

Contents lists available at [ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Standardy diagnostyczne zespołów mielodysplastycznych u osób dorosłych wg zaleceń EuropeanLeukemiaNet



Diagnosis recommendation of myelodysplastic syndromes in adults according to European LeukemiaNet

Agnieszka Pluta*, Anna Krawczyńska, Agnieszka Wierzbowska

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 15.09.2014

Zaakceptowano: 18.12.2014

Dostępne online: 31.12.2014

Słowa kluczowe:

- MDS
- klasyfikacja
- czynniki prognostyczne

Keywords:

- MDS
- Classification
- Prognostic factors

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes (MDS) according to WHO definition are a group of myeloid neoplasms characterized by peripheral blood cytopenias and increased risk of leukemic transformation. An accurate diagnostic procedure and risk assessment are necessary for choosing an optimal treatment option. The aim of this article is performance of MDS diagnostic standards according to European LeukemiaNet. MDS diagnosis should be based on WHO 2008 criteria with International Prognostic Score System (IPSS) risk assessment. Additionally, in prospective trials WHO based PSS (WPSS) and Revised-IPSS (R-IPSS) should be performed. Immunophenotyping and gene mutation assessment are not mandatory. Moreover, individual patient treatment risk according to age, performance status and comorbidities should be evaluated. The treatment decision is made based on MDS prognostic factors and patient status.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zespoły mielodysplastyczne (*myelodysplastic syndromes*; MDS), zgodnie z definicją WHO, to grupa klonalnych chorób macierzystej komórki krwiotwórczej charakteryzujących się obecnością dysplazji co najmniej jednej linii krwiotwórczej, cytopenii oraz zwiększonym ryzykiem transformacji do

ostrej białaczki szpikowej [1]. Występowanie MDS w populacji ogólnej szacuje się na 5 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok [2–5]. Częstość MDS zwiększa się istotnie z wiekiem i u chorych powyżej 60. rż. wynosi 20–50 przypadków na 100 000, co oznacza, że w Polsce co roku obserwuje się 1400–3500 nowych zachorowań [3–5].

Z uwagi na systematycznie rosnący odsetek osób powyżej 60. rż. w krajach rozwiniętych coraz częściej rozpoznaje

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 689 51 91; fax: +48 42 689 51 92.

Adres email: agnieszka.pluta@op.pl (A. Pluta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.12.001>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

się MDS. Odpowiednia diagnostyka z określeniem czynników ryzyka jest nieodzowna dla skutecznego leczenia MDS. Panel ekspertów *European LeukemiaNet* w 2013 roku na łamach czasopisma „Blood” przedstawił diagnostyczno-terapeutyczne wytyczne dla MDS [6].

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych wytycznych diagnostycznych u chorych na MDS zgodnie z zaleceniami *EuropeanLeukemiaNet*.

Procedury diagnostyczne

Chorzy, u których rozpoznaje się MDS, zgłaszają się do hematologa celem diagnostyki jedno-, dwu- lub trójukładowej cytopenii.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U chorego z cytopenią w czasie standardowego wywiadu lekarskiego należy uwzględnić informacje o wcześniejszej chemioterapii, radioterapii, narażeniu na substancje toksyczne w ciągu życia, nałogach, diecie czy rodzinnym występowaniu chorób szpiku [7-9]. Badanie przedmiotowe przeprowadza się w sposób typowy z uwzględnieniem dokładnej oceny wielkości śledziony [6].

Badania krwi

Badania krwi mają na celu wykluczenie nienowotworowych przyczyn cytopenii. Zalecane badania w diagnostyce MDS przedstawione są w tabeli I [6].

Badanie szpiku kostnego

Do rozpoznania MDS niezbędne jest wykonanie biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku kostnego [1, 6]. Jeśli istnieją trudności w ustaleniu diagnozy po jednokrotnym badaniu szpiku, wówczas zaleca się obserwację chorego, a badanie szpiku powtarza się w odstępie kilkutygodniowym lub klikumiesięcznym w zależności od dynamiki obrazu choroby [6]. Podstawową ocenę rozmazu szpiku i krwi obwodowej należy przeprowadzić po zabarwieniu preparatów metodą May-Grunwald-Giemsy oraz barwieniem na obecność złogów żelaza. Ocena szpiku powinna obejmować co najmniej 500 komórek z uwzględnieniem co najmniej 100 erytroblastów i 30 megakariocytów [1, 6]. Badanie histopatologiczne szpiku ma na celu ocenę komórkowości szpiku, dokładną ocenę megakariocytów, blastów, włóknienia oraz wykluczenie innych przyczyn cytopenii niż MDS. Do barwienia materiału pozyskanego z trepanobiopsji wykorzystuje się hematoksylinę-eozyne lub metodę Giemsa. Ponadto, w trepanobiopsji powinna być wykonana ocena aktywności mieloperoksydazy, glikoforiny A lub C antygeny CD34, CD117, CD61 lub CD42b, CD68, CD68R, CD20, CD3 i barwienie srebrem celem oceny włóknienia [1, 6]. Dodatkowo rekomendowane jest wykonanie barwienia w kierunku pierścieniowatych sideroblastów [1, 6].

