

**Т.Ф. Любарець,
М.Ю. Антомонов**

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ

*Інститут клінічної радіології ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»
відділ молекулярно-генетичної лабораторної діагностики
та прогнозу радіоіндукованої патології
(зав. – чл.-кор. АМН України В.Г. Бебешко)
ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України»
відділ медичної інформатики
(зав. – проф. М.Ю. Антомонов)
м. Київ*

Ключові слова: *індекс прогнозування, критерії, класифікаційна функція, мієлодиспластичний синдром, іонізуюче випромінювання*
Key words: *prognostic index, criteria, classification function, myelodysplastic syndrome, ionizing radiation*

Резюме. *Разработан индекс прогнозирования течения миелодиспластического синдрома (IP_{MDS}), позволяющий прогнозировать течение заболевания и оценить возможность развития неблагоприятного прогноза для данной категории больных с вероятностью 99,7 %. Вероятность минимально неблагоприятного прогноза для больных с МДС составляет 40,0 %. Относительные риски (RR) летального исхода в течение 2,5 лет наблюдения для больных с МДС находятся в пределах от 4,47 до 6,14. Разработанные математические модели (классификационные функции) дают возможность прогнозировать выживаемость больных с МДС с учетом наличия в анамнезе влияния ионизирующего излучения.*

Summary. *Prognostic index for myelodysplastic syndrome (MDS) (IP_{MDS}) which allows to make prognosis of clinical course of the disease and to estimate negative prognosis for such category of patients with probability level – 99,7% was elaborated. The probability level of minimal negative prognosis for MDS patients is 40,0 %. Relative risks (RR) of mortal outcome during 2,5 years of monitoring for these patients is in the range from 4,47 to 6,14. Developed mathematic models (linear functions) allow to prognosticate survival for patients with MDS taking into account exposure to radiation in anamnesis.*

Мієлодиспластичний синдром (МДС) належить до категорії гематологічних захворювань, які характеризуються високою частотою інфекційних ускладнень та/або трансформації в гостру лейкемію (ГЛ), що зумовлює високу летальність.

Існують різноманітні системи оцінки ризику трансформації МДС у ГЛ [4, 6-10], який суттєво зростає при варіантах рефрактерної анемії з надлишком бластів (РАНБ) [7], у разі діагностування трипаросткової дисплазії, зниження здатності кісткового мозку (КМ) до утворених колоній та наявності цитогенетичних аномалій [4, 8, 10], виявлення феномену атипової локалізації незрілих мієлоїдних попередників (ALIP) у КМ [2], збільшення кількості гіполобулярних та мікроформ мегакаріоцитів у випадках з фіброзом КМ [3, 5], підвищення експресії CD34+ клітин та відсотка бластів у КМ [1, 9].

На даний час для прогнозування перебігу МДС широко застосовується Міжнародна прогностична система оцінки (International Prognostic Scoring System (IPSS), Greenberg V. et al., 1997), яка базується на трьох критеріях – відсотка

бластних клітин у КМ, наявності змін каріотипу, ступеня вираженості цитопенічного синдрому [3-5] і включає три групи ризику: низький (НР) – 0 балів, проміжний (проміжний-1 (ПР-1) – 0,5 - 1 бал, проміжний-2 (ПР-2) – 1-2 бали), високий (ВР) – 2,5-3,5 бала.

Мета роботи: вдосконалити прогнозування перебігу МДС шляхом розробки індексу прогнозування з використанням найбільш інформативних клініко-лабораторних критеріїв діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для прогнозування виживаності хворих на МДС (включені хворі з рефрактерною анемією (РА), рефрактерною анемією з кільцевими сидеробластами (РАКС), РАНБ та рефрактерною анемією з надлишком бластів (РАНБ-Т)) було розроблено інтегральний показник – індекс прогнозування (IP_{MDS}). На основі отриманих результатів клініко-лабораторного обстеження хворих на МДС було виділено критерії для прогнозування перебігу цього захворювання. Критерії IP_{MDS} було відібрано в результаті спів-

ставлення клініко-лабораторних показників померлих та живих хворих на МДС, які різнились вірогідно (визначено коефіцієнт Стьюдента та його достовірність), з подальшим встановленням межі критерію для кожного з них (табл. 1). Кількісні клініко-лабораторні показники, які ввійшли до складу індексу, були переведені в бінарні з наступним аналізом впливу кожного з них на вітальний статус обстежених пацієнтів (померлі, живі особи). Для кожного критерію $\Pi_{\text{мдс}}$ було розраховано відносні ризики (RR) щодо ймовірності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для пацієнтів.

