

نویسنده: نیکولوس کروگر «Nicolaus KOger».

منبع و تاریخ نشر: ستورتنی فونديشن «فبروری 2025».

برگردان: پوهندوی دوکتور سیدحسام «مل»

درمان سندرم‌های میلودیپلاستیک پرخطر

Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes

چکیده (خلاصه)

سندرم میلودیپلاستیک (MDS) به عنوان یک بدخیمی «خبیث» میلوئیدی ناهمگن با منشأ مشترک در بخش سلول‌های بنیادی خون‌ساز در نظر گرفته می‌شود و عموماً به اشکال کم‌خطر و پرخطر تقسیم می‌شود. در حالی که اهداف درمانی برای MDS کم‌خطر، کاهش نیا زبه تزریق خون و تبدیل به لوسمی حاد است، اهداف اصلی برای MDS پرخطر، افزایش طول عمر و در نهایت درمان بیمار است. اگرچه اخیراً عوامل جدیدی مانند imetelstat و luspatercept به عنوان گزینه‌های درمانی جدید برای MDS کم‌خطر تأیید شده‌اند، اما عوامل هیپومتیلاسیون در حال حاضر تنها گزینه غیر پیوندی تأیید شده برای MDS پرخطر هستند و استاندارد مراقبت برای بیمارانی هستند که واجد شرایط پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوتنیک (HSCT) نیستند. ترکیب با سایر داروها به عنوان درمان خط اول تا به امروز در MDS پرخطر، مؤثرتر از تک درمانی نبوده است و پیاپی پس از شکست درمان با عوامل هیپومتیلاسیون ضعیف است. تنها درمان بالقوه و استاندارد مراقبت برای بیمارانی واجد شرایط، پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) است و اگرچه تعداد بیماران MDS پیوند شده - به ویژه افراد مسن‌تر - به دلیل مدیریت بهتر و دسترسی بیشتر به اهداکنندگان، در طول زمان افزایش یافته است، اما اکثر بیماران MDS واجد شرایط این رویکرد درمانی نخواهند بود. چالش‌های فعلی شامل

کاهش خطر عود، علت اصلی شکست پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز است. این بررسی، دانش فعلی در مورد گزینه‌های رویکردهای درمانی پیوند و غیر پیوند برای این بیماران را خلاصه می‌کند و نیاز بالینی برآورده نشده برای درمان‌های مؤثرتر را نشان می‌دهد.

عامل هیپومتیلاسیون (یا عامل دمتیلاسیون [1]) دارویی است که متیلاسیون DNA را مهار می‌کند: اصلاح نوکلئوتیدهای DNA با اضافه کردن یک گروه متیل. از آنجا که متیلاسیون DNA بر عملکرد سلولی از طریق نسل‌های متوالی سلول‌ها بدون تغییر توالی DNA اصلی تأثیر می‌گذارد، درمان با یک عامل هیپومتیلاسیون نوعی درمان اپیژنتیک در نظر گرفته می‌شود.

عوامل هیپومتیلاسیون موجود در حال حاضر فعالیت DNA متیل ترانسفراز (مهارکننده‌های DNA متیل ترانسفراز / مهارکننده‌های DNMT) را مسدود می‌کنند. در حال حاضر دو عضو از این کلاس، آزاسیتیدین و دسیتابین، برای استفاده در ایالات متحده در سندرم میلودیسپلاستیک توسط FDA تأیید شده‌اند و برای استفاده در تعدادی از تومورها در حال بررسی هستند [2]. کاربرد بالینی..... **تفصیل توسط این قلم**

ارزیابی بیماران و اهداف درمان

بیماران مبتلا به سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS) با انواع تظاهرات بیماری از خفیف تا شدید به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند و میزان پیشرفت MDS آنها به لوسمی حاد در طول زمان بالا است. رویکرد درمانی به نمرات خطر خاص بیماری و خطر تبدیل به لوسمی حاد بستگی دارد. هنوز هم بر اساس سیستم امتیازدهی بین‌المللی پیش‌آگهی اصلاح‌شده (IPSS-R) که دسته‌های کم، بسیار کم و متوسط را به عنوان MDS کم‌خطر و دسته‌های بالا و بسیار بالا را به عنوان HR-MDS طبقه‌بندی می‌کند، اجماع نظر در مورد تمایز MDS کم‌خطر با سیتوپنی شدید و فیبروز مغز استخوان وجود دارد. 1، 2 با این حال، این طبقه‌بندی پیامد ضعیف بیماران مبتلا به MDS کم‌خطر با سیتوپنی (cytopenia) شدید و فیبروز مغز استخوان را در نظر نمی‌گیرد و اهمیت ژنتیک مولکولی را در نظر نمی‌گیرد.

در واقع، پیشینه‌های ژنتیکی و مولکولی سلول‌های تومور میلودیسپلاستیک ناهمگن هستند، 3 یافته‌ای که منجر به معرفی سیستم طبقه‌بندی خطر سیستم امتیازدهی بین‌المللی مولکولی (IPSS-M) با پیش‌آگهی برتر شد. IPSS-M، با افزایش وزن اطلاعات مولکولی خود، معمولاً بیماران را از دسته‌های کم‌خطرتر به سمت دسته‌های پرخطرتر سوق می‌دهد، به این معنی که توصیه‌ها برای HR-MDS باید مورد تجدید نظر قرار گیرند. 3، 4 با این حال، باید در نظر داشت که IPSS-M شامل بیماران تحت درمان نیز می‌شود که می‌تواند تأثیر بالقوه‌ای بر بقا داشته باشد.

روش تشخیصی بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) و/یا طبقه‌بندی اجماع بین‌المللی (ICC) است که هر دو در سال (2022) منتشر شده‌اند،⁶ و در مقاله دیگری از این مجموعه بررسی به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند. پیامدهای بالینی خون‌سازی کلونال با پتانسیل نامشخص خارج از محدوده این بررسی است. یکی از تفاوت‌های بین این دو طبقه‌بندی این است که ICC بیماران را که بیش از 10٪ بلاست مغز استخوان دارند، به عنوان "MDS/AML" تعریف می‌کند، در حالی که WHO هنوز از اصطلاح MDS برای این بیماران استفاده می‌کند. با هدفمندتر شدن درمان‌های جدید و کمتر تحت تأثیر درصد دقیق بلاست مغز استخوان، رویکرد ICC می‌تواند تأیید داروهای را که عمدتاً در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد (AML) مورد بررسی قرار گرفته‌اند، برای بیماران مبتلا به MDS با ریسک بالاتر نیز تسهیل کند.

اینکه آیا این مفید خواهد بود و ممکن است منجر به بهبود در نتیجه بیماران HR-MDS شود، باید مشخص شود. داده‌های ارائه شده در این بررسی بر اساس طبقه‌بندی MDS با بلاست‌های کمتر از 20٪ است.

