جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۶ شماره ۳ پاییز ۸۸ (۱۸۰-۱۷۵)

مقاله پژوهشی

فراوانی بیان دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی در لوسمی میلوبلاستیک حاد

دکتر علیرضا نیکان‌فر[۱]، دکتر سید هادی ملجایی[۲]، دکتر عباسعلی خاکباز[۳]

چکیده

سابقه و هدف

تحقیقات زیادی شواهد قطعی از وجود موارد مثبت دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی در برخی زیر گروه‌های لوسمی میلوئیدی حاد را نشان داده‌اند. تقریباً در نیمی از تحقیقات، بروز TdT با پیش آگهی ضعیف مرتبط بوده است. میزان بروز موارد مثبت TdT در این بیماران متفاوت است. این مطالعه برای تعیین میزان بروز TdT در بیماران AML در جامعه ما و میزان مثبت بودن آن در زیر گروه‌های مورفولوژیک و گروه‌های مختلف سن و جنس انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی ـ تحلیلی بود. در این مطالعه تعداد ۱۰۱ بیمار AML که به مرکز هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه نموده بودند، به روش نمونه‌گیری در دسترس، انتخاب شدند و اطلاعات مربوط به زیرگروه FAB ، جنس، سن و فلوسیتومتری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۱ و آزمون آماری کای‌دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

سلول‌های TdT مثبت در ۲۴ بیمار(۲۳/۷٪ ، ۳۲/۰۶-۱۵/۴۶= ۹۵٪ CI) یافت شد. دو سوم این بیماران مرد بودند. میانه سنی این بیماران ۱۰ سال کمتر از بیماران TdT منفی بود (۳۰ در مقابل ۴۰ سال). از بین این ۲۴ بیمار، ۹ بیمار سن کمتر از ۲۰ سال داشتند. مثبت بودن TdT با M2 FAB ارتباط داشت. ۳۹٪ بیماران M2 TdT, مثبت بودند(در مقابل ۱۵/۳٪ بیماران سایر زیر گروه‌های FAB)(۰/۰۰۴ =p).

نتیجه گیری

بروز TdT در AML با سن ارتباط داشته و در سنین کمتر از ۲۰ سال شایع‌تر است. علی‌رغم این که بروز آن در زیر گروه‌های M1 وM2 شایع‌تر است، در سایر زیر گروه‌های AML نیز می‌تواند بروز نماید.

کلمات کلیدی: لوسمی میلوئیدی حاد، دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی، فلوسیتومتری

تاریخ دریافت : ۸۷/۷/۱۵
تاریخ پذیرش : ۸۸/۶/۳۰

۱ـ مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ـ صندوق پستی: ۱۵۸-۵۱۶۶۵
۲ـ PhD هماتولوژی ـ دانشیار مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۳ـ پزشک عمومی ـ مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی TdT (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase) یک آنزیم داخل هسته‌ای می‌باشد که باعث اضافه شدن دئوکسی نوکلئوتید تری‌فسفات به انتهای '۳ ـ هیدروکسیل الیگونوکلئوتیدها یا پلی دئوکسی نوکلئوتیدها می‌شود(۱).

TdT در سلول‌های تیموس در مراحل تکامل لنفوسیت‌های T و سلول‌های لنفوئیدی نابالغ در مغز استخوان بروز می‌یابد اما در لنفوسیت‌های T و B بالغ یافت نمی‌شود(۲، ۱). میزان مثبت بودن TdT در ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) در حدود ۹۰٪ می‌باشد(۱). هم چنین درصد بروز TdT در AML (Acute Myeloblastic Leukemia) بسیار ضعیف‌تر(محدوده ۸۷/۸٪ – ۰/۱٪) از بیماران ALL (میانه ۷۰٪) می‌باشد(۳). تاکنون مطالعه‌های فراوانی در زمینه بررسی بروز TdT به عنوان یک مارکر لنفوئیدی در AML انجام شده است.