U około 90% chorych obserwuje się szpik bogato- lub normokomórkowy [10-15]. W jednej, dwóch lub trzech liniach

Tabela I – Badania krwi obwodowej u chorych z podejrzeniem MDS

Table I – Blood tests in patients with suspected MDS

Morfologia	Krwinki białe z rozmazem mikroskopowym Eryocyty Hemoglobina Średnie stężenie hemoglobiny w krwince Średnia objętość krwinki Retikulocyty Płytki
Biochemia	Kwas foliowy Witamina B12 Żelazo Całkowita zdolność wiązania żelaza Ferrytyna Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) Aminotrasferazy (AST, ALT) Fosfataza zasadowa (ALT) Bilirubina Haptoglobina Bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) Białko C-reaktywne (CRP) Proteinogram Albuminy Mocznik Kreatynina Kwas moczowy Beta-2 mikroglobulina Hormony tarczycy Elektroforeza hemoglobiny
Badania wirusologiczne	Anty-HIV Anty –parwovirus B19 Anty-CMV Dodatkowo u chorych zależnych od przetoczeń: Antygen HBV Anty-HCV
Inne	Badania w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii Badania genetyczne w kierunku wrodzonych chorób szpiku kostnego u chorych adekwatnym wywiadem Mutacja Jak2

krwiotwórczych obserwuje się charakterystyczne zmiany dysplastyczne obejmujące co najmniej 10% komórek danej linii [1, 6]. Dokładny opis zmian typowych dla dysplazji zebrano w tabeli II [1], a na rycinach 1-3 przedstawiono przykładowe zmiany dysplastyczne w poszczególnych liniach krwiotwórczych. U około 10% chorych szpik jest ubogokomórkowy i wymaga różnicowania z anemią aplastyczną [11, 12].

Na uwagę zasługuje rekomendacja dotycząca oceny włóknienia (obecnego u 10-20% chorych na MDS), co jest istotne w diagnostyce różnicowej z innymi nowotworami mieloidalnymi, którym towarzyszy włóknienie, tj. przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką megakarioblastyczną czy przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi [12, 13].

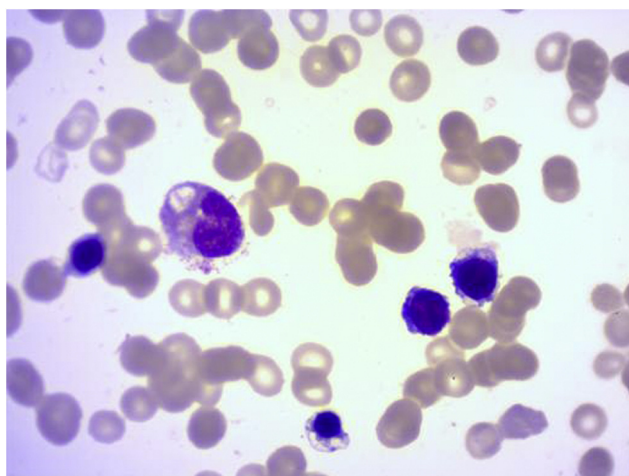
Tabela II – Charakterystyka zmian dysplastycznych szpiku kostnego
Table II – Dysplastic changes in bone marrow

Rodzaj linii krwiotwórczej	Rodzaj zmian dysplastycznych
Linia erytroidalna	Jadro komórkowe poliploidalne kształty jądra, mostki wewnątrzjądrowe mostki między jądrami, rozpad jądra, formy wielojądrowe zmiany megaloblastyczne, wielopłatowość jąder Cytoplazma pierścieniowate syderoblasty, wakuolizacja
Linia granulocytowa	zbyt małe lub zbyt duże formy prekursorów, dwupłatowe jądra komórkowe (pseudo Pelger-Huet), nierównomierna hipersegmentacja jąder, zmniejszenie ziarnistości cytoplazmy, ziarnistości pseudo Chediak-Higashi, pałeczki Auera
Linia megakariocytowa	mikromegakariocyty (7–15 μm, jednopłatowe jądra komórkowe, brak synchronizacji między dojrzwaniem jądra i cytoplazmy, eozynofilia cytoplazmy), megakariocyty normalnej wielkości ale z jedno lub dwupłatowymi jądrami, formy wielojądrowe

