



DERLEME / REVIEW

## Çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi

Association of CD38 expression with prognosis in childhood leukemia

Özgür Kaya<sup>1</sup>, Nurdan Zeytin<sup>2</sup>, Serhan Küpeli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

*Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi 2022;2(1):9-11*

### Abstract

Pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for eighty percent of all childhood leukemias, while acute myeloid leukemia (AML) accounts for 20 percent. Leukemias can be divided into groups according to their cell origin. In all leukemias, the distinction is made by surface markers in flow cytometric examinations at the time of diagnosis. Many factors such as genetics, laboratory, age and gender are in use to determine the prognosis. Each cell type has unique surface markers in B-ALL, T-ALL and AML. The effect of CD38 expression, which is a surface marker, on prognosis is discussed in this review. Studies to examine the effect of CD38 expression on prognosis are limited, and the results have shown that high CD38 expression may be associated with poor prognosis. There is a little information on the clinical use of daratumumab, an anti-CD38 antibody, in childhood leukemias. In this review, the presence of CD38 expression in childhood leukemias and its effect on prognosis were investigated.

**Keywords:** Pediatric acute leukemia, CD38 expression in pediatric leukemia, the effect CD38 expression to prognosis.

### Öz

Çocukluk çağında en sık görülen akut lenfoblastik lösemiler (ALL) tüm akut lösemilerin %80 ini oluştururken akut myeloid lösemiler (AML) %20 sini oluşturur. ALL'ler geliştikleri hücre kökenlerine göre gruplara ayrılabilir. Tüm lösemilerde ayırım tanı anındaki akım sitometrik incelemelerdeki yüzey belirteçleri ile yapılır. Pediyatrik akut lösemilerin prognozunu belirlemek için genetik, laboratuvar, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktör mevcuttur. B-ALL, T-ALL ve AML'de her hücre tipinin kendine özgü yüzey belirteçleri olup, bu derlemede amaç bir yüzey belirteci olan CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi tartışılmaktadır. CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini incelemek için yapılan çalışmalar literatürde sınırlı olup elde edilen sonuçlar yüksek CD38 ekspresyonunun tedaviye yanıtının azlığı ve kötü prognoz ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir. Bir anti-CD38 antikoru olan Daratumumab'ın klinik kullanımı çocukluk çağı lösemileri için kısıtlıdır. Bu tartışmada ise çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun varlığı ve prognoza etkisi irdelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı akut lösemileri, çocukluk çağı lösemilerinde cd38 ekspresyonu, CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi.

## GİRİŞ

Akut lösemiler immatür lenfoid hücrelerin ya da lenfoblastların anormal klonal proliferasyonu sonucu oluşan malignansilerdir.<sup>12</sup> Pediyatrik lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignansidir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturur. Pediyatrik lösemilerin % 97'si akut lösemidir. Pediyatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) tüm akut lösemilerin

%80'ini oluşturur. Akut myeloid lösemiler(AML) pediyatrik lösemilerin %20'sini oluşturur<sup>1-3</sup>. ALL'ler geliştikleri hücre kökenlerine göre B-ALL, T-ALL ve mix lineage ALL olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Ayırım yapılırken tanı anındaki akım sitometrik inceleme sonucundaki yüzey belirteçleri kullanılır. Akut lösemiler için tanımlanmış birçok prognostik faktör mevcuttur, biz bu çalışmamızda CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini irdedeceğiz.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgür Kaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye  
E-mail: ozgurkayaa2017@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.05.2022 Kabul tarihi/Accepted: 12.06.2022

## LÖSEMİDE YÜZEY BELİRTEÇLERİ

B-ALL için belirleyiciler CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD79a, HLADR'dir. T-ALL için ise CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD25, CD56, CD57 belirteçleri kullanılır. Mix lineage ALL'de ise her iki grubun da yüzey belirteçleri ifade edilebilir. AML'de ise yüzey belirteçleri CD13, CD14, CD33, CD41, CD117 ve myeloperoksidazdır<sup>4</sup>. Liao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada B-ALL hastalarında CD38 ekspresyonunu %97,9 normal T hücrelerinde bu oranı %72,9 olarak bulmuştur.<sup>7</sup> Jiang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Bu derlemede, çocukluk çağı akut lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoza etkisinin literatür bilgileri ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

## LÖSEMİLERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Pediyatrik akut lösemilerde birçok prognostik faktör mevcuttur. ALL'ler için yaş, cinsiyet, geliş beyaz küre sayısı, 8. gün absöly blast sayısı, 15. gün ve 33. gün kemik iliği durumu (remisyon-indüksiyon tedavisi sonrası) tanımlanmış en güçlü prognostik faktörlerdir<sup>5</sup>. Ayrıca sitogenetik anomaliler t (4;11) ve t (9;22) kötü prognoz göstergesidirler. Trizomi 4, 11, 17 ve extrameduller hastalık varlığı prognozu etkileyen faktörler arasındadır. AML'ler için yaş, geliş beyaz küre sayısı, cinsiyet, tedavi cevabı, bazı genetik anomaliler (5q delesyonu, monozomi 5 ve 7) gibi faktörler etkilidir<sup>6</sup>.

## CD38 EKSPRESYONU

CD38 esas olarak lenfoid hücre yüzey farklılaşma belirteci olarak tanımlanabilir. CD38 ayrıca cyclic ADP-ribozun NAD+ADP-ribozdan hidrolizini ve sentezini katalizleyen multifonksiyonel izoenzimidir. Bu reaksiyonlar hücre içi Ca<sup>++</sup> düzenlenmesi için temeldir<sup>3</sup>. CD38 ekspresyonu multipl myelom hastalarında prognostik faktör olarak kullanılmaktadır ve hedefe yönelik tedaviler için etkili bulunan bir yüzey belirteçidir.

## LÖSEMİLERDE CD38 EKSPRESYONU VE PROGNOZ

Pediyatrik lösemi hastalarında CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Liao ve arkadaşları<sup>7</sup> pediyatrik akut T hücreli lösemilerde

CD38 ekspresyonunun prognoza etkisini araştırmış ve yüksek CD38 ekspresyonu ile prognoz arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Jiang ve arkadaşlarının<sup>3</sup> çalışmasında pediyatrik B-ALL hastalarında yüksek CD38 ekspresyonunu kötü prognoz ile ilişkili bulmuştur. Nunes ve arkadaşları<sup>8</sup> erişkin akut lösemili hastaların periferik kan örneklerini sağlıklı insanların kan örnekleriyle karşılaştırmıştır. Erişkin akut B hücreli lösemi hastalarında CD38 ekspresyonunu sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Erişkin akut B hücreli lösemi hastalarını kendi içinde karşılaştırdığında ise tedaviye cevabı düşük olan hastalarda CD38 ekspresyonunu yüksek bulmuştur. Bu çalışmada erişkin akut B hücreli lösemilerde yüksek CD38 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. T hücreli akut lenfoblastik lösemiler (T-ALL) ile yapılan bir başka çalışmada CD38 ekspresyonunun tanı anında minimal rezidüel hastalıkta ve refrakter hastalığıdaki ekspresyon oranları yüksek oranda pozitif bulunmuştur<sup>9</sup>. Tanı anında CD38+ olan hastaların kemoterapi sonrasında da CD38+ olmaya devam ettiği gözlenmiştir. Hastalığın her aşamasında CD38 pozitifliğinin sabit kalması hedefe yönelik tedavilerin etkinliği açısından umut ışığı olmuştur.

## DARATUMUMAB VE CD38

CD38 ekspresyonunun multipl myelom ve birçok hematolojik malignenside gösterilmiştir ve bu çalışmalar CD38 yüzey markerini hedefleyen tedavi çalışmalarını hızlandırmıştır. Daratumumab CD38'i hedefleyen monoklonal antikordur<sup>10</sup>. Lokhorst<sup>11</sup> Daratumumab'ın yüksek oranda sitotoksik tedavi görmüş ve refrakter multiple myelom hastalarında oldukça güvenli ve umut verici bir etkinliği olduğunu göstermiştir. Bride ve arkadaşları<sup>10</sup> CD38+ T-ALL hastalarında hedefe yönelik tedavi açısından preklinik bir çalışma yapmıştır. CD38 ekspresyonunun sitotoksik kemoterapi sonrası hala yüksek oranda devam ettiği ve daratumumabın preklinik çalışmalarda etkili olduğu bulunmuştur.

## SONUÇ

Çocukluk çağı akut lösemilerinde CD38 ekspresyonunun prognoza etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. CD38 yüzey molekülünü hedefleyen tedavi multipl myelomda kullanılmaktadır, çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun

tanı anında ve hastalığın farklı evrelerinde araştırılması hedefe yönelik tedavinin çocukluk çağı akut lösemilerinde de kullanılması için ilk adımı oluşturabilir. Çocukluk çağı lösemilerinde CD38 ekspresyonunun araştırılması hem prognoza hem hedefe yönelik tedavilere yön vermek açısından önemli olabilir. Lösemilerde CD38 ekspresyonunun araştırılması konusunda çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and prospects in pediatric leukemia. *curr probl pediatr adolesc health care*. 2016;46:229-41.
2. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2018;27:483-99.
3. Jiang Z, Wu D, Lin S, Li P. CD34 and CD38 are prognostic biomarkers for acute B lymphoblastic leukemia. *Biomark Res*. 2016;4:23.
4. Gertjan JL, Kaspers Pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:405-13.
5. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017;60:129-37.
6. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist*. 2007;12:341-55.
7. Liao C, Shen DY, Xu XJ, Song H, Xu WQ, Zhao FY et al. High CD38 expression in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia is not associated with prognosis. *Cancer Biomark*. 2019;27:277-84.
8. da Silva Nunes VB, Dias CK, De Bastiani MA, Farias MG, Spagnol F, Alegretti AP et al. NT5E gene and CD38 protein as potential prognostic biomarkers for childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Purinergic Signal*. 2022;18:211-22.
9. Tembhare PR, Sriram H, Khanka T, Chatterjee G, Panda D, Ghogale S et al. Flow cytometric evaluation of CD38 expression levels in the newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and the effect of chemotherapy on its expression in measurable residual disease, refractory disease and relapsed disease: an implication for anti-CD38 immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000630.
10. Bride KL, Vincent TL, Im SY, Aplenc R, Barrett DM, Carroll WL et al. Preclinical efficacy of daratumumab in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131:995-9.
11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-19.