

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

## دراسة واقع العوامل الإنذارية لدى مرضى الالبيضاخ النقوي الحاد

### ( رؤية من خلال مشفى الأطفال )

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية ( الماجستير )

في طب الأطفال

أعد في قسم الأطفال

بإشراف

الدكتور

محمد طلال دقسي

برئاسة

الأستاذ الدكتور

عصام أنجق

إعداد الدكتورة

علا رمضان

٢٠١٣

# كلمة شكر

في نهاية المرحلة الدراسية أتوجه بالشكر إلى جميع الأساتذة في قسم  
الأطفال وأخص بالذكر

**الدكتور**

**محمد طلال دقسي**

الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على هذا البحث فكان خير معين لي  
في ذلك .

كما أتوجه بالشكر إلى الأستاذين الكريمين **الدكتور عثمان حمدان**  
**والدكتور ماجد خضر** عضوا لجنة الحكم على جهدهما .

وأشكر زملائي أطباء الدراسات العليا في مستشفى الأطفال الجامعي  
وجميع العاملين لما قدموه من عون لإتمام هذا البحث .

**والله ولي التوفيق**

# دراسة واقع العوامل الإنذارية عند الأطفال المرضى

## بابيضاض الدم النقوي الحاد

### القسم النظري

#### مقدمة :

يمثل ابيضاض الدم النقوي الحاد تحدٍ علاجي لاختصاصيي المعالجات السرطانية عند الأطفال، وبالرغم من العلاجات المكثفة ، فإن نصف المصابين بالمرض يتعرضون للنكس أو الموت بسبب مرضهم .

لقد هدفت الجهود المبذولة عند مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد الى تحديد العوامل الانذارية و عوامل الخطورة لهذا المرض و من خلالها تصنيف المرضى ضمن مجموعات علاجية تتوافق مع الخطورة المبدئية للمرض .

فمثلاً المرضى ذوي الخطورة المنخفضة يمكن أن يعالجوا بعلاج كيميائي محدد الأشواط مما يجنب المرضى الكثير من التأثيرات الجانبية للأدوية، في حين أن المرضى ذوي الخطورة العالية يمكن توجيههم نحو زرع النقي مباشرة و خاصة في حال وجود متبرع من العائلة.

في العقود الثلاثة الأخيرة حققت معالجة ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد نجاحاً كبيراً و ارتفاعاً في نسبة الشفاء التي أصبحت تتجاوز ٨٠%، في حين كان التحسن في معالجة مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد محدوداً و لم تتجاوز نسبة شفائهم ٥٠%.

قد يعود السبب في ذلك الى أن المعالجة المستخدمة في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد اعتمدت على تصنيف المرضى في مجموعات علاجية حسب عوامل الخطورة بحيث يتلقى المريض علاجاً يتوافق مع خطورة حالته، فالمرضى منخفضي الخطورة يتلقون أشواط علاجية أقل عنفاً بالمقارنة مع المرضى عاليي الخطورة الذين يتلقون أشواطاً أشد عنفاً.

هذه السياسة لم تستخدم في علاج ابيضاض الدم النقوي الحاد.

كما أن الخلية النقوية مقاومة للمعالجات الدوائية بشكل فطري و التحسن في النتائج النهائية يتطلب زيادة في عنف الخطط العلاجية مما يعرض مرضى الابيضاض النقوي الحاد

للتأثيرات الجانبية للأدوية و سميتها بشكل أكبر و ما ينجم عنه من زيادة في الامراضيات و الوفيات .

## الوبائيات :

يشكل ابيضاض الدم النقوي الحاد ١٠ - ١٥ % من ابيضاضات الدم الحادة عند الأطفال ، ولكنه مسؤول عن أكثر من ٥٠ % من الوفيات عندهم(١) .

لا يوجد اختلاف في نسبة الحدوث بين الذكور و الإناث ، و لكن هناك اختلاف في الوقوع و الإنذار بين المجموعات العرقية ( البيض هم الأفضل إنذاراً ، بينما يحمل الخلاسيين و هم غير البيض نسبة الوقوع الأكبر )(٢,٣).

لوحظ تزايد حدوث ابيضاض الدم النقوي الحاد كاختلاط ثانوي للمعالجات الكيماوية لسرطانات الأطفال الأخرى مع ازدياد معدلات الشفاء والبقاء(٤,٥).

