Acute promyelocytic leukemia

อ.ดร. วิชนันท์ แย้มกมล

Acute promyelocytic leukemia (APL) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งในกลุ่ม acute myeloid leukemia (AML) พบได้ประมาณร้อยละ 5 - 8 ของผู้ป่วย AML[1] มีลักษณะสำคัญคือ พบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ในระยะ promyelocyte เจริญในไขกระดูกและสามารถพบเซลล์ดังกล่าวออกมาในกระแสเลือด การตรวจเซลล์ในไขกระดูกจำเป็นอย่างยิ่งต่อการวินิจฉัยแยก APL ออกจากภาวะ reactive disorders of bone marrow และ acute leukemia อื่นๆ โดย leukemic promyelocyte ที่พบใน APL มี 2 แบบหลัก[2] ได้แก่ (1) เซลล์ **hypergranular (classical M3)** มักมีนิวเคลียสเหมือน promyelocyte ปกติหรือมีรอยพับ (folding) หรือมี lobe ก็ได้ ใน cytoplasm พบ azulophilic granule จำนวนมากเป็นลักษณะเด่น บางครั้งรวมตัวเป็นแท่ง Auer rod หรือพบ Auer rod จำนวนมากกองอยู่รวมกัน เรียก faggot cells (2) เซลล์ **microgranular (M_3V)** นิวเคลียสมีรูปร่างไม่แน่นอน มักพบ folding เป็นลักษณะ bilobe ภายใน cytoplasm มี granule เล็ก ละเอียด อาจพบ Auer rod ได้บ้าง นอกจากนี้ ยังมีรายงานเซลล์ APL ที่พบได้น้อยอีก 2 แบบ[2] ได้แก่ **hyperbasophilic variant** และ **zinc finger gene (*PLZF*)/retinoic acid receptor-α (*RARA*) (M_3r)** สำหรับ hyperbasophilic variant เซลล์มักมี granule น้อย ไม่พบ Auer rod ส่วน cytoplasm ติดสีน้ำเงินเข้ม อาจพบเป็นตุ่ม (bleb) เล็กๆ ยื่นออกมา คล้ายเซลล์ micromegakaryocyte นิวเคลียสมีขนาดใหญ่เกือบเต็มเซลล์ (N:C ratio สูง) มีรูปร่างเป็น lobe ได้ และเซลล์แบบ M3r มักมีนิวเคลียสกลม รี เส้น chromatin ค่อนข้างแน่นและทึบมากกว่า พบ granule ใน cytoplasm ได้ และอาจพบ Auer rod ได้บ้าง (ตารางที่ 1) เซลล์ชนิดนี้มักพบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงโครโมโซม translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 11 และ 17 [t(11;17) (q23;q21)] ทำให้เกิดยีนลูกผสม *PLZF/RARA* [2 - 4]

ตารางที่ 1 ลักษณะเซลล์ APL แบบต่างๆ [2]

	Hypergranular	**Microgranular (M_3V)**	**Hyperbasophilic variant**	***PLZF/RARA* (M_3r)**
Nucleus	folding, lobulation	Irregular, folding	N:C ratio สูง	กลม/รี chromatin แน่น
Cytoplasm	พบ azurophilic granule	พบ granule เล็ก ละเอียด	ติดสีน้ำเงินเข้ม อาจพบตุ่มเล็กๆ ยื่นออกมา (bleb) มี granule เล็กน้อย	มี granule เล็กน้อย
Auer rod	พบได้บ่อย พบ faggot cell	อาจพบได้บ้าง	ไม่พบ	อาจพบได้ ไม่พบ faggot cell

ผลการตรวจ Immunophenotyping ในผู้ป่วย APL พบว่าเซลล์ APL มักให้ผลบวกต่อ CD33 (early myeloid marker) และ CD13 (myeloid lineage marker) แต่ให้ผลลบต่อ HLA-DR และ CD34 [2] นอกจากนี้ ยังมีรายงาน APL ให้ผลบวกต่อ CD56 ซึ่งเป็น marker ของเซลล์ NK ในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี (poor prognosis) และสัมพันธ์กับความผิดปกติยีนลูกผสมแบบ *PLZF/RARA* (โครโมโซม translocation t(11;17) (q23;q21)) [3, 4] ความผิดปกตินี้พบในผู้ป่วย APL น้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย retinoids เช่น all-*tran*-retinoic acid (ATRA) และการพยากรณ์โรคไม่ดี [1, 2] ทั้งนี้ความผิดปกติของโครโมโซมและยีนส่วนใหญ่ที่ตรวจพบในผู้ป่วย APL ประมาณร้อยละ 95 คือ balance translocation ระหว่าง

โครโมโซมคู่ที่ 15 และ 17 [t(15;17) (q22;q21)] ก่อให้เกิดยีนลูกผสม *PML/RARA* ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย retinoids [1] เมื่อผู้ป่วยได้รับ retinoids เข้าสู่ร่างกาย ยาจะจับ RARA ทำให้ co-repressor complex ซึ่งยับยั้งการแสดงออกของยีนเป้าหมายหลุดออก ทำให้ยีนสามารถแสดงออก ส่งผลให้เซลล์เกิดการเจริญแก่ตัวได้ (differentiation) แต่ในกรณีของยีนลูกผสม *PLZF/RARA* พบว่ายังมีตำแหน่งอื่นในส่วน PLZF สามารถจับกับ co-repreesor ได้ด้วย จึงส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อ retinoid ไม่ดี [2] นอกจากนี้ ยังพบความผิดปกติของโครโมโซมและยีนอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 [2]

ตารางที่ 2 ความผิดปกติของโครโมโซมและยีนลูกผสมที่พบได้บ่อยใน APL [2]

Translocation	**ความถี่ (%)**	**ยีนลูกผสม**	**การตอบสนองการรักษาต่อ retiniods**
(t15;17) (q22;q21)	95	*PML/RARA*	ดี
(t11;17) (q23;q21)	<5	*PLZF/RARA*	ไม่ดี
(t5;17) (q13;q21)	<1	*NPM/RARA*	ดี
(t11;17) (q13;q21)	<1	*NuMA/RARA*	อาจจะมีการตอบสนอง
(t17;17) (q11;q21)	<1	*STAT 5b/RARA*	ไม่ดี

เนื่องจาก APL เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีการดำเนินโรคเร็วและมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง โดยเฉพาะภาวะ Disseminated intravascular coagulation (DIC) [5] ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที ดังนั้น การวินิจฉัย APL ที่รวดเร็วจึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วย และ CBC จัดเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำคัญขั้นแรกที่สามารถตรวจพบความผิดปกติดังกล่าวที่เกิดขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Adams J, Nassiri M. Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations. Arch Pathol Lab Med 2015;139:1308-13.
2. Lancet JE, Maslak P, Soignet SL. Acute promyelocytic leukemia. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. Editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014: 1656-72.
3. Ferrara F, Morabito F, Martino B, Ferrara F, Morabito F, Martino B, et al. CD56 Expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous all-trans-retinoic acid and chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18:1295–1300.
4. Saintyn D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphological classification system for acute leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. Blood 2000;96(4):1287-96.
5. Gralnick HR, Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 1973;24:89–99.