

# Prognóza pacienta s MDS, prognostické systémy používané pri MDS, (IPSS, WPSS, R-IPSS)

MUDr. Stanislava Kubalová, MUDr. Lenka Masáková, MUDr. Ivona Bizíková, MUDr. Martin Mistrík, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK a SZU UNB, Bratislava

Myelodysplastický syndróm (MDS) predstavuje skupinu klonálnych myeloidných ochorení, ktoré sa prejavujú periférnou cytopéniou a zvýšeným rizikom evolúcie do akútnej leukémie (1). Vyznačujú sa odlišnou prognózou v závislosti od viacerých prognostických ukazovateľov. Rôznorodosť prognózy jednotlivých podtypov MDS komplikuje určenie správneho terapeutického postupu, a tým aj správne zhodnotenie liečby. Použitie prognostických systémov je nevyhnutnou súčasťou pri rozhodovaní o liečebnom pláne. V súčasnosti sa používa niekoľko prognostických skórovacích systémov, ktoré zaraďujú pacientov do rôznych skupín a umožňujú posúdiť riziko ochorenia, ako aj možnosť liečby.

**Kľúčové slová:** myelodysplastický syndróm, prognostické skórovacie systémy, IPSS, WPSS, R-IPSS.

## Prognosis in MDS, prognostic scoring systems in MDS, (IPSS, WPSS, R-IPSS)

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal myeloid disorders characterized by peripheral blood cytopenias and increased risk of acute leukemic evolution (1). Their prognosis is different, depending on many prognostic factors. Wide prognostic heterogeneity of MDS subgroups poses a problem to choose eligible therapeutic option, and correct evaluation of treatment. Using of prognostic systems is an essential part of consideration before choosing the best treatment option. Several prognostic systems now being used to categorize patients to different groups that help to stratify the risk of the disease and choose optimal treatment option.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, prognostic scoring systems, IPSS, WPSS, R-IPSS.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 112–114

## Úvod

Myelodysplastické syndrómy sú veľmi rôznorodá skupina porúch krvotvorby, ktoré môžu prebiehať indolentne takmer s normálnym prežívaním pacientov na jednej strane a s rýchlou progresiou ochorenia so vznikom akútnej myeloblastovej leukémie (AML) na druhej strane. Vzhľadom na ich heterogénnosť sa používajú prognostické skórovacie systémy, ktoré na základe charakteristických znakov ochorenia rozdeľujú pacientov do rôznych rizikových skupín. Jednotlivé rizikové skupiny umožňujú posúdiť riziko prechodu ochorenia do AML a odhadnúť aj čas prežívania pacientov.

## Klasifikácia MDS

Pri hodnotení rizika MDS sa kombinujú viaceré klinické ako aj hematologické faktory (2, 3). Jednou zo základných potrieb je rozdelenie MDS do jednotlivých podskupín na základe ich morfológických a genetických znakov. V minulosti používanú francúzsko-americko-britskú klasifikáciu (FAB klasifikácia) nahradila aj v súčasnosti platná klasifikácia podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2008 (tabuľka 1). Pri stratifikácii rizika je nutné brať do úvahy stupeň a počet cytopénií, ktoré vedú k zvýšenej morbidite s negatívnym vplyvom na prežívanie pacientov. Tieto dobre známe problémy pri kategorizácii MDS podporili tvorbu prídavných rizikových stratifikačných systémov.

**Tabuľka 1.** WHO klasifikácia MDS (4, 5)

WHO podtyp	% blastov v KD	% prstencových sideroblastov v KD	Periférna krv
RA	< 5	< 15	anémia, blasty < 1 %
RCMD	< 5	< 15	cytopénia, blasty < 1 %, monocyty < 1 x 10 <sup>9</sup> /l
RARS	< 5	≥ 15	anémia, blasty < 1 %
RCMD-RS	< 5	≥ 15	cytopénia, blasty < 1 %, monocyty < 1 x 10 <sup>9</sup> /l
RAEB I	5 – 9	< 15	cytopénia, blasty < 5 %, monocyty < 1 x 10 <sup>9</sup> /l
RAEBII	10-19, AT	< 15	cytopénia, blasty 5 – 19 %, monocyty < 1 x 10 <sup>9</sup> /l, AT
MDS-U	< 5	< 15	cytopénia, blasty < 1 %, žiadne AT
MDS s 5q-	< 5	< 15	anémia, blasty