## العوامل المؤهبة لابيضااض الدم النقوي الحاد :

### • العوامل البيئية:

تلعب بعض العوامل البيئية دوراً في زيادة نسبة حدوث ابيضااض الدم النقوي الحاد نذكر منها :

- التعرض للإشعاعات المؤينة : زاد في نسبة حدوث ابيضااض الدم حوالي ١٠-٢٠ ضعف . (لوحظ ازدياد صريح لابيضااض الدم بعد سقوط القنابل الذرية في ناكازاكي و هيروشيما)(٦,٧)
- المعالجة الكيماوية للخبثات: يعتبر من عوامل الخطورة المؤكدة ، وخاصة العوامل المؤلكلة (السيكلوفوسفاميد ، الايفوسفاميد .....)(والايتوبوسيد VP16 الذي يعد من أهمها ،وتكون ذروة الحدوث بعد حوالي خمس سنوات من العلاج الاولي(٨,٩,١٠)).
- الأسمدة و المبيدات الحشرية: يزداد اتهامها في الآونة الأخيرة بإحداث ابيضااض الدم عند الأطفال.

### • العوامل الشخصية المؤهبة لابيضااض الدم النقوي الحاد : وتنقسم الى :

#### ➤ العوامل المؤهبة الموروثة :

تعتبر بعض الشذوذات الصبغية من العوامل المؤهبة لحدوث ابيضااض الدم النقوي الحاد مثل متلازمة داون(١١) – متلازمة فانكوني(١٢) – شواشمان دياموند – الأورام الليفية العصبية – رنح توسع الشعريات – متلازمة كلاينفلتر – متلازمة بلوم .

و هذه الحالات تعتبر مؤهبة لتنشؤ ابيضااضي و تحمل إنذاراً سيئاً إذ تصنف كابيضااض دم نقوي حاد ثانوي كما يوضح الجدول التالي رقم (١) معدلات الازدياد في احتمال الإصابة :

| Group                      | Risk    | Time Interval    |
|----------------------------|---------|------------------|
| Trisomy 21 (Down syndrome) | 1 in 95 | <10 years of age |
| Bloom syndrome             | 1 in 8  | <30 years of age |
| Fanconi anemia             | 1 in 12 | <16 years of age |

#### ➤ الحالات المؤهبة المكتسبة :

تعتبر بعض الأمراض الدموية المكتسبة مثل فقر الدم اللامضغ(١٤,١٣) ،عسرة تنسج النقوي ، البيلة الخضابية الليلية الانتيابية ..... من الحالات المؤهبة لابيضااض الدم نقوي حاد و تحمل إنذاراً سيئاً.

و فيما يلي جدول رقم (٢) يلخص هذه العوامل المؤهبة للابيضااض النقوي الحاد :

| TABLE ( ٢ ) PREDISPOSING CONDITIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ENVIRONMENTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Ionizing radiation</p> <p>Chemical exposures</p> <p>Pesticides</p> <p>Petroleum products</p> <p>Cytotoxic chemotherapy (alkylating agents, epipodophyllotoxins)</p> <p>Prenatal alcohol exposure of fetus</p> <p>Prenatal marijuana/tobacco exposure of fetus</p>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PREDISPOSING CONDITIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Inherited</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Twinning</p> <p>Down syndrome</p> <p>Fanconi anemia</p> <p>Kostmann syndrome</p> <p>Shwachman-Diamond syndrome</p> <p>Diamond-Blackfan syndrome</p> <p>Neurofibromatosis type I</p> <p>Noonan syndrome</p> <p>Dyskeratosis congenita</p> <p>Familial platelet disorder with a propensity to develop acute myelogenous leukemia (FPD/AML)</p> <p>Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)</p> <p>Ataxia-telangiectasia</p> <p>Klinefelter syndrome</p> <p>Li-Fraumeni syndrome</p> <p>Bloom syndrome</p> |
| <u>Acquired</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Aplastic anemia</p> <p>Myelodysplastic syndrome</p> <p>Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia (AAMT)</p> <p>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## العوامل الإنذارية :

### • العوامل المتعلقة بالمريض:

#### ➤ الجنس :

أبدت الإناث إنذاراً أفضل نسبياً من الذكور و لكن هذا التفاوت إحصائياً لم يكن كافياً ليؤثر في الخطط العلاجية .

#### ➤ العمر :

حيث يكون الإنذار أسوأ عند الرضع (١٥) لترافقهم مع أنماط سيئة من الابيضاض ، وعند الأطفال أكبر من عشر سنوات لضعف الاستجابة العلاجية وخاصة مع مرحلة البلوغ والمراهقة .

➤ التنوع العرقي : البيض هم الأفضل إنذاراً و السود أقل تعرضاً للابيضاضات وذلك بسبب عوامل جينية .

### • عوامل تتعلق بالمرض:

#### ➤ النمط الشكلي:

تحدد أنماط ابيضاض الدم على المواصفات الشكلية للخلايا الورمية و على الخصائص الكيميائية - النسيجية.

وقد تم اعتماد التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني ( French \_ American \_ British FAB = ) (١٦) و الذي يصنف الابيضاض النقوي الحاد حسب الجدول التالي رقم (٣) :

تختلف الأنماط الشكلية في إنذارها واستجابتها للعلاج ففي حين يحمل النمط M3 إنذاراً حسناً بعد دخول Retinoic Acid العلاج ، يعتبر النمط M6 من أسوأها إنذاراً حتى باستخدام زرع النقي .

**TABLE ( 3) FRENCH-AMERICAN-BRITISH (FAB) CLASSIFICATION OF AML<sup>a</sup>**

| <b>FAB Type</b> | <b>Name</b>                                      | <b>Morphology</b>                                                                                                       | <b>Histochemistry</b>                            |
|-----------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>M0</b>       | <b>Undifferentiated</b>                          | <b>Undifferentiated, large, agranular blasts; &gt;90% blasts</b>                                                        | <b>MP-; SBB-<sup>b</sup></b>                     |
| <b>M1</b>       | <b>Acute myeloblastic“no maturation</b>          | <b>Undifferentiated; &gt;90% blasts; &lt;10% promyelocytes/monocytes</b>                                                | <b>MP+; SBB+; PAS-</b>                           |
| <b>M2</b>       | <b>Acute myeloblastic with maturation</b>        | <b>Undifferentiated; &gt;90% blasts; &gt;10% promyelocytes, myelocytes; &lt;20% monocytic cells</b>                     | <b>MP+; SBB+; PAS-</b>                           |
| <b>M3</b>       | <b>Acute promyelocytic-hypergranular type</b>    | <b>&gt;20% abnormal hypergranular promyelocytes; Auer rods common</b>                                                   | <b>MP+; SBB+; PAS-</b>                           |
| <b>M3v</b>      | <b>Acute promyelocytic-microgranular variant</b> | <b>Fine granularity of cytoplasm in promyelocytes; folded nuclei</b>                                                    | <b>MP+; SBB+; PAS-</b>                           |
| <b>M4</b>       | <b>Acute myelomonocytic</b>                      | <b>&gt;30% blasts on nonerythroid series; &gt;20% but &lt;80% monocytic cells; blood monocytes &gt;5 10<sup>9</sup></b> | <b>MP+; NASDA+</b>                               |
| <b>M4Eo</b>     | <b>Acute myelomonocytic with eosinophilia</b>    | <b>&gt;5% abnormal eosinophils with basophilic granules</b>                                                             | <b>MP+; NASDA+ eosinophils; PAS+</b>             |
| <b>M5a</b>      | <b>Acute monocytic</b>                           | <b>&gt;80% of monocytic cells 5 monoblasts; rest are promonocytes/monocytes</b>                                         | <b>MP+; NASDA+</b>                               |
| <b>M5b</b>      | <b>Acute monocytic with differentiation</b>      | <b>&lt;80% of monocytic cells are monoblasts; rest are promonocytes/monocytes</b>                                       | <b>MP+; NASDA+</b>                               |
| <b>M6</b>       | <b>Acute erythroleukemia</b>                     | <b>&gt;30% of nonerythroid cells are blasts; &gt;50% of marrow are erythroblasts</b>                                    | <b>PAS+; ringed sideroblasts with iron stain</b> |
| <b>M7</b>       | <b>Acute megakaryoblastic</b>                    | <b>&gt;30% of nonerythroid cells are megakaryoblasts; cytoplasmic blebs; myelofibrosis common</b>                       | <b>MP-; SBB-; NASDA1 platelet MP+ by EM</b>      |

## ➤ التتميط المناعي:

يلعب التتميط المناعي دوراً هاماً في تشخيص ابيضاضات الدم و مراقبة الاستجابة للمعالجة .

