



**Медицински университет  
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна  
Факултет по медицина  
Катедра „Вътрешни болести II“**

---

**Д-Р МЕРЛИН ЕРОЛ ЕФРАИМ**

**КЛИНИКО-БИОЛОГИЧНИ И  
ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ В РИСКОВАТА  
СТРАТИФИКАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ  
С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд за присъждане на  
научна и образователна степен „Доктор“

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.

**Официални рецензенти:**

Проф. д-р Валерия Калева, д.м.

Проф. д-р Юлиан Райнов, д.м.

Варна, 2021

Дисертационният труд е представен в обем 211 страници и съдържа 28 таблици и 82 фигури. Литературната справка включва 243 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедра „Вътрешни болести II“ при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и е насочен за публична защита пред научно жури в следния състав:

Проф. д-р Валерия Калева, д.м.

Проф. д-р Юлиан Райнов, д.м.

Проф. д-р Людмила Ангелова, д.м.

Проф. д-р Георги Балаценко, д.м.

Доц. д-р Веселина Горанова-Маринова, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ..... 2021 г. от ..... часа в зала ..... на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П.Стоянов“ – Варна и в електронен вид на сайта на МУ – Варна.

# СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР .....	9
1. Миелодиспластичен синдром – общи характеристики.....	9
2. Патогенеза на МДС .....	9
3. Диспластични промени и клинични изяви на МДС.....	11
4. Класификации на МДС .....	12
4.1. Френско-Американско-Британска (French-American-British (FAB) класификация .....	12
4.2. World Health Organization (WHO) класификации.....	13
5. Скали за рискова стратификация при пациентите с МДС.....	14
6. Прогностични фактори при МДС .....	15
7. Заключение.....	15
II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА .....	17
1. Цел .....	17
2. Задачи .....	17
3. Хипотеза.....	18
III. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	19
1. Предмет на изследването .....	19
2. Обект на изследване .....	19
2.1. Подбор на пациенти.....	19
2.2. Изследвани показатели. Методи на анализ .....	20
2.3. Статистически методи .....	22
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО.....	23
Задача 1. Да се направи характеристика на пациентите с МДС според:.....	23
1.1. демографските показатели .....	23
1.2. системите за класификация .....	23
1.3. скалите за оценка на риска.....	25

1.4. скалата за клинична „уязвимост“ и скалите за коморбидитет.....	26
1.5. лабораторни показатели .....	26
Задача 2. Да се оцени и анализира преживяемостта според демографските показатели, системите за класификация и рисковата стратификация, клинично-биологични и цитогенетични показатели.....	30
Задача 3. Да се оцени и анализира преживяемостта според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и да се съпостави спрямо системите за класификация и скалите за рисковата стратификация при МДС.....	42
Задача 4. Да се оцени връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС.....	63
Задача 5. Да се изследва и анализира трансформацията на МДС в ОМЛ и да се оцени преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията.....	64
Задача 6. Да се изведат прогностичните фактори за преживяемост при пациентите с МДС.....	70
V. ДИСКУСИЯ .....	72
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
VII. ИЗВОДИ .....	94
VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	96
IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА .....	97
X. БЛАГОДАРНОСТИ .....	98
XI. ПРИЛОЖЕНИЯ .....	99

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

### Съкращения на кирилица:

<b>Б2МГ</b>	Бета 2 -микроглобулин
<b>ДКК</b>	Диференциална кръвна картина
<b>ДНК</b>	Дезоксирибонуклеинова киселина
<b>ИХХ</b>	Имунохистохимия
<b>КМ</b>	Костен мозък
<b>ЛДХ</b>	Лактат дехидрогеназа
<b>МДС</b>	Миелодиспластичен синдром
<b>ОМЛ</b>	Остра миелоидна левкемия
<b>ОЛЛ</b>	Остра лимфобластна левкемия
<b>ПК</b>	Периферна кръв
<b>РА</b>	Рефрактерна анемия
<b>РАЕБ</b>	Рефрактерна анемия с ексцес на бласти
<b>РАЕБ-Т</b>	Рефрактерна анемия с ексцес на бласти в трансформация
<b>РАРС</b>	Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти
<b>РС</b>	Ринг сидеробласти
<b>ТЖСК</b>	Тотален желязосвързващ капацитет
<b>ХММЛ</b>	Хронична миеломоноцитна левкемия

### Съкращения на латиница:

<b>ACE-27</b>	Adult co-morbidity evaluation-27
<b>ALC</b>	Absolute lymphocyte count
<b>ANC</b>	Absolute neutrophil count
<b>CCI</b>	Charlson comorbidity index
<b>CFS</b>	Clinical frailty scale
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>FAB</b>	French-American-British classification
<b>FLT3</b>	Fms like tyrosine kinase
<b>FLT3-ITD</b>	FLT3-internal tandem duplication

<b>IPSS</b>	International prognostic scoring system
<b>IPSS-R</b>	Revised international prognostic scoring system
<b>IWCG</b>	International working cooperative group
<b>JAK2</b>	Janus kinase 2
<b>MDAPSS</b>	MD Anderson prognostic scoring system
<b>MDS-CI</b>	MDS comorbidity index
<b>MDS-EB</b>	MDS with excess of blasts
<b>MDS-RS-SLD</b>	MDS-ring sideroblast – single line dysplasia
<b>MDS-RS-MLD</b>	MDS-ring sideroblast multilineage dysplasia
<b>MDS-SLD</b>	MDS – single line dysplasia
<b>MDS-U</b>	MDS-unclassifiable
<b>MPV</b>	Mean platelet volume
<b>NGS</b>	Next generation sequencing
<b>OS</b>	Overall survival
<b>RCC</b>	Refractory cytopenias in child
<b>RCMD</b>	Refractory cytopenias with multilineage dysplasia
<b>RCMD-RS</b>	Refractory cytopenias with multilineage dysplasia with ring sideroblasts
<b>RCUD</b>	Refractory cytopenias with unilineage dysplasia
<b>RN</b>	Refractory neutropenia
<b>RT</b>	Refractory trombocytopenia
<b>TNF</b>	Tumor-necrosis factor
<b>TSG</b>	Tumor suppressor gene
<b>WHO</b>	World health organization
<b>WPSS</b>	WHO based prognostic scoring system

## ВЪВЕДЕНИЕ

Миелодиспластичният синдром (МДС) представлява хетерогенна група от клонални заболявания на плурипотентната хематопоеична стволова клетка. Наблюдава се най-често при пациенти в напреднала възраст и се характеризира с вариабилен клиничен ход. Заболеваемостта рязко нараства с възрастта, като мъжете боледуват по-често от жените. Около една четвърт от пациентите прогресират в остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (*Germing U et al, 2013*). От десетилетия насам МДС поставя редица предизвикателства по отношение както на диагностиката, рисковата стратификация, клиничния ход, така и на лечението. Хетерогенността на заболяването води до необходимостта от създаване на системи за класификация и скали за рискова стратификация. През 1982 година е утвърдена първата Френско-Американско-Британска (FAB) класификация (*Bennett J M et al, 1982*), която по-късно е заменена от обновената класификация на Световната здравна организация (WHO). Рискът от прогресия и преживяемостта при пациентите с МДС се определя с помощта на прогностични скоринг системи. Рисковата стратификация се осъществява чрез утвърдените скали на международната прогностична скоринг система (IPSS) (*Greenberg P et al, 1997*), ревизираната ѝ версия (IPSS-R) (*Greenberg P et al, 2012*) и базираната на Световната здравна организация скоринг система (WPSS) (*Malcovati L et al, 2007*). Скалите се основават от прогностични фактори, като включват предимно характеристики на заболяването – степен и брой на цитопениите, процент на миелобластите в костния мозък (КМ) и цитогенетичния профил. Предложени са и други модели за оценка на риска, като MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAPSS), които включват и някои фактори, свързани с пациента, като възраст и общо състояние. Утвърдените, обаче, в момента системи за определяне на риска не включват прогностичните 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 (*Feinstein A R et al, 1970*). Три независими фактора, които не са включени в системите за стра-

тификация на риска, могат да бъдат потенциално решаващи при определяне на терапевтичния подход и преживяемостта на пациентите – индекс на „уязвимост“, коморбидитети и качество на живот (*Piccirillo JF et al, 2004*).

Важно е да се проучат и анализират клинично-биологичните характеристики на заболяването извън доказаните в утвърдените класификации и скали за рискова стратификация и да се оцени тяхното приложение в клиничната практика при пациенти с МДС.



# I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

## 1. Миелодиспластичен синдром – общи характеристики

МДС е хетерогенна група от клонални заболявания на хематопоеичната стволова клетка, характеризиращи се с неефективна хемопоеза, периферна цитопения и повишен риск от трансформация в ОМЛ. По-редки са случаите на прогресия в остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) (*Tefferi A et al, 2009; Arber D A et al, 2016; Sato N et al, 2004; Steensma D P 2015*). Комбинацията от периферна цитопения на фона на хиперцелуларен КМ е основен отличителен маркер при МДС и е впоследствие на КМ дисфункция, причината за която е ускорената апоптоза на клетките (*Kerbauy D B & Deeg H J 2007; Emmanuel C Besa et al, 2020*). МДС се разделят на първични (de novo) и вторични.

Съобщенията за МДС датират от началото на 20. век (*Nageli O, 1913*), като първите случаи са докладвани още през 70-те години (*Saarni M I et al, 1973*). Терминологията на заболяването е изключително пъстра в хронологичен ред. МДС са обозначавани като „левкемия“ през 1900 г., „прелевкемия“ през 1953 г. до „олигобластна левкемия“, „спяща остра левкемия“ през 1963 г. (*Hellström-Lindberg E et al, 2020*).

МДС е хематологична неоплазия, характерна за възрастното население. Средната заболеваемост е 4.8/100 000 души годишно. Заболеваемостта варира от 0.2/100 000 души на възраст до 40 години, нараства до 29.6/100 000 души за възраст от 70–79 години и достига до 55.8/100 000 души за възраст над 80 години. Мъжете боледуват по-често от жените (*National cancer Institute SEER cancer statistics review, 2016*).

## 2. Патогенеза на МДС

Патогенетичните механизми остават не напълно изяснени. Развитие на заболяването е многоетапен процес. В основата на биоло-

гията стоят множество цитогенетични и епигенетични нарушения, смущения в ДНК метилирането, отклонения в апоптозата и имунна дисфункция. Тези фактори водят до дисрегулация на плурипотентната хемопоетична стволова клетка с развитие на патологичен клон с белези на дисплазия и нарушена функция. В резултат на това заболяването се демонстрира с неефективна хемопоеза, нарушения в диференциацията и геномна нестабилност.

Апоптозата е основно събитие в ранните етапи. Важен патогенетичен механизъм при МДС е преждевременната интрамедуларна клетъчна смърт, резултат от усилената апоптоза (*Kerbaui D B & Deeg H J, 2007*). Тя обяснява хиперцелуларитета на КМ и периферната цитопения. Секретцията на апоптотични агенти, като тумор некротизиращ фактор (TNF), костномозъчния стромален дефект и относителния дефицит на хематопоетични растежни фактори водят до преждевременна апоптоза в КМ (*Fontenay M & Gyan E, 2008*). Прогресията на заболяването е свързана с намален имунен отговор, загуба на тумор супресорна активност, генериране на цитогенетични мутации и левкемична трансформация (*Mohammad A A, 2018; Deeg H J et al., 2000*).

През последните десетилетия познанията ни за цитогенетичните нарушения постепенно се обогатиха. Цитогенетични аберации се откриват при 30–50% от новодиагностицираните пациенти и 80% при вторичните МДС (*Kawankar N et al, 2011*). Нарушенията в генома могат да обхванат региони, съдържащи тумор супресорни гени (TSG), свързани с биологията на заболяването. Познаването и откриването им е от изключително важно значение (*Sole F et al, 2000; Le Beau M M et al, 1986*). Чрез разработването на технологията за геномно секвениране (next generation sequencing) (NGS) познанията ни за патогенезата на заболяването значително се обогатиха. Постигна се цялостно картографиране на генома. Повтарящите се мутации са с потенциал за участие в диагностиката, стратификацията на риска, прогнозата и отговора от лечение.

В патогенезата на заболяването функцията на имунната система и имунологичния дисбаланс е насочен към Т-лимфоцитите. Редица автори установяват, че при нискорисковите пациенти се наблюдава повишена активност на цитотоксичните Т-лимфоцити, докато при висо-

корисковите болни е повишена функцията на регулаторните Т-клетки (*Kotsianidis I et al, 2009; Chamuleau M E et al, 2009*).

Микросредата в КМ при пациенти с МДС е с абнормни морфологични характеристики. Молекулярните нарушения в клетките на стромалните ниши разкриват промени, включващи отклонения в диференциацията и в поддържащите функции на стволовите клетки (*Medyouf H et al, 2014*). Не е известно дали промените в костномозъчната ниша са инициращи събития, или индуцирани от клоналните клетки (*Kim Y W et al, 2008*).

### **3. Диспластични промени и клинични изяви на МДС**

Диспластичните промени са най-характерните диагностични маркери при МДС. В анализираният препарат от КМ е типично наличие на диспластични промени в над 10% от анализираният клетки (*Parmentier S et al, 2012*). От значение за диагнозата е наличието на диспластични промени в две или три линии на хемопоезата, като мегалобластоидна еритропоеза, асинхронизъм в съотношението ядро:цитоплазма в ранните миелоидни и/или еритроидни прекурсори и диспластични мегакариоцити (*Kouides P A et al, 1996*).

Характерните промени в еритроидната линия, които се наблюдават в ПК, са анизоцитозата, пойкилоцитозата и наличието на базофилно пунктирани еритроцити. В КМ диспластичните промени се проявяват с наличието на ринг сидеробласти, цитоплазмени включвания, цитоплазмени свързвания, непълна хемоглобинизация, ресничеста цитоплазма, вакуолизация, наличие на многоядрени еритробласти, неправилни ядрени ръбове и мегалобластоидизъм. Ринг сидеробластите се дефинират като еритробласти с минимум 5 сидерозомни гранули, покриващи поне 1/3 от обиколката на ядрото (*Cazzola M et al, 2003; Mufti G J et al. 2008*).

По отношение на миелоидната линия характерните диспластични промени в ПК са наличие на неутрофили с хиполобулирани ядра (псевдо Pelger-Huet), цитоплазмена хипогрануляция и/или дегрануляция, хипергранулирани неутрофили и наличие на миелобласти. Най-честите диспластични промени в КМ, засягащи миелоидната линия, са присъствието на особени ядрени форми, ядрената хипер-

сегментираност, хиполобулирани ядра, псевдо Chediak-Higashi гранули, цитоплазмената хипогранулация/дегранулация и анизоцитозата (*Goasguen J E et al, 2014*).

Типичните диспластични промени в ПК по отношение на мегакариоцитната редица са анизоцитозата и гигантските тромбоцити. Големи монолобулирани мегакариоцити, малки бинуклеарни елементи, разпръснати ядра, микромегакариоцити и дегранулацията са характерните промени, които се наблюдават в КМ (*Invernizzi R et al, 2015*).

Диспластичните промени в КМ се отразяват на степента на изява на цитопениите в ПК.

Клиничната картина на заболяването е твърде неспецифична и варира в зависимост от подтипа и тежестта на цитопениите. Честа изява на МДС е необяснимата анемия и последващите я симптоми на астено-адинамия (*Foran J M, 2012*). Най-често анемията при МДС е макроцитна със завишени стойности на показателя за ширина на разпределение на еритроцитите (RDW) (Red Cell Distribution Width). Следват ги най-често симптомите на тромбоцитопенията с прояви на кожно-лигавична хеморагична диатеза. Фебрилитет, повтарящи се инфекции и шок са изява на неутропенията. Проучване на Moreno и сътрудници установява, че 53% от новодиагностицираните пациенти са с анемичен синдром, 40% с тромбоцитопения и 20% с неутропения с неутрофили под  $0.8 \times 10^9/L$  (*Moreno Berggren D et al, 2018*).

## 4. Класификации на МДС

### 4.1. Френско-Американско-Британска (French-American-British (FAB)) класификация

През 1982 година е основана FAB класификацията, която групира пациентите на базата на процента миелобласти в ПК и КМ, наличието или липсата на ринг сидеробласти (PC) и процента на моноцитите (*Bennett J M et al, 1982*). Според FAB ОМЛ се дефинира с наличието на бласти над 30% в КМ.

Спрямо FAB класификацията пациентите се разделят в 5 групи:

- **Рефрактерната анемия (RA)** – миелобласти < 1% в ПК, < 5% в КМ и < 15% PC
- **Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти (RARS)** – миелоб-

ласти < 1% в ПК, < 5% в КМ и > 15% РС

- **Рефрактерна анемия с ексцес на бласти (РАЕВ)** – миелобластите в ПК са < 5%, а в КМ между 5–20%.
- **Рефрактерна анемия с ексцес на бласти в трансформация (РАЕВ-Т)** – миелобласти > 5% в ПК и 21–29% в КМ
- **Хронична миеломоноцитна левкемия (СММЛ)** – < 5% миелобласти и моноцити >  $1 \times 10^9/l$  в ПК и наличие на < 20% бласти в КМ

#### 4.2. World Health Organization (WHO) класификации

През 1999 година е основана WHO класификацията. Обогаляването на данните за цитогенетичните нарушения допринася за актуализирането ѝ през 2001 година. Следва допълнително модифициране през 2008 и 2016 година. Значим прогностичен фактор за WHO класификацията са цитогенетичните нарушения (*Bennett J M et al, 1985; Arber D A et al, 2016*).

WHO 2016 класификацията отдиференцира следните подтипове на МДС:

- **МДС-унилинейна дисплазия (MDS-SLD)** – характеризира се с моно- или бицитопения в ПК. КМ – данни за дисплазия в > 10% от клетките на една линия, < 5% миелобласти и < 15% РС.
- **МДС-мултилинейна дисплазия (MDS-MLD)** – характеризира се с цитопении в ПК, моноцити <  $1 \times 10^9/l$ , а в КМ – дисплазия в > 10% от клетките на две или повече линии,  $\pm 15\%$  РС и < 5% бласти.
- **МДС с РС (MDS-RS)** – характеризира се с прояви на анемичен синдром, като в ПК липсват миелобласти. По отношение на КМ с данни за  $\geq 15\%$  РС или > 5% РС при SF5B1 мутация и < 5% бласти.
- **MDS-RS с еднолинейна дисплазия (MDS – RS-SLD)** – анемия или бицитопения, липса на бласти и в КМ – наличие на унилинейна дисплазия.
- **MDS-RS с мултилинейна дисплазия (MDS – RS-MLD)** – в ПК – цитопения(и), моноцити <  $1 \times 10^9/l$  и липса на бласти, а в КМ – дисплазия  $\geq 10\%$  от клетките в  $\geq 2$  миелоидни линии, <

5% бласти и  $\geq 15\%$  РС.

- **MDS-RAEB-1** – характеризира се с ПК с данни за цитопения(и), 2–4% бласти и моноцити  $< 1 \times 10^9/l$ , а в КМ – данни за уни- или мултилинеарна дисплазия, 5–9% бласти, без пръчици на Ауер.
- **MDS-RAEB-2** – характеризира се със следните данни от ПК – цитопения(и), 5–19% бласти и моноцити  $< 1 \times 10^9/l$ . По отношение на промените в КМ – данни за уни- или мултилинеарна дисплазия, 10–19% бласти и  $\pm$  пръчици на Ауер.
- **MDS 5q-синдром** – характеризира се с прояви на анемичен синдром с нормален или повишен брой тромбоцити в ПК. От КМ с данни за унилинеарна дисплазия, изолирана del (5q) и  $< 5\%$  бласти.
- **Некласифицируем МДС (MDS-U)** – определя се с  $\pm 1\%$  миелобласти поне двукратно в ПК и КМ, унилинеарна дисплазия или липса на дисплазия, но с характерен за МДС кариотип и  $< 5\%$  миелобласти.
- **Рефрактерна цитопения при деца (RCC)** – характеризира се с наличие в ПК на цитопения и миелобласти  $< 2\%$ , а по отношение на КМ – дисплазия в 1–3 линии и миелобласти  $< 5\%$ .

## 5. Скали за рискова стратификация при пациентите с МДС

През годините са разработени няколко прогностични скоринг системи за стратификация на риска при пациентите с МДС: международната прогностична скоринг система (IPSS), ревизираната ѝ версия (IPSS-R), WHO базираната прогностична скоринг система (WPSS) и MD Anderson прогностичната скоринг система (MDAPSS) (*Greenberg P et al, 1997; Malcovati L et al, 2007; Garcia-Manero G et al, 2008; Kantarjian H et al, 2008; Malcovati L et al, 2011; Greenberg P L et al, 2012*).

Всички те се основават на 3 базисни показателя:

- Цитогенетичен профил
- Процент на миелобласти в КМ (с изключение на WPSS)
- Цитопении (WPSS отчита трансфузионната зависимост)

Въпреки че възрастта е важен маркер, само MDAPSS я включва като независим прогностичен фактор.

IPSS и IPSS-R са най-често използваните прогностични скали в клиничната практика.

## 6. Прогностични фактори при МДС

Прогностичните фактори са променлива величина, която се определя при диагностицирането на пациентите. Прогностични биомаркери са тези, които предоставят информация за заболяването и допринасят за диагностицирането му.

Прогностичните фактори при МДС могат да бъдат разделени в две основни групи:

- *Прогностичните фактори, свързани с пациента*, са възраст, общо състояние (ECOG, Karnofsky и индекс на „уязвимост“ (CFS), съпътстващи заболявания и скор от коморбиден индекс (CCI, НСТ-СІ, MDS-СІ и ACE-27)
- *Прогностичните фактори, свързани със заболяването*, могат да бъдат разделени в 3 основни подгрупи:
  1. Характеристики на заболяването – WHO2016 класификация
  2. Клинико-лабораторни показатели като хемоглобин, абсолютен неутрофилен брой (ANC), тромбоцити, феритин, ЛДХ, албумин, процент на миелобласти
  3. Биологични фактори – цитогенетичен и молекулярен профил, статус на метилиране и microRNA профил

## 7. Заключение

МДС се отличава със забележителна пъстрота по отношение на клиничната картина, цитогенетичните нарушения и ход на протичане. Преживяемостта варира от месеци до години. При част от пациентите заболяването протича с индолентен ход и продължителна преживяемост, докато при други протича с агресивен ход, подобен на ОМЛ, и средна преживяемост под 6 месеца.

Подробно проучени прогностични фактори са броят и степента на

цитопениите, процентът на миелобластите в КМ, цитогенетичните нарушения, степента на анемичния синдром и трансфузионната зависимост. Установено е и значението на някои допълнителни биомаркери като албумин, костномозъчна фиброза, феритин и ЛДХ.

Доказано е, че факторите, свързани с пациента, като възраст, ECOG и коморбидитети, могат да допринесат за по-точна стратификация на риска и определяне на прогнозата при добавянето им към скалите за рискова стратификация и системите за класификация.



## **II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА**

### **1. Цел**

Цел на настоящия дисертационен труд е да се проучи и анализира влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинико-биологични) и с пациента (възраст, ECOG и коморбидитети) за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация на МДС в ОМЛ.

### **2. Задачи**

Във връзка с тази цел бяха формулирани следните основни задачи:

**1.** Да се направи характеристика на пациентите с МДС според:

- 1.1. демографските показатели;
- 1.2. системите за класификация;
- 1.3. скалите за оценка на риска;
- 1.4. скалата за клинична „уязвимост“ и коморбидните индекси;
- 1.5. основните лабораторни показатели.

**2.** Да се направи анализ на преживяемостта според:

- 2.1. демографските показатели;
- 2.2. класификациите и скалите за оценка на риска;
- 2.3. лабораторните показатели;
- 2.4. цитогенетичните показатели.

**3.** Да се оцени и анализира преживяемостта според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и да се съпостави спрямо системите за класификация и скалите за рискова стратификация при МДС.

**4.** Да се оцени връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС.

**5.** Да се изследва и анализира рискът от трансформация на МДС в ОМЛ и да се оцени преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията.

**6.** Да се изведат фактори с благоприятна и неблагоприятна прогноза по отношение на преживяемостта и трансформацията в ОМЛ.

### **3. Хипотеза**

Анализът на някои допълнителни клинични и биологични фактори може да се окаже от значение за стратификацията на риска. Добавянето на допълнителни прогностични фактори и коморбидитетите към утвърдените прогностични скали и класификации при МДС може да се окаже от ключова роля за по-точната стратификация на риска, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ.

# III. ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

## 1. Предмет на изследването

Да се проведе ретроспективен анализ на демографските, клиничко-биологичните показатели, системите за класификация и рисковата стратификация, скалата за „уязвимост“ и скалите за коморбидитет при пациентите с МДС.