Vysvetlivky: RA – refraktérna anémia, RCMD – refraktérna cytopénia s mnohoradovou dyspláziou, RS – prstencové sideroblasty, RAEB – refraktérna anémia so zmožením blastov, AT – Auerove tyčičky, U neklasifikovaný, 5q- – izolovaná delécia 5q

## Medzinárodný prognostický skórovací systém (IPSS)

Pod dohľadom International Myelodysplasia Risk Analysis Workshop (IMRAW) bol Greenbergom et al. (6) v roku 1997 vytvorený Medzinárodný prognostický skórovací systém (IPSS), ktorý bol založený na stanovení počtu blastov v kostnej dreni (KD), cytogenetických abnormalitách a počte cytopénií v periférnej krvi (tabuľka 2). IPSS systém je dôležitý štandard na zhodnotenie prognózy primárne neliečených pacientov s MDS. V porovnaní s predchádzajúcimi používanými systémami IPSS viedol k významnému zlepšeniu prognostickej stratifikácie MDS. V rozsiahlej analýze boli zo siedmich zúčastnených inštitúcií zozbierané morfológické,

cytogenetické a klinické údaje pacientov, ktorí boli zahrnutí v predchádzajúcich prognostických štúdiách (7, 8). Cytopénie boli definované ako: Hb < 100 g/l, absolútny počet neutrofilov (ANC) < 1,8 x 10<sup>9</sup>/l a počet trombocytov < 100 x 10<sup>9</sup>/l. Pacienti s chronickou myelo-monocytovou leukémiou (CMML) boli rozdelení do proliferatívnej a neproliferatívnej podskupiny. Do analýzy boli zahrnutí len pacienti v neproliferatívnej podskupine CMML (Le < 12 x 10<sup>9</sup>/l, iné črty MDS). Podľa percentuálneho zastúpenia blastov v KD boli pacienti zaradení do 4 kategórií: 1) menej ako 5 %, 2) 5 % – 10 %, 3) 11 % – 20 %, 4) 21 % – 30 %. Na základe cytogenetických abnormalít KD boli vytvorené tri rizikové podskupiny: pacienti s priaznivým karyotypom

(70 %); pacienti s nepriaznivým karyotypom (16 %) a pacienti s intermediárnym karyotypom (14 %). Pacienti s chromozómovými anomáliami t (8, 21), t(15, 17) alebo inv(16) boli automaticky zaradení do skupiny AML bez ohľadu na percento blastov v KD (6). IPSS systém je najčastejšie používaný skórovací systém, ktorý rozdeľuje pacientov do skupiny s nižším rizikom (nízke a intermediárne-1) a do skupiny s vyšším rizikom (intermediárne-2 a vysoké). Jednou z hlavných výhod tohto systému je, že bol vytvorený pomocou skupiny neliečených pacientov, čo umožnilo sledovať prirodzený priebeh ochorenia bez liečby. Aj napriek tomu však má IPSS systém viacero limitácií. Bol vytvorený pre pacientov s de novo MDS, čo znemožňuje jeho použitie u pacientov s pokročilou formou MDS, vylučuje aj pacientov s proliferatívnou formou CMML a pacientov s MDS spojeného s liečbou. A čo je najdôležitejšie, u pacientov s nižším rizikom ochorenia nie je skórovanie úplne presné. Typickým príkladom je vplyv trombocytopenie s diploidnou cytogenetikou, bez iných cytopénií a s nízkym percentom blastov v KD. Títo pacienti budú mať rovnaké skóre ako pacienti bez trombocytopenie alebo s minimálnou trombocytopeniou. Trombocytopenia pritom predstavuje nezávislý prognostický parameter v systémoch opísaných nižšie (9). Tieto obmedzenia viedli k vytvoreniu nových prognostických klasifikácií.

