

СОЦИО-ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

Мерлин Ефраим, Илина Мичева

*Клиника по хематология при УМБАЛ "Св. Марина" - Варна
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна*

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF SURVIVAL IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Merlin Efraim, Ilina Micheva

*Clinic of Hematology, „St. Marina“ University Hospital, Varna
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Миелодиспластичният синдром (МДС) е хетерогенна група от придобити заболявания на хемопоетичната стволова клетка, характеризиращи се с неефективна хемопоеза и висок риск от трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Поради голямото фенотипно разнообразие на МДС преживяемостта варира в широки граници. Цел на настоящото изследване е да се анализира влиянието на някои социо-демографски характеристики върху преживяемостта на пациенти с МДС. Изследвани са 219 пациенти с МДС, преминали през Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за период от 10 години (2010-2020). Оценена е преживяемостта според възраст, пол, подтип на FAB и WHO2016 и рисковата група, определена по IPSS, IPSS-R и WPSS. Установява се значимо по-висока преживяемост при жените и обратнопропорционална връзка на преживяемостта с възрастта. Пациентите с RAEB и RAEB-t имат най-ниска преживяемост, както и пациентите с висок и много висок риск. МДС се демонстрира със значителни разлики в преживяемостта между отделните подтипове, възрастта и пола. Изходът от заболяването варира според рисковата група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация, като най-точна в прогнозата се явява IPSS-R.

Ключови думи: Миелодиспластичен синдром, преживяемост

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of acquired hematopoietic stem cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis and a high risk of transformation into acute myeloid leukemia (AML). Due to the phenotypic diversity of MDS, survival widely varies.

The purpose of the present study is to analyze the impact of some sociodemographic characteristics on the survival of patients with MDS. We analyzed 219 patients with MDS, who were admitted in the Clinic of Hematology, "St. Marina" University Hospital, Varna for a period of 10 years (2010–2020). Survival was assessed by age, sex, FAB, and WHO2016 subtype and the risk group was defined by IPSS, IPSS-R, and WPSS.

There is a significantly higher survival rate in women and an inversely proportional relationship between survival and age. Patients with RAEB and RAEB-t have the lowest survival as well as patients with high and very high risk. MDS presents with significant differences in survival between subtypes, age, and sex. The outcome of the disease varies according to the risk group determined by the established scales for risk stratification, and the most accurate in the prognosis is IPSS-R.

Keywords: myelodysplastic syndrome, survival

УВОД

Миелодиспластичният синдром (МДС) представлява хетерогенна група от клонални заболявания на хематопоетичната стволова клетка, характеризиращи се с неефективна хемопоеза, периферна цитопения и повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Рискът от развитие на МДС нараства с възрастта. Приблизително 86% от новодиагностицираните пациенти са на възраст над 65 години и само 6 процента под 50 години. Превалира бялата раса и мъжкият пол (1). През годините класификациите и прогностичните скоринг системи непрекъснато се обновяват на базата на нарастващите познания за биологията на заболяването.

Първата класификация на МДС е предложена през 1982 г. от Френско-американско-британската (FAB) група. Основава се на морфологични критерии и определя пет подтипа МДС (2). Големото клинично-морфологично разнообразие в подгрупите доведе до създаването на нова класификация на Световната здравна организация (WHO), основана на морфологични критерии за уни- или мултилинеарна дисплазия, процент миелобласти в кръвта и костния мозък и цитогенетичния профил (3). WHO класификацията е двукратно обновявана през 2008 и 2016 година (4,5).

Рискът от прогресия и преживяемост при МДС се оценяват с помощта на прогностични скоринг системи.

Международната прогностична скоринг система (International prognostic scoring system) (IPSS) е първата система за оценка на риска при МДС. Основана е на процента миелобласти в костния мозък, броя на цитопениите и цитогенетичните нарушения. Определя четири рисковни групи: нисък, междинен-1, междинен-2 и висок риск (6).

IPSS е ревизирана (IPSS-R) през 2012 година с въвеждане на по-разширена цитогенетична класификация и дефиниране на степента на цитопениите (7). Определя 5 групи на риск: много нисък, нисък, интермедиерен, висок и много висок.