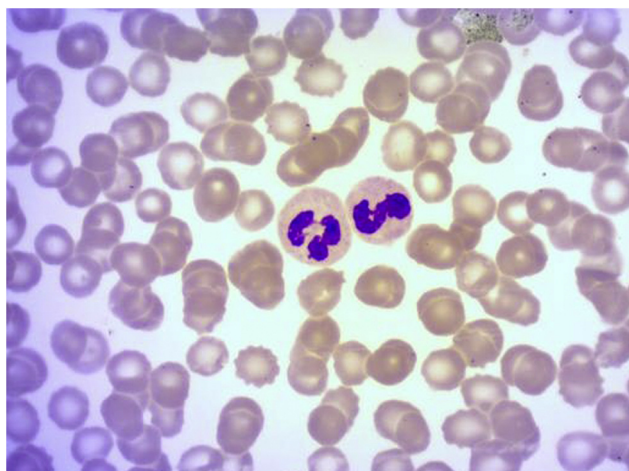
Badanie immunofenotypowe przy zastosowaniu cytometru przepływowego

Badanie immunofenotypowe szpiku znajduje swoje miejsce w diagnostyce MDS z niewielkimi zmianami dysplastycznymi w badaniu szpiku kostnego [16]. Jest ono czułą metodą

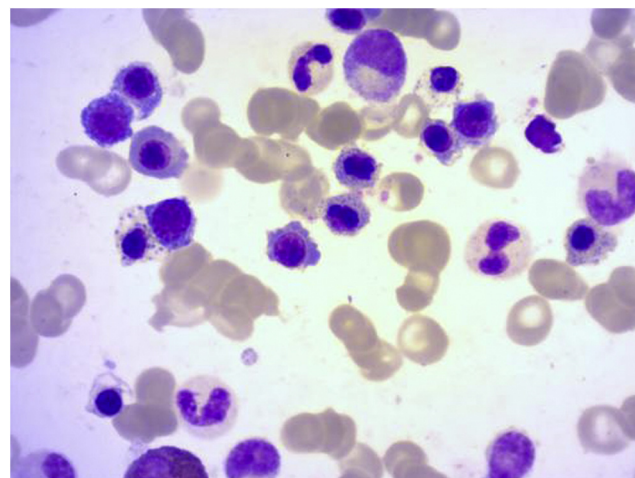
i pozwala na odróżnienie rozrostu klonalnego od nieklonalnego [16]. Minimalny panel rekomendowanych oznaczeń do cytometrycznej oceny dysplazji przedstawiono w tabeli III [16]. Jednak należy podkreślić, że metoda ta jeszcze wymaga standaryzacji oraz szkolenia osób zajmujących się analizą cytometryczną.



Ryc. 1 – Zaburzenia hemoglobinizacji
Fig. 1 – Incomplete hemoglobinization



Ryc. 2 – Bezziarnista cytoplazma neurofitów
Fig. 2 – Cytoplasmic degranulation



Ryc. 3 – Zasadochłonne nakrapianie cytoplazmy
Fig. 3 – Basophilic stippling of cytoplasm

Badanie cytogenetyczne

Ocena kariotypu powinna być przeprowadzona u wszystkich chorych z podejrzeniem MDS [1, 6]. Aberracje chromosomowe obserwowane są u 50–60% chorych na MDS [1, 17, 18]. Ich obecność jest dowodem klonalności choroby. Zgodnie z rekomendacjami *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISHCN), ocenie powinno być poddanych co najmniej 20 metafaz [19]. Według kryteriów *World Health Organization* (WHO), obecność typowych dla MDS aberracji chromosomowych upoważnia do rozpoznania tej jednostki chorobowej nawet przy braku morfologicznych cech charakterystycznych dla MDS [1]. Wówczas u chorych rozpoznaje się MDS niesklasyfikowany. Typowe aberracje chromosomowe i częstość ich występowania zestawiono w tabeli IV.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia klasycznego badania cytogenetycznego metodą prążkową

Tabela III – Minimalny zestaw oznaczeń rekomendowanych do oceny dysplazji za pomocą cytometrii przepływowej
Tabel III – Recommended minimal requirements to assess dysplasia by flow cytometry

