

*Επιδημιολογία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων
στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας
κατά την περίοδο 1990–2009*

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes in the area
of Southwestern Greece during the period 1990–2009*

ABSTRACT

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes in the area of Southwestern Greece
during the period 1990–2009*

*Christina Avgerinou^{1,2}, Yannis Alamanos², Alexandra Kouraklis¹, Ioannis Tavernarakis¹, Panagiotis Zikos³,
Anthi Aktypi⁴, Panagiotis Kaiafas⁵, Christos Raptis⁶, Marina Karakantza¹, Nicholas Zoumbos¹, Argyris Symeonidis¹*

¹Hematology Division, Department of Internal Medicine, University of Patras Medical School

²Department of Public Health, University of Patras Medical School

³Department of Hematology, “St Andrew” General Hospital of Patras

⁴Department of Hematology, “Olympion” Hospital, Patras

⁵Thalassemia and Hemoglobinopathies’ Unit, General Hospital of Agrinio

⁶Department of Internal Medicine, General Hospital of Mesolonghi

Introduction: The aim of the present study was to describe demographic and clinical features of patients diagnosed with myelodysplastic syndromes (MDS) in the area of Southwestern Greece during the period 1990–2009, to study disease course, evolution and survival of the patients and to assess estimates for the incidence and prevalence of MDS in the population of the area during the last 20 years. **Methods:** We retrieved and registered medical records and electronic databases of all patients who were diagnosed with MDS between January 1, 1990 and December 31, 2009 in the area of Southwestern Greece, and particularly at the University Hospital of Patras, at “St Andrew” General Hospital of Patras, at “Olympion” Hospital and at the General Hospital of Mesolonghi. We performed analysis of demographic and clinical data, as well as survival analysis. We finally estimated mean annual incidence and prevalence rates of MDS in the area. **Results:** A total of 800 patients were diagnosed with various types of MDS during the period 1990–2009 (568 men and 232 women, male:female ratio 2.45:1). The mean age

at diagnosis was 73.2 ± 19.1 years (range 15–94). The majority of patients were farmers (44%) and residents of rural areas (53%). The distribution according to FAB classification was as follows: RA 291 patients (36%), RARS 78 (10%), RAEB 250 (31%), RAEB–T 37 (5%), CMML 120 (15%), unclassified MDS 22 and unknown 2 (all together 3%). The distribution according to WHO classification was available in 717 patients and was as follows: RA 146 (20%), Del(5q): 9 (1%), RARS 50 (7%), RCMD 103 (14%), RCMD–RS 21 (3%), RAEB–1 127 (18%), RAEB–2 101 (14%), CMML–D 43 (6%), CMML–P 52 (7%), other hybrid MDS/MPD 18 (3%), unclassified 10 (1%), AML 37 (5%). Karyotype was available in 469 patients and it was normal in 296 (63%). Mean overall survival was 37.9 months (95% CI 33.8–41.9) and median overall survival was 21 months (95% CI 18.4–23.6). The most common cause of death was acute leukemia (54%). The prevalence of MDS in the prefectures of Achaia, Ilia, Etolia and Akarnania on 31st December 2009 was 0.0227% or 22.7 per 100,000 inhabitants aged above 14 years old. The crude mean annual incidence rate of MDS in the prefectures of Achaia, Ilia, Etolia and Akarnania during the period 1990–2009 was 5.6 per 100,000 inhabitants aged above 14 years old. The incidence of MDS was highest in the rural areas of Achaia (7.3/100,000) and lowest in the urban areas of Etolia and Akarnania (2.4/100,000). Age-standardised mean annual incidence rate was 5.1/100,000 in rural areas and 4.9/100,000 in urban areas and their ratio (CMF) was 1.04 (95% CI 0.70–1.52). Finally, we observed an increasing trend in the frequency of MDS throughout the study period, with the incidence rate of MDS varying from 4.1 per 100,000 during 1990–1994 to 6.5 per 100,000 during 2005–2009. **Conclusion:** We found an increased incidence of MDS in the area of Southwestern Greece and particularly in its rural areas, but this finding was not repeated after age-standardisation. However, the incidence of MDS appears to have an increasing trend. This finding could be attributed to better diagnostic tools, but it may also reflect a truly increasing incidence. Further research by methods of analytical epidemiology (case-control studies) is needed to investigate the role of potential etiologic factors in the pathogenesis of MDS. [Ach Iatr 2011;30:105-124]

Key words: Epidemiology, Myelodysplastic syndromes, Incidence, Prevalence, Survival, Southwestern Greece.

Correspondence: Christina Avgerinou
Kleanthous 3, Acharnes 13671, Greece,
Tel.: +30 6936285343, +30 2102313866, e-mail: avgerinouchristina@hotmail.com

Submitted 20–1–11, Revision accepted 4–4–11

Χριστίνα Αυγερινού^{1,2}
 Ιωάννης Αλαμάνος²
 Αλεξάνδρα Κουράκλη¹
 Ιωάννης Ταβερναράκης¹
 Παναγιώτης Ζήκος³
 Ανθή Ακτύπη⁴
 Παναγιώτης Καϊάφας⁵
 Χρήστος Ράπτης⁶
 Μαρίνα Καρακάντζα¹
 Νικόλαος Ζούμπος¹
 Αργύρης Συμεωνίδης¹

¹ Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, ΠΓΝΠ

² Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

³ Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα

⁴ Αιματολογικό Τμήμα Νοσοκομείου «Ολύμπιον», Πάτρα

⁵ Μονάδα Μεσογειακής Αναμίας, Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου

⁶ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου «Χατζηκώστα»

Αλληλογραφία:

Αυγερινού Χριστίνα

Κλεάνθους 3, Αχαρνές 13671

Τηλέφωνο: 6936285343, 2102313866

e-mail: avgerinouchristina@hotmail.com

avgerchr@upatras.gr

Υποβλήθηκε 20-1-11

Αναθεωρημένη έγινε δεκτή 4-4-11

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να περιγραφούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαγνώστηκαν να πάσχουν από πρωτοπαθές μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας κατά την περίοδο 1990–2009, να μελετηθεί η επιβίωσή τους και να υπολογιστούν οι επιδημιολογικοί δείκτες για τα ΜΔΣ στην περιοχή τα τελευταία 20 έτη.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση όλων των ιατρικών φακέλων και ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων ασθενών με ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, στο Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», στο Νοσοκομείο «Ολύμπιον» και στο Νοσοκομείο Μεσολογγίου και καταγράψαμε όλους τους ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών που διαγνώστηκαν με ΜΔΣ από 1/1/1990 έως και 31/12/2009. Διενεργήθηκα ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των κλινικών δεδομένων των ασθενών καθώς επίσης και ανάλυση επιβίωσης. Τέλος υπολογίστηκε η μέση ετήσια επίπτωση και ο επιπολασμός των ΜΔΣ στην περιοχή.

Αποτελέσματα: Συνολικά 800 άτομα διαγνώστηκαν με ΜΔΣ κατά την περίοδο 1990–2009 (568 άνδρες και 232 γυναίκες, αναλογία άνδρες:γυναίκες=2,45:1). Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν 73,2±19,1 έτη (εύρος 15–94). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν αγρότες (44%) και κάτοικοι αγροτικών περιοχών (53%). Η κατανομή κατά FAB ήταν ως εξής: RA 291 ασθενείς (36%), RARS 78 (10%), RAEB 250 (31%), RAEB-T 37 (5%), CMML 120 (15%), αταξινόμητο ΜΔΣ 22 και άγνωστο 2 (μαζί 3%). Η ταξινόμηση κατά WHO ήταν γνωστή σε 717 ασθενείς: RA 146 (20%), Del(5q): 9 (1%), RARS 50 (7%), RCMD 103 (14%), RCMD-RS 21 (3%), RAEB-1 127 (18%), RAEB-2 101 (14%), CMML-D 43 (6%), CMML-P 52 (7%), Άλλο υβριδικό MDS/MPD 18 (3%), Αταξινόμητο 10 (1%), AML 37 (5%). Καρύοτυπος υπήρχε σε 469 ασθενείς και ήταν φυσιολογικός σε 296 (63%). Η μέση επιβίωση ήταν 37,9 μήνες (95% CI 33,8–41,9), η διάμεση επιβίωση 21 μήνες (95% CI 18,4–23,6) και η συχνότερη αιτία θανάτου η οξεία λευχαιμία (54%). Ο επιπολασμός των ΜΔΣ στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας στις 31/12/2009 υπολογίστηκε ίσος με 0,0227% ή 22,7 ανά 100.000 ατόμων >14 ετών και η αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ στον πληθυσμό άνω των 14 ετών στους ίδιους νομούς κατά τη χρονική περίοδο 1990–2009 ήταν 5,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού >14 ετών. Η επίπτωση των ΜΔΣ βρέθηκε υψηλότερη στις αγροτικές περιοχές της Αχαΐας (7,3/100.000) και χαμηλότερη στις αστικές περιοχές της Αιτωλοακαρνανίας (2,4/100.000). Η προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση στις αγροτικές περιοχές ήταν 5,1/100.000, στις αστικές περιοχές 4,9/100.000 και ο λόγος τους CMF=1.04 (95% CI 0.70–1.52). Τέλος διαπιστώθηκε μια αυξητική τάση στην επίπτωση των ΜΔΣ από 4,1/100.000 κατά την περίοδο 1990–1994 έως 6,5/100.000 κατά την περίοδο 2005–2009.

Συμπέρασμα: Διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας και ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές, αλλά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η επίπτωση των ΜΔΣ φαίνεται να παρουσιάζει μια διαχρονική αυξητική τάση, που μπορεί να αποδοθεί είτε σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων είτε να αποτελεί μια πραγματική αύξηση. Συνεπώς απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με προοπτικές μελέτες τύπου ασθενών–μαρτύρων, με στόχο τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων. [Αχ Ιατρ 2011;30:105-124]

Λέξεις Κλειδιά: Επιδημιολογία, Επίπτωση, Επιπολασμός, Επιβίωση, Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, Νοτιοδυτική Ελλάδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) είναι μία ετερογενής ομάδα επίκτητων κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, που χαρακτηρίζονται από αναποτελεσματική αιμοποίηση στον μυελό των οστών, κυτταροπενίες στο περιφερικό αίμα και αυξημένο κίνδυνο για εκτροπή σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

Τα ΜΔΣ διακρίνονται σε πρωτοπαθή (de novo) ΜΔΣ, η αιτιολογία των οποίων παραμένει άγνωστη, και σε δευτεροπαθή ΜΔΣ, που εμφανίζονται μετά από έκθεση σε αποδεδειγμένους βλαπτικούς παράγοντες, όπως είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, τοξικές χημικές ουσίες (π.χ. βενζόλιο) και χημειοθεραπευτικά φάρμακα (κυρίως αλκυλιούστες παράγοντες και αναστολείς τοποϊσομερασών).

