

М.П. Завелевич
Л.М. Склярченко
Т.С. Ивановская
С.В. Коваль
А.А. Фильченков
Н.Б. Нарольский
Д.Ф. Глузман

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

миелодиспластические
синдромы, диагностика,
заболеваемость, учет.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: МЕСТО В СТРУКТУРЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, УЧЕТА И РЕГИСТРАЦИИ

Цель: обобщение данных доступной литературы по заболеваемости миелодиспластическими синдромами (МДС) и их удельному весу в структуре онкогематологической патологии, полученных по материалам национальных, региональных и внутрибольничных регистров, а также опыта уточненной диагностики форм МДС и учета больных в Референтной лаборатории отдела онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии НАН Украины. Несмотря на увеличившееся в последнее время количество публикаций, существуют значительные расхождения исследователей в отношении показателей заболеваемости МДС и их динамики, эти данные нельзя считать окончательными. Существуют обоснованные предположения о значительном недоучете больных МДС. Рассмотрены основные проблемы учета и регистрации МДС в Украине. Проанализирована деятельность Референтной лаборатории отдела онкогематологии Института с 1992 по 2016 г. За проанализированный двадцатипятилетний период удельный вес МДС в общем объеме диагностированных в Референтной лаборатории гемобластозов существенно возрос и приближается к показателям, рассчитанным по статистическим материалам и данным гематологов других стран. В Украине по-прежнему существует значительный недоучет случаев МДС, особенно среди лиц пожилого возраста, что занижает показатели заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в целом.

Миелодиспластические синдромы (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний, в основе возникновения которых лежит поражение гемопоэтической стволовой клетки. Характеризуется неэффективным гемопоэзом, морфологическими диспластическими изменениями в клетках одной или нескольких линий гемопоэза и повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Выделяют МДС, возникающие *de novo*, и вторичные МДС, развивающиеся после применения алкилирующих химиопрепаратов и/или лучевой терапии. МДС — патология старшей возрастной группы. На лиц старше 60 лет приходится около 80% всех случаев МДС [1, 2]. В то же время МДС встречается и в более молодом возрасте и изредка — у детей. Заболеваемость МДС (усредненно для всех возрастных групп) более чем в два раза, а по некоторым данным, и в три раза превышает заболеваемость ОМЛ. Показатели заболеваемости МДС у мужчин немного выше, чем у женщин, за исключением МДС с изолированной делецией 5q.

МДС представляют собой одну из наиболее сложных проблем гематологии, как с точки зрения диагностики, так и в плане лечения. Так, лишь со-

всем недавно лечение МДС вышло за рамки исключительно поддерживающей терапии. Диагностика МДС базируется преимущественно на лабораторно-инструментальных методах, из которых ключевыми являются полный клинический анализ периферической крови, цитоморфологический анализ пунктатов и гистологический анализ трепанобиоптатов костного мозга (КМ). Следует учесть, что при диагностике МДС признаки дисплазии не всегда могут быть идентифицированы даже в исследовании, выполненном гематопатологом высокой квалификации. Диагностика МДС сегодня еще плохо поддается автоматизированному анализу. Отметим, что даже в статьях по МДС с учетом современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) констатируют, что для диагностики МДС необходимо исследование качественно приготовленных и хорошо окрашенных мазков периферической крови и КМ. Определение подтипов МДС в первую очередь базируется на идентификации бластных клеток и их точном подсчете в этих препаратах [3]. Установление диагноза МДС может быть крайне затруднено при наличии не резко выраженной цитопении и дисплазии средней ин-

тенсивности в клетках крови и КМ. В этих случаях может быть полезным установление клональности процесса на основе выявления аномалий хромосом. В отличие от ОМЛ, для МДС (исключая МДС с изолированной делецией 5q) пока не выявлено характерных повторяющихся генетических изменений. Дифференциальная диагностика МДС затруднена в силу наличия различных клинических состояний, имеющих общие с МДС клинико-лабораторные проявления. Это миелодисплазии, которые следует отличать от МДС как опухолевого заболевания клональной природы. Не всегда удается выявить МДС на ранних стадиях заболевания, которое нередко может развиваться очень медленно и без явных симптомов. В результате многим больным на ранних этапах развития МДС устанавливают другие диагнозы, причем нередко доброкачественных заболеваний, которые ошибочно обобщаются в канцер-регистрах.

