

# بررسی اهمیت بالینی تظاهر آنتی ژن CD<sub>7</sub> بر روی سلولهای جوان (میلوبلاستها) در بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی

دکتر غلامرضا توگه، فوق تخصص خون و آنکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر مسعود صدرالدینی، رزیدنت سال آخر داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر منوچهر کیهانی، فوق تخصص خون و آنکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر رمضانعلی شریفیان، فوق تخصص خون و آنکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر سید رضا صفائی، فوق تخصص خون و آنکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Clinical Importance of CD<sub>7</sub> Expression in Acute Myelocytic Leukemia(AML) ABSTRACT

Many studies have shown the clinical importance of CD<sub>7</sub> expression in AML patients. To evaluate the clinical importance and response to chemotherapy in CD<sub>7</sub> positive AML, This study was conducted.

From the patients, 76 cases were studied during 3 years

In 3 years of this study 70.5 percent of CD<sub>7</sub> positive and 89.6 percent of CD<sub>7</sub> negative patients achieved complete remission with no significant difference between these two groups (P=0.11).

We concluded that despite no importance of expression of this antigen in our patients, prevalence of CD<sub>7</sub> positive cases in our study is higher than similar studies done abroad (52.6 percent versus 30 percent). It seems in respect of small number of our patients for evaluation of clinical and laboratory properties, larger study is needed.

**Key words:** Acute Myelocytic Leukemia, CD<sub>7</sub>, Chemotherapy.

## چکیده

دست یافتند که تفاوت معنی داری را نشان نداد (P=0/11). در سایر خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی هم تفاوت معنی داری بین این دو گروه مشاهده نشد.

نتایج بدست آمده نشان می دهد که علی رغم عدم تاثیر وجود این آنتی ژن بر روی سلولهای میلوبلاست در بیماران AML تعداد موارد CD<sub>7</sub> مثبت در مقایسه با مطالعات خارجی در بیماران ما بالاتر می باشد (۵۲/۶ درصد در مقابل حداکثر ۳۰ درصد) و همینطور با توجه به کم بودن حجم این مطالعه جهت بررسی بسیاری از خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی مطالعات تکمیل تری با حجم نمونه بزرگتر لازم می باشد.

مطالعات متعددی اهمیت بالینی وجود CD<sub>7</sub> را در سلولهای میلوبلاست مبتلایان به AML نشان داده اند. جهت ارزیابی خصوصیات بالینی و پاسخ به شیمی درمانی در بیماران AML که دارای این آنتی ژن می باشند ۷۶ مورد بیمار AML بستری شده در بخش خون بیمارستان امام خمینی بین سالهای ۱۳۷۷ لغایت ۱۳۷۹ که تحت شیمی درمانی قرار گرفته بودند مطالعه شدند.

خصوصیات بالینی و پاسخ به درمان بصورت رمیسیون کامل و یا مقاومت در نظر گرفته شد که ۷۰/۵ درصد از موارد CD<sub>7</sub> مثبت و ۸۹/۶ درصد از موارد CD<sub>7</sub> منفی به رمیسیون کامل

## مقدمه

خصوصیات بالینی در دو تشخیص و میزان پاسخ دهی به درمان در این بیماران بررسی شود.

