



عنوان

لوسمی مزمن میلوئیدی (CML)
و
رویکردهای تشخیصی نوین

نگارش
مهتاب پناهی

استاد راهنما
جناب آقای دکتر حسین حبیبی

آبان ۱۳۹۷



عناوین



4..... فصل اول: مقدمه و کلیات 

12..... فصل دوم: طبقه بندی ، تشخیص ، درمان 

39..... فصل سوم: نتیجه گیری 

40..... منابع 



فهرست اختصارات



CML:chronic meloid leokemia

CNL:chronic myeloid leukemia

PV: Polysitemi vera

PM:peraimeri myelophibrosis

ET:Essential trombocytopeny

CP:chronic Phase

AP:accelerate phase

BP:blastic phase

PH:philadelphia



فصل اول: مقدمه و کلیات



مقدمه



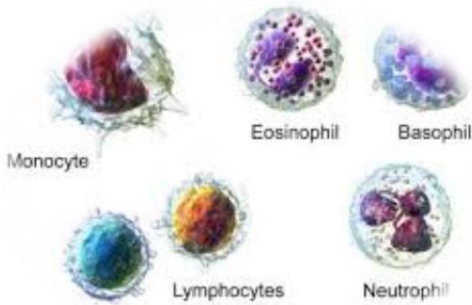
سلول های خونی:

گلبول های قرمز (RBC)

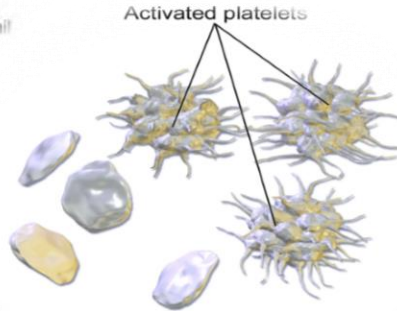
گلبول های سفید (WBC)

پلاکت ها

هماتولوژی =



White Blood Cells



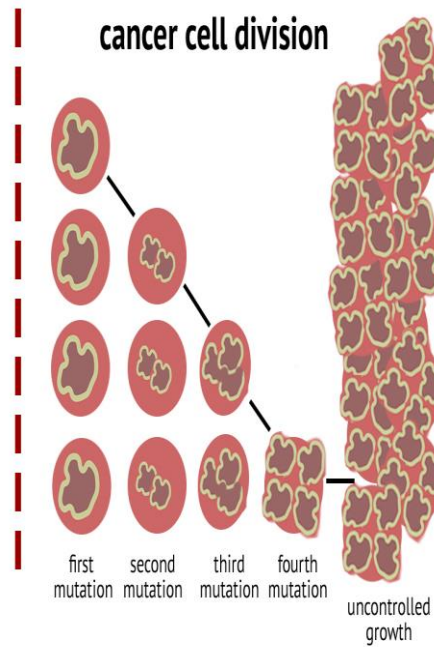
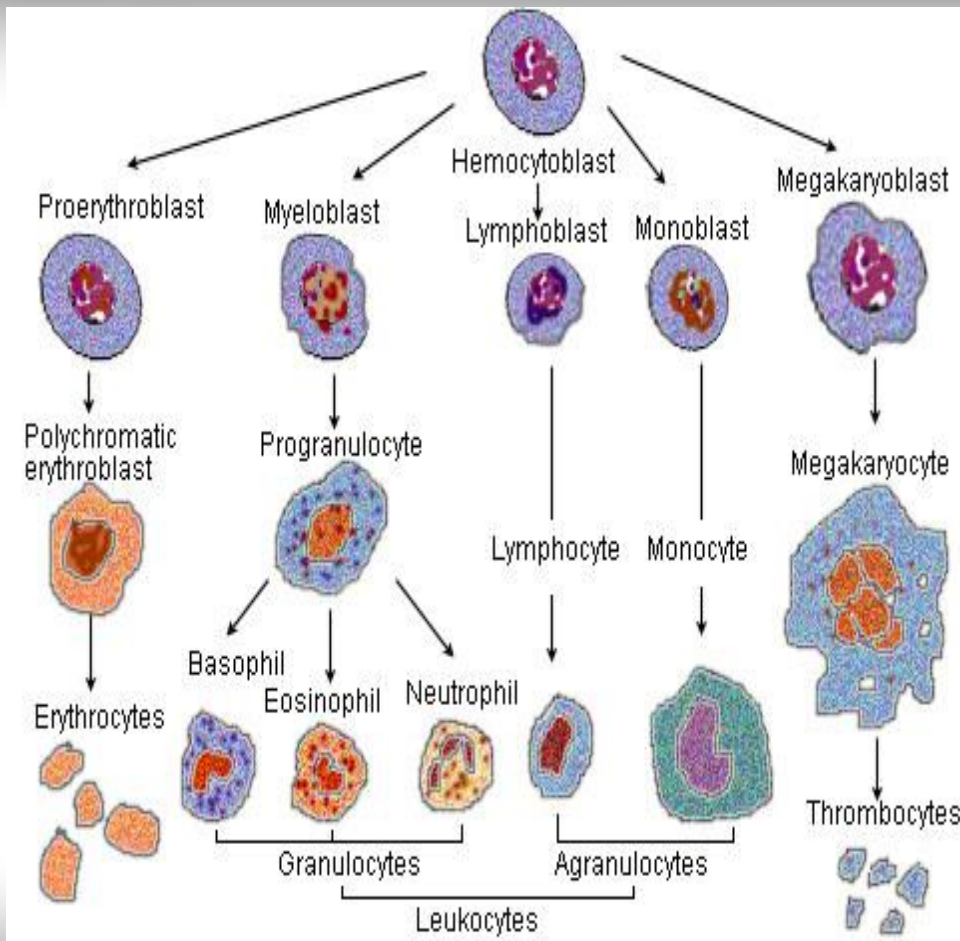
Platelets



مرکز آموزش عالی پزشکی وارتگان



? بیماری از سلول ها



مقدمه



CML ✨

CNL

PV

PM

ET

و طبقه بندی نشده
ها...



- اختلالات میلوپرولیفراتیو
- طبقه بندی بر اساس WHO:

معرفی و تاریخچه ی CML



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتگان

۱۴ درصد تمام لوسمی ها

جوانان و بزرگسالان

ارام و
بی علامت

1960



معرفی و تاریخچه ی CML



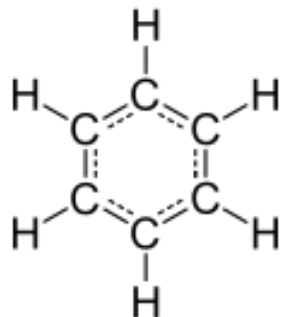
مراحل	تعریف	علائم	توضیحات
فاز مزمن (CP)	میلوبلاست کمتر از 10% شمار WBC بالا	نشا نه سرطان × اغلب خفیف	بیشترین پاسخ به درمان پیشروی: کند
فاز شتاب دهنده (AP)	بیشتر از 10%	تب کاهش وزن اسپلنومگالی	احتمال ایجاد جهش ثانویه پیشروی: سریع
فاز بلاستیک (BP)	بلاست ها: نزدیک به شمار ان در AML	عفونت خونریزی اسپلنومگالی درد شکم درد استخوان	اکثر سلول ها غیر طبیعی پیشروی به سمت لوسمی حاد مرگبار

3 تا 5 سال به طول می انجامد

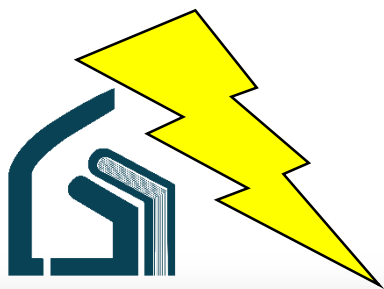




ریسک فاکتور ها:



در معرض بنزن شیمیایی قرار گرفتن
در معرض اشعه به مقدار طولانی بودن
اما:



مقدمه



شیوع بیماری :

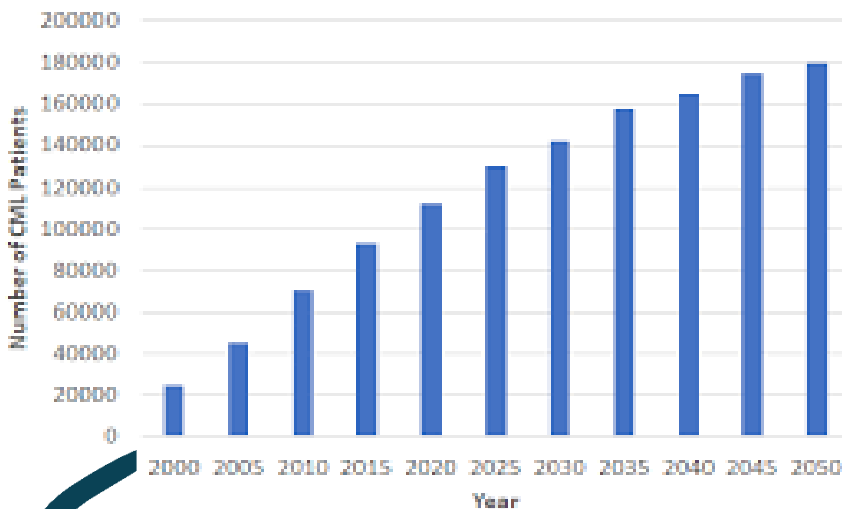
□ بروز سالیانه در US 1 تا 1.3 در هر 100 سالانه تقریبا حدود 4800 تا 5200 بر آورد می شود .

□ شیوع تخمین زده موارد CML در US تقریبا 25000 تا 30000 بوده است .

□ مرگ و میر سالیانه نزدیکه به 10% در سال اول بیماری و 20 تا 25% در سال های بعد کاهش یافته است .

□ موفقیت در درمان باعث شده است که مرگ و میر سالیانه به 2% کاهش

Estimated Prevalence of CML in the U.S. Over Time

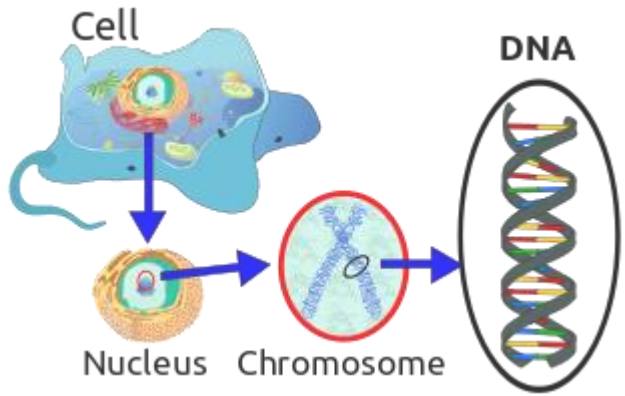


فصل دوم:
طبقه بندی، تشخیص
، درمان



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتحان

طبقه بندی، تشخیص، درمان



- الف (مکانیسم بیماری:
- هسته
- DNA
- ژن
- جهش



طبقه بندی، تشخیص، درمان

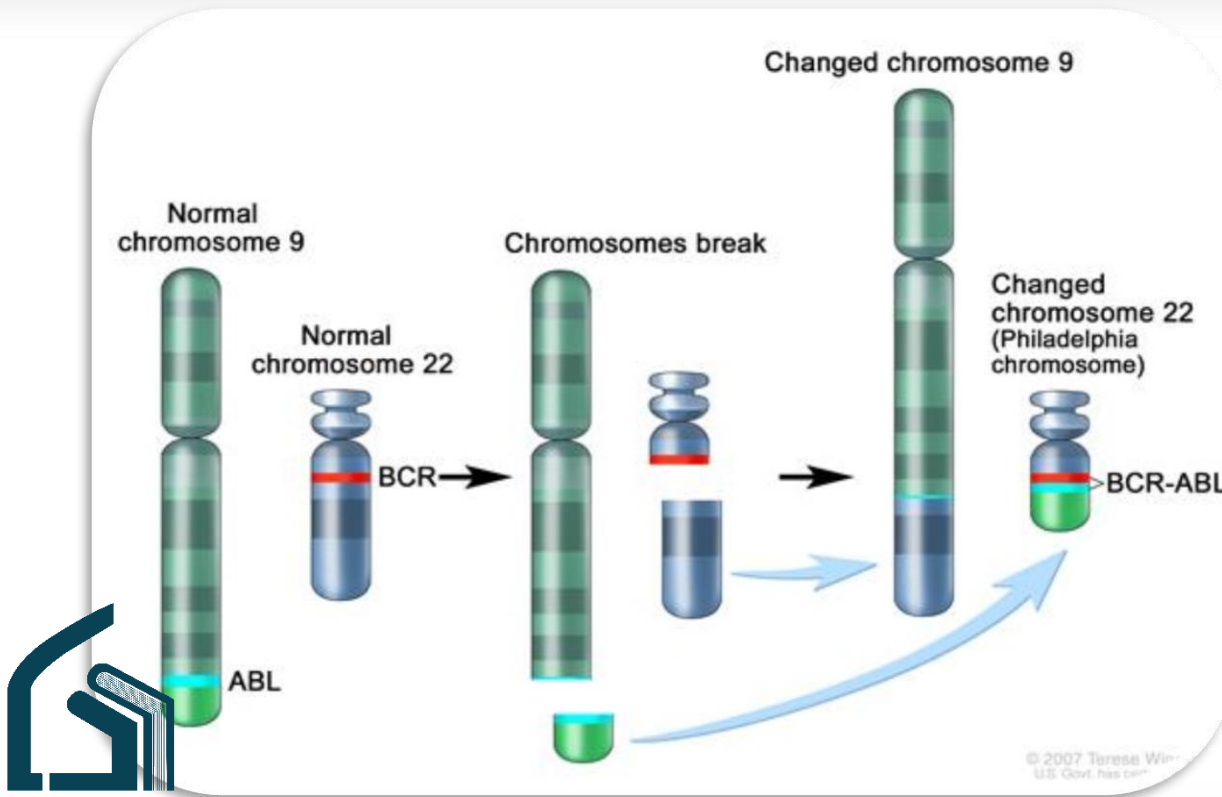


• دلیل ایجاد CML:

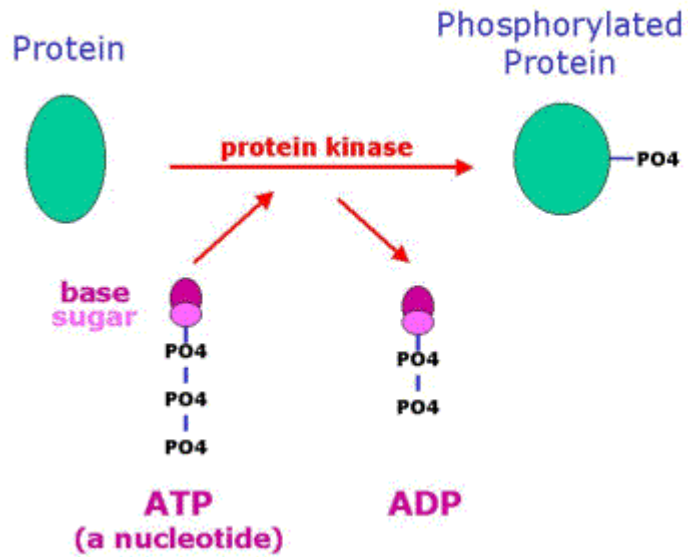
-فیلاڈلفیا چیست؟

(q11)ABL -

(q34)BCR -



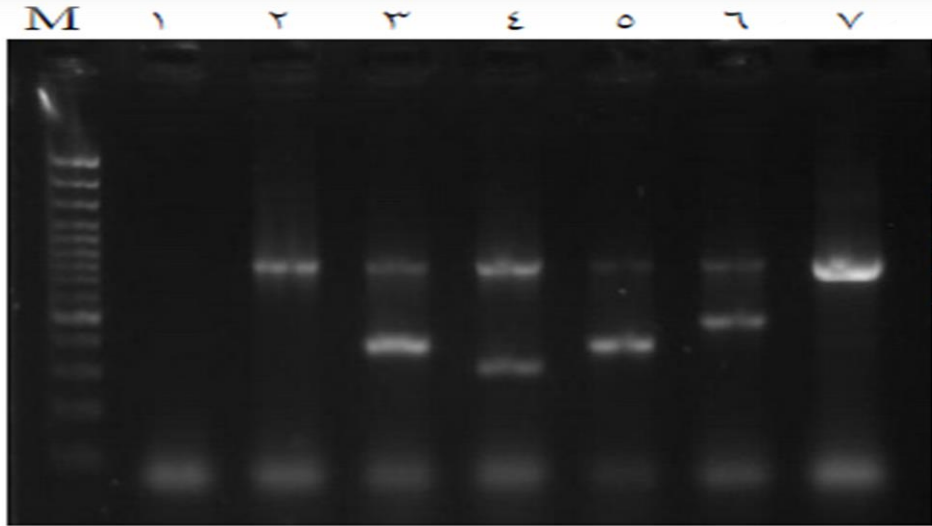
طبقه بندی، تشخیص، درمان



PTK :Ph



طبقه بندی، تشخیص، درمان

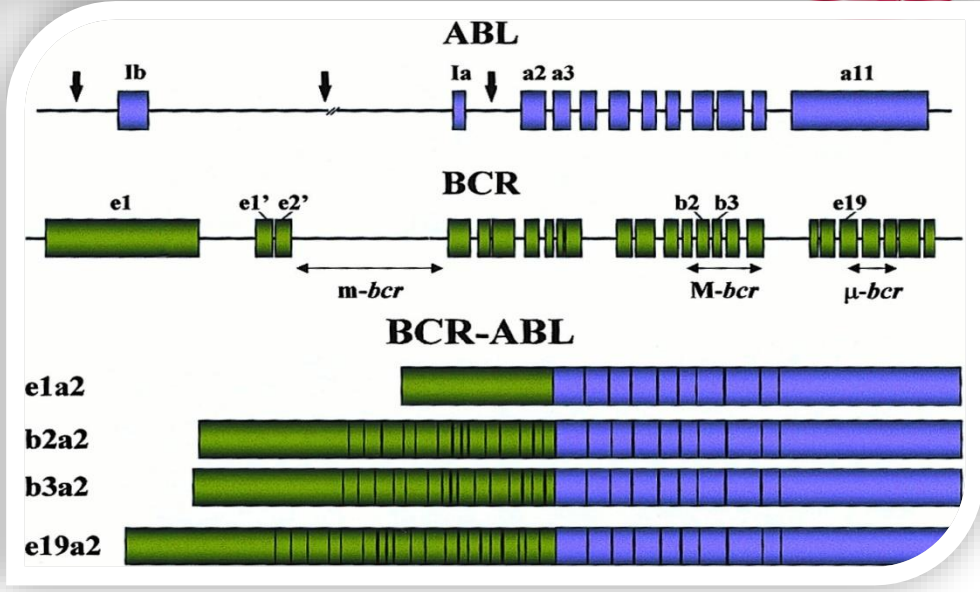
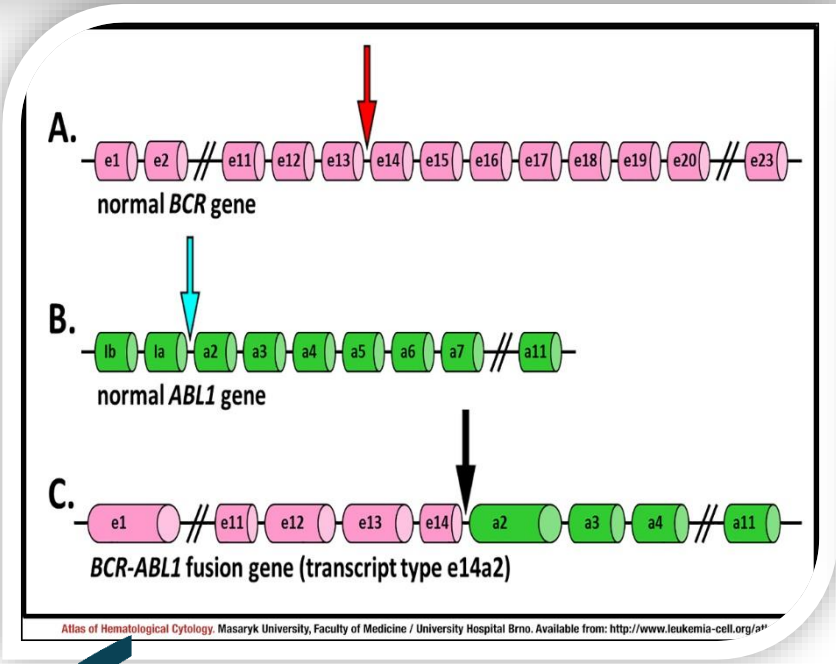


کنترل داخلی ۸۰۸ جفت بازی
 ← ۴۸۱ جفت بازی e1a2
 ← ۳۸۵ جفت بازی b3a2
 ← ۳۱۰ جفت بازی b2a2

شکل ۲ ستون M اندازه‌نما ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ جفت بازی، ستون ۱ کنترل منفی (لوله فاقد DNA الگو)؛ ستون ۲: نمونه طبیعی؛ ستون ۳: کنترل مثبت؛ ستون‌های ۴، ۵ و ۶: به ترتیب مربوط به بیماران CML با ااریانت‌های b2a2 (۳۱۰ جفت باز) و b3a2 (۳۸۵ جفت باز) و e1a2 (۴۸۱ جفت باز)؛ ستون ۷: مربوط به نمونه طبیعی است که BCR (۸۰۸ جفت باز) در آن تکثیر شده است.