Помимо сложностей диагностики и учета, одной из причин неполноты и противоречивости данных по заболеваемости МДС являются изменения классификации, пересмотр некоторых критериев, необходимых для отнесения к МДС и выделения отдельных нозологических форм в составе МДС и т.п. В результате сложно получить ретроспективные данные для сравнения показателей заболеваемости и выявить тенденции их изменения с течением времени. До появления термина МДС эти заболевания были известны под разными названиями, в частности олигобластный лейкоз, рефрактерная анемия (РА), тлеющий лейкоз, предлейкоз. В 1976 г. франко-американо-британская (ФАБ) группа предложила термин «дисмиелопоэтические синдромы», который в 1982 г. был заменен на МДС. ФАБ-классификация 1986 г. содержала пять отдельных форм МДС, включая и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ). Уже в первой редакции классификации ВОЗ, которая пришла на смену ФАБ-классификации, исключена категория «рефрактерная анемия с избытком бластов» (РАИБ) в стадии трансформации, на которую в разных странах приходилось от 5 до 20% всех случаев МДС [4, 5], а также категория ХММЛ, на которую приходилось до 20% всех случаев МДС по действовавшим ранее классификациям. По этой причине крайне трудно сравнивать данные по заболеваемости и выявлять тренды заболеваемости МДС в конце XX и начале XXI века.

До 2001 г. Международная классификация болезней МКБ-О-2 не рассматривала МДС в качестве злокачественных новообразований, однако во всех изданиях классификаций ВОЗ в этот же период подчеркивалось, что МДС относятся к клональным процессам, то есть по сути имеют неопластическую природу. Клональная природа МДС была окончательно подтверждена при цитогенетических исследованиях, методом FISH, исследованиями по инактивации X-хромосомы и изучением *in vitro* в культуре КМ [6]. Все последующие издания классификации

ВОЗ в целом сохранили структуру и философию ФАБ-классификации в отношении МДС, однако постепенно они включали во все большем объеме информацию о биологических свойствах различных типов МДС, что позволяло выделить более точные диагностические критерии и обеспечить прогностическую значимость выделения тех или иных форм. Вместе с тем на практике возникали сложности с отнесением МДС к той или иной форме, а также перекалфикацией форм МДС в связи с изменением классификаций.

Различия между системами классификации диагнозов МКБ-О и МКБ (которые использовались с целью регистрации и учета заболеваемости и смертности) и классификациями ФАБ, а позже ВОЗ, в течение длительного времени не способствовали правильному учету форм МДС, что искажало соответствующие показатели. В результате в канцер-регистрах МДС могли быть отнесены к нескольким различным нозологическим единицам, а сведения о собственно МДС практически «размывались».

По МКБ-О-2 МДС не относили к злокачественным новообразованиям, но уже начиная с 2001 г. (МКБ-О-3) код, характеризующий биологические свойства опухоли, для МДС в МКБ-О был изменен с 1 (пограничные между доброкачественными и злокачественными) на 3 (злокачественные). В то же время в МКБ-10, которой пользуются до сих пор, даже в ее последнем пересмотренном варианте от 2016 г. для МДС отсутствовали коды в категории С. МДС относили к категории D, включающей доброкачественные новообразования или новообразования неопределенного характера. Имелись определенные терминологические несоответствия относительно форм МДС в классификациях ВОЗ и МКБ. В проекте МКБ-11, который должен вступить в силу в 2018 г., МДС уже классифицируют в разделе злокачественных новообразований. Категории МДС по МКБ-11 в значительной степени приближены к категориям МДС по пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г. Это позволит более четко проводить сравнительные эпидемиологические исследования, хотя вряд ли может помочь ретроспективному анализу данных.

Несмотря на значительный объем исследований в последнее время, приходится признать, что существуют значительные расхождения в отношении показателей заболеваемости МДС и их динамики. Первые данные о показателях заболеваемости были опубликованы в 1992 г. по материалам некоторых региональных Европейских регистров. Различия этих показателей, по данным исследований, оказались весьма существенными — от 3,2 [7] до 12,6 [8] на 100 тыс. человек. Полученные значения сложно сравнивать с учетом различий используемых классификаций, поскольку в ряде исследований еще применялась ФАБ-классификация с включением ХММЛ. Кроме того, во многих исследованиях при анализе включали случаи РАИБ в стадии трансформации, которые уже в 2001 г.

в классификации ВОЗ не относили к МДС. В разных сообщениях приводятся как стандартизованные, так и нестандартизованные показатели заболеваемости. Крайне высокий показатель заболеваемости (12,6 на 100 тыс. населения), по многолетним данным внутрибольничной статистики в Великобритании, получен с учетом исключенных позднее из классификации форм МДС [8].

Значительный объем данных по заболеваемости МДС накоплен в США. Начиная с 2001 г., МДС стали учитывать в популяционных канцер-регистрах, в частности в такой большой базе, как SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), базах Национального института рака США (US National Cancer Institute) и Североамериканской ассоциации канцер-регистров (North American Association of Central Cancer Registries — NAACCR). Согласно данным SEER по 17 регионам США, которые охватывают примерно четверть населения страны, стандартизованный показатель заболеваемости МДС в США составил 3,6 на 100 тыс. человек уже в первый год, когда эти данные стали учитываться, то есть в 2001 г. В период 2003–2006 гг. показатель заболеваемости МДС составил в США 4,1–4,6 на 100 тыс. населения [9]. Анализ данных SEER за период 2001–2015 гг. показал, что максимальная заболеваемость МДС приходилась на 2010 г. и составляла 5,5 на 100 тыс. человек, впоследствии показатель постепенно стабилизировался и снижался.