مدیریت و درمان HR-MDS باید با یک ارزیابی تشخیصی و پیش‌آگهی کامل شامل بررسی مولکولی و سیتوژنتیکی آغاز شود. تجزیه و تحلیل عمیق علائم، منابع فیزیکی و ترجیحات فرد نیز مهم است. توصیه‌های درمانی باید در کنفرانس‌های چند تخصصی با حضور حداکثر متخصصان مورد بحث قرار گیرد.^{5, 3, 7}

ملاحظات کلی درمان

حتی اگر بتوان بیماران را بر اساس نمرات خطر MDS موجود، در گروه کم‌خطر طبقه‌بندی کرد، این بیماری یک سرطان خون با پیش‌آگهی کلی ضعیف است. بیماران با IPSS-R با خطر بالا و بسیار بالا می‌توانند به ترتیب انتظار میانگین بقای ۱/۶ و ۰/۸ سال را داشته باشند، در حالی که میانگین بقای افراد با IPSS-R با خطر متوسط، کم و بسیار کم به ترتیب ۳، ۵/۳ و ۸/۸ سال است. ۲. بیماران با IPSS-M با خطر متوسط تا بسیار بالا، میانگین بقای ۱/۷ و ۱/۰ سال را نشان می‌دهند، در حالی که بیماران با خطر متوسط کم و کم، به ترتیب بقای کلی ۴/۶ و ۶ سال دارند. فقط بیماران که در دسته IPSS-M با خطر بسیار کم قرار دارند، میانگین بقای بیش از ۱۰ سال دارند. ۳. این بدان معناست که رویکردهای درمانی در زمان تشخیص، نه تنها برای بیماران HR-MDS، باید با هدف افزایش بقا و در نهایت درمان بیمار انجام شوند.

اگر درمان با درمان‌های موجود امکان پذیر نباشد، تمام گزینه‌های دیگر، از جمله افزایش بقا، باید با بهبود کیفیت زندگی همراه باشند. منشأ همه انواع MDS در بخش سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز خونساز است و باید در نظر داشت که با گذشت زمان، اکثر موارد MDS کم‌خطر به دسته IPSS-R یا IPSS-M بالاتر پیشرفت می‌کنند. تحقیقات سعی کرده‌اند پویایی سیر بیماری را با تجزیه و تحلیل‌های وابسته به زمان در نظر بگیرند

و طبق IPSS-R، حد آستانه 3.5 امتیاز را برای تمایز MDS کم خطر از HR-MDS پیشنهاد کرده‌اند. 8 با میانگین سنی حدود 75 سال، بیماری‌های همراه و ضعف در توانایی تحمل گزینه‌های درمانی مختلف نقش دارند و اکثر بیماران واجد شرایط پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلونژنیک (HSCT) برای درمان نخواهند بود.

با این حال، موارد و شرایط لازم برای HSCT همیشه باید در اوایل و در طول دوره بیماری بررسی شود. یک الگوریتم پیشنهادی برای تعیین «واجد شرایط بودن برای پیوند» و مشاوره به بیماران در مورد پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلونژنیک در شکل 1 نشان داده شده است.

مراقبت‌های حمایتی

مراقبت‌های حمایتی در مدیریت بیماران مبتلا به MDS، صرف نظر از اینکه بیماری آنها کم‌خطر یا پرخطر باشد، بسیار مهم است و شامل نظارت فعال بر بیماری، پشتیبانی از تزریق خون و سایر جنبه‌های مقابله با سیتوپنی و افزایش خطر عفونت و خونریزی می‌شود. حدود نیمی از بیماران MDS در زمان تشخیص به تزریق گلبول‌های قرمز خون نیاز دارند. 9، 10 هم‌نیاز به تزریق گلبول‌های قرمز خون در زمان تشخیص و هم شدت تزریق خون در طول دوره بیماری با اختلال در بقا، کیفیت زندگی و بقای بدون پیشرفت بیماری مرتبط است. 11-13 با در نظر گرفتن گزینه پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلونژنیک برای HR-MDS (و همچنین برای MDS کم خطر)، فقط باید فرآورده‌های خونی فیلتر شده تجویز شود تا خطر ایمن‌سازی به حداقل برسد. همین امر در مورد ترومبوسیتوپنی نیز صادق است که ممکن است در زمان تشخیص وجود داشته باشد اما معمولاً در طول درمان با شیمی‌درمانی و عوامل هیپومتیلایسین (HMA) و همچنین پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز آلونژنیک رخ می‌دهد. نقش آگونیست‌های ترومبوپوئین بحث‌برانگیز است. کارآزمایی‌های کوچک فاز II نشان دادند که آگونیست‌های ترومبوپوئین تعداد پلاکت‌ها را در بیماران مبتلا به MDS پیشرفته افزایش می‌دهند، اما یک مطالعه تصادفی در MDS پرخطر، که در آن از یک آگونیست ترومبوپوئین به تنهایی یا در ترکیب با آزاسیتیدین استفاده شد، این موضوع را تأیید نکرد. در واقع، میزان پاسخ در بیماران که آزاسیتیدین + الترومبوپگ دریافت می‌کردند، کمتر از بیماران بود که آزاسیتیدین را به تنهایی دریافت می‌کردند. 14، 15

