

## บทความพื้นวิชา

# Myelodysplastic Syndrome

อภิชัย ลีละสิริ และ ถนอมศรี ศรีชัยกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นกลุ่มของโรคที่มีความผิดปกติของ hematopoietic stem cell ในด้าน defective differentiation<sup>1</sup> ผู้ป่วยมักมีอายุมาก<sup>2,3</sup> (median age 60-75 ปี) ผู้ชาย : ผู้หญิง ประมาณ 1:1 มีอาการที่เกิดจาก peripheral blood cytopenias (anemia, leukopenia, thrombocytopenia) ในขณะที่ไขกระดูกมีลักษณะ hypercellular และมี dysplastic features<sup>4</sup> เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็น MDS สามารถที่จะกลายเป็น acute leukemia ได้มากกว่าคนทั่วไป ดังนั้นในสมัยก่อนจึงเรียกกลุ่มโรคนี้ว่า preleukemia<sup>5</sup> ต่อมาใน ค.ศ.1982 ได้มีการ revise และจัดแยก

MDS ออกเป็น subtypes โดย French-American-British group เรียก FAB classification<sup>6</sup> ตามจำนวนของ blasts ในเลือดและไขกระดูก จำนวนของ ringed sideroblasts ในไขกระดูกและจำนวนของ monocytes ในเลือดดังตารางที่ 1

ในปี ค.ศ. 1997 WHO ได้มีการทบทวน criteria ของ MDS<sup>7,2</sup> ซึ่งในอนาคตจะมีการเปลี่ยนแปลงการจัด subtypes ของ MDS โดยไม่มี RAEB-t แต่ถ้ามี blasts ในไขกระดูกมากกว่า 20% จะถือว่าเป็น acute leukemia เลย ส่วน RAEB จะแบ่งย่อยเป็น RAEB-I (มี blast 5-10%) และ RAEB-II (มี blast 11-20%)

ตารางที่ 1 Criteria for the FAB-Classification of MDS

| FAB type* | PB blasts (%) | BM blasts (%) | Ringed sideroblasts (%) | PB monocytes (%)       |
|-----------|---------------|---------------|-------------------------|------------------------|
| RA        | <1            | <5            | <15                     | uncommon               |
| RARS      | <1            | <5            | >15                     | uncommon               |
| RAEB      | <5            | 5-20          | variable                | uncommon               |
| RAEB-t    | >5            | 20-30         | variable                | variable               |
| CMML      | <5            | <20           | variable                | > 1x10 <sup>9</sup> /L |

RA = refractory anemia, RARS = refractory anemia with ringed sideroblasts, RAEB = RA with excess of blasts, RAEB-t = RAEB in transformation, CMML = chronic myelomonocytic leukemia

ได้รับต้นฉบับ 17 กุมภาพันธ์ 2543 และให้ตีพิมพ์ 28 กุมภาพันธ์ 2543  
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.อภิชัย ลีละสิริ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม.  
10400

สำหรับ CMML ซึ่งผู้ป่วยมักมีอาการทางคลินิกคล้าย CML มากกว่า subtypes อื่นๆ ของ MDS ก็จะถูกย้ายไปเป็นโรคของ myeloproliferative diseases และมี

การจัด unclassified MDS สำหรับรายที่มี blasts น้อยกว่า 5% ในไขกระดูก มี moderate to severe dysplasia (dysgranulopoiesis มากกว่า 10% และ/หรือ dysmegakaryocytopoiesis 30%)

### อาจแบ่ง MDS ออกตามสาเหตุดังนี้

1. Primary de novo MDS ซึ่งเกิดขึ้นเองโดยไม่ทราบสาเหตุ<sup>7</sup>

2. Secondary หรือ therapy-related MDS เกิดหลังจากได้รับการรักษาด้วย radiotherapy, chemotherapy หรือ chemical exposure ลักษณะที่สำคัญของ secondary MDS คือพบในผู้ป่วยที่ได้ alkylating agents เพื่อรักษาโรคมะเร็งบางชนิด เช่น Hodgkin's disease, multiple myeloma<sup>8</sup> พบความผิดปกติของ chromosome ที่ 5 และ/หรือ 7 เช่น deletion ของ long arm ของ chromosome 5 และ/หรือ 7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักกลายเป็น acute leukemia และมี short survival หลังจากเกิด acute leukemia แล้ว

การตรวจโครโมโซม โดยใช้ standard techniques สามารถพบความผิดปกติได้ 35-64% ในผู้ป่วย primary MDS แต่ถ้าใช้ high-resolution techniques เช่น FISH (fluorescence insitu hybridization) หรือ PCR (polymerase chain reaction) analysis อาจพบได้ถึง 79% ความผิดปกติดังกล่าวเป็นแบบ nonrandom ซึ่งมีทั้งผิดปกติในจำนวน (numeric) หรือโครงสร้าง (structural) ความผิดปกติในจำนวน (aneuploidy) เกิดจากการขาดหายไปหรือการเพิ่มของ chromosome ทั้งเส้น เช่น monosomy 7, trisomy 8 ส่วนความผิดปกติของโครงสร้างเกิดจากการขาดหายไปของ chromosome บางส่วน เช่น deletion ของ long arm ของ chromosome 5 (5q-) หรือมี translocation หรือ isochromosome กล่าวโดยรวมพบความผิดปกติของโครโมโซมดังตารางที่ 2, 3<sup>9,69</sup>

