

12 JUN 2003



**FLOW CYTOMETRIC MONITORING OF
MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN
CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
IN THAILAND**

JUKRIT OPATNAWAKUN

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(CLINICAL PATHOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2003

ISBN 974-04-2868-1

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH
J93f
2003
c.2

With compliments
of
.....
.....

Copyright by Mahidol University



FLOW CYTOMETRIC MONITORING OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THAILAND.

JUKRIT OPATNAWAKUN 4236344 RACP / M

M.Sc. (CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORS : SURAPON WORAPONGPAIBOON M.D.,
SURADEJ HONGENG M.D.

ABSTRACT

The current outcome of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after receiving risk-directed therapy has been substantially improved. Approximately 70-80% of these children survive for more than 5 years without disease recurrence. But a proportion of these patients experience relapse. Monitoring of minimal residual disease (MRD) is an essential adjunct to early prediction of relapse and further tailored therapy based on identification of persistent disease.

The objectives of this study are to establish incidence of MRD in Thai children with ALL during and after remission induction therapy, and to correlate the incidence with other standard prognostic parameters such as age, sex, white blood cell count, and DNA ploidy.

Fifty-six bone marrow samples (BMs) (day15 and day43) from 32 consecutive children with ALL admitted and treated at Ramathibodi hospital were assessed for MRD based on leukemia-associated immunophenotypes using sensitive, rapid, and reproducible flow cytometric analysis (FC) which can detect 1 leukemic cell in 10^4 normal bone marrow cells.

A high incidence of MRD positive at day15 and day43 was found in patients in high-risk group (66.7% and 33.3%, respectively). In comparison, only 14.3% and 9.1% of standard- and low-risk patients at day15, and 9.1% and 0% at day43 had detectable MRD. The multivariate statistical analysis showed no correlation of MRD to sex, age, immunophenotype, white blood cell count, DNA ploidy, Philadelphia chromosome, and the risk group. ($P>0.007$).

Monitoring of MRD in Thai childhood ALL by FC method could provide insights and information on the responsiveness to treatment of the disease. Prognostic importance of the levels of MRD and its cut-off point for risk stratification requires further studies with larger sample size and long-term follow-up.

KEY WORDS : ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA/ MINIMAL RESIDUAL DISEASE / FLOW CYTOMETRY/

36 P. ISBN 974-04-2868-1

การตรวจวัดจำนวนเซลล์มะเร็งที่หลงเหลือโดยวิธีโฟลไซโตเมทรีในเด็กที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟบลาสต์ชนิดเฉียบพลันในประเทศไทย (FLOW CYTOMETRIC MONITORING OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THAILAND)

จักรกฤษณ์ โอภาสวคุณ 4236344 RACP / M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุรพล วรพงศ์ไพบูลย์ M.D., สุรเดช หงส์อิง, M.D.

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการรักษาเด็กที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟบลาสต์ชนิดเฉียบพลัน (ALL) มีประสิทธิภาพสูงมากขึ้น 70 ถึง 80 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย หายดีจากโรคนี้นี้ได้นานถึง 5 ปีโดยที่โรคไม่กำเริบขึ้นมาใหม่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางคนไม่เป็นเช่นนั้น จึงได้มีการนำวิธีการตรวจวัดจำนวนเซลล์มะเร็งที่หลงเหลือ หรือ Minimal residual disease (MRD) เข้ามาช่วยในการทำนายการกำเริบใหม่ของโรค และเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะช่วยในการตัดสินใจของแพทย์ในการให้การรักษาแก่ผู้ป่วยต่อไป ดังนั้นวัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้เพื่อศึกษาถึงอัตราการพบ MRD ในระหว่างที่ได้รับการรักษา (วันที่ 15) และหลังจากจบการรักษา (วันที่ 43) Remission induction ในเด็กไทยที่ป่วยด้วยโรค ALL โดยใช้วิธีการทางโฟลไซโตเมทรี และศึกษาถึงความสัมพันธ์ของอัตราการพบ MRD โดยเปรียบเทียบกับตัวแปรทางคลินิกอื่นๆ

จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก ALL 32 คนโดยวิธีการทางโฟลไซโตเมทรีซึ่งสามารถตรวจจับเซลล์มะเร็ง 1 เซลล์ในจำนวนเซลล์ปกติ 10,000 เซลล์ได้ พบว่าอัตราการพบ MRD มีแนวโน้มลดลงโดยผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะกำเริบใหม่สูงมีอัตราการพบ MRD สูงทั้งในวันที่ 15 และวันที่ 43 (66.7% และ 33.3% ตามลำดับ) ทั้งยังสูงกว่ากลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง (14.9% และ 9.1%) และความเสี่ยต่ำ (9.1% และ 0%) และไม่พบความสัมพันธ์ของอัตราการพบ MRD กับตัวแปรทางคลินิกอื่นๆ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการตรวจวัด MRD โดยวิธีการทางโฟลไซโตเมทรีเป็นตัวบ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยเด็ก ALL อย่างเห็นได้ชัดเจน แต่ความสำคัญทางคลินิกของระดับ MRD ที่จะใช้เป็นจุดตัดสินใจ จำเป็นต้องมีจำนวนผู้ป่วยและระยะเวลาในการศึกษามากกว่านี้