



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

**معدل البقيا و علاقته بالعوامل الإنذارية لدى الأطفال المصابين بالابيضاض
اللمفاوي الحاد في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق**

The Survival Rate and Its Relation to Prognostic Factors in
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Damascus
University Children Hospital

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الدم و الأورام عند الأطفال
إعداد طالبة الدراسات العليا
هيا عاصم الذيب

رئاسة:
أ.د. لينا الخوري

إشراف :
أ.د. عثمان حمدان

2022م-1443هـ

الإهداء

إلى قدوتي في الحياة و مثلي الأعلى .. ستبقى ذكراك في قلبي دائماً.
أبي الغالي .. رحمك الله
إلى من كانت وستبقى .. السند و الملجأ
أمي الغالية .. حفظك الله

فهرس المحتويات

	الملخص
1	الجزء التمهيدي
2	الفصل الأول
5	القسم النظري
5	1-1- المقدمة
5	2-1- التصنيف
5	1-2-1- التصنيف الشكلي و الكيميائي الحيوي
8	2-2-1- التصنيف حسب النمط الظاهري المناعي
10	3-2-1- التصنيف حسب المستضد النقوي
10	3-1- الأمراض الجزئية
11	1-3-1- منظمات الانتساخ
13	4-1- التظاهرات السريرية
13	1-4-1- الدم المحيطي
15	2-4-1- نقي العظم
15	3-4-1- الابيضاض خارج النقوي
18	5-1- التشخيص التفريقي
19	6-1- الإنذار و العوامل الإنذارية
19	1-6-1- العمر
20	2-6-1- تعداد الكريات البيض
20	3-6-1- التنميط المناعي
21	4-6-1- الشذوذات الصبغية
22	5-6-1- إصابة الجهاز العصبي المركزي
23	6-6-1- البزل القطني الرضي
23	7-6-1- الاستجابة المبكرة للمعالجة الكيميائية
23	8-6-1- الاستجابة الشكلية للعلاج
24	9-6-1- البقايا المرضية المجهريّة MRD
24	10-6-1- عوامل إنذارية أخرى
25	7-1- العلاج
25	1-7-1- العلاج حسب الخطورة
27	2-7-1- مراحل المعالجة
30	3-7-1- المعالجة الموجهة للجهاز العصبي المركزي
31	4-7-1- المعالجة الجهازية
32	5-7-1- إيقاف العلاج
32	6-7-1- العلاج في بعض الحالات الخاصة
34	7-7-1- اختلاطات المعالجة
42	8-1- ALL الناكس

42	1-8-1- النكس النقوي
44	1-8-2- النكس خارج النقوي المعزول
44	1-8-3- النكس الخصيوي المعزول
45	1-9- توجهات مستقبلية
46	الفصل الثاني
46	المواد والطرائق
46	1-2- المقدمة
46	2-2- أهداف الدراسة
46	2-3- عينة الدراسة
46	2-4- معايير القبول والاستبعاد
46	2-5- متغيرات الدراسة
47	2-6- تصميم الدراسة وطريقتها
48	2-7- تعاريف
48	2-8- التحليل الإحصائي
49	الفصل الثالث
49	النتائج
49	1-3- العينة النهائية للدراسة
50	2-3- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث العمر
51	3-3- توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية
52	3-4- توزيع مرضى الدراسة حسب الجنس
53	3-5- دراسة شيوخ عوامل الخطر في عينة البحث
53	3-5-1- دراسة الضخامة الكبدية
54	3-5-2- دراسة الضخامة الطحالية
55	3-5-3- دراسة الضخامة المنصفية
56	3-5-4- دراسة ضخامة العقد اللمفاوية
57	3-5-5- دراسة الإصابة في الجملة العصبية المركزية
58	3-6- الدراسة المخبرية في عينة البحث
58	3-6-1- خضاب الدم
59	3-6-2- الكريات البيض
60	3-6-3- عدد الصفيحات
61	3-6-4- LDH:
62	3-7- دراسة الاستجابة المبكرة في لطاخة اليوم الثامن في عينة البحث
63	3-8- دراسة الاستجابة المبكرة في بزل النقي في عينة البحث
64	3-9- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث درجة الخطورة
65	3-10- دراسة معدل البقيا بدون مرادة والبقيا على قيد الحياة (EFS,OS) في مجمل مرضى الدراسة
66	3-10-1- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS و OS بعد 3 سنوات
67	3-10-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
68	3-10-3- دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
69	3-10-4- دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
70	3-10-5- دراسة العلاقة بين عدد الكريات البيض عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
71	3-10-6- دراسة العلاقة بين وجود إصابة عصبية عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات

72	3-10-7- دراسة العلاقة بين الاستجابة البدئية المبكرة ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
73	3-10-8- دراسة العلاقة بين الضخامة الكبدية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
74	3-10-9- دراسة العلاقة بين الضخامة الطحالية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
75	3-10-10- دراسة العلاقة بين الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
76	3-10-11- دراسة العلاقة بين ضخامة العقد اللمفاوية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
77	3-10-12- دراسة العلاقة بين تصنيف الخطورة عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات
78	3-11- دراسة أسباب الوفيات في عينة البحث
79	3-12- الدراسات المرجعية
82	الفصل الرابع
82	مناقشة النتائج
85	الفصل الخامس
85	الاستنتاجات و التوصيات
85	5-1- الاستنتاجات
85	5-2- التوصيات
86	الموافقة المستنيرة
87	المراجع
101	الملخص باللغة الإنكليزية

فهرس الجداول والمخططات

49	الجدول رقم (1-3) مجموعتا الدراسة
50	الجدول رقم(2-3) توزع الحالات حسب العمر
51	الجدول رقم (3-3) توزع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية (سنة)
52	الجدول رقم (4-3) توزع المرضى حسب الجنس
53	الجدول رقم (5-3) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة الكبدية
54	الجدول رقم (6-3) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة الطحالية
55	الجدول رقم (7-3) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة المنصفية
56	الجدول رقم (8-3) توزع المرضى حسب شيوع ضخامة العقد اللمفاوية
57	الجدول رقم (9-3) توزع المرضى حسب وجود الإصابة العصبية عند التشخيص
58	الجدول رقم (10-3) دراسة خضاب الدم في عينة البحث (غ/دل)
59	الجدول رقم (11-3) دراسة عدد الكريات البيض في عينة البحث (ألف كرية/ملم ³)
60	الجدول رقم (12-3) دراسة عدد الصفيحات في عينة البحث (ألف صفيحة/ملم ³)
61	الجدول رقم (13-3) دراسة LDH في عينة البحث (ملغ/دل)
62	الجدول رقم (14-3) دراسة الاستجابة المبكرة في لطاخة اليوم الثامن في عينة البحث
63	الجدول رقم (15-3) دراسة الاستجابة المبكرة في بزل النقي في عينة البحث
64	الجدول رقم (16-3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث درجة الخطورة
65	الجدول رقم (17-3) دراسة معدل البقيا بدون مرادة والبقيا على قيد الحياة (EFS,OS) في مجمل مرضى الدراسة
66	الجدول رقم (18-3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا OS بعد 3 سنوات
66	الجدول رقم (19-3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS بعد 3 سنوات
67	الجدول رقم (20-3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
67	الجدول رقم (21-3) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
68	الجدول رقم (22-3) دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
68	الجدول رقم (23-3) دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
69	الجدول رقم(24-3) دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
69	الجدول رقم(25-3) دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
70	الجدول رقم (26-3) دراسة العلاقة بين عدد الكريات البيض ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
70	الجدول رقم (27-3) دراسة العلاقة بين عدد الكريات البيض ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
71	الجدول رقم (28-3) دراسة العلاقة بين الإصابة العصبية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
71	الجدول رقم (29-3) دراسة العلاقة بين الإصابة العصبية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
72	الجدول رقم (30-3) دراسة العلاقة بين الاستجابة البدئية المبكرة ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
72	الجدول رقم (31-3) دراسة العلاقة بين الاستجابة البدئية المبكرة ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
73	الجدول رقم (32-3) دراسة العلاقة بين الضخامة الكبدية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
73	الجدول رقم (33-3) دراسة العلاقة بين الضخامة الكبدية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
74	الجدول رقم (34-3) دراسة العلاقة بين الضخامة الطحالية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
74	الجدول رقم (35-3) دراسة العلاقة بين الضخامة الطحالية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
75	الجدول رقم (36-3) دراسة العلاقة بين الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
75	الجدول رقم (37-3) دراسة العلاقة بين الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
76	الجدول رقم (38-3) دراسة العلاقة بين ضخامة العقد اللمفاوية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
76	الجدول رقم (39-3) دراسة العلاقة بين ضخامة العقد اللمفاوية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

77	الجدول رقم (3-40) دراسة العلاقة بين درجة الخطورة ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات
77	الجدول رقم (3-41) دراسة العلاقة بين درجة الخطورة ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات
78	الجدول رقم (3-42) دراسة أسباب الوفيات في عينة البحث
80	الجدول رقم (3-27) المقارنة مع الدراسات المرجعية

فهرس الأشكال و الصور

7

الشكل (1-1) التصنيف البريطاني الأمريكي الفرنسي للابيضاض اللمفاوي الحاد

فهرس الاختصارات

Abbreviation	Full meaning	الترجمة
ADH	Antidiuretic Hormone	الهرمون المضاد للإدرار
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia	الابيضاض اللمفاوي الحاد
AML	Acute Myeloid Leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
ANA	Antinuclear Antibody	الأجسام المضادة للنواة
BFM	Berlin Frankfurt Munster	برلين فرانكفورت مونستر
CNS	Central Nervous System	الجهاز العصبي المركزي
CSF	Cerebrospinal Fluid	السائل الدماغي الشوكي
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	التخثر داخل الوعائي المنتشر
EBV	Epstein Barr Virus	فيروس إبشتاين بار
EFS	Event Free Survival	البقيا الخالية من الحوادث
FAB	French American British	التصنيف البريطاني الأمريكي الفرنسي
FCM	Flow Cytometry	جهاز التدفق الخلوي
FISH	Fluorescence in situ hybridization	التجهين الموضعي المتألق
GVHD	Graft Versus Host Disease	داء الطعم ضد الثوي
HLA	Human Leukocyte Antigen	مستضد الخلايا البيضاء البشري
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم
Hypodiploidy	Hypodiploidy	نقص الصيغة الصبغية
Hyperdiploidy	Hyperdiploidy	فرط الصيغة الصبغية
ITP	Idiopathic Thrombocytopenia Purpura	فرقية نقص الصفيحات الأساسية
JRA	Juvenile Rheumatoid Arthritis	التهاب المفصل الروماتويدي اليفي
MRD	Minimal Residual Disease	الداء الأصغري المتبقي
NB	Neuroblastoma	ورم أرومي عصبي
NCI	National Cancer Institute	المعهد الوطني للسرطان
PAS	periodic acid-Schiff	حمض شيف الدوري
OS	Overall Survival	البقيا الكلية
PCR	polymerase chain reaction	تفاعل البوليميراز المتسلسل
Ph	Philadelphia chromosome	صبغي فيلادلفيا
RMS	Rhabdomyosarcoma	الغرن العضلي المخطط
VOD	Veno-occlusive disease	الداء الوريدي المسد

الملخص

المقدمة: يعد ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد الخباثة رقم واحد عند الأطفال و الذي يترافق بنسبة مراضة ووفيات معتبرة على الرغم من معدلات الشفاء العالية التي يمكن تحقيقها من خلال التحكم الجيد في عوامل الخطورة و الإنذار و توقع المحصلة النهائية و معدلات البقيا الكلية و البقيا دون نكس و تعديل الخطط العلاجية المطبقة تبعاً لدرجة الخطورة.

هدف البحث: الهدف من هذه الدراسة هو حساب معدل البقيا لدى الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد أي حساب النسبة المئوية لبقائهم على قيد الحياة حتى تاريخ مراجعة المريض لمدة 5 سنوات بعد الهجوم البدئي و علاقة ذلك مع العوامل الإنذارية المختلفة المدروسة وبيان مدى فعالية الخطط العلاجية المستخدمة في تحسين نسب البقيا و الشفاء.

مواد البحث و طرائقه: أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهي دراسة راجعة (Retrospectively) مقطعية مستعرضة وتم دراسة أضاير المرضى المشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد في الفترة الممتدة من كانون الثاني 2010 حتى كانون الأول 2015 (6 سنوات) .
ضم البحث في نهايته 1000 مريض من المرضى الذين حققوا شروط الدراسة، تم دراسة أضايرهم دراسة كاملة ومتابعة وضعهم بعد 5 سنوات من التشخيص. وتم تقسيمهم إلى مجموعتين اعتماداً على التمييز المناعي الظاهري:

1- مجموعة مصابة بالنمط B-Precursor وبلغ عددهم 612 مريضاً بنسبة 61.2%

2- مجموعة مصابة بالنمط T-Cell وبلغ عددهم 388 مريضاً بنسبة 38.8%

النتائج: من خلال متابعة أضاير المرضى بعد 5 سنوات من التشخيص تبين لنا أن معدل البقيا الكلي OS لمرضى الدراسة كان 71.10 % بينما كان معدل البقيا بدون مراضة أو نكس EFS هو 58.20 % . و كادت أهم العوامل المؤثرة في انخفاض معدل البقيا الكلي (النمط T-Cell ، العمر أكبر من 10 أعوام ، الاستجابة الحاصلة بنهاية مرحلة الهدأة (الهجومية) ، الإصابة العصبية عند التشخيص، درجة الخطورة العالية) . بينما كانت أهم العوامل المؤثرة في انخفاض معدل البقيا بدون مراضة أو نكس (النمط T-Cell ، العمر أصغر من 1 عام ، الاستجابة البدئية البطيئة والإصابة العصبية عند التشخيص).

الخلاصة: يتأثر معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مراضة أو نكس في مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد بشكل أساسي بالنمط T-Cell ، العمر ، الإصابة العصبية عند التشخيص والاستجابة الحاصلة بنهاية المرحلة الهجومية.

الكلمات المفتاحية: الابيضاض اللمفاوي الحاد ، معدل البقيا الكلي ، معدل البقيا بدون مراضة أو نكس.

الجزء التمهيدي (الإطار العام)

الفصل الأول-المقدمة INTRODUCTION :

تشكل الابيضاضات الخباثة الأشيع عند الأطفال، و تقدر نسبتها بحوالي 30-40% من مجموع الخباثات لدى الأطفال الأصغر من 15 سنة، حيث يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد 77% من مجموع حالات الابيضاض عند الأطفال⁽¹⁾.

الابيضاض الحاد كتعريف : هو عبارة عن توسع أو تكاثر أحادي النسيلة لمكونات الدم غير الناضجة أو السلانف اللمفاوية حيث يحصل استبدال للنقي بخلايا أرومية خبيثة و غير متميزة.

التصنيف : يصنف الابيضاض اللمفاوي الحاد اعتمادا على معايير مختلفة منها: التصنيف الشكلي أو المورفولوجي والذي يصنفها إلى ثلاث أنماط ظاهرية تختلف عن بعضها بدرجة تمايز النواة والهويلى، والتصنيف الثاني الأكثر أهمية هو التصنيف المناعي الظاهري والذي يعتمد على نسل وأضداد نوعية تظهر على سطح وفي هويلى الأرومات اللمفاوية غير موجودة بالخلايا اللمفاوية الطبيعية⁽¹⁰⁾ . وانطلاقاً من ذلك يصنف لثلاث أصناف أساسية:

1- B-precursor cell : النمط الظاهري لسلانف الخلايا البائية حيث يشاهد عند 80% من الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد ويتميز بوجود مستضدات نوعية مثل CD₁₉ – CD₂₂ – CD_{79a} والمستضد الأكثر أهمية CD₁₀⁽¹¹⁾

2- T cell ALL : النمط الظاهري لسلانف الخلايا التائية ويشاهد عند 10-15% من الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد⁽¹⁹⁾ وهو يحدث عند الأعمار الأكبر عند التشخيص مع وجود تعداد كريات بيضاء عالية و توضع خارج نقوية⁽²⁰⁾

3- Mature – B-cell ALL : الابيضاض المرافق للخلايا البائية الناضجة ويشاهد عند 1 – 2% من الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد . وتتميز بوجود السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة⁽¹⁸⁾ λ و k .

التظاهرات السريرية : يتظاهر المرض بشكل حاد عادة أو مخاتل ويمكن الكشف عنه عند إجراء تعداد دم بشكل روتيني عند طفل لا عرضي . من التظاهرات السريرية الأشيع (الترفع الحروري – الألام الهيكلية – الشحوب – الكدمات – نزوف مهددة للحياة – عسرة تنفسية)⁽⁴⁰⁾

التشخيص : بزل نقي العظم يعتبر الوسيلة التشخيصية المؤكدة للإصابة بالابيضاض اللمفاوي الحاد حيث يكون مفرط الخلوية غالبا أو مسيطر عليه بنوع واحد من الخلايا الأرومية اللمفاوية والتي تشكل أكثر من 25% من مجموع الخلايا⁽¹⁶⁾ .

العوامل الإنذارية :

تتعلق نسبة الشفاء والبقاء عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد بمجموعة من العوامل الإنذارية المختلفة:

-**العمر:** وله علاقة وثيقة مع البقيا والإنذار حيث يبدي الرضع والمراهقين الإنذار الأسوأ مقارنة مع المرضى بين عمر سنة لعشر سنوات(59) .

-**تعداد الكريات البيضاء عند التشخيص:** ولها علامة تنبؤية هامة في الاستجابة على المعالجة والبقيا على المدى البعيد ,حيث يسوء الإنذار مع ارتفاع تعداد الكريات البيضاء وتجاوزها قيمة 50 ألف كرية/ملم³ (43)

-**النمط الظاهري المناعي :** يعتبر عامل إنذاري هام مع معدل بقيا سيء عند مرضى T-CELL مقارنة مع مرضى B-precursor All.

-**إصابة الجذلة العصبية المركزية عند التشخيص:** ويشاهد عند (15-20)% من الأطفال المصابين بالابيضاض عند التشخيص و يترافق مع عامل انذاري سيء ويتوجب معالجتهم معالجة أكثر هجومية (47)

-**الجنس:** يعتبر عامل إنذاري أسوأ عند الذكور مقارنة مع الإناث يعزى ذلك لاحتمالية النكس الخصيوي لديهم.
-**الاستجابة البدئية على المعالجة الهجومية:** يتم تقييمها بإجراء لطاخة دم محيطية باليوم الثامن من المعالجة وبزل نقي العظم باليوم 36 بنهاية المرحلة البدئية الهجومية وتحقيق الهجوع في هذه المرحلة يترافق مع بقيا جيدة على المدى البعيد(73).

ومن العوامل الإنذارية السريرية المختلفة المؤثرة : الضخامة الكبدية الطحالية ,الإصابة المنصفية , وجود ضخامة أو إصابة خصيوية, وضخامة عقد لمفاوية .

ومن العوامل الإنذارية المخبرية : قيم الخضاب والصفائح عند التشخيص , مستوى ال LDH ,وجود دراسة صبغية تعتبر من العوامل الإنذارية الهامة عند التشخيص حيث يترافق بعضها مع خطورة عالية مثل t(9,22) و 11q23 و c-MYC و hypodiploidy MLL fusion gene أما الانذار الأفضل فيشاهد في t(12,21) و DNA Index hyperdiploidy.

البقيا :

ويتم الاعتماد هنا على تعريفين أساسيين وهما:

البقيا بدون مرأضة أو نكس (EFS) Event free survival: يعبر عنها كنسبة مئوية للحالات التي بقيت على قيد الحياة ويتم حسابها من تاريخ التشخيص وحتى حدوث نكس أو وفاة ولمدة (5)سنوات.
البقيا على قيد الحياة (OS) over all survival وهي النسبة المئوية للحالات الباقية على قيد الحياة من تاريخ التشخيص وحتى الوفاة أو آخر تاريخ متابعة للمريض لمدة 5سنوات.

الفصل الثاني-خلفية البحث BACKGROUND :

إشكالية الموضوع و مبررات البحث:

يعتبر ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أشيع خباثة في مرحلة الطفولة، ورغم ذلك لا يوجد دراسات دقيقة عن البقيا والعوامل الإنذارية المؤثرة بها، و لا يوجد اتفاق حقيقي حول خطط العلاج المطبقة و مدى تأثير ذلك على نسب الشفاء والمرأضة لدى هؤلاء الأطفال.

لذا فمن الضروري القيام ببحث يأخذ بعين الاعتبار مدى تأثير عوامل الخطورة على البقيا الحقيقية و متابعة المرضى على مدى زمني مقبول لمعرفة النتائج الحقيقية لمعدلات البقيا دون نكس بعد انتهاء العلاج.

هدف البحث:

الهدف من هذه الدراسة هو حساب معدل البقيا لدى الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد أي حساب النسبة المئوية لبقائهم على قيد الحياة حتى تاريخ مراجعة المريض لمدة 5سنوات بعد الهجوع البدئي وتحديد

مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية وبالتالي تحديد الخطة المناسبة لذلك وإلقاء الضوء على واقع الأطفال المصابين بـALL في مشفانا وبيان مدى فعالية الخطط العلاجية المستخدمة.

فرضيات البحث:

ثمة عدد من عوامل الخطورة المدروسة بشكل جيد وبات من المسلمات طبياً اعتبارها عوامل خطورة تؤثر على البقيا بشكلٍ سلبي عند مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، لكن من نواحي أخرى ما تزال هنالك عدة عوامل غير مدروسة بشكلٍ جيد لمعرفة مدى تأثيرها و نوعيته سلباً أو إيجاباً على معدلات البقيا دون نكس، و مدى الحاجة لتغيير الخطط العلاجية المطبقة استجابةً لهذه المتغيرات.

محددات البحث:

صعوبة الوصول إلى البيانات بشكلٍ جيد، لأن نمط الدراسة راجعة من النمط المستعرض مما شكّل تحدياً لتأكيد مدى دقة البيانات المجموعة من ملفات المرضى.

كما أن انقطاع بعض المرضى وصعوبة الوصول إليهم ربما لكون بعضهم من محافظات أخرى، شكّل عائقاً آخر أمام جمع عدد أكبر من العينات.

الدراسات المرجعية:

في دراسة أجراها الباحث (Hussein et al, 2004, 26:507-514)⁽¹⁸¹⁾ تحدث عن المحصلة النهائية والعوامل الإنذارية لـALL عند الأطفال في المعهد الوطني للسرطان في مصر.

في دراسة أجراها الباحث (Bajel et al, 2008, 51:621-625)⁽¹⁸²⁾ تحدث فيها عن معالجة الأطفال المصابين بـALL في الهند باستخدام بروتوكول العلاج BFM.

في دراسة أجراها الباحث (Hazar et al, 2010, 32:e317-e322)⁽¹⁸³⁾ تحدث فيها عن العوامل المؤثرة على العلاج و الإنذار عند الأطفال المصابين بـALL في تركيا.

الفصل الأول

القسم النظري

1-1- المقدمة:

تُعتبر الابيضاضات الحادة الخباثة رقم واحد عند الأطفال حيث تُشكل حوالي 30% من الخباثات عند الأطفال الأصغر من 15 سنة.⁽¹⁾ تُسجل سنوياً 3000 حالة جديدة من الابيضاض في الولايات المتحدة الأمريكية، 80% منها ALL .

تحسّن الإنذار بين عامي 1960 و 1990 فيما يخص الأطفال المصابين بـ ALL بشكل دراماتيكي ملحوظ، ومن خلال المعالجة الكيميائية المطبقة، حوالي 80-90% من الأطفال المصابين بـ ALL حققوا فترة بقيا طويلة بدون نكس^(2,3,4).

1-2- التصنيف classification:

يُصنّف الابيضاض عند الأطفال إلى حاد ومزمن. يُعبّر الابيضاض الحاد عن توسع أو تكاثر أحادي النسيلة لمكونات الدم غير الناضجة أو السلائف اللمفاوية أو النقوية. في حين يشير الابيضاض المزمن إلى الحالات التي يحدث فيها تكاثر لعناصر النقي الناضجة.

الابيضاض الخلقي: يشير إلى الابيضاض الذي يحدث خلال الأسابيع الأربعة الأولى من الحياة.

الابيضاض الحاد هو عبارة عن استبدال عناصر النقي الطبيعية بخلايا أرومية خبيثة وغير متميزة مبددةً بشكلٍ منتشر كروماتين النواة ولديها نوية أو أكثر مع هيولى أسسة.

تم وضع عدد من الأنظمة لتصنيف الخلايا الأرومية الخبيثة متضمنةً الناحية الشكلية والكيميائية الحيوية والنمط الظاهري المناعي وكذلك الشذوذات الصبغية والجزئية الوراثية. وبشكلٍ واضح تُشكّل الابيضاضات اللمفاوية حوالي 80% من حالات الابيضاضات الحادة في مرحلة الطفولة.⁽⁵⁾

1-2-1- التصنيف الشكلي والكيميائي الحيوي:

إنّ إنتاج الأشكال اللمفاوية هو عبارة عن متوالية طبيعية من العناصر المكونة للدم والعناصر اللمفاوية . الأرومات أو الخلايا الأرومية عبارة عن سلائف بدئية فاقدة للكثير من عناصر التمايز. تُشكّل الأشكال الأرومية في الأحوال الطبيعية أقل من 5% من الخلايا النقوية في نقي العظم مع عدم مشاهدتها في الدم المحيطي فيما عدا فترات من زيادة الانتاج للعناصر الدموية استجابةً للالتان. من الصعب تمييز الخلايا الأرومية الابيضاضية من الناحية الشكلية عن خلايا الأرومات الطبيعية غير الخبيثة.

وعلى الرغم من أن مشاهدة أكثر من 5% من الأشكال الأرومية في النقي أو مشاهدة الخلايا الأرومية في الدم المحيطي يزيد من خطر احتمال الإصابة بالابيضاض، فغالباً ما يتظاهر مرضى الابيضاض الحاد بنقي مرتشح بشكل كامل بالأشكال الأرومية.

من الممكن التمييز بين الأرومات اللمفاوية والأرومات النقية عند تشخيص الابيضاض، فعند استخدام صبغة رايت- غيمزا تبدو الأرومات اللمفاوية ذات مادة نواة ناعمة متجانسة مع نوية باهتة غير متميزة وهيولى قليلة بلون أزرق فاتح وعادةً دون حبيبات.

في حين أن الأرومات النقية تختلف عن اللمفاوية بأن سلائفها تملك معدل أقل من النواة للهيولى وكروماتين نواة مكّون بشكل أفضل ونوية واضحة، أما الحبيبات الهيولية تكون ظاهرة في الأرومات النقية مع إيجابية عصيات أور الأيوزينية المميزة لبعض أصناف الأرومات النقية. ومع ذلك، من الممكن أن تختلط الأرومات النقية الصغيرة مع الأرومات اللمفاوية بالتشخيص شكلياً وعندها من الممكن التمييز من خلال جهاز التدفق الخلوي FCM أو الدراسات الكيميائية الحيوية.

عادةً يستخدم نظام التصنيف الشكلي المعياري الذي تم وضعه من قبل FAB لتصنيف المظهر الخارجي للأرومات الابيضاضية.⁽⁵⁾

من خلال نظام FAB يُصنّف ALL إلى ثلاث مجموعات شكلية (L1-L2-L3) .

يعتبر L1 النمط الأكثر شيوعاً حيث يشكل 90% من مجموع حالات ALL عند الأطفال، والخلية الأرومية اللمفاوية L1 خلية صغيرة الحجم مع معدل نواة-هيولى عالي و الهيولى زرقاء باهتة قليلة الكمية، وتمتلك الخلايا نوية غير واضحة مع غشاء نووي دائري أو مفلطح.

أما الخلية الأرومية L2 فتُشاهد عند 5-15% من الحالات عند الأطفال وهي أكبر حجماً من L1 ولديها نوية واضحة وهيولى أكثر، ومن الصعب تمييزها أحياناً عن AML M1 ويُعد FCM ضرورياً هنا للتمييز بين ALL2 و AML من خلال الواسمات الخلوية السطحية.

لا يوجد اختلاف كبير بين L1 و L2 من ناحية الواسمات الخلوية السطحية والشذوذات الوراثية والإنذار.^(6,5)

يشاهد L3 عند 1-2% فقط من الأطفال الذين لديهم أرومات لمفاوية والتي تماثل خلايا لمفوما بوركيت حيث تمتلك هيولى زرقاء عميقة مع وجود فجوات واضحة فيها.

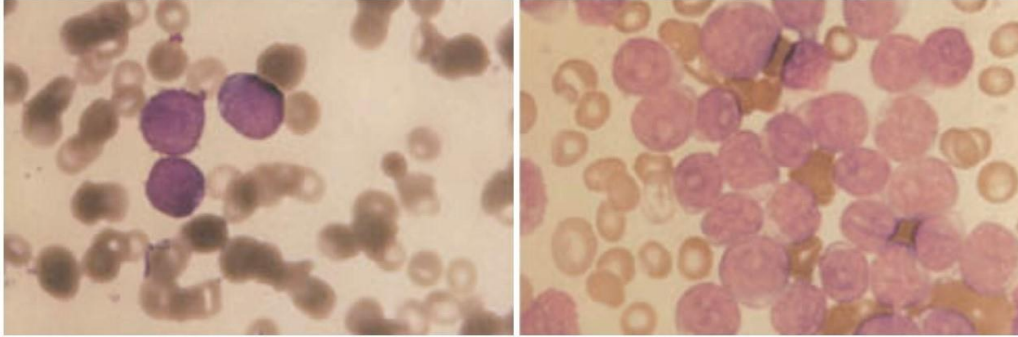
يُصنف دائماً L3 شكلياً ضمن Mature B cell مع وجود تعبير للغلوبولين المناعي السطحي ووجود إفادات صبغية تتضمن جين C-MYC على الصبغي 8، وعند وجوده يجب معالجة المرضى على أن لديهم لمفوما بوركيت أكثر من كونهم مصابين ب-ALL . (8,7)

هناك تصانيف شكلية متعددة كوجود يد المرآة hand mirror أو الحبيبات والتي لم تظهر بدورها أي أهمية إنذارية وإن الصبغات الكيميائية الحيوية يمكن أن تميز ALL عن AML .

في حوالي 80% من حالات ALL تعطي الأرومات اللمفاوية تفاعل إيجابي لحمض شيف الدوري (PAS) والذي يلون غليكوجين الهيولى (9)، أما الصبغات النقية الخاصة مثل myeloperoxidase و Esterase النوعي وغير النوعي و Sudan black تصبغ دسم الهيولى وعادةً ما تكون سلبية في ALL .

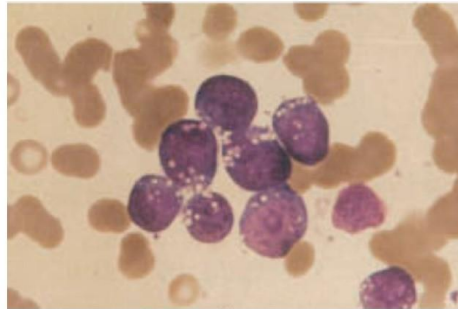
في الأرومات النقية يكون Myeloperoxidase إيجابي في 75% من المرضى ويكون Terminal DeoxyPeroxidase Transferase (TdT) وهو عبارة عن أنزيم يقوم ببلمرة ديوكسينيكولوزيدمونوفوسفات إلى جديلة وحيدة من بداءة DNA والذي يكون ظاهر بشكل واضح عند مرضى ALL ولكن نادراً ما يشاهد في الابيضاضات النقية.

الشكل (1-1) التصنيف البريطاني الأمريكي الفرنسي للابيضاض اللمفاوي الحاد



L1

L2



L3

1-2-2- التصنيف حسب النمط الظاهري المناعي:

يُصنّف ALL إلى عدة أصناف اعتماداً على نسائل وأضداد نوعية تظهر على سطح الخلية وفي هيولى الأرومات اللمفاوية.

تقدم الدراسة الظاهرية المناعية للأرومات اللمفاوية معلومات مهمة تساعد على التمييز ما بين الأرومة اللمفاوية عن اللمفاويات الطبيعية B أو T. (10)

واعتماداً على التفاعل بين خط النسائل و الأضداد يُصنّف ALL إلى تحت أصناف ثلاثة رئيسية:

1. Precursor B Cell ALL

2. Mature B Cell ALL

3. T Cell ALL

❖ B Precursor Cell ALL

إنّ النمط الظاهري لسلائف الخلايا البائية B Precursor Cell يُشاهد عند 80-85% من الأطفال المصابين ب ALL، في هذه الخلايا الابيضاضية تعطي تفاعل لأضداد نوعية وحيدة النسيلة للخلايا B مرافقة لمستضدات مثل CD9,CD19,CD22,CD79a و التي تميز الخلايا B الناضجة حيث يغيب المستضد السطحي المناعي في الخلايا الأرومية اللمفاوية.

عند حوالي 80-90% من مرضى B precursor Cell ALL تنتج الخلايا CD10 والذي يُعرف بمستضد ALL الشائع Common ALL A .

يوجد في أكثر من 90% من حالات B precursor Cell ALL إعادة ترتيب لجينات الغلوبولينات المناعية وتتضمن IgH في السلسلة الثقيلة (11)، ويمكن أن يُشاهد T Cell Receptor (TCR) gene أيضاً في B precursor Cell ALL. حيث إن وجود كليهما مع Gene rearrangements يمكن أن يُحدد البقايا تحت المجهرية من الابيضاض من خلال استخدام PCR. (12)

وجود الغلوبولينات المناعية داخل الهيولى CIg والواسمات الخلوية السطحية المتعددة يساعد على التمييز بين تحت أصناف B precursor Cell ALL اعتماداً على وجودها ومستوياتها، وبالتالي يُصنّف B precursor Cell ALL إلى 3 تحت أصناف:

أ. Pro B ALL ويُشاهد عند 3-4% من الأطفال وتشتق من سلائف خلايا B الأقل نضجاً وتتميز أن CD10 سلبي مع غياب CIg وعادةً يُشاهد عند الرضع، ويتضمن شذوذات صبغية مثل 11q23 والذي يُعرف ب KMT2A locus gene ويُسمى أيضاً MLL. (13,14)

ب. Early Pre B ALL يُشاهد عند 60-70% من الأطفال وهو تحت النوع الأكثر شيوعاً من B precursor Cell ALL عند الأطفال وهو يُشتق من سلائف خلايا B الأكثر نضجاً مقارنةً مع Pro B ALL ومن الناحية المناعية الظاهرية يكون CD10 إيجابي مع عوز Cig، وإن إيجابية CD10 مع غياب الغلوبولينات المناعية الهيولية CIg يُشار إليها ب-Common ALL. (15)

ج. Pre B ALL ويُشاهد عند 20-30% من الأطفال ويتميز بوجود CIG⁽²⁰⁾ وهو يُشتق من سلائف خلايا B متوسطة النضج وهي أكثر نضجاً من تلك التي يغيب فيها CIG في early pre B ALL ولكن أقل نضجاً من الخلايا التي تشتق منها mature B Cell وبشكلٍ مشابه للـ early pre B ALL الـ Pre B ALL يوجد فيها CD₁₀ إيجابي مع HLA-DR ، و حوالي 25% من CIG Pre B ALL لديهم إزفاءات صبغية مثل (q23,p13) (t1,19) والذي يقوم بدمج TFPT gene الموجودة على الصبغي 19 مع PBX1 gene الموجودة على الصبغي 1.⁽²⁰⁾

في حين أن هذه الإزفاءات تُشاهد عند 1% فقط من حالات common ALL أو Early Pre B ALL.

❖ Mature B Cell ALL

يُقدر بحوالي 1-2% من مجموع ALL عند الأطفال⁽¹⁷⁾ ، والذي يظهر وجود الغلوبولين المناعي السطحي من نوع IgM السطحي والذي يضم السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة λ أو κ وهي أيضاً تنتج مستضدات الخلايا B الأخرى مثل CD₁₉, CD₂₀ و HLA-DR ، وهذه الأرومات تُصنّف حسب FAB لـ L3 والتي تأخذ هيولاهما بالصبغ نفس اللون الأزرق للأرومة الحمراء مع العلم أن هنالك حالات من Mature B Cell ALL بدون وجود الشكل الشكلي L3 ولكنها حالات نادرة.⁽¹⁸⁾

تقريباً كل حالات Mature B Cell ALL تترافق مع واحد من ثلاث إزفاءات صبغية غير عشوائية وهي:

t(8,14)، و بشكلٍ أقل t(2,8) و t(8,22)

النقطة التي تتوقف فيها الصبغيات عن العمل Chromosomal breakpoint هي كالتالي:

MYC oncogene on chromosome 8

κ light chain on chromosome 2

λ light chain on chromosome 22

Gene IgH on chromosome 14

من الصعب تمييز Mature B ALL سريرياً عن لمفوما بوركيت المنتشرة و من الأفضل معالجته مثل لمفوما بوركيت.^(7,8)

❖ T Cell ALL

يُشاهد عند 10-15% من حالات ALL عند الأطفال⁽¹⁹⁾ ، وبالمقارنة مع Pre B ALL فإن T Cell ALL تُشاهد بشكلٍ أشيع عند الأطفال الأكبر عند التشخيص مع وجود تعداد كريات بيض مرتفع وتوضعات خارج نقوية مثل اعتلال العقد اللمفاوية والضمخامة الكبدية و إصابة الجهاز العصبي المركزي والضمخامة المنصفية الأمامية.⁽²⁰⁾

يُصنّف T Cell ALL إلى تحت أصناف اعتماداً على أصداد وحيدة النسيلة منتجة ضد مستضدات سطحية تُشاهد خلال مرحل تطور الخلية T الطبيعية⁽²¹⁾. وقد أظهرت الدراسات الجينية وجود مجموعات فرعية subset من T Cell ALL لها علاقة مع خطورة عالية لفشل المعالجة.⁽²²⁾

المرضى الذين لديهم Early T Cell Precursor لديهم إنتاج ضعيف من CD₅ وتشتق من خلايا جذعية أو واسمات نقوية (23). وعند استعمال وسائل أخرى مثل CGH comparative genomic hybridization و DNA PCR quantitative يظهر غياب V(D)J و عودة التهام recombination في TCR_Y locus وتُشاهد عند مرضى نمط Early T Cell ALL مع فشل المعالجة لديهم (24) وتكون الخلايا مُشتقة من مراحل باكراً جداً من تطور الخلايا T وهذا كله يترافق مع بقيا سيئة.

1-2-3- التصنيف حسب المستضد النقوي:

في 10-20% من الحالات تقوم بعض الخلايا الالبيضاوية بإنتاج مستضدات سطحية لمفاوية ونقوية في وقت واحد (25) حيث تُشاهد المستضدات النقوية في الأعمار الأصغر من 12 شهر و النمط Pro B ALL سلبي CD₁₀ وبعض الشذوذات الصبغية مثل إعادة ترتيب 11q23 وصبغي فيلادلفيا t(9,22). (26)

في الدراسات القديمة كانوا يعتبرون المرضى الذين لديهم نمط ظاهري ثنائي Biophenotypic ALL ذوي إنذار سيء ولكن الدراسات الحالية أظهرت أن وجود مستضدات نقوية يفقدها دلالتها الإنذارية.

1-3- الأمراض الجزيئية:

تُشتق الخلايا اللمفاوية من خلايا جذعية دموية من خلال مراحل تطور وتمايز مختلفة لتصل إلى مرحلة الخلية B أو T الناضجة. كل مرحلة من مراحل التطور ينتج عنها غلوبولين مناعي نوعي أو TCR قادر على مواجهة مجال ضيق من المستضدات الأجنبية.

إن تطور نظام مناعي كافي يعتمد على تطور خلايا B و T ناضجة باختلاف خصائص المستضدات و التي تقدم مجالاً كافياً من الاستجابة المناعية الفعالة ضد مجال واسع من العوامل الممرضة.

الاختلاف الحاصل في مستقبلات المستضدات ناجم عن طفرات جسدية تتضمن V(D)J recombination مع Hyper mutation يعمل على أحداث اختلاف فريد في بنية الغلوبولين المناعي و TCR gene بشكلٍ مستقلٍ متضمنة بذلك اللمفاويات.

حيث بالرغم من عملية الضبط الدقيقة الحاصلة فإن هذه الآليات الميكانيكية للطفرات الجسدية يمكن أن تنحرف عن مسارها و تحدث طفرات جسدية في مواقع صبغية معينة.

الطفرات الحاصلة في علم الأورام أو مثبطات الورم المكتسبة خلال تطور الخلايا اللمفاوية يمكن أن ينتج عنها تكاثر أو تمايز شاذ للخلايا يكون نتيجتها حدوث ALL. (26)

1-3-1 منظمات الانتساخ:

❖ ETV6-RUNX1 fusion genes في B Precursor ALL

عند حوالي 20-25% من الأطفال المصابين بـ ALL لديهم t(12,21) وينجم عن هذا الإزفاء التحام بين الجينات ETV6-RUNX1 . (27)

وإن الإزفاء ETV6-RUNX1 يمكن كشفه قبل الولادة من عينات الأجنة المأخوذة من أطفال يمكن أن يتطور لديهم ALL بعد سنوات لاحقة و بالنتيجة إدخال الطفرات عند مرضى ALL ، (28) لكن هذا الإزفاء ليس نوعياً لمرضى الابيضاض لأن وقوع هذا الالتحام يمكن أن يُشاهد عند الأطفال حديثي الولادة الطبيعيين.

وأظهرت الدراسات أن وجود الإزفاء ETV6-RUNX1 يترافق بإنذار جيد عند مرضى ALL (29) كما يترافق وجوده مع ظهور منخفض للـ MDR1 multidrug resistance gene على استقلاب البورين و هذا ما يفسر الحساسية الجزيئية لهذه الحالات للميركاتوبورين و الميثوتريكسات. (30)

❖ MLL fusion genes in B Precursor Cell ALL

يوجد على 11q23 ويُشاهد في 70% من حالات ALL عند الرضع وفي 10% من حالات AML وبشكلٍ أساسي AML الثانوي الذي يحدث بعد فترة من المعالجة بمثبطات التبوأيزوميراز II (VP16) (31) ووجود إزفاءات MLL تترافق عادةً مع بقيا سيئة.

❖ MYC Translocation in mature B Cell ALL

الإزفاءات الصبغية التي تحدد مكان البادئة الورمية MYC protooncogene خاضعة لسيطرة جينات مستقبلات الغلوبولينات المناعية مثل الإزفاء t(2,8), t(8,14), t(8,22) والتي تظهر بشكلٍ شاذ عامل انتساخ بادئة الورم MYC oncogenic.

إن MYC هي عامل انتساخ تقليدي و الذي ينظم نقاط معينة من الجينات الهدف.

أظهرت الدراسات الحديثة أن MYC يكسب جينات الانتساخ الفعالة و يفعل برامج الجينات اللاخطية المضخمة. (32)

بدلاً من إحداثها أو عملها على إظهار برامج صبغية معينة فهي تقوم بقتل هذه البرامج والتي قد تكون مكونة للورم خاصةً عند حدوثها بمرحلة شديدة من التكاثر والتي من المفترض أن تكون عابرة.

يُشاهد MYC translocation عادةً في mature B Cell ALL والتي تعتبر شكل من أشكال لمفوما بوركيت والتي تستجيب بشكل سيء على المعالجة المعيارية للـ ALL. النتائج عند هؤلاء المرضى تحسنت بشكل كبير عند معالجتهم بمعالجة B Cell non Hodgkin Lymphoma (6,7).

❖ Activating NoTCH1 mutation In T Cell ALL

NOTCH1 يحول المستقبلات السطحية الخلوية غير الطبيعية عبر تنشيط مركب ترابطي إلى حقولها خارج الخلوية وهذا يخضع لتحلل بروتيني انقسامى ثنائي يعمل على إطلاق الحقول داخل الخلوية من NOTCH1 (ICN) إلى الهيولى.

NOTCH1 ضرورية في مراحل متعددة من تطور الخلايا T Cell ونشاطها الخارجي على سلائف T Cell بالزجاج محدثة بشكل كبير للابيضاض. (33) وعلى الرغم من أن تنشيط NOTCH1 من خلال إفرازات صبغية نادر جداً في T Cell ALL، (34) فإن 50% من حالات T Cell ALL لديهم طفرات منشطة للـ NOTCH1 والتي تحدث في كل تحت الأنماط الجزيئية من T Cell ALL. (35) الأمراض للـ NOTCH1 في T Cell ALL تعتمد على أساس عوامل انتساخ فعالة لمفتاحين أساسيين للعناصر الهدف وهما MYC و HES1. (33)

❖ صبغي فيلادلفيا:

ينتج عن إفراز t(9,22) والذي ينجم عن تعبير oncoprotein BCR-ABL fusion وإن مثبطات التيروزين كيناز هي عبارة جزيئية صغيرة تؤثر على BCR-ABL Kinase ومن خلالها تم فتح المجال لمعالجات جديدة عند مرضى ALL إيجابي صبغي فيلادلفيا، مع الأخذ بعين الاعتبار أن تطبيقها كمعالجة أحادية يؤدي إلى مقاومة سريعة عند هؤلاء المرضى والنتائج كانت أفضل عند إشراكها مع المعالجة الكيميائية التقليدية حيث أعطت نتائج واعدة. (36)

❖ نقص الصيغة الصبغية:

وهو وجود 45 صبغياً أو أقل وينذر بإنذار سيء في B-Precursor ALL مع معدل بقيا EFS أقل من 40%. (37) الآلية التي يعمل فيها Hypodiploidy على إحداث الورم غير محددة حتى الآن. إن ثلث الصبغي 21 هو أكثر تبدل مثبت في B-Precursor ALL.

يجب التمييز بين ثلاث حالات من الاضطرابات الصبغية وهي:

أ. Hyperdiploidy وهو الأفضل إنذاراً.

ب. Masked Hypodiploidy

ج. Hypodiploidy و هو الاضطراب الرئيسي.

عادةً ما يكون الصبغيان 4 و 17 هما المفقودين في حالات Hypodiploidy و بالتالي هذا يساعد في التمييز بين فرط الصيغة الصبغية الحقيقي عن نقص الصيغة الصبغية المقنع. (38)

❖ Early T cell Progenitor T Cell ALL

تترافق هذه الحالات مع إظهار CD₃ الهولي وبادئات الجينات Oncogene مثل NOTCH1 وهي تتشارك مع الطفرات التي يمكن أن تشاهد في AML وعسرة تصنع النقي و أمراض النقي التكاثرية، حيث أظهرت الدراسات الجينية أن Early T Precursor ALL شبيهاً كبيراً للخلايا الجذعية الطبيعية المكونة للدم و بالتالي المعالجة الهدف targeted therapy من الممكن أن تعطي نتائج أفضل.

1-4- التظاهرات السريرية:

يمكن أن يتظاهر مرضى ALL بشكلٍ حاد أو مخاتل والشكل المخاتل يكشف عند إجراء تعداد دم بشكلٍ روتيني عند طفل لا عرضي، أو من الممكن التظاهر بشكل نزف حاد مهدد للحياة أو انتان أو عسرة تنفسية. التظاهرات الأشيع هي الحمى والشحوب والكدمات والنمشات والالام العظمية والذي ينتج بشكلٍ ثانوي عن التمدد الحاصل في محفظة المفصل نتيجة الارتشاح الإبيضاضي. وعلى الرغم من أن ALL ورم بدئي في نقي العظم والدم المحيطي ولكن أي عضو أو نسيج يمكن أن يتعرض للارتشاح بالخلايا الخبيثة ويمكن كشفه بالفحص السريري.

عند بدء التشخيص يكون لدى 30-50% من الأطفال ضخامة كبدية أو طحالية والتي تقيس 4 سم أو أكثر تحت الحافة الضلعية. ينجم اعتلال العقد اللمفية عن الارتشاح وينعكس الارتشاح بشكل وثيق مع تعداد الأرومات بالدم المحيطي. في أحيانٍ أخرى يكون ارتشاح الأعضاء خفياً لا يتم كشفه إلا بالدراسة النسيجية.

1-4-1- الدم المحيطي:

تقدم الموجودات المخبرية معلومات هامة عن التشخيص حيث تبين موجودات غير طبيعية مثل فقر الدم وتعداد الكريات البيضاء ونقص الصفيحات وقد يكون عند بعض الأطفال التعداد المحيطي طبيعي على الرغم من أن نقي العظم مشغول بخلايا ابيضاضية.

❖ كريات الدم الحمراء:

عادةً تكون سوية الحجم سوية الصباغ ويشير انخفاض الشبكيات لفشل انتاج الحمر ومن الممكن ملاحظة الخلايا الدمعية والكريات المنواة والتي تقترح وجود غزو للنقي.

❖ الصفائح:

مستوياتها تكون مختلفة، قد تكون طبيعية أو منخفضة بشكل واضح ومعظم الأطفال يكون التعداد أقل من 100 ألف/ملم³ عند التشخيص بشكل مشابه للـ ITP لكن في حالة ALL يكون نقص الصفائح مترافق عادةً مع موجودات مخبرية تشير للابيضاض.⁽³⁹⁾

❖ كريات الدم البيضاء:

هناك اختلاف كبير في تعداد الكريات البيض وعند وضع تشخيص ALL، إما أن تكون منخفضة بشكل واضح أو تتجاوز أحياناً 1 مليون كرية/ملم³. حوالي 20% من الأطفال المصابين بـ ALL يتظاهرون بتعداد بيض أعلى من 50 ألف/ملم³ مع وجود نقص في تعداد العدلات المطلق.⁽⁴⁰⁾ الأرومات قد تكون موجودة أو غائبة في اللطاخة المحيطية.

لا يمكن وضع التشخيص النهائي للـ ALL بالاعتماد على اللطاخة المحيطية فقط فمثلاً يمكن مشاهدة الأرومات النقية Myeloblast في اللطاخة المحيطية عند ارتشاح النقي لأسباب مختلفة مثل تصخر العظم وتليف النقي والساركوما والنقائل الورمية والانتانات الحبيومية وحتى ALL.

الموجودات الشكلية للأرومات الابيضاضية باللطاخة المحيطية يمكن أن تكون مختلفة عن تلك التي بالنقي، وبالتالي يكون FCM مفيداً للتمييز بين ALL و AML عند وجود ارتفاع في الكريات البيضاء.

❖ فرط حمضات الدم:

يترافق فرط حمضات الدم مع الإصابة بـ ALL⁽⁴¹⁾ ومن الممكن لفرط الحمضات أن يسبق تشخيص الإصابة بـ ALL حيث تظهر عند التشخيص وتختفي عند نجاح الهجوم في المعالجة. يترافق فرط الحمضات في B Precursor ALL مع t(5,14).⁽⁴²⁾

يلاحظ عند حوالي 10% من مرضى ALL ارتفاع في تعداد الكريات البيضاء لأكثر من 100 ألف/ملم³⁽²⁾ ووجود هذا الارتفاع الشديد في تعداد كريات الدم البيضاء يعيق جريان الدم في الأوعية الدموية الدقيقة نتيجة وجود الأرومات المشوهة مما يسبب نقص أكسجة موضع وأذية للبطانة الوعائية وبالتالي نزفاً أو احتشاً خاصةً في الجهاز العصبي المركزي أو الرئة، ويكون النزف أشيع في AML أكثر من ALL⁽⁴³⁾ وتحدث العلامات العصبية أو التنفسية أو كلاهما عند 5-10% من الأطفال المصابين بـ ALL مع تعداد بيض أكثر من 200 ألف كرية/ملم³ ونسبة نزوف الجملة العصبية المركزية عند هؤلاء 20%.⁽⁴³⁾

المعالجة:

يتضمن علاج ارتفاع الكريات البيض الإماهة الوريدية الجيدة وعند الحاجة لنقل الكريات الحمر يتم ذلك بحذر لتجنب زيادة لزوجة الدم ومقاومة الأعراض، وعند وجود ارتفاع بيض شديد والمريض عرضي يمكن أن يتم اللجوء إلى فصادة الكريات البيض Leukopheresis أو تبديل الدم Exchange Transfusion لمنع لزوجة الدم والاختلالات الناجمة عن انحلال الخلايا الابيضاضية.

❖ التخثر داخل الأوعية المنتشر DIC :

نسبة تظاهرة عند مرضى ALL قليلة عند وضع التشخيص و تتم مشاهدته بشكل أكبر عند مرضى T-Cell ALL نتيجة إنتاج مواد تتعلق بالصفائح من قبل الخلايا الأرومية T ويمكن أن يشاهد عند المرضى الذين لديهم الإزفاء غير الشائع (17,19) t المترافق مع B precursor cell .⁽⁴⁴⁾ يجب أن تتم معالجة DIC بشكل حاسم بالبلازما المجمدة الطازجة والرسابة القرية.

1-4-2- نقي العظم:

يعتبر كل من بزل نقي العظم وخزعه إجراءات أساسيين لوضع تشخيص ALL وغالباً ما يكون نقي العظم مفرط الخلوية ومسيطر عليه بنوع واحد من الخلايا، وأغلب الحالات يكون النقي مشغول بأكثر من 50% من الخلايا Blasts وفي بعض الحالات من الصعب إجراء بزل النقي بسبب كثافة الأرومات أو تليف النقي أو تنخره وعندئذ يتم اللجوء إلى الخزعة.

يكون النقي مرتشحاً بالخلايا الالبيضاوية عند وضع التشخيص و في حال النكس.

إن التمييز بين ALL المترافق مع إصابة عقد لمفية عن NHL المترافق بغزو نقي stage IV هو تمييز كفي، وعادةً المرضى يصنفون على أن لديهم ALL عندما تكون نسبة Lymphoblast أكبر من 25% في النقي ويصنفون على أن لديهم NHL Stage IV عندما تكون نسبة Lymphoblast أقل من 25% في النقي، وبالرغم من أن كلا النمطين يصعب تمييزهم من الناحية الشكلية والمناعية الخلوية لكن يوجد اختلاف بينهما بالدراسة الجينية.⁽⁴⁵⁾

يعتبر تمييز الاختلاف بين ALL و NHL Stage IV غير مهم من الناحية السريرية لأن كل منهما يستجيب بشكل متماثل عند تطبيق العلاج بخطة ALL.⁽⁴⁶⁾

1-4-3- الالبيضاخ خارج النقي:

على الرغم من أن إصابة النقي هي المسؤول الأساسي عن أعراض الالبيضاخ لكن الإصابة خارج النقية Extramedullary Leukemia مسؤولة عن الأعراض والعلامات:

1. التظاهرات العصبية:

حوالي أكثر من 20% من الأطفال لديهم خلايا أرومية يمكن ملاحظتها ببزل CSF عند التشخيص⁽⁴⁷⁾ ومن الممكن كشف الأرومات للمفاوية في CSF بصبغة Wright-Giemsa أو باستخدام Cyto centri fugation .

التقييم الشكلي ضروري للتمييز بين التهاب السحايا الناجم عن الارتشاح السحائي بخلايا ابيضاضية أو بفعل المواد الكيميائية المستخدمة أو انتان CSF .

غالبية الأطفال الذين لديهم أرومات لمفاوية في CSF عند بدء التشخيص يكونون لا عرضيين وبعضهم قد يبدي أعراض عصبية موضعة أو معممة ناجمة عن ارتفاع التوتر داخل القحف مثل الصداع، الإقياء، وذمة

حليمة العصب البصري، الوسن، الاختلاجات، صلابة النقرة ومن الممكن حدوث شلول الأعصاب القحفية حيث يعد العصب القحفي السابع الأكثر توارداً في الإصابة. (48)

يعد النزف داخل القحف عند مرضى ALL ذوي التعداد العاليي للكريات البيض غير شائع ولكن عند حدوثه يؤدي إلى عقابيل شديدة.

يعتبر الارتشاح السحائي حول النخاع العرض الأشيع للإصابة العصبية عند مرضى ALL ويتظاهر كارتشاح موضع فوق الجافية. (49)

2. كتلة المنصف الأمامي:

يمكن أن يتظاهر الارتشاح الابيضاضي في التيموس كضخامة منصفية أمامية على صورة الصدر البسيطة CXR و تتم ملاحظتها عند 10% من المرضى المشخصين حديثاً وغالباً ما تترافق مع T Cell ALL وهذا الارتشاح يمكن أن يكون مهدداً للحياة ويسبب انضغاطاً على القصبات والرغامى أو الجهاز القلبي الوعائي ومن الممكن حدوث انصباب الجنب مما يسبب زيادة العسرة التنفسية، وعندئذٍ يعتبر تطبيق المعالجة الكيميائية مفيد جداً مثل الستيروئيدات القشرية ومن الممكن تطبيق المعالجة التشعيعية.

3. تظاهرات الجهاز البولي التناسلي:

من الممكن التظاهر بشكل ضخامة خصية غير مؤلمة وحيدة أو ثنائية الجهة ويشاهد عند 1-2% من الأطفال. والارتشاح الخفي عند بداية التشخيص أكثر شيوعاً خاصة في الأنماط عالية الخطورة، وبينت إحدى الدراسات أن 20% من الأطفال المشخصين حديثاً بإصابتهم بـ ALL لديه إصابة خفية في الخصية (50) لكن هذه الموجودات ليست ذات أهمية إنذارية وبالتالي لا داعي لإجراء خزعة للخصية فهي غير مستطبة في مثل هذه الحالات.

تعتبر ضخامة الكليتين المشاهدة بالتصوير بالأشعة فوق الصوتية عند الأطفال المصابين بـ ALL العلامة الأولى للارتشاح الكلوي، ومن الممكن أن تشير هذه الضخامة الكلوية لارتفاع مستويات حمض البول والنزوف والتهاب الكبد والكلى. ارتفاع الضغط يحدث بشكلٍ أشيع بسبب المعالجة خاصة المعالجة المطولة بالستيروئيدات القشرية أكثر من كونه ناجماً عن الارتشاح الكلوي.

يحدث التحصي الكلوي عند مرضى ALL عند التشخيص أو خلال المعالجة وأغلب الحصيات من النوع الكلسي وتنجم عن المعالجة بالستيروئيدات القشرية. (51)

يحدث النعوظ priapism بشكلٍ نادر ويترافق بمستويات مرتفعة جداً من الكريات البيض وسببه إما إصابة جذور الأعصاب العجزية أو آلية ميكانيكية ناجمة عن انسداد الأجسام الكهفية والأوردة الظهرية بسبب الارتشاح الابيضاضي.

4. التظاهرات الهضمية:

تعتبر الضخامة الكبدية شائعة عند التشخيص و يتظاهر سوء الوظيفة الكبدية على شكل فرط بيلروبين الدم وينتج عن الارتشاح الابيضاضي ويشاهد عند بعض الأطفال عند بدء التشخيص مما يصعب المعالجة في البداية لأن كثيراً من الأدوية الكيميائية استقلابها كبدي ولها سمية كبدية (52) ومن الممكن أن يحسن تطبيق شوط قصير من الستيروئيدات القشرية قبل تطبيق المعالجة الكيميائية من فرط بيلروبين الدم.

5. التظاهرات العينية:

تتم ملاحظة التظاهرات العينية عند ثلث مرضى ALL المشخصين حديثاً⁽⁵³⁾ ومن الممكن أن تصاب كل بنى العين.

نزف الشبكية هو الشذوذ الأكثر شيوعاً والذي ينجم عن نقص الصفائح الدموية أو فقر الدم.⁽⁵⁴⁾ يمكن أن يحدث الارتشاح الموضع في جدران الأوعية الشعرية مع النزوف خاصة عند المرضى ذوي تعداد البيض العالي.

إن شلل العصب البصري ووذمة حليلة العصب البصري دلالة على وجود ارتشاح ابيضاضى سحائي ومن الممكن أن يصاب العصب البصري مباشرةً بالارتشاح الابيضاضى.⁽⁵⁵⁾ في هذه الحالات تتأثر حدة الرؤية بشكل ملحوظ ومن الممكن أن يحدث عمى أحادي الجانب وهنا تكون المعالجة التشعيعية الفورية منقذة للرؤية.

من الممكن مشاهدة الارتشاح الابيضاضى في البيت الأمامي مع وجود التهاب قزحية وقد يكون العلامة الأولى للنكس.⁽⁵⁶⁾ وتتضمن العلامات احتقان الملتحمة والخوف من الضياء والألم والغشاوة ونقص حدة الرؤية.

6. التظاهرات الرئوية:

يمكن أن تحدث الإصابة الرئوية بفعل الارتشاح الابيضاضى عند التشخيص مما يؤدي إلى قصور تنفسي وخاصة المرضى الذين لديهم تعداد عالي جداً من الكريات البيض⁽⁴³⁾ وهو أشيع عند مرضى AML بالمقارنة مع مرضى ALL ويكون التمييز الشعاعي لتفريقه عن الانتان والنزوف صعباً.

7. التظاهرات الجلدية:

الارتشاح الجلدي غير شائع عند الأطفال المصابين بالابيضاض فيما عدا عن الابيضاض الخلقي بنوعيه ALL و AML وتكون الإصابة على شكل حطاطات حمراء أو بنفسجية أو عقيدات أو لويحات.

8. التظاهرات العظمية و المفصالية:

تعد الآلام العظمية والمفصالية وآلام الأطراف من الشكايات الشائعة عند تشخيص ALL وقد يكون الألم العظمي ناجماً عن الارتشاح الابيضاضى المباشر في السمحاق، أو الارتكاس السمحاقى في الإصابة تحت القشرية أو الاحتشاء العظمي أو بسبب توسع المسافة النقية بالخلايا الابيضاضية.

تعتبر آلام وتورم المفاصل أقل توارداً وقد تختلط كتشخيص تفريقي بأمراض أخرى مثل JRA أو الحمى الرثوية.

25% من الأطفال المصابين بـ ALL لديهم تغيرات شعاعية مثل نقص التكلس والكسور بما فيها الكسور الفقرية الانضغاطية. وقد تكون الموجودات الشعاعية إيجابية بدون ألم عظمي أو قد يكون الألم موجوداً دون وجود تغيرات شعاعية.

تتم مشاهدة الموجودات الشعاعية بشكل خاص في العظام الطويلة خاصةً بالقرب من غضاريف النمو مثل الركبة والكاحل والمعصم والتي تتضمن تشكلاً عظميةً تحت سمحاق، أشرطة شفيفة مستعرضة بالكردوس، مناطق حالة للعظم تتضمن المسافة النقية والقشر أو زوال تمعدن منتشر.

5-1- التشخيص التفريقي:

يدخل ضمن التشخيص التفريقي أمراض متعددة منها ITP ، فقر الدم اللامصنع ، JRA ، داء وحيدات النوى الخمجي وانتانات أخرى ونقائل الأورام الصلبة.

❖ ITP:

هو السبب الأكثر شيوعاً للبدء الحاد للكدمات والنمشات عند الأطفال ويتظاهر الأطفال المصابين بصفيحات كبيرة الحجم بالطخة المحيطية بينما تكون الصفيحات صغيرة الحجم عند المصابين بـ ALL⁽³⁹⁾ ويمكن ملاحظة الكدمات والنزوف المرافقان لنقص الصفيحات ومن الممكن في بعض الحالات أن تتطور ضخامة طحالية خفيفة أو معتدلة وعادةً ما يكون السبب هو الانتانات الفيروسية. يكون تعداد الكريات البيض طبيعي ولا يشاهد فقر الدم إلا في حالات النزوف الشديدة أو قد يكون فقر الدم سابق للشكاية ولا علاقة له بها.

نادراً ما يتم اللجوء لبزل النقي في الحالات غير المختلطة من ITP عند الأطفال مثل الأطفال الذين لديهم تعداد دموي طبيعي ولطخة دموية واضحة طبيعية وغياب اعتلال العقد اللمفاوية وغياب الضخامة الكبدية أو أي موجودات سريرية أخرى.

في حال وجود شك يجب اللجوء لبزل النقي قبل البدء بالستيروئيدات القشرية لتجنب المعالجة الجزئية للـ ALL الخفي. (57) يعتبر البزل النقي مشخفاً للـ ITP حيث يظهر عدد النوات طبيعي إلى مزداد.

❖ فقر الدم اللامصنع و عسر تصنع النقي و الأمراض التكاثرية النقية:

من الممكن أن يتظاهر مرضى فقر الدم اللاتنسجي و عسر تصنع النقي وأمراض النقي التكاثرية بفقر دم شامل للخلايا مثلهم مثل مرضى ALL ومن الممكن أن يكون لديهم ترفع حروري مع انتانات مترافقة بنقص العدلات.

تعتبر الضخامة الكبدية واعتلال العقد اللمفاوية غير شائعين عند مرضى فقر الدم اللامصنع، وتعد الموجودات الهيكلية الشعاعية متماشية بشكل أكبر مع الابيضاضات وغير موجودة في فقر الدم اللامصنع. وللتمييز بين هذه الحالات عن الابيضاض يعتبر بزل النقي إلزامياً.

في حالات نادرة من الممكن أن يتظاهر مرضى ALL بنقص خلوية شامل و عابر بشكل سابق للطور الابيضاضي (58) و تستمر فترة نقص الخلوية لأيام أو أسابيع و تترافق بترفع حروري شديد ويحدث الشفاء العفوي وعودة التعداد الدموي إلى الطبيعي قبل بدء ALL .

في هذه الحالات يظهر ALL بعد عدة أشهر من فترة اللاتصنيع في حين أن بعض حالات ALL قد تظهر دون وجود فترة شفاء عفوي وعودة التعداد إلى الطبيعي. يعد التمييز بين نقص الخلوية الشامل في ALL عن نقص الخلوية في فقر الدم اللامصنع صعب جداً و إن بزل النقي أو خزعة تميز بينهما بفضل وجود مناطق مرتشحة بالأرومات اللمفاوية.

❖ أمراض النسيج الضام و JRA :

نظراً لأن كثيراً من مرضى ALL يتظاهرون بآلام مفصلية وخاصةً في الأطراف وكذلك التهابات المفاصل أو الألم المفصلي يختلط التشخيص مع JRA وغيرها من الاضطرابات المناعية. ويعاني الأطفال المصابون بـ JRA من الترفع الحروري والشحوب والضمخة الطحالية وفقر الدم. قد يظهر لدى بعض مرضى ALL إيجابية ANA مما يبين الصعوبة في التمييز بين الحالتين لذا يعتبر بزل النقي ضرورياً قبل البدء بالستيروئيدات القشرية عند مرضى JRA .

❖ داء وحيدات النوى الخمجي و غيره من الانتانات الفيروسية:

يمكن أن تقلد الانتانات الفيروسية حالات الابيضاض، وقد يكون لدى المرضى اعتلال عقد لمفاوية معمم وضخامة طحالية وطفوح جلدية وترفع حروري مع زيادة للمفاويات في الدم المحيطي. تتم مشاهدة اللمفاويات اللانموجية بالانتان بـ EBV وقد تشخص خطأً على أنها أرومات لمفاوية لأنها أكبر حجماً من الخلية للمفاوية الطبيعية. ولا داعي لبزل النقي للتفريق بين الانتانات والابيضاض و لكن من الممكن اللجوء للبزل، ويتم التأكد من انتان EBV بواسطة الدراسة المصلية أو PCR .

❖ نقائل الأورام الصلبة:

يمكن أن يتظاهر مرضى ALL وورم الأرومة العصبية Neuroblastoma بنفس الأعراض والعلامات مثل الترفع الحروري والألم العظمي ونقص الخلوية الشامل. الأطفال المصابون بـ NB قد يحدث لديهم ضخامة كبدية خبيثة، وإصابة عقد لمفاوية، وإصابة العظم ونقي العظم وانشغال النقي يمكن أن يكون واسعاً حيث تكون الأرومات العصبية متجمعة على شكل عناقيد من الزهيرات الكاذبة.

هنالك أورام صلبة أخرى يمكن أن تؤدي بشكلٍ نادر لانشغال واسع بالنقي مثل: الغرن العضلي المخطط RMS، غرن إيوينغ و يختلط التشخيص بالابيضاض و في حالة الشك يتم اللجوء إلى بزل النقي و الدراسة المناعية الخلوية و النسيجية.

1-6- الإنذار و العوامل الإنذارية:

تؤدي الموجودات السريرية و المخبرية دوراً كبيراً في الإنذار عند الأطفال المصابين بـ ALL بما في ذلك العمر وتعداد الكريات البيض والموجودات المناعية والشذوذات الصبغية مثل تعداد الصبغيات أو الإزفاءات وكذلك تلعب الإصابة العصبية المركزية والاستجابة البدئية للمعالجة الكيميائية دوراً في الإنذار.

1-6-1- العمر:

يرتبط العمر عند مرضى ALL بعلاقة وثيقة مع البقيا والإنذار حيث يبدي الرضع و المراهقون إنذاراً سيئاً مقارنةً مع ذوي الأعمار المتوسطة بين 1 إلى 10 سنوات. (59)

يترافق ALL عند الرضع بعمر أصغر من سنة مع تعداد ببيض عالي ووجود إصابة عصبية عند التشخيص بالإضافة إلى حدوث إعادة ترتيب 11q23 Rearrangement MLL gene كل ذلك يعطي بقيا سيئة جداً مع EFS تتراوح بين 10-40% فقط. (59)

إن إنذار ALL عند المراهقين بين 10-21 سنة أسوأ بالمقارنة مع الأطفال الأصغر سناً ولكن ليس بسوء الإنذار المشاهد عند الأطفال الأصغر من سنة. يصنف المراهقون المصابون على أنهم مرضى عاليي الخطورة عند التشخيص لأنه يتضمن نمط T cell ALL مع تعداد عالٍ للبيض ونسب حدوث أقل للشذوذات الجينية والتي تبدي إنذاراً أفضل من ناحية الـ high hyperdiploidy و ETV6RUNX1 gene fusion (59) وقد أظهرت الدراسات الراجعة أن المراهقين يمكن أن يبداً إنذاراً أفضل عند تطبيق معالجة خاصة بالمراهقين المصابين بـALL.

1-6-2- تعداد البيض:

تعداد الكريات البيض المحيطي الأولي يعتبر علامة تنبؤية هامة للاستجابة للمعالجة مع إنذار سيء مع ارتفاع تعداد الكريات البيض. وقد أظهرت برامج المعالجة بـ NCI أن المرضى مع تعداد أكبر من 50 ألف/ملم³ لديهم خطورة أعلى للنكس مقارنةً مع المستويات الأقل.

1-6-3- التمييز المناعي:

تعتبر الدراسة المناعية الظاهرية عاملاً إنذارياً هاماً مع بقيا سيئة عند المرضى الذين لديهم mature B cell ALL أو T cell ALL ومع ذلك، فإن مرضى T cell ALL عند معالجتهم بنظام معالجة معين يمكن أن يصبحوا مقاربين من حيث الإنذار لمرضى B precursor cell ALL و من الأفضل معالجة مرضى mature B cell ALL بنفس طريقة معالجة Burkitt Lymphoma المتقدمة. فعلى سبيل المثال في Early T precursor ALL و الذي يشكل 10-15% من حالات T cell ALL عند الأطفال والتي تتظاهر بأنواع مناعية ظاهرية مثل سلبية CD₁₀ و CD₈ مع نقص تعبير CD₅ مع وجود واسمات الخلايا الجذعية. (23) و أظهرت الدراسات أن هذا النوع من الابيضاض يكون إنذاره أسوأ.

عند 15-30% من المرضى المشخص لديهم إصابة ALL يظهر FCM وجود واحد على الأقل من السمات النقية Myloid antigen على سطح الخلية الأرومية اللمفاوية (60) وتترافق السمات النقية مع بعض الشذوذات الجينية مثل ETV6-RUNX1 fusion والذي يحدث بالإنزفاء t(12,21) Rearrangement

Chromosome 51-65 ALL ولكن في الوقت نفسه تكون غائبة تقريباً في MLL gene 11q23. highhyperdiploidy (60).

كانت تصنف المستضدات النقية على أنها ذات إنذار سيء و لكن الدراسات الحديثة أكدت أنه لا يمكن الاعتماد عليها اعتماداً وحيداً. (60)

1-6-4- الشذوذات الصبغية:

أظهرت دراسات عديدة وجود دور هام للشذوذات الصبغية كعامل إنذاري للابيضاض عند الأطفال و هناك شذوذان أساسيان و هما:

- High hyperdiploidy من 51 إلى 65 صبغي أو DNA index أكثر أو تساوي 1,16⁽¹⁾ حيث يشاهد عند 25-30% من الأطفال المصابين بـ ALL وهو الأكثر شيوعاً عند الأطفال الصغار (من غير الرضع) والذين لديهم النمط المناعي B Precursor ALL مع تعداد بيض منخفض. (62) و يترافق بالتثلثات الصبغية (4,10,17). (63)

- Fusion ETV6-RUNX1 من النادر كشفه بالـ Karyotype ولكن ممكن كشفه عند 20% من الأطفال باستخدام Fish و reverse transcriptase PCR .

و مثل فرط الصيغة الصبغية فإن ETV6-RUNX1 تحدث عند الأطفال الصغار غير الرضع مع تعداد بيض منخفض مع نمط B Precursor cell (64) حيث أن أكثر من 80% من الأطفال المشخص لديهم B Precursor ALL بين عمر 2-7 سنوات يكون لديهم إما ارتفاع الصيغة أو Fusion ETV6-RUNX1 ويكون لديهم EFS بمعدلات أفضل (64) و عند حدوث نكس يكون متأخراً لديهم ويمكن أن يكون أكثر استجابةً للمعالجة أيضاً (64).

الشذوذات الصبغية التي تترافق مع إنذار سيء Hypodiploidy أقل من 44 أو 45 صبغي (65) t(9,22), (rearrangement MLL gene 11q23) الأكثر شيوعاً عند الرضع.

أما صبغي Ph فيكون أكثر شيوعاً عند الأطفال الأكبر والمراهقين. (66) وهؤلاء يبدون إنذاراً أفضل في حال عولجوا بـ HSCT بعد الهجوم الأول، وتظهر دراسات أخرى أن الإنذار يتحسن عند استخدام مثبطات التيروزين كيناز مع المعالجة الكيميائية دون زرع. (36)

التضخيم الصبغي للـ AML1 على الصبغي 21 يشاهد عند 1-2% من الأطفال المصابين بـ ALL ويمكن أن تترافق مع إنذار سيء.⁽⁶⁷⁾ هؤلاء المرضى يفضل تطبيق معالجة مكثفة High Risk مقارنة مع المرضى ذوي الخطورة العادية Standard Risk .⁽⁶⁸⁾

يشاهد t(1,19) عند 5% من حالات ALL عند الأطفال و يترافق مع معدل بقيا سيء أيضاً، والدراسات الحالية تظهر أن هذا الإزفاء يحمل إنذاراً معاكساً والمرضى الحاملين لهذا الإزفاء هم على خطورة عالية لحدوث النكس في الجهاز العصبي المركزي وهذا الشيء غير مشاهد في التشنويزات الصبغية الأخرى.⁽⁶⁹⁾

1-6-5- إصابة الجهاز العصبي المركزي:

تشاهد الأرومات اللمفاوية في CNS عند 15-20% من الأطفال المصابين بـ ALL⁽⁴⁷⁾ يكون الأطفال على خطورة أعلى لوجود ابيضاض في CNS عند التشخيص في أول 12 شهر من الحياة أو عند الإصابة بـ T cell ALL.⁽⁵⁹⁾

وجود إصابة في CNS يعد عاملاً إنذارياً سيئاً وتتم معالجة هؤلاء بطريقة أكثر هجومية.

يتم تصنيف حالة CNS عند التشخيص إلى ما يلي:

1. CNS1 لا وجود للخلايا Blast
 2. CNS2 أقل من 5 خلايا بيض في الملليتر مع وجود خلايا Blast
 3. CNS3 وجود 5 خلايا أو أكثر مع وجود Blasts أو شلول الأعصاب القحفية.⁽⁴⁰⁾
- يعرّف ابيضاض CNS على أنه CNS3 و تتم مشاهدته عند 5% من الأطفال عند التشخيص⁽⁴⁷⁾ و يترافق بمعدل بقيا EFS سيء.

تترافق إصابة CNS2 مع معدل خطورة أعلى للنكس مع أنها ليست بدرجة خطورة CNS3 .

زيادة عدد مرات الحقن داخل السيساء يمكن أن يلغي التأثير السيء للـ CNS2⁽⁷⁰⁾ وهؤلاء المرضى يتلقون جرعة مضاعفة من الحقن داخل السيساء دون أن يكون هنالك أي تعديل على الخطة في المعالجة، في حين أن مرضى CNS3 يعدون High Risk ويتلقون جرعة معالجة جهازية حساسة مع جرعة داخل القحف أو CNS مباشرة.

1-6-6- البزل القطني الرضي:

عند وجود Lymphoblasts في السائل حول النخاع يتم تصنيف هؤلاء المرضى عندئذ ضمن الإنذار السيء.⁽⁷¹⁾ ومثلهم مثل مرضى CNS2 من المفضل تلقي جرعة مضاعفة من المعالجة الكيميائية ضمن السيساء.

1-6-7- الاستجابة المبكرة للمعالجة الكيميائية:

تترافق الإستجابة للمعالجة الكيميائية بمعدل بقيا أعلى و جيد على المدى الطويل و يتم الكشف عن البقايا المجهرية بواسطة FCM و PCR .

1-6-8- الاستجابة الشكلية للعلاج:

يكون الإنذار سيئاً عند الأطفال الذين يحتاجون لحقتين أو أكثر من المعالجة الكيميائية البدئية لتحقيق الهجوع الكامل بالمقارنة مع المرضى الذين يحققون الهجوع الكامل خلال الشهر الأول من المعالجة بعد التشخيص.⁽⁷²⁾

Berlin Frankfurt Munster BFM قامت بمعالجة المرضى لمدة أسبوع بالستيروئيدات القشرية مع إجراء حقن أحادي بالميتوتركسات قبل البدء بالمعالجة الكيميائية فكانت اللطاخة المحيطية التي تترافق مع تعداد أرومات لمفاوية 1000/ملم³ تترافق بإنذار سيء.⁽³⁾ و تعتبر الفترة اللازمة لزوال الأرومات اللمفاوية من الدم المحيطي بعد المعالجة الكيميائية عاملاً مستقلاً للنكس.⁽⁷³⁾

و كذلك يعد وجود الأرومات عند بزل النقي المجرى في اليوم السابع أو الرابع عشر بعد البدء بالمعالجة الكيميائية عاملاً إنذارياً سيئاً.⁽⁷⁴⁾ لكن المعالجة المشددة من الممكن أن تلغي التأثير السيء على الإنذار عند الإستجابة الباكورة البطيئة.

1-6-9- البقايا المرضية المجهرية MRD:

تعمل على قياس المستويات المنخفضة جداً من الابيضاض باستخدام تقنيات حساسة مثل FCM أو PCR . يمكن كشف الخلايا الابيضاضية عند التشخيص من خلال عناصر هدف معينة أما أن تكون النمط المناعي الظاهري الفرعي للخلايا الابيضاضية من خلال FCM أو إزفاءات صبغية أو غلوبولينات مناعية خاصة للأرومات اللمفاوية أو مستقبلات مستضدات الخلايا T (عودة بنائها) بالـ PCR وباستخدام هذه التقنيات يمكن كشف الخلايا الابيضاضية بمستوى 1 بالـ 1000 أو 1 بالـ 100000 خلية.⁽⁷⁵⁾

وتظهر الدراسات أن إجراء MRD باكراً عند بدء المعالجة له دور إنذاري مهم بالبقيا على المدى الطويل.⁽⁷⁶⁾ المرضى الذين حققوا هجوعاً شكلياً مع نهاية Induction Therapy مع مستويات عالية من MRD في الوقت نفسه لديهم خطورة أعلى لإحداث النكس مقارنةً بالمرضى ذوي المستويات المنخفضة أو غير القابلة للتحقق من MRD^(76,77) أي أن خطر حدوث النكس له ارتباط وثيق مع MRD . إن المرضى ذوي MRD المرتفع عند نهاية Induction ذوو إنذار سيء. وكذلك، المرضى ذوي MRD المرتفع بعد تطبيق المعالجة البدئية في الأسبوع 12 أو 14 يترافقون بخطورة أعلى للنكس.⁽⁷⁷⁾ وكذلك المرضى الذين لديهم مستويات عالية من MRD في الدم المحيطي في اليوم الثامن أو الخامس عشر في مرحلة Induction.

1-6-10- عوامل إنذارية أخرى:

❖ العرق و الجنس

أظهرت الدراسات أن الذكور لديهم إنذار أسوأ بالمقارنة مع الإناث وهذا قد يكون بسبب حدوث النكس الخصيوي لديهم. ومع ذلك، معدل النكس أعلى عند الذكور حتى في حال الحدوث المنخفض للنكس الخصيوي.⁽⁷⁸⁾

يعد الإنذار سيئاً عند الأطفال الأمريكيين ذوي الأصول الأفريقية وكذلك اللاتينيين وسكان أمريكا الأصليين.⁽⁷⁹⁾ و سبب اختلاف الإنذار حسب العرق غير واضح بشكلٍ كاملٍ بعد ولكن البعض يعزو الاختلاف بسبب اختلاف تحت أنواع ALL لديهم حيث أن الأطفال من أصول أفريقية لديهم معدل أعلى لحدوث T Cell ALL ومستوى أقل من high hyperdiploidy وهو تحت النوع الجيني المفضل لمرضى B Precursor ALL⁽⁸⁰⁾. الأطفال ذوو الأصول اللاتينية لديهم نسبة أقل لحدوث ETV6-RUNX1 ALL fusion⁽⁸¹⁾.

❖ Pharmacogenomics

أظهرت الدراسات أن البقيا يمكن أن تتأثر بكيفية تأثير استقلاب الأدوية الكيميائية المطبقة.

إن تعدد أشكال الجينات التي تتضمن استقلاب الأدوية الكيميائية له علاقة بمعدل النكس.⁽⁸²⁾ ولوحظ معدل البقيا الأفضل عند مرضى الطفرة المعدلة TPMT Thio purine Methyl Transferase Phenotype و التي تؤثر على استقلاب thioguanine مثل 6-مركابتوبورين.⁽⁸³⁾

يكون بعض المرضى على خطورة عالية لتطور بعض الأعراض المتعلقة بالمعالجة مثل نقص تعداد الدم والانتان وسوء الوظيفة الكبدية والخبثات الثانوية⁽⁸⁴⁾ مع وجود جينات أخرى مثل glutathione S transferase و folat metabolism genes⁽⁸⁵⁾ وقد أدت إلى نتائج متضاربة بدون إجماع على دورها الإنذاري.

1-7- العلاج:

لوحظ بعد تطور المعالجة عند مرضى ALL أن 95% من المرضى يبدون هجوع تام و 80% لديهم بقيا طويلة الأمد EFS وسبب تحسن الإنذار هو تطور المعالجة الكيميائية المطبقة وتحسن العناية الصحية وتطبيق المعالجة حسب خطورة المريض.

1-7-1- العلاج حسب الخطورة:

بعد تطبيق المعالجة مباشرة في الجهاز العصبي المركزي تحسن الإنذار والشفاء بشكل كبير وتم مقارنة المرضى الذين شُفوا مع المرضى الذين نكسوا لمعرفة العوامل الإنذارية حيث تم تصنيف المرضى إلى مجموعات اعتماداً على العوامل الإنذارية حيث صنفوا إلى عالي الخطورة وعادبي الخطورة فمثلاً T Cell ALL عالي الخطورة يحتاج إلى جرعات أعلى من الانتراسكلينات والستيروئيدات بالمقارنة مع المرضى منخفضي الخطورة.⁽¹⁹⁾

قامت مجموعات العناية بالأطفال بدراسة الكثير من العوامل الإنذارية المختلفة لتحديد مجموعات الخطر المختلفة والتي تم تحديدها من خلال NCI Sponsored workshop عام 1993⁽⁴⁰⁾ ومنها:

1. الخطورة العادية:

وتتضمن كلاً من B Precursor ALL وعمر أكبر من سنة وأصغر من عشر سنوات وتعداد كريات بيض أقل من 50 ألف/ملم³.

2. الخطورة العالية:

وتتضمن كلاً من T Cell ALL و CNS3 عند التشخيص والاستجابة البطيئة عند المعالجة البدئية وعمر فوق 10 سنوات. (40)

وقد تم إضافة الموجودات الوراثية مع MRD للعوامل الإنذارية وبعض الباحثين اعتمد على هذه الموجودات فقط لتحديد مجموعات الخطر. (77)

إن وجود Hypodiploidy\MLL fusion rearrangement و الذين عولجوا كمرضى عالي الخطورة وكذلك في نهاية مرحلة الـ Induction تم استخدام MRD كعامل محدد للحساسية والمعالجة ما بعد المرحلة البدئية حيث يحتاج المرضى ذوي القيم العالية لتطبيق جرعات أعلى من المعالجة. (86)

وكذلك، إن إجراء MRD في مرحلة متأخرة في الأسبوع الثاني عشر مفيد عند بعض المرضى ويعتبر مهم إنذارياً خاصةً عند مرضى T Cell ALL. (77)

وفي نفس الوقت تم الاستفادة من كلا العاملين MRD والناحية الدوائية في تحديد مجموعة الخطر المنخفضة والذين لديهم احتمالية أقل للنكس وقابلية أعلى للشفاء.

من العوامل التي توحى بإنذار أفضل:

1. B precursor
2. العمر
3. CNS1
4. وجود ETV6-RUNX1 مع Hyperdiploidy
5. قيم منخفضة من MRD الذي يتم إجراؤه في اليوم الثامن على اللطاخة المحيطية وبزل النقي في نهاية الـ Induction. (77)

1-7-2- مراحل المعالجة:

يتضمن العلاج عند التشخيص حديثاً ثلاث مراحل

1. إحداث الهدنة Remission Induction:

الهجوع الدموي: يعرف على أنه تحقيق بزل نقي طبيعي الخلايا مع 5% أو أقل من الـ blasts ولطاحة دموية محيطية بدون blasts مع عودة تعداد الدم المحيطي للطبيعي أي محبيبات بين 500-1000 خلية/ملم³ والصفائح أكثر من 100 ألف صفيحة/ملم³.

وجود هذه المعايير مع غياب أعراض وعلامات التواجد الابيضاض خارج النقوي.

يجب تحقيق الهجوع الكامل قبل البدء بالمرحلة التالية وفترة الدخول في الهجوع هي 4-6 أسابيع.

في هذه المرحلة يتم استخدام 4 أدوية أو أكثر لمنع حدوث المقاومة الابيضاضية للمعالجة المطبقة، وأفضل النتائج على المجموعات كانت باستخدام الأدوية التالية:

فنكرستين، بريدينزون، ل-أسباراجيناز، أنثراسيكلين وخاصةً عند المجموعات عالية الخطورة⁽⁸⁷⁾ وعند المرضى منخفضي الخطورة يعزز نظام المعالجة الحالي من EFS بشكل كبير ولكنه أيضاً يرفع نسبة المراضة وبشكل خاص الانتانات بسبب نقص العدلات الشديد ونسبة قليلة يطورون سمية دوائية 1-2%⁽⁸⁸⁾.

إن معالجة الجهاز العصبي المركزي بشكل مباشر تعد جزءاً متكاملًا مع المرحلة البدئية للمعالجة. ويعد بزل السائل الدماغي الشوكي أساسية كوسيلة تشخيصية وعلاجية في الوقت نفسه بعد تشخيص ALL وبزل نقي العظم.

يعطى جرعة عند أول بزل سائل دماغي شوكي تشخيصي للوقاية من حدوث أي نقائل أرومية لمفاوية عبر أغشية السحايا من الدم المحيط بها وبالإضافة لهذا البزل يجرى بزل آخر مع حقن على الأقل مرة خلال أول شهر من المعالجة.

في حين أنه في حال وجود الأرومات اللمفاوية في السائل الدماغي الشوكي أي CNS2 أو CNS3 أو بزل رضي يجب أن يتلقى المريض جرعات أعلى من الحقن داخل السيساء خلال مرحلة الهدنة بالمقارنة مع مرضى CNS1⁽⁴⁷⁾.

إن فشل حدوث الهجوع بعد نهاية مرحلة الهدئة غير شائع (أقل من 5%) من المرضى ويشاهد عند المرضى عاليي الخطورة مثل T Cell ALL وارتفاع تعداد الكريات البيض العالي⁽⁷²⁾ ولكن تم تحقيق استجابة علاجية عند مرضى ALL المعند باستخدام أدوية أخرى مثل سيتارابين و إيتوبوزايد و أنثراسيكلين.⁽⁸⁹⁾

أحدث Nelarabine هجوع عند المرضى المصابين بـ Refractory T Cell ALL⁽⁹⁰⁾ حيث حقق 80-90% من هؤلاء هجوع تام على هذه المعالجة. وعلى الرغم من تحقيق استجابة جيدة و هجوع على هذه المعالجة لكن معدل البقيا عند هؤلاء المرضى يبقى ضعيفاً في حوالي 20-30%.⁽⁷²⁾

❖ Allogenic HSCT

عند الهجوع الأول يمكن أن يحسن الانذار عند هؤلاء المرضى الذين فشلوا بتحقيق هجوع المرحلة الهجومية.

2. التصليد(consolidation intensification) :

الهدف من هذه المرحلة إحداث تأثير لاحق و أبعد لزيادة حساسية للمعالجة لمنع حدوث أي نكس لاحقاً. تم استخدام تشكيلة واسعة من المعالجات في مرحلة ما بعد الهدئة وبشكلٍ عام يتم إعطاء أدوية ذات سمية متأخرة وأقل شدة عند المرضى منخفضي الخطورة بالمقارنة مع المرضى عاليي الخطورة.

من خلال BFM يمكن تلخيص خطوات هذه المرحلة بما يأتي:

- تستمر هذه المرحلة 4 أسابيع من المعالجة الكيميائية بعد مرحلة إحداث الهدئة. ويتم استخدام السيكلوفوسفاميد و جرعات منخفضة من سيتارابين و مركبات الثيوبورين (إما 6-مركابتوبورين أو ثيوغوانين).
- المرحلة المحافظة المؤقتة والتي تتضمن جرعات مختلفة عالية أو متصاعدة من ميثوتريكسات مع أو دون ليوكوفرين.
- مرحلة إعادة الهدئة reinduction وتتضمن نفس الأدوية التي تم استخدامها في مرحلة الهدئة مع إضافة حلقتين من المعالجة المشددة حسن البقيا عند المرضى الذين أبدوا استجابة ضعيفة بعد مرحلة الهدئة.

3. الداعمة (Maintenance (continuation) :

هنا يعالج المرضى بجرعات أقل شدة من المعالجة الكيميائية ليحققوا على الأقل عامين من العلاج و هي تتضمن جرعات منخفضة أسبوعية من ميثوتريكسات مع جرعات يومية من 6-مركابتوبورين. و قد أضاف البعض جرعات متكررة من فينكريستين مع الستيروئيدات إلى هذا البرنامج.⁽⁹¹⁾

أظهرت الدراسات وجود اختلاف للتوافر الحيوي الدوائي للـ 6-مركابتوبورين و الميثوتريكسات الفموي عند إعطائها للمرضى في هذه المرحلة.⁽⁹²⁾ وقد يعود ذلك إلى أن المستويات داخل الخلوية لـ Thioguanine nucleotides و methotrexate polyglutamates المستقلين الأساسيين للـ 6-مركابتوبورين و الميثوتريكسات مرتبطتين بشكل أساسي بخطورة عالية للنكس⁽⁹²⁾. ويتأثر التوافر الحيوي للدواء بعدة عوامل منها الأغذية المختلفة و التي تؤثر على امتصاص الدواء.

يظهر التأثير الأفضل للـ 6-مركابتوبورين الفموي عند إعطائه مساءً بدون طعام أو حليب⁽⁹³⁾ وإن الاختلاف بالجينات المستقبلية للدواء يؤثر على فعالية الدواء وتصفيته.⁽⁸³⁾

على سبيل المثال، المرضى الذين لديهم عوز في فعالية TPMT وهو أنظيم يعمل على تعطيل الميركابتوبورين مما يؤدي إلى درجات أعلى من السمية الدوائية لكن لدى هؤلاء بقيا أفضل مقارنةً مع الأطفال طبيعياً فعالية TPMT⁽⁸³⁾.

معظم المعالجين يحاولون الربط بين التوافر الحيوي للدواء مع تعداد الكريات البيض حيث إن ضبط الجرعات الدوائية لكلا الدوائين في مرحلة المتابعة يحسن من البقاء فالمرضى ذوو تعداد البيض المنخفض أو ناقصي العدلات أقل عرضة للنكس⁽⁹⁴⁾.

يعد 6-ثيوغوانين خياراً بديلاً عن ثيوبورين وعلى عكسه فهو لا يعتمد في استقلابه على TPMT وينتج عنه مستويات عالية داخل خلوية للـ Thioguanine nucleotides وهو أكثر تأثيراً على الأرومات اللفاوية وموتها في التجارب داخل الزجاج.⁽⁹⁵⁾ وبالمقارنة بين كلا الدوائين نلاحظ أن الثيوغوانين حقق بقيا EFS أفضل خاصةً عند الذكور مع درجات أقل من النكس داخل الجهاز العصبي المركزي.⁽⁹⁶⁾ لكن ثمة دراسات أخرى لم تؤكد تفوقه من ناحية البقاء، ولهذا الدواء آثار جانبية عند استخدامه منها السمية الكبدية بما في ذلك تناذر الوريد المسد VOD و تشمع الكبد مع درجات عالية من الوفيات و التثبيط خاصةً حدوث الانتانات لذا لا يزال 6-مركابتوبورين الخيار الأفضل في هذه المرحلة.

عند مقارنة الديكساميثازون بالستيروئيدات القشرية الأخرى نجد أن الديكساميثازون مضاد للخلايا الالبيضاوية بشكل أكبر في الزجاج ومستوياته الحرة في البلازما تكون أعلى ويعبر بشكل أفضل إلى السائل الدماغي الشوكي.⁽⁹⁷⁾ والبقيا أفضل عند استخدام الديكساميثازون و EFS أعلى بالمقارنة مع غيره من الستيروئيدات القشرية⁽⁹⁸⁾ لكن من سلبيات الديكساميثازون ترافقه بنسب أعلى من الكسور و التنخرات العظمية و الاختلاطات الإنتانية و خاصةً الأطفال الأكبر و المراهقين.⁽⁹⁸⁾ لذا لا تزال الستيروئيدات الأخرى مستخدمة حتى الآن.

إن إعطاء أدوية أخرى في مرحلة الصيانة لا يزال مثاراً للجدل مثل سيتارابين وسيكلوفوسفاميد وتعطي نتائج مختلفة رغم أن الإضافة تحسن البقيا عند الأطفال عاليي الخطورة لكن لا تؤثر هذه الإضافة على الأطفال منخفضي الخطورة، وتترافق هذه الإضافة بدرجات أعلى من السمية الكبدية و إحداث AML ثانوي⁽⁹⁹⁾. وبشكل عام لا تستطب هذه المعالجة لكل المرضى ولفترة طويلة في هذه المرحلة.

1-7-3- المعالجة الموجهة للجهاز العصبي المركزي:

مع تطبيق المعالجة الكيميائية الجهازية الأكثر نوعية أصبح النكس في الجهاز العصبي المركزي أكثر شيوعاً⁽¹⁰⁰⁾ حيث يفترض أن الخلايا الالبيضاوية حتى في الحالات تحت السريرية تكون موجودة في الجهاز العصبي المركزي عند كل المرضى وهذه الخلايا تحمي نفسها عبر الحاجز الدموي الدماغي من تأثيرات الأدوية الكيميائية الجهازية. تم تطبيق تشيع القحف عام 1970 مما حسن من EFS عند المرضى بنسبة 50% لكن حالياً لا يوجد معالجة تشيعية وقائية للقحف.

المعالجات المطبقة عند مرضى ALL للقحف هي:

1. تشيع القحف
2. الحقن داخل السيساء
3. أدوية كيميائية جهازية ذات عبور إلى CNS

خلال إحدى الدراسات تم تطبيق 2400 cGy تشيع على القحف مع حقن ضمن السيساء وأبدت فعالية أفضل في منع النكس السحائي بالمقارنة مع تطبيق المعالجة التشيعية بدون حقن.⁽¹⁰¹⁾

يترافق تشجيع القحف و النخاع معاً مع زيادة تنشيط النقي و شذوذات نمو النخاع الشوكي لذا تم اقتصار المعالجة التشعيعية مع المشاركة مع الحقن داخل السيساء وأصبحت معتمدة منذ عام 1970. وإن تطبيق هذه المعالجة حسن الإنذار من ناحية النكس السحائي لكن هذه المعالجة تترافق مع آثار جانبية:

1. شذوذات التعلم
 2. التأثير على النمو
 3. مشاكل غذية وعصبية
 4. زيادة خطر تشكل تنشؤات ورمية ثانوية
- مما دفع إلى تخفيض المعالجة إلى 1200-1800 cGy

انخفض معدل تطبيق المعالجة التشعيعية للقحف عند الأطفال حيث إن أغلب الأطفال عولجوا بدونها مع الاحتفاظ بالمعالجة التشعيعية للحالات عالية الخطورة مثل T Cell ALL وتعداد الكريات البيض المرتفع و CNS3 أو وجود خطورة أعلى للنكس السحائي⁽¹⁰²⁾. و إن الجرعة المعتمدة أقل من 2400 cGy ومعدل حدوث النكس لم يتغير أو يزداد عندما تم تخفيض الجرعة إلى 1800 cGy و ثمة بعض المراكز خفّضت الجرعة إلى 1200 cGy مع المشاركة بجرعات عالية من الميثوتريكسات.⁽¹⁰³⁾

الأطفال الذين لا يخضعون للتشعيع يجب أن يأخذوا جرعة أعلى من الحقن داخل السيساء بدلاً من المعالجة التشعيعية.

1-7-4- المعالجة الجهازية:

ضرورية و بشكلٍ خاص الأدوية التي تخترق CNS و تنتشر عبر CSF مثل الستيرونيدات القشرية و الجرعات العالية من الميثوتريكسات وسيتارابين.⁽¹⁰⁴⁾ والإعطاء الجهازى للـل-أسباراجيناز و الذي له دور فعال في استنزاف الأسباراجين ويخفض بشكل فعال من مستوياته في CSF .

مشاركة المعالجة الجهازية الفعالة مع الحقن ضمن السيساء مع أو بدون التشعيع هي المعالجة المفضلة عند مرضى ALL .

عند تطبيق معالجة جهازية أقل حساسية فإن معدل النكس السحائي يكون أكبر عند المرضى غير المشععين وكذلك في حال عدم زيادة عدد مرات الحقن عند هؤلاء المرضى.⁽¹⁰⁵⁾

عند مشاركة الميثوتريكسات والسييتارابين والهيدروكورتيزون في الحقن ضمن السيضاء ومقارنته بالميثوتريكسات لوحده لوحظ أن إعطاء حقن ثلاثي يبيدي معدل نكس CNS أقل دون أن يؤثر ذلك على نسبة EFS. (106)

إن إعطاء الديكساميثازون بالمقارنة مع البريدنيزون ترافق بمعدل نكس أقل في CNS عند المرضى غير المشععين (98) حيث إن بردينيزون أقل عبوراً إلى CNS .

الخلاصة: حالياً يتم العمل على حذف المعالجة التشعيعية عند كل المرضى (107) والاستعاضة عنها بجرات متعددة إما جرة عالية من الميثوتريكسات أو جرة عالية من السييتارابين مع زيادة عدد مرات الحقن مع معدل بقيا مماثل للذين تلقوا التشعيع، والبعض يحتفظ بالمعالجة التشعيعية للمرضى عاليي الخطورة مع أن علاجهم الأساسي بعد الهجوع الأول هو HSCT والذي يتضمن تشعيع كامل الجسم (107).

الهدف الأساسي لحذف التشعيع هو التقليل من الآثار الجانبية طويلة الأمد وكذلك السمية العصبية و المشاكل المعرفية للحقن ضمن السيضاء والمعالجة الجهازية غير معروفة بشكل دقيق.

السمية الحادة العصبية و الاختلاجات تلاحظ عند المرضى الذين تم حقنهم بعدد مرات أكثر أو تلقوا جرات أكثر من الميثوتريكسات. (108)

1-7-5- إيقاف العلاج:

فترة المعالجة غير معروفة بشكل دقيق ومعظم الباحثين يستمرون بالمعالجة لمدة 2-3 سنوات اعتماداً على الدراسات السابقة. وبينت الدراسات أيضاً أنه لم يكن هنالك فرق عند من تلقوا المعالجة لمدة 3 سنوات عن الذين تلقوا المعالجة لمدة 5 سنوات. (109) ولكن الذين تلقوا لفترة أقصر كان معدل حدوث نكس لديهم أكبر (110) وبعض المراكز تطبق مدة علاج أطول عند الذكور مقارنةً بالإناث (111) والبعض يرى أنه لا حاجة لذلك، بالتالي، المعالجة القصيرة حتى لو كانت مكثفة غير مفيدة ومعدل النكس فيها أعلى (112).

1-7-6- العلاج في بعض الحالات الخاصة:

1. **إيجابية صبغي فيلادلفيا:** صبغي فيلادلفيا t(9,22) و الذي يؤدي إلى BCR-ABL fusion genes و يشاهد عند 5% من الأطفال و 20% من المراهقين المصابين بـ ALL (113) ولدى هؤلاء المرضى إنذار سيء ومعدل البقيا EFS لا يتجاوز 0-25%.

تطبيق HSCT بعد الهجوع الأول حسن الإنذار بشكل كبير و كذلك تطبيق المعالجة بمثبطات تيروزين كيناز عند المرضى إيجابياً صبغياً PH .

إيماتينيب هو مثبط انتقائي للـ BCR-ABL tyrosinekinase استعماله لوحده يحدث استجابة لفترة قصيرة فقط (114). وبالتالي يقترح مشاركته مع المعالجة الكيميائية من دون أن يزيد من السمية و بينت الدراسات أن المرضى الذين تلقوا معالجة بالإيماتينيب بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية دون زرع حققوا نفس الاستجابة تقريباً مقارنة بالمرضى الذين خضعوا للـ HSCT بعد الهجوع الأول. (36)

2. الرضع:

هم المرضى بعمر أقل من 12 شهر و يشكلون 2-4% من مجمل حالات مرضى ALL عند الأطفال (113) و البقاء سيئة حيث EFS تقدر بين 20-40% والسبب الأشيع لفشل المعالجة هو النكس والذي يحدث بشكلٍ باكر في أول سنتين من المعالجة (115). وتبدي الأرومات اللمفاوية مقاومة لبعض المعالجات الكيميائية الشائعة مثل الستيروئيدات القشرية ول-أسباراجيناز. وهم أكثر تأثراً بالسمية الدوائية وحدوث الانتان. (116) حوالي 80% من الرضع المصابين بـ ALL لديهم Rearrangement MLL gene وهذا يسيء للإنذار بشكلٍ كبير خاصة الأعمار الأصغر من ستة اشهر مع وجود تعداد بيض مرتفع وبسبب سوء الإنذار تم اختبار عدة أدوية ولوحظ وجود فعالية للستيرواين وهو الدواء الأساسي في علاج AML (116). حسن سيترايين من EFS لمدة 4 سنوات بنسبة 47% فيما لا يزال HSCT موضوع جدلي لكنه من الممكن أن يفيد عند المرضى عاليي الخطورة أي بعمر اقل من 6 أشهر أو تعداد بيض أعلى من 300 ألف كرية/ملم³ و في حال إيجابية Rearrangement MLL gene.

3. المراهقون:

وهم الأطفال الأكبر من عشر سنوات وهؤلاء لديهم إنذار أسوأ ويجب أن يتلقوا جرعات أعلى وتشمل T Cell ALL و ارتفاع تعداد البيض وصبغياً فيلادلفيا ونقص توارد hyperdiploidy/ ETV6-RUNX1 fusion. (117). وهؤلاء المرضى لديهم خطورة أعلى لحدوث اختلاطات المعالجة الكيميائية مثل التنخر العظمي والتهاب البنكرياس والخثار وهؤلاء يجب أن يتلقوا جرعات تراكمية أكثر من فنكريستين والستيروئيدات القشرية ول-أسباراجيناز. (118)

4. أطفال تنادر داون:

يزداد لديهم خطر حدوث ALL و AML حيث إن خمس إلى ثلث حالات الابيضاض الحاد عند مرضى داون هي حالات ALL و معظم حالات AML عند أطفال داون بعمر أصغر من 4 سنوات، لكن معدل حدوث ALL عند مرضى داون مماثل لغير المصابين بـداون.⁽¹¹⁹⁾

مرضى داون المصابين بـ ALL عادةً يكون لديهم النمط B Precursor ALL وتكون الشذوذات الجينية المفضلة وغير المفضلة أقل⁽¹²⁰⁾ ومعدل البقيا عند المصابين بـداون أقل مقارنةً مع مرضى ALL بدون داون حيث إن المراضة والوفيات بسبب المعالجة أعلى مثل حدوث الانتانات ونقص معدل وجود النمط المفضل من الشذوذات الوراثية مثل ETV6-RUNX1 fusion/ hyperdiploidy⁽¹²⁰⁾.

اختلاطات المعالجة الأخرى ما يتعلق بالميتوتريكسات بشكل خاص تكون أشد عند مرضى داون مثل التهاب الأغشية المخاطية وتثبيط النقي.⁽¹²¹⁾

يحدث Expression CRLF2 عند 50-60% من الأطفال المصابين بـ ALL مع داون بالمقارنة مع 10% عند غير المصابين بـداون من B Precursor ALL كذلك JAK2 أكثر شيوعاً بنسبة 20% عند مرضى داون ولكنه من غير المؤكد أنها مسؤولة عن سوء الإنذار.⁽¹²²⁾

تحدث IK zf1 عند 35% من مرضى داون ولها علاقة قوية كعامل لسوء الإنذار عند مرضى ALL مع داون.⁽¹²²⁾

1-7-7- اختلاطات المعالجة:

1. عند التشخيص و خلال المعالجة:

عند التشخيص المشاكل الأساسية السريرية تكون ناتجة عن اضطراب استقلاب ثانوي بفعل انحلال الخلايا الابيضاضية حيث تتمزق وتنحل العناصر الدموية في الدم المحيطي والأعضاء المرتشحة بالخلايا الابيضاضية ويمكن أن ينتج عنه اختلاطات متعددة وتتضمن تثبيط نقوي والانتانات الفطرية والجرثومية وسمية الأغشية المخاطية.

❖ الاختلاطات الاستقلابية:

البدء بالمعالجة الكيميائية يمكن أن يؤدي إلى انحلال الخلايا الورمية وتحرر المكونات داخل الخلوية والتي تؤثر في الآليات الإفراغية الطبيعية وخاصةً مع تعداد البيض العالي.

نواتج الاستقلاب الكيميائي تتضمن ارتفاع البوتاسيوم وارتفاع حمض البول والفوسفور ونقص الكالسيوم.⁽¹²³⁾

إن المرضى الذين لديهم ارتفاع في مستويات حمض البول يكونون على خطر تطور قصور كلوي حاد بسبب تراكم حمض البول في النسيج الكلوي ولكي نضمن بقاء حمض البول منحلًا ضمن الأنابيب الكلوية يجب إعطاء الإماهة الوريدية والتي يجب إعطاؤها مباشرةً بعد التشخيص وفي هذه الحالة يتم استخدام مثبطات كزانتين الأوكسيداز مثل الألوبيورينول والتي تمنع تشكل حمض البول من خلال مرحلة انحلال الخلية ويجب البدء به قبل مباشرة العلاج الكيميائي.

يحفز Recombinant urate oxidase تحطم حمض البول إلى منحل ويمكن استخدامه بديلاً عن الألوبيورينول لإحداث تخفيض أسرع لمستويات حمض البول وخاصةً في حالة الارتفاع الشديد في مستويات حمض البول والكريات البيض الشديد وضعف الوظيفة الكلوية والمرضى الذين من الصعب إعطاؤهم إماهة بكمية كبيرة.⁽¹²⁴⁾

ارتفاع الكالسيوم غير شائع ولكنه لوحظ عند بعض مرضى ALL بسبب وجود مستويات مرتفعة من الببتيد المتعلق بهرمون جارات الدرق و لوحظ ترافقه مع الإزفاء (17,19)t وكذلك حدوث DIC .⁽¹²⁵⁾

❖ الانتانات:

يعتمد حدوث الانتانات المهددة للحياة على وقتها عند التشخيص وأثناء المعالجة وهي من أكثر الاختلاطات شيوعاً عند مرضى ALL ، وغالباً ما تكون المسببات جرثومية و مترافقة مع نقص عدلات وهي السبب الأول للوفيات المتعلقة بالمرض عند مرضى ALL الذين يتلقون المعالجة.⁽⁸⁸⁾

حدوث انتان موثق عند مرضى ALL ذي منشأ جرثومي يصل لنسبة تتراوح بين 15-30% وتصل نسبة الوفيات إلى 3%.⁽⁸⁸⁾

كل طفل مصاب ب ALL و يتلقى معالجة كيميائية ولديه ترفع حروري يجب نفي تجرثم الدم ويجب أن يتم أخذ زرع بشكلٍ دقيق ويتم بعدها مباشرةً تلقي جرعة من الصادات الحيوية بتغطية تخبرية موجهة للعضويات المعوية والتنفسية الفعالة حتى ظهور نتائج الزرع والتحسن.⁽¹²⁶⁾

و مع تطور المعالجة ازداد احتمال الإصابة بانتان فطري مثل الانتانات الغازية بالـ Candida و Asperagillus خاصة عند تلقي المعالجة الأولية للابيضاض.

قد يحدث تفيرس الدم عند مرضى ALL نتيجة الانتانات الفيروسية مثل فيروس الحماق الذي قد يختلط بذوات الرئة و التهاب المخيخ و التهاب الكبد. وتكون الوقاية بإعطاء VZig خلال 72 ساعة من التعرض وبدء المعالجة بالأسيكلوفير حال تطور الأعراض، وإن هذه الإجراءات قللت من المرض الشديد ومع ذلك لا يزال هنالك وفيات بسبب فيروس الحماق عند مرضى ALL .

تم تسجيل حالات نادرة لإصابة مرضى ALL بفيروس الحصبة الذي يترافق بمعدل عالٍ للمراضة والوفيات. قد يسبب pneumocystis Jirovecii ذات رئة خلالية قاتلة عند أطفال ALL المُعالجين كيميائياً وتزداد احتمالية الإصابة به مع درجة وحدة تثبيط المناعة وغالباً ما تُشاهد في المرحلة المتأخرة من المعالجة عند مرضى ALL ويمكن مشاهدتها أيضاً في المراحل الباكرة، وقد قلل Trimethoprim-sulfamethoxazole بشكلٍ كبير من معدل حدوث الانتان بالمتكيسة الجبروفية ويُستطب إعطاؤه عند كل الأطفال خلال معالجة ALL. (127)

لا يزال استخدام عوامل النمو الدموية مثل Filgrastim و هو-G-CSF (Granulocyte-colony-stimulating-factor) موضع خلاف على الرغم من أن استخدامها قد حسّن من المراضة وحدة الانتانات ونقص العدلات. (128) لكن لم يظهر أي دور على البقيا المطوّلة ولم يظهر أي دور في التقليل من العناية الداعمة لأطفال ALL. (128)

❖ التهاب الأعور Typhlitis:

متلازمة نوعية تحدث في الربع السفلي الأيمن من البطن مع مضض وألم راجع وتمدد البطن وإقياء وانتان دم ويعود كل هذا إلى التهاب أعور أو التهاب أمعاء نخري وهو يحدث نتيجة للمعالجة الكيميائية المكثفة وخاصة خلال مرحلة Remission Induction والموجودات على الصورة الشعاعية مختلفة والأشيع هو تجمع الغازات في الربع السفلي الأيمن. (129) أما بالتصوير بالأموح فوق الصوتية فتظهر سماكة في مخاطية الكولون، أما الآلية المرضية فسببها أذية جدار الأمعاء ومخاطيتها نتيجة المعالجة الكيميائية المترافقة مع نقص العدلات المطول ومن النادر مشاهدته قبل البدء بها. (130)

تتم معالجة هذا التناذر بإراحة الأمعاء وإعطاء السوائل الوريدية والتغطية الانتانية المناسبة بالصادات واسعة الطيف، أما الجراحة لا تُستطب عادةً فيما عدا حالات نادرة من الانتناب والنزف غير المسيطر عليه. (131)

❖ السمية العصبية الحادة:

تترافق الجرعات العالية من الميثوتريكسات والحقن داخل السيساء والمعالجة التشعيعية للقف مع سمية عصبية حادة وبشكلٍ خاص الاختلاجات. وتزداد احتمالية حدوث السمية العصبية عند المرضى الذين يتلقون معالجة متعددة من الحقن والجرعات العالية من الميثوتريكسات كبديل عن المعالجة التشعيعية.

تتميز Somnolence Syndrome بفترات متقطعة من النعاس والقهم والوسن والترفع الحاروري ويمكن أن تحدث بعد 6-8 أسابيع من تشعيع القحف مع حدوث تغيرات كهربية في المخ مع تكاثر الخلايا في السائل الدماغي الشوكي والترفع الحاروري، ومعظم الأطفال يشفون عفويًا ومن غير المعروف حدوث تأثير لها على المدى الطويل. (132)

يُشاهد اعتلال الأعصاب المحيطي عند مرضى ALL المُعالجين بالفينكريستين والأعراض متنوعة جداً من حيث الشدة مثل الإمساك وغياب المنعكسات الوترية العميقة وضعف العضلات القاصية واضطراب المشية والشلل وشلول الأعصاب القحفية وهبوط الضغط الانتصابي وعدم استمساك المعصرات ومتلازمة الإفراز غير الملانم للـADH. (133)

الإصابة العصبية الناتجة عن الفنكريستين قابلة للعكس بعد إنهاء المعالجة ومن النادر أن تبقى على المدى الطويل. (133)

❖ سميات حادة أخرى:

يترافق إل-أسباراجيناز مع التهاب البنكرياس بنسبة 5-10% و ارتكاسات تأقية بما يقارب ثلث الحالات ومن الممكن أن يسبب خثار واعتلال خثاري من خلال إيقاف البروتين المكوّن للعلاقة والبروتينات المتبّطة للعلاقة وتتضمن anti thrombin III و Plasminogen و Fibrinogen. (134)

يحدث خثار الأوعية والجهاز العصبي المركزي عند 2-4% من أطفال ALL المُعالجين بإل أسباراجيناز ويمكن أن يحدث ارتفاع شحوم عابر.

الستيروئيدات القشرية: من اختلاطات استعمالها ارتفاع الضغط و ارتفاع الشحوم و الضعف العضلي و تغيرات السلوك و المزاج و زيادة نسبة الكسور. (135)

2. الآثار المتأخرة للمعالجة:

تشاهد الآثار طويلة الأمد الناتجة عن معالجة مرضى ALL بسبب معدل البقيا الجيد لديهمو تحدث اختلاطات عديدة منها: الاضطرابات العصبية المعرفية، البدانة، قصر القامة، سوء الوظيفة القلبية، خباثات ثانوية، مشاكل عظمية وهذه الآثار لها علاقة بالعمر عند التشخيص.

❖ العقابيل العصبية:

معدل اختبارات الذكاء يتأثر عند مرضى ALL المعالجين ومن هذه الموجودات المشاهدة ببطء النطق، بطء تحليل المعلومات، الشرود، صعوبة التعامل وقصور في حل المشكلات التي تستدعي المحاكمة العقلية، واختلاف التظاهرات له علاقة بأسباب مختلفة بالمعالجة المطبقة عند المريض نفسه. حدوثها أكثر بالأعمار الأصغر من خمس سنوات (136) وعند الإناث أكثر من الذكور. المرضى الذين تعرضوا لنكس سحائي وتلقوا معالجة مضاعفة يصابون بمشاكل إستيعاب وذكاء بشكل أكبر.

معظم التظاهرات العصبية النفسية طويلة الأمد تحدث عند الذين تلقوا معالجة تشيعية و بشكل أكبر عند من تلقوا جرعات من 24 - 28 GY بالمقارنة مع الذين يتلقون جرعات بين 12 - 18 GY باقي المرضى على المدى الطويل والذين يتلقون معالجة 18 GY وأعمارهم عند التشخيص 3 سنوات أو أكبر لديهم مشاكل عصبية نفسية أقل بالمقارنة مع الأطفال المتلقين لجرعات تشيعية أعلى.

إن تأثير المعالجة الكيميائية الجهازية و الحقن داخل السيساء على تطور الجهاز العصبي الإدراكي ليست واضحة كثيراً عند الذين لم يتلقوا معالجة تشيعية أقل بكثير بالمقارنة مع الذين يتلقون معالجة تشيعية.

يتم مشاهدة اعتلال المادة الدماغية البيضاء Leukoencephalopathy وهي ظاهرة نادرة تتميز بمناطق متعددة مزالة النخاعين تتم مشاهدتها على الرنين المغناطيسي، ويتظاهر المرضى بطيف واسع من الأعراض العصبية والسلوكية مثل سوء الأداء المدرسي، التخليط، اضطرابات الذاكرة، تغيرات الشخصية و في الحالات الشديدة منه السبات. (137)

من عوامل الخطر لحدوث اعتلال المادة البيضاء:

1. الجرعات العالية من المعالجة التشيعية أعلى من 24 GY
2. الجرعات التراكمية العالية مثل المعالجة الجهازية و الحقن ضمن السيساء. (127)

3. تطورها له علاقة بجرعة الميثوتريكسات الأسبوعية الجهازية إلى ما يعادل 50 مغ/م² عند الأطفال المشعنين سابقاً. (138)

إن حدوث صغر حجم الرأس اختلاط ممكن الحدوث عند المرضى الناجين من ALL والذين تلقوا المعالجة التشعيعية وهذا يتعلق بجرعة المعالجة المطبقة. (139)

إن التشعيع من الممكن أن يسبب أوراماً وعائية كهفية وتشوهات وعائية تصل لحدوث نزف دماغي عند بعض المرضى المعالجين.

❖ النمو:

إن الأطفال المصابين سابقاً بـ ALL لديهم قصر قامة مقارنةً مع الأطفال بنفس مرحلتهم العمرية والسبب الأشيع لذلك كما تم مشاهدته هو المعالجة التشعيعية على القحف فالمرضى الذين تلقوا جرعة 24 GY لديهم قصر قامة أقل شدة من الذين تلقوا جرعة 18 GY أو لم يتلقوا معالجة تشعيعية أبداً. (140)

الأعمار الأصغر والإناث أكثر عرضة لقصر القامة وسبب قصر القامة هنا غالباً عوز هرمون النمو. (140)

إن المعالجة التعويضية بهرمون النمو يمكن أن تكون الخيار الأفضل عند بعض المرضى.

❖ البدانة :

أيضاً تكون مسيطرة عند مرضى ALL الناجين مثل قصر القامة و يُلاحظ أكثر بالأعمار الأصغر والإناث ويعزو البعض السبب لتعرض المرضى لمعالجة تشعيعية أكثر من 20 GY على القحف في حين أن البعض الآخر لم يشاهد أي فرق والستيروئيدات القشرية يمكن أن تؤدي دوراً في تطور و حدوث البدانة خاصة في الجرعات التراكمية الأعلى. (141)

❖ مراضة العظام:

تتضمن كل من الكسور و قلة التعظم و النخر العظمي و تحدث عند أكثر من 30% من مرضى ALL المعالجين كسبب ثانوي للمعالجة بالستيروئيدات.

يحصل لدى الأطفال في أثناء المعالجة نقص تمعدن بالعظم مع زيادة خطر حدوث الكسور أثناء العلاج مباشرةً وبعده. (142)

يتحسن نقص تمعدن العظم بعد المعالجة ولكن في حالاتٍ قليلةٍ قد يبقى بشكل مستمر وسبب ذلك غير معروف أو واضح بشكلٍ دقيق.

النخر العظمي: ويحدث تنخر وعائي يمكن أن يصيب مفاصل متعددة وقد يؤدي إلى ألم موضعي وفقدان الوظيفة وأحياناً نكون بحاجة إلى استبدال المفصل⁽¹⁴³⁾ وتتم مشاهدته عند 2-9% من مرضى ALL المعالجين وخاصةً الذين تلقوا جرعات تراكمية من الستيروئيدات القشرية ويحدث بشكلٍ أشيع عند المراهقين مقارنةً بالأعمار الأصغر وعند الإناث اللاتي يعتبرن على خطورة حدوث هذا الاختلاط.⁽¹⁴⁴⁾

بينت بعض الدراسات أن استعمال الديكساميثازون كبديل للستيروئيدات القشرية يترافق مع خطورة أعلى لحدوث التنخر العظمي.⁽¹⁴⁴⁾

❖ العقابيل القلبية:

تحدث الشذوذات القلبية التي تزيد من الحمل البعدي و تقلل القلوصية كنتيجة متأخرة للمعالجة بالأنثراسيكلين. حيث إن سميته تضر بنمو العضلة القلبية والسمية تنتج عن الجرعات التراكمية للأنثراسيكلينات والجرعات المسربة العالية.⁽¹⁴⁵⁾

المرضى الأكثر عرضة لسمية الأنثراسيكلينات هم الذين عولجوا بأعمار مبكرة و الإناث و مرضى داون.⁽¹⁴⁶⁾

في العقدين الماضيين تم معالجة المرضى بجرعات تراكمية أقل من الأنثراسيكلينات مما حسن من السمية والآثار الجانبية عند مرضى ALL الذين تماثلوا للشفاء. وفي دراسة على عامل الحماية القلبي dexrazoxane الذي ظهر لينقص من معدل الأذية القلبية المتعلقة بالدوكسوروبيسين دون أن يؤثر على EFS وخطر النكس.⁽¹⁴⁷⁾ ويجب قياس التروبونين T أثناء المعالجة وإجراء دراسة قلبية بالأمواج فائقة الصدى لقياس درجة ثخانة البطين و وظيفته خلال 5 سنوات بعد المعالجة.

❖ العقم و التطور الجنسي:

لا تتأثر وظيفة المبايض والخصى نسبياً عند مرضى ALL الشافيين⁽¹⁴⁸⁾ مع استثناء محتمل للمرضى الذين تلقوا جرعات تراكمية من العوامل المؤكدة وسيكلوفوسفاميد⁽¹⁴⁹⁾. إن التشجيع الوقائي للأقناد يمكن أن يتلف لاحقاً وظيفة المبايض أو الخصى⁽¹⁴⁹⁾ ولكن هذه المعالجة لا تشهد في كل الحالات، ويكون التطور الجنسي طبيعى و حدوث العقم محتفظ به عند مرضى ALL الشافيين.⁽¹⁵⁰⁾

في دراسة على الفتيات اللاتي كن مصابات بـ ALL تقريباً كل الفتيات طمثن في فترة طبيعية مع الأخذ بعين الاعتبار أن الذين تعرضوا لمعالجة تشيعية يمكن أن يحدث لديهم حيض باكر أو متأخر. (151)

عند كلا الجنسين تكون قفزة النمو ضعيفة (148) ولا يوجد دراسات تظهر أن أولاد المرضى الشافيين قد يصابون بشذوذات خلقية. (152)

❖ الساد:

تزداد احتمالية حدوث الساد عند المرضى الشافيين من ALL بساد تحت محفظة خلفي (153) وعادةً ما يكون صغير ولا يؤثر على الرؤية ويعتقد أن له علاقة بالمعالجة بالسستيرونيدات القشرية (153) ولوحظ معدل حدوثه بشكل أكبر عند مرضى ALL الذين تلقوا معالجة تشيعية على القحف. (154)

❖ الخبائث الثانوية:

يزداد احتمال إصابة مرضى ALL الشافيين بخبائث ثانوية مثل AML وأورام الدماغ ولمفوما لا هودجكين وسرطانة النكفة أو الغدة الدرقية ومعدل الحدوث من 1 حتى 6% (155) مقارنةً بعامة الناس. (156) احتمال إصابة المرضى الشافيين بخبائث أخرى أعلى بـ 6 إلى 14 مرة مقارنةً بالآخرين. إن خطر الإصابة بـ AML ثانوي يكون عند المعالجة بالعوامل المؤلكلة و epipodophyllotoxins بمعدل 5-6% و ينخفض إلى 1% عند حذف هذه العلاجات من الخطط العلاجية. (157)

يترافق تشيع القحف و النخاع الشوكي مع خطر حدوث أورام صلبة ثانوية مثل glioma و meningioma. (155) معدل الحدوث التراكمي طويل الأمد لأورام الدماغ الثانوية يتراوح بين 1-6،1% ومن غير الواضح وجود علاقة بين جرعة التشيع وحدوث الخبائث مع العلم أن المرضى الذين تلقوا GY 18 كانوا على خطورة أقل ممن تلقوا GY 24 من التشيع وتظهر خطورة حدوث glioma خلال 15 إلى 20 سنة. (158)

❖ عقابيل أخرى:

تم مشاهدة حدوث الشذوذات في الأسنان والقحف والوجه بعد المعالجة التشيعية وهي تتعلق بالعمر الذي تم البدء به بالمعالجة مع معدل حدوث أكبر في الأعمار الأصغر. (159)

ارتفاع خمائر الكبد أمر شائع في المعالجة الكيميائية و إن السمية الكبدية أمر نادر والتبدلات الكبدية تشمل ارتفاع توتر وريد الباب والتشمع وخاصةً المرضى المعالجين بـ 6 ثيوغوانين. (160)

1-8- ALL النكس:

النكس يحدث عند 15-20% من المرضى المصابين بـ ALL الذين حققوا هجوع بعد المعالجة البدئية الكيميائية. عوامل مختلفة تؤثر على المرضى الناكسين منها مدة الهجوع البدئي ومكان النكس والنوع المناعي الظاهري.

فترة الهجوع البدئي: تعتبر العامل الإنذاري الأهم مع معدل بقيا أسوأ عند المرضى الذين حصل لديهم النكس خلال أو أثناء 6 أشهر الأولى من الهجوع البدئي مقارنةً مع المرضى الذين حققوا هجوع أطول. (161)
إن النمط T Cell ALL و الأعمار الأكبر من 10 سنوات عند بدء التشخيص يترافقون بإنذار سيء بعد النكس. (161)

يؤدي مكان النكس دوراً في الإنذار و يترافق مع بقيا أفضل مع حدوث نكس خارج نقوي مقارنةً مع النكس النقوي. (161)

1-8-1- النكس النقوي:

إحداث هجوع ثاني بعد النكس يمكن أن يصل لـ 70-90% عند مرضى Pre B ALL ولكن أقل عند مرضى T Cell و أولئك الذين نكسوا خلال أقل من 36 شهر من التشخيص البدئي. (162)
بعد الهجوع الثاني المعالجات يمكن أن تقوم على المعالجة التقليدية أو معالجة كيميائية مكثفة مع SCT.

❖ العلاج الكيميائي لـ ALL النكس:

معظم الخطط العلاجية التقليدية غير ناجحة في إحداث بقيا طويلة الأمد عند المرضى الذين حدث لديهم نكس نقوي ومعدل البقاء للمرضى المعالجين كيميائياً فقط بدون SCT يتراوح بين 20-40%. (163)
وفي كل المعالجات الكيميائية معدل البقاء في حال النكس الباكر أقل من 20% (164) ونتائج المعالجة الكيميائية الناجحة لتحقيق الهجوع الكامل يحتاج لمدة تتراوح بين 30 إلى 36 شهر وتتراوح EFS بين 40-60% مع المعالجة الكيميائية المكثفة. (165)

تم استخدام MRD لمعرفة المرضى الذين سيستجيبون بشكل جيد على المعالجة الكيميائية المطبقة عند حدوث نكس نقوي. المرضى الذين تم قياس MRD بعد شهر من Reinduction وحدث لديهم نكس نقوي إذا كانت

نتيجة MRD منخفضة سيستجيبون على المعالجة الكيميائية لوحدها في حين أن المرضى ذوي القيم المرتفعة سيحتاجون لزراعة نقي مع معالجة مكثفة. (166)

❖ زرع الخلايا الجذعية الغيري:

هي معالجة مهمة لمرضى ALL والسبب الأشيع لفشلها هو عودة الابيضاض، وتحدث البقاء الأفضل بعد زرع SCT موافق HLA بعد تشعيع كامل الجسم كمرحلة تمهيدية. (165) تشمل السمية المتعلقة بالمعالجة كل من الانتان وداء الطعم ضد الثوي GvHD الشديد وهو سبب رئيسي للوفاة وتحدث بنسبة 15-30% من المرضى. (167)

وخلال السنوات الماضية معدل حدوث الاختلاطات الناتجة عن المعالجة انخفض بشكل كبير بسبب تحسن الرعاية الصحية. (165)

فترة الهجوع الأولي تعتبر عامل تنبؤي مهم مؤثر على البقاء بعد زرع النقي من شخص قريب مطابق SCT matched sibling مع تحسن البقاء عند ذوي فترة الهجوع البدئي الأطول. (167)

تعتبر MRD المقاسة بعد نهاية الـ Reinduction وقبل الزرع مباشرة عامل تنبؤي بعد الزرع الغيري SCT مع معدل بقاء أسوأ عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة من MRD قبل الزرع. (168)

الزمر المتوافقة نسيجياً HLA للمتبرع هي الخيار الأفضل في زرع النقي الغيري لمرضى ALL الناكس ولكن حوالي 80% من المرضى لا يملكون متبرعين يتوافقون معهم نسيجياً، وأغلبهم يحتاجون لزراعة ثاني اعتماداً على متبرعين بدلاء. الخلايا الجذعية المستخدمة للزرع تكون إما من متبرعين متوافقين أو خلايا جذعية لدم الحبل السري.

الأطفال الذين خضعوا للـ SCT لمتبرعين متوافقين على خطر حقيقي للمراضة حيث أن الوفيات المتعلقة بالمعالجة تصل لحوالي 40-50% (169) ومع تحسن الرعاية الصحية والدراسة الجينية الدقيقة لمستضدات HLA انخفضت الوفيات المتعلقة بالعلاج بشكل كبير وأصبح SCT لمتبرع موافق الخيار المفضل بشكل أكبر. (170)

❖ الزرع الذاتي:

هو خيار علاجي مطروح عند المرضى في الهجوع الكامل اللاحق أو الثاني والذين لم يحصلوا على متبرع موافق.

يتم مبدأه على أخذ الخلايا من المريض نفسه ووضعها في الزجاج ومعاملتها وتطهيرها من البقايا الالبيضاوية من النقي المحصود للمريض بوسائل مناعية ودوائية، ويعتبر النكس هو السبب الأشيع لفشل هذه المعالجة مع معدل حدوث أقل للسمية المتعلقة بالمرض مقارنة بالزرع الغيري.

لا يبدو أن الزرع الذاتي يقدم فرق بالمقارنة مع المعالجة الكيميائية وبشكل عام لا يفضل اللجوء إليه عند مرضى ALL الناكسين.⁽¹⁷¹⁾

1-8-2- النكس خارج النقوي المعزول:

النكس خارج النقوي المعزول يوجد إما في الجهاز العصبي أو الخصى وهو أقل شيوعاً من النكس النقوي عند مرضى ALL. وكثيراً ما يكون غير معزول وبالتالي اللجوء إلى دراسة جزئية دقيقة لنقي العظم يمكن أن تظهر بوضوح الأطفال ذوي النكس خارج النقوي المعزول ومستوياته يمكن أن تظهر الاستجابة على المعالجة بعد النكس.

النكس السحائي المعزول يحدث عند أقل من 10% من مرضى ALL حيث أن 90% منهم يمكن أن يستجيبوا للمعالجة المباشرة ولكن أغلب المرضى المعالجين بدون معالجة كيميائية مكثفة حدث لديهم عودة الإصابة النقوية.⁽¹⁷²⁾

بالتالي المعالجة المباشرة للجهاز العصبي المركزي تقوم على الحقن في السيساء والمعالجة التشعيعية مع معالجة كيميائية مباشرة لتحقيق الهجوع.

أغلب الدراسات أظهرت أن المشاركة بين المعالجة التشعيعية على القحف أو القحف مع النخاع ومشاركتها مع المعالجة الجهازية الكيميائية المكثفة عند مرضى ALL الناكسين في CNS المعزول حققوا EFS يصل إلى 70%⁽¹⁷³⁾ وبالدراسات أيضاً لوحظ أن allogenic SCT له نفس النتائج مقارنة مع المعالجة المطبقة سابقاً.⁽¹⁷⁴⁾

وبشكلٍ مشابه لنكس النقي فإن مرضى ALL الناكس في CNS بشكلٍ معزول إنذارهم أفضل بالنكس المتأخر مقارنةً مع حالات النكس الباكر ولوحظ أن أطفال B Precursor والناكسين بشكلٍ متأخر في CNS (مرور 18 شهر على الأقل على الهجوع الأول) معدل EFS بين 77-83% عندما يتم معالجتهم معالجة كيميائية مكثفة مع تشجيع قحف متأخر مقارنةً مع المرضى الناكسين باكراً من نفس المجموعة. (175)

و لوحظ أن المرضى الذين تلقوا معالجة وقائية للـ CNS كتشجيع القحف وحدث لديهم نكس CSF إنذارهم أسوأ مقارنةً مع المرضى الناكسين و لم يشعروا سابقاً. (173)

1-8-3- النكس الخصيوي المعزول:

غير شائع و يحدث بنسبة 0،5-1% من مرضى ALL الذكور حيث حين تطبيق المعالجة الكيميائية المكثفة مع تشجيع المنطقة تترافق مع تحقيق هجوع و استجابة تصل إلى 80% في حالات النكس المتأخر. (176) لكن الإنذار يكون أسوأ عند مرضى ALL الذين نكسوا بالخصية بعد تحقيق الهجوع البدئي حيث إن EFS يتراوح بين 20-43%، (177) ولوحظ بعض الحالات النادرة للنكس خارج النقي تتضمن العين والمبيضين. لوحظ استجابة هؤلاء على المعالجة الكيميائية المكثفة الجهازية والتشجيع. (178)

1-9- توجهات مستقبلية:

بالاعتماد على الدراسات الجزيئية والوراثية و الجينية والعوامل المؤثرة على الإنذار في تحت أنواع مرضى ALL مثل صبغي فيلادلفيا و T Cell المبكرة تم الاستفادة منها في تطوير معالجات مستقبلية قد تكون ذات فائدة.

ومن هذه المعالجات الحديثة التي حسنت من البقاء كلوفارابين وميلارابين وهي مضادات عوامل سامة للخلايا يمكن أن تحسن البقاء لبعض المرضى عاليي الخطورة و لكنها تترافق مع آثار جانبية هامة. (179)

إيماتينيب وهو مثبط تيروسين كيناز حسّن من الاستجابة على المعالجة عند مرضى ALL إيجابي صبغي فيلادلفيا وهو الأساس الحالي للمعالجة المضادة للابيضاض الأكثر فعالية والأقل سمية مقارنةً مع المعالجة الكيميائية.

من المعالجات المضادة للابيضاض target molecular agent مماثلة لإيماتينيب مثل بورتيزوميب وهو مثبط بروتيازي له تأثير تآزري للمعالجة الكيميائية في الزجاج و استخدم عند المرضى الناكسين لأكثر من مرة. (180)

القسم العملي

الفصل الثاني

المواد والطرائق

2-1- المقدمة:

يعتبر ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد واحد من أهم أسباب المراضة والوفيات عند الأطفال، والأطفال الناجون يكونون بحاجة للمتابعة على المدى الطويل لتحمي النكس الورمي وكذلك الحصول على محصلة نهائية حقيقية لتطبيق المعاجات بأشكالها المختلفة و مدى فعالية و التأثيرات الجانبية للعلاجات المطبقة.

2-2- أهداف الدراسة:

الهدف من هذه الدراسة هو حساب معدل البقاء لدى الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد أي حساب النسبة المئوية لبقائهم على قيد الحياة حتى تاريخ مراجعة المريض لمدة 5 سنوات والمقارنة بين نمطي الابيضاض التائي والباي و تأثيره على الإنذار بعد الهجوع البدني وعلاقة ذلك مع العوامل الإنذارية المختلفة المدروسة وبيان مدى فعالية الخطط العلاجية المستخدمة .

2-3- عينة الدراسة:

شملت الدراسة في نهايتها 1000 مريض من المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمُشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وتم تقسيمهم لمجموعتين حسب نمط الإصابة:

1-مجموعة مصابة بالنمط B-Precursor وبلغ عددهم 612 مريضاً بنسبة 61.2%.

2-مجموعة مصابة بالنمط T-Cell وبلغ عددهم 388 مريضاً بنسبة 38.8%.

2-4-معايير القبول والاستبعاد:

1- القبول: جميع الأطفال المُشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد والمقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين عامي 2010 – 2015.

2- الاستبعاد: المرضى الذين لديهم نقص في البيانات و كذلك المرضى غير المعالجين أو المرضى المعاجين خارجياً والمراجعين فيما بعد لمشفى الأطفال.

2-5-متغيرات الدراسة:

المتغيرات المستخدمة موضحة في استمارة البحث التي تم جمع البيانات باستخدامها:

الاسم:	تاريخ القبول:
العمر:	تاريخ التخريج:
الجنس:	السكن: ريف/مدينة
رقم الإضبارة:	المحافظة:
الموجودات السريرية:	

○ ضخامة كبدية		○ ضخامة طحالية	
○ ضخامة منصفية		○ ضخامة عقد لمفاوية	
○ إصابة خصبوية		○ إصابة الجملة العصبية المركزية	
الدراسة الصبغية والجينية "إن وجدت"		FC: لطاخة الدم المحيطية:	
الموجودات المخبرية:			
خضاب الدم		الكريات البيض	
الصفائح		LDH	
<u>الاستجابة البدنية على العلاج الكيماوي</u>			
○ لطاخة دم محيطية في D8 من المعالجة البدئية:			
○ إحداث الهدئة:			
○ بزل النقي D35 في نهاية المرحلة الهجومية: ○ الفحص السريري و CBC عند الهجوع:			
المتابعة بعد 3 سنوات في نهاية مرحلة الصيانة:		المتابعة بعد 5 سنوات:	
شفاء	وفاة	نكس	
○ عالي الخطورة		○ عادي الخطورة	
ملاحظات:			

6-2 تصميم الدراسة وطريقتها :

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهي دراسة راجعة (Retrospectively) مقطعية مستعرضة وتم دراسة أضاير المرضى المشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد في الفترة الممتدة من كانون الثاني 2010 حتى كانون الأول 2015 (6 سنوات).

كان عدد الأضاير المدروسة 1247 إصابة بين العامين 2010 – 2015 تم استبعاد 247 إصابة منها بسبب عدم اكتمال البيانات أو الاستقصاءات المجراة.

ضم البحث في نهايته 1000 مريضاً من المرضى الذين حققوا شروط الدراسة تمت دراسة أضايرهم دراسة كاملة ومتابعة وضعهم بعد 5 سنوات من التشخيص.

2-7- تعاريف:

البقيا بدون مراضة (EFS) Event free survival: يعبر عنها كنسبة مئوية للحالات التي بقيت على قيد الحياة ويتم حسابها من تاريخ التشخيص وحتى حدوث نكس أو وفاة ولمدة (5) سنوات.

البقيا على قيد الحياة (OS) over all survival: وهي النسبة المئوية للحالات الباقية على قيد الحياة من تاريخ التشخيص وحتى الوفاة أو آخر تاريخ متابعة للمريض لمدة 5 سنوات.

الاستجابة البدنية على المعالجة الهجومية: يتم تقييمها بإجراء لطاخة دم محيطية باليوم الثامن من المعالجة وبزل نقي العظم باليوم 36 بنهاية المرحلة البدنية الهجومية.

الخطورة العادية: وتضم كلاً من B Precursor ALL وعمر أكبر من سنة وأصغر من عشر سنوات وتعداد كريات بيض أقل من 50 ألف/ملم³.

الخطورة العالية: وتضم كلاً من T Cell ALL و CNS3 عند التشخيص والاستجابة البطيئة عند المعالجة البدنية وعمر فوق 10 سنوات.⁽⁴⁰⁾

2-8- التحليل الإحصائي:

تم إجراء الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS النسخة 22 الصادرة عام 2015 واعتماد قيمة $P < 0.05$ للدلالة على الأهمية الإحصائية. تمت المقارنة بين المتغيرات المستمرة باستخدام اختبارات independent sample T test cOSrelation test، كما تمت المقارنة بين المتغيرات المستمرة باستخدام اختبارات chi square وFisher exact و.spearman.

الفصل الثالث

النتائج

3-1- العينة النهائية للدراسة:

شملت الدراسة في نهايتها 1000 مريضاً من المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمُشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وتم تقسيمهم لمجموعتين حسب نمط الإصابة:

- 1-مجموعة مصابة بالنمط B-Precursor وبلغ عددهم 612 مريضاً بنسبة 61.2%.
 - 2-مجموعة مصابة بالنمط T-Cell وبلغ عددهم 388 مريضاً بنسبة 38.8% حسب الجدول الآتي:
- الجدول رقم (3-1) مجموعتا الدراسة

عدد المرضى	النسبة المئوية	المجموعة
612	61.20%	مجموعه مرضى B-Precursor
388	38.80%	مجموعه مرضى T-Cell

3-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث العمر:

بالمقارنة بين المتوسطات باستخدام الاختبار Independent Sample T Test لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين المتوسطات، فنستنتج أنه لا يوجد تأثير للعمر على نمط الإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، ويوضح الجدول الآتي ذلك:

الجدول رقم(3-2) توزع الحالات حسب العمر

العمر الوسطي	الانحراف المعياري	المجموعة
6.72	4.21	جميع المرضى: (1000 مريضاً)
6.24	4.34	مج1: (612 مريضاً)
7.03	4.44	مج2: (388 مريضاً)
0.630		P – Value

3-3- توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، فالمجموعتان متجانستان من حيث العمر، وإن معظم الحالات كانت بعمر 1 إلى 10 سنوات بنسبة 76% وأقلها بعمر أصغر من سنة، ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-3) توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية (سنة)

الفئة العمرية	جميع المرضى: (1000 مريضاً)	مج 1: (612 مريضاً)	مج 2: (388 مريضاً)
أقل من 1 سنة	28 (2.8%)	21 (3.43%)	7 (1.80%)
بين 1 و 10 سنوات	766 (76.6%)	468 (76.47%)	298 (76.80%)
أكبر من 10 سنوات	206 (20.6%)	123 (20.10%)	83 (21.39%)
P – Value	0.630		

4-3- توزيع مرضى الدراسة حسب الجنس:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا farkاً إحصائياً مهماً بين النسب، ونستنتج بالتالي أن الإصابة بـ ALL أشيع عند الذكور و النسبة الأعلى تشاهد عند مرضى النمط T-Cell ، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (4-3) توزيع المرضى حسب الجنس

المجموعة	الذكور	الإناث
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	703 (70.3%)	297 (29.7%)
مج1: (612 مريضاً)	387 (63.24%)	225 (36.76%)
مج2: (388 مريضاً)	316 (81.44%)	72 (18.56%)
P – Value	0.032	

3-5- دراسة شيوع عوامل الخطر في عينة البحث:

3-5-1- دراسة الضخامة الكبدية:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، حيث كانت نسبة شيوع الضخامة الكبدية بحدود 30% عند التشخيص لجميع المرضى، ونستنتج بالتالي أن شيوع الضخامة الكبدية لا علاقة له بنمط الإصابة بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد مع وجود غلبة بسيطة لنسبة الإصابة لدى مرضى النمط T-Cell، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-5) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة الكبدية

المجموعة	وجود ضخامة كبدية	عدم وجود ضخامة كبدية
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	306 (30.60%)	694 (69.40%)
مجم 1: (612 مريضاً)	173 (28.27%)	439 (71.73%)
مجم 2: (388 مريضاً)	133 (34.28%)	255 (65.72%)
P – Value	0.112	

3-5-2- دراسة الضخامة الطحالية:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، حيث كانت نسبة شيوع الضخامة الطحالية بحدود 42 عند التشخيص لجميع المرضى ونستنتج بالتالي أن شيوع الضخامة الطحالية يكون أعلى عند المرضى المصابين بالنمط T-Cell، ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:
الجدول رقم (3-6) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة الطحالية

المجموعة	وجود ضخامة طحالية	عدم وجود ضخامة طحالية
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	420 (%42.00)	580 (%58.00)
مج 1: (612 مريضاً)	181 (%29.58)	431 (%70.42)
مج 2: (388 مريضاً)	239 (%61.60)	149 (%38.40)
P – Value	0.001	

3-5-3- دراسة الضخامة المنصفية:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، ونستنتج بالتالي أن شيوع الضخامة المنصفية يكون أعلى بكثير عند المرضى المصابين بالنمط T-Cell، ويوضح الجدول التالي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-7) توزع المرضى حسب شيوع الضخامة المنصفية

المجموعة	وجود ضخامة منصفية	عدم وجود ضخامة منصفية
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	220 (22.00%)	780 (78.00%)
مج1: (612 مريضاً)	58 (9.48%)	554 (90.52%)
مج2: (388 مريضاً)	162 (41.75%)	226 (58.25%)
P – Value	0.00001	

3-5-4- دراسة ضخامة العقد اللمفاوية:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا farkاً إحصائياً مهماً بين النسب، ونستنتج بالتالي أن شيوع ضخامة العقد اللمفاوية يكون أعلى عند المرضى المصابين بالنمط B precursor ، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-8) توزع المرضى حسب شيوع ضخامة العقد اللمفاوية

المجموعة	وجود ضخامة عقد لمفاوية	عدم وجود ضخامة عقد لمفاوية
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	472 (47.20%)	528 (52.80%)
مج1: (612 مريضاً)	323 (52.78%)	289 (47.22%)
مج2: (388 مريضاً)	149 (38.40%)	239 (61.60%)
P – Value	0.032	

3-5-5- دراسة الإصابة في الجملة العصبية المركزية عند التشخيص:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، حيث نسبة وجود الإصابة العصبية المركزية 10.3% عند التشخيص لجميع المرضى، ونستنتج بالتالي أن شيوع الإصابة العصبية المركزية عند التشخيص يكون أعلى عند المرضى المصابين بالنمط T-Cell ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-9) توزع المرضى حسب شيوع الإصابة العصبية عند التشخيص

المجموعة	وجود الإصابة العصبية عند التشخيص	عدم وجود الإصابة العصبية عند التشخيص
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	103 (10.30%)	897 (89.7%)
مج 1: (612 مريضاً)	39 (6.37%)	573 (93.63%)
مج 2: (388 مريضاً)	64 (16.49%)	327 (83.51%)
P – Value	0.046	

3-6- الدراسة المخبرية في عينة البحث:

3-6-1- خضاب الدم:

عند المقارنة بين المتوسطات باستخدام الاختبار Independent Sample T Test لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-10) دراسة خضاب الدم في عينة البحث (غ/دل)

المجموعة	خضاب الدم الوسطي	الانحراف المعياري
مج1: (612 مريضاً)	7.87	1.32
مج2: (388 مريضاً)	7.22	1.20
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	7.47	1.17
P – Value	0.846	

3-6-2- الكريات البيض:

عند المقارنة بين هذه النسب باستخدام الاختبار Chi – Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب، ونستنتج بالتالي أن عدد الكريات البيض عند مرضى النمط T-Cell يميل لأن يكون أعلى من 50 ألف كرية/ملم³ ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-11) دراسة عدد الكريات البيض في عينة البحث (ألف كرية/ملم³)

المجموعة	مرضى كريات بيض > 10 ألف كرية/ملم ³	مرضى كريات بيض بين 10-50 ألف كرية/ملم ³	مرضى كريات بيض < 50 ألف كرية/ملم ³
مج1: (612 مريضاً)	281 (45.92%)	216 (35.29%)	115 (18.79%)
مج2: (388 مريضاً)	40 (10.31%)	71 (18.30%)	277 (71.39%)
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	321 (32.10%)	287 (28.70%)	392 (39.20%)
P – Value	0.0002		

3-6-3- عدد الصفحات:

عند المقارنة بين المتوسطات باستخدام الاختبار Independent Sample T Test لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (3-12) دراسة عدد الصفحات في عينة البحث (ألف صفحة/ملم³)

المجموعة	عدد الصفحات	الانحراف المعياري
مج1: (612 مريضاً)	63.62	56.23
مج2: (388 مريضاً)	68.75	47.85
P – Value	0.586	

LDH-4-6-3:

عند المقارنة بين المتوسطات باستخدام الاختبار Independent Sample T Test لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين، ويوضح الجدول الآتي ذلك بالتفصيل:

الجدول رقم (13-3) دراسة LDH في عينة البحث (ملغ/دل)

المجموعة	LDH الوسطي	الانحراف المعياري
مج1: (612 مريضاً)	1074.43	630.32
مج2: (388 مريضاً)	1189.12	612.10
P – Value	0.321	

3-7- دراسة الاستجابة المبكرة في لطخة اليوم الثامن في عينة البحث:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي لا تتأثر الاستجابة المبكرة بنمط الابيضاض اللمفاوي ويظهر الجدول الآتي هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-14) دراسة الاستجابة المبكرة في لطخة اليوم الثامن في عينة البحث

المجموعة	استجابة مبكرة سريعة أرومات أقل من 1000/ملم ³	استجابة مبكرة بطيئة أرومات أكثر من 1000/ملم ³
جميع المرضى: (720 مريضاً)	629 (87.36%)	91 (12.64%)
مج1: (418 مريضاً)	367 (87.79%)	51 (12.21%)
مج2: (302 مريضاً)	262 (86.75%)	40 (13.25%)
P – Value	0.417	

8-3- دراسة الاستجابة المبكرة في بزل النقي D35 في عينة البحث:

لم نستطع الوصول إلى نتائج بزل النقي لدى جميع المرضى وذلك بسبب تسرب بعض المرضى قبل انتهاء العلاج ووفاة بعض المرضى قبل انتهاء المعالجة، وبالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي لا تتأثر الاستجابة المبكرة بنمط الابيضاض اللمفاوي ويظهر الجدول الآتي هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-15) دراسة الاستجابة المبكرة في بزل النقي في عينة البحث

المجموعة	مجموع أرومات أقل من 5%	لا مجموع أرومات أكثر من 25%
جميع المرضى: (728 مريضاً)	625 (85.85%)	103 (14.15%)
مج1: (432 مريضاً)	374 (86.57%)	58 (13.43%)
مج2: (296 مريضاً)	251 (84.80%)	45 (15.20%)
P – Value	0.741	

9-3- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث درجة الخطورة:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي يحمل مرضى T-Cell خطورة أعلى من مرضى B-precursor ويظهر الجدول الآتي هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-16) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث درجة الخطورة

خطورة عالية	خطورة عادية	المجموعة
276 (45.10%)	336 (54.90%)	مج1: (612 مريضاً)
388 (100%)	0	مج2: (388 مريضاً)
664 (66.4%)	336 (33.6%)	جميع المرضى: (1000 مريضاً)
0.0001		P – Value

10-3- دراسة معدل البقيا بدون مرادة والبقيا على قيد الحياة (EFS,OS) في مجمل مرضى الدراسة:

تظهر منحنيات Kaplan-Meier معدلات EFS و OS بالتفصيل ابتداءً من الشهر الأول وحتى نهاية مدة الدراسة بعد 72 شهراً (6 سنوات).

نستنتج أن علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد يعطي نسبة بقيا جيدة جداً للبقاء على قيد الحياة ونسبة بقيا متوسطة للبقاء دون مرادة ويظهر ذلك بالتفصيل في الجدول الآتي.

الجدول رقم (3-17) دراسة معدل البقيا بدون مرادة والبقيا على قيد الحياة (EFS,OS) في مجمل مرضى الدراسة

المجموعة	معدل البقيا EFS بعد 3 سنوات	معدل البقيا OS بعد 3 سنوات
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	$67.50\% \pm 7.14\%$	$78.80\% \pm 3.24\%$
المجموعة	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
جميع المرضى: (1000 مريضاً)	$58.20\% \pm 3.98\%$	$71.10\% \pm 3.71\%$

3-10-1- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS و OS بعد 3 سنوات:
بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي نجد أن النمط T-Cell إنذاره أسوأ بالنسبة لمعدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مرادة عند مقارنته بالنمط B-precursor ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-18) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا OS بعد 3 سنوات

المجموعة	معدل البقيا OS بعد 3 سنوات
مج1: (612 مريضاً)	83.50% ± 3.63%
مج2: (388 مريضاً)	55.67% ± 8.41%
P-Value	0.001

الجدول رقم (3-19) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS بعد 3 سنوات

المجموعة	معدل البقيا EFS بعد 3 سنوات
مج1: (612 مريضاً)	74.84% ± 2.21%
مج2: (388 مريضاً)	41.24% ± 9.30%
P-Value	0.002

3-10-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي نجد أن النمط T-Cell إنذاره أسوأ بالنسبة لمعدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مرأضة عند مقارنته بالنمط B-precursor ويظهر الجدول التالي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-20) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

المجموعة	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
مج1: (612 مريضاً)	77.29% ± 3.92%
مج2: (388 مريضاً)	52.58% ± 8.32%
P-Value	0.003

الجدول رقم (3-21) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث معدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

المجموعة	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
مج1: (612 مريضاً)	68.14% ± 2.98%
مج2: (388 مريضاً)	39.69% ± 9.17%
P-Value	0.001

3-10-3- دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين النسب لا يوجد علاقة بين الجنس المصاب وسوء الإنذار (مع ملاحظة أن الذكور أكثر عرضة للإصابة بالنمط T-Cell الذي يؤدي بحد ذاته إلى سوء الإنذار) ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-22) دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

الجنس	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
الذكور	67.31% ± 5.82%
الإناث	85.93% ± 6.32%
P-Value	0.141

الجدول رقم (3-23) دراسة العلاقة بين الجنس ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

الجنس	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
الذكور	62.21% ± 6.02%
الإناث	74.12% ± 6.17%
P-Value	0.060

3-10-4- دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فرقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي تزداد نسبة حدوث الوفيات كلما بدأت الإصابة في عمر أكبر وكذلك تزداد نسبة حدوث النكس كلما بدأت الإصابة بعمر أصغر، ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-24) دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

العمر	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
أصغر من 1 سنة	$98.16\% \pm 4.82\%$
بين 1 – 9 سنوات	$81.42\% \pm 5.32\%$
أكبر أو يساوي 10 سنوات	$64.81\% \pm 8.31\%$
P-Value	0.011

الجدول رقم (3-25) دراسة العلاقة بين العمر ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

العمر	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
أصغر من 1 سنة	$32.18\% \pm 3.02\%$
بين 1 – 9 سنوات	$65.63\% \pm 5.14\%$
أكبر أو يساوي 10 سنوات	$63.30\% \pm 8.13\%$
P-Value	0.022

3-10-5- دراسة العلاقة بين عدد الكريات البيض عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي لا يؤثر عدد الكريات البيض عند التشخيص على معدل البقيا الكلي أو معدل البقيا بدون مرادة بعد 5 سنوات (مع ملاحظة أن المرضى المصابين بالنمط T-Cell يكون عدد الكريات البيض عندهم مرتفعاً ومن الاختبارات السابقة وجدنا أن مرضى T-Cell يكون إنذارهم أسوأ من حيث معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مرادة)، ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-26) دراسة العلاقة بين عدد البقيا ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

عدد الكريات البيض	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
أقل من 10 آلاف/ملم ³	94.39% ± 2.82%
بين 10 – 50 ألف/ملم ³	70.03% ± 8.41%
أكثر من 50 ألف/ملم ³	66.33% ± 6.58%
P-Value	0.193

الجدول رقم (3-27) دراسة العلاقة بين عدد البقيا ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

عدد الكريات البيض	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
أقل من 10 آلاف/ملم ³	80.37% ± 5.02%
بين 10 – 50 ألف/ملم ³	65.16% ± 7.51%
أكثر من 50 ألف/ملم ³	56.38% ± 6.41%
P-Value	0.090

3-10-6- دراسة العلاقة بين وجود إصابة عصبية عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي تؤثر إصابة الجملة العصبية على معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مراضة حيث تكون معدلات البقيا لدى المرضى الذين تم تشخيصهم بإصابة في الجملة العصبية المركزية أخفض بكثير من المرضى الذين لا توجد إصابة عصبية لديهم ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-28) دراسة العلاقة بين الإصابة العصبية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

إصابة الجهاز العصبي المركزي	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
يوجد إصابة	22.33% ± 15.71%
لا يوجد إصابة	79.26% ± 3.41%
P-Value	0.0001

الجدول رقم (3-29) دراسة العلاقة بين الإصابة العصبية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

إصابة الجهاز العصبي المركزي	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
يوجد إصابة	15.53% ± 10.12%
لا يوجد إصابة	68.34% ± 3.45%
P-Value	0.0001

3-10-7- دراسة العلاقة بين الاستجابة البدنية المبكرة ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي تؤثر الاستجابة المبكرة على معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مرادة حيث تكون معدلات البقيا لدى المرضى الذين تكون الاستجابة بطيئة عند التشخيص أخفض بكثير من المرضى الذين تكون استجاباتهم سريعة ، وبالتالي فإن الاستجابة المبكرة للعلاج هي من أهم العوامل المؤثرة على معدلات البقيا الكلية أو البقيا بدون مرادة ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (30-3) دراسة العلاقة بين الاستجابة البدنية المبكرة ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

معدل البقيا OS بعد 5 سنوات	الاستجابة البدنية المبكرة
$77.28\% \pm 3.25\%$	استجابة سريعة
$2.91\% \pm 0.39\%$	استجابة بطيئة
0.00001	P-Value

الجدول رقم (31-3) دراسة العلاقة بين الاستجابة البدنية المبكرة ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات	الاستجابة البدنية المبكرة
$72.32\% \pm 7.86\%$	استجابة سريعة
0%	استجابة بطيئة
0.00001	P-Value

3-10-8- دراسة العلاقة بين وجود ضخامة كبدية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:
بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فرقاً إحصائياً مهماً بين النسب لا يوجد علاقة بين وجود الضخامة الكبدية وسوء الإنذار ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-32) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة الكبدية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

الضخامة الكبدية	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة كبدية	71.46% ± 5.15%
عدم وجود ضخامة كبدية	76.92% ± 5.14%
P-Value	0.121

الجدول رقم (3-33) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة الكبدية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

الضخامة الكبدية	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة كبدية	62.18% ± 7.32%
عدم وجود ضخامة كبدية	68.03% ± 6.22%
P-Value	0.113

3-10-9- دراسة العلاقة بين وجود الضخامة الطحالية ومعدلات البقاء EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب لا يوجد علاقة بين وجود الضخامة الطحالية وسوء الإنذار (مع ملاحظة أن الضخامة الطحالية أشيع عند الإصابة بالنمط T-Cell الذي يؤدي بحد ذاته إلى سوء الإنذار) ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-34) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة الطحالية ومعدلات البقاء OS بعد 5 سنوات

الضخامة طحالية	معدل البقاء OS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة طحالية	66.14% ± 5.29%
عدم وجود ضخامة طحالية	87.21% ± 6.11%
P-Value	0.102

الجدول رقم (3-35) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة الطحالية ومعدلات البقاء EFS بعد 5 سنوات

الضخامة طحالية	معدل البقاء EFS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة طحالية	64.18% ± 6.14%
عدم وجود ضخامة طحالية	73.86% ± 5.74%
P-Value	0.078

10-10-3- دراسة العلاقة بين وجود الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب لا يوجد علاقة بين وجود الضخامة الطحالية وسوء الإنذار (مع ملاحظة أن الضخامة المنصفية أشيع عند الإصابة بالنمط T-Cell الذي يؤدي بحد ذاته إلى سوء الإنذار) ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-36) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

الضخامة المنصفية	معدل البقيا OS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة منصفية	64.10% ± 5.25%
عدم وجود ضخامة منصفية	86.78% ± 4.11%
P-Value	0.063

الجدول رقم (3-37) دراسة العلاقة بين وجود الضخامة المنصفية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

الضخامة المنصفية	معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات
وجود ضخامة منصفية	61.27% ± 5.74%
عدم وجود ضخامة منصفية	74.11% ± 5.13%
P-Value	0.057

3-10-11- دراسة العلاقة بين وجود ضخامة العقد اللمفاوية ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين النسب لا يوجد علاقة بين وجود الضخامة الطحالية وسوء الإنذار (مع ملاحظة أن ضخامة العقد اللمفاوية أشيع عند الإصابة بالنمط B-precursor الذي يحمل بحد ذاته إنذاراً أفضل) ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-38) دراسة العلاقة بين وجود ضخامة عقد لمفاوية ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

معدل البقيا OS بعد 5 سنوات	ضخامة عقد لمفاوية
78.68% ± 5.76%	وجود ضخامة عقد لمفاوية
71.20% ± 6.11%	عدم وجود ضخامة عقد لمفاوية
0.080	P-Value

الجدول رقم (3-39) دراسة العلاقة بين وجود ضخامة عقد لمفاوية ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات	ضخامة عقد لمفاوية
70.27% ± 5.02%	وجود ضخامة عقد لمفاوية
67.45% ± 5.70%	عدم وجود ضخامة عقد لمفاوية
0.114	P-Value

3-10-12- دراسة العلاقة بين تصنيف الخطورة عند التشخيص ومعدلات البقيا EFS و OS بعد 5 سنوات:

بالمقارنة بين النسب باستخدام الاختبار Chi-Square وجدنا farkاً إحصائياً مهماً بين النسب وبالتالي تؤثر درجة الخطورة على معدل البقيا الكلي ومعدل البقيا بدون مراضة حيث تكون معدلات البقيا لدى المرضى الذين تكون درجة الخطورة عالية لديهم عند التشخيص أخفض بكثير من المرضى الذين تكون درجة الخطورة عادية لديهم ويظهر الجدول الآتي جميع هذه الأرقام والنسب بالتفصيل.

الجدول رقم (3-40) دراسة العلاقة بين درجة الخطورة ومعدلات البقيا OS بعد 5 سنوات

معدل البقيا OS بعد 5 سنوات	تصنيف الخطورة
91.40% ± 2.16%	خطورة عادية
60.51% ± 7.76%	خطورة عالية
0.0002	P-Value

الجدول رقم (3-41) دراسة العلاقة بين درجة الخطورة ومعدلات البقيا EFS بعد 5 سنوات

معدل البقيا EFS بعد 5 سنوات	تصنيف الخطورة
80.65% ± 3.86%	خطورة عادية
50.96% ± 5.39%	خطورة عالية
0.0021	P-Value

11-3- دراسة أسباب الوفيات في عينة البحث:

كان أشيع سبب للوفيات هو الإنتان وخاصة ذات الرئة لدى 153 مريضاً بنسبة بلغت 65.38% من مجمل الوفيات المسجلة تلاها النكس بنسبة 23.08% ثم النزف لدى 11.54% من الوفيات المسجلة ويظهر ذلك بالتفصيل بالجدول الآتي.

الجدول رقم (3-42) دراسة أسباب الوفيات في عينة البحث

السبب	العدد	النسبة
الإنتان	153 مريضاً	65.38%
النكس	54 مريضاً	23.08%
النزف	27 مريضاً	11.54%
المجموع	234 مريضاً	100.00%

12-3- الدراسات المرجعية:

1- العوامل الإنذارية و المحصلة النهائية للابيضاض اللمفاوي الحاد عند الأطفال في المعهد الوطني للسرطان في مصر:

دراسة Hany Hussein, MD ، وزملائه، والتي أجريت في المركز الوطني للسرطان في مدينة القاهرة في مصر، ونشرت سنة 2004 في مجلة الأورام الدموية للأطفال (Journal of Hematological Oncology) بعنوان⁽¹⁸¹⁾:

Outcome and Prognostic Factors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children at the National Cancer Institute, Egypt

كان تصميم دراسة د.هاني حسين مشابهاً لتصميم دراستنا من حيث مجموعات المرضى وضمت دراسته في نهايتها 154 مريضاً.

2- علاج الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد في الهند باستخدام الخطة العلاجية :BFM

دراسة Ashish Bajel, MD ، وزملائه، والتي أجريت في مستشفى كلية الطب في مدينة فالور في الهند، ونشرت سنة 2008 في مجلة السرطانات الدموية للأطفال (Journal of Pediatric Blood Cancer) بعنوان⁽¹⁸²⁾:

Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol

كان تصميم دراسة د.أشيش يهدف إلى دراسة معدل البقاء بعد العلاج باستخدام بروتوكول BFM وضمت دراسته في نهايتها 307 مريضاً.

3- الابيضاض اللمفاوي الحاد في تركيا: العوامل المؤثرة على العلاج و المحصلة النهائية ، تجربة مركز علاجي واحد:

دراسة Volkan Hazar, MD ، وزملائه، والتي أجريت في مستشفى أكدينز التعليمي في مدينة أنطاليا في تركيا، ونشرت سنة 2010 في مجلة الأورام الدموية للأطفال (Journal of Hematological Oncology) بعنوان⁽¹⁸³⁾:

Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome

A Single Center Experience

كان تصميم دراسة د.فولكان هازار مشابهاً لتصميم دراستنا من حيث مجموعات المرضى وضمت دراسته في نهايتها 142 مريضاً.

الجدول رقم (3-43) المقارنة مع الدراسات المرجعية

نقاط المقارنة	دراسة حسين 154	دراسة أشيش 307	دراسة هازار 142	الدراسة الحالية 1000
بلد الدراسة	مصر	الهند	تركيا	سوريا
عام الدراسة	2004م	2008م	2010م	2020م
تصميم الدراسة	استقبلية	راجعة	راجعة	راجعة
متوسط العمر	6.6 سنة	6 سنة	5.9 سنة	6.72 سنة
الجنس	ذكور 65% ، إناث 35%	ذكور 64.5% ، إناث 35.5%	ذكور 60.6% ، إناث 39.4%	ذكور 70.3% ، إناث 29.7%
عدد الكريات البيض	أقل من 10 ألف/ملم ³ 31.8% بين 10 – 50 ألف/ملم ³ 28.6% أكثر من 50 ألف/ملم ³ 39.6%	أقل من 20 ألف/ملم ³ 60.9% بين 20 – 50 ألف/ملم ³ 16.0% أكثر من 50 ألف/ملم ³ 23.1%	أقل من 20 ألف/ملم ³ 60.6% بين 10 – 50 ألف/ملم ³ 14.8% أكثر من 50 ألف/ملم ³ 24.6%	أقل من 10 ألف/ملم ³ 32.10% بين 10 – 50 ألف/ملم ³ 28.70% أكثر من 50 ألف/ملم ³ 39.20%
شبيوع الضخامة الكبدية	29.2%	27.1%	66.2%	30.60%
شبيوع الضخامة الطحالية	38.3%	18.2%	18.2%	42.00%
شبيوع الإصابة العصبية عند التشخيص	9.1%	6.2%	1.4%	10.30%
شبيوع الضخامة المنصفية	19.5%	8.8%	9.9%	22.00%
درجة الخطورة	عادية 41.6% عالية 58.4%	لم تذكر	لم تدرس	عادية 33.60% عالية 66.40%
الاستجابة المبكرة في نهاية المرحلة الهجومية	استجابة 92.9% لا استجابة 7.1%	استجابة 82.1% لا استجابة 17.9%	استجابة 87.3% لا استجابة 12.7%	استجابة 85.30% لا استجابة 14.70%
معدل البقيا الكلي بعد 5 سنوات	75.3%	59.8%	4 سنوات 76.0%	71.10%
معدل البقيا بدون مراضة بعد 5 سنوات	65.2%	56%	67.3%	58.20%
العوامل التي أدت إلى انخفاض معدل البقيا الكلي	النمط T-Cell العمر أكبر من 10 سنوات درجة الخطورة العالية إصابة عصبية الاستجابة البدئية البطيئة	لم تذكر	لم تذكر	النمط T-Cell العمر أكبر من 10 سنوات درجة الخطورة العالية إصابة عصبية الاستجابة البدئية البطيئة
العوامل التي أدت إلى انخفاض معدل البقيا بدون مراضة	النمط T-Cell العمر أصغر من سنة الاستجابة البدئية البطيئة	عدد الكريات البيض أكبر من 50 ألف/ملم ³ الضخامة الكبدية الضخامة الطحالية الإصابة العصبية لا استجابة في نهاية المرحلة الهجومية	النمط T-Cell العمر أكبر من 10 سنوات الاستجابة البدئية البطيئة الضخامة الكبدية الطحالية الضخامة المنصفية	النمط T-Cell العمر أصغر من سنة الاستجابة البدئية البطيئة

اتفقت كل الدراسات على أنَّ شيعو ع ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أكبر عند الذكور ، كانت نسب شيعو ع الضخامة الكبدية أعلى في الدراسة التركية ومتقاربة في باقي الدراسات، أما الضخامة الطحالية فكانت أعلى في دراستنا والدراسة المصرية، كانت نسبة شيعو ع الضخامة المنصفية أعلى في دراستنا والدراسة المصرية، كانت نسبة شيعو ع الإصابة العصبية الأعلى في دراستنا عند المقارنة مع باقي الدراسات ، وكانت نسبة الاستجابة البدئية السريعة بعد العلاج الأعلى في الدراسة المصرية والأدنى في الدراسة الهندية فيما تقاربت النتائج بين دراستنا والدراسة التركية، كان معدل البقيا ومعدل البقيا دون مراضة بين الدراستين المصرية و الهندية وتقارب نتائج البقيا في دراستنا فيما كانت معدلات البقيا الأدنى في الدراسة الهندية.

عند مقارنة نتائج أهم العوامل المؤثرة على انخفاض معدل البقيا بدون مراضة توافقت دراستنا مع الدراسة المصرية و التركية من حيث أن النمط Cell-T يُشكل عامل خطورة، أما بالنسبة للعمر فقد توافقت دراستنا مع الدراسة المصرية على أن العمر الأصغر من سنة تشكل عامل خطورة فيما كان العمر أكبر من عشر سنوات عامل خطورة في الدراسة التركية أما الدراسة الهندية فلم تجد أي علاقة للعمر مع الخطورة، أما الاستجابة البدئية البطيئة فكانت عامل الخطر المشترك بين كافة الدراسات.

الفصل الرابع

مناقشة النتائج

يبلغ متوسط أعمار الأطفال المشخصين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد 7 سنوات تقريباً وتكون النسبة الأقل منهم هم الأطفال المصابون بعمر أصغر من عام واحد.

توزعت الإصابات المراجعة لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق على نمطين بشكل أساسي ، النمط-B Precursor ويشكل حوالي 60% من الحالات ، والنمط T-Cell ويشكل حوالي 40%

بالنسبة لتوزيع الإصابات حسب الجنس كانت هناك غلبة في شيوع الإصابة عند الذكور عند مقارنتها بشيوع الإصابة عند الإناث) خاصة في النمط (T-Cell حيث كانت (2 إلى 1) في إصابات B-Precursor و (4 إلى 1) في إصابات T-Cell. بشكلٍ مشابهٍ للدراسات العالمية.

بدراسة عوامل الخطورة بين المجموعتين تبين لنا أن نسبة شيوع الضخامة الطحالية (61.60% مقابل 29.58%) و الضخامة المنصفية (41.75% مقابل 9.48%) والإصابة العصبية المركزية عند التشخيص (16.49% مقابل 6.37%) أعلى في مجموعة المرضى من نمط T-Cell مع وجود فارق إحصائي مهم

كانت نسبة شيوع الضخامة الكبدية متقارباً في المجموعتين دون فوارق إحصائية مهمة فيه.

كانت نسبة ضخامة العقد اللمفاوية أكبر في مجموعة المرضى المصابين بالنمط B-Precursor (52.78% مقابل 38.40%) مع وجود فارق إحصائي هام.

بالنسبة للدراسة المخبرية لعينة البحث وجدنا النتائج التالية:

- كانت القيمة الوسطية لتركيز خضاب الدم و الصفيحات و LDH متقاربة في المجموعتين دون فارق إحصائي مهم.

- كانت نسبة المرضى الذين عدد الكريات البيض لديهم أقل من 50 ألف أشيع في النمط B-precursor بينما كانت نسبة المرضى الذين كان عدد الكريات البيض لديهم أكثر من 50 ألف أشيع في النمط T-Cell مع وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين.

بدراسة الاستجابة للعلاج بعد نهاية المرحلة الهجومية وجدنا عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين حيث أبدى مرضى كلا المجموعتين استجابة للعلاج بينما كانت نسبة المرضى الذين لم يبدوا استجابة للعلاج (13.43% ، 15.20%) على الترتيب.

بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث درجة الخطورة وجدنا أن نسبة المرضى الذين كانت درجة الخطورة عندهم عالية أعلى في مجموعة المرضى المصابين بالنمط T-Cell (90.72% مقابل 45.10%) مع وجود فارق إحصائي مهم.

من خلال متابعة أضيابير المرضى بعد 5 سنوات من التشخيص تبين لنا أن معدل البقيا الكلي OS لمرضى الدراسة كان 71.10% بينما كان معدل البقيا بدون مرضة EFS 58.20%

بدراسة العلاقة بين معدلات البقيا الكلية والبقيا بدون مرضة وجدنا مايلي:

- يكون معدل البقيا بدون مرضة والبقيا الكلي أعلى لدى المرضى المصابين بالنمط B-Precursor مع وجود فارق إحصائي مهم عند مقارنته بمعدل البقيا لدى المرضى المصابين بالنمط T-Cell وبالتالي تؤدي الإصابة بالنمط T-Cell إلى إنذار أسوأ وانخفاض معدل البقيا بشكلٍ مماثل للدراسات العالمية.

- وجدنا بدراستنا أن معدل البقيا لدى المرضى الذكور أخفض من معدل البقيا لدى المريضات الإناث دون وجود فارق إحصائي مهم. وقد يعود ذلك إلى شيوع إصابة الذكور بالنمط T-Cell بشكل أكبر الذي وجدنا أنه يخفض معدلات البقيا.

- اتفقت دراستنا مع الدراسة المصرية بأن معدل البقيا بدون مرضة أقل لدى المرضى الذين تبدأ إصابتهم بعمر أكبر من 10 سنوات بينما يكون معدل البقيا الكلي OS أكبر لدى المرضى الذين تبدأ إصابتهم بعمر أصغر من 1 سنة.

- لم يكن هناك فارق إحصائي مهم عند دراسة العلاقة بين الموجودات المخبرية ومعدلات البقيا إلا أن معدلات البقيا كانت منخفضة عند المرضى الذين كان عدد الكريات البيض لديهم أكبر من 50 ألف/ملم³ وقد يعود ذلك إلى أن المصابين بالنمط T-Cell الأسوأ انذاراً يكون عدد الكريات البيض عندهم عالياً.

- تكون معدلات البقيا منخفضة جداً عند المرضى الذين يوجد لديهم إصابة عصبية وقت التشخيص (22.33% مقابل 79.26%) وبالتالي تؤدي الإصابة لعصبية إلى حدوث الوفاة في معظم الحالات على الرغم من العلاج وهذا مشابه للدراسات العالمية.

- إن العامل الأكثر أهمية في دراستنا هو الاستجابة المبكرة للعلاج في نهاية المرحلة الهجومية حيث أن معظم المرضى الذين كانت استجابتهم بطيئة توفوا خلال الـ 5 سنوات الأولى من التشخيص حيث كان معدل البقيا الكلي متدنياً جداً (2.91% مقابل 77.28%) وهذا العامل هو عامل خطر مشترك مع جميع الدراسات العالمية.
- تبين أن معدلات البقيا متدنية في مجموعة المرضى الذين تم تصنيفهم كمرضى عاليي الخطورة (60.51% مقابل 91.40%).

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

5-1- الاستنتاجات

إن معدل البقيا لدى مرضى ALL في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق قريب من معدل البقيا العالمي، حيث لوحظ في دراستنا أن معظم الإصابات من النمط B، وإن معدل البقيا الكلي OS بلغ 71,1% ومعدل البقيا بدون مرضة EFS 58,2% ، وهي أعلى عند المرضى المصابين بنمط B precursor مقارنةً مع النمط T الذي يترافق بإنذار أسوأ مع انخفاض معدلات البقيا.

إن معدلات البقيا تتأثر بجنس المصاب والعمر عند الإصابة ووجود إصابة عصبية عند التشخيص البدئي والاستجابة البدئية للمعالجة الهجومية، و كانت الاستجابة البدئية للمعالجة الهجومية العامل الأكثر أهمية في دراستنا.

5-2- التوصيات:

- 1- ضرورة بناء مراكز طب أطفال تخصصية في باقي محافظات القطر مماثلة لما هو موجود في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وذلك لتأمين راحة المرضى وتخفيف الضغط عن مراكز دمشق.
- 2- وضع سجل وطني لمرضى الأورام مما يؤمن متابعة ومراقبة لكل الحالات مع متابعة مستقبلية لهؤلاء المرضى.
- 3- أهمية استمرار التوعية بالتعامل بعقامة مع المرضى للوقاية من الانتان داخل المشفى وخارجه وخاصةً لمرافقي المرضى.
- 4- التشديد على أهمية تطبيق وسائل الاستقصاء الحديثة في الدراسات الجزيئية والجينية لتحديد الإنذار بدقة ووضع خطط المعالجة وتوقع الشفاء.
- 5- أتمتة وأرشفة بيانات المرضى لوصول أسهل لبيانات المرضى وسهولة إجراء الأبحاث الطبية.
- 6- تفعيل دور المعالجة الهدف وإمكانية تطبيقها مستقبلاً.

الموافقة المستتيرة

إن دراستنا هي من النمط الراجع حيث قمنا بالبحث عن البيانات من أرشيف مشفى الأطفال الجامعي بدمشق و تعبئة الاستمارة المطلوبة بعد الحصول على الموافقات اللازمة و التعهد بالحفاظ على سرية البيانات واحترام خصوصية الحالات المرضية بعدم نشر أسماء المشاركين أو أي بيانات شخصية تمس خصوصيتهم.

المراجع:

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Publication No. 99-4649, Bethesda, MD, 1999, National Cancer Institute.
2. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24:320–334, 2010.
3. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24:265–284, 2010.
4. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24:371–382, 2010.
5. van Eys J, Pullen J, Head D, et al: The French-American-British (FAB) classification of leukemia. The Pediatric Oncology Group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer* 57:1046–1051, 1986.
6. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al: Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 81:52–57, 1992.
7. Pui C, Auperin A, Michon J, et al: The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 97:3370–3379, 2001.
8. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al: Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 109:2736–2743, 2007.
9. Lilleyman JS, Britton JA, Anderson LM, et al: Periodic acid–Schiff reaction in childhood lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *J Clin Pathol* 47:689–692, 1994.
10. Greaves MF: Differentiation-linked leukemogenesis in lymphocytes. *Science* 234:697–704, 1986.
11. Felix CA, Poplack DG, Reaman GH, et al: Characterization of immunoglobulin and T-cell receptor gene patterns in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 8:431–442, 1990.
12. Foroni L, Harrison CJ, Hoffbrand AV, et al: Investigation of minimal residual disease in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia by molecular analysis. *Br J Haematol* 105:7–24, 1999.
13. Chen CS, Sorensen PH, Domer PH, et al: Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood* 81:2386–2393, 1993.
14. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al: 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 12:909–915, 1994.

15. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al: Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 9:1783–1786, 1995.
16. Carroll AJ, Crist WM, Parmley RT, et al: Pre-B cell leukemia associated with chromosome translocation 1;19. *Blood* 63:721–724, 1984.
17. Crist WM, Grossi CE, Pullen DJ, et al: Immunologic markers in childhood acute lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 12:105–121, 1985.
18. Sullivan MP, Pullen DJ, Crist WM, et al: Clinical and biological heterogeneity of childhood B cell acute lymphocytic leukemia: implications for clinical trials. *Leukemia* 4:6–11, 1990.
19. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111:4477–4489, 2008.
20. Hann IM, Richards SM, Eden OB, et al: Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRCUKALLXI). Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. *Leukemia* 12:1249–1255, 1998.
21. Roper M, Crist WM, Metzgar R, et al: Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T-cell lymphoid malignancies. *Blood* 61:830–837, 1983.
22. Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, et al: Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of T-lineage leukemic blasts: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 15:2214–2221, 1997.
23. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al: Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 10:147–156, 2009.
24. Gutierrez A, Dahlberg SE, Neuberg DS, et al: Absence of biallelic TCRgamma deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 28:3816–3823, 2010.
25. Pui CH, Behm FG, Singh B, et al: Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood* 75:198–202, 1990.
26. Baruchel A, Cayuela JM, Ballerini P, et al: The majority of myeloid-antigen-positive (My+) childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias express TEL-AML1 fusion transcripts. *Br J Haematol* 99:101–106, 1997.
27. Ferrando AA, Look AT: Clinical implications of recurring chromosomal and associated molecular abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 37:381–395, 2000.
28. Greaves MF, Wiemels J: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 3:639–649, 2003.

29. Rubnitz JE, Wichlan D, Devidas M, et al: Prospective analysis of *TEL* gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 26:2186–2191, 2008.
30. Asakura K, Uchida H, Miyachi H, et al: *TEL/AML1* overcomes drug resistance through transcriptional repression of multidrug resistance-1 gene expression. *Mol Cancer Res* 2:339–347, 2004.
31. Krivtsov AV, Armstrong SA: *MLL* translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer* 7:823–833, 2007.
32. Nie Z, Hu G, Wei G, et al: c-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell* 151:68–79, 2012.
33. Grabher C, von Boehmer H, Look AT: Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:347–359, 2006.
34. Ellisen LW, Bird J, West DC, et al: *TAN-1*, the human homolog of the *Drosophila* notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell* 66:649–661, 1991.
35. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al: Activating mutations of *NOTCH1* in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 306:269–271, 2004.
36. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al: Improved early event free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27:5175–5181, 2009.
37. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, et al: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110:1112–1115, 2007.
38. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, et al: High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI standard-risk B precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 19:734–740, 2005.
39. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, et al: Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics* 84:1068–1071, 1989.
40. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14:18–24, 1996.
41. Nelken RP, Stockman JA, 3rd.: The hypereosinophilic syndrome in association with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 89:771–773, 1976.

42. Hogan TF, Koss W, Murgu AJ, et al: Acute lymphoblastic leukemia with chromosomal 5;14 translocation and hypereosinophilia: case report and literature review. *J Clin Oncol* 5:382–390, 1987.
43. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al: Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 45:10–15, 2005.
44. Hunger SP: Chromosomal translocations involving the *E2A* gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 87:1211–1224, 1996.
45. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al: Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 47:130–140, 2006.
46. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95:416–421, 2000.
47. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al: Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 329:314–319, 1993.
48. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, et al: Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67:2262–2268, 1991.
49. K ataoka A, Shimizu K, Matsumoto T, et al: Epidural spinal cord compression as an initial symptom in childhood acute lymphoblastic leukemia: rapid decompression by local irradiation and systemic chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 12:179–184, 1995.
50. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, et al: Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 117(2 Pt1):233–237, 1990.
51. Howard SC, Kaplan SD, Razzouk BI, et al: Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 17:541–546, 2003.
52. K elleher JF, Monteleone PM, Steele DA, et al: Hepatic dysfunction as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:117–121, 2001.
53. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, et al: Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 107:697–700, 1989.
54. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, et al: Leukemic retinopathy: relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology* 96:860–864, 1989.
55. Schwartz CL, Miller NR, Wharam MD, et al: The optic nerve as the site of initial relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 63:1616–1620, 1989.

56. Bunin N, Rivera G, Goode F, et al: Ocular relapse in the anterior chamber in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 5:299–303, 1987.
57. Segel GB, Feig SA: Controversies in the diagnosis and management of childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 53:318–324, 2009.
58. Hasle H, Heim S, Schroeder H, et al: Transient pancytopenia preceding acute lymphoblastic leukemia (pre-ALL). *Leukemia* 9:605–608, 1995.
59. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 217:310–320, 2005.
60. Wiersma SR, Ortega J, Sobel E, et al: Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Engl J Med* 324:800–808, 1991.
61. Carbonell F, Swansbury J, Min T, et al: Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukaemia. *Leukemia* 10:1283–1287, 1996.
62. Forestier E, Schmiegelow K: The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J Pediatr Hematol Oncol* 28:486–495, 2006.
63. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al: Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 79:3316–3324, 1992.
64. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al: Prospective analysis of TEL/AML1 positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 107:4508–4513, 2006.
65. Chessells JM, Swansbury GJ, Reeves B, et al: Cytogenetics and prognosis in childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 99:93–100, 1997.
66. Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, et al: Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 77:435–439, 1991.
67. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, et al: Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 109:2327–2330, 2007.
68. Moorman AV, Robinson H, Schwab C, et al: Risk-directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21: a comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL2003 trials. *J Clin Oncol* 31:3389–3396, 2013.

69. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al: Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* 23:1406–1409, 2009.
70. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al: Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92:411–415, 1998.
71. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, et al: Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96:3381–3384, 2000.
72. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, et al: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 85:1395–1404, 1999.
73. Rautonen J, Hovi L, Siimes MA: Slow disappearance of peripheral blast cells: an independent risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 71:989–991, 1988.
74. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 80:1717–1726, 1997.
75. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, et al: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 352:1731–1738, 1998.
76. Zhou J, Goldwasser MA, Li A, et al: Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALConsortium Protocol 95-01. *Blood* 110:1607–1611, 2007.
77. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115:3206–3214, 2010.
78. Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, et al: Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 89:364–372, 1995.
79. Pui CH, Pei D, Pappo AS, et al: Treatment outcomes in black and white children with cancer: results from the SEER database and St Jude Children's Research Hospital, 1992 through 2007. *J Clin Oncol* 30:2005–2012, 2012.
80. Pritchard BH, DeBaun MR, Camitta BM, et al: Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 18:813–823, 2000.
81. Aldrich MC, Zhang L, Wiemels JL, et al: Cytogenetics of Hispanic and White children with acute lymphoblastic leukemia in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:578–581, 2006.

82. Kager L, Evans WE: Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 13:260–265, 2006.
83. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al: Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 293:1485–1489, 2005.
84. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, et al: High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 354:34–39, 1999.
85. Lauten M, Asgedom G, Welte K, et al: Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 88:353–354, 2003.
86. 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* 109:926–935, 2007.
87. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:2548–2555, 2008.
88. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al: Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer* 101:1677–1684, 2004.
89. Rivera G, Dahl GV, Bowman WP, et al: VM-26 and cytosine arabinoside combination chemotherapy for initial induction failures in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* 46:1727–1730, 1980.
90. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al: Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:3376–3382, 2005.
91. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al: Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre randomised trial. *Lancet* 369:123–131, 2007.
92. Schmiegelow K, Schroder H, Gustafsson G, et al: Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 13:345–351, 1995.
93. Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, et al: Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute

lymphoblastic leukemia. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *J Pediatr Hematol Oncol* 19:102–109, 1997.

94. Schmiegelow K, Pulczynska MK: Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: should dosage be guided by white blood cell counts? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 12:462–467, 1990.

95. Adamson PC, Poplack DG, Balis FM: The cytotoxicity of thioguanine vs mercaptopurine in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 18:805–810, 1994.

96. Stork LC, Matloub Y, Broxson E, et al: Oral 6-mercaptopurine versus oral 6-thioguanine and veno-occlusive disease in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: report of the Children's Oncology Group CCG-1952 clinical trial. *Blood* 115:2740–2748, 2010.

97. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, et al: Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 5:202–207, 1987.

98. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al: Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101:3809–3817, 2003.

99. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al: Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325:1682–1687, 1991.

100. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children's Cancer Study Group A). *Cancer* 26:404–409, 1970.

101. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al: A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29:381–391, 1972.

102. Pui CH, Howard SC: Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 9:257–268, 2008.

103. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster. *Leukemia* 14:2205–2222, 2000.

104. Frick J, Ritch PS, Hansen RM, et al: Successful treatment of meningeal leukemia using systemic high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* 2:365–368, 1984.

105. LeClerc JM, Billett AL, Gelber RD, et al: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber ALL Consortium Protocol 87-01. *J Clin Oncol* 20:237–246, 2002.

106. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al: Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute

lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 108:1165–1173, 2006.

107. Pui CH, Campana D, Pei D, et al: Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 360:2730–2741, 2009.

108. Mahoney DH, Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al: Acute neurotoxicity in children with B precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16(5):1712–1722, 1998.

109. Miller DR, Leikin SL, Albo VC, et al: Three versus five years of maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 7:316–325, 1989.

110. Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, et al: Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). *Br J Haematol* 78:187–196, 1991.

111. Ravindranath Y, Soorya DT, Schultz GE, et al: Long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia—risk of relapse after cessation of therapy. *Med Pediatr Oncol* 9:209–218, 1981.

112. Toyoda Y, Manabe A, Tsuchida M, et al: Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Clin Oncol* 18:1508–1516, 2000.

113. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al: Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 17:445–455, 1999.

114. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al: Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome–positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 104:2655–2660, 2004.

115. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al: Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 94:1209–1217, 1999.

116. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, et al: Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 80:2285–2295, 1997.

117. Santana VM, Dodge RK, Crist WM, et al: Presenting features and treatment outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 4:87–90, 1990.

118. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al: Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21:774–780, 2003.

119. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355:165–169, 2000.
120. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al: Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 123:70–77, 2014.
121. Blatt J, Albo V, Prin W, et al: Excessive chemotherapy-related myelotoxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2:914, 1986.
122. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al: Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and *CRLF2* aberrations. *Leukemia* 26:2204–2211, 2012.
123. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 116:546–554, 2004.
124. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al: A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 97:2998–3003, 2001.
125. Inukai T, Hirose K, Inaba T, et al: Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia* 2:288–296, 2007.
126. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323–1332, 1993.
127. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al: Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 316:1627–1632, 1987.
128. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, et al: Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 336:1781–1787, 1997.
129. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, et al: Typhlitis: an 18-year experience and postmortem review. *Cancer* 65:1041–1047, 1990.
130. Quigley MM, Bethel K, Nowacki M, et al: Neutropenic enterocolitis: a rare presenting complication of acute leukemia. *Am J Hematol* 66:213–219, 2001.
131. Moir CR, Scudamore CH, Benny WB: Typhlitis: selective surgical management. *Am J Surg* 151:563–566, 1986.
132. Ch'ien LT, Aur RJ, Stagner S, et al: Long-term neurological implications of somnolence syndrome in children with acute lymphocytic leukemia. *Ann Neurol* 8:273–277, 1980.

133. Legha SS: Vincristine neurotoxicity: pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1:421–427, 1986.
134. Mall V, Thomas KB, Sauter S, et al: Effect of glucocorticoids, *E.coli*- and *Erwinia* l asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 211:205–210, 1999.
135. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, et al: Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving l-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 99:46–50, 1981.
136. Waber DP, Shapiro BL, Carpentieri SC, et al: Excellent therapeutic efficacy and minimal late neurotoxicity in children treated with 18 grays of cranial radiation therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemia: a 7-year follow-up study of the Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 87-01. *Cancer* 92:15–22, 2001.
137. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK: Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 345:425–432, 2001.
138. Aur RJ, Simone JV, Verzosa MS, et al: Childhood acute lymphocytic leukemia: study VIII. *Cancer* 42:2123–2134, 1978.
139. Waber DP, Urion DK, Tarbell NJ, et al: Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Dev Med Child Neurol* 32:238–248, 1990.
140. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 150:370–375, 375.e1, 2007.
141. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al: Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 38:86–90, 1995.
142. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, et al: Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 141:204–210, 2002.
143. Kadan-Lottick N, Marshall JA, Baron AE, et al: Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998. *J Pediatr* 138:898–904, 2001.
144. Mattano LA, Jr, Devidas M, Nachman JB, et al: Effect of alternateweek versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *Lancet Oncol* 13:906–915, 2012.

145. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 324:808–815, 1991.
146. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al: Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 332:1738–1743, 1995.
147. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 351:145–153, 2004.
148. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, et al: Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 321:143–151, 1989.
149. Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B, et al: Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur J Pediatr* 155:763–769, 1996.
150. Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al: Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 42:364–372, 2004.
151. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al: Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 50:854–858, 2008.
152. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C, et al: Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. *Cancer* 78:169–176, 1996.
153. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al: Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer* 54:103–109, 2010.
154. Alloin AL, Barlogis V, Auquier P, et al: Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol* 2013. Oct 14, [Epub ahead of print].
155. Maule M, Scelo G, Pastore G, et al: Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst* 99:790–800, 2007.
156. Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, et al: Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 31:2469–2476, 2013.
157. Kimball Dalton VM, Gelber RD, Li F, et al: Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16:2848–2853, 1998.
158. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297:1207–1215, 2007.

159. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, et al: Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: a comparison of three treatment modalities. *Cancer* 66:2645–2652, 1990.
160. Broxson EH, Dole M, Wong R, et al: Portal hypertension develops in a subset of children with standard risk acute lymphoblastic leukemia treated with oral 6-thioguanine during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer* 44:226–231, 2005.
161. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22:2142–2150, 2008.
162. Hijiya N, Gajjar A, Zhang Z, et al: Low-dose oral etoposide based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *Leukemia* 18:1581–1586, 2004.
163. Roy A, Cargill A, Love S, et al: Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia—lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 130:67–75, 2005.
164. Matsuzaki A, Nagatoshi Y, Inada H, et al: Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of allogeneic stem cell transplantation—a report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 45:111–120, 2005.
165. Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, et al: Outcomes after HLA matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Blood* 107:4961–4967, 2006.
166. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol* 31:2736–2742, 2013.
167. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, et al: Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 331:1253–1258, 1994.
168. Knechtli CJ, Goulden NJ, Hancock JP, et al: Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92:4072–4079, 1998.
169. Bunin N, Carston M, Wall D, et al: Unrelated marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 99:3151–3157, 2002.
170. Locatelli F, Zecca M, Messina C, et al: Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 16:2228–2237, 2002.
171. Borgmann A, Schmid H, Hartmann R, et al: Autologous bone marrow transplants compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukaemia in a second remission: a

matched-pair analysis. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Lancet* 346:873–876, 1995.

172. George SL, Ochs JJ, Mauer AM, et al: The importance of an isolated central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 3:776–781, 1985.

173. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al: Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24:3142–3149, 2006.

174. Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, et al: Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. BFM Relapse Study Group. *Bone Marrow Transplant* 15:515–521, 1995.

175. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al: Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 17:3745–3752, 1999.

176. Uderzo C, Grazia Zurlo M, Adamoli L, et al: Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol* 8:672–677, 1990.

177. Finklestein JZ, Miller DR, Feusner J, et al: Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 73:219–223, 1994.

178. Novakovic P, Kellie SJ, Taylor D: Childhood leukaemia: relapse in the anterior segment of the eye. *Br J Ophthalmol* 73:354–359, 1989.

179. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al: Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118:6043–6049, 2011.

180. Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, et al: Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Blood* 120:285–290, 2012.

181. 1. Hany Hussein, et al. " Outcome and Prognostic Factors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children at the National Cancer Institute, Egypt." (*J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:507–514).

182. 2. Ashish Bajel, et al.." Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol." (*Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:621–625).

183. 3. Volkan Hazar et al. " Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome A Single Center Experience." (*J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e317–e322).

Abstract

introduction: ALL is the most common Malignancy in childhood which is associated with significant morbidity and mortality despite of the high recovery rates, which could be achieved through good control of risk and prognostic factors and permit to expect the final outcome and survival without relapse and the modification of the applied treatment methods according to the risk degree.

Background & Objective: to calculate the survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia, i.e. calculating the percentage of their survival until the date of the patient's review for 5 years after initial remission and its relationship with the various studied prognostic factors and the effectiveness of the treatment plans used.

Materials & Methods: The study was conducted at the University Children's Hospital in Damascus. It is a retrospective study of a cross-sectional type. The files of patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia were studied during the period from January 2010 to December 2015 (6 years).

At the end of the research, 1000 patients who fulfilled the study conditions were included. Their files were fully studied and their status was followed up 5 years after diagnosis. They were divided into two groups according to the Immunophenotyping:

- 1- A group infected with type B-Precursor, and their number was 612 patients, or 61.2%.
- 2- A group infected with type T-cell, their number was 388 patients, or 38.8%

Results: By following up on patients' files 5 years after diagnosis, it was found that the total OS survival rate for the study patients was 71.10%, while the EFS rate was 58.20%. The most important factors influencing the decrease in the overall survival rate were (T-cell type, age >10 years, slow initial response, neurological injury at diagnosis, high risk). While the most important factors influencing the low rate of survival without morbidity were (T-cell type, age <1 year, slow initial response and neurological injury at diagnosis).

Conclusion: The overall survival rate and the morbidity-free survival rate in acute lymphoblastic leukemia patients are mainly influenced by T-cell type, age, neurological injury at diagnosis and slow initial response to treatment.

Key words : Acute Lymphoblastic Leukemia, overall survival rate, event free survival rate.