### 5q-

เป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่พบได้บ่อย คือ

### ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ความผิดปกติของโครโมโซมใน MDS

| ความผิดปกติ                         | อุบัติการณ์ |
|-------------------------------------|-------------|
| Loss of all or part of chromosome 5 | 13%         |
| Loss of all or part of chromosome 7 | 5%          |
| Trisomy 8                           | 5%          |
| Loss of X or Y                      | 2%          |
| Deletion 20 q                       | 2%          |
| Deletion 17 p                       | < 1%        |

### ตารางที่ 3 แสดงความผิดปกติของโครโมโซมที่พบร่วมกับชนิด (subtypes) ของ MDS<sup>72</sup>

| Subtypes     | ความผิดปกติที่พบบ่อย             |
|--------------|----------------------------------|
| RA           | 5q                               |
| RARS         | +8, 5q-, -7, t/del (11), 20q-    |
| RAEB, RAEB-t | 5q-, -7, +8, +5, 7q-, +21, -y    |
| CMML         | -7, +8, t/del (12p), +21, -y, 7q |

ประมาณ 10-15% ของ primary MDS และ 50% ของ therapy-related MDS ผู้ป่วย 5q- มักเป็นผู้หญิงมากกว่า คือพบถึง 70% แต่ในอีกรายงานหนึ่งพบหญิง : ชาย 1.9:1 และอายุเฉลี่ย (median age) ที่มาพบแพทย์ ประมาณ 66.5 ปี อาการ anemia เป็นลักษณะที่สำคัญ neutropenia ถ้ามีมักไม่เป็นมาก แต่มักพบมี thrombocytosis และ abnormal megakaryocytes แบบ nonlobulated ผู้ป่วย 5q- มักมีพยากรณ์โรคดี มี leukemic transformation ประมาณ 25% จากการศึกษาพบว่าบริเวณตำแหน่ง 5q ประกอบด้วย genes ที่สร้าง cytokines และ cytokine receptors การรักษาผู้ป่วย 5q- มักได้แก่การให้เลือดเป็นหลัก อย่างไรก็ตาม 5q- อาจพบใน acute lymphoblastic leukemia polycythemia vera และ pure red cell aplasia ได้ด้วย<sup>70</sup>

**+7, 7q-**

ความผิดปกติดังกล่าวถือเป็น poor prognosis พอๆ กับผู้ป่วยที่มี multiple karyotype alterations ในรายงานของ Nowell<sup>73</sup> พบว่าในผู้ป่วย 9 รายที่มี +7 หรือ 7q- มีเพียงรายงานเดียวที่อยู่ได้นานเกิน 15 เดือน ผู้ป่วย 6 รายกลายเป็น acute leukemia ภายในปี ความผิดปกติของ chromosome 7 ยังอาจพบได้ใน de novo acute myeloid leukemia บางรายอาจพบเป็น unbalanced translocation ของ chromosome 1 และ 7 ซึ่งทำให้เกิดการขาดหายไปของ 7q บริเวณดังกล่าวยังไม่พบ genes ที่มีความสำคัญ

**อาการและอาการแสดง<sup>10</sup>**

ผู้ป่วย MDS มักมีอาการของ progressive cytopenias ซึ่งได้แก่ anemia, leukopenia และ thrombocytopenia โดยผู้ป่วยอาจมีอาการเพียงอย่างเดียวหรือหลายอย่างก็ได้ ภาวะ anemia<sup>10</sup> นับว่าพบได้บ่อยที่สุดตั้งแต่ 45-93% ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลียเหนื่อยง่าย บางรายอาจมีอาการของ heart failure ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบได้ 24-39% ผู้ป่วยอาจให้ประวัติว่ามีอาการติดเชื้อง่าย ซึ่งสาเหตุนอกจากเม็ดเลือดขาวต่ำแล้ว ยังเกิดจากหน้าที่ของ neutrophils ผิดปกติ<sup>11,12</sup> (impaired chemotaxis, reduced phagocytic activity) ภาวะเกร็ดเลือดต่ำพบได้ 25-45% ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ ถ้าเกร็ดเลือดต่ำไม่มาก แต่บางรายมีอาการเลือดออกได้แก่ petechiae, purpura หรือ ecchymoses พบ serious bleeding ได้ประมาณ 10% เช่นเลือดออกในสมอง หรือทางเดินอาหาร<sup>13</sup> การตรวจร่างกายอื่นๆ ได้แก่ ม้ามโต<sup>7</sup> พบได้ 12-25% แต่ขนาดมักไม่โตมากเหมือนในผู้ป่วยกลุ่ม myeloproliferative diseases มีที่น่าน่าสังเกตคือผู้ป่วยที่เป็น subtype CMML พบม้ามโตได้ถึง 30-50% ตับโต พบได้ 5-25% ภาวะต่อมน้ำเหลืองโต พบได้น้อยมาก<sup>7</sup> ความผิดปกติของผิวหนังอย่างอื่นที่มีรายงานได้แก่ acute febrile

neutrophilic dermatosis<sup>14,15</sup> (Sweet's syndrome) urticaria pigmentosa<sup>16</sup> และ granulocytic sarcoma<sup>17</sup>

**การเปลี่ยนแปลงทางเลือด**

**เม็ดเลือดแดง<sup>18,19</sup>** : พบ macrocytosis<sup>18</sup> ได้บ่อย อาจมี dimorphic red blood cells ซึ่งประกอบด้วย เม็ดเลือดแดง 2 กลุ่ม คือ hypochromic, microcytic<sup>19</sup> และ macrocytic พบ tear drop cells, RBC fragments, nucleated RBC, reticulocyte counts ลดลง พบ basophilic stippling ในเม็ดเลือดแดง

**เม็ดเลือดขาว** : พบ myeloblasts, monocytes ได้ตามแต่ subtypes ของ MDS ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวที่พบได้เช่น hyposegmented neutrophils<sup>20</sup> (pseudo Pelger Huet phenomenon), reduced to absent granulation การตรวจทาง cytochemical<sup>21</sup> อาจพบ reduced myeloperoxidase หรือ increased  $\alpha$ -naphthyl acetate esterase activity การตรวจทาง immunological อาจพบ cell surface marker ของเซลล์ myeloid และ lymphoid ผิดปกติ<sup>22</sup>

เนื่องจาก MDS เป็น clonal disorders จึงอาจพบว่ามีความผิดปกติของ lymphocytes<sup>23,24</sup> ด้วย เช่น lymphopenia, จำนวนของ CD4 cell ลดลง CD8 cell ปกติ หรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย, natural killer cells อาจลดลง ความผิดปกติของ B cells<sup>25</sup> อาจพบ polyclonal hypergammaglobulinemia 12% ของผู้ป่วย สาเหตุอาจเป็นจากการติดเชื้อซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย MDS

**เกร็ดเลือด**: เกร็ดเลือดต่ำ พบได้บ่อยในผู้ป่วย MDS ถ้าเป็น subtype RAEB, RAEB-t จะพบได้บ่อยขึ้น ส่วน CMML พบภาวะเกร็ดเลือดต่ำได้น้อยกว่า<sup>26</sup> ลักษณะเกร็ดเลือดอาจมีขนาดใหญ่<sup>27</sup> (giant platelets) และมี hypogranulation ทำให้ติดสีจาง

**การตรวจไขกระดูก**

ไขกระดูกในผู้ป่วย MDS ส่วนใหญ่เป็น hypercellular พบ hypocellularity พบน้อยกว่า 5% และมักเป็น



secondary MDS<sup>28</sup> ลักษณะที่สำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัย MDS คือมี dyshematopoiesis ซึ่งประกอบด้วย

**Dyserythropoiesis:** พบลักษณะ multinuclearity, nuclear fragments, megaloblastoid changes, มี erythroid precursors เพิ่มขึ้น ส่วนการย้อมเหล็กจะพบ ringed sideroblasts ซึ่งจะมีลักษณะผิดปกติคือมี granules ซึ่งอยู่รอบๆ nucleus  $\geq 5$  อัน และ cover มากกว่า 1 ใน 3 ของ nuclear rim<sup>29</sup>, ringed sideroblasts ไม่ได้พบเฉพาะใน MDS เท่านั้น แต่ยังสามารถพบได้ในภาวะอื่นๆ เช่น alcohol-induced sideroblastic anemia<sup>30,31</sup>, chemotherapy-induced anemia, myeloproliferative diseases<sup>32</sup> จากยา isoniazid และยารักษาวัณโรคอื่นๆ<sup>33</sup> ยา chloramphenicol<sup>34</sup> และสังกะสี<sup>35</sup>

**Dysgranulopoiesis**<sup>36</sup>: พบ hypogranulation และ hyposegmentation ของ polymorphonuclear leukocytes และมี chromatin condensation (Pseudo-Pelger Huet anomaly, บางครั้งเรียก pelgeroid) นอกจากนั้นยังอาจพบ ring-shaped nuclei, nuclear sticks

**Dysmegakaryopoiesis:** พบ micromegakaryocytes<sup>37</sup> ซึ่งมีขนาดเล็กเท่ากับ promyelocytes<sup>7</sup>, large mononuclear megakaryocytes<sup>36</sup>, multiple small nuclei megakaryocytes<sup>36</sup>, hypogranulated megakaryocytes<sup>38</sup>