В то же время для стран Азии (включая и население Японии в целом) заболеваемость в те же годы была значительно ниже. Исключение составляли данные о частоте МДС у пострадавших в Японии от последствий атомной бомбардировки. Так, согласно исследованиям [10], нестандартизованный показатель заболеваемости МДС в регистре г. Нагасаки в 2005 г. составлял 9,7 на 100 тыс. человек.

Согласно данным, приведенным в последнем издании «Рак на пяти континентах» (2017 г.) [11], показатели заболеваемости МДС (за 2008–2012 гг.) для отдельных стран существенно варьировали и были следующими (для мужчин/женщин): Англия — 0,3/0,2 (хотя в Шотландии и Северной Ирландии эти показатели были в 10 раз выше); Испания (по разным регионам) — 0,8–3,5/0,7–2,1; Франция (по разным регионам) — 2,4–6,0/1,1–3,2; Бельгия — 3,1/1,8 на 100 тыс. населения. Заметим, что показатели за 2008–2012 гг. не возросли существенно в сравнении с предшествующим пятилетним периодом 2003–2007 гг. Не исключено, что отличия в этих показателях могут отражать не только различный уровень заболеваемости в разных регионах, но и особенности регистрации и учета онкогематологических заболеваний в отдельных странах.

Хотя данные по заболеваемости МДС вплоть до последнего времени не приводятся в отчетах Национального канцер-регистра Украины [12], они были представлены в издании «Рак на пяти континентах» (2014 г.) [13]. Так, по этим данным за 2003–

2007 гг. в Украине стандартизованная заболеваемость составила для МДС 0,1 на 100 тыс., как для мужчин, так и для женщин, что значительно ниже показателей многих стран Запада за этот же период. Общее количество указанных в этом издании случаев МДС в Украине за 2003–2007 гг. составило 259. Согласно этим же данным можно рассчитать, что удельный вес МДС в общей структуре онкогематологических заболеваний, которые включаются в это издание, составлял всего 0,65%. В новом выпуске «Рак на пяти континентах» (2017 г.) [11] эти показатели для МДС существенно не изменились — 0,2 на 100 тыс. для мужчин и 0,1 на 100 тыс. — для женщин. Общее количество указанных в новом издании случаев МДС в Украине за 5 лет (2008–2012 гг.) составило 419, а удельный вес МДС в общей структуре онкогематологических заболеваний за этот период — 0,99%.

Для сравнения отметим, что, по данным регистрации онкогематологических заболеваний в Великобритании за 2004–2008 гг., доля МДС составляет порядка 8,2% [14]. В репрезентативной популяционной когорте больных гемобластозами в Великобритании (Haematological Malignancy Research Network), в которую, начиная с 2004 г., включают ежегодно по 2400 больных, удельный вес МДС составляет 5,7% [15]. По данным проекта HAEMACARE, охватывающего данные примерно по одной трети населения Европы, в 2000–2002 гг. на долю МДС приходилось 4,6% от всех случаев онкогематологических заболеваний [16].

Для популяционных канцер-регистров развитых стран (например США и Австралии) характерен значительный недоучет МДС. Одна из причин заключается в том, что часть случаев МДС выявляют у амбулаторных больных, сведения о которых не попадают в регистры в силу особенностей получения информации, заложенной в основу функционирования таких регистров [7]. У больных пожилого возраста с анемиями неясного генеза не всегда проводятся исследования КМ для установления диагноза, нередко в свидетельствах о смерти указываются совсем иные причины. В ряде исследований отмечается, что более объективную информацию о заболеваемости МДС и смертности от этой патологии можно получить по информации внутрибольничных, специализированных и региональных регистров. При использовании методов учета, отличающихся от методов, заложенных в основу функционирования канцер-регистров (в частности с использованием методик «активного выявления» больных МДС по данным страхового учета, амбулаторных карт, иной документации), в ряде зарубежных исследований показано, что истинная стандартизованная заболеваемость МДС может быть как минимум вдвое больше, нежели приводимая в канцер-регистрах [17, 18]. В целом данные региональных регистров различных стран, несмотря на определенные ограничения, вместе с информацией о заболеваемости МДС, полученной с помощью других методик,

свидетельствуют, что МДС является относительно распространенной группой онкогематологических заболеваний. Это контрастирует с предыдущими представлениями о МДС как редких формах гемобластозов. Вместе с тем, как отмечают специалисты по эпидемиологии гемобластозов, данные о заболеваемости и распространенности МДС (в отличие от многих других форм гемобластозов) все еще нельзя считать окончательными.