## مواد و روشها

با حذف موارد ثانویه و نوع  $M_3$  از مطالعه، از بین بیماران AML بستری شده در سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۹ در بخش خون بیمارستان امام خمینی تعداد ۷۶ مورد وارد این مطالعه گردیدند و به دو گروه دارای  $CD_{v}$  مثبت (که در آن بیشتر از ۱۰ درصد سلولهای بلاستیک مغز استخوان این آنتیژن را نشان می‌دهند) و  $CD_{v}$  منفی تقسیم شدند. بیماران پس از انجام معاینات و آزمایشات از جمله فلوسیتومتری تحت رژیم شیمی درمانی استاندارد (سایتوسار+دونوروبیسین) قرار گرفتند. بیمارانی که در مرحله اول شیمی درمانی به رمیسیون کامل دست نیافتند مرحله دوم شیمی درمانی را نیز دریافت کردند. در پایان دو مرحله شیمی درمانی بیمارانی که هنوز به رمیسیون نرفته بودند تحت عنوان موارد مقاوم در نظر گرفته شدند. در بین این دو گروه مقایسه خصوصیات بالینی (سن، جنس، هپاتومگالی و اسپلنومگالی) آزمایشگاهی (هموگلوبین، تعداد پلاکتها و گلبولهای سفید و بلاستهای خون محیطی) صورت گرفت و دو گروه از نظر همراهی با  $CD_{34}$  که از آنتیژنهای اولیه لنفوئیدی می‌باشد مورد مقایسه قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل اطلاعات با بهره‌گیری از نرم‌افزار کامپیوتری EPI و با استفاده از آزمونهای کای مزدوج و Fisher's exact صورت گرفت.

## یافته‌ها

از بین ۷۶ مورد مطالعه ۴۰ نفر (۵۲/۶ درصد)  $CD_{v}$  مثبت و ۳۶ نفر (۴۷/۴ درصد)  $CD_{v}$  منفی بودند. آنتیژن  $CD_{v}$  در یک بیمار  $M_0$ ، ۲۷ بیمار  $M_2$ ، ۱۱ بیمار  $M_4$ ، یک بیمار  $M_5$  مشاهده شد. از نظر سن و جنسی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه  $CD_{v}$  مثبت و منفی وجود نداشت (۱۹ مرد و ۲۱ زن در گروه  $CD_{v}$  مثبت و ۱۶ مرد و ۲۰ زن در گروه  $CD_{v}$  منفی). میزان درگیری سیستم اعصاب مرکزی به علت کم بودن موارد مقایسه نشد (۳ مورد مثبت بود که یک مورد  $CD_{v}$  مثبت و ۲ مورد  $CD_{v}$  منفی بودند).

اگرچه لوسمی حاد میلوئید در مقایسه با سایر سرطانهای شایع شیوع کمتری (۰/۰۰۰۰۴) را دارا می‌باشد اما میزان کشندگی آن هنوز بالا است. به نظر می‌رسد که برای یافتن راههای درمانی که با موفقیت بیشتری همراه باشد، باید با در نظر گرفتن خصوصیات بیولوژیک، سلولی و کلینیکی بدنال طبقه‌بندی جدیدی و یا حداقل شناسایی گروههایی از بیماران بود که خصوصیات متفاوتی نسبت به سایر بیماران دارند. در مورد بیماری AML مدت‌هاست که کاربوتاییهای غیرطبیعی متعددی از جمله  $t(8,21)$  و  $t(15,17)$  که خصوصیات خاص سلولی را دارا می‌باشند به خوبی شناسائی شده‌اند. اما تقسیم‌بندی معمولی این بیماری (FAB) کمک زیادی در این مورد نکرده‌است چون هیچکدام از فنوتیپهای AML به جز نوع  $M_3$  خصوصیات کلینیکی مشخصی را ایجاد نمی‌کنند.

از حدود دو دهه قبل بر اساس آنتیژنهای سطحی لکوسیتها یعنی Cluster of Differentiation (CD) تقسیم‌بندی immunophenotypic پیشنهاد شد یکی از این آنتیژنها  $CD_{v}$  می‌باشد که وزن ملکولی ۴۰ کیلو دالتون داشته و بر روی کروموزوم ۱۷ کد می‌شود. این آنتیژن که از طریق تکنیک flowcytometry امکان شناسائی آن می‌باشد (۱) همراه با  $CD_{34}$  بر روی سلولهای اولیه لنفوئید نوع T بوجود می‌آید.