ลักษณะที่พบใน MDS และอาจบ่งถึงพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี อีกอย่างหนึ่งได้แก่ abnormal localization of immature precursors<sup>39</sup> (ALIP) คือพบ blast cells เป็นกลุ่มอยู่ตรงกลางของ bone marrow มากกว่าที่จะอยู่ที่ endosteal surface<sup>40</sup>

### Progression ของโรค

พบว่าผู้ป่วย MDS มีโอกาสที่จะกลายเป็น acute myeloid leukemia มากหรือน้อย ขึ้นกับ subtypes<sup>39</sup> ดังตารางที่ 4

การกลายเป็น ALL (acute lymphoid leukemia) พบได้น้อยมากใน MDS ส่วนใหญ่มักเป็น case report การวินิจฉัยนอกจากใช้ morphology แล้วยังใช้ cell surface marker และ cytochemistry เป็นตัวแยกที่สำคัญ<sup>41-43</sup> acute bilineage และ biphenotypic leukemia พบได้น้อยมากเช่นกัน<sup>44</sup>

### การวินิจฉัยแยกโรค<sup>10</sup>

ผู้ป่วย MDS มักจะมีปัญหาของ cytopenias มี hypercellular bone marrow และมี erythroid hyperplasia โรคที่มีการเปลี่ยนแปลงทางเลือดและไขกระดูก คล้ายกับ MDS ได้แก่

1. Nutritional anemia จากการขาด vitamin B<sub>12</sub> และ folic acid พบ macrocytes, hypersegmentation of PMNs ใน blood smear<sup>45</sup> อาจพบ leukopenia และ thrombocytopenia ได้ ในไขกระดูกพบ megaloblastic erythropoiesis การวินิจฉัยอาศัย

ตารางที่ 4 แสดงโอกาสเกิด AML และ median survival ของ MDS

| FAB (Subtype) | Progression to AML (%) | Median survival (months) |
|---------------|------------------------|--------------------------|
| RA            | 15                     | 44                       |
| RARS          | 10                     | 51                       |
| RAEB          | 40                     | 11                       |
| RAEB-t        | 60                     | 5                        |
| CMML          | 30                     | 13                       |

ประวัติ การตรวจ serum vitamin B<sub>12</sub> และ folic acid

2. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ผู้ป่วยมาด้วย chronic anemia จากมี intravascular hemolysis อาจพบมี leukopenia และ thrombocytopenia ได้ ในไขกระดูกมี erythroid hyperplasia<sup>46</sup> แต่ไม่มีลักษณะของ dyshemopoiesis การตรวจเหล็กในไขกระดูกมักไม่พบ การวินิจฉัยอาศัยประวัติ การตรวจ PNH study (Ham's test, sugar water test, urine hemosiderin)

3. Autoimmune diseases เช่น SLE อาจมีภาวะ autoimmune hemolytic anemia ร่วมกับ thrombocytopenia<sup>47</sup> การวินิจฉัยอาศัยประวัติและการตรวจ antinuclear antibody, Coombs' test

4. Hypersplenism<sup>48</sup> ในผู้ป่วยไทย มักเกิดจาก chronic liver disease แล้วมี portal hypertension ทำให้มีม้ามโต การตรวจร่างกายจะพบม้ามโต และ liver stigmata

5. ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ต้องแยกจาก hereditary sideroblastic anemia, congenital dyserythropoietic anemia, Fanconi's anemia, Diamond-Blackfan syndrome, Down's syndrome, Schwachman's syndrome และ Kostmann's syndrome<sup>10</sup>

6. ผู้ป่วย CMML จะมีอาการแสดง และมีการเปลี่ยนแปลงทางเลือดคล้ายกับ CML (chronic myeloid leukemia)<sup>7</sup> บางครั้ง monocytes อาจมีลักษณะที่แยกจากจาก immature myeloid cells การตรวจ chromosome จากไขกระดูก สามารถแยกได้เนื่องจากพบ t(9;22) ใน CML

7. ผู้ป่วย hypoplastic MDS<sup>7</sup> อาจแยกจาก aplastic anemia การพบลักษณะ dyshemopoiesis รวมทั้งการตรวจ chromosome จะช่วยในการวินิจฉัย MDS

8. Erythroleukemia<sup>49</sup> จะพบ erythroid cells มากกว่า 50% ในไขกระดูกและพบ non erythroid

cells มี blasts > 30%, erythroblasts มีลักษณะ dysplastic มี multilobulated nuclei with megaloblastic features

### การพยากรณ์ของโรค<sup>40,50</sup>

ปัจจัยที่บ่งถึง shorter survival ได้แก่ อายุมาก, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, จำนวน blasts ในไขกระดูก extensive dyshemopoiesis, abnormal central clustering of immature precursors ในไขกระดูก (ALIP score) increased numbers ของ circulating CD34 cells, abnormal cytogenetics (โดยเฉพาะ chromosome 5, 7), secondary MDS, expression of mdr-1 phenotype<sup>51</sup> และ RAS oncogene mutations หรือ activation<sup>52</sup>