Розрахування підсумкової вірогідності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для хворих проводилось відповідно до формули (1) додаткових вірогідностей незалежних подій.

$$G = 1 - \prod_{i=1}^k (1 - g_i) \quad (1),$$

де G – підсумкова вірогідність померти за умов впливу факторів ризику, g_i – вірогідність померти при критичному значенні i -го показника, k – кількість факторів.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив розробити математичні моделі (класифікаційні функції) щодо прогнозування виживаності хворих на МДС з урахуванням їх радіаційного статусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз показників, які ввійшли як критерії до складу $\Pi_{\text{мдс}}$ (кількість еритроцитів, величина ШОЕ, ступінь гепатомегалії, показники апоптозу – кількість bcl-2+ гранулоцитів периферичної крові (ПК) та ранніх апоптичних (annexin+PI- клітини) гранулоцитів ПК (табл. 2-4), з оцінкою впливу кожного з виділених критеріїв на вітальний статус хворих на МДС. Нижче наводимо таблиці сполученості, за допомогою яких було оцінено вплив критеріїв $\Pi_{\text{мдс}}$ на вітальний статус пацієнтів.

Таблиця 1

Критерії індексу прогнозування ($\Pi_{\text{мдс}}$) хворих на МДС

Показники	Померлі хворі на МДС, n=39		Живі хворі на МДС, n=17		Коефіцієнт Стьюдента	p<	Критерій несприятливого прогнозу	Вірогідність несприятливого прогнозу для життя при критичному значенні показника (g_i), %
	M	m	M	m				
К-ть еритроцитів ПК, Т/л	2,51	0,16	3,25	0,42	-1,86	0,05	<2,5	83,3
ШОЕ, мм/год	38,71	4,17	20,67	5,54	2,24	0,05	>20	81,8
Ступінь гепатомегалії (за макс. косим розміром правої частки, мм)	173,94	3,81	152,92	4,01	3,26	0,05	>150	73,0

Ступінь анемічного синдрому (з урахуванням рівня еритроцитів ПК) суттєво впливав на показники виживаності пацієнтів, у яких було діагностовано МДС (табл. 2). У хворих з вмістом еритроцитів ПК <2,5 Т/л кількість померлих вірогідно перевищувала відсоток живих (83,33 проти 16,67 %, $p<0,001$). $RR=4,47$ (3,59-5,36). У осіб з числом еритроцитів понад 2,5 Т/л кількість померлих та живих знаходились на однаковому рівні (52,78 проти 47,22 %).

Виживаність хворих на МДС залежала від величини ШОЕ (табл. 3). Частка померлих вірогідно перевищувала частку живих (81,82 проти 18,18 %, $p<0,01$) пацієнтів, ШОЕ яких була більшою за пороговий рівень. $RR=6,14$ (5,21-7,07). У випадку зниження показника нижче порогової межі кількість живих осіб була вищою відносно померлих (57,69 проти 42,31 %).

Таблиця 2

Вплив ступеня зниження еритроцитів ПК на вітальний статус хворих на МДС ($\chi^2=6,27, p<0,01$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Кількість еритроцитів <2,5 Т/л	20	83,33	4	16,67
Кількість еритроцитів >2,5 Т/л	19	52,78	17	47,22

Як показник, який впливав на вітальний статус хворих на МДС, було визначено ступень гепатомегалії (за максимальним косим розміром правої частки печінки, мм) (табл. 4). У хворих з

розмірами печінки понад 150 мм померлі становили 72,97%, живі – 27,03% ($p < 0,05$). $RR=4,73$ (3,4-6,05). У пацієнтів з нормальними розмірами печінки ці показники відповідали 36,36 та 63,64%.

Таблиця 3

Вплив ШОЕ на вітальний статус хворих на МДС ($\chi^2=10,1, p < 0,001$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Величина ШОЕ >20 мм/год	27	81,82	6	18,18
Величина ШОЕ <20 мм/год	11	42,31	15	57,69

За умов наявності у пацієнта всіх факторів ризику, наданих у таблиці 1, розрахунок $\Pi_{\text{МДС}}$ за формулою (1) проводиться наступним чином:

$$G=1-(1-0,833) \times (1-0,818) \times (1-0,73)=1-0,167 \times 0,182 \times 0,27=1-0,0082 \approx 0,992.$$

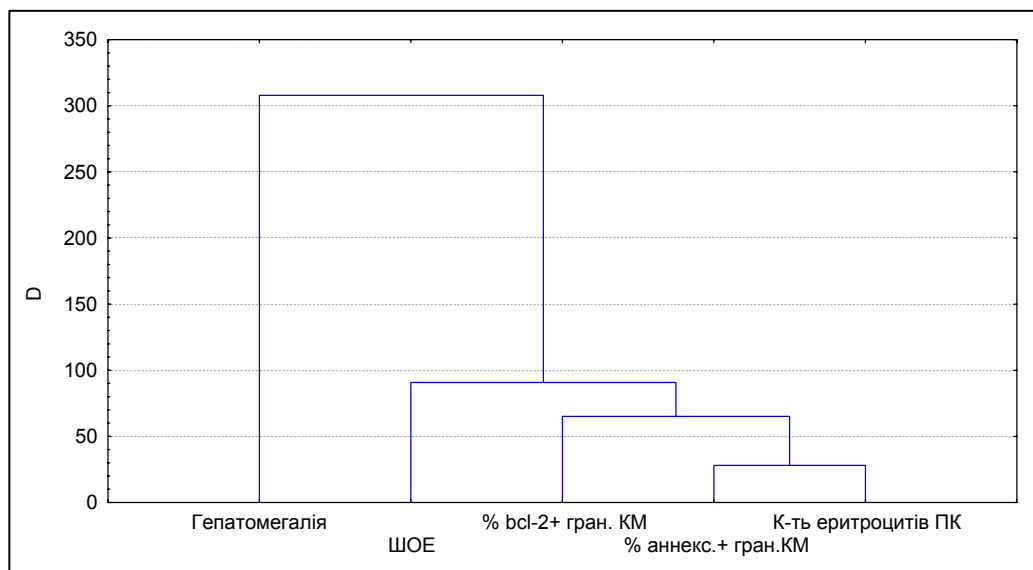
Таблиця 4

Вплив ступеня гепатомегалії на вітальний статус хворих на МДС ($\chi^2=4,96, p < 0,05$)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Розміри правої частки печінки >150 мм	27	72,97	10	27,03
Розміри правої частки печінки <150 мм	4	36,36	7	63,64

У разі наявності всіх факторів, включених до $\Pi_{\text{МДС}}$, значення $G=0,992$, вірогідність несприятливого прогнозу становить 99,2 %. За умов наявності лише одного фактора (гепатомегалії) вірогідність несприятливого прогнозу становить 72,97 % (значення $G=0,73$).

Результати кластерного аналізу показників, які ввійшли до $\Pi_{\text{МДС}}$, надані на рисунку.



Результати кластерного аналізу показників, включених до $\Pi_{\text{МДС}}$. D – відстань в Евклідовому просторі

Відповідно до рисунку, кожен критерій $\Pi_{\text{МДС}}$ пов'язаний з окремим іншим критерієм, по мірі включення інших додаткових критеріїв зростає вірогідність отримання максимально несприятливого прогнозу щодо виживаності хворих на МДС. Відсутність груп кластерів підтверджує "самостійний" характер впливу кожного з критеріїв на вітальний статус обстежених хворих на МДС.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив виділити наступні критерії прогнозування вижи-

ваності опромінених хворих на МДС: тривалість захворювання (міс.) (x_1), ступінь гепатомегалії (x_2), який визначається за максимальним косим розміром правої частки (мм), відсоток bcl-2+ клітин гранулоцитарної популяції ПК (x_3) та Т-хелперів ПК (x_4). Достовірну ($F=18,39, p < 0,001$) ймовірність прогнозування виживаності для пацієнтів даної групи описують наступні класифікаційні функції:

$$y_1 = -77,96 + 0,04 x_1 + 0,97 x_2 - 0,25 x_3 - 0,26 x_4 \quad (2),$$

$$y_2 = -64,39 + 0,08 x_1 + 0,78 x_2 - 0,06 x_3 - 0,03 x_4 \quad (3).$$

Прогностичні критерії щодо виживаності неопромінених пацієнтів з діагнозом МДС включали наступні імунологічні показники: відсоток bc1-2+ клітин гранулоцитарної популяції (x_1), CD34+33- клітин (x_2) та Т-хелперів ПК (x_3).

Класифікаційні функції, які надають можливість прогнозувати достовірно значущу ($F=4,40$, $p<0,05$) ймовірність виживання, надані наступним чином:

$$y_1 = -27,05 + 1,17 x_1 - 0,91 x_2 + 0,89 x_3 \quad (4),$$

$$y_2 = -45,24 + 1,7 x_1 - 1,34 x_2 + 1,08 x_3 \quad (5).$$

Розроблений індекс прогнозування перебігу мієлодиспластичного синдрому (ПМДС) дозволяє прогнозувати перебіг захворювання і оцінити можливість розвитку несприятливого прогнозу для даної категорії хворих з вірогідністю 99,7 %. Розроблені математичні моделі (класифікаційні функції) надають можливість прогнозувати виживаність хворих на МДС з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання.

ВИСНОВКИ

1. Виявлений ряд вірогідних відмінностей щодо клініко-лабораторних характеристик пацієнтів з МДС дозволив розробити інтегральний показник – індекс прогнозування (ПМДС), який

надає можливість оцінки ймовірності максимально несприятливого прогнозу для вищевказаної категорії хворих з вірогідністю 99,7 %. Вірогідність мінімально несприятливого прогнозу для хворих на МДС становить 40,0 %.

2. Відносні ризики (RR) щодо ймовірності смерті протягом 2,5 року спостереження для хворих на МДС знаходяться в межах від 4,47 до 6,14.

3. Для прогнозування виживаності хворих на МДС рекомендовано використовувати математичні моделі (класифікаційні функції), які дозволяють враховувати наявність в анамнезі радіаційного чинника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко З.А. Онкогены – регуляторы апоптоза в механизмах лимфо- и канцерогенеза / З.А. Бутенко // Эксперим. онкология. – 1995. – Т. 17. – Р. 165-171.

2. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство / под ред. Д.Ф.Глузмана, И.В.Абраменко, Л.М.Скляренко [и др.]. - К: Морион, 2000. - 224 с.

3. Bennett J.M. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach / J.M. Bennett, A. Orazi // Haematologica. – 2009. - Vol. 94. – Р. 264-268.

4. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution / P. Bernasconi, C. Klersy, M. Boni [et al.] // Leukemia. – 2005. – Vol. 19. – Р. 1424-1431.

5. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview

/ R.D.A.Brunning, U.Germing, M.M.Le Beau [et al.] // WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Ed. S.H.Swerdlow, E.Campo, N.L.Harris [et al.] - Lyon: IARC, 2008. - P. 88-93.

6. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients / D. Haase, U. Germing, J. Schanz [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110, N 13. – Р. 4385-4395.

7. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis to clinical decision making / L. Malcovanti, M.G. Porta, C. Pascutto [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – Р. 7594-7599.

8. Refinement of the International prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in

patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS) / U. Germing, B. Hildebrandt, M. Pfeilstocker [et al.] // Leukemia. - 2005. – Vol. 19, N 12. - P. 2223-2231.

9. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 937-951.

10. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes / P. Bernasconi, C. Klersy, M. Boni [et al.] // Brit. J. Haematol. – 2007. – Vol. 137. – P. 193-205.

