ارتباط بروز CD34 با ميزان پاسخ به درمان در بيماران مبتلا به لوسمي ميلوييد حاد

دكتر عليرضا نيكان فر: استاديارگروه داخلي دانشگاه علوم پزشكي تبريز :نويسنده رابط **E-mail:** Nikanfarar@hotmail.com
دكتر سيد هادي ملجايي: استاديارگروه بيوشيمي و علوم آزمايشگاهي باليني دانشگاه علوم پزشكي تبريز
دكتر علي باقرزاده: پزشك عمومي

دريافت: ۸۳/۵/۱۰، باز نگري نهايي:۸۳/۸/۲۵، پذيرش: ۸۳/۹/۱۱

چكيده

زمينه و اهداف: پيش آگهي لوسمي ميلوييد حاد به صورت ميزان بقاء بيمار يا پاسخ به درمان ارزيابي مي شود. پيش آگهي لوسمي ميلوييد حاد با عوامل مختلفي ارتباط دارد. سن و شمارش لكوسيت بالا عوامل با پيش آگهي بد هستند .از ديگر عوامل دخيل در پيش آگهي ميتوان به ماركرهاي سطح سلول اشاره كرد. CD۳٤ بيشتر از بقيه ماركر هاي سطحي به عنوان فاكتور با پيش آگهي بد گزارش شده است. هدف ازاين مطالعه بررسي ارتباط بروز CD۳٤ با پاسخ به شيمي درماني القايي در بيماران مبتلا به لوسمي ميلوييد حاد است.

روش بررسي : بيماراني كه جهت شيمي درماني القايي (ازاوايل ۱۳۷۸ تا اواخر سال ۱۳۸۱) دربيمارستان قاضي طباطبايي تبريز بستري شده بودند، مطالعه شدند. ميزان پاسخ دهي به شيمي درماني و ارتباط بروز CD۳٤ با پاسخ به درمان بررسي گرديد. اين ماركر به طريقه فلوسيتومتري در زمان تشخيص بيماري از آسپيره مغز استخوان يا خون محيطي تعيين شده بود. پاسخ به شيمي درماني با مطالعه آسپيره مغز استخوان تعيين مي شد. نتايج بروز CD۳٤ در فلوسيتومتري وپاسخ به درمان بيماران پس از استخراج، توسط نرم افزار آماري SPSS و با آزمون آماري مجذور كاي مورد تجزيه و تحليل قرار گرفتند.

يافته ها: ميزان پاسخ درماني مثبت در بيماران با CD۳٤ مثبت ۲۵/۹% بود كه به صورت معني داري نسبت به بيماران با CD۳٤ منفي (۵۵/٦%) پايين بود (P=۰/۰۱۹).

نتيجه گيري : اين بررسي نشان ميدهد كه CD۳٤ يك عامل مستقل با پيش آگهي بد در لوسمي ميلوييد حاد است.

كليد واژه ها: لوسمي ميلوييد حاد، CD۳٤ ، پيش آگهي

مقدمه

لوسمي هاي ميلوييد حاد (AML)[1] گروهي از بيماريها هستند كه با ارتشاح سلولهاي نئوپلاستيك دستگاه خونسازدرخون، مغز استخوان و ساير بافتها مشخص مي شوند (۱). اين بيماري در مردان بيشتر از زنان ديده مي شود با افزايش سن بر ميزان بروز اين بيماري افزوده مي شود (۱و۲). با توجه به مورفولوژي در تقسيم بندي FAB لوسمي هاي ميلوئيد حاد به انواع M۱ تا M۷ تقسيم بندي مي شود (۱). بيشترين نوع AML نوعM۲ (۳۰-٤۵%) است(۳). AML براساس بروز آنتي ژن ها ، در طول تمايز ميلومونوسيتيك تاييد ميشود. اين آنتي ژن ها شامل : CD۱۳، CD۱٤، CD۱۵، CD ۳۳، CD٤۱، CD٤۲b ، CD٦۱ CD۱۱b، CD۳٤، MPO وHLA-DR هستند(۵-۲). ماركر سلول ريشه اي CD۳٤ در٤۰ تا ٦۰ درصد بيماران AML در روي بلاست ها بروز مي كند(۳). اين ماركر اغلب در زير انواع كمتر تمايز يافته AML بروز مي كند (۳و٦). بيشترين بروز CD۳٤ در M۰ (۱۰۰-۹۰%) (۹-۷) و كمترين ميزان بروز آن در M۳ (۵-۰%) است(۳، ۷و۱۰).

