

ДРУГИЕ РАЗДЕЛЫ МЕДИЦИНЫ

УДК: 616.411-003.972

© С.В. Семочкин, Г.А. Дудина, Т.Н. Толстых, 2017

С.В. Семочкин¹, Г.А. Дудина², Т.Н. Толстых³

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В Г. МОСКВЕ ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр ДЗМ», г. Москва
³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», г. Москва

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа заболеваний кроветворения, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки. Данные по эпидемиологии МДС в России отсутствуют. Целью исследования явилась оценка заболеваемости, эффективности диагностики и терапии МДС у взрослых в условиях городского здравоохранения г. Москвы. Полученные результаты показали, что диагноз МДС в 2010 г. впервые был установлен 201 (мужчин – 92, женщин – 109) пациенту, являвшемуся постоянным жителем г. Москвы. Медиана возраста составила 71,5 (разброс 23,9-93,7) года. Заболеваемость – 2,0 случая на 100 тыс. населения. При медиане наблюдения 46 месяцев 4-летняя общая выживаемость (ОВ) по всей группе составила 34,8±3,4%, медиана ОВ – 24,3 месяца.

Таким образом, заболеваемость МДС в г. Москве оказалась в 1,5-2 раза ниже аналогичных показателей Европы и США. Текущие стандарты обследования в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) не предусматривают молекулярных и цитогенетических исследований, что является одним из факторов ограничивающих диагностический потенциал.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, эпидемиология, заболеваемость, терапия.

S.V. Semochkin, G.A. Dudina, T.N. Tolstykh

EPIDEMIOLOGY OF MYELODYSPLASTIC SYNDROMES IN MOSCOW ACCORDING TO REGIONAL REGISTER

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal stem cell disorders with an inherent tendency for leukemic transformation. The data on the epidemiology of MDS in Russia are absent. The aim of the study was to evaluate the incidence and methods of MDS diagnosis and efficacy of treatment of adults in Moscow Health Care system. The obtained results show that for the first time MDS was diagnosed in 201 adult patients (male – 92, female – 109), being permanent residents of Moscow. Median age at diagnosis was 71.5 years (range, 23.9-93.7). The incidence rate of MDS was 2.0 cases per 100.000 persons per year. 4-year overall survival (OS) for all patients was 34.8 ± 13.4% (median 24.3 months).

Thus, the incidence of MDS in Moscow, Russia is 1.5-2 times lower than in Europe and the United States. Current standards do not provide molecular and cytogenetic assays, what is the factors limiting the diagnostic potential.

Key words: myelodysplastic syndromes, incidence, epidemiology, treatment.

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и относящихся в соответствии с классификацией ВОЗ к категории хронических миелоидных опухолей [1]. Заболеваемость МДС в США и странах Европейского Союза составляет приблизительно 3-4 случая на 100 тыс. населения в год, возрастая до 30 в популяции пожилых людей в возрасте от 70 лет и старше [2,3]. Данные по эпидемиологии МДС в России отсутствуют.

Клинически МДС манифестирует цитопениями, которые возникают вследствие неэффективности костно-мозгового кроветворения. Естественное течение МДС сопряжено с инфекционными и геморрагическими осложнениями, связанными с цитопениями, пострансфузионной перегрузкой железом и риском лейкемической трансформации, который реализуется приблизительно у 30% пациентов [4,5]. Выбор терапии МДС проводится в соответствии с группами риска, для определения которых предложено несколько систем

прогностических шкал (IPSS, IPSS-R) [6,7]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным подходом, обладающим курабельным потенциалом, однако осложнения и смертность, связанные с данной терапией, являются естественным ограничением для ее применения, поскольку средний возраст пациентов с МДС, как правило, превышает 70 лет [5]. За последние годы наметился прогресс в развитии лекарственных методов лечения МДС, не связанных с трансплантацией [4,5]. Сведения по актуальной диагностической и терапевтической практике при МДС в России представлены крайне ограниченно.

Исходя из сказанного выше целью исследования стало изучение заболеваемости, эффективности диагностики и лечения МДС у взрослых по данным муниципальных учреждений г. Москвы.

Материал и методы

Для оценки заболеваемости ретроспективно были собраны сведения о пациентах от 18

лет и старше с впервые установленным в 2010 году диагнозом МДС. Уровень заболеваемости рассчитывали с учетом численности популяции, полученной по результатам Всероссийской переписи населения 2010 года, согласно которой в г. Москве проживало 9,8 миллиона человек взрослого населения. Уровень первичной заболеваемости рассчитывали как число случаев МДС, впервые выявленных за один год \times 100 тыс. и поделенные на численность восприимчивого населения. В анализ включались пациенты, проживавшие в г. Москве и имевшие на момент верификации диагноза постоянный полис обязательного медицинского страхования (ОМС) в данном регионе.

Диагноз и вариант МДС устанавливали согласно классификации ВОЗ (2008) [8]. Для определения прогностических групп использовали систему IPSS (1997). При оценке цитогенетических находок к категории благоприятного прогноза относили пациентов с нормальным кариотипом, изолированными 5q-, 20q- и -Y; промежуточного – все другие отклонения, а плохого прогноза – комплексные поломки (≥ 3), моносомию хромосомы 7 и 7q- [6]. Ответ на терапию оценивали по критериям Международной рабочей группы по МДС (IWG, 2006) [9]. Под ранней смертью подразумевали летальный исход в пределах первых 60 дней терапии вне зависимости от причины. Пациента считали потерянным из-под наблюдения при отсутствии информации о нем более 12 месяцев. Анализ результатов лечения представлен по состоянию на 01.09.2014 г.

В зависимости от варианта первой линии терапии выделено 5 групп пациентов: 1-я группа – пациенты, получавшие препараты эритропоэтина (ЭП; $n = 69$); 2-я – малые дозы цитарабина (МДЦ; $n = 20$); 3-я – гипометилирующие агенты (ГА; $n = 12$); 4-я – симптоматическую терапию (СТ; $n = 60$) и 5-я – получавшие паллиативную терапию (ПТ; $n = 38$). Два пациента пролечены леналидомидом по поводу 5q- синдрома. Ни один пациент не получил алло-ТГСК “up front”.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы SPSS 22.0. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана – Майера, стандартную ошибку – по формуле Гринвуда. Значимость различий между кривыми выживаемости определяли с помощью теста log-rank. Сравнительный анализ межгрупповых различий проводили с помощью непараметрического критерия χ^2 . Отклонения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диагноз МДС в 2010 году по данным муниципальных учреждений г. Москвы впервые был установлен в общей сложности 201 (мужчин – 92, женщин – 109) пациенту с медианой возраста на момент верификации – 71,5 (разброс 23,9-93,7) года. Таким образом, заболеваемость МДС составила 2,0 случая на 100 тыс. населения. Чаще МДС диагностировался у лиц старшей возрастной группы (см. рисунок).

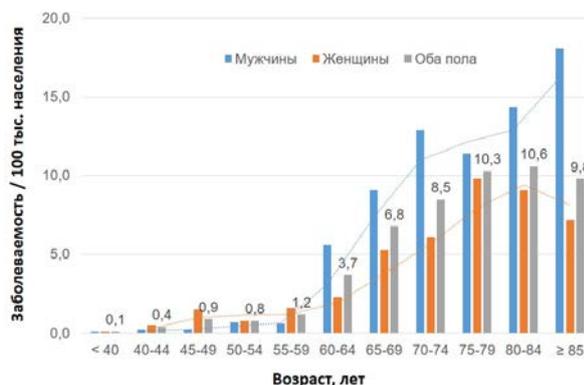


Рис. Показатели заболеваемости МДС в г. Москве (2010 г.)

Максимальная заболеваемость отмечена в возрастных когортах 75-79 (10,3), 80-84 (10,6) и старше 85 лет (9,8 случая на 100 тыс. населения). В целом показатель заболеваемости у мужчин (2,1) сопоставим с таковым у женщин (2,0 случая на 100 тыс. населения). В старших возрастных группах заболеваемость у мужчин была существенно выше, чем у женщин.

В зависимости от морфологического варианта случаи распределились следующим образом: рефрактерная анемия (РА) – 33,8%, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС) – 8,4%, рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией (РЦМД) – 12,0%, рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1) – 12,9% и РАИБ-2 – 21,9%. Цитогенетический вариант МДС оценен у 38 (18,9%) пациентов.

Инициальные биологические и клинические характеристики пациентов с МДС представлены в табл. 1.

Эритропоэтины (ЭП) преимущественно назначались в случае таких морфологических вариантов, как РА – 35 (50,7%) и РАКС – 14 (20,3%) пациентов. Группа риска определена у 14 пациентов. В 10 (71,5%) случаях верифицирован нормальный кариотип, в 3 (21,4%) – del(5q). К категории низкого и промежуточного-1 риска по IPSS отнесено 13 (92,9%) пациентов.

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов с МДС

Параметры	Абс.	%
Количество больных	201	100
Медиана возраста (разброс), лет	71,5 (23,9-93,7)	
Женский пол	109	54,2
Медиана уровня ЛДГ (разброс), ед/л	258 (96-2485)	
Морфологические варианты МДС (ВОЗ, 2008)		
5q-	7	3,5
РА	68	33,8
РАКС	17	8,4
РЦМД	24	12,0
РЦМД-КС	8	4,0
РАИБ-1	26	12,9
РАИБ-2	44	21,9
МДС-Н	7	3,5
Гематологические проявления МДС (IPSS, 1997)		
Анемия (Hb <100 г/л)	190	94,5
Тромбоцитопения (<100 x10 ⁹ /л)	88	43,8
Нейтропения (<1,5 x10 ⁹ /л)	113	56,2
Цитогенетический вариант МДС (IPSS, 1997)*		
Благоприятный	28	73,7
Промежуточный	6	15,8
Плохой	4	10,5

Симптоматическая терапия (СТ) в основном представляла собой заместительную терапию препаратами крови пациентам с РА – 33 (55,0%) и РЦМД – 16 (26,7%), не требующим цитостатического лечения. Цитогенетический вариант верифицирован у 8 пациентов,

как хороший – у 5 (62,5%), промежуточный – у 2 (25,0%) и как плохой – у 1 (12,5%) больного.

Малые дозы цитарабина (МДЦ) назначались при морфологических вариантах, характеризующихся увеличением количества бластных клеток в пунктате костного мозга: РАИБ-1 – 4 (20,0%) и РАИБ-2 – 16 (80,0%). Риск по IPSS оценен у 2-х больных как промежуточный-2. Один случай был с нормальным кариотипом, другой – с трисомией хромосомы 8.

Группа ГА была сопоставима с МДЦ по демографическим показателям и морфологии: РАИБ-1 наблюдалась в 3 (25,0%) случаях, РАИБ-2 – в 9 (75,0%). Риск по IPSS оценен у 8 пациентов, из которых у 5 (62,5%) как высокий; у 2 (25,0%) – промежуточный-1 и у 1 (12,5%) – промежуточный-2. По данным цитогенетического анализа 2 (25,0%) случая были с нормальным кариотипом, 3 (37,5%) – с 5q-, 2 (25,0%) случая – с комплексным кариотипом и у 1 (12,5%) пациента выявлена t(1;17).

Результаты лечения по группам терапии представлены в табл. 2.

Таблица 2
Результаты терапии пациентов с МДС

Параметры	Низкий риск МДС				Высокий риск МДС					
	ЭП		СТ		МДЦ		ГА		ПТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее кол-во пациентов	69	100	60	100	20	100	12	100	38	100
Ранняя смерть	1	1,5	2	3,3	4	20,0	1	8,3	2	5,3
Частичный ответ (PR)	–	–	–	–	0	0,0	0	0,0	1	2,6
Полный ответ (CR/mCR)	–	–	–	–	9	45,0	4	33,0	0	0,0
Стабилизация (SD)	–	–	–	–	0	0,0	2	16,7	3	7,9
Прогрессия (PD)	26	37,7	41	68,3	7	35,0	5	41,7	32	84,2
Любое гематологическое улучшение (HI)	51	73,9	29	48,3	10	50,0	12	100	10	26,3
Трансфузионная независимость	54	78,3	19	31,7	9	45,0	12	100	3	7,9
4-летняя ОВ, %	60,7±5,9		26,5±5,8		15,0±8,0		25,0±12,5		11,4±5,3	
Медиана ОВ, мес	Нет данных		21,4		15,3		21,4		15,5	

В группе ЭП гематологическое улучшение продемонстрировано для 51 (73,9%) из 69 больных против 29 (48,3%) из 60 в группе СТ ($p = 0,047$), что реализовалось в достижении большей частоты трансфузионной независимости – 54 (78,3%) против 19 (31,7%) соответственно ($p = 0,035$).

Вероятность достижения общего ответа (PR + CR + mCR) для пациентов, получавших МДЦ, была сопоставимой с таковой для ГА: 9 (45%) из 20 против 5 (41,3%) из 12 соответственно ($p = 0,64$). Однако в группе МДЦ отмечена максимальная ранняя летальность – 4 (20%) пациента.

При медиане наблюдения 46,1 месяца 4-летняя ОВ по всей группе документирована на уровне 34,8±3,4%, а медиана ОВ составила 24,3 месяца. Препараты эритропоэтина использовались преимущественно в группах МДС

низкого и промежуточного-1 рисков, по всей видимости, это обусловлено высокой ОВ – 60,7±5,9%. При продвинутых морфологических вариантах 4-летняя ОВ была существенно ниже – 25,0±12,5% (ГА) и 15,0±8,0% (МДЦ). Умерли в пределах первых 60 дней (ранняя летальность) 10 (5,0%) человек.

Заключение

При анализе литературных данных мы не обнаружили показателей заболеваемости, распространенности и смертности при МДС ни в г. Москве и других крупных городах, ни в России в целом. Фактически актуальные данные по эпидемиологии МДС публикуются только в США и некоторых странах Европы. По нашим данным, уровень заболеваемости МДС в г. Москве за 2010 г. составил 2,0 случая на 100 тыс. населения, что значительно ниже, чем в других европейских странах. В

частности, в 1992 г. в Дюссельдорфе (Германия) показатель заболеваемости МДС составил 4,9 случая на 100 тыс. населения в год у возрастной группы 50-69 лет и 22,8 случая у больных от 70 лет и старше [3].

В сборниках официальной статистики МДС (шифр D46.0) среди онкологических заболеваний не регистрируется. Представленный нами анализ является одним из первых исследований заболеваемости МДС в отдельном регионе России. К сожалению, данные были собраны ретроспективно, и существует вероятность занижения показателей заболеваемости. С другой стороны, такие симптомы МДС, как усталость, бледность и кровоточивость слизистых, весьма неспецифичны, и не исключена вероятность ложных диагнозов и потери части случаев на этапе «первичного звена». Кроме того, при обследовании больных уже в специализированных онкогематологических клиниках весьма ограничено используются молекулярные и цитогенетические исследования для подтверждения диагноза МДС, что снижает вероятность установления правильного диагноза.

На сегодняшний день лечение МДС по-прежнему представляет сложную и до конца не решенную проблему. Возможности традиционной химиотерапии ограничены. Аллогенная ТГСК является методом выбора лишь

для небольшой когорты молодых пациентов, неотягощенных сопутствующей патологией. Ключевым терапевтическим достижением последних лет стало открытие противоопухолевых эффектов леналидомида при МДС низкого риска с del(5q) [10] и гипометилирующих агентов (азацитидин, децитабин) для МДС промежуточного и высокого рисков [11,12]. Новые терапевтические опции, по данным нашего исследования, на практике используются крайне ограниченно – 14 (7,0%) случаев. Ни у одного пациента не была реализована алло-ТГСК в 1-й линии.

Заболеваемость МДС по данным регионального регистра г. Москвы за 2010 г. составила 2,0 случая на 100 тыс. населения, что в 1,5-2 раза ниже, чем в США и странах Евросоюза. Частично причинами этого является ограниченность возможностей использования молекулярных и генетических исследований, не предусмотренных в рамках финансирования в системе ОМС. Проведение кариологического исследования и FISH к наиболее частым хромосомным aberrациям, характерным для МДС, всем пациентам с необъяснимыми цитопениями позволит существенно повысить качество диагностики. Низкая выживаемость пациентов с продвинутыми морфологическими вариантами МДС отчасти связана с ограниченным доступом к новым препаратам и аллогенной ТГСК.

Сведения об авторах статьи:

Семочкин Сергей Вячеславович – д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники гематологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: s.semochkin@gmail.com.

Дудина Галина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический центр ДЗМ». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86. E-mail: dudina_gal@mail.ru.

Толстых Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-гематолог ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3. E-mail: t.perestoronina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Bennett, J.M. Changes in the Updated 2016: WHO Classification of the Myelodysplastic Syndromes and Related Myeloid Neoplasms / J.M. Bennett // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 607-609.
 - Myelodysplastic syndromes in the United States: an update for clinicians / J.D. Troy [et al.] // Ann Med. – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 283-289.
 - Causes of death in 2877 patients with myelodysplastic syndromes / K. Nachtigal [et al.] // Ann Hematol. – 2016. – Vol. 95, № 6. – P. 937-44.
 - Gangat, N. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat / N. Gangat, M.M. Patnaik, A. Tefferi // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 76-89.
 - Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов у взрослых / В.Г. Савченко [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 1-32.
 - International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes / P. Greenberg [et al.] // Blood. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 2079-2088.
 - Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes / P.L. Greenberg [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 120, №12. – P. 2454-2465.
 - The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // J.W. Vardiman [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 5. – P. 937-951.
 - Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia // B.D. Cheson [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 2. – P. 419-425.
 - Грицаев, С.В. Мелодиспластический синдром с del(5q) и леналидомид / С.В.Грицаев, И.С. Мартынкевич, Е.В. Петрова // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 3-10.
 - Клиническая эффективность Дакогена при миелодиспластическом синдроме / А.К. Голенков [и др.] // Онкогематология. – 2008. – № 4. – С. 36-38.
- Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study // P. Fenaux [et al.] // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10, №3. – P. 223-232.