پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۶، صفحات ۲۳۳ تا ۲۳۹

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی تاثیر فاکتورهای بالینی، هماتولوژیک و ایمونوفنوتایپینگ بر پیش‌آگهی مبتلایان به لوسمی پرومیلوسیتیک حاد

دکتر ایرج اسودی‌کرمانی، دکتر تورج اسودی‌کرمانی، دکتر اتابک اسودی‌کرمانی *

* مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

سابقه و هدف: *لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (APL= Acute promyelocytic leukemia) زیرگروهی از لوسمی حاد میلوئیدی است که با کوآگولوپاتی و درمان متفاوت از سایر لوسمی‌های حاد متمایز است. بیماری با مرفولوژی سلولی و ایمنوفنوتیپ خاص مشخص می‌شود. این بررسی به منظور تأثیر فاکتورهای سیتولوژیک، بالینی، بیولوژیک و بخصوص تظاهر CD34 انجام شد.*

روش بررسی: *در یک بررسی توصیفی گذشته نگر، پرونده ۶۰ بیمار مبتلا به APL بررسی شد که فقط پرونده ۴۲ بیمار حاوی پانل فلوسیتومتری مورد نظر بود. اطلاعات لازمه با استفاده از آزمونهای کای‌دو و تست t و با نرم افزار SPSS مورد تحلیل آماری قرار گرفت.*

یافته‌ها: *میزان بهبودی کامل (Complete remission=CR) و بقا بدون بیماری (Disease free survival=DFS) با سن، جنس، تعداد گلبولهای سفید، میزان هموگلوبین، تعداد پلاکت، پورپورا، وجود یا عدم وجود CD34 و درصد بلاست مغز استخوان ارتباط معنی‌داری نداشت. همچنین بین وجود CD34 و مرفولوژی، سن، جنس، تعداد گلبولهای سفید، تعداد پلاکت، درصد بلاست مغز استخوان و پورپورا ارتباطی مشاهده نشد. بیماران CD34(+) کم‌خونی شدیدتری (۵/۸±۱/۰۸) در مقایسه با CD34(-) (۸/۵±۰/۳) داشتند ($p<۰/۰۲$).*

نتیجه‌گیری: *علیرغم تاثیر فاکتورهای پروگنوستیک شناخته شده در پیش‌آگهی APL، نتایج این مطالعه در اغلب موارد با منابع همسو نبوده و این ذهنیت را تداعی می‌کند که در مورد APL در جمعیت ایرانی معیارهای پیش‌آگهی متفاوتی وجود دارد. عدم حصول CR در هر چهار بیمار مبتلا به APL با CD34(+) را می‌توان دلیل پیش‌آگهی بد این بیماری دانست که نیازمند مطالعات وسیعتری است.*

واژگان کلیدی: *لوسمی پرومیلوسیتیک حاد، CD34، بهبودی کامل، بقا بدون بیماری.*

مقدمه

لوسمی پرومیلوستیک حاد (APL=Acute promyelocytic leukemia) با وجود پرومیلوسیت‌های تیپیک مشخص شده و بعلت کواگولوپاتی که عمدتا با خونریزی شدید همراه است، مسئول ۸۰-۴۶٪ مرگهای زودهنگام می‌باشد (۳-۱). علاوه بر مرفولوژی سلولی با (q_{22}،q_{12}) (۱۵:۱۷)، این بیماری می‌تواند با اتصال PML/RARα و ایمنوفنوتیپ خاص CD_{13}(+)، CD_{33}(+)، CD_{14}(-)، CD_9(+)، HLA-DR(-) و CD_3(-) مشخص شود (۵-۱). اکثر بیماران با درمان ATRA (All-trans retinoic acid) با و یا بدون آنتراسایکلین، به بهبودی کامل (CR=Complete remision) دست پیداکرده (۹۰-۸۵٪) و می‌توانند پیش‌آگهی مناسبی داشته باشند (۶).

اگرچه با رویکردهای درمانی جدید، پیش‌آگهی مبتلایان به APL بهبود یافته است ولی هنوز تعدادی از بیماران پاسخ ضعیفی به درمان دارند. در این بیماران پارامترهای بالینی و بیولوژیکی زیادی در حصول به CR و میزان بقا (Survival) مؤثر هستند از جمله سن پایین (زیر ۳۰ سال)، گلبولهای سفید کمتر از ۱۰۰۰۰/µl و عدم وجود پورپورا در هنگام

آدرس نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی،
دکتر ایرج اسودی کرمانی **(email:** irajkermani@hotmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۷/۹

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

تشخیص بیماری (۶،۷). روشهای ایمونوفنوتایپینگ بر اساس تکنیکهای ایمونوفلورسانس هنوز هم به عنوان مهمترین روش بررسی در بیماران APL مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنالیز سلولهای لوکمیک مطابق با سلولهای مغز استخوان با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه مارکرهای CD2، CD3، CD4، CD5، CD7، CD8، CD10، CD11b، CD13، CD14، CD15، CD16، CD19، CD33، CD34، CD45، CD56، CD117، و HLA-DR (Becton Dickinson) نشاندار صورت می‌گیرد (۸).