تأتي أهمية هذه المقاربة من تطوير أضداد وحيدة النسيلة لمستضدات موجودة على سطح الخلايا الورمية في مراحل النضج المختلفة ،و بذلك تسمح هذه الطريقة بتأكيد سريع و دقيق للتصنيف الشكلي للابيضاض النقوي

الحاد سواءً بتحري المستضدات الاعتيادية التي تظهر على سطح الخلايا بمراحل النضج المختلفة ، أو بإظهار تغييرات غير اعتيادية ، حيث تميل الخلايا الورمية للتعبير عن مستضداتها السطحية بنماذج غير سوية يمكن أن تأخذ أربعة أشكال(١٧):

١ - ظهور مستضدات غير نقوية على سطح هذه الخلايا .

٢ - تزامن ظهور مستضدات تخص المراحل الباكرة من النضج مثل CD4 مع مستضدات تدل على النضج مثل CD15 .

٣ - زيادة التعبيرية والتي تؤدي إلى ظهور مستضد معين بمستويات مرتفعة تفوق المستويات الاعتيادية الملاحظة في الحالات الطبيعية .

٤ - غياب أحد المستضدات النقوية .

كما تعتبر هذه التقنية مهمة في تحري الاستجابة العلاجية برصد كمية قليلة جداً من الخلايا الابيضاضية المتبقية بشكل يفوق الدراسة المجهرية العادية وهو ما يسمى Minimal Residual Disease=MRD(١٨)

والذي أصبح نقطة مهمة في تقرير الخطورة وإقرار العلاج المناسب كما سيرد لاحقاً .

كما تتبع أهمية التتميط المناعي الإنذارية من خلال تحديد أنماط الابيضاض بدقة وكشف وجود واسمات لمفاوية على السلسلة الأرومية النقوية والتي لا يمكن كشفها بالمجهر الضوئي وبالتالي تحديد ما يسمى الابيضاض ثنائي النمط Biphenotype Leukemia

والذي يمثل خلايا ابيضاضية تحمل واسمات نقوية ولمفاوية بالوقت نفسه وهي ذات إنذار سيء جداً وتتطلب زرع نقي بالخط العلاجي الأول .

وفي الجدول التالي رقم (٤) توضيح لأهم الواسمات وتواردها في أنماط الالبيضاخ النقوي الحاد :

| TABLE (4) IMMUNOPHENOTYPING OF AML |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
|------------------------------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|------------------|-----|-----|
| Marker                             | M0 <sup>a</sup> | M1  | M2  | M3  | M4  | M5               | M6  | M7  |
| <b>Myeloid</b>                     |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| CD11b                              |                 |     |     | +   | ++  | ++               | -   | -   |
| CD13                               | ++              | ++  | +   | +   | ++  | ++               | +   | +   |
| CD14                               | -               | -   | -   | -   | ++  | -                | -   | -   |
| CD15                               | +               | +   | +   | ++  | ++  | ++               | -   | -   |
| CD33                               | ++              | ++  | ++  | +++ | ++  | +++              | ++  | ++  |
| CD34                               | ++              | ++  | ++  | +/- | +   | +/-              | -   | +/- |
| CD65                               | ++              | ++  | ++  | ++  | ++  | ++               | ++  | +   |
| <b>Erythroid</b>                   |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| Glycophorin A                      | -               | -   | -   | -   | -   | -                | ++  | -   |
| <b>Megakaryocytic</b>              |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| CD41/61                            | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | ++  |
| CD42                               | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | ++  |
| CD36                               | +/-             | +/- | +/- |     | ++  | ++               |     | ++  |
| <b>B-Cell Lineage</b>              |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| CD10                               | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | -   |
| CD19                               | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | -   |
| CD20                               | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | -   |
| <b>T-Cell Lineage</b>              |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| CD2                                | +               | +   | +   | +   | +   | +                | -   | ++  |
| CD3                                | -               | -   | -   | -   | -   | -                | -   | -   |
| CD4                                | -               | -   | -   |     | ++  | ++               | -   | +   |
| CD7                                | -               | +   | +   | +   | +   | +                | +   | +   |
| CD56                               | +/-             | +/- | +/- | +/- | +   | +                | -   | +   |
| <b>Other</b>                       |                 |     |     |     |     |                  |     |     |
| HLA-DR                             | ++              | ++  | ++  | +/- | +++ | +++              | -   | +   |
| CD117                              | ++              | ++  | +   | +   | +   | +/- <sup>b</sup> | +/- | +   |

## ➤ الوراثة الخلوية و الشذوذات الصبغية :CYTOGENETIC ABNORMALITIES

تعتبر من أهم العوامل الإنذارية عند مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد ، حيث تتواجد الاضطرابات عند حوالي ٨٠ % من المرضى ، و يمكن تحري هذه الاضطرابات إما بطريقة (fluorescent in situ hybridization) FISH

أو بطريقة PCR ( polymerase chain reaction )

إن هذه التبدلات قد تحسن الإنذار أو تسيء له .