Η ακριβής επίπτωση των ΜΔΣ παγκοσμίως δεν είναι γνωστή και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις οι κλινικές αυτές οντότητες υποδιαγιγνώσκονται ή διαγιγνώσκονται εσφαλμένα ως άλλα νοσήματα.¹ Εξάλλου η επίπτωση φαίνεται να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και αυτό μπορεί να αποδοθεί τόσο σε παράγοντες που αφορούν το επάγγελμα και τον τρόπο ζωής όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.² Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άλλες χώρες η μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ έχει υπολογιστεί ότι κυμαίνεται ευρέως, από 1 ανά 100.000 κατοίκους στην

Ιαπωνία³ έως 12,6 ανά 100.000 στο Bournemouth, στο Ηνωμένο Βασίλειο.⁴ Από όσο γνωρίζουμε, μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευτεί επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την επίπτωση ή άλλους επιδημιολογικούς δείκτες των ΜΔΣ στην Ελλάδα.

Για την ταξινόμηση των ΜΔΣ αρχικά και μέχρι τις αρχές της τρέχουσας δεκαετίας χρησιμοποιείτο ευρέως το σύστημα ταξινόμησης κατά FAB (French–American–British), βάσει του οποίου διακρίνονται 5 υποκατηγορίες: η ανθεκτική αναιμία (RA), η ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (RARS), η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB), η ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEB–T) και η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML).⁵ Τα χαρακτηριστικά ευρήματα στο μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα για την κάθε υποκατηγορία ΜΔΣ στο σύστημα ταξινόμησης FAB παρατίθενται στον πίνακα 1.

Το έτος 2000 προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ένα νεότερο και περισσότερο βελτιωμένο σύστημα ταξινόμησης, που αποτελεί την ταξινόμηση κατά WHO⁶ και το οποίο παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Με βάση αυτό το σύστημα ταξινόμησης η κατηγορία RAEB–T κατά FAB δεν θεωρείται πλέον ΜΔΣ αλλά οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ). Εξάλλου η κατηγορία CMML της FAB ταξινόμησης, βάσει της ταξινόμησης κατά WHO δεν θεωρείται αμιγώς ΜΔΣ, αλλά

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των ΜΔΣ κατά FAB.

Υποκατηγορία	Ονομασία	Χαρακτηριστικά
RA	Ανθεκτική αναιμία (Refractory anemia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών
RARS	Ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες (Refractory anemia with ringed sideroblasts)	Βλάστες <5% και δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό
RAEB	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (Refractory anemia with excess blasts)	Βλάστες 5–20% στο μυελό
RAEB–T	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (Refractory anemia with excess blasts in transformation)	Βλάστες 20–30% στο μυελό ή βλάστες ≥5% αλλά παρουσία ραβδίων Auer εντός αυτών
CMML	Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (Chronic myelomonocytic leukemia)	Βλάστες <20% στο μυελό και απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων >1000/mm ³ στο περιφερικό αίμα

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των ΜΔΣ κατά WHO έτους 2001.

Υποκατηγορία	Ονομασία	Χαρακτηριστικά
RA	Ανθεκτική αναιμία/ Μονογραμμική ερυθροειδής δυσπλασία (Refractory anemia/ Unilineage erythroid dysplasia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών και δυσπλασία μίας σειράς στο περιφερικό αίμα
RARS	Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες/Μονογραμμική ερυθροειδής δυσπλασία (Refractory anemia with ringed sideroblasts/Unilineage erythroid dysplasia)	Βλάστες <5% και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό των οστών, δυσπλασία μίας σειράς στο περιφερικό αίμα
RCMD	Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία (Refractory anemia with multilineage dysplasia)	Βλάστες <5% στο μυελό των οστών και δυσπλασία τουλάχιστον δύο σειρών στο περιφερικό αίμα
RCMD-RS	Ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (Refractory anemia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts)	Βλάστες <5% και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες >15% στο μυελό των οστών, δυσπλασία τουλάχιστον δύο σειρών στο περιφερικό αίμα
RAEB-1	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -1 (Refractory anemia with excess blasts-1)	Βλάστες μυελού 5-10%
RAEB-2	Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών -2 (Refractory anemia with excess blasts-2)	Βλάστες μυελού 11-20%
Σύνδρομο 5q-	Σύνδρομο έλλειψης των μακρών σκελών του χρωμοσώματος 5 (5q minus syndrome)	Βλάστες μυελού <5%, καρυότυπος del(5q) (μόνο), αναιμία
Αταξινόμητο	Αταξινόμητο ΜΔΣ (Unclassified)	Βλάστες μυελού <5%

υβριδική κλινική οντότητα μεταξύ μυελοδυσπλαστικού και μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα η CMML διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες, τη δυσπλαστική μορφή (CMML-D), που χαρακτηρίζεται από απόλυτη μονοκυττάρωση, αρχικό αριθμό λευκοκυττάρων μικρότερο από 13.000/mm³ σε τρεις διαδοχικές εξετάσεις ανά μήνα, χαμηλότερο ρυθμό ανόδου των λευκών, σταθερότερη κλινική πορεία και καλύτερη πρόγνωση, και την υπερπλαστική μορφή (CMML-P), που χαρακτηρίζεται από μονοκυττάρωση και απόλυτο αριθμό λευκών μεγαλύτερο από 13.000/mm³ στις τρεις αρχικές διαδοχικές εξετάσεις ανά μήνα στην αρχική της εμφάνιση, μεγαλύτερο ρυθμό ανόδου των λευκών, ασταθέστερη κλινική πορεία και χειρότερη πρόγνωση.

Επιπλέον, επειδή τα ΜΔΣ είναι νοσήματα με σημαντική κλινική και προγνωστική ετερογένεια, για τον ασφαλέστερο καθορισμό της πρόγνωσης σε νεοδιαγι-

γνωσόμενους ασθενείς προτάθηκε το 1997 από τους Greenberg και συν. το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (International Prognostic Scoring System)⁷, το οποίο αξιολογεί την πρόγνωση με βάση το ποσοστό των βλαστών στο μυελό των οστών, τον αριθμό των κυτταροπενιών στο περιφερικό αίμα και το είδος των καρυοτυπικών ανωμαλιών. Το σύστημα προγνωστικής κατηγοριοποίησης κατά IPSS παρατίθεται στον πίνακα 3.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν καταρχήν να περιγραφούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στην περιοχή της ΝΔ Ελλάδας κατά τα τελευταία 20 έτη και να προσδιοριστούν επιδημιολογικοί δείκτες συχνότητας (επίπτωση και επιπολασμός) των ΜΔΣ στην περιοχή που

Πίνακας 3. Προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS.

IPSS score	0	0,5	1	1,5	2
Βλάστες μυελού (%)	<5	5–10	–	11–20	21–30
Καρυότυπος	Ευνοϊκός	Ενδιάμεσος	Δυσμενής		
Κυτταροπενίες	0/1	2/3			

Ανάλογα με το προγνωστικό score, διακρίνονται 4 προγνωστικές κατηγορίες:

IPSS score	Προγνωστική κατηγορία
0	Low (Χαμηλού κινδύνου)
0,5–1	Intermediate–1 (Ενδιάμεσου κινδύνου –1)
1,5–2	Intermediate–2 (Ενδιάμεσου κινδύνου –2)
≥2,5	High (Υψηλού κινδύνου)

Καρυότυπος ευνοϊκός: Φυσιολογικός (46XX/46XY), –Y, del (5q), del (20q)

Καρυότυπος δυσμενής: Σύνθετες (≥ 3 χρωμοσωμικές ανωμαλίες) ή διαταραχές του χρωμοσώματος 7

Καρυότυπος ενδιάμεσος: Όλες οι άλλες ανωμαλίες.

απαρτίζεται από τους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας. Δευτερεύων στόχος ήταν να μελετηθεί η επιβίωση των ασθενών, σε συνάρτηση με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και τα διάφορα συστήματα ταξινόμησης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατεγράφησαν όλοι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών που διαγνώστηκαν να πάσχουν από ΜΔΣ την περίοδο από 1/1/1990 έως και 31/12/2009 στην περιοχή της ΝΔ Ελλάδας. Οι μέθοδοι που ακολουθήθηκαν ήταν η ανασκόπηση και αναδρομική ανάλυση των δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών, καθώς και η αναζήτηση ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπου αυτές ήταν διαθέσιμες. Πηγή άντλησης των περιστατικών αποτελέσαν τα νοσοκομεία όπου υπάρχει και λειτουργεί οργανωμένο αιματολογικό τμήμα ή υπάρχει

τουλάχιστον ένας αιματολόγος, ο οποίος έχει τη δυνατότητα να θέσει τη διάγνωση και να παρακολουθεί ασθενείς με ΜΔΣ. Συγκεκριμένα συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν στο Αιματολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, στο Αιματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Άγιος Ανδρέας», στο Αιματολογικό Ιατρείο του Νοσοκομείου «Ολύμπιον» και στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Μεσολογγίου «Χατζηκώστα», όπου υπήρχε αιματολόγος που διενεργούσε εξέταση μυελού (αξιολόγηση επιχρίσματος μυελού και οστεομυελική βιοψία) στους νοσηλευόμενους αιματολογικούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που διαγνώστηκαν προέρχονταν από τους νομούς Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας, αλλά ένας μικρότερος αριθμός ασθενών προέρχονταν από άλλους νομούς, όπως από τα Ιόνια νησιά (Κεφαλονιά, Ζάκυνθος, Ιθάκη και Λευκάδα), από την εγγύς Κορινθία, τη Φωκίδα και τη Μεσσηνία.