По данным, полученным в США, у 11% мужчин и 10% женщин в возрасте старше 65 лет выявляют анемию, причем примерно треть этих случаев приходится на анемию неустановленной этиологии. У 17% больных с анемией неустановленной этиологии выявляют признаки, которые позволяют предполагать наличие МДС (макроцитоз, нейтропения, тромбоцитопения и т.д.). Поэтому вполне вероятно, что хотя бы у части этих больных причиной выявленной анемии является МДС [19].

Следует также учитывать тот факт, что у части людей старшей возрастной категории без каких-либо существенных признаков заболевания могут быть выявлены так называемые персистентные «идиопатические цитопении неопределенного значения» или состояния, которые обозначают как «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» [20]. Наличие таких изменений в современных классификациях не рассматривается ни как признак отдельной нозологической формы, ни как состояние, которое можно отнести к МДС. Вместе с тем в кровяных клетках у таких людей выявляют те же клональные мутации, что и у больных МДС. У части людей с такими генетическими изменениями и без видимых признаков заболевания впоследствии может возникнуть МДС. Частота развития злокачественного процесса у таких лиц оценивается в 0,5–1% в год. По некоторым оценкам, частота клональных цитопений без морфологических или цитогенетических признаков МДС может быть не ниже частоты собственно МДС. Указанные изменения в популяции резко увеличиваются с возрастом. Так, по данным когортных исследований, «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» отмечают у 10% лиц в возрасте 71–80 лет и 16% лиц в возрасте старше 80 лет [21]. Все это означает, что популяция лиц, склонных к развитию МДС, на самом деле может быть гораздо большей той, которая реально регистрируется.

Как отмечалось выше, по данным исследований в различных странах, стандартизованный показатель заболеваемости МДС варьирует в широком диапазоне. Учитывая специфическое возрастное распределение заболеваемости МДС, данные по отдельным возрастным категориям в большей степени отражают реальную картину распространения этой патологии и позволяют сравнивать в этом отношении разные популяции, существенно различающиеся по своей возрастной структуре [1]. Примерно 86% всех случаев МДС в США диагностируют у больных

в возрасте, превышающем 60 лет [22]. В возрастной группе лиц старше 70 лет, которая в наибольшей степени подвержена МДС, показатель заболеваемости составляет 15–50 на 100 тыс. По данным SEER, у лиц в возрастной группе 70–74 года заболеваемость за период 2006–2015 гг. составила 24,5 на 100 тыс. человек, а в возрастной группе старше 80–84 лет — 53,5 на 100 тыс. человек [23].

На сегодня общепринятым является мнение о том, что в возрастной категории пожилых людей МДС являются такими же распространенными онкогематологическими заболеваниями, как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) или множественная миелома. Но даже эти данные могут быть заниженными по указанным объективным причинам недоучета МДС в целом, особенно у людей пожилого возраста. По данным Британского фонда по исследованиям лейкоза, МДС представляют собой наиболее распространенную патологию среди онкогематологических заболеваний в группе людей пожилого возраста, превышая по частоте ОМЛ в три раза, а ХЛЛ и миелому — в два раза [24]. В возрастных группах, начиная с 65 лет, частота МДС имеет тенденцию к превышению таковой ОМЛ. Средний возраст больных на момент выявления у них МДС в странах Запада превышает 70 лет. В США этот показатель составляет 76 лет [22]. Вместе с тем средний возраст больных, в котором диагностируют МДС, значительно ниже во всех странах Азии [5]. По данным статистики отдельных клинических центров, в Японии средний возраст больных с впервые установленным диагнозом МДС составил 57–60 лет [25, 26]. Между тем, по данным популяционного регистра, в Японии этот возраст составляет 76 лет и приближается к таковому в странах Запада. Вероятно, при учете, основанном на статистических данных, допускаются систематические ошибки, связанные с тем, что в клинике наблюдаются больные более молодого возраста, у которых возможно проведение агрессивной терапии [27].

В структуре МДС в целом преобладают РА и РАИБ. Однако в силу действия целого ряда факторов (анализ данных на базе различных классификаций, изменения критериев принадлежности МДС к той или иной форме, исключение тех или иных подтипов из группы МДС, нечеткое определение некоторых форм МДС) немало случаев, особенно ретроспективно, относят к МДС неклассифицированному или не определенному иным образом (код 9989 МКБ-О-3). Это примерно половина всех случаев МДС, занесенных в базу данных SEER и NAACCR в США [7], и более двух третей случаев, занесенных в регистры в Японии [27]. Поэтому следует подходить с осторожностью к сравнительным данным по распределению тех или иных форм МДС в различных регионах.

