ЗНАЧЕНИЕ НА МДС-СПЕЦИФИЧНИЯ КОМОРБИДЕН ИНДЕКС ЗА ОЦЕНКА НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

Мерлин Ефраим, Илина Мичева

Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF MDS-CI IN THE PROGNOSTIC ASSESSMENT OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Merlin Efraim, Ilina Micheva

Clinic of Hematology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Миелодиспластичният синдром (МДС) е 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). МДС-специфичния коморбиден индекс (MDS-CI) определя значението на коморбидитетите за изхода от заболяването. Цел на нашия анализ е да се оцени прогностичната стойност на MDS-CI в подгрупите на базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS). За целта определихме MDS-CI при 219 пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Света Марина” – Варна, за периода от май 2010 г. до май 2020 г. WPSS е приложен за прогностична стратификация. Статистическият анализ се извърши с помощта на SPSS 20. Установихме, че средната възраст на пациентите с МДС е 70.7±10.2 години (35–93 години). При пациенти с много нисък/нисък риск според WPSS открихме значителна разлика по отношение на преживяемостта между MDS-CI=0 и MDS-CI>2 (69.2±43.0 срещу 38.3±42.1 месеца, p<0.001)). Подобна разлика е установена в групите с интермедирен/много висок риск (p<0.001). Доказахме, че MDS-CI добавя прогностична стойност към установения WPSS. Комбинирането на двете системи позволява прецизиране на прогностичната оценка и преживяемостта при пациентите с МДС.

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). The MDS comorbidity index (MDS-CI) is designed to predict the impact of comorbidities on the outcome of the disease. The aim of our analysis is to assess the prognostic value of MDS-CI within the WHO prognostic scoring system (WPSS) subgroups. We applied MDS-CI in 219 patients with MDS, diagnosed and treated in the Clinic of Hematology of St. Marina University Hospital, Varna, Bulgaria between May 2010 and May 2020. WPSS was used for prognostic stratification. Statistical analysis was performed using SPSS 20. We found that the mean age of patients with MDS was 70.7±10.2 years (35–93 years). In patients with very low/low risk according to WPSS, we found significant difference in terms of survival between MDS-CI=0 and MDS-CI>2 (69.2±43.0 vs. 38.3±42.1 months, p<0.001). Similar difference was found within the intermediate/very high risk groups (p<0.001). MDS-CI adds prognostic value to the established WPSS. Combining both systems allows refining the prognostic assessment and survival of MDS patients.

Ключови думи: *миелодиспластичен синдром (МДС), МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI), базирана на Световната здравна организация скоринг системе (WPSS)*

Keywords: *myelodysplastic syndrome (MDS), MDS comorbidity index (MDS-CI), WHO prognostic scoring system (WPSS)*

УВОД

Миелодиспластичният синдром (МДС) е 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) (1). Средната заболеваемост е 4.8/100 000 души годишно. Приблизително 86% от пациентите са на възраст над 60 години (средна възраст – 76 години) и само 6% под 50 години. Мъжете боледуват по-често от жените (2).

Рисковата стратификация при МДС се осъществява чрез утвърдените скали на международната прогностична скоринг система (IPSS) (3), ревизираната й версия (IPSS-R) (4) и базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS) (5). WPSS се базира на следните прогностични критерии – цитогенетичната група по IPSS, СЗО подтипа и необходимост от хемотрансфузии. WPSS е приложима не само при новодиагностицирани пациенти, но и в динамика, като определя 5 рискови групи – много нисък (0 т.); нисък (1 т.); интермедиерен (2 т.); висок (3–4 т.) и много висок риск (5–6 т.) (Табл. 1) (5).

Утвърдените системи за оценка на риска не включват фактори, свързани с пациента, като общо здравословно състояние, наличие на коморбидитети и тяхната степен на изява. Коморбидитетите могат да предхождат МДС или да се изявят по време на лечението, без да са нежелано събитие, свързано с него (6). Пациентите с МДС са възрастни, като повечето от тях са и със значими коморбидитети. Те се асоциират с по-лоша обща преживяемост и по-висок риск от смърт (7). За да оцени значението на коморбидитетите още през 1987 г., Mary Charlson основава първия прогностичен коморбиден индекс на Чарлсън (CCI). Скоринг системата включва 19 показателя и е прогностичен при МДС по отношение на общата преживяемост (8). При болни с МДС, подходящи за алогенна стволовоклетъчна трансплантация (ало-СКТ), се определя индексът на коморбидност, специфичен за пациенти, подлежащи на трансплантация на хематопоетични стволови клетки (HCT-CI) (9). Основан е през 2005 г. от Sorror и колеги на базата на 17 групи заболявания, като всяко поотделно се оценява с 1 до 3 точки. HCT-CI се оказва почувствителен от CCI (10). Резултатите от ана-

