

## Prognostic value of CD 25 in AML patients

Dr. fieras Housen\*  
Dr. Souzan ALshмали\*\*  
Ola Ahmad\*\*\*

(Received 4 / 6 / 2019. Accepted 17 / 7 / 2019)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematologic malignancy characterized by a clonal expansion of myeloid blasts. Treatment strategies of patients with AML are based on various prognostic factors, including age and performance status of the patient, as well as cytogenetic and molecular characteristics of the leukemic clone.

**Aim :** Studying the expression of cluster of differentiation (CD) 25 in adult patients with newly diagnosed AML and to assess its prognostic relevance.

**Materials and Methods :** This study was conducted on 55 newly diagnosed AML patients at the Hematology Unit, Internal Medicine Department, Tishreen University Hospital. All patients were subjected to full history taking, thorough clinical examination, and laboratory investigations, including detection of CD25 expression on blast cells by flow cytometry.

**Results :** In our study group, 12 patients (21.8%) were positive for CD25 expression, using univariate and multivariate analyses we demonstrated that high pretreatment CD25 expression ( $\geq 20\%$ ) on leukemic blasts was associated with significantly worse response to first induction therapy and significantly decreased overall and relapse free survival rates of AML patients subjected to standard induction chemotherapy.

**Conclusion :** Expression of CD25 in AML patients at presentation can be considered a poor independent prognostic factor.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, prognosis, CD25 expression, flow cytometry

---

\*Professor, Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

\*\*Assistant Professor, Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

\*\*\*Postgraduate Student, Faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

## القيمة الإنذارية لل CD25 عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد

الدكتور فراس حسين\*

الدكتورة سوزان الشمالي \*\*

علا أحمد \*\*\*

(تاريخ الإيداع 4 / 6 / 2019. قُبل للنشر في 17 / 7 / 2019)

### □ ملخص □

**الخلفية:** الابيضاض النقوي الحاد (AML) هو خباثة دموية غير متجانسة تتميز بتكاثر نسيلي واسع للأرومات النقوية. تعتمد الاستراتيجيات العلاجية لمرضى AML على العديد من العوامل الإنذارية و الحالة الأداية للمريض و كذلك على الخصائص الجزيئية و الجينية للنسيلة الابيضاضية .  
**الهدف :** دراسة التعبير عن CD25 لدى المرضى البالغين المشخصين حديثاً بالابيضاض النقوي الحاد و تقييمه دوره الإنذاري .

**المواد و الطرق :** شملت هذه الدراسة 55 مريض AML مشخص حديثاً في شعبة أمراض الدم ، قسم الأمراض الباطنة، مشفى تشرين الجامعي . خضع جميع المرضى لأخذ قصة مرضية ، فحص سريري، و استقصاءات مخبرية شملت الكشف عن التعبير عن CD25 على الأرومات عبر إجراء flow cytometry .

**النتائج :** في دراستنا ، امثلك 12 مريض (21.8%) تعبيراً إيجابياً عن CD25 ، باستخدام التحليل أحادي المتغيرات (univariate) و التحليل متعدد المتغيرات (multivariate) وجدنا أن التعبير المرتفع عن CD25 ( $\leq 20\%$ ) على الأرومات الابيضاضية قبل العلاج يترافق مع استجابة أسوأ على الشوط الهجومي الأول (induction) و كذلك مع بقيا كلية (OS) أسوأ و بقيا خالية من النكس (RFS) أقصر عند مرضى AML المعالجين بالعلاج الكيميائي المعياري .  
**الخلاصة :** يمكن اعتبار التعبير عن CD25 لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد عند التظاهر عاملاً إنذارياً سيئاً مستقلاً .

**الكلمات المفتاحية :** الابيضاض النقوي الحاد ، الإنذار ، التعبير عن CD25 ، flow cytometry

\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة - شعبة أمراض الدم - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* أستاذ مساعد - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\* طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة - أمراض الدم (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

## مقدمة

الالبيضاض النقوي الحاد (AML) (Acute myeloid leukemia) هو خباثة دموية على حساب الذراري المكونة للعناصر الدموية (غير اللمفاوية) حيث يتوقف فيها نمو طلائع الخلايا المكونة للدم في مرحلة باكرة من التطور. يتميز AML بتكاثر خلايا نقوية أرومية غير ناضجة وحيدة النسيلة (monoclonal) ضمن نقي العظم مع انخفاض سعة التمايز إلى العناصر الخلوية الأكثر نضجاً [1]. كنتيجة لذلك، يحدث تراكم للأرومات الالبيضاضية أو الأشكال غير الناضجة في نقي العظم، الدم المحيطي و في بعض الأحيان في الأنسجة المحيطة، مع تناقص متباين في الإنتاج الطبيعي لكريات الدم الحمراء، الصفائح و كريات الدم البيضاء الناضجة.

ينتج عن زيادة إنتاج الخلايا الخبيثة بالتزامن مع التناقص في العناصر الناضجة مجموعة متنوعة من العقابيل الجهازية مثل فقر الدم، النزف و زيادة خطر الإنتان.

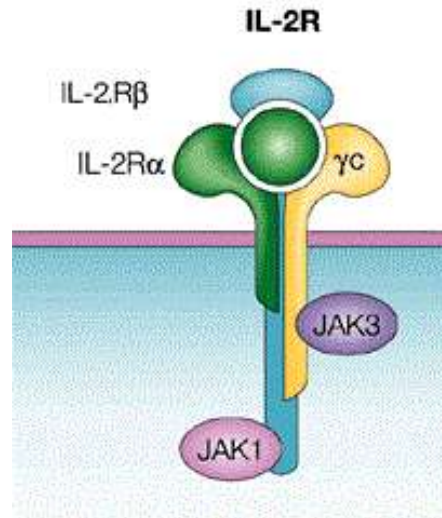
إن الاستجابة على العلاج و البقاء الكلية (overall survival) عند مرضى AML متغايرة و غير متجانسة. تم تحديد مجموعة من العوامل الإنذارية متعلقة بالمرضى و أخرى متعلقة بخصائص الورم. تشمل هذه العوامل الإنذارية: العمر، الحالة العامة، الصيغة الصبغية (karyotype)، الشذوذات الجينية، التعرض السابق للأدوية السامة للخلايا أو العلاج الشعاعي و سوابق عسر تصنع نقي أو غيرها من الاضطرابات الدموية الأخرى [2].

نظراً لعدم تجانس إنذار AML باستخدام الواسمات الجينية الخلوية و الجزئية المستخدمة حالياً، حيث يملك 40 - 49% من المرضى البالغين نمطاً جينياً خلوياً طبيعياً [3]، فإنه لا يزال هناك ما يبرر البحث عن عوامل إنذارية جديدة لدى مرضى الالبيضاض النقوي الحاد.

لقد تم إثبات أن مجموعة متنوعة من السيتوكينات أو الإنترلوكينات تؤثر على السلوك البيولوجي لخلايا الالبيضاض النقوي الحاد كتنظيم النمو، البقاء، التمايز و الموت الخلوي المبرمج في المختبر (in vitro) و في الجسم الحي (in vivo) [4] [5].

ترتبط السيتوكينات بمستقبلاتها على سطح الخلية لممارسة تأثيرها. و مع ذلك، لا يُعرف الكثير حول التعبير عن مستقبلات السيتوكينات على سطح الخلية في الالبيضاض النقوي الحاد (AML) و أهميته السريرية [6]. يتم ترميز CD 25 و الذي يُعرف أيضاً بالبروتين السكري P55 من الجين على الصبغي 10 و يؤلف السلسلة ألفا ( $\alpha$ -chain) من مستقبل الإنترلوكين 2 (IL-2R).

ينكون مستقبل الإنترلوكين 2 من اجتماع تحت وحدات (subunits) ثلاثة و هي سلاسل ألفا، بيتا و غاما (الشكل 1)، و يتم التعبير عنه بشكل طبيعي على الخلايا اللمفاوية التائية المحيطة المفعلة. عند ارتباط الإنترلوكين 2 مع مستقبله، فإن الأخير يحفز تكاثر و تمايز اللمفاويات التائية [7].



الشكل (1) : رسم تصويري لمكونات مستقبل الإنترلوكين 2 (IL-2R)

لوحظ ازدياد التعبير عن CD 25 في العديد من السرطانات بما في ذلك الالبيضاض ، اللفوما ، سرطان الكولون ، سرطان المبيض ، سرطان البروستات و الميلانوما و التي تترافق جميعها مع إنذار سيء [8] . حتى الآن ، أشارت التقارير إلى أنه يتم التعبير بشكل كبير عن CD 25 في الخلايا الجذعية الالبيضاضية (LSCs) ، و تملك أرومات AML الإيجابية لـ CD25 ملفّ تعبير جينيّ مشابه للخلايا الجذعية الالبيضاضية [9]. مؤخراً ، أشارت العديد من الدراسات في الأدب الطبّي إلى أنّ التعبير عن CD25 على الأرومات الالبيضاضية اللفاوية هو عامل إداري سيء في الالبيضاض اللفاوي الحاد [10] ، و يترافق مع نتائج سيئة كالفشل في تحقيق الهدأة التامة (CR) ، انخفاض معدّل البقيا الكلية (OS) و معدّل البقيا الخالية من النكس (RFS) [11] [12] . انطلاقاً مما سبق ، و من عدم وجود دراسات سابقة في جامعة تشرين كان بحثنا هذا لدراسة التعبير عن CD25 لدى مرضى AML البالغين المشخصين حديثاً و المعالجين في مركز الأورام في مشفى تشرين الجامعي و دراسة تأثير CD25 على الإنذار .

## أهمية البحث وأهدافه

### هدف البحث :

**الهدف الرئيسي :** دراسة القيمة الإنذارية للتعبير عن CD25 على الخلايا الالبيضاضية لدى مرضى AML .

### الأهداف الثانوية :

- دراسة نسبة التعبير عن CD25 لدى مرضى AML .
- دراسة الخصائص السريرية ، المخبرية و الورمية لمرضى AML إيجابي CD25 و مقارنتها مع المرضى سلبى CD25 .
- تحديد إنذار المرضى و النتائج العلاجية و مشعراتها كالهدأة التامة (CR) ، البقيا الخالية من النكس (RFS) ، المرض المتبقي الأصغري (MRD) و البقيا الكلية (OS) خلال 18 شهر .
- دراسة العلاقة بين المشعرات الإنذارية و إيجابية CD25 .

**عينة البحث :**

شمل هذا البحث مرضى الابيضاض النقوي الحاد (AML) المشخصين حديثاً عبر إجراء دراسة على نقي العظم و الدم المحيطي قبل تلقي العلاج الكيميائي الهجومي (induction) في شعبة أمراض الدم وشعبة المعالجة الكيميائية في مشفى تشرين الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة ما بين 2018 – 2019 .

**معايير الإدخال في الدراسة :**

- المرضى بعمر 18 سنة فما فوق .
- المرضى غير المعالجين سابقاً .

**معايير الاستبعاد من الدراسة :**

- مرضى AML الثانوي المتحوّل من مرض دموي آخر .
- المرضى الذين عولجوا بشكل محافظ دون تلقي العلاج الكيميائي المعياري .
- المرضى المعالجين سابقاً .

**طرائق البحث ومواده**

- تصميم البحث : دراسة رصدية – مستقبلية – تحليلية
  - مكان البحث : شعبة أمراض الدم وشعبة المعالجة الكيميائية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
  - مدة البحث : سنة كاملة ( 2018 – 2019).
- بعد إطلاع المريض و أخذ موافقته أو موافقة نويه الخطية على الموافقة المستنيرة ، خضع المرضى لاستجواب و قصة مرضية مفصلة و تم توثيق المعلومات السريرية المتعلقة بجنس المرضى و العمر ، و قمنا بتقسيم المرضى وفقاً للعمر إلى مجموعتين : أصغر من 60 سنة و 60 سنة فما فوق .
- كذلك تم إجراء فحص سريري مفصل و إجراء دراسة شعاعية و تصويرية لتوثيق الضخامات العقدية و الحشوية . تم وضع تشخيص AML و تصنيفه بالاعتماد على الخصائص الشكلية و التتميط المناعي و ذلك وفقاً لنظام التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني (FAB) [13] .
- خضع المرضى عند التشخيص لإجراء تقييم مخبري شمل إجراء CBC و تعداد الأرومات النقوية في الدم المحيطي و بزل نقي عظم لإجراء التتميط المناعي عند التشخيص الأولي .

**تحليل التتميط المناعي (Immunophenotyping analysis) :**

تم فصل الخلايا وحيدة النواة بواسطة الطرد المركزي متدرج الكثافة بتقنية فيكول - هايباك (Ficoll-Hypaque) . تم إجراء التلوين المناعي عبر طريقة التآلق المناعي غير المباشر المعيارية [14] . استخدمت الأضداد وحيدة النسيلة للكشف عن واسمات سطح الخلية و مستقبلات السيبتوكينات التالية : CD2 ، CD5 ، CD7 ، CD10 ، CD19 ، CD13 ، CD33 ، CD34 و CD45 .

لتحليل CD25 (IL-2R) ، تم تطبيق تقنية الحل / الغسل / التلوين ، و الطريقة باختصار هي على الشكل التالي : يُضاف 10 ميكرو لتر من ضد CD25 وحيد النسيلة الموسوم بالمادة المتألقة إلى 100 ميكرو لتر من بزلة نقي العظم

مع حمض الخليك الرباعي ثنائي أمين الإيثيلين (EDTA) ، و يتم الخلط بشكل جيد ، و تحضن لمدة 10 دقائق بدرجة حرارة الغرفة .

يتم غسل الخلايا مرتين بالسالين مخفف الفوسفات (PBS) ، يضاف 2 مل من محلول تذيب ، و يتم الخلط و يترك لمدة 10 دقائق في الظلام ، و ثم يتم غسل الخلايا مرتين باستخدام (PBS) . بعد آخر غسل ، تم تحليل الخلايا باستخدام flow cytometer .

تتباين نقطة العتبة الحدية (cutoff – point) لإيجابية CD25 بين الدراسات العالمية ، فقد اقترح (Terwijn et al) [12] عام 2009 و (Cerny et al) [15] عام 2013 استخدام العتبة الحدية ( $\leq 10\%$ ) بالاعتماد على التعبير الأعظمي ل CD25 على الأرومات النقية إيجابية CD34 في نقي العظم الطبيعي ، في حين استخدم (Gönen et al) [16] عام 2012 نقطة العتبة الحدية ( $\leq 20\%$ ) حيث أنها العتبة المعيارية المتفق عليها و قد اعتمدها في دراستنا باعتبارها أفضل قيمة حدية لاستبعاد النتائج الإيجابية الكاذبة .

و بالتالي يعتبر المريض إيجابي CD25 في حال ظهور التعبير عن CD25 لدى  $\leq 20\%$  من الأرومات الالبيضاوية و سلبى CD25 في حال ظهور التعبير عن CD25 لدى  $> 20\%$  .

#### العلاج :

تلقى جميع المرضى علاجاً هجوماً (induction) . البروتوكول العلاجي المستخدم هو (3+7) المكون من دونوريسين (daunorubicin) بجرعة 45 مغ/م<sup>2</sup> لمدة ثلاثة أيام بالإضافة إلى سيتارابين (Cytarabine) بجرعة 100 مغ/م<sup>2</sup> تسريب وريدي مستمر لمدة سبعة أيام . لم يتم إجراء زرع نقي العظم لدى أي من المرضى .

#### التقييم بعد 28 يوم من شوط induction

خضع المرضى لإجراء تحليل CBC و بزل نقي العظم مع إجراء تنميط مناعي بعد 28 يوم من العلاج الهجومي لتقييم الاستجابة للعلاج (هودة تامة ، عدم استجابة) و كذلك لتقييم MRD.

الهودة التامة (complete remission) : تم اعتبار وجود هودة تامة في حال تحققت جميع المعايير التالية :

- أرومات في نقي العظم أقل من 5%
  - لا توجد أرومات في الدم المحيطي
  - نضج طبيعي لجميع العناصر الخلوية في نقي العظم
  - لا توضعات خارج نقوية للابيضاض (كالجملة العصبية المركزية ، النسج الرخوة ..الخ)
  - المعتدلات  $\leq 1000$  /ميكرو لتر
  - الصفيحات  $\leq 100000$  /ميكرو لتر
  - عدم الحاجة لنقل الدم
- و في حال وجود معتدلات ( $> 1000$  /ميكرو لتر) أو صفيحات ( $> 100000$  /ميكرو لتر) تم اعتبار المريض بحالة هودة تامة دون شفاء دموي تام .

الهِوَادَةُ الْجَزْئِيَّة (Partial remission) : تم اعتبار وجود هُوَادَةُ جَزْئِيَّة في حال تحققت جميع المعايير الدموية للهوادة التامة و لكن كانت نسبة الأرومات في نقي العظم بين 5 - 19 % أو تناقصت أرومات نقي العظم بعد العلاج بمقدار 10% .

عدم الاستجابة (nonresponsive) : هو عدم تحقيق معايير الهوادة و يستثنى من ذلك الموت بسبب عدم التنسج أو الموت لسبب غير محدد [17] .

تلقي المرضى مع هُوَادَةُ جَزْئِيَّة أو عدم استجابة شوطاً هجومياً ثانياً بنفس البروتوكول العلاجي للشوط الجومي الأول .  
تلقي المرضى الذين حققوا هُوَادَةَ تامة (CR) بعد الشوط الهجومي علاجاً تكميلياً لتعزيز نسبة الهوادة الكاملة و البقيا الكلية و تأخير النكس عبر إعطاء شوطين إلى أربعة أشواط من جرعة عالية من السيوتوزار 3 غ/م<sup>2</sup> .

#### المتابعة :

تمت متابعة جميع المرضى لمدة 18 شهر و توثيق النتائج خلال هذه المدة . قمنا بحساب البقيا الكلية (OS) (Overall Survival) اعتباراً من تاريخ تشخيص المرض حتى حدوث الوفاة لأي سبب أو إلى آخر زيارة متابعة (خلال 18 شهر) .

قمنا باحتساب البقيا الخالية من النكس (RFS) (Relapse Free Survival) ، فقط للمرضى الذين حققوا هُوَادَةَ تامة اعتباراً من تاريخ حدوث الهوادة و حتى تاريخ حدوث النكس أو الوفاة لأي سبب أو إلى آخر زيارة متابعة (خلال 18 شهر) ، حيث يُعرّف النكس بأنه ظهور الأرومات في نقي العظم بنسبة  $\leq 20\%$  ، أو ظهور الأرومات في الدم المحيطي ، أو تطوّر المرض خارج النقي .

#### الكشف عن MRD :

تمّ في دراستنا الكشف عن المرض المتبقي الأصغري (MRD) بعد تحقيق الهوادة التامة سواء بعد تلقي شوط هجومي واحد .

تم أخذ بزلة نقي العظم من مرضى AML الذين حققوا الهوادة التامة و معالجة خلايا البزل بمحلول مذيب للقضاء على خلايا الدم الحمراء . بعد ذلك ، تم تحضير الخلايا كما هو موضح في الفقرة السابقة (التميط المناعي) .  
تتراوح نقطة العتبة الحدية (cutoff - point) لتحديد مرضى AML في مختلف الدراسات العالمية ما بين 0.035 - 0.2 (% [3] .

الإجماع العالمي هو اعتبار القيمة الحدية ( $\leq 0.1\%$ ) للتمييز بين مرضى AML إيجابيين MRD و المرضى سلبيين MRD ، و هي القيم التي تم استخدامها في هذا البحث .

### الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامة إحصائياً .

### الإحصاء الوصفي (Description Statistical) :

- المتغيرات الكيفية : قمنا بالاعتماد على الأرقام ، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart) .

- المتغيرات الكمية : تم استخدام المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، الوسيط و المجال .

### الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع ( Chi - square test) و التعبير عنه ب "X<sup>2</sup>" أو اختبار Fisher exact.

- تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكمية باستخدام اختبار Mann Whitney للبيانات أو اختبار ت - ستودنت (t-student).

- تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لحساب البقيا الكلية (OS) ل 18 شهر و البقيا الخالية من النكس (RFS) ل 18 شهر بفواصل ثقة 95% (95% CI) لجميع المرضى، و كذلك وفقاً لإيجابية CD25 ، و تمت المقارنة بين الفئات باستخدام طريقة log-rank.

- تم اختبار العوامل الإندازية وفق univariate regression ، ثم بعد ذلك تم إدخال المتغيرات ذات القيمة الإحصائية إلى معادلة Logistic regression لمعرفة مدى قوة ارتباط العوامل مع المتغيرات .

## النتائج والمناقشة

### النتائج

بلغ عدد مرضى AML في دراستنا 55 مريض و تكوّنت العينة من 35 ذكر (63.7%) و 20 أنثى (36.3%) . تراوحت أعمار المرضى ما بين 18 - 80 سنة بمتوسط عمر 60 سنة ، 5 مرضى فقط كانوا بعمر أكبر من 60 سنة. يوضّح الجدول (1) الخصائص الديموغرافية ، السريرية و المخبرية لدى مرضى البحث .

تمّ تشخيص AML لدى مرضى البحث بالاعتماد على الدراسة المجهرية و الخصائص الشكلية ، بزل نقي العظم و التتميط المناعي . لم يتم إجراء الاختبارات الجزيئية أو الجينية الأخرى .

وُجِدَ التعبير الإيجابي عن CD25 لدى 12 مريض (21.8%) .

بعد 28 يوم من تلقي الشوط الهجومي (induction) الأول كانت النتائج كما يلي : حقّق 26 مريضاً (47.3%) هوادهً تامّة ، 10 مرضى (18.2%) هواده جزئية ، توقّي 4 مرضى (7.3%) خلال الشوط الهجومي بسبب إنتان دم (septicemia) و كان 15 مريض (27.3%) غير مستجيبين على العلاج بالشوط الهجومي الأول .

عند الكشف عن MRD لدى المرضى الذين حققوا هواده تامّة بعد 28 يوم من الشوط الهجومي الأول (26 مريض) ، تبين أنّ 4 منهم (15.4%) إيجابي MRD في حين أنّ 22 مريض (84.6%) سلبي MRD .



خلال فترة متابعة المرضى التي امتدت إلى 18 شهر كانت النتائج على الشكل التالي (الجدول 2):

- توفي 4 مرضى خلال الشوط الهجومي الأول
- توفي 7 مرضى كانوا غير مستجيبين على العلاج بعد الشوط الهجومي الأول (4 بسبب متلازمة العسرة التنفسية الحادة ARDS ، 3 بسبب نزف دماغي)
- حقق 9 مرضى هواده جزئية خلال فترة المتابعة
- حقق 35 مريض هواده تامة ، حدث النكس لدى 10 مرضى منهم (توفي 3 منهم) و توفي مريضان حققوا وادة تامة لكن دون حدوث نكس .

الجدول (1) : مقارنة الخصائص الديموغرافية ، السريرية و المخبرية بين مرضى AML إيجابي CD25 و سلبي CD25						
P - value	اختبار الأهمية الإحصائية	CD25		جميع المرضى (55 مريض)	الخصائص	
		سلبي (43 مريض)	إيجابي (12 مريض)		الذكور	الإناث
0.354	$\chi^2 = 0.857$	26 (60%)	9 (75%)	35 (63.7%)	الجنس	
		17 (40%)	3 (25%)	20 (36.3%)		
0.254	$U = 1.151$	14 ± 58	10.2 ± 63	16.7 ± 60	متوسط العمر (سنة)	
0.301	$\chi^2 = 1.066$	40 (93%)	10 (83.3%)	50 (91%)	الفئة العمرية	
		3 (7%)	2 (16.7%)	5 (9%)	60 > سنة	
0.13	Mann-Whitney test (Z= -1.566)	52.3 (40 - 82)	29.55 (5.1 - 70)	32.8 (0.6 - 250)	تعداد الكريات البيض (WBC) (X / 10 <sup>9</sup> / لتر)	
0.22	Mann-Whitney test (Z= -1.22)	42 (20 - 72)	34 (21 - 61)	36.5 (5 - 371)	تعداد الصفيحات (X / 10 <sup>9</sup> / لتر)	
0.222	Mann-Whitney test (Z= -1.221)	6.5 (5.6 - 6.9)	7.2 (5.5 - 8)	6.9 (4.4 - 12.8)	تركيز الخضاب (غ/دل)	
0.111	Mann-Whitney test (Z= -1.593)	47 (30 - 70)	44.5 (20 - 65)	47% (5 - 90)	النسبة المئوية للأرومات في الدم المحيطي (%)	
0.126	Mann-Whitney test (Z= -1.531)	67 (61 - 86)	57.5 (43 - 69)	64% (20 - 95)%	النسبة المئوية للأرومات في بزلة نقي العظم (%)	
0.267	$\chi^2 = 6.543$	2 (4.7%)	0 (0%)	2 (3.6%)	M0	تصنيف FAB لأنماط AML
		9 (21%)	2 (16.7%)	11 (20%)	M1	
		16 (37.2%)	3 (25%)	19 (34.5%)	M2	
		3 (7%)	2 (16.7%)	5 (9.1%)	M3	
		9 (21%)	3 (25%)	12 (21.8%)	M4	
		4 (9.3%)	2 (16.7%)	6 (11%)	M5	
0.0112	$\chi^2 = 10.859$	24 (55.8%)	2 (16.7%)	26 (47.3%)	هواده تامة	النتائج بعد 28 يوم من induction الأول
		8 (18.6%)	2 (16.7%)	10 (18.2%)	هواده جزئية	
		10 (23.3%)	5 (41.6%)	15 (27.3%)	عدم استجابة	
		1 (2.3%)	3 (25%)	4 (7.3%)	وفاة	
					MRD إيجابي	MRD عند مرضى

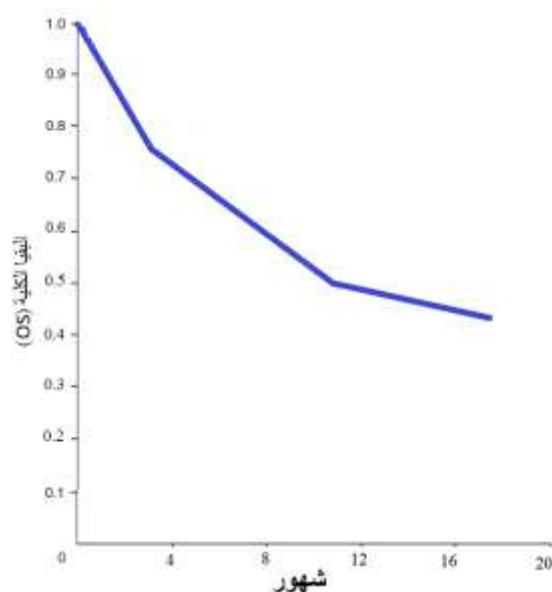
0.0006	$\chi^2 = 11.917$	2 (8.3%)	2 (100%)	4 (15.4%)	سليبي MRD	الهدأة التامة بعد induction الأول (26 مريض)
		22 (91.7%)	0 (%)	26 (84.6%)		

الجدول (2) : نتائج العلاج بعد 18 شهر من المتابعة حسب حالة التعبير عن CD25

المجموع	هواة جزئية دون وفاة	تحقيق CR لكن وفاة دون نكس	تحقيق CR مع نكس و وفاة	تحقيق CR مع نكس دون وفاة	تحقيق CR دون نكس أو وفاة	وفاة دون استجابة بعد induction الأول	وفاة خلال Induction الأول	حالة CD25
12	3	1	0	2	1	2	3	إيجابي CD25
43	6	1	3	5	22	5	1	سليبي CD25
55	9	2	3	7	23	7	4	المجموع

#### ❖ البقيا الكلية (overall survival) خلال 18 شهر

من بين مرضى AML البالغ عددهم 55 مريض في هذه الدراسة ، حدثت الوفاة خلال 18 شهر من المتابعة لدى 16 مريض (29%) أي أكمل 39 مريض (71%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . و بالتالي تكون نسبة البقيا الكلية ل 18 شهر (18 - month RFS) هي : 71% ( 95% CI : 0.569 – 0.819 ) . بلغ متوسط مدة البقيا الكلية لجميع مرضى AML في البحث 13.2 شهر . يوضح الشكل (2) منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan–Meier) لجميع مرضى AML في البحث .



الشكل (2) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan–Meier) لجميع مرضى AML في البحث

### ❖ البقيا الكلية (overall survival) خلال 18 شهر حسب التعبير عن CD25

من بين مرضى AML مع إيجابية CD25 البالغ عددهم 12 مريض في هذه الدراسة ، حدثت الوفاة خلال 18 شهر من المتابعة لدى 6 مرضى (50%) . أي أكمل 6 مرضى (50%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . و بالتالي تكون نسبة البقيا الكلية ل 18 شهر (18 - month RFS) هي : 50% ( 0.22 - 0.77 : 95% CI ) . بلغ متوسط مدة البقيا الكلية لمرضى AML مع إيجابية CD25 في البحث 8 ± 2.2 شهر .

من بين مرضى AML مع سلبية CD25 البالغ عددهم 43 مريض في هذه الدراسة ، حدثت الوفاة خلال 18 شهر من المتابعة لدى 10 مرضى (23.2%) . أي أكمل 33 مريض (76.8%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . و بالتالي تكون نسبة البقيا الكلية ل 18 شهر (18 - month RFS) هي : 76.8% ( 0.61 - 0.87 : 95% CI ) . بلغ متوسط مدة البقيا الكلية لمرضى AML مع سلبية CD25 في البحث 11 ± 2.1 شهر .

يوضّح الجدول (3) مقارنةً لمعدّل OS بين مجموعتي المرضى.

الجدول (3) : 18 - month OS لدى أفراد البحث حسب التعبير عن CD25				
الأهمية الإحصائية	P (log-rank)	سلبية CD25 (43 مريض)	إيجابية CD25 (12 مريض)	النتائج بعد 18 شهر متابعة
S*	0.0032	10	6	وفاة
		33	6	دون وفاة
		%76.8	%50	OS
		0.61 - 0.87	0.22 - 0.77	95% CI

\* S : هام إحصائياً

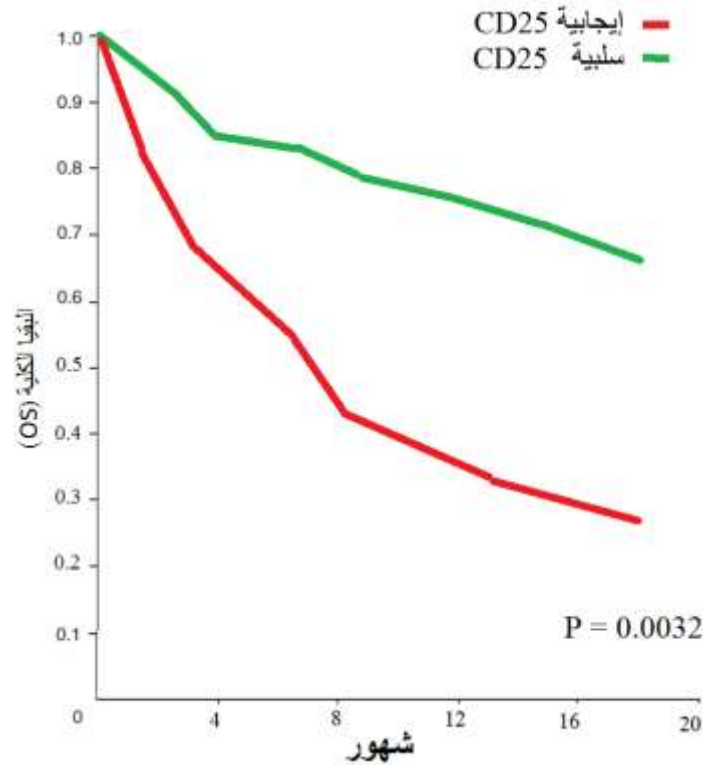
يملك مرضى AML مع إيجابية CD25 معدّل بقيا كلية أخفض من مرضى AML مع سلبية CD25 و بفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ )

يوضّح الجدول (4) مقارنةً بين متوسط مدة البقيا الكلية لكل من مجموعتي البحث .

الجدول (4) : متوسط مدة OS مرضى AML في البحث وفقاً لحالة التعبير عن CD25						
الأهمية الإحصائية	P - value	U-Test	الانحراف المعياري	متوسط OS (شهر)	عدد الحالات	حالة CD25
S*	0.0001	4.332	2.2	8	12	إيجابي CD25
			2.1	11	43	سلبى CD25

\* S : هام إحصائياً

يملك مرضى AML مع سلبية CD25 متوسط مدة بقيا كلية أطول من مرضى AML مع إيجابية CD25 . يوضّح الشكل (3) منحنى البقيا العامة (اختناط Kaplan-Meier) حسب حالة التعبير عن CD25 .

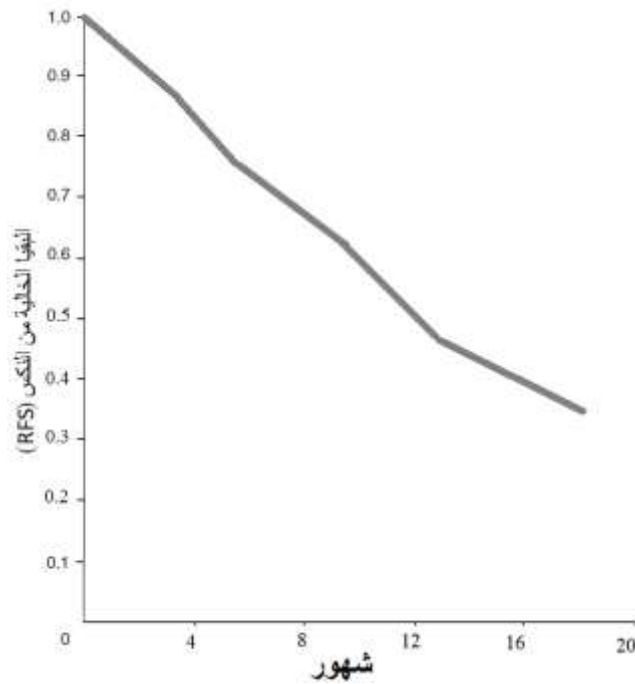


الشكل (3) : منحنى البقاء الكلية (اختناط Kaplan-Meier) حسب حالة التعبير عن CD25

#### ❖ البقاء الخالية من النكس (Relapse free survival) بعد 18 شهر

من بين مرضى AML الذين حققوا هواده تامة خلال فترة المتابعة و البالغ عددهم 35 مريض ، حدث النكس لدى 10 مرضى منهم (28.6%) توفي منهم 3 ، و كذلك توفي مريضان آخران دون حدوث نكس .  
 أي بلغ عدد المرضى الذين حققوا هواده تامة و أكملوا 18 شهر من المتابعة دون حدوث نكس أو وفاة 23 مريض .  
 و بالتالي تكون نسبة البقاء الخالية من النكس ل 18 شهر (18 - month RFS) هي :  
**65.7% ( 95% CI : 0.47 - 0.80 ) .**  
 بلغ متوسط مدة البقاء دون نكس لجميع مرضى AML في البحث 7 أشهر .

يوضح الشكل (21) منحنى البقاء الخالية من النكس (اختناط Kaplan-Meier) لجميع مرضى AML في البحث .



الشكل (21) : منحنى البقايا الخالية من النكس (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى AML في البحث

#### ❖ البقايا الخالية من النكس (RFS) بعد 18 شهر حسب التعبير عن CD25

من بين مرضى AML مع إيجابية CD25 الذين حققوا هواده تامة و البالغ عددهم 4 مرضى في هذه الدراسة ، حدث النكس خلال 18 شهر من المتابعة لدى مريضين و توفي مريض آخر دون حدوث نكس لديه . أي أكمل مريض AML واحد مع إيجابية CD25 فترة المتابعة دون نكس أو وفاة . و بالتالي تكون نسبة البقايا الخالية من النكس ل 18 شهر (18 - month RFS) هي :

**25% (0.013 - 0.78 : 95% CI) .**

بلغ متوسط مدة البقايا الخالية من النكس لمرضى AML مع إيجابية CD25 في البحث  $5 \pm 1.9$  شهر .

من بين مرضى AML مع سلبية CD25 الذين حققوا هواده تامة و البالغ عددهم 31 مريض في هذه الدراسة ، حدث النكس خلال 18 شهر من المتابعة لدى 8 مرضى ، توفي منهم ثلاث مرضى و توفي مريض آخر دون حدوث نكس لديه . و بالتالي تكون نسبة البقايا الخالية من النكس ل 18 شهر (18 - month RFS) هي :

**71% (0.517- 0.851 : 95% CI) .**

بلغ متوسط مدة البقايا الخالية من المرض لمرضى AML مع سلبية CD25 في البحث  $9 \pm 2$  شهر .

يوضّح الجدول (21) مقارنة لمعدّل OS بين مجموعتي المرضى.

الجدول (21) : 18 - month RFS لدى أفراد البحث حسب التعبير عن CD25				
الأهمية الإحصائية	P (log-rank)	سلبية CD25 (31 مريض)	إيجابية CD25 (4 مرضى)	النتائج بعد 18 شهر متابعة
S*	0.0001	9	3	نكس أو وفاة
		22	1	دون نكس أو وفاة
		%71	%25	RFS
		0.517 – 0.851	0.013 – 0.78	95% CI

هام إحصائياً : S \*

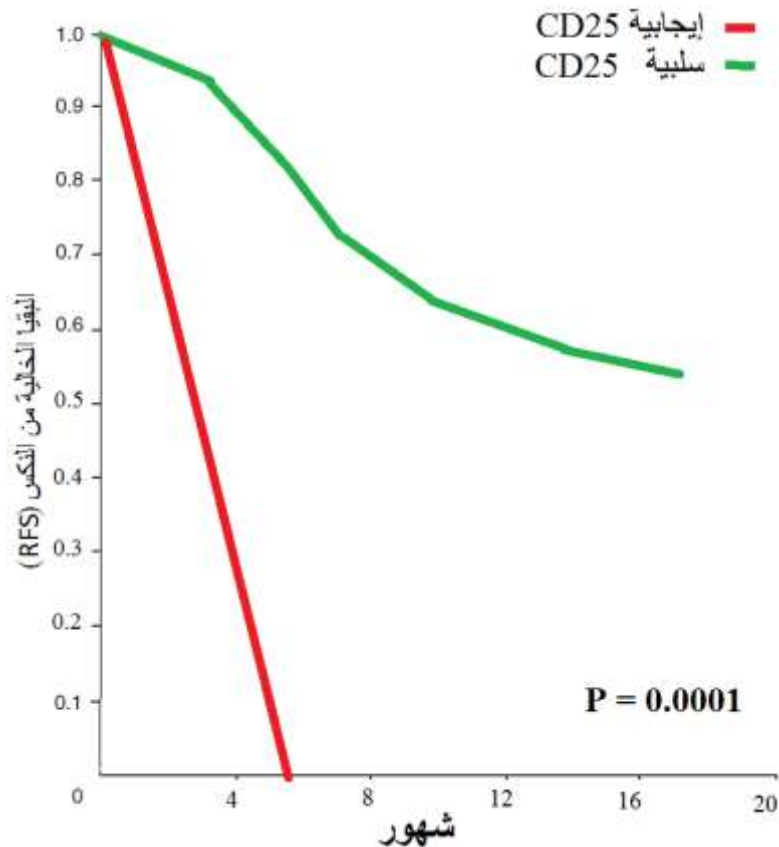
يملك مرضى AML مع إيجابية CD25 معدل بقيا خالية من النكس أخفض من مرضى AML مع سلبية CD25 و يفارق هام من الناحية الإحصائية ( $P < 0.05$ )

يوضح الجدول (22) مقارنةً بين متوسط مدة البقايا الخالية من النكس لكل من مجموعتي البحث .

الجدول (22) : متوسط مدة RFS لدى مرضى AML في البحث وفقاً لحالة التعبير عن CD25						
الأهمية الإحصائية	P – value	U-Test	الانحراف المعياري	متوسط OS (شهر)	عدد الحالات	حالة CD25
S*	0.0006	3.781	1.9	5	4	إيجابي CD25
			2	9	31	سليبي CD25

يملك مرضى AML مع سلبية CD25 متوسط مدة بقيا خالية من النكس أطول من مرضى AML مع إيجابية CD25.

يوضح الشكل (22) منحنى البقايا العامة (اختطاط Kaplan–Meier) حسب حالة التعبير عن CD25 .



الشكل (22) : منحنى البقاء الخالية من النكس (اختناط Kaplan-Meier) حسب حالة التعبير عن CD25

#### ❖ التعبير عن CD25 كعامل إنذاري مستقل

يوضّح الجدول (23) التحليل أحادي المتغير (univariate) لمجموعة من العوامل الإنذارية المؤثرة على البقاء الكلية و البقاء الخالية من النكس .

الجدول (23) : التحليل أحادي المتغير univariate للعوامل الإنذارية المؤثرة على OS و RFS						
P -value	OS		P -value	RFS		المتغير
	%95 CI	HR		%95 CI	HR	
0.04	0.98 – 4.7	2.15	0.018	1.1 – 5.68	2.58	التعبير عن CD25 إيجابية VS سلبية
0.91	0.37 – 2.2	0.91	0.9	0.48 – 2.3	1.01	الجنس الذكور VS الإناث
0.63	0.33 – 2	0.81	0.27	0.69 – 3.2	1.5	العمر ( > 60 سنة VS ≤ 60 سنة)
0.7	0.5 – 2.7	1.03	0.21	0.53 – 2.9	1.57	WBC عند التشخيص ( > 20 ألف VS ≤ 20 ألف)

أظهر التحليل أحادي المتغير أن فقط التعبير عن CD25 يملك دلالة إحصائية ، لذلك تم إدخاله في معادلة الانحدار اللوجستي لمعرفة قوة ارتباطه مع OS و RFS كما هو موضح في الجدول (24) .

الجدول (24) : التحليل متعدد المتغيرات multivariate لتأثير التعبير عن CD25 على OS و RFS						
P –value	OS		P –value	RFS		المتغير
	%95 CI	HR		%95 CI	HR	
0.01	1.1 – 5.76	2.48	0.001	1.2 – 6.89	2.79	التعبير عن CD25 إيجابية VS سلبية

#### المناقشة و المقارنة بنتائج الدراسات العالمية :

لقد تم إثبات أن مجموعة متنوعة من السيتوكينات أو الإنترلوكينات تلعب دوراً هاماً في نمو ، بقاء ، تمايز و الموت الخلوي المبرمج للخلايا الالبيضاوية في المختبر (in vitro) و في الجسم الحي (in vivo) [18] [19] . ترتبط السيتوكينات بمستقبلاتها على سطح الخلية لممارسة تأثيرها. و مع ذلك ، لا يُعرف الكثير حول التعبير عن مستقبلات السيتوكينات على سطح الخلية في الالبيضاؤ النقي الحاد (AML) و أهميته السريرية .

اقترح عدد قليل من الباحثين تأثيراً سلبياً للتعبير عن CD25 و هو السلسلة  $\alpha$  من مستقبل الإنترلوكين 2 (IL-2R $\alpha$ ) في AML . علاوة على ذلك ، أظهرت خلايا AML ذات الإيجابية ل CD25 أنها تضم مجموعة من الخلايا الجذعية الالبيضاوية (LSCs) المقاومة للعلاج الكيميائي [20] ، و التي تتطلب مقارنةً علاجيةً أحدث تستهدف السلسلة  $\alpha$  من مستقبل الإنترلوكين 2 (IL-2R $\alpha$ ) لتحسين الإنذار في هذا النمط من AML .

لذلك ، كان هدفنا هو تقييم التعبير عن CD25 لدى 55 مريض سوري مشخص حديثاً بالالبيضاؤ النقي الحاد (AML) ، و الذين تلقوا العلاج ببروتوكول '7 + 3' المعياري ، و دراسة الترابط بين التعبير عن CD25 و الخصائص البيولوجية للمرض و الاستجابة السريرية للمرضى و كذلك تقييم القيمة الإنذارية .

وجدنا أن 21.8 % من مرضانا كان لديهم أرومات ابيضاوية إيجابية CD25 عند التشخيص . حيث كانت نسبة إيجابية CD25 في المرضى بعمر > 60 سنة 20% ، و في المرضى بعمر  $\leq$  60 سنة كانت النسبة 40% (2) من (5) .

ذكر (Gönen et al) [16] في دراسته في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2012 و التي شملت 657 مريض AML بعمر  $\geq$  60 سنة - أن نسبة إيجابية CD25 هي 13 % من مرضى AML و قد اعتمد العتبة الحدية (cutoff) ( $\leq$  20%) لتحديد إيجابية CD25 .

ذكر (Cerny et al) [15] في دراسته في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2013 و التي شملت 45 مريض AML أن نسبة إيجابية CD25 هي 31.1 % من مرضى AML و قد اعتمد العتبة الحدية (cutoff) ( $\leq$  10%) لتحديد إيجابية CD25 .



أظهرت دراسة (Fujiwara et al) [21] في اليابان عام 2017 - و التي شملت 154 مريض AML بعمر 60 سنة فما فوق - أنّ 14% من المرضى يملكون أرومات إيجابية CD25 .

أشارت دراسة (Hassab et al) [22] في مصر عام 2018 و التي شملت 50 مريض AML أنّ نسبة إيجابية CD25 هي 24 % من مرضى AML .

قد يفسّر العدد القليل لمرضى AML بعمر  $60 \leq$  سنة في دراستنا النسبة المرتفعة لإيجابية CD25 .

لم تظهر دراستنا أية فروق هامة إحصائياً بين مرضى AML مع إيجابية CD25 و مرضى AML مع سلبية CD25 فيما يخص العمر ، الجنس ، تصنيف AML وفق نظام FAB ، تعداد الكريات البيض ، تعداد الصفيحات ، تركيز الخضاب ، النسبة المئوية للأرومات في الدم المحيطي أو النسبة المئوية للأرومات في النقي عند التشخيص .

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج معظم الدراسات العالمية كدراسة (Hassab et al) [22] و دراسة (Terwijn et al) [12] في هولندا عام 2009 و التي شملت 72 مريض AML بعمر  $> 60$  سنة و كذلك مع دراسة (Allan et al) [23] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2017.

أظهرت دراسة (Gönen et al) [16] أنّ مرضى AML مع إيجابية CD25 يتظاهرون بتعداد كريات بيض أعلى ونسبة أعلى من الأرومات الدورانية و بفارق هامّ إحصائياً ( $P < 0.0001$ ) ، وكذلك أظهرت دراسة (Nakase et al) [24] في اليابان عام 2015 أنّ مرضى AML مع إيجابية CD25 يتظاهرون بتعداد كريات بيض أعلى و بفارق هامّ إحصائياً ( $P < 0.00006$ ) .

قمنا بدراسة تأثير التعبير عن CD25 لدى مرضى AML على النتائج السريرية . و أظهرت نتائجنا أنّ إيجابية CD25 تتوافق مع النتائج السيئة بعد الشوط الهجومي الأول (عدم استجابة للعلاج و موت) و بفارق هامّ من الناحية الإحصائية ( $P = 0.0112$ ) .

و أظهر التحليل أحادي المتغير أنّ إيجابية CD25 لدى مرضى AML تشكّل عامل خطر للنتائج السيئة بعد 28 يوم من الشوط الهجومي الأول OR : 5.81 (95% CI : 1.46-23.1) ( $p = 0.0125$ ) .

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة (Cerny et al) [15] ، دراسة (Gönen et al) [16] ، و دراسة (Farweez et al) [25] في مصر عام 2015 ، و التي درست تأثير التعبير عن CD25 لدى 30 مريض AML على النتائج السريرية بعد 28 يوم من الشوط الهجومي (induction) الأول حيث أشارت جميع هذه الدراسات إلى أنّ إيجابية CD25 تشكّل عامل خطر لتناقص الاستجابة على الشوط الهجومي الأول .

أظهرت نتائج دراستنا أنّ إيجابية MRD لدى مرضى AML الذين حقّقوا هواده تامة بعد الشوط الهجومي الأول قد بلغت 15.4% . و كان هنالك ترافق هامّ إحصائياً بين إيجابية CD25 مع MRD ( $P < 0.05$ ) . بالمثل خلصت نتيجة دراسة (Terwijn et al) [12] إلى ترافق هامّ إحصائياً بين MRD و إيجابية CD25 .

كان معدل البقيا الكلية ل 18 شهر (18 – month OS) لجميع مرضى AML في دراستنا 71% . امتلك مرضى AML مع سلبية CD25 متوسط مدة بقيا كلية أطول من مرضى AML مع إيجابية CD25 (11 شهر مقابل 8 أشهر) ( $P<0.05$ ).

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي أن مرضى AML مع إيجابية CD25 يملكون معدل بقيا كلية أخفض من مرضى AML مع سلبية CD25 و بفارق هام من الناحية الإحصائية (50% مقابل 76.8%) ( $P<0.05$ ).

كان معدل البقيا الخالية من النكس ل 18 شهر (18 – month RFS) لجميع مرضى AML في دراستنا 65.7% . امتلك مرضى AML مع سلبية CD25 متوسط مدة بقيا خالية من النكس أطول من مرضى AML مع إيجابية CD25 (9 أشهر مقابل 5 أشهر) ( $P<0.05$ ).

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي أن مرضى AML إيجابيي CD25 يملكون معدل بقيا خالية من النكس أخفض من المرضى سلبوي CD25 و بفارق هام إحصائياً (25% مقابل 71%) ( $P<0.05$ ).

أظهر التحليل أحادي المتغير و متعدد المتغيرات أن إيجابية CD25 تملك قيمة إنذارية مستقلة للبقيا عند مرضى AML.

أشارت دراسة (Cerny et al) [15] إلى ترافق إيجابية CD25 مع نتائج أسوأ للعلاج الهجومي الأول كذلك مع نتائج أسوأ بعيدة الأمد كالبقيا الكلية و البقيا الخالية من النكس ، و خلصت إلى أن إيجابية CD25 هي عامل إنذاري مستقل للنتائج السيئة .

كذلك خلصت دراسة (Gönen et al) [16] و دراسة (Terwijn et al) [12] إلى نتائج مماثلة.

الجدول (25) : مقارنة بين نتائج دراستنا و نتائج الدراسات العالمية

المتغير	دراستنا 2019	دراسة Terwijn et al [12] هولندا 2009	دراسة Cerny et al [15] USA 2013	دراسة Gönen et al [16] USA 2012	دراسة Farweez et al [25] مصر 2015
العينة	55 مريض	72 مريض $\geq 60$ سنة	45 مريض	657 مريض $\geq 60$ سنة	30 مريض
معيار إيجابية التعبير عن CD25	$\leq 20\%$	$\leq 10\%$	$\leq 10\%$	$\leq 20\%$	$\leq 20\%$
نسبة التعبير عن CD25 عند التشخيص	21.8%	17%	31.1%	13%	13.3%
فترة المتابعة	18 شهر	4 سنوات	3 سنوات	4.5 سنوات	النتائج بعد 28 يوم من induction

نتائج induction الأول	تترافق إيجابية CD25 مع نتائج أسوأ بعد 28 يوم من induction	-	تترافق إيجابية CD25 مع نتائج أسوأ بعد 28 يوم من induction	نتائج induction الأول
العلاقة بين RFS و إيجابية CD25	تترافق إيجابية CD25 مع RFS أقصر	تترافق إيجابية CD25 مع RFS أقصر	تترافق إيجابية CD25 مع RFS أقصر	العلاقة بين RFS و إيجابية CD25
العلاقة بين OS و إيجابية CD25	تترافق إيجابية CD25 مع OS أقصر	تترافق إيجابية CD25 مع OS أقصر	تترافق إيجابية CD25 مع OS أقصر	العلاقة بين OS و إيجابية CD25
العلاقة بين MRD و إيجابية CD25	-	-	تترافق إيجابية CD25 مع MRD	العلاقة بين MRD و إيجابية CD25

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات

- 1- نسبة إيجابية CD25 لدى مرضى AML قبل العلاج 21.8% .
- 2- لا يوجد علاقة هامة إحصائياً بين إيجابية CD25 و العمر ، الجنس ، تصنيف AML وفق نظام FAB ، تعداد الكريات البيض ، تعداد الصفيحات ، تركيز الخضاب ، النسبة المئوية للأرومات في الدم المحيطي أو النسبة المئوية للأرومات في النقي عند التشخيص
- 3- تبلغ نسبة إيجابية MRD لدى مرضى AML الذين حققوا هواده تامة بعد الشوط الهجومي الأول 15.4% . و كان هنالك ترافق هام إحصائياً بين إيجابية CD25 و MRD .
- 4- تترافق إيجابية CD25 مع نتائج أسوأ للاستجابة للعلاج بعد 28 يوم من الشوط الهجومي الأولي (عدم استجابة ، وفاة) .
- 5- تترافق إيجابية CD25 مع بقيا كلية أقصر بالمقارنة مع سلبية CD25 .
- 6- تترافق إيجابية CD25 مع بقيا خالية من النكس بالمقارنة مع سلبية CD25 .
- 7- تشكل إيجابية CD25 عامل خطر مستقل للبقيا الكلية و البقايا الخالية من النكس .

## المراجع

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2002; 341: 1051-1062.
2. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:4036.
3. Gerrit J. Schuurhuis et al . Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018 ; 131 (12) : 1275-1291
4. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. Clinical relevance of mutations and gene-expression change in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007;109:431–48.
5. Lowenberg B, Touw IP. Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia. *Blood* 1993;81:281–92.
6. Lotem J, Sachs L. Cytokine control of developmental programs in normal hematopoiesis and leukemia. *Oncogene* 2002; 21:3284–94.
7. Claudio Ortolani . Flow Cytometry of Hematological Malignancies .1st edition . 2011 .
8. Morris JC, Waldmann TA. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. *Ann Rheum Dis* 2000;59(1):109–14.
9. Kuhn DJ, Dou QP. The role of interleukin-2 receptor alpha in cancer. *Front Biosci*. 2005;10:1462–1464.
10. Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, et al. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. *Sci Transl Med*. 2010;2 (17):170ra9.
11. Nakase K, Kita K, Miwa H, et al. Clinical and prognostic significance of cytokine receptor expression in adult acute lymphoblastic leukemia: interleukin-2 receptor alpha-chain predicts a poor prognosis. *Leukemia* 2007;21:326–32.
12. Terwijn M, Feller N, van Rhenen A, et al. Interleukin-2 receptor alpha-chain (CD25) expression on leukemic blasts is predictive for outcome and level of residual disease in AML. *Eur J Cancer* 2009;45(9):1692–9.
13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985;103:626-629.
14. Nakase K, Kita K, Miwa H, Nishii K, Shikami M, et al. (2006) Clinical and prognostic significance of cytokine receptor expression in adult acute lymphoblastic leukemia: interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain predicts a poor prognosis. *Leukemia* 21:326–332.
15. Cerny J et al. Expression of CD25 independently predicts early treatment failure of acute myeloid leukaemia (AML) . *British Journal of Haematology*, 2013, 160, 255–272 .
16. Gonen M, Sun Z, Figueroa ME, et al. CD25 expression status improve prognostic risk classification in AML independent of established biomarkers: ECOG phase 3 trial, E1900. *Blood* 2012;120:2297–306.
17. Döhner et al . Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel . [Blood](#). 2017 Jan 26; 129(4): 424–447.

18. Lowengerg B, Touw IP. Hematopoietic growth factors and their receptors in acute leukemia. *Blood* 1993;81:281–92
19. Lotem J, Sachs L. Cytokine control of developmental programs in normal hematopoiesis and leukemia. *Oncogene* 2002; 21:3284–94.
20. Saito Y, Kitamura H, Hijikata A, et al. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy resistant human leukemia stem cells. *Sci Transl Med* 2010;2:17.
21. Shin-ichiro Fujiwara, Kazuo Muroi, Chihiro Yamamoto, Kaoru Hatano Kiyoshi Okazuka, Kazuya Sato, Iekuni Oh, Ken Ohmine, Takahiro Suzuki & Keiya Ozawa CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia . *HEMATOLOGY*, 2017
22. Amina H Hassab , Dalia A Nafea, Rania S Swelem, Basma M Ghazal . Study of CD25 expression on leukemic cells: a prognostic factor in acute myeloid leukemia . *Acta Haematologica Polonica* . 49(1) . March 2018 . 20-27 .
23. John N. Allan , Gail J. Roboz , Gulce Askin , Ellen Ritchie , Joseph Scandura , Paul Christos , Duane C. Hassane , and Monica L. Guzman . CD25 expression and outcomes in older patients with acute myelogenous leukemia treated with plerixafor and decitabine . *Leuk Lymphoma*. 2018 April ; 59(4): 821–828.
24. Kazunori Nakase , Kenkichi Kita , Taiichi Kyo , Takanori Ued , Isao Tanaka , Naoyuki Katayama . Prognostic Relevance of Cytokine Receptor Expression in Acute Myeloid Leukemia: Interleukin-2 Receptor  $\alpha$ -Chain (CD25) Expression Predicts a Poor Prognosis . *PLOS ONE* . 10(9): e0128998. doi:10.1371/journal.pone.0128998 .
25. Botheina Ahmed Thabet Farweez , Azza El-Sayed Hashem , Walaa Ali Elsalakawy . Leukemia Stem cell Markers: CD 123 and CD25 are poor prognostic markers in adult Acute Myeloid Leukemia Patients . *International Journal of Advanced Research* (2015) . Volume 3, Issue 12, 136 – 147 .