Κατεγράφησαν μόνον ασθενείς ηλικίας άνω των 14 ετών στους οποίους είχε τεκμηριωθεί η διάγνωση ΜΔΣ με μυελόγραμμα ή/και οστεομυελική βιοψία και αξιολογήθηκε η γεωγραφική προέλευση των ασθενών, καθώς και τα δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, επάγγελμα) και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά (ταξινόμηση κατά FAB και κατά WHO, προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS, καρυότυπος, εκτροπή σε ΟΜΛ). Επιπλέον υπολογίστηκε η μέση και η διάμεση επιβίωση, καθώς και τα ποσοστά αθροιστικής επιβίωσης στο 1, στα 3 και στα 5 έτη από την αρχική διάγνωση. Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 17.0). Για τη σύγκριση μέσων όρων μεταβλητών με κανονική κατανομή εφαρμόστηκε το t-test (Student's test), ενώ για τη σύγκριση ποσοστών η δοκιμασία χ^2 . Ειδικά για την ανάλυση επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν πίνακες επιβίωσης, με μεσοδιαστήματα 3 μηνών για να υπολογίσουμε τα ποσοστά επιβίωσης, η μέθοδος Kaplan–Meier, προκειμένου να σχεδιάσουμε τις καμπύλες επιβίωσης, και το μονοπαραγοντικό και πολυπαραγοντικό μοντέλο του Cox για να εκτιμήσουμε την επίδραση των διαφόρων δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων στην επιβίωση. Για την σύγκριση της προτυποποιημένης επίπτωσης υπολογίστηκε το πηλίκιο CMF (Comparative Morbidity Figure), καθώς και η σταθερή απόκλιση και το διάστημα εμπιστοσύνης του CMF, με βάση τη στατιστική μέθοδο των Breslow και Day.⁸

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά 800 ασθενών.

Συνολικός αριθμός ασθενών	800
Άνδρες: Γυναίκες	568 / 232=2,45:1
Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη) (μέσος όρος, σταθερή απόκλιση, εύρος)	73,2 (9,5) [15–94]
Ηλικία εμφάνισης στους άνδρες	73,5 (9,3) [25–94]
Ηλικία εμφάνισης στις γυναίκες	72,6 (10,2) [15–91]
Αγροτικές / Ημιαστικές περιοχές	422 (53%)
Αστικές περιοχές	327 (41%)
Άγνωστο (αγροτική ή αστική περιοχή)	51 (6%)

Τέλος, για τον υπολογισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού, ως μέσος πληθυσμός κατά τη χρονική περίοδο 1990–2009 εκτιμήθηκε ο πληθυσμός με βάση την εθνική απογραφή του 2001 (Πηγή: Γραμματεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Συνολικά βρέθηκαν 800 ασθενείς στους οποίους είχε τεθεί η διάγνωση του ΜΔΣ κατά την περίοδο 1990–2009 στα νοσοκομεία της περιοχής που αναφέρθηκαν παραπάνω. Από αυτούς τους ασθενείς 624 (78%) διαγνώστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας, 141 (18%) στο Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», 24 (3%) στο Νοσοκομείο «Ολύμπιον» και 11 (1%) στο Νοσοκομείο Μεσολογγίου. Από τους 800 ασθενείς, 568 (71%) ήταν άνδρες και 232 (29%) γυναίκες (αναλογία άνδρες: γυναίκες = 2,45:1). Η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν τα 73,2 έτη ($\pm 19,1$ έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών δήλωνε διαμονή σε αγροτική ή ημιαστική περιοχή [N = 422 (53%)], ενώ 327 (41%) διέμεναν σε αστική περιοχή. Για 51 ασθενείς (6%) δεν ήταν γνωστό αν διέμεναν σε αγροτική ή αστική περιοχή, καθώς ο ακριβής τόπος διαμονής δεν αναγραφόταν στον ιατρικό φάκελο ή στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Τα βασικά δημο-

Πίνακας 5. Κατανομή ασθενών κατά επάγγελμα.

Επάγγελμα	N (%)
Αγρότης	245 (44%)
Οικιακά	69 (12,6%)
Έμπορος	28 (5,1%)
Δημόσιος υπάλληλος	20 (3,6%)
Αστυνομικός	14 (2,6%)
Εκπαιδευτικός	12 (2,2%)
Οδηγός/Αυτοκινητιστής	10 (1,8%)
Εργάτης	9 (1,6%)
Εργάτης βιομηχανίας	9 (1,6%)
Οικοδόμος	9 (1,6%)
Ιδιωτικός υπάλληλος	8 (1,5%)
Μηχανικός	8 (1,5%)
Κτηνοτρόφος/Τυροκόμος	6 (1,1%)
Υπάλληλος ΟΤΕ	6 (1,1%)
Εργάτης ΟΣΕ	6 (1,1%)
Εισπράκτορας	5 (0,9%)
Ιατρός/οδοντίατρος	4 (0,7%)
Ξυλουργός/Επιπλαποιός	3 (0,5%)
Εμπορικός αντιπρόσωπος	2 (0,4%)
Χημικός	2 (0,4%)
Άλλα επαγγέλματα	82 (14,7%)
Σύνολο	557

γραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Η κατανομή των ασθενών κατά ηλικιακή ομάδα στη διάγνωση ήταν ως εξής: 15–39 ετών: 5 (1%), 40–49: 14 (2%), 50–59: 38 (5%), 60–69: 176 (22%), 70–79: 375 (47%), ≥ 80 : 191 (24%), ενώ η ηλικία δεν ήταν γνωστή σε 1 ασθενή (0,1%). Από τους 800 ασθενείς, 353 προέρχονταν από την Αχαΐα, 163 από την Ηλεία, 156 από την Αιτωλοακαρνανία, 38 από τα Επτάνησα, 28 από την Κορινθία, 12 από τη Φωκίδα, 10 από τη Μεσσηνία, 9 από την Αττική και 20 από άλλους νομούς, ενώ σε 11 άτομα (1,4%) δεν ήταν γνωστός ο νομός προέλευσης.

Το επάγγελμα ήταν γνωστό στους 557 από τους 800 ασθενείς (70% των ασθενών). Σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν αγρότες (44%) και ακολουθούσαν σε συχνότητα άλλα επαγγέλματα, όπως οικιακά (12,6%), έμπορος (5,1%), δημόσιος υπάλληλος (3,5%), ενώ μόλις 1,6% ήταν βιομηχανικοί εργάτες (πίνακας 5).

2. Κλινικά χαρακτηριστικά

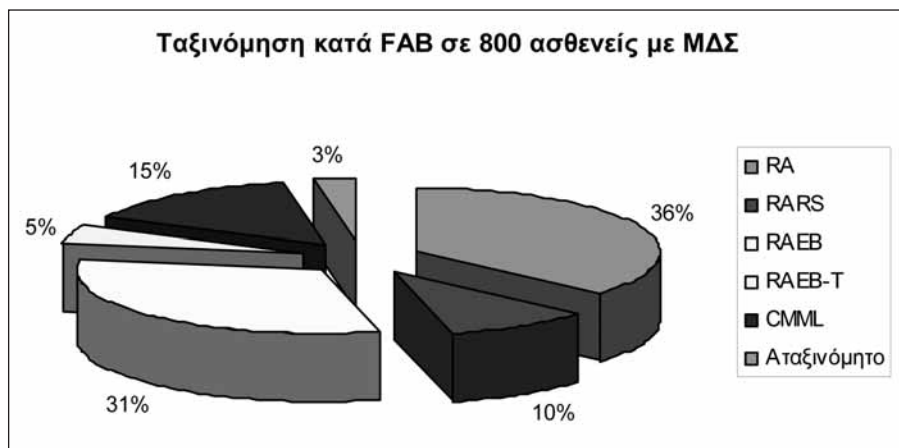
2.1 Νοσολογική Ταξινόμηση και Κυτταρογενετικά ευρήματα

Από τους 800 ασθενείς με ΜΔΣ, οι 777 (97%) έπασχαν από πρωτοπαθές ΜΔΣ, ενώ σε 14 ασθενείς (1,8%) το ΜΔΣ θεωρήθηκε δευτεροπαθές, καθώς είχαν προγενέστερα εκτεθεί σε αναγνωρισμένους μυελοτοξικούς ή μεταλλαξιογόνους παράγοντες και συγκεκριμένα είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία πριν από τη διάγνωση του ΜΔΣ. Τέλος για 9 άτομα (1,1%) δεν ήταν γνωστό αν είχαν εκτεθεί σε κάποιον παράγοντα που να ενοχοποιείται για δευτεροπαθή μυελοδυσπλασία. Επίσης 60 ασθενείς (7,5%) έπασχαν από ινωτικό ΜΔΣ, ενώ 17 (2,1%) είχαν υποπλαστικό ΜΔΣ, δύο ιδιαίτερες κατηγορίες που εμφανίζουν δυσκολίες στην ακριβή τους ταξινόμηση και την προγνωστική τους κατηγοριοποίηση.

Η κατανομή των ασθενών με βάση την ταξινόμηση FAB ήταν ως εξής: RA: 291 ασθενείς (36%), RARS: 78 (10%), RAEB: 250 (31%), RAEB-T: 37 (5%), CMML: 120 (15%), αταξιόμητο ΜΔΣ: 22 και άγνωστο 2 (μαζί 3%). Συγκρίναμε την ταξινόμηση FAB κατά φύλο και βρήκαμε ότι το ποσοστό του υπότυπου RARS ήταν οριακά υψηλότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες ($p=0.053$) (σχήμα 1, πίνακας 6). Η κατανομή αυτή εμφανίζει σημαντική ομοιότητα με τις αντίστοιχες μεγάλων σειρών ασθενών από διάφορες ευρωπαϊκές και μη ευρωπαϊκές χώρες.⁹

Η ταξινόμηση κατά WHO (2001) ήταν διαθέσιμη σε 717 ασθενείς (90%) και διαμορφώθηκε ως εξής: RA: 146 (20%), Σύνδρομο Del(5q): 9 (1%), RARS: 50 (7%), RCMD: 103 (14%), RCMD-RS: 21 (3%), RAEB-1: 127 (18%), RAEB-2: 101 (14%), CMML-D: 43 (6%), CMML-P: 52 (7%), άλλο υβριδικό MDS/MPD: 18

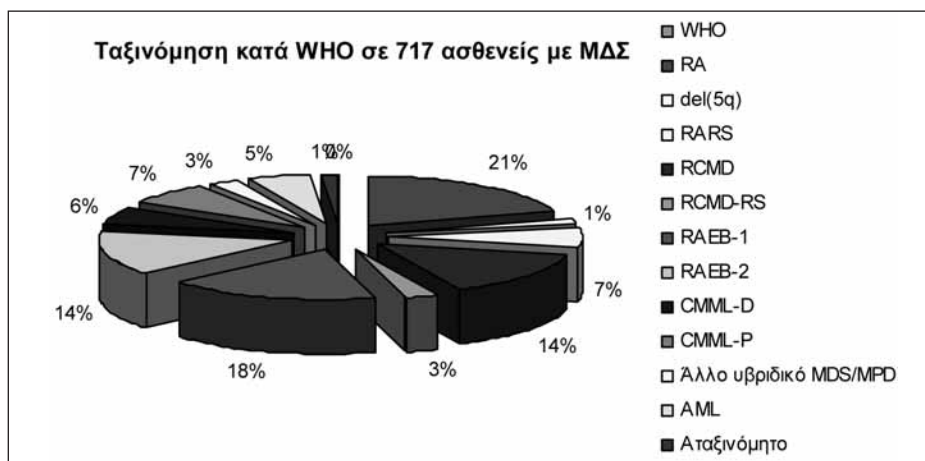
Σχήμα 1. Ταξινόμηση κατά FAB σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



Πίνακας 6. Ταξινόμηση κατά FAB στο σύνολο των ασθενών, σε άνδρες και γυναίκες.

FAB	N	%	Άνδρες	%	Γυναίκες	%	p
RA	291	36,4%	202	35,6%	89	38,4%	0.454
RARS	78	9,8%	48	8,5%	30	12,9%	0.053
RAEB	250	31,3%	183	32,2%	67	28,9%	0.355
RAEB-T	37	4,6%	28	4,9%	9	3,9%	0.521
CMML	120	15%	89	15,7%	31	13,4%	0.407
Αταξιόμητο/ Άγνωστο	24	3%	18	3,2%	6	2,6%	0.303
Σύνολο	800		568		232		

Σχήμα 2. Ταξινόμηση κατά WHO σε 717 ασθενείς με ΜΔΣ.



(3%), αταξινομήτο ΜΔΣ: 10 (1%), AML: 37 (5%) (πίνακας 7, σχήμα 2).

Κυτταρογενετική ανάλυση ήταν διαθέσιμη σε 469 ασθενείς (59%). Από αυτούς ο καρυότυπος ήταν φυσιολογικός σε 296 ασθενείς (63%) και παθολογικός σε 173 (37%). Οι συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες που αναγνωρίστηκαν στο σύνολο των παθολογικών καρυότυπων ήταν η απώλεια του χρωμοσώματος Y (28 ασθενείς, 16%), η τρισωμία 8 (32 ασθενείς, 18,5%) και οι σύνθετες/πολλαπλές ανωμαλίες (39 ασθενείς, 22,5%). Κατανομή των κυτταρογενετικών ανωμαλιών που βρέθηκαν απεικονίζεται στο σχήμα 3.

2.2 Προγνωστική ταξινόμηση κατά IPSS

Το IPSS μπορούσε να υπολογιστεί σε 451 ασθενείς (56%). Η κατανομή κατά προγνωστική κατηγορία IPSS ήταν η εξής: Low: 178 (39%), Intermediate-1: 152 (34%), Intermediate-2: 80 (18%) και High: 41 (9%). Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς που ανήκουν στις κατηγορίες Low και Intermediate-1 θεωρούνται ως ευνοϊκότερης πρόγνωσης, ενώ όσοι ανήκουν στις κατηγορίες Intermediate-2 και High θεωρούνται ως δυσμενέστερης πρόγνωσης ασθενείς. Στη συνέχεια διερευνήσαμε εάν υπάρχει διαφορά στην κατανομή των ασθενών σε προγνωστικές ομάδες κινδύνου, ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, αλλά δεν διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0.490) (σχήμα 4).

2.3 Εξέλιξη σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή σε ΟΜΛ

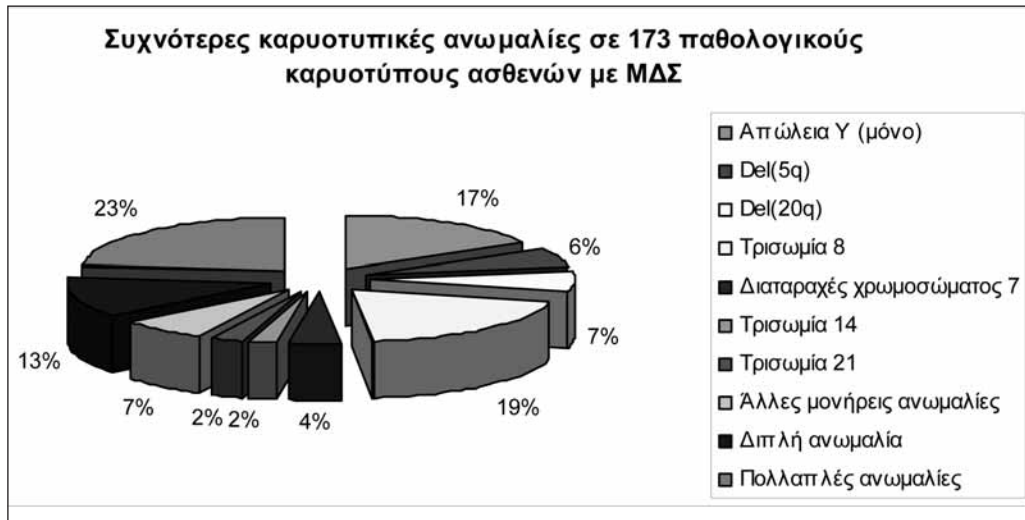
Από τους 800 καταγεγραμμένους ασθενείς, η κλινική πορεία και εξέλιξη ήταν γνωστή σε 679. Από αυτούς οι 240

Πίνακας 7. Ταξινόμηση κατά WHO και κατά φύλο σε 717 ασθενείς με ΜΔΣ.

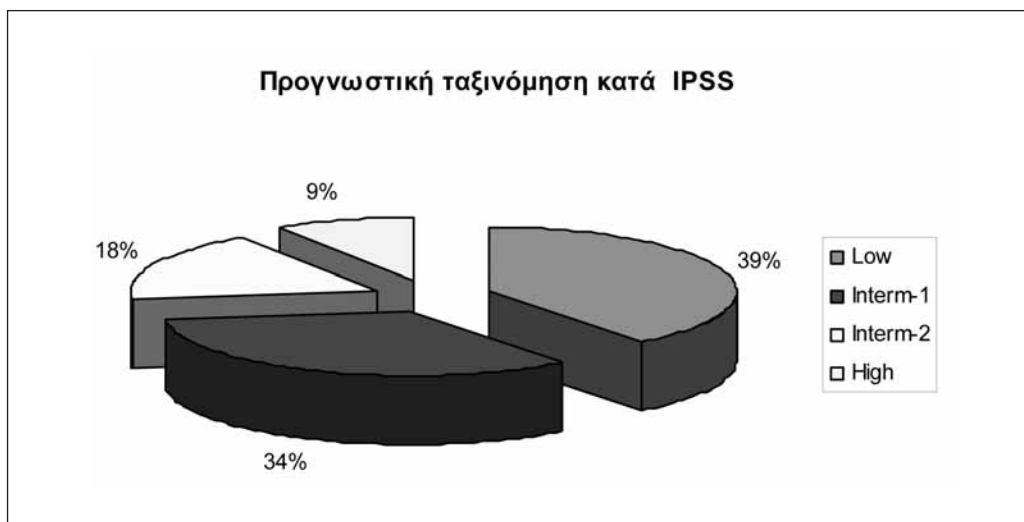
WHO	N	%	Ανδρες	%	Γυναίκες	%
RA	146	20,4%	100	19,4%	46	22,8%
Del (5q)	9	1,3%	2	0,4%	7	3,5%
RCMD	103	14,4%	78	15,1%	25	12,4%
RARS	50	7%	31	6,0%	19	9,4%
RCMD-RS	21	2,9%	14	2,7%	7	3,5%
RAEB-1	127	17,7%	96	18,6%	31	15,3%
RAEB-2	101	14,1%	73	14,2%	28	13,9%
CMML-D	43	6%	38	7,4%	5	2,5%
CMML-P	52	7,3%	37	7,2%	15	7,4%
MDS/MPD	18	2,5%	12	2,3%	6	3%
Unclassified	10	1,4%	6	1,2%	4	2%
AML	37	5,2%	28	5,4%	9	4,5%
Overall	717		515		202	

(35%) εξελίχθηκαν σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή σε ΟΜΛ, ενώ οι υπόλοιποι 439 ασθενείς (65%) δεν εξελίχθηκαν. Για 121 ασθενείς (15% του συνόλου) δεν είναι γνωστό αν συνέβη ή όχι εξέλιξη σε επιθετικότερο ΜΔΣ ή ΟΜΛ. Ακολουθώντας διερευνήσαμε αν υπάρχει διαφορά ως προς την εξέλιξη σε ΟΜΛ ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε (31% έναντι 28%, p=0.361). Επίσης αναζητήθηκε το ενδεχόμενο ύπαρξης διαφοράς ως προς τη συχνότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ ανά-

Σχήμα 3. Συχνότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σε 173 παθολογικούς καρυοτύπους ασθενών με ΜΔΣ.



Σχήμα 4. Κατανομή κατά προγνωστική κατηγορία IPSS σε 451 ασθενείς με ΜΔΣ.



λογα με την γεωγραφική προέλευση των ασθενών, αλλά και πάλι δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.171$). Τέλος εξετάστηκε αν η συχνότητα εκτροπής σε ΟΜΑ διέφερε ανάμεσα στον πληθυσμό ασθενών που προέρχονταν από αγροτικές και από αστικές περιοχές, αλλά ούτε σε αυτή την περίπτωση η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (33% έναντι 29%, $p=0.113$).

3. Επιβίωση

Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης έγινε αναδρομικά για όλους τους ασθενείς με ΜΔΣ (800 άτομα) που διαγνώστηκαν την 20–ετία από 1/1/1990 έως και 31/12/2009. Η επιβίωση υπολογίστηκε σε μήνες, χρησιμοποιώντας ως αφετηρία την ημερομηνία διάγνωσης και ως τελική ημερομηνία την ημερομηνία θανάτου, την ημερομηνία τελευταίας εξέτασης ή την 31η Δεκεμβρίου

2009 για τους ασθενείς που ήταν ζώντες στο τέλος της υπό μελέτην περιόδου. Οι ασθενείς που ήταν ζώντες στις 31/12/2009 ή αυτοί που είχαν χαθεί από την παρακολούθηση (follow-up) θεωρήθηκαν “censored”, δηλαδή δεν υπέστησαν το συμβάν (θάνατος) κατά τη συγκεκριμένη περίοδο παρακολούθησης. Η ακριβής αιτία θανάτου ήταν γνωστή σε 376 από τους 620 ασθενείς που γνωρίζουμε ότι απεβίωσαν (61% των ασθενών). Οι κυριότερες αιτίες θανάτου παρατίθενται στον πίνακα 8.

Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών με ΜΔΣ (όλες οι υποκατηγορίες μαζί) ήταν 37,9 μήνες [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) 33,8–41,9 μήνες] και η διάμεση επιβίωση ήταν 21 μήνες (95% CI 18,4–23,6 μήνες). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB, καθώς και η επιβίωση στο 1, στα 3 και στα 5 έτη μαζί με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Για τα αταξινόμητα ΜΔΣ δεν υπολογίστηκαν ποσοστά επιβίωσης λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην υποκατηγορία αυτή. Στο σχήμα 5 παρουσιάζονται οι καμπύλες επιβίωσης των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB, από όπου φαίνεται, όπως ήταν αναμενόμενο, ότι οι κατηγορίες ΜΔΣ με αυξημένο αριθμό βλαστών είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση ($p < 0.0001$ με το test log-rank). Στη συνέχεια έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την ηλικία τους στην αρχική διάγνωση σε 3 νέες κατηγορίες: < 60 [N=57 (7%)], $60-79$ [N=552 (69%)] και ≥ 80 ετών [N=191

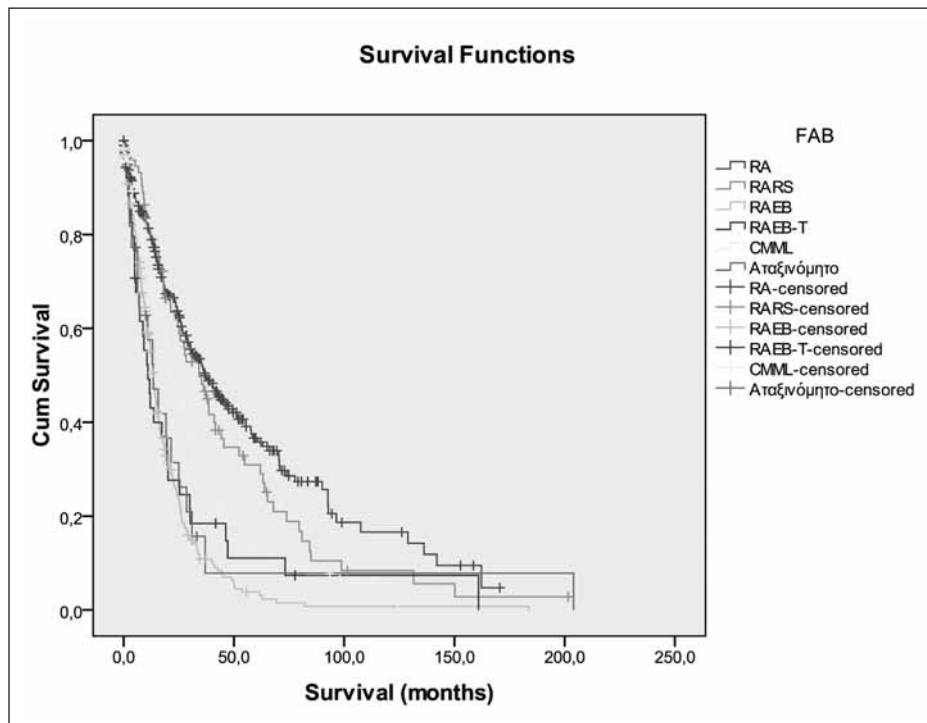
Πίνακας 8. Αιτίες θανάτου σε 376 ασθενείς με ΜΔΣ.

Κύρια αιτία (υποκείμενη νόσος)	N	%
ΟΜΑ	202	53,7%
ΜΔΣ	99	26,3%
Άλλα νοσήματα	75	20,0%
Σύνολο	376	
Συγκεκριμένο αίτιο	N	%
Λοίμωξη/Σήψη	103	27,4%
ΟΜΑ (περαιτέρω αιτία άγνωστη)	98	26,1%
Εγκεφαλική αιμορραγία	51	13,6%
Αιμορραγία πεπτικού	34	9,0%
Καρδιακή ανεπάρκεια	21	5,6%
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	13	3,5%
Άλλη νεοπλασία	10	2,7%
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9	2,4%
Νεφρική ανεπάρκεια	6	1,6%
Κίρρωση ήπατος	3	0,8%
Αιφνίδιος θάνατος	3	0,8%
Αυτοκτονία	2	0,6%
Άλλες αιτίες	23	6,1%

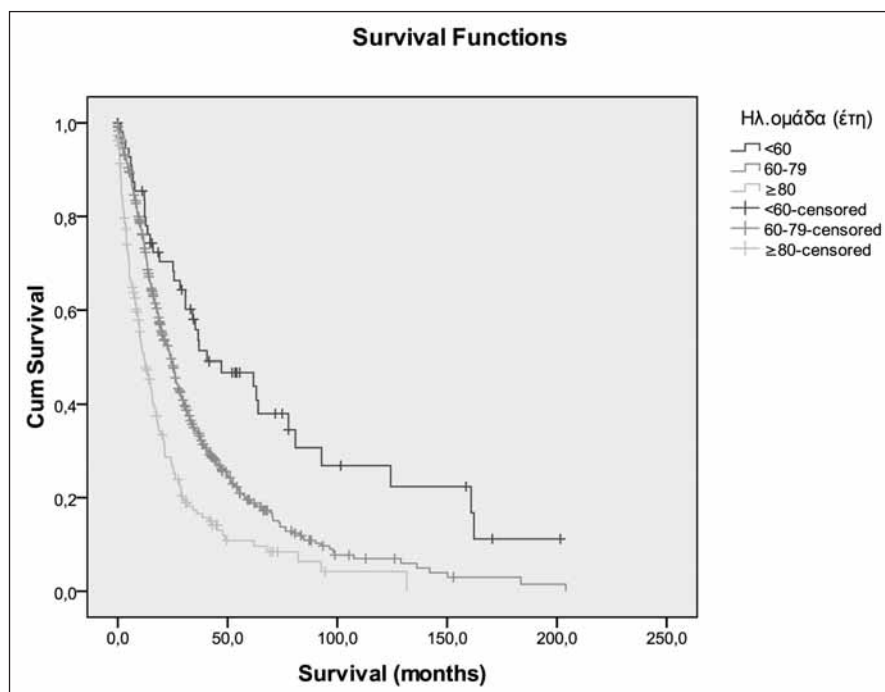
Πίνακας 9. Διάμεση επιβίωση, 1-ετής, 3-ετής και 5-ετής επιβίωση 800 ασθενών με ΜΔΣ ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB και συνολικά.

Υποκατηγορία κατά FAB	Διάμεση επιβίωση (μήνες) (95% CI)	1-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)	3-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)	5-ετής επιβίωση (ποσοστό %) (95% CI)
RA (N=291)	37,1 (28,7–45,5)	75 (69–81)	49 (43–55)	36 (28–44)
RARS (N=78)	34,2 (23,6–44,8)	77 (67–87)	42 (30–54)	29 (17–41)
RAEB (N=250)	13,4 (11,8–15,0)	44 (38–50)	11 (7–15)	2 (0–4)
RAEB-T (N=37)	11,0 (7,1–14,9)	40 (22–58)	18 (4–32)	11 (0–23)
CMML (N=120)	21,0 (14,7–27,3)	63 (53–73)	23 (15–31)	12 (6–18)
Αταξινόμητο (N=22)	13,4 (6,7–20,1)			
Σύνολο (N=800)	21,0 (18,4–23,6)	61 (57–65)	29 (25–33)	19 (15–23)
Σύνολο (χωρίς RAEB-T) (N=761)	21,4 (18,7–24,1)	62 (58–66)	30 (26–34)	19 (15–23)

Σχήμα 5. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan–Meier ανάλογα με την κατηγορία κατά FAB σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



Σχήμα 6. Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan–Meier ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα σε 800 ασθενείς με ΜΔΣ.



(24%)] προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση. Έτσι προέκυψαν οι καμπύλες επιβίωσης που παρατίθενται στο σχήμα 6, όπου φαίνεται ότι η μεγάλη ηλικία κατά τη διάγνωση του ΜΔΣ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερη επιβίωση ($p < 0.0001$ με το test log-rank). Συγκεκριμένα η διάμεση επιβίωση ήταν 40,6 μήνες (95% CI 9,6–71,6) για την ηλικιακή ομάδα κάτω των 60 ετών, 24,1 μήνες (95% CI 21,3–26,9) για την ηλικιακή ομάδα 60–79 ετών και 12 μήνες (95% CI 8,8–15,2) για την ηλικιακή ομάδα των 80 ετών και άνω. Κατόπιν μελετήσαμε την επίδραση του φύλου στην επιβίωση, οπότε και διαπιστώσαμε ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Συγκεκριμένα η διάμεση επιβίωση ήταν 21,8 μήνες (95% CI 19,0–24,6) στους άνδρες και 17 μήνες (95% CI 11,8–22,2) στις γυναίκες ($p = 0.803$ με το test log-rank).

Εξάλλου δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάλογα με την κατοικία σε αγροτική ή αστική περιοχή ($p = 0.153$ με το test log-rank).