شايع ترين رژيم درماني براي ايجاد فروكشي كامل در بيماران مبتلا به AML شيمي درماني تركيبي با سيتارابين (سيتوزين آرابينوزايد) و يك آنتراسيكلين است. با رژيم درماني سيتارابين (سيتوزار) و دائونوروبيسين (سرويدين)، در ٦۵ تا ۷۵% از بالغين بيماري كاملا فروكش ميكند.دو سوم اين بيماران پس از يك دوره و يك سوم پس ازدو دوره درمان فروكشي كامل پيدامي كنند (۱).

مهم ترين عامل تعيين كننده پيش آگهي AML، فروكشي كامل بيماري است كه پس ازآزمودن خون و مغز استخوان مسجل مي شود و حداقل بايد بيش از چهار هفته ادامه يابد .فروكشي كامل با موارد زير مشخص مي شود:

1. Acute myelogenous leukemia

Archive of SID
www.SID.ir

تعداد نوتروفيل خون محيطي بيشتر از ۱۵۰۰ در ميكروليتر، تعداد پلاكت هاي خون محيطي بيشتر از ۱۰۰۰۰۰ در ميكرو ليتر، سلولاريته مغز استخوان بيشتر از ۲۰% همراه با نمو هر سه رده سلولي، وجود كمتر از ۵ درصد بلاست در مغز استخوان، عدم وجود auer rods و عدم وجود لوسمي خارج از مغز استخوان (۱).

CD۳٤ عموما ماركر با فروكشي كامل پايين (۲و۱۱) و پيش آگهي بد(۳، ۸و۱۲) درAML است. در يك مطالعه بين ۹٦ بيمار مبتلا به AML، ميزان رميسيون كامل به دنبال درمان القايي در بيماران CD۳٤ مثبت ۹۵% و در بيماران با CD ۳٤ منفي ۸٦% گزارش شده است(۱۳). از ديگرآنتي ژن هاي باپيش آگهي بد درAML مي توان به CD۵٦ و MDR۱ و TDT واز ديگر عوامل با پيش آگهي بد درAML مي توان به سن بالا، شمارش لكوسيت بالاو برخي از انواع AML مثل M۰ – M۵ – M٦ – M۷ اشاره كرد(۱و۱۲).

مواد و روش ها

بيماراني كه از اوايل ۱۳۷۸ تا اواخر ۱۳۸۱ به بخش هماتولوژي- انكولوژي بيمارستان شهيد قاضي طباطبايي، مراجعه و با مورفولوژي و ايمونوفنوتيپ، تشخيص AML گرفته بودند و ماركر CD۳٤ در فلوسيتومتري مورد ارزيابي قرار گرفته بود، وارد مطالعه شدند. جهت تاييد تشخيص بيماري در بيماران داراي مورفولوژي AML در لام هاي مطالعه شده، لازم بود كه از ماركرهاي ميلوئيدي (از ميان CD۳۳ ، CD۱٤، CD۱۳، CD۱۱b و MPO) حداقل يك ماركر با بروز در بيش از ۲۰ درصد سلولهاي هدف گزارش شود ونيز آن دسته از بيماراني كه حداقل دو ماركر لنفويدي، مثبت گزارش شده بود(حالت بي فنوتيپ) از مطالعه خارج شدند. در ضمن، بيماراني كه شيمي درماني استاندارد دريافت نكرده بودند يا نتيجه پاسخ به درمان در آنها به علل مختلف قابل ارزيابي نبود، از مطالعه خارج شدند. با در نظر گرفتن شرايط فوق نهايتاً ٦۳ بيمار حايز شرايط مطالعه، مورد بررسي قرار گرفتند.