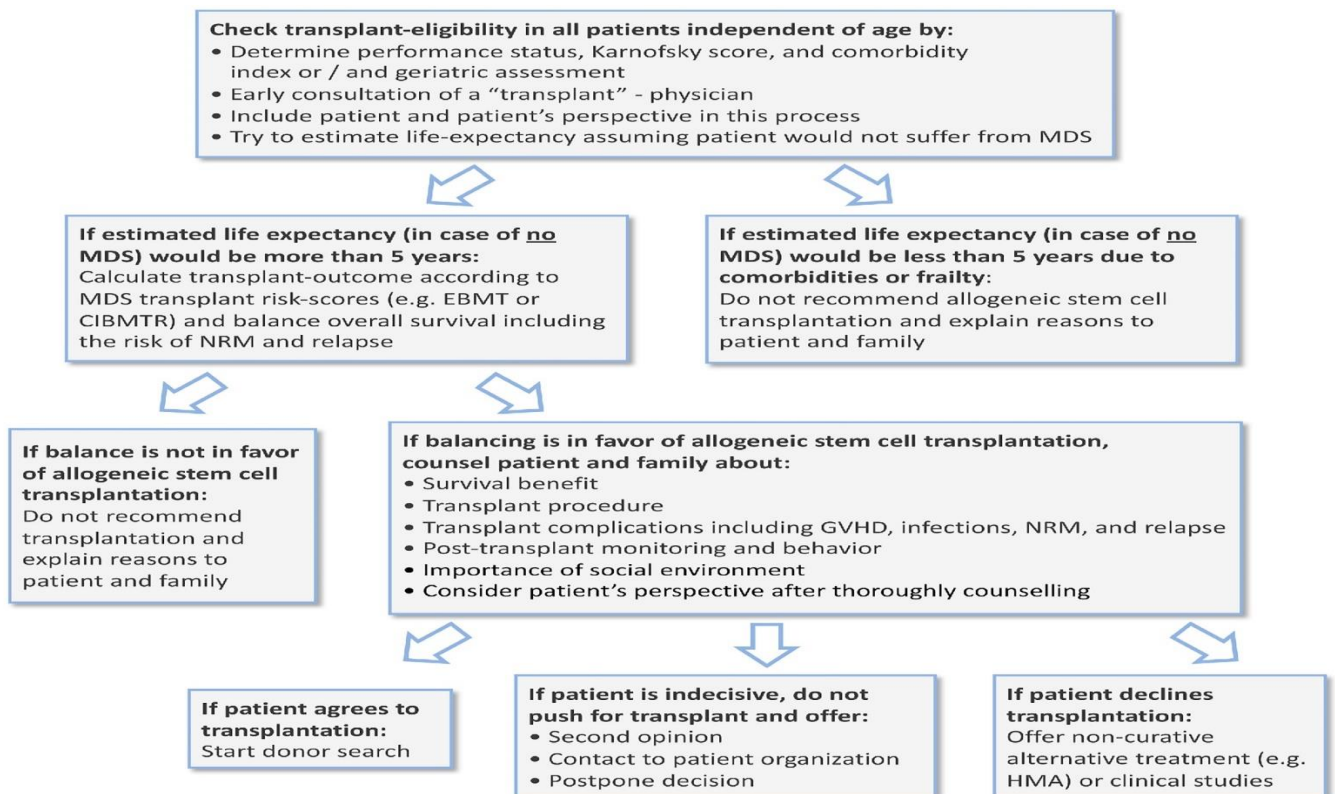
پیشگیری از عفونت مختص MDS نیست و باید از دستورالعمل‌های بین‌المللی عمومی پیروی کند. فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت برای تعداد کم نوتروفیل مرتبط با MDS مجاز نیست، اما اغلب به عنوان مراقبت حمایتی در موارد نوتروپنی ناشی از درمان HMA، به ویژه پس از وقایع عفونی مکرر، استفاده می‌شود. در حالی که نقش کیلیت آهن در MDS کم خطر وابسته به انتقال خون به خوبی پذیرفته شده است، نقش آن در HR-MDS به دلیل امید به زندگی کوتاه‌تر بیماران بحث‌برانگیز است، اما در صورت

برنامه‌ریزی برای پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلونژنیک، اجماع نظر بر شروع کیفیت در HR-MDS وابسته به انتقال خون وجود دارد.

با توجه به مرگ و میر بالاتر بدون عود در بیماران مبتلا به اضافه بار آهن در زمان پیوند، کیفیت به موقع باید شروع شود اما نباید روند پیوند را به تعویق انداخت. 16 داده‌های اخیر نشان می‌دهد که اگر دفراسیروکس با دوز کم در طول درمان آماده‌سازی قبل از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلونژنیک تجویز شود، می‌توان به کاهش قابل توجه آهن ناپایدار پلاسما دست یافت، اگرچه نظارت دقیق بر بوسولفان مورد نیاز است. 16، 17

عوامل هیپومتیلاسیون

HMA تنها درمان خط اول تایید شده برای MDS پرخطر هستند. مکانیسم‌های عملکرد HMA پیچیده هستند و به احتمال زیاد شامل مهار DNA متیل ترانسفراز می‌شوند که منجر به سرکوب رونویسی 18 یا فعال شدن مجدد انکوژن‌ها می‌شود که می‌تواند باعث تمایز شود و ممکن است سیتوتوکسیک باشد. 19-5- آزاسیتیدین، دسیتابین و دسیتابین/سدازوریدین خوراکی در ایالات متحده برای همه زیرمجموعه‌های MDS تأیید شده‌اند، دو مورد آخر برای $IPSS \geq intermediate-1$ ، در حالی که در اروپا فقط 5- آزاسیتیدین برای MDS و فقط برای $IPSS \geq intermediate-2$ تأیید شده است



شکل ۱. پیشنهاد نحوه ارزیابی واجد شرایط بودن برای پیوند و مشاوره بیماران مبتلا به سندرم میلودیپلاستیک پرخ

MDS: سندرم میلودیسیپلاستیک؛ **EBMT**: گروه پیوند خون و مغز استخوان اروپا؛ **CIBMTR**: مرکز تحقیقات بین‌المللی پیوند خون و مغز استخوان؛ **NRM**: مرگ و میر بدون عود؛ **GvHD**: بیماری پیوند علیه میزبان.

در حالی که هیچ مزیتی برای بقا در کارآزمایی‌های تصادفی‌شده برای دستیابین نشان داده نشد 21، 20، اولین مطالعه تصادفی 5-آزاسیتیدین در **MDS** پرخطر، بهبودهای قابل توجهی را در رابطه با تبدیل لوسمی و مرگ برای 5-آزاسیتیدین در مقایسه با بهترین مراقبت‌های حمایتی (مطالعه CALGB 9221) نشان داد. **22** در مطالعه CALGB 191 بیمار **MDS** به صورت تصادفی به 5-آزاسیتیدین یا بهترین مراقبت‌های حمایتی تقسیم شدند. میزان پاسخ کلی پس از آزاسیتیدین 60٪ در مقابل 5٪ در بهترین گروه مراقبت‌های حمایتی ($P > 0.0001$) و زمان تا تبدیل لوسمی یا مرگ 21 ماه در مقابل 14 ماه ($P = 0.007$) بود، که پس از حذف اثر مخدوش‌کننده از تقاطع اولیه، بقای بیماران بهبود یافت. **22، 23**

کارآزمایی بین‌المللی بعدی **AZA-001**، 358 بیمار **HR-MDS** را به صورت تصادفی به دو گروه آزاسیتیدین یا یکی از سه رژیم مراقبتی مرسوم (بهترین مراقبت‌های حمایتی، سیتارابین با دوز پایین یا درمان القایی/تحکیمی مشابه **AML** مرسوم) تقسیم کرد. بهبود قابل توجهی در میانگین بقای کلی برای بیماران تحت درمان با 5-آزاسیتیدین در مقایسه با گزینه‌های مراقبتی استاندارد انتخاب شده توسط پزشکان معالج وجود داشت (به ترتیب 24.5 در مقابل 15 ماه). 24 مزیت بقا در همه زیرگروه‌ها از جمله بیماران مسن‌تر مشاهده شد. بیماران تحت درمان با 5-آزاسیتیدین همچنین پیشرفت تأخیری به **AML** را نشان دادند، به تزریق گلبول‌های قرمز کمتری نیاز داشتند و میزان عوارض عفونی کمتری داشتند. میزان پاسخ هماتولوژیک به **HMA** حدود 40٪ است، اما درمان به ندرت منجر به بهبودی کامل (8٪) می‌شود و اکثر بیماران در نهایت دچار عود بیماری می‌شوند. در مطالعه **AZA-001**،