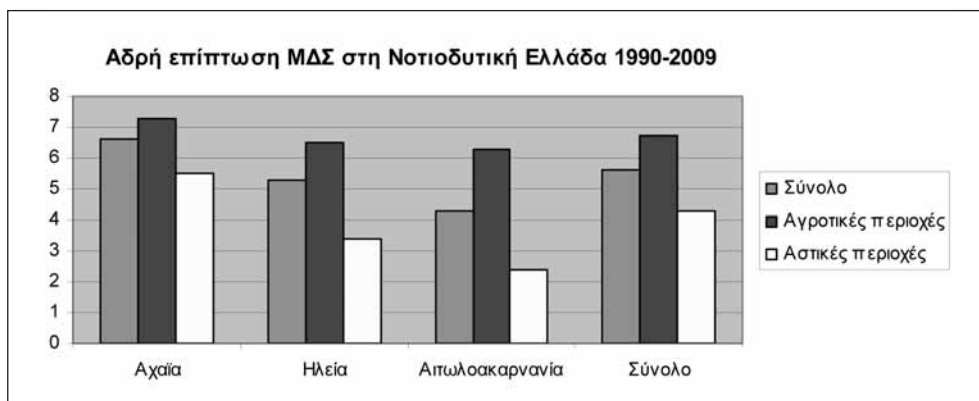
Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση (όπου μελετάται η επίδραση κάθε μεταβλη-

τής ξεχωριστά) και πολυπαραγοντική ανάλυση (όπου λαμβάνονται υπόψη όλες οι μεταβλητές μαζί και οι τυχόν αλληλεπιδράσεις και αλληλοεξαρτήσεις μεταξύ τους) με βάση το μοντέλο του Cox και υπολογίστηκε ο αναλογικός κίνδυνος (Hazard Ratio) για την κάθε υποκατηγορία. Η κατηγορία αναφοράς σημειώνεται ως Ref. (Reference) και για αυτήν ο αναλογικός κίνδυνος (HR) θεωρείται ίσος με το 1. Αν το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) του αναλογικού κινδύνου (HR) της ομάδας υπό σύγκριση περιέχει τη μονάδα, τότε θεωρείται ότι η συγκεκριμένη παράμετρος δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην επιβίωση. Με την ανάλυση αυτή βρέθηκε ότι οι παράμετροι φύλο και διαμονή σε αγροτική ή αστική περιοχή δεν επηρεάζουν την επιβίωση, ενώ η ηλικία άνω των 60 ετών, και ακόμη περισσότερο εκείνη άνω των 80 ετών, οι κατηγορίες RAEB, RAEB-T και CMML κατά FAB και το υψηλό κινδύνου IPSS score σχετίζονται με σημαντικά μικρότερη επιβίωση τόσο στο μονοπαραγοντικό όσο και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της επιβίωσης (πίνακας 10).

Πίνακας 10. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης κατά Cox.

Μοντέλο	Παράμετρος	Ομάδα	N	Μονοπαραγοντικό		Πολυπαραγοντικό	
				HR	95% CI	HR	95% CI
Φύλο		Άνδρες	568	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Γυναίκες	232	1.02	0.85–1.23	1.09	0.85–1.41
Ηλικιακή ομάδα (έτη)		15–59	57	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		60–79	551	1.84	1.30–2.60	1.94	1.23–3.10
		≥80	191	3.25	2.24–4.72	4.11	2.47–6.82
Περιοχή διαμονής		Αστική	327	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Αγροτική	422	1.13	0.96–1.34	1.10	0.88–1.37
Κατηγορία ΜΔΣ κατά FAB		RA	291	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		RARS	78	1.22	0.91–1.65	1.35	0.91–2.01
		RAEB	250	2.30	2.42–3.71	2.60	1.85–3.64
		RAEB-T	37	2.45	1.67–3.61	2.61	1.53–4.46
		CMML	120	1.74	1.35–2.25	1.84	1.33–2.56
IPSS score		Ευνοϊκής πρόγνωσης (Low/Int-1)	393	1.00	(Ref.)	1.00	(Ref.)
		Δυσμενούς πρόγνωσης (Int-2/High)	162	2.64	2.13–3.29	1.68	1.22–2.32

Σχήμα 7. Αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ κατά νομό της ΝΔ Ελλάδας και κατά αγροτικές ή αστικές περιοχές κατά την περίοδο 1990–2009 (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).



3. Επιδημιολογικοί δείκτες

Οι δύο βασικοί επιδημιολογικοί δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν η επίπτωση και ο επιπολασμός. Για τον υπολογισμό της επίπτωσης και του επιπολασμού των ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα, λάβαμε υπόψη μόνο τους ασθενείς που κατοικούσαν στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας. Σημειώνεται ότι ως μέσο πληθυσμό για τη χρονική περίοδο 1990–2009 θεωρήσαμε τον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών που αντιστοιχεί στον κάθε νομό με βάση την εθνική απογραφή του 2001 (πληθυσμός αναφοράς 603.543 άτομα για το σύνολο των 3 νομών). Τα στοιχεία της απογραφής του 2001 μας έχουν διατεθεί από τη Γραμματεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής. Έτσι η **αδρή μέση ετήσια επίπτωση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων για την 20–ετία από 1/1/1990 έως και 31/12/2009 στον πληθυσμό ατόμων άνω των 14 ετών για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας** υπολογίστηκε από τις 672 νέες περιπτώσεις ΜΔΣ δια (603.543 άτομα άνω των 14 ετών επί 20 έτη) και βρέθηκε ίση με **5,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 14 ετών ανά έτος**.

Από τους 672 ασθενείς, οι 337 (50%) ήταν κάτοικοι αγροτικών περιοχών, οι 301 (45%) ήταν κάτοικοι αστικών περιοχών ενώ για 34 (5%) ήταν άγνωστο αν κατοικούσαν σε αστική ή αγροτική περιοχή. Η αδρή μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ (1990–2009) κυμαινόταν από 7,3/100.000 στις αγροτικές περιοχές της Αχαΐας

Πίνακας 11. Αδρή μέση ετήσια επίπτωση ΜΔΣ στον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών στη ΝΔ Ελλάδα κατά την περίοδο 1990–2009 κατά νομό και αγροτική/αστική περιοχή.

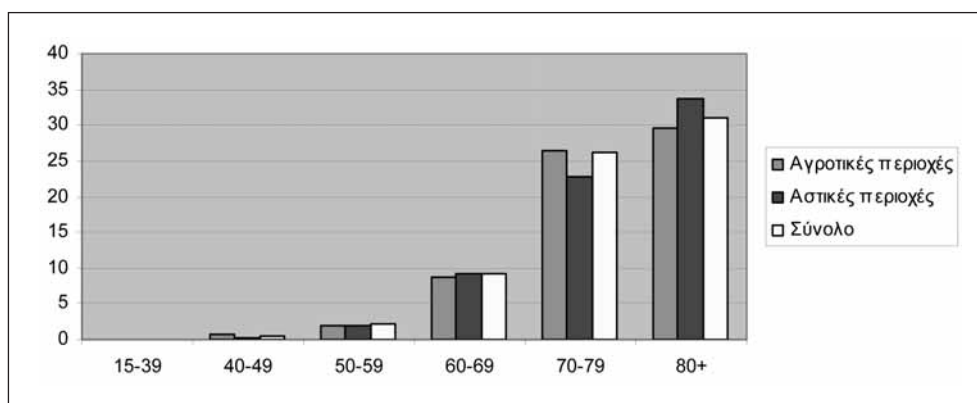
Νομός	Σύνολο	Αγροτικές περιοχές	Αστικές περιοχές
Αχαΐα	6,6	7,3	5,5
Ηλεία	5,3	6,5	3,4
Αιτωλοακαρνανία	4,3	6,3	2,4
Σύνολο 3 νομών	5,6	6,7	4,3

έως 2,4/100.000 στις αστικές περιοχές της Αιτωλοακαρνανίας.

Ο επιπολασμός των ΜΔΣ στο σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας στις 31/12/2009 υπολογίστηκε από τους 137 ζώντες ασθενείς με ΜΔΣ δια τον πληθυσμό ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 14 ετών (603.543) και βρέθηκε ίσος με 0,0227% ή 22,7 περιπτώσεις ΜΔΣ ανά 100.000 πληθυσμού άνω των 14 ετών.

Στον πίνακα 11 και στο σχήμα 7 αναγράφεται η αδρή μέση ετήσια επίπτωση κατά νομό και κατά περιοχή, όπως αυτή υπολογίστηκε με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Στο σχήμα 8 απεικονίζεται η μέση ετήσια επί-

Σχήμα 8. Επίπτωση ΜΔΣ κατά ηλικιακή ομάδα στις αγροτικές και αστικές περιοχές και στο σύνολο των 3 νομών Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).



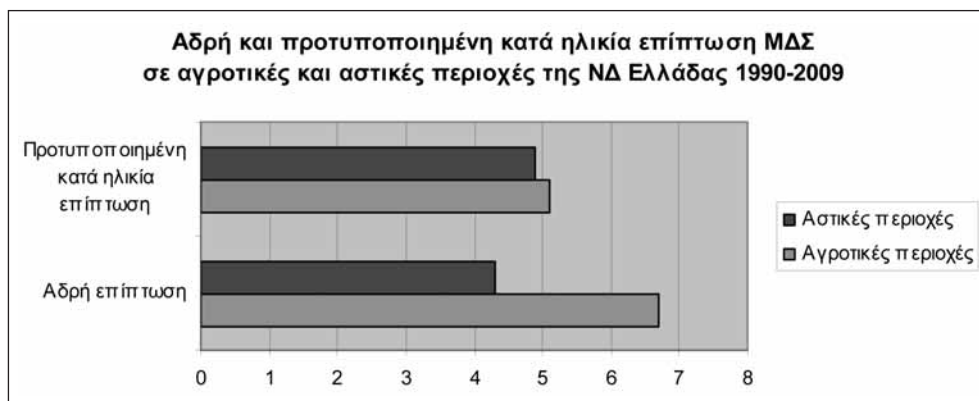
Πίνακας 12. Προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας σε αγροτικές περιοχές.

Ηλικιακή ομάδα	Πληθυσμός	ΜΔΣ	Επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα	Πρότυπος πληθυσμός	ΜΔΣ στον πρότυπο πληθυσμό	Προτυποποιημένη επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές περιοχές (95% CI)
15-39	98.258	1	0,051 ανά 100.000	4.062.409	2,07	
40-49	35.798	6	0,838 ανά 100.000	1.495.918	12,54	
50-59	32.429	13	2,004 ανά 100.000	1.247.564	25,01	
60-69	40.308	70	8,683 ανά 100.000	1.263.319	109,70	
70-79	31.554	166	26,304 ανά 100.000	873.936	229,88	
≥80	13.676	81	29,614 ανά 100.000	330.052	97,74	
Σύνολο	252.023	337		9.273.198	476,94	5,1 ανά 100.000 (4,4-5,9) ανά 100.000)

πτωση των ΜΔΣ κατά ηλικιακή ομάδα στους τρεις νομούς (Αχαΐας, Ηλείας και Αιτωλοακαρνανίας) κατά την περίοδο 1990-2009. Από τα σχήματα αυτά προκύπτει αφενός μεν ότι η επίπτωση είναι μεγαλύτερη στις αγροτικές, συγκριτικά με τις αστικές περιοχές, αφετέρου δε ότι η επίπτωση των ΜΔΣ είναι ιδιαίτερα υψηλή στις ηλικιακές κατηγορίες 70-79 και ≥80 ετών. Επειδή στις αγροτικές περιοχές υπάρχει μεγαλύτερη γήρανση του πληθυσμού συγκριτικά με τις αστικές περιοχές, εφαρμόσαμε μία μέθοδο άμεσης προτυποποίησης για να ελέγξουμε αν η διαφορά αυτή είναι πραγματική ή οφείλεται στη διαφορετική ηλικιακή κατανομή των πληθυσμών σε αγροτικές και αστικές περιοχές.