## 2. Обект на изследване

В проучването са включени 219 пациенти с миелодиспластичен синдром на възраст над 18 години. Пациентите са диагностицирани и лекувани в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна за периода от 10 години (май 2010–май 2020 година).

Ретроспективното проучване се проведе след одобрение от Комисията по етика на научни изследвания към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна в съответствие с изискванията на Хелзинкската декларация с решение № 98/ 26.11.2020 г.

### 2.1. Подбор на пациенти

Включени са пациенти, диагностицирани с миелодиспластичен синдром според критериите за диагноза на IWCG (*Valent P et al, 2007*):

- дисплазия в над 10% от клетките на една или повече линии на хемопоезата или ринг сидеробласти  $\geq 15\%$  (или  $\geq 5\%$  при наличие на SF3B1 мутация)
- миелобласти между 5–19% в КМ (при липса на специфични за ОМЛ генни реаранжimenti) или 2–19% миелобласти в ПК
- характерни за МДС цитогенетични нарушения (del (5q), (-7), del (20q), (+8), комплексен кариотип)
- допълнителни критерии са аберантното имунофенотипизиране и наличие на характерни молекулярни маркери.

Ретроспективното проучване се проведе чрез анализ на наличните данни от медицинска документация, включваща информация от епикризи – анамнеза, обективно състояние, съпътстващи и минали заболявания, лабораторни изследвания и лечение.

Изготвена е индивидуална пациентска карта (Приложение 1).

## **2.2. Изследвани показатели. Методи на анализ**

При всички пациенти бе извършен ретроспективен анализ на:

- Демографски данни – възраст и пол
- ECOG статус
- Придружаващи и минали заболявания – за определяне на коморбиден индекс (CFS, CCI, MDS-CI, HCT-CI, ACE-27)
- Класификация по FAB, WHO2008 и WHO2016 класификации
- Определяне на рискова група спрямо IPSS, IPSS-R и WPSS
- **Рутинни лабораторни изследвания**

### ***1. Показатели на периферна кръвна картина***

- a. ПКК – левкоцити, хемоглобин, тромбоцити, ANC, ALC, MCV и ретикулоцити;
- b. Диференциална кръвна картина (ДКК) – диагностиката на МДС изисква внимателно анализиране на оцветени препарати от венозна кръв на светлинна микроскопия. Морфологичното изследване на кръвта изисква да се анализират най-малко 200 клетки в ДКК.

**2. Биохимични показатели** – креатинин, билирубин, чернодробни показатели, ЛДХ, албумин, б2МГ, серумно ниво на витамин В12.

**3. Показатели на жлезен метаболизъм** – серумно желязо, феритин, тотален желязосвързващ капацитет – ТЖСК.

### • **Специализирани лабораторни изследвания**

**1. Стерилна пункция с миелограма.** При всички пациенти е проведено морфологично изследване на КМ аспирират чрез оцветяване по May-Grunewald Giemsa (MGG) и оцветяване за желязо (по Перлс) чрез анализ на най-малко 500 клетки. Анализиран е целуларитетът, броят линии на дисплазия, процент на миелобласти и ринг-сидеробласти в КМ.

2. **Стандартна цитогенетика на пунктат от КМ** – извършен чрез култивационния метод за хромозомен анализ по метода на *Moorhead et al. (1960)* с модификации – индиректен метод.
3. **Флуоцитометрично изследване на КМ** – за оцветяването е използван трицветен панел с комбинации от моноклонални антитела на фирмата *Becton Dickinson*, маркирани с флуорохромите *FITC*, *PE* и *PerCP*. Маркерите са *CD2*, *CD3*, *CD4*, *CD5*, *CD7*, *CD10*, *CD11b*, *CD11c*, *CD13*, *CD14*, *CD15*, *CD16*, *CD19*, *CD20*, *CD22*, *CD33*, *CD34*, *CD38*, *CD41a*, *CD45*, *CD56*, *CD64*, *CD71*, *CD117*, *CD123*, *HLA-DR*, *GlycophorinA*. Пробите са анализирани на флуоцитометър *FACSort* на фирмата *Beckton Dickinson*. При анализа е приложена стандартна гейтираща стратегия по *CD45/SSC*. Приложени са критерии за флуоцитометрична оценка на дисплазия на миелоидната редица.
4. **Трепанобиопсия** – за хистологично изследване на КМ чрез включване в парафиново блокче, стандартно оцветяване с *хематоксилин-еозин*, оцветяване по *Gomori* за определяне на костномозъчна фиброза. Приложен е *имунохистохимичен протокол*. *Имунохистохимичният анализ* е реализиран чрез индиректен имунопероксидазен метод за имунохистохимично оцветяване с помощта на *mini KIT high Ph DAKO K8024*. Употребени са следните антитела: *Monoclonal Mouse Anti-Human CD34, Class II, Clone: QBEnd10, Code-GA632/IR632, Polyclonal Rabbit Anti-Human Myeloperoxidase Clone; Polyclonal Code: GA511/IR 511, pH-9.0, Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117, c-kit, pH-6.0, 6392, CA93013 USA*. Анализирани са целуларитетът, фиброзата и *ИХХ* за наличие на миелопероксидаза (+), *CD34(+)* и *117(+)* клетки.
5. **Изследване на соматична мутация *JAK<sup>V617F</sup>* в периферна кръв** – изолиране на ДНК от левкоцитите чрез *Thermo Scientific TM Viral DNA/RNA Purification Kit* на фирмата *Thermo Scientific* според протокола на производителя.
6. **Изследване на соматична мутация *вътрешна тандем-***

*на дупликация на FLT3* – според методиката, описана от *Nakao* и сътрудници през 1996 година, чрез *изолиране на тотална рибонуклеинова киселина (тРНК) от левкоцити* чрез *QIAamp RNA Blood Mini Kit* на фирмата *QIAGEN* според протокола на производителя. *Обратната транскрипция* до комплементарна дезоксирибонуклеинова киселина (кДНК) е извършена с *Maxima H MinusFirst Strand cDNA Synthesis Kit*, каталожен № *K1652* на фирмата *Thermo Scientific* според протокола на производителя. Полимеразна верижна реакция (*PCR*) е осъществена с *Maxima Probe/ROX qPCR Master Mix (2X)*, каталожен № *K0231* на фирмата *Thermo Scientific*. На финалния етап е проведена *електрофореза* и анализ. Фрагментите са визуализирани и документирани с *UV трансилюминатор*. Наличието на допълнителни фрагменти с размер, по-голям от основния, е приет за позитивен резултат за FLT3-ITD.

### **2.3. Статистически методи**

Статистическият анализ е извършен със SPSS Statistics v.20.0 за Windows, като са използвани следните анализи:

- **Дисперсионен анализ (ANOVA)**
- **Вариационен анализ**
- **Корелационен анализ**
- **Регресионен анализ**
- **ROC curve**
- **Сравнителен**
- **Графичен и табличен метод**

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост  $p < 0.05$  при доверителен интервал 95%.

## IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

**Задача 1. Да се направи характеристика на пациентите с МДС според:**

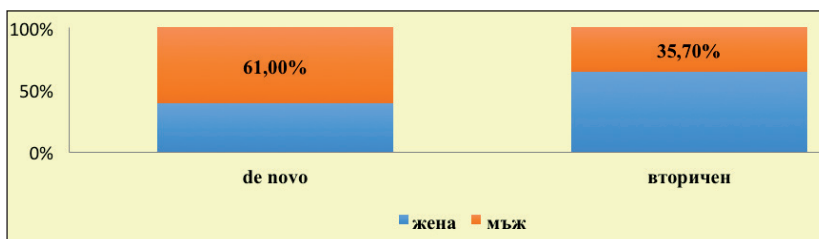
### 1.1. демографските показатели

Установихме, че 93.6% (n = 205) от пациентите са с de novo и 6.4% (n = 14) с вторичен МДС.

Средната възраст е 70.7 г. ± 10.2 г. (35–93 г.). Резултатите показват преобладаване на болните над 60 години (84,9%, n = 186).

При анализ на разпределението на пациентите според пола се установи преваляване на мъжкия пол – 59.4% (n = 130) са мъже и 40.6% (n = 89) са жени. Съотношението между мъже:жени е 1.5:1. Въпреки че не беше доказана съществена разлика, може да се каже, че мъжете с МДС са по-млади от жените (съответно 69.8 години за мъжете към 72 години за жените).

Установи се съществена разлика в разпределението според типа на МДС и пола, като в групата на пациентите с de novo МДС преобладават мъжете (61.0%), докато в групата на вторичните преобладават жените (64.3%) (p = 0.048) (фиг. 1).



**Фигура 1.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите според типа на МДС и пола

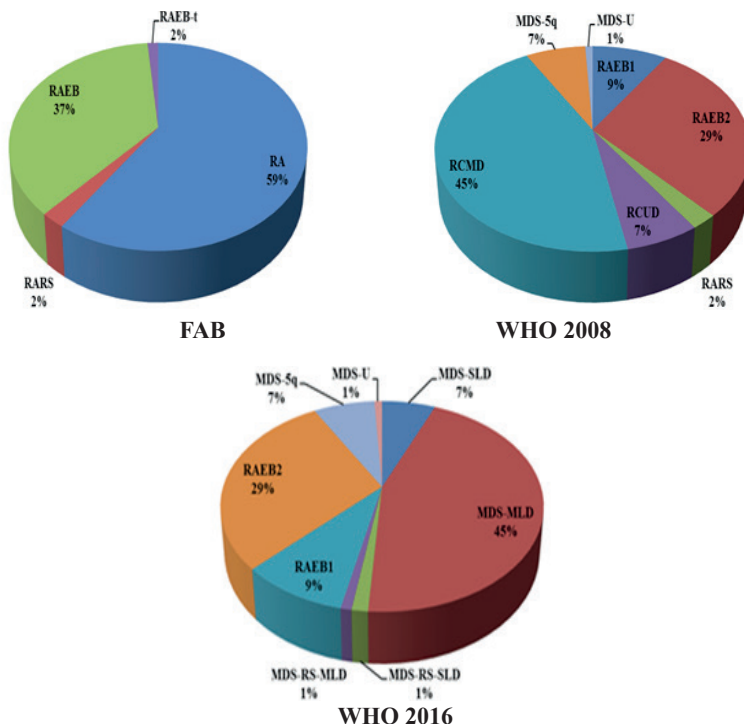
### 1.2. системите за класификация

Според FAB класификацията пациентите се разпределят по след-

ния начин – RA (59%, n = 130), RAEB (37%, n = 81), RARS (2%, n = 5) и RAEB-t (2%, n = 3). Установихме, че преобладават болните с RA, последвани от RAEB. От анализа бяха изключени пациентите с ХММЛ.

Според WHO2008 класификацията преобладават пациентите с RCMD (45%, n = 98), последвани от RAEB-2 (29%, n = 64).

Според WHO2016 класификацията преобладават пациентите с MDS-MLD (45%, n = 98), последвани от RAEB2 (29%, n = 64), RAEB1 (9%, n = 20), MDS-5q (7%, n = 16), MDS-SLD (7%, n = 14), MDS-RS-SLD (1%, n = 3) и 2% всички останали подтипове (фиг. 2).

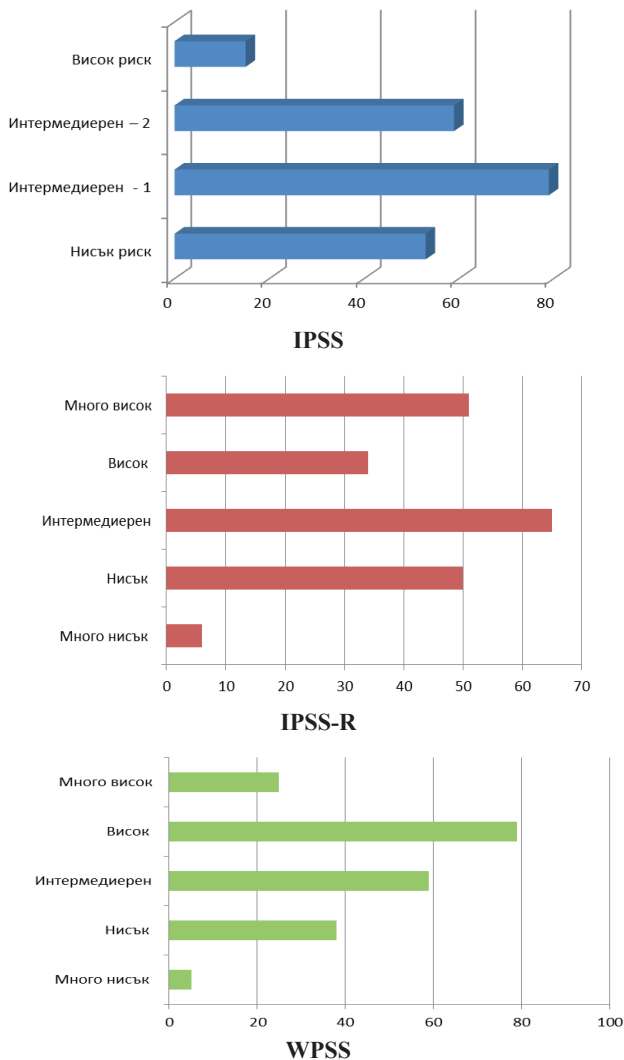


**Фигура 2.** Разпределение на пациентите според FAB, WHO2008 и WHO2016 класификации



### 1.3. скалите за оценка на риска

Според IPSS и IPSS-R преобладават пациентите с интермедиерен риск, а според WPSS с висок риск (фиг. 3).



Фигура 3. Разпределение на пациентите според IPSS, IPSS-R и WPSS

#### **1.4. скалата за клинична „уязвимост“ и скалите за коморбидитет**

При анализа на пациентите спрямо ECOG статуса се установи, че преобладават пациентите с ECOG = 0 (43.4%), като най-малък е дялът на болните с ECOG = 3 (3.2%).

Проведохме анализ на разпределението на пациентите според скалата за клинична „уязвимост“ (CFS). Установихме, че 47% (n = 103) от пациентите са със скор 1–3 точки („неуязвими“). В групата на „уязвимите“ пациенти със скор 4 точки са 14.6% (n = 32), докато в групата на много „уязвимите“ са 38.4% (n = 84) от пациентите.

При анализа спрямо Чарлсън коморбидния индекс (CCI) се установи, че преобладава групата от болни с 0 точки 36.1% (n = 79) и най-малка е групата със скор от 8 точки 0.5% (n = 1). Забелязва се тенденция за прогресивно намаляване на броя на пациентите с повишаване на CCI скор.

При анализа според НСТ-СІ установихме, че пациентите с нисък риск (0 т.) са 36.5% (n = 80) от анализиранияте болни. В групата на интермедиерния риск (1–2 т.) са 40.7% (n = 89) и с висок риск (> 3 т.) са 22.9% (n = 50) от пациентите. Най-висок е дялът на болните с интермедиерен риск.

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

Спрямо ACE-27 установихме, че 32% (n = 70) от пациентите са без съпътстващо заболяване, с лека форма са 26.5% (n = 58), със средна форма – 20.1% (n = 44) и с тежка форма на коморбидитет/и са 21.5% (n = 47).

#### **1.5. лабораторни показатели**

Основната характеристика на пациентите според клинично-лабораторните показатели е представена на табл.1.

**Таблица 1.** Характеристика на пациентите според основните лабораторни показатели

Показател		Брой/%
<b>Хемоглобин</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>79.63 ± 18.79 (33–133)</b>
	< 80g/l	115/52.5 %
	80–100g/l	74/33.8 %
	> 100g/l	30/13.7 %
<b>MCV</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>101.14 ± 11.91 (67.7–155.1)</b>
	< 100 fl	102/46.6 %
	> 100 fl	117/ 53.4 %
<b>Левкоцити</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>4.5 ± 3.63 (0.42–23.20)</b>
	< 4 x 10 <sup>9</sup> /l	127/58.0 %
	4–10 x10 <sup>9</sup> /l	74/33.8 %
	> 10 x10 <sup>9</sup> /l	18/8.2 %
<b>Тромбоцити</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>174.93 ± 173.53 (2–1095)</b>
	< 50 x10 <sup>9</sup> /l	49/22.4 %
	50–100 x10 <sup>9</sup> /l	51/23.3 %
	> 100 x10 <sup>9</sup> /l	119/54.3 %
<b>ALC</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>1.55 ± 0.96 (0.11–9.75)</b>
	< 1.2 x 10 <sup>9</sup> /l	94/42.9 %
	> 1.2 x 10 <sup>9</sup> /l	125/57.1 %
<b>ANC</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>1.86 ± 1.96 (0.07–12.30)</b>
<b>Сегменти</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>49.86 ± 18.67 (0–95)</b>
<b>Еозинофили</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>1.42 ± 1.99 (0–13)</b>
<b>Базофили</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>0.19 ± 0.58 (0–5)</b>
<b>Моноцити</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>7.39 ± 5.92 (0–37)</b>
<b>Лимфоцити</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>37.46 ± 17.78 (0–84)</b>

<b>Креатинин</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>94.25 ± 45.79 (44–498)</b>
<b>ЛДХ</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>483.42 ± 276.92 (200–2324)</b>
	< 380U/l	86/39.3 %
	> 380U/l	133/60.7 %
<b>Альбумин</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>39.88 ± 5.29 (22–52)</b>
	< 35g/l	39/17.8 %
	35–40g/l	61/27.9 %
	> 40g/l	119/54.3 %
<b>б2-микроглобулин</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>3.57 ± 2.00 (0–11.60)</b>
	< 2mg/l	38/17.4 %
	> 2mg/l	181/82.6 %
<b>Дисплазии (брой)</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>2.72 ± 0.64 (0–3)</b>
	0	1/0.5 %
	1	20/9.1 %
	2	19/8.7 %
	3	179/81.7 %
<b>Миелобласти в КМ</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>6.53 ± 5.63 (0–22)</b>
<b>Хемотрансфузии (брой)</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>3.74 ± 3.25 (0–15)</b>
	< 4 единици	165/75.7 %
	> 4 единици	53/24.3 %
<b>Феритин</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>804.31 ± 1110.48 (2.30–8250)</b>
	< 500mg/l	58/48.3 %
	> 500mg/l	62/51.7 %
<b>Серумно желязо</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>21.79 ± 131.11 (0.90–55.50)</b>
<b>ТЖСК</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>48.33 ± 11.51 (27.2–107)</b>
<b>Витамин В12</b>	<b>mean ± SD (range)</b>	<b>416.74 ± 343.03 (78–1476)</b>

За да анализираме болните според нивото на хемоглобина, пациентите бяха разпределени в три групи. 1-ва група с Hb > 100 g/l (13.7%, n = 30), 2-ра група с Hb-80–100 g/l (33.8%, n = 74) и 3-та група с Hb < 80 g/l (52.5%, n = 115). Преобладаващата част от пациентите са с изявен анемичен синдром.

Според MCV пациентите бяха разделени в две групи. 1-ва група с MCV > 100 fl (53.4%, n = 117) и 2-ра група с MCV < 100 fl (46.6%, n = 102).

За да определим значението на левкоцитния брой, разпределихме пациентите в три групи. Пациентите с левкоцити < 4 x 10<sup>9</sup>/л (58%, n = 127), 4–10 x 10<sup>9</sup>/л (33.8%, n = 74) и > 10 x 10<sup>9</sup>/л (8.2%, n = 18). Установи се, че преобладаващата част от пациентите са с левкопения.

За да се определи ролята на тромбоцитния брой, разделихме пациентите в три групи. 1-ва група с тромбоцити > 100 x 10<sup>9</sup>/л (54.3%, n = 119), 2-ра група – 50–100 x 10<sup>9</sup>/л (23.3%, n = 51) и 3-та група с тромбоцити < 50 x 10<sup>9</sup>/л (22.4%, n = 49). Преобладават болните с тромбоцитен брой > 100 x 10<sup>9</sup>/л.

За да разгледаме и анализираме стойностите на ЛДХ, пациентите бяха разделени в две групи. 1-ва група пациенти с ЛДХ < 380U/l (39.3%, n = 86) и 2-ра група с ЛДХ > 380U/l (60.7%, n = 133).

При 68 пациенти се проведе анализ на степента на КМ фиброза. Установихме преобладаване на болните без фиброза в КМ – 83.8% (n = 57). Фиброза 1-ва степен се доказва при 10.3% (n = 7) и 2-ра степен при 5.9% (n = 4).

При анализ спрямо цитогенетичните нарушения установихме преобладаване на болните с нормален кариотип – 59.4% (n = 130), следвани от групата с комплексен кариотип – 10.5% (n = 23) и 7.3% с изолирана del (5q) (n = 16). Установяваме преобладаване на болните с добър цитогенетичен риск (n = 148), последван от много висок риск (n = 23).

При 29 болни е изследван FLT3 мутационният статус. Резултатите установяват наличие на FLT3-ITD мутация при 7% (n = 2) от пациентите. Останалите 93% (n = 27) болни са с FLT3-ITD(-) статус.

При 17 болни е изследван JAK2<sup>V617F</sup> статусът. Резултатите установяват наличие на JAK2<sup>V617F</sup> мутация при 6% (n = 1) от пациентите. Останалите 94% (n = 16) болни са с JAK2<sup>V617F</sup> (-) статус.

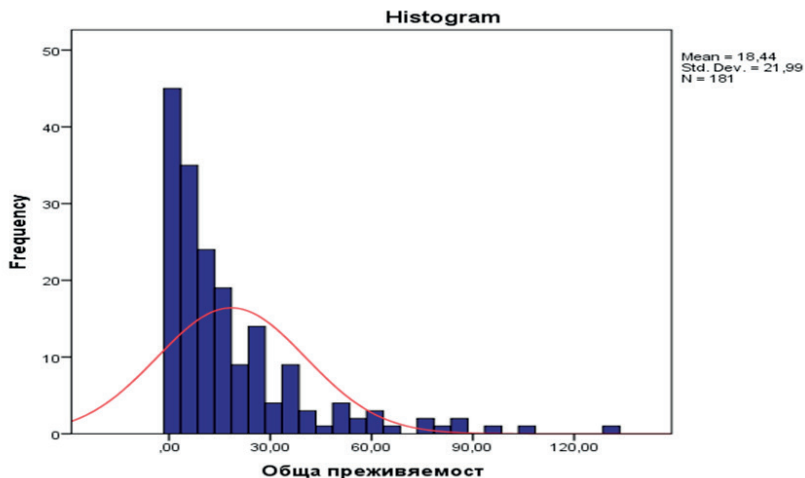
Доказахме значимост на следните лабораторни показатели – хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, АНС, ЛДХ и процент на миелобласти в КМ при анализ спрямо системите за класификация и рискова стратификация.

Не се установи разлика при разпределението според броя на еозинофилите, базофилите, креатинина, броя хемотрансфузии, албумина, феритина и б2МГ според разглежданите класификации.

## ***Задача 2. Да се оцени и анализира преживяемостта според демографските показатели, системите за класификация и рискова стратификация, клинично-биологични и цитогенетични показатели***

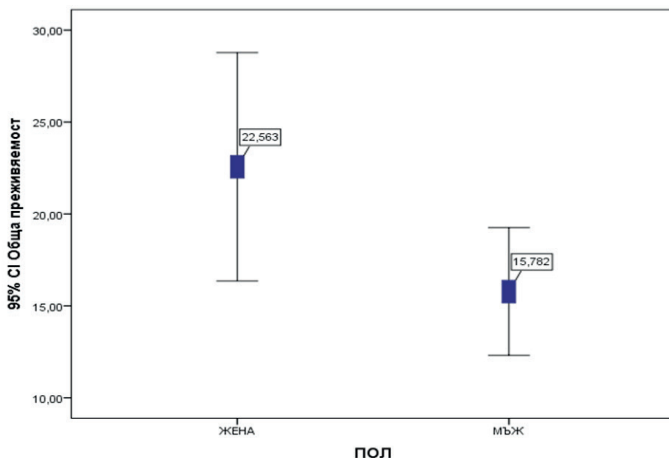
### **2.1. Да се анализира преживяемостта на пациентите според демографските показатели**

Установихме, че средната обща преживяемост на изследваните пациенти е  $18,4 \pm 21,9$  мес. (1–132 мес.) (фиг. 4).