Вопрос о том, повышается ли заболеваемость МДС на протяжении последних десятилетий, во многом остается открытым, поскольку ретроспективное

сравнение данных затруднено вследствие существенных изменений как классификации МДС, так и учета этой патологии. Так, в ряде исследований продемонстрировано повышение заболеваемости МДС в динамике на протяжении длительного периода наблюдений. В частности, в Японии показано, что заболеваемость МДС среди мужчин до 2002 г. составляла <0,5 на 100 тыс. населения, а с переходом к регистрации по МКБ-О-3 этот показатель значительно возрос и в дальнейшем превысил 1,2 на 100 тыс. [27]. Анализ динамики заболеваемости МДС в странах Европы и США, в частности по данным специализированных и внутрибольничных регистров, тем не менее, свидетельствует об отсутствии значительного повышения стандартизованных показателей заболеваемости МДС в течение довольно длительного периода [28, 29]. Об отсутствии выраженной тенденции к повышению заболеваемости МДС в период с 2003 по 2012 г. косвенно свидетельствует и сравнение данных, приведенных в двух последних изданиях «Рак на пяти континентах». Вместе с тем общее количество больных МДС в странах Запада может значительно увеличиваться вследствие старения популяций и более тщательного выявления случаев МДС у больных пожилого возраста.

Вопросам эпидемиологии в странах Восточной Европы посвящены лишь единичные исследования. В частности, R. Gologan и соавторы подробно проанализировали более чем 20-летние данные о больных МДС, наблюдавшихся в клинике Бухареста (Румыния) [5]. Даже в последнем издании «Рак на пяти континентах» данные по МДС по многим странам Восточной Европы, а также по Беларуси и России не приводятся. Исследование заболеваемости МДС и распространенности этой патологии в Украине важно по ряду причин. Прежде всего, диагностика МДС требует высокой квалификации и большого опыта гематологов. До сих пор не все клиницисты в достаточной мере информированы об особенностях этой патологии и ее распространении, о критериях классификации МДС и их изменениях. Как уже отмечалось, ранее МДС вообще не рассматривали как злокачественные заболевания, и данные по МДС не были представлены даже в последних изданиях канцер-регистра Украины. Данные первичной регистрации больных МДС, которые подаются в органы статистической отчетности, нередко могут быть ошибочными и уточняться только при дальнейших исследованиях в специализированных лабораториях, что искажает общую картину заболеваемости МДС.

Данные последних лет по связи МДС с действием ионизирующего облучения в дозах порядка 1 Гр при значительном (до 50–60 лет) латентном периоде между облучением и возникновением МДС (в отличие от вторичных МДС, возникающих в относительно короткий период после лучевой терапии опухолей) являются важными [10], учитывая продолжительное действие малых доз за счет внутрен-

него облучения инкорпорированными радионуклидами в отдельных регионах Украины в послечернобыльский период.

По данным канцер-регистра Украины, заболеваемость гемобластозами в целом (по тем категориям, которые вносятся в регистр, что не охватывает все формы этих заболеваний) составляет 18,9 на 100 тыс. населения (на 2014 г.). При ожидаемом показателе заболеваемости МДС в странах Европы и США (около 3–4 на 100 тыс. населения) становится понятным, насколько значительным может быть недоучет суммарного количества больных гемобластозами в Украине при отсутствии регистрации МДС.

Начиная с 1992 г. и по настоящее время в отделе онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (далее — ИЭПОР) проводится диагностика и учет больных МДС, поступающих из медицинских учреждений г. Киева и 20 областей Украины. Больные, обследованные и учтенные в файлах отдела, составляют до одной трети от всех больных Украины с этой патологией. Уточненная диагностика форм МДС осуществляется с использованием цитоморфологических, цитохимических и иммуноцитохимических методов на основе классификаций ФАБ, МКБ-10 и ВОЗ (2008 и 2016 г.) с соответствующим пересмотром части диагнозов по мере уточнений и дополнений в классификациях. В 1992–1995 гг. выявлены единичные случаи МДС (всего 19 за указанный период). В последующие годы количество больных с установленным диагнозом МДС значительно возросло. Количество диагностированных в отделе больных по годам за период с 1996 по 2016 г. приведено на рис. 1, где также указаны данные по числу диагностированных случаев ХММЛ, который начиная с 2001 г. по классификации ВОЗ был исключен из группы МДС.

Как видим, количество диагностированных случаев МДС (в отличие от ХММЛ) существенно возрастает из года в год. Вместе с тем анализ наших данных и данных доступной литературы свидетельствует о том, что такой рост отражает не столько фактическое повышение заболеваемости, сколько улучшение диагностики и большее внимание к этой группе заболеваний. Подобная тенденция, как отмечено выше, продемонстрирована и в других странах.