Табл. 1. WPSS – прогностични критерии и рискови групи (5)

СЗО базирана прогностична скоринг система (WPSS)					
Прогностични критерии		**0** т.	**1** т.	**2** т.	**3** т.
СЗО категория		RCUD, RARS, MDS 5q-	RCMD	RAEB-1	RAEB-2
Кариотип		добър	интермедиерен	висок	-
Степен на анемия		липса	наличие	-	-
Рискова група	**Общ брой точки**	**Средна преживяемост /год./ без лечение**		**25% ОМЛ прогресия /год./ без лечение**	
Много нисък риск	0	11.6		Не е достигната	
Нисък риск	1	9.3		14.7	
Интермедиерен	2	5.7		7.8	
Висок риск	3–4	1.8		1.8	
Много висок риск	5–6	1.1		1.0	

лизите на Della Porta и колеги установяват, че коморбидитетите са много чести при пациенти с МДС и имат значимо влияние за изхода от заболяването. Така през 2009 г. основават МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI) (11), а през 2010 г. специфичният MDS-CI е валидиран с помощта на данните от Дюселдорфския МДС регистър. Само 5 от 17 HCT-CI показателя се оказват сигнификантни и, в зависимост от коморбидитетите пациентите, се разделят в три рискови групи (Табл. 2).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Приложихме MDS-CI при 219 пациенти с МДС, диагностицирани и лекувани в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина" – Варна за 10-годишен период (м. 05. 2010 г. – м. 05. 2020 г.). За рискова стратификация на болните се използва утвърдената WPSS прогностична скала. Статистическият анализ беше извършен с помощта на SPSS 20.

Табл. 2. МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI) (11)

MDS-CI		
Коморбидност	**HR се получава чрез мултипроменлив анализ на оцеляването на Cox с нелевкемична смърт като резултат**	**Оценка**
Сърдечни заболявания	3.57 (P<0.001)	2
Средно тежки до тежки чернодробни заболявания	2.55 (P=0.01)	1
Тежка белодробна болест	2.4 (P=0.005)	1
Бъбречни заболявания	1.97 (P=0.04)	1
Авансирали тумори	2.61 (P<0.001)	1
MDS-CI	**Сбор от индивидуална променлива оценка**	**Съотношение на риска в проучваната група от пациенти**
Нисък риск	0	564/840 (65%)
Интермедиерен риск	1–2	244/840(29%)
Висок риск	>2	50/840 (6%)

Разделят пациентите в 3 рискови групи (нисък риск (0 т.); интермедиерен риск (1–2 т.) и висок риск (>2 т.) и определят общата преживяемост и нелевкемична смърт, независимо от възрастта, пола, СЗО класификацията, цитогенетиката и трансфузионната зависимост. Установяват, че и трите MDS-CI рискови групи се различават по обща преживяемост. Проучването им доказва, че MDS-CI подобрява прогностичната стратификация на пациенти, класифицирани според WPSS, и осигурява база за интегриране на WPSS и MDS-CI при вземане на клинични решения.

ЦЕЛ

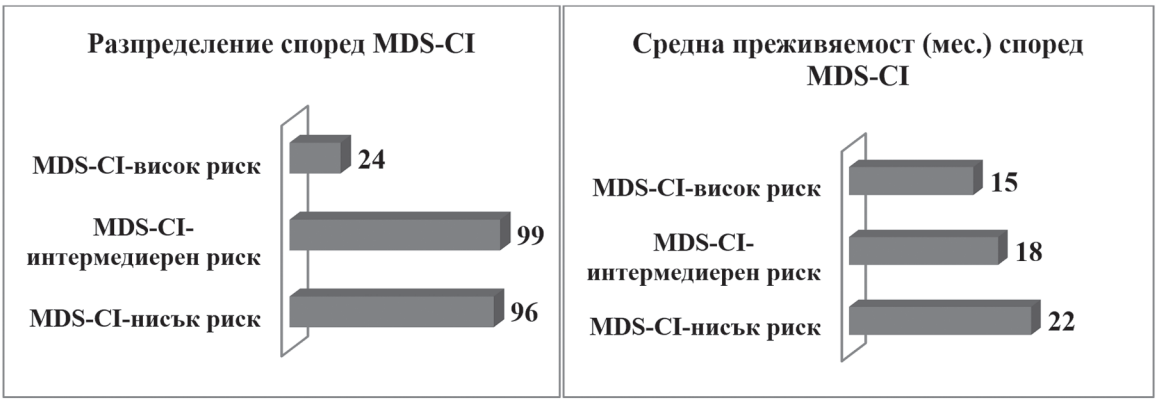
Да се оцени прогностичното значение на MDS-CI за преживяемостта при пациенти с МДС в подгрупите на WPSS.