ในปัจจุบันได้มีการนำ International Prognostic Scoring System มาใช้ใน MDS เพื่อจะบอกถึง outcome และ survival ของผู้ป่วย ปัจจัยที่ใช้ได้แก่<sup>71</sup>

#### 1. จำนวน blasts ในไขกระดูก

< 5% ให้คะแนน 0

5-10% ให้คะแนน 0.5

11-20% ให้คะแนน 1.5

21-30% ให้คะแนน 2.0

#### 2. ความผิดปกติของโครโมโซม

2.1 normal karyotype, y-, 5q-, 20q- ถือเป็น good prognosis ให้คะแนน 0

2.2 abnormal chromosome 7 หรือมีความผิดปกติตั้งแต่ 3 ชนิด ขึ้นไป ถือเป็น poor prognosis ให้คะแนน 1

2.3 ความผิดปกติอย่างอื่น ระหว่าง 2.1 และ 2.2 ให้คะแนน 0.5

3. ภาวะ cytopenias ซึ่งได้แก่ hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL, absolute neutrophil counts น้อยกว่า 1,500/ $\mu$ L เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ $\mu$ L

3.1 ไม่มี cytopenia หรือมี 1 อย่าง ให้คะแนน 0

3.2 มี cytopenia 2 หรือ 3 อย่างให้คะแนน 1 เมื่อนำมารวมกันเป็น overall score แล้วสามารถบอกถึง median survival ได้ตารางที่ 5

### การรักษา

การรักษา MDS ขึ้นกับ subtypes และอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ผู้ป่วยที่เป็น RA และ RARS เนื่องจากมี leukemic transformation น้อยและมี median survival ดี การให้ supportive care ด้วย blood component replacement และ supportive care อื่นๆ ถือเป็น standard การให้ growth factors เช่น erythropoietin (EPO) granulocyte หรือ granulocyte-monocyte colony stimulating factors (G-CSF, GM-CSF) interleukin 3 (IL-3) thrombopoietin (TPO) เพื่อรักษาภาวะ cytopenias ยังเป็น investigational อยู่ และเนื่องจากยาเหล่านี้ยังมีราคาแพง จึงอาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยไทย ผู้ป่วยที่เป็น RAEB, RAEB-t มีโอกาสจะกลายเป็น acute leukemia ได้สูง ดังนั้นการให้ chemotherapy อาจจะมีบทบาทมากกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และมี HLA identical siblings อาจพิจารณาทำ bone marrow หรือ peripheral stem cell transplantation เพราะมี long term survival ประมาณ 40% แต่มี treatment-related death 25-40% การให้ corticosteroids<sup>53</sup> และ biological treatment อย่างอื่น เช่น interferons<sup>54</sup> พบว่าไม่ได้ผล

### การรักษาด้วย chemotherapy

1. การให้ single agents ที่ใช้กันได้แก่ cytar-

bine 10 mg/m<sup>2</sup>/d เข้าได้ผิวหนัง หรือ continuous intravenous infusion ทุก 12 ชั่วโมง 14-21 วัน จากการศึกษากลุ่มของ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) และ SWOG (Southwest Oncology Group) เปรียบเทียบกับการให้ supportive care พบว่าผู้ป่วย 23% มี response ต่อยา แต่ median duration of response สั้นกว่า 8 เดือน เมื่อเทียบกับ supportive care แล้วไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา มีการเกิด infection มากกว่า<sup>55</sup> etoposide (VP-16) และ hydroxyurea มีการใช้ในผู้ป่วย CMML<sup>56</sup> response rate จาก hydroxyurea 60% เมื่อเทียบกับ 36% จาก VP-16 response duration ดีกว่า ใน hydroxyurea (24 เดือน VS 9 เดือน) topotecan ซึ่งเป็น topoisomerase I inhibitor ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษา solid tumors เช่น มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ ได้มีผู้นำมาใช้ใน MDS<sup>57</sup> โดยใช้ขนาด 2 mg/m<sup>2</sup> continuous IV infusion เป็นเวลา 5 วัน พบว่าได้ CR ถึง 25%

2. การให้ combination chemotherapy โดยรักษาแบบ acute myeloid leukemia เช่น (Ara-C + anthracycline) พบว่าผลการรักษาไม่ดี เมื่อเทียบกับ AML มี lower response rate, higher mortality และ shorter survival Kanatajjan<sup>58</sup> รายงานผู้ป่วย MDS และ secondary AML ทั้งหมด 112 คน พบว่า CR rate ในกลุ่ม MDS 15% เมื่อเทียบกับ 37% ในกลุ่ม AML และ median survival 21 สัปดาห์ ในกลุ่ม MDS เทียบกับ 45 สัปดาห์ในกลุ่ม AML

ตารางที่ 4 International Prognostic Scoring System

| Overall score | Median survival (y) | AML risk |
|---------------|---------------------|----------|
| Low 0         | 5.7                 | 9.4      |
| Intermediate  |                     |          |
| 1 (0.5-1.0)   | 3.5                 | 3.3      |
| 2 (1.5 - 2.0) | 1.2                 | 3.3      |
| High ≥ 2.5    | 0.4                 | 0.2      |