بروز مواردی از APL با CD_{34}(+)با پیش‌آگهی بد همراه بوده است. با توجه به بالابودن درصد بروز APL در منطقه (۹) و احتمال تأثیرات اکولوژیک در ماهیت بیولوژیکی آن و با توجه به نتایج متفاوت درمانی، این مطالعه با تأکید بر تظاهر CD_{34} در سطح سلولهای پرومیلوسیت و در تحلیل ارتباط آن بعنوان فاکتور پیش‌آگهی در حصول CR و بقا بدون بیمار (DFS=Disease free survival) و همچنین سایر فاکتورهای بالینی (غیراز تغییرات سیتوژنتیک) در مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد.

مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی گذشته‌نگر، پرونده ۶۰ بیمار مبتلا به APL بررسی شد که پرونده ۴۲ بیمار حاوی مطالعه کامل فلوسیتومتری (پانل لوسمی حاد) بود.

فلوسیتومتری از نمونه مغز استخوان با دستگاه Facs calibur, Becton Dickenson صورت گرفت. تعداد پلاکتها، WBC و میزان هموگلوبین (Hb) از اولین آزمایش کامل خون با شمارشگر H1 (Bayer) بدست آمد.

مرفولوژی سلولی و درصد بلاست مغز استخوان از گزارش آسپیراسیون مغز استخوان (BMA=Bone marrow aspiration) که بعد از اولین بستری تهیه شده بود و همچنین مطالعه مجدد همه نمونه‌ها بدست آمد. بقیه اطلاعات دموگرافیک و ایمونوفنوتایپینگ و بخصوص تظاهر CD34 که مثبت بودن آن با پیش‌آگهی بدتری همراه است، مورد توجه قرار گرفت.

نتایج اولین BMA که به تشخیص AML-M3 (Acute myeloid leukemia M3) منجر شده بود، به عنوان اطلاعات پایه جهت آنالیز آماری و نتایج نهایی مدنظر قرار گرفت. برای محاسبه DFS، مدت زمان بین حصول CR تا اولین عود یا آخرین پیگیری مبنی بر سلامت کامل یا فوت بدون ارتباط با عود بیماری تعیین گردید و سپس نقش سن، جنس، تعداد WBC، تعداد پلاکت، میزانHb، درصد بلاست مغز استخوان، وجود یا عدم وجود پورپورا و وجود یا عدم وجود CD34 در حصول به CR و DFS محاسبه شد. ارتباط بین وجود CD34 و فاکتورهای مذکور نیز بررسی شد. هر درصد گزارش شده‌ای از مارکر CD34 در فلوسیتومتری مثبت در نظر گرفته شد.

بیماران در دو گروه سنی (A) بالا و زیر ۳۰ سال و (B) بالا و کمتر از ۶۰ سال و بر اساس WBC اولیه در دو گروه با WBC بیشتر و کمتر از µl/ ۱۰۰۰۰ مورد مطالعه قرار گرفتند (۱).

از نظر وضعیت پلاکتی نیز بیماران به دو گروه بیشتر و کمتر از µl/ ۲۰۰۰۰ تقسیم شدند. آستانه Hb مورد ارزیابی نیز ۱۰g/dlدر نظر گرفته شد. پارامترهای لازم پس از استخراج، توسط نرم‌افزار آماری SPSS آنالیز شدند. برای بررسی ارتباط فاکتورهای ذکر شده در چک لیست باCR و DFS از آزمونهای کای‌دو و تست t استفاده شد.

از آنجائی‌که ۱۱ نفر از ۶۰ بیمار، قبل از شروع درمان فوت کرده بودند، در بررسی ارتباط فاکتورهای ذکرشده با CR منظور نشدند و این قسمت از مطالعه برای ۴۹ بیماری که تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد. از آنجاکه از ۴۹ بیمار درمان شده، ۲۸ نفر به CR و DFS رسیده بودند، ارتباط فاکتورهای ذکر شده در چک لیست برای ۲۸ بیمار مذکور انجام شد و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