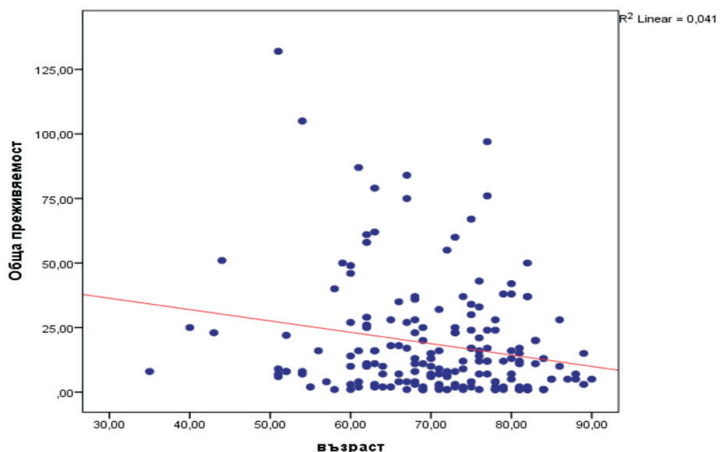
**Фигура 4.** Дисперсионен анализ на средната обща преживяемост

При сравняване на *преживяемостта според пола* се установи статистически значима разлика ( $p = 0.042$ ). Жените са с по-продължителна преживяемост от мъжете (съответно  $22.5 \pm 26.3$  мес. за жени и  $15.7 \pm 18.4$  мес. за мъже) (фиг. 5).



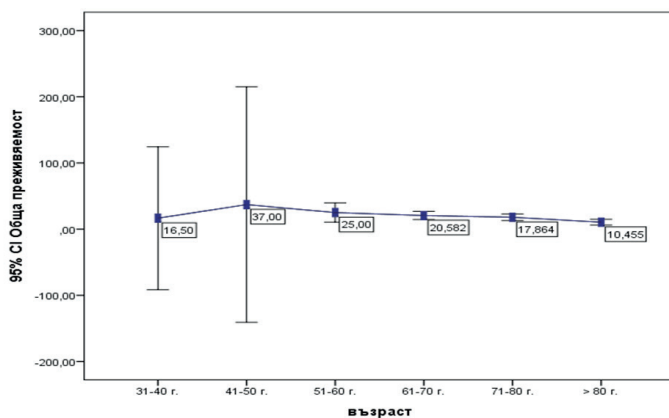
**Фигура 5.** Сравнителен анализ на преживяемостта според пола ( $p = 0.042$ )

С *възрастта* се установи обратнопропорционална зависимост ( $r = -0.204$ ;  $p = 0.006$ ), която показва, че с нарастване на възрастта преживяемостта намалява (фиг. 6). Резултатите от анализа показват, че 4,10% от продължителността на общата преживяемост се дължи на възрастта.



**Фигура 6.** Корелационен анализ между възрастта и преживяемостта ( $r = -0.204$ ;  $p = 0.006$ )

Въпреки че не се установи статистическа разлика, резултатите от анализа според **възрастовите групи** показват, че с най-кратка преживяемост са пациентите над 71 години, както и тези във възрастовата група 31–40 години (16.5 мес.). Установихме най-дълга преживяемост при пациентите във възрастовата група 41–50 г. (37.0 мес.) (фиг. 7).



**Фигура 7.** Дисперсионен анализ на средната преживяемост според възрастовата група



Не се установи статистически значима разлика в преживяемостта според *типа на МДС*. Преживяемостта на пациентите с de novo МДС е средно  $18.5 \pm 21.9$  мес. (1–132 мес.), а на тези с вторичен е средно  $17.5 \pm 23.9$  мес. (1–87 мес.).

## 2.2. Да се оцени и анализира преживяемостта според системите за класификация и скалите за оценка на риска

Установихме статистически значима разлика при анализ на *преживяемостта според FAB класификацията* ( $p < 0.001$ ). Най-кратка е продължителността на живот при пациентите с RAEB ( $10.6 \pm 10.8$  мес.) и RAEB-t ( $10.3 \pm 4.9$  мес.).

При анализ на *преживяемостта според WHO2016 класификацията* се установи, че тя е най-продължителна при болни с MDS-5q синдром ( $44.8 \pm 38.5$  мес.), следвана от MDS-RS-SLD ( $43.0 \pm 49.1$  мес.) и едва след нея е MDS-SLD ( $39.4 \pm 34.4$  мес.). Най-кратка е преживяемостта в групата на MDS-U ( $9.0 \pm 11.3$  мес.) и RAEB-2 ( $9.9 \pm 9.9$  мес.) ( $p < 0.001$ ) (табл. 2).

Не се установи връзка между възрастта, пола, разпределението според WHO 2016 класификацията и преживяемостта.

**Таблица 2.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите според класификациите и преживяемостта ( $p < 0.001$ )

Класификация		Брой/%	Преживяемост в мес. (mean $\pm$ SD)
FAB	RA	130/59.4%	31.0 $\pm$ 29.4
	RARS	5/2.3%	32.0 $\pm$ 39.0
	RAEB	81/37.0%	10.6 $\pm$ 10.8
	RAEB-t	3/1.4%	10.3 $\pm$ 4.9
WHO2016	MDS-SLD	14/6.4%	39.4 $\pm$ 34.4
	MDS-MLD	98/44.7%	28.0 $\pm$ 26.5
	MDS-RS-SLD	3/1.4%	43.0 $\pm$ 49.1
	MDS-RS-MLD	2/0.9%	15.5 $\pm$ 19.1
	RAEB1	20/9.1%	13.2 $\pm$ 13.1
	RAEB2	64/29.2%	9.9 $\pm$ 9.9
	MDS-5q	16/7.3%	44.8 $\pm$ 38.5
	MDS-U	2/0.9%	9.0 $\pm$ 11.3

Проведохме анализ на *преживяемостта и според рисковите скали*. Разпределението на пациентите е представено на табл.3.

**Таблица 3.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите според скалите за оценка на риска и преживяемостта ( $p < 0.001$ ).

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

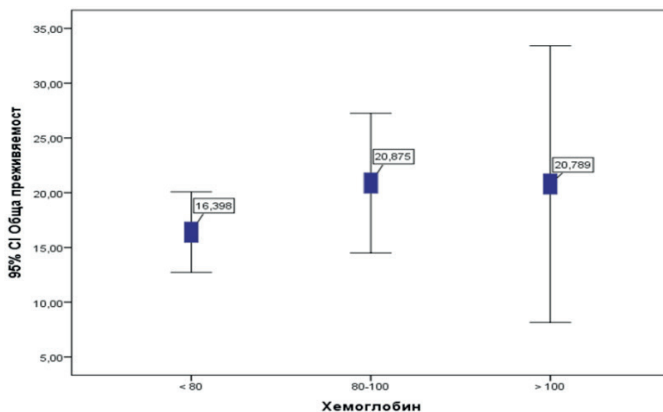
При анализ на преживяемостта според IPSS се установи, че пациентите с МДС, които са с висок риск, са с най-кратка преживяемост (9.3 мес.) ( $p < 0.001$ ).

При анализ на преживяемостта според IPSS-R се установи, че пациентите с МДС, които са с много висок риск, са с най-малка преживяемост (8.9 мес.) ( $p < 0.001$ ).

При анализ на преживяемостта според WPSS се установи, че пациентите с МДС, които са с много висок риск, са с най-кратка преживяемост (9.4 мес.) ( $p < 0.001$ ).

### 2.3. Да се анализира преживяемостта на пациентите според лабораторните показатели

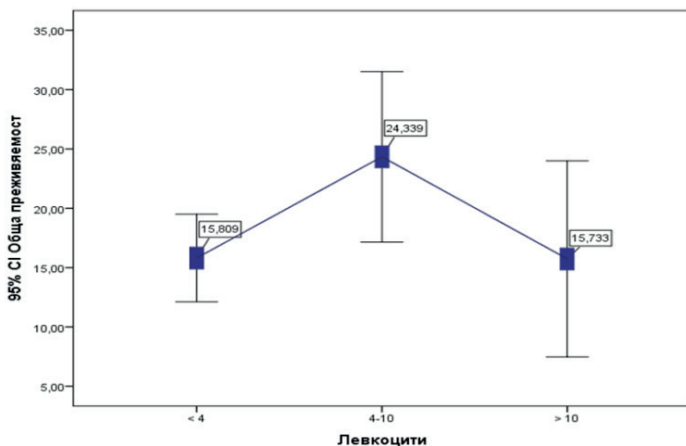
Не се установи статистическа зависимост между **нивата на хемоглобина** и преживяемостта на пациентите с МДС, но може да се каже, че болните с хемоглобин  $< 80$  g/l са с по-кратка преживяемост в сравнение с останалите ( $p < 0.05$ ) (фиг. 8).



**Фигура 8.** Дисперсионен анализ на средната преживяемост според нивата на хемоглобина ( $p < 0.05$ )

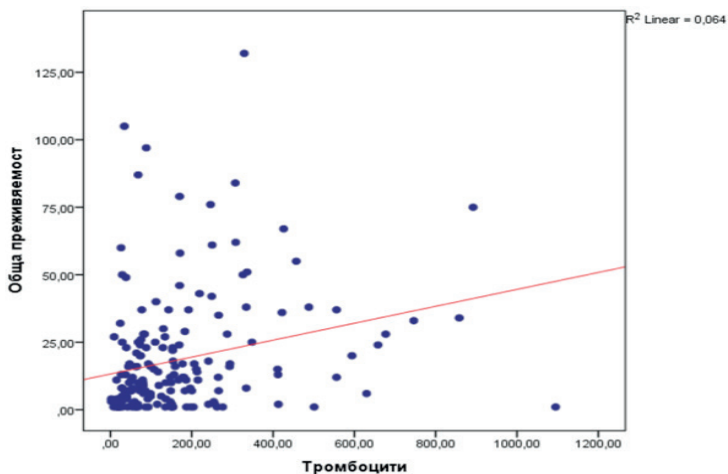
Статистическа зависимост в общата преживяемост не се установи и с **MCV**, въпреки че пациентите с  $MCV < 100$  fl преживяват по-малко в сравнение с останалите пациенти (съответно  $16.4 \pm 17.6$  мес. и  $20.4 \pm 25.5$  мес.).

При анализа на общата преживяемост според **левкоцитния брой** се установи, че има съществена разлика между групите ( $p = 0.05$ ). Преживяемостта е по-кратка при пациентите с левкоцити  $< 4 \times 10^9/l$  и  $> 10 \times 10^9/l$  (фиг. 9).



Фигура 9. Дисперсионен анализ на средната преживяемост според левкоцитите ( $p = 0.05$ )

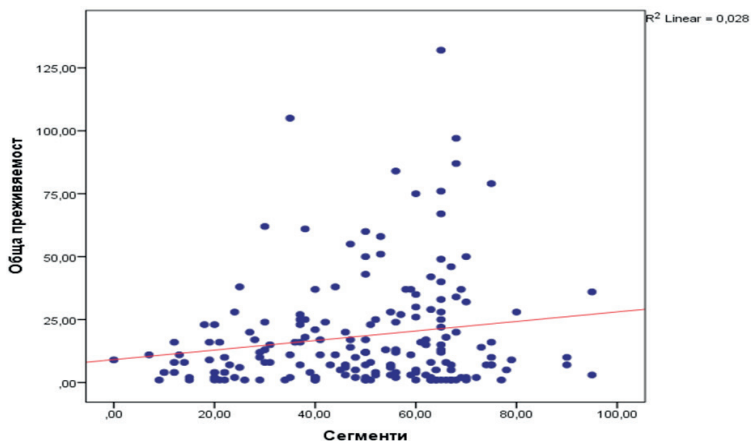
При анализа на връзката между *тромбоцитния брой* и общата преживяемост се установи слаба положителна зависимост, която показва, че с повишаване броя на тромбоцитите се повишава и преживяемостта ( $r = 0.253$ ;  $p = 0.001$ ) (фиг. 10).



Фигура 10. Корелационен анализ между общата преживяемост и тромбоцитите ( $r = 0.253$ ;  $p = 0.001$ )

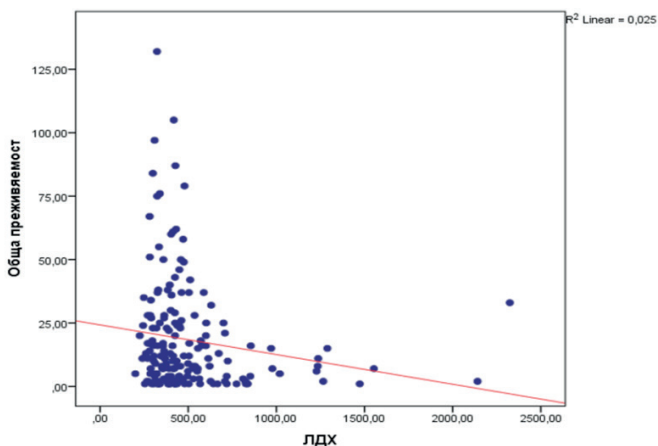
Може да се каже, че 6.4% от продължителността на преживяемостта се дължи на по-високия тромбоцитен брой. Пациентите с нива на тромбоцити  $< 50 \times 10^9/l$  са с най-кратка преживяемост ( $12.7 \pm 19.8$  мес.), следвани от пациентите с тромбоцити –  $50-100 \times 10^9/l$  ( $14.9 \pm 19.1$  мес.). Най-продължителна е преживяемостта при пациентите с тромбоцитен брой  $> 100 \times 10^9/l$  ( $22.8 \pm 23.5$  мес.) ( $p = 0.019$ ).

Установи се слаба положителна връзка между **неутрофилния брой** и общата преживяемост ( $r = 0.167$ ;  $p = 0.024$ ) (фиг. 11). Преживяемостта се удължава с повишаване на стойността им.



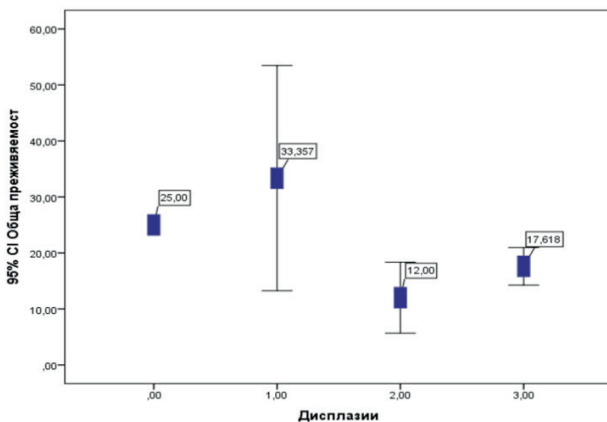
**Фигура 11.** Корелационен анализ между общата преживяемост и неутрофилите (%) ( $r = 0.167$ ;  $p = 0.024$ )

По отношение на анализа на стойностите на **ЛДХ** се установи слаба негативна зависимост, която показва, че с повишаване на нивата на ЛДХ се намалява общата преживяемост ( $r = -0.157$ ;  $p = 0.035$ ) (фиг. 12). По-продължителна е преживяемостта при пациентите с ЛДХ  $< 380 U/l$  в сравнение с пациентите с ЛДХ  $> 380 U/l$  (съответно  $21.5 \pm 25.1$  мес. и  $16.6 \pm 19.7$  мес.).



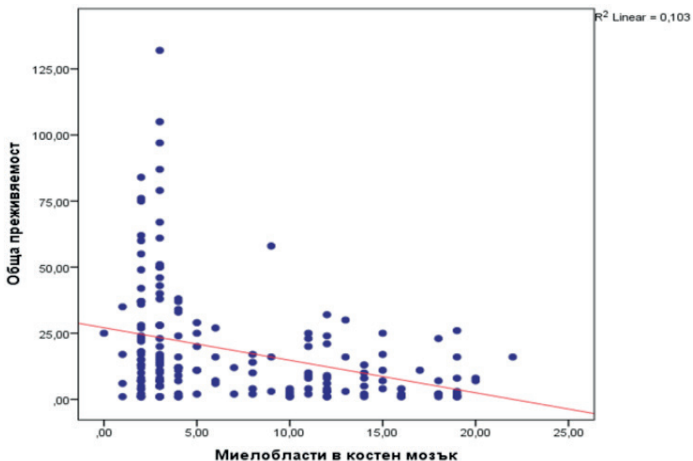
**Фигура 12.** Корелационен анализ между общата преживяемост и ЛДХ ( $r = -0.157$ ;  $p = 0.035$ )

Проведе се анализ по отношение на *броя на дисплазии в КМ* и се установи, че корелира слабо негативно с общата преживяемост, като с увеличаването на техния брой се намалява преживяемостта ( $r = -0.143$ ;  $p = 0.05$ ) (фиг. 13).



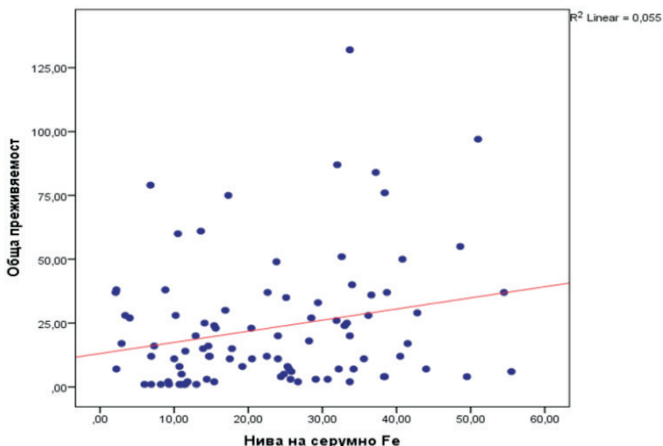
**Фигура 13.** Дисперсионен анализ на преживяемостта според броя на дисплазиите в КМ ( $r = -0.143$ ;  $p = 0.05$ )

При анализа на връзката между *процента на миелобластите в КМ* и общата преживяемост се установи умерена негативна зависимост. Те оказват влияние с около 10.3% върху общата преживяемост ( $r = -0.322$ ;  $p < 0.001$ ) (фиг. 14).



**Фигура 14.** Корелационен анализ между общата преживяемост и миелобластите в КМ ( $r = -0.322$ ;  $p < 0.001$ )

Установихме, че нивата на *серумното желязо* корелират слабо положително с общата преживяемост ( $r = 0.234$ ;  $p = 0.025$ ) (фиг. 15). Повишаването на нивата на серумното желязо води до удължаване на преживяемостта при пациентите с МДС.

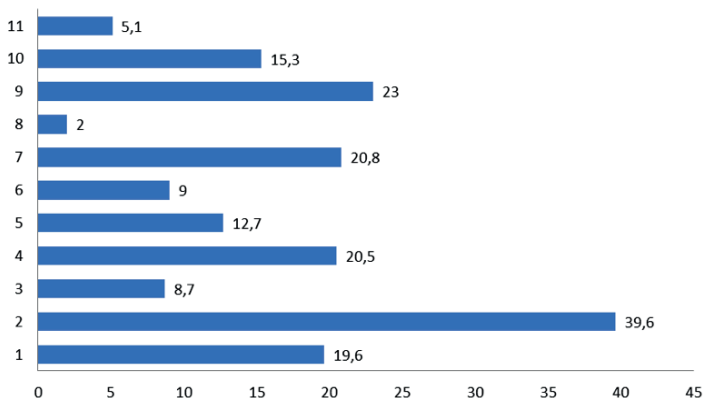


**Фигура 15.** Корелационен анализ между общата преживяемост и нивото на серумно желязо ( $r = 0.234$ ;  $p = 0.025$ )

#### **2.4. Да се анализира преживяемостта на пациентите според цитогенетичните показатели**

При анализа на преживяемостта според цитогенетиката се установи наличието на съществена разлика ( $p = 0.008$ ) (фиг. 16). Най-кратка е преживяемостта при пациентите в с  $del(9q)$  (2 мес.), а най-продължителна при  $del(5q)$  (39.6 мес.).





**Фигура 16.** Средна обща преживяемост според цитогенетичната група ( $p = 0,008$ )

**1гр**-нормален женски/мъжки кариотип ( 46,XX; 46,XY ); **2гр**-изолирана del(5q); **3гр**- комплексен кариотип (>3 цитогенетични нарушения); **4гр**-del (20)(q11); **5гр**-del (7)(q31); **6гр**-монозомия на мъжка полова хромозома (-Y); **7гр**-тризомия на 8.хромозома (+8); **8гр** – del (9q); **9гр**-del (5) в съчетание с +21; **10гр**- други- +11; del (11)(q23); del(16)(q22); add(18)(q23); del(16)(9q22); del(12); del(9q); add(17)(p13); inv(12)(p13;p15); add(2)(p25); del(15)(q22); -21; der ;t(1;3)(q42;q21); i(17)(q10); del(11)(q22;q23) +14; ider(20)(q10); del(20)(q11;q13); **11гр**-липсват метафази за анализ

При провеждане на мултирегресионен стъпков анализ за определяне на основните фактори, които оказват влияние върху общата преживяемост при пациентите с МДС, се установи, че най-голямо значение имат миелобластите в КМ, възрастта, нивата на тромбоцитите и нивата на серумното желязо, които оказват влияние върху 26.2% от общата преживяемост (табл. 4).

**Таблица 4.** Мултирегресионен стъпков анализ за определяне на основните фактори, оказващи влияние върху общата преживяемост при пациентите с МДС

#### Coefficientsa

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	32,569	3,580		9,098	,000
	Миелобласти в костен мозък	-1,659	,457	-,357	-3,629	,000

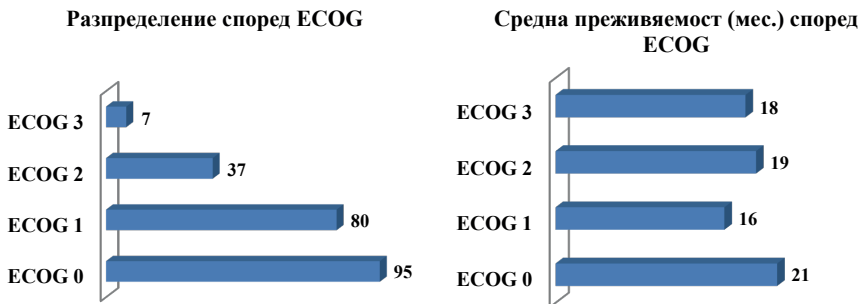
2	(Constant)	79,733	18,506		4,309	,000
	Миелобласти в костен мозък	-1,949	,457	-,420	-4,264	,000
	възраст	-,643	,248	-,255	-2,595	,011
3	(Constant)	78,558	18,203		4,316	,000
	Миелобласти в костен мозък	-1,798	,456	-,387	-3,947	,000
	възраст	-,705	,245	-,280	-2,873	,005
	Тромбоцити	,023	,012	,195	2,020	,046
4	(Constant)	64,655	19,048		3,394	,001
	Миелобласти в костен мозък	-1,660	,452	-,357	-3,673	,000
	възраст	-,648	,242	-,257	-2,671	,009
	Тромбоцити	,026	,011	,219	2,297	,024
	Нива на серумно Fe	,368	,175	,197	2,100	,039

a. Dependent Variable: Обща преживяемост

**Задача 3. Да се оцени и анализира преживяемостта според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и да се съпостави спрямо системите за класификация и скалите за рискова стратификация при МДС**

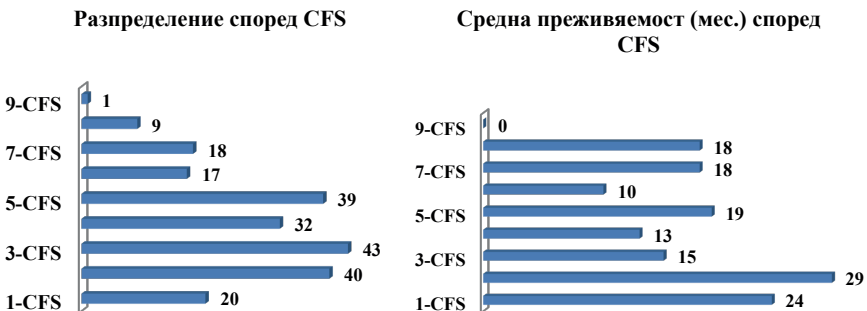
### **3.1. Да се анализира и оцени преживяемостта според ECOG, скалите за коморбидност и „уязвимост“**

**3.1.1.** При анализ на преживяемостта според ECOG статуса установихме най-висок процент болни в групата с ECOG = 0 (43.4%, n = 95). Те не се отличават със статистически значима по-дълга преживяемост ( $20.8 \pm 23.3$  мес.) при сравнение с пациентите с ECOG = 3 ( $18.2 \pm 13.3$  мес.) (фиг. 17). Не се установи значима разлика в преживяемостта между отделните групи спрямо ECOG статуса.



