

لوسمی میلوئیدی حاد (AML): از شروع تا درمان

AML

سرطان یکی از انگیزه‌های عمده‌ی مرگ و میر در سراسر جهان است. برپایه‌ی گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) میزان سرطان در ۲۰ سال آینده رو به افزایش است. در این باره لوسمی در میان گونه‌های گوناگون سرطان، به میزان بیشتری افزایش یافته است. لوسمی یکی از سرطان‌های شایع بین کودکان است که در سال‌های گذشته بین بزرگسالان نیز افزایش یافته است. [۱] می‌توان لوسمی که در نتیجه تغییر عملکرد سلول‌های پیشساز خونی است به ۴ گونه: لوسمی لنفوبلاستیک مزمن (CLL)، لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، لوسمی میلو بلاستیک حاد (AML)، لوسمی میلو بلاستیک مزمن (CML) تقسیم کرد. این تقسیم بندی برپایه منشأ سلولی (لنفوئیدی یا میلوئیدی) و بر اساس سیر بیماری (حاد یا مزمن) است. [۲] لوسمی میلوئیدی حاد (AML) شایع ترین لوسمی حاد بین بزرگسالان است که نرخ بروز آن حدود ۰/۰۰۴٪ بین زنان و مردان است. AML یک اختلال بسیار ناهمگن ژنتیکی است که ناشی از تغییر در مکانیسم‌های طبیعی مثل خود تجدید پذیر (self-renewal)، تکثیر (proliferation)، تمایز (differentiation) سلول‌های پیشساز خونی است. به AML لوسمی غیر لنفوسیتی حاد (ANLL) نیز می‌گویند. [۳]

طبقه بندی

سلول‌های برآمده از AML دارای اشکال مختلفی است و این ناهمگنی باعث تنوع در تعهد و تمایز سلول‌های پیش ساز می‌شود. بدین ترتیب لوسمی میلوئیدی حاد یک سرطان ناهمگن است که از طریق مکانیسم‌های مختلف پاتوژنی ایجاد می‌شود. بر همین اساس یک طبقه بندی به نام FAB انجام شد که در آن AML را به ۸ زیر گروه M۰-M۷ تقسیم کردند که بر پایه شکل ظاهری بلاست سل‌ها و

معیارهای مورفولوژی است و این تفاوت‌ها از طریق رنگ آمیزی سلول‌ها با رنگ‌های هیستوشیمی مثل میلوپراکسیداز، سودان سیاه و... تایید می‌شود. [۴] البته طبقه بندی اخیر سازمان بهداشت جهانی (WHO) بر اساس سیتوژنتیک است. [۵]

اپیدمیولوژی

AML در کشورهای ایالات متحده آمریکا، استرالیا و اروپای غربی شیوع بیشتری دارد و به طور میانگین بین جنس مذکر بیشتر از مونث دیده شده است. مردان آمریکایی بیشترین امار را در مقایسه با بقیه کشورها دارند. AML رایج ترین تیپ لوسمی در بزرگسالان است و به طور معمول در سنین بالاتر بیشتر از جوانان و حتی نوجوانان دیده شده است. سن متوسط برای AML حدود ۶۵ سال است. میزان مرگ و میر در AML به عواملی مانند سن، جنس، نژاد بستگی دارد و ممکن است این عامل به طور مجزا تاثیر گذار باشد، به عنوان مثال میزان مرگ در آمریکا بیشتر با سن ارتباط دارد. هم چنین مرگ و میر در نژاد سفید پوست بسیار بالاتر از نژاد سیاه پوست است. البته دلایل این تفاوت‌های جنسی و نژادی مشخص نشده است. [۶] به طور کلی، به جز یک زیر گروه بیماری به نام لوسمی پرومیلوسیتیک حاد (M3) (APL= Acute promyelocytic leukemia) که در مناطق مشخصی از جهان به مراتب شایع تر است، میزان بروز سایر انواع در مناطق مختلف، یکسان است. [۵]

عوامل خطر

تماس با برخی داروها مانند داروهای الکیله کننده، اشعه یونیزاسیون، بنزن و شیمی درمانی سیتوتوکسیک می‌تواند باعث بروز AML شوند. دود سیگار رایجترین منبع بنزن است و استعمال آن ابتلا به AML را به میزان ۳ برابر افزایش می‌دهد. [۷]

بررسی مولکولی جهش‌ها در AML

۸ گروه از جهش‌ها در ژن‌های عملکردی که به طور معمول در ایجاد لوسمی میلوئیدی حاد تاثیر می‌گذارند: جهش در ژن‌های سیگنالی مانند کلاس ۳ گیرنده‌های تیروزین کینازی (FIT3) که خاصیت proliferative را از طریق RAS-RAF، JAK-STAT و PI3K-AKT افزایش می‌دهد. جهش در فاکتورهای رونویسی میلوئیدی مانند RUNX1 منجر به اختلالات رونویسی و آسیب پذیری تمایزی hematopoietic می‌شود. جهش در ژن‌های نوکلئوسمین (NPM1) (کد کننده پروتئین ترکیبی نوکلئوسیتوپلاسمیک) باعث ایجاد NPM1 سیتوپلاسمی نابجا در نتیجه تولید پروتئین NPM1 غیرعادی می‌شود. جهش در ژن‌های اسپلایسوزوم مانند SRSF1، U2AF1، SF3B1، ZRSR2 باعث اختلال در مرحله RNA processing می‌شوند.

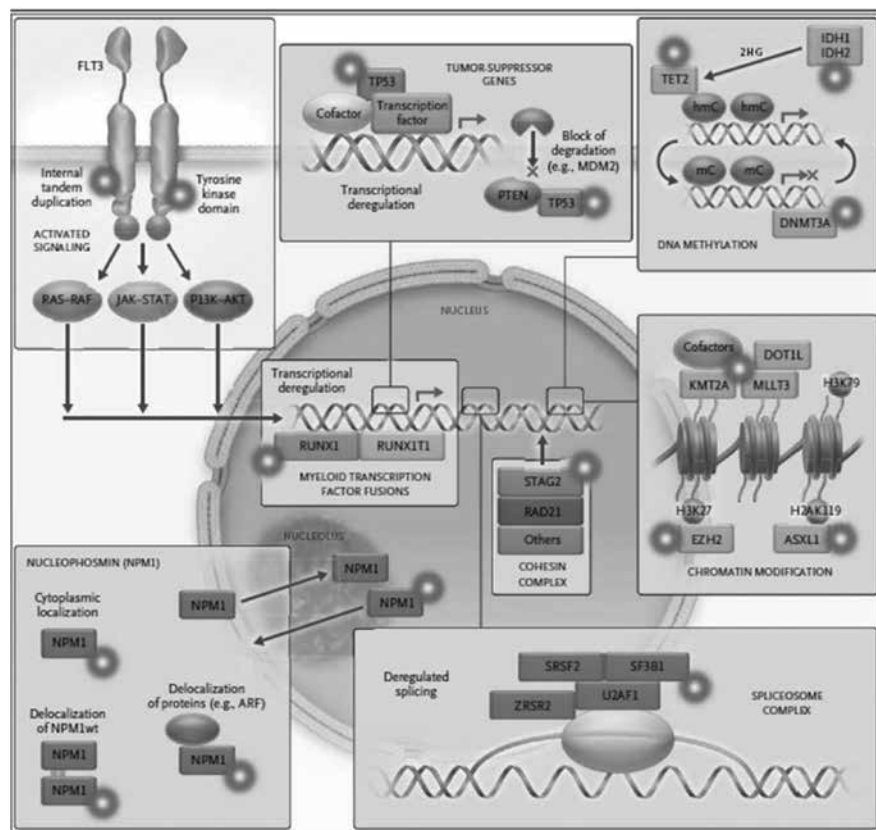
✓ جهش در مجموعه ژن‌های کوهسین مانند STAG2 و RAD21 باعث مختل شدن جدایی دقیق کروموزوم‌ها و تنظیم رونویسی می‌شود. ✓ جهش در ژن‌های دخیل در هموستاز اپی ژنتیک سلول‌ها مانند جهش در ASXL1 و EZH2 باعث به هم خوردن اصلاحات کروماتین و همچنین جهش در KMT2A-MLLT3 باعث اختلال در متیل ترانسفرازهای دیگر مثل DOT1L می‌شود. ✓ موتاسیون DNMT3A و TET-2، همچنین موتاسیون IDH1 و IDH2 از ۲-هیدروکسی گلو تارات (2HG) باعث اختلال در متیلاسیون DNA می‌شود. ✓ جهش در ژن‌های تومورسپرسور مانند TP53 باعث بی‌نظمی در رونویسی و ایجاد اختلال در فرایند تخریب از طریق MDM2 و PTEN می‌شود. [۸] (شکل ۱)

تشخیص

تشخیص اولیه AM با بررسی مورفولوژی سلول‌های میلو بلاست خون محیطی و مغز استخوان به وسیله رنگ آمیزی رایت-گیمسا انجام می‌شود. این سلول‌ها دارای هسته نامنظم و مقدار سیتوپلاسم بسیار کم است. برای تشخیص قطعی این سرطان حضور بیش از ۳۰٪ سلول‌های بلاست در مغز استخوان نیاز است. البته ممکن است AML با بیماری‌های دیگری نظیر لوسمی لنفوبلاستیکی حاد (ALL) و یا سندرم میلودیسیپلاستیک (MDS) اشتباه گرفته شود. به دلیل اینکه استراتژی درمانی و پیش‌آگهی در بیماری‌های مختلف به طور قابل توجهی متفاوت است، بنابراین الزام طراحی یک روش درمانی نیازمند یک تشخیص درست است بدین روی آزمون‌های سیتوشیمی، فلوسایتومتری و ژنتیک شاید گریز ناپذیر باشد. [۴]

درمان

درمان معمول لوسمی حاد میلوئیدی (AML) دارای ۲ مرحله است: القا و تثبیت. اساس این نوع درمان پیوند سلول‌های بنیادی است.



شکل (۱) Longo, D. L., et al., Acute myeloid leukaemia. New England Journal of Medicine, 2015

منابع

1. Fazeli, Z., et al., Leukemia cancer mortality trend in iran, from 1995 to 2004. Iran J Cancer Prev, 2013. 6(3): p. 170-3.
2. Jadidi, R., et al., "Parents a dead end life": The main experiences of parents of children with leukemia. Iranian journal of nursing and midwifery research, 2014. 19(6): p. 600.
3. Schlenk, R.F., Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. haematologica, 2014. 99(11): p. 1663.
4. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, Acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 1999. 341(14): p. 1051-1062.
5. Kaspers, G.J. and C.M. Zwaan, Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. haematologica, 2007. 92(11): p. 1519-1532.
6. Redaelli, A., et al., Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. Expert review of anticancer therapy, 2003. 3(5): p. 695-710.
7. Estey, E. and H. Döhner, Acute myeloid leukaemia. The Lancet, 2006. 368(9550): p. 1894-1907.
8. Longo, D. L., et al., Acute myeloid leukaemia. New England Journal of Medicine, 2015. 373(12): p. 1136-1152.
9. Ferrara, F. and C.A. Schiffer, Acute myeloid leukaemia in adults. The Lancet, 2013. 381(9865): p. 484-495.
10. Niitsu, N. and Y. Honma, Adenosine analogs as possible differentiation-inducing agents against acute myeloid leukemia. Leukemia & lymphoma, 1999. 34(3-4): p. 261-271.

هدف القا که اولین مرحله درمان است، رسیدن به بهبودی کامل است که با انجام این گام سرطان خون وارد مرحله فروکشی می شود. مرحله "ثبیت" برای حذف سلول های لوسمی غیر فعال باقی مانده ی بعد از القا طراحی شده است. بهبود کامل به معنی وجود کمتر از ۵٪ بلاست سل ها در مغز استخوان سالم، بیش از ۱۰۰۰ نوتروفیل ها و ۱۰۰۰۰۰ پلاکت ها در هر میکرولیتر خون است.[۹]

درمان استاندارد برای بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد (AML) به حذف سیتوتوکسیک سلول های میلوئیدی مغز استخوان بستگی دارد. آنالوگ های پورین ها و پیریمیدین ها مانع رشد سلول های توموری شده و می تواند در شیمی درمانی های ضد سرطانی مفید باشد. بعضی از این آنالوگ ها باعث القای تمایز در سلول های لوسمی می شوند. $D-\beta-1$ آرابینوفورانوسیل سیتوزین (Ara-C) و انتراسیکلین در تمایز درمانی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد (AML) و سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) موثر است.[۱۰]

فرم اشتراک ماهنامه دانش پزشکی ریاستکام ۱۳۹۵

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:

نام محل کار: مسئولیت:

نشانی:

کد پستی: تلفن: فاکس:

موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

| | |
|---|---|
| اشتراک یکساله (با پست عادی) ۹۶۰.۰۰۰ ریال | اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی) ۴۸۰.۰۰۰ ریال |
| اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۱.۲۰۰.۰۰۰ ریال | اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۶۰۰.۰۰۰ ریال |

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۰۵۰۲۲-۲۹۱۰-۴۰۷۲-۹۱۵۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی
ایمیل: matashkhis@gmail.com نامبر: ۸۹۷۷۶۷۶۹ تلفن: ۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