مجلهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۴ صفحات ۸۵- ۸۳

ارتباط بروز CD34 با میزان پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به لوسمی میلوییید حاد

دکتر علیرضا نیکان فر: استادیارگروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز :نویسنده رابط **E-mail:** Nikanfarar@hotmail.com
دکتر سید هادی ملجایی: استادیارگروه بیوشیمی و علوم آزمایشگاهی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر علی باقرزاده: پزشک عمومی

دریافت: ۸۳/۵/۱۰ باز نگری نهایی: ۸۳/۸/۲۵ پذیرش: ۸۳/۹/۱۱

چکیده

زمینه و اهداف: پیش آگهی لوسمی میلوییید حاد به صورت میزان بقاء بیمار یا پاسخ به درمان ارزیابی می شود. پیش آگهی لوسمی میلوییید حاد با عوامل مختلفی ارتباط دارد. سن و شمارش لکوسیت بالا عوامل با پیش آگهی بد هستند .از دیگر عوامل دخیل در پیش آگهی میتوان به مارکرهای سطح سلول اشاره کرد. CD۳٤ بیشتر از بقیه مارکر های سطحی به عنوان فاکتور با پیش آگهی بد گزارش شده است. هدف ازاین مطالعه بررسی ارتباط بروز CD۳٤ با پاسخ به شیمی درمانی القایی در بیماران مبتلا به لوسمی میلوییید حاد است.

روش بررسی : بیمارانی که جهت شیمی درمانی القایی (ازاوایل ۱۳۷۸ تا اواخر سال ۱۳۸۱) دربیمارستان قاضی طباطبایی تبریز بستری شده بودند، مطالعه شدند. میزان پاسخ دهی به شیمی درمانی و ارتباط بروز CD۳٤ با پاسخ به درمان بررسی گردید. این مارکر به طریقه فلوسیتومتری در زمان تشخیص بیماری از آسپیره مغز استخوان یا خون محیطی تعیین شده بود. پاسخ به شیمی درمانی با مطالعه آسپیره مغز استخوان تعیین می شد. نتایج بروز CD۳٤ در فلوسیتومتری وپاسخ به درمان بیماران پس از استخراج، توسط نرم افزار آماری SPSS و با آزمون آماری مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: میزان پاسخ درمانی مثبت در بیماران با CD۳٤ مثبت ۲۵/۹٪ بود که به صورت معنی داری نسبت به بیماران با CD۳٤ منفی (۵۵/٦٪) پایین بود (P=۰/۰۱۹).

نتیجه گیری : این بررسی نشان میدهد که CD۳٤ یک عامل مستقل با پیش آگهی بد در لوسمی میلوییید حاد است.

کلید واژه ها: لوسمی میلوییید حاد، CD۳٤، پیش آگهی

مقدمه

لوسمی های میلوییید حاد (AML)[1] گروهی از بیماریها هستند که با ارتشاح سلولهای نئوپلاستیک دستگاه خونسازدرخون، مغز استخوان و سایر بافتها مشخص می شوند (۱). این بیماری در مردان بیشتر از زنان دیده می شود با افزایش سن بر میزان بروز این بیماری افزوده می شود (۱و۲). با توجه به مورفولوژی در تقسیم بندی FAB لوسمی های میلوئید حاد به انواع M۱ تا M۷ تقسیم بندی می شود (۱). بیشترین نوع AML نوعM۲ (۴۵-۳۰٪) است(۳). AML براساس بروز آنتی ژن ها ، در طول تمایز میلومونوسیتیک تایید میشود. این آنتی ژن ها شامل : CD۱۳، CD۱۴، CD۱۵، CD ۳۳، CD۴۱، CD۴۲b، CD٦۱ CD۱۱b، CD۳٤، MPO وHLA-DR هستند(۵-۲). مارکر سلول ریشه ای CD۳٤ در۴۰ تا ٦۰ درصد بیماران AML در روی بلاست ها بروز می کند(۳). این مارکر اغلب در زیر انواع کمتر تمایز یافته AML بروز می کند (۳و٦). بیشترین بروز CD۳٤ در M۰ (۱۰۰-۹۰٪) (۹-۷) و کمترین میزان بروز آن در M ۳ (۵-۰٪) است(۳، ۷و۱۰).

شایع ترین رژیم درمانی برای ایجاد فروکشی کامل در بیماران مبتلا به AML شیمی درمانی ترکیبی با سیتارابین (سیتوزین آرابینوزاید) و یک آنتراسیکلین است. با رژیم درمانی سیتارابین (سیتوزار) و دائونوروبیسین (سرویدین)، در ٦۵ تا ۷۵٪ از بالغین بیماری کاملا فروکش میکند.دو سوم این بیماران پس از یک دوره و یک سوم پس ازدو دوره درمان فروکشی کامل پیدامی کنند (۱).