РЕЗУЛТАТИ

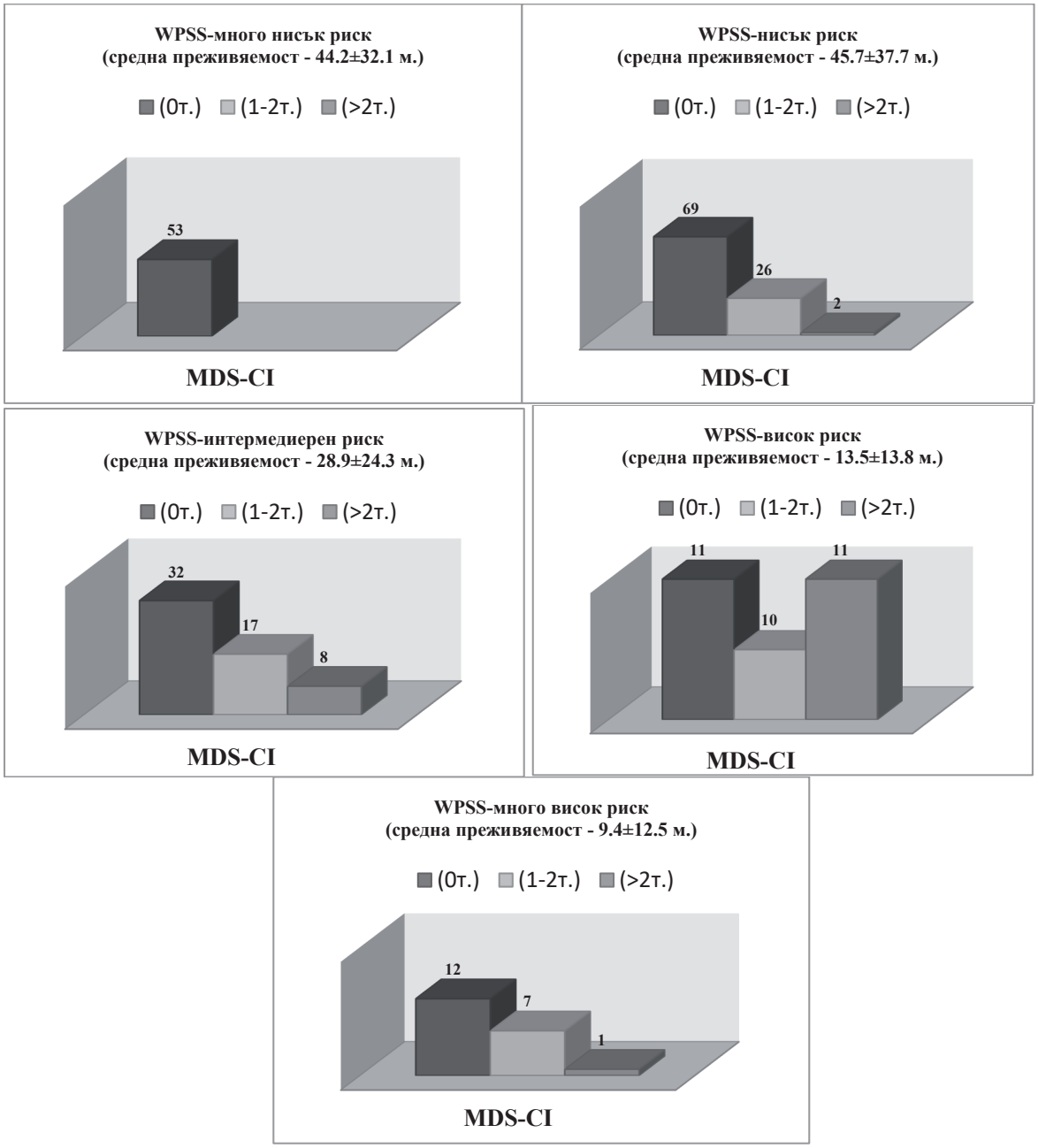
Установихме, че средната възраст на пациентите е 70.7±10.2 г. (35–93 г.). Резултатите показват преобладаване на пациентите над 60 години (84.9%, n=186). При анализ на разпределението на пациентите според пола се установи превалиране на мъжкия пол – 59.4% (n=130) са мъже и 40.6% (n=89) са жени. Съотношението между мъже:жени е 1.5:1.

При анализ на разпределението на пациентите според WPSS се установи превалиране на пациентите с висок риск.