Ως πρότυπος πληθυσμός χρησιμοποιήθηκε ο πληθυσμός της Ελλάδας (άτομα ηλικίας άνω των 14 ετών) με βάση την εθνική απογραφή του 2001. Αρχικά υπολογίστηκε η αδρή μέση ετήσια επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά στις αγροτικές περιοχές και στις αστικές περιοχές και στη συνέχεια η επίπτωση αυτή εφαρμόστηκε στον πρότυπο πληθυσμό της Ελλάδας κατά ηλικιακή ομάδα, όπως φαίνεται στους πίνακες 12 και 13. Επίσης υπολογίστηκε η προτυποποιημένη μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ στον πληθυσμό ατόμων ηλικίας άνω των 14 ετών στους νομούς Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας στις αγροτικές περιοχές ίση με 5,1 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος

Σχήμα 9. Σύγκριση μεταξύ αδρής και προτυποποιημένης επίπτωσης των ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα (νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους άνω των 14 ετών).

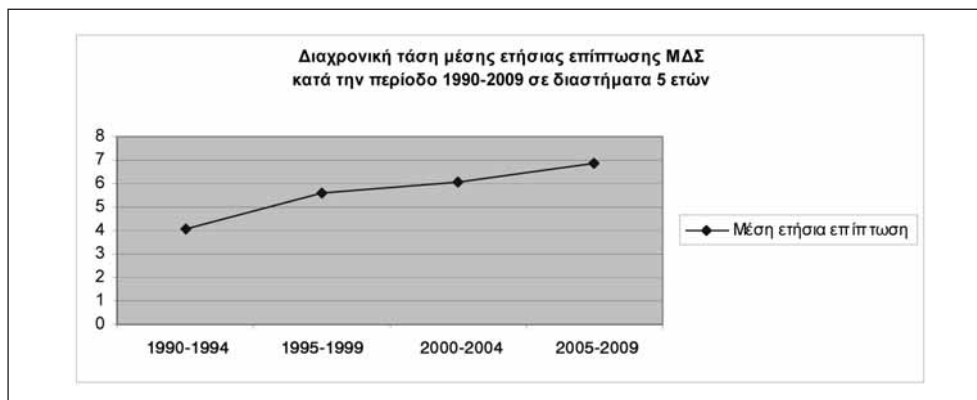


Πίνακας 13. Προτυποποιημένη κατά ηλικία μέση ετήσια επίπτωση για το σύνολο των νομών Αχαΐας, Ηλείας, Αιτωλοακαρνανίας σε αστικές περιοχές.

Ηλικιακή ομάδα	Πληθυσμός	ΜΔΣ	Επίπτωση κατά ηλικιακή ομάδα	Πρότυπος πληθυσμός	ΜΔΣ στον πρότυπο πληθυσμό	Προτυποποιημένη επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές περιοχές (95% CI)
15–39	167.122	3	0,09 ανά 100.000	4.062.409	3,66	
40–49	58.523	4	0,342 ανά 100.000	1.495.918	5,12	
50–59	44.839	17	1,896 ανά 100.000	1.247.564	23,65	
60–69	41.964	77	9,175 ανά 100.000	1.263.319	115,90	
70–79	28.662	130	22,678 ανά 100.000	873.936	198,19	
≥80	10.410	70	33,62 ανά 100.000	330.052	110,97	
Σύνολο	351.520	301		9.273.198	457,49	4,9 ανά 100.000 (4,5–5,4) ανά 100.000)

(95% CI 4.4–5.9 ανά 100.000), ενώ η προτυποποιημένη επίπτωση στις αστικές περιοχές 4,9 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος (95% CI 4,4–5,4 ανά 100.000). Έτσι προκύπτει ο συντελεστής **CMF (Comparative Morbidity Figure)**, που είναι ίσος με το πηλίκιο των δύο μέσων επιπτώσεων, δηλαδή $5,1/4,9 = 1.04$ (95% CI 0.70–1.52). Επομένως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση ανάμεσα σε αγροτικές και αστικές περιοχές μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η σύγκριση μεταξύ αδρής και προτυποποιημένης κατά ηλικία επίπτωσης παρουσιάζεται στο σχήμα 9.

Τέλος μελετήσαμε τη διαχρονική τάση της επίπτωσης ΜΔΣ στη ΝΔ Ελλάδα, διαιρώντας την περίοδο των 20 ετών σε διαστήματα 5ετίας. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στους 3 νομούς (Αχαΐα, Ηλεία, Αιτωλοακαρνανία) αυξήθηκε σταδιακά από 123 κατά την πρώτη 5ετία (1990–1994) σε 169 την περίοδο 1995–1999, 184 την περίοδο 2000–2004 και τέλος σε 196 την περίοδο 2005–2009. Η αδρή μέση ετήσια επίπτωση αυξήθηκε ως εξής: από 4,1 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως την περίοδο 1990–1994 (95% CI 3,4–4,8/100.000), σε 5,6 την περίοδο 1995–1999 (95% CI 4,8–6,4/100.000), 6,1 την

Σχήμα 10. Χρονική διακύμανση της επίπτωσης ΜΔΣ κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών.

περίοδο 2000–2004 (95% CI 5,3–6,9/100.000) και σε 6,5 την περίοδο 2005–2009 (95% CI 5,6–7,4/100.000) (σχήμα 10).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι λίγες παγκοσμίως, αλλά ιδίως στην Ελλάδα δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για την επιδημιολογία των ΜΔΣ. Από όσο γνωρίζουμε, η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια να αξιολογηθούν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΜΔΣ στον ελλαδικό χώρο και συγκεκριμένα στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας.

Τα αποτελέσματά μας, τόσο ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ταξινόμηση κατά FAB και κατά WHO, καρυότυπος, IPSS) όσο και ως προς τη συνολική επιβίωση, σε γενικές γραμμές συνάδουν με τα δεδομένα που διατίθενται στη διεθνή βιβλιογραφία. Καταρχήν, βρήκαμε σημαντική επικράτηση των ανδρών (αναλογία άνδρες:γυναίκες=2,45:1) και των υπερηλικών ατόμων. Αυτά τα επιδημιολογικά ευρήματα χαρακτηρίζουν τα ΜΔΣ και έχουν ήδη περιγραφεί σε διάφορες μελέτες. Στους ασθενείς της περιοχής μας η μέση ηλικία στη διάγνωση ήταν 73,2 έτη, ενώ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ανδρών (73,5) και γυναικών (72,6) ($p=0.59$). Το μεγάλο ποσοστό των αγροτών που διαπιστώσαμε στους ασθενείς μας (44%) αφενός μεν αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (53%) ήταν κάτοικοι αγροτικών ή ημιαστικών περιοχών, αφετέρου δε μπορεί να υποδη-

λώνει κάποια αιτιολογική σχέση των νοσημάτων αυτών με επαγγελματική έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα, τα οποία όπως φαίνεται χρησιμοποιούν οι αγρότες της περιοχής μας, και όχι μόνο, χωρίς να λαμβάνουν ατομικά προστατευτικά μέτρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Είναι επίσης αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων στην περιοχή μας διαγνώστηκαν πρωτοπαθή ΜΔΣ και μόνο ένα μικρό ποσοστό (1,7%) ήταν δευτεροπαθή, ενώ σε αντίστοιχες επιδημιολογικές μελέτες από άλλες χώρες αυτό το ποσοστό είναι μεγαλύτερο και κυμαίνεται από 5,3%¹⁰ έως 12,5%.¹¹

Οι συχνότητες των μορφολογικών υποτύπων ΜΔΣ που διαγνώστηκαν στην περιοχή μας, με βάση τις ταξινομήσεις κατά FAB και κατά WHO, συμφωνούν με τις αντίστοιχες συχνότητες που έχουν διαγνωστεί από άλλες μελέτες σε άλλες γεωγραφικές περιοχές. Αναλύοντας τη συχνότητα των διαφόρων υποτύπων στα δύο φύλα βρήκαμε ότι η σιδηροβλαστική αναιμία (RARS) ήταν η μόνη κατηγορία που διαγνώστηκε οριακά πιο συχνά στις γυναίκες ($p=0.053$). Ο καρυότυπος ήταν διαθέσιμος στο 59% των ασθενών και έλειπε κυρίως σε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Η απώλεια του χρωμοσώματος Y ήταν πολύ συχνή κυτταρογενετική ανωμαλία (16%), όπως άλλωστε έχει αναφερθεί από τις περισσότερες επιδημιολογικές κυτταρογενετικές μελέτες, ωστόσο στην περιοχή μας βρήκαμε ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό τρισωμίας 8 (σχεδόν 19%), ποσοστό υψηλότερο από το συνήθως αναφερόμενο σε άλλες αντίστοιχες μελέτες. Η έλλειψη του μακρού σκέλους του χρωμοσώ-

ματος 5 [del(5q)] και του χρωμοσώματος 20 [del(20q)] αποτελούσαν το 6% του συνόλου των παθολογικών καρυοτύπων έκαστη, ενώ σε 12% ανιχνεύτηκαν διπλές ανωμαλίες και σε ποσοστό που αγγίζει το 23% των παθολογικών καρυοτύπων βρέθηκαν πολλαπλές (περισσότερες ή ίσες με 3) ή σύνθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες.