مهم ترین عامل تعیین کننده پیش آگهی AML، فروکشی کامل بیماری است که پس ازآزمودن خون و مغز استخوان مسجل می شود و حداقل باید بیش از چهار هفته ادامه یابد .فروکشی کامل با موارد زیر مشخص می شود:

1. Acute myelogenous leukemia

تعداد نوتروفیل خون محیطی بیشتر از ۱۵۰۰ در میکرولیتر، تعداد پلاکت های خون محیطی بیشتر از ۱۰۰۰۰۰ در میکرو لیتر، سلولاریته مغز استخوان بیشتر از ۲۰٪ همراه با نمو هر سه رده سلولی، وجود کمتر از ۵ درصد بلاست در مغز استخوان، عدم وجود auer rods و عدم وجود لوسمی خارج از مغز استخوان (۱).

CD۳٤ عموما مارکر با فروکشی کامل پایین (۲و۱۱) و پیش آگهی بد(۳، ۸و۱۲) درAML است. در یک مطالعه بین ۹٦ بیمار مبتلا به AML، میزان رمیسیون کامل به دنبال درمان القایی در بیماران CD۳٤ مثبت ۵۹٪ و در بیماران با ۳٤ CD منفی ۸٦٪ گزارش شده است(۱۳). از دیگرآنتی ژن های باپیش آگهی بد درAML می توان به CD۵٦ و MDR۱ و TDT واز دیگر عوامل با پیش آگهی بد درAML می توان به سن بالا، شمارش لکوسیت بالاو برخی از انواع AML مثل M۰ – M۵ – M٦ – M۷ اشاره کرد(۱و۱۲).

مواد و روش ها

بیمارانی که از اوایل ۱۳۷۸ تا اواخر ۱۳۸۱ به بخش هماتولوژی- انکولوژی بیمارستان شهید قاضی طباطبایی، مراجعه و با مورفولوژی و ایمونوفنوتیپ، تشخیص AML گرفته بودند و مارکر CD۳٤ در فلوسیتومتری مورد ارزیابی قرار گرفته بود، وارد مطالعه شدند. جهت تایید تشخیص بیماری در بیماران دارای مورفولوژی AML در لام های مطالعه شده، لازم بود که از مارکرهای میلوئیدی (از میان CD۳۳، CD۱٤،CD۱۳،CD۱۱b و MPO) حداقل یک مارکر با بروز در بیش از ۲۰ درصد سلولهای هدف گزارش شود ونیز آن دسته از بیمارانی که حداقل دو مارکر لنفوییدی، مثبت گزارش شده بود(حالت بی فنوتیپ) از مطالعه خارج شدند. در ضمن، بیمارانی که شیمی درمانی استاندارد دریافت نکرده بودند یا نتیجه پاسخ به درمان در آنها به علل مختلف قابل ارزیابی نبود، از مطالعه خارج شدند. با در نظر گرفتن شرایط فوق نهایتاً ٦۳ بیمار حایز شرایط مطالعه، مورد بررسی قرار گرفتند.

مارکرCD۳٤ درصورتی که در فلوسیتومتری بیشتر از ۲۰ درصد سلولها گزارش شده باشد، مثبت و در صورتی که کمتر از ۲۰ درصد سلولها گزارش شده باشد منفی در نظر گرفته می شود. با بررسی نتایج گزارش شده از لام ها بعد از دریافت اولین دوره شیمی درمانی (درمان القایی)، درآن دسته از بیمارانی که فروکشی کامل گزارش شده بود، به عنوان پاسخ به درمان مثبت و آن دسته از بیمارانی که در آنها پاسخ نسبی یا بدون پاسخ گزارش شده بود به عنوان پاسخ به درمان منفی در نظر گرفته شدند. بیمارانی که در آنها فروکشی نسبی گزارش شده بود، نتیجه لام ها بعد از دریافت دوره دوم شیمی درمانی به عنوان معیار پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. در صورت فروکشی کامل، پاسخ به درمان مثبت و در غیر این صورت منفی در نظر گرفته شد. جهت حذف عوامل مداخله گر سن بالا و شمارش لکوسیت بالا در میزان پاسخ به درمان، تحلیل دو بار با حذف و بدون حذف افراد بالای ٦۰ سال و افراد با شمارش لکوسیت اولیه بیشتر از ۵۰۰۰۰ انجام شد. نتایج بروز CD۳٤ در فلوسیتومتری وپاسخ به درمان بیماران پس از استخراج، توسط نرم افزار آماری SPSS و با آزمون آماری مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

از ٦۳ بیمارمطالعه شده ۲۲ نفر(۳۵٪) مرد و ٤۱ نفر (٦۵٪) زن بودند. بیماران مطالعه شده در فاصله سنی ۱۲ و ۷۰ سال قرار داشتند و میانگین سنی بیماران مطالعه شده ۳٤/۲۱ سال بود.