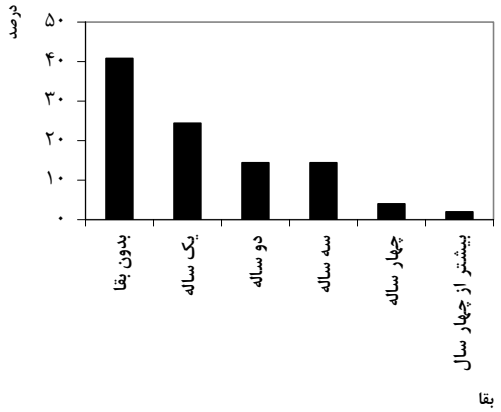
از ۶۰ بیمار تحت مطالعه ۳۴ بیمار (۵۶/۷٪) مرد و ۲۶ بیمار (۴۳/۳٪) زن بودند. بیماران در محدوده سنی ۷۱-۱۱ سال قرار داشته و میانگین سنی آنان ۳۳/۶ سال بود. حداکثر شیوع سنی در محدوده ۳۹-۳۰ سال بود (۳۰٪). یافته‌های حاصل از این پژوهش در ارتباط با مشخصات واحدهای مورد پژوهش در جدول ۱ آورده شده است. از ۳۹ بیماری که CD_{34} در آنها کنترل شده بود، با در نظر گرفتن Cut off point ۲۰٪، ۲ بیمار (۵/۱٪) و بدون در نظر گرفتن آن ۴ بیمار (۱۰/۳٪) CD_{34} مثبت داشتند.

تنها یک بیمار از ۴ بیمار CD_{34}(+) مرفولوژی هیپوگرانولر داشت و از ۴۹ بیماری که تحت درمان قرار گرفتند، ۲۸ بیمار (۵۷/۱٪) به CR رفتند و ۱۱ بیماری که قبل از شروع درمان فوت کرده بودند در بررسی آماری لحاظ نشدند. از ۲۸ بیمار با CR، ۱۶ بیمار مرد و ۱۲ بیمار زن بودند (NS). در نمودار ۱ میزان بقا ۲۸ بیمار با حصول CR آورده شده است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

جدول ۱- مشخصات فردی واحدهای مورد پژوهش

مشخصات		تعداد	درصد
سن (سال)			
گروه A	<۳۰	۲۳	۳۸/۳
	≥۳۰	۳۷	۶۱/۷
گروه B	<۶۰	۵۶	۹۳/۳
	≥۶۰	۴	۶/۷
میزان Hb(gr/dl)	<۱۰	۵۱	۸۵/۰
	≥۱۰	۹	۱۵/۰
WBC(/µl)	<۱۰۰۰۰	۹	۱۵/۵
	≥۱۰۰۰۰	۴۹	۸۴/۵
پلاکت (/µl)	<۲۰۰۰۰	۱۶	۲۶/۷
	≥۲۰۰۰۰	۴۴	۷۳/۳
داشتن پورپورا	مثبت	۳۸	۶۳/۳
	منفی	۲۲	۳۶/۷
بلاست مغز استخوان	<٪۷۰	۳	۵/۰
	≥٪۷۰	۵۷	۹۵/۰
مرفولوژی	هیپوگرانولر	۲	۳/۳
	هیپرگرانولر	۵۸	۹۶/۷



نمودار ۱- میزان بقا در ۴۹ بیمار مبتلا به لوسمی پرومیلوستیک حاد درمان گرفته

DFS در ۲۸بیمار تعیین شد که بین ۱ ماه تا حداکثر ۶۳ ماه بود. میانگین DFS نیز ۴/۰±۱۶/۴ماه بود.

در بین بیماران با CR، ۱۳ بیمار (۴۶/۴٪) کمتر از ۳۰ سال و ۱۵ بیمار (۵۳/۶٪) بیشتر از ۳۰ سال سن داشتند (NS). میانگین DFS در گروه سنی زیر ۳۰ سال ۴/۰±۱۶/۵ ماه و در بقیه بیماران ۴/۲±۲۰/۷ ماه بود (NS). همه بیماران با CR زیر ۶۰ سال سن داشتند (NS) و میانگین DFS ۲/۹±۱۸/۸ ماه بود. در۲۲ بیمار با CR (۷۸/۵۷٪) هموگلوبین زیر ۱۰g/dl و بقیه بیماران بالای g/dl بود (NS). میانگین DFS هم به ترتیب ۳/۶±۱۹/۹و ۳/۲±۱۴/۵ ماه بود (NS). در ۲۴ بیمار با CR (۸۵/۷٪) تعداد گلبول سفید کمتر از ۱۰۰۰۰/µl و در ۴ بیمار (۱۴/۳٪) بیشتر از ۱۰۰۰۰/µl بود (NS). در ایت بیماران میانگین DFS به ترتیب ۳/۲±۲۰/۹ و ۳/۹±۹/۶ ماه بود (NS).