### WHO – prognostický skórovací systém (WPSS)

Viacere údaje naznačujú, že pri predikcii prognózy MDS sa uplatňujú aj ďalšie klinické faktory, ktoré nie sú zahrnuté v IPSS. Prognostický skórovací systém založený na WHO klasifikácii (WPSS) predstavuje dynamický skórovací systém, ktorý je možné použiť v rôznom období ochorenia (10). Na rozdiel od IPSS, ktorý používa FAB klasifikáciu MDS, WPSS klasifikuje MDS podľa WHO klasifikácie, zaraďuje závislosť od transfúzie erytrocytov medzi nezávislé prognostické parametre (11). Tento skórovací systém poukázal na to, že závislosť od transfúzií je nielen negatívnym prognostickým faktorom u pacientov s nižším rizikom MDS, ale predstavuje aj vyššie riziko transformácie do AML. Hĺbka anémie má okrem toho negatívny prognostický vplyv na pacientov patriacich do intermediárnych skupín IPSS (12). V porovnaní s IPSS, WPSS klasifikuje pacientov do 5 rizikových skupín, ktoré sa od seba odlišujú v prežívaní, ako aj v riziku evolúcie do AML. Zhodnotenie potreby transfúzie erytrocytov môže byť veľmi subjektívne, upravený WPSS (WPSS-R) preto definuje prítomnosť ťažkej anémie (s potrebou podania transfúzie) hodnotou Hb pod 90 g/l u mužov a pod 80 g/l u žien (13) (tabuľka 3).

**Tabuľka 2.** Medzinárodný prognostický skórovací systém, IPSS (6)

Prežívanie a evolúcia do AML					
Prognostický parameter	Hodnota skóre				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
% blastov v KD	< 5	5 – 10	–	11– 20	21 – 30
Karyotyp	priaznivý	intermediárny	nepriaznivý		
Cytopénia	0/1	2/3			
IPSS riziková kategória (% IPSS populácie)	Celkové skóre	Medián prežívania (roky) bez liečby		25 % progresia AML (roky) bez liečby	
Nízka (33)	0	5,7		9,4	
Intermediárna-1 (38)	0,5 – 1	3,5		3,3	
Intermediárna-2 (22)	1,5 – 2	1,1		1,1	
Vysoká (7)	≥ 2,5	0,4		0,2	

*Vysvetlivky: priaznivý karyotyp: izolovaná del (5q), del (20q) a izolovaná – Y; nepriaznivý karyotyp: komplexné abnormality (> ako 3 chromozómové abnormality, anomália 7 chromozómu); intermediárny karyotyp: ostatné zmeny*

**Tabuľka 3.** WHO – prognostický skórovací systém (WPSS) (14)

Prognostické parametre	Hodnota skóre			
	0	1	2	3
WHO kategória	RCUD, RARS, MDS s izolovanou deléciou (5q)	RCMD	RAEB -I	RAEB-2
Karyotyp	priaznivý	intermediárny	nepriaznivý	–
Ťažká anémia (Hb < 90 g/l u mužov a < 80 g/l u žien)	nepřítomná	prítomná	–	–
WPSS riziko	Celkové skóre			
Veľmi nízke	0			
Nízke	1			
Intermediárne	2			
Vysoké	3 – 4			
Veľmi vysoké	5 – 6			

Medián prežitia pacientov podľa WPSS je v rozpätí od 103 mesiacov pre veľmi nízku rizikovú skupinu, do 12 mesiacov pre veľmi vysokú rizikovú skupinu (6).

### Revidovaný medzinárodný prognostický skórovací systém, IPSS-R

Počas posledných niekoľkých rokov bolo objavených viacero nových chromozómových a molekulových zmien, ktoré majú potenciálny prognostický význam a mohli by zlepšiť hodnotenie prognózy pacientov s MDS. Greenberg et al. (13) vo svojej práci uvádzajú výsledky rozsiahlej štúdie, ktorá zahŕňala 7 012 pacientov s neliečeným MDS. Podobne ako v prípade IPSS, aj v prípade IPSS-R boli cytogenetické podskupiny, percentuálne zastúpenie blastov v KD a cytopénie základné parametre hodnotenia. Na rozdiel od predchádzajúceho systému však bolo vytvorených 5 cytogenetických skupín (v prípade IPSS sú 3 skupiny), ktoré zahŕňali aj menej časté cytogenetické zmeny: pacienti s veľmi dobrým karyotypom (4 %);

s dobrým (72 %); s intermediárnym (13 %); so zlým (4 %) a pacienti s veľmi zlým karyotypom (7 %). Podľa percentuálneho počtu blastov v KD sa pacienti rozdelili do skupín: 0 % – 2 %, > 2 % – < 5 %, 5 % – 10 %, > 10 % (celkové výsledky pacientov s > 10 % percentami blastov v KD boli rovnaké ako u pacientov s 21 – 30 % zastúpením blastov v KD). Pri cytopéniách sa na rozdiel od ich počtu hodnotila hĺbka cytopénie a upravila sa aj kritická hodnota ANC na  $0,8 \times 10^9/l$  (na rozdiel od  $1,8 \times 10^9/l$  pri IPSS). Súčtom hodnôt skóre jednotlivých skupín sa definovalo 5 rizikových kategórií, ktoré predikovali prežívanie pacientov ako aj riziko evolúcie do AML (tabuľky 4 a 5).

IPSS-R klasifikácia spresnila predovšetkým zaradenie pacientov patriacich do intermediárnych IPSS skupín. Časť pacientov, ktorí boli kategorizovaní v intermediárnej-1 IPSS skupine, je teraz v nízkej IPSS-R skupine a časť pacientov s intermediárnou-2 IPSS skupinou patrí do vysokorizikovej IPSS-R skupiny. Okrem toho 27 % pacientov v nízkorizikových IPSS skupinách (predovšetkým intermediárna skupina) bolo presunutých do IPSS-R rizikovejších skupín a naopak, 18 % vyššie rizikových pacientov

**Tabuľka 4.** IPSS-R skórovací systém

Prognostický parameter	Hodnota skóre						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp	Veľmi dobrý		Dobrá		Intermediárny	Zlý	Veľmi zlý
% blastov v KD	≤ 2		> 2 – < 5 %		5 – 10 %	> 10 %	
Hemoglobín	≥ 100		8 – < 10		< 8		
Trombocyty	≥ 100	50 – < 100		< 50			
ANC	≥ 0,8		< 0,8				
IPSS-R riziko	Celkové skóre						
Veľmi nízke	≤ 1,5						
Nízke	> 1,5 – 3						
Intermediárne	> 3 – 4,5						
Vysoké	> 4,5 – 6						
Veľmi vysoké	> 6						
Vysvetlivky: veľmi dobrý karyotyp: del (11q), -Y; dobrý karyotyp: normálny karyotyp, del (5q), del (12p), del (20q), dvojitá del (5q); intermediárny karyotyp: del (7q), +8, +11, i(17q), akékoľvek iné samotné alebo dvojité nezávislé klonny; zlý karyotyp: -7, i(3)/t(3q)/del (3q), dvojitá -7/del (7q), komplexné 3 abnormality; veľmi zlý karyotyp: viac ako 3 komplexné abnormality							

**Tabuľka 5.** IPSS-R – prežívanie a progresia do AML podľa rizika

	Počet pacientov	Veľmi nízke	Nízke	Intermediárne	Vysoké	Veľmi vysoké
Pacienti (%)	7 012	19 %	38 %	20 %	13 %	10 %
Prežívanie (medián, v rokoch)		8,8	5,3	3,0	1,6	0,8
25 % progresia AML (medián, v rokoch)		nedosiahnuté	10,8	3,2	1,4	0,7

(hlavne intermediárna-2 skupina) sa zaradilo do nižšie rizikových skupín (predovšetkým do IPSS-R intermediárnej skupiny) (13).

Zaradenie pacientov do jednotlivých skupín má veľký význam pri určovaní terapeutického postupu. Ako už bolo spomenuté, IPSS systém umožňuje kategorizovať pacientov len v čase diagnózy a v prípade, že neboli liečení liekmi, ktoré modifikujú priebeh ochorenia, ako lenalidomid, hypometylačné látky, chemoterapia alebo transplantácia kmeňovými bunkami. Napriek určitým limitáciám sa javí, že IPSS-R by mohol stratifikovať takto liečených pacientov a mohol by fungovať aj v inom čase, ako je obdobie stanovenia diagnózy (15). Mishra et al. (16) uvádzajú, že v skupine pacientov liečených hypometylačnou liečbou (n = 618) profitovali len pacienti s veľmi vysokým IPSS-R rizikom (medián 16 mesiacov vs. 7 mesiacov bez liečby). Rovnako v prípade pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek (alo TKB), sa významné predĺženie celkového prežívania pozorovalo len u pacientov s vysokým (medián 42 vs. 21 mesiacov bez alo TKB) a veľmi vysokým rizikom (medián 31 vs. 12 mesiacov bez alo TKB).

V rámci ďalšieho zlepšovania skórovacích systémov boli pri vytváraní IPSS-R hodnotené viaceré parametre. Vek, performans status, fibróza

KD, hladina feritínu a laktátdehydrogenázy (LDH) v sére a beta2mikroglobulín ponúkajú prídavné prognostické informácie o prežívaní pacientov, avšak nie o evolúcii do AML (15). Vek pacientov sa ako prognostický faktor uplatňuje predovšetkým u MDS pacientov s nízkym rizikom, ktorí prežívajú dlhšie a približne polovica z nich umiera na inú príčinu ako MDS (17). Na posúdenie vplyvu spomínaných parametrov sú potrebné ďalšie sledovania.

## Záver

Zo skórovacích systémov sa vzhľadom na ich jednoduchosť používa v klinickej praxi hlavne IPSS a WPSS. Okrem spomenutých systémov boli vytvorené ešte ďalšie systémy, ako napríklad skórovací systém podľa MDACC (MD Anderson Cancer Center), ktorý klasifikuje pacientov s nízkorizikovým MDS so zlou prognózou (18).

Zaradenie pacientov s MDS do rizikových skupín je nevyhnutnou súčasťou ich liečebného procesu. S rozvíjajúcou sa vedou a získavaním nových poznatkov sa rozširujú možnosti presnejšieho určenia rizika ochorenia, ako aj hodnotenia liečby MDS (napríklad technika microarray s vyšetrovaním single nukleotid polymorfizmu, špecifické aberácie detegované prietokovou cytometriou). Ich použitie je nádejou na vytvorenie nových, citlivejších klasifikačných systémov MDS.

## Literatúra

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2008.
2. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol*. 1985;59(3):425–433.
3. Sanz GF, Sanz MA, Vallespí T, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989;74(1):395–408.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292–2302.
5. Tóthová E. Myelodysplastický syndróm-klasifikácia a patofyziológia. *Onkológia (Bratisl.)*. 2014;(9),1:39–43.
6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079–2088.
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5):937–51.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994;87(4):746–54.
9. Guillermo Garcia-Manero. Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *ASH Education Book*. 2010;(1):330–337.
10. Malcovati L, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Clin Oncol*. 2007;25:3503–10.
11. Malcovati L, 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(30):7594–603.
12. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2008;112(3):895–902.
13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454–65.
14. 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(10):1433–40.
15. Bejar R. Prognostic models in myelodysplastic syndromes. *ASH Education Book*. 2013;(1):504–510.
16. Mishra A, Najia H AI Ali, Corrales-Yepez M, et al. Validation of the Revised International Prognostic Scoring System (R-IPSS) for Patients with Myelodysplastic Syndromes: Therapeutic Implications [online]. *Blood*. 2012. Available from: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/120/21/2816>.
17. Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;121(21):4280–6.
18. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008;22(3):538–43.

## MUDr. Stanislava Kubalová

Klinika hematológie a transfúziológie  
LF UK a SZU UNB  
Antolská 11, 85107 Bratislava  
stankakubalova@gmail.com