouze erytropoezu, na nemocné s refrakterní cytopenií s dysplasií ve více řadách (RCMD), na nemocné s morfologicky a cytogenicky specifickými nálezy v rámci tzv. 5q- syndromu a dále na nemocné s neklasifikovatelnou refrak-

terní anémií (RAU). Vzhledem k tomu, že prakticky všichni neléčení nemocní s dg. RAEB-T progredují, pokud nezemřou na některou z komplikací, do obrazu akutní myeloidní leukémie (AML) a léčebný postup se u obou skupin v zásadě neliší, byli nemocní s MDS typu RAEB-T přerazeni do skupiny akutních myeloidních leukémií rozvíjejících se z MDS, či akutních myeloidních leukémií s multilineární dysplasií. Nemocní s CMML pak byli přerazeni do skupiny smíšených a myeloproliferativních a myelodysplastických chorob. V Tabulce 1 je provedeno srovnání obou klasifikací MDS.

Současná 10. revize MKN klasifikace z roku 1992 [4] odráží díky době svého vzniku do značné míry FAB klasifikaci MDS. Ve skupině Myelodysplastických syndromů označených kódem D46 je odlišena refrakterní anémie bez sideroblastů (D46.0), refrakterní anémie se sideroblasty (D46.1), refrakterní anémie s přebytkem blastů (D46.2) a refrakterní anémie s nadbytkem blastů s transformací (D46.3). Pomineme-li jazykovou nepřesnost (transformace choroby je jen jedna – do akutní leukémie, nikoli více směrů) a drobnější odborné nedostatky (pro zařazení do poskupiny RARS je nutné zmnožení prstěnicitých, nikoli jakýchkoli sideroblastů), jeví se jako problematické především další podskupiny uvedené v MKN klasifi-

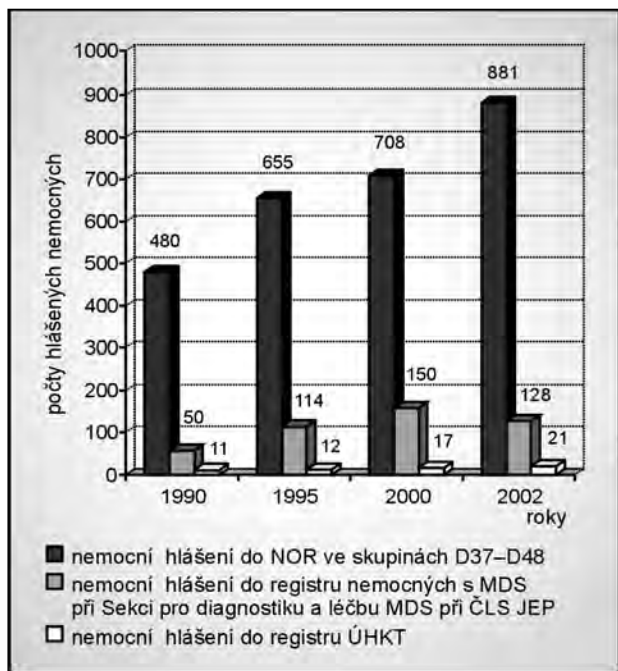
kaci. Podskupina D46.4 – refrakterní anémie, NS se ukazuje jako nadbytečná a slouží pouze k tomu, aby se v ní ocitli nesprávně či nedostatečně klasifikovaní nemocní s dg. RA či RARS, čímž dochází ke zkrácení počtu nemocných v těchto podskupinách. Stejně neurčitě a zavádějící jsou podskupiny D46.7 – Jiné myelodysplastické syndromy (není blíže určeno jaké) a D46.9 – Myelodysplastický syndrom, NS či Preleukemie, NS. Zde by byl lepším termínem název Myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (podobně jako u WHO klasifikace), do této podskupiny spadá poměrně velmi úzký okruh nemocných, které skutečně nelze zařadit podle žádných kritérií. Chronická myelomonocytární leukémie není řazena mezi myelodysplasie vůbec, což odráží tradiční a poněkud jednostranný pohled patologů založený na izolovaném vyšetření histologických preparátů. Nicméně i nová WHO klasifikace řadí CMML mezi smíšené myeloproliferativní a myelodysplastické syndromy, problémem však zůstává, že tvůrci MKN klasifikace vytvářejí odtržené na podkladě histopatologie obdobně jako v řadě jiných případů klinicky neexistující jednotku chronické monocytární leukémie kódovanou jako C93.1.

Při pokusu o zhodnocení věrohodnosti dat o incidenci MDS, která poskytuje Národní onkologický registr

FAB subtyp	% blastů ve dřeni	% prstěnicitých sideroblastů	další kritéria
RA (refrakterní anémie)	< 5	< 15	< 1% blastů v periferní krvi
RARS (refrakterní anémie se zmnožením prstěnicitých sideroblastů)	< 5	≥ 15	< 1% blastů v periferní krvi
RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů)	5 – 20	různé	< 5% blastů v periferní krvi
CMML (chronická myelomonocytární leukémie)	1 – 20	různé	monocyty v periferní krvi > x109/l, zvýšené % monocytů ve dřeni
RAEB-T (refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci)	21 – 30	různé	> 5% blastů v periferní krvi a < 30 % blastů ve dřeni
WHO klasifikační systém			
Myelodysplastický syndrom		Myelodysplastický/myeloproliferativní syndrom	
RA		CMML	
RARS		aCML (atypická chronická myeloidní leukémie)	
RCMD (refrakterní cytopenie s dysplasií ve více řadách)		JMML (juvenilní myelomonocytární leukémie)	
RAEB			
5q- syndrom			
MDS neklasifikovatelný			

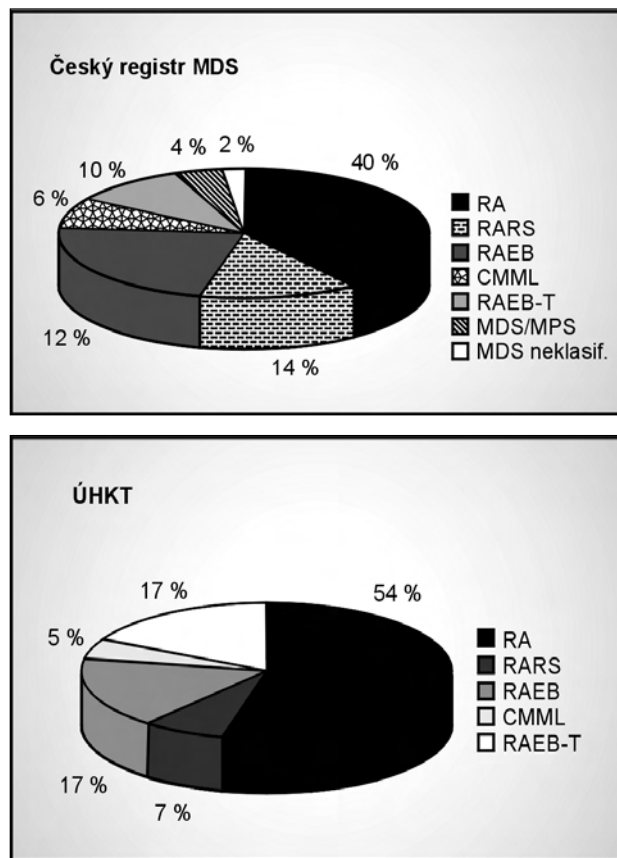
Tabulka 1.: Charakteristika jednotlivých podtypů MDS podle FAB klasifikace (dle Bennetta et al., 1982 [1]) a srovnání s návrhem WHO klasifikace MDS (dle Harrisové et al., 2000 [3]).

(NOR), je hlavním problémem skutečnost, že registr poskytuje pouze souhrnná data o skupinách D37–D48 pod společnou hlavičkou Novotvary nejistého nebo neznámého chování. Na Obrázku 1 jsou porovnány počty hlášených nemocných do NOR ve skupinách D37–D48 v letech 1990, 1995, 2000, 2002 s počty nemocných hlášených do registru nemocných s MDS, jenž pokrývá cca 75 % území ČR a dále s počty nově diagnostikovaných nemocných s MDS v ÚHK T v těchto letech, spádová oblast ÚHK T činí pro tuto chorobu cca 2 000 000 obyvatel. Porovnání údajů ukazuje již na první pohled nepoměr mezi relativně vysokým počtem nemocných v registru MDS a nízkým počtem nemocných se všemi novotvary nejistého chování, jež byli hlášeni do NOR. Důvodem je zřejmě jednak to, že u řady nemocných, kde není nádor jednoznačný, není onkologické hlášení prováděno (proč si komplikovat život nějakým hlášením, když vlastně nevíme, co máme hlásit?), jednak je třeba si uvědomit, že u MDS se dlouho vedly spory o tom, zda onkologická hlášení vůbec provádět, když choroba vlastně není nádorem (není to leukémie, ale preleukémie) a řada pracovišť provádí hlášení teprve v posledních letech. Dalším zajímavým nálezem je poměrně prudký nárůst v počtu hlášených nemocných do registru MDS mezi roky 1990 a 1995 a mezi roky 1995 a 2000. Na tomto nárůstu se bezesporu podílí edukační a epidemiologická činnost Kooperativní skupiny pro diagnostiku a léčbu MDS, ve které se sdružuje převážná většina hematologických pracovišť v České republice a která vykonala nedocenitelnou práci v edukaci především okresních hematologických pracovišť na poli diagnostiky MDS. Trend nárůstu počtu nově diagnostikovaných nemocných s MDS pokračoval i v letech 1995–2000, kdy aktivita Kooperativní MDS skupiny vyvrcholila pořádáním 4. světového kongresu o MDS v Praze v roce 1999.



Obr. 1.: Srovnání počtu nemocných hlášených do NOR ve skupinách D37–D48 (levý sloupec), do registru nemocných s MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP (střední sloupec) a do registru ÚHK T (pravý sloupec) v letech 1990, 1995, 2000 a 2002.

Na druhé straně je nutno na data současně pohlížet i kriticky. Na přelomu tisíciletí se problematika MDS dostává do popředí pozornosti hematologů, onkologů i molekulárních genetiků. Ukazuje se, že hlubší poznání mechanismů podílejících se na rozvoji choroby a zejména odhalení procesů podílejících se na dysregulaci normální krvevotvorby a umožňujících proliferaci nezralých leukemických blastů by mohlo sloužit jako model leukemogeneze a v obecnějším slova smyslu onkogeneze vůbec. Negativním důsledkem toho je i to, že diagnóza MDS se stala do určité míry i „módní“ záležitostí. Toto tvrzení není nadsázkou. Uvědomíme-li si, že při obecně uznávané incidenci MDS je možno očekávat na celém území ČR cca 140–180 nových případů ročně, jsou roční počty hlášených nemocných v registru přesahující 140 nových případů s velkou pravděpodobností zatíženy chybou vyplývající z tzv. „předdiagnostikování chorobou“. Pro tento jev svědčí i pokles počtu nově hlášených nemocných v posledních letech, kdy se začíná stále důsledněji uplatňovat pravidlo verifikace diagnózy MDS v některém z center zabývajícím se specializovanou hematologickou péčí. Správná diagnóza MDS není jednoduchá a naopak lze po právu říci, že se jedná o jednu z nejobtížnějších diagnóz v hematologii. Nárůst počtu nemocných diagnostikovaných v posledních letech v ÚHK T odráží i jiný trend v péči o nemocné v MDS, centralizaci zejména mladších nemocných na pracovištích zabývajících se transplantací krvevotorných buněk.



Obr. 2a,b.: Procentuální zastoupení jednotlivých podtypů MDS v registru nemocných s MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP (Obr. 2a) a v registru ÚHK T (Obr. 2b).