Szpiczek kostny	Rekomendowane analizy	Aberracje
Niedojrzałe komórki linii mieloidalnej i monocytowej	Odsetek komórek frakcji jądrowej ^a Ekspresja CD45 Ekspresja CD34 Ekspresja CD117 Ekspresja HLA-DR Ekspresja CD13 i CD33 Asynchroniczna ekspresja CD11b, CD15 Ekspresja CD5, CD7, CD19, CD56 ^b	Odsetek podwyższony Brak/podwyższona/obniżona Brak/podwyższona/obniżona Homogenna Brak/podwyższona/obniżona Brak/podwyższona/obniżona Obecność dojrzałych markerów Obecność markerów nietypowych dla linii
Dojrzewające neutrofile	Procent komórek w stosunku do limfocytów SSC vs limfocyty FSC Zależność pomiędzy CD13 i CD11b Zależność pomiędzy CD13 i CD16 Zależność pomiędzy CD15 i CD10	Obniżony Inny obraz ^c Inny obraz ^c Inny obraz ^c ; np. brak CD10 na dojrzałych neutrofilach
Monocyty	Odsetek komórek Rozkład dojrzewających komórek Zależność pomiędzy HLA-DR i CD11b Zależność pomiędzy CD36 i CD14 Ekspresja I CD13 i CD33 Ekspresja CD56 ^b	Obniżony/podwyższony Przesunięcie w stronę niedojrzałych Inny obraz ^c Inny obraz ^c
Progenitorowe komórki B	Wyliczone jak frakcja z całkowitej liczby CD34+ w oparciu o CD45/CD34/SSC w połączeniu z CD10 lub CD19	Mniejsza lub większa obecność markera nietypowego dla linii Obniżone lub brak
Układ czerwonokrwinkowy ^d	Odsetek komórek jądrazastych kom. erytroidalnych Odsetek komórek CD117-dodatnich Zależność pomiędzy CD71 i CD235a Ekspresja CD71 Ekspresja CD36	Podwyższony Inny obraz ^c Obniżona Obniżona Podwyższony

^a Rozbieżności w ilości pomiędzy różnymi definicjami mogą dawać odchylenia.
^b Należy oceniać z rozwagą, ponieważ CD56 może być podwyższone po aktywacji, porównaj z prawidłową wartością odcięcia (także w pobudzonym szpiku)
^c Inny obraz może to także różny rozkład populacji dojrzewających komórek i/lub inna ekspresja antygenów
^d Oznaczenia. Liczne przykłady obrazów cytometrycznych w MDS można znaleźć na stronie European LeukemiaNet: www.leukemia-net.org.

można wykorzystać fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*; FISH) [20, 21]. Ponadto technika FISH jest wykorzystywana do szczegółowej analizy poszczególnych aberracji w złożonym kariotypie [20], jak również służy ocenie specyficznych, ukrytych aberracji u chorych z prawidłowym kariotypem w analizie klasycznej [21].

Markery molekularne

Rozwój technik biologii molekularnej, m.in. ocena polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*Single nucleotide polymorphisms*; SNPs), zwiększa skuteczność identyfikacji nieprawidłowości chromosomów [23, 24]. Połączenie tej techniki z konwencjonalną cytogenetyką pomaga w określeniu ryzyka MDS, w szczególności u chorych z prawidłowym lub nieokreślonym kariotypem [22]. W tabeli V zebrano najczęstsze mutacje genetyczne obserwowane u chorych na MDS [1]. Mutacje te nie są wprawdzie patognomiczne dla MDS, ale są charakterystyczne dla klonalnych rozrostów mieloidalnych, wśród których występują z częstością od 50–80% [1, 6].

W oparciu o analizę przeprowadzoną przez Thiede i wsp. można wyróżnić pięć klas mutacji genów u chorych na MDS [25]. Mutacje klasy I odpowiadają za proliferację i przeżycie

komórek nowotworowych (np. mutacje genów RAS, JAK2). Mutacje klasy II prowadzą do zablokowania różnicowania komórek (np. mutacje genów RANX1), mutacje klasy III wiążą się ze zmianami epigenetycznymi (np. mutacje TET2), mutacje klasy IV prowadzą do zaburzenia adhezji komórek, natomiast mutacje klasy V odpowiadają za zaburzenia naprawy DNA i „splicingu” (np. mutacje TP53) [25].

Klasyfikacja

MDS powinien być klasyfikowany zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku [1]. Klasyfikacja ta nie tylko służy do zdefiniowania podtypu MDS, ale także ma wartość kliniczną i prognostyczną. W oparciu o klasyfikację WHO wyróżnia się siedem podtypów MDS dokładnie scharakteryzowanych w tabeli VI. Obecna klasyfikacja w porównaniu z poprzednią z 2001 roku dokładniej definiuje chorych z jednoliniową dysplazją, jako chorych z oporną niedokrwistością lub oporną neutropenią czy też oporną małopłytkowością. Ponadto, dwa podtypy wg klasyfikacji z 2001 r.: oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją i oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją i z pierścieniowatymi syderoblastami obecnie są definiowane jako jeden podtyp: oporna cytopenia z wieloliniową dysplazją (*refractory cytopenia with*

