الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

إنذار مرضى الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف حسب تصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية

Prognosis of Acute Myeloid Leukemia, not otherwise specified According to French-American-British Group Classification

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الدم

إعداد طالب الدراسات العليا

د.ايهم فهد العدوي

إشراف

الأستـاذ الـدكتور أمين سليمان

قسم أمراض الدم

رئاسة

الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب

رئـيس قـسم الأمراض الباطنة

المحتويات

الدراسة النظرية

الفصل الأول : الابيضاض النقوي الحاد

مقدمة 18

السببيات 19

العوامل البيئية 19

التطور على أرضية آفة نقوية مزمنة سابقة 19

علاقة التقدم بالعمر بتطور الـAML 20

الأمراض المؤهبة 21

الوبائيات 21

التظاهرات السريرية 23

الأعراض 23

العلامات السريرية 23

المميزات الباثولوجية للـAML 25

الدم المحيطي 26

بزل النقي وخزعة العظم 27

تحديد أصل الخلية 27

التقييم 28

التشخيص 29
التشخيص التفريقي 29
تصنيف الـAML 31
أولاً: الـAML مع شذوذات مورثة متكررة 32
ثانياً: الـAML مع مظاهر عسر تنسج بالنقي 33
ثالثاً: الـAML التالي للعلاج الكيميائي 33
رابعاً: الـAML غير المصنف 34
الابيضاض النقوي الحاد مع تمايز ضعيف AML M0 34
الابيضاض النقوي الحاد دون نضج AML M1 35
الابيضاض النقوي الحاد مع نضج AML M2 35
الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات AML M3 36
الابيضاض النقوي الوحيدي الحاد AML M4 37
الابيضاض الوحيدي الحاد AML M5 37
الابيضاض الحاد على حساب السلسلة الحمراء AML M6 38
الابيضاض النقوي الحاد على حساب سلسلة النواءات AML M7 39
خامساً: الساركوما النقوية 40
سادساً: التكاثر النقوي المتعلق بمتلازمة داون 40
الفصل الثاني: الشذوذات الصبغية والجزيئية في الـAML ودلالتها الإنذارية 41

مصطلحات عامة 41
الدراسة الصبغية لدى مرضى الـAML 42
الشذوذات الصبغية لدى مرضى الـAML 42
الإزفاء T(8;21) 43
الإزفاء T(15;17) 44
الإزفاء T(16;16) أو الانقلاب الصبغي inv(16) 46
إعادة ترتيب 11q23.3 47
الإزفاء T(3;3) أو الانقلاب الصبغي inv(3) والمترافق مع فرط صفيحات 48
الإزفاء T(6;9) 48
الإزفاء T(9;11) 49
الإزفاء T(9;22) 49
كسب وفقد الصبغيات والشذوذات الصبغية المعقدة 49
الطفرات الجزيئية في الـAML 50
طفرات FLT3 51
طفرات NPM1 51
طفرات CEBPA 51
طفرات IDH 52
طفرات KIT 52

طفرات TP53 52
طفرات DNMT3A 52
طفرات RUNX1 53
طفرات WT1 53
الفصل الثالث العوامل الإنذارية لدى مرضى الـAML 54
العمر المتقدم 54
الحالة الأدائية 54
التعرض السابق لعلاج كيميائي أو شعاعي 55
تطور الـAML على أرضية آفة نقوية تكاثرية أو عسر تنسج بالنقي 55
الشذوذات الصبغية والطفرات المورثية في الخلايا الورمية 55
الفصل الرابع: المقاربة العلاجية لمرضى الـAML 57
هدف العلاج 57
خطة العلاج 57
مصطلحات عامة ذات علاقة بعلاج الـAML 57
التقييم قبل البدء بالعلاج 59
العلاج الهجومي 59
تعزيز الهدأة 61
التقييم والمراقبة 62

الإنذار 63
حالات خاصة لعلاج مرضى الـAML 63
كبار السن 64
الحوامل..... 64
الإصابة العصبية في سياق الـAML 65
الساركوما النقوية 65
الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات AML M3 65

الدراسة العملية

أولاً: أهمية البحث 67
ثانياً: المواد والطرائق 68
ثالثاً: التحليل الإحصائي للبيانات 70
رابعاً: النتائج 70
مواصفات عينة البحث 70
توزع المرضى بالنسبة للعمر والجنس 70
تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأرومات 71
توزع المرضى بحسب نمط الـAML, NOS 72
نتائج الدراسة الصبغية 73

الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة 73
الفترة الخالية من النكس والبقيا الكلية للمرضى 74
مواصفات مرضى عينة الدراسة حسب نمط الـAML, NOS 75
دراسة علاقة المتغيرات بتحقيق الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة 77
العلاقة مع العمر والجنس 78
العلاقة مع تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات .. 78
العلاقة مع الشذوذات الصبغية 79
العلاقة مع نمط الـAML, NOS 79
دراسة علاقة المتغيرات بالبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس 80
العلاقة مع العمر والجنس 80
العلاقة مع تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات .. 80
العلاقة مع الشذوذات الصبغية 81
العلاقة مع نمط الـAML, NOS 81
العلاقة مع الهدأة الكاملة 81
التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات 84
المناقشة 91
الخلاصة 96
المراجع 97

الملخص باللغة الانكليزية 101

فهرس الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
1	خطورة تطور الابيضاض النقوي الحاد مع التقدم بالعمر	22
2	الإصابة الجلدية في سياق الـAML	24
3	الإصابة اللثوية لدى مريض AML M5	25
4	بزل نقي مريض AML M0	34
5	بزل نقي AML M1	35
6	بزل نقي AML M2	35
7	بزل نقي AML M3 مفرط التحبب	36
8	بزل نقيAML M3 دون تحبب	36
9	بزل نقي AML M4	37
10	بزل نقي AML M5	37
11	بزل نقي AML M6	38
12	بزل نقي AML M7	39
13	الإزفاء T(9;22)	41
14	الإزفاء T(8;21)	43
15	الإزفاء T(15;17)	45
16	الانقلاب الصبغي inv (16)	46
17	الانقلاب الصبغي inv (3)	48
18	الإزفاء T(6;9)	48
19	الإزفاء T(1;22)	49
20	توزع المرضى حسب الجنس	71

21	توزع المرضى حسب العمر	71
22	النسبة المئوية لأنماط الـAML,NOS	72
23	نسبة حالات الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة	73
24	احتمالية البقيا الكلية حسب نمط الـAML, NOS	82
25	احتمالية البقيا الخالية من النكس حسب نمط AML, NOS	83
26	احتمالية البقيا الكلية لدى المرضى الذين حققوا الهدأة الكاملة مقارنة بمن لم يحققوها	84
27	احتمالية البقيا الكلية لدى مرضى AML M0 مقارنة ببقية الأنماط	89
28	احتمالية البقيا الخالية من النكس لدى مرضى الـAML M0 مقارنة ببقية الأنماط	90

فهرس الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
1	عوامل الخطر لتطور الابيضاض النقوي الحاد	20
2	الشذوذات الصبغية التي تترافق مع الابيضاض النقوي الحاد مع مظاهر عسر تنسج	33
3	تصنيف الـAML إنذارياً حسب الشبكة الأوروبية للابيضاض	56
4	قيم الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي لدى مرضى الدراسة	71
5	عدد الحالات والنسبة المئوية لأنماط الـAML,NOS	72
6	البيانات المفصلة لعينة الدراسة	75
7	مواصفات عينة الدراسة حسب نمط الـAML, NOS	77
8	الدراسة الإحصائية للعلاقة بين العمر والجنس والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة	78
9	الدراسة الإحصائية للعلاقة بين عدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة	79
10	الدراسة الإحصائية للعلاقة بين نمط AML,NOS والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة	79
11	العلاقية بين العمر والجنس والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس	80
12	الدراسة الإحصائية للعلاقة بين عدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس	81
13	الدراسة الإحصائية للعلاقة بين نمط الـAML, NOS و والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس	82

14	نتيجة التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات لكل من الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس	85
15	نتائج التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة والبقيا عند مقارنة M0 ببقية الانماط	86

الاختصارات

الاختصار	التفصيل	الترجمة
AML	Acute Myeloid Leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
AML M0	Acute Myeloid Leukemia with minimal differentiation	الابيضاض النقوي الحاد مع تمايز ضعيف
AML M1	Acute Myeloid Leukemia without maturation	الابيضاض النقوي الحاد بدون نضج
AML M2	Acute Myeloid Leukemia with maturation	الابيضاض النقوي الحاد مع نضج
APL	Acute Promyelocytic Leukemia	الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات
AML M4	Acute Myelomonocytic Leukemia	الابيضاض النقوي الوحيدي الحاد
AML M5	Acute Monocytic and Monoblastic Leukemia	الابيضاض النقوي الوحيدي الحاد
AML M6	Pure Erythroid Leukemia	الابيضاض الحاد على حساب السلسلة الحمراء
AML M7	Acute Megakaryoblastic Leukemia	الابيضاض الحاد على حساب أورمات النواءات
FAB	French-American-British classification	تصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية
MDS	Myelodysplastic Syndromes	متلازمات عسر تنسج النقي
MPN	Myeloproliferative Neoplasms	الآفات النقوية التكاثرية

ALL	Acute Lymphoblastic leukemia	الابيضاض اللمفاوي الحاد
MPAL	Mixed Phenotype Acute Leukemia	الابيضاض الحاد مختلط النمط الظاهري
FCM	Flowcytometry	مقياس التدفق الخلوي
Allo HSCT	Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	زرع الخلايا الجذعية الدموية الخيفي
Auto HSCT	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation	زرع الخلايا الجذعية الدموية الذاتي
DNA	Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين
RNA	Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي
TMD	Transient Myeloproliferative Disorder	الاضطراب النقوي التكاثري العابر
T	Translocation	الإزفاء
del	Deletion	الخبن
inv	Inversion	الانقلاب
MRD	Minimal Residual Disease	الداء المتبقيhgHwyvd
PCR	Polymerase Chain Reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل
ATRA	all trans retinoic acid	حمض الريتينوئيك
ATO	Arsenic Trioxide	ثلاثي أكسيد الزرنيخ
CR	Complete Remission	الهدأة الكاملة
PR	Partial Response	الاستجابة الجزئية

CRi	Complete Remission with incomplete Hematologic Recovery	الهدأة الكاملة مع تعاف دموي غير كامل
OS	Overall Survival	البقيا الكلية
RPS	Relapse Free Survival	البقيا الخالية من النكس
EVS	Event Free Survival	البقيا الخالية من الأحداث
µL	Microliter	ميكرو ليتر (مكل)

شكر وتقدير

- إلى أساتذتي الكرام وما قدموه من جهد لنعبر هذه المرحلة ونسير على الطريق وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور **أمين سليمان** لتفضله بالإشراف على هذا البحث
- إلى والدي الغالي ووالدتي الحبيبة اللذين بذلا كل نفيس لأجلي لأكون ما أنا عليه
- إلى زملائي وزميلاتي في قسم أمراض الدم على ما قدموه من دعم ومساندة

الملخص

خلفية البحث: يُشكل الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف AML, NOS جزءاً كبيراً يُقدر بـ40% من مجمل حالات الـAML إلا أن الدلالة الإنذارية لهذا التصنيف غير معروفة.

هدف البحث: لتحديد الأهمية الإنذارية لتصنيف الـFAB لدى مرضى الابيضاض النقوي غير المصنّف (AML,NOS).

الطرائق: دراسة راجعة شملت 156 حالة خلال 4 أعوام منذ بداية عام 2014م حتى نهاية عام 2017م حيث تمّت العودة إلى ملفات مرضى AML, NOS ضمن الأرشيف الخاص بمستشفيي المواساة والأسد الجامعيين للحصول على البيانات التالية: العمر والجنس وعدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأرومات والدراسة الصبغية والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة ومدة البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس بالإضافة إلى تحديد نمط الـAML, NOS حسب تصنيف الـFAB. تمّ استخدام البرنامج الإحصائي SPSS بنسخته رقم 23.

النتائج: شملت الدراسة 156 مريضاً ومريضةً وسطي عمرهم 44 سنة مع نسبة ذكور إلى الإناث 4:5 ونسبة شذوذات صبغية تقدر بـ32% من الحالات. مثّل النمط AML M2 أشيع الأنماط بنسبة 43% من حالات الـAML, NOS في حين كان النمطان AML M0, M6 الأقل شيوعا مع نسبة تقدر بـ3.2% لكل منهما. حقق 67% من مجمل المرضى الهدأة الكاملة مع نسبة وفيات مبكرة 10%. تَبين أن النمط AML M0 يعتبر عامل خطر مستقل يترافق مع بقيا كلية وبقيا خالية من النكس أقصر مقارنة بالأنماط AML M1, M2, M4 وليس AML M6 كما يترافق بمعدل بُقيا خالية من النكس أقصر من AML M5 وليس البُقيا الكلية. العمر المتقدم أيضاً عامل خطر مستقل يترافق مع نتائج أسوأ تتمثل بمعدل هدأة كاملة أقل ومعدل وفيات مبكرة أعلى وفترة أقصر لكل من البقيا الكلية والبقيا خالية من النكس. وكذلك يرتبط تعداد الكريات البيض بعلاقة مماثلة للعمر المتقدم باستثناء عدم وجود علاقة مع البقيا الخالية من النكس.

الخلاصة: رغم توفر الدراسة الصبغية لازال تصنيف الـFAB يلعب دوراً في تحديد الإنذار إذّ يعتبر النمط AML M0 عامل خطر مستقل يترافق مع إنذار أسوأ على المدى البعيد مقارنة

ببقية الأنماط عدا AML M6. كما يرتبط العمر المتقدم وارتفاع الكريات البيض بنتائج أسوأ على المدى القريب والبعيد.

الكلمات المفتاحية :الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف، AML, NOS، FAB classification، الهدأة الكاملة، الوفيات المبكرة، البقيا الكلية، البقيا الخالية من النكس.

الدراسة النظرية

الفصل الأول

الابيضاض النقوي الحاد

مقدمة:

يَضُم الابيضاض النقوي الحاد AML[1] مجموعة متغايرة من الاضطرابات النسيلية الخبيثة التي تنشأ على حساب أحد العناصر الباكرة للنسيج النقوي مما يُؤدي لتكاثر الأورمات وتراكمها خاصةً في النقي ونقص إنتاج خلايا الدم السليمة وبالتالي يترافق مع مظاهر فشل نقي العظم المتمثلة بفقر الدم ونقص العدلات والصفيحات.

تم توصيف أول حالة ابيضاض من قبل العالم Friedrich عام1857م بينما كان Ebstein أول من صَاغ مصطلح الابيضاض الحاد عام 1889م وهذا قاد لتمييز الابيضاض الحاد عن المزمن. بينما كان العالم Neuman عام 1878م أول من اقترح أن النقي هو مكان إنتاج العناصر الدموية وبالتالي مكان نشوء الابيضاض مما قاد لصياغة مصطلح الابيضاض النقوي myelogenous leukemia.

على الرَغم من أن Theodor Boveri اقترح وجود دور هام للاضطرابات الصبغية في تطور السرطان عام 1914م إلا أن التأكد من ذلك استغرقَ 40 عاماً حتى تطورت التقنيات التي سمحت بالكشف عن هذه الشذوذات الصبغية وربطها بأنماط السرطان. حيث سمَح استخدام الـ Karyotype بالكشف عن الشذوذات الصبغية في الخلايا السرطانية مثل الخبن والإزفاء والانقلاب مما أطلق العَنان لحقبة جديدة من الدراسات حول الابيضاض تعتمد بالإضافة للمظهر العياني للخلايا (phenotype) على الشذوذات المورثية أيضا (genotype).

أدت التطورات السابقة إلى: 1. فهم أدق للآلية الإمراضية الجزيئية لأنماط الابيضاض المتعددة

2. قادت إلى تَحسُن وسائل التشخيص وتحديد أدق للإنذار لدى هؤلاء المرضى

3. تحديد الشذوذات الجزيئية كأهداف علاجية

[1] سيتم الإشارة للابيضاض النقوي الحاد ضمن البحث بالاختصار AML ضمن البحث

تم تَقديم الـ (cytosine arabinoside) كأول علاج فعال لدى مرضى الـAML في أواخر 1960م من قبل Holland, Thomas وزملائهم بينما تمّ استخدام مشاركة مكونة من 7 أيام cytarabine و3 أيام daunorubicin (7 plus 3 regimen) بدءاً من أوائل 1970م. هذه المشاركة كانت البداية لحقبة من العلاج الفعال لمرضى الـAML ومازالت الخط الرئيسي في العلاج بعد مرور 4 عقود. بينما بدأ استخدام زرع النقي الخيفي (Allo HSCT) كعلاج شاف لمرضى الـ AML بدءاً من عام 1977م على يد Thomas وزملائه مما بَشرَ باستخدامه كخط علاجي شاف لدى المرضى المؤهلين لتلقي هذا النوع من العلاج. [1]

<u>السببيات</u>: يُوضح الجدول رقم (1) عوامل الخطر لتطور الابيضاض النقوي ويبدو واضحاً تعددها وتنوعها الكبير.

✓ **العوامل البيئية:**

إنَّ العوامل البيئية المتهمة بكونها أحد أسباب تطور الـAML كثيرة جداً ومتنوعة إلا أنَّ هناك فقط أربع عوامل بيئية مثبتة كسبب لحدوث الـ AML وتتضمن التعرض لمستويات عالية من الأشعة والتعرض لجرعات عالية من البنزن والتدخين المزمن بالإضافة لبعض الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي التي تُؤثر على مستوى DNA.[2]

تقترح دراسات الحالة–شاهد وجود علاقة بين الـAML والحالات العضوية مِثل مشتقات النفط والتعرُّض للرادون ومبيدات الحشرات إلا أن بياناتِ هذه الدراسات غير حاسمة حيث لم تَظهر النتائج نفسها في دراسات أخرى ولم تَصل إلى قوة العلاقة المثبتة مع العناصر المذكورة آنفاً.[2]

أظهرت الدراسات المجراة في الولايات المتحدة أنَّ البدانة تترافق مع زيادة بخطر تطور الـAML خاصة على حساب السليفات وعلى الرَغم من أنَّ الآلية غير واضحةٍ إلا أنَّها قد تكون مرتبطة جزئياً بارتفاع مستويات Leptin وانخفاض مستويات adiponectin والذي يترافق مع تقاصر telomeres بالإضافة لعوامل أخرى مُحتملة لم تُحدد بعد لدى البدناء.[3]

معظم مرضى الـAML ليس لديهم أحد عوامل الخطر التي سَبق ذكرها.

✓ **التطور على أرضية آفة نقوية مزمنة:**

قد يتطور الـ AML على أرضية اضطراب نسيلي سابق مثل الابيضاض النقوي المزمن، الابيضاض النقوي الوحيدي المزمن، ابيضاض العدلات المزمن، احمرار الدم الحقيقي، تليف

النقي، فرط الصفيحات الأساسي وعسر تنسج النقي MDS[2] وغيرُها من الاضطرابات النقوية النسيلية المزمنة.

يَنجُم هذا التطور باتجاه الـAML عن عدَم الاستقرار الجيني واكتساب طفرات إضافيةٍ علماً أن احتمال تطور الـ AML يختلف بحسب نمط الآفة النقوية السابقة لتطوره ونوع العلاج الذي تلقاه المريض. (4)

Conditions Predisposing to Development of Acute Myelogenous Leukemia
Environmental factors
Radiation
Benzene
Alkylating agents, topoisomerase II inhibitors, and other cytotoxic drugs
Tobacco smoke
Acquired diseases
Clonal myeloid diseases
Chronic myelogenous leukemias
Primary myelofibrosis
Essential thrombocythemia
Polycythemia vera
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Other hematopoietic disorders
Aplastic anemia
Eosinophilic fasciitis
Myeloma
Other disorders
HIV
Langerhans cell histiocytosis
Thyroid disorders
Polyendocrine disorders
Inherited or congenital conditions
Sibling with AML
Amegakaryocytic thrombocytopenia, congenital
Ataxia-pancytopenia
Bloom syndrome
Kostmann syndrome
Down syndrome
Diamond-Blackfan syndrome
Familial platelet disorder
Fanconi anemia
Neurofibromatosis
Noonan syndrome
Shwachman syndrome

الجدول (1): عوامل الخطر لتطور الابيضاض النقوي الحاد

- ✓ **علاقة التقدم بالعمر بتطور الابيضاض النقوي الحاد:**

من المعروف أنَّ حدوث الـAML يرتفع بشكل ملحوظ مع التقدم بالعمر إلا أنَّ الأسباب خلف هذا الترافق لم تكُن معروفة سابقاً.

في إحدى الدراسات المجراة مؤخراً على الدم المحيطي لدى الأشخاص الأصحاء تبين وجود نسخ قليلة جداً من طفرات مورثية خاصة لدى كبار السن. هذه الطفرات تتواجد عادة في حالات الابيضاض أو اللمفوما. حيث تمَّ الكشف عن 77 طفرة معظمها يحدث على مستوى 19 مورثة والتي يترافق الشذوذ في أحدها مع تطور الابيضاض أو اللمفوما وتتضَمن:

(DNMT3A, TET2, JAK2, ASXL1, TP53, GNAS, PPM1D, BCORL1, SF3B1)

[2]سيتم الإشارة لعسر تنسج النقي بالاختصار MDS ضمن البحث

بيَّنت هذه الدراسة أن ما يزيد عن 2 بالمئة من الأشخاص الأصحاء (5–6 بالمئة لدى الأفراد أكبر من 70 سنة) لديهم طفرات ضمن الخلايا الدموية والتي قد تُمثل حدثية سابقة لتطور خباثة دموية كالابيضاض النقوي الحاد. وهذا ما قد يُفسر جزئياً على الأقل علاقة ارتفاع نسبة الإصابة بالـAML لدى كبار السن. [5]

✓ **الأمراض المؤهبة (المكتسبة والوراثية):**

قد يَتطور الـAML على أرضية مرض مؤهب مثل فقر الدم اللاتنسجي والورم النقوي العديد ونادراً متلازمة عوز المناعة المكتسب. كما أن هناك تقارير عن الترافق مع أدواء الناسجات وأمراض الدvق المناعية ومتلازمات الاضطرابات الغدية العائلية المتعددة. [3]

كما لُوحظ من خلال الدراسات الوصفية أن أيَّ اضطرابٍ يترافق مع تحريض مناعي مزمن مثل الإنتان أو مرض مناعي ذاتي قد يترافق مع الـAML وعسر تنسج النقي. [7]

كما يَحمِلُ عددٌ كبيرٌ من المتلازمات الوراثيةِ زيادةً بخطر تطور الـAML مثل فقر دم فانكوني ومتلازمة بلوم ورنح نقص الصفيحات ومتلازمة دياموند بلاكفان وغيرها. [6]

تَقُود الاضطرابات المورثية في سياق المتلازمات الوراثية إلى تطور الـAML بواسطة آليات مختلفة:

1–اضطراب آلية إصلاح الـ DNA كما هو الحال في فقر دم فانكوني

2–زيادة الأهُبة المورثية لحدوث الطفرات مثل متلازمات نقص الصفيحات العائلية

3–اضطراب وظيفة البروتين المثبط للورم TP53 كما هو الحال في خلل التقرن الخلقي

4–آلية غير معروفة كما هو الحال في نقص عناصر الدم الشامل المرافق للرنح

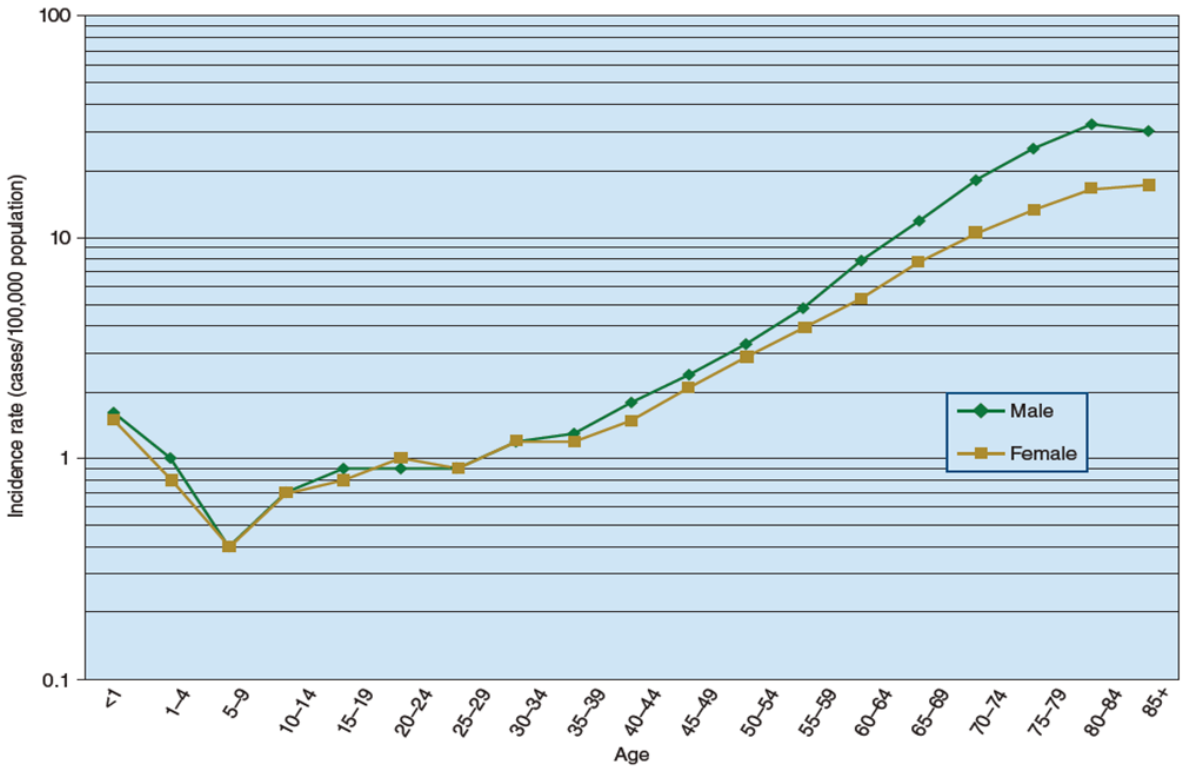
<u>الوبائيات:</u>

يعتبر الـAML أشيعَ أنماط الابيضاض الحاد لدى البالغين حيثُ يشكل 80% من الحالات في حين تكون حالات الإصابة به في مرحلة الطفولة والمراهقة قليلةً حيث يُشكل 20% فقط من مُجمل حالات الابيضاض الحاد لدى الأطفال. هناك ما يقارب 20 ألف حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية تُمثل حوالي 35 بالمئة من مُجمل حالات الابيضاض التي تحدث سنوياً وينجم عنها ما يقدر بـ 12 ألف حالة وفاة سنوياً.