Malcovati и сътрудници създават динамичен прогностичен модел – WHO базирана прогностична скоринг система (WPSS), който включва трите най-важни прогностични фактора за МДС - типа МДС според WHO, кариотипа и трансфузионните нужди (8). WPSS се прилага не само при диагнозата, но и в хода на заболяването.

ЦЕЛ

Цел на настоящото изследване е да се направи социо-демографска характеристика на преживяемостта при пациенти с миелодиспластичен синдром (МДС).

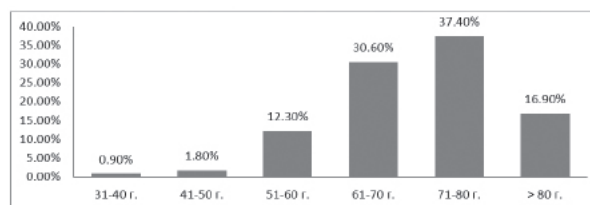
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 219 пациенти с МДС, преминали през Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за период от 10 години (2010-2020). Оценена е преживяемостта според възраст, пол, подтип на FAB и WHO2016 и рисковата група, определена по IPSS, IPSS-R и WPSS. Резултатите са обработени статистически с SPSS v.20.0, като са използвани, дисперсионен, сравнителен и корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на пациентите с МДС е 70.7 г. \pm 10.2 г. (35 г. – 93 г.). Разпределението по възрастови групи е представено на фиг. 1. Пациентите над 60 години съставляват 84,9% от изследваната група.

Средната преживяемост на пациентите с МДС е 18,4 мес. \pm 21,9 мес. (1-132 мес.). Доказа се обратнопропорционална зависимост между преживяемостта и възрастта ($r=-0.204$; $p=0.006$), която показва, че с нарастване на възрастта преживяемостта намалява.



Фиг. 1. Разпределение на пациентите с МДС по възраст

Съотношението мъже:жени е 1.5:1. Установява се значимо по-висока преживяемост при жените - 22.5 мес. \pm 26.3 мес. спрямо 15.7 мес. \pm 18.4 мес. при мъжете ($p=0.042$).

Според FAB класификацията 59,4% са с рефрактерна анемия (RA), 2,3% са с рефрактерна анемия с ринг-сидеробласти (RARS), 37,0% рефрактерна анемия с ексцес на бласти (RAEB), 1,4% - рефрактерна анемия с ексцес на бласти в трансформация (RAEB-t). Според WHO2016 преобладават МДС с мултилинеарна дисплазия (MDS-MLD) (44,7%), следвани от рефрактерна анемия с ексцес на бласти тип 2 (RAEB2) (29,3%), рефрактерна анемия с ексцес на бласти тип 1 (RAEB1)

(9,1%), МДС-5q синдром (MDS-5q) (7,3%), МДС с унилинеарна дисплазия (MDS-SLD) (6,4%), МДС-унилинеарна дисплазия с ринг-сидеробласти (MDS-RS-SLD) (1,4%) и 2,7% всички останали подтипове (Табл. 1).

При анализ на преживяемостта според скоринговите системи се установи, че пациентите с висок и много висок риск преживяват най-кратко (9.3 мес. според IPSS, $p < 0.001$; 8.8 мес. според IPSS-R, $p < 0.001$; 8.8 мес. според WPSS, $p < 0.001$).

Табл. 1. Разпределение според класификацията

Класификация		Брой/%	Преживяемост в мес. (mean±SD)
FAB	RA	130/59.4%	31.0±29.4
	RARS	5/2.3%	32.0±39.0
	RAEB	81/37.0%	10.6±10.8
	RAEB-t	3/1.4%	10.3±4.9
WHO2016	MDS-SLD	14/6.4%	39.4±34.4
	MDS-MLD	98/44.7%	28.0±26.5
	MDS-RS-SLD	3/1.4%	43.0±49.1
	MDS-RS-MLD	2/0.9%	15.5±19.1
	RAEB1	20/9.1%	13.2±13.1
	RAEB2	64/29.3%	9.9±9.9
	MDS-5q	16/7.3%	44.8±38.5
	MDS-U	2/0.9%	9.0±11.3

При изследване на преживяемостта според FAB се установи съществена разлика ($p < 0.001$), като най-малко преживяват пациентите с RAEB и RAEB-t. С най-малка преживяемост според класификацията на WHO2016 са пациентите с RAEB2 и MDS-U ($p < 0.001$).