Tabela IV – Rodzaj i częstość aberracji chromosomowych u chorych na MDS
Table IV – The type and incidence of chromosomal abnormalities in MDS patients

Aberacje niezrównoważone	MDS	t-MDS	Aberacje zrównoważone	MDS	t-MDS
-5 lub del (5q)	15%	40%	t(11;16)(q23;p13.3)	3%	
+8*	10%		t(3;21)(q26.2;q22.1)	2%	
-7 lub del (7q)	10%	50%	t(1;3)(p36.3;q21.2)	1%	
del(20q)*	5–8%		t(2;11)(p21,q23)	1%	
-Y*	5%		inv(3)(q21;q26.2)	1%	
i(17q) lub t(17p)	3–5%		t(6;9)(p23;q34)	1%	
-13 lub del (13q)	3%				
del(11q)	3%				
del (12p) lub t(12p)	3%				
del (9q)	1–2%				
idic (X)(q13)	1–2%				

multilineage dysplasia; RCMD). Dodatkowo zmodyfikowano kryteria odpornej niedokrwistości z podwyższonym odsetkiem blastów-1 (*refractory anemia with excess blast-1*, RAEB-1). Do tej grupy zalicza się chorych z obecnością 5–9% blastów w szpiku i odsetkiem blastów we krwi obwodowej <5% lub obecnością <5% blastów w szpiku przy 2–4% blastozy we krwi obwodowej. Chorzy z odsetkiem blastów w szpiku pomiędzy 10 a 19% i odsetkiem blastów we krwi obwodowej pozostającym w przedziale 5–19% zaliczani są do podtypu odpornej niedokrwistości z podwyższonym odsetkiem blastów-2 (*refractory anemia with excess blast-2*; RAEB-2). Ponadto, jak wspomniano powyżej, w klasyfikacji WHO 2008 roku podtyp niesklasyfikowany zespół dysplastyczny (MDS unclassified; MDS-U) został poszerzony o przypadki, w których stwierdza się cechy wyraźnej dysplazji w mniej niż 10% komórek w jednej lub więcej liniach krwiotwórczych przy obecności zmian cytogenetycznych typowych dla MDS (Tab. VI).

Tabela V – Zestawienie obecnie znanych zmutowanych genów i ich częstości występowania u chorych na MDS
Table V – The list of mutated genes and their frequency in MDS patients

Zmutowany gen	Częstość występowania (%)
SF3B1	25–30
TET2	20–25
RUNX1	10–20
ASXL1	10–15
TP53	5–10
U2AF1	5–10
NRAS/KRAS	5–10
DNMT3A	5
ZRSR2	5
EZH2	5
IDH1, IDH2	2–3
ETV6	2
CBL	1–2
NPM1	1–2
JAK2	1–2
SETBP1	1–2
SF3A1	1–2
SF1	1–2
U2AF65	1–2
PRPF40B	1–2

Ocena czynników ryzyka

MDS jest jednostką chorobową charakteryzującą się niezwykle różnorodnym przebiegiem klinicznym, od zespołów skąpoobjawowych, w których chorzy prowadzą niemal normalne życie, po zespoły pełnoobjawowe, kiedy chorzy uzależnieni są od częstych przetoczeń preparatów krwiopochodnych, narażeni są na infekcje, a czas do transformacji od ostrej białaczki szpikowej jest krótki. Leczenie chorych musi być więc dostosowane do przebiegu klinicznego MDS. Ocena czynników rokowniczych umożliwia wyodrębnienie grupy chorych kwalifikujących się natychmiastowego lub odroczonego leczenia. Wyróżnia się dwa rodzaje czynników ryzyka: 1) zależne od choroby i 2) zależne od chorego.

Czynniki zależne od MDS

Przez wiele lat próbowano zdefiniować czynniki ryzyka charakteryzujące MDS. W 1997 Greenberg i wsp. z ramienia Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Analizy Ryzyka u chorych na MDS (*International Myelodysplasia Risk Analysis Workshop*; IMRAW) stworzyli międzynarodowy indeks prognostyczny (*International Prognostic Score System*; IPSS) [26]. IPSS w oparciu o odsetek blastów w szpiku, badanie cytogenetyczne i liczbę cytopenii obwodowych (kryteria cytopenii: neutrofile <1,8 × 10³/μl, płytki krwi <100 × 10³/μl, Hb <10 g/dl) szacuje przeżycie chorych oraz ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej w czterech podgrupach chorych: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego ryzyka (Tab. VII).