Η κατανομή των ασθενών κατά προγνωστική κατηγορία IPSS συμφωνούσε με τις αντίστοιχες που βρέθηκαν σε άλλες μελέτες.⁷

Το ποσοστό εκτροπής σε ΟΜΛ στο σύνολο των ασθενών ήταν 30% αλλά το πραγματικό ποσοστό είναι υψηλότερο, δεδομένου ότι σε 15% των ασθενών δεν ήταν γνωστή η πορεία της νόσου. Το ποσοστό εκτροπής σε ΟΜΛ δεν διέφερε σημαντικά ως προς το φύλο ($p=0.662$), το νομό διαμονής ($p=0.341$) ή τον τόπο κατοικίας σε αγροτική/αστική περιοχή ($p=0.311$). Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου ήταν η οξεία λευχαιμία (54%), διάφορες επιπλοκές της ίδιας της νόσου (ΜΔΣ) (26%) και διάφορα άλλα νοσήματα (20%). Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 37,9 μήνες και η διάμεση επιβίωση 21 μήνες. Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με RA ήταν 37 μήνες, διάστημα που συμπίπτει με το αντίστοιχο που βρήκαν οι Germing και συν. στην περιοχή του Dusseldorf.⁹ Εξάλλου, η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με RARS ήταν 34 μήνες, για εκείνους με RAEB 13 μήνες, με RAEB-T 11 μήνες και με CMML 21 μήνες.

Το ποσοστό αθροιστικής επιβίωσης στο 1 έτος από την αρχική διάγνωση κυμαινόταν από 75% για την κατηγορία RA και 77% για την RARS, έως 44% για την κατηγορία RAEB και ελάχιστο 40% για την κατηγορία RAEB-T. Το ποσοστό 3-ετούς επιβίωσης κυμαινόταν από 49% για την RA έως 11% για την RAEB. Τέλος, το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης κυμαινόταν από 36% για τους ασθενείς με RA μέχρι 2% για εκείνους με RAEB. Η 3-ετής επιβίωση φαινόταν να είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς με RAEB-T από ό,τι για αυτούς με RAEB (18% έναντι 11%), ενώ το ίδιο ίσχυε και για την 5-ετή (11% έναντι 2% αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές θα πρέπει μάλλον να αποδοθούν στην επιτυχή αντιμετώπιση αρκετών ασθενών με RAEB-T με πρωτόκολλα οξείας λευχαιμίας, που οδήγησε σε επίτευξη ικανοποιητικών υφέσεων. Κυρίως ως αποτέλεσμα του γεγονότος αυτού, αλλά και λόγω του μικρότερου αριθμού των ασθενών αυτής της κατηγορίας, η σταθερή απόκλιση του μέσου ποσοστού επιβίωσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς με RAEB-T και τα διαστήματα εμπιστο-

σύνης ευρύτερα, όπως φαίνεται στον πίνακα 9. Τέλος η συνολική διάμεση επιβίωση και τα ποσοστά επιβίωσης δεν άλλαξαν σημαντικά όταν εξαιρέσαμε τις περιπτώσεις των ασθενών με RAEB-T, που θεωρείται ΟΜΛ με βάση τη νεότερη ταξινόμηση κατά WHO.

Η μέση ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ στην Ευρώπη παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση από 2,1 ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως (1984–1986) στο Ηνωμένο Βασίλειο¹³, έως 3,2 ανά 100.000 στη Γαλλία (1980–1990)¹¹, 3,5 ανά 100.000 στην περιοχή South Thames, στο Ηνωμένο Βασίλειο (1999–2000)¹², 4,1 ανά 100.000 στην περιοχή της Βόρειας Ρηνανίας–Βεστφαλίας στη Γερμανία (Dusseldorf) (1975–1990)¹⁰, 7,7 ανά 100.000 στη χώρα των Βάσκων (1993–1996)¹⁴, 8 ανά 100.000 στην Ισπανία (1994–1998)¹⁵, έως 12,6 ανά 100.000 στο Bournemouth του Ηνωμένου Βασιλείου (1981–1990)⁴. Ειδικά η τελευταία τιμή είναι σαφώς πλασματική, δεδομένου ότι στην περιοχή του Bournemouth, όπου το κλίμα είναι ηπιότερο, προτιμούν να μετακινούνται και διαμένουν υπερήλικες Βρετανοί από όλη την χώρα, στους οποίους η συχνότητα των ΜΔΣ είναι αυξημένη. Στις ΗΠΑ η επίπτωση ΜΔΣ έχει υπολογιστεί σε 3,4 ανά 100.000 (SEER, 2001–2003)¹⁶ και 3,3 ανά 100.000 (SEER και NAACCR, 2001–2003)¹⁷. Τέλος, μια μελέτη στην Ιαπωνία ανέφερε πολύ χαμηλή επίπτωση (1 ανά 100.000)³. Μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευτεί δεδομένα για την επίπτωση των ΜΔΣ στην Ελλάδα. Υπολογίσαμε την αδρή μέση ετήσια επίπτωση 5,6 ανά 100.000, δηλαδή στο ενδιάμεσο μεταξύ της επίπτωσης στη Γερμανία¹⁰ και στη χώρα των Βάσκων.¹⁴

Ειδικότερα παρατηρείται αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στο νομό Αχαΐας, η οποία θα μπορούσε να είναι και ψευδής, δεδομένου ότι αρκετοί ασθενείς δηλώνουν ως τόπο διαμονής την Πάτρα επειδή εκεί ζουν και εργάζονται τα παιδιά τους, ενώ στην πραγματικότητα διαμένουν (τουλάχιστον τους θερμούς μήνες του χρόνου) σε άλλες περιοχές. Αντίθετα, παρατηρείται μειωμένη επίπτωση των ΜΔΣ στο νομό Αιτωλοακαρνανίας. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο νομός Αιτωλοακαρνανίας, εκτός από τα αστικά κέντρα του Μεσολογγίου και του Αγρινίου περιλαμβάνει πληθώρα αγροτικών και ορεινών περιοχών, οι κάτοικοι των οποίων δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας δευτεροβάθμιας ή τριτοβάθμιας επιπέδου, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν εμπειρική αγωγή για την αναιμία τους από ιατρούς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και να μη διαγιγνώσκονται η νόσος. Εξάλλου κάποιοι άλλοι

ασθενείς με ΜΔΣ μπορεί να παρακολουθούνται σε άλλα αιματολογικά τμήματα (π.χ. στην Αθήνα όπου μένουν συγγενείς τους ή στα Ιωάννινα αν διαμένουν στις βορειότερες περιοχές του νομού).

Επιπρόσθετα, διαφαίνεται μεγαλύτερη αδρή επίπτωση ΜΔΣ στις αγροτικές συγκριτικά με τις αστικές περιοχές. Μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία η διαφορά αυτή δεν αποδεικνύεται στατιστικά σημαντική, γεγονός που οφείλεται στη διαφορετική ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού σε αγροτικές και αστικές περιοχές.

Τέλος, η επίπτωση παρουσιάζει μια διαχρονική αύξηση κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών. Παρόμοια αυξητική τάση, μολονότι αφορά ίσως προγενέστερες χρονικές περιόδους, αναφέρεται και σε άλλες μελέτες.¹⁰ Η αυξητική αυτή τάση θα μπορούσε καταρχήν να θεωρηθεί πλασματική και να αποδοθεί στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων και στο μεγαλύτερο βαθμό ευαισθητοποίησης και εξοικείωσης των επαγγελματιών υγείας στην αναγνώριση περιπτώσεων ΜΔΣ σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο μπορεί να εκπροσωπεί και μια πραγματική αύξηση των περιπτώσεων ΜΔΣ, οφειλόμενη σε παράγοντες που προάγουν την καρκινογένεση, όπως επαγγελματικούς, περιβαλλοντικούς, διατροφικούς και παράγοντες του τρόπου ζωής. Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε φυτοπροστατευτικά προϊόντα έχουν ήδη ενοχοποιηθεί παθογενετικά για την εκδήλωση των νοσημάτων αυτών.¹⁸ Η διαπίστωση αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την πιθανή ύπαρξη περιβαλλοντικών βλαπτικών παραγόντων που υπεισέρχονται στην αιτιοπαθογένεια των ΜΔΣ. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με μεθόδους της αναλυτικής επιδημιολογίας και συγκεκριμένα με τη διεξαγωγή προοπτικής μελέτης τύπου ασθενών-μαρτύρων, η οποία θα εξετάζει κατά πόσον οι ασθενείς διαφέρουν από τους υγιείς ως προς την έκθεση σε βλαπτικούς, πιθανά αιτιολογικούς παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διαπιστώσαμε αυξημένη επίπτωση ΜΔΣ στην περιοχή της Νοτιοδυτικής Ελλάδας και ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές, αλλά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε μετά από προτυποποίηση κατά ηλικία. Η επίπτωση των ΜΔΣ φαίνεται να παρουσιάζει μια διαχρονική αυξητική τάση, που μπορεί να αποδοθεί είτε σε βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων, είτε σε αμεσότερη πρόσβαση των ασθενών σε εξειδικευμένα Αιματολογικά Τμήματα, είτε να αποτελεί μια πραγματική αύξηση.

Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση με προοπτικές μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων, με στόχο τη διερεύνηση πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.

REFERENCES

1. Bennett JM. The myelodysplastic syndromes. Pathobiology and clinical management. Marcel Dekker Inc., NY, 2002; 15–27.
2. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008; 45:8–13.
3. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *Int J Hematol* 1995; 61:17–22.
4. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743–745.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. French-American-British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189–199.
6. Bennett JM. World Health Organisation classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. *Int J Haematol* 2000; 72:131–133.
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079–88.
8. Breslow NE, Day NE. Rates and rate standardisation. In: Hestline E, technical editor for IARC. Statistical methods in cancer research. Volume II—The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC Scientific Publications 1987; 48–79.
9. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leukemia Res* 2000; 24:983–992.
10. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; 82:358–367.20
11. Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Pettrell T, Caillot D, Carli PM. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996; 74:288–290.

12. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in South East England. *Haematologica* 2006; 91:1400–1404.
13. Cartwright RA. Incidence and epidemiology of the myelodysplastic syndromes. In: Mufti GJ, Galton DAG, editors. *The Myelodysplastic Syndromes*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1992; 23–31.
14. Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, Capdupuy C, Renoux M. Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a French general hospital of the Basque country. *Leuk Res* 1998; 22:205–208.
15. Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994–1998. *Haematologica* 2003; 88:1197–1199.
16. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109:1536–1542.
17. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, Edwards BK, List AF. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112:45–52.
18. Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: overview on human recent data. *Cancer Causes Control* 2005; 16:939–953.