LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

- 2 JUL 1992

STUDY ON PROPERTIES OF NATIVE AND CULTURED LEUKEMIC CELLS WITH SPECIAL REFERENCE TO THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA

PIMPAWAN PATMASIRIWAT

ขอรับรองว่าเป็นวิทยานิพนธ์ของ
.....
ตาม
.....

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PATHOBIOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1991

Copyright by Mahidol University

19096

ชื่อวิทยานิพนธ์ การศึกษาคุณสมบัติของเซลล์มะเร็งเม็ดโลหิตขาว และเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวเฉียบพลันชนิด Acute Myelogenous Leukemia

ผู้วิจัย พิมพวรรณ ปัทมสิริวัฒน์

ปริญญา ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (พยาธิชีววิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

ธงธวัช อนุคระหานนท์, M.D., Ph.D.

สุรพล อิสรไกรศีล , M.D.

ดาวรุ่ง กังวานพงศ์, Dr.rer.nat.

อนงค์ เพียรกิจกรรม, M.D., Ph.D.

สมพงศ์ สหพงศ์, M.D., Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 18 ตุลาคม พ.ศ. 2534

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตเฉียบพลันชนิด Acute Myelogenous Leukemia (AML) จำนวน 66 ราย โดยศึกษาถึงคุณสมบัติในการเจริญพันธุ์ (การแบ่งเซลล์และการเจริญแก่ตัวของเซลล์), ลักษณะทางพันธุกรรม (โครโมโซม) และระดับของเอ็นซัยบางชนิดของเซลล์มะเร็ง โดยศึกษาร่วมกับลักษณะทางคลินิคและทางโลหิตวิทยา วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อแสวงหาดัชนี (index) ที่สำคัญ ที่สามารถนำมาใช้ช่วยการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคของผู้ป่วย AML ได้อย่างแม่นยำ

Copyright by Mahidol University

จากการศึกษาทางคลินิคและโลหิตวิทยาพบว่า ดัชนีที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่เลวคือ ความสูงอายุ, จำนวนเม็ดโลหิตขาวรวม (WBC count) ในเลือดสูง, จำนวนเซลล์มะเร็ง AML ในเลือดสูง และจำนวนนิวโตรฟิลในเลือดต่ำ ในการศึกษาคุณสมบัติการเจริญพันธุ์ของเซลล์ AML จากผู้ป่วยที่นำมาเพาะเลี้ยงพบว่า ผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็ง AML ซึ่งแบ่งตัวช้า และผู้ป่วยที่เซลล์ AML แบ่งตัวได้เร็วมากในอาหารเพาะเลี้ยงกึ่งแข็ง (semisolid culture) จะมีความยืนยาวของชีวิต (survival) หลังการรักษาสั้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เซลล์ AML สามารถแบ่งตัวได้ในระดับปานกลาง และผู้ป่วยที่ไม่พบการเจริญแบ่งตัวของเซลล์ AML เลย ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งมีการเจริญแก่ตัวได้ดี มีความยืนยาวของชีวิตยาวนานกว่าผู้ที่เซลล์มะเร็งเจริญแก่ตัวน้อย หรือไม่มีการเจริญแก่ตัวเลย ทั้งในการทดลองที่เลี้ยงเซลล์ด้วยอาหารกึ่งแข็ง ($p = 0.015$) และอาหารเหลวที่ปราศจากสารกระตุ้นเพื่อการเจริญพันธุ์ของเซลล์ ($p = 0.001$)

ในการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ AML ในผู้ป่วย 66 ราย พบความผิดปรกติของโครโมโซมคิดเป็นร้อยละ 62.1 ความผิดปรกติที่พบได้บ่อยที่สุดและรองลงมาคือ t(8;21) และ ความผิดปรกติที่แขนสั้นของโครโมโซม 11 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่า ความผิดปรกติชนิด t(8;21) และชนิด t(15;17) มีความจำเพาะกับชนิดย่อยของโรค AML คือ M2 และ M3 ตามลำดับ ซึ่งทำให้การศึกษาโครโมโซมมีคุณค่าในการช่วยยืนยันการวินิจฉัยจำแนกโรคของผู้ป่วยได้ดี

ผู้ป่วยที่เซลล์มะเร็งมีโครโมโซมปรกติ หรือมีความผิดปรกติชนิด t(8;21) มีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีความผิดปรกติเป็นชนิดอื่น ๆ ทั้งในด้านความยืนยาวของชีวิตผู้ป่วย (survival)($p = 0.017$) และอัตราการ

Copyright by Mahidol University

เข้าสู่ระยะปลอดโรค (complete remission rate)($p = 0.034$) ในทางกลับกันผู้ป่วยที่เซลล์ AML มีความผิดปรกติที่แขนสั้นของโครโมโซม 11 หรือผู้ที่มี marker chromosome หรือผู้ป่วยที่เซลล์ AML ไม่สามารถแบ่งเซลล์ภายในเวลา 48 ชั่วโมงของการเพาะเลี้ยง มีความยืนยาวของชีวิตโดยเฉลี่ยสั้น

จากการศึกษาระดับเอ็นซัยในเซลล์มะเร็ง ของผู้ป่วย AML เปรียบเทียบกับเซลล์เม็ดโลหิตขาวในคนปรกติ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ในระดับของเอ็นซัย ADA PNP และ อัตราส่วน PNP/ADA แต่ระดับของ ADA PNP และ PNP/ADA ที่สูงหรือต่ำไม่สัมพันธ์กับความยืนยาวของชีวิตผู้ป่วยแต่อย่างใด ในการศึกษาระดับเอ็นซัย TdT ไม่พบความแตกต่างระหว่างคนปรกติและผู้ป่วย AML และไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ TdT กับความยืนยาวของชีวิตผู้ป่วยเช่นกัน

เนื่องจากความยืนยาวของชีวิตผู้ป่วย ได้รับอิทธิพลมาจากตัวแปรต่าง ๆ ร่วมกันหลายอย่าง ในขนาดของผลกระทบที่แตกต่างกัน ผู้วิจัยได้เสนอวิธีการให้คะแนนหรือระบบสกอร์ผู้ป่วยเรียกว่า Weighted Scoring System เพื่อใช้เป็นดัชนีในการพยากรณ์ความยืนยาวของชีวิตผู้ป่วย โดยพิจารณาจากตัวแปรที่สามารถใช้เป็นดัชนีพยากรณ์ (Prognostic index) ที่สำคัญที่สุด 4 ตัวแปร คือ อายุ จำนวนเซลล์มะเร็งในเลือด ความสามารถในการแบ่งตัว (proliferative capacity) และลักษณะพันธุกรรมของเซลล์มะเร็ง AML ของผู้ป่วย ระบบสกอร์นี้ทำให้สามารถจัดกลุ่มผู้ป่วย AML ออกได้เป็น 3 กลุ่ม ที่มีความแตกต่างกันในความยืนยาวของช่วงชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) ซึ่งคาดว่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้เป็นดัชนีพยากรณ์โรคในผู้ป่วย AML แรกรับ ได้เป็นอย่างดี.

Copyright by Mahidol University

Thesis Title	Study on Properties of Native and Cultured Leukemic Cells with Special Reference to the Diagnosis and Prognosis of Acute Myelogenous Leukemia.
Name	Pimpawan Patmasiriwat
Degree	Doctor of Philosophy (Pathobiology)
Thesis Supervisory Committee	Tongtavuch Anukarahanonta, M.D., Ph.D. Surapol Issaragrisil, M.D. Daoroong Kangwanpong, Dr.rer.nat. Anong Piankijagum, M.D., Ph.D. Somphong Sahaphong, M.D., Ph.D.
Date of Graduation	18 October B.E. 2534 (1991)

ABSTRACT

Multiple parameters were investigated in 66 patients with acute myelogenous leukemia (AML). These parameters are clinical and hematological features, cell culture characteristics of leukemic cells, cytogenetics and enzymatic analyses. The study aims are to identify diagnostic confirmation indices and prognostic indices in AML.

Copyright by Mahidol University

Results from clinical and hematological studies indicated that the unfavorable prognostic factors were advanced age high WBC count, high PB absolute leukemic cells and low PB absolute neutrophils. The cell culture study revealed that patients with low or very high proliferative capacity of their AML cells had survival much longer than those with intermediate proliferative capacity or no leukemic cell growth in culture ($p < 0.001$). In addition, the study also indicated that the more differentiative capacity of AML cells in cultures the longer survival of the patients, both in semisolid culture system ($p = 0.015$) and in liquid suspension culture ($p = 0.001$).

Data from cytogenetic analyses of AML cells from 66 patients revealed that there was abnormal karyotype in 62.1% of the patients . The major aberration was t(8;21) followed by abnormality of chromosome 11-short-arm. Type specific chromosome abnormalities were found; most of the patients with t(8;21) were confined in M2 subtype and all 4 patients with t(15;17) were in M3. Patients whose AML cells showed normal karyotype or t(8;21) exhibited favorable clinical outcome in comparison with other abnormalities, both in terms of patient survival ($p = 0.017$) and complete remission rate ($p = 0.034$).

There were significant differences between AML patients and normal control in the activities of ADA ($p < 0.001$), PNP ($p < 0.001$) and the level of PNP/ADA ratio ($p < 0.001$). THere was no difference in the activity of TdT between AML patients and normal individuals. No relationship between patient survival and

Copyright by Mahidol University

activities of these enzymes was found.

Since various parameters affected patient survival in a different degrees, the weighted scoring system was proposed by this author, using 4 important prognostic factors : age, absolute leukemic cells, cytogenetic findings and proliferative capacity of AML cells. The scoring system could classified the patients into 3 risk groups with differences in survival ($p < 0.0001$) and seems to be of great value in predicting survival of AML patients.

Copyright by Mahidol University