В табл. 1 приведены данные о формах МДС среди больных, обследованных в период с 2001 по 2014 г. Всего за указанный период окончательный диагноз МДС установлен у 572 больных. На первом месте среди форм МДС — РА и РАИБ-1. Больные, у которых форма МДС не установлена (МДС неклассифицируемый), в табл. 1 не учтены.

Как отмечалось выше, по данным последнего издания «Рак на пяти континентах» за 2006–2012 гг., на МДС в Украине приходится 0,99% от всех зарегистрированных случаев онкогематологических заболеваний, информация о которых внесена в это изда-

ние, что контрастирует с аналогичными сведениями для других стран. На рис. 2 показано, каков удельный вес МДС среди всех случаев гемобластозов, диагностированных и зарегистрированных в отделе онкогематологии ИЭПОР на протяжении 1992–2015 гг.

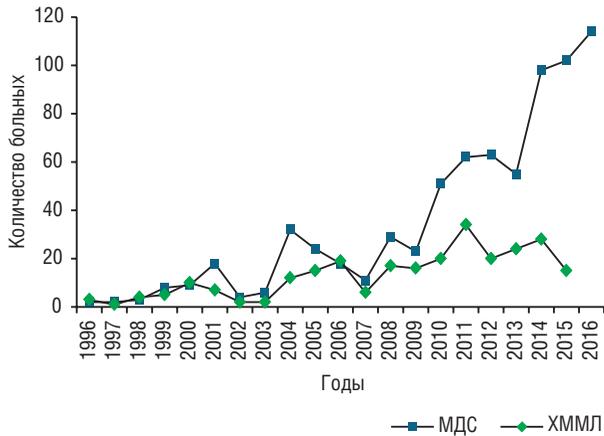


Рис. 1. Количество больных с установленным в отделе онкогематологии ИЭПОР диагнозом МДС и ХММЛ

ной Европе. Остается неизвестным, действительно ли в Украине средний возраст больных МДС ниже или же это связано с меньшей продолжительностью жизни и с недостаточным вниманием к диагностике анемий неясной природы у лиц пожилого возраста. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

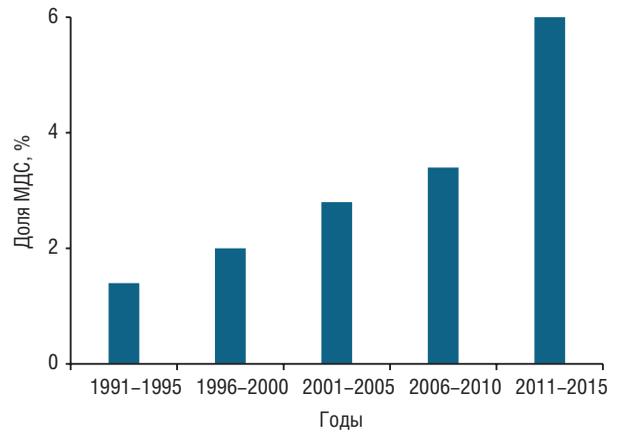


Рис. 2. Удельный вес МДС среди всех случаев онкогематологических заболеваний, диагностированных в отделе онкогематологии ИЭПОР

Таблица 1
Формы МДС среди больных, обследованных в отделе онкогематологии ИЭПОР с 2001 по 2014 г.

| Формы МДС | Количество больных | Пол, м/ж | Возраст (min–max), лет | Средний возраст, лет |
|--|--------------------|----------------|------------------------|----------------------|
| РА | 345 | 149/196 | 21–90 | 60,4 |
| РА с кольцевыми сидеробластами | 9 | 5/4 | 31–79 | 57,7 |
| РАИБ-1 | 118 | 62/56 | 18–83 | 55,4 |
| РАИБ-2 | 52 | 26/26 | 17–80 | 55,2 |
| Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией | 2 | 1/1 | 49–79 | |
| 5q-синдром | 1 | 0/1 | 70 | |
| РА детского возраста | 3 | 0/3 | 6–11 | |
| Вторичный МДС | 2 | 1/1 | 54–82 | |
| Всего | 572 | 244/288 | | |

Доля МДС в общем объеме диагностированных в отделе онкогематологии ИЭПОР гемобластозов существенно увеличилась за проанализированный двадцатипятилетний период и приближается к показателям, которые приводятся в справочных материалах других стран. Таким образом, можно полагать, что сведения о случаях МДС в базе данных отдела онкогематологии ИЭПОР в значительной степени отражают реальный удельный вес МДС в структуре онкогематологической патологии в Украине.

Средний возраст больных на момент установления диагноза МДС составил 61,0 года для мужчин и 59,9 года — для женщин. Как видно из рис. 3, за все время наблюдений средний возраст больных МДС, диагностированных в отделе онкогематологии ИЭПОР, находился в пределах 55–65 лет. Таким образом, МДС в Украине регистрируется в более молодом возрасте, чем в странах Запада. В исследовании, проведенном в Румынии, средний возраст больных МДС также оказался ниже, чем в США и Запад-

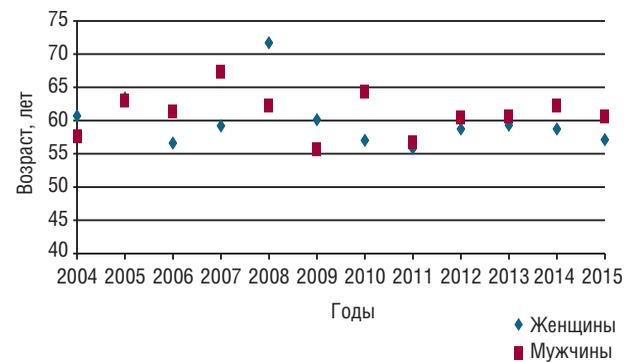


Рис. 3. Средний возраст больных МДС на момент установления диагноза в Украине по данным отдела онкогематологии ИЭПОР

Следует также отметить, что примерно у 40% пациентов (данные за 2016 г.) предполагавшийся предварительный диагноз МДС после проведенного диагностического исследования не нашел подтверждения, а в ряде случаев установлен диагноз других онкогематологических заболеваний (табл. 2).

Таблица 2
Сравнение предварительного диагноза МДС, указанного в направлениях лечебных заведений, с результатами исследования в отделе онкогематологии ИЭПОР (данные за 2016 г.)

| | |
|--|------------|
| Всего больных, направленных с диагнозом МДС | 196 |
| Подтвержден диагноз МДС | 121 |
| Анемия различной природы, не связанная с МДС | 11 |
| Миелодисплазия при других патологических процессах | 4 |
| Данных для окончательного заключения недостаточно | 23 |
| Установлены диагнозы, отличные от МДС (ОМЛ, хронический миелолейкоз, ХММЛ и др.) | 37 |

Анализ удельного веса МДС в структуре онкогематологической патологии в послечернобыльский период в регионах Украины, различающихся по степени радиационного загрязнения (суммарные дан-

ные без выделения отдельных областей и районов), пока не выявил каких-то определенных тенденций со временем (в 1991–2005 гг. случаи МДС чаще выявляли в загрязненных регионах, в 2006–2015 гг. — в условно чистых) (рис. 4). Этот вопрос требует дополнительного исследования с учетом конкретных показателей содержания стойких радионуклидов в почве конкретных населенных пунктов.



Рис. 4. Удельный вес МДС среди всех случаев онкогематологических заболеваний, диагностированных в отделе онкогематологии ИЭПОР, суммарно для радиационно загрязненных и условно чистых регионов Украины (не включены данные по г. Киеву)

Анализ приведенной информации о диагностированных в отделе онкогематологии ИЭПОР случаях МДС в сопоставлении с имеющимися данными доступной литературы свидетельствует о значительном недоучете МДС в общей структуре опухолей кроветворной и лимфоидной тканей в Украине, что влечет за собой существенное занижение общих показателей онкогематологической заболеваемости.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992; **82** (2): 358–67.
- Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol* 2001; **73** (4): 405–10.
- Bennett JM. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; **16** (11): 607–9.
- Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996; **74** (2): 288–90.
- Gologan R, Georgescu D, Tatic A, et al. Epidemiological data from the registry of patients with myelodysplastic syndrome in a single hospital center of Romania. *Leuk Res* 2009; **33** (11): 1556–61.
- Gallagher A, Darley RL, Padua RA. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997; **82**: 191–204.
- Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; **112** (1): 45–52.
- Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; **87** (4): 743–5.
- Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012; **125** (7 Suppl): S2–5.
- Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol* 2011; **29** (4): 428–34.
- Cancer Incidence in Five Continents. *Bray F, Colombet M, Mery L, et al.* (eds.). Vol. XI (electronic version). Lyon: IARC. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
- Cancer in Ukraine, 2016–2017. Incidence, mortality, activities of oncological service. *Bull Nat Cancer Registry of Ukraine* No. 19. Kyiv 2018.
- Cancer Incidence in Five Continents. *Forman D, Bray F, Brewster DH, et al.* (eds.). Vol. X (electronic version). Lyon: IARC. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
- Haematological malignancies & cancer registration in England (2004–2008). Quality appraisal comparing data from the National Cancer Data Repository (NCDR) with the population-based Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Final Report. June 2012. Available from: <http://www.ncin.org.uk/publications/>
- Smith A, Howell D, Crouch S, et al. Cohort profile: the haematological malignancy research network (HMRN); a UK population-based patient cohort. *Int J Epidemiol* 2018. dyy044. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyy044>.
- Sant M, Allemanni C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; **116** (19): 3724–34.
- De Roos AJ, Deeg HJ, Onstad L, et al. Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington state, 2005–2006. *Am J Hematol* 2010; **85** (10): 765–70.
- McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer* 2014; **120** (11): 1686–94.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; **104** (8): 2263–68.
- Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015; **126** (1): 9–16.
- Heuser M, Thol F, Ganser A. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Dtsch Arztebl Int* 2016; **113** (18): 317–22.
- Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; **109** (8): 1536–42.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/>.
- Cartwright RA, McNally RJQ, Rowland DJ, Thomas J. The Descriptive Epidemiology of Leukaemia and Related Conditions in Parts of the United Kingdom 1984–1993. London: Leukaemia Research Fund. 1997. 100 p.
- Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with primary myelodysplastic syndromes: a co-operative study based on 838 cases. Anemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare. *Leuk Res* 1995; **19** (3): 219–25.
- Matsuda A, Germing U, Jinnai I, et al. Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2005; **106** (8): 2633–40.
- Chihara D, Ito H, Katanoda K, et al. Incidence of myelodysplastic syndrome in Japan. *J Epidemiol* 2014; **24** (6): 469–73.

28. Germing U, Strupp C, Kundgen A, *et al.* No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; **89** (8): 905–10.

29. Rådlund A, Thiede T, Hansen S, *et al.* Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995; **54** (3): 153–6.

МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ: МІСЦЕ У СТРУКТУРІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ, ОБЛІКУ ТА РЕЄСТРАЦІЇ

*М.П. Завелевич, Л.М. Склярєнко, Т.С. Іванівська,
С.В. Коваль, О.О. Фільченков, М.Б. Нарольський,
Д.Ф. Глузман*

*Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна*

Резюме. Мета: узагальнення даних доступної літератури щодо захворюваності на мієлодиспластичні синдроми (МДС) та їх питомої ваги у структурі онкогематологічної патології, отриманих за матеріалами національних, регіональних і внутрішньолікарняних реєстрів, а також досвіду уточненої діагностики форм МДС та обліку хворих в Референтній лабораторії відділу онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Незважаючи на збільшення останнім часом кількості публікацій, існують значні розбіжності щодо показників захворюваності МДС та їхньої динаміки, і ці дані не можна вважати остаточними. Існують обґрунтовані припущення про значний недооблік хворих на МДС. У статті розглянуто основні проблеми обліку та реєстрації МДС в Україні. Проаналізовано діяльність Референтної лабораторії відділу онкогематології Інституту з 1992 по 2016 р. За проаналізований двадцятип'ятирічний період питома вага МДС у загальному обсязі діагностованих в Референтній лабораторії гемобластозів істотно зростає та наближається до показників, розрахованих за статистичними матеріалами і даними гематологів інших країн. В Україні, як і раніше, існує значний недооблік випадків МДС, особливо серед осіб похилого віку, що занижує показники захворюваності на пухлини кровотворної та лімфоїдної тканин в цілому.

Ключові слова: мієлодиспластичні синдроми, діагностика, захворюваність, облік.

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES IN STRUCTURE OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES, PROBLEMS OF DIAGNOSIS, RECORDING AND REGISTRATION

*M.P. Zavelevich, L.M. Sklyarenko,
T.S. Ivanovskaya, S.V. Koval, A.A. Philchenkov,
M.B. Narolskiy, D.F. Gluzman
R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Summary. The aim: To summarize the available literature data on the incidence of myelodysplastic syndromes (MDS) and their relative contribution to oncohematological pathology in total based on the information from national, regional and in-hospital registries as well as the experience of the Reference Laboratory (Oncohematology Department of the R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine) in the field of the precise diagnosis of MDS subtypes. In spite of the increasing number of publications on this subject, the significant discrepancies still exist, and the data on MDS incidence could not be considered as definitive ones. It is generally believed that MDS is grossly underestimated. The article reviews the major problems pertinent to MDS record and registration in Ukraine. The diagnostic activity of the Reference Laboratory of the Institute in 1996–2016 is briefly outlined. According to database of the Reference Laboratory, the MDS ratio within the general scope of the tumors of hematopoietic and lymphoid tissue has increased throughout a period of 25 years approaching the values calculated by reference to the statistical sources and data reported from hematologists of Western countries. The significant MDS underestimation is still a problem in Ukraine especially within the aged population. As a result, the data on the incidence of the tumors of hematopoietic and lymphoid tissue in general are still underrated.

Key Words: myelodysplastic syndromes, diagnosis, incidence, registration.

Адрес для переписки:

Завелевич М.П.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: mzavelevych@yahoo.com

Получено: 19.06.2018