Obr. 2 ukazuje podíl jednotlivých subtypů MDS (dle FAB klasifikace) v registru nemocných s MDS, jenž je veden Sekcí pro diagnostiku a léčbu MDS České hematologické společnosti ČLS JEP (Obr. 2a) a v registru nemocných s MDS vedeném v ÚHKT (Obr. 2b) [5]. Mezi registry nejsou výraznější rozdíly, poněkud větší procento nemocných s pokročilými stadii choroby sledované v ÚHKT je důsledkem možností léčby kombinací chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk na tomto pracovišti. Bohužel nejsou k dispozici podrobnější data o počtu nemocných hlášených do NOR v jednotlivých podskupinách D46.1–D46.9 dle MKN, což by mohlo přinést zajímavé údaje zejména o úrovni diagnostiky a znalosti klasifikace MDS.

Závěrem lze shrnout, že údaje v NOR týkající se MDS jsou zcela nedostatečné. Vyplývá to především z toho, že současná revize MKN klasifikace je pro MDS nevyhovující, ať již klasifikujeme nemocné podle starších FAB kritérií, či podle nové WHO klasifikace. WHO klasifikace MDS je jistě přínosná pro časné formy MDS, kde retrospektivní studie ukazují oprávněnost vyčlenění refrakterní cytopenie s dysplasií ve více řadách (RCMD) jako samostatné prognosticky nepříznivé jednotky [6, 7], na druhé straně je třeba ujednotit přístup k nemocným s MDS typu RAEB-T, kteří jsou jednou vedeni a hlášeni jako MDS (dle FAB kritérií), jindy jako AML (dle WHO) a nezdá se, že je jeden nemocný hlášen jak do registru MDS, tak do registru AML. Na druhé straně řada nemocných s MDS není do registru hlášena, protože je obtížně zařa-

ditelná do nepřesně vytvořených podskupin MKN klasifikace. Dalším důvodem, proč jsou údaje o MDS v NOR nereprezentativní, je skutečnost, že MDS je řazen v MKN klasifikaci z ne zcela smysluplných důvodů mezi novotvary o neznámém chování, takže některá pracoviště, která MDS za novotvar nepovažují, neprovádějí hlášení vůbec. Krom toho se část (zejména starších) nemocných na hematologická pracoviště k vyšetření vůbec nedostane, protože anémie je u nich považována za sekundární při nějakém jiném onemocnění nebo je zcela mylně usuzováno na tzv. anémii ve stáří, jednotku, jejíž existence byla opakovaně popřena.

Hlavní příčinou insuficience systému registrace v NOR u MDS je ale, jak již bylo mnohokrát řečeno, dnes již zcela nefunkční MKN klasifikace, jež neakceptuje současné poznatky vědy a je založena na jednostranném zastaralém popisném přístupu bez hlubšího vztahu ke klinice. Příklad registru MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS České hematologické společnosti ČLS JEP ukazuje cestu, jak lze spoluprací se specialisty zabývajícími se problematikou hematoonkologických onemocnění v rámci odborné společnosti získat validní data o incidenci choroby v ČR.

Autor děkuje doc. MUDr. Radaně Neuwirtové, CSc. a RNDr. Haně Krejčové za poskytnutí dat z Registru nemocných Sekce pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP.

Literatura

- 1 **Rosenfeld C, List A:** A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000, 14: 2-8.
- 2 **Bennett J, Catovsky D, Daniel MT et al.:** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982, 51: 189-199.
- 3 **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.:** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3835-3839.
- 4 Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdra-

votních problémů ve znění desáté decennální revize MKN-10. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha 1992.

- 5 **Čermák J, Vitek A, Michalová K, Březinová J, Zemanová Z:** Myelodysplastický syndrom v novém tisíciletí. Jak klasifikovat a jak léčit nemocné? *Vnitř Lék* 2005, 51: 20-29.
- 6 **Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C:** Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000, 24: 983-992.
- 7 **Čermák J, Michalová K, Březinová J, Zemanová Z:** A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q-syndrome from refractory anemia in primary myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2003, 27: 221-229.