

## بررسی سیر بالینی سندرمهای دیسپلازی میلوئید

دکتر صنمبر صدیقی<sup>۱</sup>، دکتر داوود منادی زاده<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرمهای دیسپلازی میلوئید گروهی از اختلالات نئوپلاستیک سیستم خونساز هستند که با خونسازی غیرمؤثر شناخته می شوند. این تحقیق جهت شناسایی مشخصات سندرمهای دیسپلازی میلوئید و عوامل مؤثر بر طول عمر گروهی از بیماران ایرانی صورت گرفت.

**مواد و روشها:** روش مطالعه توصیفی-تحلیلی می باشد که بر اساس نتایج معاینات بالینی، آسیب شناسی و سیتوژنتیک در ۸۰ بیمار مبتلا به سندرمهای دیسپلازی میلوئید (MDS) که طی سالهای ۱۳۶۳ الی ۱۳۷۸ به بیمارستان مدرس و بیمارستان مهراد مراجعه کرده بودند، انجام شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران  $57/6 \pm 17/6$  سال (۸۵-۱۳ سال) و نسبت ابتلا مرد به زن  $1/6$  به  $1$  بود. شیوع زیرگروههای FAB به این قرار بود: کم خونی مقاوم و کم خونی مقاوم همراه سیدروبلاست حلقوی مجموعاً  $54\%$ ، کم خونی مقاوم با افزایش بلاست  $19\%$ ، لوسمی میلوئوسیتیک مزمن  $15/5\%$  و کم خونی مقاوم با افزایش بلاست در حال تبدیل به لوسمی  $11/5\%$ . کم خونی شایعترین علامت بیماری بود ( $78\%$ ). میانگین بقا از تشخیص بیماری تا مرگ  $14/6$  ماه و میانگین بقا  $21$  ماه بود.  $64\%$  موارد بروز لوسمی بین خانمها و  $35/8\%$  در آقایان بود. فاکتورهای پیشگویی کننده مرگ سن، جنس، افزایش تعداد گویچه های سفید، سطح LDH سرم، زیرگروه بیماری و درصد بلاست در خون محیطی و مغز استخوان بود، حال آنکه با استفاده از مدل COX Regression تنها متغیر غیروابسته در تعیین

پیش آگهی بقای بیماران درصد بلاست مغز استخوان تعیین گردید ( $P=0/002$ ).

**نتیجه گیری و توصیه‌ها:** در مقایسه با آمار کشورهای غربی، سن بیماران ما کمتر بود. بروز لوسمی و مرگ در خانم ها بیشتر بود. در بین متغیرها تنها درصد بلاست مغز استخوان ارتباط معنی داری با طول عمر بیماران داشت.

**واژگان کلیدی:** سندرم دیسپلازی میلوئید، پیش آگهی.

### مقدمه

بیماری ۱ تا ۵ درصد هزار نفر است. شیوع بیماری با افزایش سن زیاد می شود و به ۲۵ درصد هزار در دهه هفتم عمر می رسد (۱). البته اختلال خونسازی شامل گروه ناهمگونی از بیماریهاست و ممکن است نئوپلاستیک (کلونال) نباشد. خونسازی غیرکلونال شامل اختلال برگشت پذیر در ساخت DNA سلولی است و در کمبود ویتامین، بیماریهای خودایمنی، عفونتها از جمله پاروویروس B19 و مصرف داروهای نظیر کورتیکواستروئید و آرسنیک دیده می شود. از آنجا که

سندرمهای دیسپلازی میلوئید<sup>۱</sup> (MDS) گروهی از اختلالات نئوپلاستیک سیستم خونساز هستند که از نقطه نظر بالینی و مورفولوژی با خونسازی غیرمؤثر شناخته می شوند. سیر طبیعی بیماری از دوره مزمن چندین ساله تا پیشرفت سریع به لوسمی متغیر است. ۱۰ تا  $40\%$  بیماران در نهایت دچار لوسمی حاد میلوئید می شوند. مطابق آمارهای غربی شیوع

<sup>۱</sup> Myelodysplastic Syndrome

با آندروژن و ۱۲/۵٪ کورتیکواستروئید دریافت کردند. در ۲ بیمار پیوند آلوژن مغز استخوان انجام شد. ۱۰٪ بیماران درمان ترکیبی فاکتور رشد و ۱۶٪ شیمی درمانی دریافت کردند.