فمن الشذوذات حسنة الإنذار نذكر الإزفاء بين الصبغيين ٢١ و ٨ و أيضاً انقلاب الصبغي ١٦ و تعتبر من أشيع التبدلات الصبغية و التي تحمل إنذاراً جيداً ، استجابة أفضل للمعالجة ، هوادة كاملة بعد المعالجة الهجومية مع بقيا أطول (١٩) .

كما يذكر أيضاً الإزفاء بين الصبغيين ١٥ و ١٧ عند مرضى الابيضاض سليف النقوي نمط M3 و الذي ينتج عنه طفرة كبخ في مرحلة سليفة الخلية النقوية مما يجعلها حساسة للريتينويك أسيد و الذي يساعد على تمايزها و بالتالي يحسن الإنذار النهائي لهؤلاء المرضى (٢١,٢٠) .

أما الشذوذات غير المفضلة فيذكر منها تبدلات الصبغي السابع (حذف) و الصبغي الخامس (حذف او احادية) و يقدر انتشارها بين مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد بين (٢ – ٤) % (٢٢,٢٣,٢٤) .

و نذكر أيضاً تبدلات الصبغي ١١ و التي تحمل إنذاراً شديداً السوء و الذي يترافق مع تبدلات في المورثة MLL (٢٥) .

تمتاز هذه الشذوذات الصبغية بتواردها مع أنماط شكلية معينة من الابيضاض النقوي الحاد ، فمثلاً يترافق الإزفاء t(8,21) مع AML – M٢ ، و الإزفاء t(15,17) مع AML – M3 والانقلاب الصبغي inv16 مع AML – M4 (٢٦) .

و الجدول التالي رقم (٥) يبين أهم الشذوذات الصبغية المصادفة عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد عند الأطفال و توافقها مع تصنيف FAB الشكلي :

**TABLE( )CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN CHILDHOOD AML<sup>a</sup>**

| Chromosome Abnormality          | AML FAB Type      | Affected Genes      | Functions                                | Frequency | Comments                                                                                                                     |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| t(8;21)(q22;q22)                | M1, M2            | ETO-AML1            | Transcription factors                    | 5-15 %    | Auer rods common; chloromas                                                                                                  |
| t(15;17)(q22;q12)               | M3, M3v           | PML-RARA            | Transcription factor, hormone receptor   | 6-15%     | Coagulopathy; ATRA responsiveness                                                                                            |
| t(11;17)(q23;q12)               | M3                | PLZF-RARA           | Transcription factor, hormone receptor   | Rare      | Coagulopathy; ATRA unresponsiveness                                                                                          |
| inv (16)(p13q22); t(16;16)      | M4Eo              | MYH11-CBF?          | Muscle protein, transcription factor     | 2-11%     | CNS leukemia; eosinophilia with basophilic granules                                                                          |
| t(8;16)                         | M5b               | MOZ-CBP             | Transcription factors                    | 1%        | Infants or young adults; high WBC count; chloromas; erythrophagocytosis; secondary leukemia after epipodophyllotoxins        |
| t(9;11)(p22;q23)                | M4, M5a           | AF9-MLL             | Homeodomain proteins                     | 5-13%     | Infants or young adults; high WBC count; chloromas; erythrophagocytosis; secondary leukemia after epipodophyllotoxins        |
| t(10;11)(p12;q23)               | M5                | AF10-MLL            | Homeodomain proteins                     | Rare      | Infants or young adults; high WBC count; chloromas; erythrophagocytosis; secondary leukemia after epipodophyllotoxins        |
| t(11;17)(q23;q21)               | M5                | MLL-AF17            | Homeodomain proteins                     | Rare      | Infants or young adults; high WBC count; chloromas; erythrophagocytosis; secondary leukemia after epipodophyllotoxins        |
| t(11q23)b                       | M4, M5            | MLL, other partners | Homeodomain proteins                     | 2-10%     | Infants; high WBC count, CNS and skin involvement; poor prognosis associated often associated with these, especially t(4;11) |
| t(1;22)                         | M7                | RBM15-MKL1          | RNA binding protein, DNA binding protein | 2-3%      | M7 AML in infants with Down syndrome; myelofibrosis                                                                          |
| t(6;9)                          | M2, M4, MDS       | DEK-CAN             | Transcription factor, nuclear protein    | <1        | Basophilia                                                                                                                   |
| inv(3)(q21;q26) t(3;3)(q21;q26) | M2, M4, MDS       | EVI1                | Transcription factor                     | <1        | Prior MDS; thrombocytosis and abnormal platelets                                                                             |
| -7/del(7)(q22-q36)              | All subtypes, MDS | ?                   | ?                                        | 2-7%      | Toxic exposure; prior MDS; more common in older adults; bacterial infections common                                          |
| -5/del(5)(q11-q35)              | All subtypes, MDS | ?                   | ?                                        | Rare      | Toxic exposure; prior MDS; more common in older adults                                                                       |
| add 8                           | All subtypes      | ?                   | ?                                        | 5-13%     | Prior MDS; older patients                                                                                                    |

AML, acute myelogenous leukemia; ATRA, all-trans-retinoic acid; CNS, central nervous system; FAB, French-American-British; MDS, myelodysplastic syndrome; WBC, white blood cell.

<sup>a</sup>This table is not a complete list of all chromosomal abnormalities associated with childhood AML but represents some of the more common abnormalities or those with important phenotypic characteristics. See text for references.

<sup>b</sup>11q23 translocations involving the MLL gene have been shown to have many different fusion partners.

## ➤ الاستجابة العلاجية: Response of treatment

تعتبر العامل الإنذاري الأهم حالياً ، و تمثل عامل تنبؤي مهم للنتائج السريرية النهائية في الالبيضااضات الدموية .

تقدر الاستجابة للمعالجة بتحري تواجد الخلايا الورمية في رشفة النقي تحت المجهر بعد فترة معينة من المعالجة مع تقدير نسبة هذا التواجد .

فيعرف الهجوع التام (الهوادة التامة ) بوجود الأرومات في النقي بنسبة أقل من ٥ % من مجموع خلايا النقي ،  
بينما يعرف فشل المعالجة البدئية بأنه تواجد الأرومات في النقي بنسبة تفوق ١٥ % من مجموع خلاياه ،  
أما تواجد الأرومات بنسبة ( ٥ – ١٥ ) % فيعتبر استجابة غير كاملة للعلاج ( هوادة جزئية ).

أظهرت الدراسات أن النتائج النهائية للمعالجة كانت مختلفة ما بين المرضى الذين حققوا هوادة جزئية مع أولئك الذين حققوا هوادة كاملة (٢٧,٢٨).

إن فشل المعالجة الهجومية منذ البداية وغياب الاستجابة الكاملة مبرر للتفكير بزرع النقي منذ البداية.

من هذه النتائج تطورت فكرة ما يسمى المرض المتبقي الأدنى (MRD Minimal Residual Disease)

لوحظ أنه بالرغم من أن ٨٠ % من مرضى الالبيضااض النقوي الحاد يحققون هوادة كاملة بعد المعالجة الهجومية فإن نصفهم يتعرضون للنكس وبشكل باكر أحيانا و تكون النتائج النهائية لديهم سيئة .

إن المقصود ب MRD هو تحري الخلايا الورمية في النقي و التي لا يمكن كشفها عيانياً بسبب قلة عددها و ذلك بتقنية من إحدى التقنيات التالية PCR أو FISH أو التنميط الخلوي المناعي (٢٩,٣٠).

بحيث تعتبر إيجابية في حال كان تواجدها أكثر من خلية ورمية بين كل ( ١٠٠٠ – ١٠٠٠٠ ) خلية من خلايا النقي.

إن تحديد MRD يحدد بدوره المرضى المتوقع النكس لديهم بشكل كبير ، و بالتالي إمكانيات التدخل السريع و المناسب و التفكير مباشرة بزرع النقي .

## ➤ الشذوذات الجزيئية :

تمخضت الدراسات الحديثة المعمقة عن اكتشاف طفرات وشذوذات على المستوى الجزيئي يمكن أن تلعب دوراً إنذارياً في مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد.