**การทำ allogeneic bone marrow transplantation (BMT)**

เนื่องจากผู้ป่วย MDS ส่วนใหญ่มีอายุมาก ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยเป็นส่วนน้อยที่สามารถทำ BMT ได้ กล่าวโดยสรุปจากการศึกษาของหลายสถาบัน พบ long-term survival ประมาณ 40% และมี treatment related death 25-40% ปัจจัยที่บ่งบอกถึง poor outcome ได้แก่ อายุมากกว่า 40 ปี chemotherapy resistant disease, longer disease duration, presence of excess blasts, cytogenetic abnormalities, การได้ cytoreduction ก่อนทำ BMT และ preparative regimen<sup>39</sup>

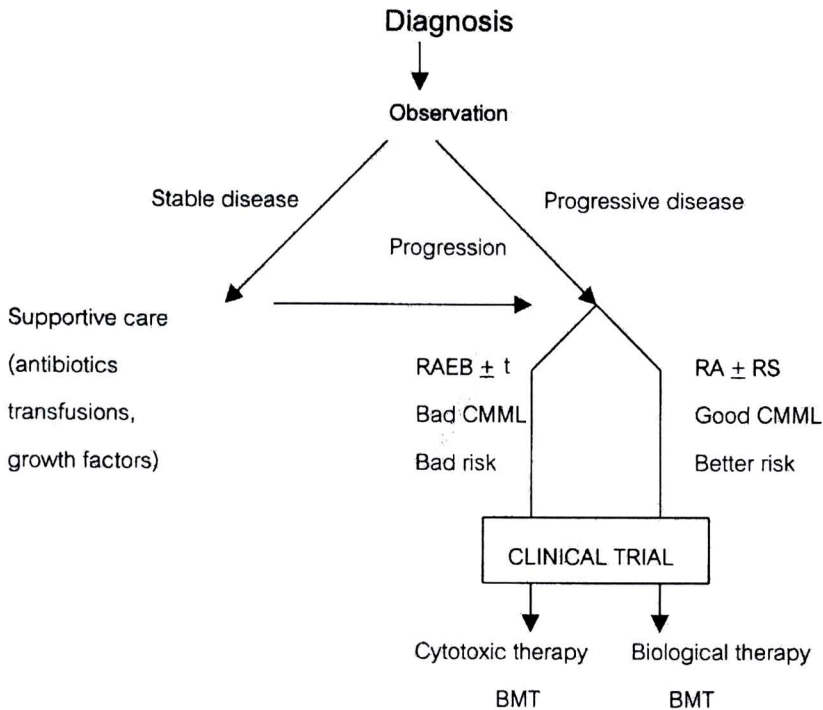
**การรักษาด้วย Hemopoietic growth factors**

เนื่องจากภาวะซีดพบได้บ่อยใน MDS ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องได้รับเลือดเป็นประจำ อาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนได้เช่น transfusion reactions (ไข้ หนาวสั่น ลมพิษ pulmonary insufficiency), transfusion

related infection และ secondary hemochromatosis ในปัจจุบันพบว่า recombinant human erythropoietin (EPO) สามารถทำให้มี erythroid responses ได้ประมาณ 20-30% ของผู้ป่วย<sup>59</sup> โดยเฉพาะผู้ป่วย RA, RARS และ MDS ที่มีค่า baseline erythropoietin level < 100 mU/mL จะตอบสนองได้ดี<sup>60</sup>

สำหรับ GM-CSF และ G-CSF พบว่าทำให้ neutrophil มีจำนวนเพิ่มขึ้น<sup>61-64</sup> เมื่อให้ร่วมกับ EPO พบว่าทำให้ภาวะซีดดีขึ้น ซึ่งแสดงว่าอาจมี synergy ระหว่าง growth factors ทั้ง 2 ชนิด<sup>65-67</sup> ประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่มีภาวะซีดดีขึ้น จำเป็นต้องได้ทั้ง G-CSF และ EPO เพื่อ maintain erythroid response<sup>68</sup>

อย่างไรก็ตาม growth factors เหล่านี้ ยังมีราคาแพง และยังไม่ถือเป็น standard treatment ในปัจจุบัน การให้ยาแก่ผู้ป่วยจึงควรพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยรายๆ ไป โดยสรุปการรักษาผู้ป่วย MDS อาจทำตามข้อแนะนำตามรูปที่ 1 ดังนี้