در مطالعات انجام شده (۲) تعدادی از بیماران AML علاوه بر آنتیژنهای میلوئیدی بر سطح خود حامل این آنتیژن لنفوئیدی می‌باشند. مطالعات متعددی که در مورد اهمیت وجود این آنتیژن انجام شده‌است نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند. در چند بررسی (۹)  $CD_{v}$  وجود همراه با خصوصیات بالینی و پاسخ به درمان مشخص بوده‌است و در چندین مطالعه (۱۰،۱۱،۱۲) وجود  $CD_{v}$  موجب تفاوت معنی‌داری در خصوصیات بالینی و پاسخ به درمان نشده‌است.

از آنجائیکه تاکنون در مورد این آنتیژن که به راحتی سنجش آن با توجه به انجام فلوسیتومتری در تمامی بیماران AML بصورت معمول در بدو پذیرش در بخشهای تخصصی انجام می‌گیرد در ایران مطالعه‌ای صورت نگرفته بود. در این مطالعه ضمن تعیین شیوع آن سعی شده‌است که همراهی این آنتیژن با

بیماران CD<sub>v</sub> منفی ۲۶ نفر از ۲۹ نفر (۸۹/۶ درصد) در نهایت به رمیسیون کامل دست یافتند.

شیوع هپاتومگالی و اسپلنومگالی و تعداد بلاستها در خون محیطی تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد (جدول ۱). در مجموع ۳۴ بیمار CD<sub>v</sub> مثبت که توانستند تحت درمان کامل شیمی درمانی قرار بگیرند ۲۴ نفر (۷۰/۵ درصد) و در

جدول ۱- تفاوت‌های موجود در تابلوی بالینی بین بیماران AML، CD<sub>v</sub> مثبت و CD<sub>v</sub> منفی

متغیر	تمام بیماران	CD <sub>v</sub> مثبت	CD <sub>v</sub> منفی	مقایسه CD <sub>v</sub> مثبت و منفی
Range سن	۱۲-۶۰	۱۵-۶۰	۱۲-۵۸	معنی دار نیست
Mean سن	۳۴/۷	۳۲/۴	۳۴/۸	معنی دار نیست
جنس زن/مرد	۳۵/۴۱	۱۹/۲۱	۱۶/۲۰	معنی دار نیست
Hb(gr/dl)	۸/۸۸	۹/۱۱	۸/۷۲	معنی دار نیست
Plt( $\times 10^3/\mu\text{lit}$ )	۷۰/۲۸	۶۸/۸۸	۶۲	معنی دار نیست
WBC( $\times 10^3/\mu\text{lit}$ )	۲۷/۵۱	۲۴/۳۹	۳۰/۷۵	معنی دار نیست
Blast( $\times 10^3/\mu\text{lit}$ )	۲۷/۱۲	۲۳/۴۸	۳۵/۷۲	معنی دار نیست
هپاتومگالی	٪۴۲/۸	٪۳۷	٪۴۸/۲	معنی دار نیست
اسپلنومگالی	٪۶۸/۷	٪۷۰/۵	٪۶۶/۶	معنی دار نیست
رمیسیون کامل	٪۷۹/۳	٪۷۰/۵	٪۸۹/۶	P=۰/۱۱۶ معنی دار نیست
CD <sub>۳۱</sub>	۵۱/۶۹	۲۸/۳۶	۲۳/۳۳	معنی دار نیست

## بحث

از لحاظ تابلوی بالینی مطالعه ما تفاوت مشخصی را بین موارد CD<sub>v</sub> مثبت و منفی نشان نداد که در مورد اسپلنومگالی هماهنگ با مطالعات قبلی و در مورد هپاتومگالی در تضاد با آن قرار داشت با توجه به حجم نمونه این مطالعه هنوز در مورد هیچکدام بصورت راسخی نمی توان قضاوت نمود.

از نظر خصوصیات آزمایشگاهی (هموگلوبین، پلاکتها، گلبولهای سفید خون و بلاستهای در گردش خون) هم بیماران ما در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان ندادند که مطالعات قبلی انجام شده در این مورد هم به همین صورت بوده است و هیچکدام نتیجه قابل قبولی را از نظر آماری ارائه نکرده اند (۳،۴،۵،۶).

همراهی CD<sub>v</sub> با CD<sub>۳۱</sub> که از آنتی ژنهای اولیه لنفونیدی می باشد نیز در مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفته بود (۳،۷). در این بررسی CD<sub>۳۱</sub> در بیماران CD<sub>v</sub> مثبت بیشتر بود اما از لحاظ آماری معنی دار نبود که مشابه نتایج مطالعات قبلی بود.

با توجه به آنکه حجم نمونه در این مطالعه بر اساس پاسخ به درمان بصورت درصدی از هر دو گروه CD<sub>v</sub> مثبت و منفی که در

در این مطالعه سعی شد که اهمیت بالینی وجود CD<sub>v</sub> را در بیماران AML بررسی شود. بیماران AML، CD<sub>v</sub> مثبت از نظر سنی و جنسی تفاوتی با بیماران CD<sub>v</sub> منفی نشان ندادند. که هماهنگ با بسیاری از مطالعات قبلی انجام شده بود که تفاوت معنی داری را نشان نداده بودند اما در دو مطالعه که در ژاپن انجام شده است بیماران CD<sub>v</sub> مثبت، بیشتر مردان جوان بودند (۳،۴).

بیماران CD<sub>v</sub> مثبت در این مطالعه شیوع بیشتری از اسپلنومگالی داشتند که در مطالعه ژاپن (۳) هم به این صورت بوده است اما هیچکدام از لحاظ آماری معنی دار نبودند. با توجه به حجم نمونه مورد نیاز جهت بررسی این مسئله که در این مطالعه حاصل نشد در مورد شیوع اسپلنومگالی در این بیماران نمی توان قضاوت نمود. هپاتومگالی در موارد CD<sub>v</sub> منفی در موارد بیشتری مشاهده نشد که در تضاد با تنها مطالعه انجام شده در این مورد بوده است که در آن هپاتومگالی به طور معنی داری در موارد CD<sub>v</sub> مثبت بیشتر بوده است (۳).

نتایج بدست آمده در این مطالعه با توجه به کم بودن حجم نمونه جهت بررسی اکثر فاکتورهای مورد بحث (حجم نمونه بر اساس رمیسیون کامل در پایان دو مرحله شیمی درمانی محاسبه شده بود) نشان داد که وجود  $CD_{v}$  تفاوتی را در خصوصیات بالینی بیماران ایجاد نمی کند و در روند درمان بیماران که عملی ترین و مهمترین جزء این مطالعه بود هم تفاوت معنی داری را ایجاد نکرد و از این نظر نتایج این مطالعه در هماهنگی با مطالعاتی بود که در سال ۱۹۹۵ صورت گرفته بود (۱۰،۱۱،۱۲).

نتیجه قابل توجه دیگر که در این مطالعه حاصل شد نسبت زیاد بیماران AML،  $CD_{v}$  مثبت بود (۵۲/۶ درصد) که در مقایسه با بررسیهای مشابه خارجی (حداکثر ۳۰ درصد) (۱۰) از شیوع قابل ملاحظه ای برخوردار است.

### پیشنهادات

با توجه به وجود شواهد متعدد در رابطه با مارکر  $CD_{v}$  و تظاهرات خاص بالینی-آزمایشگاهی بیماران مبتلا به AML و نقش احتمالی این مارکر در پاسخ درمانی از یک طرف و از طرف دیگر با توجه به فراوانی  $CD_{v}$  در بیماران ما و انجام معمول فلوسیتومتری در بیماران لوسمی به نظر می رسد لازم باشد که به وجود این فاکتور در تمامی بیماران AML توجه نموده و مطالعات تکمیل تری با حجم نمونه کافی جهت بررسی ارتباط این مارکر آنتی ژنی در تظاهرات بالینی-آزمایشگاهی و نیز تاثیر آن در پاسخ دهی اولیه و نهانی بیماران به درمان انجام شود.