تقدر نسبة الحدوث لدى الرُضع بعمر أقل من سنة بحوالي 1,5 حالة لكل 100 ألف سنوياً بينما تنخفض إلى 0,4 حالة لكل 100 ألف سنويا لدى الأطفال بعمر 5–9 سنوات ثم تزداد تدريجيا لتبلغ 1 حالة لكل 100 ألف سنوياً في مرحلة المراهقة وحتى عمر 25 سنة. يزداد معدل الحدوث بعدها بشكل كبير مع التقدم بالعمر ليبلغ 25 حالة لكل 100 ألف سنوياً لدى المرضى بعمر أكبر من 70 سنة. يُستثنى من ذلك الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات والذي لا يتأثر معدل حدوثه كثيراً مع العمر. كما أنَّ الابيضاض النقوي الحاد أشيع لدى الذكور مقارنةً بالإناث وتقدَّر النسبة بينهما بـ 3:5. [8]

لا يُوجد فروقات كبيرة عرقياً ومع ذلك يلاحظ أنَّ الـAML أقل حدوثاً لدى ذوي العرق الآسيوي بينما يزداد معدل الحدوث لدى ذوي العرق اليهودي خاصة القاطنين منهم في أوروبا الشرقية في حين يكون الابيضاض على حساب السليفات أكثر تواتراً لدى اللاتينين. [9,10]

يوضح الشكل رقم (1) خطورة تطور الابيضاض النقوي الحاد مع التقدم بالعمر.



الشكل (1) يوضح ارتفاع خطورة تطور الابيضاض النقوي الحاد مع التقدم بالعمر

التظاهرات السريرية:

✓ **الأعراض:**

عادة ما يشكو مرضى AML من أعراض ناجمة عن نقص عناصر الدم الثلاث (فقر دم ونقص عدلات ونقص صفيحات) والتي تتضمن الضعف وسهولة التعب [11] والإنتانات مختلفة الشدة والنزوف مثل النزف اللثوي وسهولة التكدم والرعاف والنزف الطمثي الغزير علماً أنَّه من الشائع ترافق هذه الأعراض.

يُعتبر الوهن العام أشيع الأعراض وقد يسبق التشخيص بعدة أشهر.

الآلام العظمية غير شائعة عموماً لدى مرضى الـAML إلا أن بعض المرضى يصفون حس انزعاج أو مضض بالقص وأحياناً ألم بالعظام الطويلة والذي قد يكون شديداً وينجم في هذه الحالة عن تمدد جوف النقي بسبب تكاثر الأورمات.

من الصعب عموماً تحديد تاريخ بدء الإصابة لدى مرضى الـAML بسبب تنوع الأعراض التي يشكو منها المرضى واختلاف عتبة الأعراض التي يقرر المرضى على أساسها مراجعة الطبيب.

من المرجح أنه يمكن الحصول على دليل على إصابة النقي لدى معظم المرضى بشكل مبكر يَسبق التشخيص بعدة أسابيع أو حتى أشهر مما قد يجعل التمييز بين الـde novo AML والـ MDS اعتباطياً نوعا ما.

✓ **العلامات السريرية:**

- **الحرارة:** إنَّ وجود ترفع حروري لدى مريض الـAML عند التشخيص غالباً ما يكون في سياق إنتان ولذلك فإن وجود الحرارة يجب أن يستدعي إجراء استقصاءات كافية للكشف عن مكان وسبب الإنتان كما ويجب البدء عاجلاً بالتغطية الإنتانية الواسعة تخبرياً نظراً لخطورة الحالة.

قد يكون الابيضاض نفسه سبب الحرارة لدى عدد قليل من المرضى وتزول الحرارة في هذه الحالة مع البدء بالعلاج الكيميائي وأكثر ما يلاحظ هذا الأمر لدى مرضى الابيضاض الحاد على حساب السليفات.[12]

الشكل (2) الإصابة الجلدية في سياق الـAML

- **الجلد:** يُبدي فحص الجلد عادة شحوباً ثانوياً لفقر الدم وكدمات وفرفريات ناجمة عن نقص الصفيحات وقد تتطور متلازمة التخثر المنتشر ضمن الأوعية لدى بعض المرضى. ترتشح الأرومات في الجلد لدى 13% من المرضى وعادة ما تكون الأرومات في هذه الحالة من النمط الوحيدي أو النقوي الوحيدي. وتبدو الآفات في هذه الحالات على شكل عقيدات بنفسجية أو رمادية مزرقة كما يبدو واضحاً في الشكل رقم (2). قد تحدث متلازمة سويت أحياناً وتتمثل بوجود آفات عقدية أو لويحات ممضة حمراء إلى بنفسجية اللون. [13]
- **العين:** الفحص الدقيق لقعر العين يُبدي عادة نزوف أو لويحات بيضاء لدى معظم المرضى. كما تبدو الملتحمة شاحبة تبعاً لشدة فقر الدم. [14]
- **الجهاز العصبي المركزي:** إنَّ نسبة إصابة الجهاز العصبي المركزي عند التشخيص غير معروفة لدى مرضى الـAML لأنَّ بزل السائل الدماغي الشوكي بشكل روتيني دون وجود أعراض غير مُستطب. ومن غير الشائع تطور إصابة عصبية هامة خلال المعالجة ويبدو أنَّ ذلك يعود إلى استخدام الـcytarabine بجرعات عالية بمرحلة تعزيز الهدأة والذي يعبر الحاجز الوعائي الدماغي [15].

يبدو أن الإصابة العصبية أشيع في بعض حالات الـAML مثل النمط الوحيدي والحالات التي تترافق مع ارتفاع شديد بتعداد الكريات البيض وأيضاً يُعتبر الرضع أكثر عرضة لتطور إصابة عصبية في سياق الـAML وكذلك في حالة ارتفاع LDH وشذوذات الصبغي 11 و 16 والمرض الناكس التي تترافق مع احتمال أكبر لتطور الإصابة العصبية [16]. قد تكون الإصابة العصبية لا عرضية وقد تتظاهر بصداع أو شلل أعصاب قحفية أو اضطرابات بالرؤية.

- **البلعوم الفموي:** قد يبدي فحص البلعوم الفموي وجود ارتشاح باللثة خاصة في النمط الوحيدي للـAML كما هو واضح في الشكل (3) ومن الممكن مشاهدة فطور فموية بالفحص أو آفات حلئية.[17]

الشكل (3) الإصابة اللثوية لدى مريض AML M5

- **الضخامات العقدية والحشوية:** من غير الشائع وجود ضخامات عقدية مجسوسة لدى مرضى الـAML . وينطبق هذا الأمر على ضخامة الكبد والطحال والتي تشاهد في حوالي 10% من الحالات فقط ولذلك في حال وجودها تقترح ابيضاض لمفاوي حاد أو تطور الـAML على أرضية آفة نقوية تكاثرية مثل الطور الأرومي للابيضاض النقوي المزمن. [18]
- **الإصابة المفصلية:** يشكو حوالي 4% من المرضى من آلام مفصلية أو التهاب مفاصل عديد متنقل بالإضافة إلى الآلام العظمية والمضض. وقد تكون الإصابة المفصلية ناجمة عن النقرس أو إنتان أو حتى ارتشاح الغشاء الزليل بالأرومات. [19]
- **الساركوما النقوية:** قد ترتشح الأرومات على شكل كتلة خارج النقي لدى أقل من 1% من مرضى الـAML وتُدعى بالساركوما النقوية في هذه الحالة وكان يطلق عليها سابقاً الورم الأخضر. قد ترافق الساركوما النقوية إصابة النقي عند التشخيص وقد تسبقه أحياناً وربما تظهر عند النكس.

عندما تتزامن الإصابة خارج النقي مع إصابة النقي فإن الارتشاح عادة ما يكون على حساب الجلد أو اللثة ويحصل غالباً في سياق النمط الوحيدي. أما الإصابة المعزولة بالساركوما النقوية

فقد تتضمن العظم أو النسج الرخوة أو العقد اللمفية وبشكل أقل شيوعاً قد يصاب الحجاج، المنصف، فوق الجافية، الرحم أو المبيض. [20, 21]

تدخل الساكوما النقوية بالتشخيص التفريقي في حال وجود ورم على حساب خلايا زرقاء صغيرة مدورة ويتم تأكيد التشخيص باستخدام تلوين الـmyeloperoxidase أو التنميط المناعي الخلوي على الخزعة. [20]

من المهم الإشارة إلى أنَّ علاج مرضى الساركوما النقوية المعزولة بدون وجود إصابة نقي مرافقة يجب ان يكون مشابهاً لمرضى الـAML مع وجود إصابة نقي العظام. [22]

المميزات الباثولوجية للـAML :

- **الدم المحيطي:** عادة ما يبدي الدم المحيطي عند التشخيص فقر دم سوي المناسب مع شبكيات منخفضة أو طبيعية العدد. أما الصفيحات فإنها تكون أقل من 100 ألفِ/مكل لدى 75% من المرضى عند التشخيص و أقل من 25 ألف/مكل لدى 25% من المرضى. في حين يكون عدد البيض وسطياً عند التشخيص 15 ألف/مكل ويقدر أن 20% من المرضى يتجاوز تعداد البيض لديهم 100 ألف/مكل, في حين يكون تعداد البيض أقل من 5 آلاف/مكل لدى 25-40% من المرضى. يمكن الكشف عن وجود الأورمات في الدم المحيطي بواسطة اللطاخة المحيطية لدى معظم المرضى (95%).

تبدو الأورمات النقوية عند تلوينها بـwright giemsa stain كخلايا غير ناضجة ذات نواة كبيرة الحجم مع نوية واضحة عادة وكمية متفاوتة من السيتوبلازما ذات اللون الأزرق الشاحب مع تحبب خفيف أحياناً. يتفاوت مظهر ونسبة النواة إلى السيتوبلازما تبعاً لدرجة نضج الخلية. تعتبر عصيات أور auer rods واسمةً للأورمات النقوية ويختلف تواتر تواجدها حسب نمط الـ AML.

يمكن إجراء تلوين الـMPO بسهولة ولا يستغرق سوى دقائق قليلة مما يُساعد في تحديد نمط الأورمات حيث يكون التلوين عادةً إيجابياً لدى مرضى الـAML إلَّا أنَّ سلبيتهُ لا تعني أنَّ الأورمات غير نقوية لأنَّ بعض أنماط الـAML قد تكون سلبية الـMPO .

يُساعد استخدام التنميط المناعي بواسطة الـflowcytometry في الكشف عن الأورمات وتحديد تعبيرية الواسمات على سطحها. يتميز كل نمط من أنماط الـAML بتعبيرية مميزة ومع ذلك تشترك معظم الحالات بتعبيرية المستضدات التالية على سطح الأورمات: CD34, CD33, CD13, CD117, HLA-DR. [23]

قد تمتلك الأورمات تعبيراً زائغاً لبعض واسمات الخلايا اللمفاوية البائية والتائية كما هو الحال في إيجابية CD19 لدى مرضى الـAML مع الإزفاء T (8;21) أو إيجابية CD2 لدى مرضى الابيضاض النقوي على حساب السليفات أو في حالة الابيضاض الحاد مختلط النمط الظاهري (mixed phenotype acute leukemia). يجب دراسة التنميط بتمعُّن في هذه الحالات للتمييز بين AML والابيضاض اللمفاوي الحاد [3] (ALL) والابيضاض مختلط النمط الظاهري [4](MPAL). [24]

- **بزل النقي وخزعة العظم:**

يعتبر بزل نقي العظام وخزعة العظم مفتاح تشخيص الـAML . وعادةً ما يكون نقي العظام مفرط الخلوية بسبب استبدال النسيج الخلوي الطبيعي بالأورمات إلا أنَّه قد يكون ناقص الخلوية أحياناً. وتعطي خزعة العظم نظرة عامة على النقي مما يسمح بتقييم درجة الارتشاح بدقة بالإضافة إلى إمكانية مشاهدة تليف أو نخر مرافق أحياناً. ويتم تقييم نسبة الارتشاح عادة بواسطة إجراء صيغة لـ 500 كرية.

- **تحديد أصل الخلية:** قد يكون نمط الأورمات في الـAML نقوي أو وحيدي أو ينتمي للسلسة الحمراء أو النواءات ويساعد تحديد أصل الخلية في التمييز بين أنماط الـAML بالإضافة إلى كونه ضرورياً لتمييز الأورمات في الـAML عنها في الـALL.

يساعد كل مما يلي في تمييز الأورمات النقوية عن اللمفاوية وتحديد نمط الـAML:

1. وجود عصيات أور بالفحص المجهري.

[3] سيتم الِاشارة للابيضاض اللمفاوي الحاد ضمن البحث بالاختصار ALL

[4] سيتم الإشارة للابيضاض مختلط النمط الظاهري بالاختصار MPAL

2. التلوينات الكيميائية الخلوية مثل أسود السودان أو الـmyeloperoxidase أو nonspecific esterase.
3. التنميط المناعي الخلوي باستخدام الـflowcytometry للكشف عن الواسمات السطحية للأورمات النقوية.[25]
4. وجود شذوذات صبغية تترافق حصراً مع الـAML مثل T (1;22) (p13;q13) كما يبدو أن التقنيات الحديثة مثل proteomics, gene expression profile and expression of regulatory microRNAs واعدة في المساعدة على وضع التشخيص الدقيق والحاسم.

التقييم:

على الرَغم من إمكانية وضع التشخيص بناءاً على فحص اللطاخة الدموية المحيطية للمريض إلا أنَّ التشخيص المؤكد يتمُّ بواسطة تقييم بزل نقي العظام وخزعة العظم. قد يكون بزل النقي جافاً أحياناً (dry tap) بسبب الارتشاح الشديد في النقي أو التليف الشديد. وفي هذه الحالة فإن خزعة العظم وطبعة الخزعة كافية عادةً لوضع التشخيص ويمكن وضع جزء من خزعة العظم ضمن سيروم ملحي نظامي او محلول خاص RPMI ومن ثم يُسحق هذا الجزء من الخزعة ضمن مخبر الـFlowcytometry في محاولة لتكوين معلق غني بالأورمات يُمكن تقييمه باستخدام الـFlowcytometry .

على الرَغم من وجود نقص عدلات ونقص صفيحات وأحيانا اضطراب تخثري لدى معظم المرضى إلا أنه من غير الشائع حدوث إنتان أو نزف مكان إجراء بزل النقي وخزعة العظم.
المكان المفضل لإجراء خزعة العظم هو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي إلا أنه يجب استبداله بمكان آخر في حال التعرض لتشعيع سابقاً على المنطقة نظراً لإمكانية تطور تليف مكان التشعيع. يُعتبر القص بديلا مناسباً لإجراء بزل النقي إلا أنه لا يمكن استخدامه لإجراء خزعة عظم.

يجب أن تتضمن الدراسة المجراة على بزل النقي وخزعة العظم ما يلي:

1. تحضير سلايدات بزل نقي متعددة من أجل إجراء تلوين رايت أو رايت–غيمزا لتقييمها على المجهر بالإضافة لإمكانية إجراء تلوينات كيميائية خلوية مثل myeloperoxidase و non-specific esterase.
2. إرسال خزعة العظم للدراسة وإجراء تلوين الـhematoxylin and eosin و reticulin وإمكانية إجراء تلوينات كيميائية مناعية نسيجية.
3. عينات بزل نقي للدراسة الصبغية والجزيئية.
4. عينة بزل نقي العظم للتنميط المناعي الخلوي لـFlowcytometry علماً أنه يمكن استخدام الدم المحيطي كبديل في حال وجود أرومات كافية بالدوران المحيطي.

بالتالي فإن الدراسة المورفولوجية والصبغية والجزيئية بالإضافة للتنميط المناعي ضرورة لا بدها لدى كل مريض AML لوضع التشخيص بدقة وتحديد الإنذار وخطة العلاج. [26]

التشخيص:

لوضع تشخيص AML لدى أي مريض يجب تحقيق ما يلي:[27]

1. إثبات وجود ارتشاح نقي العظم بالأرومات بحيث تُشكل الأرومات على الأقل 20% من خلوية نقي العظام (يجب إجراء صيغة على أساس تعداد 500 كرية). في حال عدم إمكانية تحديد نسبة الارتشاح في النقي فإن وجود نسبة أكثر من 20% أرومات بالدم المحيطي كافية لوضع التشخيص. يستثنى من ذلك حالات الابيضاض التي تتضمن أحد الشذوذات الصبغية التالية: T (15;17) , T(8;21), T(16;16), inv(16) حيث يكفي وجود أحد هذه الشذوذات الصبغية لوضع تشخيص AML بغض النظر عن نسبة الارتشاح بالنقي بالإضافة إلى الساركوما النقوية التي يكفي فيها إثبات وجود ارتشاح خارج النقي لتعامل مثل AML وبدون ارتشاح مرافق بالنقي.

2. يجب إثبات أن الأورمات تنتمي للسلسلة النقوية ويتم ذلك بواسطة مشاهدة عصيات أور بالأورمات بالفحص المجهري أو بواسطة التلوينات الكيميائية الخلوية مثل MPO أو التنميط المناعي باستخدام التدفق الخلوي (Flowcytometry).

<u>التشخيص التفريقي:</u>

يتضمن كل مما يلي:[27]

- الحالات التي تكون فيها الأورمات بنسبة تقارب 20% كما يحدث أحياناً في المراحل المتقدمة لعسر تنسج النقي والآفات النقوية التكاثرية كما يمكن أن تتأثر نسبة الأورمات بتأثير عوامل النمو أو في حالة تجدد النقي التالي للعلاج الكيميائي.
- الحالات التي يصعب فيها تحديد نمط الأورمات حيث يدخل بالتشخيص التفريقي في هذه الحالة كل مما يلي:
  - ALL
  - MPAL
  - الأورام غير الدموية وأهمها سرطان الرئة صغيرة الخلايا
- عندما تكون السلسلة الحمراء مسيطرة (كما هو الحال في عوز ب 12 وب 9) قد تقلد الابيضاض النقوي الحاد على حساب السلسلة الحمراء.
- أيضاً من المهم تمييز حالات التحول الثانوي إلى AML والناجمة عن آفة نقوية تكاثرية أخرى أو عسر تنسج بالنقي أو الطور الأرومي للابيضاض النقوي المزمن حيث أنُ ذلك له علاقة هامة بالإنذار وتحديد المعالجة.

في حوالي 20% من حالات الـAML تحمل الأورمات بالإضافة إلى الواسمات النقوية واسمات للخلية اللمفاوية مثل CD2, CD7, CD19 إلا أن هذا لا علاقة له بالإنذار بعد العلاج لدى هؤلاء المرضى.[28]

تصنيف الابيضاض النقوي الحاد:

يضم الابيضاض النقوي الحاد حسب تعريفه مجموعة متغايرة من الأورام الدموية التي تنشأ على حساب أحد طلائع السلسلة النقوية مثل طلائع المحببات أو طلائع السلسلة الوحيدية أو الحمراء أو سلسلة النواءات. صدر أول تصنيف للـAML عام 1976م من قبل المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية FAB classification الذي اعتمد على المظاهر الشكلية للأورمات بالإضافة للتلوينات الكيميائية الخلوية بهدف تحديد أنماط الابيضاض الحاد والمقارنة بينها وبالتالي إمكانية تحديد الإنذار على أساسها ولتمثل قاعدة يمكن للباحثين وأطباء الأورام العمل على أساسها بينما صدر أول تصنيف لمنظمة الصحة العالمية للـAML عام 2001م و تلاه عدة مراجعات آخرها عام 2016م والذي يُصنف الـAML ضمنه بناءاً على الشذوذات الصبغية والتنميط المناعي والمظاهر المورفولوجية للأورمات علماً أنه تم خفض نسبة الأورمات اللازمة لوضع تشخيص الـAML إلى 20% أو أكثر بدلاً من 30% الضرورية للتشخيص بناءاً على تصنيف الـFAB.[29]

يصنف الـAML بناءاً على تصنيف WHO 2016 classification إلى 6 مجموعات رئيسية:

1. الابيضاض النقوي الحاد مع شذوذات مورثية متكررة AML with recurrent genetic abnormalities
2. الابيضاض النقوي الحاد مع مظاهر عسر تنسج بالنقي AML with myelodysplasia-related features
3. الابيضاض النقوي الحاد التالي للعلاج الكيميائي Therapy-related AML
4. الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف AML, not otherwise specified
5. الساركوما النقوية Myeloid sarcoma
6. التكاثر النقوي المتعلق بمتلازمة داون Myeloid proliferation related to Down syndrome

سيتم الحديث عنها بشيء من التفصيل فيما يلي:

أولاً: الـAML مع شذوذات مورثية متكررة: يترافق الـAML في نحو 20–30% من الحالات مع شذوذات صبغية ذات دلالة إنذارية معينة وتضم هذه المجموعة حالياً 9 أنماط يرتبط كل منها بشذوذ صبغي أو جزيئي محدد بالإضافة إلى نمطين تم إضافتهم مرحلياً ريثما يتم جمع بيانات إضافية أكثر حولهما:[29]

1. AML مع الإزفاء T(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
2. AML مع الإزفاء-inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB MYH11
3. الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات Acute promelocytic leukemia with T (15;17) (q24.1;q21.2)
4. AML مع الإزفاء T (9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
5. AML مع الإزفاء T (6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214
6. AML مع الإزفاء inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM
7. AML مع الإزفاءt(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
8. AML مع طفرة NPM1
9. AML مع طفرة biallelic mutations of CEBPA

كما تم إضافة نمطين جديدين مرحلياً حسب تصنيف 2016:

10. AML مع الإزفاء T(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
11. AML مع طفرة RUNX1

سيتم مناقشة هذه الشذواذات بتفصيل أكبر في قسم الشذوذات الصبغية والجزيئية لدى مرضى للـAML (الفصل الثاني). صفحة 41

ثانياً: الـAML مع مظاهر عسر تنسج

بالنقي: يتم تصنيف مرضى الـAML ضمن هذه المجموعة في حال عدم وجود أي من الشذوذات الصبغية التي سبق ذكرها وعدم وجود قصة علاج كيميائي بشرط تحقيق واحد أو اكثر من المعايير الثلاثة التالية:[29, 30]

1. تطور الـAML على أرضية عسر تنسج نقي (MDS) مشخص سابقاً.
2. حالات الـAML المترافقة مع أحد الشذوذات الصبغية ذات العلاقة بالـ MDS حسب تصنيف الـWHO والمذكورة في الجدول رقم (2).
3. الـAML المترافق مع مظاهر عسر تنسج مورفولوجياً في النقي بحيث تبدي 50 او أكثر من خلايا النقي مظاهر عسر تنسج على حساب سلسلتين أو ثلاثة سلاسل. يستثنى من ذلك المرضى الذين تترافق مظاهر عسر التنسج لديهم مع طفرة NPM1, biallelic CEBPA حيث يبدو أن مظاهر عسر التنسج لا تغير من إنذار هؤلاء المرضى ولذلك يبقى تصنيفهم بحسب الطفرة المرافقة أي AML مع الطفرة NPM1 أو biallelic CEBPA.

Complex karyotype (3 or more abnormalities)
Unbalanced abnormalities
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Balanced abnormalities
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

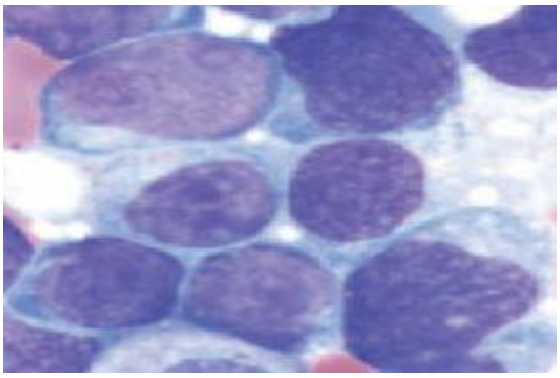
الجدول (2) يحوي الشذوذات الصبغية التي تترافق مع الابيضاض النقوي الحاد مع مظاهر عسر تنسج

يشير وجود واحد من أول معيارين إلى إنذار أسوأ واستجابة أقل للعلاج الكيميائي بينما لا يُشير وجود المعيار الثالث لوحده إلى إنذار سيء بالضرورة.

ثالثاً: الـAML التالي للعلاج الكيميائي: في حال تلقي المريض علاجاً كيميائياً أو شعاعياً قبل تطور الـAML فإنُه يتم تصنيف المريض ضمن هذه المجموعة. [29]

رابعاً: الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف AML,not otherwise specified: على الرغم من التقدم الكبير و الهائل خلال 15 عاماً الماضية منذ نشر أول تصنيف لمنظمة الصحة العالمية للـAML إلا أنَّه ما يزال نحو 40–55% من المرضى لا يمكن إدراجهم ضمن أحد المجموعات التي سبق ذكرها ومازال يتم تصنيفها وفقاً لتصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية FAB classification[5] الذي يعتمد على المظاهر المورفولوجية للأورمات بالإضافة للتلوينات الكيميائية الخلوية والذي صدر لأول مرة عام 1976م بهدف تحديد أنماط الابيضاض الحاد والمقارنة بينها وإمكانية تحديد الإنذار على أساسها ولتمثل قاعدة يمكن للباحثين وأطباء الأورام العمل على أساسها ويتضمن هذا التصنيف الأنماط التالية:[29, 31, 32]

1. **الابيضاض النقوي الحاد مع تمايز ضعيف FAB AML M0:** شكل رقم (4)



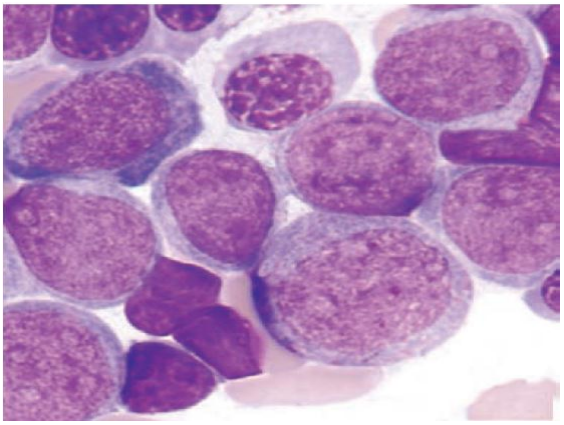
الشكل (4) بزل نقي مريض AML M0

يشكل 6% من حالات الـAML, NOS . تكون الأورمات في هذا النمط متوسطة الحجم مع نواة مدورة وكروماتين مبعثر مع 1–2 نوية. لا يشاهد تحبب أو عصيات أور في هذا النمط ولا يمكن تمييزها شكليا عن الأورمات اللمفاوية. [33] على الرغم من أن التلوينات الكيميائية الخلوية مثل الـMPO أو أسود السودان تكون سلبية في هذا النمط إلا أن تحديد طبيعة الأورمات النقوية ممكن باستخدام التنميط المناعي للكشف عن الواسمات السطحية. حيث أنَّ الأورمات عادة ما تمتلك تعبيرية للواسمات الخلوية الباكرة مثل (CD34, CD38, HLA-DR) بالإضافة إلى إلى الواسمات النقوية (CD13, CD33, CD117) بينما لا تمتلك هذه الأورمات تعبيرية

[5] سيتم الإشارة لتصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية اختصاراً بـFAB

للواسمات الخلوية الأكثر نضجا (CD14, CD15, CD11b, CD64) بينما قد تمتلك أحياناً تعبيرية للمستضد السطحي للخلية التائية CD7. [34]

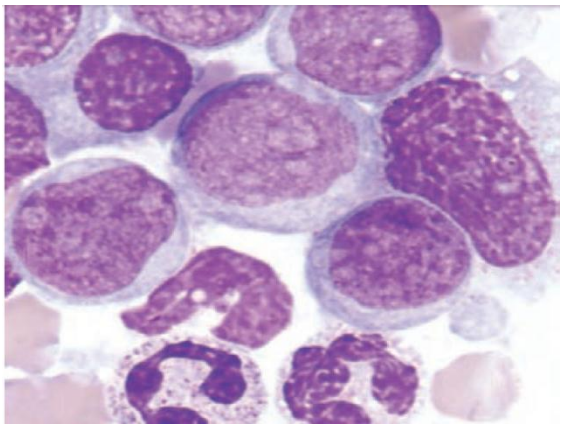
2. **الابيضاض النقوي الحاد بدون نضج FAB AML M1:** شكل رقم (5)



الشكل (5) بزل نقي AML M1

يشكل 25% من حالات الـAML, NOS. ويتميز هذا النمط بنسبة أرومات عالية تتجاوز 90% من الخلوية الكاملة للنقي في حين أنَّ أقل من 10% من الخلايا تتجاوز مرحلة الارومة. تكون الارومات هنا كبيرة الحجم وتشغل النواة معظمها مع سيتوبلازما رمادية قليلة الكمية والتي قد تحتوي في بعض الحالات على تحبب بلون اللازورد أو عصيات أور وتحوي النواة على 1–2 نوية. [32] يكون تلوين الـMPO أو أسود السودان إيجابياً بنسبة تتجاوز 3% في هذا النمط عكس النمط السابق أما التنميط المناعي للأرومات فيكون إيجابياً للواسمات الباكرة (CD34, CD38, HLA-DR) بالإضافة لإيجابية الواسمات النقوية (CD13, CD33, CD117) أما الواسمات التي تعبر عن نضج المحببات فتكون سلبية غالبا (CD15, CD65).[34]

3. **الابيضاض النقوي الحاد مع نضج FAB AML M2:** شكل رقم (6)

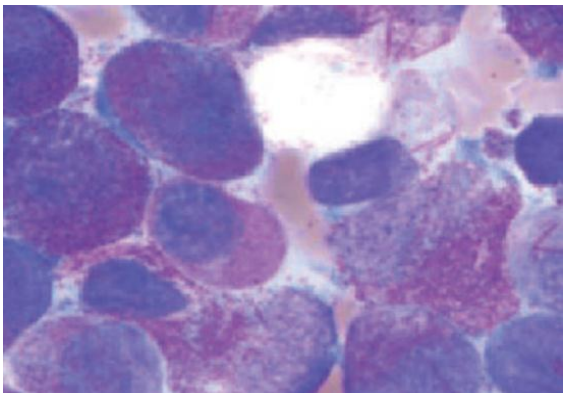


الشكل (6) بزل نقي AML M2

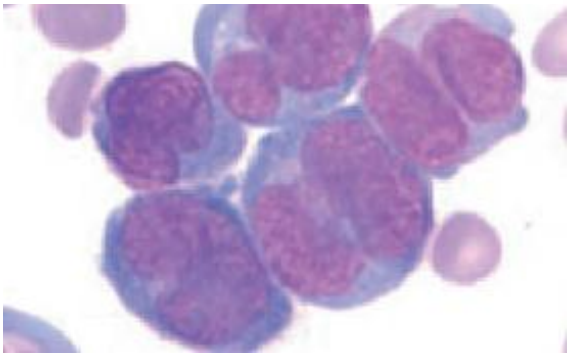
يعتبر النمط الأشيع ويشكل حوالي 28% من مجمل حالات الـAML, NOS حسب تصنيف الـFAB. من الشائع أن تُشاهد عصيات أور وتكون الأرومات محببة في هذا النمط كما تمثل الخلايا الناضجة أكثر من 10% من خلوية

النقي. قد يُلاحظ زيادة في طلائع الحمضات والأسسات والخلايا البدينة. [32] تمتلك الأورمات هنا تعبيرية للواسمات السطحية الباكرة (CD34, CD38, HLA-DR) بالإضافة إلى المستضدات السطحية الخاصة بالسلسة النقوية (CD13,CD33, CD65, CD11B, CD15) بينما تكون الواسمات الوحيدية سلبية. [34]

4. **الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات FAB AML M3:** شكل رقم (7) و(8)



الشكل (7) بزل نقي AML M3 مفرط التحبب



الشكل (8) بزل نقيAML M3 دون تحبب

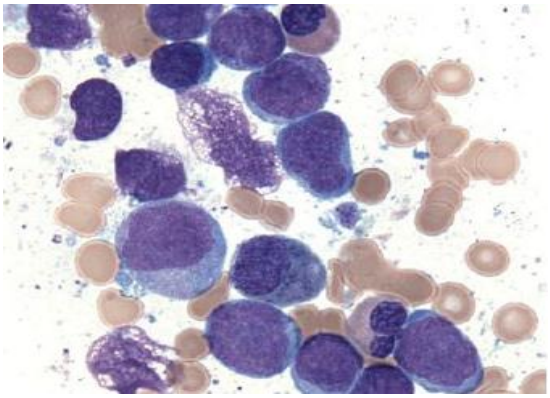
لا يُصنف حالياً ضمن هذه المجموعة وإنما ضمن حالات الـAML المترافقة مع شذوذات صبغية متكررة وهو نمط مميز من أنماط الـAML يتميز بارتشاح النقي بالسليفات النقوية بسبب توقف نضجها في هذه المرحلة ويشكل حوالي 13% من مجمل حالات الـAML و يقسم بدوره إلى نمطين: النمط الكلاسيكي مفرط التحبب hypergranular type وتبدو فيه السليفات كبيرة الحجم تحوي نواة تشبه شكل الكلية أو ذات فصين وتكون السيتوبلازما غزيرة التحبب ومن الشائع مشاهدة عصيات أور أيضاً بينما تكون السليفات في النمط الثاني غير محببة microgranular type لأن الحبيبات صغيرة لدرجة لا يمكن مشاهدتها باستخدام المجهر الضوئي.[32 ,35]

يعتبر التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC أحد التظاهرات الخطيرة والشائعة لهذا النمط وتترافق مع ارتفاع نسبة الوفيات المبكرة. الإزفاء المورثي T (15;17) هو ما يقود لتطور المرض وأدى

استخدام الـATRA و ATO في العلاج إلى إحداث ثورة في علاج مرضى هذا النمط بحيث أصبحت فرصة الشفاء عالية مما كان يعتبر يوماً مرضا قاتلاً.

يبدي التنميط المناعي للسليفات غياب تعبيرية HLA-DR بينما تكون واسمات الخلايا المحببة إيجابية وكذلك الـMPO و CD117. [34]

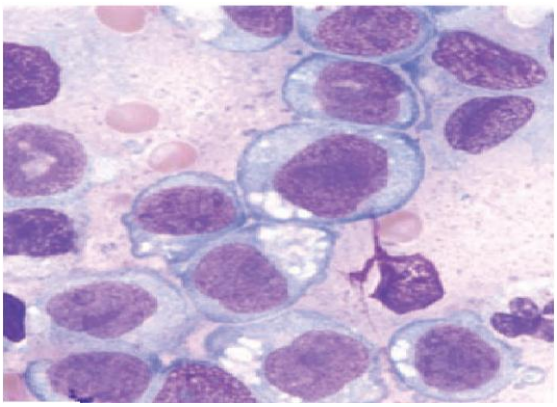
5. **الابيضاض النقوي الوحيدي الحاد FAB AML M4:** شكل رقم (9)



الشكل (9) بزل نقي AML M4

يشكل20% من حالات الـAML, NOS ويكون الارتشاح بالنقي على حساب الأرومات النقوية والوحيدية والسليفات الوحيدية ويلاحظ في هذا النمط مركبة وحيدية بارزة بحيث تمثل الوحيدات وطلائعها نسبة لا تقل عن 20% من خلوية النقي. [32] يمكن تمييز الأرومات مورفولوجيا على المجهر الضوئي بالإضافة إلى تلوين nonspecific esterase أو يمكن استخدام التنميط المناعي (CD14, CD11c, CD64 and lysosomes). [34]

6. **الابيضاض الوحيدي الحاد FAB AML M5:** شكل رقم (10)



الشكل (10) بزل نقي AML M5

يرتشح النقي في هذا النمط بالوحيدات والسليفات والأرومات الوحيدية وتعتبر السليفات الوحيدية مكافئة للأرومات أي أنه يتم حسابها ضمن عدد الأرومات ويقسم إلى نمطين يشكل كل نمط نحو 5% من مجمل حالات الـAML, NOS:[32]

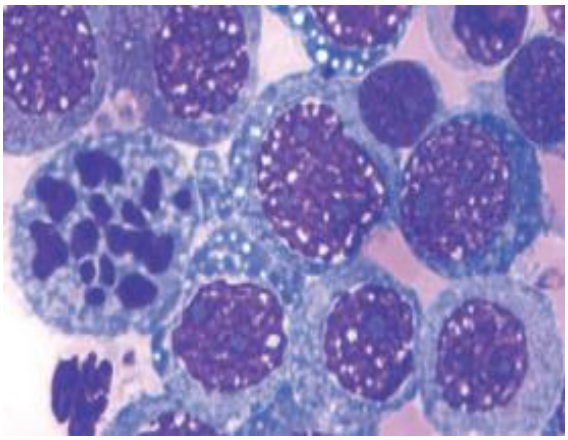
1 . الابيضاض على حساب الأرومات الوحيدية(Acute monoblastic leukemia M5A):

يرتشح النقي بالأورمات الوحيدية التي تشكل أكثر من 80% من مجمل خلوية النقي وتبدو الأورمات الوحيدية هنا كبيرة الحجم ذات نواة مدورة وكروماتين ناعم مع نوية أو أكثر أما السيتوبلازما فتكون مائلة للزرقة متوسطة إلى غزيرة الكمية مع استطالات هيولية و فجوات أحياناً.

2 . الابيضاض على حساب الخلايا الوحيدية (Acute monocytic leukemia M5B): يرتشح النقي بالوحيدات الناضجة وطلائعها إلا أنَّ نسبة الأورمات الوحيدية أقل من 80% من مجمل خلوية النقي. تبدو السليفات الوحيدية كخلايا كبيرة الحجم ذات سيتوبلازما أقل زُرقة من الأورمات ذات نواة غير منتظمة الحواف.

تمتلك جميع الحالات تعبيرية للـHLA-DR بالإضافة إلى اثنين على الأقل من الواسمات الوحيدية (CD14, CD11b, CD11c, CD64, CD36, lysosome) بينما تغيب تعبيرية الواسمات النقوية أو تكون ضعيفة. [34]

7. الابيضاض الحاد على حساب السلسلة الحمراء FAB AML M6: شكل رقم (11)



الشكل (11) بزل نقي AML M6

يمثل أقل من 5% من حالات الـAML ويقسم حسب تصنيف الـFAB classification إلى نمطين:[32]

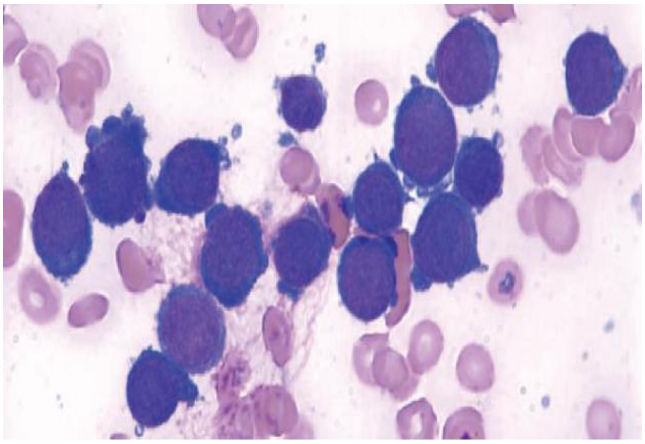
1. Myloide/erythroid leukemia M6A: يتم وضع التشخيص عندما تشكل طلائع السلسلة الحمراء أكثر من 50% من خلوية النقي مع نسبة أورمات نقوية تقدر بـ20% أو أكثر من الخلايا التي لا تنتمي للسلسلة الحمراء.
2. Pure erythroid leukemia M6B: في هذا النمط تمثل الأورمات الحمراء المنواة أكثر من 80% من خلوية النقي و التي تكون بمعظمها في مرحلة الأرومة الحمراء الباكرة

pronormoblast والتي تمتلك سيتوبلازما زرقاء بشدة وتحوي فجوات أحياناً والتي تعطي مظهر عقد اللؤلؤ والذي يجب أن يتم تمييزه عن المظهر المورفولوجي للأورمات في ابيضاض بوركيت.

بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO classification الصادر عام 2016م [29] والخاص بتصنيف الأورام النقوية تم إلغاء النمط الأول M6A بحيث أصبح يتم حساب نسبة الأورمات من مجمل خلايا النقي المنواة في هذه الحالة وليس تلك التي لا تنتمي للسلسلة الحمراء فقط وبذلك أصبحت الحالات التي يحتوي فيها النقي على أورمات أقل من 20% من مجمل خلوية النقي تعتبر ضمن حالات عسر تنسج النقي MDS في حين تصنف الحالات التي تضم أورمات أكثر من 20% من خلوية النقي ضمن أحد أنماط الـ AML الأخرى.

الأورمات الحمراء تكون سلبية الـMPO بينما قد تبدي إيجابية للـCD117 أحياناً في حين تكون إيجابية كل من الـhemoglobin A, glycophorin . كما تكون الواسمات النقوية والوحيدية سلبية في هذا النمط. [34]

8. **الابيضاض الحاد على حساب أورمات النواءات FAB AMLM7:** شكل رقم(12) يشكل أقل من 1% من حالات الـ AML, NOS وتشكل أورمات النواءات 50% أو أكثر من نسبة الأورمات المرتشحة في النقي.



الشكل (12) بزل نقي AML M7

وتبدو أورمات النواءات متوسطة إلى كبيرة الحجم ذات سيتوبلازما زرقاء غير محببة مع تبارزات منها قد تبدو بشكل أرجل كاذبة أما النواة فتكون مدورة ذات كروماتين ناعم. عادة ما

تحوي خزعة العظم على تليف واضح وتبدي اللطاخة المحيطية erythroblastic blood picture بدون ضخامة طحال مرافقة لذلك كان يدعى هذا النمط سابقاً بتليف النقي الحاد.[32]

يكون تلوين MPO, SBB سلبياً في هذا النمط في حين تتميز بتعبيريتها للواسمات التالية (CD41, CD61, platelet type glycoproteins, von wilbrand factor).[34]

يترافق هذا النمط عادة مع متلازمة داون, الإزفاء T(1:22) والـMDS.

خامساً: الساركوما النقوية: سبق الحديث عنها ضمن التظاهرات السريرية للابيضاض النقوي الحاد. صفحة رقم 25+26

سادساً: التكاثر النقوي المتعلق بمتلازمة داون Myeloid proliferation related to Down syndrome: يندرج تحت هذا البند نمطان حسب تصنيف الـWHO حيث يترافقان مع تثلث الصبغي 21:[29]

1. **اضطراب التكاثر النقوي العابر Transient myeloproliferative disorder (TMD):** والذي يتطور لدى 10–30% من الولدان المصابين بمتلازمة داون. ويتميز بوجود أورمات بالدم المحيطي تنتمي عادة لسلسلة النواءات. يبدأ هذا الاضطراب في مرحلة التطور الجنينية من خلال اكتساب طفرة في عامل الانتساخ GATA1. يُشخص هذا الاضطراب حول الولادة وتتراجع معظم الحالات عفوياً بدون معالجة خلال 1–2 شهر على الرغم من أنَّ وجود هذا الاضطراب يترافق مع خطر أعلى للوفيات الباكرة وتزايد خطر تطور AML مستقبلاً.
2. **الـAML المترافق مع متلازمة داون:** يُقدر بأن نحو 20% من أطفال متلازمة داون الذين سبق وتطور لديهم اضطراب التكاثر النقوي العابر سيتطور لديهم AML خلال أول 4 سنوات من حياتهم. معظم حالات الـAML لدى مرضى متلازمة داون تُسبق بطور بادري يتمثل بمظاهر عسر تنسج بالنقي ونقص مزمن بعناصر النقي. معظم حالات الـAML في هذه الحالة تكون على حساب أورمات النواءات.

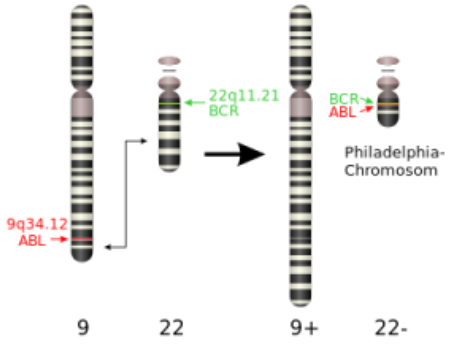
الفصل الثاني

الشذوذات الصبغية والجزيئية في الـAML ودلالتها الإنذارية

تُعتبر الدراسة الصبغية والجزيئية عنصر رئيسي في تقييم جميع مرضى الـAML حديث التشخيص. حيث يتم الكشف عن شذوذات صبغية نسيلية لدى معظم المرضى مما يلعب دوراً كبيراً في تصنيف المرضى حسب منظمة الصحة العالمية ويحمل العديد من هذه الشذوذات الصبغية دلالة إنذارية مما يساهم في اتخاذ القرار العلاجي بناءاً على نتيجة هذه الدراسة كما ويفتح أبواباً للعلاج الهدفي Target therapy.

مصطلحات عامة:[36]

- الإزفاء (Translocation): يحصل هنا تبادل للمادة المورثة بين صبغيين على الأقل وأحد أنماطه التي تهمنا هي الإزفاء التبادلي Reciprocal translocation والذي يحصل فيه تبادل المادة المورثية بدون فقد جزء منها وأحد أمثلته T (9;22) الذي يشاهد في الابيضاض النقوي المزمن. شكل رقم (13)



الشكل (13) الإزفاء T(9;22)

- الخبن (Deletion) : ويعني فقد جزء من المادة المورثية من أحد الصبغيات وقد يكون الخبن خلالياً كما هو الحال في الخبن في الـ5q- حيث عادة ما يتم الحذف بين الحزم 14 و 33 للذراع الطويل للصبغي الخامس.
- الصبغي الأحادي Monosomy: هو أحد أشكال حذف المادة المورثية إلا أنه يشمل في هذه الحالة صبغي كامل مثل حذف الصبغي السابع.
- الانقلاب الصبغي Inversion: ينفصل جزء من الصبغي ويتعرض لدوران 180 درجة ضمن موقعه السابق في الصبغي كما هو الحال في inv (16)(p13. 1q22).

- إعادة ترتيب المادة الصبغية (rearrangement): هنا يحدث إعادة ترتيب وتعديل للمورثات على الصبغي نفسه مما يؤدي إلى تغيير التعبير المورثي للصبغي.

الدراسة الصبغية لدى مرضى الـAML: اعتمد تصنيف الـAML فيما سبق على المظاهر المورفولوجية للأورمات إلا أنَّ التقدم الهائل في مجال الدراسة الدراسة الصبغية والجزيئية سمح لنا بكشف الشذوذات الكامنة وراء السرطان وبالتالي تم إعادة تصنيف الـAML بالاعتماد على البيانات الجديدة التي تم الحصول عليها بفضل هذه الدراسات. [29] باستخدام الطرق المعيارية يتم حالياً كشف وجود شذوذات صبغية لدى 50–60% من مرضى الـ AML باستخدام الـKaryotype. في دراسة أجريت على 5876 بالغاً مشخص لهم AML بدئي أو ثانوي تم الكشف عن وجود شذوذ صبغي واحد على الـKaryotype لدى 31% من المرضى بينما وجد 2، 3، 4، 5 أو أكثر شذوذات لدى 13، 5، 2، 7% من الحالات على الترتيب. كانت أشيع نتائج الـKaryotype حسب الدراسة كالتالي:[37]

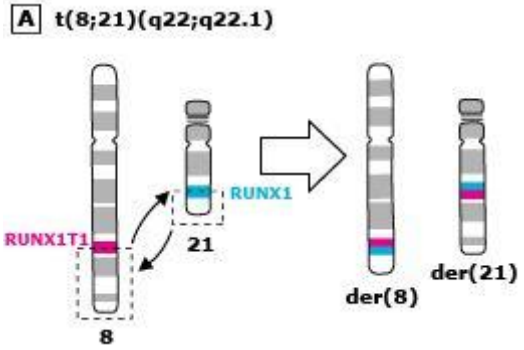
- طبيعي بنسبة 41%
- الإزفاء T(15;17) and its variants بنسبة 13%
- تثلث الصبغي 8 بنسبة 10%
- الإزفاء T(8;21) and its variants بنسبة 7%
- إعادة ترتيب 11q23.3 بنسبة 6%
- الإزفاء inv(16)/T(16;16) بنسبة 5%

إن تواتر الكشف عن الشذوذات الصبغية يزداد مع استخدام طرق أكثر حساسية. حيث تصل هذه النسبة إلى 85% من الحالات لدى بعض المخابر المرجعية.

سنتكلم الآن بشكل تفصيلي عن الشذوذات الصبغية والجزيئية الأهم والأكثر تواتراً لدى مرضى الـAML مع ذكر دلالتها الإنذارية.

الشذوذات الصبغية لدى مرضى الـAML :

- **الإزفاء T(8;21)(q22;q22.1), RUNX1-RUNX1T1:** شكل رقم (14)



الشكل رقم (14) الإزفاء T(8;21)

يعتبر أكثر الشذوذات الصبغية تواتراً لدى الأطفال المصابين بالـAML ويكفي وجوده لتشخيص AML بغض النظر عن نسبة الأرومات في نقي العظم. العمر الوسطي للمرضى الحاملين لهذا الشذوذ الصبغي أقل مما هو عليه في بقية أنماط الـAML ويُقدر بـ 25–30 سنة. [37]

في البداية لوحظ بأن T(8;21) يشاهد لدى نحو 40% من مرضى الـAML M2 الذين لديهم karyotype غير طبيعي إلا أنَّ الدراسات اللاحقة بينت أنه قد يشاهد في أنماط أخرى بما فيها AML M4.[38]

في الحالة الطبيعية يرتبط البروتين الناتج عن المورثة RUNX1 الموجودة على الصبغي 21 مع البروتين الناتج عن المورثة CBFB (الموجود على الصبغي 16 و الذي يحدث الخلل على مستواه في الإزفاء T(16;6)/inv(16)) ليشكل عامل انتساخ يدعى RUNX1-CBFP Transciption factor. يلعب عامل الانتساخ هذا دوراً حاسماً في نمو الخلايا الجذعية وتمايزها ووظيفتها وبدونه فإن عملية تكون الدم تتوقف ويموت الجنين خلال مرحلة مبكرة.