**รูปที่ 1** แสดงการรักษาผู้ป่วย MDS<sup>39</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Greenberg PL. *In vitro* culture techniques defining biologic abnormalities in myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Clin Haematol* 1986; 15:973-87.
2. Linman JW, Bagby GC. The preleukemic syndrome (hematopoietic dysplasia). *Cancer* 1978;42:854-64.
3. Weber RFA, Geraedts JPM, Kerkhofs H, et al. The preleukemic syndrome. I Clinical and hematological findings. *Acta Med Scan* 1980;207:391-5.
4. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of myelodysplastic syndromes (review). *J Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:485-99.
5. Hamilton-Patterson JL. Preleukemic anemia. *Acta Haematol* 1949;2:309-16.
6. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
7. Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D. Myelodysplastic syndrome: Clinical features. *Semin Hematol* 1996;33:177-85.
8. Tester W, Kinsella T, Waller B, et al. Second malignant neoplasms complicating Hodgkin's disease: The National Cancer Institute experience. *J Clin Oncol* 1984;2:762-9.
9. Mufti G. Chromosomal deletions in the myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1992;15:35-41.
10. Dunbar CE, Nienhuis AW. Myelodysplastic syndromes in Blood. In: Handin RI, Stossel TP, Lux SE, ed. *Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1995;377-414.
11. Boogaerts MA, Nelissen V, Roclant C, et al. Blood neutrophil function in primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1983;55:217-27.
12. Ruutu T. Granulocytic function in the myelodysplastic syndrome. *Scand J Haematol* 1986;36:66-70.
13. Aul C, Schneider W. Myelodysplastic syndrome. A prognostic factor analysis of 221 untreated patients. *Blut* 1988;57:234.
14. Soppi E, Nousiainen T, Seppa A, Lahtinen R. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in association with myelodysplastic syndrome : a report of three cases and a review of the literature. *Br J Haematol* 1989;73:43.
15. Tikjob G, Kassiss V, Thomsen HK, Jensen G. Acute febrile neutrophilic dermatosis and abnormal bone marrow chromosome as a marker for preleukemia. *Acta Derm Venereol* 1985;65:177.
16. Vilter RW, Sarna D. Preleukemia and urticaria pigmentosa followed by acute myelomonoblastic leukemia. *Arch Intern Med* 1985;145:349.
17. Sadick N, Edlin D, Myskowski PL, et al. Granulocytic sarcoma: a new finding in the setting of preleukemia. *Arch Dermatol* 1984;120:1341.
18. Juneja SK, Imbert M, Jouault H, et al. Haematological features of primary myelodysplastic syndrome (MDS) at initial presentation: a study of 118 cases. *J Clin Pathol* 1983;36:1129.
19. Tulliez M, Testa U, Rochant H, et al. Reticulocytosis, hypochromia and microcytosis: an unusual presentation of the preleukemic syndrome. *Blood* 1982;59:293.
20. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micromegakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1986;63:665-9.
21. Schofield KP, Stone PC, Kelsey P, et al. Quantitative cytochemistry of blood neutrophils in myelodysplastic syndromes and chronic granulocytic leukemia. *Cell Biochem Funct* 1983;1:92-6.
22. Economopoulos T, Economidou J, Giannopoulos C, et al. Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes. *J Clin Pathol* 1984;38:908-11.
23. Bynoe AG, Scott CS, Fort P, et al. Decreased T-helper cells in the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1983;54:97-102.
24. Carpani G, Rosti A, Vozzo N. T-lymphocyte subpopulations in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1989;81:173-5.
25. Mufti GJ, Figes A, Hamblin TJ, et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. I Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol* 1986;63:143-7.
26. Heyll A, Aul C, Derigs G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Data of 56 patients. *Blut*