При анализа на разпределението на пациентите според MDS-CI установихме че болните с нисък риск (0 т.) са 43.8% (n=96), интермедиерен риск (1–2 т.) – 45.2% (n=99) и тези с висок риск (>2 т.) са 11% (n=24). Според MDS-CI преобладават пациентите с интерме-



Фиг. 1. Разпределение и средна преживяемост на пациентите според MDS-CI



Фиг. 2. Сравнителен анализ на средната преживяемост според MDS-CI и WPSS

диерен риск. Пациентите с нисък риск (43.8%, n=96, MDS-CI=0) са с по-дълга преживяемост (21.8±25.9 мес.) спрямо високорисковата група (MDS-CI>2) (15.0 мес.) (Фиг. 1).

При анализа спрямо WPSS и MDS-CI се установи, че пациентите с нисък WPSS риск, но с различен MDS-CI скор, се различават значимо спрямо преживяемостта – MDS-CI=0 (69 мес.), MDS-CI=1 (26 мес.) и MDS-CI>2 (2 мес.). Прави впечатление намаляване на преживяемостта с повишаване на скора по MDS-CI във всички рискови групи по WPSS (Фиг. 2). Пациентите без коморбидитети са с най-продължителна преживяемост. Тя намалява в групите с много нисък, нисък и интермедиерен риск с повишаване на тежестта на коморбидитета. Тенденцията се запазва за групите с висок и много висок риск.

Оценихме връзката между WPSS и MDS-CI при пациентите с МДС и установихме разлика при анализа на риска според WPSS и MDS-CI (p=0.05). В нашия анализ се установи, че всички пациенти с много нисък WPSS риск попадат в групата на MDS-Cl=0, като се наблюдава увеличаване на броя на пациентите в групите от 1 до 3 по MDS-Cl с увеличаване на риска според WPSS.

ДИСКУСИЯ

При проведен мултивариационен анализ от Della Porta и сътрудници е установено, че пет групи заболявания са независимо свързани с риска от нелевкемична смърт (Табл. 2). Разделят пациентите в 3 рискови групи (65% нисък, 29% междинен и 6% висок). В нашия анализ според MDS-CI пациентите с нисък риск са 43.8%, интермедиерен – 45.2% и висок риск – 11%. В анализите на Della Porta и колеги преобладават пациентите с нисък риск, докато в нашето проучване преобладават болните с интермедиерен риск. Установяват, че и трите MDS-CI рискови групи се различават по обща преживяемост. Ние също установихме, че и трите MDS-CI рискови групи са с различни обща преживяемост (11). Проучването им доказва, че MDS-CI подобрява прогностичната стратификация на пациенти, класифицирани според WPSS, и осигурява база за интегриране на WPSS и MDS-CI при вземане на клинични решения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MDS-CI се доказа като независим прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост спрямо WPSS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Germing U, Kobbe G, Haas R et al. Myelodysplastic syndromes: diagnosis, prognosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(46):783-790. doi:10.3238/arztebl.2013.0783
2. National cancer Institute SEER cancer statistics review, 1975-2013: Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myeloproliferative Disorders (CMD), and Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). 2016
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997 Mar 15; 89(6):2079-88. Erratum in: Blood 1998 Feb 1; 91(3):1100. PMID: 9058730.
4. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012 Sep 20; 120(12):2454-65.doi: 10.1182/blood-2012-03-420489. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22740453; PMCID: PMC4425443
5. 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. 2007 Aug 10; 25(23):3503-10.doi: 10.1200/JCO.2006.08.5696. PMID: 17687155.
6. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. J Chronic Dis. 1970 Dec; 23(7):455-68.doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. PMID: 26309916.
7. Wang R, Gross CP, Halene S et al. Comorbidities and survival in a large cohort of patients with newly diagnosed myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2009 Dec; 33(12):1594-8.doi: 10.1016/j.leukres.2009.02.005. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19324411; PMCID: PMC2749891.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716
9. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. Ann Oncol. 2010

Jan; 21(1):114-9.doi: 10.1093/annonc/mdp258. Epub 2009 Jul 15. PMID: 19605505

10. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood.2005 Oct 15; 106(8):2912-9.doi: 10.1182/blood-2005-05-2004. Epub 2005 Jun 30. PMID: 15994282; PMCID: PMC1895304.

11. Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. Haematologica. 2011 Mar; 96(3):441-9.doi: 10.3324/haematol.2010.033506. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21134982; PMCID: PMC3046276

Адрес за кореспонденция:
Мерлин Ефраим
Клиника по хематология
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
бул. Христо Смирненски 1
9005 Варна
e-mail: merlinerolmehmed@gmail.com