ماركرCD۳٤ درصورتي كه در فلوسيتومتري بيشتر از ۲۰ درصد سلولها گزارش شده باشد، مثبت و در صورتي كه كمتر از ۲۰ درصد سلولها گزارش شده باشد منفي در نظر گرفته مي شود. با بررسي نتايج گزارش شده از لام ها بعد از دريافت اولين دوره شيمي درماني (درمان القايي)، درآن دسته از بيماراني كه فروكشي كامل گزارش شده بود، به عنوان پاسخ به درمان مثبت و آن دسته از بيماراني كه در آنها پاسخ نسبي يا بدون پاسخ گزارش شده بود به عنوان پاسخ به درمان منفي در نظر گرفته شدند. بيماراني كه در آنها فروكشي نسبي گزارش شده بود، نتيجه لام ها بعد از دريافت دوره دوم شيمي درماني به عنوان معيار پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. در صورت فروكشي كامل، پاسخ به درمان مثبت و در غير اين صورت منفي در نظر گرفته شد. جهت حذف عوامل مداخله گر سن بالا و شمارش لكوسيت بالا در ميزان پاسخ به درمان، تحليل دو بار با حذف و بدون حذف افراد بالاي ٦۰ سال و افراد با شمارش لكوسيت اوليه بيشتر از ۵۰۰۰۰ انجام شد. نتايج بروز CD۳٤ در فلوسيتومتري وپاسخ به درمان بيماران پس از استخراج، توسط نرم افزار آماري SPSS و با آزمون آماري مجذور كاي مورد تجزيه و تحليل قرار گرفتند.

يافته ها

از ٦۳ بيمارمطالعه شده ۲۲ نفر(۳۵%) مرد و ٤۱ نفر (٦۵%) زن بودند. بيماران مطالعه شده در فاصله سني ۱۲ و ۷۰ سال قرار داشتند و ميانگين سني بيماران مطالعه شده ۳٤/۲۱ سال بود.

از كل بيماران ٦ بيمار(۹/۵%) بالاي ٦۰ سال و ۵۷ بيمار (۹۰/۵%) زير ٦۰ سال بودند. از بين ٦۳ بيمار مطالعه شده ۵۹ بيمار(۹۳/۵%) شمارش لكوسيت اوليه زير۵۰۰۰ و ٤ بيمار(٦/۵%) شمارش لكوسيت اوليه بالاي ۵۰۰۰ داشتند. نتايج به دست آمده از تقسيم بندي بيماران بر اساس نوع AML در طبقه بندي FAB به صورت زير بود: M۱ ٦/٤%، M۲ ۵٦%، M۳ ۲۸%، M٤ ۸% و ANLL ۱/٦%.

از بين ٦۳ بيمار در۲۷ بيمار (٤۲/۹%) CD۳٤ مثبت و در ۳٦ بيمار (۵۷/۱%) CD۳٤ منفي بود . در بين كل بيماران مطالعه شده، ۲۷ نفر (٤۲/۹%) پاسخ به درمان مثبت و ۳٦ نفر(۵۵/۱%) پاسخ به درمان منفي داشتند. از۲۷ بيمار كه پاسخ به درمان مثبت داشتند ۱۸ نفر(دو سوم) بعد از يك دوره درمان و ۹ نفر (يك سوم) بعد از دو دوره درمان ، به مرحله فروكشي كامل رفته بودند. با توجه به سن و شمارش لكوسيت بالا به عنوان عوامل پيش آگهي بد و پيش آگهي خوب M۳ در AML جهت بررسي ارتباط بروز ماركر CD۳٤ با ميزان پاسخ به درمان، بيماران در سه گروه زير بررسي شدند. گروه A شامل كل بيماران، گروه B بعد از حذف بيماران نوع M۳ و گروه C بيماران زير ٦۰ سال و شمارش لكوسيتي زير ۵۰۰۰ (*جدول ۱*).

جدول ۱: نتايج پاسخ به درمان در سه گروه متفاوت در بيماران مورد مطالعه

گروه*	تعداد كل	تعداد ۳٤ CD مثبت	تعداد CD۳٤منفي	۳٤ CD مثبت پاسخ درماني مثبت		CD۳٤ منفي پاسخ درماني مثبت		مقدار p در آزمون مجذور كاي
				تعداد	درصد	تعداد	درصد	
A	٦۳	۲۷	۳٦	۷	۲۵/۹%	۲۰	۵۵/٦%	۰/۰۱۹
B	٤۵	۲۵	۲۰	٦	۲٤%	۹	٤۵%	۰/۱۳۸
C	۵۳	۲۲	۳۱	٦	۲۷/۳%	۲۰	٦٤/۵%	۰/۰۰۸

* گروه A شامل كل بيماران، گروه B بعد از حذف بيماران نوع M۳ و گروه C بيماران زير ٦۰ سال و شمارش لكوسيتي زير ۵۰۰۰

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

در بيماران گروه A بين بروز CD٣٤ و پاسخ به درمان رابطه معني داري وجود دارد ؛ يعني ، در بيماران با CD٣٤ مثبت ، ميزان پاسخ به درمان كمتر است .از آنجا كه مي توان پاسخ به درمان را علاوه بر ميزان بقا به عنوان پيش آگهي بيماري در بيماران مبتلا به AML در نظر گرفت ، بروز CD٣٤ را مي توان به عنوا ن ماركر با پيش آگهي بد در AML مطرح كرد. در اكثر مطالعات انجام شده قبلي(٢، ٣و ٨)، ماركر CD٣٤ به عنوان ماركر با پيش آگهي بد و ميزان فروكشي كامل پايين بعد از شيمي درماني القايي در AML مطرح شده است .در بيماران گروه B پاسخ به درمان مثبت در بيماران CD٣٤ مثبت ،ضعيف تر است.ولي بر خلاف نتايج به دست آمده در كل بيماران اين اختلاف معني دار نيست. با توجه به اينكه AML M٣ نسبت به بقيه انواع پيش آگهي بهتري دارد و CD٣٤ معمولاً در اين زير گروه منفي است، با حذف AML M٣ ميزان پاسخ به درمان در بيماران CD٣٤ منفي از ٦٦% به ٤٥% كاهش يافته است. لذا اختلاف به دست آمده كه در كل AML ها معني دار بود، با حذف نوع M٣ ديگر معني دار نيست. در بيماران گروه C بعد از حذف اثر سن و شمارش لكوسيت رابطه معني داري بين بروز CD٣٤ با ميزان پاسخ به درمان وجود دارد. ازينرو CD٣٤ به عنوان عامل مستقل با پيش آگهي بد در AML مطرح است.

نتيجه گيري

در بيماران با CD٣٤ مثبت، ميزان پاسخ به درمان نسبت به بيماران با CD٣٤ منفي كمتر است و ارتباط بين بروز اين ماركر و عدم پاسخ به درمان معني دار است. پس بروز CD٣٤ به عنوان ماركر مستقل با پيش آگهي بد در پاسخ به درمان القايي مطرح مي شود.

References

1. Wetzler M,Byrd JC,Bloomfield CD.Disorders of hematopoiesis. In:Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.Oncology and hematology: Harrison's principles of internal medicine, volume 1. 15 th ed. Newyork: McGRAW HILL, 2001; pp: 706-714.
2. Lichtman MA, Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA,Coller BS,Kipps TJ,Seligsohn V. Malignant disease: Williams Hematology, 6th ed. New York: McGRAW HILL, 2001; pp: 1047-1084.
3. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute myelogenous leukemia. In: Lee GR, Forester J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Hematologic malignancies :Wintrobe's clinical hematology, volume 2, 10th ed. Philadelphia: Wolters kluwer, 1998; pp: 2282-2283.
4. Freedman AS. Cell surface antigens in leukemias and lymphomas. Cancer Invest, 1996; 14: 252-276.
5. Stelzer GT, Goodpasture L.Use of multiparameter flowcytometry and immunophenotyping for the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia. In: Stewart CC, Nicholson JKA: Immunophenotyping. New York: Wiley-liss,inc, 2000; PP: 215-238.
6. Borowitz MJ, Gockerman JP, Moore JO. Clinicopathologic and cytogenic features of CD34 (My 10) - positive acute nonlymphocytic leukemia. Am J Clin Pathol, 1989; 91:265-270.
7. Basso G,Lanza F,Orfao A, Moretti S, Castoldi G. Clinical and biological significance of CD34 expression in acute leukemia. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2001; 5: 68-78.
8. Stasi R, Del-Poeta G, Venditti A, Masi M, Stipa E, Dentamaro T, Cox C, Dallapiccola B,Papa G.Analysis of treatment failure in patients with minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0).Blood, 1994; 83(6): 1619-1625.
9. Macedo A, Orfao A, Vidriales MB, Lopex-Berges MC. Characterization of aberrant phenotypes in acute myeloblastic leukemia. Ann Hematol, 1995; 70: 189-194.
10. De Nully Brown P, Jurlander J, Pedersen-Bjergaard J, Victor MA, Geisler CH. The prognostic significance of chromosomal analysis and immunophenotyping in 117 patients with de novo acute myeloid leukemia. Leuk Res, 1997; 21(10): 985-995.
11. Myint H, Lucie Np. The prognostic significance of the CD34 antigen in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma, 1992; 7: 425-429.
12. Preston DI, Kusumi S, Tomonaga M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Radiat Res, 1994; 137: 68-97.
13. Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantadosi S, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10). Br J Haematol, 1990; 76(3): 340-347.

Archive of SID

www.SID.ir