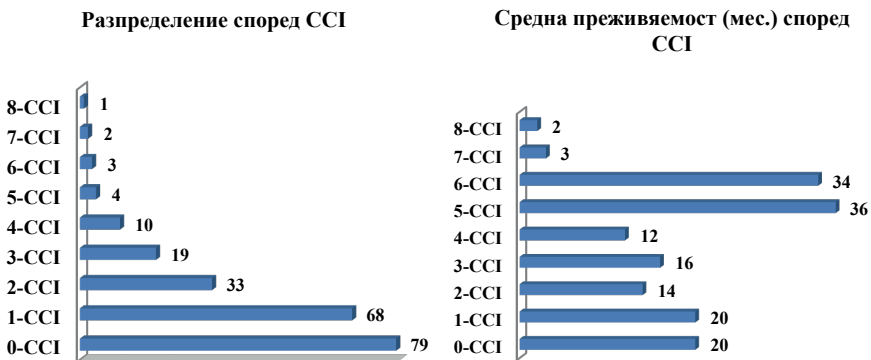
**Фигура 17.** Разпределение и средна преживяемост на пациентите според ECOG

**3.1.2.** При анализ спрямо скалата за клинична „уязвимост“ установихме, че преобладаващата група е на „неуязвимите“ болни (47%,  $n = 103$ , CFS = 1–3), при които средната преживяемост не се различава значимо от групата на „уязвимите“ (14.6%,  $n = 32$ , CFS = 4) и много „уязвимите“ пациенти (38.4%,  $n = 84$ , CFS = 5–9) (съответно  $28.6 \pm 19.2$  мес.;  $13.6 \pm 15.7$  мес.;  $18.0 \pm 11.2$  мес.) (фиг. 18).



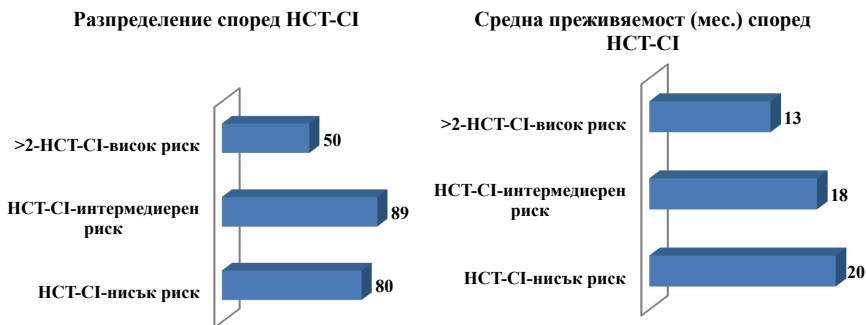
**Фигура 18.** Разпределение и средна преживяемост на пациентите според CFS

**3.1.3.** При анализа според ССИ установихме, че преобладават пациентите без коморбидитети ( $n = 79$ ). Не се наблюдава съществена разлика в преживяемостта между отделните групи според ССИ (фиг. 19).



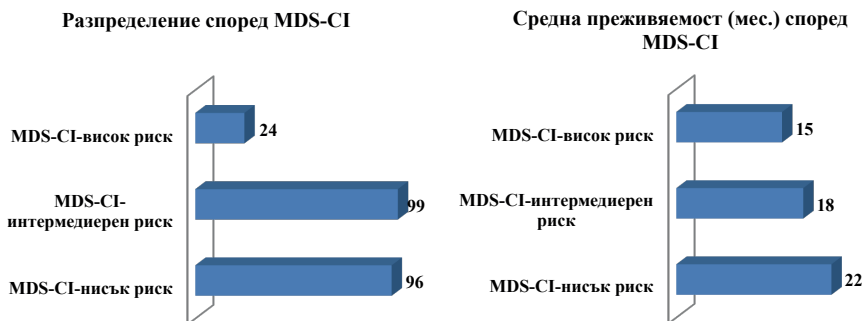
Фигура 19. Разпределение и средна преживяемост на пациентите според CCI

3.1.4. Според НСТ-СІ преобладават пациентите с интермедиерен риск ( $n = 89$ ), като не се доказва съществена разлика в преживяемостта между отделните групи (фиг. 20).



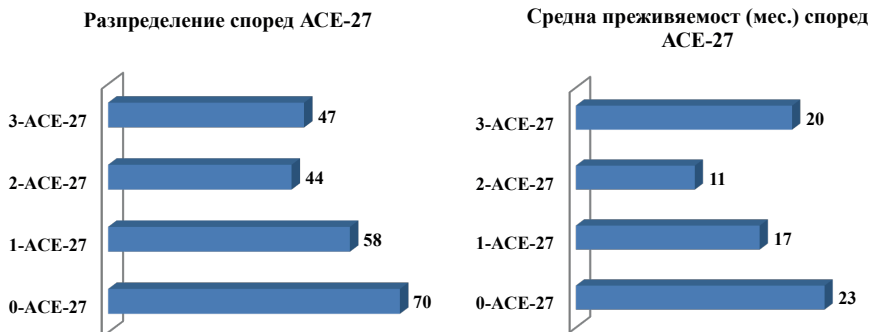
Фигура 20. Разпределение и средна преживяемост на пациентите според НСТ-СІ

3.1.5. При анализ на преживяемостта спрямо MDS-СІ се доказва преобладаване на пациентите с интермедиерен риск ( $n = 99$ ). Пациентите с нисък риск (43.8%,  $n = 96$ , MDS-СІ = 0) са с по-дълга преживяемост ( $21.8 \pm 25.9$  мес.) спрямо високорисковата група (MDS-СІ > 2) (15.0 мес.) (фиг. 21).



**Фигура 21.** Разпределение и средна преживяемост на пациентите според MDS-CI

**3.1.6.** Подобни са резултатите и от анализа от ACE-27 системата. Пациентите без коморбидитети (ACE-27 = 0) ( $n = 70$ ) са с по-продължителна преживяемост ( $22.7 \pm 27.5$  мес.) в сравнение с болните с лека (ACE-27 = 1) ( $n = 58$ ) ( $17.2 \pm 18.2$  мес.), средна (ACE-27 = 2) ( $n = 44$ ) ( $11.2 \pm 13.7$  мес.) или тежка степен (ACE-27 = 3) ( $n = 47$ ) на коморбидитет ( $19.8 \pm 22.0$  мес.) (фиг. 22).



**Фигура 22.** Разпределение и средна преживяемост на пациентите според ACE-27

Не се установи съществена разлика в общата преживяемост според скалите за коморбидност и „уязвимост“.

### 3.2. Да се анализира и оцени преживяемостта според ECOG, скалата за клинична „уязвимост“, коморбидните индекси (CCI, НСТ-СІ, MDS-СІ и ACE-27) и FAB подгрупите

Установи се статистически значима разлика в общата преживяемост според FAB класификацията и скалите за коморбидитет и „уязвимост“ – ECOG ( $p < 0.001$ ), CFS ( $p < 0.001$ ), CCI ( $p < 0.001$ ), НСТ-СІ ( $p < 0.001$ ), MDS-СІ ( $p < 0.001$ ) и ACE-27 ( $p < 0.001$ ).

Доказа се негативна умерена корелационна зависимост между ECOG статуса и общата преживяемост според FAB ( $r = -0.336$ ;  $p < 0.001$ ) (табл.5). Най-продължителна е преживяемостта при пациентите с ECOG = 0 и RARS ( $63.0 \pm 48.1$  мес.), последвана от ECOG = 0 и RA ( $25.6 \pm 26.7$  мес.). При ECOG = 1–3 най-продължителна е преживяемостта при RA ( $26.7 \pm 28.5$  мес.). Преживяемостта на пациентите с RA и ECOG = 3 ( $18.6 \pm 14.8$  мес.) е съпоставима с пациентите с RAEB-t и ECOG = 0 ( $16.0$  мес.). Установихме намаляване на средната преживяемост на пациентите с повишаването на ECOG скората в групите на FAB класификацията.

При анализа на CFS и FAB установихме по-дълга средна преживяемост при „неуязвимите“ пациенти (CFS = 1–3) спрямо групите на „уязвимите“ (CFS = 4) и много „уязвимите“ болни (CFS > 5). Преживяемостта във всички групи по FAB намалява с повишаването на CFS скората. Преживяемостта на пациентите с RA с CFS > 5 ( $17.7 \pm 12.3$  мес.) е съпоставима с тази на пациентите с RAEB-t с CFS = 1–3 ( $16.0$  мес.).

Спрямо CCI и FAB установихме намаляване на преживяемостта във всички групи по FAB с повишаване на CCI скората. Преживяемостта на пациентите с RA и CCI = 4 ( $15.2 \pm 13.5$  мес.) е съпоставима с тази на болните с RAEB-t и CCI = 0 ( $12.0 \pm 5.6$  мес.).

При анализа спрямо НСТ-СІ, MDS-СІ и FAB установихме редуциране на средната преживяемост с повишаване на степента на риск. Преживяемостта на пациентите с RA с висок НСТ-СІ риск ( $11.0 \pm 5.6$  мес.) е съпоставима с тази на пациенти с RAEB-t с нисък НСТ-СІ риск ( $12.0 \pm 5.6$  мес.).

Според тежестта на коморбидитетите (ACE-27) и FAB установихме, че и в 4-те групи по FAB пациентите без коморбидитети са с най-дълга преживяемост.

**Таблица 5.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите с МДС според ECOG, скалите за коморбидност и „уязвимост“ и FAB класификацията ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)			
		RA	RARS	RAEB	RAEB-t
ECOG	0	25.6 $\pm$ 26.7	63.0 $\pm$ 48.1	12.0 $\pm$ 9.0	16.0
	1	24.2 $\pm$ 23.9	1.5 $\pm$ 0.7	9.1 $\pm$ 11.5	7.5 $\pm$ 0.7
	2	26.7 $\pm$ 28.5	-	6.0 $\pm$ 8.5	-
	3	18.6 $\pm$ 14.8	-	16.0	-
CFS	1	27.3 $\pm$ 34.8	97.0	7.5 $\pm$ 9.0	-
	2	40.1 $\pm$ 33.8	1.0	14.5 $\pm$ 8.6	-
	3	18.3 $\pm$ 20.3	29.0	10.5 $\pm$ 9.3	16.0
	4	17.4 $\pm$ 18.4	-	7.3 $\pm$ 6.7	-
	5	34.5 $\pm$ 30.4	2.0	10.8 $\pm$ 13.6	7.5 $\pm$ 0.7
	6	17.7 $\pm$ 12.3	-	2.4 $\pm$ 0.7	-
	7	22.6 $\pm$ 16.7	-	11.0 $\pm$ 11.8	-
CCI	0	29.2 $\pm$ 30.6	97.0	8.4 $\pm$ 8.3	12.0 $\pm$ 5.6
	1	26.8 $\pm$ 23.9	29.0	12.4 $\pm$ 12.0	7.0
	2	17.7 $\pm$ 20.9	1.0	5.7 $\pm$ 7.0	-
	3	19.7 $\pm$ 10.9	-	13.6 $\pm$ 12.0	-
	4	15.2 $\pm$ 13.5	-	2.5 $\pm$ 0.7	-
	5	36.3 $\pm$ 44.1	-	-	-
	6	34.3 $\pm$ 36.1	-	-	-
	7	-	2.0	4.0	-
8	-	-	2.0	-	
HCT-CI	0	29.2 $\pm$ 30.6	49.0 $\pm$ 67.9	8.7 $\pm$ 8.3	12.0 $\pm$ 5.6
	1	23.8 $\pm$ 22.7	29.0	12.3 $\pm$ 12.6	-
	2	23.5 $\pm$ 19.9	-	10.5 $\pm$ 10.5	-
	3	21.6 $\pm$ 24.5	-	11.5 $\pm$ 12.9	7.0
	4	11.0 $\pm$ 5.6	-	7.7 $\pm$ 9.2	-
	5	15.7 $\pm$ 15.5	-	2.0	-
	6	13.0	-	-	-
	7	87.0	-	-	-
8	-	2.0	-	-	

<b>MDS-Cl</b>	<b>0</b>	32.6 ± 29.9	97.0	10.2 ± 11.1	12.0 ± 5.6
	<b>1</b>	27.5 ± 27.9	1.0	10.6 ± 13.9	7.0
	<b>2</b>	18.7 ± 18.6	29.0	9.1 ± 7.2	-
	<b>3</b>	19.6 ± 24.5	-	9.1 ± 10.9	-
	<b>4</b>	-	2.0	-	-
<b>ACE-27</b>	<b>0</b>	33.4 ± 30.6	49.0 ± 67.9	8.6 ± 9.0	12.0 ± 5.6
	<b>1</b>	22.5 ± 23.6	29.0	11.3 ± 7.3	-
	<b>2</b>	16.2 ± 16.4	-	6.2 ± 8.1	7.0
	<b>3</b>	23.7 ± 24.3	2.0	14.1 ± 16.3	-

### **3.3. Да се анализира и оцени преживяемостта на пациентите според ECOG, скалата за клинична „уязвимост“, коморбидните индекси (CCI, HCT-Cl, MDS-Cl и ACE-27) и WHO2008 подгрупите**

Анализът на резултатите показва наличие на статистически значима разлика в общата преживяемост според WHO 2008 класификацията и ECOG ( $p < 0.001$ ), CFS ( $p < 0.001$ ), CCI ( $p < 0.001$ ), HCT-Cl ( $p < 0.001$ ), MDS-Cl ( $p < 0.001$ ) и ACE-27 ( $p < 0.001$ ).

При пациентите с RAEB-2, RARS и MDS-5q преживяемостта значимо намалява с увеличаване на ECOG сора. Преживяемостта на пациентите с MDS-5q синдром и ECOG = 3 (20 мес.) е съпоставима с тази на болните с RAEB-1 и ECOG = 1 (15.6 ± 18.9 мес.).

При сравнение на преживяемостта според WHO2008 класификацията и CFS се установява по-кратка продължителност на живота в групата на много „уязвимите“ пациенти спрямо „неуязвимите“ и „уязвимите“ пациенти. Преживяемостта на много „уязвимите“ пациенти (CFS = 5) с RAEB-1 (24.3 ± 24.4 мес.) е съпоставима с тази на много „уязвимите“ пациенти с MDS-5q синдром (25.0 ± 10.4 мес.).

При анализ според WHO2008 класификацията и CCI се доказва намаляване на преживяемостта с повишаване на CCI сора. Преживяемостта на пациентите с MDS-5q и CCI = 5 (15.0 мес.) е съпоставима с тази на пациентите с RAEB-1 и CCI = 3 (14.3 ± 11.6 мес.).

При болните с RCMD, MDS-5q и MDS-U се наблюдава намаляване на преживяемостта с увеличаване на MDS-Cl риска. Средната преживяемост на пациентите с MDS-5q и MDS-Cl = 3 (висок риск) (15.0



мес.) е съпоставима с RAEB-1 и нисък MDS-C1 риск ( $13.8 \pm 13.8$  мес.).

При анализа според WHO2008 класификацията и НСТ-С1 установихме по-кратка преживяемост при високорисковите пациенти спрямо болните с нисък и интермедиерен НСТ-С1 риск. Преживяемостта на пациентите с MDS-5q и НСТ-С1 висок риск ( $15.0$  мес.) е съпоставима с RAEB-1 и НСТ-С1 интермедиерен риск ( $14.0 \pm 2.8$  мес.).

При пациентите с RARS и RCUD се наблюдава тенденция към намаляване на преживяемостта с увеличаване стойността на ACE 27 (табл. 6).

**Таблица 6.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите с МДС според ECOG скалите за коморбидност и „уязвимост“ и WHO2008 групите ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)						
		RAEB1	RAEB2	RARS	RCUD	RCMD	MDS-5q	MDS-U
ECOG	0	13.4 $\pm$ 7.9	11.7 $\pm$ 9.3	63.0 $\pm$ 48.1	32.2 $\pm$ 24.7	20.9 $\pm$ 19.8	58.0 $\pm$ 52.9	9.0 $\pm$ 11.3
	1	15.6 $\pm$ 18.9	7.0 $\pm$ 6.9	1.5 $\pm$ 0.7	34.3 $\pm$ 39.0	19.6 $\pm$ 18.7	46.5 $\pm$ 35.3	-
	2	5.0 $\pm$ 5.2	6.3 $\pm$ 9.5	-	44.0 $\pm$ 60.8	25.4 $\pm$ 29.6	23.4 $\pm$ 11.2	-
	3	16.0	-	-	-	18.3 $\pm$ 17.0	20.0	-
CFS	1	6.0	7.8 $\pm$ 10.0	97.0	1.0	31.0 $\pm$ 35.8	-	-
	2	12.0 $\pm$ 9.2	15.5 $\pm$ 8.8	1.0	52.0 $\pm$ 14.1	28.5 $\pm$ 25.6	74.7 $\pm$ 50.5	-
	3	16.3 $\pm$ 7.8	9.1 $\pm$ 9.1	29.0	34.0 $\pm$ 34.8	15.5 $\pm$ 14.4	8.0	9.0
	4	8.7 $\pm$ 6.6	6.7 $\pm$ 7.0	-	17.0	17.4 $\pm$ 19.0	-	-
	5	24.3 $\pm$ 24.4	7.5 $\pm$ 7.1	2.0	87.0	21.1 $\pm$ 19.5	48.0 $\pm$ 34.3	-
	6	2.0	2.7 $\pm$ 0.9	-	7.0	18.7 $\pm$ 16.3	21.5 $\pm$ 9.2	-
	7	13.5 $\pm$ 3.5	9.7 $\pm$ 14.9	-	-	21.3 $\pm$ 20.0	25.0 $\pm$ 10.4	-
	8	-	11.0	-	-	19.1 $\pm$ 16.7	13.0	-

<b>CCI</b>	<b>0</b>	10.2 ± 7.8	7.6 ± 8.4	97.0	43.0	24.5 ± 24.7	55.0 ± 54.5	-
	<b>1</b>	28.7 ± 25.5	10.3 ± 8.0	29.0	33.7 ± 32.6	23.6 ± 20.5	40.7 ± 24.7	1.0
	<b>2</b>	-	5.8 ± 6.5	1.0	15.6 ± 16.2	15.6 ± 16.2	33.0 ± 44.2	17.0
	<b>3</b>	14.3 ± 11.6	13.2 ± 13.3	-	15.2 ± 9.3	15.2 ± 9.3	31.0 ± 4.2	-
	<b>4</b>	-	2.5 ± 0.7	-	8.7 ± 7.6	8.7 ± 7.6	37.0	-
	<b>5</b>	-	-	-	7.0	7.0	15.0	-
	<b>6</b>	-	-	-	-	-	-	-
	<b>7</b>	-	4.0	2.0	-	-	-	-
	<b>8</b>	2.0	-	-	-	-	-	-
<b>HCT-CI</b>	<b>0</b>	10.2 ± 7.8	8.1 ± 8.4	49.0 ± 67.9	43.0	24.5 ± 24.7	55.0 ± 54.5	-
	<b>1</b>	37.0 ± 29.7	9.5 ± 6.7	29.0	32.0 ± 36.3	20.6 ± 17.9	39.7 ± 24.9	1.0
	<b>2</b>	14.0 ± 2.8	9.6 ± 11.7	-	-	26.2 ± 22.3	17.3 ± 17.0	17.0
	<b>3</b>	25.0	8.5 ± 11.1	-	24.5 ± 24.7	15.8 ± 19.6	56.0 ± 39.6	-
	<b>4</b>	2.0	8.6 ± 9.6	-	-	7.0	15.0	-
	<b>5</b>	2.0	2.0	-	-	8.7 ± 7.6	37.0	-
	<b>6</b>	-	-	-	13.0	-	-	-
	<b>7</b>	-	-	-	-	-	-	-
	<b>8</b>	-	-	2.0	-	-	-	-
<b>MDS-CI</b>	<b>0</b>	13.8 ± 13.8	8.0 ± 7.9	97.0	61.0 ± 25.5	26.8 ± 24.4	57.4 ± 47.5	17.0
	<b>1</b>	-	10.1 ± 13.0	1.0	-	27.7 ± 32.5	37.0	1.0
	<b>2</b>	7.0 ± 7.1	9.3 ± 7.4	29.0	21.7 ± 25.0	15.6 ± 13.7	30.8 ± 26.3	-
	<b>3</b>	13.5 ± 16.3	7.4 ± 10.1	-	50.0 ± 52.3	11.6 ± 7.7	15.0	-
	<b>4</b>	-	-	2.0	-	-	-	-

ACE-27	0	9.3 ± 8.7	8.6 ± 9.1	49.0 ± 67.9	-	29.9 ± 25.1	55.0 ± 54.5	-
	1	12.7 ± 4.6	10.7 ± 8.1	29.0	41.3 ± 31.8	17.0 ± 17.7	67.0	1.0
	2	-	6.2 ± 8.1	-	39.5 ± 31.8	11.5 ± 11.6	17.5 ± 13.9	-
	3	20.6 ± 23.1	9.7 ± 9.6	2.0	27.0 ± 40.3	18.7 ± 19.4	39.6 ± 26.2	17.0

### 3.4. Да се анализира и оцени преживяемостта на пациентите според ECOG, скалата за клинична „уязвимост“, коморбидните индекси (CCI, НСТ-СІ, MDS-СІ и ACE-27) и WHO2016 подгрупите

Анализът на резултатите показва наличието на статистически значима разлика в общата преживяемост според WHO 2016 класификацията и ECOG ( $p < 0.001$ ), CFS ( $p < 0.001$ ), CCI ( $p < 0.001$ ), НСТ-СІ ( $p < 0.001$ ), MDS-СІ ( $p < 0.001$ ) и ACE-27 ( $p < 0.001$ ) (табл. 7).

При пациентите с RAEB2, MDS-RS-SLD, MDS-RS-MLD и MDS-5q се наблюдава намаляване на преживяемостта с увеличаване на ECOG сора.

При анализа на преживяемостта според WHO2016 класификацията и CFS се установява, че „неуязвимите“ болни от всички групи са с по-добра преживяемост спрямо „уязвимите“ и много „уязвимите“ пациенти от същата група. Преживяемостта на „неуязвимите“ (CFS = 3) и RAEB-1 болни ( $16.3 \pm 7.8$  мес.) е съпоставима с тази на „уязвимите“ (CFS = 4) и MDS-SLD болни ( $17.0$  мес.).

При анализа според WHO2016 класификацията и CCI се установи намаляване на преживяемостта с повишаване на сора по CCI при пациентите с MDS-RS-SLD, MDS-SLD, MDS-MLD и MDS-5q. Преживяемостта на болните с RAEB-2 и CCI = 0 ( $7.6 \pm 8.4$  мес.) е съпоставима с тази на MDS-MLD и CCI = 4 ( $8.7 \pm 7.6$  мес.).

При анализа според WHO2016 класификацията и НСТ-СІ установихме по-кратка преживяемост при високорисковите пациенти спрямо болните с нисък и интермедиерен НСТ-СІ риск. Преживяемостта на пациентите с високорисков НСТ-СІ и RAEB-2 ( $8.6 \pm 9.6$  мес.) е съпоставима с високорисков НСТ-СІ и MDS-MLD ( $8.6 \pm 7.6$  мес.).

При пациентите с MDS-5q, MDS-RS-SLD и MDS-MLD се наблюдава намаляване на преживяемостта с увеличаване на MDS-CI риск. Преживяемостта на нискорисков MDS-CI и RAEB-1 пациент ( $13.8 \pm 13.8$  мес.) е съпоставима с тази на болен с междинен MDS-CI риск и MDS-MLD ( $15.6 \pm 13.7$  мес.).

При пациентите с MDS-SLD се наблюдава тенденция към намаляване на преживяемостта с увеличаване стойността на ACE 27.