تعداد پلاکت در ۸ بیمار با CR (۲۸/۶٪) کمتر از ۲۰۰۰۰/µl و در بقیه (۷۱/۴٪) بیشتر از ۲۰۰۰۰/µlبود (NS). در این گروه از بیماران میانگین DFS به ترتیب ۶/۱±۱۶/۱ و ۳/۳± ۱۹/۹ ماه بود (NS). ۱۹ بیمار (۶۷/۹٪) با CR در هنگام تشخیص بیماری دارای پورپورا یا خونریزی واضح بالینی بودند (NS) و میانگین DFS در آنها ۲/۸±۱۶/۸ ماه بود (NS). ۱۹ بیمار با CR (۶۷/۹٪) بلاست کمتر از ۷۰٪ و بقیه بلاست بیشتر یا مساوی ۷۰٪ داشتند (NS). میانگین DFS در افراد با بلاست کمتر از ۷۰٪ ۲/۹±۱۹/۴ ماه بود (NS). هیچیک از ۲۸ بیماری که CR داشتند، $CD_{34}(+)$ نبودند و از ۲۱ بیماری که به CR نرسیده بودند ۳ بیمار (۱۸/۸٪) $CD_{34}(+)$ داشتند (NS). یکی از بیماران $CD_{34}(+)$ قبل از شروع درمان فوت کرده بود و به همین جهت در این قسمت از مطالعه لحاظ نشد. میانگین DFS ۱۹ بیماری که CD_{34} منفی بودند ۳/۱±۱۶/۲ ماه بود.

۲۷ بیمار (۹۶/۴٪) که به CR رفته بودند مرفولوژی هیپرگرانولر داشتند (NS). میانگین DFS در آنها ۴/۳±۲۰/۵ ماه بود و با ملاحظه تنها یک بیمار که مرفولوژی هیپوگرانولر و DFS ۷ ماه داشت اختلاف معنی‌دار آماری حاصل نشد (NS) ۰.

نتایج مربوط به ارتباط CD_{34} با مرفولوژی سلولی و سایر فاکتورها: با توجه به بررسی CD_{34} در ۳۹ بیمار، این ارتباط در ۳۹ بیمار بررسی شد. از ۴ بیماری که $CD_{34}(+)$ بودند (۱۰/۳٪)، ۳ بیمار هیپرگرانولر و۱ بیمار هیپوگرانولر بودند (NS). بیماران $CD_{34}(+)$ در مقایسه با بیماران $CD_{34}(-)$، WBC و پلاکت کمتری داشتند (NS).

میانگین Hb در بیماران $CD_{34}(+)$ در مقایسه با بیماران $CD_{34}(-)$ پایین‌تر بود (p<۰/۰۲).

بیماران $CD_{34}(+)$ درصد بلاست مغز استخوان بیشتری (۲/۵±۸۷/۵) در مقایسه با بیماران CD_{34} منفی (۲/۱±۸۴) داشتند (NS). بیماران CD_{34} مثبت میانگین سنی بالاتری (۱۰/۵±۳۸/۸) در مقایسه با بیماران CD_{34} منفی (۲/۴±۳۴/۱) داشتند(NS). از ۴ (۱۰/۳٪) بیماری که CD_{34} مثبت بودند، ۲ بیمار مرد و ۲ بیمار زن بودند و از ۳۵ بیماری (۸۹/۷٪) که CD_{34} منفی بودند، ۲۱ بیمار مرد و ۱۴ بیمار زن بودند (NS).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

بحث

گرچه بیشتر موارد APL با اختلال انعقادی همراه است، با این وجود از نظرمرفولوژی، سیتوژنتیک و ایمنوفنوتایپینگ متفاوت می‌باشند. فاکتورهای بیولوژیک و بالینی متعددی در پیش‌بینی پاسخ به درمان القایی و یا میزان عود دخیل هستند.

جنس مذکر در مقایسه با جنس مؤنث فاکتور پروگنوستیک نامطلوبی می‌باشد (۱). از ۴۹ بیمار درمان شده، ۲۸ بیمار CR پیدا کردند. از این تعداد، ۱۶ بیمار (۵۷/۱٪) مرد و ۱۲ بیمار (۴۲/۹٪) زن بودند که این موضوع همسو با نتایج مطالعه‌ای است که در۴۷ بیمار (۱۹مرد و ۲۸ زن) انجام شده و ارتباط معنی‌داری نداشته است، می‌باشد (۱). با این حال در مطالعه دیگری جنس مرد پیش‌آگهی نامناسبی در مقایسه با جنس زن نشان داده است (۱۰).