میزان پاسخ کلی برای آزاسیتیدین بیشتر از بهترین مراقبت‌های حمایتی و سیتارابین با دوز پایین بود، اما در مقایسه با شیمی‌درمانی فشرده اینطور نبود. اکثر بیماران در شش دوره اول پاسخ دادند، که تعداد توصیه شده چرخه‌ها قبل از ارزیابی اثربخشی است، مگر اینکه **HSCT** آلوترنیک برنامه‌ریزی شده باشد. **25** علیرغم مزیت بقا مرتبط با 5-آزاسیتیدین در این کارآزمایی، داده‌های دنیای واقعی این اثر درمان **HMA** را تأیید نکرده‌اند و هیچ سیستم امتیازدهی برای پیش‌بینی پاسخ به **HMA** وجود ندارد. **26**

دستیابین فقط برای استفاده در ایالات متحده پس از یک مطالعه تصادفی فاز III در 170 بیمار MDS که یا دستیابین یا بهترین مراقبت‌های حمایتی دریافت می‌کردند، تأیید شد. میزان پاسخ کامل در گروه دستیابین 9٪ و در گروه بهترین مراقبت‌های حمایتی 0٪ بود. بهبود قابل توجه در بقای کلی فقط در HR-MDS مشاهده شد (میانگین: 12.0 ماه در

مقابل 6.8 ماه، $P=0.03$). در یک مطالعه اروپایی، تجویز دستیاب بین در یک برنامه 3 روزه در مقایسه با بهترین مراقبت‌های حمایتی، نتوانست باعث افزایش بقا شود. 21 درمان دیگری که فقط در ایالات متحده تأیید شده است، فرمولاسیون خوراکی دستیابین همراه با سدازوریدین برای تسهیل فراهمی زیستی خوراکی است. این تأیید بر اساس اثربخشی قابل مقایسه فرمولاسیون خوراکی و تجویز داخل وریدی دستیابین است. 27 نشان داده شده است که CC-486، یک فرم خوراکی 5-آزاسیتیدین، به عنوان درمان پس از تثبیت بیماری، بقا در AML را بهبود می‌بخشد. 28 یک مطالعه تصادفی فاز III که CC-486 را در MDS عمدتاً کم‌خطر ارزیابی می‌کرد، کاهش قابل توجه وابستگی به تزریق خون و مدت زمان پاسخ طولانی تر را در مقایسه با دارونما نشان داد، اما منجر به بهبود بقا نشد. 29

دوز تأیید شده 5-آزاسیتیدین که در آزمایش AZA001 استفاده شد، 75 میلی‌گرم بر متر مربع به مدت 7 روز در هر چرخه است. برخی از مراکز از برنامه 2+2+5 استفاده می‌کنند یا کل دوز را طی 5 روز تجویز می‌کنند تا از درمان در طول آخر هفته‌ها جلوگیری شود. یک مطالعه بزرگ بر اساس 449 بیمار MDS نشان داد که پاسخ کامل اغلب، اما نه همیشه، با کاهش کلونال (کاهش فراوانی آلل‌های مختلف) همراه است و چنین کاهش پیش‌بینی‌کننده پیامد طولانی‌مدت است. این داده‌ها به ویژه برای بیمارانی که جهش‌های TP53 دارند، قوی هستند، زیرا بیماران دارای جهش TP53 که پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) به مدت طولانی زنده مانده بودند، پس از درمان با 5-آزاسیتیدین، کاهش کلونال را نشان دادند.

عوامل هیپومتیلاسیون در ترکیب با عوامل جدید

در طول سال‌های گذشته، چندین داروی جدید به طور ناموفق در ترکیب با 5-آزاسیتیدین آزمایش شده‌اند تا نتیجه بیماران را بهبود بخشند. کارآزمایی تصادفی فاز II SWOG، آزاسیتیدین استاندارد را با آزاسیتیدین همراه با لنالیدوماید یا ورینوستات در 227 بیمار مبتلا به HR-MDS مقایسه کرد و میزان پاسخ کلی 38٪ را در گروه آزاسیتیدین بدون هیچ بهبودی در پاسخ یا بقا در گروه ترکیبی گزارش کرد. 31

به همین ترتیب، پیوندیستات، یک مهارکننده انتخابی آنزیم فعال‌کننده NEDD-8، در ترکیب با 5-آزاسیتیدین، در مقایسه با 5-آزاسیتیدین به تنهایی در بیماران مبتلا به MDS با خطر بالاتر (کارآزمایی PANTHER)، نتوانست بقای بدون عارضه را بهبود بخشد. 32 پس از نتایج امیدوارکننده 5-آزاسیتیدین در ترکیب با آنتی‌بادی ضد CD47، ماگروولیماب، در یک مطالعه فاز Ib اولیه، 33 مطالعه فاز III بعدی به دلیل عدم اثربخشی متوقف شد.

تأیید اخیر استفاده از یک مهارکننده BCL-2، ونتوکلاکس، در ترکیب با 5-آزاسیتیدین در AML، بررسی این ترکیب را در MDS نیز برانگیخت. این ترکیب باعث ایجاد نرخ پاسخ کلی 75٪ در بیماران HMA-naïve و 44٪ در بیماران پس از شکست درمان

HMA شد. 34 این نرخ‌های پاسخ بالا که در مطالعات بالینی اولیه گزارش شده اند، در انتظار اعتبارسنجی از نتایج در حال بررسی یک کارآزمایی تصادفی اخیراً تکمیل شده از 5-آزاسیتیدین با یا بدون ونتوکلاکس هستند. 35، 36 جالب است که بقای کلی 24.4 ماهه مشاهده شده در کارآزمایی AZA-001 تاکنون تکرار نشده است و پس از آزاسیتیدین تک دارویی، میانگین بقای کلی تنها 15 ماه در کارآزمایی SWOG و 17.5 ماه در کارآزمایی PANTHER بود. 31، 32 ترکیب یک آنتراسیکلین، ایداروبیسین، با آزاسیتیدین در یک مطالعه فاز I/II بدون سمیت اضافی در مقایسه با آزاسیتیدین به تنهایی، نرخ پاسخ بالایی (41.5٪) ایجاد کرد. با این حال، یک مطالعه تصادفی فاز III بعدی نشان داد که این ترکیب، پاسخ یا بقای کلی را در مقایسه با آزاسیتیدین به تنهایی بهبود می‌بخشد. 37، 38

ترکیب‌های جدید که میزان بهبودی بالایی ایجاد می‌کنند، می‌توانند جایگزین‌های مناسبی برای شیمی‌درمانی برای کاهش تعداد بلاست‌ها قبل از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلورژنیک باشند. آزاسیتیدین در ترکیب با ساباتولیماب، یک مهارکننده TIM-3، آزمایش شده است. TIM-3 پاسخ‌های ایمنی را در بدخیمی‌ها تنظیم می‌کند 39 و فقط در سلول‌های ایمنی و سلول‌های میلوئید لوسمی بیان می‌شود اما در سلول‌های بنیادی خون‌ساز طبیعی بیان نمی‌شود. 39 پس از نتایج دلگرم‌کننده از یک مطالعه فاز Ib اولیه، با میزان پاسخ کلی 33٪ و میزان پاسخ کامل 20٪ شامل بیمارانی که TP53 داشتند، 40،

کارآزمایی‌های تصادفی فاز II و III بعدی (STIMULUS-MDS-1 و MDS-2) ساباتولیماب در مقابل دارونما، هر دو در ترکیب با آزاسیتیدین، نتوانستند بهبود قابل توجهی در بهبودی کامل (14٪ در مقابل 11٪) یا بقای بدون پیشرفت (17.8٪ در مقابل 19.2٪) برای ترکیب ساباتولیماب به علاوه آزاسیتیدین در مقایسه با دارونما به علاوه آزاسیتیدین نشان دهند. 41، 42 در نتیجه، HMA در حال حاضر درمان خط اول برای بیمارانی MDS پرخطر است که واجد شرایط پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلورژنیک نیستند و تاکنون درمان‌های ترکیبی با HMA در مقایسه با HMA به تنهایی در فاز، نتوانسته‌اند بقای کلی را بهبود بخشند. مطالعات II.

شکست درمان با عامل هیپومتیلاسیون

نتیجه بیمارانی HR-MDS که HMA در آنها شکست خورده است، ضعیف است. در ۴۳۵ بیمار HR-MDS که درمان HMA در آنها شکست خورده است، میانگین بقا تنها ۵/۶ ماه و میزان پاسخ کلی ۲ ساله ۱۵٪ بود. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلورژنیک و داروهای موردبررسی در مقایسه با مراقبت‌های بالینی مرسوم باننایج بهتری همراه بودند. 43 ریگوسرتیب در مقایسه با بهترین مراقبت‌های حمایتی، نتیجه را بهبود بخشید. 44 در حال حاضر هیچ درمان مرسوم با فعالیت قابل توجه برای بیمارانی HR-MDS که درمان HMA در آنها شکست می‌خورد، وجود ندارد و اگرچه HSCT آلورژنیک هنوز پتانسیل درمانی در این شرایط دارد، شواهد فعلی پیوند را قبل از درمان با HMA توصیه

می‌کنند. 45-47 مطالعات متعددی با عوامل جدید در حال انجام است اما خارج از محدوده این بررسی است و جزئیات در جای دیگری گزارش شده است. 48،49

درمان‌های هدفمند

جهش‌های IDH1 یا IDH2 در 5 تا 15 درصد از بیماران MDS رخ می‌دهد و نشان داده شده است که *enasidenib* و *ivosidenib* در بیماران MDS با جهش IDH2 پاسخ ایجاد می‌کنند. 50،51 *azacitidine-5* در ترکیب با APR-246 در بیماران MDS با جهش TP53، پاسخ‌های کاملی را در 50 درصد ایجاد کرد، 52 اما یک آزمایش فاز III بعدی تفاوتی در نتیجه نشان نداد. امکان‌سنجی APR-246 به همراه آزاسیتیدین به عنوان درمان نگهدارنده پس از پیوند آلوگرافت نشان داده شده است، اما مطالعات تصادفی در این زمینه کم است. 53 می‌توان اشاره کرد که ICC جدید، که MDS قبلی WHO 2016 با بلاست‌های $\leq 10\%$ را به عنوان MDS/AML طبقه‌بندی می‌کند، به طور بالقوه امکان استفاده از داروهای تأیید شده توسط AML را در MDS با خطر بالاتر نیز فراهم می‌کند.

شیمی‌درمانی

پروتکل‌های شیمی‌درمانی مشابه AML شامل ترکیبات آنتراسیکلین-سیتارابین در بیماران MDS با تعداد بلاست بالا استفاده شده‌اند، اما با میزان پاسخ کمتر و پاسخ‌های کامل کوتاه‌مدت‌تر نسبت به بیماران مبتلا به AML جدید. علاوه بر این، شیمی‌درمانی مشابه AML در بیماران مسن‌تر یا در بیمارانی که کاربوتیپ نامطلوب و/یا جهش‌های TP53 دارند، منجر به میزان پاسخ حتی پایین‌تری بدون هیچ مزیت واضحی در مقایسه با درمان 5-آزاسیتیدین شده است. 54-56 با استفاده از CPX-351، یک آنتراسیکلین لیپوزومی، به علاوه شیمی‌درمانی مبتنی بر سیتارابین، سمیت کمتری با میزان پاسخ کامل 52٪ در بیماران HR-MDS حاصل شد. 57 در حال حاضر، شیمی‌درمانی مشابه AML عمدتاً به عنوان درمان القایی قبل از HSCT آلوترنیک استفاده می‌شود و در اینجا فقط در بیماران جوان‌تر MDS بدون کاربوتیپ نامطلوب یا جهش‌های دو آلی TP53 توصیه می‌شود. پیوند سلول‌های بنیادی

تصمیم‌گیری و زمان‌بندی پیوند

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوترنیک در حال حاضر درمان استاندارد مراقبتی برای بیماران HR-MDS واجد شرایط برای این روش و تنها درمان قطعی است، اما عوارض و مرگ و میر مرتبط با درمان ذاتی آن، انتخاب دقیق بیماران را ضروری می‌کند. از آنجا که زمان بهینه پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوترنیک در MDS در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی آینده‌نگر مورد بررسی قرار نگرفته است، مقایسه بین بیماران MDS پیوند شده و پیوند نشده با استفاده از مدل‌های آماری چندحالتی انجام

شده است. از یک مدل مارکوف در ۱۸۴ بیمار پیوند نشده و ۸۶۸ بیمار مبتلا به MDS زیر ۶۰ سال که پس از آماده سازی میلوابلتیو از خواهر و برادرهای دارای HLA یکسان، تحت پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلورژنیک قرار گرفتند، استفاده شد. نویسندگان دریافته‌اند که اگر پیوند در بیماران مبتلا به MDS با ریسک پایین و متوسط IPSS 1 به تأخیر بیفتد، سال‌های زندگی افزایش می‌یابد، اما برای افرادی که طبق IPSS ریسک متوسط 2 یا بالا دارند، امید به زندگی با پیوند فوری به حداکثر می‌رسد. 58 یک مطالعه مشابه، پیامدهای 660 بیمار MDS بدون پیوند را با 449 بیمار MDS که پس از آماده سازی میلوابلتیو یا آماده سازی با شدت کاهش یافته، آلوگرافت دریافت کردند و همچنین شامل اهداکنندگان غیر مرتبط همسان بود، مقایسه کرد. در این مطالعه، بیماران IPSS با ریسک متوسط 1 و 2 و پرخطر، بهترین درمان را با پیوند زودهنگام داشتند، در حالی که بیماران کم‌خطر از پیوند تأخیری سود بیشتری بردند. 59 با استفاده از امتیازدهی IPSS-R در یک مدل چند حالتی، پیامد 961 بیمار MDS بدون پیوند با 489 بیماری که برای MDS آلوگرافت دریافت کردند، مقایسه شد. در بیمارانی که امتیاز IPSS-R پایین یا متوسط داشتند، اگر پیوند به تعویق می‌افتاد، امید به زندگی افزایش می‌یافت، در حالی که برای بیمارانی که امتیاز IPSS-R بالا و بسیار بالا داشتند، پیوند فوری پس از تشخیص، پیامد را بهبود بخشید. 60

نتیجه پس از HSCT به شدت به سیتوژنتیک و ویژگی‌های ژنتیکی مولکولی وابسته است. سیتوژنتیک‌های نامطلوب مانند کاریوتایپ پیچیده یا کاریوتایپ مونوزومی با خطر بالاتر عود و مرگ و میر مرتبط هستند. 61، 62 اهمیت فزاینده ژنتیک مولکولی توسط IPSS-M که اخیراً معرفی شده است، منعکس می‌شود. 3. ASXL1، RUNX63 و TP53 63 □ 64 و همچنین جهش‌های مسیر RAS عوامل خطر مستقلی برای عود و مرگ و میر پس از HSCT هستند و ترکیبی از ژنتیک مولکولی و سیتوژنتیک ممکن است پیامد پس از HSCT را حتی بهتر پیش‌بینی کند. 64، 65 IPSS-M معمولاً بیماران را به دسته پرخطرتری منتقل می‌کند و دو مطالعه گذشته‌نگر، مزیت متوسطی را در پیش‌بینی MDS با استفاده از IPSS-M قبل از HSCT آلورژنیک گزارش کرده‌اند. بیماران MDS که طبق IPSS-R به عنوان کم‌خطر طبقه بندی شده‌اند، ممکن است طبق IPSS-M به عنوان پرخطر طبقه بندی شوند و بنابراین، کاندید پیوند آلورژنیک شوند. 66، 67

تصمیم‌گیری طبق IPSS-M در 7118 بیمار MDS نشان داد که اگر پیوند در بیماران با IPSS-M کم‌خطر یا متوسط-کم خطر به تأخیر بیفتد، بقای آنها بهبود می‌یابد، در حالی که اگر پیوند بلافاصله در بیماران با خطر نسبتاً بالا، بالا و بسیار بالا انجام شود، بقای آنها بهبود می‌یابد. 4 با مقایسه تصمیمات بر اساس IPSS-R یا IPSS-M، سیاست پیوند در 15٪ از بیماران از پیوند فوری طبق IPSS-R به پیوند تأخیری طبق IPSS-M و 19٪ از بیماران از پیوند تأخیری طبق IPSS-R به پیوند فوری طبق IPSS-M تغییر یافت

در سه مقایسه آینده‌نگر اهداکننده در مقابل بدون اهداکننده، بیماران با IPSS-R متوسط-2 و پرخطر و همچنین IPSS-R با خطر متوسط با سیتوژنتیک پرخطر با اهداکنندگان در دسترس، بقای بدون عارضه به طور قابل توجهی بهتری داشتند و در دو مورد از آنها، بقای کلی بهبود یافته‌ای نیز در مقایسه با افراد بدون اهداکننده داشتند. **45-47** در مطالعه BMT-CTN، بیماران در گروه اهداکننده، میزان بقای کلی تعدیل‌شده 47.9٪ در مقایسه با 26.6٪ برای افراد در گروه بدون اهداکننده داشتند. **46** یک مطالعه آینده‌نگر مشابه 5 (VidazaAllo)-آزاسیتیدین را با HSCT آلونژنیک پس از القای 5-آزاسیتیدین در بیماران MDS با خطر بالاتر در سنین 55 تا 70 سال بر اساس در دسترس بودن اهداکننده مقایسه کرد و بقای بدون عارضه را در 3 سال، 34٪ پس از HSCT و 0٪ پس از 5-آزاسیتیدین گزارش کرد. **45** که علاوه بر این، از استفاده از HSCT آلونژنیک به عنوان مراقبت استاندارد در MDS با خطر بالاتر، حتی در بیماران مسن‌تر، پشتیبانی می‌کند (جدول 1). **68،69**

بیمارانی که درمان HMA در آنها شکست می‌خورد، حتی اگر مبتلا به MDS کمخطر در نظر گرفته شوند، پیامد ضعیفی دارند و HSCT آلونژنیک باید در این بیماران در نظر گرفته شود. **43** توصیه فعلی برای HSCT آلونژنیک در MDS کمخطر شامل بیمارانی با سیتوپنی شدید یا بیماری پیش‌رونده و کسانی است که درمان مرسوم در آنها شکست خورده است. همچنین اگر علاوه بر دسته IPSS-R، عوامل نامطلوب دیگری مانند فیروز مغز استخوان یا ژنتیک مولکولی نامطلوب طبق IPSS-M وجود داشته باشد، ممکن است HSCT تجویز شود. **70**

علیرغم اینکه بیماران دارای جهش TP53 پس از HSCT نتیجه بدتری نسبت به بیماران بدون این جهش‌ها داشتند، تجزیه و تحلیل پس از عمل داده‌های آزمایش BMT-CTN 1102 نشان داد که در مقایسه با رویکردهای غیر پیوند، HSCT بقای بیماران TP53 تک ضربه‌ای، بیماران TP53 چند ضربه‌ای و بیماران IPSS-M پرخطر بدون جهش TP53 را بهبود بخشیده است. **71** آزمایش مولکولی قبل از HSCT برای رد سندرم‌های نارسایی ارثی مغز استخوان و جهش‌های رده زایا مانند GATA2، RUNX1، SAMD9/SAMD9L، ETV6 و DDX41 که پیامدهایی برای رژیم‌های آماده‌سازی و انتخاب اهداکننده دارند، توصیه می‌شود. **72** پس از تعدیل سایر عوامل خطر، سن به خودی خود با بقای کلی بدتر مرتبط نیست **68** اما وضعیت عملکرد ضعیف، شاخص بیماری‌های همراه و شاخص کارنوفسکی با آن مرتبط هستند. با مرگ و میر غیر عود بالاتر **68،73** حتی اگر همه بیماری‌های همراه منجر به خطرات مشابه مرگ و میر غیر عود نشوند. **74** برای پیش‌بینی نتیجه پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلونژنیک برای MDS، سیستم‌های امتیازدهی پیوند توسط گروه‌های همکار و همچنین توسط EBMT و CIBMTR توسعه داده شده‌اند؛ علاوه بر عوامل خطر خاص بیماری، این سیستم‌ها عوامل خاص بیمار و پیوند مانند سن، بیماری‌های همراه و تطابق اهداکننده را در نظر می‌گیرند و برای مشاوره به بیماران در مورد تصمیمات درمانی مفید هستند. **75-77**

حتی اگر کاهش بلاست قبل از پیوند تأثیر مثبتی بر نتیجه داشته باشد و درمان قبل از پیوند در MDS با بلاست‌های $\leq 10\%$ توسط تیم‌های متخصص بین‌المللی توصیه شود،⁷⁸ هیچ مطالعه آینده‌نگر که درمان قبل از پیوند را در مقابل عدم درمان مقایسه کند، وجود ندارد و اکثر مطالعات گذشته‌نگر که HMA یا شیمی‌درمانی را بررسی کرده‌اند، تأثیر قابل توجهی بر بقای کلی پس از پیوند نشان نداده‌اند،⁷⁹ همچنین به این دلیل که بیماران در طول درمان قبل از پیوند پیشرفت کرده یا فوت کرده‌اند.^{45،80}

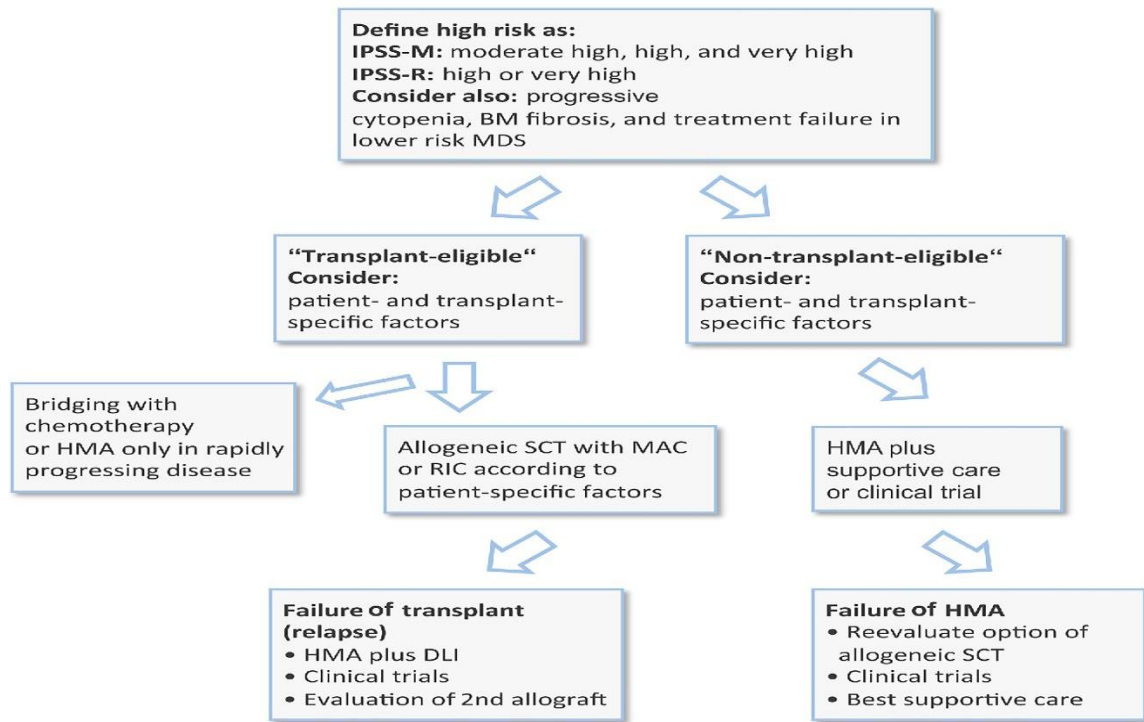
یک مطالعه اخیر در رجیستری EBMT روی 1482 بیمار MDS بررسی کرد که آیا کاهش مرحله بیماری بر اساس IPSS-R از تشخیص تا پیوند، تأثیری بر بقا پس از HSCT آلونژیک دارد یا خیر. 81 نتیجه پیوند در بیمارانی که با شیمی‌درمانی درمان شده و در زمان پیوند، دسته IPSS-R بهبود یافته‌ای داشتند، به طور متوسط بهبود یافت، اما اگر دسته IPSS-R در زمان پیوند پس از شیمی‌درمانی یا درمان HMA افزایش یافته باشد، بدتر می‌شود. بهبود دسته‌بندی خطر IPSS-R پس از HMA یا سایر درمان‌ها، بر پیامد پس از پیوند تأثیری نداشت. 81 مطالعات گذشته‌نگر در مورد شدت رژیم آماده‌سازی، مرگ و میر غیر عود بالاتر اما عود کمتر را با رژیم‌های آماده‌سازی میلوآبلیتیو نشان داد. 82 یک مطالعه آینده‌نگر EBMT (RICMAC) هیچ تفاوتی در پیامد بین بیماران آماده‌سازی شده با رژیم‌های آماده‌سازی میلوآبلیتیو یا با شدت کاهش یافته نشان نداد. 83

مطالعه BMT-CTN در مورد بیماران مبتلا به AML یا MDS، خطر عود بیشتری را پس از آماده‌سازی با شدت کاهش یافته نشان داد، اما تعداد بیماران MDS شامل شده محدود بود. 84 پیامد بهتری در بیماران تحت درمان با رژیم آماده‌سازی با شدت کاهش یافته مبتنی بر ترئوسولفان/فلودارابین در مقایسه با رژیم آماده‌سازی با شدت کاهش یافته مبتنی بر بوسولفان/فلودارابین مشاهده شد. 85 و عودهای کمتری مرتبط با رژیم آماده‌سازی با شدت کاهش یافته مبتنی بر ملفالان/فلودارابین در مقایسه با رژیم آماده‌سازی با شدت کاهش یافته مبتنی بر بوسولفان/فلودارابین وجود داشت. 86 دسترسی گسترده‌تر به اهداکنندگان غیرمرتبط و معرفی سیکلوفسفامید پس از پیوند به عنوان پیشگیری در برابر پیوند علیه میزبان بیماری در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نیمه‌همسان، تعداد اهداکنندگان و تعداد پیوندهای آلونژیک برای MDS را بیشتر افزایش داده است و مطالعات ثبت‌شده نشان می‌دهد که نتیجه پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نیمه‌همسان با سیکلوفسفامید پس از پیوند مشابه اهداکنندگان غیرخویشاوند همسان است.

Authors	Conditioning	Compared to	Age in years	Donor (matched) vs. no donor, N	LFS, %	OS, %
Robin <i>et al.</i> ⁴⁷	RIC and MAC	HMA (76%) and others	50-70	112 vs. 50	ND	at 4 years: 37 vs. 15 P=0.02
Nakamura <i>et al.</i> (BMT-CTN 1102) ⁴⁶	RIC (different regimens)	HMA or best supportive care	50-75	260 vs. 124	at 3 years: 35.8 vs. 20.6 P=0.03	at 3 years: 47.9 vs. 26.6 P=0.001
Kröger <i>et al.</i> (VidazaAllo-Study) ⁴⁵	RIC (busulfan-based)	Azacitidine	50-70	81 vs. 27 [no donor: treated with azacitidine]	at 3 years: 34 vs. 0 P<0.0001	at 3 years: 50 vs. 32 P=0.12

LFS: leukemia-free survival; OS: overall survival; RIC: reduced intensity conditioning; MAC: myeloablative conditioning; HMA: hypomethylating agents; ND: not done.

جدول 1. مقایسه آینده‌نگر پیوند سلول‌های بنیادی آلونژیک و درمان مرسوم در سندرم میلوئیدسپلاستیک پرخطر



شکل ۲. درمان سندرم میلودیپلاستیک پرخطر؛

. IPSS-M: سیستم امتیازدهی بین‌المللی مولکولی پیش‌آگهی؛ IPSS-R: سیستم امتیازدهی بین‌المللی اصلاح‌شده پیش‌آگهی؛ BM: مغز استخوان؛ MDS: سندرم میلودیپلاستیک؛ HMA: عامل هیپومتیلاسیون؛ SCT: پیوند سلول‌های بنیادی؛ MAC: آماده‌سازی میلوابلتیو؛ RIC: آماده‌سازی با شدت کاهش‌یافته؛ DLI: تزریق لنفوسیت اهداکننده.

استراتژی‌های پیشگیری از عود پس از پیوند

از آنجا که عود شایع‌ترین شکست درمان پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در MDS است، کاهش خطر عود با معرفی استراتژی‌های نگهداری پس از پیوند، موضوعی داغ و در حال حاضر تحت بررسی بالینی شدید است. پایش پس از پیوند با ارزیابی کایمر یسم یا نشانگرهای مولکولی با روش‌های حساس توالی‌یابی، در هدایت مداخلات پس از پیوند مفید است. 88،89 با این حال، بزرگترین مطالعه تاکنون با درمان نگهدارنده 5-آزاسیتیدین برای بیماران AML و MDS نتوانسته است کاهش عود پس از HSCT را نشان دهد. 90 رویکردهای جدید برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن عود، شامل تجویز اپرنتاپویت به همراه 5-آزاسیتیدین در MDS با جهش TP53، اناسیدینیب برای MDS با جهش IDH2، یا تجویز پیشگیرانه 5-آزاسیتیدین بر اساس حداقل یافته‌های بیماری باقی‌مانده است. 53،91،92 تزریق لنفوسیت‌های اهداکننده به تنهایی یا به صورت ترکیبی در بیماران مبتلا به عود بیماری نشان داده شده است، اما داده‌های موجود در مورد این استراتژی به عنوان درمان پیشگیرانه قطعی نیستند. 93،94 نتایج مطالعات آینده نگر در حال انجام در مورد تزریق پیشگیرانه لنفوسیت‌های اهداکننده و همچنین درمان نگهدارنده

با ترکیبات خوراکی 5-آزاسیتیدین یا 5-آزاسیتیدین/ونتوکلاکس در حال بررسی است، بنابراین هیچ توصیه معتبری وجود ندارد. در حال حاضر می‌توان پیوند انجام داد.

خلاصه

درمان HR-MDS همچنان یک چالش بزرگ است. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک (HSCT) درمانی درمانی و استاندارد برای بیماران واجد شرایط است. نتایج پس از پیوند در سال‌های اخیر به دلیل کاهش سمیت و مدیریت بهتر عوارض عفونی بهبود یافته است. همه بیماران MDS "پرخطر" با وضعیت عملکرد خوب و بدون بیماری‌های همراه شدید باید برای پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک درمانی در نظر گرفته شوند (شکل‌های 1 و 2). سن نباید به خودی خود به عنوان یک منع مصرف در نظر گرفته شود. در هر صورت، خطر پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز باید در برابر امید به زندگی با و بدون پیوند، و همچنین با در نظر گرفتن دیدگاه بیمار، متعادل شود. با این حال، حتی اگر پیوند برای HR-MDS را بتوان به بیماران مسن‌تر نیز ارائه داد، اکثر افراد مبتلا به HR-MDS هنوز واجد شرایط این رویکرد نیستند. تلاش‌های تحقیقاتی بالینی عمده‌ای باید برای ارائه تعریفی پذیرفته شده از "واجد شرایط بودن برای پیوند" و کاهش بیشتر عوارض و مرگ و میر مرتبط با درمان انجام شود. برای بیمارانی که واجد شرایط پیوند نیستند، گزینه‌های درمانی محدود است و HMA همچنان درمان استاندارد است. علیرغم پیش‌های جدید در مورد این بیماری و نتایج دلگرم‌کننده از آزمایش‌های بالینی اولیه که عوامل جدید را بررسی می‌کنند، آزمایش‌های تصادفی انجام شده متعاقباً بهبودی در نتایج حاصل از درمان استاندارد با HMA به تنهایی، که هنوز تنها درمان تأیید شده برای HR-MDS است، نشان نداده‌اند، بنابراین نیاز برآورده نشده برای درمان بهتر و مؤثر را برجسته می‌کند.

پاورقی‌ها

● دریافت شده در ۱۱ اکتبر ۲۰۲۴

● پذیرفته شده در ۱۹ نوامبر ۲۰۲۴

مکاتبات ن.

کروگر nkroeger@uke.de افشاگری‌ها

شرکت NK از شرکت‌های مالینکروودت، نووارتیس، کایت/گیلیاد، BMS، تاکدا، مداک، نئووی و سانوفی کمک هزینه دریافت کرده است.

..... **با تقدیم احترامات «2026-03-29»**

