

## New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment

Francisco Cervantes, Brigitte Dupriez, Arturo Pereira, et al.

Hematology Department, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Spain; Centre Hospitalier, Lens and Lille, France; et al.

*Blood*, 26 March 2009, Vol. 113, Number 13, pp. 2895–2901

Primární myelofibróza (PMF) je klasifikována jako chronické myeloproliferativní onemocnění s variabilními stupni cytopenie a/nebo zvýšeného počtu, leukoerytroblastickým krevním obrazem, fibrózou kostní dřeně a extramedulární krvetvorbou, která často vede k hepatosplenomegalii. Z patogenetického hlediska jde o klonální proliferaci postihující pluripotentní hematopoetické kmenové buňky. V nedávné době byly popsány mutace *JAK2* a *MPL* přibližně u 50 %, resp. u 10 % pacientů s PMF. Přesný podíl těchto mutací v patogenezi není v současné době dobře definován. Při hodnocení prognostických faktorů byly navrhovány různé systémy pro stanovení skóre. Rozhodování o způsobu terapie je v současné době náročné vzhledem ke vzrůstajícímu užití alotransplantací i nově zaváděným přístupům. Hlavním cílem této široké multicentrické studie bylo přesněji identifikovat prognostické faktory, což by usnadnilo terapeutické rozhodování u individuálního pacienta.

Byla zpracována data 7 spoluúčastněných institucí, zahrnující 1131 po sobě následných pacientů s diagnózou PMF během období leden 1980 až duben 2007. Podle definice nebyli zařazeni pacienti s myelofibrózou po polycythemia vera (post-PV MF) a myelofibrózou po esenciální trombocytemii (post-ET MF). Po systematické individuální revizi případů bylo vyřazeno 19 pacientů z následujících příčin: 3 pacienti splňovali kritéria pro blastickou transformaci při prezentaci (počet blastů v kostní dřeni nebo v periferní krvi > 20 %), jeden měl extrémní leukocytózu (> 150 x 10<sup>9</sup>/l), 9 splňovalo kritéria pro chronickou myelomonocytární leukemii, 6 mělo hladiny hemoglobinu určující diagnózu PV. Dalších 58 pacientů bylo vyřazeno vzhledem k diagnostickým kritériím stanoveným nedávno Světovou zdravotnickou organizací (WHO): Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals et rationale of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis; recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092–1097. Případy tzv. prefibrótické formy PMF charakterizované chyběním fibrózy dřeně s vysoce dysplastickými megakaryocyty obvykle doprovázené trombocytózou, ale bez anémie, splenomegalie nebo leukoerytroblastózy, nebyly vzaty v úvahu, protože většina pacientů byla diagnostikována dříve, než byla tato varianta rozpoznána při WHO klasifikaci. Léčba byla různá převážně založená na charakteristice každého jednotlivého pacienta. Celkově u 111 pacientů byla provedena splenektomie v průběhu studie, u 5 pacientů byla provedena alotransplantace kmenovými buňkami se standardním přípravným režimem (n = 4) nebo redukováným režimem (n = 1), ve 2 případech autologní.

Jako iniciální prognostické faktory byly hodnoceny ty, u kterých byl již dříve prokázán prognostický význam. Tyto faktory byly k dispozici u 96,6 % až 100 % pacientů. V další fázi byly také analyzovány jiné variabilní faktory u menší části pacientů, včetně počtu monocytů vyšším než 1 x 10<sup>9</sup>/l (u 65,4 % případů), přítomnosti nebo nepřítomnosti abnormalit v karyotypu ve dřeni nebo nestimulované periferní krvi (provedeno u 409 pacientů), mutace *JAK2* (u 345 pacientů) a počtu CD34<sup>+</sup> krevních buněk (150 případů). Statistickými metodami bylo analyzováno celkové přežití od diagnózy podle metody Kaplan-Meiera, efekt potenciálních rizikových faktorů podle Coxova regresivního modelu. Dále byl vyhodnocen prognostický skórovací systém vyjádřením diskriminační síly ve srovnání se současně používaným skórovacím systémem u PMF, pozitivní predikční přesnost, reproducibilita prognostického skórovacího systému, relativní doba přežití, tj. poměr mortality v dané sestavě pacientů a v obecné populaci pro zem původu a rozpětí života po diagnóze.