از کل بیماران ٦ بیمار(۹/۵٪) بالای ٦۰ سال و ۵۷ بیمار (۹۰/۵٪) زیر ٦۰ سال بودند. از بین ٦۳ بیمار مطالعه شده ۵۹ بیمار(۹۳/۵٪) شمارش لکوسیت اولیه زیر۵۰۰۰۰ و ٤ بیمار(٦/۵٪) شمارش لکوسیت اولیه بالای ۵۰۰۰۰ داشتند. نتایج به دست آمده از تقسیم بندی بیماران بر اساس نوع AML در طبقه بندی FAB به صورت زیر بود: M۱ ٦/٤٪، M۲ ۵٦٪، M۳ ۲۸٪، M٤ ۸٪ و ANLL ۱/٦٪.

از بین ٦۳ بیمار در۲۷ بیمار (٤۲/۹٪) CD۳٤ مثبت و در ۳٦ بیمار (۵۷/۱٪) CD۳٤ منفی بود . در بین کل بیماران مطالعه شده، ۲۷ نفر (٤۲/۹٪) پاسخ به درمان مثبت و ۳٦ نفر(۵۷/۱٪) پاسخ به درمان منفی داشتند. از۲۷ بیمار که پاسخ به درمان مثبت داشتند ۱۸ نفر(دو سوم) بعد از یک دوره درمان و ۹ نفر (یک سوم) بعد از دو دوره درمان ، به مرحله فروکشی کامل رفته بودند. با توجه به سن و شمارش لکوسیت بالا به عنوان عوامل پیش آگهی بد و پیش آگهی خوبM۳ در AML جهت بررسی ارتباط بروز مارکر CD۳٤ با میزان پاسخ به درمان، بیماران در سه گروه زیر بررسی شدند. گروه A شامل کل بیماران، گروه B بعد از حذف بیماران نوع M۳ و گروه C بیماران زیر ٦۰ سال و شمارش لکوسیتی زیر ۵۰۰۰۰ (*جدول ۱*).

جدول ۱: نتایج پاسخ به درمان در سه گروه متفاوت در بیماران مورد مطالعه

گروه*	تعداد کل	تعداد ۳٤ CD مثبت	تعداد CD۳٤منفی	۳٤ CD مثبت		CD۳٤ منفی		مقدار p در آزمون مجذور کای
				پاسخ درمانی مثبت		پاسخ درمانی مثبت		
				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 کل بیماران، گروه B بعد از حذف بیماران نوع M۳ و گروه C بیماران زیر ٦۰ سال و شمارش لکوسیتی زیر ۵۰۰۰۰

بحث

در بیماران گروه A بین بروز CD۳٤ و پاسخ به درمان رابطه معنی داری وجود دارد ؛ یعنی ، در بیماران با CD۳٤ مثبت ، میزان پاسخ به درمان کمتر است .از آنجا که می توان پاسخ به درمان را علاوه بر میزان بقا به عنوان پیش آگهی بیماری در بیماران مبتلا به AML در نظر گرفت ، بروز CD۳٤ را می توان به عنوا ن مارکر با پیش آگهی بد در AML مطرح کرد. در اکثر مطالعات انجام شده قبلی(۲، ۳و ۸)، مارکر CD۳٤ به عنوان مارکر با پیش آگهی بد و میزان فروکشی کامل پایین بعد از شیمی درمانی القایی در AML مطرح شده است .در بیماران گروه B پاسخ به درمان مثبت در بیماران CD۳٤ مثبت ،ضعیف تر است.ولی بر خلاف نتایج به دست آمده در کل بیماران این اختلاف معنی دار نیست. با توجه به اینکه AML M۳ نسبت به بقیه انواع پیش آگهی بهتری دارد و CD۳٤ معمولاً در این زیر گروه منفی است، با حذف AML M۳ میزان پاسخ به درمان در بیماران CD۳٤ منفی از ۵۵/٦٪ به ٤۵٪ کاهش یافته است. لذا اختلاف به دست آمده که در کل AML ها معنی دار بود، با حذف نوع M۳ دیگر معنی دار نیست. در بیماران گروه C بعد از حذف اثر سن و شمارش لکوسیت رابطه معنی داری بین بروز CD۳٤ با میزان پاسخ به درمان وجود دارد. ازینرو CD۳٤ به عنوان عامل مستقل با پیش آگهی بد در AML مطرح است.

نتیجه گیری

در بیماران با CD۳٤ مثبت، میزان پاسخ به درمان نسبت به بیماران با CD۳٤ منفی کمتر است و ارتباط بین بروز این مارکر و عدم پاسخ به درمان معنی دار است. پس بروز CD۳٤ به عنوان مارکر مستقل با پیش آگهی بد در پاسخ به درمان القایی مطرح می 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.