Разпределението на пациентите според риска и преживяемостта е представено на табл. 2.

ОБСЪЖДАНЕ

От проведения анализ се установи възрастово разпределение, подобно на известните от литературата данни с преобладаване на пациентите над 60 години (9). Възрастта е важен рисков фактор за преживяемост при МДС, с напредване на възрастта преживяемостта намалява. Според Malcovati и сътрудници, възрастта има значите-

Табл. 2. Разпределение според скалите за оценка на риска

Скала		Брой/%	Преживяемост в мес. (mean±SD)
IPSS	Нисък риск	53/25.7%	37.9±30.5
	Интермедиерен - 1	79/38.3%	26.8±27.5
	Интермедиерен - 2	59/28.6%	11.8±15.5
	Висок риск	15/7.3%	9.3±7.8
IPSS-R	Много нисък	6/2.9%	62.0±42.7
	Нисък	50/24.3%	40.6±33.5
	Интермедиерен	65/31.6%	26.2±22.8
	Висок	34/16.5%	12.0±8.8
	Много висок	51/24.8%	8.9±10.8
WPSS	Много нисък	5/2.4%	44.2±32.1
	Нисък	38/18.4%	45.7±37.7
	Интермедиерен	59/28.6%	28.9±24.3
	Висок	79/38.3%	13.5±13.8
	Много висок	25/12.1%	9.4±12.5

лен ефект върху общата преживяемост (OS) на пациентите с МДС, но не и върху риска от прогресия до ОМЛ. В същото проучване се установява значително влияние на пола върху преживяемостта, като мъжете са с по-неблагоприятна прогноза (10). И според нашия анализ, жените преживяват повече от мъжете. Обратно на нашите резултати и тези на Malcovati, проучване на Triantafyllidis и сътрудници показва, че общата 3-годишна преживяемост е по-кратка за жените в сравнение с мъжете (11).

В анализираният от нас групи преживяемостта според FAB е най-кратка при RAEB и RAEB-t, а според WHO2016 при пациентите с RAEB2 и MDS-U. Пациентите с висок риск според IPSS имат сходна преживяемост с групата на много висок риск по IPSS-R и WPSS, а тези с много нисък риск според IPSS-R са с най-дълга преживяемост от всички нискорискови пациенти в другите две скали. Според предишен анализ на Micheva и сътрудници се открива значима корелация между рисковите групи и трансформацията в ОМЛ и преживяемостта (12).

ИЗВОДИ

МДС е хетерогенна група заболявания със значими разлики в преживяемостта между отделните подтипове, възрастта и пола. Изходът от заболяването варира според рисковата група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация, като най-точна в прогнозата се явява IPSS-R.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M et al; Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1; 24(34):5358-65
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51::189,1982-199
3. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002 Oct 1;100(7):2292-302.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al.. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):937-51.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405.

6. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 89, 1997, 6, 2079-2088.9)
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J. et al; Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012 Sep 20; 120(12):2454-65.
8. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 25, 2007, 23, 3503-3510
9. Ria R, Moschetta M, Reale A et al; Managing myelodysplastic symptoms in elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2009; 4(4):413-23.
10. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7594-603.
11. Triantafyllidis I, Ciobanu A, Stanca O et al. Prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Maedica (Bucur).* 2012;7(4):295-302.
12. I Micheva, R Rachev, H Varbanov et al. Novel approaches in the classification and risk assessment of patients with myelodysplastic syndromes-clinical implication. *Scripta Scientifica Medica,* March 2014 DOI: 10.14748/ssm.v46i1.647

Адрес за кореспонденция:

Мерлин Ерол Еффраим
Клиника по хематология
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: merlinerolmehmed@abv.bg