سن بالای ۶۰ سال به عنوان یک فاکتور با پیش‌آگهی بد در AML مطرح است (۱۱). نتایج مطالعات نشان دهنده این است که سن زیر ۳۰ سال به عنوان فاکتور دارای پیش‌آگهی خوب در APL مطرح است (۱،۱۲) لذا ارتباط بین سن و CR در دو گروه زیر و بالای۶۰ و زیر و بالای۳۰ سال بررسی شد که تفاوت معنی‌دار نبود. ۱۰۰٪ بیمارانی که به CR رفته بودند، سن زیر ۶۰ سال داشتند. عدم وجود رابطه معنی‌دار آماری شاید به علت تعداد کم بیماران بالای ۶۰ سال (۴ نفر) باشد.

پلاکت زیر ۴۰۰۰۰/µl به عنوان یک فاکتور مناسب در کاهش عود در APL مطرح است (۱۳). با توجه به تظاهر بیشتر خونریزی مرتبط با پلاکت در شمارش زیر ۲۰۰۰۰/µl، بیماران در دو دسته پلاکت ۲۰۰۰۰/µl> و ۲۰۰۰۰/µl≤ مورد بررسی قرار گرفتند. از کل بیماران با CR، ۸ بیمار (۲۸/۶٪) پلاکت ۲۰۰۰۰/µl> و ۲۰ بیمار (۷۱/۴٪) پلاکت ۲۰۰۰۰/µl≤ داشتند. در مطالعه‌ای نیز در بیماران CD_{34} مثبت و CD_{34} منفی بین حصول CR و تعداد پلاکت ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۱).

بین WBC و بیماران با CR بررسی آماری عدم وجود ارتباط معنی‌دار را نشان داد که برخلاف نتایج حاصل از مطالعات است. بین وجود پورپورا و حصول به CR ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. با این حال در مطالعه‌ای که بر روی ۱۹۶ بیمار مبتلا به APL انجام شد، عدم وجود پورپورا یا پورپوراهای کوچک به عنوان یک فاکتور مناسب در رسیدن به CR مطرح است (۱۲). بین Hb و حصول CR ارتباط معنی‌دار آماری حاصل نشد. به نظر می‌رسد علت این مسأله نیز کم بودن تعداد بیماران در دسته‌های مربوط باشد. در مطالعه‌ای که به طور مقایسه‌ای بین ۱۰ بیمار CD_{34} مثبت و ۳۷ بیمار CD_{34} منفی انجام شد، تفاوتی از نظر سطح Hb که بیان‌کننده فاکتورهای کمکی در پیش‌آگهی بد بیماران CD_{34} مثبت باشد، وجود نداشت (۱). ارتباط معنی‌داری نیز بین درصد بلاست و حصول CR وجود نداشت. این نتایج همسو با نتایج مطالعه‌ای است که در مقایسه تفاوت تعداد بلاست در دو گروه CD_{34} مثبت و CD_{34} منفی تفاوتی را بین این دو گروه ذکر نکرده است (۱).

دراکثر مطالعات انجام شده بیان CD_{34} بر روی سلولهای پرومیلوسیت به عنوان یک فاکتور با پیش‌آگهی بد در AML مطرح است (۱۴). با وجود این نتایج مطالعات متعدد این موضوع را تأیید نکرده‌اند (۱۴،۱۵). بر اساس اطلاعات موجود می‌توان بیان نمود وجود CD_{34} در روی بلاست AML نقش پروگنوستیک نداشته و همراه با تعدادی نقایص ژنتیکی و کروموزومی از نظر بالینی در پیش‌آگهی بیماران تأثیرگذار می‌باشد (۱۴). بیان CD_{34} در APL نیز با پیش‌آگهی بالینی پایین مرتبط دانسته شده است (۱). نتایج مطالعات نشان دهنده ارتباط وجود CD_{34} با لکوسیتوزو سایر فاکتورهای بالینی همراه با پیش‌آگهی ضعیف می‌باشد (۱۶). در مطالعه‌ای بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به APL در دو گروه CD_{34}(+) و CD_{34}(-)، بیماران CD_{34} مثبت میانگین WBC بالاتری (۹/۲±۳۴/۶) در مقایسه با بیماران CD_{34}(-) (۲/۰±۱۵/۴) داشتند (p<۰/۰۰۹). مطالعه دیگری نیز تعداد WBC بیشتر از ۱۰۰۰۰/µlدر زمان تظاهر بیماری را با زمان میزان بقا کلی (OS) کمتر نشان داده است (۱۶).