روش نمونه گیری سرشماری و جمعیت مورد مطالعه شامل تمام بیماران بالغ (بزرگتر از ۱۲ سال) مراجعه کننده به بیمارستانهای شهید مدرس و مهراد از سال ۱۳۶۳ الی ۱۳۷۸ بود. تشخیص بر اساس بررسی لام خون محیطی، نمونه آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان داده شد. دو متخصص خون بطور ثابت تشخیص را تأیید نمودند. در تمام موارد رنگ آمیزی رایت-گیسما و آبی پروس انجام شد. جهت رد کم خونی مگالوبلاستیک در تمام موارد سطح ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک سرم اندازه گیری شد و در صورت عدم امکان آزمایش، یک دوره درمان با این ویتامینها تجویز گردید. بیماران براساس تقسیم بندی FAB در ۵ زیرگروه قرار گرفتند. بررسی کروموزومی با روش G-Band و بررسی حداقل ۶ متافاز، در تعدادی از بیماران انجام شد. کلیه بیماران با مراجعات ماهانه و انجام شمارش کامل خون و بررسی لام خون محیطی حداقل هر ۳ ماه، یک بار پیگیری شدند. کلیه موارد ثانوی به مصرف دارو، بیماری بدخیم، عفونی یا التهابی در شروع یا طی مطالعه، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات جمع آوری شده توسط برنامه SPSS و منحنی های طول عمر توسط روش Kaplan-Meier آنالیز گردید و سپس توسط روش Wilcoxon hazard regression آنالیز چند متغیره انجام شده و متغیرهای غیروابسته تعیین کننده بقای بیماران تعیین گردید.

## یافته‌ها

از ۸۵ مورد تشخیص MDS با بررسی لامها، ۵ مورد از مطالعه خارج شدند که این موارد شامل سرطان ریه، سرطان مثانه و تزریق تیوتپا در مثانه، سیروز کبدی، آرتریت روماتوئید با درمان متوتروکسات و کم خونی سیدروبلاستیک مادرزادی بودند. آنالیز روی ۸۰ بیمار انجام گرفت که ۷۵٪ آنها طی سه سال اخیر تشخیص داده شده بودند.

### مشخصات بالینی:

میانگین سنی بیماران ( $\pm$  انحراف معیار)  $57/6 \pm 17/6$  سال (۸۵-۱۳ سال) و میانه سنی ۶۴ سال بود. نسبت ابتلای مرد به زن ۱/۶ به ۱ بود. کم خونی شایعترین شکایت بیماران (۷۸٪) و در ۵۰٪ تنها شکایت بود. ۱۰٪ به طور اتفاقی تشخیص داده شدند و ۴۰٪ در موقع تشخیص تب یا خونریزی

خونسازی نئوپلاستیک (منوکلونال) غیرقابل برگشت است و ممکن است به لوسمی حاد تبدیل شود، قبل از تشخیص MDS اولیه موارد ثانویه به مصرف دارو و بیماریهای عفونی و التهابی یا سایر بدخیمی ها باید کنار گذارده شود. با توجه به این موضوع که تقریباً کلیه آمارها و اطلاعات موجود در مورد شیوع، بروز، سیر بیماری و سیستمهای طبقه بندی و تعیین پیش آگهی MDS، مربوط به کشورهای غربی است و تعداد محدودی گزارش از کشورهای آسیایی در این زمینه مربوط به خاور دور است، در این پژوهش کوشش شده است موارد ابتلا به MDS در مرکز شهید مدرس تهران (که از سراسر کشور بیمار می پذیرد)، جمع آوری شود. هدف از این مطالعه بررسی و تعیین مشخصات بالینی و بقای بیماران ایرانی در مقایسه با موارد غربی است. در این بین تاکید بخصوصی بر تعیین فاکتورهای خطر و سیستم مناسب تعیین پیش آگهی بیماران مورد نظر بوده است. تفاوت های موجود بین نژاد آسیایی و غربی در سیر بیماری مسلماً انگیزه ای برای بررسی تجربی روشهای نوین درمانی به شیوه مناسب و قابل اجرا در کشورمان خواهد بود.

از تقسیم بندی FAB<sup>2</sup> برای تعیین زیرگروههای بیماری استفاده شده است:

گروه یک: آنمی مقاوم<sup>۳</sup> (RA)

گروه دو: آنمی مقاوم با افزایش سیدروبلاست حلقوی<sup>۴</sup> (RARS)

گروه سه: آنمی مقاوم با افزایش بلاست<sup>۵</sup> (RAEB)

گروه چهار: لوسمی میلومونوسیتیک مزمن<sup>۶</sup> (CMML)

گروه پنج: آنمی مقاوم با افزایش بلاست در تبدیل<sup>۷</sup> (RAEB-T)

## مواد و روشها

تحقیق به روش توصیفی تحلیلی انجام گرفت. اکثر بیماران طی یک دوره سه ساله تشخیص داده و پیگیری شدند و تعداد کمی مربوط به موارد قدیمی بود که با مراجعه به پرونده آنها لامها شناسایی گردید. تزریق خون و بعضاً پلاکت درمان اصلی بیماران را شامل می شد (۵۷/۸٪). ۲۰٪ بیماران درمان

<sup>2</sup> French-American-British

<sup>3</sup> Refractory anemia

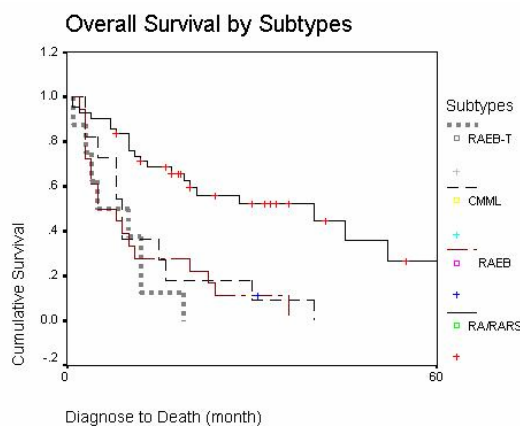
<sup>4</sup> Refractory anemia with ringed sideroblasts

<sup>5</sup> Refractory anemia with excess blasts

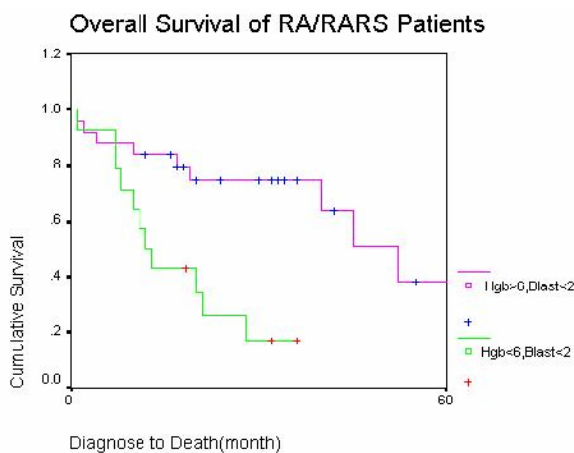
<sup>6</sup> Chronic myelomonocytic leukemia

<sup>7</sup> Refractory anemia with excess blasts in transformation

در بین متغیرهای کمی و کیفی متعدد LDH ( $p=0/02$ )، WBC ( $p=0/04$ )، درصد بلاست در خون محیطی ( $p=0/01$ ) و درصد بلاست مغز استخوان ( $p=0/002$ ) ارتباط معنی داری با طول عمر بیماران داشتند. در بررسی Stepwise ارتباط متغیرها با بقای بیماران توسط آنالیز Cox Regression، تنها درصد بلاست در مغز استخوان ( $p=0/002$ ) ارتباط معنی دار را حفظ نمود. در واقع با هر یک درصد افزایش بلاست ۳٪ خطر مرگ افزایش می یافت. ارتباط معنی داری بین وجود و شدت تغییرات دیسپلاستیک خون محیطی و مغز استخوان با طول عمر همه بیماران بدست نیامد ولی در دو زیرگروه اول (RA/RARS) با قراردادن عدد  $Hb = 6$  و بلاست ۲٪ مدلی برای تعیین خطر مرگ بدست آمد. میانه بقا در بیمارانی که در بدو تشخیص هموگلوبین بیش از ۶ و بلاست کمتر از ۲٪ داشتند ۵۲ ماه بود درحالی که هموگلوبین کمتر از ۶ همراه با بلاست بیش از ۲٪ میانه بقا را به ۱۱ ماه تقلیل داد ( $p=0/005$ ). (نمودارهای ۳ و ۴).



نمودار ۲- منحنی طول عمر بیماران به تفکیک زیرگروه بیماری

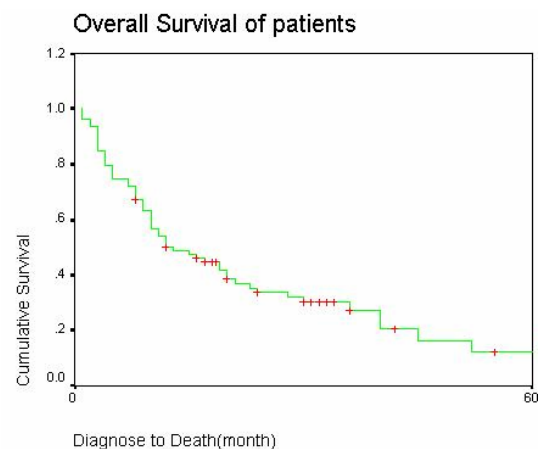


(با یا بدون کم خونی) داشتند. شایعترین زیرگروه بیماری کم خونی مقاوم (RA) و RARS بود (مجموعاً ۵۴٪)، RAEB ۱۹٪، CMML ۱۵/۵٪ و RAEB-T ۱۱/۵٪ موارد بیماری را تشکیل می داد.

در بررسی مشخصات خونی، در زیرگروه CMML مشخصاً تعداد گلبول سفید، نوتروفیلها، پلاکتها و منوسیتها بیشتر از سایر زیرگروهها بود و افزایش سلول در مغز استخوان دیده می شد. در تمام زیر گروهها به جز CMML در ۱۰٪ موارد کاهش سلولهای مغز استخوان دیده شد. تغییرات دیسپلاستیک مغز استخوان در رده سفید-قرمز و مگاکاریوسیت در گروههای پرخطر به طور وسیعتری دیده شد.

بررسی کاربوتیپ در ۱۰ بیمار انجام شد که ۷ بیمار اختلال کاربوتیپ داشتند (۷۰٪). دو بیمار منوزومی ۷ و دو بیمار فقدان بازوی بلند کروموزوم ۵ داشتند (شایعترین اختلالات کروموزومی).

میانگین عمر ۲۱ ماه بود. نیمی از بیماران تا ۱۴/۶ ماه بعد از تشخیص فوت شدند (نمودار ۱).



نمودار ۱- منحنی طول عمر بیماران

در دو زیرگروه اول متوسط طول عمر ۴۶ ماه و در سه زیرگروه پرخطر ۵ تا ۸ ماه بود. (نمودار ۲)

شانس بروز AML<sup>8</sup> در دو زیرگروه اول ۱۱٪، در RAEB ۸۲٪، در RAEBT ۸۵/۷٪ و در CMML ۱۸٪ بود. شایعترین علت مرگ در مجموع AML ولی در زیرگروه آنمی مقاوم عفونت بود.

<sup>8</sup> Acute myelogenous leukemia

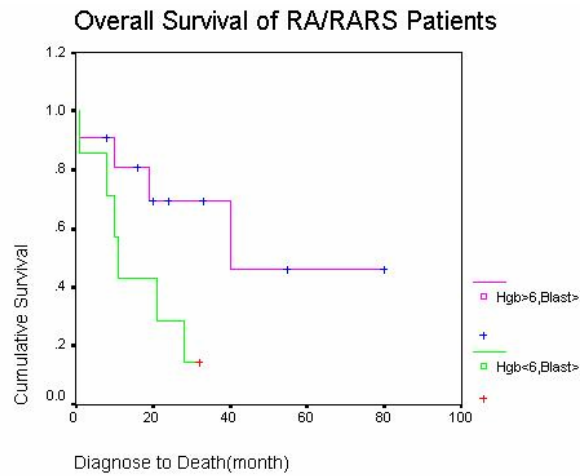
خون با این بیماری، وجود تقسیم بندیهای دقیقتر و روشنتر و تا حدی افزایش تماس با سموم و آلودگی محیطی می باشد. البته اثبات این فرضیه نیاز به بررسیهای اپیدمیولوژیک دارد. ما یک مدل ساده برای کشف بیماران در معرض خطر مرگ در ابتدای تشخیص بیماری در زیرگروههای ۱ و ۲ پیدا کردیم. در واقع بیمارانی که هموگلوبین کمتر از ۶ و بلاست بیش از ۲٪ داشتند، اگرچه در گروههای آنمی مقاوم و بدون شواهدی از افزایش سلولهای نارس طبق تقسیم بندی FAB بودند، طول عمری کمتر از نصف سایر بیماران داشتند. بنابراین این احتمال مطرح می شود که سیر بیماری در این بیماران متفاوت از سایر بیماران گروه آنمی مقاوم است. پیشنهاد می شود تحقیقات بالینی با هدف مقایسه درمانهای صرفاً حمایتی با فاکتورهای رشد محرک مغز استخوان و احتمالاً ATG و سیکلوسپورین انجام گیرد.

کاهش سلولاریته مغز استخوان در ۱٪ بیماران دیده شد. ارتباط بین آنمی آپلاستیک و MDS شناخته شده است و ATG و سیکلوسپورین که در درمان آنمی آپلاستیک به کار می روند، در تصحیح نارسایی مغز استخوان در MDS مؤثر هستند (۲). در هر دو مورد ضعف میلوئید بعلت فعالیت سلولهای T است که با درمان ایمونوسپرسیو برطرف می گردد درحالیکه در بیماران ما اصولاً از این داروها استفاده نشده است.

وجود تشابه نسبت جنسی ابتلای به بیماری با سایر آمارها در این بررسی با طول عمر کمتر بیماران مونث و ابتلا به AML بیشتر همراه بوده است. به نظر می رسد در واقع با مواردی از لوسمی حاد با درصد کم بلاست روبرو بوده ایم. کمیته WHO وجود ۲۰٪ بلاست را به عنوان مرز MDS و لوسمی حاد مطرح کرده است. مطمئناً بررسی دقیق ژنتیک در افتراق MDS از لوسمی با درصد بلاست کم بسیار کمک کننده است چراکه اختلالات ژنتیک شایع در این دو بیماری متفاوت است (۶). توصیه می شود بررسی ژنتیک در تمام موارد MDS انجام گردد.

چهار نوع پاسخ درمانی در MDS مطرح شده است: پاسخ هماتولوژیک، تغییر سیر طبیعی بیماری، پاسخ سیتوژنتیک و حفظ کیفیت زندگی بیمار (۶). بدون شک در بیماران مسن با وضعیت جسمانی نامناسب با توجه به عوارض درمان، حفظ کیفیت زندگی و اساساً درمانهای حمایت کننده در رأس اهداف پزشک قرار می گیرد. ولی سن بیماران در این بررسی اکثراً زیر ۶۰ سال است و بیش از نیمی از بیماران در کمتر از ۱۴ ماه از تشخیص فوت شدند این در حالیست که طول عمر

نمودار ۳- منحنی طول عمر بیماران در دو زیر گروه اول با بلاست کمتر از ۲٪ در مغز استخوان بر حسب عدد هموگلوبین



نمودار ۴- منحنی طول عمر بیماران در دو زیر گروه اول با بلاست بیش از ۲٪ در مغز استخوان بر حسب عدد هموگلوبین

## بحث

هدف از این تحقیق ارائه مشخصات بیماری MDS و بخصوص طول عمر و عوامل مؤثر بر طول بقا در گروهی از بیماران ایرانی و مقایسه آن با آمارهای غربی بوده است. سن بیماران ما مشخصاً کمتر از کشورهای غربی است. عمده بیماران ما دهه پنجم و ششم عمر تشخیص داده شدند درحالیکه بیشترین شیوع در آمریکا در دهه هشتم عمر است. متوسط سنی بیماران ما ۵۶ سال در مقایسه با ۷۳ سال در انگلستان، ۵۶ در تایلند، ۶۰ در ژاپن و ۴۴ در ترکیه است (۲،۳). آیا این تفاوت سنی بین کشورهای آسیایی و غربی متأثر از عوامل محیطی یا ژنتیک است؟ شایعترین اختلال ژنتیک در این بررسی منوزومی ۵ و اختلالات کروموزوم ۷ بود که مطابقت با آمار محققین دیگر دارد. علت سن کمتر بیماران به نظر می رسد با تفاوتهای بیولوژیک از جمله در سیستم سم زدائی گلوکوتایون ترانسفراز و آلودگیهای محیطی و شغلی در ارتباط باشد (۲). تفاوت زمانی طولانی بین شروع شکایات بیمار تا تشخیص صحیح وجود داشت که تا حدی مربوط به غیراختصاصی بودن علائم (بخصوص در بدو بیماری) و همچنین ناآشنا بودن پزشکان عمومی و متخصصین با این بیماری است.

افزایش درصد تشخیص بیماری طی سه سال آخر مطالعه، امکانات آزمایشگاهی مناسبتر، افزایش آشنایی متخصصین

اساساً پاسخ خوبی به درمانهای ترکیبی فاکتورهای رشد و عوامل تمایز دهنده نمی دهند، انتخاب مناسبی برای این نوع اقدامات به شمار می آیند. استفاده از Minitransplant امکان انجام پیوند آلوژن در بیماران MDS حتی افراد مسن را فراهم نموده است (۶). بررسی نتایج پیوند این گونه بیماران که در مرکز پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی انجام می شود، مطمئناً در برنامه ریزیهای بعدی درمانی کمک خواهد نمود. در گروههای پرخطر حتی شیمی درمانی مرسوم AML و روشهای ترکیبی شیمی درمانی و فاکتور رشد مثل FLAG با درصد کم بهبودی طولانی مدت همراه است. باز هم پیوند آلوژن و در صورت فقدان دهنده مناسب، پیوند اتولوگ به شرط از بین رفتن تغییرات سیتوژنتیک با طول عمر طولانی بدون بیماری همراه خواهد بود (۸،۷). داروهای بیولوژیک نوین از جمله تالیدومید و مهارکننده farnesyl transferase (مهار آنکوژن RAS) نیز در درمان MDS مطرح می باشند (۴).

متوسط گروههای پرخطر (RAEB-T و RAEB) ۵ ماه بوده است. در حال حاضر بررسی دقیق سیتوژنتیک مهمترین عامل تعیین پیش آگهی در بیماران MDS است و ضرورت انجام آن برای همه بیماران اهمیت روز افزونی می یابد. در بیماران جوان با ریسک زیاد، تغییر سیر بیماری و افزایش طول عمر (بخصوص ایجاد پاسخ سیتوژنتیک) باید مد نظر قرار گیرد (۵). طبق گزارشات موثق بهترین نتیجه پیوند آلوژن سلولهای پای (CELL STEM) در موارد بلاست کمتر از ۵٪ (گروه با ریسک پایین) حاصل می شود که با طول عمر سه ساله ۷۰٪ و احتمال عود کمتر از ۵٪ درمقایسه با طول عمر ۴۰٪ و عود ۳۰-۲۰٪ در گروه پرخطر همراه است (۶). این نتایج با تعدیل دوز داروهای سیتوتوکسیک در آماده سازی پیوند و در نتیجه کاهش مرگ و میر زودرس بعد از پیوند بدست آمده است. گروه خاصی از بیماران که دچار کم خونی مقاوم با هموگلوبین کمتر از ۶ و بلاست کمتر از ۲٪ در مغز استخوان هستند و

## REFERENCES

1. Gardais J. Dyshaemopoiesis in adults: a practical classification for diagnosis and management. *Leuk Res* 2000; 24(8): 641-51.
2. Barrett J. MDS and aplastic anemia. *Leuk Res* 2000; 24(7): 595-600.
3. Intragumtornchai T, Prayoonwivat W, Swasdikul D, Suwanwela N, Chaimongkol B, Jootar S, et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases. *Leuk Res* 1998; 22(5): 453-60.
4. Tsirigotis P, Venetis E, Rontogianni D, Dervenoulas J, Kontopidou F, Apostolidis P. Thalidomide in the treatment of myelodysplastic syndrome with fibrosis. *Leuk Res* 2002; 26(10): 965-6.
5. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C. Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000; 24(12): 983-92.
6. Bruce C. Standardized response criteria for myelodysplastic syndrome. *Blood* 2001; 98(11): 353a.
7. Felicetto F. FLAG for high risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1999; 86(10): 2006-12.
8. Hagemeijer A. Out come of poor risk myelodysplastic syndrome treated with SCT. *Blood* 2001; 98(11): 619a.