- 1989;59:303.
27. Maldonado JE, Pierrl RV. The platelets in preleukemia and myelomonocytic leukemia: Ultrastructural cytochemistry and cytogenetics. *Mayo Clin Proc* 1975;50:573-82.
  28. Tricot G, DeWolf-Peters C, Hendrickx B, et al. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. I Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smear. *Br J Haematol* 1984;57:423-8.
  29. Hast R. Sideroblasts in myelodysplasia. Their nature and clinical significance (review). *Scand J Haematol* 1986;45:53-5.
  30. Bottomley SS. Porphyrin and Iron metabolism in sideroblastic anemia. *Semin Hematol* 1977;14:169.
  31. Garand R, Gardais J, Bizet M, et al. Heterogeneity of acquired idiopathic sideroblastic anemia (AISA). *Leuk Res* 1992;16:463-8.
  32. Farhi DC. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Diagnostic criteria and pitfalls (review). *Pathol Ann* 1995;30:29-57.
  33. Verwilghen R, Reybrouck G, Callens L, Cosemans J. Antituberculous drugs and sideroblastic anemia. *Br J Haematol* 1965;11:92.
  34. Goodman JR, Hall SG. Accumulation of iron in mitochondria of erythroblasts. *Br J Haematol* 1967;7:335.
  35. Patterson WP, Winkelmann M, Perry MC. Zinc-induced copper deficiency: megamineral sideroblastic anemia. *Ann Intern Med* 1985;103:385.
  36. Kouides PA, Bennett JM. Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Semin Hematol* 1966;33:95-110.
  37. Kuriyama K, Tomonaga M, Matsuo T, et al. Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1986;63:665-9.
  38. Wong KF, Chan JK. Are 'dysplastic' and hypogranular megakaryocytes specific markers for myelodysplastic syndrome? *Br J Haematol* 1991;77:509-14.
  39. Cheson BD. The myelodysplastic syndromes. *The Oncologist* 1997;2:28-39.
  40. Tricot G, Vlietinck R, Boogaerts MA, et al. Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes. Importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis. *Br J Haematol* 1985;60:19-28.
  41. Hernandez JM, Sanchez I, Gonzalez M, et al. Acute lymphoid leukemias following either a previous chronic myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: Phenotypic and genomic differences. *Am J Hematol* 1993;43:256-8.
  42. Meckenstock G, Fonatsch C, Heyll A, et al. T-cell receptor gamma/delta expressing acute leukemia emerging from sideroblastic leukemia: Morphological, immunological and cytogenetic features. *Leukemia Res* 1992;16:379-84.
  43. Stark AN, Scott CS, Bhalt B, et al. Myelodysplastic syndrome coexisting with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pathol* 1986;39:728-30.
  44. Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:150-62.
  45. Lindenbaum J, Nath BJ. Megaloblastic anemia and neutrophil hypersegmentation. *Br J Haematol* 1990; 44:511.
  46. Mangalik A, Malaviya AN. Pancytopenia with cellular marrow - PNH. *Lancet* 1970;1:846.
  47. Pegels JG, et al. The Evans syndrome: Characterization of the responsible autoantibodies. *Br J Haematol* 1982;51:445.
  48. Amorosi EL. Hypersplenism. *Semin Hematol* 1965; 2:249.
  49. Cuneo A, VanOrshoven A, Michaux JL, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in erythroleukemia: Evidence for multilineage involvement and identification of two distinct cytogenetic clinicopathologic types. *Br J Haematol* 1990;75:346.
  50. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, et al. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985;59:425-33.
  51. List AF, Spier CM, Cline A, et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in myelodysplasia is associated with a stem cell phenotype. *Br J Haematol* 1991;78:28-34.

52. Paquette RL, Landaw EM, Pierr RV, et al. N-ras mutations are associated with poor prognosis and increased risk of leukemia in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:590-9.
53. Bagby JR GC, Gabourel JD, Linan JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemia syndrome (hemopoietic dysplasia) *Ann Intern Med* 1980;92:55-8.
54. Elias L, Hoffman R, Boswell S, et al. A trial of remonbinant (2 interferon in the myelodysplastic syndromes: I. Clinical results. *Leukemia* 1987;1:105-10.
55. Miler KB, Kyungmann K, Morrison FS, et al. The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase III intergroup study. *Ann Hematol* 1992;65:162-8.
56. Wattel E, Guerci A, Hecquest B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996;88:2480-7.
57. Beran M, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Topotecan, a topoisomerase I inhibitor is active in the treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 1996;88:2473-9.
58. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: Clinical, cytogenetics, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986;4:1748-57.
59. Mittelman M, Lessin LS. Clinical application of recombinant erythropoietin in myelodysplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:993-1109.
60. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, et al. The use of r-HuEPO in the treatment of anemia related to myelodysplasia (MDS). *Br J Haematol* 1995;89:831-7.
61. Costello RT. Therapeutic use of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). A review of recent experience. *Acta Oncol* 1993;32:403-8.
62. Grant SM and Hell RC. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in the management of myelosuppression. *Drugs* 1992;43:516-60.
63. Willemze R, van-der-Lely N, Zwierzina H, et al. A randomized phase I/II multicenter study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy for patients with myelodysplastic syndromes and relatively low risk of acute leukemia. *EORTC leukemia Cooperative Group. Ann-Hematol* 1992;64:173-80.
64. Scaffa JH, Kamtham A. Clinical studies of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Cancer Surv* 1990;9:115-30.
65. Greenberg PL, Negrin RS and Ginzton N. G-CSF synergizes with erythropoietin (EPO) for enhancing erythroid colony formation (BFU-E) in myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 1991;78:38a.
66. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, et al. Treatment of anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood* 1993;82:737-43.
67. Hellstrom-Lindberg E, Birgegard G, Carisson M, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1993;11:221.
68. Negrin RS, Stein R, Doherty K, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: Evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996;87:4067-81.
69. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Med* 1999;340:1649-60.
70. Lewis S, Oscier D, Boulwood J, et al. Hematologic features of patients with myelodysplastic syndromes associated with a chromosome 5q deletion. *Am J Hematol* 1995;49:194-200.
71. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
72. Bennelt JM, Kouides PA. The Myelodysplastic syndromes: Morphology and risk assessment (1999) in *Hematology 1999 Education Programme and Scientific Supplement of the IX congress of the International Society of Hematology Asian Pacific Division*. Jootar S, McArthur JR, Lee SH, Ungkanont A (eds), Bangkok, Thailand 1999:124-8.
73. Nowell PC. Chromosome abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992;19:25-33.