W ostatnich latach z uwagi na wprowadzenie nowej klasyfikacji MDS wg WHO i nowych czynników prognostycznych, takich jak wieloliniowa dysplazja, ciężka niedokrwistość z uzależnieniem od przetoczeń czy włóknienie szpiku, stworzono nową klasyfikację prognostyczną [27]. Jest to tak zwany Indeks Prognostyczny Oparty na Klasyfikacji WHO (*WHO classification-based prognostic scoring system*; WPSS). Wyodrębnia on 5 grup ryzyka, o różnym czasie przeżycia i czasie do transformacji od ostrej białaczki. Szczegółowy opis podgrup i rokowanie u chorych w podtypach wg WPSS przedstawiono w tabeli VIII.

W 2012 roku na łamach czasopisma „Blood” Greenberg i wsp. przedstawili zrewidowany IPSS (*Revised-International Prognostic Score System*; R-IPSS). Modyfikacji IPSS dokonano

Tabela VI – Klasyfikacja MDS wg WHO 2008
Table VI – MDS Classification according to WHO 2008

Rodzaj MDS	Obraz krwi	Obraz szpikuzpik	Częstość występowania
RCUD – refractory cytopenia with unilineage dysplasia (cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją)	Monocytopenia lub bicytopenia ¹	Jednoliniowa dysplazja ($\geq 10\%$ komórek danej linii) blasty $< 5\%$;	10–20%
RA – refractory anemia; RN – refractory neutropenia; RT – refractory thrombocytopenia	Blasty $< 1\%$	$< 15\%$ pierścieniowatych syderoblastów	
RARS – refractory anemia with ring sideroblasts (niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów)	Niedokrwistość Brak blastów	$\geq 15\%$ pierścieniowatych syderoblastów Dysplazja linii erytroidalnej $< 5\%$ blastów	3–11%
RCMD – refractory cytopenia with multilineage dysplasia (cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją)	Cytopenia(e) Blasty $< 1\%$ Brak pałeczek Auera $< 1 \times 1000/uL$ monocytów	Dysplazja ≥ 2 linii komórkowych ($> 10\%$ komórek) $< 5\%$ blastów Brak pałeczek Auera $\pm 15\%$ pierścieniowatych syderoblastów	30%
RAEB-1 – refractory anemia with excess blasts (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów)	Cytopenia(e) Blasty $< 5\%$ ² Brak pałeczek Auera $< 1 \times 1000/uL$ monocytów	Jedno lub wieloliniowa dysplazja 5–9% blastów Brak pałeczek Auera	RAEB 1+ RAEB 2 40%
RAEB-2 – refractory anemia with excess of blasts (niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów)	Cytopenia(e) 5–19% blastów Pałeczki Auera \pm ³ $< 1 \times 1000/uL$ monocytów	Jedno lub wieloliniowa dysplazja 10–19% blastów Pałeczki Auera \pm ³	RAEB 1+ RAEB 2 40%
MDS-U – MDS unclassified (MDS niesklasyfikowany)	Cytopenia(e) $\leq 1\%$ blastów	Dysplazja $< 10\%$ komórek linii komórkowych. Obecność zmian cytogenetycznych potwierdzających rozpoznanie MDS $< 5\%$ blastów	
MDS z izolowaną delecją 5q-	Niedokrwistość Prawidłowa lub zwiększona liczba płytek krwi Blasty $< 1\%$	Prawidłowa lub zwiększona liczba megakariocytów z hypobulacją jąder $< 5\%$ blastów. Izolowana delecja 5q- Brak pałeczek Auera	10–15%

¹ Bicytopenia występuje rzadko, jeśli jest pancytopenia to rozpoznanie MDS-U

² Jeśli 2–4% blastów we krwi obwodowej to rozpoznanie RAEB-1, przypadki RCUD i RCMD z 1% blastów we krwi obwodowej powinny być sklasyfikowane jako MDS-U

³ W przypadku obecności pałeczek Auera i $< 5\%$ blastów we krwi obwodowej oraz $< 10\%$ w szpiku rozpoznajemy RAEB-2

Tabela VII – Międzynarodowy Index Prognostyczny
Table VII – International Prognostic Score System

Ryzyko	Liczba punktów		Czas całkowitego przeżycia (lata)		
Niskie	0		5,7		
Pośrednie-1	0,5–1,0		3,5		
Pośrednie-2	1,5–2,0		1,2		
Wysokie	$\geq 2,5$		0,4		
Liczba punktów	0	0,5	1	1,5	2
Blasty w szpiku	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp	Prawidłowy, -Y; del(5q) del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥ 3 nieprawidłowości) zaburzenia chr. 7	–	
Cytopenie	0–1	2–3	–	–	

Tabela VIII – Indeks prognostyczny oparty na klasyfikacji WHO
Table VIII – WHO-based prognostic scoring system (WPSS)

Punkty	0	1	2	3
Podtyp WHO	RA, RARS, 5q	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotyp*	dobry	pośredni	zły	–
Przetoczenie KKCz	nie	regularnie	–	–
Ryzyko	Liczba punktów			Me OS (lata)
Bardzo niskie	0			8,6
Niskie	1			6
Pośrednie	2			3,3
Wysokie	3–4			1,7
Bardzo wysokie	5–6			1

Karyotyp:
dobry: prawidłowy, -Y, del(5q), del(20q)
zły: złożony (≥ trzech aberracji), zaburzenia chromosomu 7
pośredni: inne aberracje
 Uzależnienie od przetoczeń KKCz jest definiowane jako potrzeba przetoczenia co najmniej co 8 tygodni przez ponad 4 miesiące

w oparciu o wyniki wielośrodkowej analizy kohorty uprzednio nie leczonych chorych na MDS [28]. W R-IPSS wyodrębniono dodatkowe, mniej powszechne aberracje cytogenetyczne wpływające na rokowanie chorych, co pozwoliło podzielić chorych na pięć podgrup rokowniczych. Szczegółowo podział i czas przeżycia w podgrupach wg R-IPSS przedstawiono w tabeli IX.

W praktyce klinicznej przy wyborze leczenia powinno się korzystać z IPSS, bo tylko dla tego indeksu prognostycznego jest oceniona skuteczność obecnie dostępnego postępowania terapeutycznego [6]. WPSS i R-IPSS z uwagi na nowe istotne parametry powinny być uwzględniane we wszystkich aktualnie prowadzonych prospektywnych badaniach klinicznych, co w przyszłości umożliwi jeszcze lepszą charakterystykę poszczególnych podgrup chorych i ocenę korzyści wynikających z różnych opcji terapeutycznych [6].

Dopiero wówczas nowe indeksy prognostyczne będą mogły być wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej [6].

Badania czynników prognostycznych przy użyciu cytometrii przepływowej nie są rekomendowane rutynowo. Immunofenotypowanie może być wykorzystywane do poszukiwania markerów u chorych z nietypowym obrazem klinicznym czy brakiem odpowiedzi na leczenia. Podobnie jak anomalie cytometryczne, mutacje poszczególnych genów wpływają na całkowite przeżycie chorych oraz ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej. Jednak obecnie genotypowanie u chorych na MDS nie jest standardem diagnostycznym. Natomiast wydaje się, że w bliskiej przyszłości będzie narzędziem wykorzystywanym do selekcji chorych do różnych metod leczniczych, a w szczególności terapii celowanej. Ponadto umożliwi monitorowanie skuteczności terapii.

Tabela IX – Zrewidowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
Table IX – Revised-International Prognostic Score System

Punkty	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp*	bardzo dobry	–	dobry	–	pośredni	zły	bardzo zły
BM blasty %	≤ 2	–	2–5	–	5–10	>10	–
Hgb	≥10	–	8–10	< 8	–	–	–
Płytki	≥100	5–100	<50	–	–	–	–
Ryzyko	Liczba punktów						Me OS (lata)
Bardzo niskie	≤1,5						8,8
Niskie	1,5–3						5,3
Pośrednie	3–4,5						3,0
Wysokie	4,5–6						1,6
Bardzo wysokie	>6						0,8

Karyotyp:
Bardzo dobry: -Y, del(11q)
Dobry: prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), podwójny włączając del(5q)
Pośredni: del(7q), +8, +19, i(17q), każdy inny pojedynczy lub podwójny z niezależnego klonu
Zły: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), podwójny włączając -7/del(7q), złożony: 3 anomalie
Bardzo zły: Złożony: > 3 anomalii

Czynniki zależne od chorego

Do czynników ryzyka zależnych od chorego zalicza się jego wiek, stan ogólny, wydolność fizyczną i psychiczną, choroby towarzyszące oraz stan odżywienia [29, 30]. Wiek jest jednym z najsilniejszych niezależnych czynników prognostycznych u chorych na MDS w analizie przeżycia [30]. Należy jednak zawsze rozpatrywać nie tylko wiek metrykalny, ale też biologiczny, wydolność fizyczną i choroby towarzyszące w momencie rozważania leczenia. Choroby towarzyszące są również ważnym czynnikiem obciążającym u chorych na MDS [31–33]. Della Porta i wsp. wykazali, że u ponad 50% chorych na MDS w momencie rozpoznania występuje co najmniej jedna dodatkowa choroba [34]. Najczęściej dotyczy układu sercowo-naczyniowego [34]. Wykazano, że występowanie chorób towarzyszących negatywnie wpływa na przeżycie tych chorych [32]. W przypadku chorych na MDS niskiego ryzyka choroby towarzyszące skracają przeżycie poprzez zwiększenie śmiertelności niezwiązanej z białaczką [34]. Natomiast w przypadku chorych na MDS wysokiego ryzyka choroby towarzyszące w stopniu umiarkowanym i ciężkim uniemożliwiają włączenie odpowiednio intensywnej terapii, co zwiększa odsetek zgonów związanych z MDS [34].