**Таблица 7.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите с МДС според скалите за коморбидност и „уязвимост“ и WHO2016 групите ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)							
		RAEB1	RAEB2	MDS-RS-SLD	MDS-SLD	MDS-5q	MDS-MLD	MDS-U	MDS-RS-MLD
ECOG	0	13.4 $\pm$ 7.9	11.7 $\pm$ 9.3	97.0	32.2 $\pm$ 24.7	58.0 $\pm$ 52.9	20.9 $\pm$ 19.8	9.0 $\pm$ 11.3	29.0
	1	15.6 $\pm$ 18.9	7.0 $\pm$ 6.9	1.0	34.3 $\pm$ 39.0	46.5 $\pm$ 35.3	19.6 $\pm$ 18.7	-	2.0
	2	5.0 $\pm$ 5.2	6.3 $\pm$ 9.5	-	44.0 $\pm$ 60.8	23.4 $\pm$ 11.2	25.4 $\pm$ 29.6	-	-
	3	16.0	-	-	-	20.0	18.3 $\pm$ 17.0	-	-
CFS	1	6.0	7.8 $\pm$ 10.0	97.0	1.0	-	31.0 $\pm$ 35.8	-	-
	2	12.0 $\pm$ 9.2	15.5 $\pm$ 8.8	1.0	52.0 $\pm$ 14.1	74.7 $\pm$ 50.5	28.5 $\pm$ 25.5	-	-
	3	16.3 $\pm$ 7.8	9.1 $\pm$ 9.1	-	34.0 $\pm$ 34.8	8.0	15.5 $\pm$ 14.4	9.0 $\pm$ 11.3	29.0
	4	8.7 $\pm$ 6.6	6.7 $\pm$ 7.0	-	17.0	-	17.4 $\pm$ 19.0	-	-
	5	24.3 $\pm$ 24.3	7.5 $\pm$ 7.1	-	87.0	48.0 $\pm$ 34.3	21.1 $\pm$ 19.5	-	2.0
	6	2.0	2.7 $\pm$ 0.9	-	7.0	21.5 $\pm$ 9.2	18.7 $\pm$ 16.3	-	-
	7	13.5 $\pm$ 3.5	9.7 $\pm$ 14.9	-	-	25.0 $\pm$ 10.4	21.3 $\pm$ 20.1	-	-
	8	-	11.0	-	-	13.0	19.1 $\pm$ 16.7	-	-

CCI	0	10.2 ± 7.7	7.6 ± 8.4	97.0	43.0	55.0 ± 54.5	24.5 ± 24.7	-	-
	1	28.7 ± 25.5	10.3 ± 8.0	-	33.7 ± 32.7	40.6 ± 24.7	23.6 ± 20.5	1.0	29.0
	2	-	5.8 ± 6.5	1.0	7.0	33.0 ± 44.2	15.6 ± 16.2	17.0	-
	3	14.3 ± 11.6	13.2 ± 13.3	-	-	31.0 ± 4.2	15.2 ± 9.3	-	-
	4	-	2.5 ± 0.7	-	13.0	37.0	8.7 ± 7.6	-	-
	5	-	-	-	-	15.0	7.0	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	4.0	-	-	-	-	-	2.0
	8	2.0	-	-	-	-	-	-	-
HCT-CI	0	10.2 ± 7.8	8.1 ± 8.4	49.0 ± 67.9	43.0	55.0 ± 54.5	24.5 ± 24.7	-	-
	1	37.0 ± 29.7	9.5 ± 6.6	-	32.0 ± 36.2	39.7 ± 24.9	20.6 ± 17.9	1.0	29.0
	2	14.0 ± 2.8	9.6 ± 11.7	-	-	17.3 ± 17.0	26.2 ± 22.3	17.0	-
	3	25.0	8.5 ± 11.1	-	24.5 ± 24.7	56.0 ± 39.6	15.8 ± 19.6	-	-
	4	2.0	8.6 ± 9.6	-	-	15.0	7.0	-	-
	5	2.0	2.0	-	-	37.0	8.6 ± 7.6	-	-
	6	-	-	-	13.0	-	-	-	-
	7	-	-	-	87.0	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	2.0
MDS-CI	0	13.8 ± 13.8	8.0 ± 7.9	97.0	61.0 ± 25.5	57.4 ± 47.5	26.8 ± 24.4	-	-
	1	-	10.1 ± 13.0	1.0	-	37.0	27.7 ± 32.5	17.0	29.0
	2	7.0 ± 7.1	9.3 ± 7.4	-	21.7 ± 25.0	30.8 ± 26.3	15.6 ± 13.7	1.0	-
	3	13.5 ± 16.3	7.4 ± 10.1	-	50.0 ± 52.3	15.0	11.6 ± 7.7	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	2.0

ACE-27	0	9.3 ± 8.7	8.6 ± 9.1	49.0 ± 67.9	-	55.0 ± 54.5	29.9 ± 25.1	-	-
	1	12.7 ± 4.6	10.7 ± 8.1	-	41.3 ± 31.8	67.0	17.0 ± 17.7	1.0	29.0
	2	-	6.2 ± 8.1	-	39.5 ± 31.8	17.5 ± 13.9	11.5 ± 11.6	-	-
	3	20.6 ± 23.1	9.7 ± 9.6	-	27.0 ± 40.3	39.6 ± 26.2	18.7 ± 19.4	17.0	2.0

### 3.5. Да се анализира и оцени преживяемостта според ECOG, скалите за коморбидност и „уязвимост“ и WPSS рисковите групи

Статистически значима разлика в преживяемостта се установи и при анализ между скалите за коморбидност и „уязвимост“ и скалите за оценка на риска. При пациентите с много нисък и нисък риск според WPSS се наблюдава по-дълга преживяемост при ECOG = 0 ( $p < 0.001$ ). Статистически значима разлика се установява и по отношение на WPSS и CFS ( $p < 0.001$ ), CCI ( $p < 0.001$ ), HCT-Cl ( $p < 0.001$ ), MDS-Cl ( $p < 0.001$ ) и ACE-27 ( $p < 0.001$ ) (табл. 8).

При анализа спрямо WPSS и CFS установихме намаляване на преживяемостта с повишаване на CFS скората.

При пациенти с CFS = 1 и много нисък WPSS риск преживяемостта достига *97.0 мес.*, докато при CFS = 1 и много висок риск е едва *2.5 ± 2.1 мес.*

При много „уязвимите“ болни (CFS > 5) с много нисък WPSS риск преживяемостта достига до *20.0 мес.* за разлика от CFS > 5 и много висок WPSS риск, където достига едва *1.0 мес.*

Средната преживяемост на пациенти с нисък WPSS риск и CFS > 5 (много „уязвими“) (*13 мес.*) е съпоставима на тази с много висок WPSS риск и CFS = 2 („неуязвими“) (*11.7 ± 9.7 мес.*).

**Таблица 8.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите според CFS, ECOG и WPSS ( $p < 0.001$ )

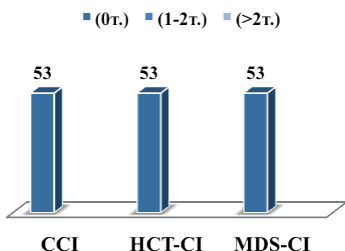
Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)				
		Много нисък риск	Нисък риск	Интермедиерен риск	Висок риск	Много висок риск
ECOG	0	70.0 $\pm$ 38.2	40.8 $\pm$ 40.3	23.8 $\pm$ 21.9	13.9 $\pm$ 10.3	9.8 $\pm$ 6.6
	1	-	39.0 $\pm$ 34.2	19.4 $\pm$ 13.9	8.9 $\pm$ 7.1	12.3 $\pm$ 17.4
	2	-	29.3 $\pm$ 28.3	31.4 $\pm$ 34.2	12.1 $\pm$ 15.6	3.3 $\pm$ 3.8
	3	20.0	-	22.0 $\pm$ 21.2	15.0 $\pm$ 13.5	-
CFS	1	97.0	1.0	34.4 $\pm$ 41.4	14.2 $\pm$ 15.4	2.5 $\pm$ 2.1
	2	-	54.8 $\pm$ 43.3	34.3 $\pm$ 27.4	16.2 $\pm$ 8.5	11.7 $\pm$ 9.7
	3	43.0	23.6 $\pm$ 31.5	18.9 $\pm$ 16.1	10.8 $\pm$ 9.8	10.0 $\pm$ 4.9
	4	-	46.5 $\pm$ 41.7	16.7 $\pm$ 15.1	11.7 $\pm$ 5.3	2.2 $\pm$ 1.3
	5	-	48.8 $\pm$ 34.9	16.5 $\pm$ 14.6	8.5 $\pm$ 7.8	20.8 $\pm$ 20.3
	6	-	16.7 $\pm$ 10.6	18.7 $\pm$ 16.3	2.8 $\pm$ 0.9	2.0
	7	20.0	27.5 $\pm$ 13.4	31.7 $\pm$ 21.5	12.3 $\pm$ 12.1	1.0
	8	-	13.0	19.7 $\pm$ 11.2	23.7 $\pm$ 23.8	11.0

При анализа спрямо WPSS и CCI се доказва, че с повишаването на CCI скор се намалява преживяемостта. При пациентите с нисък WPSS риск, но различен CCI скор преживяемостта се различава – CCI = 0 (66 мес.), CCI = 1 (26 мес.) и CCI > 2 (25 мес.). Прави впечатление намаляването на преживяемостта с повишаване на скор по CCI в една и съща група (фиг. 23).

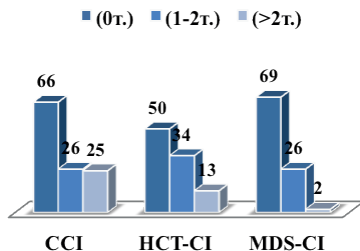
При анализа спрямо WPSS и MDS-CI се установи, че пациентите с нисък WPSS риск, но с различен MDS-CI скор се различават значимо спрямо преживяемостта – MDS-CI = 0 (69 мес.), MDS-CI = 1 (26 мес.) и MDS-CI > 2 (2 мес.). Прави впечатление намаляването на преживяемостта с повишаване на скор по MDS-CI във WPSS рисковите групи (фиг. 23).

При анализ спрямо WPSS и HCT-CI се установи съществена разлика в преживяемостта на отделните групи с повишаване на HCT-CI скор. При пациентите с нисък WPSS риск, но с различен HCT-CI скор преживяемостта съществено се различава – HCT-CI = 0 (50 мес.), HCT-CI = 1 (34 мес.) и HCT-CI > 2 (13 мес.). Прави впечатление намаляването на преживяемостта с повишаване на HCT-CI скор в рисковите групи на WPSS (фиг. 23).

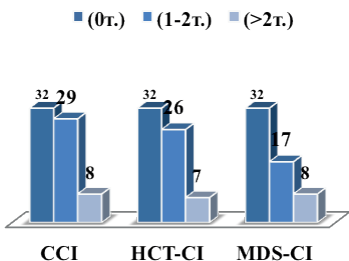
**WPSS-много нисък риск**  
(средна преживяемост-44.2±32.1м.)



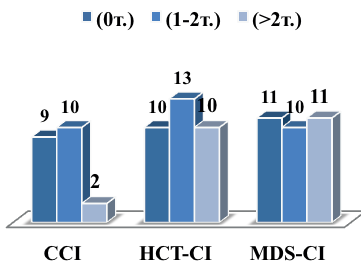
**WPSS- нисък риск**  
(средна преживяемост-45.7±37.7м.)



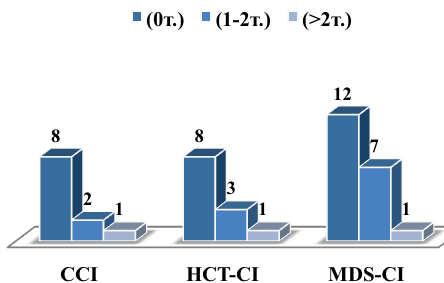
**WPSS- интермедиерен риск**  
(средна преживяемост-28.9±24.3м.)



**WPSS- висок риск**  
(средна преживяемост-13.5±13.8м.)



**WPSS-много висок риск**  
(средна преживяемост- 9.4±12.5м.)



**Фигура 23.** Сравнителен анализ на средната преживяемост според сора от скалите за коморбидитет и WPSS ( $p < 0.001$ )



При анализа спрямо WPSS и ACE-27 се установи намаляване на преживяемостта в групите с много нисък, нисък и интермедиерен риск с повишаване на тежестта на коморбидитета. Тази тенденция се запазва за групите с висок и много висок риск.

При проведен анализ по всички налични скали установихме намаляване на преживяемостта с повишаване на степента на риск спрямо WPSS и с нарастване на скората по всяка система.

### **3.6. Да се анализира и оцени преживяемостта според ECOG, скалите за коморбидност и „уязвимост“ и IPSS рисковите групи**

Статистически значима разлика в общата преживяемост се установява и при оценка на риска спрямо IPSS и ECOG ( $p < 0.001$ ), CFS ( $p < 0.001$ ), CCI ( $p < 0.001$ ), НСТ-Cl ( $p < 0.001$ ), MDS-Cl ( $p < 0.001$ ) и ACE-27 ( $p < 0.001$ ) (табл. 9).

При анализа според ECOG и IPSS установихме, че с нарастването на IPSS риска и с повишаване на ECOG скората преживяемостта се намалява. Най-достоверни са данните от група с ECOG = 0. При пациенти с нисък IPSS риск и ECOG = 0 преживяемостта е  $42.3 \pm 35.3$  мес., като се различава от тази на пациенти с нисък IPSS риск и ECOG = 3– $28.5 \pm 12.0$  месеца. Подобни резултати се откриват и в останалите IPSS рискови групи. Преживяемостта на пациентите с интермедиерен-1 IPSS риск и ECOG = 3 ( $13.0 \pm 11.7$  мес.) е съпоставима с висок IPSS риск и ECOG = 1 ( $11.5 \pm 10.1$  мес.).

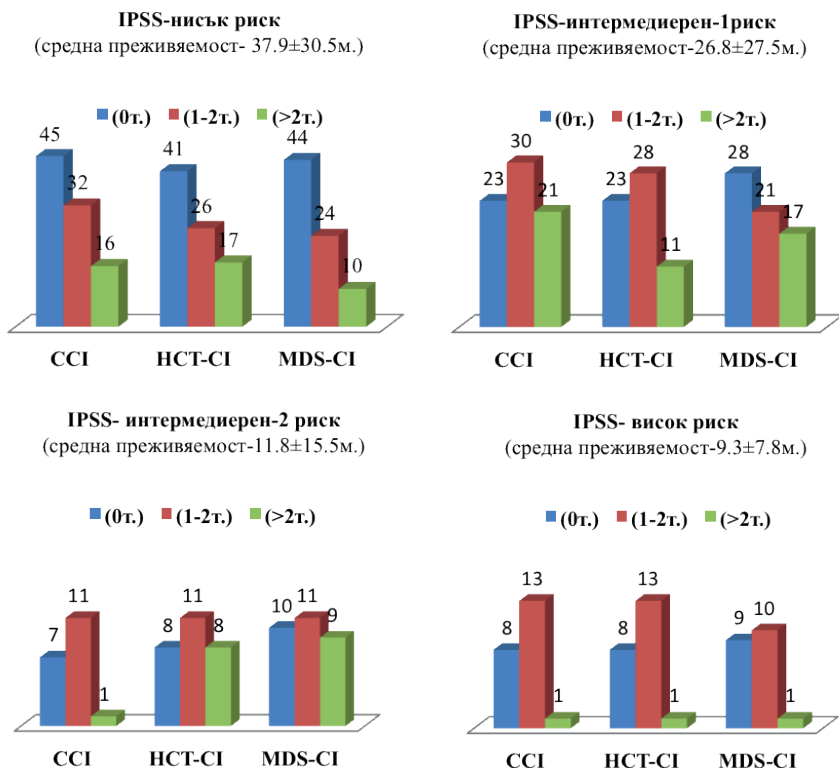
При анализ на преживяемостта според CFS и IPSS се доказва, че с повишаване на CFS скората преживяемостта намалява.

**Таблица 9.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите според скалата за „уязвимост“, ECOG и IPSS ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)			
		Нисък риск	Интермедиерен риск 1	Интермедиерен риск 2	Висок риск
ECOG	0	42.3 $\pm$ 35.3	21.4 $\pm$ 21.1	12.5 $\pm$ 9.8	8.4 $\pm$ 6.3
	1	26.3 $\pm$ 28.7	21.3 $\pm$ 20.4	8.0 $\pm$ 12.3	11.5 $\pm$ 10.1
	2	19.7 $\pm$ 15.2	34.9 $\pm$ 34.7	6.3 $\pm$ 8.7	6.0 $\pm$ 7.1
	3	28.5 $\pm$ 12.0	13.0 $\pm$ 11.7	-	-
CFS	1	26.0 $\pm$ 16.9	38.3 $\pm$ 44.7	8.8 $\pm$ 11.3	2.5 $\pm$ 2.1
	2	61.2 $\pm$ 42.9	27.0 $\pm$ 20.7	14.7 $\pm$ 8.7	16.0
	3	23.8 $\pm$ 18.7	18.4 $\pm$ 19.2	8.0 $\pm$ 10.3	9.5 $\pm$ 5.8
	4	25.8 $\pm$ 31.7	15.1 $\pm$ 9.8	7.6 $\pm$ 7.2	2.5 $\pm$ 2.1
	5	26.6 $\pm$ 28.8	37.0 $\pm$ 30.3	8.7 $\pm$ 14.7	16.0 $\pm$ 9.4
	6	17.0 $\pm$ 22.6	12.7 $\pm$ 10.8	2.6 $\pm$ 0.9	-
	7	28.0 $\pm$ 10.4	16.8 $\pm$ 17.1	12.7 $\pm$ 16.8	1.0
	8	13.0	27.5 $\pm$ 18.1	10.0 $\pm$ 4.2	11.0

При анализ спрямо IPSS и CCI установихме, че преживяемостта намалява с нарастване на CCI скор във всяка отделна група по IPSS. Установихме, че в групата с нисък IPSS риск и различен CCI скор преживяемостта значимо се различава (CCI = 0 достига *45 мес.*, CCI = 1 е *32 мес.* и при CCI > 2 едва *16 месеца*) (фиг. 24).

При анализ спрямо IPSS и НСТ-СІ установихме, че преживяемостта също намалява с нарастване на НСТ-СІ скор в дадена група по IPSS. Установихме, че между отделните рисковни групи по НСТ-СІ преживяемостта се различава (в групата с нисък IPSS риск и различен НСТ-СІ = 0 достига *41 мес.*, НСТ-СІ = 1 е *26 мес.* и при НСТ-СІ > 2 едва *17 месеца* при нисък IPSS риск) (фиг. 24).



**Фигура 24.** Сравнителен анализ на средната преживяемост според сора от скалите за коморбидитет и IPSS рисковите групи ( $p < 0.001$ )

При анализ спрямо IPSS и MDS-CI установихме, че преживяемостта също намалява с нарастване на MDS-CI скор в дадена група по IPSS. Установихме, че между отделните скорове по MDS-CI преживяемостта се различава (MDS-CI = 0 достига 44 мес., MDS-CI = 1 е 24 мес. и при MDS-CI > 2 едва 10 месеца при нисък IPSS риск) (фиг. 24). Подобни са резултатите и при останалите IPSS рискови групи.

При анализа на ACE-27 и IPSS се установи, че степента на коморбидитетите оказва влияние на преживяемостта. С появата и задълбочаването на тежестта на коморбидитетата преживяемостта се редуцира, като най-показателни са данните от групата с висок риск ( $8.3 \pm 8.9$

мес. при ACE-27 = 0 спрямо 1.0 мес. при ACE-27 = 3) (табл.10).

**Таблица 10.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите според ACE-27 и IPSS (p < 0.001)

Скали за коморбидност и уязвимост	Преживяемост (mean ± SD)				
	Нисък риск	Интермедиерен 1 риск	Интермедиерен 2 риск	Висок риск	
ACE-27	0	41.5 ± 36.5	30.7 ± 28.8	7.7 ± 8.4	8.3 ± 8.9
	1	26.6 ± 19.0	23.7 ± 23.0	9.3 ± 9.3	13.3 ± 5.3
	2	24.4 ± 24.2	12.5 ± 11.7	6.8 ± 8.5	-
	3	26.7 ± 28.1	20.0 ± 20.2	14.8 ± 16.5	1.0

### 3.7. Да се анализира и оцени преживяемостта на пациентите според ECOG, скалите за коморбидност и „уязвимост“ и IPSS-R рисковите групи

Статистически значима разлика в общата преживяемост се установява и при анализ на IPSS-R и ECOG (p < 0.001), CFS (p < 0.001), CCI (p < 0.001), HCT-Cl (p < 0.001), MDS-Cl (p < 0.001) и ACE-27 (p < 0.001).

В групата на много нисък IPSS-R риск са 6 пациенти с крива на преживяемост, която все още не е достигната.

При анализа според ECOG и IPSS-R установихме, че с нарастване на ECOG преживяемостта се намалява в групите с нисък, интермедиерен и много висок риск. Пациентите с ECOG = 1 и нисък IPSS-R риск са с преживяемост (56.1 ± 24.9 мес.) за разлика от болните с ECOG = 1 и много висок IPSS-R риск (7.6 ± 12.3 мес.). Средната преживяемост на пациентите с нисък IPSS-R риск и ECOG = 3 (10.5 ± 13.4 мес.) е съпоставима с тази на пациентите с много висок IPSS-R риск и ECOG = 0 (9.4 ± 7.8 мес.).

При анализ на преживяемостта според CFS и IPSS-R се доказва, че при много „уязвимите“ (CFS = 8) пациенти с нисък риск (21.7 ± 7.7 мес.) средната преживяемост може да сравним с тази на „неуязвимите“ (CFS = 2) болни с висок риск (20.0 ± 4.1 мес.) (табл. 11). Тенденцията се запазва и при сравняване на преживяемостта спрямо CCI, HCT-Cl, MDS – Cl и IPSS-R. (фиг. 25).

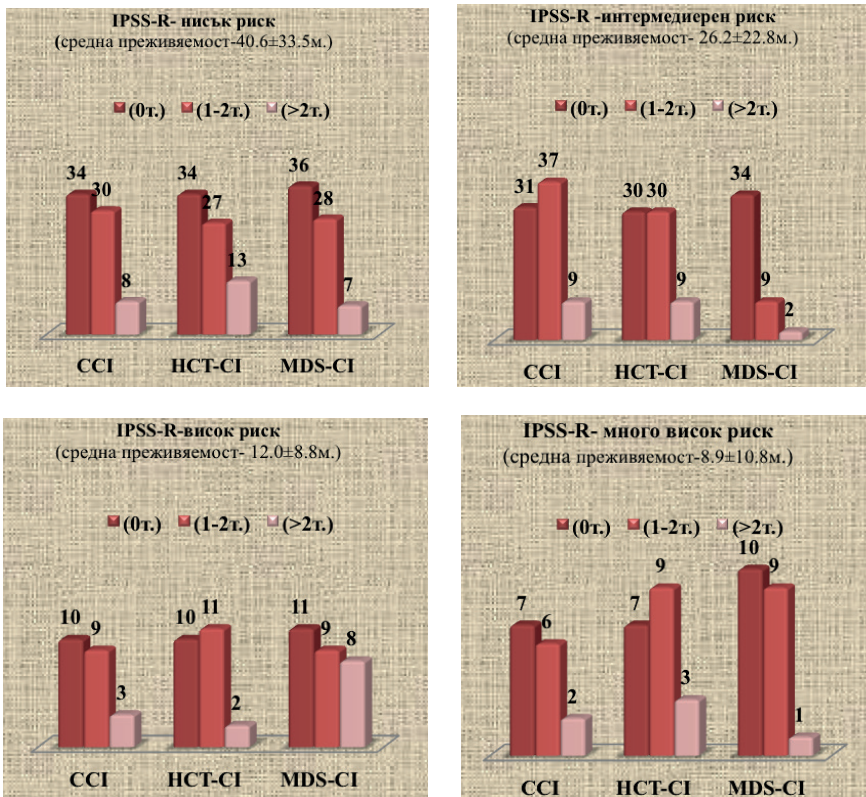
**Таблица 11.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите според ECOG, CFS и IPSS-R ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)			
		Нисък риск	Интермедиерен риск	Висок риск	Много висок риск
ECOG	0	31.9 $\pm$ 34.6	27.4 $\pm$ 23.3	14.2 $\pm$ 9.3	9.4 $\pm$ 7.8
	1	56.1 $\pm$ 24.9	16.9 $\pm$ 15.4	10.8 $\pm$ 7.3	7.6 $\pm$ 12.3
	2	16.4 $\pm$ 12.7	43.0 $\pm$ 34.7	2.8 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 9.5
	3	10.5 $\pm$ 13.4	22.0 $\pm$ 21.2	22.0 $\pm$ 21.2	-
CFS	1	7.5 $\pm$ 5.4	52.5 $\pm$ 39.2	4.5 $\pm$ 4.9	2.0 $\pm$ 1.07
	2	52.7 $\pm$ 39.8	26.8 $\pm$ 22.9	20.0 $\pm$ 4.1	11.8 $\pm$ 8.7
	3	25.6 $\pm$ 26.7	16.7 $\pm$ 13.4	14.0 $\pm$ 10.8	7.3 $\pm$ 7.1
	4	39.0 $\pm$ 52.3	16.9 $\pm$ 12.5	14.8 $\pm$ 3.8	3.5 $\pm$ 2.3
	5	60.3 $\pm$ 24.0	26.3 $\pm$ 27.4	9.2 $\pm$ 7.7	11.1 $\pm$ 15.6
	6	22.0	16.8 $\pm$ 13.6	2.8 $\pm$ 0.9	2.0
	7	16.8 $\pm$ 13.7	32.7 $\pm$ 19.8	12.3 $\pm$ 12.3	12.7 $\pm$ 16.8
	8	21.7 $\pm$ 7.7	29.0 $\pm$ 31.1	-	10.3 $\pm$ 3.1

При анализ на преживяемостта според MDS-CI и IPSS-R се установява по-кратка преживяемост при високорисковата MDS-CI група спрямо пациентите с нисък риск. Установихме, че средната преживяемост в групата с нисък IPSS-R риск достига *40 месеца*. При сравнение на преживяемостта на пациентите от тази група, различаващи се по MDS-CI риска, установихме разлики в преживяемостта според MDS-CI сора – MDS-CI = 0 (*36 мес.*), MDS-CI = 1–2 (*28 мес.*) и MDS-CI > 2 (*7 мес.*). С повишаване на MDS-CI сора се редуцира преживяемостта във всички рискови групи на IPSS-R. Средната преживяемост при пациенти с нисък IPSS-R риск и MDS-CI = 3 е *7.0  $\pm$  5.6 месеца* и е съпоставима с тази на болните с много висок IPSS-R риск и MDS-CI = 1–2 – *7.3  $\pm$  5.2 месеца* (фиг. 25).