طبقه بندی، تشخیص، درمان



- b2a2=e14a2
- b3a2=e13a2

طبقه بندی، تشخیص، درمان



ب) تشخیص:

□ 1) سابقه ی بیماری

سابقه ی
خانوادگی

موروثی
نبودن
بیماری

لیست دارو
های قدیم
و جدید

سابقه ی
تهدید سلامت
فرد



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتگان

طبقه بندی، تشخیص، درمان

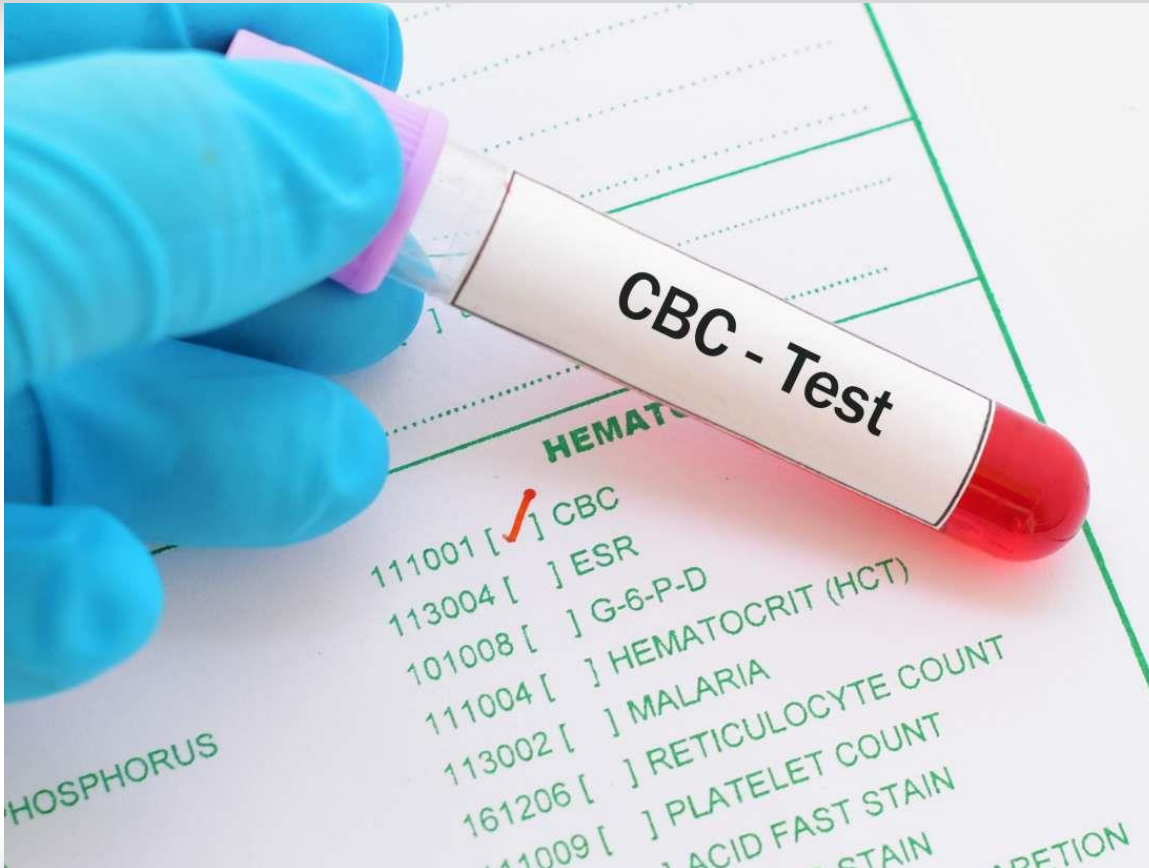


ب) تشخیص

20) تست ورزش:



طبقه بندی، تشخیص، درمان



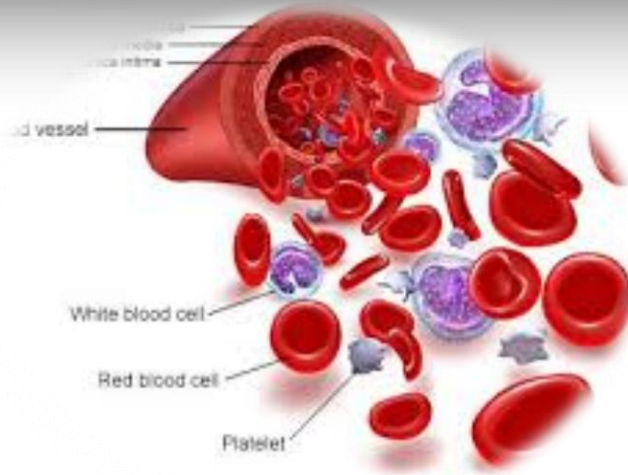
ب) تشخیص

□ (3) CBC:

- FBC
- ناشتا، خون
- وریدی
- ضروری



طبقه بندی، تشخیص، درمان



لام محیطی

- شمارش WBC: 5×10^5 تا
- گرانولوسیتی: از چند میلوبلاست تا نوتروفیل های بالغ
- میلوцит و نوتروفیل ها بیش از سایر انواع سلولی
- میلوبلاست کمتر از 10%.
- میلوبلاستهای نوتروفیلی با افزایش WBCها افزایش می یابند
- بازوفیلی ثابت
- میلوцит های ائوزینوفیلی
- مونوسیتوز
- کم خونی نرموبلاست



طبقه بندی، تشخیص، درمان

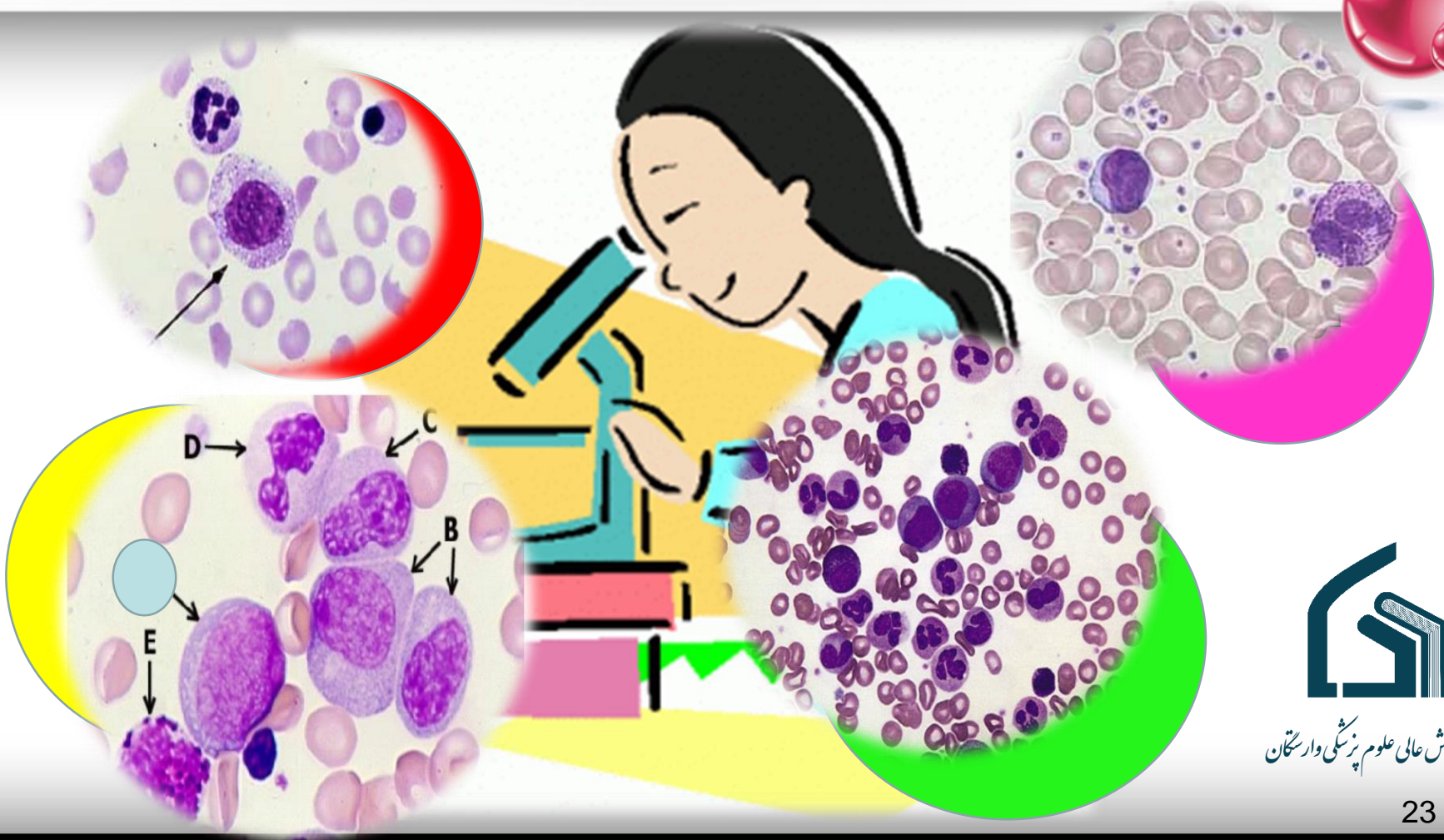


• لام محیطی:



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتستان

طبقه بندی، تشخیص، درمان



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی دارستان

طبقه بندی، تشخیص، درمان



ب) تشخیص:

□ 3. تست های بیوشیمی)

PTK

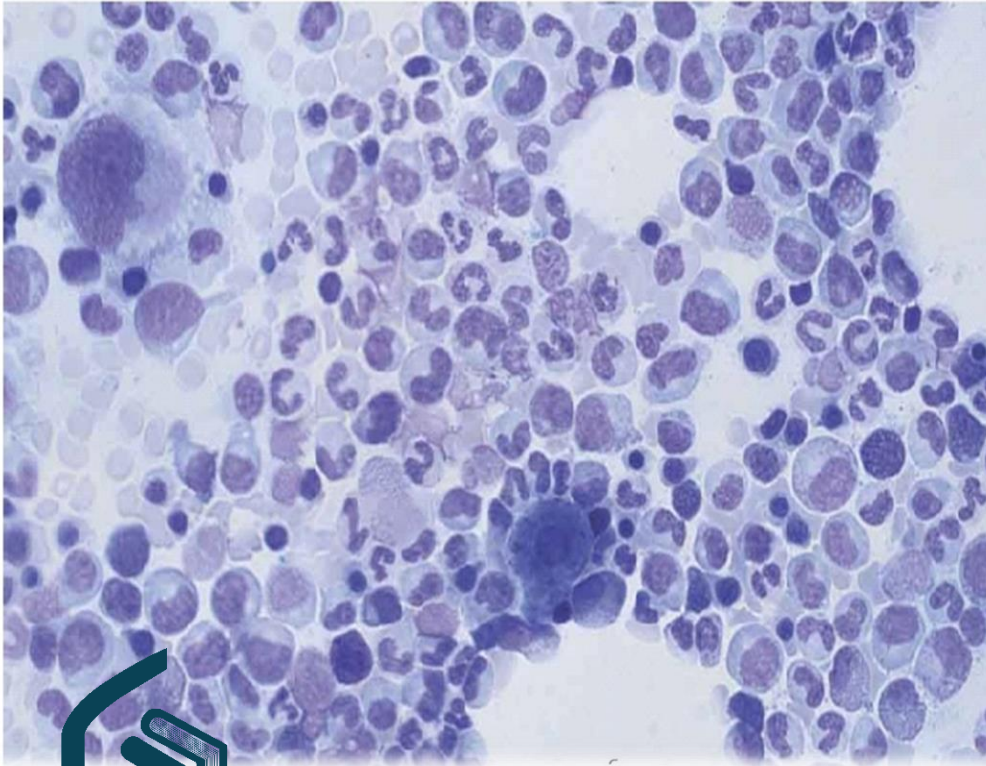
NAP

مورامیداز
سرم

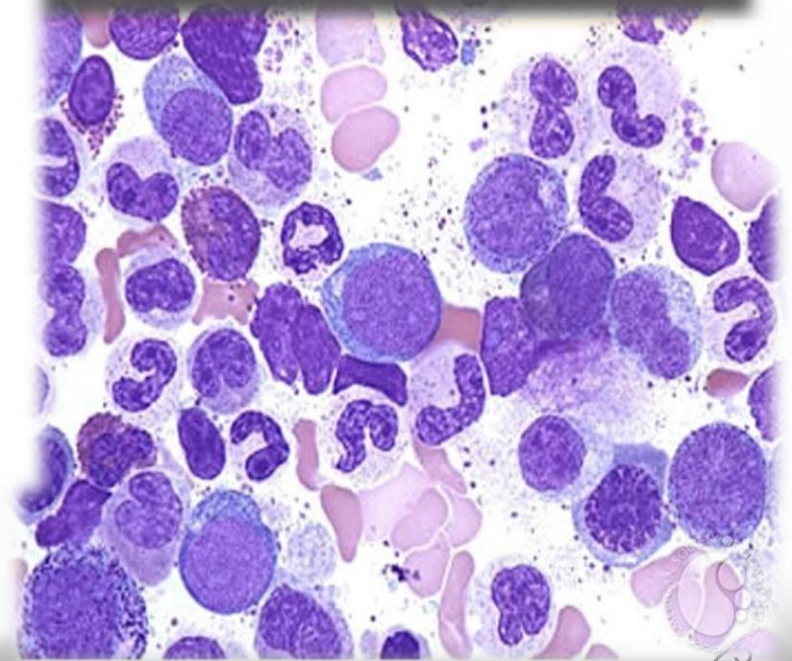
کوبیلامین
ترانس
کوبیلامین



طبقه بندی، تشخیص، درمان



لام مغز استخوان



طبقه بندی، تشخیص، درمان



ب) تشخیص

□ تست های ژنتیکی

سیتوژنتیکی

- کاریوتایپ
- FISH

روش مولکولی PCR

- RT-PCR
- Real-time PCR

روش مولکولی
شناسایی واریانت

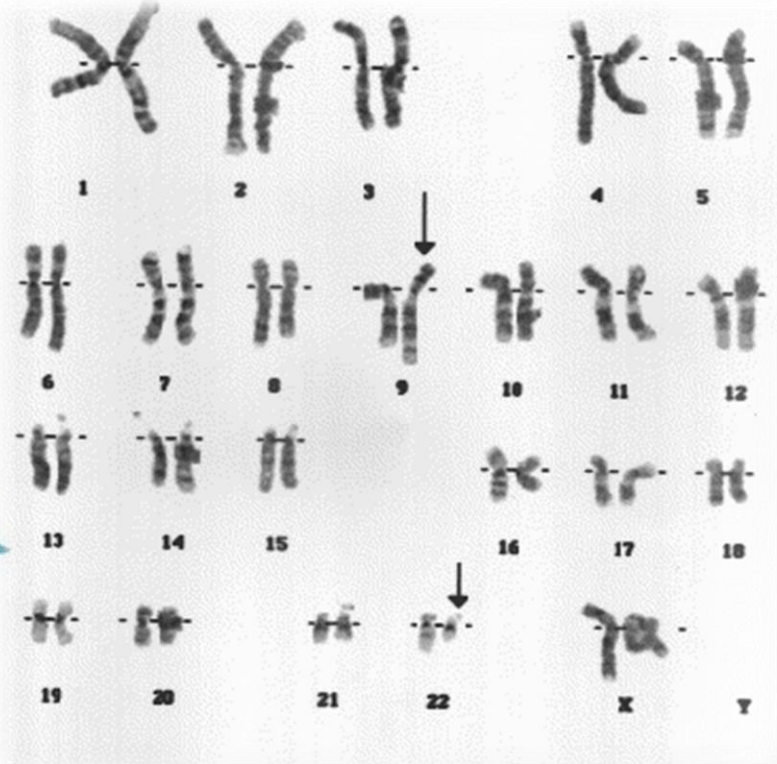
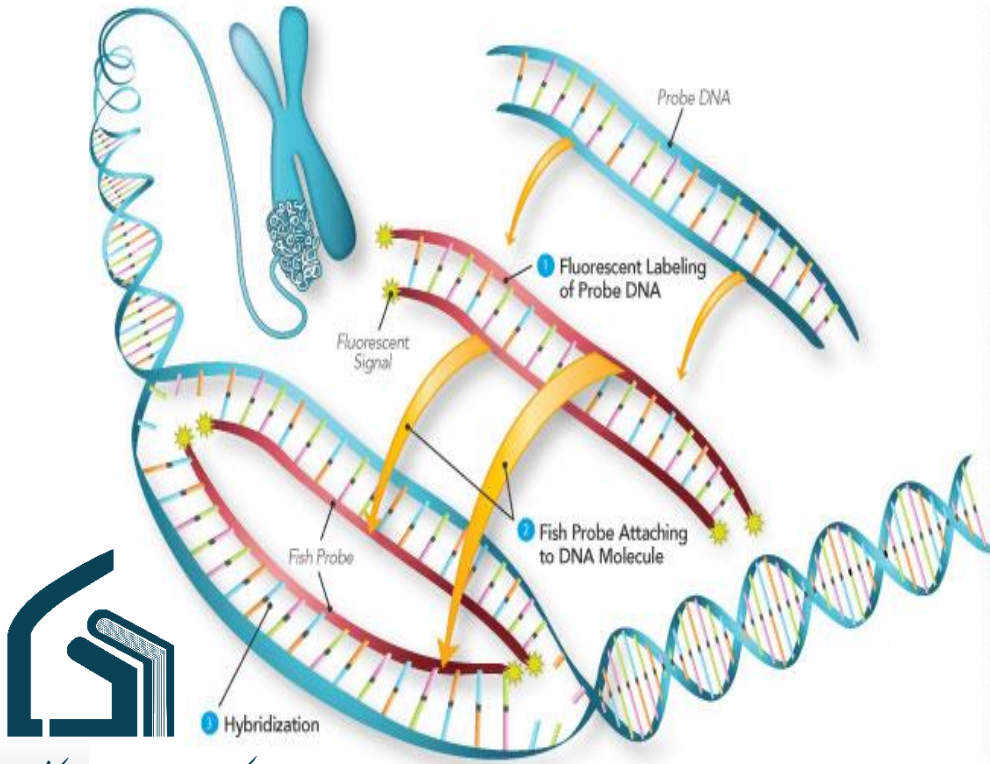
- RT-Multiplex_PCR
- Nested PCR





الف: سیتوژنتیک (2: FISH)

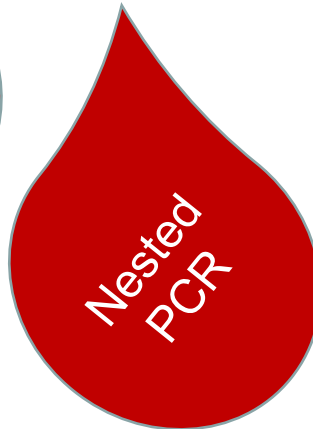
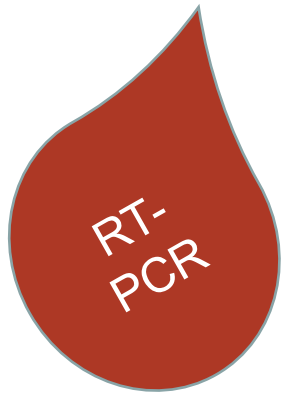
الف: سیتوژنتیک (1: کاریوتایپ)



طبقه بندی، تشخیص، درمان



ب) روش مولکولی: PCR



۱	دمای ابتدایی جدا شدن دو رشته (Denaturation)	۹۰ درجه سانتی گراد	۵ دقیقه
۲	دمای جدا شدن دو رشته	۹۶ درجه سانتی گراد	۱ دقیقه
۳	دمای دورگه شدن (Annealing)	۶۴ درجه سانتی گراد	۵۰ ثانیه
۴	دمای پیشروی (Extension)	۷۲ درجه سانتی گراد	۱ دقیقه
برنامه دو تا چهار، ۳۵ چرخه تکرار شد.			
۵	دمای پیشروی نهایی	۷۲ درجه سانتی گراد	۱۰ دقیقه



طبقه بندی، تشخیص، درمان



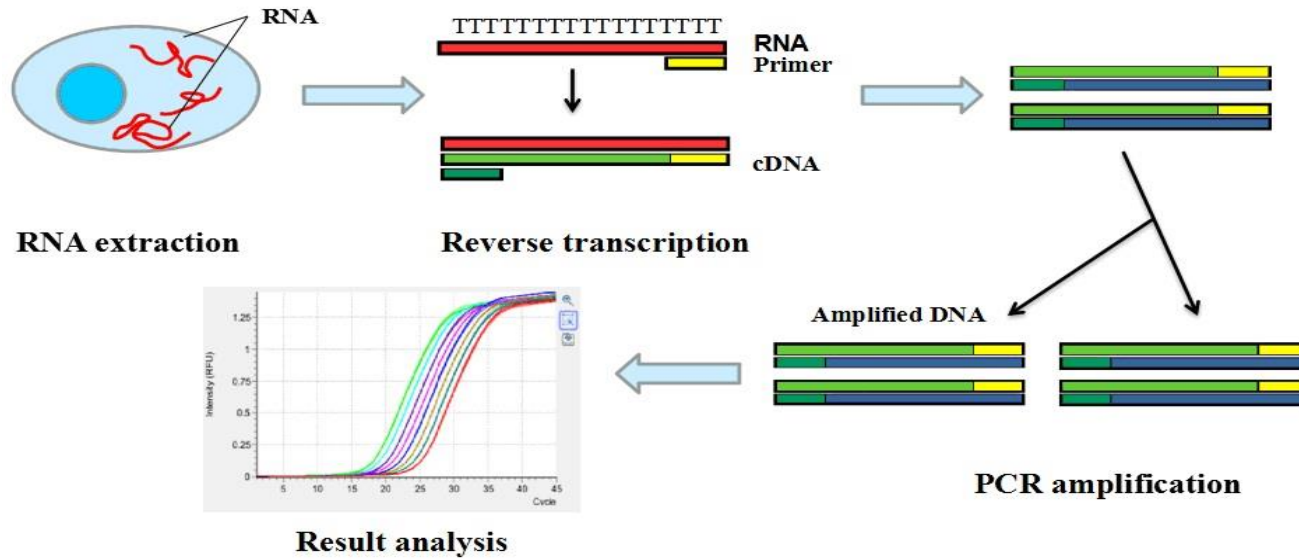
Real-time PCR



طبقه بندی، تشخیص، درمان



RT-PCR

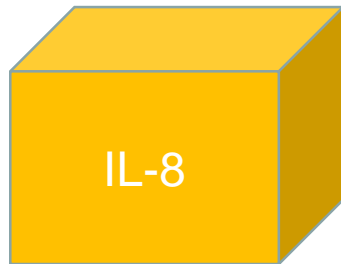


طبقه بندی، تشخیص، درمان



ب) تشخیص:

□ ایمنوفلوسایتومتری:



درمان

- دارو (قرص) مثل: ایماتینیب میسیلات :
- شیمی درمانی
- HLA typing
- پیوند مغز استخوان

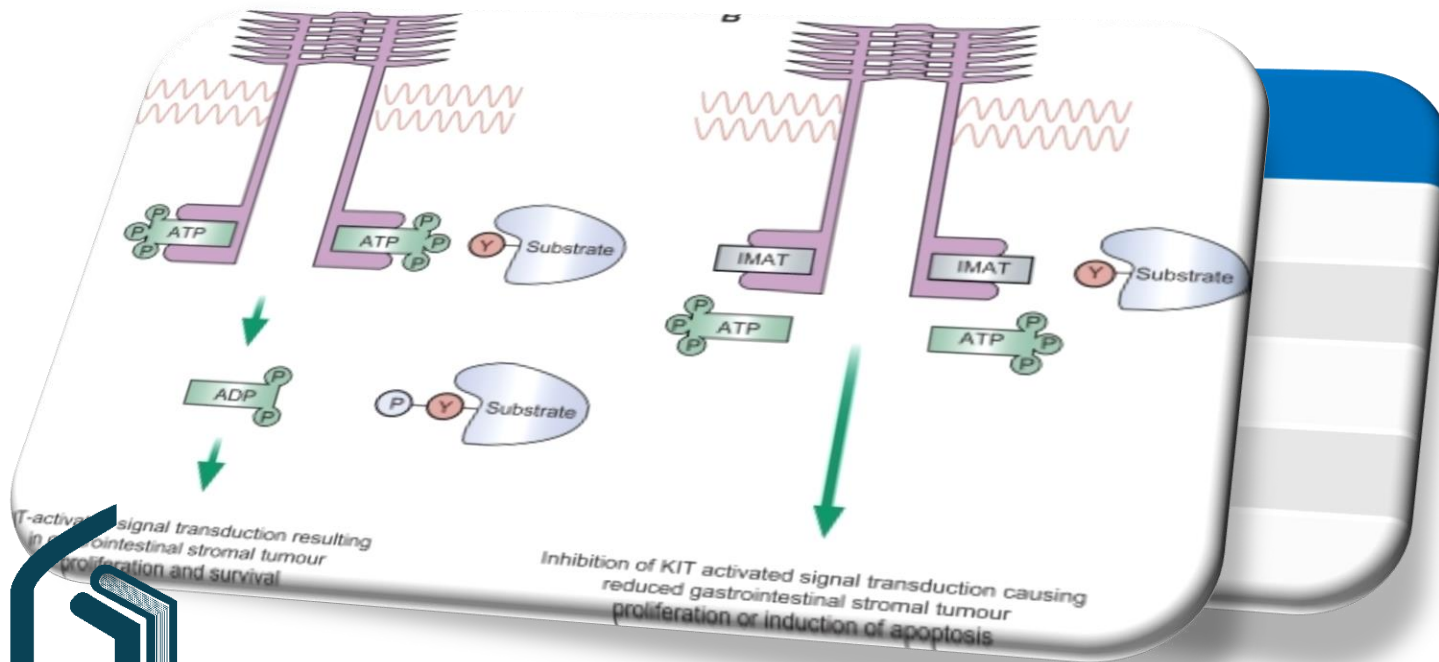


درمان

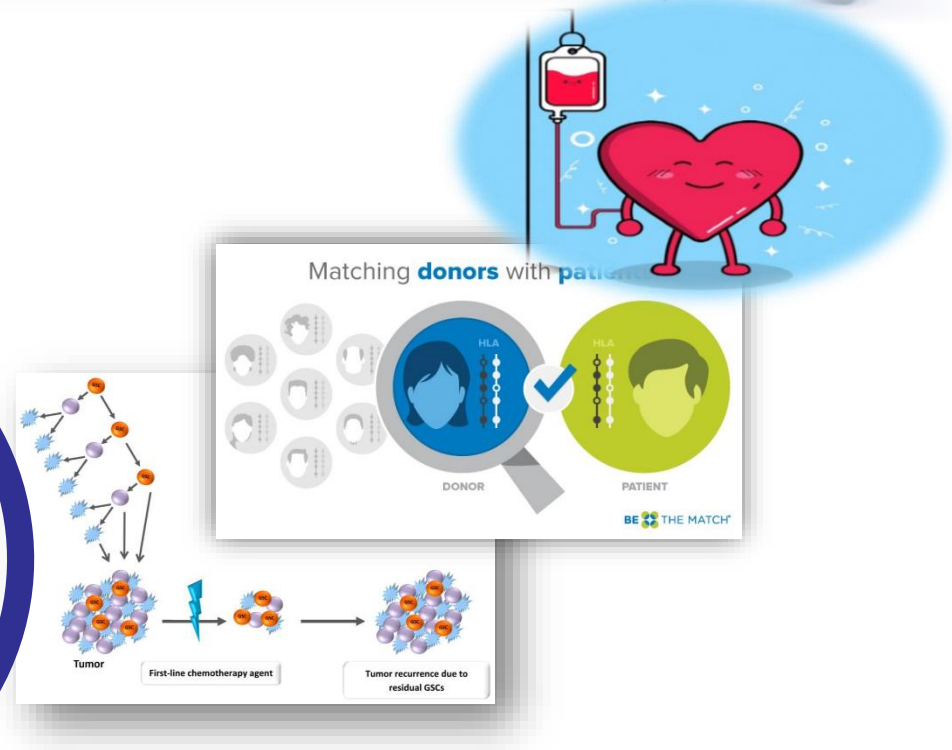


الف) دارو درمانی

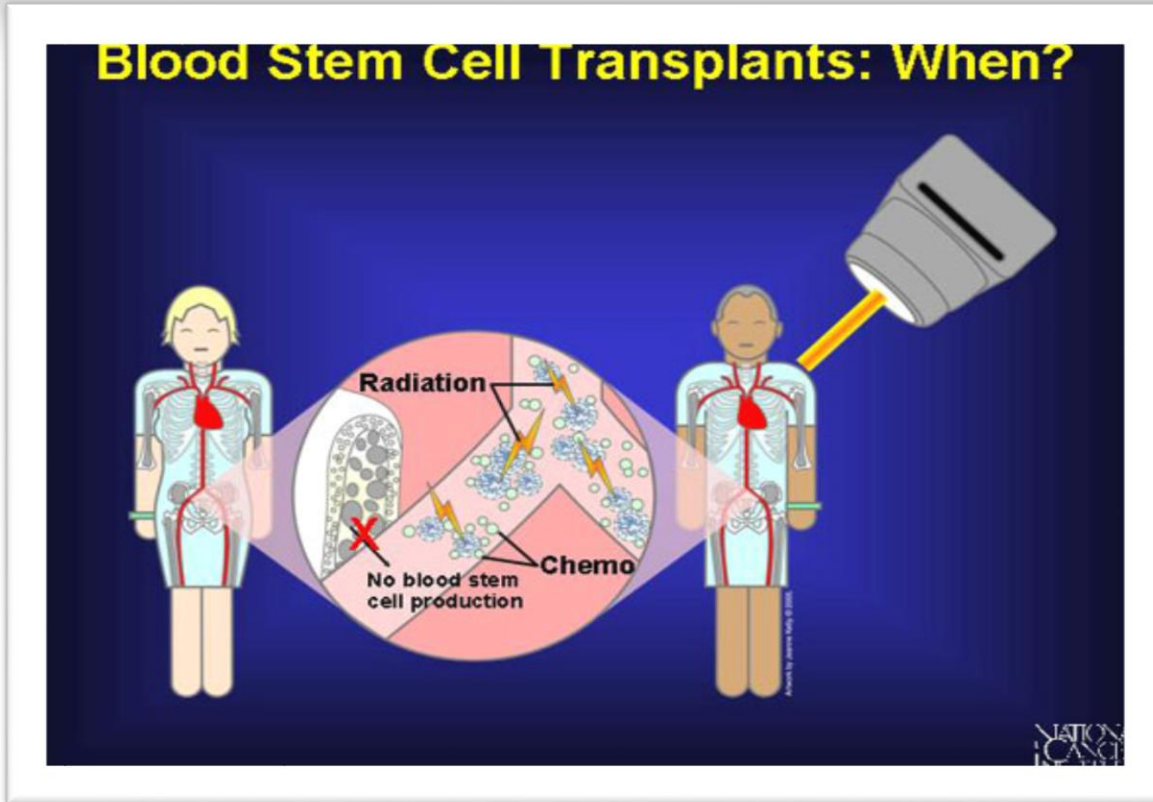
TKIs



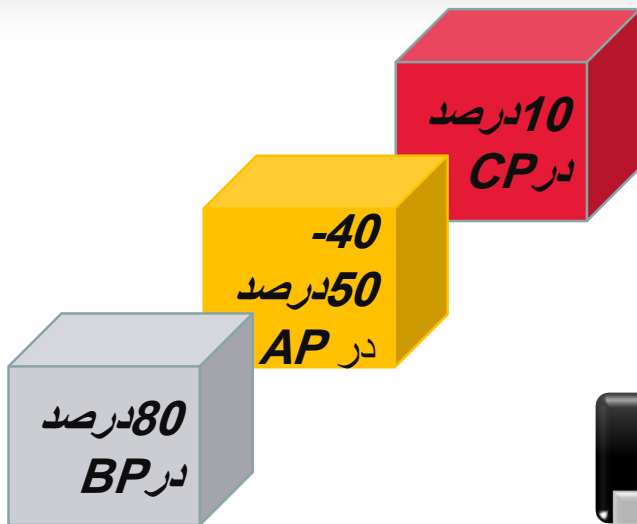
د پیوند سلول های بنیادی



درمان



مکانیسم مقاومت به ایماتینیب



مکانیسم عمل BCR-ABL یک هدف برای درمان مولکولی است زیرا؟

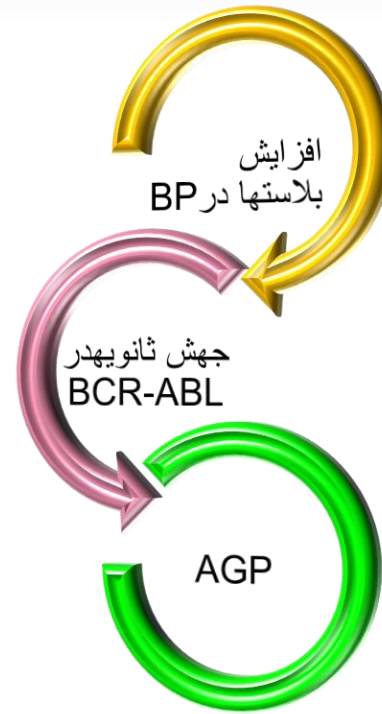
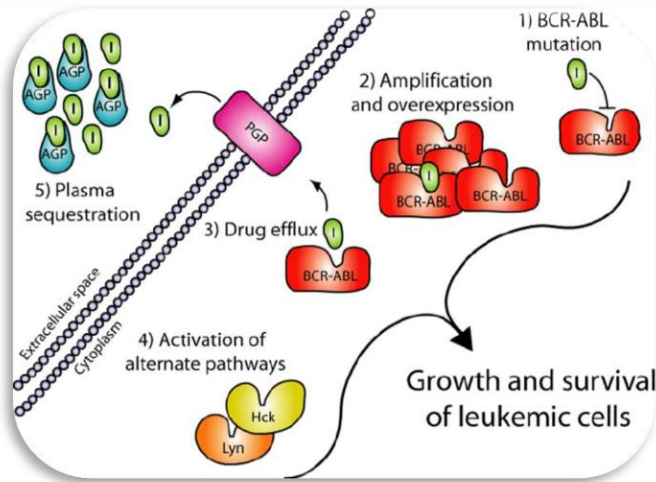
2- فنیل امینو پریمیدین و مکانیسم عمل IM

تغییر ژن بیشتر (بیثباتی ژنتیکی) = فنوتیپ بیشتر

مقاومت و عود بیماری



مکانیسم مقاومت به ایماتینیب



نتیجه گیری



تشخیص با استفاده از روش نوین RT-Multiplex PCR گونه ی بیماری مشخص شود؛ تا در انتخاب دارو دقت کافی صورت گیرد. در نتیجه روش صحیح برای تشخیص اولیه بیماری بسیار با اهمیت است qPCR از حساس ترین روش های تشخیصی است و به پزشکان توصیه می شود که برای بیمارانی که به داروی ایماتینیب مقاومت نشان می دهند از روش های هماتولوژیکی و به دنبال آن RTmultiplexPCR و NestedPCR استفاده شود.

در مقایسه با FISH روش کاریوتایپ که هر دو از دسته روش های سیتوژنتیکی اند، با وجود حساسیت بالاتر مقرون به صرفه تر است و استفاده از آن برای بیماران معقولانه تر می باشد. با توجه به CML درمان های موفقیت آمیز طول عمر بیماران در فاز های مختلف بیماری افزایش یافته است اما این در حالی است که افراد با گونه های مختلف بیماری، پاسخ متفاوتی را به درمان می دهند که توصیه می شود در ابتدای

از مطالعه روش های جدید مانند FISH و انواع PCR ها و فلوسایتومتری و در مقایسه با گذشته که بیشتر بررسی مورفولوژی سلول- های خونی و کاریوتایپ بیمار بوده است می توان به این نتیجه رسید که امروزه سریع تر، راحت تر و با حساسیت بالاتری می توان به تشخیص مطمئن- تری رسید. همچنین انجام روش های نوین به نیروی انسانی کمتری نیاز دارد و خطا های انسانی به حداقل رسیده است .





1. National Comprehensive Cancer Network United States 2018. Available from: <https://www.nccn.org/patients/about/default.aspx>.
2. Davidson H. Hematology 2017. 218_s 9 p.
3. Cancer Council United States March 2018. Available from: <https://www.cancer council.com.au/>
4. Sessions J. Chronic myeloid leukemia in 2007. American Journal of Health-System Pharmacy. 2007;64(24 Supplement 15):S4-S9.
5. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 2012;118(12):3123-7.
6. Marcucci G, Perrotti D, Caligiuri MA. Understanding the Molecular Basis of Imatinib Mesylate Therapy in Chronic Myelogenous Leukemia and the Related Mechanisms of Resistance: Commentary re: AN Mohamed et al., The Effect of Imatinib Mesylate on Patients with Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myeloid Leukemia with Secondary Chromosomal Aberrations. Clin. Cancer Res., 9: 1333–1337, 2003. Clinical cancer research. 20.52-1248:(4)9;03
7. Mahon F-X, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? Clinical Cancer Research. 2014;20(2):310-22.



8. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *The oncologist*. 2003;8(6):531-8.
9. RT-Multiplex PCR در بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن به روش BCR-ABL بهجت غ, مجید صز, حسین نأ. واریانت های.
10. Deb P, Chakrabarti P, Chakrabarty S, Aich R, Nath U, Ray SS, et al. Incidence of BCR-ABL transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk scores and response to treatment with imatinib mesylate. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2014;35(1.26):
11. Mayer G, Müller J, Lünse CE. RNA diagnostics: real-time RT-PCR strategies and promising novel target RNAs. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. 2011;2(1):32-41.
12. abaszadegan fkv. real time pcr. varastegan ed.
13. Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clinical Science*. 2005;109(4):365-79.
14. Hantschel O, Gstoettenbauer A, Colinge J, Kaupe I, Bilban M, Burkard TR, et al. The chemokine interleukin-8 and the surface activation protein CD69 are markers for Bcr-Abl activity in chronic myeloid leukemia. *Molecular oncology*. 2008;2(3):272-81.
15. Modi H, McDonald T, Chu S, Yee J-K, Forman SJ, Bhatia R. Role of BCR/ABL gene-expression levels in determining the phenotype and imatinib sensitivity of transformed human hematopoietic cells. *Blood*. 2007;109(12):5411-21.



**THANK
YOU**

for

**LISTENING TO
MY PRESENTATION**



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتستان