



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة دور الضخامة الكبدية الطحالية والتعداد البدني للأرومات المحيطية
في تحديد الإنذار عند مرضى الالتهاب الفيروسي الحاد

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا والماجستير في طب الأطفال

برئاسة : أ.د . عصام أنجق

بإشراف: م.د. ماجد خضر

إعداد: د.ربا حاتم

2014-2013

إلى سوريا

وطني

وأُمِّي

ربنا

بطاقة شكر

أغراماً دخلنا صرحك، فرأينا من الألم والأمل ما صقل شخصياتنا ، ونمى أحاسيسنا قبل معارفنا، وها نحن إذ نخرج ، نفخر ونحنّ لكل لحظة قضيناها داخل جدرانك...

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق

أمام هاماتكم أنحنى ، وخالص امتناني وتقديري أقدم ، كنتم خير قدوة ، وتركتم في عقولنا وقلوبنا أعمق وأرسخ التأثير...

أساتذتي الكرام مستودع العلم

حكماء الماضي وقدوة المستقبل

أخص بالشكر من ساندني ودعمني وأشرف على بحثي المتواضع هذا أستاذي الكريم

م.د. ماجد خضر

وأتقدّم بالشكر الجزيل للأساتذة الأفاضل

أ.د. ديانا الأسمر

م.د. عثمان حمدان

لتفضلهما بمناقشة وتحكيم هذا البحث

مخطط الدراسة:

• القسم النظري:

1. مقدمة.
2. الفيزيولوجيا المرضية.
3. الوبائيات.
4. الإنذار.
5. تثقيف المرضى.
6. التاريخ والقصة السريرية.
7. الفحص السريري.
8. اعتبارات تشخيصية.
9. استكمال الدراسة (التتميط المناعي، الدراسات الجزيئية والخلوية الجينية)
10. المقاربة.
11. العلاج الكيماوي.
12. المخطط اللوغاريتمي لحساب عامل الخطورة.

• القسم العملي:

1. هدف البحث ومخططه.
2. التوزيع حسب العمر والجنس.
3. الموجودات السريرية.
4. الموجودات المخبرية.
5. التوزيع حسب عامل الخطورة الحسابي.
6. التوزيع حسب الجريان الخلوي.
7. نتائج دراسة السائل الدماغي الشوكي.
8. نتائج الاستجابة للعلاج.
9. نتائج المتابعة بعد السنة الأولى.
10. مقارنة النتائج حسب عامل الخطورة الحسابي.

• المراجع.

القسم النظري

1. مقدمة:

يعدّ الابيضاض اللمفاوي الحادّ الخباثة الأشيع عند الأطفال، حيث يمثّل حوالي ثلث حالات سرطان الأطفال. يبلغ الحدوث السنوي للابيضاض اللمفاوي الحادّ في الولايات المتحدة الأميركية 3.7-4.9 حالة لكل 100000 طفل أعمارهم بين 0-14 سنة⁽¹⁾ مع ذروة حدوث عمرية بين 2-5 سنوات.

يمكن تعريف الابيضاضات كمجموعة من الأمراض الخبيثة تُسبّب بعيوب جينية في خلايا الجهاز المكون للدم بالتآزر مع عوامل بيئية تؤدي لتكاثر نسيلي غير منظم ، وسلالة الخلايا الناتجة لها الأفضلية بالنمو على العناصر الخلوية الطبيعية بسبب ارتفاع معدل انقسامها وانخفاض معدل موتها الخلوي العفوي المبرمج ، والنتيجة تخريب الوظيفة الطبيعية لنقي العظام وبالتالي قصور نقي العظام .⁽²⁾

أسباب تطور الابيضاض اللمفاوي الحاد ما تزال بحاجة للإيضاح ، من المعروف حتى الآن أن هذا المرض يظهر بسبب تحول خبيث بسلائف اللمفاويات، وأن هذا التحول الخبيث مرتبط بتغيرات جينية في هذه الخلايا، سبب حدوث هذه التغيرات وسبب تطویرها للابيضاض اللمفاوي الحاد لا يزال مجهولاً حتى الآن، لكنه من المؤكد أن الابيضاض اللمفاوي الحاد يسبب بتعاقد مجموعة من العوامل الجينية والبيئية⁽³⁾.

ومن المعروف أنّ بعض الحالات مرتبطة بمتلازمات جينية موروثة (تثلث الصبغي 21 متلازمة داون) أو بنقص المناعة الخلقي (متلازمة ويسكوت ألدريش-رنح توسع الشعريات الوراثي).⁽⁴⁾ كما يلعب كل من التعرض للإشعاعات المؤينة أو الأشعة السينية، والتعرض لكيمائيات وأدوية سامة جينياً، والتعرض الفيروسى دوراً في تطویر

الابيضاض. ورغم هذا معظم المرضى لا يعرف لديهم عوامل خطورة محددة لتطویر الابيضاض.(3)

مع تحسن التشخيص والعلاج، وصلت معدلات الشفاء بشكل عام بين الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد إلى 90%(5) ، استخدام برامج العلاج المعتمدة على الخطورة حسنت من معدلات الشفاء كما حدّت من سمية العلاج.

2. الفيزيولوجيا المرضية:

في الابيضاض اللمفاوي الحاد ، يطرأ على الخلية سليفة اللمفاوية استحالة جينية تجعلها تتعرض لتكاثر غير منظم مع توسع نسيلي. الخلايا الناتجة أو المستحيلة تعكس تعبيراً جينياً مماثلاً لذلك في الخلايا البائية والتائية الطبيعية. كما أشارت دراسات متعددة لوجود الخلايا الجذعية للسلسلة البيضاء في أنواع محددة من الابيضاض اللمفاوي الحاد.

3. الوبائيات:

سنوياً، حوالي 3000 طفل في الولايات المتحدة الأميركية يشخص لديهم ابيضاض لمفاوي حاد، ويبلغ الحدوث السنوي للابيضاض اللمفاوي الحاد فيها 3.7-4.9 حالة لكل 100000 طفل أعمارهم بين 0-14 سنة(1) مع حدوث عالمي مشابه على الرغم من التساؤل

المطروح حول كون الالبيضااض اللمفاوي الحاد أقل شيوعاً في البلدان محدودة الدخل.(6)

الأطفال البيض أكثر عرضة للإصابة بالالبيضااض اللمفاوي الحاد من الأطفال السود، وهناك أرجحية طفيفة لإصابة الذكور والتي تلاحظ بشكل أكبر في الالبيضااض اللمفاوي الحاد تائي الخلايا.

وللالبيضااض اللمفاوي الحاد ذروة حدوث عمرية بين 2-5 سنوات ثم تتناقص مع ازدياد العمر.

على الرغم من كون بعض حالات الالبيضااض اللمفاوي الحاد مرتبطة بمتلازمات جينية موروثة (متلازمة داون) أو بأمراض نقص المناعة الخلقية (ويسكوت ألدريش، رنح توسع الشعريات الوراثي) ، إلا أن السبب في حدوث الالبيضااض اللمفاوي الحاد لا يزال مجهولاً بشكل كبير(4).

عوامل الخطورة البيئية، كالتعرض للإشعاعات المؤينة ، والحقول الكهرومغناطيسية ، والتعاطي الوالدي للكحول والتبغ لم تثبت كمسبب للالبيضااض اللمفاوي الحاد.

في بعض البلدان النامية تبين وجود علاقة بين الالبيضااض اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية والإصابة بفيروس إبشتاين بار.

4. الإنذار:

احتمال الشفاء طويل الأمد في الالبيضااض اللفاوي الحاد يعتمد على المعطيات السريرية والمخبرية وعلى العلاج.

تقييم خطورة الإنذار يتضمن:

(a) الموجودات السريرية والمخبرية: العمر- الجنس- الإصابة خارج النقوية (جملة عصبية مركزية، خصى) - الضخامة الكبدية الطحالية وضخامة المنصف- الضخامات العقدية - تعداد الكريات البيض عند التشخيص. حيث يعكس التعداد البدئي للكريات البيض الحمل الورمي، وعليه يعد الأطفال ذوي خطورة عالية للنكس إذا بلغ التعداد البدئي للبيض لديهم ($10^9 \times 50$ ل) كما تختلف حسب التعداد البدئي نسبة الأطفال في الفترة الصافية (الخالية من المرض) حيث تبلغ نسبة الأطفال في فترة صافية 5 سنوات ممن تعداد الكريات البيض البدئي لديهم ($10^9 \times 100 - 50$ ل) 67.3%. وتتناقص هذه النسبة تدريجياً مع ارتفاع تعداد الكريات لبيض البدئي لتبلغ 41.3% عندما يكون تعداد الكريات البيض البدئي ($10^9 \times 100$ ل) وتهبط إلى 30.2% عندما يكون تعداد الكريات البيض البدئي ($10^9 \times 200$ ل). (7) كما يستدل على الحمل الورمي عبر الضخامة العقدية بما فيها ضخامة المنصف، والضخامة الكبدية والطحالية، وفي المرضى مع مثل هذه الموجودات يكون الحمل الورمي عالياً كما يشيع لديهم النمط التائي من الالبيضااض اللفاوي الحاد مما يسيء للإنذار. (7) كما وتحمل إصابة الجملة العصبية المركزية تأثيراً سلبياً على الإنذار رغم أنه تحسن بالمعالجة التشيعية وحقق الأدوية (ميتوتريكسات، سيترايين) ضمن السيساء. (7) بين

الذكور من المرضى تبلغ نسبة من لديهم دليل على الإصابة الخصيوية 1.9%. الإصابة الخصيوية المترافقة مع ضخامة في الخصية تترافق مع حمل ورمي أعلى وبالتالي إنذار أسوأ، بينما لا تملك الإصابة الخصيوية الخفية غير الواضحة عند التشخيص أية تأثير على الإنذار.⁽⁷⁾ بالنسبة للعمر والجنس، فالرضع الأصغر من سنة والأطفال والمراهقون الأكبر من عشر سنوات لديهم إنذار أسوأ. وهناك أفضلية في الإنذار عند الإناث في الفئة العمرية الأصغر من 10 سنوات حيث تبلغ نسبة الأطفال الإناث مع فترة صافية خمس سنوات 84% مقارنة مع 71% عند الذكور.⁽⁷⁾ أما في الفئة العمرية الأكبر من 10 سنوات فلإناث إنذار أسوأ من الذكور.

(b) المميزات البيولوجية للخلايا الالبيضاوية: (التميط المناعي والدراسات الجزيئية والخلوية الجينية) التتميط المناعي أصبح ممكناً منذ سبعينات القرن الماضي وحالياً يعتمد عليه في التشخيص. في الوقت الحاضر 85% من الأطفال المصابين بالالبيضاوس اللمفاوي الحاد يظهرون نمطاً مناعياً للسلسلة البائية، و15% يظهرون نمطاً مناعياً للسلسلة التائية، كما يمكن لواسمات نقوية مثل (CD₁₃- CD₆₅- CD₃₃) أن تظهر على الأرومات مما يدل على عدم تمايزها بشكل جيد وبالتالي يسيء للإنذار.⁽⁷⁾ وتعد الالبيضاوس اللمفاوية البائية الحادة بشكل عام أفضل إنذاراً من الالبيضاوس اللمفاوية التائية الحادة) باستثناء الالبيضاوس اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية مع الشذوذ الصبغي (t(9,22) ويعد الالبيضاوس اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية الناضجة داءً عنيفاً مع معدل انقسام عالٍ وإنذارٍ سيء تحسن حالياً وبشكل جيد

جداً باستخدام البروتوكولات الجديدة المعتمدة على جرعات عالية من الميتوتريكسات والسيتيرابين. ويترافق الابيضاض اللمفاوي متعدد السلاسل مع نتائج ضعيفة. (7) الدراسة الجزيئية والخلوية الجينية أصبحت ممكنة أيضاً منذ سبعينات القرن الماضي، حيث أوضحت وجود شذوذات جينية متعددة ، بنوية وعددية عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد. معظم هذه الشذوذات تتدخل في تعبير جينات معينة مسؤولة عن انقسام وتمايز الخلايا. نذكر من هذه الشذوذات والتي تترافق بإنذار سيء $t(4,11)$ - $t(9,22)$. في العديد من الحالات لا نجد الشذوذات الصبغية الموصوفة حتى الآن لكن عدد الصبغيات يكون غير طبيعي وفرط الصيغة الصبغية أشيع من نقصها ويترافق مع إنذار أفضل في حال عدم تجاوزه ال (n=60). بينما يعد نقص الصيغة الصبغية عامل إنذار سيء وفي حالته ينصح بزرع النقي بعد الهجوع الأول. هذا ويترافق تثلث الصبغيات (4-10-17-18) مع إنذار أفضل. (7)

(c) الاستجابة للعلاج البدئي الكيماوي: أي انخفاض الأرومات في نقي العظم لأقل من 5%

(d) حمل المرض الأصغري المتبقي (MRD): والذي يكشف بالتقنيات الجزيئية كما سيرد لاحقاً.

بالاعتماد على هذه الأدلة يمكن أن يصنّف المرضى بالتدرّج إلى:

- مرضى الخطورة المنخفضة.
- مرضى الخطورة المعيارية أو القياسية.
- مرضى الخطورة العالية.
- ومرضى الخطورة العالية جداً. (8)

مرضى الخطورة المعيارية أو القياسية

هم من تتراوح أعمارهم بين (1-9.9) سنة، تعداد الكريات البيض عند التشخيص ($50000 <$) ، لا توجد لديهم ملامح خلوية جينية وخيمة ، ويبدون استجابة جيدة للعلاج الكيماوي البدئي فتتخفض نسبة الأرومات في نقي العظم إلى ($5\% <$) في اليوم الرابع عشر للعلاج وإلى ($0.01 <$) في اليوم الثامن والعشرين. أي يبدون استجابة باكراً سريعة.

مرضى الخطورة المنخفضة يحققون المعايير السابقة كلها وبالإضافة لها يملكون ملامحاً خلوية جينية مفضلة (مستحسنة). على سبيل المثال تثلت الصبغيات (4-10-17).

مرضى الخطورة العالية هم من لم يحققوا جميع المعايير السابقة أو كان لديهم إصابة خارج نقوية تجعل من غير المناسب معالجتهم كمرضى الخطورة المعيارية أو القياسية.

مرضى الخطورة العالية جداً هم من يملكون ملامحاً خلوية جينية وخيمة، على سبيل المثال : (صبغي فيلادلفيا- نقص التضاعف $n <$ 44 -جين MLL المعدل) ، أو من يبدون استجابة ضعيفة جداً للعلاج الكيماوي البدئي (فشل العلاج البدئي مع مرض أصغري متبقي) ($> 1\%$)

مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد الأصغر من سنة عمراً لديهم مرض مميز بيولوجياً باستجابة ضعيفة للعلاج الكيماوي.⁽⁹⁾

نسبة الأطفال المعالجين من الابيضاض اللمفاوي الحاد والذين يعيشون فترة صافية 5 سنوات (خالية من المرض) تختلف بشكل كبير اعتماداً على تصنيف الخطورة فتبلغ (95%) في مرضى الخطورة المنخفضة ، وتنخفض حتى (30%) في مرضى الخطورة العالية

جداً، مع نتائج أسوأ عند الرضع (20%) للمرضى الأصغر من 90 يوماً.

بالإجمال معدل الشفاء للأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد أكثر من (80%).

معدل البقاء لخمس سنوات للأطفال المشخص لديهم ابيضاض لمفاوي حاد ارتفع من 84% بين عامي (1990-1994) إلى 90% بين عامي (2000-2005).

هذا التحسن في معدل البقاء لوحظ عند جميع الفئات العمرية عدا الرضع الأصغر من عام.

في البلدان محدودة الدخل ، نتائج علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال كانت أقل تشجيعاً. يعود ذلك للتأخر بالتشخيص، عدم الالتزام بمتابعة العلاج، والموت بسبب سمية العلاج نظراً لنقص العناية الداعمة. ومع ذلك فإن تحسن العناية الداعمة ، واتباع برامج العلاج المكثفة رفعت نسبة الأطفال المعالجين والذين يعيشون فترة صافية 4 سنوات إلى 61% في الهند⁽¹⁰⁾، و 78% في لبنان⁽¹¹⁾.

في دراسة تحليلية للبقاء طويلة الأمد بين 21626 شخصاً عولجوا من الابيضاض اللمفاوي الحاد وهم أطفال ضمن تجارب المجموعة الورمية السريرية بين عامي 1990-2005 تبين ارتفاع نسبة البقاء لعشر سنوات من 80% بين عامي 1990-1994 إلى 84% بين عامي 1995-1999. كما تبين أن هذا التحسن شمل كل الفئات من ضمنها الأطفال الأكبر سناً والأطفال السود.⁽⁵⁾

الاختلاطات الباكرة الحادة يمكن أن تشمل جميع الأعضاء في مختلف الأجهزة وتضمن التالي:

- متلازمة الانحلال الورمي.
- القصور الكلوي.
- الإنتان.
- النزف.
- الخثار.
- الاعتلال العصبي.
- الاعتلال الدماغي.
- الاختلاجات.

كذلك لابد من المتابعة مدى الحياة لأن الأطفال الناجين يمكن أن يتعرضوا لاختلاطات متأخرة للعلاج المتبع تتضمن التالي⁽¹²⁾:

- خباثات ثانوية.
- قصر قامة(تشيع القحف والعمود الفقري).
- عوز هرمون النمو.
- صعوبات التعلم.
- اضطرابات معرفية.

5. تثقيف المرضى:

يجب التأكد من أن أولياء أمر المريض يتفهمون أن الالبيضااض اللمفاوي الحاد ليس له سبب محدد، وأن التقييم والتصنيف الدقيقين يساعدان في توجيه العلاج، وأن برامج العلاج المتبعة ضمن المؤسسات المختصة تساعد في الحصول على نتائج أفضل في المستقبل.

كما يجب أن يكون أولياء أمر المريض على دراية بالتأثيرات الجانبية غير المرغوبة المتوقعة لكل دواء كي يصبحوا قادرين على ملاحظة أي علامات أو أعراض تستدعي التدخل الطبي الفوري. كذلك الأعراض والعلامات المتعلقة بفقر الدم، نقص الصفائح، والإنتان. والحرص على طلب المساعدة الطبية سريعاً من قبل الفريق المعالج المختص بالأورام.

6. التاريخ والقصة السريرية:

غالباً ما يتظاهر الأطفال المصابون بالالبيضااض اللمفاوي الحاد بعلامات وأعراض تعكس ارتشاح نقي العظم بالأرومات وأو الإصابة خارج النخوية.

عندما تحلّ الأرومات الالبيضاضية مكان نقي العظم، يتظاهر المرضى بأعراض وعلامات قصور نقي العظام والتي تتضمن فقر الدم، نقص الصفائح ونقص الكريات البيض المعتدلة.

في مرضى الالبيضااض اللمفاوي الحاد بالخلايا سليفة البائية (preB ALL) قد يكون الألم العظمي، الالتهاب المفصلي، والعرج هي الأعراض الأولى الظاهرة. وقد تكون الأعراض الوحيدة في 5% من المرضى مما يؤدي لتأخر التشخيص. (13)

تعد الحمى ،المنخفضة أو المرتفعة الدرجة من الأعراض الشائعة عند التشخيص، لكن الإنتان نادر المشاهدة باستبعاد حالات نقص المعتدلات.

من التظاهرات السريرية الشائعة أيضاً التعب والإرهاق، الشحوب، النمشات والنزوف الرطبة.

كما أن انتشار الخلايا الالبيضاوية قد يتظاهر بضخامة عقد لمفاوية وضخامة كبدية طحالية.

حالات الالبيضاخ اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية الناضجة (Bcell ALL) قد تترافق مع كتل خارج عقدية في البطن أو الرأس أو العنق . كما يمكن أن تترافق مع إصابة الجهاز العصبي المركزي.

عند مرضى الالبيضاخ اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية (TcellALL) قد تكون الأعراض الأولية هي العسرة التنفسية والصرير الثانويان لكتلة منصفية.

أعراض الإصابة العصبية المركزية كالصداع والإقياء والإعياء وصلابة النقرة نادراً ما تلاحظ كأعراض أولية عند التشخيص بشكل عام لكنها أكثر شيوعاً في الالبيضاخ اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية (Tcell ALL) والالبيضاخ اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية الناضجة(BcellALL). (12)

الإصابة الخصيوية عند التشخيص كذلك نادرة وإذا وجدت تبدو كضخامة خصية وحيدة الجانب غير مؤلمة.

7. الفحص السريري:

موجودات الفحص السريري عند الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد تعكس أيضاً ارتشاح نقي العظم بالأرومات والإصابة خارج النقوية.

يلاحظ عند المرضى عادةً شحوب عائد لفقر الدم، نمشات وكدمات عائدة لنقص الصفائح. وتبدو الإصابة خارج النقوية كضخامة عقد لمفاوية وضخامة كبدية وطحالية.

إذا شملت الإصابة الجهاز العصبي المركزي، قد نجد وذمة حليلة العصب البصري، صلابة نقرة، وشلل أعصاب قحفية.

فحص الخصيتين عند الذكور مهم أيضاً، وتبدو الإصابة الخصيوية كضخامة وحيدة الجانب غير مؤلمة.

ظهور الصرير يدعو للقلق فقد يكون علامة وجود كتلة منصفية، والتي توجد في حوالي نصف المرضى المصابين بابيضاض لمفاوي حاد بالخلايا التائية، وتحمل خطورة حصار تنفسي وشيك، حيث يجب تجنب وضعية الاستلقاء بشكل مسطح أو إجراء التنبيب. يجب المباشرة بالستيروئيدات ونقل المريض لوحدة العناية المركزة للمراقبة.

8. اعتبارات تشخيصية:

كافة الفحوصات الشكلية، المناعية، والجينية للخلايا الالبيضاضية
ضرورية لإقرار تشخيص الالبيضاض اللمفاوي الحاد.

من الحالات الأخرى التي يجب ان تؤخذ بعين الاعتبار عند تقييم طفل
يشتهه بإصابته بالالبيضاض اللمفاوي الحاد والتي تمثل التشخيص
التفريقي :

- فقر الدم الحاد.
- فقر الدم اللامنع.
- فرغرية نقص الصفيحات المناعية مجهولة السبب (ITP).
- فقر دم فانكوني.
- التهاب المفاصل الرثياني الشبابي.
- كثرة الكريات البيض.
- الخمج بالبارفو فيروس B₁₉ .
- الالبيضاض النقوي الحاد عند الأطفال.
- النوروبلاستوما عند الأطفال.
- لمفوما لا هودجكن.
- ذات العظم والنقي.
- الغرن العضلي المخطط عند الأطفال.
- إيوينغ ساركوما.

9. استكمال الدراسة:

عند التقييم المبدئي للمرضى نجري تعداداً كاملاً لعناصر الدم، ويتم فحص لطاخة الدم المحيطي من قبل أخصائي بأمراض الدم لتحري وجود الأرومات فيها وتحديد صفاتها الشكلية.

ارتفاع تعداد الكريات البيض أكثر من $(10 \times 10^3/\mu L)$ يظهر في نصف المرضى.

نقص المعتدلات، فقر الدم، ونقص الصفائح غالباً ما تلاحظ نتيجة تثبيط عملية تصنيع الدم الطبيعية بسبب ارتشاح نقي العظام بالخلايا الالبيضاوية.

من المهم معرفة ان 20% من المرضى يتظاهرون بنقص خلوية شامل في الدم دون أي أدلة على وجود الأرومات.⁽¹⁴⁾

قد تلاحظ اضطرابات استقلابية مختلفة كارتفاع المستويات المصلية لحمض البول، البوتاسيوم، الفوسفور ونازعة هيدروجين اللاكتات ونقص الكالسيوم . ودرجة هذه الاضطرابات تعكس الحمل الورمي والهدم أو الانحلال.

على الرغم من عدم إجرائها عالمياً، قد تكون الاختبارات التخثرية مفيدة في مرضى الالبيضاخ اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية، وتتضمن زمن البروترومبين، زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل، مستويات الفيبيرينوجين ومنتجات تدركه (D Dimer) وذلك لتقييم التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC).

الفحوص الشعاعية غير ضرورية عند التقييم عدا الصورة الشعاعية البسيطة للصدر لتحري ضخامة المنصف. وفي حال أبدى الفحص السريري ضخامة خضوية يمكن إجراء صورة فوق صوتية للخصيتين لتقييم الارتشاح الالبيضاخي فيها.

في حال تضمنت خطة العلاج المقررة أحد الأنتراسيكلينات، يجري دراسة شعاعية فوق صوتية للقلب مقرونة بتخطيط قلب كهربى قبل بدء العلاج لتعتمد لاحقاً في تقييم السمية القلبية.

يجرى البزل القطني لتقييم إصابة الجهاز العصبي المركزي، ولحقن الأدوية ضمن الجافية. حيث يتم إجراؤه قبل مباشرة العلاج ويتم فحص السائل الدماغي الشوكي فحصاً كيمائياً وخليوياً شكلياً.

التميط المناعي:

الخلايا الالبيضاضية في الالبيضاض اللمفاوي الحاد تعيد ترتيب غلوبوليناتها المناعية وجينات مستقبلات الخلايا التائية، وتعبر عن جزيئات مستقبل مولد الضد بطرق تتوافق مع العمليات الطبيعية في تطور الخلايا اللمفاوية التائية والبائية وهكذا يمكن تصنيف الالبيضاض اللمفاوي الحاد إلى ابيضاض بالخلايا التائية، و ابيضاض بالخلايا البائية.

يشكل الالبيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية الناضجة (BcellALL) نسبة 1-3% من مجموع حالات الالبيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال. ويعتمد تشخيصه على الكشف عن وجود المستضد السطحي على الأرومات اللمفاوية.

الأرومات اللمفاوية في هذا الالبيضاض تملك نمطاً شكلياً واضحاً مع سيتوبلازما أساسية التلون تتضمن فجوات بارزة، تصنف كنمط₃ في نظام التصنيف البريطاني الأميركي الفرنسي (FAB).

يشكل الالبيضاض اللمفاوي بالخلايا سليفة البائية (PreBALL) نسبة 80% من مجموع حالات الالبيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال. ويعتمد تشخيصه على امتلاك الأرومات اللمفاوية تعبيراً سطحياً خليوياً

لاثنين أو أكثر من المستضدات الخاصة بالسلسلة اللفاوية البائية على سبيل المثال (CD₂₀-CD₁₉-CD₂₄-CD₂₂-CD₂₁-CD_{79a}).⁽⁴⁾

وعادةً ما يتم التعبير عن المستضد CD₁₀ مما يجعله واسماً تشخيصياً مفيداً.

قد يلاحظ وجود واسمات نقوية شاذة مثل CD₁₃, CD₃₃ لكن تأثيرها طفيف على الإنذار.

الخلايا سليفة البائية في الالبيضاخ اللفاوي الحاد يمكن أن تخضع إلى تحت تصنيف يقسمها إلى سليفة بائية باكرة، سليفة بائية أو سليفة بائية انتقالية. لكن تمييز تحت الأصناف هذه غير مهم من الناحية العملية السريرية. إلا أن النمط المسمى (pro B ALL) يملك إنذاراً سيئاً عادةً وغالباً ما يشاهد عند الأطفال بأعمار أقل من سنة.

أما الالبيضاخ اللفاوي الحاد بالخلايا التائية فيحدد بالتعبير عن المستضدات السطحية الخاصة بالخلايا التائية التي يميزها بشكل خاص CD₃ السيتوبلاسمي

لقد كان الالبيضاخ اللفاوي الحاد بالخلايا التائية تاريخياً أسوأ إنذاراً من الالبيضاخ اللفاوي الحاد بالخلايا البائية، ولكن على الرغم من ذلك ، عندما يتم تطبيق المعالجة الكيماوية المكثفة تصبح نتائج المرضى المصابين بالالبيضاخ اللفاوي الحاد بالخلايا التائية قابلة للمقارنة بنتائج مرضى الالبيضاخ اللفاوي الحاد بالخلايا سليفة البائية.

الدراسات الجزيئية والخلوية الجينية:

في أكثر من 90% من حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال يمكن الكشف عن تبادلات جينية محددة في الأرومات اللمفاوية والتي تملك تأثيراً هاماً على التشخيص والعلاج والإنذار.

التقنيات الجزيئية والتي تتضمن :

- التهجين التفلوري بالموقع (FISH).
- تفاعل سلسلة بوليميراز الترانسكريبتاز العكسي (RT-PCR).
- تحليل البقعة الجنوبية.

هذه التقنيات تساعد في تحديد التبادلات الجينية التي لا يتم تحديدها بالتحليل الصبغي الروتيني، وتميز الاضطرابات التي تبدو طبيعية بالدراسة الخلوية الجينية وتختلف جزيئياً.

من بين العديد من الاضطرابات الموصوفة فإن $t_{(12,21)(p13,q22)}$ أو المعروف سابقاً بـ (TEL-AML₁). وزيادة التضاعف $n > 50$ كروموسوم/خلية يشكلان حوالي 50% من الاضطرابات الصبغية المصادفة ويمنحان إنذاراً مفضلاً.

تتثلث الصبغي 4، تتثلث الصبغي 10، وتتثلث الصبغي 17 أو ما يعبر عنها بالتثلاثات الثلاثة قد تشاهد في بعض الخلايا زائدة التضاعف وتشارك أيضاً في تحسين الإنذار.

بالمقابل فإن كل من:

- نقص التضاعف $n < 44$ كروموسوم/خلية .
- $t_{(4,11)(q21,q23)}$ أو ما يعرف بجين MLL المعدلة.
- $t_{(9,22)(q34,q11)}$ أو ما يعرف بصبغي فيلادلفيا. تترافق مع إنذار وخيم.

دراسة المرض الأصغري المتبقي:

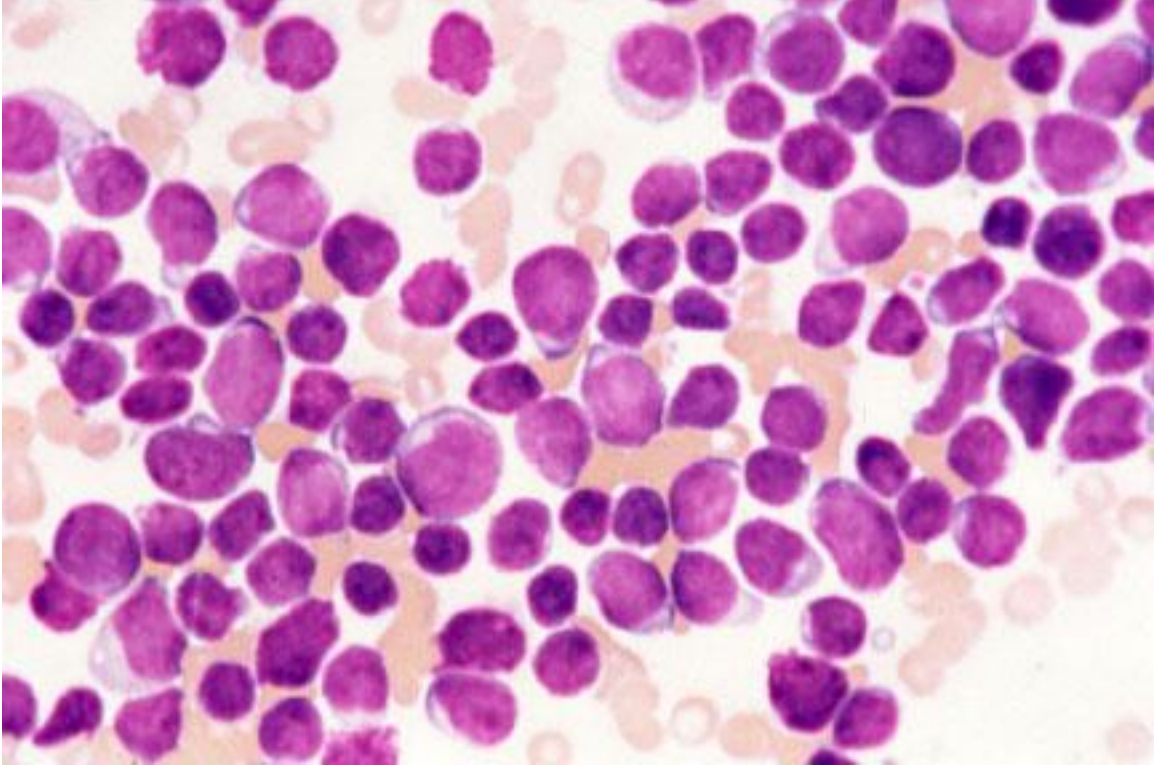
تقليدياً، استجابة الابيضاض اللمفاوي الحاد للعلاج كانت تحدد شكلياً، ما يمثل تحدياً عندما يتم البحث عن أعداد قليلة من الخلايا الابيضاضية خصوصاً في عينات نقي العظم بعد الخضوع للعلاج الكيماوي أو الزرع.

لذلك فالتحليل الجزيئي يلعب دوراً واعداً في تشخيص وعلاج الابيضاض اللمفاوي الحاد، وفي مراقبة الاستجابة للعلاج.

طرق الكشف عن المرض الأصغري المتبقي أبدت حساسية أكبر بكثير من الطرق المعتمدة على الشكل، وكل الدراسات التي استخدمت هذه الطرق أبدت ارتباطاً هاماً بين الحمل الابيضاضي الورمي في نهاية العلاج البدئي، وبين النتائج⁽¹⁵⁾. لذلك معظم برامج العلاج الحديثة تستخدم مقاييسات المرض الأصغري المتبقي في تحديد خطورة الابيضاض اللمفاوي الحاد⁽¹⁶⁾.

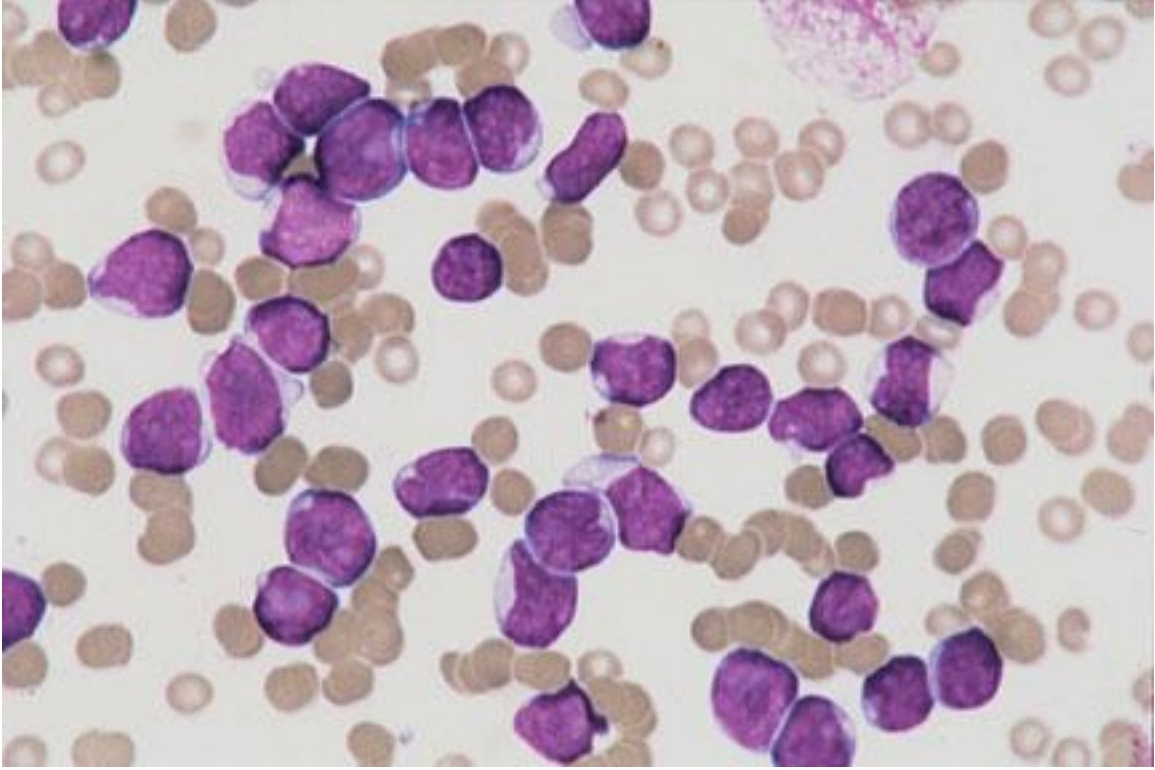
خزعة ورشافة نقي العظم:

دراسة خزعة ورشافة نقي العظم تؤكد تشخيص الابيضاض اللمفاوي الحاد، كما تساهم كل من التلويينات الخاصة المعتمدة على الكيمياء النسيجية المناعية، والتنميط المناعي، والتحليل الخلوي الجيني، والتحليل الجزيئي في تصنيف كل حالة. والصور التالية تبدي نماذجاً عن نتائج وموجودات رشافة نقي العظم في حالات مختلفة.



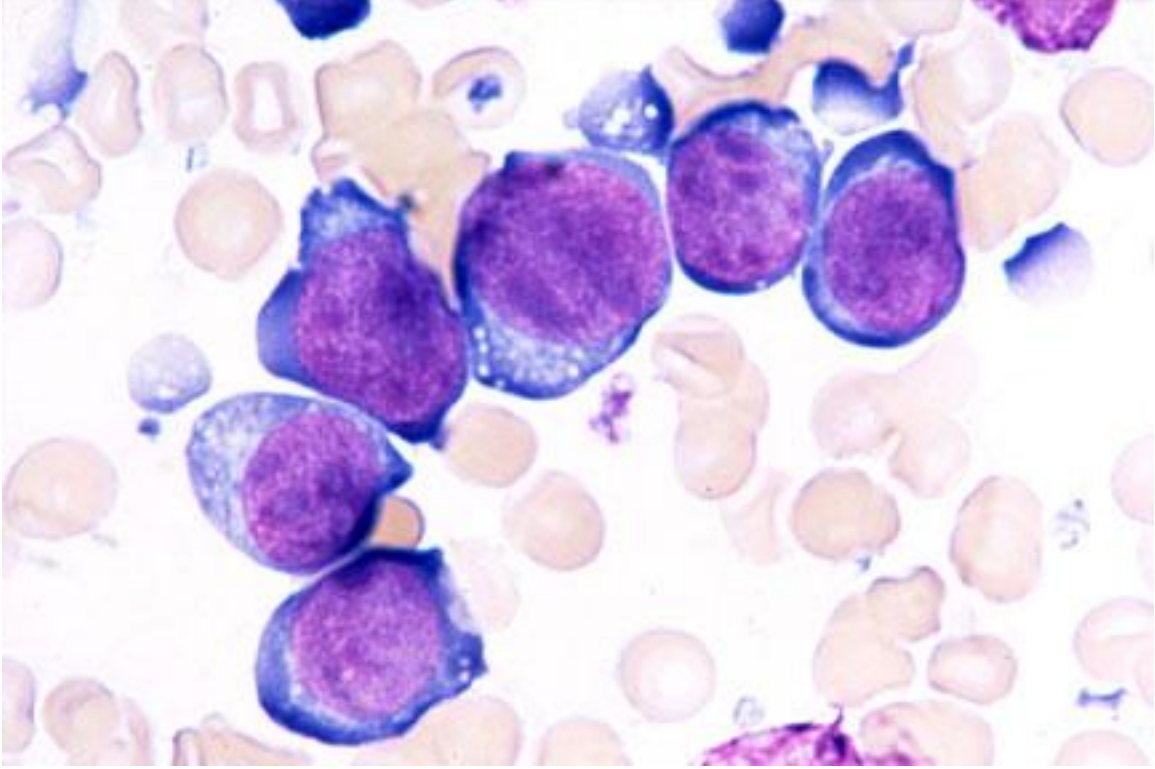
الصورة (1)

رشافة نقي العظم لطفل مصاب بابيضاض لمفاوي حاد بالخلايا سليفة البائية حيث نلاحظ استبدال النقي بشكل أساسي بأرومات لمفاوية صغيرة غير ناضجة تبدي كروماتيناً مفتوحاً وسيتوبلازما ضئيلة ونسبة نواة\سيتوبلازما عالية.