پایان شیمی درمانی به رمیسیون کامل دست پیدا کرده اند محاسبه شده بود، این پارامتر بین دو گروه مقایسه شد اگرچه بیماران  $CD_{v}$  مثبت پاسخ به درمان کمتری را نشان دادند (۷۰/۵ درصد در مقابل ۸۹/۶ درصد) اما با توجه به  $P=0/11$  از لحاظ آماری، اختلاف معنی دار نبوده است. در بسیاری از مطالعات انجام شده قبلی در این مورد اختلاف معنی داری از نظر پاسخ به درمان بین این دو گروه وجود داشته است و وجود  $CD_{v}$  موجب پاسخدهی کمتری به درمان شده است (۳،۴،۵،۶،۸،۹،۱۰). بعنوان مثال به مطالعه Venditti در ایتالیا اشاره می کنیم که تعداد ۱۰۲ بیمار  $CD_{v}$  مثبت بررسی شده اند که از لحاظ آماری نتایج این مطالعه تفاوت معنی داری را در پاسخ دهی به درمان نشان داده است (۱۰). اما در چند مطالعه هم (۷،۱۱،۱۲) تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشده است که بزرگترین مطالعه انجام شده در این مورد توسط Kornblau بوده است که از ۳۳۱ بیمار AML، ۱۰/۵ درصد آنها  $CD_{v}$  مثبت بوده اند و از لحاظ پاسخ به درمان تفاوتی را نشان نداده بودند (۷).

از لحاظ بالینی وجود آنتی ژنهای میلوئیدی در ALL به عنوان فاکتوری جهت تعیین پیش آگهی در نظر گرفته می شود، اما بر عکس این موضوع یعنی وجود  $CD_{v}$  که آنتی ژن لنفوئیدی می باشد در بیماران AML تاثیری بر پیش آگهی بیماری در مطالعه ما نداشت.

## منابع

1. Fauci. Introduction to immune system. In: Fauci. Braunwald. Isselbacher. Wilson. Martin. Kasper. Hauser. Longo. Harrison principles of internal medicine. New york: McGraw-Hill, P: 1753-77, 1998.
2. Tien-HF, Putative normal counterparts of Leukemic cells form CD7-Positive acute myeloid Leukemia can be demonstrated in human hamatopoetic tissuses. Br-J-He matol. 94(3): 501-6, 1996.
3. Kenkichi Kita. Clinical importance of CD7 Expression in AML. Blood. 81(9): 2399-405, 1993.
4. Kurtzberg J. CD7<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> acute Leukemia. Blood. 73: 381-4, 1989.
5. Tomiyama. Four cases of CD7<sup>+</sup> acute myeloid Leukemia. Rinsho-Ketsueki. 34(1): 57-62, 1993.
6. Del-Poeta. CD7 expression in AML. Leuk-Lymphoma. 17: 11-9, 1995.
7. Miwa-H. Biologic characteristics of CD7<sup>+</sup> acute Leukemia. Leuk-Lymphoma 21: 239-44, 1996.
8. Saxena-A. Biologic and clinical significance of CD7 expression in AML. Am-J-Hematology. 58(4): 278-84, 1998.
9. Venditti-A. Prognostic relevance of the expression of T dt and CD7 in 335 cases of acute myeloid Leukemia. Leukemia. 12(7): 1056-63, 1998.
10. Kornblau-SM. Analysis of CD7 expression in AML. Leukemia. 9(10): 1735-41, 1995.
11. Abramenko. Immunophentypic heterogeneity of CD7<sup>+</sup>, CD4-CD8-acute Leukemia. Gemotol-Transfuziol. 40(4): 10-3, 1995.
12. Lauria-F. The presence of Lymphoid-associated antigens in adult AML is devoid of prognostic relevance. Stem-cells-Dayt. 13(4): 428-34, 1995.