بروز TdT در AML تنها در زیر گروه‌های M0 ، M1 و M2 دیده می‌شود(۵، ۴). البته به جز M3 در بقیه زیر گروه‌های طبقه‌بندی FAB (French – American – British Classification) هم ممکن است TdT بروز پیدا کند. TdT در M0 نسبت به دیگر گروه‌های FAB بیشتر بروز می‌یابد. بیماران مبتلا به AML- M0 در ۸۰٪ موارد، مارکرهای لنفوئیدی(از جمله TdT) را حمل می‌کنند(۶).

در نیمی از مطالعه‌های انجام شده، مثبت بودن TdT در AML ، با پیش‌آگهی بد همراهی داشته است(۱). بدین صورت که در بیماران TdT مثبت، میزان رمیسیون کامل(CR- Complete Remission) کمتر از بیماران TdT منفی بوده است(۹–۷). در اکثر مطالعه‌ها بیماران TdT مثبت، زمان CR کمتری نسبت به بیماران TdT منفی داشته‌اند(۱۰، ۶، ۴).

این مطالعه با هدف بررسی میزان فراوانی بیان TdT و شدت بیان آن در بیماران مبتلا به AML و میزان مثبت بودن آن در زیر گروه‌های AML ، جنس و سنین مختلف انجام می‌گیرد تا پایه‌ای برای مطالعه‌های بعدی از نظر اهمیت وجود آن باشد.

مواد و روش ها

در یک مطالعه توصیفی ــ تحلیلی، بیمارانی که با تشخیص مورفولوژیک AML به مرکز هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه می‌کردند به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. آسپیراسیون مغز استخوان و لام خون محیطی بیماران مجدداً مرور شد تشخیص بر اساس معیارهای FAB مورد تایید قرار گرفت و فلوسیتومتری از مغز استخوان و یا خون محیطی انجام شد. دستگاه فلوسیتومتری Becton Dickinson و کیت‌های شرکت داکو مورد استفاده قرار گرفت. پانل مورد استفاده برای لوسمی حاد شامل مارکرهای زیر بود:

مارکرهای لنفوئیدی (CD2-CD3-CD5-CD7-CD19-CD20-CD22)، مارکرهای میلوئیدی (CD11b-CD14-CD13-CD33-MPO)، مارکرهای اریتروئیدی (Glycophorin)، مارکرهای مگاکاریوسیتی (CD41,CD61) و سایر مارکرها(TdT-CD45-CD34-CD10-HLA-DR).

سلول‌ها نسبت به یک مارکر سطحی هنگامی مثبت در نظر گرفته شدند که حداقل ۲۰ درصد سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی یا مغز استخوان با معرف مربوطه واکنش داده باشند.

در مورد CD34 به نظر می‌رسید که در نظر گرفتن آستانه حداقل ۵ درصد برای مثبت در نظر گرفتن مناسب‌تر باشد. زیرا در یک مغز استخوان طبیعی، تنها ۲٪–۱٪ سلول‌ها CD34 را بروز می‌دهند و حتی افزایش مختصری در این مقدار احتمالاً غیر طبیعی است(۴). این آستانه مثبت بودن در مورد TdT ، ۱۰ درصد در نظر گرفته شد(۱۱).

در صورتی که تشخیص AML با ایمونوفنوتایپینگ تایید می‌شد، بیماران وارد مطالعه می‌شدند. برای کنار گذاشتن حالت‌های بی‌فنوتیپ، مواردی که حداقل دو مارکر لنفوئیدی مثبت(<۲۰٪) گزارش شده بودند، از مطالعه خارج گردیدند. مطالعه سیتوژنتیک در بیماران مقدور نبود. در نهایت ۱۰۱ بیمار دارای شرایط مطالعه انتخاب گردیدند و اطلاعات مربوط به زیر گروه FAB ، جنس، سن و فلوسیتومتری آن‌ها جمع‌آوری شد.

داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ۱۱ و با استفاده از آزمون کای‌دو مورد آنالیز قرار گرفتند. p-value ≤ ۰/۰۵ معنی‌دار

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول ۱: مشخصات زیر گروه‌های مورفولوژیک AML

زیر گروه / متغیر	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
تعداد بیماران	۲	۱۰	۴۱	۲۷	۱۷	۲	۲
زن: مرد	۲ : ۰	۴ : ۶	۱۹ : ۲۲	۱۵ : ۱۲	۹ : ۸	۱:۱	۲ : ۰
متوسط سن	۴۳	۴۶/۵	۳۶/۵	۳۸/۶	۳۷/۸	۱۹	۶۲
موارد TdT مثبت(٪)	۰	۵(۵۰)	۱۶(۳۹)	۱(۳/۷)	۱(۵/۸)	۱(۵۰)	۰
میانگین شدت بروز TdT	–	۴۴/۴	۲۷/۳	۳۱	۱۰	۷۱	–

در نظر گرفته شد.

یافته ها

از تعداد ۱۰۱ بیمار، ۴۹ بیمار مرد و ۵۲ بیمار زن بودند. بیماران مورد مطالعه در محدوده سنی ۱۰ تا ۷۹ سال(میانه ۳۶ سال) قرار داشتند. ۸۴ بیمار(۸۳ درصد) سن کمتر از ۶۰ سال و ۱۷ بیمار(۱۷ درصد)سن بیشتر یا مساوی ۶۰ سال داشتند.

از کل ۱۰۱ بیمار مورد مطالعه، آنزیم TdT در ۲۵ بیمار(۲۴/۷٪) بروز یافته بود. میانه شدت بروز TdT، ۳۱ درصدبود(محدوده ۸۳٪-۶٪). شدت بروز TdT در ۲۴ بیمار بیشتر یا مساوی ۱۰درصد بود(TdT مثبت). بنابراین در مجموع، TdT در ۲۴ بیمار(۲۳/۷٪ ، ۳۲/۰۶-۱۵/۴۶ = ۹۵٪ CI) مثبت در نظر گرفته شد.

از بین ۲۴ بیمار TdT مثبت، ۱۶ بیمار مرد و ۸ بیمار زن بودند. به طور کلی TdT در ۶/۵ درصد زنان و ۳۰ درصد مردان مثبت بود. بنابراین علی‌رغم این که مثبت بودن TdT در جنس مذکر بیشتر بود ولی این ارتباط معنی‌دار به دست نیامد.

مثبت بودن TdT در این مطالعه با سن کمتر از ۲۰ سال ارتباط معنی‌داری داشت. بدین صورت که از تعداد ۱۹بیماری که سن کمتر از ۲۰ سال داشتند، TdT در ۹ بیمار مثبت بود(p=۰/۰۱۴). میانه سنی بیماران TdT مثبت(۳۰ سال)، ۱۰ سال کمتر از بیماران TdT منفی بود(۴۰ سال).

اکثر بیماران TdT مثبت در زیر گروه‌های مورفولوژیک M1 و M2 قرار داشتند(به ترتیب ۵ و ۱۶ بیمار). در هر کدام از زیر گروه‌های M3 تا M5 ، فقط یک بیمار TdT مثبت وجود داشت. در زیر گروه‌های M0 و M6 هیچ بیمار TdT مثبتی وجود نداشت(جدول ۱). TdT در ۵۰ درصد بیماران M1 و ۳۹ درصد بیماران M2 مثبت بود. مثبت بودن TdT در این مطالعه تنها با زیر گروه M2 از طبقه‌بندی FAB ارتباط داشت به این صورت که ۳۹ درصد بیماران M2، TdT مثبت بودند در حالی که تنها در ۱۵/۳ درصد بیماران سایر زیرگروه‌های FAB ، TdT مثبت بود(p =۰/۰۰۴).

مثبت بودن TdT با مارکرهای CD7 و CD34 ارتباط معنی‌داری نداشت. از ۱۲ بیمار CD7 مثبت، ۴ بیمار (۳۳/۳٪) TdT مثبت داشتند در حالی که از ۵۲ بیمار CD7 منفی، ۱۰ بیمار(۱۹/۲٪) TdT مثبت بودند.

هم چنین در ۱۲ بیمار از ۴۵ بیمار CD34 مثبت (۲۷/۱٪)، TdT مثبت بود در حالی که از ۵۵ بیمار CD34 منفی، ۱۲ بیمار(۱۲/۸٪) TdT مثبت بودند.

بحث

در یک مطالعه کلی بر روی بیماران مبتلا به AML ، میانه سنی بیماران ۶۶ سال ذکر شده است(۱۲). در حالی که در این مطالعه میانه سنی ۳۶ سال به دست آمد که علت آن احتمالاً جوان بودن جامعه ما و هم چنین تفاوت‌های نژادی می‌باشد.

در مقاله‌ای که درکسلر و همکارانش از جمع‌آوری مقاله‌های مختلف در زمینه بروز TdT در AML منتشر کرده‌اند، میانگین موارد مثبت TdT در AML ۱۸ درصد(محدوده صفر تا ۵۵ درصد) ذکر شده که مطابق با این مطالعه(۲۳/۷ درصد) می‌باشد(۳).

میانه درصد بروز TdT در این مطالعه(در موارد مثبت) ۳۱٪ بود که در مقایسه با ALL که میانه درصد بروز TdT در آن ۷۰٪ است، بسیار پایین می‌باشد و نشان‌دهنده کم بودن درصد بروز TdT در AML است(۳).

در بسیاری از مطالعه‌های انجام شده، ذکر شده است که بروز TdT با سن و جنس ارتباطی ندارد(۱۳، ۱۰، ۳). تنها در مطالعه‌ای که لگارد و همکارانش روی ۱۱۷ بیمار AML انجام داده بودند، سن با بروز TdT ارتباط داشته است(۱۴).

در این مطالعه بروز TdT با سن ارتباط داشت بدین ترتیب که مثبت بودن TdT با سن کمتر از ۲۰سال ارتباط معنی‌داری داشت(p =۰/۰۱۴) و میانه سنی بیماران TdT مثبت ۱۰ سال کمتر از بیماران TdT منفی بود. همانند مطالعه‌های گذشته، بروز TdT در این مطالعه با جنس ارتباط نداشت. موارد TdT مثبت در این مطالعه در زیر گروه‌های M1 و M2 شایع‌تر از سایر زیر گروه‌ها بود که مطابق با مطالعه لوکوکو و همکارانش بر روی ۷۲ بیمار AML می‌باشد(۹). برخلاف اغلب مطالعه‌های گذشته، در این مطالعه TdT در زیر گروه M0 بروز نداشت که یک علت آن کم بودن تعداد بیماران با تشخیص M0 در این مطالعه است.

در مطالعه‌ای که وندیتی و همکارانش بر روی ۲۴۷ بیمار انجام دادند، TdT در برخی بیماران M4 و M5 نیز مثبت گزارش شده بود(۶). در این مطالعه نیز TdT در زیر گروه‌های M4 و M5 مثبت بود.

علی‌رغم این که TdT می‌تواند در سایر زیر گروه‌های مورفولوژیک AML نیز بروز نماید، ولی تاکنون موردی از بروز TdT در M3 گزارش نشده است(۶، ۵). اما در این مطالعه یک بیمار با تشخیص M3 ، TdT مثبت داشت. در این بیمار مارکرهای CD14، CD34 و HLA-DR همانند اغلب بیماران M3 منفی بود ولی با مطالعه سیتوژنتیک تایید نشده بود.

علی‌رغم این که در اکثر مطالعه‌های گذشته بروز TdT ارتباط معنی‌داری با بروز CD34 داشته است، ولی در این مطالعه ارتباط مثبت بودن TdT با بروز CD34 معنی‌دار نبود(۶، ۴، ۳).

نتیجه‌گیری

بروز TdT در AML با سن ارتباط دارد، در سنین کمتر از ۲۰ سال شایع‌تر است و علی‌رغم این که در زیر گروه‌های M1 وM2 شایع‌تر است، می‌تواند در سایر زیر گروه‌های AML نیز بروز یابد.

References :

1- Greer JP, Bear MR, Kinney MC. Acute Myeloid leukemia in adults. In: Greer JP, Roerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2097-142.
2- Tsieh S. Flowcytometric analysis of hematologic neoplasms. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 216-32.
3- Drexler HG, Sperling C, Ludwig WD. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) expression in acute myeloid leukemia . Leukemia 1993; 7(8): 1142-50.
4- Del Poeta G, Venditti A, Stasi R, Aronica G, Cox MC, Buccisano F, *et al.* P- glycoprotein and terminal transferase expression identify prognostic subsets within cytogenetic risk classes in acute myeloid leukemia. Leukemia Research 1999; 23(5): 451-65.
5- Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, *et al*. Flow cytometric analysis of acute leukemias: Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch Pathol Lab Med 2003;127(1): 42-8.
6- Vendetti A, Poeta GD, Buccisano F, Tamburini A, Cox MC, Stasi R, *et al*. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-MO): Comparison of 25 cases with other French, American, British Subtypes. Blood 1997; 89(2): 621-9.
7- Schwarzinger I, Valent P, Koller U, Marosi C, Schneider B, Haas O, *et al*. Prognostic significance of surface marker expression on blasts of patients with de novo acute myelobastic leukemia. J Clin Oncol 1990; 8(3): 423-30.
8- Venditti A, Del Poeta G, Buccisano F, Tamburini A, Cox froncillo MC, Aronica G, *et al*. Prognostic relevance of expression of TdT and CD7 in 335 cases of acute myeloid leukemia. Leukemia 1998; 12(7): 1056-63.
9- Lo coco F, Lopez M, Pasqualetti D, Montefusco E, Cafolla A, Monarca B, *et al.* Terminal transferase positive acute myeloid leukemia: immunophenotypic characterization and response to induction therapy. Hematol Oncol 1989; 7(2): 167-74.
10- Lee EJ, Yang J, Leavitt RD, Testa JR, Civin CI, Forrest A, *et al*. The significance of CD34 and TdT determination in patients with untreated de novo acute myeloid leukemia. Leukemia 1992; 6(11): 1203-9.
11- Farahat N, van der Plas D, Praxedes M, Morilla R, Matutes E, Catovsky D. Demonstration of cytoplasmic and nuclear antigens in acute leukemia using flow cytometry. J Clin Pathol 1994; 47(9): 843-9.
12- Scheinberg DA, Maslak PG, Weiss MA. Acute leukemias. In: Devita VT, Hellmans S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 2088.
13- Huh YO, Smith TL, Collins P, Bueso-Ramos C, Albitar M, Kantarjian HM, *et al.* Terminal deoxynucleotidyl transferase expression in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia as determined by flow cytometry. Leuk Lymphoma 2000; 37(3-4): 319-31.
14- Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G, *et al* . The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score . Blood 2000; 96(3): 870-7.

Original Article

Terminal deoxynucleotidyl transferase expression in acute myeloblastic leukemia

Nikanfar A.[1](MD), Maljayi SH.[1](PhD), Khakbaz A.[1](MD)

[1]*Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Many studies have provided conclusive evidence for the existence of terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) positive cases in some subgroups of AML. In approximately a half of studies TdT expression is correlated with poor prognosis. The incidence of TdT positive cases in patients varies in a wide range. This study was performed to determine the incidence of TdT expression in AML patients in our community and its positivity in morphologic subgroups at different sex and age groups.

Materials and Methods

In this study, 101 AML patients having referred to the Hematology and Oncology Center of Tabriz University of Medical Sciences were included. Data about FAB subgroups, sex, age and flowcytometry of patients were analyzed in SPSS software.

Results

TdT positive cells were detected in 24 patients (23.7%) two thirds of whom male. The median age of TdT positive patients was 30 years versus 40 in TdT–negative patients. Out of the 24 patients in the former, the age of 9 patients was under 20 years. TdT positivity was significantly associated with FAB M2 cases with 39% of whom being TdT-positive while this percentage in other FAB classes is calculated to be 15.3% (p= 0.004).

Conclusions

The TdT expression in AML is correlated with age. It is more common in patients under the age of 20. Although TdT expression is more common in M1/M2 AML cases, it also can occur in other FAB subtypes of AML.

Key words: Leukemia, Myeloid, Acute, Deoxynucleotidyl Transferase, Flow Cytometry

Sci J Iran Blood Transfus Org 2009; 6(3): 175-180

Received: 6 Oct 2008
Accepted: 21 Sep 2009

Correspondence: Nikanfar A., MD. Hematologist and Oncologist, Assistant Professor of Hematology and Oncology Research Center of Tabriz University of Medical Sciences.
P.O.Box: 51665-158, Tabriz, Iran. Tel: (+98411) 3343811-3; Fax : (+98411) 3343844
E-mail: *Nikanfarar@hotmail.com*