الصورة(2)

رشافة نقي العظم لطفل مصاب بابيضاض لمفاوي حاد بالخلايا التائية
يلاحظ النقي مستبدلاً بأرومات لمفاوية بحجوم مختلفة فلا يشاهد
سلائف نقوية أو حمراء والنواءات أيضاً غائبة.



الصورة(3)

رشافة نقي العظم لطفل مصاب بابيضاض لمفاوي حاد بالخلايا البائية
الناضجة نلاحظ الأرومات اللمفاوية الكبيرة ذات السيتوبلازما
الأساسية والفجوات الواضحة.

الملاحح النسجية:

بالاعتماد على نظام تصنيف الجمعية البريطانية الأميركية الفرنسية (FAB) يصنف الابيضاض اللفافي الحاد اعتمادا على الشكل إلى 3 مجموعات:

- L_1 : الأرومات اللفاوية صغيرة عادة مع سيتوبلاسما ضئيلة ونوية غير واضحة، ويشكل هذا النمط 85% من كل حالات الابيضاض اللفافي الحاد عند الأطفال.
- L_2 : هنا تكون الأرومات اللفاوية أكبر مما هي عليه في النمط السابق وتبدي اختلافاً معتبراً في الحجم مع نوية واضحة وسيتوبلاسما غزيرة، ويشكل هذا النمط 14% من مجموع حالات الابيضاض اللفافي الحاد عند الأطفال.
- L_3 : وفيه تكون الأرومات اللفاوية كبيرة ومميزة بسيتوبلاسما عميقة محبة للأساس (أساسية التلون) وعادة ما تحتوي فجوات سيتوبلاسمية واضحة ومشابهة شكلياً لخلايا لمفوما بوركيت ، يشكل L_3 1% من مجموع حالات الابيضاض اللفافي الحاد عند الأطفال.

بالرغم من اعتماد نظام التصنيف البريطاني الأمريكي الفرنسي بشكل واسع في الماضي ، إلا أنه لم يعد مفيداً حالياً ما عدا في النمط الثالث لأن معايير التشخيص الحالية الحديثة تعتمد على التتميط المناعي والدراسات الجزيئية.

10. المقاربة:

الابيضاض اللمفاوي الحاد مرض جهازى، يعتمد علاجه بشكل أساسى على الأدوية الكيماوية والمقاربة الجراحية ليست مطلوبة عموماً في معالجته عدا في تركيب القاطر الوريدية المركزية. هذه القاطر تستخدم في تسريب الأدوية الكيماوية، ومشتقات الدم، والصادات ولأخذ العينات الدموية للفحوص المخبرية.

المقاربة والعلاج يجب أن تختلف باختلاف أنماط الابيضاض اللمفاوي الحاد وذلك للحصول على نتائج مناسبة.

علاج الابيضاض اللمفاوي الحاد يتألف نوعياً من مرحلة إحداث الهجوع، مرحلة التكتيف أو التعزيز والدعم ومرحلة المعالجة المستمرة المتابعة الموجهة للحد من المرض الأصغري المتبقى.

في البداية يجب نقل الأطفال المشخص لهم ابيضاض لمفاوي حاد حديثاً إلى مركز مختص يكونون فيه تحت رعاية أخصائي بأورام الأطفال. نبدأ بتطبيق الصادات الوريدية لكل طفل لديه نقص في المعتدلات أو يعاني من حمى وعرواءات. قد يحتاج المرضى لاستشفاء متكرر لمعالجة الاختلاطات بما فيها نقل الدم، وتطبيق الصادات . من الاختلاطات الممكنة الخطيرة متلازمة الانحلال الورمي .

متلازمة الانحلال الورمي:

يمكن أن يحدث هذا الاختلاط قبل المباشرة بمرحلة إحداث الهجوع من العلاج الكيماوي أو أثناءها. ومتلازمة الانحلال الورمي تعني مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية الناتجة عن التحرير الجهازى السريع لمكونات الخلايا والذي يعود لتحطيم الأرومات اللمفاوية بالأدوية الكيماوية أو بسبب موتها تلقائياً.

الملاح الأولية المخبرية لمتلازمة الانحلال الورمي تتضمن ارتفاع المستويات المصلية لكل من حمض البول (الناتج عن استقلاب البورين) الفوسفور والبوتاسيوم، ونقص المستوى المصلي للكالسيوم. ارتفاع المستوى المصلي لحمض البول قد يؤدي لتشكيل بلورات تسد الأنابيب الدقيقة في الكلية مما قد يؤدي لقصور كلوي حاد يستلزم إجراء التحاليل الدموي. لذا يجب مراقبة مستويات حمض البول والشوارد بشكل دقيق خلال المعالجة البدئية (إحداث الهجوع).

لمنع عواقب متلازمة الانحلال الورمي ، يجب تزويد المريض بسوائل وريدية ضعف الحاجة العادية اليومية دون إضافة البوتاسيوم. ويمكن إضافة بيكربونات الصوديوم للسوائل للوصول لقلء معتدل في البول (PH=7.5-8) مما يعزز طرح حمض البول، مع تجنب ارتفاع PH البول لقيم أعلى منعاً لتشكيل نوع آخر من البلورات كبلورات فوسفات الكالسيوم.

العلاج المعياري والذي يقي من ارتفاع حمض البول المترافق مع الخبائثات هو الألوبيورينول الذي يحصر أنزيم أكسيداز الكزانيتين وبالتالي يحصر تشكل حمض البول.

دواء آخر هو الراسبوريكاز وهو أكسيداز يورات موصوف أبدي فعالية أكبر عند الأطفال ذوي الخطورة العالية لتطويع متلازمة انحلال ورمي ، يعمل عن طريق تحفيز الأكسدة الأنزيمية لحمض البول إلى مشتق أكثر قابلية للذوبان هو الألاتونين ولأنه مكلف لا يستخدم بشكل روتيني ويحتفظ به للمرضى ذوي الخطورة العالية لتطويع متلازمة الانحلال الورمي كمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية مع كثرة البيض.

11. العلاج الكيماوي:

مراحل علاج الالبيضاض اللمفاوي الحاد باستثناء الالبيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية الناضجة تتضمن خمس مراحل:

- أحداث الهجوع.
- التعزيز والدعم.
- الصيانة المؤقتة.
- المعالجة المكثفة المتأخرة.
- الصيانة.

هدف المرحلة الأولى هو إحداث الهجوع الذي يعرف بالوصول إلى نسبة أرومات أقل من 5% في نقي العظم. تستخدم في هذه المرحلة ثلاثة أو أربعة أدوية تتضمن ستيرويد قشري سكري، فنكريستين ، أسبارجيناز ويمكن إضافة أنتراسيكلين. هذا العلاج يحقق الهجوع التام المبني على الدراسات الشكلية لأكثر من 98% من المرضى . لكن مقاييسات المرض الأصغري المتبقي الحديثة أكثر دقة والهدف فيها هو الحصول على نسبة أرومات أقل من 1% و الأجدى هو نسبة أقل من 0.01% وذلك في نهاية المرحلة الأولى. التجارب السريرية الحديثة على مرضى الالبيضاض اللمفاوي الحاد، تعتمد مقاييسات المرض الأصغري المتبقي كمعيار لتحديد حالات الاستجابة الباكرة السريعة، والبطيئة خلال المرحلة الأولى من العلاج الكيماوي. واعتماداً على هذه المقاييسات ، يمكن تقوية العلاج الكيماوي وتكثيفه للمرضى الذين يبدون نسبة عالية من الأرومات المتبقية في نهاية المرحلة الأولى من العلاج. أي نسبة أعلى من 1%.

المرحلة الثانية أو مرحلة التعزيز والدعم تبدأ حالما يتم تحقيق الهجوع لتقليل الحمل الورمي للأرومات اللمفاوية قبل ظهور مقاومة دوائية أو نكس في مواقع خارج النقي كالخصية والجهاز العصبي المركزي.في

هذه المرحلة تستخدم أدوية مختلفة سيكلوفوسفاميد سيترايين مع ١ أو 6 مركابتوبورين. وتطبيق هذه المرحلة أبدى تحسنا في البقيا طويلة الأمد عند مرضى مجموعة الخطورة المعيارية .

المرحلة الثالثة أو مرحلة الصيانة المؤقتة تطبق معالجة كيميائية غير مثبطة للنقي كالفنكريستين والميتوتريكسات الوريدي وذلك لصيانة الهجوع والسماح لنقي العظم بالتعافي وتستمر هذه المرحلة من 4-8 أسابيع ثم تتبع بالمعالجة المكثفة المتأخرة والتي توجه للخلايا الالبيضاوية المتبقية ، إضافة مرحلة المعالجة المكثفة المتأخرة والتي تسمى أيضاً إعادة البدئي أو إعادة الصيانة مفيدة للمرضى في جميع مجموعات الخطورة.

المرحلة الأخيرة والأطول ، مرحلة الصيانة تتكون من ميتوتريكسات ضمن الجافية كل ثلاثة أشهر ، فنكريستين وستيروئيد قشري شهرياً ، 6مركابتوبورين يومياً وميتوتريكسات فموي أسبوعياً .

استناداً لعوامل الخطورة المذكورة وخاصة البسيطة منها قامت مجموعة برلين- فرانكفورت-مونستر (BFM) باعتماد عامل خطورة حسابي (RF) يعتمد على عدد الأرومات المحيطية ، الضخامة الكبدية ، والضحامة الطحالية ويشق من المعادلة:

$$RF=0.2*(\text{Number of Blasts } /\mu\text{l})+0.06*(\text{Liver Size cm below costal margin})+0.04*(\text{Spleen Size cm below costal margin})$$

وبناءً عليه يتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

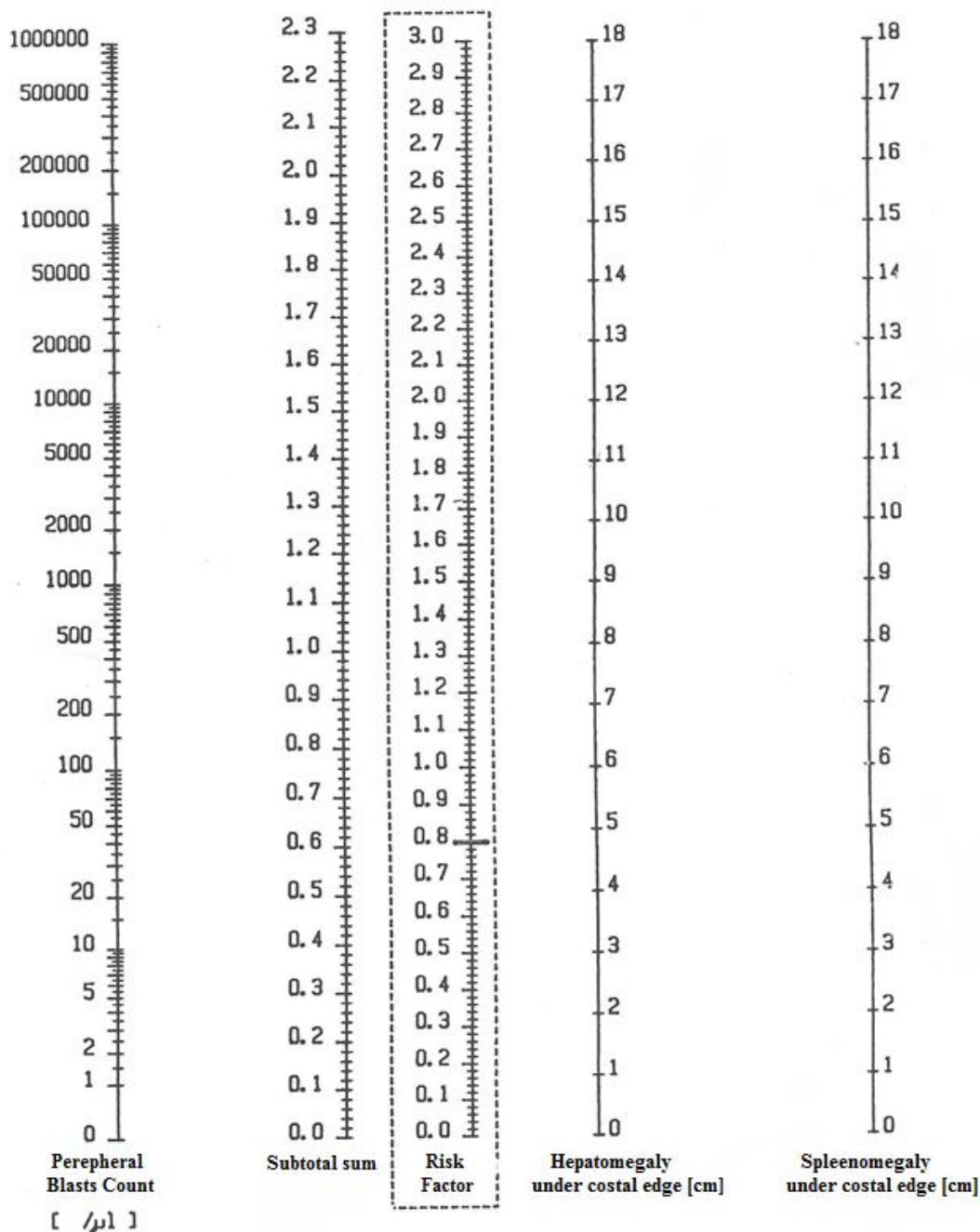
- مجموعة خطورة عادية standard risk وفيها: $0.8 > RF$
- مجموعة خطورة عالية high risk وفيها $0.8 < RF$ (17)

في بحثنا هذا سندرس إمكانية الاعتماد على هذا العامل الحسابي في مستشفى الأطفال بدمشق لتقسيم المرضى ضمن مجموعات خطورة ومدى تطابقه مع المعايير المستخدمة حالياً.

Nomogram For Determining The Risk Factors For ALL Patients.

$$RF=0.2*(BI+1)+0.06*He+0.04*Sp$$

BI : peripheral blasts - He : heppatomigaly - Sp : Spleenomegaly



Multiplying the white blood cell count at the time of diagnosis with the relative percentage of the blasts we get the absolute value of the blasts in the peripheral blood referred to on the table as (peripheral blasts).we get the subtotal sum of intersecting two values,the peripheral blasts and the hepatomegaly under costal edge.the subtotal sum then is connected with the value of spleenomegaly under costal edge to get the value of risk factor. discrimination between high risk population and normal risk population depends on the value of risk factor and a value of 0.8 is the border value.

القسم العملي

١. هدف البحث:

إمكانية الاعتماد على شدة الضخامة الكبدية الطحالية والتعداد البدئي للأرومات في الدم المحيطي كعوامل إنذار عند مرضى الالبيضااض اللفاوي الحاد من حيث الاستجابة للعلاج والنكس.

٢. مجموعة الدراسة:

مرضى الالبيضااض اللفاوي الحاد.والذين تتراوح أعمارهم بين شهر- 14 سنة.

٣. تصميم الدراسة:

دراسة وصفية .

٤. مكان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

٥. زمان الدراسة:

دراسة مستقبلية لمدة عام للمرضى المشخصين حديثا بدءا من 1/1/2012

دراسة راجعة على الحالات خلال العام 2005 / 2006 . لضمان كون الحالات الراجعة قد استكملت العلاج.

٦. معايير الاشتمال:

جميع مرضى الالبيضااض اللفاوي الحاد.والذين تتراوح أعمارهم بين شهر -14 سنة

٧. معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين استكملوا العلاج في مشاف أخرى.
- وجود مضاد استطباب للعلاج.
- رفض المريض للعلاج،أو عدم متابعته.

- وفاة المريض نظراً لعدم إمكانية تقرير سبب الوفاة بشكل مؤكد فيما إذا كان بسبب المرض أم كاختلاط للعلاج الكيماوي.
- وجود نقص بالإجراءات التشخيصية.

VIII. طرق الدراسة:

سيتم جمع البيانات التالية:

- معلومات عامة: الاسم، العمر، الجنس، السكن، رقم الإضبارة.
- الفحص السريري عند القبول: ضخامة الكبد (سم تحت الحافة الضلعية)، ضخامة الطحال (سم تحت الحافة الضلعية)، ضخامة عقدية، ضخامة خضية، علامات عصبية (تخريش سحائي).
- شعاعيا: ضخامة المنصف على صورة الصدر البسيطة.
- مخبريا: عند القبول: التعداد المحيطي للكريات البيض، نسبة الأرومات، التعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي، بزل النقي البدئي، GPT، كرياتنين، سكر دم، تنميط مناعي خلوي بواسطة جهاز الـ (FLOWCYTOMETRY)، فحص السائل الدماغي الشوكي.
- حساب عامل الخطورة باعتماد ضخامة الكبد تحت الحافة الضلعية على الخط منتصف الترقوة بال (سم) والمقدرة سريريا . وضخامة الطحال تحت الحافة الضلعية على الخط الإبطي السري بال (سم) والمقدرة سريريا ، والتعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي والمحسوب استناداً للنسبة المذكورة في قراءة اللطاخة المحيطية عند التشخيص إن توفرت ، وبناءً على قيمة (LUC) مع الاستئناس بالتوصيف في القراءة في حال لم تذكر النسبة صراحةً.
- مخبريا بعد بدء العلاج : اللطاخة المحيطية في اليوم الثامن من بدء العلاج ، بزل السائل الدماغي الشوكي ، بزل النقي في اليوم 35، بزل النقي في اليوم 64 (أن لم يكن هاجعا سابقا) .
- تقرير الهجوع في اليوم 35، أو في اليوم 64 . أو التعنيد على العلاج.
- تقرير البقاء، والفترة الحرة من المرض.

- في حال حدوث النكس : تاريخه ،طريقة كشفه،موقعه(نقوي، سحائي،
خصيوي) مع التحاليل الموافقة.
- تقرير الشفاء (في القسم الراجع من الدراسة)
- خطة العلاج المتبعة.

IX. الفرضية البحثية:

يفرض البحث إمكانية الاعتماد التعداد البدئي للأرومات المحيطية والضمخامة الكبدية الطحالية كعوامل إنذار للاستجابة للعلاج عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد.

X. السؤال البحثي:

هل يمكن الاعتماد على التعداد البدئي للأرومات المحيطية والضمخامة الكبدية الطحالية كعوامل إنذار للاستجابة للعلاج عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد.

XI. النتائج المتوقعة:

يمكن الاعتماد على التعداد البدئي للأرومات المحيطية والضمخامة الكبدية الطحالية كعوامل إنذار للاستجابة للعلاج عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد.

XII. الدراسة الإحصائية:

تتكون المتغيرات في هذه الدراسة من متغيرات رقمية مستمرة و متقطعة و متغيرات اسمية، سيتم استخدام المتوسط و الانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية و النسب المئوية للمتغيرات الإسمية.

سيتم بالاستعانة ببرنامج Excel 2007 و البرنامج الإحصائي Ver 18 SPSS لإيجاد علاقة بين المتغيرات.

XIII. الملحق:

- الهجوع: يعرف بانخفاض نسبة الأرومات اللمفاوية في لطاخة بزل نقي العظم إلى ما دون 5% ، مع غياب أي دليل على إصابة ابيضاضية

خارج نقوية ، سواء بالجملة العصبية المركزية) فحص السائل الدماغي الشوكي (سوي) أو بالخصية .

- النكس: يعرف بعودة ظهور الأرومات بالدم المحيطي ، أو ارتفاع نسبتها عن 5% بلطاخة بزل نقي العظام . أو بإصابة ابيضاضية خارج نقوية سواء خصلوية ملحوظة سريريا أو في الجملة العصبية المركزية مثبتة مخبريا بفحص السائل الدماغي الشوكي أو شعاعيا.
- التعنيد: بقاء نسبة الأرومات اللمفاوية أكثر من 5% في نقي العظام وذلك باليوم الرابع والستين من بدء العلاج induction therapy .
- الفترة الصافية أو الحرة هي فترة استمرار المرضى بحالة الهجوع بعد تقريره.
- بروتوكولات العلاج: هي البروتوكولات المعتمدة في مشفى الأطفال والمقرة من قبل مجموعة برلين فرانكفورت ميونخ (BFM) والتي تضم BFM-NR بروتوكول BFM للخطورة العادية، و BFM-HR بروتوكول BFM للخطورة العالية.
- الشفاء: نسبة أرومات أدنى من 5% في لطاخة بزل نقي العظم في نهاية السنة الخامسة بدءاً من أول هجوع للمرض، مع عدم وجود أي دليل على إصابة ابيضاضية خارج نقوية.

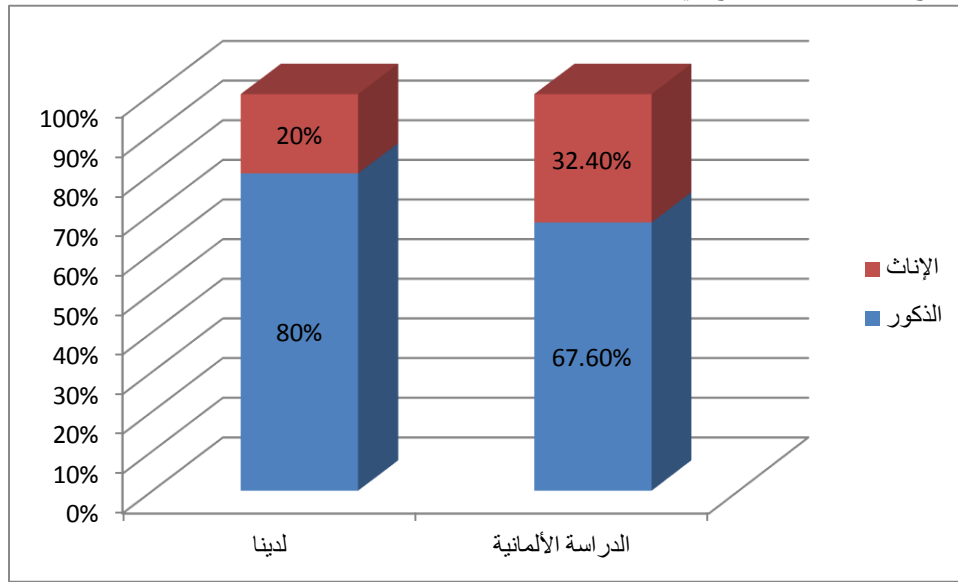
XIV. النتائج:

تم جمع عينة الدراسة بقسميها الراجع(50 حالة) والمستقبلي (50 حالة) وكان التوزيع حسب العمر والجنس بالمقارنة مع الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية كالتالي:

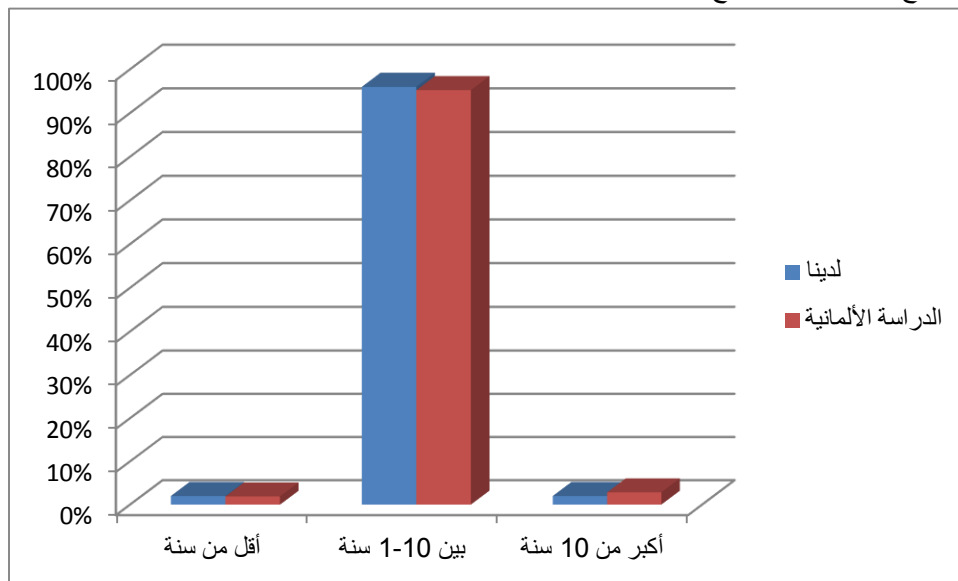
العدد الإجمالي للحالات	متوسط العمر عند التشخيص	نسبة الأطفال بعمر أكبر من 10 سنوات	نسبة الأطفال بعمر بين 1-10 سنوات	نسبة الأطفال بعمر أقل من سنة	نسبة الإناث	نسبة الذكور	
100	4.884 سنة	2%	96%	2%	20%	80%	لدينا
105	5 سنة	2.85%	95.25%	1.9%	32.4%	67.6%	في الدراسة الألمانية

الجدول(1): التوزيع حسب الجنس والعمر

التوزيع حسب الجنس موضح في المخطط :



التوزيع حسب العمر موضح بالمخطط:



تمّت دراسة الموجودات السريرية لدى العينة من الضخامات الحشوية والتي تدخل في حساب عامل الخطورة إلى ضخامة المنصف والضخامات العقدية وعلامات الإصابة الخسوية أو العصبية وكانت كالتالي:

في الدراسة الألمانية			في دراستنا			
متوسط الضخامة(سم)	النسبة المئوية	عدد الحالات الإيجابية	متوسط الضخامة(سم)	النسبة المئوية	عدد الحالات الإيجابية	التظاهر السريري
3	%67.62	71	4.2±0.3	%74	74	ضخامة الطحال
4	%69.52	73	4.02±0.2	%82	82	ضخامة الكبد
	%67.2	80		%74	74	ضخامة العقد اللمفاوية
	%12.4	13		%10	10	ضخامة المنصف
	%1.9	2		%2	2	علامات تخريش عصبي
	%1.4	1		%2.5	2	ضخامة خسية عند الذكور

الجدول(2): الموجودات السريرية

حيث نلاحظ تقارب النسب المئوية في للتظاهرات السريرية ، ألا أن نسبة الضخامات الحشوية أقل نسبياً في الدراسة الألمانية.

كما تمت دراسة الموجودات المخبرية من تعداد بيض عام وتعداد أرومات مطلق والخضاب والصفائح عند التشخيص ومقارنتها مع الدراسة الألمانية وجاءت النتائج كالتالي:

في الدراسة الألمانية	لدينا	
14200 \L	66284 ±1203\L	متوسط التعداد البدني للكريات البيض
7.5	7.956 ±0.4	متوسط الخضاب عند التشخيص
45000	53420 ±2003	متوسط تعداد الصفائح
6308	12608.04 ±30	متوسط التعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي عند التشخيص*
%92	%93.8	متوسط النسبة المئوية للأرومات في لطاخة نقي العظام

الجدول(3): الموجودات المخبرية

حيث نلاحظ ارتفاعاً في كل من تعداد الكريات البيض البدئي وتعداد الأرومات المحيطية لدينا ، وهذا قد يعود جزئياً لتأخر التشخيص .

بالنسبة للتعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي، تم اعتماد النسبة المذكورة في قراءة اللطاخة المحيطية عند التشخيص في حال توفرها وفي عدد من الحالات التي لم تذكر فيها هذه النسبة صراحة (6 حالات) تم الاستئناس بتوصيف العدد في قراءة اللطاخة وب تعداد الأشكال الشاذة من الكريات البيض luc

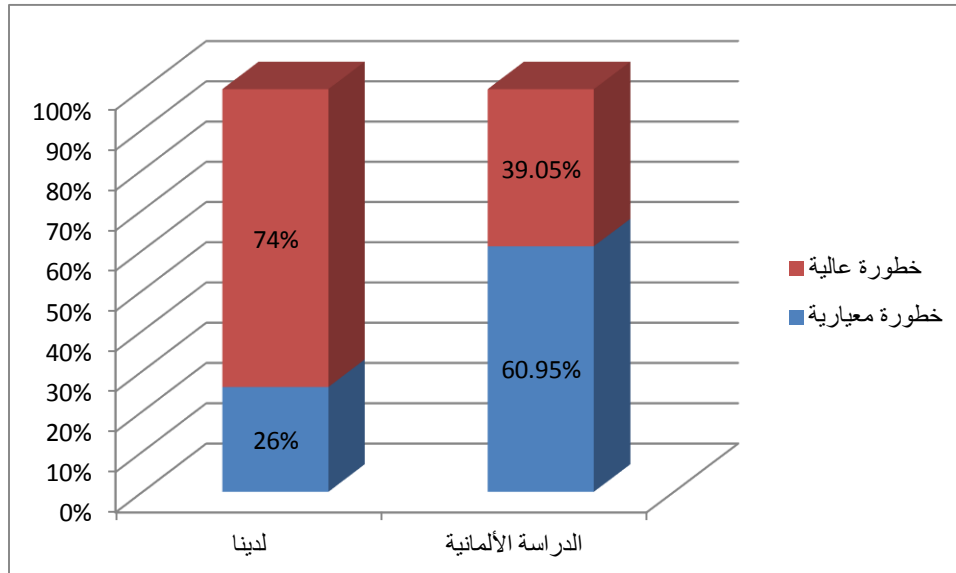
وبناء على هذه الموجودات تم حساب عامل الخطورة والنتيجة:

متوسط قيمة عامل الخطورة	RF > 0.8 خطورة عالية	RF ≤ 0.8 خطورة معيارية	قيمة عامل الخطورة	
1.0786	74	26	عدد الحالات	لدينا
	%74	%26	النسبة المئوية	
0.794	41	64	عدد الحالات	في الدراسة الألمانية
	%39.05	%60.95	النسبة المئوية	

الجدول(4): مقارنة نتائج عامل الخطورة

حيث تبدي هذه النتائج ارتفاعاً في نسبة الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد والذين يتبعون تصنيف الخطورة العالية اعتماداً على عامل الخطورة لدينا بما يتوافق مع الارتفاع بتعداد الأرومات المطلق البدئي في الدم المحيطي لدينا نسبة للدراسة الألمانية.

ويبين المخطط التالي توزيع العينة حسب قيمة عامل الخطورة:

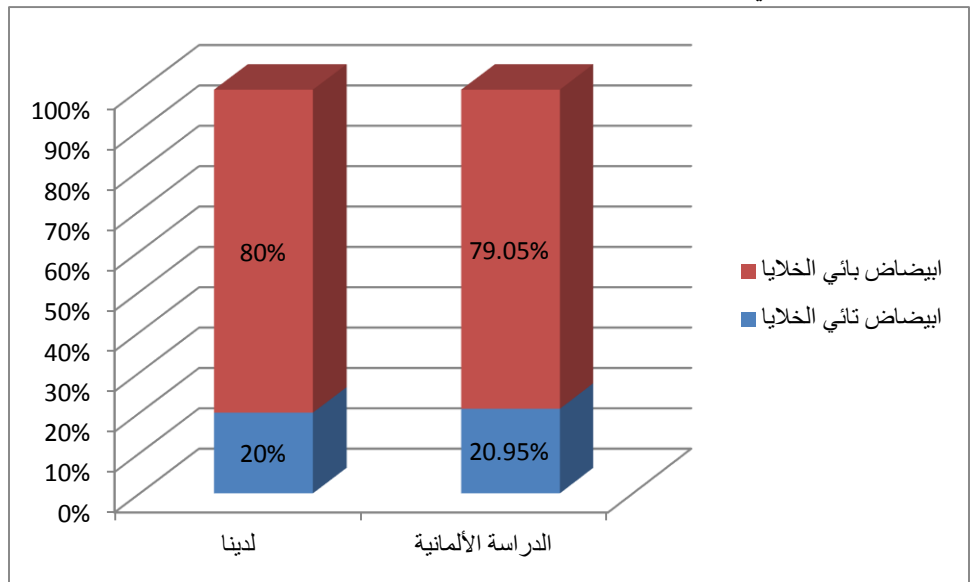


أما بالنسبة لنتائج الجريان الخلوي فكانت:

في الدراسة الألمانية		لدينا		
نوع الابيضاض حسب الجريان الخلوي	ابيضاض بائي الخلايا	ابيضاض تائي الخلايا	ابيضاض بائي الخلايا	
عدد الحالات	83	20	80	
النسبة المئوية	%79.05	%20	%80	
	22			
	%20.95			

الجدول(5): الجريان الخلوي

ويوضحها المخطط التالي



فحص السائل الدماغي الشوكي عند التشخيص جاء كالتالي:

في الدراسة الألمانية		لدينا		
حالة السائل الدماغي الشوكي	سليم (لايحيوي أرومات لمفاوية)	مصاب (يحيوي أرومات لمفاوية)	سليم (لايحيوي أرومات لمفاوية)	مصاب (يحيوي أرومات)
عدد الحالات	98	2	102	3
	(%98)	(%2)	(97.14%)	(2.86%)

الجدول(6): نتائج دراسة السائل الدماغي الشوكي

ونلاحظ من الجدول تقارب نسب إصابة السائل الدماغي الشوكي عند التشخيص في الدراستين.

بعد بدء العلاج تمت متابعة الحالات حسب بروتوكول العلاج والنتائج موضحة في الجدول التالي:

في الدراسة الألمانية	لدينا	
100	123.2 ± 7	متوسط التعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي في اليوم الثامن
101 %96	84 %84	عدد حالات الهجوع في اليوم 35 للعلاج بناء على لطاخة نقي العظم والنسبة المئوية
105 %100	100 %100	عدد حالات الهجوع في اليوم 64 للعلاج بناء على لطاخة نقي العظم والنسبة المئوية
71 (%67.6)	52 (%52)	عدد الحالات التي استمرت بحالة هجوع خلال السنة الأولى للعلاج والنسبة المئوية
105	100	مجموع الحالات الإجمالي

الجدول(7): نتائج الاستجابة للعلاج

نلاحظ تفوقا بسيطا في أرقام الاستجابة المبدئية في نهاية المرحلة الأولى للعلاج (induction) وهذا يفسر بالمطووعة الأفضل واستخدام الجرعات الأعلى والعناية الداعمة ، والحال نفسه بتقييم الاستجابة خلال السنة الأولى كاملة.

ضمن القسم الراجع من الدراسة تمت متابعة تطور مجموعة الحالات التي استجابت للعلاج واستمرت بحالة هجوع خلال السنة الأولى، وذلك منذ بدء العلاج لمدة 6 سنوات أي حتى الوقت الحالي من أجل دراسة متوسط الفترة الصافية وموضع النكس إن حدث.

تفاصيل العينة ضمن القسم الراجع:

المجموع	الحالات المستمرة بالهجوع بعد نهاية السنة الأولى	الحالات غير المستجيبة (نكس قبل نهاية السنة الأولى)	
50	36	14	عدد الحالات
%100	%72	%28	النسبة المئوية

الجدول(8): نتائج العينة الراجعة بعد السنة الأولى

وهكذا تم اتمام الدراسة على الحالات الست والثلاثين التي استمرت بالهجوم بعد نهاية السنة الأولى وضمن هذه المجموعة وجدنا النتائج التالية:

موضع النكس (الحادث بعد نهاية السنة الأولى للعلاج)	نقوي	عصبي	نقوي+خصيوي	خصيوي	لا نكس خلال 6 سنوات(شفاء)
عدد الحالات	14	8	6	2	6
النسبة المئوية	%46.67 (من حالات النكس)	%26.67 (من حالات النكس)	%20 (من حالات النكس)	%6.67 (من حالات النكس)	%16.7 (من مجموع الحالات)
متوسط الفترة الصافية (في إجمالي هذه الحالات)			2.6556 سنة		

الجدول(9): نتائج المتابعة الطويلة الأمد ضمن العينة الراجعة

بالمقابل ، في الدراسة الألمانية 71 حالة استمرت بالهجوم بعد السنة الأولى وتمت متابعتها وجاءت النتائج كالتالي:

موضع النكس (الحادث بعد نهاية السنة الأولى)	نقوي	عصبي	نقوي+خصيوي	خصيوي	شفاء
عدد الحالات	8	2	4	1	56
النسبة المئوية	%53.33 (من حالات النكس)	%13.33 (من حالات النكس)	%26.67 (من حالات النكس)	%6.67 (من حالات النكس)	%78.87 (من مجموع الحالات)
متوسط الفترة الصافية (في الحالات غير الشافية)			3.54 سنة		

الجدول(10): نتائج المتابعة طويلة الأمد في الدراسة الألمانية

بمقارنة الجدولين السابقين نلاحظ ارتفاع نسبة الشفاء في الدراسة الألمانية عنها في دراستنا بشكل ملحوظ، وبمقارنة مواقع النكس نجد اختلافاً واضحاً بنسبة النكس العصبي ، حيث ترتفع نسبته في دراستنا عنها في الدراسة الألمانية بشكل ملحوظ ربما بسبب عدم تطبيق الجرعات العالية من الميتوتريكسات جهازياً لدينا .ونلاحظ أن متوسط الفترة الصافية التي تفصل الهجوم عن النكس أطول في الدراسة الألمانية منها لدينا.

حسب عامل الخطورة تم تصنيف مجموعة الدراسة إلى قسمين قسم الخطورة المعيارية ، وقسم الخطورة العالية، وتمت مقارنة النتائج المخبرية البدئية المؤثرة بالإنداز (الجريان الخلوي) والتوزع العمري في كلا القسمين:

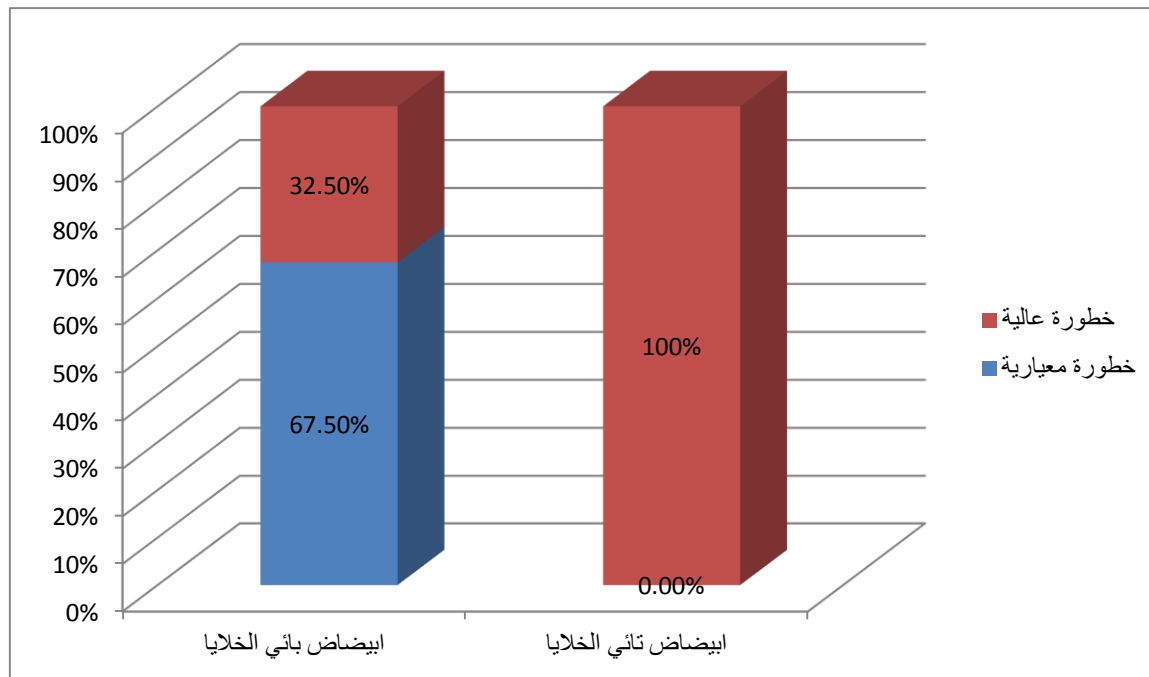
في الدراسة الألمانية				لدينا				
ابيضاض تائي الخلايا		ابيضاض بائي الخلايا		ابيضاض تائي الخلايا		ابيضاض بائي الخلايا		نتيجة الجريان الخلوي
22		83		20		80		عدد الحالات الإجمالي
معيارية	عالية	معيارية	عالية	معيارية	عالية	معيارية	عالية	توزع الحالات حسب الخطورة
2	20	62	21	0	20	26	54	
%9.1	%90.9	%74.7	%25.3	0	%100	%32.5	%67.5	النسبة المئوية

الجدول(11): مقارنة نتائج عامل الخطورة بنتائج الجريان الخلوي

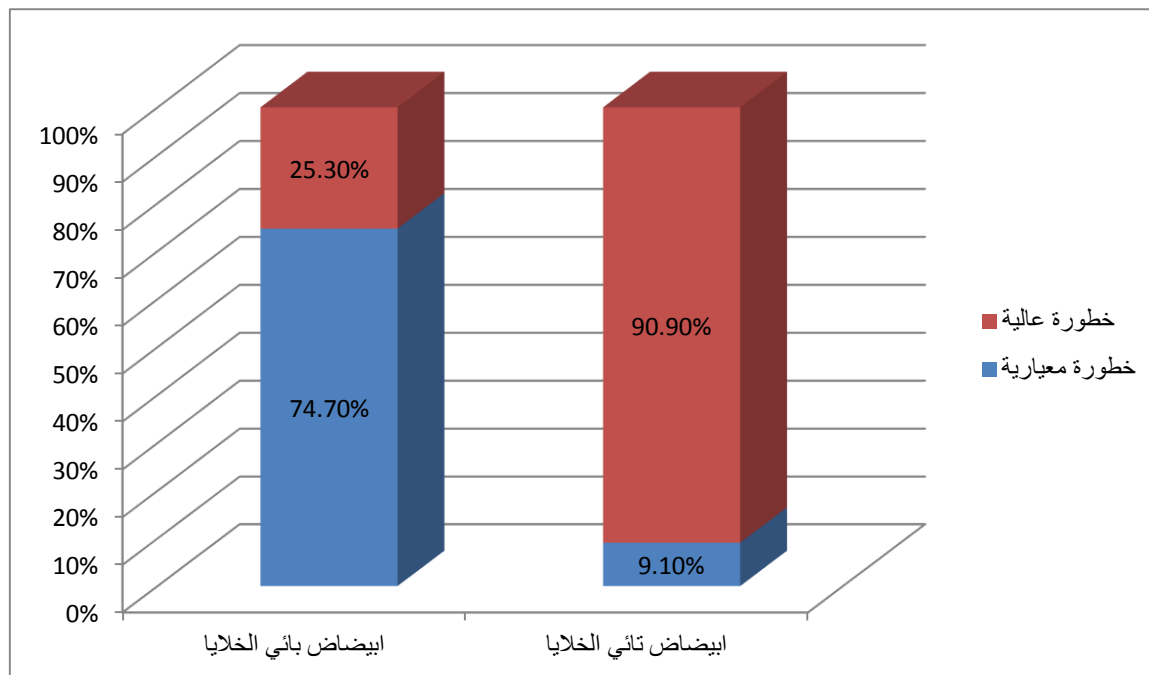
ومنه نجد أن نسبة الحالات المصنفة حسب عامل الخطورة الحسابي إلى عالية الخطورة أعلى في الابيضاض تائي الخلايا منها في الابيضاض بائي الخلايا في الدراستين، وهذا يتوافق مع حقيقة كون الابيضاض التائي يترافق مع خطورة أعلى. كما يلحظ ارتفاع نسبة الحالات المصنفة عالية الخطورة لدينا عنها في الدراسة الألمانية.

وهذا موضح في المخطط التالي:

لدينا:



الدراسة الألمانية:



أما من حيث التوزيع العمري فقد تم تحري نتيجة عامل الخطورة الحسابي في الحالات التي تقع ضمن فئات عمرية عالية الخطورة ، والنتائج موضحة بالجدول:

لدينا				في الدراسة الألمانية			
أصغر من سنة		أكبر من 10 سنوات		أصغر من سنة		أكبر من 10 سنوات	
2		2		2		3	
توزيع الحالات حسب الخطورة المتوقعة	عالية	معياري	عالية	معياري	عالية	معياري	عالية
	2	0	2	0	2	3	0

الجدول(12): مقارنة التوزيع العمري بنتائج عامل الخطورة

حيث يتبين أن جميع الحالات التي تقع في الفئات العمرية عالية الخطورة ،مصنفة حسب عامل الخطورة في كحالات عالية الخطورة أيضاً وذلك في الدراستين ، دراستنا والدراسة الألمانية.

وبالنسبة لعينة القسم الراجع من الدراسة ، بمتابعة الحالات 6 سنوات تم مقارنة متوسط الفترة الصافية بين مجموعتي عاليي الخطورة ومعياري الخطورة ضمنها ، حيث وجد أن متوسط الفترة الصافية عند الحالات المصنفة معيارية الخطورة في دراستنا كان أعلى منه عند الحالات المصنفة عالية الخطورة وذلك موضح بالجدول التالي:

متوسط الفترة الصافية ضمن مجموعة عاليي الخطورة	2.6 سنة
متوسط الفترة الصافية عند مجموعة معياري الخطورة	3.5 سنة
القيمة $P = 0.0247$	

الجدول(13): مقارنة متوسط الفترة الصافية حسب نتائج عامل الخطورة

والفرق ذو قيمة إحصائية كما هو موضح.

وأجرينا مقارنة بين الحالات المصنفة عالية ومعيارية الخطورة بناء على قيمة عامل الخطورة وذلك من حيث الاستجابة خلال السنة الأولى وجاءت النتائج كالتالي:

الحالات المصنفة عالية الخطورة	الحالات المصنفة معيارية الخطورة	
74	26	العدد الإجمالي
30	22	عدد المستجيبين خلال السنة الأولى
44	4	عدد غير المستجيبين خلال السنة الأولى
%40.5	%84.7	النسبة المئوية للمستجيبين
%59.5	%15.3	النسبة المئوية لغير المستجيبين

Pvalue=0.049

الجدول(14): مقارنة الاستجابة خلال السنة الأولى حسب عامل الخطورة

وهنا نجد أفضلية بالاستجابة خلال السنة الأولى للحالات المصنفة معيارية الخطورة حسب عامل الخطورة الحسابي، والفرق ذو قيمة إحصائية كما هو مبين.

وتمت دراسة الاستجابة للعلاج خلال السنة الأولى ، وذلك في المجموعتين عالية الخطورة ومعيارية الخطورة ومقارنة النتائج:

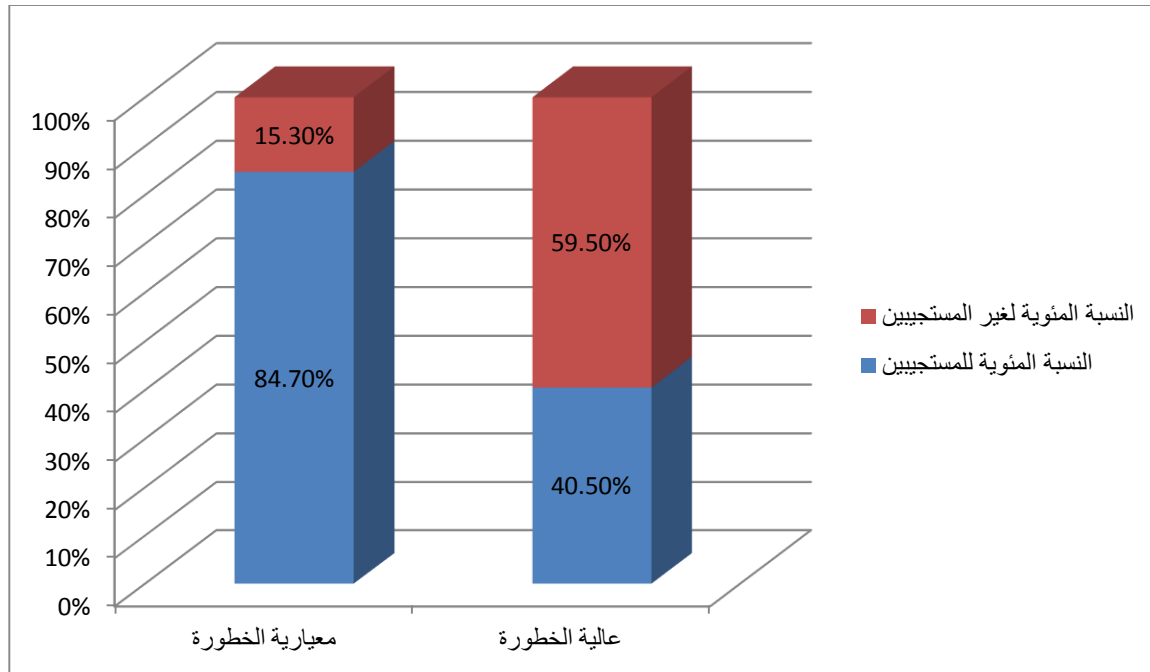
الدراسة الألمانية		الدراسة لدينا	
الحالات المصنفة عالية الخطورة	الحالات المصنفة معيارية الخطورة	الحالات المصنفة عالية الخطورة	الحالات المصنفة معيارية الخطورة
%41.9	%84.37	%40.5	%84.7
%58.5	%15.63	%59.5	%15.3

الجدول(15): مقارنة الاستجابة خلال السنة الأولى بين مجموعات الخطورة

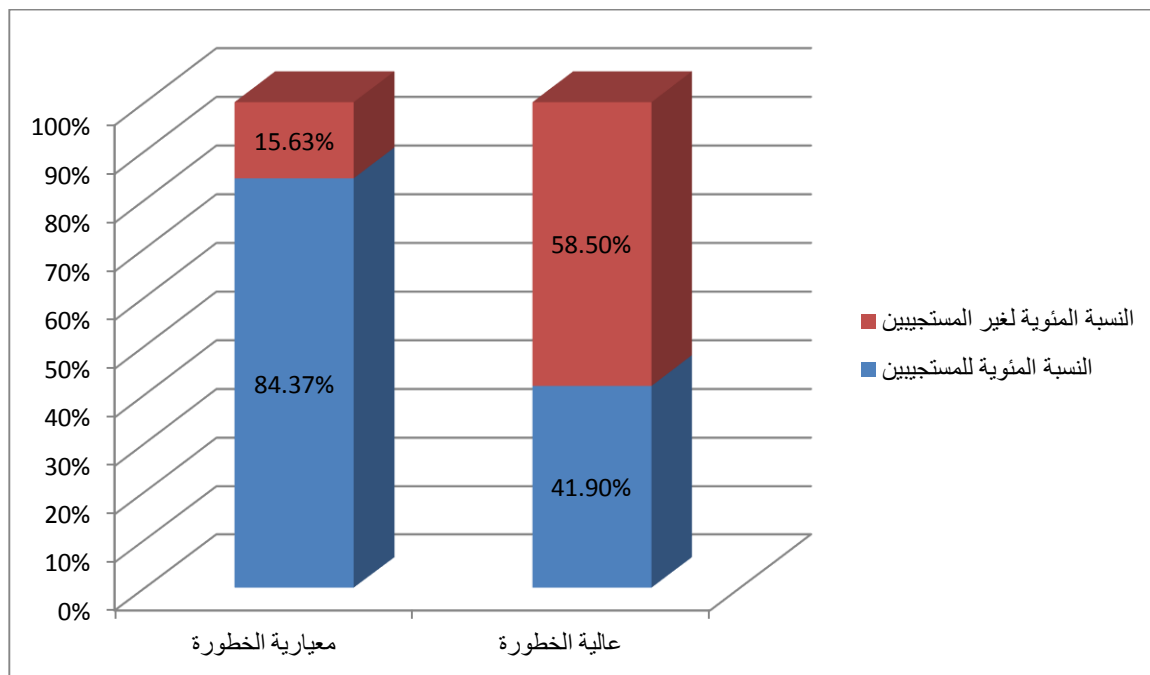
حيث نلاحظ أفضلية المجموعة معيارية الخطورة بنسب الاستجابة على المجموعة عالية الخطورة والفروق متماثلة نسبيا بين دراستنا و الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية.

كما هو مبين في المخطط التالي:

لدينا



الدراسة الألمانية



تفسير النتائج:

من الجدول رقم (1) ، نلاحظ توافق متوسط العمر عند التشخيص في دراستنا مع مثيله في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين - فرانكفورت - مونستر الورمية وتقارب نسب الحالات التي تنتمي لفئات عمرية عالية الخطورة في الدراستين ، كما وتتقارب نتائج التوزيع حسب الجنس الموضحة بالجدول نفسه، وبالنسبة للجريان الخلوي ، فتتقارب النتائج في دراستنا معها في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين - فرانكفورت - مونستر الورمية كما هو موضح في الجدول (5) وهذا مهم في تفسير النتائج اللاحقة ، حيث يهمننا تماثل عوامل الخطورة الأخرى غير المتضمنة في حساب عامل الخطورة في دراستنا .

ونلاحظ أيضاً من الجدول (2) تقارب نسب إيجابية التظاهرات السريرية في دراستنا مع الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين - فرانكفورت - مونستر الورمية مع زيادة طفيفة بنسب إيجابية الضخامة الكبدية والطحالية والضخامة العقدية، وزيادة بمتوسط الضخامة الكبدية والضخامة الطحالية لدينا عنها في الدراسة الألمانية ، مما سيلعب دوراً باختلاف نتائج عامل الخطورة الحسابي المناقشة لاحقاً. هذا الاختلاف قد يعزى للتأخر النسبي في التشخيص لدينا.

بالنسبة للموجودات المخبرية، وكما هو موضح بالجدول (3) هناك زيادة ملحوظة في التعداد البدئي للكريات البيض وتعداد الأرومات المطلق في الدم المحيطي لدينا عن مثيلاتها في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين - فرانكفورت - مونستر الورمية والذي قد يعزى أيضاً للتأخر النسبي في التشخيص لدينا. من الجدول نفسه (3) نلاحظ تقارب متوسط تعداد الصفائح ومتوسط الخضاب في الدراستين . هذا وتجدر الإشارة هنا إلى أننا في دراستنا اعتمدنا على نسبة الأرومات المذكورة ضمن قراءة اللطاخة المحيطية عند التشخيص في حساب التعداد المطلق للأرومات في الدم المحيطي وفي بعض الحالات ، حين تعذر ذلك لعدم ورود النسبة صراحةً ضمن قراءة اللطاخة المحيطية، وعدد هذه الحالات 6 ، تم الاستعانة بتعداد الأشكال غير النموذجية (الشاذة) luc الوارد في نتيجة التعداد العام والصيغة مع الاستئناس بتوصيف العدد في قراءة اللطاخة (أعداد كثيرة، أرومات مسيطرة...))

وبهذا الارتفاع في تعداد الأرومات المطلق ، إضافة للارتفاع بنسبة ومتوسط الضخامات الكبدية والطحالية نجد ارتفاعاً متوافقاً في عامل الخطورة الحسابي في دراستنا وبالتالي ارتفاع نسبة الحالات المصنفة عالية الخطورة لدينا كما هو موضح في الجدول (4).

في الجدول (6) نجد تقارب نسب الإصابة العصبية المركزية المشخصة بإيجابية الأرومات في السائل الدماغي الشوكي عند التشخيص بين دراستناو الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية، بينما و كما يتبين لاحقاً بمقارنة الجدولين (9)و(10) ترتفع في دراستنا نسبة النكس العصبي عن مثيلاتها في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية، وهذا يدل على قصور في تدبير الوقاية من النكس العصبي في بروتوكولاتنا العلاجية.

وبالمثل نجد تقارباً نسبياً في أرقام الاستجابة للعلاج البدئي induction بين الدراستين (نسبة الهجوع باليوم 35 واليوم 64)، مع أفضلية طفيفة في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية، الجدول(7) بينما ترتفع نسبة النكس خلال السنة الأولى لدينا عن مثيلاتها في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية، بفارق هام الجدولين(9) و(10). هذه الفروق تتناسب مع الاختلاف بعامل الخطورة المحسوب والمبين في الجدول (4). كما يجدر الأخذ بالحسبان دور الالتزام بالعلاج والمطواعة الأفضل لديهم.

في الجدول (11) والذي يربط نتائج الجريان الخلوي في الدراستين بتصنيف العينات المعتمد على عامل الخطورة الحسابي إلى مجموعة عالية الخطورة و أخرى معيارية الخطورة. يلحظ أن حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية تنقسم بين عالية الخطورة ومعيارية الخطورة بنسبة 2/3 إلى 1/3 على الترتيب في دراستنا مقابل 1/4 إلى 3/4 في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية.

بينما يطغى على حالات الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية التصنيف إلى عالية الخطورة بنسبة 100% لدينا مقابل 91% في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية. وهذا يتوافق مع حقيقة كون الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا التائية أعلى خطورةً بشكل عام من الابيضاض اللمفاوي الحاد بالخلايا البائية باستثناء بعض الحالات الخاصة (9,22) t .

في الجدول (12) والذي يربط نتائج التصنيف المعتمد قيمة عامل الخطورة المحسوب مع الفئات العمرية التي تترافق مع خطورة أعلى. يتبين أن جميع الحالات التي تنتمي إلى الفئات العمرية الخطرة (أصغر من سنة، أكبر من 10 سنوات) صنفَت حسب عامل الخطورة المحسوب إلى حالات عالية الخطورة وذلك في الدراستين،

دراستنا و الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية.

وننوّه هنا مجدداً إلى أن عامل الخطورة الحسابي لا يتضمن العمر، أو نتيجة مخبر الجريان الخلوي المناقشة سابقاً.

في الجدول (13) ، بمقارنة متوسط الفترة الصافية بين المجموعتين عالية الخطورة ، ومعيارية الخطورة المصنفة اعتماداً على عامل الخطورة المحسوب يتبين أفضلية المجموعة معيارية الخطورة وبالدراسة الإحصائية ، الفرق مهم أي ذو قيمة إحصائية $p=0.0247$.

كما تمت في الجدول (14) دراسة فروق الاستجابة خلال السنة الأولى بين المجموعتين عالية ، ومعيارية الخطورة حسب عامل الخطورة المحسوب إحصائياً ، وتبين أفضلية الاستجابة في الحالات معيارية الخطورة بفارق إحصائي مهم أي ذو أهمية إحصائية $p=0.049$.

في الجدول (15) تمت مقارنة الاستجابة خلال السنة الأولى في المجموعتين عالية ، ومعيارية الخطورة حسب عامل الخطورة المحسوب، وذلك في الدراستين، دراستنا و الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية. حيث نجد أفضلية في الاستجابة خلال السنة الأولى في المجموعة معيارية الخطورة في الدراستين. حيث تبلغ نسبة المستجيبين إلى غير المستجيبين في المجموعة عالية الخطورة 42% إلى 58% في دراستنا مقابل 41% إلى 59% في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية. بينما تبلغ نسبة المستجيبين إلى غير المستجيبين في المجموعة معيارية الخطورة 85% إلى 15% في دراستنا مقابل 84% إلى 16% في الدراسة الألمانية عام 1982 المنشورة من قبل مجموعة برلين – فرانكفورت – مونستر الورمية.

الخلاصة:

- يتوافق توزيع حالات الالبيضااض اللفاوي الءاء حسب العمر؁ الجنس؁ ونواتج مءبر الجرمان الءلوي لءنا مع الءراسة المءارنة.
 - الءءءاء الءءنل للكرمال الءلض؁ وءءءاء الأرومات المءلق فل الءم المءلطلل مرءعان بشكل ملحوظ فل ءراستنا نسبة للءراسة المءارنة.
 - على الرغم من أن نسبة الإصابة العصبلة الءءلة فل ءراستنا مءقاربة مع مءلءها فل الءراسة المءارنة؁ إلا أن نسبة النكس العصبل ءرءع فل ءراستنا بشكل ملحوظ.
 - على الرغم من أن نسبة الاستجابة الءءلة للءلاج فل ءراستنا مءقاربة مع مءلءها فل الءراسة المءارنة؁ إلا أن نسبة النكس الءالل ءلال السنة الأولى أعلى فل ءراستنا.
 - نءائج عامل الءطورة الءسابل مءارنةً مع الءوزع العمرل ءبلل ءوافقاً من ءلء ءلبة ءصنيف الءالات ضمن الفئات العمرلة الءطرة إلى ءالات عالة الءطورة حسب قلمة عامل الءطورة الءسابل.
 - نءائج عامل الءطورة الءسابل مءارنةً مع نءائج مءبر الجرمان الءلوي؁ ءبلل ألساً ءوافقاً من ءلء ءلبة ءصنيف ءالات الالبيضااض اللفاوي الءاء بالءلالا الءاللة إلى ءالات عالة الءطورة حسب قلمة عامل الءطورة الءسابل.
- نءائج الاستجابة للءلاج ءلال السنة الأولى أفضل ضمن الءالات المصنفة معيارلة الءطورة حسب قلمة عامل الءطورة الءسابل منها ضمن الءالات المصنفة عالة الءطورة بفارق مهم إءصائياً.

الءلوصلال:

- اسءءءام عامل الءطورة الءسابل للاسءءناس به عء ءصنيف الءالات حسب الءطورة وءقرلر بروتوكولات الءلاج المناسبة؁ ءاصة فل ءال ءعءر اسءءءام الوسائل الأءء (مءبر الجرمان الءلوي).
- العمل على زلاءة الءشءلص المبكر من ءلال ءملات الءلوعلة ءاصة فل المناطق الجءرافلة من القطر والءل للاحظ ءكرار الإصابات فلها.
- اسءمرار الءلوعلة بشأن ضرورة الالءزام بالءلاج ومواعلءه المءءءة؁ وإقامة مراكز ورملة ءءلءة لاسءلعاب الأءءاء وللاءءفل من الءنقل.
- الءركلز على أساللب الوقالة من النكس العصبل؁ والءأكد من فعالة ءطبلقها. مع إمكاملة ءطبلق جرعات عالة من الملءلءرلءكسات (5غ) ورلءلأً فل مرءلة ال(interval).

المراجع:

- (1) Ribera JM, Oriol A. **Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults**. Hematol Oncol Clin North Am. Oct 2009;23(5):1033-42, vi. [Medline].
- (2) M.KLIEGMAN – Richard E.BEHRMAN –Hal B.JENSON- Bonita F.STANTON: **NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS**,18thed 2008
- (3) Dipl SC, et al. **Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL)-summary** 10/8/2011, Kinderkrebsinfo.de,KPOH.
- (4)Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. **Acute lymphoblastic leukemia**. In: Pizzo PA Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 15th ed. 2006:538-90.
- (5) Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. **Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group**. J Clin Oncol. Mar 12 2012;[Medline].
- (6) Ribeiro KB, Buffler PA, Metayer C. **Socioeconomic status and childhood acute lymphocytic leukemia incidence in São Paulo, Brazil**. Int J Cancer. Oct 15 2008;123(8):1907-12. [Medline].
- (7) Jukka K, et al: **PROGNOSTIC FACTORS IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA(ALL)**-Hospital For Children and Adolescents- UNIVERSITY OF HELSINKI FINLAND,2001.
- (8) Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. **Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG)**. Blood. Feb 1 2007;109(3):926-35. [Medline]. [Full Text].

(9) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. **A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia** (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet. Jul 21 2007;370(9583):240-50. [Medline].

(10) Magrath I, Shanta V, Advani S, Adde M, Arya LS, Banavali S, et al. **Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in countries with limited resources**; lessons from use of a single protocol in India over a twenty year period [corrected]. Eur J Cancer. Jul 2005;41(11):1570-83. [Medline].

(11) Muwakkit S, Al-Aridi C, Samra A, Saab R, Mahfouz RA, Farra C, et al. **Implementation of an intensive risk-stratified treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia in Lebanon**. Am J Hematol. Apr 4 2012;[Medline].

(12) Pui CH, Robison LL, Look AT. **Acute lymphoblastic leukaemia**. Lancet. Mar 22 2008;371(9617):1030-43. [Medline].

(13) Ganesan P, Thulkar S, Gupta R, Bakhshi S. **Childhood aleukemic leukemia with hypercalcemia and bone lesions mimicking metabolic bone disease**. J Pediatr Endocrinol Metab. May 2009;22(5):463-7. [Medline].

(14) Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, et al. **Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia**: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. Pediatrics. Dec 1989;84(6):1068-71. [Medline].

(15) Gaynon PS. **Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse**. Br J Haematol. Dec 2005;131(5):579-87. [Medline].

(16) Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. **Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia**. Hematol Oncol Clin North Am. Oct 2009;23(5):1065-82, vi-vii. [Medline].

(17) H.J.Langermann, G. Henze , M.Wulf , H. Riehm .**abschätzung der Tumorzellmasse bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter:Prognostische Bedeutung und praktische Anwendung.**Kinderlinik der Freien Universität Berlin 1982.