فمثلاً طفرات مستقبلات التيروزين كيناز و نذكر من أهمها طفرة المستقبل FLT3 و هي من أشيع الطفرات المتواترة عند مرضى الالبيضااض الدموي النقوي الحاد و نسبة انتشارها حوالي ١٢-١٥ % من مرضى الالبيضااض النقوي الحاد الأطفال ، و يحمل هؤلاء المرضى إنذاراً سيئاً جداً (٣١,٣٢) .

و نذكر أيضاً طفرة المستقبل c- KIT و هي من الطفرات المفعلة و تترافق مع إنذار سيء و لكن لا تزال الدراسات عليها محدودة .

## ➤ تظاهرات المرض:

و نذكر من أهمها و التي تؤثر على العوامل الإنذارية

○ الارتشاح السحائي : و يتواجد عند حوالي ١٥ % من المرضى و خاصة الأنماط M5 و M4 و المرضى الرضع ، و مرضى فرط الكريات البيض.

○ تعداد الكريات البيض عند التشخيص: يحمل التعداد المرتفع أكثر من ٢٠٠٠٠/مم<sup>٣</sup> إنذاراً سيئاً ظهر في العديد من الدراسات الانذارية

ويترافق التعداد المرتفع مع بعض الشذوذات الصبغية كالإزفاء t(4.11) كما ذكر في الجدول (٥) الخاص بالشذوذات الصبغية (٣٣) .  
بالإضافة إلى خطورة تكتل الكريات البيض و ما ينجم عن ذلك من انسداد في الأوعية الصغيرة نتيجة الخثرات و خطورة تطور متلازمة الانحلال الورمي الحادة .

## الخلاصة :

رغم الجهود المبذولة من أجل تحسين النتائج السريرية النهائية عند مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد ، إلا أن النتائج ما تزال محدودة ، ولم تتمكن مقاربات العلاج الكيماوي من تحسينها.

و لعل التطور الأبرز في المعالجة هو دخول زراعة الخلايا الجذعية كخط علاجي أول حسب درجة الخطورة ، و في هذا السياق كان التطور الأهم هو الدراسة الصبغية و دراسة MRD و تحديد المجموعات ذات الخطورة العالية والتي يتوقع عدم استجابتها للعلاج التقليدي. و نذكر من العلاجات الحديثة أضداد وحيدة النسيلة anti CD33 .

ثلاثة عوامل إنذارية يجب تحريها عند جميع المرضى و هي النمط الشكلي و الشذوذات الصبغية و MDR و بالتالي إمكانية التدخل السريع و المناسب في حال حملت إنذاراً سيئاً و تطبيق علاج مكثف و الذي يتمثل بشكل خاص بخيار زرع الخلايا الجذعية . حالياً تعتمد أحدث التصنيفات على هذه العوامل الثلاث مجتمعة حسب ما يلي:

- منخفضي الخطورة :وجود تبدلات مستحسنة على مستوى الوراثة الخلوية مثل  $t(15,17)$  ,  $inv16$  ,  $t(8,21)$  مع استجابة جيدة للمعالجة الهجومية .
- مرتفعي الخطورة :وجود تبدلات غير مستحسنة على مستوى الوراثة الخلوية مثل أحادية الصبغي الخامس أو السابع مع تواجد الأرومات بأكثر من ١٥% في رشفة النقي بعد المعالجة الهجومية.
- مرضى الخطورة المعيارية هم الذين لا يحملون أية شذوذات صبغية مع تواجد الأرومات بأقل من ١٥% من خلوية النقي بعد المعالجة الهجومية .

في واقع مشفانا يتلقى المرضى أشواط علاجية موحدة بغض النظر عن العوامل الانذارية، و بدون اي دراسة وتقييم جيد للاستجابة السريرية مما يفسر النتائج الضعيفة لدينا مما دفعنا لإجراء هذه الدراسة حول العوامل الإنذارية و دورها في تصنيف المرضى ضمن مجموعات خطورة عالية و منخفضة و تحديد مقاربات علاجية مختلفة حسب الخطورة مما قد يحسن النتائج .

## القسم العملي:

تمهيد: يضم هذا القسم التفاصيل المتعلقة بخطوات الدراسة المتمثلة في مجتمع الدراسة ومكانها و في اختيار العينة وشروطها ومنهج الدراسة وتحليل بيانات الدراسة .

