

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

Ústav veřejného zdravotnictví

EPIDEMIOLOGIE
MYELOYDYSPLASTICKÉHO
SYNDROMU

EPIDEMIOLOGY OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME



Diplomová práce

Autor: **Bc. Lucie Karasová, DiS.**

Vedoucí práce: **Mgr. Simona Zatloukalová, PhD.**

Olomouc

2023

Prohlašuji, že diplomová práce byla vypracována samostatně, s využitím pouze citovaných zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o autorském právu, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Olomouci dne 31. března 2023

.....

Bc. Lucie Karasová, DiS.

Poděkování

Ráda bych poděkovala své vedoucí diplomové práce Mgr. Simoně Zatloukalové, Ph.D. za oporu, trpělivost a cenné rady při psaní této práce. Poděkování patří také mým nejbližším přátelům a rodině, kteří mě podporovali jak po stránce psychické, tak i morální.

OBSAH

ÚVOD.....	6
1 CÍLE PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE	8
1.1 Popis výzkumného problému	8
1.2 Nástroj PICO:	8
1.3 Rešeršní strategie	9
1.4 Literární rešerše	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	10
2 HEMATOPOÉZA.....	11
3 ONKOLOGICKÁ HEMATOLOGIE.....	13
3.1 Akutní leukemie	14
3.1.1 Akutní myeloidní leukemie	15
3.1.2 Akutní lymfoblastová leukemie	16
3.2 Myeloproliferativní onemocnění	17
3.2.1 Chronická myeloidní leukemie	17
3.3 Nádorová lymfoproliferativní onemocnění	18
3.4 Nádory z histiocytárních a dendrických buněk	20
4 MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM.....	21
4.1 Historie myelodysplastického syndromu	21
4.2 Patogeneze MDS	22
4.3 Klinické příznaky	23
4.4 Diagnóza.....	23
4.5 Diferenciální diagnóza.....	26
4.6 Klasifikace a prognostické skórovací systémy MDS	27
4.6.1 FAB klasifikace	27
4.6.2 WHO klasifikace	28
4.6.3 Mezinárodní prognostický skórovací systém	30
4.6.4 Mezinárodní klasifikace nemocí	31
4.7 Léčba	32
VÝZKUMNÁ ČÁST.....	34
5 EPIDEMIOLOGIE	35
5.1 Výskyt myelodysplastického syndromu.....	35
5.1.1 Výskyt novotvarů nejistého a neznámého chování v České republice	36
5.1.2 Dostupná epidemiologická data k myelodysplastickému syndromu	54
5.1.3 Epidemiologická situace myelodysplastického syndromu v Evropě	59

5.1.4 Srovnání incidence myelodysplastického syndromu v České republice a skandinávských zemích	66
6 ETIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY MDS	67
6.1 Vnitřní faktory	67
6.2 Vnější faktory	69
DISKUSE	74
ZÁVĚR	77
ANOTACE	79
SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ.....	80
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	91
SEZNAM GRAFŮ	94
SEZNAM TABULEK.....	96
SEZNAM OBRÁZKŮ	98
SEZNAM PŘÍLOH.....	99
PŘÍLOHY	100

ÚVOD

Nádorová onemocnění obecně patří k těm nejvíce obávaným nemocem. Jen ztěžka by se dalo nalézt onemocnění, které budí větší obavy, zoufalství a pocit bezmoci. Onemocnění se nevyskytne náhle. Rozvoj onemocnění může trvat dlouhou dobu, dokonce i několik let, než se projeví. Přestože zdravotnictví i vědecké výzkumy jsou poměrně na vysoké úrovni, stále v drtivé většině případů je příčina vzniku nemoci neznámá a incidence nádorových onemocnění tak rapidně roste. Novotvary jsou jedním z aktuálních ekonomických, zdravotních a sociálních problémů (zejména v souvislosti se stárnutím populace). Spolu s kardiovaskulárními nemocemi jsou nejvýznamnějšími příčinami morbidit i mortality po celém světě a patří také mezi nejčastější příčiny pracovní neschopnosti či invalidity (Alzehr et al. 2022, Gouzerh et al. 2022).

Nádorová onemocnění nepostihují pouze solidní orgány. Onkologické onemocnění může postihnout i kostní dřev, respektive krev, čímž je ohrožena její životodárnost a vzácnost. Ačkoliv se incidence hematologických onemocnění za posledních třicet let ztrojnásobila, patří hematologické novotvary mezi vzácněji objevující se onemocnění a stále převažuje výskyt solidních nádorů. Tito pacienti se vzácnou diagnózou čelí problémům jako jsou pozdní nebo nesprávná diagnóza, nedostatečný přístup k vhodným terapiím, klinickým odborným znalostem a nedostatku klinických hodnocení. Do skupiny hematologických onemocnění řadíme leukémie, myeloproliferativní onemocnění, lymfoproliferativní onemocnění, nádory z histiocytárních a dendrických buněk a myelodysplastický syndrom (MDS). Tato onemocnění jsou charakterizována často agresivním průběhem, ve srovnání se solidními tumory. V jejich symptomatologii se projevuje únava, dušnost, slabost, krvácení, vyšší výskyt infekcí, nebolestivé zvětšení mízních uzlin, selhání krvevorbou či selhávání ledvin (www.hematology.cz).

Myelodysplastický syndrom se vyznačuje inefektivní krvevorbou, kdy převážná většina krevních buněk zaniká přímo v kostní dřev, a tudíž je následně v krvi jejich množství zredukované. Incidence MDS v populaci je nízká (4,5 nových případů na 100 000 obyvatel ročně). I přes nízkou incidenci, je problematika MDS velmi závažná a komplikovaná. Především při diagnostice a diferenciální diagnostice, jelikož pro MDS neexistuje typický klinický obraz či typický laboratorní nález. V počátečním stádiu MDS je nejvíce komplikované stanovit správnou diagnózu. Změny v klinickém i laboratorním obraze nejsou pro onemocnění zcela specifické, proto je za potřebí provést další doplňující

vyšetření. Etiologie MDS rovněž není doposud známa, i když existují známé faktory, které mohou u některých jedinců zvyšovat riziko vzniku MDS. Průběh MDS je nevyzpytatelný a může se u jednotlivých pacientů značně lišit nejen v klinickém obraze, ale také v prognóze onemocnění a velmi vážném riziku progresu do akutní leukémie (Vondráková 2010).

V teoretické části, jako úvod do problematiky, je definována hematopoéza, její fáze a dělení krevních buněk. Dále jsou v rámci komplexního pojetí stručně rozepsána vybraná onemocnění, která spadají do onkologické hematologie, jejich výskyt a charakteristika. Teoretická část se detailně dále zabývá patogenezi, klinickými příznaky, diagnostikou a diferenciální diagnostikou MDS. Okrajově je zde zmíněna historie onemocnění a jeho léčba. Nedílnou součástí této práce je také klasifikace MDS a prognostické skórovací systémy.

V praktické části je popsána epidemiologická situace novotvarů nejistého a neznámého chování (kam spadá i MDS) v České republice (ČR). Za pomoci epidemiologických ukazatelů, jako jsou incidence, prevalence a mortalita, jsou popsány jejich trendy. Z důvodu nepřístupnosti dat, je popsána pouze incidence MDS v rámci ČR. Vzhledem k dostupnosti a míře porovnatelnosti dat byla pro demonstraci epidemiologické situace porovnána data s některými dalšími evropskými zeměmi. Dále je součástí praktické části práce review literatury a aktuálních dostupných poznatků o příčinách a rizikových faktorech MDS, jako je například věk, genetické predispozice, vliv životního prostředí, fyzikální a chemické faktory aj.

Již pátým rokem pracuji jako farmaceutická asistentka v nemocniční lékárně. Jsem součástí týmu lékárny, který se podílí na odborném výzkumu v oblasti klinických studií. Rovněž se podílím na přípravě chemoterapií pro hematologickou a onkologickou kliniku. Z tohoto důvodu je mi téma velmi blízké. Problematika hematologie a onkologie je velmi specifická, odborná a vyžaduje mimořádný přístup. Z pozice farmaceutické asistentky bude pro mne rozšíření znalostí a obzorů o problematice MDS velkým přínosem do praxe.

1 CÍLE PRÁCE A REŠERŠNÍ STRATEGIE

Předložená diplomová práce se zabývá problematikou MDS. Cílem této práce je:

- 1) popsat epidemiologickou situaci v ČR a porovnat ji s dostupnými daty vybraných evropských států,
- 2) na podkladě review rizikových faktorů získaných z odborných publikací vytyčit oblasti vhodné pro prevenci.

1.1 Popis výzkumného problému

Nádorová onemocnění tvoří velkou heterogenní skupinu. Spolu s kardiovaskulárními nemocemi jsou nejvýznamnějšími příčinami mortality po celém světě a spadají také mezi nejčastější příčiny pracovní neschopnosti či invalidity. Myelodysplastický syndrom je onemocnění krvetvorby, jehož příčinou je mutace kmenové krvetvorné buňky. Jedná se o tzv. klonální onemocnění kostní dřeně. Etiologie MDS není zcela známa, tudíž nelze jednoznačně stanovit prevenci. Problematika MDS je rovněž velmi závažná a komplikovaná, a to především při diagnostice a diferenciální diagnostice. Myelodysplastický syndrom má několik subtypů, které se stanovují na základě podrobných laboratorních vyšetření. Výskyt tohoto onemocnění je spíše u starší populace, medián je okolo 70 let (Vondráková 2010).

1.2 Nástroj PICO:

- P (population, patient) – veškerá populace starší 18 let, u které byl diagnostikován myelodysplastický syndrom,
- I (intervention) – epidemiologická data, která jsou k dispozici z odborné literatury, například rizikové faktory, prognostické faktory, rizikové chování,
- C (comparision) – odborné publikace a studie, ze kterých bylo vytvořeno review rizikových faktorů,
- O (outcome) – na základě podložených dat, ze kterých byly stanoveny rizikové faktory, vytyčit oblasti pro prevenci,
- t (time) – aktuální odborné publikace, doplněné o zpětnou databázi 18 let.

1.3 Rešeršní strategie

Veškeré zdroje k problematice MDS byly hledány v monografiích a také prostřednictvím elektronických databází. Při vyhledávání zdrojů byla stanovena výběrová kritéria pomocí klíčových slov. Klíčová slova byla definována na základě deskripce výzkumného problému a stanovení nástroje PICOt. Klíčová slova byla zadána do webového prohlížeče v českém a anglickém jazyce v různých kombinacích a posléze bylo stanoveno časové období (2009-2022). Zadání bylo konkretizováno za pomoci booleovských operátorů AND a OR. Byly použity databáze PubMed, Google Scholar, Medvik a EBSCO. Ve všech případech bylo použito časové období třinácti let (2009–2022).

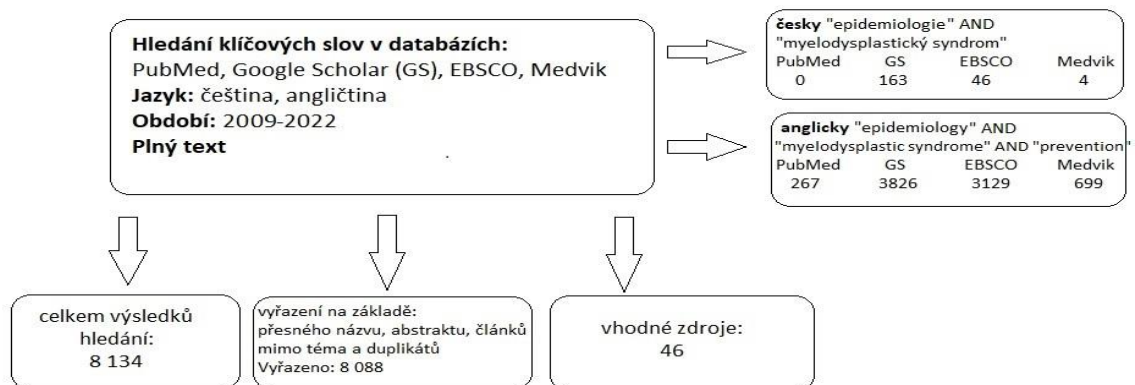
Stanovena byla také vylučovací kritéria. Především byly vyloučeny duplicitní články, také ty články, které neodpovídaly tematice nebo nesplňovaly zadaná kritéria. Vyřazeny byly rovněž články, které nebyly dostupné v plném textu (viz literární rešerše).

Klíčová slova: *epidemiologie, myelodysplastický syndrom, incidence, rizikové faktory, prevence.*

Key words: *epidemiology, myelodysplastic syndrome, incidence, risk factors, prevention.*

1.4 Literární rešerše

Obrázek 1. Schéma literární rešerše.



Zdroj: vlastní zpracování

TEORETICKÁ ČÁST

2 HEMATOPOÉZA

Více než sto let byla hematopoéza neboli krvetvorba intenzivně zkoumána za pomoci různých modelových systémů, které pomáhaly vědcům a lékařům lépe pochopit příčiny poruch krve a nádorových onemocnění. Například vědomosti, které byly získány studiem zebřiček, kuřat, myší a lidí se začaly využívat ke zjištění podstaty komplikovaných procesů během vývoje krvetvorby (Jagannathan-Bogdan a Zon 2013).

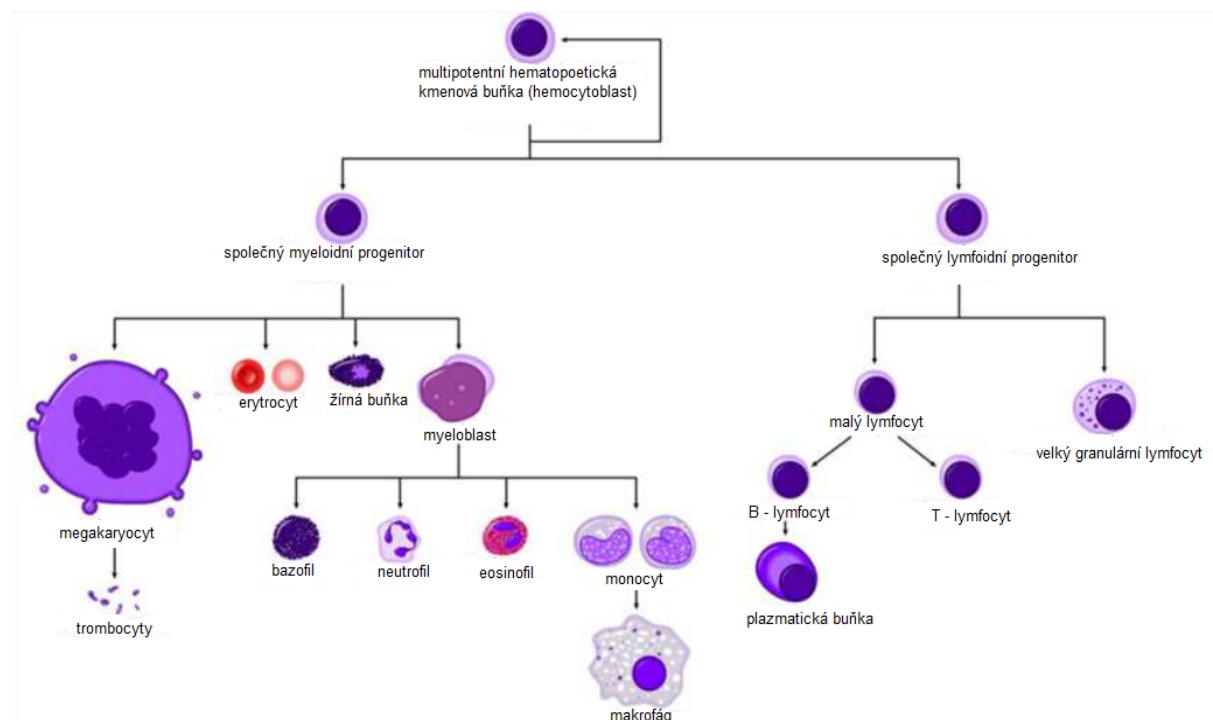
Hematopoéza je děj, při kterém dochází k diferenciaci hematopoetické kmenové buňky do mnoha buněčných typů, což dává vznik krevním buňkám erytrocytům (červeným krvinkám), leukocytům (bílým krvinkám) a trombocytům (krevním destičkám). Mezi dva základní znaky hematopoetické kmenové buňky patří schopnost sebeobnovení a pluripotence. Buňky podléhají tzv. asymetrickému dělení. Jedna z dceřiných buněk je zcela totožná s mateřskou kmenovou buňkou a u druhé dochází nadále k diferenciaci. Během obnovy krevních elementů je tak zabezpečeno, že nedochází k vyčerpání kmenových buněk. Pluripotence znamená, že hematopoetická kmenová buňka utváří veškeré buněčné populace krve v organismu celoživotně (Lapčíková 2011, Penka a Slavičková 2011).

Krvetvorba je unikátní vývojový proces, který u lidí probíhá po celý život. Prenatálně rozlišujeme tři hlavní období. Prvním je mezoblastové období, které probíhá ve žloutkovém vaku, začíná přibližně 14.–20. den embryonálního vývoje a trvá zhruba do 10. týdne nitroděložního života. V tomto období se začínají tvořit ostrůvky jednoduchých krvetvorných buněk. Primitivní erytroblasty jsou první detekovatelné hematopoetické buňky. Poté je krvetvorba přesunuta z velké části do jater a z menší části do sleziny. Toto období je nazýváno jako hepatolienální. Od 20. týdne intrauterinního vývoje začíná medulární období. V tomto období hematopoéza v játrech i slezině klesá a začíná nejen osifikace dlouhých kostí, ale také tvorba kostní dřeně. (Penka a Slavičková 2011, Lapčíková 2011, Křížková 2021).

Po narození medulární fáze stále přetrvává. U dospělých jedinců se krevní buňky vyvíjí a dozrávají v kostní dřeni, brzlíku a v lymfatickém systému. Hematopoetické buňky se diferencují v kostní dřeni. Pouze buňky lymfopoetické se dostávají do lymfatických orgánů, kde dochází k jejich dalšímu rozvoji. Základem všech typů krevních buněk jsou pluripotentní hematopoetické kmenové buňky – linie hemocystoblastů. Z hemocystoblastů

se následně vyvíjí dvě linie: myeloidní a lymfoidní linie. Myeloidní multipotenciální kmenové buňky setrvávají v kostní dřeni a tvoří kolonie nazývané CFU (z angl. colony forming unit). Konkrétně CFU-E jsou progenitorové buňky pro erythropoézu, CFU-GM jsou progenitorové buňky pro granulocytární a monocytární linie; CFU-Meg jsou progenitorové buňky pro vývoj krevních destiček – megakaryocytů. Zralé B-lymfocyty, T-lymfocyty a NK buňky (z angl. natural killer) vznikají během děje zvaného lymfopoéza, a to díky lymfoidním multipotentním progenitorům. Myelopoézou vznikají zralé erytrocyty, granulocyty (basofily, neutrofilů a eozinofilů), monocyty a trombocyty (viz obrázek 2) (Křížková 2021, Pospíšilová et al. 2013).

Obrázek 2. Schéma hematopoézy (upraveno dle Shaikh a Bhartiya 2012).



Aby byly zachovány životně důležité funkce (transport kyslíku, metabolitů, živin, odpadních látek, iontů, hormonů aj.), je klíčová správná krevetvorba a správná funkce krevních elementů. Nejruznější chorobné stavy (např. dřevňové útlumy, myelofibrózy, myelodysplazie, akutní hemoblastózy aj.) mohou vznikat, pokud dojde k poškození, až na úrovni kmenových buněk (Penka a Slavičková 2011).

3 ONKOLOGICKÁ HEMATOLOGIE

Názvy krevních onemocnění prošly v předchozích desetiletích období významnými a opakovanými změnami. Od roku 2000 vešla v platnost terminologie dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO), jež je pravidelně aktualizována dle nových poznatků, obzvláště v oblasti molekulární biologie. Hematologická zhoubná onemocnění jsou klonální onemocnění, která vznikají z krvetvorných buněk. Tyto buňky mohou být zcela nezralé, přičemž se tvoří odchylka v totipotentních nebo pluripotentních kmenových buňkách nebo v buňkách, které prošly již určitým stupněm vývoje. V dceřiných buňkách se takto vzniklá odchylka opakuje, a tudíž dochází ke vzniku nádorových elementů. Tyto nádorové elementy mají vlastnost, že potlačují normální krvetvorbu. V současné době je v některých případech odhalena příčina nádorového bujení či diseminace u hematologických malignit na molekulárně genetické úrovni. Mezi nejčastější příčiny klonálního vývoje u hemopoetických malignit patří alterovaný proces, autonomní buněčná proliferace, blok diferenciaci, porucha apoptózy, ztráta kontroly buněčného cyklu, diseminace maligních buněk a zvýšená sebeobnova (Penka a Slavičková 2011, Vorlíček et al. 2012).

Hematoonkologická onemocnění se dělí na myeloproliferativní a lymfoproliferativní onemocnění. Myeloidní onemocnění vznikají z pluripotentní kmenové buňky. V této buňce je již vývoj nasměrován k myeloidním buňkám, kde by za běžných okolností vznikaly erythrocyty, trombocyty, monocyty a neutrofilní, eozinofilní či bazofilní granulocyty. Změna může vzniknout i v totipotentní kmenové buňce, tedy v buňce, která je způsobilá k vývoji i směrem k lymfocytům. Při vzniku onemocnění je zachován rozvoj směrem k myeloidním buňkám. Lymfoidní tumory vznikají z konkrétního progenitoru pro lymfatickou řadu nebo z již vyvrážděných lymfatických buněk (Penka a Slavičková 2011).

Nádorová onemocnění hemopoetických tkání mohou být také dělena na akutní a chronická. Tomuto dělení odpovídá možný průběh onemocnění. Akutní onemocnění se vyznačují velice rychlým a agresivním průběhem. Pokud by postižený jedinec nepodstoupil léčbu, může akutní forma nemoci způsobit smrt v rádech dnů až týdnů od objevení prvních příznaků onemocnění. Chronické choroby jsou charakteristické pomalejším průběhem. Bez léčby mohou určité typy chronických onemocnění způsobit smrt nemocnému jedinci za měsíce až roky (Penka a Slavičková 2011, Vorlíček et al. 2012).

Mezi nádorová onemocnění krve tvorby řadíme akutní leukemie, myeloproliferativní onemocnění, nádorová lymfoproliferativní onemocnění, tumory z histiocytárních a dendrických buněk (Češka et al. 2020, Vorlíček et al. 2012).

3.1 Akutní leukemie

Akutní leukemie jsou heterogenní skupinou maligních hematologických nemocí krve tvorby typických pro svůj rychlý a agresivní průběh. Princip onemocnění spočívá v nekontrolovatelné klonální proliferaci leukemických blastů v kostní dřeni, jejich neschopností zrát, útlakem veškerých běžně vyskytujících se krvinek v kostní dřeni. Množství leukocytů v periferní krvi bývá obvykle zvýšeno (hodnoty v řádu násobků normy), avšak může být i v normě či snižené. Diferenciální rozpočet leukocytů tvoří leukemické blasty a reziduální zralé granulocyty. Středně zralé elementy se zde nevyskytují. Typickým nálezem v periferní krvi bývá tzv. hiatus leucaemicus (absence mezistupňů vývoje granulocytů), jenž je charakteristický pro diagnózu akutní myeloidní leukemie (Češka et al. 2020).

Klinické projevy akutní leukemie bývají nespecifické a jsou způsobené rozsáhlým nedostatkem veškerých druhů krvinek v normě:

- nedostatečné množství krevních destiček způsobuje krvácení z dásní, z nosu, petechie až krvácení do mozku, což může mít za následek smrt,
- nedostatečné množství červených krvinek způsobuje chudokrevnost a vyvolává všechny symptomy s ní spojené – vyčerpanost, nevykonnost, slabost až malátnost, vertigo a u starších jedinců bolest na hrudi, což může vést až k nedostatečnému prokrvení srdečního svalu,
- nedostatečné množství funkčních bílých krvinek (především granulocytů) způsobuje velmi časté infekce. Jedná se např. o tonsilitidy, mesotitidy, pneumonie, infekce urogenitálního traktu a tlustého střeva. Oproti průběhu u zdravých jedinců se liší mnohem závažnějším průběhem. Ostražitost by měly vyvolat zejména rekurentní infekce, které se znovu vracejí po vysazení antibiotik (Češka et al. 2020, Penka a Slavíčková 2011, Vorlíček et al. 2012).

Iniciálním a také zásadním krokem ke stanovení diagnózy akutní leukemie je vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Na tomto podkladě je následně

indikováno vyšetření aspirátu kostní dřeně. Kostní dřeň je odebírána z hrudní kosti – sternální punkce. Pokud nelze kostní dřeň odebrat z hrudní kosti, odebírá se z kosti kyčelní. Při laboratorním vyšetření se provádí cytologické vyšetření, cytochemické vyšetření, průtoková cytometrie, cytogenetické vyšetření a metody molekulární genetiky (Češka et al. 2020).

Akutní leukemie lze rozdělit dle příslušnosti leukemických blastů k určité vývojové linii krvetvorby na akutní myeloidní leukémii (AML) a akutní lymfoblastovou leukémii (ALL) (Češka et al. 2020).

3.1.1 Akutní myeloidní leukemie

Akutní myeloidní leukemie (AML) tvoří heterogenní skupinu maligních onemocnění hematopoézy. Řadí se mezi nejčastěji vyskytující se akutní leukemie v dospělé populaci. Nejvyšší incidence AML je v západních zemích a s rostoucím věkem roste i počet tohoto onemocnění. Ve věkové skupině okolo padesáti let je incidence přibližně 3,5/100 000 obyvatel, u jedinců, kteří mají okolo 70 let, incidence dosahuje až 15/100 000 obyvatel a u pacientů, kteří mají okolo 80 let, je incidence dokonce 22/100 000 obyvatel. Medián věku je při stanovení nemoci 65 let. V praxi rozlišujeme AML vznikající de novo a sekundární AML. Sekundární AML vzniká v důsledku chronického onemocnění kostní dřeně, nejčastěji myelodysplastického syndromu (MDS). Dle Češky a kol. „*exponenciální růst incidence po 50. roce života jde na vrub vyššího výskytu AML s myelodysplastickými změnami, zatímco incidence de novo AML zůstává ve všech věkových kategoriích přibližně stejná*“ (Češka et al. 2020, s. 775). Tento fakt reflektuje i horší prognózu AML u starších pacientů (Češka et al. 2020, Faber 2015).

Na rozvoji AML se podílí několik faktorů, např. věk, přítomnost předchozího hematologického onemocnění (obzvláště MDS a myeloproliferativní onemocnění), genetické abnormality (např. Downův syndrom), infekce některými viry, fyzikální a chemické agens (benzen, pesticidy, cigaretový kouř), vystavování se ionizujícímu záření a předešlá chemoterapie (Češka et al. 2020).

Diagnostické vyšetření vychází z cytologického vyšetření aspirátu kostní dřeně. Myeloidní blasty jsou charakteristické kulatým či oválným jádrem s velmi tenkým chromatinem s výrazným jedním nebo více jádérky. Bazofilní cytoplazma obsahuje azurofilní granulu

a tzv. Auerovy tyče, jež jsou pro AML charakteristické. Diagnóza je stanovena na základě nálezu ≥ 20 % myeloidních blastů v aspirátu kostní dřeně nebo v periferní krvi (viz tabulka 3, str. 29-30). Mezi AML také řadíme akutní promyelocytární leukemii (APL) (Češka et al. 2020, Doubek a Mayer 2013).

Prognóza se stanovuje v závislosti na přítomnosti určitých rizikových faktorů. Remise se blíží až k 80 % postižených jedinců pod 55–60 let. Celkové přežití je přibližně 70 % v prognosticky příznivé skupině a až k 15 % u pacientů s nepříznivými cytogenetickými aberacemi. Po absolvování alogenní transplantace, v remisi přežívá po 3 letech více než polovina pacientů (Češka et al. 2020).

3.1.2 Akutní lymfoblastová leukemie

Jedná se též o heterogenní skupinu maligních onemocnění hematopoézy, vznikající maligní přeměnou hematopoetické kmenové buňky, která se diferencuje v B-lymfoblasty nebo T-lymfoblasty. V dětské populaci má nejvyšší zastoupení z hematologických onemocnění ALL. Nejvyšší incidence tohoto onemocnění je zaznamenána mezi 2. – 5. rokem věku. V dospělé populaci ALL tvoří jen 20 % akutních leukemií. Ke vzniku ALL dochází leukemickým zvratem lymfoidních prekurzorů v brzlíku nebo kostní dřeni. Více než polovina ALL vznikají z prekurzorů B-lymfocytů. Incidence v dospělé populaci je 1,6/100 000 obyvatel a v tomto případě není pozorován exponenciální nárůst nově vzniklých případů u starších jedinců jako u AML. Prognóza je velmi odlišná v dětské a dospělé populaci. V dětské populaci se dosahuje remise > 95 % a dlouhodobě přežívá až 90 % nemocných. U dospělé populace dosáhne remisi jen 85 % a dlouhodobé přežití nedosahuje ani 50 % pacientů (Češka et al. 2020, Faber 2015).

Jediný rizikový faktor, o kterém je prokázáno, že způsobuje ALL, je expozice ionizujícímu záření. Prozatím neprokázaný faktor, který může vést ke vzniku ALL, je expozice benzenu. Sekundární ALL se vyskytuje v mnohem menší míře než u AML po předchozí chemoterapeutické léčbě. Vybrané vzácné formy ALL mohou mít spojitost s infekcí viry HTLV-1 (lidský T-lymfotropní virus typ 1) a ERV (endogenní retrovirus) (Češka et al. 2020).

Ke stanovení ALL je směrodatné vyšetření pomocí průtokové cytometrie, kdy se na podkladu exprese povrchových a cytoplazmatických antigenů prokazatelně stanoví

jednotlivé podtypy ALL a rozpozná specifický leukemický fenotyp. Během mikroskopického vyšetření periferní krve a aspirátu kostní dřeně jsou zaznamenány (oproti AML) robustní morfologicky heterogenní populace blastů. Skladba chromatinu je lymfoidní, jádérka nejsou znatelná, cytoplazma je ve většině případů málo obsáhlá, agranulární (Češka et al. 2020).

Prognóza postižených jedinců se odvíjí dle věku a v závislosti na léčbě. Zlepšení výsledků léčby má perspektivní vyhlídky do budoucna díky zavedení nových imunoterapeutik do první linie léčby (Češka et al. 2020).

3.2 Myeloproliferativní onemocnění

Do skupiny myeloproliferativních onemocnění se řadí chronická myeloidní leukemie (CML), Ph negativní myeloproliferativní onemocnění, kam patří primární myelofibróza, esenciální trombocytémie a primární polycytemie (Češka et al. 2020, Indrák 2014).

3.2.1 Chronická myeloidní leukemie

Poprvé bylo toto onemocnění popsáno v roce 1960 ve Filadelfii Nowelem a Hungerfodem. Jedná se o klonální nádorové onemocnění, které vzniká neoplastickou transformací krvetvorné kmenové buňky. Typickou vlastností pro toto onemocnění je přítomnost chromozomálního markeru – Ph chromozomu (tzv. filadelfský chromozom), který se vyskytuje u více než 95 % postižených jedinců (Češka et al. 2020).

Chronická myeloidní leukemie je nejčastější myeloproliferativní onemocnění, a proto je v této kapitole více rozebrána. Zastupuje zhruba 15 % všech leukemií, 20-25 % leukemií v dospělé populaci a 3-5 % v dětské populaci. Celková incidence je 1-1,5 na 100 000 obyvatel. Incidence onemocnění roste s přibývajícím věkem, přičemž medián věku při stanovení diagnózy je okolo 65 let. U pacientů starších 50 let je výskyt asi 75 %. S rostoucím věkem také roste mortalita. U osob do 45 let je 1/100 000 a u osob nad 70 let 7/100 000 obyvatel. Žádná geografická, rasová ani rodová predispozice nebyla prokázána (Češka et al. 2020, Vydra et al. 2019).

Jediným prokazatelným faktorem, který vede ke vzniku CML, je expozice ionizujícímu záření s latencí mezi expozicí a vznikem onemocnění 4–11 let. Výrazně vyšší riziko vzniku

onemocnění bylo zjištěno například u osob, které přežili explozi atomové bomby nebo byli vystaveni radioaktivnímu záření. V neposlední řadě také dlouhodobá léčba vybraných onemocnění malými dávkami ionizujícího záření vedla s odstupem 6 let ke zvýšení výskytu CML (Češka et al. 2020).

Klinický obraz CML je různorodý a v každé fázi onemocnění je odlišný. Rozeznáváme celkem tři fáze onemocnění: chronickou, akcelerovanou a blastický zvrát. Jednotlivé fáze nemoci v sebe ve většině případů plynule přechází. Nejčastěji je onemocnění diagnostikováno v chronické fázi. Tato fáze se vyznačuje mírnými neurčitými příznaky, v krevním obraze se vyskytuje leukocytóza, tudíž onemocnění může být zcela nerozpoznané. Zhruba 30 % onemocnění se povede diagnostikovat zcela náhodně, např. při preventivní prohlídce či předoperačním vyšetření. Prvními příznaky bývá únava, bolesti kloubů, svalů, horečnaté stavy a pocit tlaku pod levým žeberním obloukem. Během onemocnění se mění i nádorová kmenová buňka. Stává se více agresivní, zvyšuje tempo proliferace, začíná být rezistentní vůči léčbě a pacient tak přechází postupně do akcelerované fáze. Blastický zvrát má klinické příznaky již rozvinuté akutní leukemie (Češka et al. 2020, Vydra et al. 2019).

Diagnóza je stanovována téměř u všech pacientů objektivním vyšetřením splenomegalie. Při vyšetření krevního obrazu se u většiny pacientů vyskytuje leukocytóza a sporadicky se vyskytuje trombocytóza. K diagnostikování CML je rozhodující průkaz Ph chromozomu, který je stanoven cytogeneticky. Z dalších vyšetření je indikováno vyšetření kostní dřeně, průtoková cytometrie především během akcelerované fáze nebo v blastickém zvratu. Mezi běžná vyšetření se dále zahrnují zobrazovací metody a biochemická vyšetření. Prognóza pacientů se odhaduje dle indexů relativního rizika (RR), které se odvíjí od skórovacího systému EUTOS (European Treatment and Outcome Study). Tento skórovací systém zahrnuje procentuální vyjádření bazofilů v periferní krvi a rozlišuje dvě až tři rizikové skupiny (Češka et al. 2020).

3.3 Nádorová lymfoproliferativní onemocnění

Ke vzniku nádorů dochází v závislosti na různém stavu diferenciaci lymfocytů a také v různých lymfatických orgánech. Tento typ nádoru může vzniknout ve kterémkoliv evolučním stadiu lymfocytů. Lymfoproliferativní onemocnění se řadí mezi nejčastější hematologické malignity. Nejvyšší incidence je u non-Hodgkinových lymfomů, kde je 15

nových případů za rok na 100 000 obyvatel. Mnohočetný myelom má incidenci přibližně 3-4 nové případy za rok a Hodgkinův lymfom má incidenci přibližně 3/100 000 obyvatel za rok (Češka et al. 2020).

Lymfoproliferativní onemocnění mají původ v lymfocytech a tvoří velkou různorodou skupinu onemocnění. Patří sem zejména lymfomy a mnohočetný myelom. Dále sem řadíme ALL, CML (viz předchozí kapitoly) a další vzácné typy leukemií. Dle WHO klasifikace tato nádorová onemocnění rozdělujeme na lymfoproliferace vycházející z B-lymfocytů nebo T-lymfocytů (popřípadě z NK-buněk). V závislosti na stupni zralosti primární buňky se dělí na prekurzorové a periferní. Do prekurzorových B-lymfoproliferací se řadí:

- B-lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom (B-ALL/LL).

Do prekurzorových T-lymfoproliferací se řadí:

- T-lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom (T-ALL/LL).

Mezi periferní B-lymfoproliferace se řadí:

- chronická lymfocytární leukemie/malobuněčný lymfom (CLL/SLL),
- monoklonální B-lymfocytóza,
- lymfom z pláštěvých buněk (MCL),
- difuzní velkobuněčný lymfom z B-lymfocytů (DLBCL),
- Burkittův lymfom (BL), folikulární lymfom (FL),
- duodenální typ folikulárního lymfomu,
- folikulární neoplazie in situ,
- lymfom z marginální zóny (MZL),
- mnohočetný myelom (Češka et al. 2020).

Periferní T-lymfoproliferace zahrnuje:

- T-prolymfocytární leukemii (T-PLL),
- T-velkobuněčnou granulární leukemii (T-LGL),
- agresivní NK leukemii,
- T-leukemie/lymfom dospělých (ATLL),
- extranodální NK/T lymfom,
- mycosis fungoides,

- angioimunoblastický T-lymfom,
- periferní T-lymfom blíže nespecifikovaný (PTLNOS),
- anaplastický velkobuněčný lymfom ALK pozitivní a negativní (Češka et al. 2020, Faber 2015).

Hodgkinův lymfom (HL) se dělí na:

- nodulární lymfocytárně predominantní HL,
- klasický HL.

Non-Hodgkinovy maligní lymfomy se dělí na:

- T-lymfomy,
- B-lymfomy,
- NK-lymfomy (Češka et al. 2020).

3.4 Nádory z histiocytárních a dendrických buněk

Tato skupina hematologických onemocnění je velice vzácná. Vychází z makrofágů, dendrických buněk nebo histiocytů. Histiocytární sarkom je vzácné onemocnění, většinou se systémovou manifestací a agresivním průběhem. Histiocytóza z Langerhansových buněk má častější výskyt v dětské populaci. Incidence je přibližně 0,5 na 100 000 obyvatel a v dospělé populaci je to ještě méně. Sarkom z Langerhansových buněk je vzácné, ale též velmi agresivní onemocnění, kdy nejčastěji dochází k postižení kůže a měkkých tkání. Sarkomy z dendrických buněk se také vyskytují velmi vzácně (Češka et al. 2020).

4 MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM

Myelodysplastický syndrom je klonální onemocnění krvetvorby. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která je charakteristická monoklonální hematopoézou s normální či hypercelulární kostní dřeví. V kostní dřeví jsou přítomny krvetvorné buňky ve velkém počtu, přičemž v periferní krvi dochází ke snižování množství všech krevních elementů, k tzv. pancytopenii, která postihuje jednu či více vývojových linií. Příčinou je porucha proliferace a diferenciacie mutované kmenové buňky a také patrně autoimunitní fenomény (Adam 2004, Doubek a Mayer 2022).

4.1 Historie myelodysplastického syndromu

Stopy hematologických onemocnění sahají až do starověku. Lidé již v tomto období dokázali rozpoznat, že abnormální ztráta krve živého jedince může vést až ke smrti. Hojně ztráty krve měli lidé v této době spojené například s traumatickou nehodou, vraždou, válkou, rituálním obětováním, ale také věděli o vnitřním krvácení či krvácení během porodu. Vývoj hematologie a hematookologie má velmi bohatou a obsáhlou historii a s tímto vývojem je spjato nespočetně mnoho jmen. Více než 1500 let po období Galéna neexistoval jasný důkaz, že by onemocnění mohla mít původ z krve a samotných krvetvorných orgánů. Rozsáhlá změna přichází v polovině 19. století po iniciálních popisech leukemie v roce 1845. V tomto roce John Hughes Bennett v Edinburghu a Rudolf Vichrow v Berlíně zaevidovali persistenci zvýšeného množství cirkulujících bílých krvinek a zvětšení sleziny u pacientů, kteří neměli zjevnou infekci. V roce 1847 zaznělo poprvé slovo leukemie. K dalšímu bádání hematologických poruch (jako je MDS rozpoznatelný současnými lékaři) značně přispěl technický pokrok barvení tkání prvním z anilinových barviv. To umožnilo definovat různé podtypy granulocytů, včetně neutrofilů, eozinofilů a bazofilů. Společně se zabarvenými skvrnami na tkáních, jasně a ostře osvětlenými mikroskopy, mohli badatelé začít zkoumat počet, obrys, vzhled, tvar a morfologii krevních buněk. Navzdory těmto laboratorním technikám nebyl lékaři MDS stále rozpoznán. První případ MDS byl zřejmě identifikovaný v roce 1900 patologem a internistou Wilhelmem von Leube, který se případ snažil pochopit a klasifikovat poruchy. Leube popisoval několik rysů charakteristických pro MDS – selhání kostní dřeví, zrání megaloblastoidních buněk,

výrazná splenomegalie a výrazná hemolýza. Nemoc byla rapidně progresivní a smrt nastala během několika týdnů od nástupu příznaků. Leube stále spekoval, že stav pacienta mohl vzniknout díky infekci, ale forma anémie či akutní leukemie je pravděpodobnější. V roce 1970 vznikl termín myelodysplastické onemocnění. O nedlouho později se začala formovat „francouzsko-americko-britská (FAB) družstevní skupina“. Členové FAB si stanovili za cíl přezkoumat případy akutní leukemie a zpřesnit názvosloví klasifikace. V roce 1976 se objevila první publikace klasifikace FAB, ale až v roce 1982 byla zveřejněna definitivní klasifikace myelodysplastického syndromu (Steensma 2012).

4.2 Patogeneze MDS

U patogeneze onemocnění je stěžejní iniciální poškození pluripotentní kmenové buňky. K vytváření MDS dochází postupným vícestupňovým procesem onkogeneze, který postihuje kmenovou hemopoetickou buňku. Tento proces obsahuje prvotní změnu hemopoetické buňky s následnými alteracemi genů, jenž kontrolují buněčný cyklus – mitózu a transkripční faktory. Tyto změny mají za následek abnormální růst hemopoetické buňky. Ve 20–30 % MDS přejde do akutní leukemie. Onemocnění má fatální důsledek i v případě, že nepřejde do akutní leukemie. Poměrně vysoké procento (40-65 %) nemocných zemře na neovlivnitelné infekce při přechodu do dřevové aplazie. Krvácení není tak často život ohrožující v porovnání s život ohrožujícími infekcemi (Adam et al. 2010, Adam et al. 2011).

V převážné většině onemocnění MDS vzniká primárně, ovšem 10-20 % případů se rozvine jako sekundární forma. Sekundární MDS vzniká po předchozí expozici nejrůznějšími mutageny, kterým se podrobně věnuje praktická část práce. Sekundární MDS představuje velmi vážnou pozdní komplikaci léčby malignit a je charakteristický agresivním průběhem, s častou progresí do leukemie a krátkým přežitím postižených jedinců (méně než jeden rok). Pokud není prokázána expozice mutagenů, jedná se o primární MDS (Bělohávková et al. 2009).

4.3 Klinické příznaky

Klinický obraz nemoci je velmi rozmanitý. Mezi nejčastější subjektivní potíže MDS patří slabost, únava, zhoršená fyzická zátěž, nevykonnost, dušnost, stenokardie, palpitace, vertigo, cefalea. K diagnostikování MDS vedou většinou příznaky cytopenie:

- anémie a anemický syndrom – nejčastější příznak, který se projevuje se bledostí kůže, spojivek a sliznic; až 80 % nemocných má hodnotu hemoglobinu <100 g/l,
- leukopenie – vede k imunodeficitu a nemocný je tak v ohrožení infekce, vyskytuje se zhruba u 25-30 % pacientů s MDS; doprovází formy s nepříznivou prognózou,
- hemoragické projevy při trombocytopenii – kožní a na sliznicích, snadná tvorba modřin, epistaxe, metroragie; postihuje 10 % pacientů
- autoimunitní fenomény jako jsou např. artritida, horečka, neuropatie, pleuritida, perikarditida či Sweetův syndrom se mohou vyskytnout až u 15 % pacientů (Adam et al. 2011, Faber 2015).

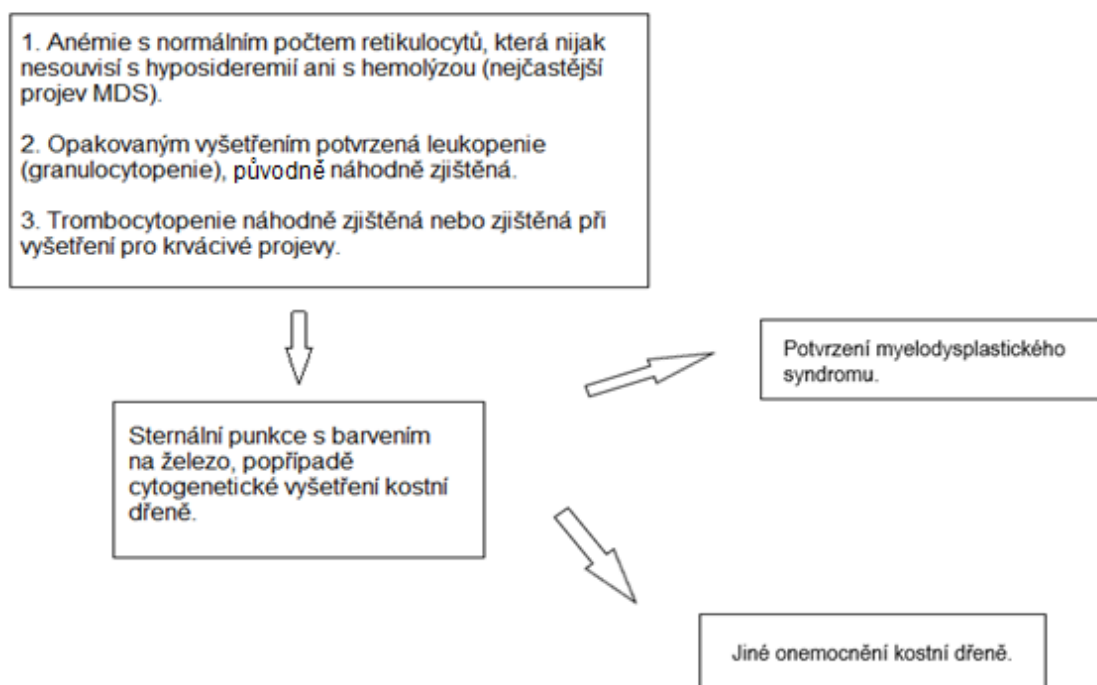
4.4 Diagnóza

Rozmanitost tohoto onemocnění způsobuje, že jeho průběh se u jednotlivých pacientů značně liší. Myelodysplastický syndrom je vážné onemocnění nejen kvůli prognóze, ale také častou diagnostickou pochybností a následnými potížemi v odhadu prognózy a terapie. Základem pro nejvíce efektivní léčbu je tedy co nejrychleji stanovit diagnózu s prognózou. Prognóza je ovšem značně odlišná (Hochová 2006, Vydra et al. 2019).

Co se týče stanovení diagnózy, tak výše zmíněné symptomy onemocnění (anémie, leukopenie a vzácně symptomy trombocytopenie) jsou varovné signály odkazující k vyšetření. Mezi běžné diagnostické úkony tedy patří: krevní obraz, mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů, retikulocytů, hodnota erythropoetinu, železa, feritinu, transferinu, vyšetření pomocí průtokové cytometrie k vyloučení noční hemoglobinurie, sérologie HIV (human immunodeficiency virus). Myelodysplastický syndrom se vyznačuje výrazným snížením počtu buněk jedné nebo více krvetvorných linií při hypercelulární dysplastické kostní dřeni. Normální nebo makrocytární se znaky anizo- a poikilocytózy bývá zpravidla anémie. Pokud dojde k narušení granulocytopoézy je pro myelodysplastický syndrom typický posun doleva. Dále je pro MDS typická porucha segmentální přestavby jader a přítomnost pseudopelgeroidních buněk. Na základě

zjištěných výsledků z periferní krve, lze získat podezření na myelodysplastický syndrom. Přesná diagnóza vyžaduje vysoce kvalitní materiál pro morfologickou analýzu. Toto onemocnění se potvrdí či zcela vyvrátí vyšetřením kostní dřeně – sternální punkcí nebo biopsií kostní dřeně (trepanobiopsie). V kostní dřeni jsou viditelné typické morfologické a cytogenetické změny pro jednotlivé typy MDS. Na základě určení počtu blastů v kostní dřeni a stanovení typu MDS, je pacientovi stanovena prognóza. Diagnostický postup je znázorněn na obrázku 3 a doporučená vyšetření ke stanovení diagnózy MDS znázorňuje tabulka 1 na následující straně (Faber 2015, Hasserjian 2019, Vydra et al. 2019).

Obrázek 3. Diagnostický postup MDS (upraveno dle Adam et al. 2011).



Tabulka 1. Doporučená vyšetření ke stanovení diagnózy MDS (upraveno dle Malcovati et al. 2013).

Diagnostický nástroj	Diagnostická hodnota	Kategorie
Nátěr z periferní krve	<ul style="list-style-type: none"> - Hodnocení dysplazie v jedné či více buněčných liniích - Stanovení počtu blastů 	Povinná
Aspirace kostní dřeně	<ul style="list-style-type: none"> - Hodnocení dysplazie v jedné či více hematopoetických buněčných liniích - Stanovení počtu blastů - Stanovení počtu prstenčitých sideroblastů 	Povinná
Biopsie kostní dřeně	<ul style="list-style-type: none"> - Hodnocení buněčnosti buněk a fibrózy 	Povinná
Cytogenetická analýza	<ul style="list-style-type: none"> - Detekce získaných klonálních chromozomálních abnormalit, které mohou učinit průkaznou diagnózu a následně prognózu 	Povinná
FISH	<ul style="list-style-type: none"> - Při opakovaném selhání standardního G-pruhování 	Doporučená
Imunofeotypizace	<ul style="list-style-type: none"> - Detekce abnormalit v rámci dílčích buněčných linií 	Doporučená
SNP	<ul style="list-style-type: none"> - Detekce chromozomálních aberací 	Navrhovaná
Mutační analýza kandidátních genů	<ul style="list-style-type: none"> - Detekce somatických mutací s přesvědčivou diagnózou a prognózou 	Navrhovaná

Legenda: FISH = fluorescence in situ hybridization

SNP = single nucleotide polymorphism

K objasnění problematiky je také třeba uvést, že existuje tzv. hypoplastický MDS. Ten je charakteristický sníženou buněčností kostní dřeně a tvoří přechod mezi MDS a aplastickou anémií, která je podmíněna autoimunitní reakcí proti progenitorovým buňkám či kmenovým buňkám. Neostře je také MDS ohraničen oproti skupině myeloproliferativních chorob (Adam et al. 2010).

4.5 Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza je proces rozlišení jednotlivých klinických jednotek pro MDS a stanovení subtypu MDS v rámci WHO klasifikace. Dále také zjišťuje prognosticky závažné informace a řadí se sem tyto parametry:

- morfologické vyšetření periferní krve a kostní dřeně s provedením cytochemického barvení na železo a stanovení počtu tzv. prstenčitých sideroblastů a dále počtu blastů v kostní dřeni a periferní krvi,
- imunofenotypizace buněk periferní krve nebo kostní dřeně
- cytogenetické vyšetření buněk kostní dřeně (Adam et al. 2010).

Diferenciální diagnóza je nezbytně nutná k tomu, aby se vyloučily ostatní příčiny různě vyjádřené cytopenie. Patří sem:

- akutní leukemie,
- aplastická anémie,
- paroxysmální noční hemoglobinurie,
- myeloproliferativní choroby s projevy myelodysplazie,
- hypovitaminóza vitamínu B₁₂,
- nedostatek kyseliny listové,
- nežádoucí účinek léčiv,
- chronická idiopatická neutropenie dospělých (Adam et al. 2010, Vydra et al. 2019).

4.6 Klasifikace a prognostické skórovací systémy MDS

Spojitosť medzi MDS a akútní leukemií se vyvíjela po mnoho let, než byla dokázána. Celé spektrum dysplastických změn hematopoézy nebylo dlouhý čas popsáno. Oligoblastická leukemie, doutnající leukemie či preleukemický syndrom – takto byly označovány stavy pacientů, jejichž onemocnění přešlo do akútní leukemie, nebo naopak pacienti s akútní leukemií, kdy jim předcházela cytopenická fáze. V roce 1982 byla navržena klasifikace MDS skupinou hematologů, aby pomohla lékařům lépe porozumět a léčit toto onemocnění. Byly specifikovány morfologické zjištění, které byly signifikantní pro toto onemocnění (Hochová 2006).

Klasifikace nemocí je nezbytná pro terapii konkrétních pacientů. Dále je nezbytně nutná monitorace globálního výskytu onemocnění a bádání po veškerých aspektech příčin onemocnění, prevence a léčby. V současné době existují dva druhy klasifikace, a to FAB (francouzsko-americko-britská) klasifikace, která obsahuje základní prvky, a WHO klasifikace, která byla odvozena od prvotní FAB klasifikace. Nejvíce využívaný prognostický skórovací systém je Mezinárodní prognostický skórovací systém. Tento systém se osvědčil jako užitečný nástroj při predikci přežití i při transformaci do akútní myeloidní leukémie (Alaggio et al. 2022, Čermák 2015).

4.6.1 FAB klasifikace

FAB klasifikace vznikla již v roce 1982 za spolupráce vědců z Francie, Spojených států amerických a Velké Británie. Poslední revize proběhla v roce 2012 a byla přizpůsobena tak, aby pomohla klasifikovat poruchy buněčné diferenciaci na základě charakteristik a morfologie buněk. Zaměřuje se tedy na mikroskopický vzhled krevních buněk. Podstatou pro tuto klasifikaci je hodnocení morfologie krve, aspirátu kostní dřeně a hodnocení kostní dřeně během průkaznosti železa (viz tabulka 2, str. 28). V praxi již není používána, byla nahrazena WHO klasifikací (Doubek a Mayer 2022, Kačírková 2007).

Tabulka 2. FAB klasifikace myelodysplastického syndromu (upraveno dle Pospíšilová).

FAB subtyp	% blastů v kostní dřeni	% prstenčitých sideroblastů	Další kritéria
RA (refrakterní anémie)	< 5	< 15	< 1 % blastů v periferní krvi
RAS (refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů)	< 5	> 15	< 1 % blastů v periferní krvi
RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů)	5–20	Různé	< 5 % blastů v periferní krvi
CMML (chronická myelomonocyární leukémie)	1–20	Různé	monocyty v periferní krvi > 1 x 10 ⁹ /l, zvýšené % monocytů v krvi
RAEB – T (refrakterní anemie s excesem blastů)	21-30	Různé	> 5 % blastů v periferní krvi a < 30 % blastů ve dřeni

4.6.2 WHO klasifikace

V roce 1999 vznikla WHO klasifikace MDS a vychází z prvotní FAB klasifikace. Zachovává část filozofie FAB klasifikace, ale těží především z doložených biologických a klinických informací za účelem přesnějších diagnostických kritérií a prognostické hodnoty. V letech 2001 byla klasifikace poprvé zavedena a v roce 2008 následně revidována. Poslední revize proběhla v roce 2022 a jedná se prozatím o nejaktuálnější klasifikaci myeloidních novotvarů WHO. Tato nově revidovaná klasifikace přinesla upřesnění cytopenie, morfologických změn a také vliv genetické informace v diagnostice a klasifikaci MDS. Nově v této klasifikaci rovněž vznikla kategorie MDS / myeloproliferativní neoplázie (MPN), která do klasifikace řadí: myeloidní novotvary s klinickými, morfologickými a laboratorními vlastnostmi. Tyto zmíněné znaky se vzájemně překrývají mezi MDS a MPN. Takže termíny jako „refrakterní anemie“ a „refrakterní cytopenie“ jsou odstraněny a nahrazeny MDS. Nejprve je tedy třeba stanovit diagnózu MDS a poté provést klasifikaci. (Arber et al. 2016, Hong a He 2017).

WHO klasifikace se opírá o počet blastů v kostní dřeni a krvi, typ a stupeň dysplazie a výskyt prstenčitých sideroblastů. Hlavním cílem této revize je začlenit nové klinické, prognostické, morfologické, imunofenotypové a genetické údaje. Minimální obsah dysplastických prvků příslušné linie je 10 %, aby mohla být hodnocena dysplazie v aspirátu kostní dřeni (viz tabulka 3 str. 29–30) (Arber et al. 2016, Doubek a Mayer 2022, Kačírková 2007).

Tabulka 3. WHO revidovaný klasifikační systém (upraveno dle Doubek a Mayer 2022).

Název	Počet dysplastických linií	Počet cytopenií	% prstenčitých sideroblastů v kostní dřeni	% blastů v kostní dřeni a periferní krvi	Karyotyp
MDS s dysplazií (MDS-SLD)	1	1-2	< 15 % nebo < 5 % + mutace SF3B1	BM < 5 %, PB < 1 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv (vyjma kritérií pro MDS del (5 q))
MDS s dysplazií ve více řadách (MDS-MLD)	2-3	1-3	< 15 % nebo < 5 % + mutace SF3B1	BM < 5 %, PB < 1 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv (vyjma kritérií pro MDS del (5 q))
MDS s prstenčitými sideroblasty (MDS-RS)					
MDS-RS s dysplazií v 1 řadě (MDS-SR-SLD)	1	1-2	≥ 15 % nebo ≥ 5 % + mutace SF3B1	BM < 5 %, PB < 1 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv (vyjma kritérií pro MDS del (5 q))
MDS-RS s dysplazií ve více řadách (MDS-RS-MLD)	2-3	1-3	≥ 15 % nebo ≥ 5 % + mutace SF3B1	BM < 5 %, PB < 1 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv (vyjma kritérií pro MDS del (5 q))
MDS s izolovanou del (5 q)	1-3	1-2	+/-	BM < 5 %, PB < 1 % bez Auer. tyčí	Del (5 q) izolovaná s 1 další aberací kromě -7 či del (7 q)
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	+/-	BM 5–9 %, PB 2–4 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv
MDS-EB-2	0-3	1-3	+/-	BM 10-19 %, PB 2–4 % bez Auer. tyčí	Jakékoliv

				PB 5-19 % nebo Auer. tyče	
MDS neklasifikovatelný					
S 1 % blastů v periferní krvi	1-3	1-3	+/-	BM < 5 %, PB = 1 %, bez Auer. tyčí	Jakékoliv
S dysplazií v 1 řadě a pancytopenií	1	3	+/-	BM < 5 %, PB < 1 %, bez Auer. tyčí	Jakékoliv
Založený na definované cytogenetické abnormalitě	0	1-3	< 15 %	BM < 5 %, PB < 1 %, bez Auer. tyčí	Abnormalita definující MDS
Refrakterní dětská cytopenie	1-3	1-3	Žádné	BM < 5 %, PB < 2 %	Jakékoliv

Akutní myeloidní leukémie (AML)	≥ 20 %
---------------------------------	--------

4.6.3 Mezinárodní prognostický skórovací systém

Mezinárodní prognostický skórovací systém (International Prognostic Scoring System) vznikl v roce 1997 s cílem zlepšit prognostické klasifikace nemocných a predikovat míru agresivity onemocnění MDS. IPSS skóruje MDS na základě množství blastů v kostní dřeni, množství cytopenií v periferním obraze a typu změn karyotypu. Pacient dosáhne určitého skóre, na jehož základě je zařazen do prognostické rizikové skupiny. Od tohoto prognostického skórovacího systému se následně odvíjí předpokládaná délka onemocnění, míra rizika přechodu do akutní leukémie a také léčba pacienta, viz příloha 1 (Adam et al. 2011).

V roce 2012 došlo k revizi Mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS-R) a je prozatím nejaktuálnější verzí. Oproti původní IPSS klasifikaci znázorňuje IPSS-R přesnější cytogenetické vyšetření pacienta, snížené procentuální zastoupení blastů v kostní dřeni (< 5 %), dále došlo k rozdělení do dvou skupin (≤ 2 % a 2–5 %) a hodnoty hemoglobinu, destiček a množství neutrofilů se dají daleko přesněji specifikovat z krevního obrazu. Nemocní jsou rozděleni do 5 rizikových skupin dle délky přežití a rizika přechodu do AML. Viz příloha 2 (Greenberg et al. 2012).

Kategorizace prognostického rizika IPSS-R byla učena na základě kombinace skóre 5 hlavních znaků (viz. tabulka 4). Z pěti oddělených prognostických kategorií lze dobře formulovat kritéria pro přežití i pro přechod MDS do AML.

Tabulka 4. IPSS-R prognostické rizikové kategorie/skóre (upraveno dle Doubka 2022).

Riziko (riziková skupina)	Skóre rizika
Velmi nízká	$\leq 1,5$
Nízká	$> 1,5 - 3$
Intermediární	$> 3 - 4,5$
Vysoká	$> 4,5 - 6$
Velmi vysoká	> 6

4.6.4 Mezinárodní klasifikace nemocí

Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) v originále International Classification of Diseases and Related Health Problems (zkráceně ICD) je publikací WHO. Tato klasifikace zajišťuje kodifikaci, systém označování a klasifikaci populačních nemocí, poruch, zdravotních komplikací a dalších symptomů, situací či faktorů. Jednoznačně tedy umožňuje pojmenovat veškerá známá onemocnění a ke každému z nich přiděluje samostatný kód. Tento kód se skládá z písmene a číselné kombinace. Klasifikace je v současné době jako všestranná pomůcka, která zasahuje například do řízení zdravotní politiky nebo napomáhá vykazovat péči zdravotním pojišťovnám a příbuzným platebním systémům. Desátá decenální revize (MKN-10) je platná v České republice od roku 1994. V roce 2016 WHO publikovala třetí přepracované vydání MKN-10, odkud vychází i poslední verze překladu MKN-10 pro rok 2020. Kódy, které začínají D00-D48, jsou přiřazeny nádorům in situ, nezhoubným nádorům a nádorům nejistého nebo neznámého chování. Nádorům nejistého nebo neznámého chování náleží D37-D48, přičemž MDS je klasifikován jako D46. V příloze 3 je znázorněn přehled onemocnění, které spadají do kategorie D37-D48 (Anon. 2017).

4.7 Léčba

Prognostické faktory hrají klíčovou roli při stanovení léčby. Obecně platí, že pacienti s nízkým a středním rizikem I jsou spíše indikováni ke konzervativní léčbě, kdežto pacienti se středním II a vysokým rizikem podstupují chemoterapeutickou léčbu a následnou transplantaci. Pacienti, kteří spadají do kategorie rizika s nízkým či středním rizikem I, jsou léčeni observačně, podpůrnou terapií, pomocí růstových faktorů, imunosupresivními látkami, imunomodulačními látkami, alogenní transkripcí krvetvorných buněk a dalšími léčebnými postupy (sem řadíme léčbu nově registrovanými léky – např. Reblozyl). Observace se doporučuje jen u pacientů, u kterých nebyla diagnostikována příliš závažná cytopenie, u pacientů bez jakékoliv transfuzní závislosti, u pacientů se stabilní nemocí, s absencí blastů a nepříznivých chromozomálních aberací. Podpůrná terapie zahrnuje:

- transfuzi erytrocytů,
- transfuzi trombocytů,
- podávání antibiotik a antimykotik,
- chelatační léčbu (Doubek a Mayer 2022).

Terapie imunosupresivními látkami je indikována u pacientů s cytopenií a zároveň u pacientů, kteří nebyli odesláni k transplantaci krvetvorných buněk či k léčbě růstovými faktory. Mezi klíčové prediktivní faktory účinku patří věk < 65 let, běžný karyotyp a závislost na podávání transfuzí erytrocytů < 2 roky. Ostatní faktory s potencionálním prediktivním významem: hypoplastická forma MDS se snížením buněčnosti pod 20 % a množstvím blastů pod 5 %, výskyt přídatného 8. chromozomu, délka nemoci a výskyt ostatních autoimunitních onemocnění. Pacientům je podáván antithymocytární globulin (ATG), obzvláště u hypoplastické formy MDS, v kombinaci s prednisonem a následně pacient dlouhodobě dostává cyklosporin A. Při neefektivnosti této léčby ji lze opakovat, ovšem nejdříve až po třech měsících od prvního cyklu. Mezi imunomodulační látky je zařazen lék Lenalidomid. Užívání Lenalidomidu u některých subtypů MDS je ještě stále předmětem klinického hodnocení. Alogenní transplantace krvetvorných buněk (SCT) je léčebný postup u mladších jedinců s opakujícími se závažnými komplikacemi cytopenie (Doubek a Mayer 2022).

Pacienti, kteří spadají do závažnějšího stupně rizika MDS (střední II či vysoké riziko), mohou být léčeni kombinovanou chemoterapií, alogenní transplantací krvetvorných buněk, hypometylačními látkami a inhibitory histon deacetylázy nebo nízkodávkovanou

chemoterapií. Kombinovaná chemoterapie je podávána pacientům mladším 65 let, s podílem blastů v kostní dřeni větším než 10 % a bez vážnějších přidružených nemocí, při kterých je chemoterapie kontraindikována. Léčba probíhá v kombinaci anthracyklinů s obvyklými dávkami cytosin arabinosidu (100-200 mg / m²) (Doubek a Mayer 2022).

Alogenní transplantace krvetvorných buněk se používá u pacientů mladších 65-70 let, s podílem blastů v kostní dřeni větším než 10 % a bez vážnějších přidružených nemocí. Některé studie prokázaly, že pokud je pacient předléčen kombinovanou chemoterapií, lze v daných případech hovořit o významném faktoru, jenž ovlivňuje incidenci relapsů (Doubek a Mayer 2022).

VÝZKUMNÁ ČÁST

5 EPIDEMIOLOGIE

Cílem této práce bylo popsat epidemiologickou situaci v České republice a vybraných evropských státech. Na podkladě review rizikových faktorů získaných z odborných publikací stanovit oblasti vhodné pro prevenci.

5.1 Výskyt myelodysplastického syndromu

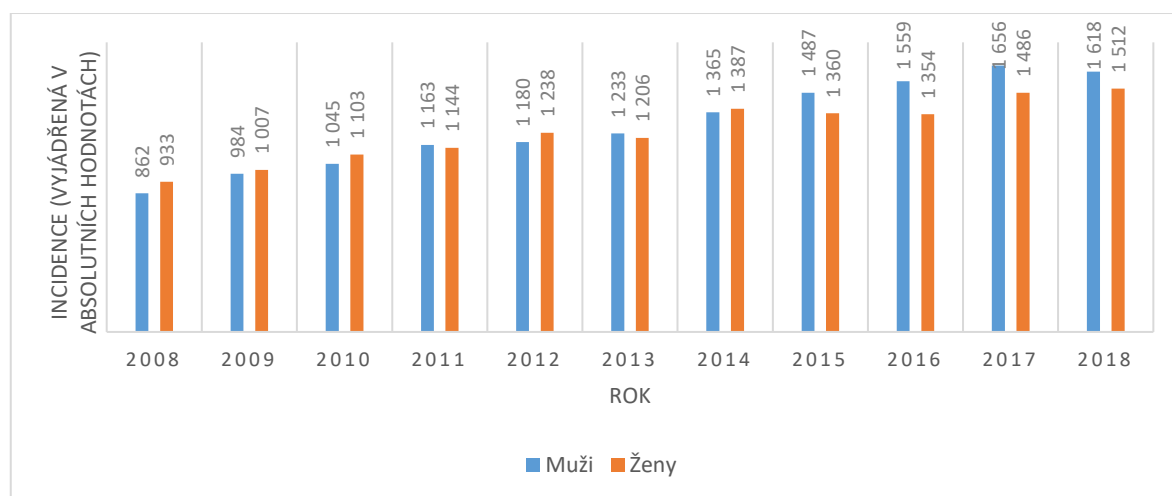
V současné době je kladen vysoký důraz na správnou vizualizaci a co nejpřesnější interpretaci získaných údajů. Jelikož se zdravotnická data neustále mění, je potřeba mít k dispozici co nejnovější a nejpřesnější výsledky, ale také srovnání s předchozími lety. Celosvětově je nemožné najít jednotnou databázi pro epidemiologická data k MDS, jako tomu je u jiných vybraných typů onkologických i hematoonkologických onemocnění. Tento fakt je dán relativně nízkým výskytem MDS v populaci. V České republice je stěžejní Národní onkologický registr (NOR), který zaznamenává onkologická onemocnění a sleduje jejich další vývoj. Jsou zde tedy k dispozici souhrnné údaje pro statistické přehledy na národní i mezinárodní úrovni. Navazuje na epidemiologii novotvarů v populaci České republiky zavedené v 50. letech 20. století a jeho provozovatelem je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) od roku 1976. Dle platné MKN klasifikace se MDS řadí do skupiny novotvarů nejistého a neznámého chování (dg. D37-D48) a NOR poskytuje pouze souhrnná data týkající se celé skupiny. Konkrétně MDS spadá pod dg. D46. Národní hematoonkologický program České republiky také zpracovává epidemiologická data, ale poukazuje na poměrně velké rozdíly v incidenci a prevalenci hematologických malignit mezi jednotlivými regiony ČR. Zde vyvstávají otázky, zdali jde opravdu o biologickou podstatu, nebo mohla nastat chyba při vykazování a zpracování dat. Kromě oficiálně publikovaných údajů, které spravuje ÚZIS, vede Česká hematologická společnost nebo s ní příbuzné organizace řadu velmi specializovaných databází o pacientech s hematologickými malignitami a obsahují unikátní propojení konkrétních klinických a laboratorních informací. Tyto databáze bohužel prozatím nedostaly žádnou oficiální státní podporu, tudíž nejsou veřejnosti přístupny. Jedním z hlavních cílů Národního hematoonkologického programu je vzájemné propojení databází (Pavlík a Gregor 2018, www.hematology.cz).

Přestože se MDS vyskytuje v populaci vzácně, jedná se o agresivní hematologické onemocnění. Incidence činí v průměru 4,5 nemocných osob na 100 000 obyvatel a představuje asi 13 % všech diagnóz onemocnění krve. Týká se hlavně starších osob s mediánem věku při stanovení diagnózy 70 let. Jen u těchto osob nad 70 let je výskyt 20-40 nových případů na 100 000 osob ročně. S tímto věkovým mediánem se očekává, že počet nových případů se zvýší s rostoucím průměrným věkem lidské populace. Výskyt onemocnění je velmi nízký u osob mladších 40 let (0,5-1/100 000 obyvatel za rok) (Sweeney et al. 2019, Comont et al. 2019, www.casopisvnitrnilekarstvi.cz).

5.1.1 Výskyt novotvarů nejistého a neznámého chování v České republice

Epidemiologická situace v rámci celé ČR je znázorněna prostřednictvím grafů. Grafy byly vytvořeny na podkladě dat z ÚZIS z období 2008-2018 (11 let). Grafy udávají incidenci a mortalitu celé skupiny novotvarů nejistého a neznámého chování (dg. D37-D48) jednak v absolutních počtech, ale také v přepočtu na 100 000 obyvatel a v neposlední řadě je v grafech znázorněna incidence a mortalita v rámci světového standardu. Prevalence není zcela přesně interpretována kvůli rezervám v dostupných datech. Důvodem pro zpracování dat celé skupiny novotvarů nejistého a neznámého chování je nedostatek veřejně přístupných informací k samotné problematice MDS.

Graf 1. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

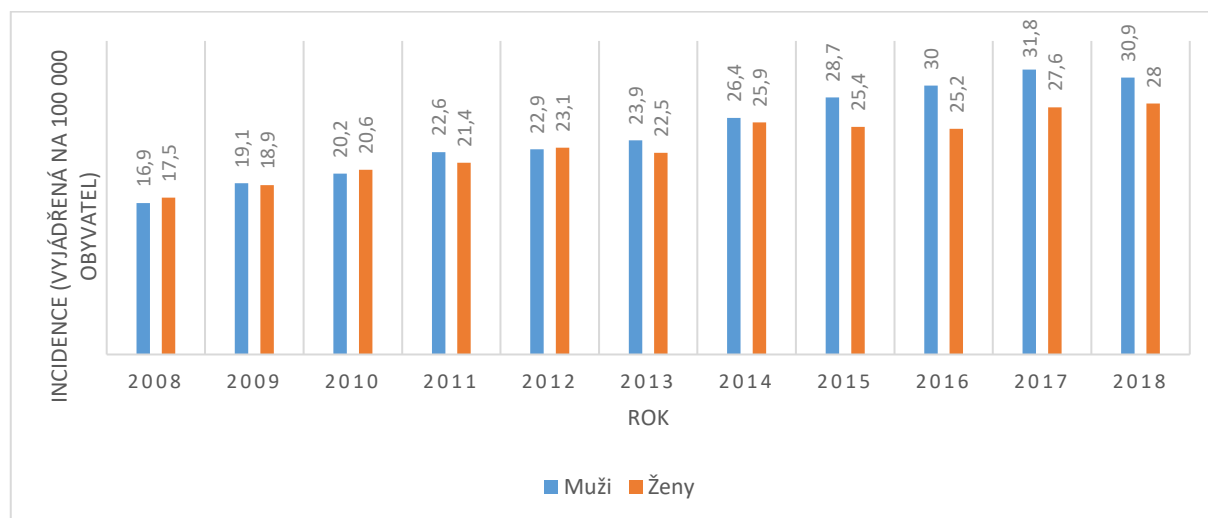
Tabulka 5. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

Rok	Muži	Ženy
2008	862	933
2009	984	1 007
2010	1 045	1 103
2011	1 163	1 144
2012	1 180	1 238
2013	1 233	1 206
2014	1 365	1 387
2015	1 487	1 360
2016	1 559	1 354
2017	1 656	1 486
2018	1 618	1 512

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Z grafu číslo 1 a tabulky číslo 5 je patrná převážně narůstající incidence novotvarů nejistého a neznámého chování. Vznikající incidence v období 2008-2018 je viditelná u obou pohlaví. Ve sledovaném období byla incidence u mužů převážně rostoucí. Pouze rok 2018 byl výjimkou, kdy ve srovnání s rokem předchozím došlo k mírnému poklesu výskytu. Nejvyšší incidence těchto onemocnění byla u mužů sledována v roce 2017, kdy absolutní počet představoval 1656 případů. Naopak nejnižší incidence těchto novotvarů byla v roce 2008, a to 862 případů. Ve sledovaném období 2008-2018 pozorujeme téměř zdvojnásobení incidence. U žen je výskyt obdobný. Na počátku sledovaného období byla incidence v roce 2008 u žen 933 případů, což je více než u mužů. U žen byl výjimkou rok 2013, kdy v porovnání s rokem předcházejícím došlo k mírnému poklesu výskytu a absolutní počet dosahoval 1206 případů. V roce 2018 je incidence vyšší u mužů; u žen dosahovala 1512 případů a jedná se tak o nejvyšší výskyt u žen za zmiňované období.

Graf 2. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno na 100 000 obyvatel.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

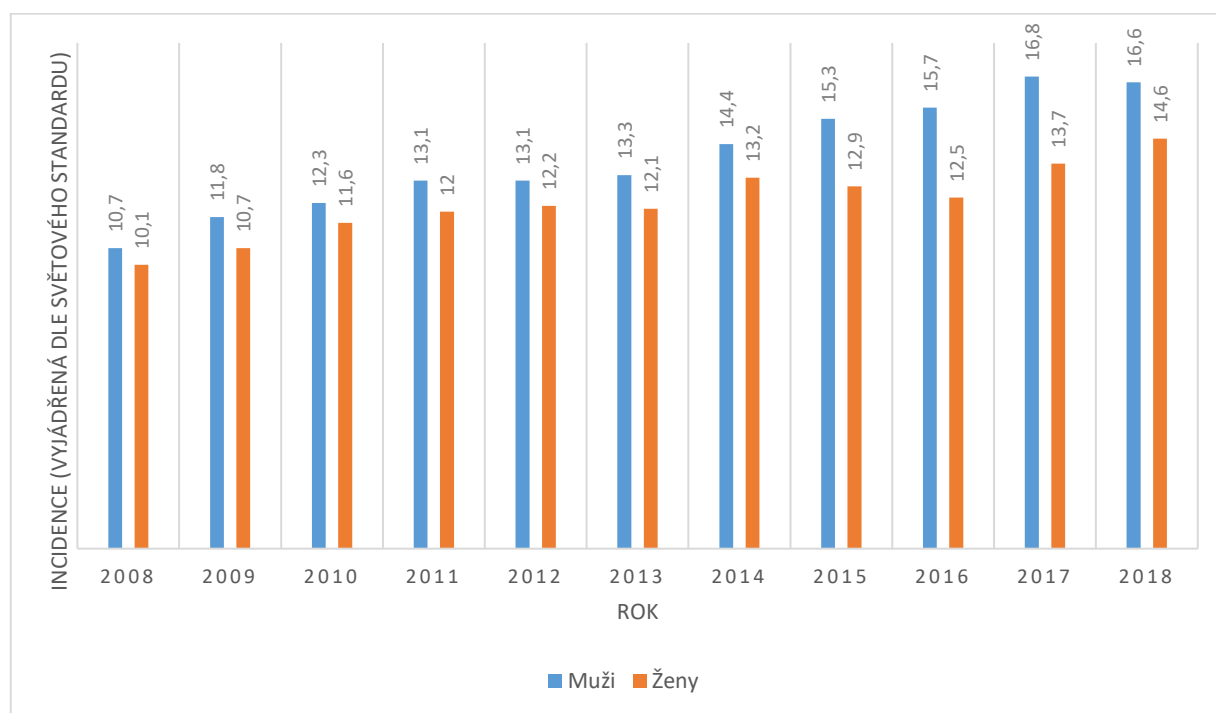
Tabulka 6. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno na 100 000 obyvatel.

Rok	Muži	Ženy
2008	16,9	17,5
2009	19,1	18,9
2010	20,2	20,6
2011	22,6	21,4
2012	22,9	23,1
2013	23,9	22,5
2014	26,4	25,9
2015	28,7	25,4
2016	30	25,2
2017	31,8	27,6
2018	30,9	28

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Pro validní hodnocení incidence novotvarů byla znázorněna i incidence přepočtená na 100 000 obyvatel. Z grafu číslo 2 a tabulky číslo 6 je možné vidět, že incidence novotvarů u mužů vztažená na 100 000 obyvatel jednoznačně roste. Nejnížší incidence byla na počátku sledovaného období v roce 2008, kdy představovala 1,69 případů na 100 000 obyvatel. Nejvyšší incidence byla pozorována v roce 2017, a to 31,8 případů v přepočtu na 100 000 obyvatel. Rok 2018 přinesl mírný pokles výskytu, a to 30,9 případů na 100 000 obyvatel. Incidence vztažená na 100 000 obyvatel u žen od roku 2008 stoupala, pouze rok 2013 byl výjimkou, kdy došlo k poklesu a výskyt se snížil na 22,5/100 000 obyvatel. Od roku 2014 opět incidence začala narůstat. Nejvyšší možný výskyt byl zaznamenán v roce 2018, a to 28 případů na 100 000 obyvatel.

Graf 3. Incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

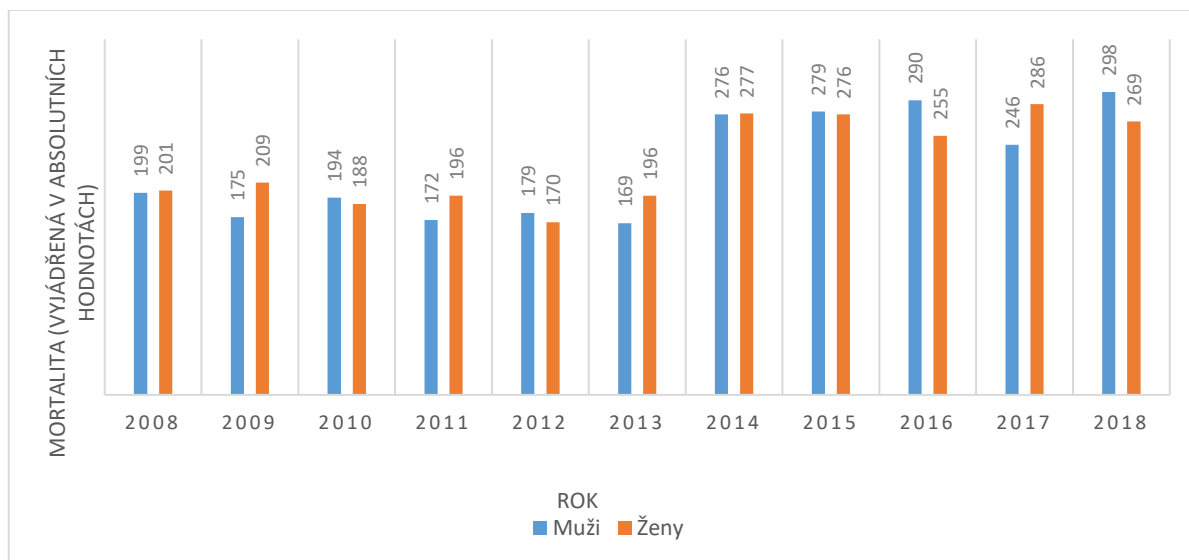
Tabulka 7. Incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.

Rok	Muži	Ženy
2008	10,7	10,1
2009	11,8	10,7
2010	12,3	11,6
2011	13,1	12
2012	13,1	12,2
2013	13,3	12,1
2014	14,4	13,2
2015	15,3	12,9
2016	15,7	12,5
2017	16,8	13,7
2018	16,6	14,6

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Pro validní hodnocení výskytu MDS v ČR a vybraných zemích Evropy byl zvolen přepočít dle světového standardu. Z grafu číslo 3 a tabulky číslo 7 lze vyčíst, že incidence novotvarů u mužů v rámci světového standardu roste. Nejnižší incidence u mužů byla v roce 2008, a to 10,7 případů na 100 000 obyvatel. Naopak nejvyšší výskyt v rámci světového standardu u mužů byl zaznamenán v roce 2018 s počtem 16,6 případů na 100 000 obyvatel. Incidence u žen v rámci světového standardu je mírně rostoucí. Nejvyšší incidence je zaznamenána v roce 2008 a to 10,1 případů na 100 000 obyvatel. Výjimkou je pouze rok 2013, kdy byl sledován nepatrný pokles hodnot o 0,1/100 000 obyvatel. Nejvyšší incidence byla v roce 2018, a to 14,6 případů v přepočtu na 100 000 obyvatel.

Graf 4. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

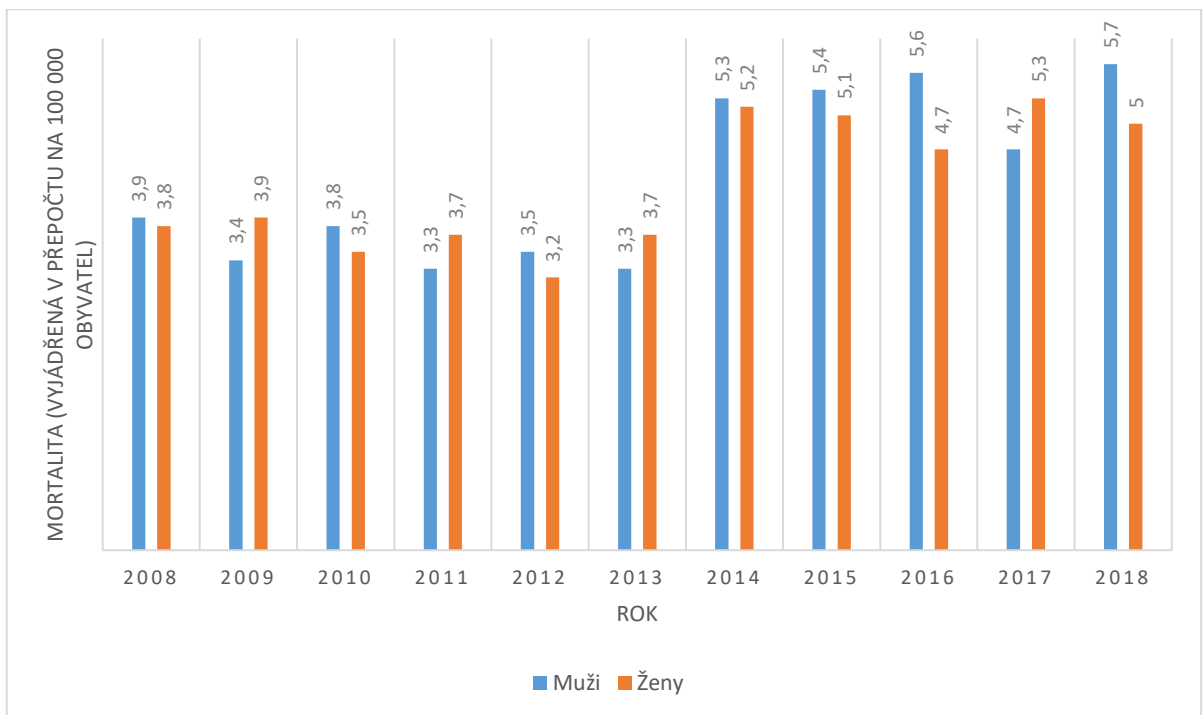
Tabulka 8. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

Rok	Muži	Ženy
2008	199	201
2009	175	209
2010	194	188
2011	172	196
2012	179	170
2013	169	196
2014	276	277
2015	279	276
2016	290	255
2017	246	286
2018	298	269

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Jak lze z grafu číslo 4 a tabulky číslo 8 vyčíst, u obou pohlaví mortalita na dané onemocnění kolísala. U mužů byla mortalita nejnižší v roce 2013, kdy bylo zaznamenáno 169 případů úmrtí. U žen byla mortalita nejnižší v roce 2012, kdy bylo zaznamenáno 170 případů. Naopak nejvyšší mortalita byla zaznamenána u mužů v roce 2018 s hodnotou 298 případů a u žen v roce 2017 s číslem 286.

Graf 5. Mortalita onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

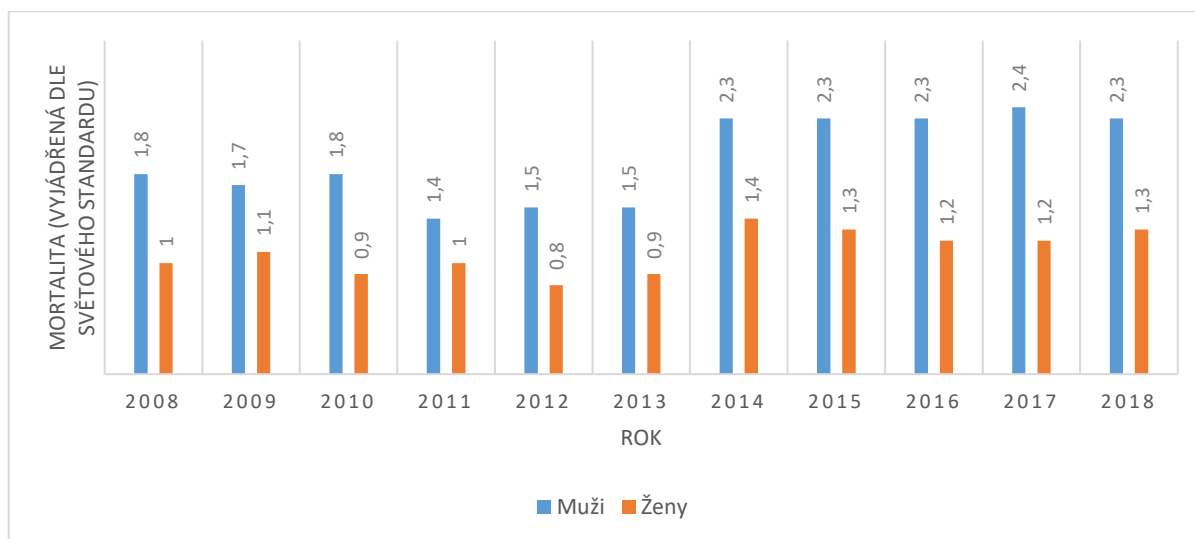
Tabulka 9. Mortalita onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.

Rok	Muži	Ženy
2008	3,9	3,8
2009	3,4	3,9
2010	3,8	3,5
2011	3,3	3,7
2012	3,5	3,2
2013	3,3	3,7
2014	5,3	5,2
2015	5,4	5,1
2016	5,6	4,7
2017	4,7	5,3
2018	5,7	5

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Graf číslo 5 a tabulka číslo 9 ukazují, že nejnižší mortalita na 100 000 obyvatel byla v letech 2011-2013, a to s 3,3 případy na 100 000 obyvatel. Nejvyšší mortalita na 100 000 obyvatel byla v roce 2018 s hodnotou 5,7 případů. U žen byla nejnižší mortalita na 100 000 obyvatel v roce 2012 s 3,2 případy. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán v roce 2017 s číslem 5,3/100 000 obyvatel.

Graf 6. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

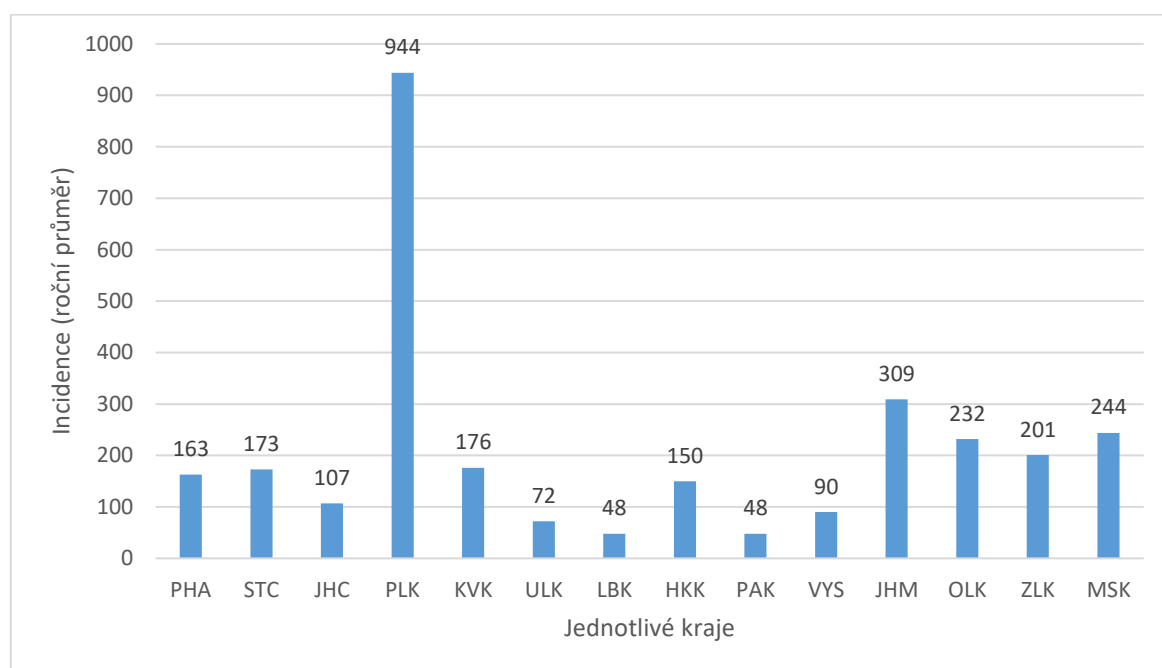
Tabulka 10. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.

Rok	Muži	Ženy
2008	1,8	1
2009	1,7	1,1
2010	1,8	0,9
2011	1,4	1
2012	1,5	0,8
2013	1,5	0,9
2014	2,3	1,4
2015	2,3	1,3
2016	2,3	1,2
2017	2,4	1,2
2018	2,3	1,3

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Jak je z grafu číslo 6 a z tabulky číslo 10 patrné, mortalita v rámci světového standardu kolísá. U mužů byla nejnižší v roce 2011, a to 1,4 případů; u žen byla nejnižší v roce 2012 s hodnotou 0,8. Nejvyšší mortalita u mužů v rámci světového standardu byla v roce 2017, a to 2,4 případů a u žen v roce 2014 s 1,4 případy. Jednoznačně lze na základě těchto údajů konstatovat, že mortalita v rámci světového standardu je vyšší u mužů než u žen.

Graf 7. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Legenda: PHA- Praha, STC – Středočeský kraj, JHC – Jihočeský kraj, PLK – Plzeňský kraj, KVK – Karslovarský kraj, ULK – Ústecký kraj, LBK – Liberecký kraj, HKK – Královéhradecký kraj, PAK – Pardubický kraj, VYS – kraj Vysočina, JHM – Jihomoravský kraj, OLK – Olomoucký kraj, ZLK – Zlínský kraj, MSK – Moravskoslezský kraj.

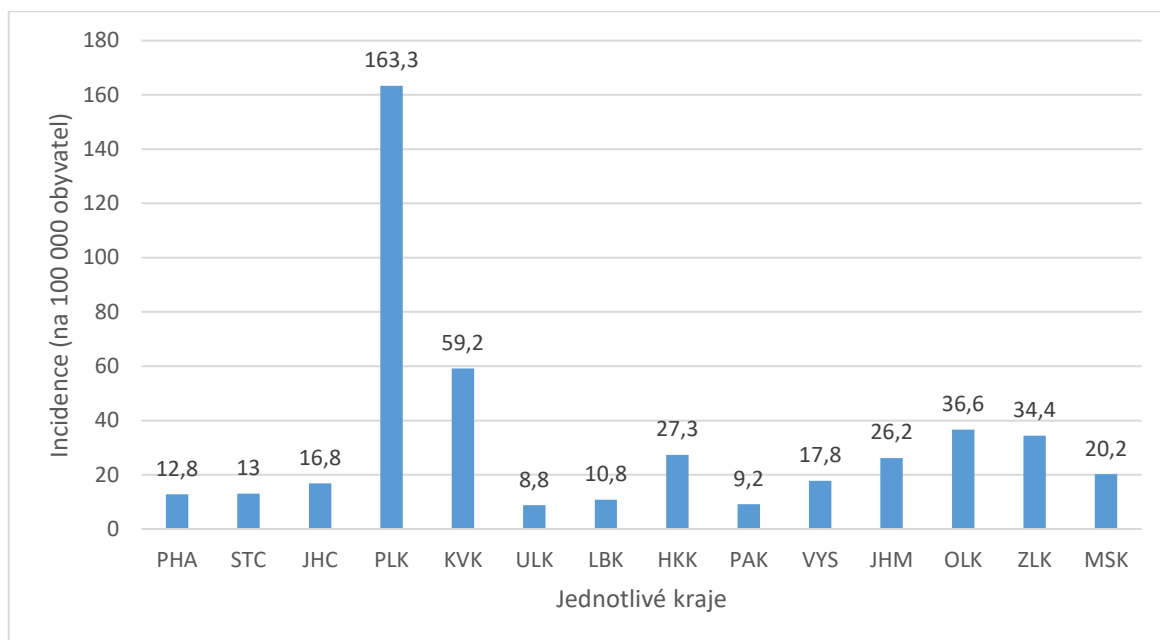
Tabulka 11. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).

Kraj	Počet celkem
Praha	163
Středočeský	173
Jihočeský	107
Plzeňský	944
Karlovarský	176
Ústecký	72
Liberecký	48
Královéhradecký	150
Pardubický	48
Vysočina	90
Jihomoravský	309
Olomoucký	232
Zlínský	201
Moravskoslezský	244

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Jak je patrné z grafu číslo 7 a tabulky číslo 11, nejvyšší incidence v letech 2014-2018 v ČR byla v Plzeňském kraji v průměru 944 případů. Oproti ostatním krajům je to více než trojnásobný výskyt. Naopak nejnižší incidence byla v Libereckém a Pardubickém kraji s ročním průměrem 48 případů.

Graf 8. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Legenda: PHA – Praha, STC – Středočeský kraj, JHC – Jihočeský kraj, PLK – Plzeňský kraj, KVK – Karslovarský kraj, ULK – Ústecký kraj, LBK – Liberecký kraj, HKK – Královéhradecký kraj, PAK – Pardubický kraj, VYS – kraj Vysočina, JHM – Jihomoravský kraj, OLK – Olomoucký kraj, ZLK – Zlínský kraj, MSK – Moravskoslezský kraj.

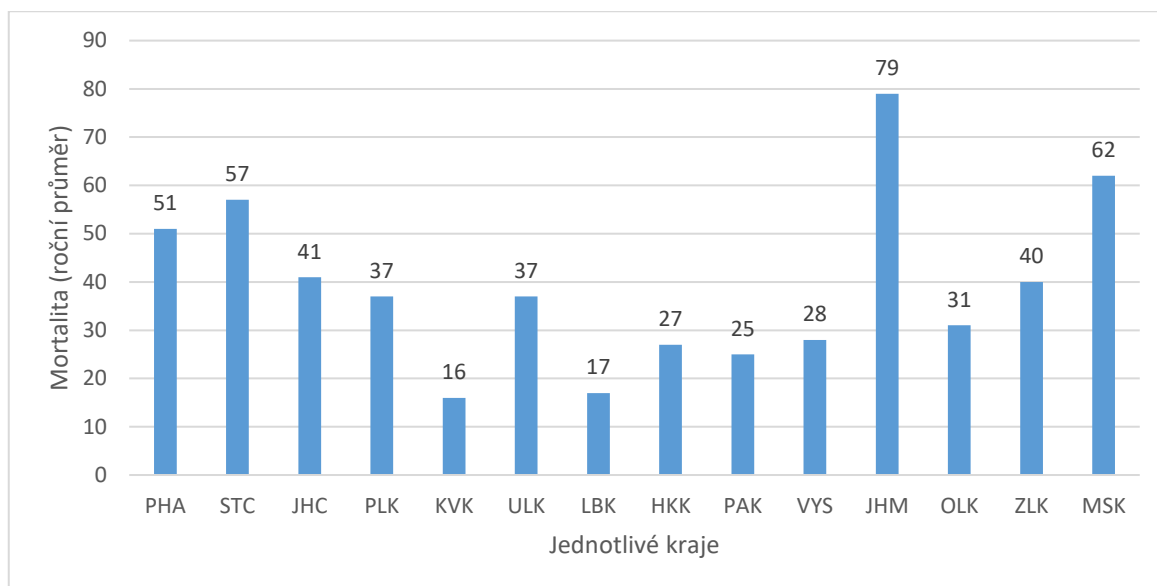
Tabulka 12. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.

Kraj	Počet celkem
Praha	12,8
Středočeský	13
Jihočeský	16,8
Plzeňský	163,3
Karlovarský	59,2
Ústecký	8,8
Liberecký	10,8
Královéhradecký	27,3
Pardubický	9,2
Vysočina	17,8
Jihomoravský	26,2
Olomoucký	36,6
Zlínský	34,4
Moravskoslezský	20,2

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Z údajů z grafu číslo 8 a tabulky číslo 12 vyplývá, že nejnižší incidence obyvatel byla zaznamenána v Ústeckém kraji, a to s hodnotou 8,8/100 000 obyvatel. Naopak nejvyšší incidence byla v Plzeňském kraji, kdy hodnota dosahovala 16,3/100 000 obyvatel.

Graf 9. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Legenda: PHA- Praha, STC – Středočeský kraj, JHC – Jihočeský kraj, PLK – Plzeňský kraj, KVK – Karslovarský kraj, ULK – Ústecký kraj, LBK – Liberecký kraj, HKK – Královéhradecký kraj, PAK – Pardubický kraj, VYS – kraj Vysočina, JHM – Jihomoravský kraj, OLK – Olomoucký kraj, ZLK – Zlínský kraj, MSK – Moravskoslezský kraj.

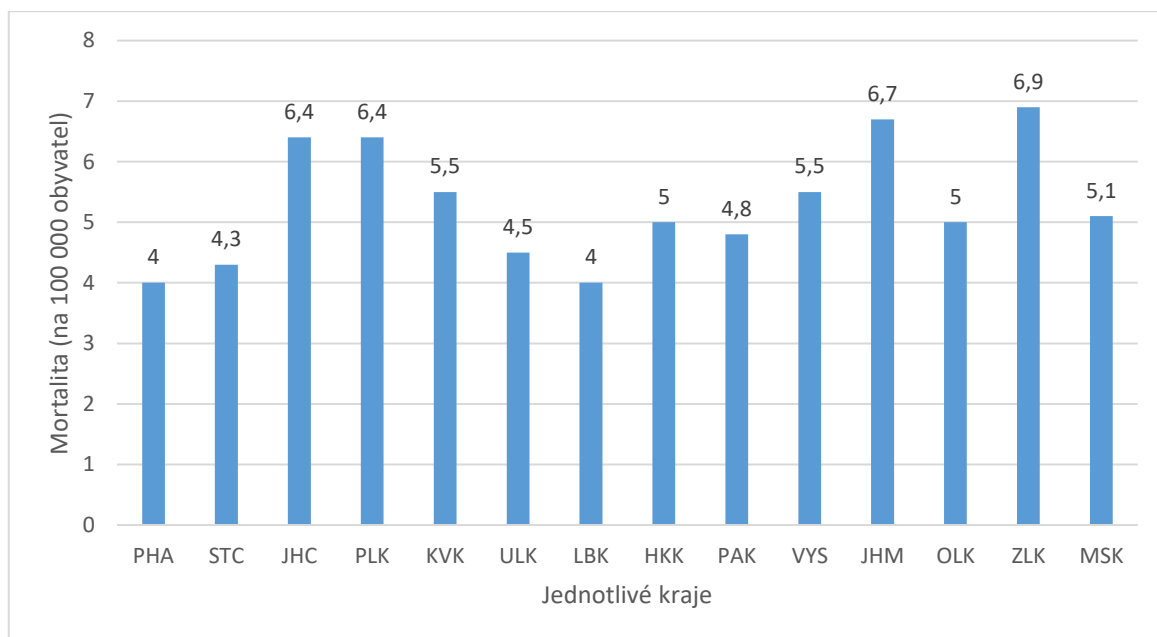
Tabulka 13. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).

Kraj	Počet celkem
Praha	51
Středočeský	57
Jihočeský	41
Plzeňský	37
Karlovarský	16
Ústecký	37
Liberecký	17
Královéhradecký	27
Pardubický	25
Vysočina	28
Jihomoravský	79
Olomoucký	31
Zlínský	40
Moravskoslezský	62

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Graf číslo 9 a tabulka číslo 13 demonstrují, že nejnižší mortalita byla v Karlovarském kraji v rozpětí let 2014-2018 v ročním průměru 16 případů. Naopak nejvyšší mortalita byla v daném časovém úseku v Jihomoravském kraji v ročním průměru 79 případů.

Graf 10. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Legenda: PHA – Praha, STC – Středočeský kraj, JHC – Jihočeský kraj, PLK – Plzeňský kraj, KVK – Karslovarský kraj, ULK – Ústecký kraj, LBK – Liberecký kraj, HKK – Královéhradecký kraj, PAK – Pardubický kraj, VYS – kraj Vysočina, JHM – Jihomoravský kraj, OLK – Olomoucký kraj, ZLK – Zlínský kraj, MSK – Moravskoslezský kraj.

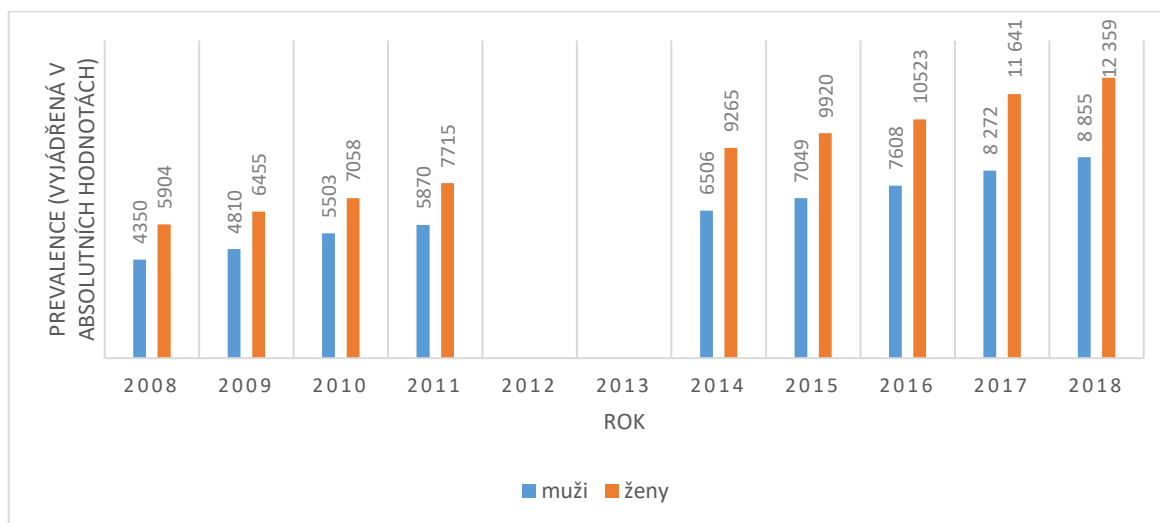
Tabulka 14. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.

Kraj	Počet celkem
Praha	4
Středočeský	4,3
Jihočeský	6,4
Plzeňský	6,4
Karlovarský	5,5
Ústecký	4,5
Liberecký	4
Královéhradecký	5
Pardubický	4,8
Vysočina	5,5
Jihomoravský	6,7
Olomoucký	5
Zlínský	6,9
Moravskoslezský	5,1

Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Jak ukazuje graf číslo 10 a tabulka číslo 14, nejnižší mortalita vyjádřená na 100 000 obyvatel byla v Praze a Libereckém kraji, a to s hodnotou 4 případů na 100 000 obyvatel. Naopak nejvyšší mortalita byla ve Zlínském kraji, a to 6,9/100 000 obyvatel.

Graf 11. Vývoj prevalence onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Tabulka 15. Vývoj prevalence onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

Rok	Muži	Ženy
2008	4 350	5 904
2009	4 810	6 455
2010	5 503	7 058
2011	5 870	7 715
2012	-	-
2013	-	-
2014	6 506	9 265
2015	7 049	9 920
2016	7 608	10 523
2017	8 272	11 641
2018	8 855	12 359

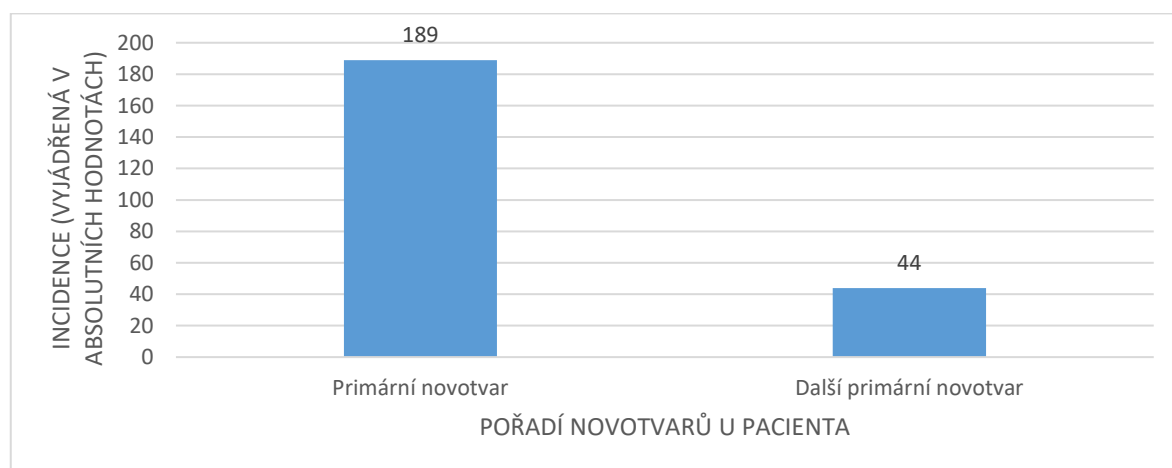
Zdroj: www.uzis.cz, vlastní zpracování

Jak je z grafu číslo 11 patrné, vývoj prevalence není zcela přesně znázorněn. Z důvodu nedostupnosti dat nebyly graficky zpracovány roky 2012 a 2013. Lze předpokládat, že s růstem incidence v čase roste i prevalence, ale to je pouze předmětem spekulace. Dále lze z grafu vyčíst, že celkově u žen je prevalence vyšší než u mužů. V roce 2008 byla prevalence MDS nejnižší ve sledovaném období u obou pohlaví. U mužů incidence dosahovala hodnoty 4 350 případů a u žen 590.

5.1.2 Dostupná epidemiologická data k myelodysplastickému syndromu

Jak již bylo v úvodní kapitole zmíněno, přístup k obecným epidemiologickým datům onemocnění ve skupině D37-D48 je volně dostupný na stránkách ÚZIS. Ovšem konkrétní epidemiologická data k MDS jsou vedena v interních databázích, která nejsou přístupná. Jediná dohledatelná veřejně dostupná data jsou prostřednictvím Národního hematologického programu ČR, kde jsou k dispozici údaje pouze pro incidenci MDS a prediktivní odhady celkového výskytu a prevalence v roce 2025. Veškerá získaná epidemiologická data v rámci ČR jsou znázorněna prostřednictvím grafů. Grafy tedy byly vytvořeny na podkladě dat z Národního hematologického programu ČR za období 2004-2018.

Graf 12. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2008, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

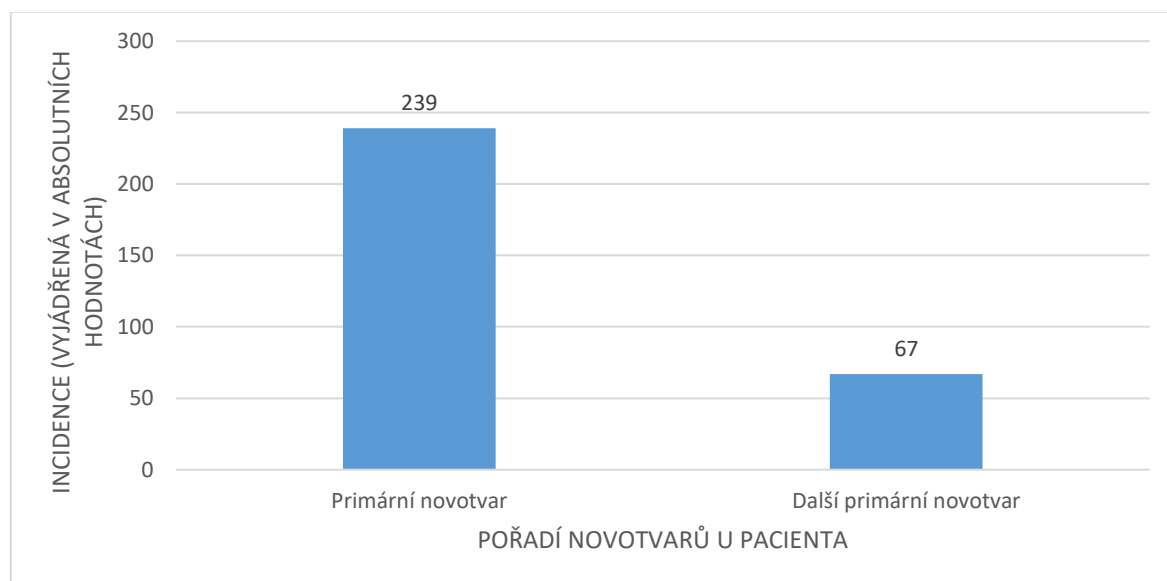
Tabulka 16. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2008, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

	Primární novotvar	Další primární novotvar u pacienta
2004-2008	189	44

Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

Jak je z grafu číslo 13 a tabulky číslo 17 patrné, incidence jak primárního, tak sekundárního novotvaru vzrostla. Incidence primárního novotvaru byla vyšší, a to o 189 případů. Výskyt MDS jako sekundárního onemocnění v daném období činil 44 případů.

Graf 13. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2009-2013, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

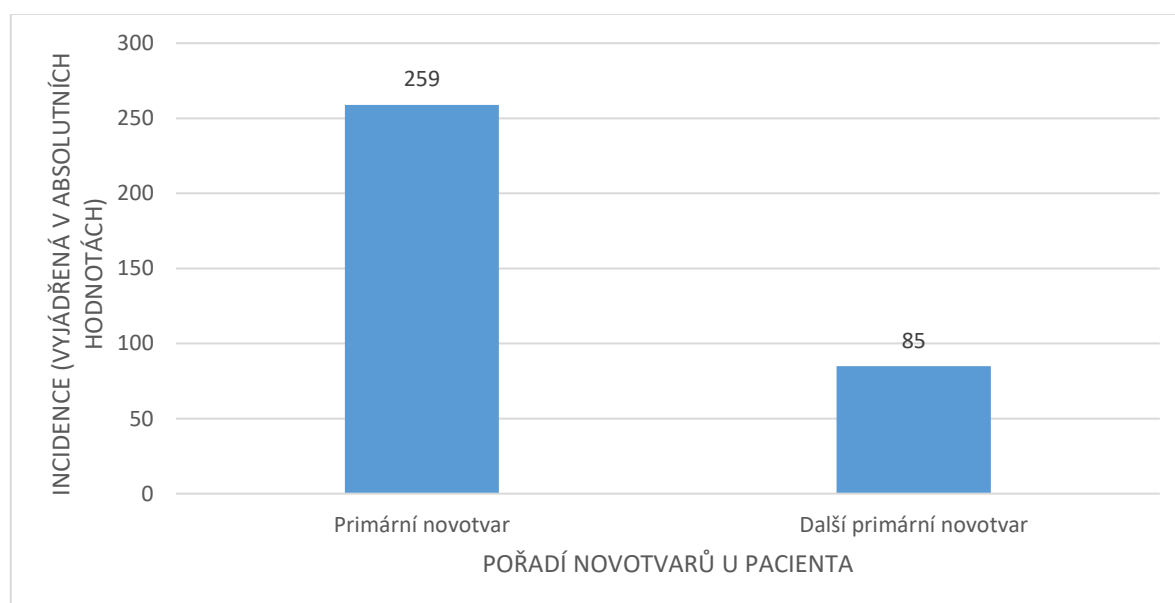
Tabulka 17. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2009-2013, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

	Primární novotvar	Další primární novotvar u pacienta
2009-2013	239	67

Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

Jak lze z grafu číslo 14 a tabulky číslo 18 vyčíst, incidence ve sledovaném období opět u obou typů MDS rostla. U primárního novotvaru byl nárůst incidence o 239 případů onemocnění. Současně byl také nárůst o 67 nově diagnostikovaných případů onemocnění u sekundárního MDS.

Graf 14. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2014-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

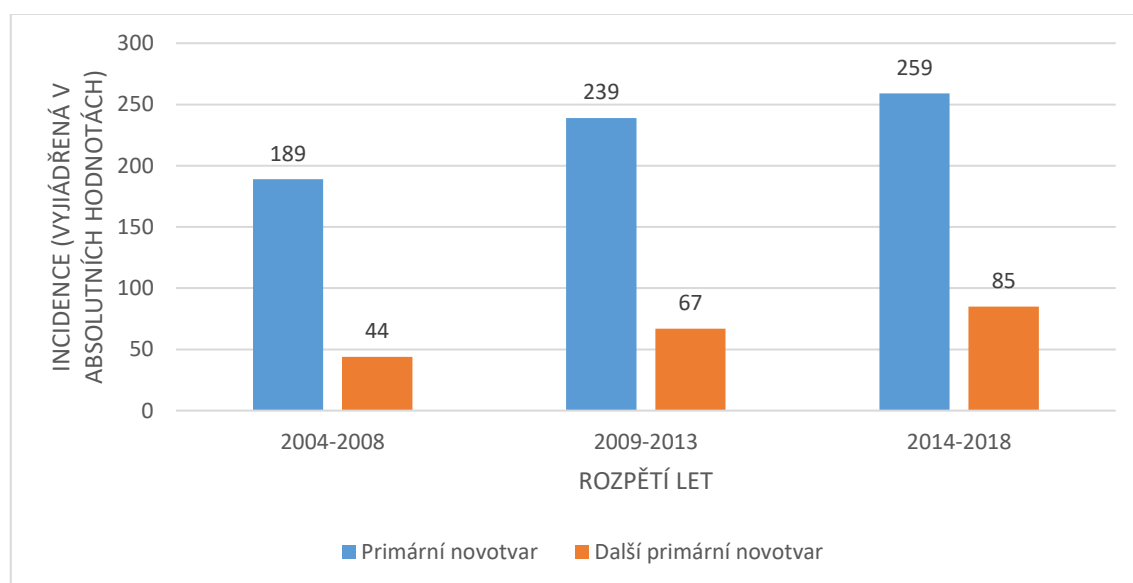
Tabulka 18. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2014-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

	Primární novotvar	Další primární novotvar u pacienta
2014-2018	259	85

Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

V grafu číslo 15 a tabulce číslo 19 je znázorněn opětovný nárůst incidence jak u primárního, tak u sekundárního novotvaru. Nárůst incidence u primárního novotvaru činil 259 případů onemocnění a u sekundárního MDS incidence vzrostla o 85 případů.

Graf 15. Shrnutí incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.



Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

Tabulka 19. Shrnutí incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.

	Primární novotvar	Další primární novotvar
2004-2008	189	44
2009-2013	239	67
2014-2018	259	85

Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

Pomocí grafu číslo 16 a tabulky číslo 20 je názorně demonstrován ucelený přehled incidence primárního i sekundárního MDS v časovém rozpětí 2004-2018. Dle interpretovaných dat byl nejvyšší nárůst incidence v letech 2009-2013. Nejnižší nárůst incidence byl v letech 2014-2018.

Tabulka 20. Predikce incidence a prevalence MDS v roce 2025.

Incidence MDS v roce 2025	Prevalence MDS v roce 2025
380	1 562

Zdroj: www.hematology.cz, vlastní zpracování

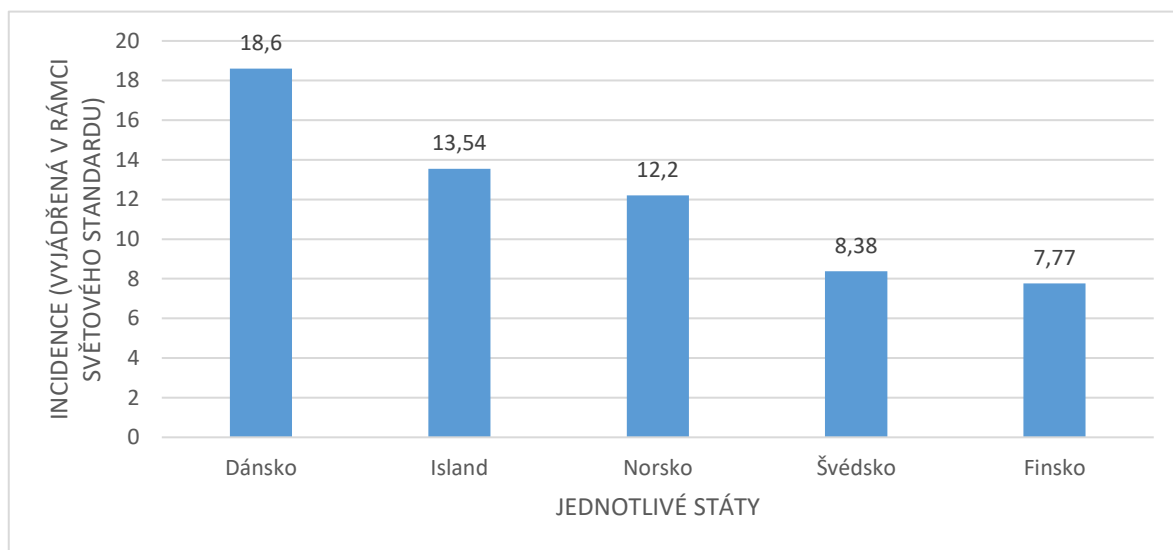
Tabulka číslo 21 představuje prediktivní hodnotu incidence a prevalence MDS v roce 2025. Očekávaná hodnota incidence v roce 2025 je 380 případů tohoto onemocnění. Prevalence byla za pomoci predikce v roce 2025 charakterizována 1 562 případy.

5.1.3 Epidemiologická situace myelodysplastického syndromu v Evropě

Problematika MDS se netýká pouze komplikovanosti diagnostiky a léčby, ale další otázka se otevírá při hledání aktualizovaných dostupných epidemiologických dat. Grantový projekt Surveillance of Rare Cancers in Europe (RARECARE) shromažďoval údaje z evropských populačních registrů o vzácných onkologických nemocech. Tato skupina vzácně vyskytujících se nádorových onemocnění je charakterizována incidencí méně než 6 případů na 100 000 obyvatel za rok. V Evropě v letech 2000-2007 představovaly vzácné novotvary přibližně 24 % všech nádorových onemocnění a byly odhadovány přibližně 4 miliony lidí postižených tímto onemocněním. Cílem tohoto projektu bylo vytvořit informační síť s poskytováním komplexních informací o vzácných nádorových onemocněních všem pacientům, onkologům, praktickým lékařům, výzkumným pracovníkům a zdravotnickým orgánům v Evropě. Výsledky byly plně interpretovány i s konkrétními daty k MDS. Projekt RARECARE je zde zmíněn, jelikož splňuje veškerá informačně-epidemiologická kritéria k hledání dat. Bohužel data z tohoto projektu již nejsou aktuální a v současné době nedochází k jejich aktualizaci ani ke shromažďování prostřednictvím žádné organizace. Je zde i možnost, že epidemiologická data nejsou veřejnosti přístupná (Gatta a Trama 2018).

V rámci metodiky vyhledávání aktuálních dat bylo analyzováno 12 epidemiologických výstupů států Evropy (Německo, Rakousko, Slovensko, Polsko, Norsko, Švédsko, Finsko, Dánsko, Island, Belgie, Francie a Itálie). Nejpřehlednější a nejkonkrétnější data interpretují skandinávské země (Norsko, Švédsko, Finsko, Dánsko a Island), proto je znázorněno jejich porovnání incidence v rámci světového standardu. U ostatních evropských zemí nebyl dostatek konkrétních informací k samotné problematice MDS, nebo data nebyla možné relevantně porovnat.

Graf 16. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2004-2008, vyjádřeno v rámci světového standardu.



Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

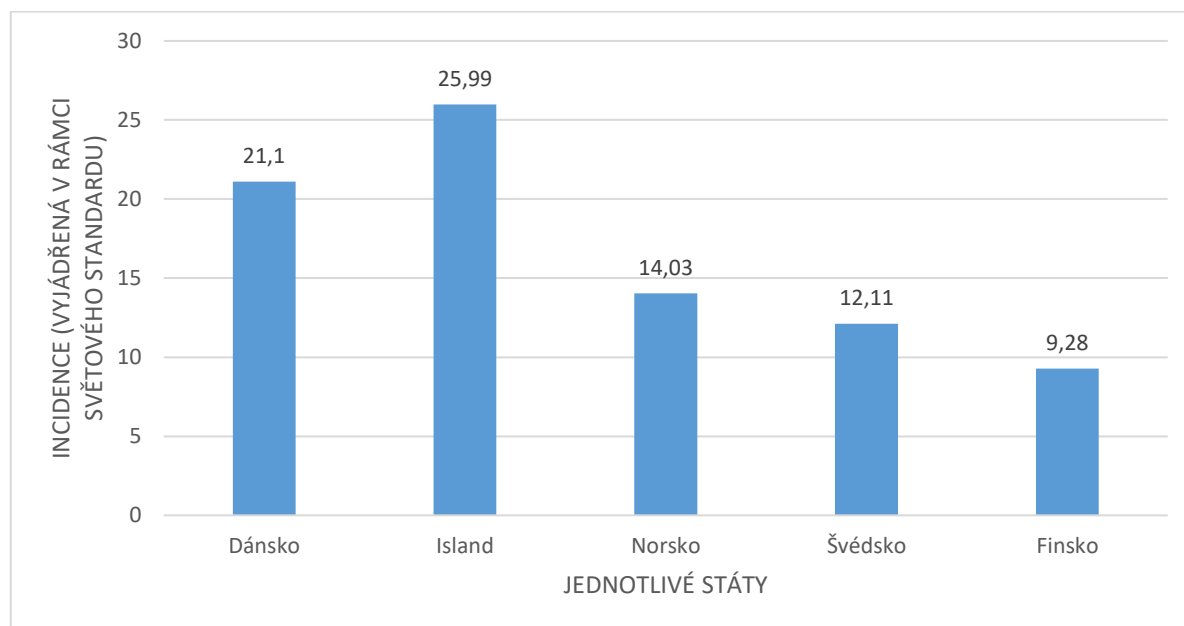
Tabulka 21. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2004-2008, vyjádřeno v rámci světového standardu.

	Dánsko	Island	Norsko	Švédsko	Finsko
2004-2008	18,6	13,54	12,2	8,38	7,77

Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

Z grafu číslo 16 a tabulky číslo 21 je patrné, že nejvyšší incidence v daném časovém rozmezí byla v Dánsku, a to s hodnotou 18,6 případů v přepočtu na světový standard. Nejnižší incidence v daném časovém období byla zaznamenána ve Finsku, a to 7,77 případů v rámci světového standardu.

Graf 17. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2009-2013, vyjádřeno v rámci světového standardu.



Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

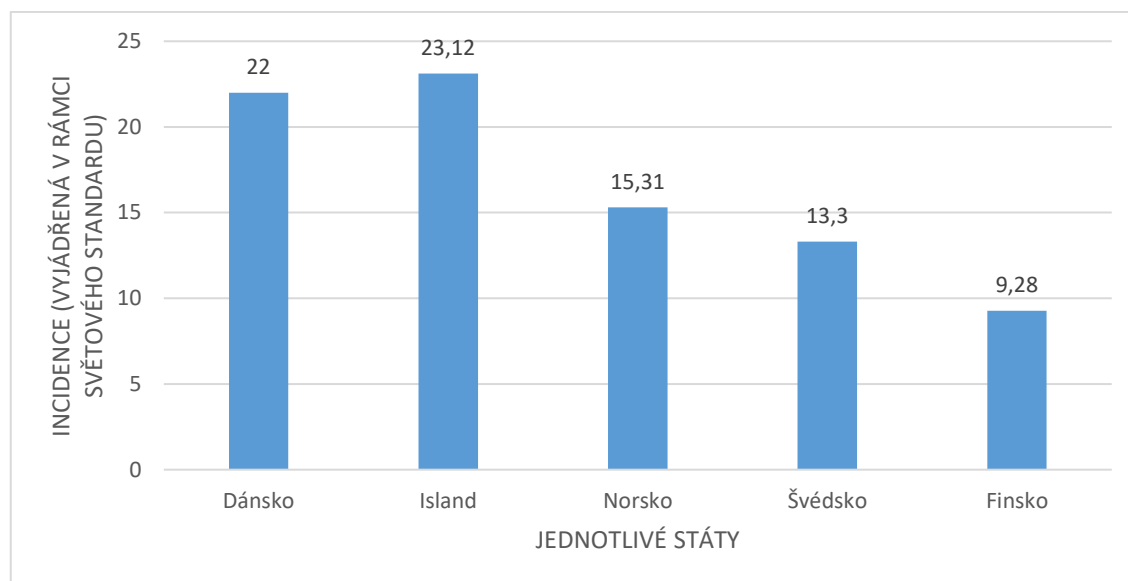
Tabulka 22. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2009-2013, vyjádřeno v rámci světového standardu.

	Dánsko	Island	Norsko	Švédsko	Finsko
2009-2013	21,1	25,99	14,03	12,11	9,28

Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

Oproti předchozímu období, jak je z grafu číslo 17 a tabulky číslo 22 patrné, nejvyšší incidence v daném časovém rozpětí byla na Islandu, a to 25,99 případů v přepočtu na světový standard. Nejnižší incidence byla ve Finsku, a to 9,28 případů v rámci světového standardu.

Graf 18. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2014-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.



Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

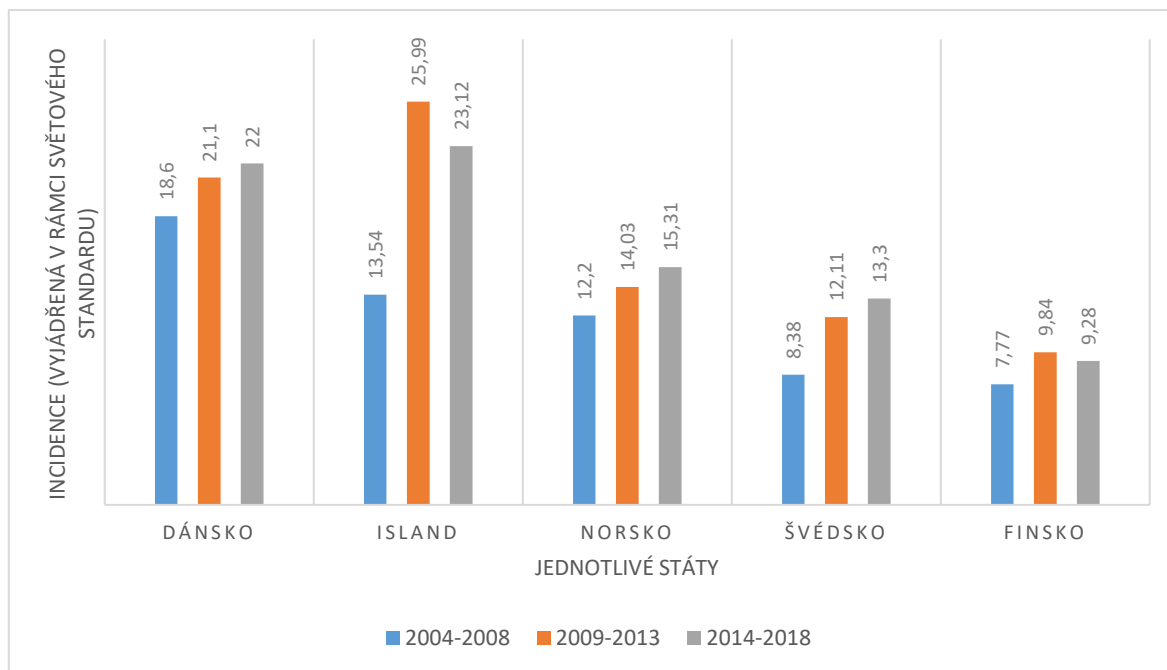
Tabulka 23. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2014-2018, vyjádřena v rámci světového standardu.

	Dánsko	Island	Norsko	Švédsko	Finsko
2014-2018	22	23,12	15,31	13,3	9,28

Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

V grafu číslo 18 a tabulce číslo 23 je možno vidět, že nejvyšší incidence v daném časovém rozpětí byla lokalizována opět na Islandu, a to s hodnotou 23,12 případů v rámci světového standardu. Nejnižší incidence připadá Finsku, a to s hodnotou 9,28 případů v rámci světového standardu.

Graf 19. Shrnutí a porovnání incidence MDS celé populace ve skandinávských zemích v letech 2004-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.



Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

Tabulka 24. Shrnutí a porovnání incidence celé populace MDS ve skandinávských zemích v letech 2004-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.

	Dánsko	Island	Norsko	Švédsko	Finsko
2004-2008	18,6	13,54	12,2	8,38	7,77
2009-2013	21,1	25,99	14,03	12,11	9,84
2014-2018	22	23,12	15,31	13,3	9,28

Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

V rámci komparace incidence jednotlivých skandinávských zemí v časovém rozmezí 2004-2008 byla nejvyšší incidence 18,6 případů v přepočtu na světový standard zaznamenána v Dánsku. Nejnižší incidence byla v letech 2004-2008 ve Finsku, a to 7,77 případů v rámci světového standardu. V letech 2009-2013 byla nejvyšší incidence na Islandu, a to 25,99 případů v rámci světového standardu. Naopak nejnižší incidence byla ve Finsku, a to 9,84 případů v rámci světového standardu. Mezi lety 2014-2018 lze vypočítat, že nejvyšší incidence byla zaznamenána opět na Islandu, a to s hodnotou 23,12 v rámci světového

standardu. Nejnižší incidence byla ve Finsku, a to 9,28 případů v rámci světového standardu. Obecně z grafu číslo 19 a tabulky číslo 24 vyplývá, že incidence ve skandinávských zemích převážně roste.

Porovnání incidence MDS bylo vyjádřeno modelově v letech 2004-2018 v rámci Dánska a ČR. K relevantnímu porovnání těchto dvou zemí byl proveden přepočít na 100 000 obyvatel. K přepočtu obyvatel na 100 000 je nutné znát základní demografický údaj, a to počet obyvatel v jednotlivých letech (viz tabulka 26 a 27). Pro představu je zde zmíněna rozloha obou států (viz tabulka 25). Názorné porovnání incidence MDS obou států v přepočtu na 100 000 obyvatel znázorňuje graf 20.

Tabulka 25. Demografické údaje Dánska a ČR.

	Dánsko	ČR
Rozloha (v tisíc km²)	42 924	78 868
Počet obyvatel (v mil.)	5 873 420 (k 1.1.2022)	10 526 937 (k 30.9.2022)

Zdroj: www.european-union.europa.eu, www.dst.dk, www.czso.cz, vlastní zpracování

Tabulka 26. Incidence MDS a počet obyvatel v ČR v letech 2004-2018.

	Počet obyvatel ČR (průměr v mil.)	Incidence MDS v absolutních číslech (primární i sekundární MDS)	Incidence MDS v přepočtu na 100 000 obyvatel
2004-2008	10 292 008	233	2,6
2009-2013	10 505 086	306	2,9
2014-2018	10 569 793	344	3,3

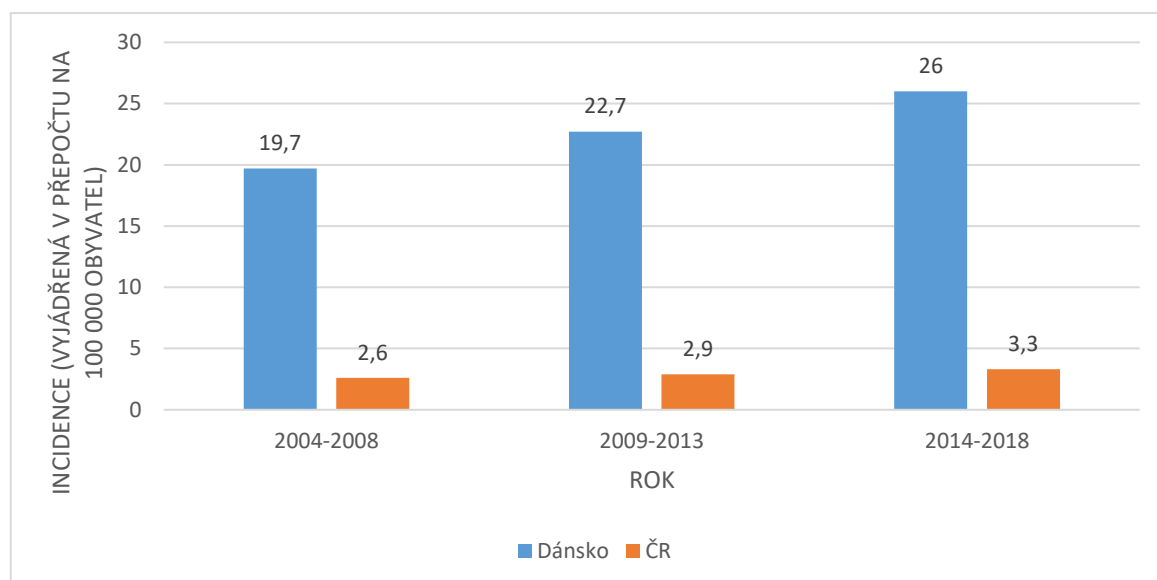
Zdroj: www.vdb.czso.cz, www.hematology.cz, vlastní zpracování

Tabulka 27. Incidence MDS a počet obyvatel v Dánsku v letech 2004-2018.

	Počet obyvatel Dánska (průměr v mil.)	Incidence MDS v absolutních číslech	Incidence MDS v přepočtu na 100 000 obyvatel
2004-2008	5 431 876	1 072	19,7
2009-2013	5 557 992	1 264	22,7
2014-2018	5 704 832	1 482	26

Zdroj: www.dst.dk/da/Statistik, www.nordcan.iarc.fr, vlastní zpracování

Graf 20. Porovnání incidence MDS mezi Dánskem a ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.



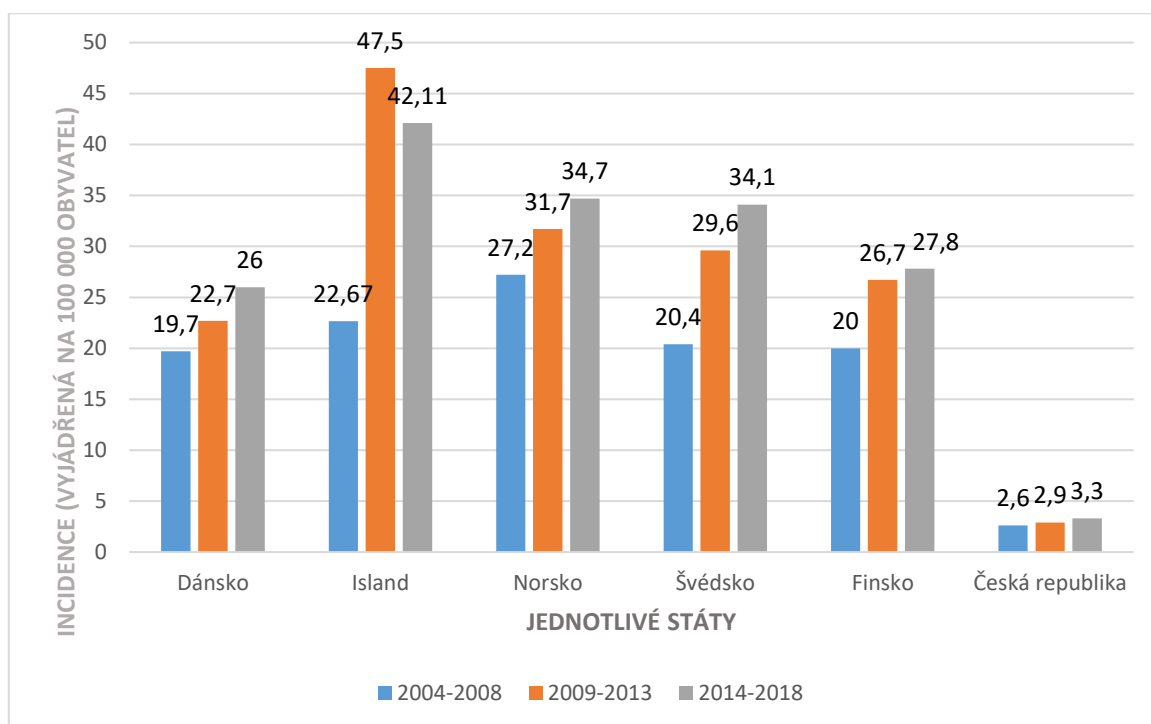
Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, www.hematology.cz, vlastní zpracování

Jak je z grafu číslo 20 a tabulek číslo 26 a 27 patrné, incidence MDS je až osminásobně vyšší v Dánsku než v ČR, a to v celém porovnávaném časovém období (2004-2018).

5.1.4 Srovnání incidence myelodysplastického syndromu v České republice a skandinávských zemích

Pro úplné zhodnocení vývoje epidemiologické situace MDS v České republice a skandinávských zemích bylo zvoleno grafické znázornění incidence MDS v těchto zemích v přepočtu na 100 tisíc obyvatel. Přepočet na 100 tisíc obyvatel pro komparaci ČR a skandinávských zemí byl zvolen z důvodu nedostupnosti epidemiologických dat týkajících se incidence MDS v ČR v daném období v přepočtu na světový standard.

Graf 21. Srovnání incidence MDS mezi ČR skandinávskými zeměmi v letech 2004-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 tisíc obyvatel.



Zdroj: www.nordcan.iarc.fr, www.hematology.cz, vlastní zpracování

Pro úplný popis epidemiologické situace MDS v ČR a skandinávských zemích byla graficky znázorněna incidence tohoto onemocnění v letech 2004-2018 v pětiletých intervalech. Z grafického zpracování je patrná velmi rozdílná incidence tohoto onemocnění ve všech skandinávských zemích v porovnání s ČR. Vysoce rozdílné hodnoty incidence MDS mezi ČR a všemi skandinávskými zeměmi mohou poukazovat na nedůsledný sběr epidemiologických dat v ČR. Rovněž vysoké rozdíly v incidenci mohou být důvodem neustálých změn v klasifikaci FAB vs. WHO v letech 2008, 2016 a 2022.

6 ETIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY MDS

Výzkumní pracovníci a odborníci neustále hledají příčiny onkologických onemocnění a také mají snahu zjistit, co přispívá k jejich vzniku. Rizikové faktory mohou být vnitřní (geneticky podmíněné), vnější anebo mohou být v kombinaci obou těchto druhů faktorů. Mezi hlavní rizikové faktory u většiny nádorových onemocnění patří kombinace vnitřních i vnějších faktorů, tj. životní styl (Tuček et al. 2022).

6.1 Vnitřní faktory

Mezi velmi významné rizikové faktory řadíme věk. Věk ovlivňuje průběh, prognózu, typ MDS a klinické příznaky onemocnění. U starších pacientů je MDS obvykle spojen s horší prognózou včetně kratšího přežití a většího rizika transformace do AML. Důvodem pro tuto souvislost může být akumulace mutací v hematopoetických buňkách, v důsledku stárnutí organismu a dlouhodobé expozice faktorům prostředí. Tyto mutace mohou vést k dysfunkci krvetvorných buněk a následnému vzniku MDS. Diagnostika a léčba hraje důležitou roli u starších pacientů, jelikož jsou často více zranitelní na nežádoucí účinky léčby. Mezi nežádoucí účinky léčby se řadí hlavně infekce a krvácení, což může zhoršit prognózu onemocnění. Častější výskyt MDS byl zaznamenán u mužů. (Schlegelberger a Heller 2017, Zeidan et al. 2019).

Dále se na vzniku onemocnění z vnitřních rizikových faktorů podílí také genetika na molekulární úrovni a vodítko ke genetické progresi klonální hematopoézy neurčitěho potenciálu (CHIP) k MDS, sekundárnímu MDS (sMDS) a k sekundární akutní myeloidní leukemii (sAML). Zároveň došlo k identifikaci klíčových molekulárních procesů, které jsou funkčně narušeny prostřednictvím somatických mutací. Klonální hematopoéza neurčitěho potenciálu je premaligní stav, který je běžný u starších jedinců a je spojen se specifickou podskupinou mutací. Nejčastěji se jedná o DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53 a SF3B1 mutace, což naznačuje, že mutace v těchto klíčových genech jsou důležité pro iniciaci onemocnění (hazard ratio = HR: 1,62; 95 % CI: 1,34-1,97). Oproti tomu mutace hematopoetických transkripčních faktorů a aktivovaných signálních drah se obvykle vyskytují během progresu onemocnění do vysoce rizikového typu MDS a sAML. Tedy od počátku onemocnění MDS až po transformaci do leukemie je zřejmé, že prognóza a odpověď na léčbu je ovlivněna kombinací genetických lézí. Další porozumění těchto

vztahů umožní vylepšit modely prognostického stagingu, identifikaci pacientů s největší pravděpodobností na účinnost terapie a také vývoj nových cílených léčiv (Sperling et al. 2017).

Také Downův syndrom je spojený s vysokým rizikem vzniku MDS i jiných myeloproliferativních onemocnění. Výskyt MDS u osob s Downovým syndromem je 10-30 x vyšší než v běžné populaci a souvisí s tím i věk daného jedince. Průměrný věk, kdy se MDS objevuje u pacientů s Downovým syndromem, je nižší než u ostatních jedinců. Co se týče genetických faktorů, tak jeho podkladem je trizomie 21, tedy osoby s tímto onemocněním mají tři kopie chromozomu 21 namísto dvou. Chromozom 21 může mít vliv na velké množství biologických procesů, včetně regulace buněčné proliferace a diferenciací. Mechanismy vzniku, kterými trizomie 21 přispívá k vysokému riziku vzniku MDS nejsou zcela objasněny. Ovšem nabízí se varianta, že geny na chromozomu 21 mohou ovlivňovat exprese jiných genů, které jsou kritické pro vývoj krevních buněk (Larsson et al. 2012).

Z hlediska etiologie mají určitý podíl na vzniku MDS také autoimunitní onemocnění. Je zde pravděpodobnost, že imunitní procesy poškodí myeloidní prekurzory, které se diferencují na krevní buňky. Systémová a zánětlivá autoimunitní onemocnění a MDS byly spojovány u jednotlivých pacientů a ve většině případů minimálně po 25letém průběhu. Tyto asociace často zahrnují onemocnění štítné žlázy, neutrofilní dermatózy, polyartritidu, onemocnění pojivové tkáně či autoimunitní cytopenii. U prováděných studií bylo zjištěno, že autoimunitní onemocnění či jeho léčba, je rizikovým faktorem pro rozvoj MDS. Na základě provedených studií byla zjištěna asociace autoimunitních onemocnění a MDS (odds ratio = OR: 1,50; 95 % CI: 1,35-1,66). Ovšem MDS lze také považovat za podněcovatele autoimunitního onemocnění. Patofyziologie MDS je úzce spojena se zvýšenou zánětlivou aktivitou v mikroprostředí kostní dřeně, která by mohla být schopna podporovat systémová zánětlivá a autoimunitní onemocnění. Rovněž by autoimunitní onemocnění mohla podporovat klonální vývoj a poruchy růstu kostní dřeně, a to by znamenalo rozvoj myeloidní malignity. Navíc myeloidní novotvary, včetně MDS, byly diagnostikovány po léčbě autoimunitních onemocnění imunosupresivní terapií. Revmatoidní artritida byla vyzorována ve spojitosti s významně zvýšeným rizikem AML a MDS (OR: 1,52; 95 % CI: 1,27-1,81). I přestože je MDS chronické onemocnění, byla zaznamenána souvislost s revmatoidní artritidou i po vyloučení 5letého období před diagnózou. To znamená, že nediodagnostikovaný MDS může způsobit revmatoidní artritidu.

V několika kazuistikách je popisována souvislost AML či MDS vyskytující se u pacientů s revmatoidní artritidou, zejména po léčbě azathioprinem nebo methotrexátem. V některých studiích byl po diagnostice MDS zaznamenán výskyt revmatické polymyalgie (OR: 1,53; CI: 1,98-2,86). Autoimunitní hemolytická anemie (AIHA) je považována za komplikaci vybraných proliferativních onemocnění. Ačkoliv je AIHA popisována ve spojení s MDS, bylo prokázáno, že se AIHA vyskytuje ještě před diagnózou MDS. Z důvodu indolence MDS, může být MDS přítomen i roky před diagnózou a je tedy možné, že AIHA vznikla jako důsledek těchto stavů (Anderson et al. 2009, Hochman a DeZern 2022).

6.2 Vnější faktory

Dle publikovaných studií zabývajících se vnějšími rizikovými faktory, byly prováděny v letech 1996-2006 ve vybraných státech světa. V rámci těchto studií bylo zjištěno, že kouření je významně spojeno se zvýšeným rizikem vzniku MDS a také se zhoršením prognózy. Cigarety obsahují benzen a dalších karcinogeny spolu s radioaktivními prvky. Tabákové výrobky mohou rovněž indukovat specifické chromozomové aberace, jako je například delece chromozomů 5 a 7. Veškeré případové studie kromě jedné naznačovaly souvislost mezi kouřením a MDS. Dle analytických studií případů a kontrol bylo stanoveno riziko (OR: 1,92; 95 % CI: 1,22-3,03) u populace exponované tomuto faktoru na základě chromozomálních abnormalit (Du et al. 2010, Lv et al. 2011).

Výsledky studií o vztahu konzumace alkoholu k riziku vzniku MDS nebyly zcela průkazné. Studie naznačují, že víno obsahuje resveratrol, což je antioxidant, nacházející se ve slupce červených hroznů a má potenciální účinky chránit před rozvojem onkologických i hematoonkologických onemocnění. Ovšem studie neumožnily stratifikaci údajů podle typu alkoholických nápojů. V Šanghajské studii naopak bylo zjištěno zvýšené riziko vzniku MDS u všech konzumentů alkoholu. Na základě těchto studií bylo prokázáno významné riziko vzniku MDS (OR: 2,37; 95 % CI: 1,04-5,40) v populaci s vysokou spotřebou alkoholu (nad 300 ml ethanolu týdně). Avšak je pravděpodobné, že kouření a pití alkoholu by mohly interagovat a způsobovat vyšší riziko vzniku MDS. Nicméně dostupné údaje jsou velmi vzácné a další studie by se měly konkrétně zaměřit na tuto

problematiku společně s možnými biologickými interakcemi (Du et al. 2010, Lv et al. 2011).

Dle studie provedené ve Spojených státech amerických (USA) v letech 2010-2014, by mohla být jedním z rizikových faktorů podílejících se na vzniku MDS obezita. Z výsledků studie je patrné, že existují podložené důkazy podporující roli obezity u myeloidních novotvarů. Na základě studie případů a kontrol bylo zjištěno více než dvojnásobně vyšší riziko vzniku MDS u pacientů s BMI > 30 u obou pohlaví (HR: 2,18; 95 % CI: 1,51-3,17) v porovnání s jedinci s normálním BMI (18,5-25). V rámci studie došlo i k významnému zvýšení rizika MDS u obézních žen (Poynter et al. 2016).

Ovoce, zelenina a další potraviny rostlinného původu obsahují velké množství antioxidantů, vitamínů, minerálů a mikroživin, které působí jako protektivní faktory proti různým typům solidních nádorových onemocnění. Jejich vliv byl tedy ověřován i v rámci prevence rozvoje MDS. V USA proběhla studie v letech 1995-2003, ve které nebyla prokázána žádná spojitost mezi celkovým příjmem ovoce a zeleniny a MDS (HR: 1,03; 95 %, CI: 0,71-1,47). Ovšem je zapotřebí provést další studie a konkretizovat které aspekty rostlinných potravin mohou mít preventivní charakter v prevenci MDS (Ma et al. 2009, Lv et al. 2011).

V Šanghajské studii, která probíhala v letech 2003-2006, bylo zjištěno, že vyšší konzumace čajů a dietních isoflavonů může mít nižší pravděpodobnost vzniku MDS. Jakékoliv pití čaje bylo spojeno přibližně s o 60 % nižší pravděpodobností vzniku MDS ve srovnání s konzumací ostatních nápojů bez obsahu čaje (OR: 0,40; 95 % CI: 0,24-0,67) (Ma et al. 2009, Lv et al. 2011).

V rámci další studie v USA provedené v letech 1992-2005, byly zkoumány nedostatky kyseliny listové, železa a vitamínu B, což jsou nezbytné mikroživiny pro normální syntézu DNA a hematopoézu. Výstupem této studie bylo, že nedostatek těchto složek může být považován za rizikový faktor vzniku perniciózní anémie, která může zvyšovat pravděpodobnost vzniku MDS (OR: 2,87; 95 % CI: 2,23-3,26). Nicméně k potvrzení či vyvrácení tohoto tvrzení jsou zapotřebí další studie s podrobnějšími údaji o dietním příjmu, klinických faktorech a nedostatku živin ve vztahu k diagnóze MDS (Murphy et al. 2015).

Existuje velké množství chemických látek, které jsou spojovány s rizikem vzniku MDS. Některé epidemiologické studie naznačují, že expozice organickým rozpouštědlům může být riziková pro rozvoj akutní leukemie, MDS a dalších hematologických malignit. Mezi nejvýznamnější se řadí benzen, který je považovaný za karcinogen první skupiny. Vystavování se benzenu způsobuje poškození krvetvorných buněk a mutace v buňkách kostní dřeně, což vede k abnormálnímu růstu buněk a k vzniku MDS (relativní riziko = RR: 1,87; 95 % CI: 1,39-2,52). V praxi je tato organická sloučenina využívána v průmyslu jako rozpouštědlo pro výrobu plastů, pryskyřic, syntetických vláken, barviv, detergentů a pesticidů. Přírodní zdroj benzenu představují např. emise z požárů. Benzen je rovněž součástí ropy, benzínu a cigaretového kouře. Benzen se primárně dostává do organismu inhalací. Pokud dojde k expozici, metabolizuje se převážně v játrech a vylučuje močí. Pokud dojde k aktivaci produkce reaktivních forem kyslíku, mohou způsobovat poškození DNA (Mozzoni et al. 2023, Smith 2010).

Prozatím žádná studie nehodnotila přímou souvislost mezi expozicí formaldehydu a vznikem MDS. Formaldehyd může poškozovat DNA a ovlivňovat tak procesy buněčné proliferace. Ovlivňování buněčné proliferace je zřejmě mechanismus, který by mohl zvyšovat riziko vzniku MDS. Nicméně je potřeba k potvrzení této souvislosti další studie. Formaldehyd byl identifikován jako možný karcinogen pro člověka a měl by být předmětem řádné ochrany v pracovním a životním prostředí (Mundt et al. 2021).

Studie prováděná v jihozápadním Řecku prokázala přímou souvislost mezi vznikem MDS a zemědělskou činností, zejména expozicí pesticidům, herbicidům a insekticidům (OR: 3,72; 95 % CI: 1,90-7,27). Závěrem této studie byl výrok, že expozice pesticidů v dané oblasti je hlavním rizikovým faktorem MDS (OR: 1,46; 95 % CI: 1,05-2,04) a k patogenezi přispívají dietní faktory a zvýšený příjem alkoholu. Zároveň je zde konstatováno, že incidence MDS se v posledních 20 letech zvyšuje a epidemiologické rysy MDS se mohou lišit v různých geografických oblastech a mezi různými skupinami populace. Další studie byla prováděna v Šanghaji, kdy účastníci studie byli vystavováni expozici herbicidům a pesticidům na pracovišti. Výstupem této studie je rovněž přímá souvislost s expozicí pesticidů a herbicidů a zvýšeným výskytem MDS (Avgerinou et al. 2013, Lv et al. 2011).

Jedním z pozoruhodných zjištění studie v Šanghaji je pozitivní asociace léků proti TBC s rizikem vzniku MDS. Předchozí studie ukázaly, že expozice léků proti TBC může vést až k chromozomálním aberacím. Je proto možné, že genotoxické účinky léčiv proti TBC mohou mít vliv na rozvoj MDS (OR: 2,11; 95 % CI: 1,11-4,02) (Lv et al. 2011).

Socioekonomický status může být významným činitelem vedoucím k rozvoji onkologického onemocnění. Vzdělání je společným ukazatelem sociálně-ekonomického postavení jedince a má dlouhodobý dopad na lidské zdraví. V Šanghajské studii bylo prokázáno, že jedinci, kteří neměli žádné nebo pouze základní vzdělání, měli větší pravděpodobnost vzniku MDS (OR: 20,67; 95 % CI: 2,74-156 a OR: 1,65; 95 % CI: 1,00-2,72) než osoby, které dokončily středoškolské vzdělání. Tento vztah mezi vzděláním a rizikem vzniku MDS naznačuje, že vysokoškolské vzdělání může být jedním z ochranných faktorů před vznikem MDS. V rozvojových zemích budou osoby s nízkým vzděláním s největší pravděpodobností pracovat na farmách nebo továrnách a budou tak vystaveny nebezpečné expozici rizikovým faktorům při práci. Tyto osoby jsou rovněž více náchylné k nezdravému životnímu stylu, jako je kouření tabáku a konzumace alkoholu (Lv et al. 2011).

Studie na zvířatech v Šanghaji prokázaly, že složky permanentních barev na vlasy mají karcinogenní charakter. Ovšem jestli je používání barev na vlasy spojeno se zvýšeným rizikem rakoviny, nelze určit, a je to předmětem dalších epidemiologických výzkumů. V Šanghajské studii bylo pozorováno zvýšené riziko všech subtypů MDS mezi jedinci používajícími barvy na vlasy, a to nejméně dvakrát ročně (OR: 1,31; 95 % CI: 0,88-1,93). Byl vyzorován pozitivní trend v četnosti používání barev na vlasy za rok, ale nebyl nalezen pro celoživotní kumulativní použití. Nebyla provedena analýza vztahu mezi typem barvy na vlasy a rizikem možného vzniku MDS. V Číně je v drtivé většině používána tmavší barva na vlasy. Některé studie prokázaly, že tmavší barvivo je úzce spojeno s rozvojem malignit (Lv et al. 2011).

Vysoká úroveň rizik byla hlášena v Číně v nově postavených budovách, či nově zrekonstruovaných domech / kancelářích. Zvýšené riziko MDS bylo vyzorováno u všech účastníků studie, kteří hlásili v minulosti bydlení v nových budovách či nově zrekonstruovaných domech/kancelářích (OR: 1,69; 95 % CI: 1,11-2,00). Důvodem těchto rizik je užití mnoha materiálů, které obsahují nebezpečné chemikálie, jako jsou barvy, lepidla, rozpouštědla, konzervační látky či prach. Nově postavené budovy nebo renovace

domů a kanceláří přineslo nové zdravotní riziko pro veřejnost v souvislosti s nemocemi, včetně MDS, v Číně v důsledku nedostatečného dodržování přísných předpisů o nebezpečné expozici (Lv et al. 2011).

Klinické studie prokázaly, že se mezi další rizikové faktory, které mají vliv na vznik MDS, řadí chemoterapie a radioterapie (RR: 1,8; 95 % CI: 0,9-3,8). Tyto toxické látky společně s radioterapií představují hlavní příčiny vzniku sMDS. Vysoké dávky cytostatik mohou poškodit krvetvorné buňky, což může vést k abnormálnímu růstu nezralých hematopoetických buněk. Mezi tato cytostatická léčiva se řadí zejména alkylační látky, dále anthracykliny a topoisomerase II inhibitory. Předpokládá se však, že případy související s terapií představují přibližně 5 % diagnóz. Radioterapie může rovněž poškodit kostní dřeň a směřovat k narušení produkce krevních buněk. Narušení produkce krevních buněk je způsobeno vysokou dávkou ionizujícího záření. Délka expozice, dávka expozice a individuální citlivost hrají důležitou roli ve stanovení závažnosti onemocnění (Rudelius et al. 2023, Sweeney et al. 2019).

DISKUSE

Onemocnění MDS představuje velmi různorodé a komplikované téma. Data k MDS nejsou dostupná v žádné oficiální databázi, pouze v rámci celé skupiny novotvarů nejistého a neznámého chování (dg. 37-48). Trend incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 je pozorován rostoucí. Trend mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-48 v letech 2008-2018 je rovněž považován za rostoucí. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 je pozorován nejvyšší v Plzeňském kraji. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 je vyzorován nejvyšší v Jihomoravském kraji. Národní hematologický program poukazuje na značné výkyvy dat v jednotlivých regionech. Nelze s jistotou říct, zdali jde opravdu o biologickou podstatu nebo mohla nastat chyba při vykazování a zpracování dat. Při srovnání epidemiologické situace MDS byla graficky demonstrována průměrně desetkrát vyšší incidence tohoto onemocnění ve skandinávských zemích v porovnání s ČR. Což může být způsobeno, že data v ČR jsou nedůsledně sbíraná. Nedůslednost sběru dat může plynout také z neustále prováděných změn v klasifikaci FAB vs. WHO v letech 2008, 2016 a 2022, které způsobují nejasnosti i mezi zdravotníky. Trend prevalence nelze relevantně stanovit, jelikož nebyla dostupná komplexní data. Z dostupných informací lze konstatovat, že prevalence onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, je vyšší u žen než u mužů, což odpovídá i poznatkům v literatuře.

Jediná dostupná konkrétní data k problematice samotného MDS byla nalezena prostřednictvím Národního hematologického programu ČR. Je zde znázorněna incidence v období 2004-2018 primárních a sekundárních MDS. V období 2004-2008 přibylo celkem 233 případů. V letech 2009-2013 byl vyzorován nárůst incidence celkem o 306 případů. V období 2014-2018 incidence stoupla celkem o 344 případů. Dle těchto dat byl zaznamenán nejvyšší přírůstek nových případů MDS v letech 2009-2013. Důvodem může být biologická podstata nebo také nedostatečně definovaná klasifikační kritéria v klasifikačních systémech a s tím spojený chybný zápis do registru. Teprve v roce 2022 WHO zrevidovala klasifikaci myeloidních novotvarů, kde došlo k začlenění nových klinických prognostických, morfoloických a genetických údajů, což ujasnilo definování MDS. Současně došlo k predikování incidence MDS v roce 2025, a to s 380 případy. Prevalence je predikována v roce 2025 s 1 562 případy. Ale jedná se pouze o odhad

budoucích hodnot, takže tato data nejsou zcela relevantní. Na podkladě epidemiologických dat lze konstatovat, že trend incidence samotného MDS v ČR je rostoucí.

Epidemiologická situace MDS v rámci Evropy není zcela zmapována, a to z důvodu neúplné dostupnosti dat. Dle dostupných a nejpřehlednějších dat byly vybrány skandinávské země. U ostatních evropských zemí nebyl dostatek informací k samotné problematice MDS, nebo data nebylo možné relevantně porovnat. Do komparace skandinávských zemí, v rámci světového standardu, bylo zahrnuto Dánsko, Island, Norsko, Švédsko a Finsko. Dle databáze NORDCAN byla v letech 2004-2018 nejnižší incidence ve Finsku. Naopak nejvyšší incidence v letech 2004-2008 byla zaznamenána v Dánsku a v období 2009-2018 na Islandu.

Pro podrobnější srovnání epidemiologie MDS s ČR bylo zvoleno Dánsko. Došlo k získání velmi zajímavých dat. Incidence v přepočtu na 100 000 obyvatel byla v letech 2004-2018 téměř osminásobně vyšší než v ČR. U obou těchto zemí je vyzorován rostoucí trend incidence MDS, nicméně v Dánsku je trend mnohem vyšší.

U většiny hematologických onemocnění, zrovna tak u MDS, není etiologie zcela jasná. Jednou z možných příčin vzniku je porucha reparačních mechanismů spravujících DNA v krvetvorných buňkách. Z tohoto důvodu tak dochází ke vzniku genetické nestability. Tato genetická nestabilita umožňuje postupnou malignizaci mutované kmenové krvetvorné buňky. Zmiňovaná porucha mechanismu, která opravuje DNA, je buď vrozená nebo získaná. Určitý podíl na postupné maligní přeměně má zvýšený výskyt genových mutací ve vyšším věku. Na podkladě provedených studií byly definovány rizikové faktory MDS, které mají vliv nebo dokonce vyvolávají vznik chromozomových aberací, čímž mají značný podíl na další progresi nemoci. Mezi potvrzené rizikové faktory se řadí věk, mužské pohlaví, expozice organickým rozpouštědly, benzenu a případně zemědělským chemikáliím (insekticidy, pesticidy, herbicidy nebo hnojiva), expozice léků proti TBC, alkylační cytostatika, epidopodofylotoxiny a kouření. Dále do rizikových faktorů lze zařadit expozici radiačního záření, alkohol, imunitní poruchy, včetně autoimunitních onemocnění, Downův syndrom, obezitu, nedostatky některých vitamínů skupiny B a železa, socioekonomický statut a nově postavené / zrekonstruované budovy byly spojeny se zvýšeným rizikem MDS. Sekundární MDS souvisí především se zmíněnými zevními vlivy. Nejvyšší incidence sekundárního MDS se pozoruje 2–4 roky po ukončení

chemoterapie. Konzumace čajů a dietních isoflavonů může mít nižší pravděpodobnost vzniku MDS. (Adam et al. 2010, Adam et al. 2011, Comont et al. 2019).

Bohužel neexistuje žádný způsob, jak zcela zabránit vzniku MDS, ale jsou zde některé oblasti prevence, které mohou pomoci snížit riziko jeho vývoje. Mezi preventivní opatření patří omezování expozice karcinogenním látkám, které mohou poškodit DNA v buňkách a zvyšovat riziko vzniku rakovinového onemocnění. Správnou výživou je možno eliminovat riziko vývoje některých typů rakovinových onemocnění, včetně MDS. Například strava bohatá na ovoce, zeleninu, celozrnné výrobky, či vyšší konzumace čajů a dietních isoflavonů může pozitivně přispět k této eliminaci. Naopak dieta s vysokým obsahem nasycených tuků může zvyšovat riziko vzniku rakoviny. Infekce mohou způsobit zánět a oslabení imunitního systému, což může zvyšovat riziko vzniku rakovinového bujení. Pravidelné preventivní prohlídky u lékaře mohou pomoci odhalit MDS v raných stádiích. Jedná se především o nedostatek železa a kyseliny listové. Preventivní opatření jsou taktéž důležitá v podobě dodržování osobních a ochranných pracovních pomůcek, zejména při expozici organickým rozpouštědlům, zemědělským chemikáliím či benzenu.

ZÁVĚR

Cílem předložené diplomové práce bylo popsat epidemiologickou situaci MDS v ČR a vybraných státech Evropy. Na podkladě review rizikových faktorů získaných z odborných publikací stanovit oblasti vhodné pro prevenci. Cíl práce zahrnoval důkladné prostudování problematiky MDS a údajů ze statistických databází. Teoretická část znázorňuje ucelený přehled onkologické hematologie, kde je jako základ teoretického východiska uvedena hematopoéza. Nedílnou součástí teorie je interpretace klasifikačních a prognostických skórovacích systémů MDS.

Cíl popisu epidemiologické situace v ČR bylo velmi obtížné naplnit z důvodu omezené dostupnosti dat. Mezi nejdůležitější zjištění patří fakt, že trend incidence je jak v ČR, tak i ve skandinávských zemích rostoucí. V Dánsku byla v letech 2004-2018 až osmkrát vyšší incidence MDS než v ČR ve stejném období. Trend incidence a mortality v rámci celé skupiny novotvarů nejistého nebo neznámého chování je v ČR též rostoucí a prevalence je vyšší u žen než u mužů. Nejvyšší incidence MDS dle jednotlivých krajů byla v Plzeňském kraji a nejvyšší mortalita dle jednotlivých krajů byla v kraji Jihomoravském.

Navzdory tomu, že etiologie MDS není zcela známa, byly popsány jednotlivé rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko MDS. Mezi prokázané rizikové faktory se řadí věk, mužské pohlaví, expozice organickým rozpouštědly a radiačnímu záření, benzenu a případně zemědělským chemikáliím (insekticidy, pesticidy, herbicidy nebo hnojiva), alkylační cytostatika, epidopodofylotoxiny a kouření. Mezi nejzajímavější zjištění vyplývající z review rizikových faktorů patří vliv socioekonomického statusu a vzdělání, výskyt vysoké úrovně rizik v nově postavených / zrekonstruovaných domech a kancelářích či pozitivní vliv čajů a stravy na eliminaci MDS. Na podkladě těchto zjištění byly vytyčeny některé oblasti vhodné pro prevenci.

Cíle práce byly naplněny, epidemiologická situace MDS v ČR a vybraných zemích Evropy byla graficky demonstrována a popsána ve výzkumné části. Na základě review publikovaných studií zabývajících se etiologií MDS byly zpracovány rizikové faktory podněcující vznik MDS.

Přestože je MDS vzácné onemocnění, jedná se stále o zákeřnou a agresivní formu hematologického onemocnění kvůli obtížnému diagnostikování v raných stádiích a následně možnému progresu do AML. Navíc léčba MDS může být komplikovaná, protože pacienti často nejsou vhodní pro klasickou chemoterapii kvůli svému věku a/nebo

zdravotnímu stavu. Z těchto důvodů jsou důležitým nástrojem epidemiologická data a jejich studium pro získání komplexních informací. Stejně jako u dalších vzácných hematologických onemocnění je důležité rozšiřovat poznatky o jejich vzniku, příčinách a možnostech prevence.

ANOTACE

Jméno a přímení:	Bc. Lucie Karasová, DiS.
Pracoviště:	Ústav veřejného zdravotnictví
Vedoucí práce:	Mgr. Simona Zatloukalová, PhD.
Rok obhajoby:	2023

Název diplomové práce:	Epidemiologie myelodysplastického syndromu
Název diplomové práce v anglickém jazyce:	Epidemiology of myelodysplastic syndrome
Anotace diplomové práce:	Diplomová práce se zabývá epidemiologií myelodysplastického syndromu v České republice a vybraných státech Evropy. Teoretická část se věnuje hematopoéze, onkologické hematologii, myelodysplastickému syndromu a klasifikačním systémům. V praktické části je popsán rostoucí trend incidence MDS jak v ČR, tak i v ostatních vybraných zemích Evropy, velmi rozdílná incidence v jednotlivých krajích v rámci ČR, dále je uvedeno review rizikových faktorů a vytyčeny oblasti vhodné pro prevenci.
Summary of diploma thesis:	The diploma thesis deals with the epidemiology of myelodysplastic syndrome in the Czech republic and the selected European countries. The theoretical part is devoted to hematopoiesis, oncological hematology, MDS and classification systems. In the practical part, the increasing trend of the incidence of MDS both in the Czech republic and in other selected European countries is described, the incidence is very different in individual regions within the Czech republic, a review of risk factors is also given and areas suitable for prevention are outlined
Klíčová slova:	Epidemiologie, myelodysplastický syndrom, incidence, rizikové faktory, prevence.
Keywords:	epidemiology, myelodysplastic syndrome, incidence, risk factors, prevention.
Rozsah práce:	105 stran včetně příloh (136 354 znaků)
Přílohy vázané v práci:	Příloha 1. Mezinárodní skórovací systém. Příloha 2. Revidovaný Mezinárodní prognostický skórovací systém. Příloha 3. Novotvary nejistého nebo neznámého chování (dg. 37-48).
Jazyk práce:	český jazyk

SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

ADAM, Zdeněk., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2.* aktualizované a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-0896-6.

ADAM, Zdeněk., 2008. *Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. 2.,* doplněně a zcela přepracované vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2502-4.

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK, 2010. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. 1.* vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-648-9.

ALAGGIO, Rita, Catalina AMADOR, Ioannis ANAGNOSTOPOULOS, Ayoma D. ATTYGALLE, Iguaracyra Barreto de Oliveira ARAUJO, Emilio BERTI, Govind BHAGAT, Anita Maria BORGES, Daniel BOYER, Mariarita CALAMINICI, Amy CHADBURN, John K. C. CHAN, Wah CHEUK, Wee-Joo CHNG, John K. CHOI, Shih-Sung CHUANG, Sarah E. COUPLAND, Magdalena CZADER, Sandeep S. DAVE, Daphne DE JONG, Ming-Qing DU, Kojo S. ELENITOBA-JOHNSON, Judith FERRY, Julia GEYER, Dita GRATZINGER, Joan GUITART, Sumeet GUJRAL, Marian HARRIS, Christine J. HARRISON, Sylvia HARTMANN, Andreas HOCHHAUS, Patty M. JANSEN, Kennosuke KARUBE, Werner KEMPF, Joseph KHOURY, Hiroshi KIMURA, Wolfram KLAPPER, Alexandra E. KOVACH, Shaji KUMAR, Alexander J. LAZAR, Stefano LAZZI, Lorenzo LEONCINI, Nelson LEUNG, Vasiliki LEVENTAKI, Xiao-Qiu LI, Megan S. LIM, Wei-Ping LIU, Abner LOUISSAINT, Andrea MARCOGLIESE, L. Jeffrey MEDEIROS, Michael MICHAL, Roberto N. MIRANDA, Christina MITTELDORF, Santiago MONTES-MORENO, William MORICE, Valentina NARDI, Kikkeri N. NARESH, Yasodha NATKUNAM, Siok-Bian NG, Ilske OSCHLIES, German OTT, Marie PARRENS, Melissa PULITZER, S. Vincent RAJKUMAR, Andrew C. RAWSTRON, Karen RECH, Andreas ROSENWALD, Jonathan SAID, Clémentine SARKOZY, Shahin SAYED, Caner SAYGIN, Anna SCHUH, William SEWELL, Reiner SIEBERT, Aliyah R. SOHANI, Reuben TOOZE, Alexandra TRAVERSE-GLEHEN, Francisco VEGA, Beatrice VERGIER, Ashutosh D. WECHALEKAR, Brent WOOD, Luc XERRI a Wenbin XIAO, 2022. The 5th edition of the World Health Organization

Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [online]. **36**(7), 1720–1748. ISSN 0887-6924, 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/s41375-022-01620-2

ALZEHR, Aymen, Claire HULME, Anne SPENCER a Sarah MORGAN-TRIMMER, 2022. The economic impact of cancer diagnosis to individuals and their families: a systematic review. *Supportive Care in Cancer* [online]. **30**(8), 6385–6404. ISSN 0941-4355, 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-022-06913-x

ANDERSON, L A, R M PFEIFFER, O LANDGREN, S GADALLA, S I BERNDT a E A ENGELS, 2009. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *British Journal of Cancer* [online]. **100**(5), 822–828. ISSN 0007-0920, 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6604935

Anon., 2017. *MKN-10: mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů: desátá revize: obsahová aktualizace k 1.1.2018*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. ISBN 978-80-7472-168-7.

ARBER, Daniel A., Attilio ORAZI, Robert HASSERJIAN, Jürgen THIELE, Michael J. BOROWITZ, Michelle M. LE BEAU, Clara D. BLOOMFIELD, Mario CAZZOLA a James W. VARDIMAN, 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [online]. **127**(20), 2391–2405. ISSN 0006-4971, 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2016-03-643544

AVGERINO, C., A. KOURAKLIS, S. THEODOROPOULOU, I. GIANNEZI, V. LAZARIS, P. LAMPROPOULOU, V. LABROPOULOU, E. TZOUVARA, P. ZIKOS, Y. ALAMANOS, M. KARAKANTZA a A. SYMEONIDIS, 2013. P-260 Exposure to pesticides is a major risk factor for myelodysplastic syndromes (MDS) in Southwestern Greece. *Leukemia Research* [online]. **37**, S140. ISSN 01452126. Dostupné z: doi:10.1016/S0145-2126(13)70307-2

BĚLOHLÁVKOVÁ, Petra. Možnosti léčby myelodysplastického syndromu v roce 2021. 2021. Vnitřní lékařství. 67 (3). s. 150-155. [online]. [cit. 2022-12-10]. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2021/03/03.pdf>

BĚLOHLÁVKOVÁ, Petra et al. Sekundární myelodysplastický syndrom: retrospektivní analýza dat z registru České pracovní MDS skupiny. 2009. Transfuze a hematologie dnes. No 4. s. 237-243. [online]. [cit. 2023-01-22]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2009-4/sekundarni-myelodysplasticky-syndrom-retrospektivni-analyza-dat-z-registru-ceske-pracovni-mds-skupiny-30909>

BOGDANOVIC, Andrija, Dragomir MARISAVLJEVIC a Aleksandar SAVIC, 2022. Diagnosis, classification, and prognosis of myelodysplastic syndromes. *Medicinski pregled* [online]. 75(Suppl. 1), 25–31. ISSN 0025-8105, 1820-7383. Dostupné z: doi:10.2298/MPNS22S1025B

COMONT, T., K. DELAVIGNE, P. COUGOUL, S. BERTOLI, E. DELABESSE, P. FENAUX a O. BEYNE-RAUZY, 2019. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019: mise au point. *La Revue de Médecine Interne* [online]. 40(9), 581–589. ISSN 02488663. Dostupné z: doi:10.1016/j.revmed.2019.04.001

ČERMÁK, J., J. VONDRÁKOVÁ, V. VOZOBULOVÁ, E. KADLČKOVÁ, J. LIBIGER, E. POLONYOVÁ, N. SEIFERTOVÁ, R. NEUWIRTOVÁ, P. BĚLOHLÁVKOVÁ, M. KREJČÍ, M. MATUROVÁ, A. SMOLÍKOVÁ, E. ŠUMNÁ, P. KESSLER, E. MANDÁKOVÁ, H. KREJČOVÁ, J. MUŽÍK, J. VOGLOVÁ a J. MALÝ, 2009. Sekundární myelodysplastický syndrom: retrospektivní analýza dat z registru České pracovní MDS skupiny. 2009(4), 237–243.

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Obyvatelstvo – demografické ukazatele [online]. [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/index.jsf?page=vystup->

objekt&pvo=DEM05&z=T&f=TABULKA&skupId=546&katalog=30845&pvo=DEM05&str=v94#w=

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD. Obyvatelstvo – lidé [online]. [cit. 2023-03-03]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide

ČEŠKA, Richard, Tomáš ŠTULC, Vladimír TESAŘ a Milan LUKÁŠ, 2020. *Interna*. 3., aktualizované vydání. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton. ISBN 978-80-7553-780-5.

DENMARKS STATISTIK. Befolkningstal [online]. [cit. 2023-02-26]. Dostupné z: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/borgere/befolkning/befolkningstal>

DOUBEK, Michael a Jiří MAYER, 2013. *Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů: doporučení České leukemické skupiny - pro život (CELL)*. 2., přeprac. vyd. Brno: Česká leukemická skupina - pro život. ISBN 978-80-260-4744-5.

DOUBEK, Michael a Jiří MAYER, ed., 2022. *Léčebné postupy v hematologii 2022: doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. 1. vydání. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP. ISBN 978-80-270-8240-7.

DU, Yan, Jon FRYZEK, Mikkael A. SEKERES a Emanuela TAIOLI, 2010. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research* [online]. **34**(1), 1–5. ISSN 01452126. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2009.08.006

EVROPSKÁ UNIE. Life in the EU [online]. [cit. 2023-02-26]. Dostupné z: https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/life-eu_cs

FABER, Edgar, 2015. *Základy hematologické diagnostiky*. Druhé přepracované vydání. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-3742-6.

GATTA, G a A TRAMA, 2018. RARECAREnet: Information network on rare cancers in Europe. *European Journal of Public Health* [online]. **28**(suppl_4) [vid. 2023-03-07]. ISSN 1101-1262, 1464-360X. Dostupné z: doi:10.1093/eurpub/cky212.624

GOUZERH, Flora, Jean-Marie BESSIÈRE, Beata UJVARI, Frédéric THOMAS, Antoine M. DUJON a Laurent DORMONT, 2022. Odors and cancer: Current status and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* [online]. **1877**(1), 188644. ISSN 0304419X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbcan.2021.188644

GREENBERG, Peter L., Heinz TUECHLER, Julie SCHANZ, Guillermo SANZ, Guillermo GARCIA-MANERO, Francesc SOLÉ, John M. BENNETT, David BOWEN, Pierre FENAUX, Francois DREYFUS, Hagop KANTARJIAN, Andrea KUENDGEN, Alessandro LEVIS, Luca MALCOVATI, Mario CAZZOLA, Jaroslav CERMAK, Christa FONATSCH, Michelle M. LE BEAU, Marilyn L. SLOVAK, Otto KRIEGER, Michael LUEBBERT, Jaroslaw MACIEJEWSKI, Silvia M. M. MAGALHAES, Yasushi MIYAZAKI, Michael PFEILSTÖCKER, Mikkael SEKERES, Wolfgang R. SPERR, Reinhard STAUDER, Sudhir TAURO, Peter VALENT, Teresa VALLESPI, Arjan A. VAN DE LOOSDRECHT, Ulrich GERMING a Detlef HAASE, 2012. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* [online]. **120**(12), 2454–2465. ISSN 0006-4971, 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2012-03-420489

HASSERJIAN, Robert P., 2019. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology* [online]. **86**(1), 7–13. ISSN 1015-2008, 1423-0291. Dostupné z: doi:10.1159/000489702

HAYASHI, Yasutaka, Kimihito C. KAWABATA, Yosuke TANAKA, Yasufumi UEHARA, Yo MABUCHI, Koichi MURAKAMI, Akira NISHIYAMA, Shigeru KIRYU, Yusuke YOSHIOKA, Yasunori OTA, Tatsuki SUGIYAMA, Keiko MIKAMI, Moe TAMURA, Tsuyoshi FUKUSHIMA, Shuhei ASADA, Reina TAKEDA, Yuya

KUNISAKI, Tomofusa FUKUYAMA, Kazuaki YOKOYAMA, Tomoyuki UCHIDA, Masao HAGIHARA, Nobuhiro OHNO, Kensuke USUKI, Arinobu TOJO, Yoshio KATAYAMA, Susumu GOYAMA, Fumio ARAI, Tomohiko TAMURA, Takashi NAGASAWA, Takahiro OCHIYA, Daichi INOUE a Toshio KITAMURA, 2022. MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis. *Cell Reports* [online]. **39**(6), 110805. ISSN 2211-1247. Dostupné z: doi:10.1016/j.celrep.2022.110805

HOCHMAN, Michael J a Amy E DEZERN, 2022. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin? *The Lancet Haematology* [online]. **9**(7), e523–e534. ISSN 23523026. Dostupné z: doi:10.1016/S2352-3026(22)00138-7

HOCHOVÁ, Ivana, 2006. *Myelodysplastický syndrom: diagnostický atlas*. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-088-5.

HONG, Ming a Guangsheng HE, 2017. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myelodysplastic syndromes. *Journal of Translational Internal Medicine* [online]. **5**(3), 139–143. ISSN 2224-4018. Dostupné z: doi:10.1515/jtim-2017-0002

INDRÁK, Karel, 2014. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Vyd. 1. V Praze: Triton. ISBN 978-80-7387-722-4.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. (2023). NordCAN – Cancer incidence, mortality and prevalence in the Nordic countries [online]. [cit. 2023-03-05]. Dostupné z: <https://nordcan.iarc.fr/en>

JAGANNATHAN-BOGDAN, Madhumita a Leonard I. ZON, 2013. Hematopoiesis. *Development* [online]. **140**(12), 2463–2467. ISSN 0950-1991. Dostupné z: doi:10.1242/dev.083147

KAČÍRKOVÁ, Petra, 2007. *Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1853-8.

KŘÍŽKOVÁ, Věra, 2021. *Blood and blood components: hematopoiesis, selected methods used in cytology, histology, and hematology*. First edition. Prague: Charles University, Karolinum Press. ISBN 978-80-246-4720-3.

LAPČÍKOVÁ, Anna, 2011. *Laboratorní hematologie: [od fyziologie k medicíně: integrace vědy, výzkumu odborného vzdělávání a praxe]*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-2876-5.

LARSSON, Nina, Henrik LILLJEBJÖRN, Carin LASSEN, Bertil JOHANSSON a Thoas FIORETOS, 2012. Myeloid malignancies with acquired trisomy 21 as the sole cytogenetic change are clinically highly variable and display a heterogeneous pattern of copy number alterations and mutations*: Myeloid malignancies with acquired trisomy 21. *European Journal of Haematology* [online]. **88**(2), 136–143. ISSN 09024441. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01710.x

LV, Ling, Guowei LIN, Guowei LIN, Xiang GAO, Cuie WU, Junmin DAI, Yongchen YANG, Hejian ZOU, Hengjuan SUN, Minghua GU, Xi CHEN, Hua FU a Liming BAO, 2011. Case–control study of risk factors of myelodysplastic syndromes according to World Health Organization classification in a Chinese population. *American Journal of Hematology* [online]. **86**(2), 163–169. ISSN 0361-8609, 1096-8652. Dostupné z: doi:10.1002/ajh.21941

MA, X., U. LIM, Y. PARK, S. T. MAYNE, R. WANG, P. HARTGE, A. R. HOLLENBECK a A. SCHATZKIN, 2009. Obesity, Lifestyle Factors, and Risk of Myelodysplastic Syndromes in a Large US Cohort. *American Journal of Epidemiology* [online]. **169**(12), 1492–1499. ISSN 0002-9262, 1476-6256. Dostupné z: doi:10.1093/aje/kwp074

MALCOVATI, Luca, Eva HELLSTRÖM-LINDBERG, David BOWEN, Lionel ADÈS, Jaroslav CERMAK, Consuelo DEL CAÑIZO, Matteo G. DELLA PORTA, Pierre FENAUX, Norbert GATTERMANN, Ulrich GERMING, Joop H. JANSEN, Moshe MITTELMAN, Ghulam MUFTI, Uwe PLATZBECKER, Guillermo F. SANZ, Dominik SELLESLAG, Mette SKOV-HOLM, Reinhard STAUDER, Argiris SYMEONIDIS, Arjan A. VAN DE LOOSDRECHT, Theo DE WITTE a Mario CAZZOLA, 2013. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* [online]. **122**(17), 2943–2964. ISSN 0006-4971, 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2013-03-492884

MOZZONI, Paola, Diana POLI, Silvana PINELLI, Sara TAGLIAFERRI, Massimo CORRADI, Delia CAVALLO, Cinzia Lucia URSINI a Daniela PIGINI, 2023. Benzene Exposure and MicroRNAs Expression: In Vitro, In Vivo and Human Findings. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **20**(3), 1920. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph20031920

MUNDT, K. A., L. D. DELL, P. BOFFETTA, E. M. BECKETT, H. N. LYNCH, V. J. DESAI, C. K. LIN a W. J. THOMPSON, 2021. The importance of evaluating specific myeloid malignancies in epidemiological studies of environmental carcinogens. *BMC Cancer* [online]. **21**(1), 227. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-021-07908-3

MURPHY, Gwen, Sanford M. DAWSEY, Eric A. ENGELS, Winnie RICKER, Ruth PARSONS, Arash ETEMADI, Shih-Wen LIN, Christian C. ABNET a Neal D. FREEDMAN, 2015. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [online]. **13**(13), 2282-2289.e4. ISSN 15423565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2015.05.040

NÁRODNÍ HEMATOONKOLOGICKÝ PROGRAM ČESKÉ REPUBLIKY. [online]. [cit.2023-02-12]. Dostupné z: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/01/Narodni_hematoonkologicky_program_CR_2021-08-13.pdf

ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. [online]. [cit.2023-12-02]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-onkologicky-registr#publikace>

NAVRÁTIL, Leoš, 2017. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0210-5.

PAVLÍK, Tomáš a Jakub GREGOR, ed., 2018. *Analýza klinických a epidemiologických dat: od přípravy dat až po vizualizaci výsledků: 11.-12. září 2018, Rakvice*. První vydání. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-9030-9.

PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ, 2011. *Hematologie a transfuzní lékařství. I, Hematologie*. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3459-0.

POSPÍŠILOVÁ, Šárka, Dana DVOŘÁKOVÁ a Jiří MAYER, 2013. *Molekulární hematologie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-942-8.

POYNTER, Jenny N., Michaela RICHARDSON, Cindy K. BLAIR, Michelle A. ROESLER, Betsy A. HIRSCH, Phuong NGUYEN, Adina CIOC, Erica WARLICK, James R. CERHAN a Julie A. ROSS, 2016. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiology* [online]. **40**, 134–140. ISSN 18777821. Dostupné z: doi:10.1016/j.canep.2015.12.005

RUDELIUS, Martina, Olga K. WEINBERG, Charlotte M. NIEMEYER, Akiko SHIMAMURA a Katherine R. CALVO, 2023. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. *Virchows Archiv* [online]. **482**(1), 113–130. ISSN 0945-6317, 1432-2307. Dostupné z: doi:10.1007/s00428-022-03447-9

SHAIKH, Ambreen a Deepa BHARTIY, 2012. Pluripotent Stem Cells in Bone Marrow and Cord Blood. In: Terry MOSCHANDREOU, ed. *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology* [online]. B.m.: InTech [vid. 2022-11-21]. ISBN 978-953-51-0753-8. Dostupné z: doi:10.5772/48133

SCHLEGELBERGER, Brigitte a Paula G. HELLER, 2017. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). *Seminars in Hematology* [online]. **54**(2), 75–80. ISSN 00371963. Dostupné z: doi:10.1053/j.seminhematol.2017.04.006

SMITH, Martyn T., 2010. Advances in Understanding Benzene Health Effects and Susceptibility. *Annual Review of Public Health* [online]. **31**(1), 133–148. ISSN 0163-7525, 1545-2093. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.publhealth.012809.103646

SPERLING, Adam S., Christopher J. GIBSON a Benjamin L. EBERT, 2017. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature Reviews Cancer* [online]. **17**(1), 5–19. ISSN 1474-175X, 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc.2016.112

STEENSMA, David P., 2012. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research* [online]. **36**(12), 1441–1452. ISSN 01452126. Dostupné z: doi:10.1016/j.leukres.2012.08.007

SWEENEY, Marina R., Katie M. APPLEBAUM, Hannah AREM, Barbara H. BRAFFETT, Jenny N. POYNTER a Kim ROBIEN, 2019. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [online]. **28**(9), 1502–1517. ISSN 1055-9965, 1538-7755. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0106

TUČEK, Milan a Alena SLÁMOVÁ. Hygiena a epidemiologie pro bakaláře. 2., doplněné vydání. Praha: Univerzita Karlova, Karolinum, 2022. ISBN 978-80-246-3932-1.

VONDRÁKOVÁ, Jana. Myelodysplastický syndrom, diagnostika a léčba. 2010. Interní medicína pro praxi. 12(11) s. 535-539 [online]. [cit. 2022-12-05]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2010/11/03.pdf>(www.internimedica.cz)

VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ, 2012. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3742-3.

VYDRA, Jan, Jan NOVÁK a Marie LAUERMANNOVÁ, 2019. *Hematologie v kostce*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-5140-8.

WELTGESUNDHEITSORGANISATION, 2017. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization classification of tumours. ISBN 978-92-832-4494-3.

ZEIDAN, Amer M., Rory M. SHALLIS, Rong WANG, Amy DAVIDOFF a Xiaomei MA, 2019. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Reviews* [online]. **34**, 1–15. ISSN 0268960X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.blre.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.09.001)

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ALK	transmembránová receptorová tyrosinkináza
ALL	akutní lymfoblastická leukemie
AML	akutní myeloidní leukemie
APL	akutní promyelocytární leukemie
ASXL1	additional sex combs like 1
ATG	antithymocytární globulin
ATLL	T-leukemie/lymfom dospělých
B-ALL/LL	B-lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom
BL	Burkittův lymfom
CFU	nezralá krevní kmenová buňka
CFU-E	unipotentní kmenová buňka
CFU-GM	kmenová buňka, ze které se dále diferencují granulocyty a monocyty makrofágy
CFU-MEG	unipotentní kmenová buňka, z níž vzniká megakaryocyt
CLL/SLL	chronická lymfocytární leukemie/malobuněčný lymfom
CML	chronická myeloidní leukemie
CMML	chronická myelomonocytární leukémie
ČR	Česká republika
DLBCL	difuzní velkobuněčný lymfom z B-lymfocytů
DNMT3A	DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A
ERU	endogenní retrovirus

EUTOS	European Treatment and Outcome Study – druh skórovacího systému
FAB	Francouzsko-Americko-Britský klasifikační systém
FISH	komparativní fluorescenční in situ hybridizace – molekulárně-cytogenetická metoda
FL	folikulární lymfom
HIV	human immunodeficiency virus
HL	Hodgkinův lymfom
HTLV-1	lidský T-buněčný lymfotropní virus typu 1
HR	hazard ratio
CHIP	genetická progresivní klonální hematopoéza neurčitého potenciálu
ICD	Classification of Diseases and Related Health Problems
IPSS	mezinárodní prognostický skórovací systém
IPSS-R	mezinárodní prognostický skórovací systém revidovaný
MCL	lymfom z pláštěvých buněk
MDS	myelodysplastický syndrom
MDS-EB	MDS s nadbytkem blastů
MDS-MLD	MDS s dysplazií ve více řadách
MDS-RS	MDS s prstenčitými sideroblasty
MDS-SLD	MDS s dysplazií
MDS-RS-MLD	MDS-RS s dysplazií ve více řadách
MDS-SR-SLD	MDS-RS s dysplazií v 1 řadě
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí

MPN	myeloproliferativní neoplázie
MZL	lymfom z marginální zóny
NK	natural killer
NK/T	natural killer/T-buněčný lymfom
NOR	Národní onkologický registr
OR	odds ratio
PTLNOS	periferní T-lymfom blíže nespecifikovaný
RA	refrakterní anémie
RAEB-T	refrakterní anemie s excesem blastů
RAS	refrakterní anémie se zmnožením prstenčitých sideroblastů
RR	relativní riziko
SCT	alogenní transplantace krvetvorných buněk
sAML	sekundární akutní myeloidní leukemie
sMDS	sekundární myelodysplastický syndrom
SNP	single nucleotide polymorphism
SF3B1	splicing factor 3B subunit 1
T-ALL/LL	T-lymfoblastová leukemie/lymfoblastový lymfom
T-LGL	T-velkobuněčnou granulární leukemie
T-PLL	T-prolymfocytární leukemie
TET2	tet methylcytosine dioxygenase 2
TP53	tumor protein p53
USA	Spojené státy americké
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
WHO	Světová zdravotnická organizace

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	36
Graf 2. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno na 100 000 obyvatel.	38
Graf 3. Incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.	39
Graf 4. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	41
Graf 5. Mortalita onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	42
Graf 6. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.	44
Graf 7. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).	45
Graf 8. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	47
Graf 9. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).	49
Graf 10. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	51
Graf 11. Vývoj prevalence onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	53
Graf 12. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2008, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	54
Graf 13. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2009-2013, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	55
Graf 14. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2014-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	56
Graf 15. Shrnutí incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	57
Graf 16. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2004-2008, vyjádřeno v rámci světového standardu.	60

Graf 17. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2009-2013, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	61
Graf 18. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2014-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	62
Graf 19. Shrnutí a porovnání incidence MDS celé populace ve skandinávských zemích v letech 2004-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	63
Graf 20. Porovnání incidence MDS mezi Dánskem a ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.....	65
Graf 21. Srovnání incidence MDS mezi ČR skandinávskými zeměmi v letech 2004-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 tisíc obyvatel.	66

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Doporučená vyšetření ke stanovení diagnózy MDS (upraveno dle Malcovati et al. 2013).	25
Tabulka 2. FAB klasifikace myelodysplastického syndromu (upraveno dle Pospíšilová)..	27
Tabulka 3. WHO revidovaný klasifikační systém (upraveno dle Doubek a Mayer 2022)..	29
Tabulka 4. IPSS-R prognostické rizikové kategorie/skóre (upraveno dle Doubka).....	31
Tabulka 5. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	37
Tabulka 6. Vývoj incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno na 100 000 obyvatel.	38
Tabulka 7. Incidence novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.	40
Tabulka 8. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	41
Tabulka 9. Mortalita onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	42
Tabulka 10. Vývoj mortality novotvarů u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno dle světového standardu.	44
Tabulka 11. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).	45
Tabulka 12. Vývoj incidence onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	47
Tabulka 13. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018 (roční průměr).	49
Tabulka 14. Vývoj mortality onemocnění u mužů a žen v ČR v jednotlivých krajích s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v přepočtu na 100 000 obyvatel.	52
Tabulka 15. Vývoj prevalence onemocnění u mužů a žen v ČR s dg. D37-D48 v letech 2008-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	53
Tabulka 16. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2008, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	55
Tabulka 17. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2009-2013, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	55

Tabulka 18. Incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2014-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	57
Tabulka 19. Shrnutí incidence primárního a sekundárního MDS v ČR v letech 2004-2018, vyjádřeno v absolutních hodnotách.	58
Tabulka 20. Predikce incidence a prevalence MDS v roce 2025.	58
Tabulka 21. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2004-2008, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	60
Tabulka 22. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2009-2013, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	61
Tabulka 23. Incidence MDS ve skandinávských zemích v celé populaci v letech 2014-2018, vyjádřena v rámci světového standardu.....	62
Tabulka 24. Shrnutí a porovnání incidence celé populace MDS ve skandinávských zemích v letech 2004-2018, vyjádřeno v rámci světového standardu.....	63
Tabulka 25. Demografické údaje Dánska a ČR.....	64
Tabulka 26. Incidence MDS a počet obyvatel v ČR v letech 2004-2018.....	64
Tabulka 27. Incidence MDS a počet obyvatel v Dánsku v letech 2004-2018.....	64

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Schéma literární řešerše.	9
Obrázek 2. Schéma hematopoézy.	12
Obrázek 3. Diagnostický postup MDS.	24

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1. Mezinárodní skórovací systém.

Příloha 2. Revidovaný Mezinárodní prognostický skórovací systém.

Příloha 3. Novotvary nejistého nebo neznámého chování (dg. 37-48).

PŘÍLOHY

Příloha 1. Mezinárodní skórovací systém (upraveno dle Adam et al. 2011).

Parametr	Počet bodů				
	0	0,5	1	1,5	2
Počet blastů v kostní dřeni v %	0-4	5-10	-	11-19	20-30 ^{*)}
Počet linií s cytopenií	0-1	2-3	-	-	-
Cytogenetické rizikové skupiny	Nízké	Střední	Vysoké	-	-
Riziková skupina	Skóre (počet bodů)		Medián přežití		
Nízké riziko	0		5,7 let		
Intermediární riziko I	0,5-1,0		3,5 roku		
Intermediární riziko II	1,5-2		1,2 roku		
Vysoké riziko	> 2		0,4 roku		

karyotyp příznivý = v normě; -Y, del (5 q), del (20 q).

karyotyp nepříznivý = 3 a více abnormalit, nebo abnormality chromozomu 7

karyotyp střední = ostatní abnormality

cytopenie = hemoglobin < 100 g/l, neutrofily < 1,5 x 10⁹/l, trombocyty < 100 x 10⁹/l

^{*)} tato skupina již představuje AML dle WHO klasifikace z roku 2008

Příloha 2. Revidovaný Mezinárodní prognostický skórovací systém (Greenberg et al. 2012).

Prognostická proměnná	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Karyotyp (*)	Velmi dobrý	-	Dobrý	-	Střední	Špatný	Velmi špatný
Blasty v KD (%)	≤ 2	-	> 2 < 5 %	-	5–10 %	> 10 %	-
Hemoglobin	≥ 10	-	8-< 10	< 8	-	-	-
Trombocyty	≥ 100	50-< 100	< 50	-	-	-	-
Absolutní počet neutrofilů	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

(*) Karyotyp:

- Velmi dobrý: -Y, del (11 q),
- Dobrý: v normě, del (5 q), del (12 q), zdvojená změna obsahující del (5 q),
- Střední: del (7 q), + 8, +19, i (17 q), odlišná jedna nebo dvě samostatné změny v karyotypu,
- Špatný: - 7, inv (3) / t (3 q), zdvojená změna obsahující -7 / del (7 q), souhrnné změny se 3 změnami,
- Velmi špatný: souhrnné změny karyotypu > 3 abnormality karyotypu (Greenberg et al. 2012).

Příloha 3. Novotvary nejistého nebo neznámého chování (dg. 37-48) (upraveno dle www.uzis.cz).

<p>D37 Novotvar nejistého nebo neznámého chování dutiny ústní a trávicích orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D37.0 Ret, dutina ústní a hltan • D37.1 Žaludek • D37.2 Tenké střevo • D37.3 Červovitý přívěsek • D37.4 Tlusté střevo • D37.5 Konečník • D37.6 Játra, žlučník a žlučovody • D37.7 Jiné trávicí orgány • D37.9 Trávicí orgán NS
<p>D38 Novotvary nejistého nebo neznámého chování středního ucha a dýchacích a nitrohručních orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D38.0 Hrtan • D38.1 Průdušnice, průduška a plíce • D38.2 Pohrudnice (pleura) • D38.3 Mezihrudí (mediastinum) • D38.4 Brzlík • D38.5 Jiné dýchací orgány • D38.6 Dýchací orgán NS
<p>D39 Novotvary nejistého nebo neznámého chování ženských pohlavních orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D39.0 Děloha • D39.1 Vaječník • D39.2 Placenta • D39.7 Jiné ženské pohlavní orgány • D39.9 Ženský pohlavní orgán NS
<p>D40 Novotvar nejistého nebo neznámého chování mužských pohlavních orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D40.0 Předstojná žláza – prostata • D40.1 Varle • D40.7 Jiné pohlavní orgány • D40.9 Mužský pohlavní orgán NS
<p>D41 Novotvar nejistého nebo neznámého chování močových orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D41.0 Ledvina • D41.1 Ledvinná pánvička • D41.2 Močovod • D41.3 Močová trubice

	<ul style="list-style-type: none"> • D41.4 Močový měchýř • D41.7 Jiné močové orgány • D41.9 Močový orgán NS
D42 Novotvar nejistého nebo neznámého chování mozkomíšních plen	<ul style="list-style-type: none"> • D42.0 Mozkové pleny • D42.1 Míšní pleny • D42.9 Pleny NS
D43 Novotvar nejistého nebo neznámého chování mozku a centrální nervové soustavy	<ul style="list-style-type: none"> • D43.0 Mozek supratentoriální • D43.1 Mozek intratentoriální • D43.2 Mozek NS • D43.3 Mozkové nervy • D43.4 Mícha • D43.7 Jiné určené části centrální nervové soustavy • D43.9 Centrální nervová soustava NS
D44 Novotvary nejistého nebo neznámého chování žláz s vnitřní sekrecí	<ul style="list-style-type: none"> • D44.0 Štítná žláza • D44.1 Nadledvina • D44.2 Příštítná žláza • D44.3 Hypofýza • D44.4 Ductus craniopharyngealis • D44.5 Epifýza – šišinka • D44.6 Karotické tělísko • D44.7 Aortické tělísko a jiná paraganglia • D44.8 Postižení více žláz s vnitřní sekrecí • D44.9 Žláza s vnitřní sekrecí NS
D45 Pravá polycytemie	
D46 Myelodysplastické syndromy	<ul style="list-style-type: none"> • D46.0 Refrakterní anemie bez prstenčitých sideroblastů • D46.1 Refrakterní anemie

	<p>s prstenčitými sideroblasty</p> <ul style="list-style-type: none"> • D46.2 Refrakterní anemie s přebytkem blastů • D46.4 Refrakterní anemie NS • D46.5 Refrakterní anemie ve více řadách • D46.6 Myelodysplastický syndrom s izolovanou chromozomální aberací • D46.7 Jiné myelodysplastické syndromy • 46.9 Myelodysplastický syndrom NS
<p>D47 Jiné novotvary nejistého nebo neznámého chování mízní, krvetvorné a příbuzné tkáně</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D47.0 Novotvary nejistého a neznámého chování z histiocytů a kmenových buněk • D47.1 Chronická myeloproliferativní nemoc • D47.2 Monoklonální gamapatie neurčeného významu • D47.3 Esenciální (hemoragická) trombocytémie • D47.4 Osteomyelofibróza • D47.5 Chronická eosinofilí leukemie • D47.7 Jiné určené novotvary nejistého nebo neznámého chování, mízní, hematopoetické a příbuzné tkáně • D47.9 Novotvary nejistého nebo neznámého chování mízní, hematopoetické a příbuzné tkáně NS

<p>D48 Novotvary nejistého nebo neznámého chování jiných a neurčených lokalizací</p>	<ul style="list-style-type: none"> • D48.0 Kost a kloubní chrupavka • D48.1 Pojivová a jiná měkká tkáň • D48.2 Periferní nervy a autonomní nervová soustava • D48.3 Retroperitoneum • D48.4 Peritoneum • D48.5 Kůže • D48.6 Prs • D48.7 Jiné určené lokalizace • D48.9 Novotvary nejistého nebo neznámého chování NS
--	---