**Výsledky** shrnují klinické a laboratorní nálezy u 1054 pacientů při diagnóze. Medián věku byl 64 roků, 178 pacientů bylo mladších než 50 roků (16,9 %) a 54 pacientů (5,1 %) mladších než 40 roků. Padesát procent pacientů bylo diagnostikováno před rokem 1995. Z 689 pacientů s dosažitelným počtem monocytů mělo 15 % hodnoty vyšší než 10<sup>9</sup>/l. Karyotyp v kostní dřeni nebo nestimulované periferní krvi (n = 409) vykázal abnormality ve 30 % případů. Ze 345 pacientů vyšetřených na mutaci *JAK 2* vykázalo mutaci v 59 %. Medián hodnot pro iniciální CD34<sup>+</sup> buňky v krvi (n = 150) byl 35 (rozmezí 0–1575) x 10<sup>6</sup>/l. **Přežití a příčiny smrti:** V době analýzy zemřelo 517 pacientů (49 %). Medián doby přežití byl 69 měsíců (95% CI: 61–76). Mezi pacienty se známou finální příčinou úmrtí byla nejčastější akutní leukemie (86 pacientů), následuje progresse PMF bez akutní transformace (50 případů), trombóza a kardiovaskulární komplikace (37 případů), infekce (n = 29) nebo krvácení (n = 14) bez akutní transformace, portální hypertenze (n = 12) nebo jiné příčiny (n = 48, včetně druhotné neoplazie u 12 případů). Dva pacienti zemřeli na komplikace transplantace. **Prognostické faktory a prognostické skóre:** Protože nebyly zjištěny významné rozdíly v poměrech rizika mezi 5 prognostickými faktory, byl pro jednoduchost přidělen každému z prognostických faktorů 1 bod a vytvořen prognostický skórovací systém od minima 0 bodů do maxima 5 bodů. Jako 5 nepříznivých faktorů bylo hodnoceno: věk vyšší než 65 roků, přítomnost celkových symptomů, počet leukocytů vyšší než 25 x 10<sup>9</sup>/l, přítomnost cirkulujících blastů 1 % a více, hladina hemoglobinu pod 10 g/dl. Podle počtu rizikových faktorů byly sestaveny 4 rizikové skupiny: skupina s nízkým rizikem (žádný rizikový faktor), skupina I se středním rizikem (jeden ri-

zиковý faktor), skupina 2 se středním rizikem (2 rizikové faktory), skupina s vysokým rizikem (3 a více rizikových faktorů). Medián přežití v jednotlivých skupinách byl 135, 95, 48 a 27 měsíců ( $P < 0,001$ ). Jiné variabilní analyzované faktory: U pacientů s vyšetřeným karyotypem ( $n = 409$ ) byla přítomnost cytogenetických abnormalit sdružena s hemoglobinem pod 10 g/dl ( $P < 0,001$ ) a vykazala signifikantní vazbu s kratší dobou přežití i v rámci prognostického skóre ( $P = 0,01$ ). Autoři poznamenávají, že přítomnost abnormálního karyotypu přispěla k prognóze, ale pouze ve skupině 2 středního rizika a nikoliv ve skupině s nízkým rizikem a skupině s vysokým rizikem. U pacientů vyšetřených na mutaci *JAK2* byl zjištěn signifikantní vztah mezi

přítomnou mutací a věkem přes 65 roků ( $P = 0,002$ ), ale nikoliv sdružení mezi *JAK2* a prognostickým skóre nebo dobou přežití. U pacientů s vyšetřeným CD34+ při diagnóze koreloval tento parametr s počtem blastů větším nebo rovným 1 %, ale nikoliv s prognostickým skóre nebo dobou přežití. Autoři závěrem práce soudí, že nový prognostický systém pro PMF má významný praktický dopad pro oprávněný způsob léčby dle rizikových skupin. Samozřejmě doporučované léčebné postupy právě tak jako navrhovaný systém stratifikace nemocných jsou otevřeny ke změnám podloženým další novou informací.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

### Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis

Luca Malcovati, Matteo G. Della Porta, Daniela Pietra, et al.

Departments of Hematology Oncology and Human Pathology, University of Pavia & Fondazione Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, Leukaemia Research Fund Molecular Haematology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom, Department of Medicine, University of Pavia & Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, et al.

*Blood*, 22 October 2009, Vol. 114, Number 17, pp. 3538-3545

Práce vychází z mezinárodní klasifikace myelodysplastických syndromů (MDSs) v rámci myeloidních neoplazií. Pro jednotlivé typy MDS je charakteristická inefektivní erythropoéza a periferní cytopenie, zatímco myeloproliferativní neoplazie (MPNs) jsou typicky spjaty s nadprodukcí zralých krevních buněk. Existují však onemocnění, u nichž se oba tyto hlavní znaky překrývají. WHO klasifikace hematopoetických a lymfoidních tkání zahrnuje kategorii myelodysplastických MPNs (Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al WHO Classification Of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC, 2008). Tato kategorie zahrnuje chronickou myelomonocytární leukemii, atypickou chronickou myeloidní leukemii (*BCR-ABL1*/negativní), juvenilní myelomonocytární leukemii, myelodysplastické / MPNs, a nezařaditelné (MDS/MPN, U). Tyto formy byly definovány jako klonální onemocnění, která mají v době iniciální presentace některé znaky podporující diagnózu MDS a jiné patří k MPN. Jedna z nich je prozatímní jednotka definovaná jako refrakterní anémie s věnečkovitými sideroblasty a výraznou trombocytózou (RARS-T, Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable. In: Swerdlow SH, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC, 2008: 85–86 ).

**Cílem práce** bylo získat hlubší pohled do patofyziologie RARS-T studiem souboru pacientů s myeloidními neoplaziami a zkoumat vztah mezi trombocytózou, věnečkovitými sideroblasty, mutacemi *JAK2* nebo *MPL* a profily genové exprese v buňkách CD 34+. *Soubor a metody*: Celá studie zahrnovala 187 pacientů s myeloidními neoplaziami diagnostikovanými na oddělení hematologie a onkologie University v Pavii v letech 2001–2006. Po klinickém

vyšetření a začlenění podle WHO klasifikace z r. 2008 bylo 94 pacientů zařazeno do skupiny MDS, 66 do MPN a 27 do MDS/MPN (19 případů RARS-T; 5 případů do MDS/MPN, U bez prstenčitých sideroblastů; 3 případy chronické myelomonocytární leukemie). U 5 případů byl MDS provázen reaktivní trombocytózou při zánětlivé komplikaci, která později ustoupila. *Podskupina RARS-T* byla definována podle následujících WHO kritérií: (1) refrakterní anémie spojená s erytroidní dysplazií a věnečkovitými sideroblasty v 15 % nebo více, (2) méně než 5 % blastů v kostní dřeni, (3) počet destiček  $450 \times 10^9/l$  nebo více, (4) přítomnost velkých atypických megakaryocytů, podobných jako jsou pozorovány u *BCR/ABL1*-negativní MPN, a (5) chybění del(5q), t(3;3)(q21;q26) nebo inv(3)(q21q26). V rámci molekulárně genetických vyšetření byla provedena analýza mutací *JAK 2* (V617F) v cirkulujících granulocytech, skenování mutace *MPL*, klonová analýza hematopoetických buněk, profily genové exprese, stanovení hematopoetických progenitorů – růst kolonií CFU-E, BFU-E, CFU-GM, stanovení počtu cirkulujících buněk CD34+ cytofotometrickou metodou.

**Výsledky a diskuse.** Ze 24 pacientů s věnečkovitými sideroblasty v kostní dřeni a trombocytózou splňovalo 16 kritéria pro diagnózu RARS-T. 3 pacienti s RARS měli nízký až normální počet destiček při diagnóze, avšak počty destiček se v průběhu dalšího sledování zvýšily spolu s objevením velkých atypických megakaryocytů a splňovaly tak kritéria pro RARS-T. Proto autoři v tomto souboru pacientů identifikovali celkem 19 pacientů s RARS-T. Klinické charakteristiky těchto 19 pacientů pak srovnali se 24 pacienty s RARS bez zvýšeného počtu destiček. Medián věku u skupiny RARS-T byl 59 roků (rozmezí 27–90), u skupiny RARS 67 roků (33–84). Medián počtu destiček u RARS-T byl  $688 \times 10^9/l$  (roz-