W ostatnich latach do oceny chorób współistniejących zaadaptowano wykorzystywane w transplantologii skale oceniające ryzyko leczenia u chorych na MDS i AML. Najczęściej wykorzystuje się skalę Sorror i wsp., indeks chorób towarzyszących Charlsona czy indeks chorób towarzyszących u chorych na MDS [35–37]. Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych co do intensywności leczenia w zależności od samego wieku. Połączenie tego parametru w różnych skalach z występującymi chorobami towarzyszącymi i wydolnością fizyczną chorych przekłada się na wybór odpowiedniej terapii [6, 38].

Podsumowanie

Całkowite przeżycie chorych na MDS waha się od kilku miesięcy do kilkunastu lat i jest uzależnione od rodzaju rozpoznanego MDS, wieku chorego, czynników prognostycznych, chorób dodatkowych oraz zastosowanego leczenia. Możliwości terapeutyczne u chorych na MDS będą przedmiotem oddzielnej publikacji.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. WHO Classification of Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed., Lyon, France: IARC Press; 2008: 88–103.
- [2] Rådlund A, Thiede T, Hansen S, et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54:153–156.
- [3] <http://stat.gov.pl>; 1989–2013.
- [4] Troy JD, Atallah E, Geyer JT, et al. Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians. *Ann Med* 2014;46:283–289.
- [5] McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer* 2014;120:1686–1694.
- [6] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943–2964.
- [7] Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:292–300.
- [8] Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4285–4292.
- [9] Schnatter AR, Glass DC, Tang G, et al. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1724–1737.
- [10] Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. *Leukemia* 2008;22:544–550.
- [11] Sloan EM. Hypocellular myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:347–360.
- [12] Buesche G, Teoman H, Wilczak W, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2008;22:313–322.
- [13] Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754–762.
- [14] Parmentier S, Schetelig J, Lorenz K, et al. Assessment of dysplastic hematopoiesis: lessons from healthy bone marrow donors. *Haematologica* 2012;97:723–730.
- [15] Senent L, Arenillas L, Luño E, et al. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2013;98:568–575.
- [16] Westers TM, Ireland R, Kern W, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia* 2012;26:1730–1741.

- [17] Solé F, Luño E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90:1168–1178.
- [18] Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385–4395.
- [19] Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, eds. *ISNC. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S Karger; 2013.
- [20] Cherry AM, Brockman SR, Paternoster SF, et al. Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Leuk Res* 2003;27:1085–1090.
- [21] Rigolin GM, Bigoni R, Milani R, et al. Clinical importance of interphase cytogenetics detecting occult chromosome lesions in myelodysplastic syndromes with normal karyotype. *Leukemia* 2001;15. 1841-7.61.
- [22] Mohamedali AM, Alkhatabi H, Kulasekararaj A, et al. Utility of peripheral blood for cytogenetic and mutation analysis in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2013;122:567–570.
- [23] Maciejewski JP, Mufti GJ. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies. *Blood* 2008;112:965–974.
- [24] Grossmann V, Kohlmann A, Eder C, et al. Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in >80% of patients with TET2 and EZH2 being of high prognostic relevance. *Leukemia* 2011;25:877–879.
- [25] Thiede et al., 6th MDS Colloquium featuring MPN, Berlin 2012.
- [26] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–2088.
- [27] Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433–1440.
- [28] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454–2465.
- [29] Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood* 1989;74:395–408.
- [30] Morel P, Declercq C, Hebban M, et al. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-low-risk group using standard mortality ratio techniques. *Br J Haematol* 1996;94:116–119.
- [31] Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, et al. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2009;94:729–732.
- [32] Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847–2852.
- [33] Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol* 2010;21:114–119.
- [34] Della Porta MG, Ambaglio I, Ubezio M, et al. Clinical evaluation of extra-hematologic comorbidity in myelodysplastic syndromes: ready-to-wear versus made-to-measure tool. *Haematologica* 2012;97:631–632.
- [35] Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:441–449.
- [36] Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-Age Index: A Clinical Measure of Biologic Age Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2014 Aug 25.
- [37] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:4246–4254.
- [38] Goldberg SL, Chen E, Sasane M, et al. Economic impact on US Medicare of a new diagnosis of myelodysplastic syndromes and the incremental costs associated with blood transfusion need. *Transfusion* 2012;52:2131–2138.