بينما يؤدي هذا الإزفاء T(8;21) إلى تموضع المورثة RUNX1 الموجودة على الصبغي 21 بجانب المورثة RUNX1T1 الموجودة على الصبغي 8. مما يقود لتشكل البروتين RUNX1-RUN1T1 الذي يقوم بإداء نفس وظيفة عامل الانتساخ RUNX1-CBFB على الخلايا الجذعية إلا أنه يمتلك وظائف أخرى تقود إلى تطور الابيضاض من خلال إحداث خلل بعملية انتساخ المورثات التي يؤثر عليها RUNX1 في الحالة الطبيعية بالإضافة إلى تفعيل جينات أخرى مما يعطل آلية الموت الخلوي المبرمج و/أو سبل التمايز الخلوي.[38]

يترافق الإزفاء T(8;21) مع مظاهر شكلية مميزة للأرومات:[31, 39]

1. تمتلك الأورمات عادة نواة مثلمة.
2. تبدو السيتوبلازما محبة للأسس مع هالة حول النواة وقد تحتوي على بعض الحبيبات.
3. غالباً ما تشاهد سليفات نقية ونقيات وخليفات نقية بنسبة جيدة > 10% وتبدو الخلايا كبيرة الحجم والسيتوبلازما مائلة للون البرتقالي قليلة التحبب.
4. عادة ما تشاهد عصيات أور وقد تحوي الخلية الواحدة عدة عصيات.
5. فرط الحمضات بالنقي شائع.

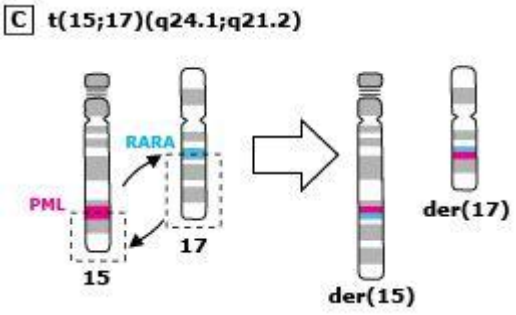
يحمل هذا الإزفاء إنذاراً جيداً لدى البالغين إلا أن الأطفال يكون إنذارهم سيء خاصة في حال وجود شذوذ صبغي مرافق مثل del9q, +4. مع تلقي العلاج الكيميائي المناسب تكون معدلات الهدأة عالية وتتجاوز الفترة الخالية من المرض عادةً مدة سنتين.

من المثير للانتباه أن بعض المرضى تستمر إيجابية الشذوذ المورثي RUNX1-RUN1T1 لديهم باستخدام الـPCR على الرغم من بقائهم بحالة هدأة لمدة سنوات وهو أمر غير معروف مدى أهميته حتى الآن ومع ذلك يمكن استخدام القياس الكمي لهذا الشذوذ الصبغي لتقييم الـminimal residual disease كدلالة على احتمال النكس في حال استمرار ارتفاع القيمة المقاسة مع الزمن. في حين لا يمكن الاعتماد على إيجابية الكشف عن الشذوذ المورثي باستخدام الـPCR لاتخاذ القرار العلاجي لأنه لا يدل بالضرورة على النكس أما سلبية الاختبار فتدل غالباً على الشفاء. [40]

- **الإزفاء T(15;17)(q22;q12); PML-RARA:** شكل رقم (15)

يترافق هذا الإزفاء مع الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات APL وهو أحد أنماط الـ AML المميزة. يشاهد لدى 13% من مرضى الـAML المشخص حديثاً [37] وهو أحد الشذوذات الصبغية الثلاثة التي تكفي لتشخيص AML في حال وجودها بغض النظر عن

نسبة الأورمات. لا يشاهد هذا الإزفاء في أي نوع آخر من الأورام الدموية أو الأورام الصلبة عدا بعض الحالات النادرة للطور لأرومي للابيضاض النقوي المزمن الذي قد يترافق مع تطور هذا الشذوذ المورثي. [32]



الشكل رقم (15) الإزفاء T(15;17)

يشمل التبادل المورثي هنا alpha retinoic acid receptor gene (RARA) على الصبغي 17 بينما يشمل PML gene على الصبغي 15. المحصلة هنا تشكل بروتين ناجم عن المورثة الجديدة PML-RARA ويكون هذا البروتين أقل حساسية للretinoic acid ويقود ذلك إلى توقف نضج السليفات النقوية ويمكن التغلب على هذه الحدثية باستخدام الجرعات العلاجية من all trans retinoic acid (ATRA) التي تقود إلى نضج السليفات.[41]

يتميز الـAPL بارتشاح النقي بالسليفات النقوية التي تبدو عادة ذات نواة تأخذ شكل الكلية أو ذات فصين بينما تكون السيتوبلازما محببة بغزارة ويمكن عادة ملاحظة عصيات أور بسهولة. قد تكون السليفات النقوية غير محببة في حوالي 25% من الحالات وتدعى في هذه الحالات بالنمط ناقص التحبب للـAPL نتيجة صغر حجم الحبيبات بحيث لا يمكن مشاهدتها على المجهر الضوئي.

يترافق الـAPL مع مظاهر سريرية ومخبرية تتماشى مع متلازمة التخثر المنتشر ضمن الأوعية DIC وانحلال الفيبرين والذي قد يسوء عند بدء الانحلال خلوي كاستجابة للعلاج الكيميائي. [39] ولذلك يمثل الـAPL حالة إسعافية مع نسبة وفيات مرتفعة بسبب النزف الناجم عن الـDIC مما يستدعي البدء بالعلاج بالـATRA دون تأخر في حال الشك بناءاً على مظهر السليفات وقبل وضع التشخيص الحاسم باستخدام الدراسة المورثية وتتميز الخلايا الورمية في هذه الحالة بحساسية كبيرة للـATRA. يؤدي العلاج الباكر باستخدام الأدوية الكيميائية مع الـATRA إلى

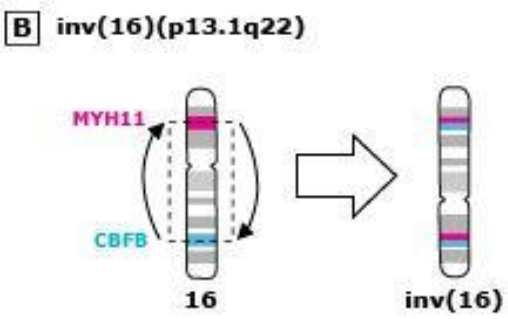
استجابة ممتازة و إنذار جيد. يستغرق الكشف عن الجين PML-RARA حالياً أقل من 24 ساعة باستخدام الـPCR.[41]

هناك بعض الشذوذات الصبغية التي قد تأخذ صورة سريرية ومخبرية مشابهة للـAPL و التي تتضمن مورثة RARA فقط دون مورثة PML مثل T(11;17), T(5;17) وتفتقد الحساسية للـATRA مما يعني أن إنذارها يختلف عن APL الوصفي.[41]

- **الإزفاء T(16;16) أو الانقلاب الصبغي inv(16):** شكل رقم (16)

inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

هو أحد الشذوذات الصبغية الثلاثة التي يكفي وجودها لتشخيص الـAML بغض النظر عن نسبة الأرومات في النقي ويشاهد لدى 7% من مرضى الـAML حديث التشخيص وهو ما كان يُدعى سابقاً FAB M4Eo حسب تصنيف الـFAB ويترافق مع إنذار جيد عند تلقي العلاج الكيميائي المناسب. [29, 37]



الشكل رقم (16) الانقلاب الصبغي inv (16)

يحصل الخلل المورثي هنا على مستوى المورثة CBFB على الصبغي 16 والتي ترمز في الحالة الطبيعية لبروتين يشكل جزءاً من عامل الانتساخ RUNX1/CBFB والذي يلعب دوراً حاسماً في نمو الخلايا النقوية وتمايزها ووظيفتها. يمتد الخلل في هذه الحالة للمورثة MYH11 على الذراع القصير للصبغي 16 مما يؤدي لتشكل بروتين جديد يدعى CBFB-MYH11 والذي يؤدى لتعطيل وظيفة البروتين السوي RUNX1-CBFB وبالتالي يقود إلى تكاثر غير سوي للأرومات النقوية والوحيدية والحمضات بكافة مراحلها. [42]

إن وجود حمضات بنسبة أكثر من 5% مع مظهر يتماشى مع AML M4 على المجهر الضوئي هو مشعر قوي لوجود هذا الشذوذ الصبغي. [42]

- **إعادة ترتيب Rearrangement 11q23.3:** يشاهد هذا الشذوذ الصبغي لدى حوالي 6% من الشباب و 12% من الأطفال المشخص لهم AML حديثاً[29, 37] ويترافق بشكل خاص مع الابيضاض الوحيدي خاصة الشكل الأقل نضجاً AML M5A حيث يشاهد لدى 35% من مرضى AML M5 ككل و50% من مرضى AML M5A خاصة لدى الأطفال.[37]

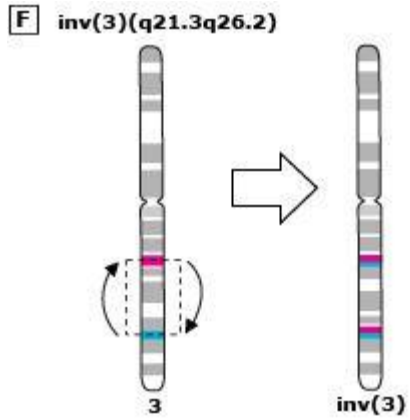
من الملاحظات الخاصة بهذا الشذوذ الصبغي:[40]

1. هناك أكثر من 100 شكل لإعادة ترتيب 11q23.3 و64 شكل لتبادل المادة الصبغية مع صبغيات أخرى والتي تحدث خاصة في سياق AML M4/M5.
2. تشاهد هذه الشذوذات في سياق الابيضاض الحاد نقوياً كان أم لمفاوياً ومن أشكاله الشائعة لدى الأطفال T(4;11) الذي يترافق مع ALL وتمتلك الأورمات اللمفاوية فيه تعبيرية لبعض الواسمات النقوية ولهذا يعتقد بأن المورثة 11q23.3 تلعب دوراً في تحديد تمايز الخلية الجذعية باتجاه الأورمات الوحيدية أو اللمفاوية.
3. تشكل الشذوذات الصبغية على مستوى 11q23.3 حوالي ثلاثة أرباع الشذوذات الصبغية المشاهدة لدى الرضع بعمر أقل من سنة والمصابين بالـ AML M4/M5 or ALL.

بشكل عام تعتبر الشذوذات الصبغية على حساب 11q23.3 مشعر إنذار سيء للغاية سواء ترافقت مع الـAML أو ALL وخاصة الرضع المصابين بـALL مع T(4;11). بينما يعتبر T(9;11) استثناءاً لهذه القاعدة حيث يترافق مع إنذار متوسط لدى مرضى الـAML الذين تلقوا العلاج الكيميائي التقليدي.[40]

- **الإزفاء T(3;3) أو الانقلاب الصبغي inv(3) المترافق مع فرط الصفيحات:**

(inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1)

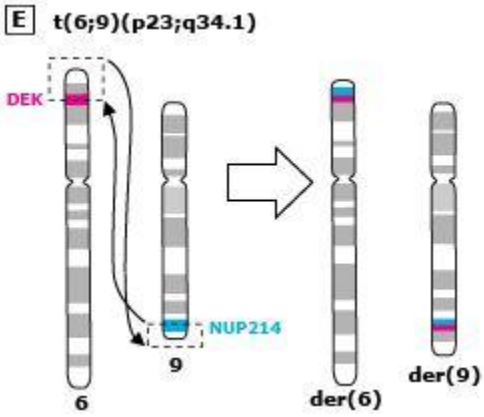


الشكل رقم (17) الانقلاب الصبغي inv (3)

يشاهد في 1% من حالات الـAML[37] وقد يشاهد لدى مرضى الـAML التالي للعلاج الكيميائي. يترافق هذا الشذوذ مع فرط صفيحات بالدم المحيطي مع زيادة بالنواءات اللانموذجية في نقي العظم حيث غالباً ما تكون صغيرة الحجم (قزمة) وقد يشاهد بعض أورمات النواءات ضمن الدم المحيطي إلا أنها هذا لوحده غير كاف لتشخيص الابيضاض على حساب أورمات النواءات.[43]

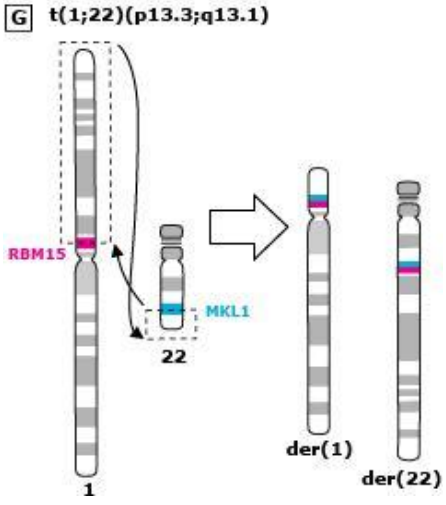
الخلل هنا يتضمن تفعيل المورثة MECOM التي تتوضع بالموقع 3q26.2 والتي تحفز تكاثر الخلايا الجذعية وتقود لتطور الابيضاض ويبدو أنها تحمل إنذاراً سيئاً. [40]

- **الإزفاء T(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214) :**



الشكل رقم (18) الإزفاء T(6;9)

حوالي 1% من حالات الـAML المشخص حديثاً[37] تترافق مع هذا الشذوذ الصبغي ويتظاهر عادةً بنقص شامل بعناصر الدم مع زيادة بالأسسات ومظاهر عسر تنسج على حساب سلسلة واحدة أو اكثر ويكون هذا الشذوذ الصبغي معزولاً في 88% من الحالات حسب إحدى الدراسات ولا يرتبط بنمط شكلي محدد من أنماط الـAML.[40] من الشائع وجود طفرة FLT3 (71% من الحالات) لدى المرضى الحاملين لهذا الشذوذ وعادةً ما يكون التنميط للأورمات إيجابياً لـ-CD13, CD33, CD38, CD45, HLA DR.[34] يترافق هذا الإزفاء مع إنذار سيء وقد يكون ذلك عائداً لوجود طفرة FLT3 لدى جزء كبير من هؤلاء المرضى حيث أنه من المعروف أن هذه الطفرة تترافق مع إنذار سيء.[40]



الشكل رقم (19) الإزفاء T(1;22)

- **الإزفاء T(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1:** تندر مشاهدة هذا الشذوذ الصبغي إذ يشاهد لدى أقل من 0.5% من حالات الـAML المشخصة حديثاً وعادة ما يصيب الرضع ويكون الابيضاض هنا على حساب النواءات أي AML M7 حسب تصنيف FAB. لا يشاهد هذا الإزفاء لدى مرضى متلازمة داون على الرغم من شيوع AML M7 لديهم. وقد يتظاهر الابيضاض في هذا النمط على شكل كتلة بحيث يشبه الساركوما.[37]

الآلية التي يقود بها هذا الشذوذ الصبغي إلى تطور الابيضاض ما زالت غير مفهومة أما الإنذار فغير محدد بسبب ندرة الحالات المصابة بهذا الاضطراب الصبغي مما يجعل نتائج الدراسات غير حاسمة حول إنذار هذا الاضطراب الصبغي. [40]

- **الإزفاء T(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1:** شكل رقم (13)

أو ما يدعى بصبغي فيلادلفيا والبروتين الناتج عن هذا الشذوذ الصبغي هو BCR-ABL1 الذي يشاهد لدى نسبة ضئيلة من مرضى الـAML تقدر بأقل من 2% بينما تكون نسبة وجوده أعلى في الابيضاض مختلط النمط الظاهري MPAL (38%) ويترافق مع نتائج سيئة عند تلقي العلاج التقليدي. [37] تبدي الدراسات المورثية بعض التغيرات على المستوى الجزيئي لدى مرضى الـAML و ALL المترافق مع هذا الإزفاء مثل وجود حذف في المورثات IKZ1 و CDNK1A/B مع خسارة مرافقة للمناطق الجينية IGH/VDJ و TARP التي لا تشاهد لدى مرضى الـCML بما فيها الطور الأرومي. هذه النتائج تدعم اعتبار AML المترافق مع طفرة BCR-ABL1 باعتباره كينونة منفصلة عن الـCML بما فيها مرحلة الطور الأرومي.[40]

- **كسب وفقد الصبغيات, الشذوذات الصبغية المعقدة:**

(Chromosomal gain and loss, complex karyotype)

بالإضافة للشذوذات الصبغية التي تم ذكرها سابقاً من الشائع مشاهدة كسب أو خسارة الصبغيات في سياق الـAML وعلى الرغم من أن هذا يمكن أن يحدث على حساب أي من الصبغيات لكن يختلف الشيوع حسب الصبغي ويعد أشيعها تثلث الصبغي 8 وحذف الصبغي 7 وحذف الصبغي 5 بنسبة 13%، 9%، 6% على الترتيب. في حين يكون كسب الصبغي 5 أو 7 نادر المشاهدة. تترافق شذوذات الصبغي الخامس والسابع عادةً مع الـAML التالي للعلاج الكيميائي بالمواد المؤلكلة أو التشعيع.[32]

كما قد يشاهد حذف الذراع القصير للصبغي 17 والذي يتضمن المورثة الكابحة للورم TP53 في سياق الـAML أو الـMDS .

الكاريوتايب المعقد complex karyotype بالتعريف هو وجود 3 شذوذات صبغية أو أكثر والتي قد تكون بنيوية أو عددية ومن الشائع مشاهدتها في سياق الـ AML with multilinage dysplasia أو الابيضاض الذي يتطور على أرضية MDS/MPN خاصة لدى كبار السن. يُقدر بأن 70% من حالات الكاريوتايب المعقد تترافق مع حذف أو طفرة ضمن المورثة الكابحة للورم TP53 باستخدام التقنيات الحديثة للدراسة الجزيئية. [40]

عادة ما يكون المرضى الذين يمتلكون كاريوتايب معقد أكبر سناً من المرضى الذين تكون الدراسة الصبغية لديهم طبيعية. كما تكون بقيا هؤلاء المرضى أقصر ويشبه سير المرض لديهم مثيله في الابيضاض التالي للعلاج الكيميائي. [40]

<u>الطفرات الجزيئية في الـAML</u>

أثبتت الدراسات وجود دور إنذاري هام للطفرات الجزيئية ولذلك بات لها دور هام في تصنيف الـAML إنذارياً. وحالياً تقوم العديد من المراكز بإجراء دراسة مورثية واسعة لمرضى الـAML المشخصين حديثاً. لهذه الدراسة دور هام جداً خاصة لدى مرضى الـAML دون شذوذات صبغية على الكاريوتايب حيث يشكل هؤلاء المرضى نحو 45% من حالات الـAML ويكون دور الدراسة المورثية محورياً في تحديد الإنذار في هذه الحالة لعدم وجود شذوذ صبغي على الكاريوتايب بحيث تُصنف حسبه. [44]

سيتم ذكر أهم هذه الطفرات الجزيئية فيما يلي:

- **طفرة FLT3:** المورثة FLT3 مسؤولة عن تشكيل مستقبل عبر غشائي للتيروزين كيناز والذي يحفز التكاثر الخلوي عند تفعيله وتشاهد الطفرات على حساب هذه المورثة في سياق الـAML بشكل شائع خاصةً من لديهم كاريوتايب طبيعي وتترافق هذه الطفرات مع إنذار سيء وبقيا أقل ويختلف شيوع المورثة حسب العمر إذ تشاهد لدى 10% من الأطفال ولدى 30% من البالغين مع كاريوتايب طبيعي ويبدو أن وجود طفرات أخرى مرافقة لها قد يُعدل من إنذارها كما هو الحال عند وجود طفرة NPM1.

هناك نمطين رئيسين لطفرات الـFLT3: الأولى هي FLT3-ITD وهي الأكثر شيوعاً وتترافق مع إنذار سيء والثانية هي FLT3-TKD وهي أقل شيوعاً ويكون إنذارها أقل سوءاً من الأولى. [45]

تجري حالياً العديد من الدراسات التي تتضمن استخدام مثبطات FLT3 فموياً لدى مرضى AML مثل midostaurin, sorafenib and sunitinib ولاتزال النتائج غير مرضية حتى الآن إذ أن الاستجابة غير كاملة ومؤقتة.[45]

- **طفرة NPM1:** تشاهد الطفرات في هذه المورثة لدى 25% من مجمل مرضى الـ denovo AML و50% من مرضى الـdenovo AML مع كاريوتايب طبيعي وتترافق مع إنذار جيد بغض النظر عن العمر إلا أنه في حال ترافقها مع طفرة FLT3 تفقد هذا الإنذار الجيد ولكن بالمقابل يُعدل ذلك من الإنذار السيء لطفرة FLT3.[45]
- **طفرة CEBPA:** إما ان تكون الطفرة هنا في سياق familial AML أو أن تكون في سياق AML مشخص حديثاً (تشاهد في نسبة 10% من المرضى). ويعتبر الإنذار جيداً في حال كانت الطفرة ثنائية الأليل biallelic CEBPA مع سلبية الطفرات عالية الخطورة مثل FLT3-ITD أو IDH2 R140. بينما لا يدل وجود طفرة أحادية الأليل على حساب هذه المورثة على إنذار جيد بالضرورة. [45]

- **طفرات IDH:** تشاهد لدى 15% من مرضى الـAML طفرات ضمن المورثة IDH1 أو IDH2 وتترافق هذه الطفرات مع طفرة NPM1 و DNMT3A. تبدو البيانات فيما يخص إنذار هذه الطفرات متضاربة وقد يلعب نمط الطفرة ضمن المورثة دوراً في ذلك. تمت الموافقة حديثاً من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية على أحد مثبطات IDH2 (Enasidenib) لدى مرضى الـAML المعند أو الناكس المترافق مع طفرة بالمورثة IDH2 كما تجري حالياً دراسات متعددة على مثبطات أخرى لهذه الطفرات. [45]
- **طفرات KIT:** تشاهد لدى 6% من مرضى الـAML المشخص حديثاً و 20–30% من مرضى الـAML المترافق مع T(8;21), inv(16) مما يلغي الإنذار الجيد لهذه الشذوذات الصبغية. تقترح بعض الدراسات إمكانية استخدام مثبطات التيروزين كيناز مثل imatinib أو dasatinib في هذه الحالات بسبب وجود فعالية للدواء ضمن الزجاج ولم تثبت الدراسات حتى الآن فعالية لدى الإنسان. [45]
- **طفرات TP53:** تشاهد لدى 6–8% من المرضى غالبا بشكل مرافق لكاريوتايب معقد أو شذوذات صبغية أخرى. ويكون الإنذار سيئاً في هذه الحالات خاصة عند ترافقها مع كاريوتايب معقد. [45]
- **طفرات DNMT3A:** تشاهد هذه الطفرات لدى 20–22% من مرضى الـAML ذوي الكاريوتايب الطبيعي. وتبدو نتائج الدراسات متفاوتة فيما يخص الإنذار في حال وجود هذه الطفرات إلا أنه يميل للأسوء كما أن إنذارها يتأثر بوجود الطفرات الأخرى المرافقة خاصة NPM1 و FLT3.[45]

قد تشاهد طفرات DNMT3A وغيرها مثل طفرات ASXL1 و TET2 لدى نحو 10% من الأشخاص الأصحاء فوق 65 سنة بعدد نسخ محدود ضمن الخلايا الدموية وتزداد النسبة مع التقدم بالعمر ويبدو أنها تؤهب لتطور الـAML و MDS مع تراكم الطفرات ويطلق حاليا عليها مصطلح(clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP.[45]

- **طفرات RUNX1:** أحدث الطفرات التي تمت إضافتها لتصنيف منظمة الصحة العالمية للـ AML [32] وتشاهد الطفرات في هذه المورثة مع كاريوتايب طبيعي أو شاذ بنسبة تقدر بـ5,6% من مرض الـAML خاصة لدى كبار السن حيث تشاهد هذه الطفرة لديهم بمعدل ضعف الشباب. وتترافق مع داء معند ونكس أعلى ونسبة بقيا منخفضة عند تلقي العلاج الكيميائي بينما تبدو النتائج جيدة في حال إجراء زرع نقي خيفي. [45]
- **طفرات WT1:** تُقدر الدراسات أن 5–10% من مرضى الـAML ذوي الكاريوتايب الطبيعي يحملون طفرات في المورثة WT1. وتبدو نتائج الدراسات متضاربة فيما يخص الإنذار مع أرجحية للإنذار الأسوأ خاصة لدى كبار السن حسب بعض الدراسات. [45]

الفصل الثالث

العوامل الإنذارية لدى مرضى الـAML

يتعلق إنذار الـAML بعوامل متعددة منها ما يخص المريض مثل العمر المتقدم والإمراضيات ومنها ما يتعلق بالمرض مثل تطور المرض على أرضية آفة نقوية مزمنة أو تلقي علاج كيميائي أو شعاعي سابق للمرض. وحالياً تلعب الدراسة الصبغية والمورثية دوراً كبيراً في تحديد الإنذار وبالتالي اتخاذ القرار العلاجي المناسب مما فتح آفاقاً جديدة لتقديم العلاج بشكل يناسب كل مريض على حدة.

سنتكلم فيما يلي عن أهم العوامل في تحديد إنذار مرضى الـAML:

- ✓ **العمر المتقدم:** لا يوجد تعريف محدد للعمر المتقدم ولكن الأرقام الأكثر استخداماً ضمن الدراسات السريرية تتراوح من أكثر من 55 وحتى أكثر من 65 سنة. ويترافق العمر المتقدم بمعدل هدأة أقل وفترة أقل للبقيا الخالية من المرض disease free survival فحسب إحدى الدراسات الاسترجاعية المجراة على 11303 مريض كانت نسبة البقيا لمدة خمس سنوات لدى المرضى بعمر 24–25 تقدر بـ53% ولوحظ انخفاض النسبة تدريجيا مع التقدم بالعمر حتى وصلت إلى 3% لدى مرضى الـAML بعمر يتجاوز 70 سنة. إن وجود شذوذات صبغية سيئة الإنذار بنسبة أعلى من تلك جيدة الإنذار بالإضافة للمقاومة المتعددة للأدوية ووجود إمراضيات بنسبة أعلى وعدم قدرة المرضى على تحمل العلاج المكثف لدى كبار السن يفسر نسبة الهدأة المنخفضة وفترة البقيا القصيرة الخالية من المرض لدى هؤلاء المرضى. [46]
- ✓ **الحالة الأدائية:** تعكس حالة المريض الناجمة عن الإمراضيات لديه مثل قصور القلب والكلية والإصابة بالإنتانات. ويستخدم لتقييمها نظام كارنوفسكي karnofsky performance status أو المجموعة التعاونية الشرقية للأورام (ECOG). وترتبط الحالة الأدائية السيئة بمعدل هدأة أقل ونسبة وفيات باكرة أعلى خاصة لدى كبار السن. تستثني الكثير من الدراسات المرضى ذوي الحالة الأدائية السيئة وبالتالي فإن نتائج تلك الدراسات لا يمكن تطبيقه لدى هؤلاء المرضى.

كما أنَّ أنظمة تقييم الحالة الأدائية قد تكون خادعة أحياناً حيث أن بعض المرضى مع حالة أدائية سيئة قد يتحسنون بشكل سريع لدى تلقي العلاج الكيميائي المناسب. [47]

- ✓ **تعرض سابق لعلاج كيميائي أو أشعة قبل تطور الـAML:** يعتبر التعرض السابق للعلاج الكيميائي أو الشعاعي عامل خطر لتطور AML أو MDS/MPN. ويعتبر الـAML التالي للعلاج الكيميائي أحد أنماط الـAML المدرجة ضمن تصنيف WHO للابيضاض النقوي الحاد ويُقدر بأن نحو 10–20% من مرضى الـAML والـMDS/MPS يندرجون تحت هذا التصنيف. [32] ويتعلق احتمال تطور الـAML بعد التعرض للعلاج الكيميائي أو الشعاعي بعدة عوامل مثل نوع المرض البدئي ونوع الأدوية المستخدمة والجرعة بالإضافة إلى مدة العلاج. ويعتبر الإنذار أسوأ لدى هذه المجموعة من المرضى مقارنة بمرضى الـdenovo AML ويعود ذلك إلى المقاومة المرض للأدوية لديهم.
- ✓ **تطور الـAML على أرضية آفة نقوية تكاثرية أو عسر تنسج بالنقي:** إن تطور الـAML على أرضية آفة نقوية تكاثرية أو عسر تنسج بالنقي هو أمر شائع لدى كبار السن إذ يشكل ما نسبته 24–40% من حالات الـAML لديهم. وتترافق هذه الحالات عادةً مع تكَون غير فعال للعناصر الدموية وخلل بوظيفتها.

في إحدى الدراسات تمت مقارنة الطفرات المورثية لدى مرضى الـsecondary AML (التالي لخباثة نقوية) والـAML التالي للعلاج الكيميائي أو الشعاعي وحالات الـAML غير المصنف حيث تبين أن وجود أي الطفرات الثمانية التالية (SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR, or STAG2) هو نوعي لحالات الـAML الثانوي ويترافق مع إنذار سيء. [48]

- ✓ **الشذوذات الصبغية والطفرات المورثية في الخلايا الورمية:** إن وجود الشذوذات الصبغية والطفرات المورثية يسمح بتقسيم مرضى الـAML إلى مجموعات إنذارية. يعتبر تصنيف الشبكة الأوروبية للابيضاض European Leukemia Net (ELN) الأكثر استخداماً حيث يضم هذا

التصنيف 3 مجموعات إنذارية تختلف بمعدل الهدأة الكاملة ومعدل البقيا الخالية من المرض ومعدل البقيا الكلية. [49]

اعتمدت النتائج الخاصة التي تم بناء تصنيف ELN على أساسها على دراسة تضمنت 1540 مريض ضمن دراسة مستقبلية تم فيها إجراء دراسة صبغية ومورثية للمرضى مع تلقيهم علاج كيميائي مكثف ثم ربط نتائج الدراسة مع الشذوذات الصبغية لتحديد دلالتها الإنذارية.

تُشكل المجموعة جيدة الإنذار 16% من الحالات والمجموعة سيئة الإنذار 25% أما المجموعة المتوسطة الإنذار فتشكل نحو 59%. [49]

يُمثل الجدول رقم (3) تصنيف الشبكة الأوروبية للابيضاض ELN classification وقد سبق الحديث عن الشذوذات الصبغية والجزيئية التي يتضمنها.

RISK STATUS	CYTOGGENETICS	MOLECULAR ABNORMALITIES
Favorable-risk	Core binding factor: inv(16), t(16;16), t(8;21) or t(15;17)	Normal cytogenetics: NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or presence of FLT3-ITD^{low}
Intermediate-risk	Normal cytogenetics t(9;11) other non-defined	Core binding factor with KIT mutation Mutated NPM1 and FLT3-ITD^{high} Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD^{low} (without poor-risk genetic lesions)
Poor-risk	Complex (≥3 clonal chromosomal abnormalities) Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation TP53 mutation Mutated RUNX1 Mutated ASXL1 Wild-type NPM1 and FLT3-ITD^{high}

جدول (3) يُمثل تصنيف الـAML إنذارياً حسب الشبكة الأوروبية للابيضاض ELN

الفصل الرابع

المقاربة العلاجية لمرضى الـAML

هدف العلاج: يجب على الطبيب المعالج مناقشة أهداف العلاج مع المريض وعائلته ويجب أن يتضمن ذلك التركيز على فوائد العلاج ونتائجه على المدى القريب والبعيد. يعتبر تحقيق الهدأة الكاملة مفتاح العلاج الشافي للـAML ولذلك فهو هدف العلاج لدى معظم المرضى لأنَّ المرضى الذين يحققون الهدأة الكاملة يحظون ببقيا أطول ونوعية حياة أفضل.

قد يكون العلاج المكثف بقصد الهدأة الكاملة غير مناسب لبعض المرضى بسبب العمر المتقدم أو الإمراضيات ولذلك قد يكون من الأنسب في هذه الحالات توفير العلاج الداعم لهؤلاء المرضى مثل نقل الدم ومشتقاته مع علاج الإنتانات إن لزم.

خطة العلاج: تتضمن مرحلتين:[27]

1. علاج إحداث الهدأة induction therapy: يتطلب استخدام مجموعة من الأدوية الكيميائية بشكل مكثف بهدف إحداث الهدأة الكاملة من خلال التخفيض السريع والكبير للارتشاح الأرومي في النقي واسترجاع وظيفة النقي.
2. مرحلة تعزيز الهدأة consolidation therapy: يتضمن استخدام العلاج الكيميائي أو الأدوية الهدفية targeted therapy أو زرع نقي الخيفي والهدف منه المحافظة على الهدأة الكاملة وتحقيق بقيا أطول خالية من المرض.

يعتمد تقييم الاستجابة للعلاج لدى مرضى الـAML على عدة جوانب سريرية ومورفولوجية وصبغية وجزيئية للدم المحيطي ونقي العظام.

مصطلحات هامة ذات علاقة بعلاج الـAML :[27]

- الهدأة الكاملة Complete remission (CR): يجب أن تكون الأورمات <5% في النقي ولا يحوي أي منها على عصيات أور بالإضافة إلى خلو الدم المحيطي من الأورمات وعدم وجود ارتشاح خارج النقي مع صفيحات ≤100 ألف/مكل وعدلات ≤1000 كرية/مكل.
- الهدأة الجزئية partial response (PR): جميع معايير الهدأة الكاملة باستثناء نسبة الأورمات حيث تنخفض 50% على الأقل من مستواها السابق للعلاج إلى 5-25% ضمن النقي بعد العلاج.
- الهدأة الكاملة مع تعاف دموي غير كامل CR with incomplete hematologic recovery (CRi): جميع معايير الهدأة الكاملة عدا تعداد العدلات ≤1000/مكل وتعداد الصفيحات ≤100ألف/مكل.
- الهدأة الصبغية cytogenetic CR: غياب الشذوذات الصبغية في حال وجودها قبل العلاج مع تحقيق معايير الهدأة الكاملة.
- الهدأة الجزيئية molecular CR: غياب الشذوذات الجزيئية في حال وجودها قبل العلاج مع تحقيق معايير الهدأة الكاملة.
- المرض المعنّد منذ البدء primary refractory disease: يعني الفشل في تحقيق CR أو CRi بعد تلقي شوطين من العلاج الكيميائي المكثف باستثناء المرضى الذين يموتون خلال فترة التثبيط النقوي aplasia أو بسبب غير معروف.
- المرض الناكس relapse: يمثل خسارة الهدأة الكاملة أي عودة ظهور الأورمات بالدم المحيطي أو ارتشاح خارج النقي أو أورمات في النقي ≤5%.
- البقيا الكلية Overall Survival (OS): تشمل المدة من تاريخ دخول المريض في الدراسة أو تاريخ التشخيص وحتى تاريخ الوفاة لأي سبب كان.
- الفترة الخالية من النكس Relapse Free Survival (RPS) : تُطبق على المرضى الذين حققوا الهدأة الكاملة فقط ويتم حسابها من تاريخ تحقيق الهدأة وحتى تاريخ النكس أو الوفاة لأي سبب كان.

- الفترة الخالية من الأحداث Event Free Survival (EFS): يتم تطبيقها على جميع المرضى من تاريخ دخول الدراسة حتى تاريخ النكس أو المرض المعند أو الوفاة لأي سبب كان.
- الوفاة المبكرة Early Death: أي الوفاة خلال 28 يوماً من التشخيص أو بدءاً من تاريخ العلاج في حال عدم تحديد تاريخ التشخيص

التقييم قبل البدء بالعلاج: يجب أن يتضمن قصة مرضية مفصلة وفحصاً سريرياً دقيقاً بهدف البحث عن أي موجودات سريرية أو إمراضيات قد تُغير من الإنذار أو تؤدي لاختلاطات أثناء المعالجة كما يجب أن يتضمن التقييم دراسة مخبرية شاملة بما فيه الدراسة الصبغية والجزيئية لتحديد الإنذار.

من المهم أيضاً تحديد الحالة الأدائية للمريض خاصة لدى كبار السن. [47]

العلاج إحداث الهدأة: يتلقى مرضى الـAML علاجاً مكثفاً في حال كانوا قادرين على تحمله بهدف إحداث الهدأة الكاملة ويتضمن تقليدياً عنصرين هما الـcytarabine وAnthracyline (daunorubicin هو الأكثر استخداماً) ضمن بروتوكول يعرف عادة بـ3+7.[49]

حيث يتلقى المرضى حسب البروتوكول cytarabine بجرعة 100–200ملغ/م2 يومياً تسريب مستمر لمدة 7 أيام متتالية وdaunorubicin بجرعة 45–90ملغ/م2 يومياً زرقاً وريدياً أو تسريباً وريدياً خلال 15 دقيقة لمدة 3 أيام متتالية. يتلو العلاج فترة استشفاء طويلة نسبياً تقدر بـ4 أسابيع ريثما تتحسن أرقام العدلات والصفيحات ويتم خلالها تدبير الاختلاطات المرافقة للعلاج مثل متلازمة الانحلال الورمي وحمى نقص العدلات. [49]

في بعض الحالات من الممكن إضافة عنصر ثالث للبروتوكول السابق مثل:[49]

- Cladribine: يزيد استخدامه من البقيا لدى مرضى الـAML حسب دراستين أُجريتا في بولندا ولكن انخفاض نسبة الهدأة والبقيا في ذراع الشاهد في هذه الدراسة يثير بعض الاستفسارات حول الدراسة لذلك مازلنا بانتظار دراسات جديدة لتأكيد هذه النتائج.

- Midostaurin: هو مثبط متعدد للتيروزين كيناز من ضمنها FLT3. تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج مرضى الـAML المشخص حديثاً مع إيجابية طفرة FLT3. حيث أدى استخدام midostaurin إلى جانب العلاج الكيميائي التقليدي 3+7) (regimen لدى هذه المجموعة من المرضى إلى فترة أطول خالية من المرض ومعدل بقيا أفضل.
- Gemtuzumab ozogamicin (GO): هو جسم مضاد يرتبط بعنصر سام هو calicheamicin يستهدف الخلايا التي تحمل الواسم السطحي CD33 مما يؤدي لموتها. وبمكن استخدامه مع بروتوكول 3+7 كأحد الخيارات العلاجية في حال إيجابية الأورمات للواسم السطحي CD33. ويؤدي استخدامه إلى خفض خطر النكس وزيادة البقيا لدى مرضى المجموعة جيدة ومتوسطة الإنذار في حين لم يكن هناك تأثير لدى مرضى المجموعة سيئة الإنذار.

استخدام GO لم يترافق بنسب هدأة أعلى.

- Sorafenib: هو مثبط كيناز متعدد يمكن استخدامه أحياناً لدى مرضى denovo AML. حسب إحدى الدراسات ترافق استخدامه مع بروتوكول 3+7 بفترة أطول خالية من المرض ولكن مع سمية أعلى مثل إسهالات ونزف وحوادث قلبية.

العلاج الهجومي قد يكون ساماً بشدة خاصة لنقي العظم والجهاز الهضمي مما يتطلب المراقبة وتدبير الاختلاطات مثل النزف والإنتانات ومتلازمة الانحلال الورمي واضطرابات الشوارد وغيرها.

تُقدر نسبة الهداة الكاملة لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الهجومي المكثف بنحو 60–80% ويعتمد ذلك على العوامل الإنذارية بينما يقدر بأن ثلث المرضى فقط يشفون تماماً. قد يحتاج المريض إلى تلقي شوطين هجوميين لتحقيق الهدأة الكاملة. [49]

تعزيز الهدأة consolidation therapy: في حال عدم تلقي معالجة تالية للهدأة الكاملة بهدف تعزيزها فإن جميع المرضى تقريباً معرضون للنكس بينما يحظى 40% من المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً تالياً بهدف تعزيز الهدأة ببقيا لمدة 4سنوات. والهدف من العلاج في هذه المرحلة هو التخلص من الخلايا الخبيثة المتبقية غير القابلة للكشف بالطرق التقليدية. [49]

يبدأ شوط تعزيز الهدأة مباشرة بعد تحقيق الهدأة الكاملة ويكون الخيار إما باستكمال العلاج الكيميائي باستخدام جرعات عالية من الـcytarabine أو زرع النقي النقي الذاتي أو الخيفي. ويتم اتخاذ القرار بناءاً على نمط الـAML ومجموعة الخطر حسب الشذوذات الصبغية والجزيئية وعمر المريض والإمراضيات.[49]

يتم تحديد العلاج المناسب للمريض حسب مجموعة الخطر التي ينتمي لها (حسب تصنيف الشبكة الأوروبية للابيضاض لمجموعات الخطر والمُدرجة ضمن الجدول رقم (3)) بحيث يتلقى أحد الخيارات التالية في حال تحمله للعلاج الكيميائي المكثف:[27]

- مجموعة الخطر المنخفضة: يُعتبر العلاج الكيميائي هو الخيار المفضل لدى هذه المجموعة من المرضى. حيث يتلقى المرضى هنا جرعات عالية من الـcytarabine بقصد تعزيز الهدأة مع معدل بقيا يصل إلى 60–75% من المرضى لمدة 4 سنوات بينما يعتبر زرع النقي خياراً غير مناسب بعد الهدأة الأولى بسبب نسبة الوفيات العالية التي تقدر بنحو 20% في الزرع الخيفي. يعتبر زرع النقي الخيفي الخيار المفضل في حال النكس ويتم تطبيقه بعد الهدأة الثانية.

  يعتبر الـcytarabine أكثر العناصر المتاحة فعاليةً في علاج الـAML ويستخدم عادةً بجرعات عالية تقدر بـ3غرام/م2 في اليوم 1, 3, 5 من الشوط ويكرر وسطيا بين 3–4 مرات إلا أن جرعة 1–1.5غرام/م2 في الأيام 1, 3, 5 من الشوط أثبتت نفس الفعالية.

- المجموعة متوسطة الخطورة: يتلقى هنا المريض أحد الخيارات الثلاثة التالية:[27]

1. جرعات عالية من الـcytarabine كما هو الحال في المجموعة منخفضة الخطورة ويمتاز هذا الخيار بنسبة وفيات منخفضة متعلقة بالمعالجة تقدر بـ5% بينما تكون نسبة البقيا 30% لأربع سنوات.
2. استخدام الزرع الذاتي بعد تحقيق الهدأة ويمتاز بنسبة وفيات منخفضة متعلقة بالمعالجة ≤6% ولا يترافق مع داء الطعم ضد المضيف ويُحقق بقيا تقدر بـ 45% لمدة 4 سنوات مع نسبة نكس عالية تقدر بـ 30–50%.
3. الزرع الخيفي حيث يُحقق أعلى نسب الاستجابة لدى هذه المجموعة من المرضى إذ تُقدر نسبة البقيا بـ 48% لأربعة سنوات مع معدلات أفضل من ذلك عندما يكون عمر المريض <40 سنة ولكنه يترافق مع نسبة وفيات عالية ناجمة عن المعالجة قد تصل إلى 20%.

بناءاً على ما سبق يعتبر زرع النقي الخيفي الخيار المفضل لدى المجموعة المتوسطة الخطورة في حال كان عمر المريض < 60 سنة مع وجود متبرع متوافق.

- المجموعة عالية الخطر: في حال استخدام العلاج الكيميائي لوحده لدى هذه المجموعة تُقدر نسبة البقيا لـ4 سنوات بحوالي 15–30% ولذلك يعتبر زرع النقي الخيفي هو الخيار المفضل لدى هذه المجموعة من المرضى ويُحقق استخدامه نسبة بقيا 40% لأربع سنوات. (27)

التقييم والمراقبة: يتم إجرء بزل نقي مع أو بدون خزعة عظم في اليوم 14–21 من بدء الشوط الهجومي بهدف تقييم الاستجابة واتخاذ القرار المناسب فيما يخص استكمال العلاج. في حال كانت التقييم غير حاسم يتم إجراء خزعة عظم بعد مرور 7–14 يوم إضافية. في حال وجود شذوذ صبغي لدى المريض فإن الدراسة الصبغية لتحري الاستجابة الصبغية لدى المريض ضرورية. بعد التأكد من تحقيق الهدأة الكاملة بعد الشوط الهجومي من خلال دراسة بزل النقي و/أو خزعة العظم فإنه لا داعي لتكرار دراسة نقي العظام في طور تعزيز الهدأة إلا في حال

وجود أورمات باللطاخة المحيطية أو تأخر عودة العناصر الدموية لمستواها الطبيعي بعد مدة تتجاوز 5 أسابيع تالية للعلاج الكيميائي. يمكن استخدام دراسة نقي العظم في طور تعزيز الهدأة أيضاً في سياق الدراسات السريرية. [27]

استخدام التقنيات الحديثة لتقييم الاستجابة مثل PCR و multiparameter flowcytometry أكثر حساسية ويسمح بكشف minimal residual disease (MRD) مما يساعد في توقع النكس واتخاذ القرار العلاجي. [27]

الإنذار:

يحقق 70–80% من المرضى بعمر <60 سنة هدأة كاملة بعد الشوط الهجومي ويساعد استخدام البروتوكولات المكثفة في تخفيض خطر النكس.

يختلف احتمال النكس خلال 5 سنوات من العلاج لدى المرضى بعمر <60 سنة بحسب مجموعة الخطر ويُقدر ب 29–42% لدى المجموعة جيدة الإنذار و39–60% لدى المجموعة متوسطة الإنذار و68–90% لدى المجموعة سيئة الإنذار.

تُقدر نسبة الهدأة الكاملة لدى المرضى بعمر >60 سنة بعد الشوط الهجومي بنحو 50–60% (تنخفض تدريجياً مع التقدم بالعمر) إلا أن نسبة النكس مرتفعة وتقدر بنحو 80–90% من المرضى.[27]

الابيضاض النقوي الحاد المعند أو الناكس: يعتبر الإنذار سيئا في كلتا الحالتين ولذلك يعتبر الخيار العلاجي الأنسب هو زرع النقي الخيفي بعد تحقيق الهدأة الكاملة باستخدام أحد أشواط العلاج الكيميائي المكثف والتي تحوي عادة عدد من الأدوية التالية: cytarabine, anthracyclines, etoposide, cladribine or fludarabine. [27]

حالات خاصة لعلاج الـAML :

- ✓ **كبار السن:** من الشائع لدى كبار السن وجود إمراضيات متعددة وشذوذات صبغية سيئة الإنذار وتطور AML على أرضية MDS وهذا يترافق مع معدلات هدأة أقل ووفيات أكثر ونكس أعلى. وعادة يتم اعتبار المرضى >60 سنة ضمن هذه المجموعة إلا أن العمر الزمني لا يكفي لوحده لاتخاذ القرار العلاجي. لذلك يتم اتخاذ القرار بناءاً على هدف العلاج لدى المريض وقدرته على تحمل العلاج وإنذار المرض.

من الخيارات لدى بعض المرضى هو العلاج المكثف بالـcytarabine مثل صغار السن ولكن بجرعات أقل من تلك المعتادة لديهم حيث يستخدم عادةً بجرعة 0.5−1غرام/م2 نظراً للسمية العالية للجرعات المرتفعة من الـcytarabine خاصةً العصبية لدى كبار السن كما يمكن أن يكون زرع النقي الخيفي خياراً مناسباً لدى بعض المرضى مرتفعي الخطورة للنكس مع استخدام أشواط أقل تثبيطاً للتحضير للزرع reduced intensity conditioning. [27]

في حال عدم قدرة المريض على تحمل العلاج المكثف يتم استخدام أدوية مثل ,5-azacitidine decitabine أو استخدام جرعات منخفضة من الـcytarabine 20 ملغ حقن تحت الجلد صباحاً ومساءاً لمدة 10 أيام بهدف السيطرة على التعداد وتخفيف الأعراض وإمكانية تحسن البقيا في حالات قليلة. [27]

في بعض الحالات قد يكون المريض غير قادر على تلقي أي علاج ويتم هنا تقديم العلاج الداعم فقط من خلال نقل الدم ومشتقاته والتغطية الإنتانية في حال وجود إنتان.

- ✓ **الحوامل:**

في الثلث الأول من الحمل: يجب مناقشة خيار إنهاء الحمل مع الأم وفي حال رغبتها باستمرار الحمل يجب تجنب العلاج الكيميائي إن أمكن بسبب الخطورة العالية للتشوهات الخلقية.

في الثلث الثاني والثالث للحمل: يترافق العلاج الكيميائي مع زيادة خطر الإجهاض والولادة الباكرة وتأخر نمو الجنين. يجب مناقشة تحريض الولادة الباكر بين أشواط العلاج الكيميائي.

يُعتبر الـATRA الخيار الأنسب في الثلث الثاني والثالث من الحمل بالنسبة للحوامل المصابات بالابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات ولكن يجب تجنبه خلال الثلث الأول من الحمل بسبب تأثيره الماسخ للجنين. [27]

- ✓ **الإصابة العصبية المركزية في سياق الـAML :** الإصابة العصبية نادرة عند التشخيص في سياق الـAML وتقدر بـ 0.5% بينما ترتفع عند النكس إلى 5% من الحالات. يستخدم الحقن العلاجي للـcytarabine ضمن السيساء بالإضافة للعلاج الكيميائي الجهازي عند وجود إصابة عصبية مركزية بينما لا فائدة مثبتة للحقن الوقائي ضمن السيساء لدى مرضى الـAML . يعتبر الإنذار سيئاً للغاية عند وجود إصابة عصبية مركزية. [27]
- ✓ **الساركوما النقوية:** قد تحدث بشكل إصابة معزولة أو في سياق AML المرتشح ضمن النقي ويجب أن يتلقى المرضى في الحالتين العلاج كما هو الحال بالنسبة لبقية مرضى الـAML .[27]
- ✓ **الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات AML M3:** كان يعتبر سابقاً أخبث أشكال الـAML مع فترة بقيا لا تزيد عن الشهر بسبب الاختلاطات النزفية المرافقة ولكن تقديم الـ ATRA ضمن بروتوكولات العلاج الكيميائي أحدث ثورة في علاج AML M3 وغير من سير المرض ومنح معظم المرضى فرصة الشفاء الكامل. يُعتبر البدء بالعلاج باستخدام الـATRA إسعافياً في حال الشك بالتشخيص نظراً لخطورة تأخر العلاج. [50]

يتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين الأولى منخفضة الخطورة مع تعداد الكريات البيض <10000/مكل والثانية مرتفعة الخطورة مع تعداد الكريات البيض>10000/مكل.

في المجموعة منخفضة الخطورة يتم استخدام عنصر إضافي إلى جانب الـATRA مثل arsenic trioxide (ATO) أو idarubicin أما المجموعة عالية الخطورة فيفضل استخدام مشاركة دوائية إلى جانب الـATRA مثل (idarubicin+ATO+ATRA) أو (ATRA+ gemtuzumab ozogamicin +ATO) أو (بروتوكول (3+7)+ATRA).[51]

تعتبر متلازمة التمايز differentiation syndrome من الاختلاطات الشائعة والمهددة للحياة والتي قد تتطور في سياق المعالجة بالـATRA أو ATO خاصة في حالة تعداد الكريات البيض قبل العلاج >10000/مكل. وتتظاهر المتلازمة عادة بترفع حروري ووذمات وانصباب مصليات وارتشاحات رئوية خلالية وزلة تنفسية وقصور كلوي حاد وتستخدم الستيروئيدات القشرية في العلاج في حال ظهور الأعراض كما تحتوي معظم البروتوكولات الحاوية على ATO وATRA على ستيروئيدات قشرية بهدف الوقاية من تطورها خاصة لدى المرضى ذوي تعداد الكريات البيض > 10000/مكل قبل البدء بالعلاج. [51]

بعد تحقيق الهدأة الكاملة مورفولوجياً وعودة الصفيحات وتعداد الكريات البيض إلى مستواها الطبيعي يتم الانتقال إلى مرحلة تعزيز الهدأة حسب البروتوكول ثم مرحلة الصيانة والتي قد تمتد لمدة سنتين في البروتوكولات القديمة في حين تكتفي البروتوكولات الحديثة الحاوية على ATO إلى جانب ATRA بمرحلة تعزيز الهدأة ولا حاجة لتطبيق طور الصيانة. [51]

يتم تقييم المرضى باستخدام الـPCR PML-RARA بعد مرحلة الصيانة للتأكد من تحقيق الاستجابة الجزيئية ويتم تكرار التقييم كل 3 أشهر فقط في الحالات عالية الخطورة. [51]

الدراسة العملية

<u>أولاً: خلفية البحث وأهميته:</u> كان ولازال موضوع تحديد إنذار مرضى الـAML محور العديد من الدراسات وذلك نظراً لما يترتب على ذلك من فهم أكبر لسير المرض المُحتمل وإمكانية تعديل القرار العلاجي بشكل يُناسب كل حالة على حدة.

اعتمد أول تصنيف للـAML والصادر عن المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية عام 1976م على المظاهر المورفولوجية للأورمات بشكل رئيسي بالإضافة التلوينات الكيميائية الخلوية بهدف تحديد ومقارنة أنماط الـAML وليشكل قاعدة عمل للباحثين في هذا المجال.

قاد تطور التقنيات الطبية خلال 15 عاماً الأخيرة إلى ثورة في مجال الدراسة الصبغية والجزيئية مما ساعد على إعادة صياغة تصنيف الـAML بحيث أصبح الهدف منه تحديد إنذار المرضى حسب التصنيف الأول لمنظمة الصحة العالمية الخاص بالـAML عام 2001م والذي اعتمد بشكل رئيسي على الشذوذات الصبغية والجزيئية لدى المرضى بالإضافة إلى سوابق تلقي علاج كيميائي أو وجود آفة نقوية سابقة لتطور الابيضاض والتي لوحظ ترافقها مع إنذار سيء. تلا ذلك تحديثات للتصنيف بناءاً على النتائج المتتالية للدراسات حول الـAML آخرها عام 2016م. ومن المتوقع في المستقبل القريب أن يتم تصنيف جميع مرضى الـAML بناءاً على الشذوذات الصبغية والجزيئية المرافقة ذات الأهمية الإنذارية.

يشكل الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف AML, NOS أحد عناصر تصنيف WHO ويضم عدة أنماط يتم تحديدها بناءاً على تصنيف FAB القديم وذلك لعدم تحقيقها المعايير اللازمة لتصنيفها وفق أحد الأنماط الأخر ضمن التصنيف. تشكل هذه المجموعة من المرضى نسبة كبيرة تُقدر بنحو 40–50% من مرضى الـAML .

تعتبر هذه المجموعة من المرضى محور عدد من الدراسات حالياً بهدف البحث عن عوامل إنذارية تساعد على اتخاذ القرار العلاجي في هذه مثل الحالات كما في دراسة Walter et al.[52]

بناءاً على ما سبق فإن تحديد العوامل الإنذارية لدى مرضى الـAML, NOS قد يساعد في توقع سير المرض واتخاذ القرار العلاجي في مثل هذه الحالات.

وبالتالي يمكن تلخيص أهداف البحث كالتالي:

- **هدف الدراسة الرئيسي Primary Outcome:**

دراسة وجود علاقة بين نمط الـAML,NOS والإنذار من خلال تحديد معدل الهدأة الكاملة بعد تلقي الجرعة الكيميائية البدئية والفترة الخالية من النكس ومعدل البقيا الكلية.

- **أهداف الدراسة الثانوية Secondary Outcomes:**

تحديد نسبة كل نمط من أنماط ال AML, NOS وفق تصنيف ال FAB

دراسة وجود علاقة إنذارية لدى مرضى AML, NOS مع العمر عند التشخيص والجنس وأرقام التعداد العام للكريات البيض والصفيحات ونسبة الأرومات في النقي والشذوذات الصبغية.

ثانياً: المواد والطرائق Materials and Methods:

نوع الدراسة:

دراسة راجعة توصيفية Retrospective Study لمجموعة من الحالات السريرية.

مكان إجراء الدراسة:

مستشفيا المواساة والأسد الجامعيان مع الحصول على ملفات المرضى من خلال الأرشيف التابع للمستشفيين.

زمن إجراء الدراسة:

منذ بداية عام 2014م وحتى نهاية عام 2017م.

معايير اشتمال المرضى:

جميع المرضى المشخص لهم أحد أنماط AML,NOS في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين مع تلقي المرضى معالجتهم الكيميائية ومتابعتهم ضمن إحدى المستشفيين.

معايير استبعاد المرضى:

1. المرضى المشخص لهم AML مع أحد الشذوذات الصبغية التالية: T(15;17), T(8;21), T(16;16), inv(16), T(9;22), T(1;22), T(3;3), inv(3), T(6;9), T(9;11).
2. المرضى المشخص لهم AML على أرضية إحدى متلازمات عسر تنسج النقي أو إحدى الآفات النقوية التكاثرية.
3. المرضى المشخص لهم AML ناجم عن التعرض لعلاج كيميائي سابقاً.
4. المرضى الذين تلقوا جزءا من معالجتهم الكيميائية خارج مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.
5. المرضى الذين لا تتوفر لهم دراسة صبغية عند التشخيص (Karyotype).

خطة العمل:

تم الرجوع إلى الأرشيف الخاص بمستشفيي المواساة والأسد الجامعيين وإدراج الحالات المشخصة كـ AML, NOS وفق تصنيف الـ FAB مع اعتماد معايير الاشتمال والاستبعاد التي سبق ذكرها والتي تلقت معالجتها ضمن المستشفيين في الفترة الممتدة من بداية عام 2014م وحتى نهاية عام 2017م حيث تم جمع البيانات التالية عن كل حالة:

1. العمر
2. الجنس
3. تعداد الكريات البيض والصفيحات عند التشخيص
4. نسبة الأرومات ببزل النقي

5. نمط الـAML,NOS

6. الدراسة الصبغية

7. الوفاة الباكرة خلال الشهر الأول من تلقي المعالجة البدئية

8. تحقيق الهدأة الكاملة

9. مدة الفترة الخالية من النكس وفترة البقيا الكلية

ثالثاً: التحليل الإحصائي للبيانات Statistical Analysis:

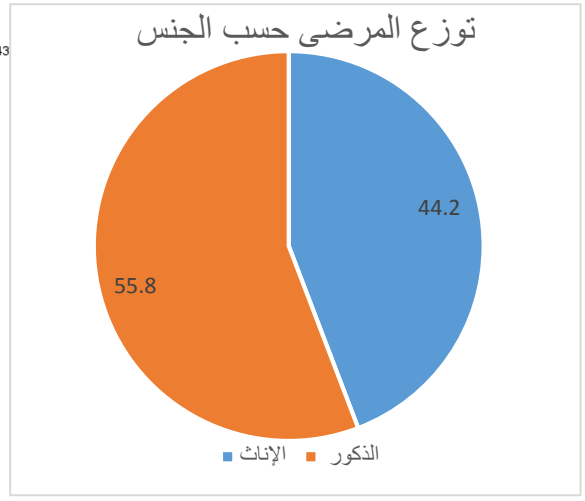
لدراسة صفات عينة البحث والعلاقة بين المتغيرات الكيفية والكمية تم استخدام التطبيق الإحصائي SPSS الإصدار 23 من شركة IBM. تم استخدام اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية في حين تم استخدام اختبار one way ANOVA لدراسة الاختلاف بين المتغيرات الكيفية والقيم الوسطية للمتغيرات الرقمية حيث أن المتغيرات الرقيمة ضمن الدراسة ذات توزع غير طبيعي. بعدها تم استخدام univariate regression models لدراسة علاقة كل متغير على حدة مع الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية البقيا الخالية من النكس. وأخيرا تم استخدام multivariate regression models بهدف تحديد المتغيرات ذات التأثير المستقل على الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية البقيا الخالية من النكس.

رابعاً: النتائج Results: Statistical Analyses

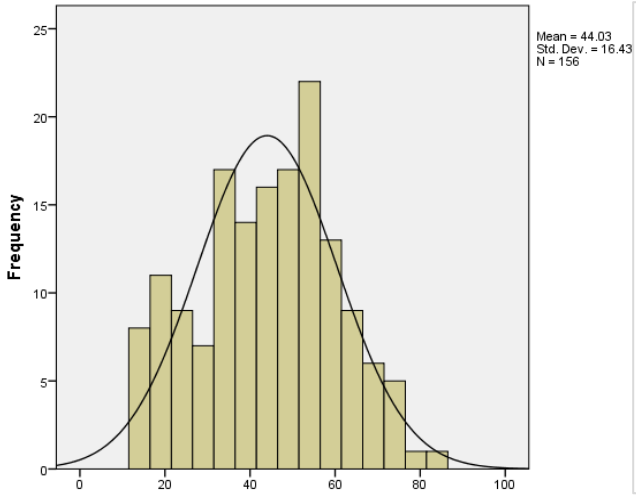
- **مواصفات عينة البحث:**

توزع المرضى بالنسبة للعمر والجنس: تضمنت عينة الدراسة 156 مريضاً ومريضةً بحيث مثَّلت الإناث نسبة تقدر بـ44.2% (69 مريضة) من مجمل الحالات بينما شكَّل الذكور نسبة 55.8% المتبقية (87 مريضاً) أي نسبة ذكر إلى أنثى تعادل 4:5. وبلغ متوسط أعمار المرضى 44 سنة مع انحراف معياري ±16.43 حيث تراوحت أعمار المرضى من 14 وحتى 83 سنة.

وشكَّل المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 60 سنة نسبة 17.9% من مجمل المرضى (28 مريضاً ومريضة). يمثِل الشكلان (20+21) توزع المرضى حسب الجنس والعمر على الترتيب.



الشكل رقم (20) توزع المرضى حسب الجنس



الشكل رقم (21) توزع المرضى حسب العمر

تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات:

بلغ متوسط أرقام الكريات البيض لدى المرضى نحو 44.3 ألف كرية/مكل في حين بلغ متوسط أرقام الصفيحات لدى المرضى 34.8 ألف كرية/مكل. أما متوسط نسبة ارتشاح النقي بالأورمات فهو 75.8%. يمثل الجدول رقم (4) بيانات تفصيلية أكثر:

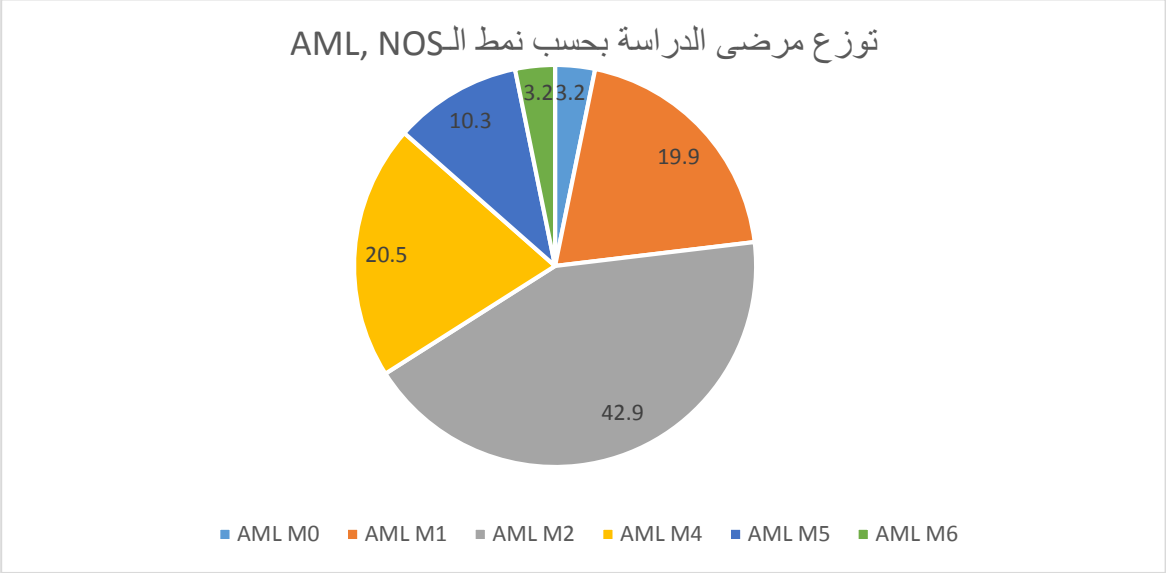
المتغير	المتوسط	القيمة الصغرى	القيمة الأعظمية
الكريات البيض ($\times 10^3/\mu L$)	44.3	0.2	346
الصفيحات ($\times 10^3/\mu L$)	34.8	1	119
نسبة ارتشاح النقي بالأورمات (%)	75.8	23	100

الجدول رقم (4) يوضح قيم الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي لدى مرضى الدراسة

توزع المرضى بحسب نمط الـAML, NOS:

شكَّل النمط AML M2 النسبة الأعلى مقارنة ببقية حالات الـAML, NOS مع نسبة تقدر بـ 42.9% من مجمل الحالات ضمن عينة الدراسة. بينما كان النمطان M0 و M6 الأقل تواردا ضمن عينة الدراسات مع نسبة 3.2% لكل منهما. ولوحظ عدم وجود أي حالة مسجلة للنمط M7.

يوضح الشكل رقم (22) النسبة المئوية لكل نمط من أنماط الـAML, NOS بينما يوضح الجدول رقم (5) عدد الحالات بالإضافة للنسبة المئوية لكل نمط على حدة ضمن عينة الدراسة:



الشكل رقم (22) يوضح النسبة المئوية لأنماط الـAML,NOS

نمط الـAML	عدد الحالات	النسبة المئوية%
M0	5	3.2
M1	31	19.9
M2	67	42.9
M4	32	20.5
M5	16	10.3
M6	5	3.2

الجدول رقم (5) يوضح عدد الحالات والنسبة المئوية لأنماط الـAML,NOS

نتائج الدراسة الصبغية:

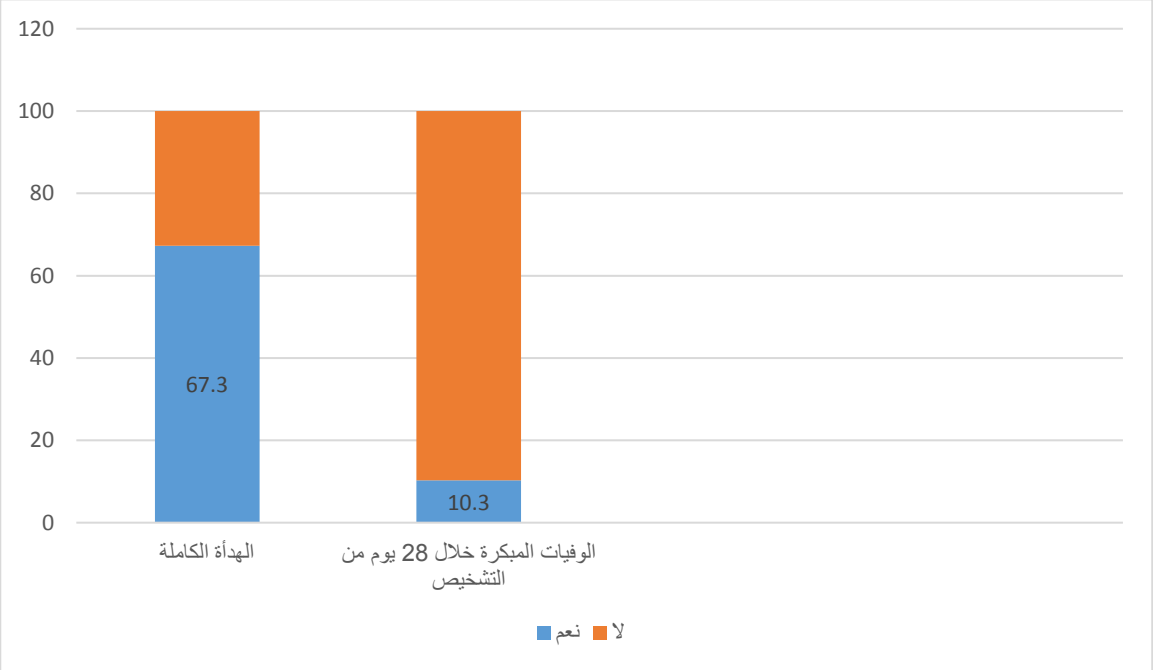
تم إجراء الدراسة الصبغية بشكل روتيني لجميع مرضى عينة الدراسة عند التشخيص وتبيَّن أنَّ الشذوذات الصبغية شوهدت لدى حوالي 32.7% من مجمل المرضى بينما كانت الدراسة الصبغية سويةً لدى بقية المرضى أي ما نسبته 67.3%.

تحقيق الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة:

قُدرت نسبة الهدأة الكاملة بنحو 67.9% بعد تلقي العلاج الهجومي في عينة الدراسة ولُوحظ انخفاض النسبة تدريجياً مع التقدم بالعمر حيث كانت نسبة الهدأة الكاملة عند عمر يتجاوز 60 عاماً 42.8% فقط.

قُدِّرت نسبة الوفيات الباكرة خلال 28 يوم من التشخيص بنسبة 10.3% من مجمل المرضى.

يوضح الشكل رقم (23) البيانات السابقة:



الشكل رقم (23) يوضح نسبة حالات الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة

الفترة الخالية من النكس والبقيا الكلية للمرضى:

تراوحت الفترة الخالية من النكس لدى المرضى الذين حققوا الهدأة الكاملة بين 1.5 شهر وحتى 54 شهراً مع وسطي للفترة الخالية من النكس يقدر بنحو 13.7 شهراً ومن الواضح ارتباطها مع العمر إذ كان وسطي الفترة الخالية من النكس لدى المجموعة بعمر 60 سنة أو أكثر 8.4 أشهر مقارنة مع 14.3 شهراً لدى المجموعة العمرية أقل من 60 سنة.

أما البقيا الكلية للمرضى فتراوحت بين 0.2 شهر وحتى 54 شهر مع وسطي بقيا للمرضى يُقدر بـ12.4 شهراً مع وسطي بقيا لدى الشريحة العمرية 60 سنة أو أكثر تُقدر بـ6.3 أشهر مقارنة مع وسطي بقيا كلية 13.7 شهراً لدى المجموعة العمرية الأصغر سناً.

يعرض الجدول رقم (6) ملخصا لبيانات عينة الدراسة.

المُعامِل	
العمر (وسطي مع المجال)	44 (14-83)
عمر> 60 سنة (العدد والنسبة المئوية%)	28 (17.9%)
جنس الذكر (العدد والنسبة المئوية%)	87 (55.8%)
الكاريوتايب	
طبيعي (العدد والنسبة المئوية%)	105 (67.3%)
شاذ (العدد والنسبة المئوية%)	51 (32.7%)
تعداد الكريات البيض×$10^3\mu L$ (وسطي مع المجال)	44.3 (0.2-346)
تعداد الصفيحات×$10^3\mu L$ (الوسطي مع المجال)	34.8 (1-119)
نسبة ارتشاح النقي بالأرومات (الوسطي مع المجال)	75.8 (23-100)

نمط الـAML, NOS	
M0 (العدد والنسبة المئوية%)	5 (3.2%)
M1 (العدد والنسبة المئوية%)	31(19.9%)
M2 (العدد والنسبة المئوية%)	67 (42.9%)
M4 (العدد والنسبة المئوية%)	32 (20.5%)
M5 (العدد والنسبة المئوية%)	16 (10.3%)
M6 (العدد والنسبة المئوية%)	5 (3.2%)
تحقيق الهدأة الكاملة (العدد والنسبة المئوية%)	106 (67.9%)
الوفيات الباكرة خلال 28 يوماً (العدد والنسبة المئوية%)	26 (16.7%)

الجدول رقم (6) يحوي البيانات المفصلة لعينة الدراسة

مواصفات مرضى عينة الدراسة حسب نمط الـAML, NOS

لتحديد مواصفات عينة البحث حسب أنماط AML, NOS تم استخدام اختبار chi squared tests لتقييم الاختلاف بين المتغيرات الفئوية واستخدام اختبار one way anova test لتقييم اختلاف القيم الوسطية للمتغيرات الرقمية عبر المتغيرات الفئوية.

تبيَّن أن مرضى AML M2 هم الأقل عمراً مقارنةً ببقية مرضى أنماط AML, NOS بينما كان مرضى AML M6 هم الأكبر عمراً وبالنسبة للجنس فقد كانت نسبة الذكور لدى مرضى AML M0 هي الأعلى بينما كانت الأقل لدى مرضى AML M4.

نسبة الشذوذات الصبغية كانت الأعلى لدى مرضى AML M6 وعلى النقيض كان AML M0 أقل الأنماط ترافقاً مع شذوذات صبغية.

وكانت أرقام الكريات البيض هي الأعلى لدى مرضى AML M4 بينما كانت الأقل لدى مرضى AML M6 وبالنسبة للصفيحات كانت الأعلى لدى مرضى AML M0 والأقل لدى مرضى AML M1 أما نسبة ارتشاح النقي بالأرومات فهي الأعلى لدى مرضى AML M0 والأقل لدى مرضى AML M6.

معدل الهدأة الكاملة كان الأعلى لدى مرضى الـAML M2 بينما كان الأقل لدى مرضى الـAML M0. أما نسبة الوفيات الباكرة فكانت هي الأعلى لدى مرضى الـAML M0 and M6 والأقل لدى مرضى الـAML M5.

بالنسبة للبقيا الكلية فقد كانت معدلها الوسطي 13.5 شهر لدى مرضى AML M2 و AML M5 وهو الأطول في حين كانت البقيا الكلية الأقصر لكل من AML M0 و AML M6 حيث كانت على الترتيب هي 4.2 و 8 شهر كل منهما. وكذلك كانت البقيا الخالية من النكس هي الأقل لدى مرضى AML M0 و AML M6 في حين كانت الأطول لدى مرضى الـ AML M5

يُوضح الجدول رقم (7) مواصفات المرضى حسب كل نمط من أنماط AML, NOS:

المتغير	M0	M1	M2	M4	M5	M6
وسطي العمر	43	45.7	40.49	47.4	44.4	58.8
عمر≤60 سنة, عدد+%	1 (20%)	4 (12.9%)	8 (11.9%)	7 (21.9%)	6 (37.5%)	2 (40%)
الجنس(ذكر) عدد+%	4 (80%)	19 (61.3%)	37 (55.2%)	15 (46.9%)	9 (56.3%)	3 (60%)
الكاريوتايب(شاذ) عدد+%	1 (20%)	11 (35.5%)	23 (34.3%)	7 (21.9%)	6 (37.5%)	3 (60%)

وسطي عدد الكريات البيض	39.9	58	28.9	70.8	41.8	9.5
وسطي عدد الصفيحات	11	37.9	36.1	36.5	32	19.8
وسطي نسبة ارتشاح النقي بالأرومات	84.4%	75.8%	75.8%	75.7%	76.1%	65.8%
الهدأة الكاملة, عدد+%	2 (40%)	22 (71%)	48 (71.6%)	20 (62.5%)	11 (68.8%)	3 (60%)
الوفيات الباكرة, عدد+%	1 (20%)	2 (6.5%)	7 (10.4%)	4 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (20%)
مجال ووسطي البقيا الخالية من النكس بالأشهر	6 (6)	14.2 (2-49)	14 (3.5-45)	12.9 (4-54)	14.8 (1.5-51)	10.3 (6-13)
مجال ووسطي البقيا الكلية بالأشهر	4.2 (2-9)	13 (1-49)	13.5 (0.3-53)	10.9 (0.2-54)	13.5 (1-51)	8 (1-13)

الجدول رقم (7) يوضح مواصفات عينة الدراسة حسب نمط الـAML, NOS

دراسة علاقة المتغيرات بتحقيق الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة:

سيتم إجراء التحليل الإحصائي أحادي المتغير باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي univariate binary logistic regression models لدراسة علاقة كل متغير مع الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة خلال 28 يوماً من التشخيص علماً أن الدراسة هنا لم تأخذ بعين الاعتبار وجود المتغيرات الأخرى. سيتم عرض القيم ضمن الجداول المرفقة على شكل odds ratio مع مجال موثوقية 95% وقيمة p value لكل متغير.

العلاقة مع العمر والجنس: لُوحظ ارتباط التقدم العمر بشكل وثيق مع انخفاض معدل تحقيق الهدأة الكاملة وارتفاع الوفيات المبكرة وبقيمة p value هامة إحصائياً. بينما كان ارتباط العمر> 60 سنة مع الوفيات الباكرة غير هامٍ إحصائياً. أما بالنسبة لعلاقة الجنس مع تحقيق الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة فقد كانت غير هامة إحصائياً.

يوضح الجدول (8) قيمة odds ratio مع مجال ثقة (confidence interval= 95%) وقيمة p value لعلاقة العمر والجنس مع الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة.

المتغير	الهدأة الكاملة	الوفيات المبكرة
العمر	1.048 (1.02-1.07), p=0.00	0.96(0.93-0.99), p=0.045
العمر >60 سنة	2.68 (1.58-8.58), p=0.002	0.94 (0.25-3.35), p=0.930
الجنس	1.28 (0.65-2.55), p=0.465	0.97 (0.34-2.77), p=0.967

الجدول رقم (8) الدراسة الإحصائية للعلاقة بين العمر والجنس والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة

العلاقة مع تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات: يرتبط تعداد الكريات البيض بعلاقة ذات أهمية إحصائية مع الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة إذ يترافق التعداد المرتفع مع معدل هدأة كاملة أقل ومعدل وفيات مبكرة أعلى مقارنة بالمرضى ذوي تعداد كريات بيض أقل بينما كانت علاقة عدد الصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات غير ذات أهمية إحصائية.

يوضح الجدول رقم (9) الدراسة الإحصائية لهذه المتغيرات التي تم عرضها بشكل مماثل للجدول السابق.

المتغير	الهدأة الكاملة	الوفيات الباكرة
عدد الكريات البيض	1.005 (1-1.01), p=0.048	0.99 (0.98-0.99), p=0.01
عدد الصفيحات	0.98 (0.97-1), p=0.149	1 (0.98-1.02), p=0.74

نسبة ارتشاح النقي بالأرومات	1 (0.98-1.04), p=0.62	0.99 (0.95-1.02), p=0.51

الجدول رقم (9) الدراسة الإحصائية للعلاقية بين عدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأرومات والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة

العلاقة مع الشذوذات الصبغية: لا ارتباط بين الشذوذات الصبغية لدى المرضى وتحقيق الهدأة الكاملة أو الوفيات الباكرة حيث كانت قيمة p value تساوي 0.623 و 0.527 على الترتيب علما أنه تم استبعاد الشذوذات الصبغية ذات الدلالة الإنذارية والمدرجة ضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO بحسب معايير الاستبعاد ضمن الدراسة.

العلاقة مع نمط AML, NOS: تمَّت هنا مقارنة كل نمط من أنماط الـAML,NOS مع بقية الأنماط من ناحية تحقيق الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة لدراسة وجود علاقة ذات أهمية إحصائية وذلك باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي (Univariate logistic regression models) حيث لم يتبين وجود علاقة ذات أهمية إحصائية حسب النتائج المدرجة ضمن الجدول رقم (10).

المتغير	الهدأة الكاملة	الوفيات الباكرة
AML M0	3.31 (0.53-20.5), p=0.19	2.26 (0.23-21.6), p=0.47
AML M1	0.83 (0.35-1.98), p=0.68	1.82 (0.39—8.5), p=0.44
AML M2	0.74 (0.37-1.47), p=0.39	0.96 (0.34-2.73), p=0.94
AML M4	1.35 (0.63-3.05), p=0.46	0.75 (0.22-2.5), p=0.64
AML M5	0.96 (0.31-2.92), p=0.94	1.8 (0.22-12.6), p=0.58
AML M6	1.43 (0.23-8.84), p=0.70	0.44 (0.04-4.2), p=0.47

الجدول رقم (10) الدراسة الإحصائية للعلاقة بين نمط AML,NOS والهدأة الكاملة والوفيات المبكرة

دراسة علاقة المتغيرات بالبقيا الكلية والفترة الخالية من النكس:

سيتم إجراء التحليل الإحصائي أحادي المتغير باستخدام اختبار انحدار كوكس univariate cox regression models لدراسة علاقة كل متغير مع البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس علماً أن الدراسة هنا لم تأخذ بعين الاعتبار وجود المتغيرات الأخرى وتناولت كل متغير على حدة. سيتم عرض القيم ضمن الجداول على شكل hazard ratio مع مجال موثوقية 95% وقيمة p value لكل متغير.

العلاقة مع العمر والجنس: بيَّنت الدراسة الإحصائية ارتباط التقدم بالعمر بمعدل أقل للبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس للمرضى في حين لم يكن هناك علاقة ذات أهمية إحصائية للجنس بالبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس.

يوضح الجدول رقم (11) قيمة hazard ratio مع مجال ثقة (confidence interval= 95%) وقيمة p value لعلاقة العمر والجنس مع البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس.

المتغير	البقيا الكلية	البقيا الكلية الخالية من النكس
العمر	1.03 (1.01-1.04), p=0.00	1.02 (1.01-1.04), p=0.00
الجنس	1 (0.69-1.45), p=0.99	0.91 (0.56-1.48), p=0.71

الجدول رقم (11) العلاقية بين العمر والجنس مع البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس

العلاقة مع تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات: لم يتضح وجود علاقة ذات أهمية إحصائية لكل من تعداد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات مع كل من البقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية.

يوضح الجدول رقم (12) نتائج الدراسة.

المتغير	البقيا الكلية	البقيا الخالية من النكس
تعداد الكريات البيض	1 (0.99-1), p=0.16	1 (0.99-1), p=0.86
تعداد الصفيحات	0.99 (0.98-1), p=0.17	0.99 (0.98-1), p=0.45
نسبة ارتشاح النقي بالأورمات	0.99 (0.98-1), p=0.64	0.99 (0.97-1), p=0.16

الجدول رقم (12) الدراسة الإحصائية للعلاقة بين عدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس

العلاقة مع الشذوذات الصبغية: لا أهمية إحصائية للعلاقة بين الشذوذات الصبغية والبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية حيث كانت قيمة p value تساوي 0.50 مع قيمة hazard ratio= 0.87 ومجال موثوقية 0.59-1.29.

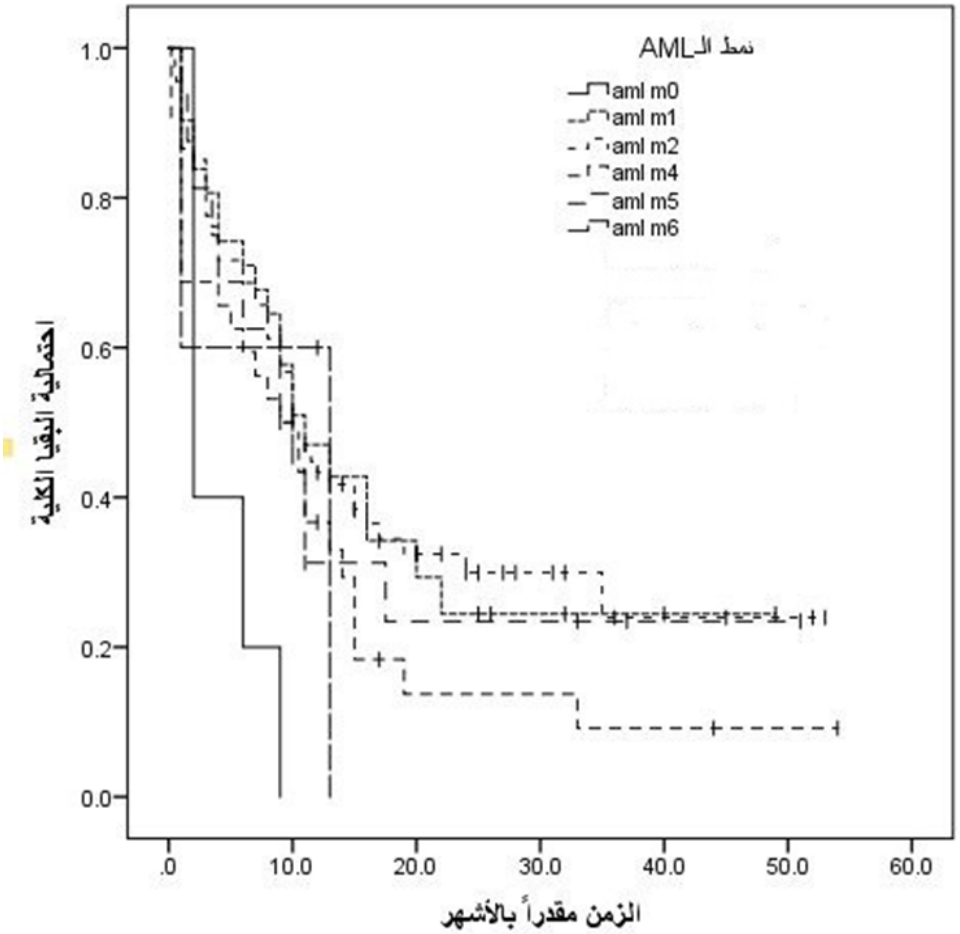
العلاقة مع نمط الـAML, NOS: يعرض الجدول رقم (13) نتائج الدراسة الإحصائية التي تم فيها دراسة علاقة كل نمط من أنماط الـAML,NOS مع البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس مقارنة ببقية الأنماط. حيث يُلاحظ وجود علاقة ذات أهمية إحصائية للنمط AML M0 مع بقيا كلية وبقيا خالية من النكس أقصر مقارنة ببقية أنماط AML, NOS حيث كانت قيمة p value غير هامة إحصائياً.

المتغير	البقيا الكلية	البقيا الخالية من النكس
AML M0	0.32 (0.12-.8), P=0.01	0.17 (0.04-0.75), P=0.02
AML M1	1.18 (0.74-1.9), P=0.47	1.28 (0.68-2.41), P=0.42
AML M2	1.29 (0.89-1.88), P=0.17	1.3 (0.8-2.13), P=0.28

0.66 (0.37-1.15), P=0.14	0.72 (0.46-1.11), P=.014	AML M4
0.88 (0.4-1.94), P=0.76	0.99 (0.54-1.8), P=0.98	AML M5
0.88 (0.21-3.63), P=0.86	0.77 (0.28-2.1), P=0.61	AML M6

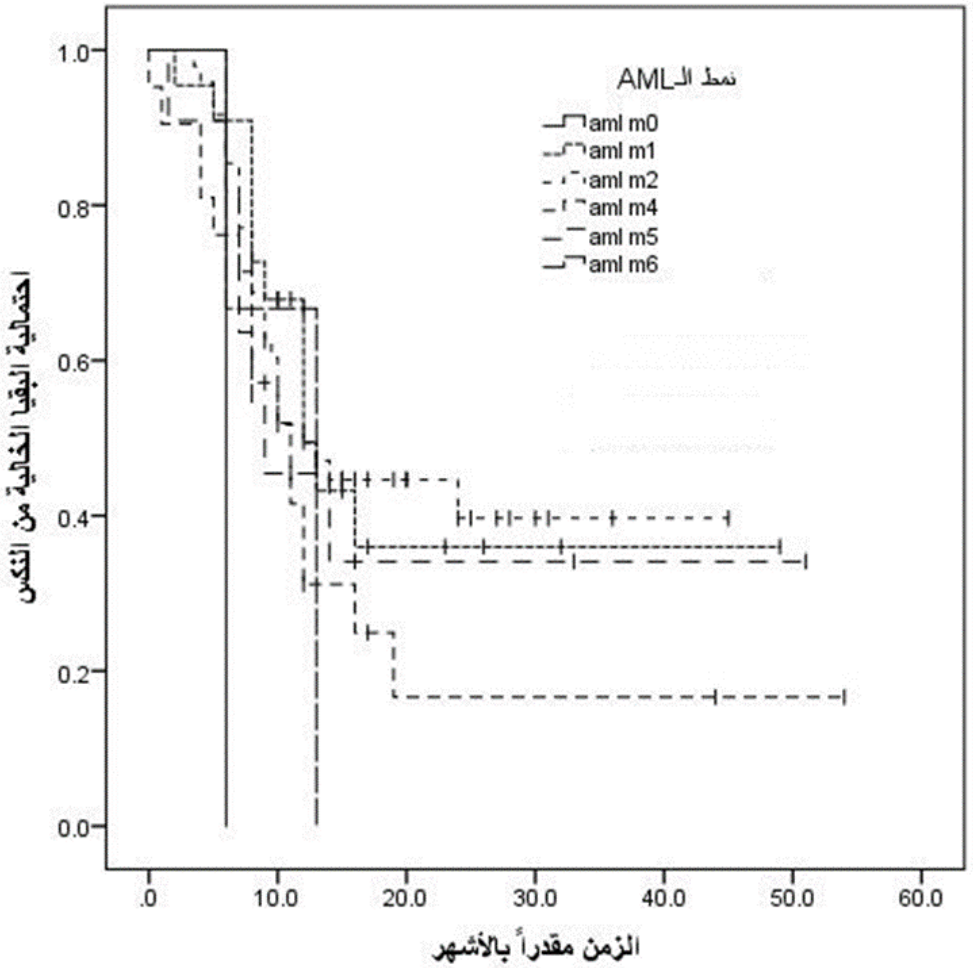
الجدول رقم (13) الدراسة الإحصائية للعلاقة بين نمط الـAML, NOS والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس

يمثل الشكل رقم (24) مخططاً لتقدير احتمالية البقيا الكلية حسب نمط الـAML, NOS باستخدام طريقة كابلان ماير Kaplan meier method حيث يلاحظ بأن البقيا الكلية أقصر لدى مرضى AML M0 يليها مرضى AML M6



الشكل رقم (24) يمثل احتمالية البقيا الكلية حسب نمط الـAML, NOS

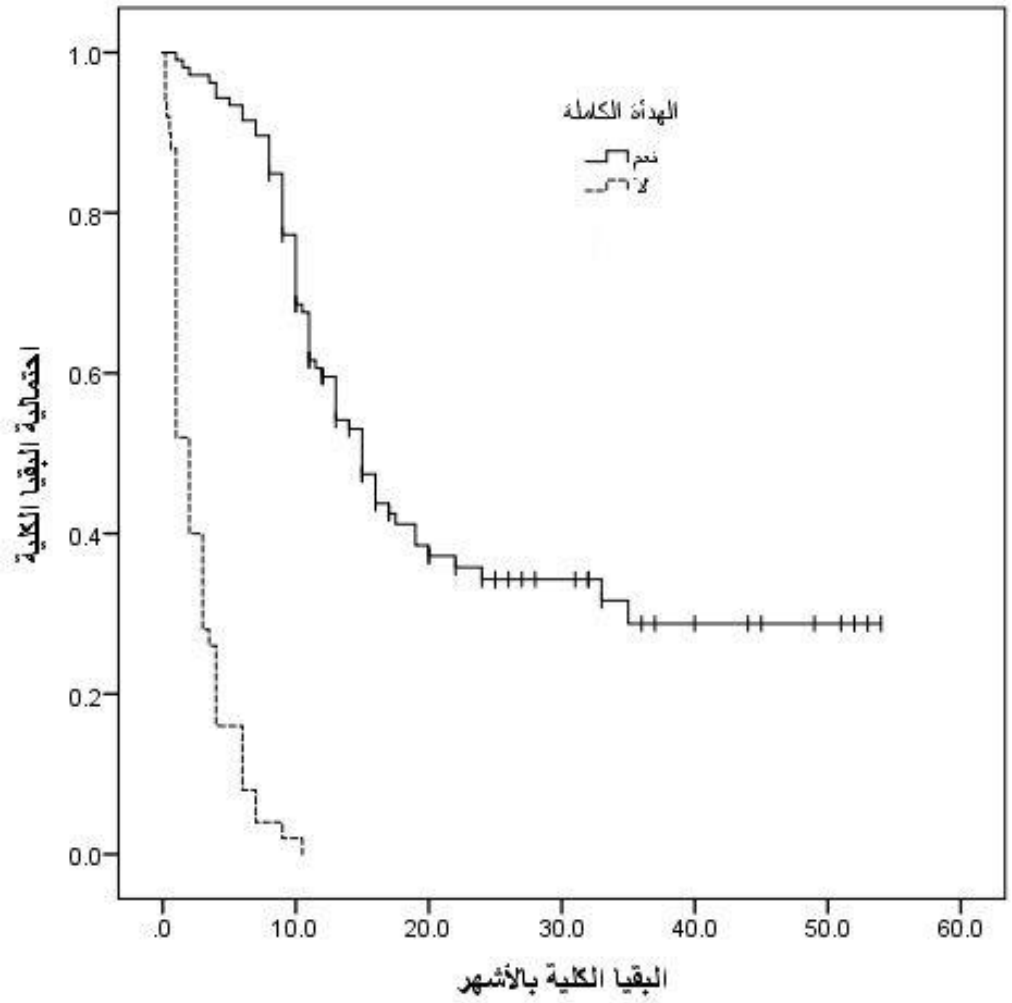
بينما يمثل الشكل رقم (25) مخططاً لاحتمالية البقيا الخالية من النكس حسب نمط الـ AML, NOS باستخدام طريقة كابلان ماير Kaplan meier method وأيضا يُلاحظ أنَّ الفترة الخالية من النكس أقصر لدى مرضى AML M0 يليها مرضى M6:



الشكل رقم (25) احتمالية البقيا الخالية من النكس حسب نمط AML, NOS

العلاقة مع الهدأة الكاملة: يرتبط تحقيق الهدأة الكاملة بعلاقة ذات أهمية إحصائية واضحة مع البقيا الكلية وبقيمة p value تقدر بـ0.000

يمثل الشكل رقم (26) مخططاً حسب طريقة كابلان ماير Kaplan meier method يوضح علاقة احتمالية البقيا الكلية مع الهدأة الكاملة وكما يبدو واضحا فإن تحقيق الهدأة الكاملة بترافق مع بقيا كلية أفضل.



الشكل رقم (26) يوضح احتمالية البقيا الكلية لدى المرضى الذين حققوا الهدأة الكاملة مقارنة بمن لم يحققوها

التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات:

نظراً لوجود متغيرات عديدة واختلاف توزع هذه المتغيرات ذات التأثير المُحتمل على نتائج الدراسة الإحصائية تم إجراء تحليل إحصائي متعدد المتغيرات بالاعتماد على اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي متعدد المتغيرات Multivariate binary logistic regression لكل من الهدأة الكاملة والوفاة المبكرة خلال أول 28 يوماً من التشخيص بينما سيتم الاعتماد على اختبار انحدار كوكس متعدد المتغيرات Multivariate cox regression لكل من البقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية للمرضى بحيث تتضمن الدراسة كل من المتغيرات التالية: العمر والجنس وعدد الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأرومات ونتيجة الكاريوتايب (طبيعي، شاذ) ونمط الـAML, NOS حسب تصنيف الـFAB.

هدف هذه الدراسة الإحصائية هو التعرف على المتغيرات ذات التأثير المستقل وغير المتعلق بعوامل أخرى على كل من الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية.

وكانت النتائج كالتالي:

العمر المتقدم هو عامل خطر مستقل تَرافق مع انخفاض نسبة الهدأة الكاملة وارتفاع نسبة الوفيات المبكرة وفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية. وكذلك ترافق ارتفاع تعداد الكريات البيض مع علاقة مماثلة وذات أهمية إحصائية باستثناء عدم وجود علاقة لتعداد الكريات البيض المرتفع مع الفترة الخالية من النكس.

في حين لم يتضح وجود علاقة ذات أهمية إحصائية مع الجنس أو عدد الصفيحات أو نسبة ارتشاح النقي بالأرومات بينما كانت الشذوذات الصبغية عامل خطر مستقل يرتبط مع فترة أقصر للبقيا الخالية من النكس فقط وليس الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية.

بالنسبة لدراسة العلاقة مع نمط الـAML, NOS فتمَّ استخدام الـAML M0 كعنصر مرجعي للمقارنة مع بقية الأنماط مع امتلاكه لقيمة افتراضية لـ hazard ratio تساوي 1 بالنسبة لكل البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس وقيمة odds ratio تساوي 1 لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة خلال 28 يوماً من التشخيص.

تبيَّن أن AML M0 عامل خطر مستقل يرتبط بفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية مقارنة بـAML M1, M2, M4 وليس AML M6. عند مقارنة AML M0 مع AML M5 كان AML M0 عامل خطر مستقل يرتبط بفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس وليس البقيا الكلية. في حين لم تكون الفروق هامة إحصائية عند مقارنة نسبة الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة لدى مرضى AML M0 مقارنة ببقية الأنماط.

يوضح الجدول رقم (14) نتائج الدراسة الإحصائية بالتفصيل لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة خلال 28 يوماً من التشخيص والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس بحسب عوامل الخطر التالية: العمر والجنس وعدد الصفيحات وعدد الكريات البيض ونسبة ارتشاح النقي بالأرومات والكاريوتايب(طبيعي أو شاذ) ونمط الـAML, NOS بحيث تمَّ مقارنة كل نمط منها مع AML M0 وتم عرض البيانات على شكل قيم odds ratio لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة و قيم hazard ratio لكل من البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس مع مجال موثوقية 95% وقيمة p value≤ 0.05 كدلالة على وجود علاقة ذات أهمية إحصائية.

المتغير	الهدأة الكاملة	الوفيات المبكرة	البقيا الكلية	البقيا الخالية من النكس
AML M1	0.21 (0.023-1.96), p=0.17	12.5 (4.22-36.9), p=0.11	0.25 (0.08-0.71), p=0.009	0.108 (0.02-0.55), p=0.008
AML M2	0.32 (0.04-2.65), p=0.29	2.38 (0.98-5.78), p=0.50	0.33 (0.12-0.89), p=0.028	0.16 (0.03-0.77), p=0.02
AML M4	0.27 (0.30-2.47), p=0.24	4.5 (1.74-11.96), p=0.28	0.32 (0.11-0.89), p=0.029	0.20 (0.04-1), p=0.05
AML M5	0.25 (0.024-2.63), p=0.24	7.36 (2.14-22.46), p=0.22	0.34 (0.11-1.04), p=0.059	0.21 (0.03-1.14), p=0.007
AML M6	0.26 (0.16-4.45), p=0.35	1.55 (0.48-4,98), p=0.79	0.26 (0.06-1.04), p=0.058	0.13 (0.018-1.01), p=0.051
العمر	1.05 (1.02-1.08), p=0.000	0.945 (0.93-0.95), p=0.013	1.03 (1.01-1.04), p=0.00	1.03 (1.01-1.05), p=0.001
الجنس(ذكر)	0.97 (0.45-2.10), p=0.95	1.37 (0.908-2.07), p=0.605	0.813(0.56-1.22), p=0.36	0.83 (0.50-1.38), p=0.47
عدد الكريات البيض	1.007 (1.001-1.012), p=0.03	0.988 (0.986-0.99), p=0.004	1 (-.99-1.005), p=0.049	1 (0.99-1), p=0.93
عدد الصفيحات	0.995 (0.97-1.01), p=0.56	0.994 (0.985-1.002), p=0.23	0.99 (0.98-1), p=0,68	0.99 (0,98-1.009), p=0.81
نسبة ارتشاح النقي بالأورمات	1.012 (0.99-1.03), p=0.29	0.97 (0.96-0.99), p=0.23	1 (0.98-1.01), p=0.95	0.99 (0.97-1), p=0.11
الكاريوتايب (شاذ)	1.04 (0.45-2.40), p=0.923	1.86 (1.19-2.90), p=0.34	0.76 (0.50-1.15), p=0.19	0.57 (0.33-0.99), p=0.046

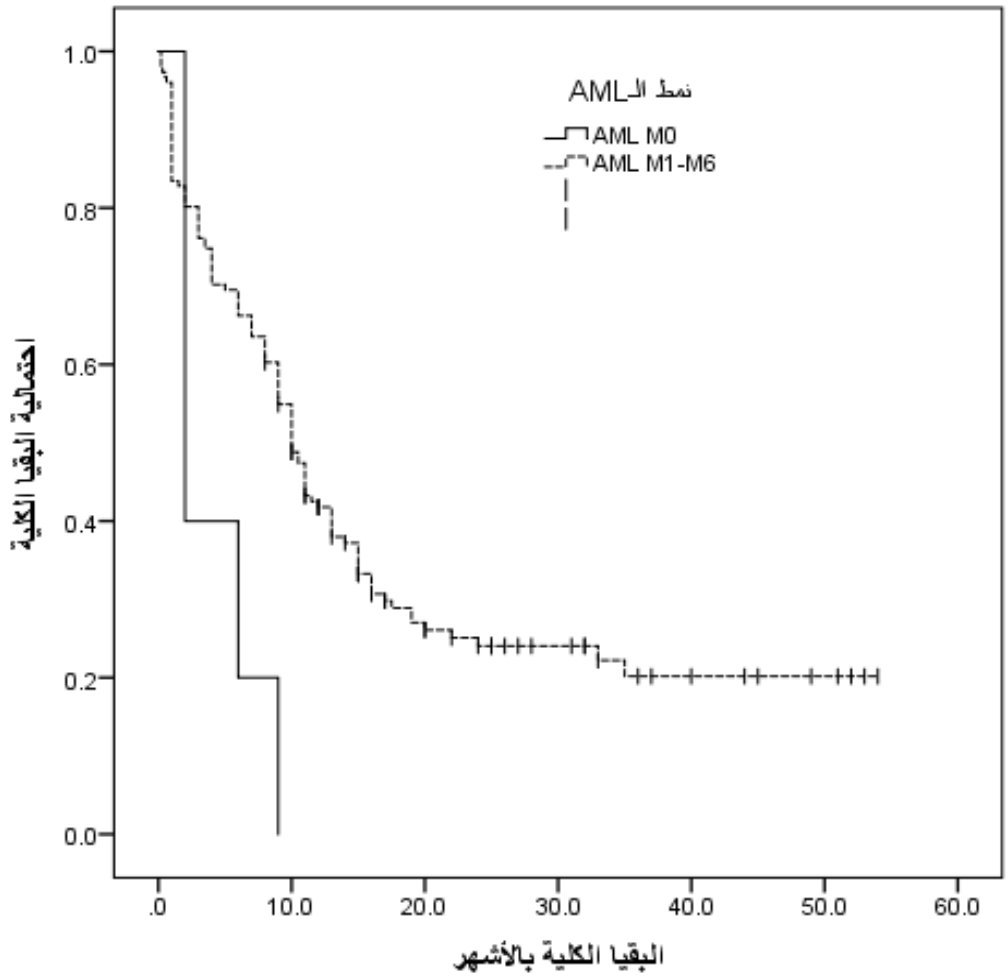
الجدول رقم (14) يوضح نتيجة التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات لكل من الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس

تقترح المعطيات السابقة أن AML M0 هو عامل خطر مستقل يترافق مع بقيا كلية وبقيا خالية من النكس أقصر من بقية أنماط AML, NOS. لذلك تمَّ جمع بقية أنماط AML, NOS ضمن مجموعة واحدة M1-M6 لمقارنتها مع AML M0 مع الأخذ بعين الاعتبار المتغيرات العديدة الأخرى التي تمَّ جمعها ثم تمت الدراسة باستخدام Multivariate regression models حيث تكررت النتائج السابقة كما هو واضح في الجدول رقم (15) بحيث ارتبط AML M0 مع بقيا كلية وبقيا خالية من النكس أقصر من بقية الأنماط في حين لم يكن هناك فارق هام بالنسبة للهدأة الكاملة والوفيات المبكرة.

المتغير	الهدأة الكاملة	الوفيات المبكرة	البقيا الكلية	البقيا الخالية من النكس
M0 مقارنة بـM1-M6	3.55 (0.45-27,6), P=0.22	0.28 (0.02-3.34), P=0.31	0,31 (0.12-81), P=0.018	0.16 (0.03-0.76), P=0.02

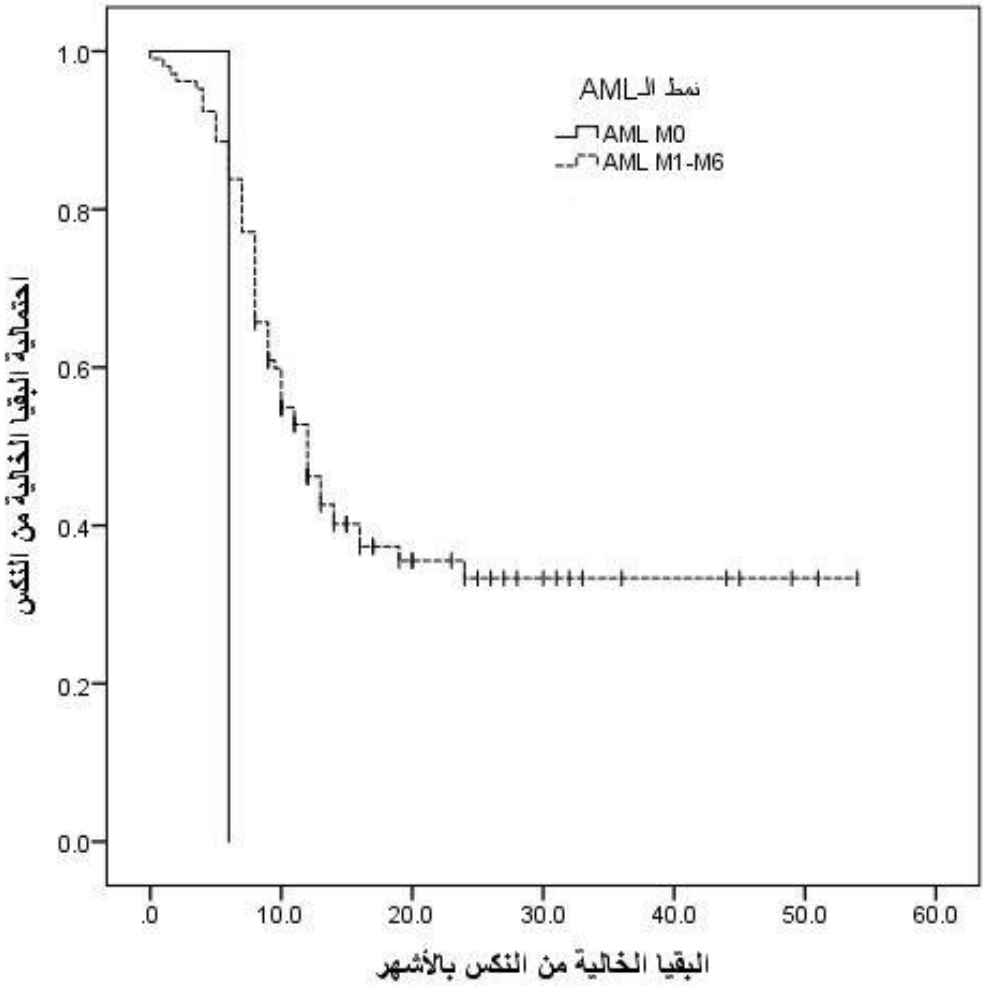
الجدول رقم (15) يوضح نتائج التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة والبقيا عند مقارنة M0 ببقية الأنماط (تم عرض النتائج على شكل قيمة HR لكل من البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس و OR لكل من الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة مع مجال موثوقية 95% وذكر قيم P value)

يمثل الشكل رقم (27) مخططاً بحسب طريقة كابلان ماير Kaplan meier method يوضح احتمالية البقيا الكلية المنخفضة لمرضى AML M0 مقارنة ببقية الأنماط ضمن مجموعة واحدة AML M1-M6.



الشكل رقم (27) احتمالية البقيا الكلية لدى مرضى AML M0 مقارنة ببقية الأنماط M1–M6

ويمثل الشكل رقم (28) مخططاً بحسب طريقة كابلان ماير kaplan meierr method يوضح الاحتمالية المنخفضة للبقيا الخالية من النكس لمرضى AML M0 مقارنة ببقية أنماط الـ AML, NOS ممثلة بمجموعة واحدة AML M1-M6.



الشكل رقم (28) احتمالية البقيا الخالية من النكس لدى مرضى الـAML M0 مقارنة ببقية الأنماط

المناقشة:

منذ تقديمه عام 1976م لعبَ تصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية FAB classification دوراً هاماً في تصنيف حالات الـAML وتمَّ ربطه بدرجة أقل بإنذار المرضى.[31] تلا ذلك تعديلات متكررة للتصنيف بناءاً على بيانات التنميط المناعي والدراسات الصبغية والجزيئية التي خلُصت لها الأبحاث ليتم إصدار تصنيف منظمة الصحة العالمية الخاص بالـAML عام 2001م والذي تضمن تصنيف المرضى بناءاً على العوامل الإنذارية بما فيها الشذوذات الصبغية ذات الدلالة الإنذارية ضمن مجموعة الـAML المترافق مع شذوذات صبغية متكررة. ثم تمَّ عام 2008م إضافة حالات الـAML المترافقة مع طفرات NPM1 و CEBPA ثم عام 2016م تمت إضافة الحالات المترافقة مع طفرة RUNX1 و BCR-ABL1 نظراً لعلاقتها الوثيقة مع الإنذار. [29, 35] رغم ذلك لا يزال تصنيف الـFAB مستعملاً ويُشكل جزءاً هاماً من تصنيف منظمة الصحة العالمية لحالات الـAML غير المصنف بنسبة تقدر بحوالي 40% من حالات الـAML. [27] ما سبق يستدعي البحث عن عوامل إنذارية أخرى تساعد في تقييم سير المرض لدى هذه المجموعة من المرضى وبالتالي اتخاذ القرار العلاجي المناسب.

تضمن البحث الحالي 156 مريضاً ومريضةً تراوحت أعمارهم من 14 سنة وحتى 83 سنة مع وسطي للعمر 44 سنة والذي يُعتبر منخفضاً بشكل ملحوظ مقارنة بالدراسات الغربية حيث العمر الوسطي يقدر بـ60-65 سنة وربما يعود ذلك إلى ارتفاع متوسط العمر في العالم الغربي وعدم إحالة المرضى الكبار بالسن للعلاج في مشفى المواساة والأسد الجامعيين (من أهم مراكز علاج أورام الدم ضمن سوريا حيث تم جمع عينة البحث) وربما يعود ذلك جزئياً إلى اختلاف حقيقي في عمر الحدوث ومع ذلك فقد كان العمر مقارباً نوعاً ما في الدراسات المشابهة لدراستنا Walter RB et al و Venditti SAA et al و Tallman MS et

alوالتي تضمنت فقط مرضى AML, NOS حيث العمر وسطياً 45–58 سنة ضمن هذه الدراسات.[52, 53, 54]

في حين كان نسبة الذكور إلى الإناث 4:5 بشكل مشابه للدراسات العالمية. وكذلك أرقام الكريات البيض والصفيحات ونسبة ارتشاح النقي بالأورمات وأيضاً نسبة الشذوذات الصبغية كما في دراسة Walter RB et al. [52]

وقد تبين أن مرضى AML M2 هم الأقل عمراً بعمر وسطي 40 سنة مقارنةً ببقية أنماط AML, NOS بينما كان مرضى AML M6 هم الأكبر عمراً مع وسطي عمر 58 سنة وتختلف هذه النتائج عن دراسة walter et al حيث كان مرضى الـAML M0 هم الأكبر عمراً والـAML M4 هم الأصغر عمراً وبالنسبة للجنس فقد كانت نسبة الذكور لدى مرضى AML M0 هي الأعلى بنسبة 80% بينما كانت الأقل لدى مرضى AML M4 بنسبة 46% في حين كانت نسبة الذكور في دراسة Walter et al هي الأعلى لدى مرضى الـAML M6 والأقل لدى مرضى AML M7.[52]

من الملفت أيضاً نسبة حالات AML M2 المرتفعة قياساً بالدراسات العالمية حيث شكل نحو 43% من مجمل حالات الـAML, NOS بينما لم تُسجل أي حالة AML M7 ضمن الدراسة. في حين شكلت حالات الـAML M0, M6 3.2% من مجمل الحالات كل منهما و20% تقريبا لكل من حالات الـAML M1, M4 و 10% بالنسبة لحالات AML M5، ومع ذلك لا تختلف هذه النسب كثيراً عن دراسة Walter et al. [52]

نسبة الشذوذات الصبغية كانت الأعلى لدى مرضى AML M6 بنسبة 60% وعلى النقيض كان AML M0 أقل الأنماط ترافقاً مع شذوذات صبغية بنسبة 20% بينما كانت نسبة الشذوذات الصبغية لدى مجمل المرضى تقدر بنحو 32% بشكل مشابه للدراسات العالمية.[52, 53, 54]

وكانت أرقام الكريات البيض هي الأعلى لدى مرضى AML M4 بينما كانت الأقل لدى مرضى AML M6 وبالنسبة للصفيحات كانت الأعلى لدى مرضى AML M0 والأقل لدى

مرضى AML M1 أما نسبة ارتشاح النقي بالأرومات فهي الأعلى لدى مرضى AML M0 والأقل لدى مرضى AML M6 ولا تختلف هذه النتائج كثيراً عن الدراسات العالمية.[52]

معدل الهدأة الكاملة كان الأعلى لدى مرضى الـAML M2 حيث حقق 71% من المرضى هدأة كاملة بعد تلقي العلاج الهجومي بينما تحققت الهدأة الكاملة لدى 40% و 60% فقط من مرضى الـAML M0 و AML M6 على الترتيب وهي نسبة مقاربة للدراسات التي تم الإشارة لها في الأعلى. قُدرت نسبة الوفيات الباكرة بنحو 10% وكانت النسبة الأعلى لدى مرضى الـAML M6 وM0 والأقل لدى مرضى الـAML M5 وبشكل عام فقد كان معدل الوفيات الباكرة أعلى لدى مرضى دراستنا مقارنة بالدراسات العالمية [52, 53, 54] وقد يعود ذلك إلى ضعف الإمكانيات ونقص أماكن العناية المشددة خلال مرحلة العلاج المحدث للهدأة.

بالنسبة للبقيا الكلية فقد كان معدلها الوسطي 13.5 شهر لدى مرضى AML M2 و AML M5 وهو الأطول مقارنة ببقية مرضى الدراسة في حين كان معدلها الأقصر لدى مرضى AML M0 و AML M6 حيث كانت على الترتيب 4.2 و 8 أشهر. وكذلك كانت البقيا الخالية من النكس هي الأقل لدى مرضى AML M0 و AML M6 في حين كانت الأطول لدى مرضى الـAML M5.

بعد إجراء التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات بحثاً عن عوامل الخطر ذات التأثير المستقل على الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة والبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس تبيَّن أن العمر المتقدم هو عامل خطر مستقل ترافق مع انخفاض نسبة الهدأة الكاملة وارتفاع نسبة الوفيات المبكرة وفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية حيث أنَّه من المعروف أن العمر عامل إنذاري هام تؤكد عليه الدراسات العالمية. وكذلك ترافق ارتفاع تعداد الكريات البيض مع علاقة مماثلة وذات أهمية إحصائية باستثناء عدم وجود علاقة لتعداد الكريات البيض المرتفع مع الفترة الخالية من النكس وبالمجمل كانت النتائج مشابهة لدراسة Walter RB et al.[52]

في حين لم يتضح وجود علاقة ذات أهمية إحصائية مع الجنس أو عدد الصفيحات أو نسبة ارتشاح النقي بالأورمات بينما كانت الشذوذات الصبغية عامل خطر مستقل يرتبط مع فترة أقصر للبقيا الخالية من النكس فقط وليس الهدأة الكاملة والوفيات الباكرة والبقيا الكلية ويعود ذلك لاستبعاد الحالات الحاوية على شذوذات صبغية ذات دلالة إنذارية حسب معايير الاستبعاد وبالتالي لم تبق سوى الشذوذات الصبغية التي لا أهمية إنذارية لها حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية.

كما تبين حسب الدراسة الإحصائية متعددة المتغيرات أن AML M0 عامل خطر مستقل يرتبط بفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس والبقيا الكلية مقارنة بـAML M1, M2, M4 وليس AML M6. عند مقارنة AML M0 مع AML M5 كان AML M0 عامل خطر مستقل يرتبط بفترة أقصر للبقيا الخالية من النكس وليس البقيا الكلية. في حين لم تكون الفروق هامة إحصائية عند مقارنة نسبة الهدأة الكاملة والوفيات المبكرة لدى مرضى AML M0 مقارنة ببقية الأنماط.

بالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن دراسة Venditti SAA et al عام 1996م والتي تضمنت 262 مريضاً قد أشارت إلى أن AML M0 يترافق مع إنذار أسوء حيث معدل الهدأة الكلية 20% فقط ومعدل النكس مرتفع 80% وبقيا قصيرة لم تتجاوز 3 أشهر لدى المرضى الناكسين.[53]

في حين أن دراسة Tallman et al المنشورة عام 2004م والتي تضمنت 1303 مريضاً تم جمع بياناتهم بين عامي 1989–1998م وتم التركيز فيها على المقارنة بين AML M5 مع أنماط الـAML, NOS الأخرى إلا أن الدراسة لم تدعم وجود أهمية إنذارية لتصنيف الـFAB.[54]

تم في عام 2013م نشر دراسة Walter RB et al والتي تضمنت 5848 مريضاً من عدة مراكز كبرى في الولايات المتحدة وأوروبا وتم جمع بياناتهم بين عامي 1987–2011م والتي أشارت إلى ترافق AML M0 مع معدلات أقل للهدأة الكاملة وارتفاع معدلات الوفيات الباكرة

ومعدلات أقل للبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس (في حين أنَّه في دراستنا لم يترافق AML M0 بشكل هام إحصائياً مع معدلات أقل للهدأة الكاملة والوفيات الباكرة). توافر لدى نحو 39% من المرضى أي 2264 مريضاً ومريضةً بيانات عن طفرة NPM1 بينما توافرت بيانات عن طفرة CEBPA لدى 26% من المرضى ومن المثير للانتباه عند إجراء التحليل الإحصائي بشكل يقتصر على الحالات سلبية طفرة NPM1 ومن ثم سلبية كل من الطفرتين NPM1/CEBPA أنَّه قد زالت الأهمية الإنذارية للنمط AML M0 ويعود ذلك حسب الدراسة إلى انخفاض حدوث طفرة NPM1 لدى مرضى AML M0 11% مقارنة مع نسب تصل إلى 25–30% في أنماط الـAML, NOS الأخرى.[52]

تضمنت دراستنا عدد من نقاط الضعف أهمها حجم عينة الدراسة القليل نسبياً بالإضافة إلى ندرة بعض الأنماط AML M0 وAML M6 حيث مثَّل كل منها 3.2% فقط من مجمل الحالات مما يعيق الاستنتاج الدقيق بشأن أهمية نمط الـFAB في تحديد الإنذار حيث يبدو أن AML M6 له سير مشابه للـAML M0 إلا أن العدد المحدود للمرضى لم يظهر أهمية إحصائية. بالإضافة إلى عدم توفر دراسة جزيئية لأي من الطفرات التالية (NPM1, CEBPA, RUNX1, BCR–ABL1, FLT3) للمرضى مما كان سيتيح إجراء تحليل إحصائي تال بعد استبعاد الحالات التي تترافق مع طفرات ذات دلالة إنذارية محددة فضلاً عن تحديد ترافق انتشار الطفرات الجزيئية لدى مرضى الـAML, NOS في بلادنا.

الاستنتاج والتوصيات:

الاستنتاج: يمكن استخدام تصنيف الـFAB كمحدد للإنذار إذ يترافق AML M0 مع نتائج أسوء من بقية الأنماط على المدى البعيد (البقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس) عدا النمط AML M6 الذي يبدو سيره مشابهاً للـAML M0.

يعتبر العمر عاملاً إنذارياً هاماً على المدى القريب (الوفيات المبكرة والهدأة الكاملة) والبعيد في الدراسات العالمية وأكدت عليه دراستنا ضمن عينة البحث المدروسة.

يترافق تعداد الكريات البيض المرتفع مع نتائج أسوأ على المدى القريب والبعيد دون وجود علاقة مع البقيا الخالية من النكس.

تترافق الهدأة الكاملة مع بقيا كلية أعلى مقارنة مع المرضى اللذين لم يحققوها.

التوصيات: إجراء بحث مستقبلاً يتضمن دراسة جزيئية للمرضى لتحديد إنذار المرضى حسب نمط الـFAB بعد استبعاد الشذوذات الجزيئية ذات الدلالة الإنذارية.

المراجع

1. Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal, Oliver W. Press, Marshall A. Lichtman, Marcel Levi, Linda J. Burns MAC. Williams Hematology. Ninth Edit. MC Graw Hill education; 2015: X(88); 1373-1374.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al: Environmental and hereditable factors in causation of cancer−Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 343:78, 2000.
3. Lichtman MA: Obesity and the risk for a hematological malignancy: Leukemia, lymphoma, or myeloma. Oncologist 15:1083, 2010.
4. Swolin B, Rodjer S, Westin J: Therapy-related patterns of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome post polycythemia vera: Single center experience and review of literature. Ann Hematol 87:467, 2008.
5. Xie M, Lu C, Wang J, et al: Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. Nat Med 20:1472, 2014.
6. Risch N: The genetic epidemiology of cancer. Interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10:733, 2001.
7. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al: Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 29: 2897, 2011.
8. Vickers M, Jackson G, Taylor P: The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human life span, implying only one rate limiting mutation. Leukemia 14:727, 2000.
9. Chongli Y, Xiaobo Z: Incidence survey of leukemia in China. Chinese J Med Sci 6:65, 1991.
10. Douer D, Santillana S, Ramezani L, et al: Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RARalpha fusion gene. Br J Haematol 122:563, 2003.

11. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer 2005; 104:788.
12. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. Am J Hematol 1980; 8:347.
13. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. Dermatol Clin 1994; 12:419.
14. Rosenthal AR. Ocular manifestations of leukemia. A review. Ophthalmology 1983; 90:899.
15. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Haematologica 1997; 82:577.
16. Dekker AW, Elderson A, Punt K, Sixma JJ. Meningeal involvement in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Incidence, management, and predictive factors. Cancer 1985; 56:2078.
17. Blum W, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. Cancer 2004; 101:1420.
18. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002; 100:4325.
19. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. Curr Opin Rheumatol 1998; 10:86.
20. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. Cancer 2002; 94:1739.
21. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995; 13:1800.
22. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood 2011; 118:3785.
23. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch Pathol Lab Med 2003; 127:42.

24. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111:3941.
25. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). Blood 2001; 97:3574.
26. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111:3941.
27. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424.
28. van den Ancker W, Westers TM, de Leeuw DC, et al. A threshold of 10% for myeloperoxidase by flow cytometry is valid to classify acute leukemia of ambiguous and myeloid origin. Cytometry B Clin Cytom 2013; 84:114.
29. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. bloodjournal 2016;127(20):2391–406.
30. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood 2009; 113:1906.
31. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103:620.
32. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
33. Béné MC, Bernier M, Casasnovas RO, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. Br J Haematol 2001; 113:737.
34. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783-6.

35. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
36. Heim S, Mitelman F. Cancer Cytogenetics, 3rd ed, Wiley, Hoboken, NJ 2008.
37. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood 2010; 116:354.
38. Nucifora G, Rowley JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. Blood 1995; 86:1.
39. Bitter MA, Le Beau MM, Rowley JD, et al. Associations between morphology, karyotype, and clinical features in myeloid leukemias. Hum Pathol 1987; 18:211.
40. Godley LA, LeBeau MM. Cytogenetics and molecular abnormalities. In: Williams Hematology, 8th ed, Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. (Eds), McGraw-Hill, Burr Ridge, IL 2010.
41. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 93:3167.
42. Le Beau MM, Larson RA, Bitter MA, et al. Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia. A unique cytogenetic-clinicopathological association. N Engl J Med 1983; 309:630.
43. Bitter MA, Neilly ME, Le Beau MM, et al. Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. Blood 1985; 66:1362.
44. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, et al. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:12950.
45. Grossmann, V., Schnittger, S., Kohlmann, A., Eder, C., Roller, A., Dicker, F., Schmid, C., Wendtner, C., Staib, P., Serve, H., Kreuzer, K., Kern, W., Haferlach, T., & Haferlach, C. (2012). A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. Blood, (), blood-2012-03-419622.

46. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. Cancer 2008; 112:562.
47. Timilshina N, Breunis H, Brandwein JM, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during intensive chemotherapy in AML? Ann Oncol 2014; 25:883.
48. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015; 125:1367.
49. Dombret, H., & Gardin, C. (2016). An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood, 127(1), 53-61.
50. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. Blood 2002; 99:759.
51. L. Cicconi, F. Lo-Coco; Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia, Annals of Oncology, Volume 27, Issue 8, 1 August 2016, Pages 1474–1481.
52. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. Blood 2013;121(13):2424–31.
53. Venditti SAA, Poeta G Del, Bruno FBA, et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-MO): a distinct clinico-biologic entity with poor prognosis. 1996;(94):208–15.
54. Tallman MS, Kim HT, Paietta E, et al. Acute Monocytic Leukemia (French-American-British classification M5) Does Not Have a Worse Prognosis Than Other Subtypes of Acute Myeloid Leukemia : A Report From the Eastern Cooperative Oncology Group. 2004;22(7).

ABSTRACT

Background: AML, NOS forms a significant part of AML cases about 40%, but it is unknown if it has a prognostic value.

Objective: to determine if AML, NOS subtypes provide a prognostic value.

Methods: it's a retrospective study included 156 patients during 4 years period starting from 2014 till the end of 2017. We obtained the required data from Al-Mouwasat and Al-Assad university hospitals archives' and it included: age, gender, white blood cell count, platelet count, bone marrow blasts percentage, karyotype, complete response (yes/no), early death, relapse free survival, overall survival and the type of AML, NOS case according to the FAB Classification. SPSS program edition 23 was used.

Results: this study included 156 patients with a median age 44 year and male to female ratio approximately 5:4. 32% of the cases have chromosomal abnormalities. AML M2 was the most common type which formed 43% of all AML, NOS cases, while AML M0 and M6 were the least common types with a 3.2% of all AML, NOS cases for each one. 67% of the patients achieved complete response and 10% of the patients died in the first 28 days of diagnosis. AML M0 was independently associated with a shorter overall survival and relapse free survival comparing it with AML M1, M2 and M4 but not M6. It was also associated with a shorter relapse free survival but not overall survival comparing to AML M5. Older age was independently associated with early death and lower likelihood of achieving complete response in addition to a short overall survival and relapse free survival. Elevated white blood cells had the same outcomes except for relapse free survival.

Conclusion: FAB classification still has a prognostic value as AML M0 is independently associated with a worse relapse free survival and overall survival comparing it to the other types except AML M6. Older age and elevated white blood cells are associated with a worse prognosis for short term and long term.

Key words: AML, AML, NOS, FAB classification, karyotype

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Department of Medicine

Prognosis of Acute Myeloid Leukemia, not otherwise specified According to French-American-British Group Classification

Scientific Research for Master Degree in Hematology

Prepared by
Ayham Aladawi M.D

Presidency of
Raed Abouharb M.D PhD
Internal Medicine Department

Supervision by
Ameen Suliman M.D PhD
Hematology department