در مطالعه حاضر بین ۳۹ بیماری که CD_{34} در آنها ارزیابی شده بود، ۴ بیمار (۱۰/۳٪) CD_{34}(+) بودند و از این تعداد، یکی از بیماران قبل از شروع درمان فوت کرده بود، به همین جهت ارتباط آن با CR قابل ارزیابی نبود و از ۲۸ بیماری که به CR رفتند، هیچکدام CD_{34} مثبت نبودند. این مسأله نشان‌دهندهٔ پیش‌آگهی بد بیماران CD_{34} مثبت است ولی با وجود این از لحاظ آماری معنی‌دار نبود و احتمالاً علت این مسأله کم بودن بیماران CD_{34} مثبت می‌باشد. با این وجود بر اساس مطالعه Albano و همکاران تفاوت معنی‌داری از نظر DFS، OS و CR بین دو گروه بیماران CD_{34} مثبت و CD_{34} منفی وجود نداشت (۸).

مرفولوژی هیپوگرانولر نیز که تنها در یک بیمار (۳/۶٪) با CR وجود داشت که در مقایسه با مرفولوژی هیپرگرانولر ارتباط آماری معنی‌داری را نشان نداد. از بیماران با CR مردان به طور

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

میانگین DFS بالاتری در مقایسه با زنان داشتند ولی ارتباط معنی‌دار نبود. با این حال در مطالعه‌ای در تایوان، اشخاص مذکر در مقایسه با مونث پیش‌آگهی نامناسبی داشتند (۱۰). وجود چنین تناقضاتی شاید با عوامل اکولوژیک که باعث بروز بالای بیماری در منطقه شده و یا در ارتباط با عواملی که در تاریخچهٔ طبیعی بیماران APL در منطقه دخالت می‌کنند، مرتبط باشد که البته بررسی بیشتری را می‌طلبد.

بیماران زیر ۳۰ سال در مقایسه با بیماران بالای ۳۰ سال DFS کمتری داشتند. ارتباط معنی‌داری بین سن زیر ۳۰ سال و DFS مشاهده نشد. برخلاف نتایج این بررسی، در مطالعه‌ای روی ۱۹۶ بیمار مبتلا به APL، بیماران زیر ۳۰ سال DFS طولانی‌تری داشتند (p<۰/۰۰۰۳) (۱۲). لذا سن زیر ۳۰ سال معمولا به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک خوب در نظر گرفته می‌شود (۱۲). سن بالای ۶۰ سال نیز به عنوان یک فاکتور با پیش‌آگهی بد مطرح است (۱۱).

بیمارانی که تعداد گلبول سفید در آنها کمتر از ۱۰۰۰۰/µl بود در مقایسه با بیماران دیگر DFS طولانی‌تری پیدا کردند. با این حال ارتباط آماری معنی‌داری دیده نشد. در مطالعه‌ای که فاکتورهای پروگنوستیک را در بیماران APL آنالیز کرده بود، WBC< ۱۰۰۰۰/µl در هنگام تشخیص بیماری، به‌عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مناسب برای DFS طولانی مطرح شده است (p<۰/۰۰۰۳) (۱۲). در مطالعهٔ دیگری نیز بیماران APL با WBC<۱۰۰۰۰/µl در مقایسه با بیماران با WBC>۱۰۰۰۰/µl خطر کمتری برای عود داشتند (۱۳).

بیمارانی که در زمان تشخیص دارای پورپورا یا خونریزی واضح بالینی بودند در مقایسه با بیمارانی که فاقد آن بودند، DFS کوتاهتری داشتند و ارتباط معنی‌داری بین این دو پارامتر وجود نداشت. در مطالعه‌ای به منظور بررسی اثر پارامترهای مختلف در CR و میزان بقا، عدم وجود پورپورا به عنوان یک فاکتور مناسب در حصول به CR و میزان بقا طولانی مطرح گردید (۱). به نظر می‌رسد عدم وجود پوپورا نیز در DFS طولانی تأثیر داشته باشد ولی بعلت کم بودن تعداد پژوهشهای انجام شده، لزوم بررسی بیشتر در این مورد وجود دارد.

بیماران با Hb<۱۰g/dl در مقایسه با بیماران با Hb≥۱۰g/dl، DFS طولانی‌تری داشتند. با این حال بین میزان Hb و DFS ارتباط معنی‌داری بدست نیامد. بیماران با مرفولوژی هیپرگرانولر، DFS طولانی‌تری (۲۰/۵±۴/۲ ماه) در مقایسه با تنها بیمار (۳/۵۷٪) با مرفولوژی سلولی هیپوگرانولر (۷ ماه) داشتند. در مطالعات پیشین ارتباط CD_{34} مثبت و مرفولوژی هیپوگرانولر معنی‌دار بود (۱،۱۶) و از آنجاکه CD_{34} مثبت به عنوان یک فاکتور با پیش‌آگهی بد در APL مطرح است، شاید هیپوگرانولر بودن نیز به عنوان فاکتور پروگنوستیک بد در APL مطرح باشد ولی کم بودن تعداد بیماران CD_{34} مثبت در مطالعهٔ حاضر و از طرفی به دلیل عدم CR در این موارد که امکان ارزیابی این مسأله را مقدور نساخت، تأکید به این نکته نیز نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه دارد.

بیماران با پلاکت کمتر از ۲۰۰۰۰/µl در مقایسه با پلاکت بیشتر از ۲۰۰۰۰ µl DFS کمتری داشتند. همچنین تحلیل آماری حاکی از عدم وجود ارتباط معنی‌دار است. تعداد کم پلاکت در زمان تشخیص بیماری، فاکتور پروگنوستیک برای عود زودهنگام و در نتیجه DFS کمتر است (۱). در مطالعه‌ای بیماران با پلاکت کمتر از ۴۰۰۰۰/µl در موقع تشخیص خطر پایین‌تری برای عود داشتند (۱۲).

میانگین DFS در ۱۹ بیمار $CD_{۳۴}$ منفی، ۱۶/۲±۳/۱ماه بود. با توجه به فوت تمام بیماران CD_{34} مثبت به نظر می‌رسد CD_{34} مثبت به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک بد نیاز به مطالعات با حجم نمونهٔ بالا دارد. در یک مطالعهٔ کوهورت در بیماران CD_{34} مثبت، مرگ و میر زودهنگام در نیمی از افراد حادث شد. علیرغم ارتباط قابل ملاحظهٔ بین CD_{34} مثبت و افزایش تعداد WBC، تفاوتی بین گروههای CD_{34} مثبت وCD_{34} منفی از نظر میزان بقا کلی وجود نداشت (۱۶). وجود CD_{34} در APL، بعلت همراهی آن با WBC بالا ممکن است با پیش‌آگهی ضعیف همراه باشد (۱۳).

در مطالعه‌ای که بروز CD_{34} را در پیش‌آگهی ۴۷ بیمار مبتلا به APL بررسی کرده بود، CD_{34} در ۲۱/۱٪ بیماران وجود داشت و وجود آن با مرفولوژی هیپوگرانولر مرتبط بود (۱). در یک مطالعهٔ کوهورت در ۳۸ بیمار مبتلا به APL، بروز CD_{34} با فنوتیپ هیپوگرانولر (۷۵٪) همراه بود (۱۶).

با توجه به موارد ذکر شده و مطالعات متعدد دیگر، شاید علت معنی‌دار نبودن این ارتباط در مطالعهٔ حاضر کم بودن بیماران CD_{34} و از طرفی کم بودن تعداد کل بیماران با مرفولوژی سلولی هیپوگرانولر (۲ بیمار از ۶۰ مورد) باشد. شاید در این مسأله توزیع جغرافیایی بیماری نیز دخیل باشد. ولی همهٔ این حدسیات نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری دارد.

در این بررسی بیماران CD_{34} مثبت تعداد لکوسیت پایین‌تری داشتند که با سایر مطالعات متفاوت است (۱۳،۱).

بیماران CD_{34} مثبت در مقایسه با بیماران CD_{34} منفی تعداد پلاکت کمتری داشتند با این حال ارتباط بین بروز CD_{34} و کاهش تعداد پلاکت معنی‌دار نبود. این نتیجه همسو با مطالعه‌ای است که تعداد پلاکت را نیز علاوه بر سایر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

فاکتورهـای مـؤثر در پـیش‌آگهـی بیمـاران APL در دو گـروه CD_{34} مثبت و CD_{34} منفی بررسی کرده است. در این مطالعـه بیماران CD_{34} مثبت میـانگین Hb پـایین‌تـری (۱/۱±۵/۹) در مقایسه با بیماران CD_{34} مثبت (۰/۳±۸/۵) داشتند که از نظـر آماری معنی‌دار بود (۱).

بیماران CD_{34} مثبت میانگین سـنی بـالاتری (۱/۵±۳۸/۸) در مقایـسه بـا بیمـاران CD_{34} منفـی (۲/۴±۳۴/۱) داشـتند ولـی ارتباط معنی‌دار نبود. نتایج مطالعه‌ای در کره بین بیماران ایـن دو گروه تفاوت چندانی را نشان نداده است (۱). در این بررسی نسبت مبتلایان زن و مرد CD_{34} مثبت یک به یک بود و از ۳۵ بیمار با CD_{34} منفی ۲۱ بیمار مرد و ۱۴ بیمار زن بودند که باز ارتباط معنی‌داری را بین CD_{34} و جنس نـشان نمـی‌دهـد. در منابع مطالعاتی نیز ارتباطی بین جـنس و نحـوه تظـاهر CD_{34} گزارش نشده است.

در مجموع این مطالعه نشان داد ارتباط معنی‌داری بین CR و DFS و هیچکدام از فاکتورهای سن، جنس، Hb، تعداد پلاکت، تعداد WBC، درصد بلاست مغز استخوان، مرفولـوژی سـلولی، وجود یا عدم وجود پورپورا یا خونریزی واضح بالینی، وجود یـا عدم وجود CD_{34} وجـود نـدارد. ارتبـاط CD_{34} بـا فاکتورهـای مذکور به غیر از Hb معنی‌دار نبود. بیماران CD_{34} مثبت میزان Hb کمتری در مقایسه با بیماران CD_{34} منفی داشتند.

عدم بدست آوردن ارزش آماری معنی‌دار در اکثـر پارامترهـای پروگنوستیک عنوان شده در مقالات و یا منابع مرجع و مطالعهٔ حاضر را می‌توان در قالب تعداد کـم نمونـه‌هـای CD_{34} مثبـت مطرح نمود. با این حال عدم وجـود ارتبـاط آمـاری همـسو در تعدادی از نتایج حاصل از این مطالعه با منابع، می‌تواند مربوط به طبیعت متفاوت بیماری در منطقه یا تأثیر موارد نـژادی یـا اکولوژیک باشد.

بالا بودن تعداد بیماران فوت شدهٔ قبل از درمان و حـصول CR پایین (۵۷/۱٪) در این مطالعـه و بـالا بـودن بـروز بیمـاری در منطقـهٔ، مطالعـات پایـه (تعیـین شاخـصهای سـیتوژنتیک) و اکولوژیک بیـشتر و بـازبینی در روشـهای درمـانی و مراقبتـی بیماران در این مرکز را می‌طلبد.

REFERENCES

1. Je-Jungl L, Duck C, Ik-Joo C, Sang-Hee C, Kyeong-soo P, Moo-Rim P, et al. CD_{34} expression is associated with poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol 2003;73:149-53.
2. Ventura GJ, Hester JP, Dixen Do, Khorana S, Keating MJ. Analysis of risk factors for fatal hemorrhage during induction therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. Hamatol Pathol 1989;3:23-8.
3. Weili Z, Xuefeng W, Weimin G, Bin QU, Hongli W, Zhixiangs S, et al. Haemostatic abnormalities associated with acute promyelocytic leukemia and corrective effects of all-trans-retinoic acid or arsenic trioxide treatment. Chin Med J 2000;113:236-40.
4. Soingnet SL, Maslak PG. Acute promeyelocytic leukemia. In: Lee GR, Foreter J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004;p:2191-205.
5. Kaleem Z, Crawford E, Pathan H, Jasper L, Acovinsly MR, Johnson L, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemia's. Arch Pathol Lab Med 2002;127:42-8.
6. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies. Blood 2002;99:759-67.
7. Lo Coco F, Nervi C, Avvisati G, Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia's: a curable disease. Leukemia 1998;12:1866-80.
8. Albano F, Mestice A, Pannunzio A, Lanza F, Martino B, Pastore D, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute proyelocytic leukemia and the CD 34- CD2- hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. Haematologica 2006;91(3):311-16.
9. Asvadi Kermani I. Immunophenotyping of acute leukemia in Northwester IRAN. Ir J Med Sci 2002;27:136-38.
10. Chou WC, Tang JL, Yao M, Liang YJ, Lee Fy, Lin MT, et al. Clinical and biological characteristics of acute promyelocytic leukemia in Taiwan: A high relapse rate in patients with high initial and peak white blood cell counts during all-trans retinoic acid treatment. Leukemia 1997;11:921-8.
11. Queseberrg PJ, Colvin GA. Disorder of hematopoiesis. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Haser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th edition. New York: Mc-Graw Hill Medical Publishing Division, 2001;p:633-744.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]

12. Asou N, Adechi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 1998;6:78-85.

13. Miguel A, Sanz Francesco L, Guillermo M, Giuseppe A, Consuelo R, Tiziano B, et al. Definition of relapse risk and role of non anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. Blood 2000;96:1247-53.

14. Basso G, Lanza F, Orfao A, Moretti S, Castoldi G. Clinical and biological significance of CD34 expression in acute leukemia. J Biol Regul Homeost Agents 2001;15:68-78.

15. Kanda Y, Hamaki T, Yamamoto R, Chizuka A, suguro M, Matsuyama T, et al. The clinical significance of CD34 expression in response to therapy of patients with acute myeloid leukemia: an overview of 2483 patients from 22 studies. Cancer 2000;88:2529-33.

16. Foley R, Soamboonsrup P, Carter RF, Bengner A, Meyer R, Walker I, et al. CD34-positive acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, microgranular/hypogranular morphology, expression of CD2 and bcr3 isofoprm. Am J Hematol 2001;67:34-41.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-11-02]