

## การตรวจโครโมโซม (Cytogenetic study) และความสำคัญในกลุ่มโรค Myelodysplastic syndrome (MDS)

ผศ.พญ. สุนา มัสอูดี

Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นกลุ่มโรคเกิดจากความผิดปกติของ hematopoietic stem cell ที่มีการสร้างเม็ดเลือดแบบ ineffective hematopoiesis ทำให้เกิด bone marrow dysplasia และ peripheral cytopenia โดยกลุ่มโรค MDS มีโอกาสหรือความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งเม็ดเลือดชนิด acute myeloid leukemia (AML) ได้แตกต่างกัน ขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ได้แก่เปอร์เซ็นต์ blast ในไขกระดูก ความผิดปกติของโครโมโซม ความผิดปกติของยีน และจำนวนของ lineage ที่มี cytopenia ได้แก่ single, bi-cytopenia และ pancytopenia จึงมีการนำปัจจัยเหล่านี้มาใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการดำเนินของโรคไปเป็น AML ตามระบบ International Prognostic Scoring System (IPSS)

ความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วย MDS พบได้มากกว่า 50% โดยความผิดปกติที่พบได้บ่อย (recurring cytogenetic abnormalities) ได้แก่ +8, -7 or del(7q), -5 or del(5q), del(20q), -Y, i(17p) or t(17p), -13 or del(13q), del(11q), del(12p) or t(12p), del(9q), idic(X)(q13), t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(P36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26.2) และ t(6;9)(p23;q34) และยังพบความผิดปกติของโครโมโซมที่พบน้อย (rare cytogenetic abnormalities) อีกหลายร้อยชนิดในผู้ป่วย MDS ซึ่งยังมีข้อมูลจำกัดในการใช้ประเมินความเสี่ยงหรือพยากรณ์โรค

ความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วย MDS ที่ใช้ในการพยากรณ์โรค แบ่งเป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่มีพยากรณ์โรค good, intermediate และ poor ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความผิดปกติของโครโมโซมและการพยากรณ์โรค

Prognostic factor Subgroup	Cytogenetic Abnormalities
Good	Normal karyotype -Y as sole abnormality del(5q) as sole abnormality del(5q) as sole abnormality
Intermediate	+8 and others
Poor	Complex karyotype ( $\geq 3$ abnormalities) Chromosome 7 abnormalities

ตัวอย่างความผิดปกติของโครโมโซมและความสำคัญทางคลินิก

1. Del(5q); deletion แขนยาวของโครโมโซมคู่ที่ 5

Del(5q) เป็นความผิดปกติของโครโมโซมที่พบบ่อยที่สุดใน MDS (มากกว่า 15%) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติชนิดนี้มีลักษณะทางคลินิกที่หลากหลายแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามลักษณะทางคลินิกพยาธิวิทยา และการตอบสนองต่อการรักษา การพยากรณ์โรค ได้แก่ 1) MDS ที่เป็นหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด cytotoxic เช่น alkylating agent และ/หรือรังสีรักษา มักพบ del(5q) ร่วมกับความผิดปกติของโครโมโซมอื่น และ TP53 mutation MDS กลุ่มนี้มีโอกาสดำเนินโรคเป็น AML สูง (30-45%) มี overall survival สั้น (6-17 เดือน ขึ้นกับจำนวนและความรุนแรงของความผิดปกติอื่นๆ) และการตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่า (complete remission ประมาณ 3%) กลุ่มที่มี del(5q) อย่างเดียว 2) MDS ที่มี del(5q) อย่างเดียว กลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคดีกว่า และมีโอกาสดำเนินโรคเป็น AML ต่ำ (5-16%) มีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า (complete remission ประมาณ 67%)

2. Monosomy 7, del(7q); deletion แขนยาวของโครโมโซมคู่ที่ 7

ความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 7 พบได้ประมาณ 10% ในผู้ป่วย de novo MDS และมากกว่า 50% ในผู้ป่วย therapy-related MDS ความผิดปกติชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมี overall survival ต่ำ

3. Trisomy 8

Trisomy 8 พบได้ประมาณ 5% ของผู้ป่วย MDS และมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคระดับ intermediate มี overall survival เฉลี่ย 23 เดือน มีหลักฐานการตรวจพบ Trisomy 8 ใน myeloid progenitor cell ของผู้ป่วย MDS และแทบจะไม่พบใน CD 34 positive stem cell จึงมีการตั้งสมมติฐานว่าการเกิดความผิดปกตินี้อยู่ในช่วงท้ายของพยาธิกำเนิดของ MDS นอกจากนี้ยังพบว่า Trisomy 8 MDS cell มี anti-apoptotic protein ในปริมาณสูง และมีความเกี่ยวข้องกับ auto immune pathophysiology

4. Sex chromosome abnormalities (-Y, -X)

การขาดหายไปของโครโมโซม Y ในเพศชายและโครโมโซม X หนึ่งในเพศหญิงพบในผู้สูงอายุที่ไม่มีความผิดปกติ โดยพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับ aging phenomenon อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็งเม็ดเลือดด้วย

การขาดหายไปของโครโมโซม Y มีความสัมพันธ์กับ myeloid disorders และผู้ที่พบ -Y มีโอกาสดำเนินโรคเป็น MDS ประมาณ 3.8 เท่าของผู้ที่มีโครโมโซมปกติ ผู้ป่วย MDS ที่มี -Y มีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ดีมาก (very good prognostic factor)

การขาดหายไปของโครโมโซม X ใน MDS พบได้น้อย คือพบ -X อย่างเดียวประมาณ 0.2-0.3% และ -X ร่วมกับความผิดปกติของโครโมโซมอื่น มากกว่า 1.5% ของผู้ป่วย MDS ผู้ป่วย MDS ที่มี -X มีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคระดับปานกลาง (intermediate prognostic factor) อย่างไรก็ตามผู้ป่วย Turner syndrome (45, XO) ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิด MDS เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรปกติ

5. 3q- abnormalities

ความผิดปกติของแขนยาวโครโมโซมคู่ที่ 3 เช่น deletion, translocation และ inversion พบได้น้อยมากใน MDS และมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มี overall survival (OS) โดยมีค่าเฉลี่ย OS 20 เดือน

6. Trisomy 13, del(13q)

Trisomy 13 พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วย MDS (ประมาณ 0.2%) แต่พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วย AML (1-2%) Trisomy 13 มักพบใน advanced MDS with excess blast และมีภาวะ pancytopenia ระดับปานกลางหรือรุนแรง

del(13q) เป็นความผิดปกติที่พบในมะเร็งเม็ดเลือดทั้งใน lymphoid และ myeloid disorders รวมทั้งในผู้ป่วย MDS โดยพบประมาณ 2% ของ MDS และมีความสัมพันธ์กับ therapy-related MDS และ poor outcome

#### 7. Trisomy 21, monosomy 21

ผู้ป่วย Down's syndrome (Trisomy 21) มีความเสี่ยงสูงกว่าประชากรปกติต่อการเกิด AML และ ALL และพบได้ไม่บ่อยใน MDS (0.3-0.8%) MDS ที่พบ trisomy 21 มักพบ absolute neutrophil count ต่ำ ภาวะโลหิตจางเล็กน้อย และเกล็ดเลือดต่ำ และมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคระดับปานกลาง บางรายงานวิจัยพบความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคไม่ตี Monosomy 21 พบได้น้อยมากใน MDS โดยพบ monosomy 21 ประมาณ 0.2% และพบ monosomy 21 ร่วมกับความผิดปกติอื่นประมาณ 0.5% ความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคยังมีข้อมูลจำกัด แต่มีรายงานวิจัยพบความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคไม่ตี

#### 8. Isochromosome 17q

เป็นความผิดปกติที่พบประมาณ 1% ของผู้ป่วย MDS และมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคระดับปานกลาง ผู้ป่วย MDS ที่มีความผิดปกตินี้มีลักษณะทางคลินิกเฉพาะคือ มี profound anemia, neutrophil with Pelger-Huet anomaly และ hyperplastic bone marrow ที่มี micromegakaryocyte เด่น

#### 9. Del(20q), del(12p), del(11q)

Del(20q) และ del(12p) จัดอยู่ในกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคดี โดย MDS ที่มี del(20q) มี overall survival เฉลี่ย 5-6 ปี และ MDS ที่มี del(12p) มี overall survival เฉลี่ย 6-9 ปี ส่วน del(11q) มีพยากรณ์โรคระดับปานกลาง

กลุ่มโรค MDS มีความหลากหลายของความผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดจากพยาธิกำเนิดที่ต่างกัน ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทำให้มีความเข้าใจพยาธิกำเนิดในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลมากขึ้น ปัจจุบันพบ MDS บาง subgroups มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของโครโมโซมที่จำเพาะ และการรักษาที่จำเพาะ ความรู้ระดับเซลล์และระดับโมเลกุลจะนำไปสู่พยาธิกำเนิดโรค และการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ซึ่งจะให้มีประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้น ลดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และนำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. ACC Professional guidelines for clinical cytogenetics:Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes.v.1.00,2012
2. Zahid MF, Malik UA, Sohail MS,et al. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: An overview. *Int J Hematol Oncol Stem CellRes* . 2017; 11(3):231-239
3. Brunning R, Orazi A,Germing U,et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon,France: IARC Press;2008. Myelodysplastic syndromes/neoplasms,overvoiew;p.88-93.
4. Lindsley RC,Elbert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes.*Annu Rev Pathol*.2013;8:21-47.
5. Giagounidis AAN, Germing U, Strupp C. Prognosis of patients with del (5q) MDS and complex karyotype and the possible role of lenalidomide in this patient subgroup. *Ann Haematol*.2005;84(9):569-71
6. Jädersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q-syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009;94(12):1762-6.
7. Möllgård L, Saft L, Treppendahl MB, et al. Clinical effect of increasing doses of lenalidomide in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with chromosome 5 abnormalities. *Haematologica*. 2011;96(7):963-71.
8. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*.2012; 30(8):820-9.
9. Abruzzese E, Rao PN, Slatkoff M, et al. Monosomy X as a recurring sole cytogenetic abnormality associated with myelodysplastic diseases. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997;93(2):140-6.
10. Mesa RA, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Trisomy 13: prevalence and clinicopathologic correlates of another potentially lenalidomide-sensitive cytogenetic abnormality. *Blood*. 2009;113(5):1200-1.
11. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110(13):4385-95.

-----