При анализ на преживяемостта според HCT-CI и IPSS-R установихме, че преживяемостта на пациентите се различава по HCT-CI сора. Установихме съществени разлики в преживяемостта според сора –

НСТ-СІ = 0 (34 мес.), НСТ-СІ = 1–2 (27 мес.) и НСТ-СІ > 2 (13 мес.) при нисък IPSS-R риск. Тенденцията се запазва и в останалите IPSS-R рискови групи (фиг. 25).



**Фигура 25.** Сравнителен анализ на средната преживяемост според сора от скалите за коморбидитег и IPSS-R рисковите групи ( $p < 0.001$ )

Спрямо анализа на ACE-27 и IPSS-R се установи, че с повишаване на рисковата група се редуира преживяемостта при всички степени на ACE-27. При ACE-27 = 0 при нисък риск тя е  $37.1 \pm 35.9$  мес. спрямо ACE-27 = 0 при много висок риск е само  $7.2 \pm 8.4$  месеца (табл.12).

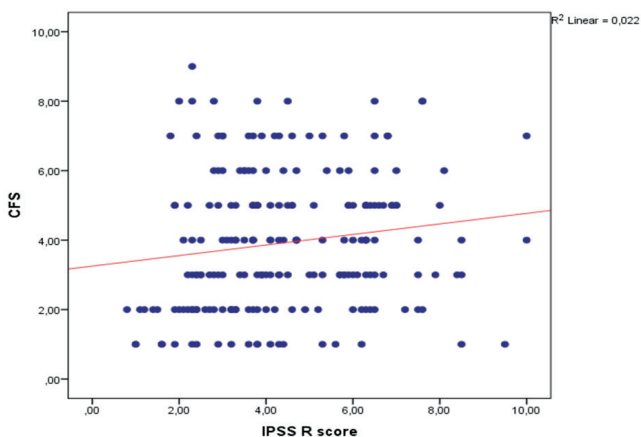
**Таблица 12.** Сравнителен анализ на разпределението на преживяемостта на пациентите според ACE-27 и IPSS-R рисковите групи ( $p < 0.001$ )

Скали за коморбидност и уязвимост		Преживяемост (mean $\pm$ SD)			
		Нисък риск	Интермедиерен риск	Висок риск	Много висок риск
ACE-27	0	37.1 $\pm$ 35.9	35.8 $\pm$ 30.5	11.7 $\pm$ 8.2	7.2 $\pm$ 8.4
	1	32.1 $\pm$ 27.2	23.7 $\pm$ 22.2	13.4 $\pm$ 8.8	10.0 $\pm$ 8.3
	2	21.8 $\pm$ 22.4	14.6 $\pm$ 11.1	10.1 $\pm$ 10.8	3.9 $\pm$ 2.7
	3	32.4 $\pm$ 34.7	21.4 $\pm$ 19.8	11.7 $\pm$ 9.3	12.0 $\pm$ 18.4

**Задача 4.** Да се оцени връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС

При оценка на връзката между IPSS и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС не се установи зависимост и разлика в степента на риска според коморбидността.

Положителна слаба корелационна зависимост се установи между IPSS-R и CFS, която показва, че с увеличаване на степента по CFS се увеличава и рискът според IPSS-R ( $r = 0.148$ ;  $p = 0.033$ ) (фиг. 26).



**Фигура 26.** Корелационен анализ между IPSS-R и CFS ( $r = 0.148$ ;  $p = 0.033$ )

Разлика се установи и при анализа на риска според WPSS и MDS-CI ( $p = 0.05$ ) (табл.13). Всички пациенти с много нисък риск попадат в групата на MDS-CI = 0, като се наблюдава увеличаване на броя на пациентите в групите от 1 до 3 по MDS-CI с увеличаване на риска според WPSS.

**Таблица 13.** Разпределение на пациентите според WPSS и MDS CI ( $p = 0.05$ )

WPSS	MDS CI			
	0	1	2	3
Много нисък риск	5	-	-	-
Нисък риск	12	5	17	5
Интермедиерен риск	24	2	26	7
Висок риск	36	10	21	12
Много висок риск	13	-	11	1

**Задача 5. Да се изследва и анализира трансформацията на МДС в ОМЛ и да се оцени преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията**

От проведеня анализ установихме, че в ОМЛ са трансформирали 22.4% ( $n = 49$ ) от пациентите. Времето от поставянето на диагнозата до трансформацията е средно  $16.3 \pm 19.8$  мес. (1–100 мес).

След трансформация в ОМЛ пациентите с МДС преживяват значително по-малко  $3.1 \pm 5.1$  мес. (0–34 мес.), което е с 6 пъти по-малко в сравнение с преживяемостта им преди трансформацията ( $18.0 \pm 20.1$  мес.) ( $p < 0.001$ ).

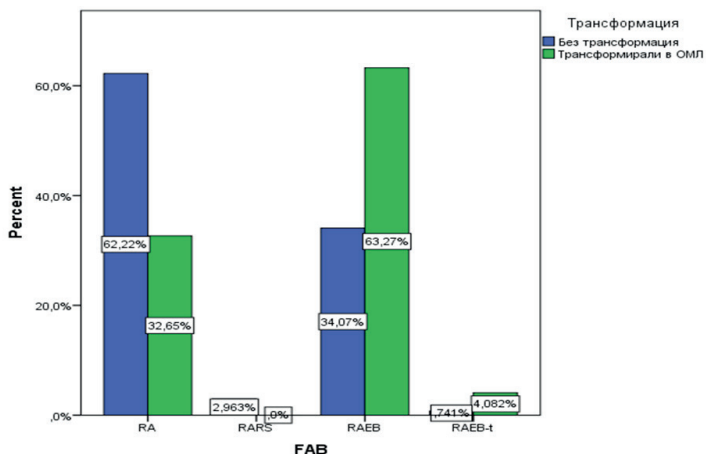
При анализа на трансформиралите в ОМЛ пациенти се установи, че те са по-млади в сравнение с тези, при които не е настъпила трансформация (съответно 64.7 години към 72.8 години;  $p < 0.001$ ). От гледна точка на пола може да се каже, че преобладават мъжете (63.3%), каквато е общата тенденция в изследваната група пациенти с МДС.

При анализа на пациентите според класификациите се установи



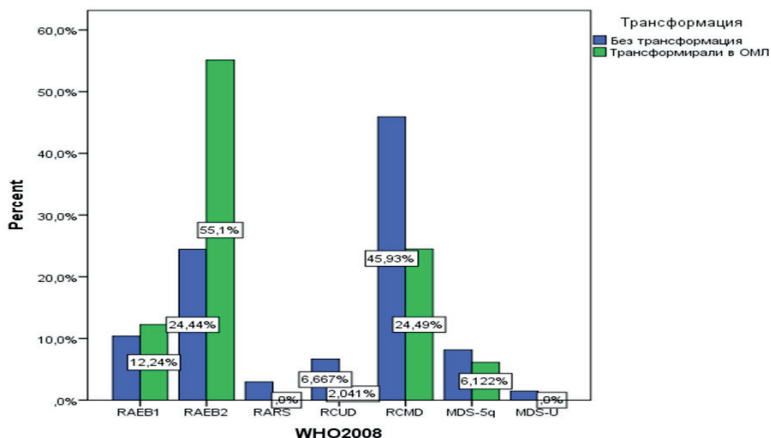
статистическа разлика между пациентите, които са трансформирали в ОМЛ, и тези, при които не е настъпила трансформация.

Според FAB класификацията основната част от пациентите, които са трансформирали в ОМЛ, са с RAEB (63.3%), докато основната част от пациентите с МДС, които не са трансформирали, са от групата на RA (62.2%) ( $p = 0.001$ ) (фиг. 27).



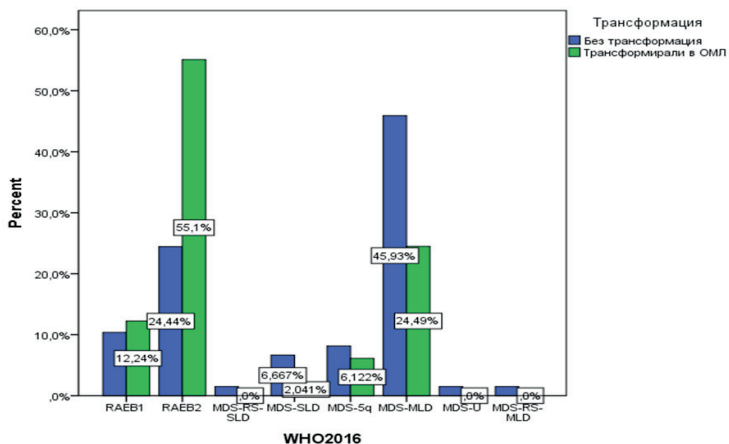
**Фигура 27.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според FAB класификацията ( $p = 0.001$ )

Статистически значима разлика се наблюдава според WHO2008 класификацията, където 55.1% от трансформиралите в ОМЛ пациенти са отново от групата на RAEB-2, докато 45.9% от пациентите, които не са трансформирали, са в група RCMD ( $p = 0.005$ ) (фиг. 28).



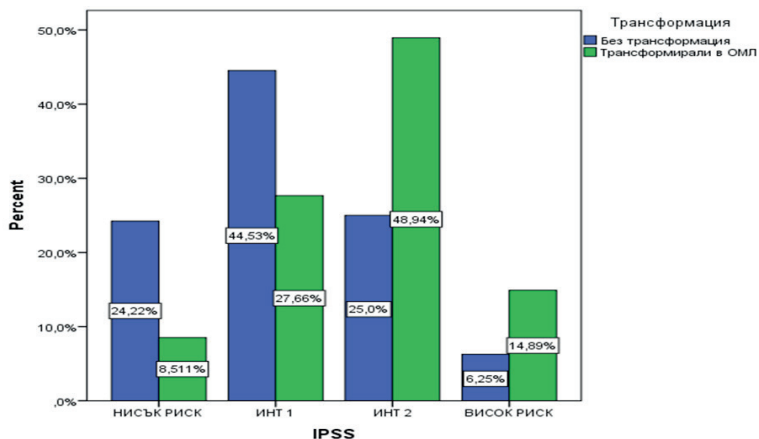
**Фигура 28.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според WHO2008 класификацията ( $p = 0.005$ )

При анализа на трансформиралите пациенти според WHO2016 класификацията също се установи съществена разлика, като 55.1% от трансформиралите в ОМЛ пациенти отново са в група RAEB-2 и 45.9% от пациентите с МДС, които не са трансформирали, са в група MDS-MLD ( $p = 0.01$ ) (фиг. 29).

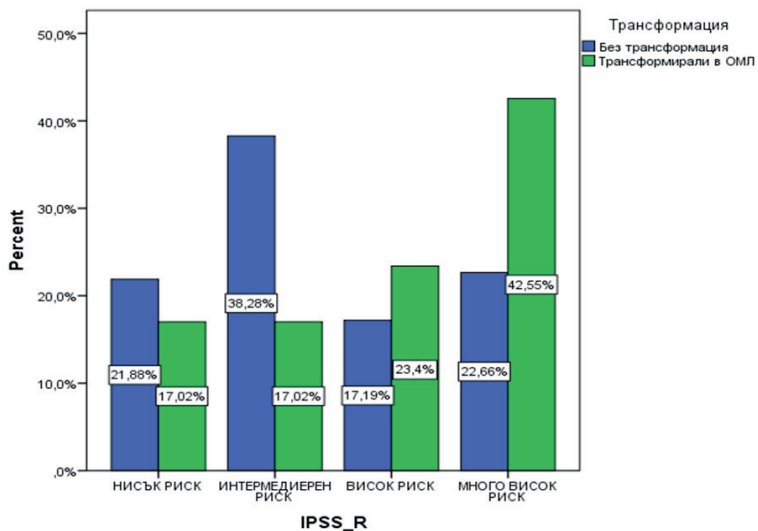


**Фигура 29.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според WHO2016 класификацията ( $p = 0.01$ )

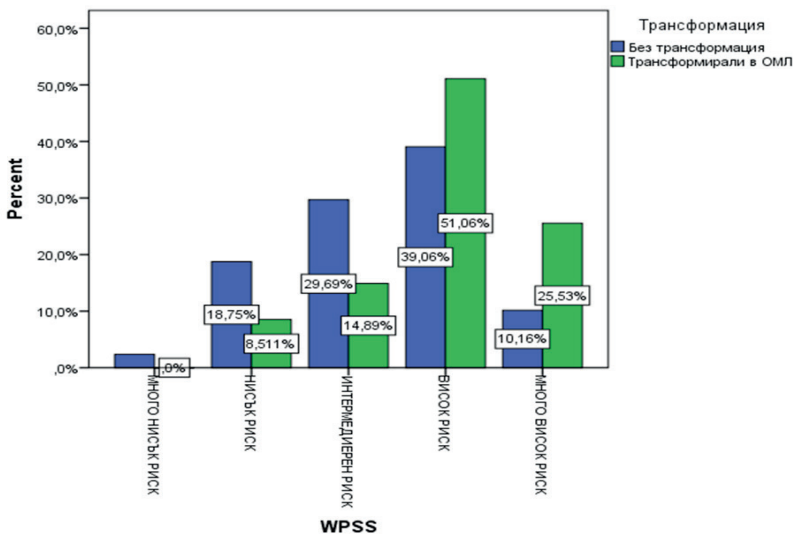
Според скалите за оценка на риска може да се каже, че 51.1% от пациентите, които са трансформирали в ОМЛ според WPSS, са с висок риск ( $p = 0.011$ ), според IPSS 48.9% са с интермедиерен-2 риск ( $p = 0.001$ ) и според IPSS-R – 42.6% са с много висок риск ( $p = 0.013$ ) (фиг. 30, фиг. 31 и фиг. 32).



**Фигура 30.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според IPSS ( $p = 0.001$ )



**Фигура 31.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според IPSS-R ( $p = 0.013$ )



**Фигура 32.** Сравнителен анализ на разпределението на пациентите със/без трансформация според WPSS ( $p = 0.011$ )

При оценката на пациентите, които са трансформирали в ОМЛ, не се установи съществена разлика между тях и тези, които не са трансформирали според скалите за коморбидитет и „уязвимост“.

При анализа на лабораторните показатели съществена разлика се установи по отношение на нивото на левкоцитите, което е по-ниско при трансформиралите пациенти (съответно 3.4 към 4.8;  $p = 0.025$ ), както и по отношение на ANC, където отново стойностите са по-ниски при трансформиралите пациенти (съответно 1.2 към 1.9;  $p = 0.011$ ).

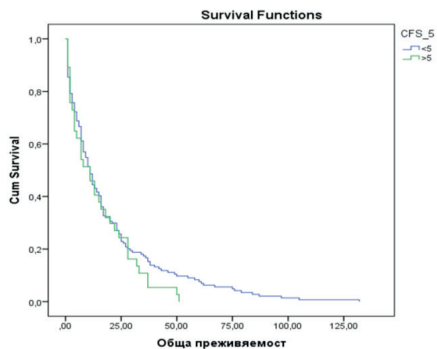
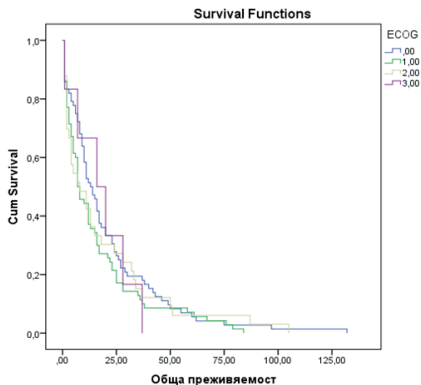
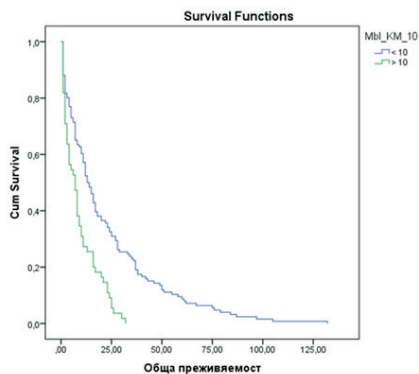
Пациентите, които са трансформирали в ОМЛ, са със значително по-нисък процент сегментоядрени неутрофили (42.6 към 51.7;  $p = 0.004$ ), по-висок процент на лимфоцити (43.3 към 35.9;  $p = 0.014$ ), по-нисък креатинин (80.6 към 97.5;  $p = 0.006$ ), по-ниска стойност на бета2 микроглобулин (2.9 към 3.9;  $p = 0.007$ ).

## Задача 6. Да се изведат прогностичните фактори за преживяемост при пациентите с МДС

След анализа на резултатите от проведените изследвания могат да се изведат следните основни профили на пациентите с МДС (табл. 14).

**Таблица 14.** Прогностични показатели за преживяемост при пациенти с МДС

Фактори с неблагоприятна прогноза	Фактори с благоприятна прогноза
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Млада възраст (31–40 г.) и над 80 г.</li> <li>• Мъжки пол</li> <li>• Вторичен МДС</li> <li>• Хемоглобин &lt; 80g/l</li> <li>• Лейкоцити &lt; 4 x 10<sup>9</sup>/l и &gt; 10 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• ЛДХ &gt; 380IU</li> <li>• Албумин &lt; 35g/l</li> <li>• Брой дисплазии – 3</li> <li>• Миелобласти в КМ &gt; 10%</li> <li>• Хемотрансфузии &gt; 4Е</li> <li>• IPSS – висок риск</li> <li>• IPSS-R – висок и много висок риск</li> <li>• WPSS – много висок риск</li> <li>• FAB – RAEB</li> <li>• WHO2008, WHO2016 – RAEB1, RAEB2</li> <li>• del(20q), нарушения в 7 и комплексен кариотип</li> <li>• високорискови цитогенетични отклонения</li> <li>• трансформация до 8 мес.</li> <li>• ECOG – 3</li> <li>• CFS &gt; 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Възраст 51–60 г.</li> <li>• Женски пол</li> <li>• Хемоглобин &gt; 100g/l</li> <li>• Брой дисплазии – 1</li> <li>• IPSS – нисък риск</li> <li>• IPSS-R – много нисък и нисък риск</li> <li>• WPSS – нисък риск</li> <li>• WHO2008, WHO2016 – MDS-5q</li> <li>• Нормален кариотип или del(5q)</li> <li>• Нискорискови цитогенетични отклонения</li> <li>• ECOG – 0–1</li> <li>• ACE 27 score – 0–1</li> </ul>



Фигура 33. Обща преживяемост според някои рискови фактори (миелобласти в КМ; ECOG; CFS)

## V. ДИСКУСИЯ

МДС е хетерогенна група от клонални заболявания на плурипотентната хемопоетична стволова клетка със значителна заболяемост при възрастните пациенти и висока степен на смъртност. Разнородният ход на протичане на заболяването може да се обясни чрез изследване и анализиране на потенциалните рискови и прогностични фактори, свързани с пациента и с болестта.

Възрастта е един от основните рискови фактори за развитието му. През 2007 година Xiaomei Ma и колеги установяват, че около 86% от пациентите са на възраст над 60 години при поставяне на диагноза-та. Докладват за средната възраст на пациентите 71 години (*Ma X et al, 2007*). Нашият анализ установи, че средната възраст на пациентите към диагностициране на заболяването е  $70.7 \pm 10.2$  години (35 г.–93 г.), като преобладават пациентите над 60 години (84,9%). Нашите резултати са съпоставими с данните от проучването на Sekeres и сътрудници, които докладват за средна възраст на болните 71 години с преобладаване на мъжкия пол (*Sekeres MA et al, 2008*). Сходни данни са докладвани и в проучването на Alicia Marsà и съавтори, които анализират внушителен брой от 33 091 пациенти с МДС за периода 2008–2015 г., като установяват средна възраст на заболяемост от 81 години (*Alicia Marsà et al, 2020*). Резултатите от друго проучване на Xiaomei Ma, проведено през 2012 год., доказват рязко нарастване на честотата на заболяемост след шестото десетилетие от живота, както и превалиране отново на мъжете спрямо жените (*Ma X. 2012*). И в нашия анализ установихме преобладаване на мъжкия пол. Изследователският колектив на Lee и колеги провежда ретроспективен анализ при 227 пациенти с МДС с цел определяне на прогностични фактори за преживяемост и риск от трансформация в ОМЛ. Докладват за превалиране на мъжете (63%) спрямо жените (37%). За разлика от нашите данни, в това проучване на Lee и колеги се доказва, че средната възраст на пациентите от корейската група е 57 години. Открива се съществена разлика във възрастта при сравнение с пациентите от западните страни (*Lee J H et al, 2003*). Друго ретроспективно проучване на Müller-Berndorff и колеги анализира 89 пациенти с първичен МДС



също с цел да се идентифицират прогностичните фактори, определящи общата преживяемост. Доказват средна възраст на пациентите 63 години (26–85 г.) (*Müller-Berndorff H et al, 2006*). На базата на голям брой проучвания се доказва, че възрастта е един от основните рискови и прогностични фактори при МДС.

В нашия анализ установихме, че основната част от пациентите са с *de novo* (93.6%) и само 6.4% с вторичен МДС. Aul и колеги анализират 584 пациенти с МДС и установяват, че само 5,3% от болните са с вторичен МДС и с анамнестични данни за предходна терапия с цитотоксична химиотерапия и/или лъчетерапия (*Aul C et al, 1992*). Нашият анализ доказа, че при 78.5% (n = 11) от пациентите с вторичен МДС (n = 14) е налична анамнеза за предхождаща химио-/лъчетерапия. Въздействието на токсични агенти се явява рисков фактор за развитие на вторичен МДС.

Хетерогенният ход на протичане на заболяването води до необходимостта от групиране на пациентите по утвърдени системи за класификация с цел определяне на прогнозата и риска. При анализ спрямо FAB класификацията установихме преобладаване на болните с RA, последвани от RAEB. Подобни резултати са представени през 1997 година от Elizabeth Souto и колектив, които провеждат проучване при 59 болни с МДС с цел установяване на показатели с прогностична стойност. При определяне на типа на МДС според FAB класификацията изследователите установяват, че с RA са 33.9%, RARS – 20.3%, RAEB-27.1%, RAEB-t – 3.4%, CMML – 8.5% и 6.8% са с неопределен подтип. Откриват съществени разлики в продължителността на живот между отделните подтипове. Докладват за средна преживяемост от 88.7 месеца при RA, RARS – 57.4 месеца, RAEB – 24.2 месеца, RAEB-t – 3.4 месеца и при CMML – 31.1 месеца. В проучването на Elizabeth Souto и колектив преобладават болните с RA, последвани от RAEB. При сравнение на преживяемостта установяват, че тя е най-продължителна при RA (*Elizabeth Xisto Souto et al, 1997*). За разлика от тях нашите резултати доказаха най-продължителна преживяемост при RARS ( $32.0 \pm 39.0$  мес.), но се запазва тенденцията за най-кратка преживяемост при RAEB-t ( $10.3 \pm 4.9$  мес.). Сходни са резултатите от проучване от 2012 година на Irina Triantafyllidis и колеги, които анализират 119 пациенти с МДС. Изследователите докладват за

разпределение във FAB подгрупите по следния начин: RA (42%), RARS (17.6%), RAEB (17.6%), RAEB-t (16.8%) и CMML (5.9%). В анализиранията от тях група отново преобладават случаите с RA (*Triantafyllidis I et al, 2012*). За разлика от нашите резултати и тези на Elizabeth Souto и Irina Triantafyllidis и колектив, друго ретроспективно проучване на Lee и съавтори установява, че спрямо FAB класификацията превалят болните с RAEB, последвани от тези с RA. При анализа си установяват, че 36% от пациентите са с RA, RARS – 8% , RAEB – 40%, RAEB-t – 12% и CMML – 4%.

При анализ спрямо WHO2008 класификацията изследователите установяват преобладаване на болните с RCMD, последвани от RAEB1 и RAEB2 (*Lee J H et al, 2003*). В нашия анализ спрямо WHO установихме преваляване на болните с RCMD, последвани от RAEB2.

Ретроспективното проучване на Müller-Berndorff и сътрудници установява, че преживяемостта и прогнозата при пациентите с мултилинearна дисплазия със/без ринг сидеробласти се различава съществено от тази при унилинearната дисплазия със/без сидеробласти (*Müller-Berndorff H et al, 2006*). В нашия анализ също се доказва разлика в преживяемостта между групите на MDS-SLD (39 мес.) и MDS-MLD (28 мес.). Установихме най-продължителна преживяемост при пациентите с MDS-5q синдром (44.8 мес.).

Освен системите за класификация през годините са разработени и верифицирани прогностични скоринг системи за стратификация на риска при пациентите с МДС. Bektaş и колектив провеждат анализ при 101 пациенти с МДС за периода 2003–2011 година с цел да се сравнят прогностичните скоринг системи. Резултатите от проучването им установяват, че според IPSS пациентите с нисък риск са 30.7%, интермедиерен-1 риск – 40.6%, интермедиерен-2 риск – 19.8%, и с висок риск са 8.9%. Доказват преобладаване на пациентите с интермедиерен риск. В нашия анализ също установихме преобладаване на пациентите с интермедиерен риск според IPSS.

В проучването на Bektaş спрямо IPSS-R пациентите са разпределени в 5 групи: много нисък риск – 17.8%, нисък риск – 22.8%, интермедиерен риск – 24.8%, висок риск – 17.8%, и много висок риск са 16.8% от анализиранияте болни. В анализиранията от тях група превалят болните с интермедиерен риск. Подобни са данните и от нашия

анализ. Установихме преобладаване на пациентите с интермедиерен риск според IPSS-R.

При стратификацията на риска според WPSS Bektaş и сътрудници докладват, че в групата на много нисък риск са 7.9%, нисък риск – 30.7%, интермедиерен риск – 24.8%, висок риск – 25.7%, и много висок риск – 10.9% от пациентите. Установяват нарастване на процента болни в групата с висок риск при сравнение на WPSS спрямо IPSS-R. Доказват значението на WPSS ( $p < 0,001$ ) и IPSS-R ( $p = 0,037$ ) при определяне на общата преживяемост (*Bektaş Ö et al, 2016*). Резултатите от нашия анализ също установиха преобладаване на пациентите с висок риск според WPSS. Открихме най-кратка преживяемост при болните с висок риск (*9.3 мес.*) според IPSS ( $p < 0.001$ ), докато според IPSS-R и WPSS при много висок риск (*8.9 мес. и 9.4 мес.*) ( $p < 0.001$ ).

Включването на възрастта и пола като прогностични фактори и съответните им взаимодействия допринасят за подобряване и индивидуализиране на прогнозата. Ретроспективно многоцентрово проучване на Nösslinger и автори изследва и анализира 897 пациенти с първичен МДС с цел да се определи прогностичното въздействие на възрастта и пола върху преживяемостта и да се изследва тяхното модулиращо влияние на резултатите от IPSS. Установяват, че в групата с нисък риск преобладават болните от мъжки пол и те са с по-кратка преживяемост спрямо жените. Анализът им доказва, че в групата с висок риск преобладават по-млади ( $\leq 66$  години) пациенти, предимно от женски пол (*Nösslinger T et al, 2010*). За разлика от техните резултати ние установихме, че според IPSS в групата с нисък риск е по-висок (35.0 %) относителният дял на жените, докато при мъжете преобладават тези с интермедиерен-1 риск (42.1%).

Освен системите за класификация и рисковата стратификация е установено, че някои клинично-биологични показатели предоставят лесен и бърз прогностичен скор за определяне на риска и преживяемостта при диагностицирането на болните (*Bowles KM et al., 2006*).

Голям брой проучвания доказват, че анемичният синдром е прогностичен фактор с негативно влияние. Malcovati и сътрудници анализират данните на 1344 пациенти с МДС и доказват значително скъсяване на общата преживяемост при нива на хемоглобин  $< 90\text{g/l}$  при мъже и  $< 80\text{g/l}$  при жени. При тези стойности на хемоглобина

се повишава риска от заболяемост и смъртност, главно поради повишен рискът от сърдечни усложнения. (*Malcovati L et al, 2011*). В проучването на Elizabeth Souto и колеги стойностите на хемоглобина са анализирани по същия начин, както в работата на Sanz и колектив (*Sanz G F et al, 1989*), като се сравняват кривите на преживяемост на три групи пациенти с хемоглобин  $< 80$  g/l,  $80-100$  g/l и  $> 100$  g/l. При тези групи пациенти не е доказана статистическа значимост на анемичния синдром (*Elizabeth Xisto Souto et al, 1997*). В нашия анализ не установихме зависимост между нивата на хемоглобина и преживяемостта, но можем да кажем, че пациентите с хемоглобин  $< 80$  g/l са с значително по-кратка преживяемост в сравнение с останалите (съответно *16.3 мес. и 20.7 мес.*) ( $p < 0.05$ ). В други проучвания при разпределението на пациентите в две групи с Hb  $< 60$  g/l и с Hb  $> 60$  g/l, мултивариационният анализ показва статистически значима разлика в средната преживяемост (*24.4 мес. спрямо 49.6 мес.*). Тези резултати потвърждават, че нивото на хемоглобина е важен прогностичен показател (*Coiffier B et al, 1987; Mufti G J et al, 1985; Kerkhofs H et al, 1987; Sanz G F et al, 1989; Riccardi A et al, 1988; Goasguen J E et al, 1990; Tricot G et al, 1986; Van Der Weide M et al, 1988*).

Резултатите от нашия анализ установиха разлика в нивата на хемоглобина според IPSS-R ( $p < 0.001$ ) и WPSS ( $p = 0.003$ ). Най-изявен е анемичният синдром в групата с интермедиерен риск. За разлика от нашите резултати проучването на Jelena Kao и сътрудници установява, че нивото на хемоглобин е статистически значим предиктор за обща преживяемост в подгрупите на интермедиерен-1 и интермедиерен-2 риск на IPSS ( $p < 0,0001$ ) (*Kao J M et al, 2008*). За разлика от тях ние не установихме разлика в нивата на хемоглобина според IPSS. Въз основа на сравнително малко доказателства от проучванията се установява, че има силна клинично значима връзка между степента на анемичния синдром и сърдечносъдова заболяемост и смъртност при МДС.

Проучване от 2020 година на Shi и колеги изследва прогностичната значимост на MCV при пациенти с МДС. Провеждат анализ при 321 новодиагностицирани болни с първичен МДС за периода 2009–2017 година, които не са хемотрансфузирани. Установяват, че средната обща преживяемост на пациентите с  $MCV \leq 100$  fl е по-кратка (27

мес. спрямо 72 мес.,  $p < 0,001$ ). Доказват, че  $MCV \leq 100$  fl е независима неблагоприятна променлива (Shi Z X et al, 2020). В нашия анализ не се потвърди зависимост между преживяемостта и MCV. Можем да кажем, че при пациентите с  $MCV < 100$  fl се установява по-кратка преживяемост в сравнение с останалите (съответно 16.4 мес.  $\pm$  17.6 мес. и 20.4 мес.  $\pm$  25.5 мес.). Сходни резултати са представени в литературата, където в проучване на Hong Wang и колеги се изследва значението на показателя MCV при пациенти с МДС с абнормен кариотип. Потвърждават, че  $MCV < 100$  fl ( $p = 0,026$ ) е независим рисков фактор, който влияе на преживяемостта на пациентите (Wang H et al, 2010).

При анализа на показателите от ППК установихме преобладаване на пациентите с левкопения. Доказахме, че има съществена разлика между групите ( $p = 0.05$ ) по отношение на общата преживяемост и левкоцитния брой. Най-кратка е преживяемостта при пациентите с левкоцити  $< 4 \times 10^9/l$  и  $> 10 \times 10^9/l$  (15.7 мес.) за разлика от групата с референтен левкоцитен брой (24.3 мес.). Резултатите от анализите на Elizabeth Souto и сътрудници доказват, че левкоцитният брой може да се разгледа като значим прогностичен маркер за преживяемост ( $p = 0,0214$ ) (Elizabeth Xisto Souto et al, 1997). Установява се, че не само левкоцитният брой има отношение към преживяемостта. Jacobs и сътрудници анализират 503 пациенти с МДС (без del (5q), за да определят прогностичното значение на ALC. Доказват, че пациенти с  $ALC \geq 1,2 \times 10^9/l$  са с по-добра обща преживяемост в сравнение с пациенти с  $ALC < 1,2 \times 10^9/l$ . Медианата на общата преживяемост варира от 26.6 до 18.5 месеца. Следователно ALC при диагностицирането е независим предиктор за общата преживяемост (Jacobs N L et al, 2010). В нашия анализ не се установи съществена разлика в стойностите на ALC, както и отношение към преживяемостта. Ролята на ANC като прогностичен маркер е утвърдена с включването ѝ в IPSS-R. Резултатите от нашето проучване установиха слаба положителна връзка между ANC и общата преживяемост ( $r = 0.167$ ;  $p = 0.024$ ). Преживяемостта се удължава с повишаване на стойността им.

При задълбочаването на анализите по отношение на промените в ППК установихме съществени различия и в тромбоцитния брой. В проучването на Sanz и сътрудници се наблюдава значителна разлика в преживяемостта според тромбоцитния брой –  $50 \times 10^9/l$ ,  $50$ – $100 \times$

$10^9/l$  и  $100 \times 10^9/l$  (Sanz G F et al, 1989). След като разделихме болните в три групи, следвайки примера на Sanz и колеги, в нашето проучване установихме, че пациенти с нива на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$  са с най-кратка преживяемост (12.7 мес.  $\pm$  19.8 мес.), следвани от пациентите с тромбоцитите –  $50-100 \times 10^9/l$  (14.9 мес.  $\pm$  19.1 мес.). Най-продължителна е преживяемостта при пациентите с тромбоцитен брой  $> 100 \times 10^9/l$  (22.8 мес.  $\pm$  23.5 мес.) ( $p = 0.019$ ). Данните са съпоставими с резултатите от проучванията на Sanz и Varela. Varela и колеги установяват, че пациентите с тромбоцити  $< 20 \times 10^9/l$  имат лоша прогноза (Varela B L et al, 1985). През 2011 година Ali Al Ameri и колеги провеждат изследване за прогностичната значимост на тромбоцитите при 2517 пациенти с МДС и доказват значимостта на биомаркера за преживяемостта (Al Ameri A et al, 2011). За разлика от нашите резултати и тези в литературата, в проучването на Elizabeth Souto и сътрудници броят на тромбоцитите не се доказва като важен прогностичен фактор (Elizabeth Xisto Souto et al, 1997). Според Kristian Bowles и колеги броят на тромбоцитите и MPV са два показателя от кръвната картина, които имат независима прогностична стойност (Bowles KM et al., 2006).

Ранното разпознаване на прогресията при нискорисковите пациенти е важен момент за вземане на решение по отношение на интензивните терапии. Проучване на Wimazal и колектив, проведено при 221 болни с първичен МДС, идентифицира ЛДХ като най-подходящ и достъпен проследяващ показател. Установяват, че повишеното ниво на ЛДХ при диагностицирането е свързано с повишена вероятност за развитие на ОМЛ и намалена преживяемост ( $p < 0,05$ ). Освен това завишаването на ЛДХ е придружено или последвано от други признаци на прогресия на заболяването, като поява на тромбоцитопения или поява на миелобласти в ПК. Мултивариационният анализ установява, че високото ниво на ЛДХ е независим прогностичен показател (Wimazal F et al, 2008). В друго проучване Zhang и сътрудници анализират нивото на ЛДХ при 163 пациенти за период от 2001 до 2009 година с цел да се определи прогностично му значение. Ретроспективно изследват връзката на промените в нивата на ЛДХ с прогнозата, преживяемостта и прогресията, както и с показателите на ПКК, броя на миелобластите в КМ и кариотипа. Доказват, че средното време на преживяемост

на пациенти с повишени нива на ЛДХ ( $> 240$  U/L) е 25.6 месеца, което е значително по-кратко от пациентите с нормално ниво на ЛДХ (56.8 месеца) ( $p < 0,05$ ) (*Zhang Y Q, et al, 2011*). Резултатите от нашия анализ установяват слаба негативна зависимост, която показва, че с повишаване на нивата на ЛДХ се намалява общата преживяемост.

При проведен анализ по отношение на броя на дисплазии в КМ установихме слабо негативна корелация с общата преживяемост. Доказахме намаляване на преживяемостта с увеличаване на броя на дисплазиите в КМ. Подобни резултати са докладвани и в проучването на Irina Triantafyllidis, където броят на дисплазиите показва пряка връзка с броя на цитопениите и се асоциира с по-лоша прогноза и качество на живот. Уточняват, че при пациентите с унилинеарна цитопения или без цитопения общата преживяемост достига до 36 месеца. Пациентите с би- или панцитопения имат обща преживяемост съответно 32 и 26 месеца (*Triantafyllidis I et al, 2012*). Резултатите от нашия анализ установяват, че при унилинеарна дисплазия преживяемостта достига до 33.3 месеца, при билинеарна дисплазия до 12.0 месеца и при мултилинеарна дисплазия до 17 месеца.

При анализа на връзката между процента на миелобластите в КМ и преживяемостта установихме умерена негативна зависимост. С нарастването на процента на миелобластите в КМ се намалява преживяемостта. Подобни са резултатите от проучването на Elizabeth Souto и сътрудници, при което се доказва, че процентът на миелобластите в КМ е най-значимият прогностичен фактор. Резултатите им доказват, че при  $< 5\%$  миелобласти в КМ средната преживяемост достига 84.7 месеца. При наличието на 5–10% бласти средната преживяемост се редуцира на 35.3 месеца, докато при  $> 10\%$  миелобласти е едва 7.2 месеца (*Souto E X et al, 1997*). Доказват, че процентът на миелобластите, съчетан с цитогенетичните нарушения, са най-важните прогностични фактори за определяне на преживяемостта при пациентите с МДС. Значението им като важен прогностичен маркер се потвърждава и от много други автори (*Coiffier B et al, 1987; Mufti G J et al, 1985; Tricot G et al, 1985; Kerkhofs H et al, 1987; Goasguen J E et al, 1990*).

КМ фиброза е открита в 12–50% от случаите и някои автори предполагат, че наличието ѝ може да има негативно влияние (*Lambertenghi-Deliliers G, 1991*). Нашият анализ показва, че КМ фиброза се открива



при 16.2% от болните. Не установихме разлика в преживяемостта според степента на фиброзата в КМ.

Честотата на цитогенетичните нарушения при първичен МДС достига до 50% (*Olney H J & Le Beau M M, 2001*). В нашия анализ установихме нормален кариотип (46, XX/XY) при 59% от пациентите, докато при 35% доказахме наличие на цитогенетични нарушения и при 6% липса на метафази за анализ. Доказа се статистическа разлика при анализа според цитогенетичните нарушения и преживяемостта ( $p = 0.008$ ). Установихме най-кратка преживяемост при пациентите с del (9q) (2 мес.) и най-продължителна при del (5q) (39.6 мес.). Проучване на Heim и сътрудници, проведено при 1100 de novo и 200 вторични случаи на МДС, докладва за най-чести аберации – del (5q) – 27%, тризомия 8 (+8) – 19%, монозомия 7 (-7) – 15%, докато при вторичен МДС за монозомия 7 (-7) – 41%, del (5q) – 28%, и монозомия 5 хромозома (-5) – 11% (*Heim S, 1992*). Друго голямо проучване е проведено от Schanz и колеги при 2109 пациенти. Установяват нормален кариотип при 55.1% от анализиранияте болни. Сред най-честите цитогенетични нарушения са комплексният кариотип – 7%, del (5q) – 6.5%, и тризомия 8 (+8) при 4.7% (*Schanz J et al, 2012*). Сходни резултати са получени и в нашия анализ – 59% от пациентите са с нормален кариотип, последвани от комплексния кариотип (11%), del (5q) – 7%, и тризомия 8 при 3% от анализиранияте пациенти.

Засега клиничното и прогностичното значение на JAK2<sup>V617F</sup> мутациите при МДС остава не напълно изяснено (*Ohyashiki K et al, 1991*). Мутации в JAK2 гена се срещат често при пациенти с хронични миелопролиферативни заболявания. JAK2<sup>V617F</sup> мутацията се открива по-рядко при пациенти с ОМЛ и МДС. Данните в литературата са доста разнородни. Според Ingram и колеги честотата на JAK2<sup>V617F</sup> мутациите достига до 6.7% при пациенти с МДС (*Ingram W et al, 2006*). Malcovati и съавтори докладват 40% честота в групата на МДС/МПЗ (*Malcovati L et al, 2009*), а според Lee и сътрудници тя се повишава до 53% при РАРС (*Lee J W et al, 2006*). В нашия анализ JAK2<sup>V617F</sup> мутация се доказва при 6% ( $n = 1$ ) от изследваните пациенти. По данни на Schmitt-Graeff и сътрудници, JAK2<sup>V617F</sup> мутацията при МДС корелира с нисък риск от прогресия в ОМЛ и удължена обща преживяемост (*Schmitt-Graeff A H et al, 2008*).



Първи през 1997 година Horiike и колеги докладват за наличие на FLT3-ITD мутация при 3% от изследваните пациенти с МДС (*Horiike S et al, 1997*). Подобни са данните и на Shih и сътрудници, които анализират 150 пациенти (РАЕВ-Т не са включени) и установяват наличието на FLT3-ITD мутация при 2.5% от изследваните (*Shih L Y et al, 2004*). През 2007 година Bacher и сътрудници изследват наличието и ролята на FLT3 мутация при МДС. И трите проучвания доказват, че FLT3 мутациите се срещат по-често сред случаите, прогресиращи до ОМЛ, и са асоциирани с по-лоша прогноза и намалена обща преживяемост. От нашия анализ се потвърди наличие на FLT3 мутация при 7% от пациентите, като прави впечатление, че това са случаи с РАЕВ, кратка преживяемост и бърза прогресия в ОМЛ.

За разлика от нашите резултати, Wimazal и колеги определят еозинофилния и базофилния брой като фактори за оптимизиране на прогнозата при МДС (*Wimazal F et al, 2010*). Ние не установихме разлика в преживяемостта според еозинофилите, базофилите, моноцитите и лимфоцитите.

Rami Komrokji и сътрудници анализират 767 болни с цел да се уточни ролята на албумина. Установяват хипоалбуминемията като независим прогностичен фактор при пациенти с МДС (*Komrokji R S et al, 2012*). Резултатите им се потвърждават и в проучване на Praven Malayath от 2019 г., който доказва, че ниските серумни нива на албумин при пациенти с МДС определят неблагоприятен ход на протичане на заболяването и повишена смъртност (*Praveen Malayath, 2019*). За разлика от тях ние не установихме разлика в преживяемостта на пациентите според стойностите на албумина.

Simona Gatto и колеги определят второ място по значимост на бета2 микроглобулина при МДС след цитогенетичните нарушения по отношение на общата преживяемост (*Gatto S et al, 2003*). Сходни резултати предоставят Frank Neumann и колеги, като потвърждават данните, че нива на  $\beta 2\text{MG} > 2\text{ng/ml}$  редуцират значимо общата преживяемост и повишават риска от прогресия в ОМЛ в групата на пациенти с висок риск (*Neumann F et al, 2009*). Нашите резултати не откриха зависимост между нивата на бета2 микроглобулина и преживяемостта на пациентите, но установиха съществена роля за трансформацията на МДС в ОМЛ.

Не установихме разлика в преживяемостта и според броя хемотрансфузии, феритина, ТЖСК и серумните нива на витамин В12.

Анализите на Sanz и сътрудници доказват, че процентът на миелобластите в КМ, възрастта, тромбоцитите, левкоцитите и нивото на хемоглобина са важни прогностични показатели (*Sanz G F et al, 1989*). При извършване на мултирегресионен стъпков анализ определихме основните фактори, които оказват влияние върху общата преживяемост при пациентите с МДС, и установихме, че най-голямо влияние имат миелобластите в КМ, възрастта, нивата на тромбоцитите и нивата на серумното желязо. Coiffier и сътрудници докладват сходни резултати. Те доказват следните показатели с прогностично значение – възраст, процент на миелобластите в КМ и ПК и тромбоцитен брой. В същото време уточняват и показателите с прогностично значение за прогресия в ОМЛ – ниво на хемоглобин, процента на миелобластите в КМ и наличието на бласти в ПК (*Coiffier B et al, 1987*). От нашия анализ интерес представлява фактът, че нивата на серумното желязо корелират слабо положително с общата преживяемост ( $r = 0.234$ ;  $p = 0.025$ ), което показва, че с повишаване нивата на серумното желязо се увеличава и преживяемостта на пациентите с МДС. Друго проучване на Jose Falantes и сътрудници, проведено при 332 пациенти с нисък риск, с цел да се определят неблагоприятните прогностични фактори, които имат връзка с преживяемостта и риска от прогресия в ОМЛ. Доказват значението на тежестта на цитопениите, възрастта, процента на миелобластите в КМ и трансфузионната зависимост. Като основен фактор определят цитогенетичните отклонения (*Falantes J F et al, 2013*).

В проучване от 2004 година на Shi и колеги динамично проследява 151 пациенти с трансформация на МДС в ОМЛ. Анализират показателите от клиничната картина, ПК и КМ, цитогенетичните нарушения, имунофенотипните характеристики, отговора на лечението и прогнозата на пациентите. Докладват за трансформация в ОМЛ при 13,9% от пациентите. За разлика от тях в нашия анализ трансформация се откри при 22.4% от болните. Shi и сътрудници докладват за средно време до трансформация от 5 месеца и кратка преживяемост след нея до 6 месеца. За разлика от тях ние установихме средно време до трансформация  $16.3 \pm 19.8$  месеца. Сходни са данните по отношение

на преживяемостта след трансформация в ОМЛ. Пациентите са с 6 пъти по-кратка продължителност на живота в сравнение преди трансформацията ( $p < 0.001$ ). Докладват за 5 основни показателя, свързани с риска от трансформация: възраст ( $< 40$  години), панцитопения,  $> 15\%$  миелобласти в КМ, поне две цитогенетични нарушения и лечение с комбинирана химиотерапия (*Shi J et al, 2004*). Интересното е, че не откриват разлики във времето на левкемична трансформация при сравнение на RA, RAEB и RAEB-t.

Нашият анализ уточни най-нисък процент на трансформация при пациентите с RA и най-висок при RAEB ( $p = 0.001$ ). Подобен резултат е предоставен от Vallespi и сътрудници, които изследват 101 пациенти с МДС. Цел на проучването им е да се анализира рискът от трансформация между отделните подтипове по FAB класификацията. Доказват, че с най-добра прогноза са болните с RA. Докладват за най-неблагоприятна прогноза при пациентите с RAEB-t. Потвърждават, че FAB класификацията е лесно приложима и дефинира добре подгрупите на МДС (*Vallespi T et al, 1985*). Bennett и колеги доказват най-висока честота на трансформация при RAEB-t (60–100%) за разлика от RA (10–20%) (*Bennett JM et al, 1982*). Greenberg и сътрудници анализират 7012 пациенти чрез FAB и 5504 болни спрямо WHO класификациите. При определянето на рисковата група спрямо IPSS докладват за най-добра преживяемост при пациентите с нисък риск (5.7 години) и най-кратка преживяемост при пациентите с висок риск (4 месеца) (*Greenberg P et al, 1997*). Най-кратко е времето до прогресия в ОМЛ при пациентите от групата на високия риск (2 месеца.). Добрата тенденция се запазва за пациентите с нисък риск (9.4 години). Jabbour и сътрудници ретроспективно обобщават данните от 2 клинични проучвания, проведени при 162 болни с МДС, които са получили лечение с децитабин. Установяването на ниво на хемоглобин  $> 100$  g/l, тромбоцити  $> 50 \times 10^9/l$  и липса на аномалии в 5 или 7 хромозома определят по-продължителна преживяемост. Пациентите, чието заболяване прогресира до ОМЛ, са с RAEB и високорискова група по IPSS. Данните доказват най-висок процент на трансформирали болни с RAEB според FAB. Анализът според IPSS установява най-висока честота на прогресия при болните с интермедиерен-2 риск (*Jabbour E et al, 2013*). Подобен резултат се откри и в нашето проучване. Според IPSS най-честа е трансформа-

цията при пациентите с интермедиерен – 2 риск.

Quintás-Cardama и колеги разработват прогностичен модел за определяне на прогностични маркери за преживяемост и риск от трансформация в ОМЛ при пациенти с вторичен МДС. Анализират 281 болни и идентифицират 7 фактора, които независимо един от друг прогнозираят кратка преживяемост: възраст  $\geq 65$  години, ECOG, неблагоприятна цитогенетика ( $-7$ ) и / или комплексен кариотип), подтип на WHO (RARS или RAEB-1/2), хемоглобин ( $< 11$  g/dL), тромбоцити ( $< 50 \times 10^9$ /dL) и трансфузионна зависимост (Quintás-Cardama *et al*, 2014).

Включването на специфичните за пациента фактори, различни от възрастта, подобрява ли стратификацията на риска? Много често възрастта и съпътстващите заболявания влияят на избора на терапия. Утвърдените скали за рискова стратификация се основават предимно на фактори, свързани с болестта. Допълването им с факторите, свързани с пациента, като коморбидност и „уязвимост“ може да подобри определянето на прогнозата.

Установено е, че коморбидитетите се увеличават с възрастта. Преобладаващата част от пациентите с МДС са с  $\geq 1$  съпътстващи заболявания, които предшестват или следват диагнозата им. Коморбидитетите са значим фактор, тъй като могат да повлияят на терапевтичните планове, поносимостта и резултатите от лечението (Extermann *M*, 2000). Въпреки че по-голямата част от пациентите с МДС имат съпътстващи заболявания, които оказват влияние върху резултатите, включително преживяемостта, нито една от често използваните прогностични схеми не ги включва като прогностичен фактор (Breccia *M et al*, 2011; Sperr *W R et al*, 2010; Wang *R et al*, 2009).

Необходимо е да се обсъди изграждането на персонализирани системи за рискова стратификация, които включват най-важните фактори, свързани с болестта и с пациента. Все още не е определен най-добрият модел за включване на коморбидитетите като прогностичен фактор в настоящите скали.

Скалата на „уязвимост“ обединява двете прогностични групи фактори и по този начин значимо подобрява рисковата стратификация. Според Gregory Abel повишеното ниво на „уязвимост“ на пациентите най-често се асоциира с повишена смъртност (Abel *G A & Klepin H D*,

2018). CFS може да бъде полезна за идентифициране на „уязвимите“ пациенти и да определи риска от неблагоприятен изход (*Turner G et al, 2014*). Rockwood и колеги разработват 7-точкова скала за клинична „уязвимост“ и я прилагат при 2305 пациенти в напреднала възраст. Скалата за клинична „уязвимост“ на Rockwood (CFS) е разработена, за да предостави на клиницистите лесно приложим модел, който стратифицира възрастните пациенти според нивото на „уязвимост“ (*Rockwood K et al, 2005*). Kazuki Sakatoku и сътрудници провеждат ретроспективен анализ при 118 пациенти с МДС. Изследват прогностичната значимост на скалата на „уязвимост“ и коморбидността. Степента на „уязвимост“ е оценена с помощта на CFS. Коморбидността е определена с помощта на CCI и MDS-CI. Доказват, че комбинирането на скалата за „уязвимост“ и коморбидитет с IPSS-R може да помогне за по-прецизно прогнозиране на общата преживяемост, особено при пациенти с нисък риск МДС. Доказват значението на CFS като независим прогностичен показател при анализ спрямо IPSS-R (*Sakatoku K et al, 2019*). Ние също установихме слаба положителна зависимост между IPSS-R и CFS ( $r = 0.148$ ;  $p = 0.033$ ), която показва, че с увеличаване на степента на CFS се намалява преживяемостта във всички рисковни групи според IPSS-R. В анализираната група пациенти установихме намаляване на преживяемостта с повишаване на CFS скората. Доказа се, че преживяемостта при болните с нисък риск и CFS > 5 (22 мес.) е съпоставима с тази на пациентите с висок риск и CFS = 0 (20 мес.).

Проведени са ретроспективни проучвания с цел анализ ролята на коморбидитетите. Оценката на коморбидността е реализирана чрез известните скали за определяне на коморбиден индекс – CCI (*Charlson M E et al, 1987*), NCT-CI (*Sorrer M L et al, 2005*), ACE-27 (*Naqvi K et al, 2011*) и MDS-CI (*Della Porta M G et al, 2011*).

Съпътстващите заболявания рядко са систематично анализирани сред пациенти с МДС. Wang и колектив провеждат голямо популационно проучване при 1708 пациенти с цел да се оцени ролята на коморбидността за преживяемостта на новодиагностицирани пациенти с МДС. Установяват средна продължителност на преживяемостта от 18 месеца, като 51% от пациентите са имали съпътстващи заболявания и съответно значително по-голям риск от смърт. Установяват, че

рискът от смърт се увеличава с повишаване на CCI скорa. Проучването потвърждава коморбидността като важен и независим прогностичен фактор за преживяемостта при пациентите с МДС (*Wang R et al, 2009*). Данните от анализа ни потвърждават ролята на коморбидитетите като прогностичен фактор. При анализ спрямо системите за класификация и рискова стратификация установихме, че с повишаване на CCI скорa преживяемостта се намалява.

Първи Zipreger и сътрудници изследват 171 пациенти с МДС според коморбидитетите, използвайки CCI и НСТ-СI, и оценяват връзката им с IPSS. Потвърждават, че НСТ-СI има прогностично значение при IPSS междинна и високорискова група. Докладват, че НСТ-СI превъзхожда CCI, включително и IPSS. Според проучването на Zipreger и колеги преобладават пациентите с нисък риск (48%) (НСТ-СI = 0) (*Zipperer E et al, 2009*). Резултатите от нашия анализ установяват преобладаване на болните с интермедиерен риск (40.7%) (НСТ-СI = 1–2). Докладват, че и двете системи имат прогностично значение, но НСТ-СI по-ясно разграничава пациентите с нисък, среден и висок риск (НСТ-СI = 0 (*нисък риск*), НСТ-СI = 1–2 (*междинен риск*) и НСТ-СI  $\geq$  3 (*висок риск*)). Средната продължителност на преживяемостта на различните рискови групи според НСТ-СI е съответно 68, 34 и 25 месеца ( $p < 0,001$ ). Нашите резултати също установяват намаляване на преживяемостта с повишаване на риска по НСТ-СI скалата. Средната преживяемост според НСТ-СI скорa е съответно 19.5, 18.3 и 2.0 месеца.

В проучването на Zipreger и колеги според CCI-65% от болните са без съпътстващи заболявания и 22% са с поне един коморбидитет. В нашия анализ също преобладават болните без коморбидитет (36.1%), а с поне един коморбидитет са 31.1% от пациентите. Резултатите ни се различават от данните на Zipreger и сътрудници. Те установяват, че пациентите с CCI = 0 са със средна преживяемост от 42 месеца, докато тези с CCI = 1–15 месеца. Интересното е, че пациентите с CCI  $\geq$  2 са с преживяемост от 19 месеца в сравнение с CCI = 0 ( $p = 0,006$ ). Нашият анализ установява прогресивно намаляване на преживяемостта с повишаване на CCI скор.

Проучване на Rozema и колектив се фокусира върху оценката на общата преживяемост спрямо съпътстващите заболявания. Проведено е наблюдателно проучване, включващо 291 пациенти, диагно-

стицирани между 2005 и 2017 година във Фрисландия. Потвърждават значително по-добра преживяемост при пациенти с ССІ < 4, възраст < 65 години, женски пол и нискорисков МДС. Проучването доказва, че с нарастване на броя на съпътстващите заболявания преживяемостта се намалява (*Rozema J et al, 2021*).

В проучването на Sperr и колеги се изследва влиянието на коморбидитетите за преживяемостта и развитието на ОМЛ. Ретроспективно са анализирани 419 пациенти с de novo МДС за периода 1985–2007 година. Пациентите с МДС са стратифицирани по ССІ и НСТ-СІ. Sperr и сътрудници установяват, че НСТ-СІ е важен прогностичен фактор за общата преживяемост (OS,  $p < 0,05$ ), както и за свободната от събития преживяемост (EFS,  $p < 0,05$ ), докато ССІ има прогностично значение за общата преживяемост ( $p < 0,05$ ), но не и за EFS. Установяват, че коморбидността е независим прогностичен фактор при пациенти с МДС с нисък или интермедиерен-1 риск ( $p < 0,05$ ) по отношение на OS и EFS (*Sperr W R et al, 2010*). При анализ спрямо ССІ и рисковите скали установихме по-продължителна преживяемост при болните с нисък ССІ скор. Повишаването на ССІ скората води до намаляване на преживяемостта.

Най-широко застъпен при пациентите с МДС е MDS-СІ. Той е разработен през 2010 година от италианската изследователска група и е валидиран с помощта на данните от Дюселдорфския МДС регистър. Той използва фактори, свързани с пациента. Проведени са множество проучвания, за да се докаже, че съпътстващите заболявания са важен прогностичен фактор при вземането на решения при пациентите с МДС.

Zipperer и сътрудници изследват ролята на MDS-СІ и прогностичната му значимост в комбинация с IPSS-R. Проведеното ретроспективно проучване включва 1161 пациенти, които са получили терапия, с изключение на ало-СКТ. Според MDS-СІ рисковите групи средната преживяемост е била 39, 24 и 15 месеца, съответно за ниско-, средно- и високорисковите групи ( $p < 0,001$ ). Нашите резултати установиха, че според MDS-СІ средната преживяемост на пациентите е 21,8, 17,7 и 8,5 месеца, съответно за ниско-, средно- и високорисковите групи ( $p < 0,001$ ). Потвърждава се тенденцията за намаляване на преживяемостта с повишаване на риска на MDS-СІ. Zipperer и колеги докладват за



най-честите съпътстващи заболявания – сърдечни заболявания (37%), последвани от солидни тумори (10%) и белодробни (9%), бъбречни (7%) и чернодробни заболявания (4%). За разлика от тях в анализирания от нас група болни установихме, че най-честите коморбидитети са отново сърдечните заболявания, но са последвани от бъбречни, белодробни, чернодробни заболявания и с най-малка честота солидните тумори. Анализите на Zipperer и колеги установяват, че средната преживяемост на пациентите според IPSS-R е 105, 70, 36, 14 и 8 месеца за групите с много нисък, нисък, междинен, висок и много висок риск. В анализирания от нас кохорта пациенти средната преживяемост според IPSS-R е 62, 41, 26, 12 и 9 месеца за групите с много нисък, нисък, междинен, висок и много висок риск. Групата с нисък риск от IPSS-R е разделена от MDS-CI на три рискови групи с преживяемост 92, 63 и 36 месеца. При проведен подробен анализ, ние също разделихме пациентите от групата с нисък риск по IPSS-R в три групи на риск по MDS-CI със средна преживяемост 36.2, 28 и 7 месеца. В настоящото проучване доказват, че MDS-CI е независим прогностичен маркер от IPSS-R (*Zipperer E et al, 2014*). Други изследователски групи също доказват, че MDS-CI е независим прогностичен фактор, добавен към IPSS-R (*van Spronsen M F et al, 2014*).

Balleari и сътрудници провеждат проучване при 318 пациенти с цел да се оцени въздействието на възрастта, коморбидитетите и рисковата група (IPSS и IPSS-R) в клиничната практика. Доказват наличие на коморбидитет при 55.7% от болните. Оказва се, че възрастта е негативен фактор по отношение на преживяемостта. Доказват MDS-CI с прогностично значение в нискорисковите групи на IPSS и IPSS-R. MDS-CI е независим прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост. HCT-CI не се доказва като фактор, определящ преживяемостта (*Balleari E et al, 2015*).

Италианските групи установяват, че MDS-CI може да определи по-точно продължителността на живота на пациентите с МДС, стратифицирани според WPSS. В проучванията на Breccia и Della Porta и сътрудници MDS-CI е доказан като независим прогностичен показател от WPSS (*Breccia M et al, 2011<sup>1</sup>; Della Porta M G et al, 2011*). Breccia и колеги сравняват и трите скали за оценка на коморбидитет. Breccia и сътрудници установяват, че може да се направи по-добра



стратификация на риска при определянето му според WPSS и оценката на коморбидитетите според MDS-CI. Проучването включва 450 пациенти, като целта е да се оцени прогностичната значимост на коморбидитетите при пациенти с много нисък/нисък риск и междинен и висок/много висок риск по WPSS. Установяват, че в групата с много нисък/нисък риск се наблюдава значителна разлика в преживяемостта (48.5 месеца при MDS-CI = 0 и при MDS-CI > 2–20.4 месеца (p = 0,002). При интермедиерния риск по WPSS установяват подобни значими разлики в общата преживяемост (32.3 месеца при MDS-CI = 0 до 18.3 месеца при MDS-CI > 2 (p = 0,001). Не откриват значителни разлики при пациенти с висок/много рисков WPSS. В нашия анализ установихме подобни резултати, като за разлика от тях ние открихме намаляване на преживяемостта с повишаване на MDS-CI и в групата с много висок риск. В групата с много нисък/нисък риск се наблюдава значителна разлика в преживяемостта (69.2 месеца при MDS-CI = 0 до 20 месеца при MDS-CI > 2). При интермедиерния риск по WPSS установихме подобни значими разлики в общата преживяемост (32.4 месеца при MDS-CI = 0 до 8.3 месеца при MDS-CI > 2). При много високия риск по WPSS установихме подобни значими разлики в общата преживяемост (12.0 месеца при MDS-CI = 0 до 1.0 месец при MDS-CI > 2).

Brescia и сътрудници докладват за по-висок процент на пациентите с междинен риск по WPSS (41.5% по данни на Della Porta срещу 18% в проучването на Pavia). В нашия анализ болните с интермедиерен риск по WPSS са 28.6%. За разлика от тях, в нашето проучване по-висок е процентът на пациентите с висок/много висок риск по WPSS (50.4%). Доказват, че MDS-CI е способен да разграничи пациентите с МДС с много нисък / нисък и междинен риск от WPSS по отношение на общата преживяемост и риска от нелевкемична смърт. Техните резултати потвърждават данните от анализа на Della Porta и колеги. Brescia и сътрудници доказват прогностичното значение на съпътстващите заболявания, като се доказва ролята им при вземането на клинични решения в групата с нисък риск (Brescia M et al, 2011<sup>1</sup>).

Резултатите от анализите на Della Porta и колеги също установяват, че коморбидитетите са много чести при пациенти с МДС и имат значимо влияние за изхода от заболяването. Популацията на изследването включва кохорта от 840 пациенти, диагностицирани с МДС в

Павия, Италия, и валидираща кохорта от 504 пациенти от Дюселдорф, Германия. Първоначално провеждат анализ чрез двата налични индекса – CCI и HCT-CI. Установяват, че нито един от тези два индекса не определя адекватно риска при новодиагностицираните пациенти с МДС. Доказват, че MDS-CI допълнително стратифицира прогнозата в рисковите групи по WPSS. При проведен мултивариационен анализ от Della Porta и сътрудници е установено, че пет групи заболявания (сърдечни, умерени до тежки чернодробни, тежки белодробни, бъбречни, солидни тумори) са независимо свързани с риска от нелевкемична смърт. Разделят пациентите в 3 рискови групи (65% нисък, 29% междинен и 6% висок) и определят общата преживяемост и нелевкемична смърт, независимо от възрастта, пола, WHO класификацията, цитогенетиката и трансфузионната зависимост. В нашия анализ според MDS-CI пациентите се разделят също в три групи – нисък риск (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 различна обща преживяемост (*Della Porta M G et al, 2011*). Значението на коморбидитетите за прогнозата, определена чрез MDS-CI, се наблюдава предимно при пациенти с много нисък, нисък и интермедиерен риск по WPSS и IPSS-R. Проучването 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. MDS-CI значително повлиява общата преживяемост и вероятността от нелевкемична смърт при пациенти с много нисък, нисък и междинен риск от WPSS, докато не запазва значимостта си при пациенти с висок риск. В нашия анализ се установи, че всички пациенти с много нисък риск попадат в групата на MDS-CI = 0, като се наблюдава увеличаване на броя на пациентите в групите от 1 до 3 по MDS-CI с увеличаване на риска според WPSS.

Не по-малко важно значение има и степента на коморбидитета. Една от скалите за коморбидност, която оценява тежестта им, е ACE-27. Ретроспективно проучване на Davey и сътрудници при 600 пациенти в MD Anderson cancer center доказва влиянието на ACE-27 за

преживяемостта при пациенти с междинен, висок и много висок риск по IPSS-R. Установяват, че ACE-27 не оказва значително влияние върху средната преживяемост в ниските и много ниските IPSS-R групи. Оценката на коморбидността може да подобри прогностичната способност на IPSS-R (*Daver N et al, 2014*). В нашия анализ се установи, че с повишаване на рисковата група по IPSS-R се намалява преживяемостта във всички групи на ACE-27. При ACE-27 = 0 и нисък риск тя е  $37.1 \pm 35.9$  месеца спрямо ACE-27 = 0 и много висок риск е само  $7.2 \pm 8.4$  месеца.

Групата на MD Anderson разработи нова прогностична схема, включваща възраст, IPSS и скалата ACE-27, която разделя пациентите на три групи с различна обща преживяемост (съответно 43.0, 23.0 и 9.0 месеца) (*Naqvi K et al, 2011*). Спрямо анализа на ACE-27 и IPSS установихме, че степента на коморбидитетите оказва влияние на преживяемостта. С появата и задълбочаването на тежестта на коморбидитетата преживяемостта се редуцира във всички рискови групи. Най-демонстративни са данните от групата с висок риск ( $8.3 \pm 8.9$  месеца при ACE-27 = 0 спрямо 1.0 месец при ACE-27 = 3).

Австрийската работна група по МДС публикува скоринг система, която се състои както от фактори, свързани с пациентите, така и от фактори, свързани с болестта, с цел оценка на коморбидността според НСТ-CI, феритин, IPSS и възрастта (*Sperr W R et al, 2013*).

Определянето, анализирането и включването на допълнителни прогностични фактори към системите за класификация и рискова стратификация индивидуализира определянето на групата на риск на пациентите, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ.

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МДС е хетерогенна група от заболявания със значими разлики по отношение на преживяемостта. Изходът от заболяването варира според рисковата група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация. На базата на голям брой проучвания, както и в нашия анализ доказахме, че възрастта е един от основните рискови и с негативно влияние прогностичен фактор по отношение на преживяемостта. Доказа се ролята на системите за класификация и рискова стратификация за определяне на преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ. Въпреки това, нито един индекс не е в състояние да определи по-неблагоприятния клиничен ход на заболяването.

Определихме ролята на някои клинично-биологични показатели. Установихме, че най-голямо значение за хода на протичане на заболяването имат възрастта, процентът на миелобластите в КМ, нивата на хемоглобина, MCV, тромбоцитният и левкоцитният брой, серумното желязо, ЛДХ, цитогенетичните нарушения и броят и степента на дисплазията.

Коморбидитетите са много чести при пациентите с МДС и имат значимо влияние за изхода от заболяването. Коморбидитетите и степента на „уязвимост“ имат роля в определянето на преживяемостта при пациентите с МДС. Те се явяват важен и независим прогностичен фактор. Добавянето на коморбидните индекси като допълнителен фактор към утвърдените рискови скали значително подобрява прогнозата. Доказахме, че болните с тежки форми на коморбидитети са с 50% намалена преживяемост, независимо от възрастта и рисковата група. Комбинирането на скалата за „уязвимост“ и коморбидните индекси с IPSS-R може да помогне за по-прецизно прогнозиране на общата преживяемост. CFS е независим прогностичен показател при анализ спрямо IPSS-R. MDS-CI също се доказва като независим прогностичен фактор по отношение на общата преживяемост спрямо IPSS-R и WPSS. Може да се направи по-добра стратификация на риска при определянето му според WPSS и оценка на коморбидитетите според MDS-CI. Така MDS-CI подобрява прогностичната стратификация на пациенти, класифицирани според WPSS, и осигурява база за интегри-

ране на WPSS и MDS-CI при вземане на клинични решения.

Определянето на риска чрез скалите за стратификация на риска и коморбидността чрез коморбидните индекси значително подобрява прогностичната оценка при пациенти с МДС. Комбинирането им дава възможност за по-прецизно стратифициране на риска и определяне на прогнозата.

## VII. ИЗВОДИ

Позовавайки се на резултатите от проведения анализ на достъпните за изследване прогностични фактори, достигнахме до следните изводи:

1. Възрастта е един от основните негативни прогностични фактори. В проучването средната възраст на новодиагностицираните пациенти е 70 години.
2. Според FAB класификацията преобладават болните с RA, последвани от RAEB. Най-висок е рискът от трансформация и най-кратка е преживяемостта при RAEB и RAEB-t.
3. Спрямо WHO 2008 и WHO 2016 класификациите преобладават пациентите с RCMD/ MDS-MLD, последвани от RAEB-1 и RAEB-2. Най-висока е честотата на трансформации и най-кратка е преживяемостта при RAEB-2.
4. Спрямо IPSS и IPSS-R преобладават пациентите с интермедиерен риск, докато според WPSS с висок риск. Преживяемостта е най-кратка при болните от групите с висок и много висок риск. Според IPSS рискът от трансформация е най-висок при болните с интермедиерен-2 риск, докато според WPSS при висок риск, а спрямо IPSS-R при много висок риск.
5. Не се установи съществена разлика в общата преживяемост между отделните групи на скалите за коморбидност и „уязвимост“.
6. Доказа се негативна умерена зависимост между ECOG, CFS и CCI и преживяемостта спрямо системите за класификация и рисковата стратификация.
7. Доказа се обратнопропорционална зависимост на НСТ-СI и MDS-СI рисковите групи и преживяемостта спрямо системите за класификация и рисковата стратификация.
8. Доказа се слаба положителна зависимост между IPSS-R и CFS, както и разлика при анализа на риска според WPSS и MDS-СI.
9. Приблизително 1/5 от пациентите с МДС трансформират в ОМЛ, като преживяемостта е 6-кратно по-кратка след трансформацията.

10. Прогностичните фактори, оказващи най-голямо влияние за преживяемостта, са възрастта, левкоцитният и тромбоцитният брой, ANC, броят на дисплазиите, процентът на миелобластите в КМ, ЛДХ, нивата на серумното желязо и цитогенетичните нарушения.
11. Доказа се прогностичното значение за трансформацията в ОМЛ на следните показатели – левкоцитния брой, стойността на ANC, по-високия процент на лимфоцитите, по-ниските стойности за креатинин и по-ниската стойност на б2МГ.

## **VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Приноси с оригинален характер**

1. За първи път в България е проведен анализ при голяма група пациенти с МДС на демографските, клинично-лабораторните и цитогенетичните показатели.
2. За първи път в България е проведен анализ при пациенти с МДС спрямо скалите за коморбидитет и скалата за клинична „уязвимост“.
3. За първи път в България е проведен анализ при група пациенти с МДС на JAK2<sup>V617F</sup> и FLT3 мутационен статус.
4. За първи път в света е проведен паралелен анализ на всички скали за определяне на коморбиден индекс при пациенти с МДС и тяхната корелация със системите за класификация и рисковата стратификация.

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърдено е значението на системите за класификация и рисковата стратификация като прогностични фактори, влияещи на риска от трансформация и преживяемостта в българската популация.
2. Потвърдено е значението на възрастта, левкоцитния и тромбоцитния брой, броя на дисплазиите, процента на миелобластите в КМ, цитогенетичните нарушения и ЛДХ за преживяемостта в българската популация.
3. Установено е значението на коморбидитетите като прогностични предиктори за българските пациенти с МДС.
4. Установена е необходимостта от оценка на коморбидитетите, асоциирани с риска от прогресия на заболяването и съответно с риск-адаптирана терапия.



## IX. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. Ilina Micheva, Vladimir Gerov, Stela Dimitrova, Merlin Efraim, Liana Gercheva. Outcome after azacitidine treatment in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in the clinic of hematology at St. Marina university hospital, Varna. *Scripta scientifica medica*, 2018; 50 (1): 31–35.
2. Мерлин Ефраим и Илина Мичева; СОЦИО-ДЕМОГРАФСКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ; Клиника по хематология при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, IX Научна сесия за преподаватели и студенти – издание на Медицински университет – Варна. Варненски медицински форум, 2021, прил. 1 – МУ – Варна.
3. М. Ефраим, доц. д-р И. Мичева, д.м.; Нови биомаркери в диагнозата и прогностичната оценка на пациенти с миелодиспластичен синдром; Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, сп. Мединфо IV. 2021; 100–104.

## Х. БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам своята огромна благодарност на:

- Доц. д-р Илина Мичева, д.м. – научен ръководител– за проявеното доверие към мен, за подкрепата, търпението, напътствията и съветите, помощта и отдадеността при разработването, анализа и подготовката на дисертационния труд. С признателност и възхищение към достойнствата ѝ като ръководител и човек.
- На семейството и приятелите ми – за безкрайната любов, търпение, подкрепа и вяра.

Сърдечно благодаря на всички, които в една или друга степен ме подкрепиха и повярваха в мен!

# XI. ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1. Клинична карта

Клинична карта на участника в проучването
• ПРОТОКОЛ №
• ПАЦИЕНТ:
• ДАТА:
Възраст
Пол
Тип МДС
ECOG
Коморбидитети
FAB
WHO2008
WHO2016
IPSS
IPSS-R
WPSS
CFS
CCI
HCT-CI
MDS-CI
ACE-27
Брой дисплазии
Цитогенетика на костен мозък
Креатинин

Общ билирубин
АЛАТ
АСАТ
ГГТ
ЛДХ
Албумин
Бета 2 микроглобулин
Ниво на еритропоетин
Феритин
Серумно желязо
ТЖСК
Ниво на витамин В12
Трепанобиопсия
FLT3 статус
ЈАК2 статус
Лечение
Преживяемост: