

Expressing cd38 as an important prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia

Dr. Firas Hussain *

Dr. Samer Akel **

Sujuk Artin ***

(Received 7 / 11 / 2019. Accepted 25 / 11 / 2019)

□ ABSTRACT □

Background: Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia in western countries . Cell-surface expression of CD38 in CLL has been recognised recently as a marker of progressive disease and poor outcome.

Aim : The aim of this study was to evaluate CD38 expression in Syrian patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and to determine its association with clinical and laboratory characteristics of the disease.

Materials and Methods : This study was conducted between 2012-2018 on 149 newly diagnosed CLL patients at the Hematology Unit , Internal Medicine Department , Department of Chemotherapy and Radiotherapy ,Tishreen University Hospital . All patients were subjected to full history taking, thorough clinical examination , and laboratory investigations , including detection of CD38 expression by flow cytometry using a cutoff of 25% for positivity . CD38 expression and its associations with some other prognostic factors such as Binet stage , Rai stage , lymphocyte count in peripheral blood , hemoglobin level and serum LDH were analyzed using the Statistical Package for the Social Science, version 20 .

Results : In our study group , 69 patients (46.3%) were positive for CD38 expression . Positive CD38 expression ($\geq 25\%$) on peripheral lymphocytes was associated with aggressive disease of both Binet and Rai stages at the time of diagnosis ($P < 0.05$) . Furthermore , the presence of higher serum LDH , WBC and lymphocyte count , lower platelet count and hemoglobin level were strongly correlated with CD38 positivity ($P < 0.05$).

CD38 positivity identified a subgroup of CLL patients with a more need for intensive treatment ($P < 0.05$) .

Conclusion : CD38 expression at a cutoff level of 25% seems to be a valuable prognostic factor .

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, prognosis, CD38 expression, flow cytometry

* Assistant Professor - Department of Internal Medicine (Hematology) - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

** Assistant Professor - Faculty of Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

*** Postgraduate Student in the Department of Internal Medicine (Hematology) (MA) - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

التعبير عن ال CD38 كعامل إنذاري مهم في الابيضاض اللمفاوي المزمن

الدكتور فراس حسين*

الدكتور سامر عاقل**

سوغيك ارتين***

(تاريخ الإيداع 7 / 11 / 2019. قُبل للنشر في 25 / 11 / 2019)

□ ملخص □

الخلفية : الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) هو أشيع الابيضاضات لدى البالغين في البلدان الغربية. تم الاعتراف بأن التعبير عن CD38 على السطح الخلوي كواسم للمرض المتروكي و النتائج السيئة .

الهدف : كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التعبير عن CD38 عند مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن السوريين و تحديد ارتباطه مع الخصائص السريرية و المخبرية للمرض .

المواد و الطرق : هذه الدراسة المقطعية - المستعرضة (راجعة) بين أعوام 2012 - 2018 شملت 149 مريض CLL مشخص حديثاً قبل بدء المعالجة في شعبة أمراض الدم ، قسم الأمراض الباطنة ، ومركز المعالجة الكيماوية والشعاعية، مشفى تشرين الجامعي . تم جمع بيانات جميع المرضى من قصة مرضية ، فحص سريري، و استقصاءات مخبرية شملت كشف التعبير عن CD38 عبر إجراء flow cytometry باستخدام مستوى قطع (cutoff level) للإيجابية 25%.

تم تحليل التعبير عن CD38 و ارتباطه مع بعض العوامل الإنذارية الأخرى مثل تصنيف Binet ، تصنيف Rai ، عدد اللمفاويات في الدم المحيطي ، مستوى الخضاب و تركيز LDH المصلي باستخدام الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) النسخة 20 .

النتائج : في دراستنا ، امثلك 69 مريض (46.3%) تعبيراً إيجابياً عن CD38 . ترافقت إيجابية التعبير عن CD38 ($\leq 25\%$) عند التشخيص مع مرض أكثر عنفاً وفقاً لتصنيفي Binet و تصنيف Rai ($P < 0.05$) . إضافة إلى ذلك، وجد ارتباط قوي بين المستويات المرتفعة لكل من LDH ، تعداد الكريات البيض و تعداد اللمفاويات المحيطي و المستويات المنخفضة لكل من تعداد الصفيحات و تركيز الخضاب مع إيجابية التعبير عن CD38 ($P < 0.05$) . حددت إيجابية التعبير عن CD38 مجموعة فرعية من مرضى CLL الذين احتاجوا علاجاً مكثفاً ($P < 0.05$) .

الخلاصة : يبدو أنّ التعبير عن CD38 بمستوى قطع 25% هو عامل إنذاري قيم .

الكلمات مفتاحية : الابيضاض اللمفاوي المزمن ، الإنذار ، التعبير عن CD38 ، flow cytometry

*مدرس -قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم)-كلية الطب البشري -جامعة تشرين-اللاذقية-سورية

**مدرس-كلية الطب-جامعة تشرين -اللاذقية-سورية

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

مقدمة :

الالبيضاض اللمفاوي المزمن (Chronic lymphocytic leukemia) (CLL) هو أحد الاضطرابات التكاثرية اللمفاوية المزمنة ، يتميز بتكاثر نسليّ (monoclonal) و تراكمٍ مترقٍ لخلايا لمفاوية غير فعّالةٍ وظيفياً هي اللمفاويات B - (B-cell lymphocytes) الناضجة التي عادةً ما تكون إيجابية CD19 , CD5 , CD23 ترتشح الخلايا اللمفاوية ضمن نقي العظم ، الدّم ، العقد اللمفاوية و الطحال[1].

إنّ الالبيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) هو أشيع الالبيضاضات لدى البالغين 20/100.000 بعمر <70 سنة [2] . ويشكل 10% من الالبيضاضات بشكل عام و 25-30% من جميع الالبيضاضات في الولايات المتّحدة الأمريكية[3]. العمر الوسطي للمرضى 65 سنة فقط و فقط 15% من الحالات شخصت بعمر >50 سنة و إصابة الذكور / الإناث 1/2 [4]. حسب IWCLL يعتمد التشخيص على وجود على الأقل 5000 lym/ µL في الدم المحيطي وهذا الاضطراب وحيد النسيلة مثبت بتقنية ال flow cytometry [5].

ما تزال أسباب CLL غير واضحة ، و يُعتَقَد أنّ أسباباً جينية و بيئية تلعب دوراً في تطوّره [6] . إنّ خلايا المنشأ في معظم مرضى CLL هي الخلايا اللمفاوية B النسلية ، التي تكون وسيطةً ما بين "الخلايا ما قبل B (pre-B cells) و "الخلايا B الناضجة" (mature B cells) في مسار تمايز الخلايا B . من الناحية الشكلية ، تشبه هذه الخلايا في الدم المحيطي الخلايا اللمفاوية الناضجة[7]. يُشاهد نمطٌ نوويّ (karyotype) شاذٌ لدى غالبية مرضى CLL . الشذوذ الأكثر شيوعاً هو حذف q13 الذي يحدث في أكثر من 50% من المرضى . وجود تثلث الصبغي 12 يُشاهد لدى 15% من مرضى و يتواجد الحذف في الذراع القصير للصبغي 17 في 19% من المرضى[8] .

تمّ تحديد العديد من الواسمات و المظاهر الجينية التي تحمل مخاطر مرتفعة ، مثل [9] :

ارتفاع الغلوبولين المناعي الجيني متغاير السلسلة الثقيلة (IgV H) وزيادة التعبير عن CD38 وعن Zap70 وارتفاع المستويات المصلية ل بيتا - 2 ميكروغلوبولين (beta-2-microglobulin) وزيادة فعالية ثيميدين كيناز المصلي ووقت تضاعف اللمفاويات القصير (أقل من 6 شهور) وزيادة المستويات المصلية لل CD23 الذوابة. بالإضافة لوجود عوامل أخرى تسيء لسير المرض ومنها [10]: العمر <65 والجنس:الذكر ومرحلة سريرية متقدمة(حسب نظامي BINET&RAI)[11] وتعداد اللمفاويات المطلق <50,000 ووقت تضاعف اللمفاويات القصير (أقل من 6 شهور) وكذلك ارتفاع ال LDH وعدم الاستجابة أو استجابة ضعيفة للمعالجة. تترافق هذه العوامل مع الترقى السريع ، الهوادة القصيرة ، مقاومة العلاج و تناقص البقيا الكلية لدى مرضى CLL .

ومن بين هذه العوامل cd38[12] ويعرف ايضا ب cyclic ADP ribose hydralase بروتين سكري وزنه 45 ك دالتون (يتم ترميزه عند البشر عن طريق cd 38 جين موجود على الكروموزوم 4) يوجد على سطح العديد من الخلايا الجذعية(خاصة الدموية)وكذلك على سطح اللمفاويات التائية الناضجة وNK التائية والخلايا اللمفاوية البائي له دور هام في التصاق الخلايا ونقل الإشارة والاستقلاب داخل الخلوي (تنظيم توازن الكالسيوم داخل الخلية)[13]. يقع CD38 على مقربة من معقد BCR/CD19 و يُعتَقَد أنه يلعب دوراً في زيادة إشارات BCR [14]. نشاطها وانتشارها يرتبطان بنشاط ومعدل الانقسام الخلايا اللمفاوية الناضجة. العديد من الدراسات العالمية وجدت ان لها دور انذاري سيء في الالبيضاض اللمفاوي المزمن عندما تكون ايجابي (معظم الدراسات تعتمد مستوى قطع <25%) [15]. اول دواء anti-cd38 وهو DARATUMUMAB اخذت موافقة ال FDA في 2015 وكذلك EMA في 2016 .

أهمية البحث وأهدافه:

في السنوات الأخيرة ، تم دراسة العديد من الواسمات الحديثة لتقييم قدرتها على توفير معلومات إنذارية إضافية عن CLL و منها CD38 . أفادت بعض الدراسات أن التعبير عن CD38 بمختلف النسب المئوية وحتى الصغيرة منها ترافق مع نتائج سريرية أسوأ. إن تقييم التعبير عن CD38 هو تقنية سريعة نسبياً ، موثوقة بالإضافة إلى ذلك ، فإن العديد من المختبرات اليوم تحلل التعبير عن CD38 كجزء من تحليل التدفق الخلوي (flow cytometry) التشخيصي الروتيني لمرضى CLL . لذلك كانت هذه الدراسة من أجل توضيح الأهمية السريرية للتعبير عن CD38 في سياق البيانات المخبرية و السريرية التي تم جمعها بشكل روتيني لدى مرضى CLL المراجعين لقسم أمراض الدم من 2014 حتى 2018 ومركز المعالجة الكيماوية والشعاعية للأورام من 2012 حتى 2018 في مستشفى تشرين الجامعي . الهدف الرئيسي : دراسة الدور الإنذاري للتعبير عن CD38 من خلال تحديد العلاقة بين التعبير عن CD38 و الحاجة للعلاج . الأهداف الثانوية : دراسة نسبة التعبير عن CD38 لدى مرضى CLL والخصائص السريرية ، المخبرية و الورمية لمرضى CLL إيجابيي CD38 و مقارنتها مع المرضى سلبيني CD38 . وكذلك دراسة العلاقة بين التعبير عن CD38 و المشعرات الإنذارية الأخرى.

عينة المرضى وطرق الدراسة :

شمل هذا البحث مرضى ابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) المشخصين حديثاً وفقاً للمعايير المورفولوجية و التنميط المناعي قبل تلقي العلاج الكيماوي في قسم الأورام في مشفى تشرين الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة ما بين 2012 – 2018. فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 149 مريض بتشخيص ابيضاض لمفاوي مزمن .

معايير الإدخال في الدراسة: المرضى بعمر 18 سنة فما فوق . والمرضى غير المعالجين سابقا والذين تتوفر في بياناتهم كامل قيم المتغيرات المدروسة .

معايير الاستبعاد من الدراسة : المرضى الذين لم تتوفر لديهم كامل المعلومات و البيانات المطلوبة للبحث والمرضى الذين تلقوا سابقاً علاجاً كيميائياً .

تم جمع المعلومات التالية :

CD38 ≤ 25% سلبى > 25% والعمر أكبر أو أصغر من 60 سنة والجنس ذكروانثى وتعداد اللمفاويات العام اثناء التشخيص وتصنيف BINET & RAI بالإضافة إلى قيم ال LDH و WBCs/ PLT/ HGB وعدد باحات العقد اللمفية وجود ضخامة كبد وطحال وأخيراً الحاجة للعلاج خلال السنة الأولى من التشخيص .

تصميم الدراسة كانت دراسة مقطعية – عرضية – تحليلية (راجعة) و مكان البحث مركز المعالجة الكيماوية والشعاعية للأورام و شعبة أمراض الدم في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. مدة البحث وجمع البيانات سنة كاملة (2018 – 2019).

الطرق الإحصائية المتبعة :

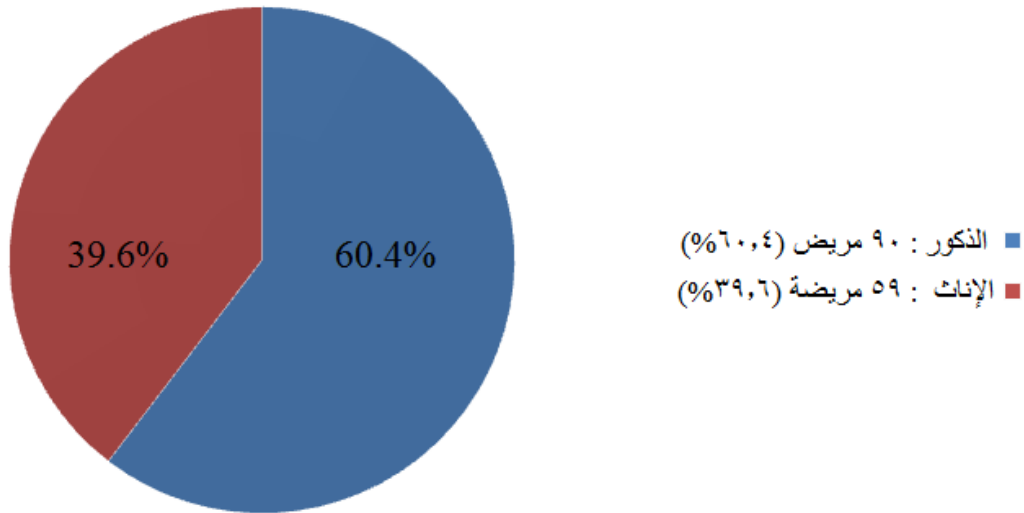
أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) و كذلك برنامج Excel 2010 . تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامة إحصائياً .

أستخدمنا الإحصاء الوصفي (Description Statistical) في دراسة كل من: المتغيرات الكيفية حيث قمنا قمنا بالاعتماد على الأرقام ، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart) . والمتغيرات الكمية وتم استخدام المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري .

وأما 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^2 ". تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكمية باستخدام اختبار Mann Whitney للبيانات أو اختبار ت – ستودنت (t-student).

النتائج والمناقشة:

بلغ عدد مرضى CLL في البحث 149 مريض وبلغ متوسط عمر مرضى CLL في بحثنا 64.6 ± 11.8 سنة ، تراوحت أعمار المرضى ما بين 34 – 96 سنة . 51 مريضاً > 60 سنة بنسبة 34.2 % ، و 98 مريض ≤ 60 سنة بنسبة 65.8 % . وبلغ عدد الذكور في عينة البحث 90 مريض ذكر بنسبة 60.4 % ، و 59 مريضةً أنثى بنسبة 39.6 % وفق الشكل رقم (1). وكذلك عدد المرضى مع إيجابية CD38 بالتميط المناعي 69 مريضاً بنسبة 46.3 % ، في حين بلغ عدد المرضى مع سلبية CD38 80 مريضاً بنسبة 53.7 % .



الشكل 1 : توزع المرضى حسب الجنس

لم يكن هناك إي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع مرضى CLL على الفئات العمرية و بعد تصنيفهم وفقاً لحالة CD38 وكذلك لم توجد أي علاقة هامة إحصائياً بين جنس المرضى وحالة CD38 حيث ($P > 0.05$). وذلك مبين في الجدول رقم (1).

الجدول 1 :توزع المرضى البحث حسب الفئات العمرية والجنس وفقاً لحالة CD38:

حالة CD38 الجنس والفئة العمرية	إيجابي CD38 (69 حالة)	سلبي CD38 (80 حالة)	X ² - test	P- value	الأهمية الإحصائية
الذكور (90 مريض)	41 (59.4%)	49 (61.2%)	0.052	0.820	*NS
الإناث (59 مريضة)	28 (40.6%)	31 (38.8%)			
> 60 سنة (51 حالة)	26 (37.7%)	25 (31.3%)	0.681	0.409	*NS
≤ 60 سنة (98 حالة)	43 (62.3%)	55 (68.7%)			

*NS : غير هام إحصائياً

امتلك مرضى CLL مع إيجابية CD38 متوسط تعداد كريات بيض في الدم المحيطي و متوسط تركيز LDH أكبر بالمقارنة مع مرضى CLL مع سلبية CD38 و بفارق هام إحصائياً (P<0.05) . أما بالنسبة لتعداد الصفيحات و متوسط تركيز خضاب فكانت أقل بالمقارنة مع مرضى CLL مع سلبية CD38 و مع فارق هام إحصائياً (P<0.05) . وذلك وفق الجدول 2.

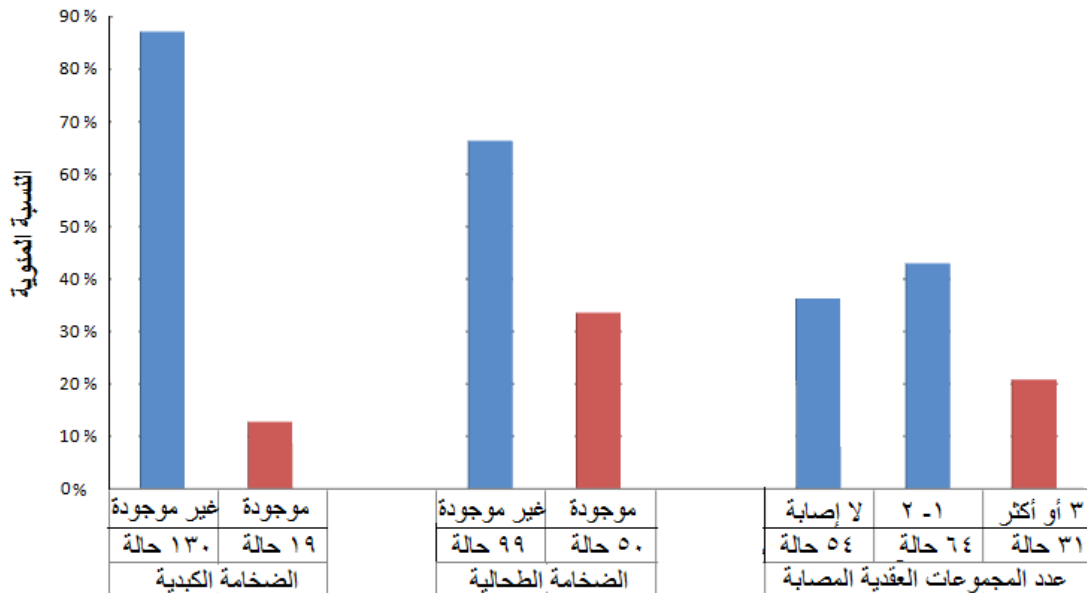
الجدول (2) مقارنة لنتائج تحاليل الدراسة الدموية المحيطية وفقاً لحالة التعبير عن CD38

حالة CD38 التحليل المخبري	إيجابي CD38 (69 مريض)	سلبي CD38 (80 مريض)	U-Test	P value	الأهمية الإحصائية
تعداد الكريات البيض (WBC) ($10^9 \times$ / لتر)	82.5 ± 73	49.2 ± 43	3.44	0.0007	*S
تعداد اللمفاويات في الدم المحيطي ($10^9 \times$ / لتر)	65.5 ± 79.7	36.9 ± 27	3.016	0.003	*S

تعداد الصفائح (10^9 / لتر)	152.3 ± 104	238 ± 102	5.06	0.0001	*S
تركيز الخضاب (غ/دل)	9.77 ± 2.4	12.14 ± 1.38	7.51	0.0001	*S
نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) (وحدة دولية/لتر)	258 ± 49	205 ± 48	6.65	0.0001	*S

*S : هام إحصائياً

وبالنسبة للأصابات العقدية والضخامات الحشوية الشكل 2: امتلك مرضى CLL إيجابيي CD38 عدداً أكبر من مجموعات العقد اللمفية المصابة ، و ضخامة طحالية أكثر بالمقارنة مع مرضى CLL سلبيي CD38 و بفارق هام من الناحية الإحصائية ($P < 0.05$) . وكذلك امتلك مرضى إيجابيي CD38 ضخامة كبدية أكثر بالمقارنة مع سلبيي CD38 و لكن دون فارق هام من الناحية الإحصائية ($P > 0.05$). الجدول 3



الشكل (2) : توزع مرضى CLL حسب إصابة الأنسجة اللمفاوية

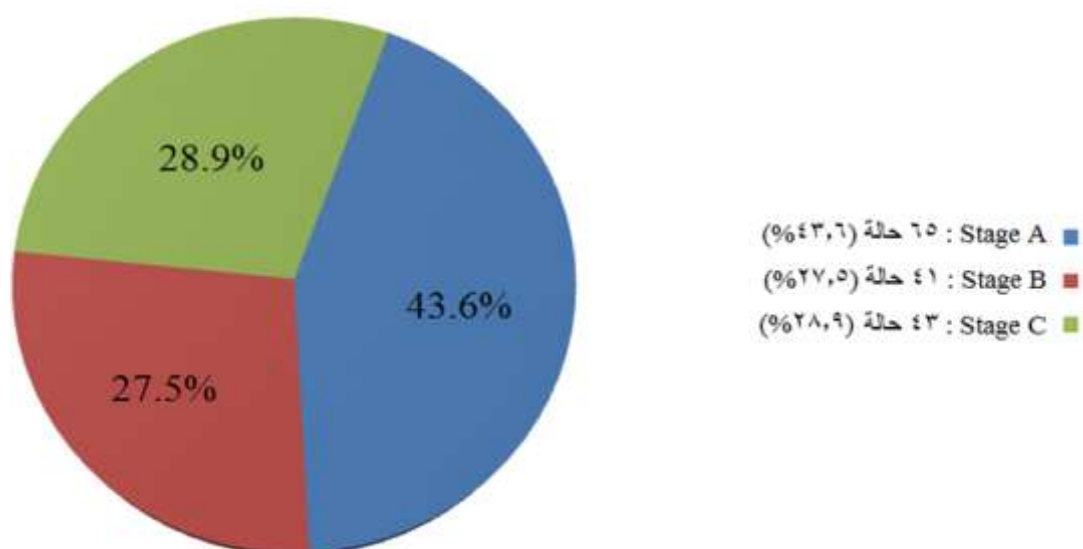
الجدول (3) توزع إصابة الأنسجة اللمفاوية (العقد اللمفية ، الطحال ، الكبد) وفقاً لحالة التعبير عن CD38 .

حالة CD38		إيجابي CD38 (حالة 69)	سلبي CD38 (حالة 80)	X ² - test	P-value	الأهمية الإحصائية
العقد اللمفية	لا إصابة	16 (%23.2)	38 (%47.5)	24.07	<0.0001	S*
	>3مواقع	27 (%39.1)	37 (%46.3)			
	≤ 3 مواقع	26 (%37.7)	5 (%6.2)			
ضخامة الطحال	موجودة	33 (%47.8)	17 (21.3%)	11.736	0.0006	S*
	غير موجودة	36 (%52.2)	63 (%78.7)			
ضخامة الكبد	موجودة	12 (%17.4)	7 (%8.7)	2.486	0.1148	NS*
	غير موجودة	57 (%82.6)	73 (%91.3)			

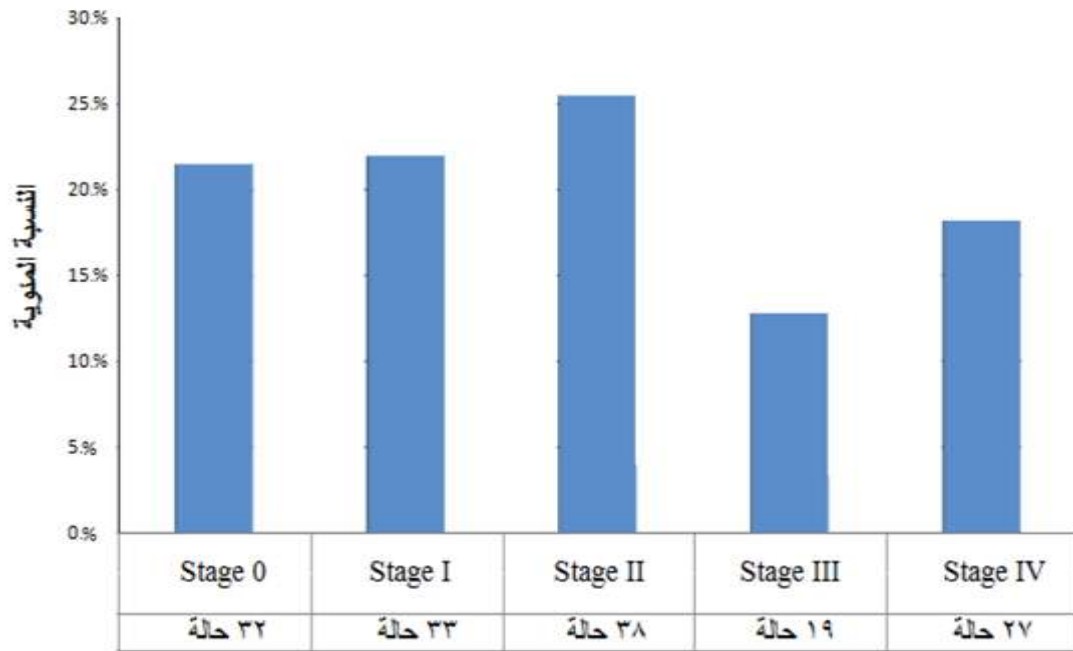
*S : هام إحصائياً

*NS : غير هام إحصائياً

توزع مرضى البحث حسب نظامي Binet و Rai أثناء التشخيص. الأشكال 3 و4.



الشكل (3) نتائج تصنيف مرضى البحث وفقاً لنظام تحديد المرحلة Binet عند التشخيص



الشكل (4): نتائج تصنيف مرضى البحث وفقاً لنظام تحديد المرحلة Rai عند التشخيص

هنالك علاقة هامة إحصائياً بين التعبير عن CD38 و تصنيف Binet وكذلك تصنيف Rai، حيث تترافق إيجابية CD38 مع مرحلة متقدمة حسب تصنيف Binet . الجدول 4

الجدول (4): توزع مرحلة Binet و Rai لدى المرضى في البحث بعد تصنيفهم وفقاً لحالة التعبير عن CD38 .

حالة CD38 Binet stage\Rai	إيجابي CD38 (حالة 69)	سلبي CD38 (حالة 80)	X ² - test	P-value	الأهمية الإحصائية
A (65 مريض)	13 (20%)	52 (80%)	52.5	<0.0001	S*
B (41 مريضة)	17 (41.5%)	24 (58.5%)			
C (43 مريضة)	39 (90.7%)	4 (9.3%)			
0 - I (65 مريض)	16 (24.6%)	49 (75.4%)	21.823	<0.0001	S*
II - IV (84 مريضة)	53 (63.1%)	31 (36.9%)			

*S : هام إحصائياً

وكذلك قمنا بتوزيع المرضى حسب الحاجة للعلاج وحالة CD38 وتبين أن 84.3% من مرضى إيجابي CD38 احتاجوا لعلاج مكثف مقابل 15.7% فقط من مرضى سلبي CD38 ومع قيمة $p < 0.005$. جدول 5

الجدول (5): توزع الحاجة للعلاج لدى المرضى وقت التشخيص بعد تصنيفهم وفقاً لحالة التعبير عن CD38 .

حالة CD38	إيجابي CD38 (69 حالة)	سليبي CD38 (80 حالة)	X ² - test	P-value	الأهمية الإحصائية
الحاجة للعلاج					
لا علاج أو علاج مخفف (98 مريض)	26 (26.5 %)	72 (73.5%)			
علاج مكثف (51 مريض)	43 (84.3 %)	8 (15.7 %)	45.045	<0.0001	S*

*S : هام إحصائياً

الاستنتاجات والتوصيات:

قمنا في هذه الدراسة بتقييم التعبير عن CD38 من قبل خلايا CLL و ارتباطه مع الخصائص السريرية و المخبرية و القرارات العلاجية لدى مجموعة من مرضى CLL . باستخدام مستوى القطع (cutoff level) 25% ، بلغ عدد مرضى CLL في البحث مع إيجابية CD38 بالتميط المناعي 69 مريضاً بنسبة 46.3% . أشارت الدراسات السابقة أنّ معدل إيجابية التعبير عن CD38 في CLL باستخدام مستويات قطع ما بين 20-30% يتراوح ما بين 27 - 55% . من المعروف أنّ CLL مرض البالغين . بلغ متوسط عمر مرضى CLL في البحث 64.6 سنة و كانت غالبية المرضى (65.8%) بعمر ≤ 60 سنة . لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً مع إيجابية CD38 ($P>0.05$) . شكّل الذكور في بحثنا نسبة 60.4% (90 مريض) و الإناث 39.6% (59 مريضة) . أي كانت نسبة ذكور/إناث هي 1.52 / 1 . لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في توزع الذكور و الإناث بين مرضى CLL مع إيجابية CD38 و مرضى CLL مع سلبية CD38 ($P>0.05$) . و هذا يتوافق مع حقيقة أنّ الابيضاض اللمفاوي المزمن أكثر شيوعاً لدى الذكور . و قد أشارت معظم الدراسات العالمية إلى عدم وجود فرق هام في توزع الذكور و الإناث بين مرضى +CD38 و مرضى -CD38 . في دراسة (Durig et al) [16] في ألمانيا عام 2002 و التي شملت 133 مريض CLL، كانت نسبة التعبير عن CD38 باستخدام مستوى قطع 20% : (42.1%) و بلغ متوسط عمر مرضى CLL 63 سنة و لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في متوسط العمر بين مرضى +CD38 و مرضى -CD38 وكذلك نسبة ذكور/إناث هي 2.3 / 1 . في دراسة (Falay et al) [17] في تركيا عام 2016 و التي شملت 124 مريض CLL ، كانت نسبة التعبير عن CD38 باستخدام مستوى قطع 7% ، 20% ، 30% هي : 61.3% ، 25% ، 24.2% ، على الترتيب كانت نسبة ذكور/إناث هي 2.1 / 1 .

في دراسة [18](Wei et al) في الصين عام 2009 و التي شملت 147 مريض CLL ، كانت نسبة التعبير عن CD38 باستخدام مستوى قطع 30% : (30.6%) ، كانت نسبة ذكور/إناث هي 1.5/1. امتلاك مرضى CLL إيجابيي CD38 عدداً أكبر من مجموعات العقد اللمفية المصابة ، و ضخامة طحالية أكثر بالمقارنة مع سلبوي CD38 و بفارق هام من الناحية الإحصائية ($P < 0.05$) .

و امتلاك مرضى CLL إيجابيي CD38 ضخامة كبدية أكثر بالمقارنة مع سلبوي CD38 و لكن دون فارق هام من الناحية الإحصائية ($P > 0.05$) .

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج معظم الدراسات العالمية [26-30] التي أكدت أنّ التعبير عن CD38 يتوافق مع المشعرات الإنذارية السيئة التالية : زيادة تعداد اللمفاويات في الدم المحيطي ، انخفاض تعداد الصفيحات و تركيز الخضاب ، ارتفاع مستويات LDH ، الإصابة الأشد للعقد اللمفاوية و ضخامة الكبد و الطحال و بالتالي التصنيف الأكثر تقدماً حسب Rai و Binet .

عند إجراء التصنيف المرحلي بنظام Binet لجميع مرضى CLL ، شكّل مرضى stage A نسبة 43.6% (65 مريض) ، stage B نسبة 27.5% (41 مريض) و stage C نسبة 28.9% (43 مريض) . شكّل مرضى CLL إيجابيي CD38 الغالبية العظمى (90.7%) من مرضى stage C ($P < 0.05$) .

عند إجراء التصنيف المرحلي بنظام Rai لجميع مرضى CLL ، شكّل مرضى stage 0-I-II نسبة 69% (103 مريض) ، stage III-IV نسبة 31% (46 مريض) . شكّل مرضى CLL إيجابيي CD38 غالبية مرضى stage III-IV (63.1%) ($P < 0.05$) .

عند تشخيص CLL لدى مرضى البحث ، احتاج 51 مريض (34.2%) لعلاج مكثف (علاج كيميائي مستمر أو مشترك و لعدة أشواط أكثر من 6 أشهر) ، في حين أنّ غالبية المرضى (65.8%) (98 مريض) لم يحتاجوا إلى علاج (مراقبة و انتظار) أو احتاجوا إلى علاج مخفف أو دواءً وحيداً أو معالجةً لأقل من 6 أشهر .

في دراستنا ، شكّل مرضى CLL مع إيجابية CD38 عند التشخيص الغالبية العظمى من المرضى الذين استطب لديهم العلاج المكثف بنسبة 84.3% . احتاج 62.3% من مرضى $CD38^+$ عند التشخيص إلى علاج مكثف مقارنةً ب 10% من مرضى $CD38^-$ ($P < 0.0001$) .

في دراسة (Domènech et al) [20] ، احتاج 63% من مرضى $CD38^+$ عند التشخيص إلى علاج مكثف مقارنةً ب 34% من مرضى $CD38^-$ ($P = 0.004$) .

في دراسة (Durig et al) [16] ، احتاج 52.8% من مرضى $CD38^+$ عند التشخيص إلى علاج مكثف مقارنةً ب 26% من مرضى $CD38^-$ ($P = 0.004$) .

اختلاف نسبة المرضى الذين احتاجوا علاج مكثف مع $CD38^-$ بسبب ان الدراسات العالمية تابعت الحاجة للعلاج لمدة زمنية اطول ولم تعتمد السنة الاولى من التشخيص فقط.

الاستنتاجات والتوصيات:**الاستنتاجات :**

عند استخدام مستوى القطع (cutoff level) 25% امتلك 46.3% من مرضى CLL تعبيراً إيجابياً عن CD38 . يشكّل الذكور الجزء الأكبر من مرضى CLL . ولا يوجد علاقة بين التعبير عن CD38 و عمر أو جنس مرضى CLL . يتوافق إيجابية CD38 أثناء التشخيص مع عوامل إنذار السيئة الأخرى وكذلك مع استقطاب أكبر للمعالجة المكثفة لدى CLL وذلك خلال السنة الأولى من التشخيص .

التوصيات :

باعتبار أنّ إيجابية التعبير عن CD38 تمثّل عاملاً إنذارياً لدى مرضى CLL ، نوّكّد على أهمية الكشف الروتيني عن CD38 لدى جميع المرضى عند التشخيص . تملك هذه الدراسة عدّة عيوب ، منها العدد القليل من المرضى المشمولين ، كذلك لم يتمّ دراسة نتائج العلاج و البقيا على المدى الطويل . لذلك ، نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تضمّ عدداً أكبر من المرضى و تتناول البقيا و علاقة التعبير عن CD38 مع البقيا . نوصي بإجراء دراسات في المستقبل تدرس التعبير عن CD38 بمستوياتٍ قطعٍ مختلفة (مثل 7% أو 5%) . لم يتمّ إجراء دراسة جينية في هذا البحث ، لذلك نوصي بإجراء دراسات في المستقبل مع دراسة جينية لتحديد العلاقة بين CD38 و الأنماط الجينية للمرض . متابعة المرضى لمدة زمنية أطول وإجراء دراسات مستقبلية عن القيمة الانذارية وتأثيرها بالبقيا .

References:

- 1.Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec 3. 312 (21):2265-76.
- 2.Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chroniclymphocytic leukemia: cautionary notes and additionalconsiderations and possibilities. *Blood*. 2011;117(6):1781–91.6.
- 3.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7. Cancer Facts & Figures 2019. American Cancer Society. Available at Accessed: January 15, 2019
- 4.Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the 5-Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
- 5.Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379.
- 6.Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19:379
- 7.Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724
- 8.Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by subtype: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.

- 9.Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75:381.
- 10.Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219.
- 11.Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198.
- 12.Liu Q, Kriksunov IA, Graeff R, Munshi C, Lee HC, Hao Q. Crystal structure of human CD38 extracellular domain. *Structure*. 2005;13(9):1331- 1339.
- 13.Deaglio S, Vaisitti T, Billington R, et al. CD38/ CD19: a lipid raft dependent signaling complex in human B cells. *Blood*. 2007;109:5390-5398.
- 14.Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev*. 2008;88(3):841-886.
- 15.Berndt SI, Camp NJ, Skibola CF, Vijai J, Wang Z, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2016 Mar 9. 7:10933.
- 16.J Durig, M Naschar, U Schmucker, K Renzing-Kohler , T Holter and U Duhrsen . CD38 expression is an important prognostic marker in chronic lymphocytic Leukaemia . *Leukemia* (2002) 16, 30–35.
- 17.Mesude Falay , Funda Ceran , Ahmet K. Gunes , Simten Dagdas , Meltem Ayli , Gulsum Ozet . CD38 Expression and Variation as a Prognostic Factor Chronic Lymphocytic Leukemia . *Clin. Lab*. 2016;62:1287-1293.
- 18.Wei Xu et al . CD38 as a prognostic factor in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia . *Leukemia Research* 33 (2009) 237 – 243.
- 19.Enaam Abdelrhman Abdelgader1, Nada Hassan Eltayeb, Tasniem Ahmed Eltahir, Osama Ali Altayeb, Eman Abbass Fadul, Eldirdiri M. Abdel Rahman and Tarig H. Merghani . Evaluation of CD38 expression in Sudanese patients with chronic lymphocytic leukemia . *BMC Res Notes* (2018) 11:815.
- 20.Eva Domingo- Domenech et al . CD38 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: association with clinical presentation and outcome in 155 patients . *haematologica* vol. 87(10):october 2002.