



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.4.010>
УДК 616.155.342: 616.411-003.972: 616.419



Трубкина А.С.¹✉, Искров И.А.², Лендина И.Ю.¹, Смольникова В.В.¹, Лебедева Т.В.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с миелодиспластическим синдромом: способ прогнозирования исхода заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – все авторы; сбор материала, обработка – Трубкина А.С., Искров И.А.; написание текста – Трубкина А.С.

Подана: 10.09.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: anyatrubkina@mail.ru

Резюме

Терапия выбирается в зависимости от риска, потребности в переливании компонентов крови, процента бластов в костном мозге и цитогенетического профиля. В группах низкого риска целью лечения является снижение потребности в заместительной терапии и профилактика трансформации в более высокий риск или острый миелоидный лейкоз. В группах более высокого риска цель – продлить выживание.

В настоящее время нет утвержденных критериев выбора терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) на основе используемых классификаций и прогностических шкал, схем лечения при прогрессии МДС или его рефрактерных форм.

Терапия МДС является сложной проблемой вследствие неблагоприятных демографических характеристик основной группы пациентов (средний возраст 65–70 лет), имеющих большое количество сопутствующих заболеваний и низкую толерантность к возможному проведению интенсивной терапии. Необходимо также отметить, что при трансформации в ОМЛ такие пациенты демонстрируют более низкий ответ на стандартную терапию, чем пациенты de novo ОМЛ [1].

В настоящее время IPSS и IPSS-R остаются наиболее часто используемыми прогностическими моделями в клинической практике, но при их применении на практике также выявлены некоторые недостатки, так как шкалы IPSS и IPSS-R были разработаны для пациентов с впервые выявленным МДС, которые не получали специфической терапии [2, 3].

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, иммунофенотипические маркеры, цитогенетические маркеры, неблагоприятный прогноз, прогностическая шкала

Trubkina H.¹✉, Iskrou I.², Lendzina I.¹, Smolnikova V.¹, Lebedeva T.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery and Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Markers of Unfavorable Prognosis in Patients with Myelodysplastic Syndrome: Method for Prediction of Disease Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – all authors; collection of material, processing – Trubkina H., Iskrou I.; writing of the text – Trubkina H.

Submitted: 10.09.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: anyatrubkina@mail.ru

Abstract

Therapy is selected based on risk, need for transfusion of blood components, percentage of blasts in the bone marrow and cytogenetic profile. In low-risk groups, the goal of treatment is to reduce the need for replacement therapy and prevent transformation to higher risk or acute myeloid leukemia. In higher risk groups, the goal is to prolong survival. Currently, there are no approved criteria for selecting therapy for patients with myelodysplastic syndrome (hereinafter referred to as MDS) based on the classifications and prognostic scales used, treatment regimens for progression of MDS or its refractory forms.

Treatment of MDS is a complex problem due to the unfavorable demographic characteristics of the main group of patients (average age 65–70 years), who have a large number of concomitant diseases and low tolerance to possible intensive therapy. It should also be noted that when transformed into AML, such patients demonstrate a lower response to standard therapy than patients with de novo AML [1].

Currently, the IPSS and IPSS-R remain the most commonly used prognostic models in clinical practice, but some shortcomings have also been identified in their use in practice, since the IPSS and IPSS-R scales were developed for patients with newly diagnosed MDS who did not receive specific treatment. therapy [2, 3].

Keywords: myelodysplastic syndrome, immunophenotypic markers, cytogenetic markers, unfavorable prognosis, prognostic score

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить иммунофенотипические и молекулярно-цитогенетические маркеры неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 62 пациента с впервые выявленным МДС на базе гематологических отделений ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за 5 лет наблюдений. Первично-диагностический комплекс обследований включал выполнение иммунофенотипического и молекулярно-цитогенетического исследований аспирата костного мозга. Медиана возраста составила 62 года (37–81 год). Выявленные цитогенетические аберрации представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлено распределение пациентов по различным классификациям МДС. Современные прогностические классификации разнятся и не позволяют спрогнозировать исход пациентов с МДС.

С целью последующего прогнозирования вероятного возможного исхода на фоне наблюдения и проведенного лечения пациентов с МДС нами использована модель множественных состояний.

Модель множественных состояний – это модель для процесса, например, описывающего историю жизни человека, который в любое время занимает одно из нескольких возможных состояний. Может описывать несколько возможных событий

Таблица 1
Цитогенетические аберрации у пациентов с впервые выявленным МДС
Table 1
Cytogenetic aberrations in patients with newly diagnosed MDS

Цитогенетические нарушения	Число пациентов
Норма	22
5q-	1
20q-	3
+8	6
Структурные изменения 7-й хр.	6
inv(3)\t(3q)\3q-	2
complex (3) аберрации	10
del 11	1
+21	1
Рearанжировка MLL(11q23)	1
-13	1
TP53	1

Таблица 2
Классификация пациентов с МДС
Table 2
Classification of patients with MDS

Классификации	Число пациентов
IPSS:	
Высокий	10
Промежуточный-2	23
Промежуточный-1	19
Низкий	5
IPSS-R:	
Очень высокий	21
Высокий	16
Промежуточный	9
Низкий	9
Очень низкий	2

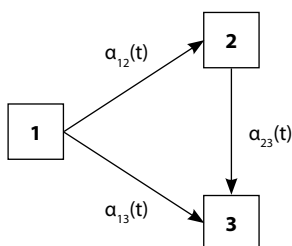


Рис. 1. Модель «заболевание – смерть»

Fig. 1. Disease-death model

для одного человека или зависимости между несколькими лицами. События являются переходами между состояниями [4]. Данный класс моделей дает очень гибкий подход, который позволяет моделировать практически любую ситуацию. Это особенно актуально для моделирования различных мероприятий, которые имеют зависимость от события, таких как появление болезни, изменения риска смерти. Он также может моделировать парные данные. Это полезно для повторяющихся событий, но имеет ограничения. Модели Маркова выделяются гораздо проще, чем другие модели из вероятностной точки зрения, и это упрощает оценку правдоподобия. Это также дает возможность рассмотреть, есть ли зависимость от краткосрочного или долгосрочного характера.

Для построения модели использовался статистический пакет R и пакет msSurv для оценки модели трех состояний «заболевание – смерть» (рис. 1), где $\alpha_{12}(t)$ – функция вероятности перехода в состояние 2, которая зависит от времени наблюдений; $\alpha_{13}(t)$ – функция вероятности перехода в состояние 3, $\alpha_{23}(t)$ – функция вероятности перехода в состояние 3 из состояния 2.

Состояния кодировались следующим образом:

- «1» – диагноз первичный МДС;
- «2» – трансформация в лейкоз;
- «3» – смерть.

Затем исследовались риски трансформации и риск смерти на базе модели Кокс – Маркова для трех переходов: 1→3 (диагноз – смерть), 1→2 (диагноз – трансформация), 2→3 (трансформация – смерть). Результаты приведены ниже.

Многофакторный анализ модели «заболевание – смерть» осуществлялся моделью Кокс – Маркова с помощью пакета r3state.msm. В многофакторный анализ включались переменные возраст, пол, количество ростков цитопении, бласты костного мозга, периферической крови, иммунофенотипические и цитогенетические маркеры, характерные для МДС.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для подтверждения статистической значимости полученных данных проведен анализ с помощью модели Кокс – Маркова, а именно модели трех состояний «заболевание – смерть», в которой отражена вероятность влияния наличия конкретного параметра на риск наступления смерти, а также риска трансформации в острый



Таблица 3
Многофакторный анализ модели трех состояний при МДС у взрослых
Table 3
Multivariate analysis of the three-state model for MDS in adults

Параметр	События и вероятность					
	1→3 (диагноз – смерть)		1→2 (диагноз – трансформация)		2→3 (трансформация – смерть)	
	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
CD38 per %	0,98 (0,97–1,0)	0,042		0,460		0,304
CD38 <50%	3,7 (1,2–11,5)	0,022		0,460		0,304
CD25=0		0,932		0,464	3,2 (0,9–11,3)	0,068
CD25 <5	0,3 (0,1–0,9)	0,033		0,692	6,3 (1,4–28,4)	0,017*
CD71 per %		0,330	1,018 (1,001–1,035)	0,034		0,946
CD71 ≥65%		0,791	4,1 (1,35–12,4)	0,013		NA
CD33 per %		0,339		0,636	0,98 (0,95–1)	0,090
CD33 <50%		0,343		0,811	6,6 (1,3–34,7)	0,026
CD13 per %	1,05 (1,01–1,09)	0,014		0,159		0,256
CD13 >50%	8,7 (1,1–67,8)	0,040		0,411		0,445
CD13 >75%	2,9 (0,89–9,6)	0,076	2,8 (1,1–7,1)	0,034		0,228
Compl>3	5,8 (1,4–24,6)	0,016	2,8 (0,86–9,0)	0,087	0,22 (0,06–0,84)	0,027
Трисомия 8		0,319		0,698	7,9 (0,71–88)	0,093

лейкоз с последующим риском наступления смерти. Данный статистический метод позволяет определить значимость различных факторов в созданной модели. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таким образом, выделены иммунофенотипические и цитогенетические маркеры неблагоприятного прогноза:

- модель «диагноз – смерть»:
 - CD38 <50% HR 3,7 (1,2–11,5 ДИ; p=0,022);
 - CD13 >50% HR 8,7 (1,1–67,8 ДИ; p=0,04);
 - комплексные аберрации >3 HR 5,8 (1,4–24,6 ДИ; p=0,015);
- модель «диагноз – трансформация»:
 - CD71 ≥65% HR 4,1 (1,35–12,4 ДИ; p=0,013);
 - CD13 >75% HR 2,8 (1,1–7,1 ДИ; p=0,034);
 - комплексные аберрации >3 HR 2,8 (0,86–9,0 ДИ; p=0,087);
- модель «трансформация – смерть»:
 - CD25 <5% HR 6,3 (1,4–28,4 ДИ; p=0,017);
 - CD33 <50% HR 6,6 (1,3–34,7 ДИ; p=0,026);
 - трисомия 8-й хромосомы HR 7,9 (0,71–88 ДИ; p=0,093);
 - комплексные аберрации >3 HR 0,22 (0,06–0,84 ДИ; p=0,027).

Вероятность различных состояний в зависимости от времени с момента постановки диагноза МДС представлена на рис. 2, где State 1 – оценка вероятности нахождения в состоянии «диагноз – трансформация», State 2 – оценка вероятности нахождения в состоянии «трансформация – смерть», State 3 – оценка вероятности нахождения в состоянии «диагноз – смерть».

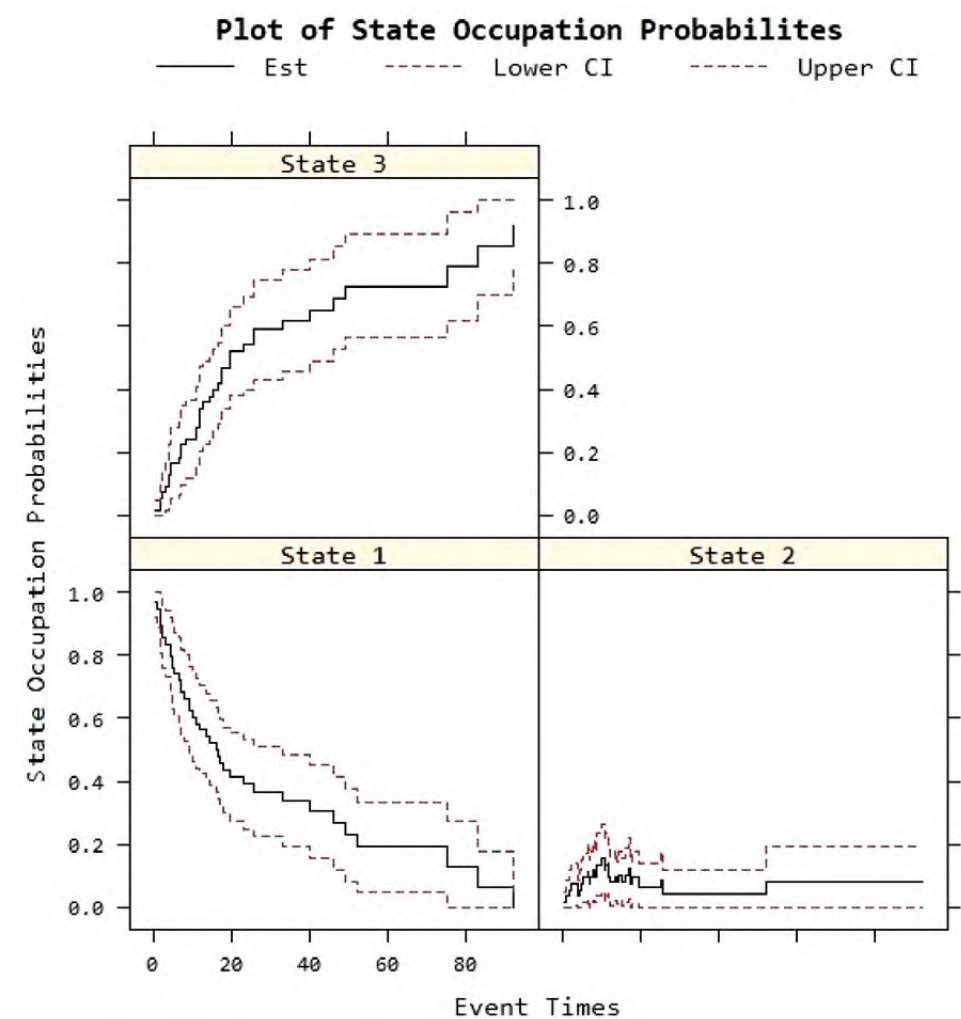


Рис. 2. Вероятность различных состояний в зависимости от времени с момента постановки диагноза у пациентов с МДС
Fig. 2. Probability of various conditions depending on time since diagnosis in patients with MDS

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нами определены наиболее клинически значимые лабораторные (иммунофенотипические, цитогенетические) маркеры при постановке диагноза «миелодиспластический синдром»: CD38, CD13, CD71, CD33, комплексные цитогенетические аберрации >3.

На основании выявленных маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с впервые диагностированным МДС необходимо проведение дифференцированной химиотерапии.



Выявление иммунофенотипических и цитогенетических маркеров неблагоприятного прогноза позволит клиницистам дифференцированно подойти к началу индукционной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoffman R. et al. *The myelodysplastic syndromes*. Hematology: Basic Principles and Practice. (ed. 3rd): NewYork: Churchill Livingstone. 2000; 1106–1129.
2. Cutler C.S. et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579–585.
3. Adès L., Itzykson R., Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet Lond Engl*. 2014;383:2239–2252.
4. *Statistical analysis program. Survival analysis*. [Electron. resource]. Available at: <http://bourabai.kz/tpoi/statistica/gl14.html>