### مجتمع الدراسة:

يتألف المجتمع الأصلي للدراسة من الأطفال من عمر ١ شهر حتى ١٤ سنة.

### مكان الدراسة:

شعبة أمراض الدم في مشفى الأطفال وشعبة الأطفال في مستشفى البيروني.

### منهج و عينة الدراسة:

كانت الدراسة راجعة و شملت عينة الدراسة ١٠٢ حالة ابيضاض دم نقوي حاد مشخصة في مكان الدراسة و أجريت في الفترة الواقعة بين ٢٠١٠/١/١ حتى ٢٠١٢/١/١ .

### شروط العينة:

- الأطفال بعمر من ١ شهر حتى ١٤ سنة .
- تشخيص حديث لايبيضاض الدم النقوي الحاد .
- تلقي العلاج لأول مرة في مكان الدراسة.
- إمكانية المتابعة .

### شروط الاستبعاد:

- الانقطاع عن المعالجة.
  - المرضى المشخصين خارجياً أو المتلقين لعلاجات خارجية.
- ملاحظة:** تعتبر شعبة الأطفال في مشفى البيروني وشعبة أمراض الدم في مشفى الأطفال كتلة واحدة ، والخطوة المتبعة في معالجة ابيضاض الدم النقوي الحاد عند الأطفال واحدة وهي : :  
ELAMO2: والتي تتضمن شوطاً هجومياً يجرى بعده بزل للنقي لتقييم الاستجابة البدئية للمعالجة و يليه ثلاثة أشواط داعمة وتقيم الاستجابة بعدها ببزل النقي أيضاً ومن ثم معالجة محافظة لمدة سنتين .

في دراسة المرضى تم تحديد عمر المريض وجنسه ودراسة تظاهرات المرض والتي تؤثر في الإنذار والتي تتضمن تعداد الكريات البيض و تحري وجود ارتشاح سحائي لحظة التشخيص .

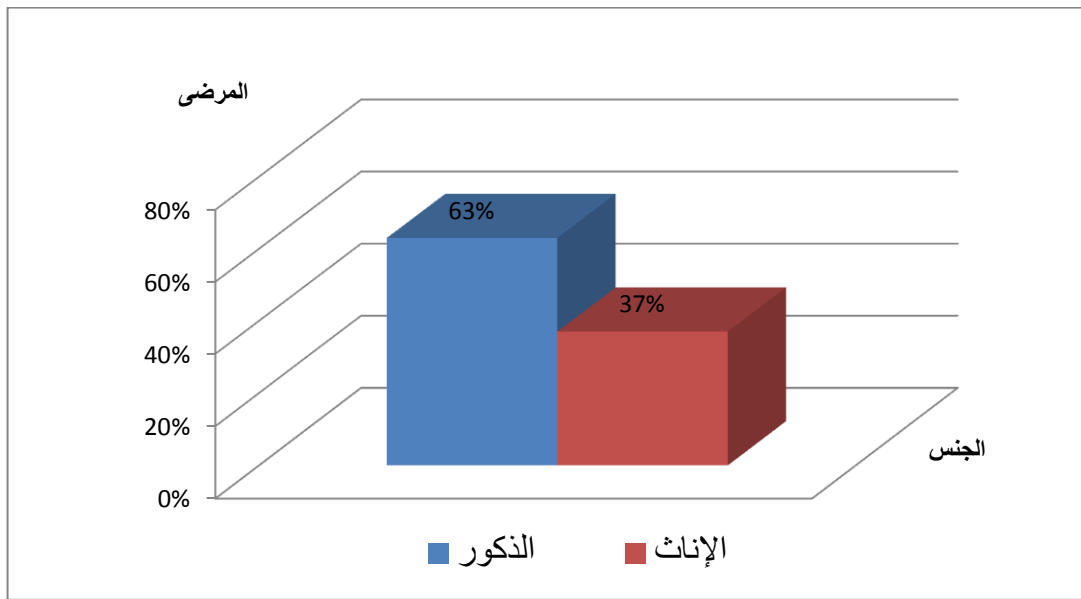
تم تحديد وجود عوامل مؤهبة – العوامل المتعلقة بالمرض والتي تؤثر في الإنذار والتي تتضمن النمط الشكلي- التنميط المناعي – الوراثة الخلوية والشذوذات الصبغية، والاستجابة البدئية للمعالجة ، ومن ثم دراسة علاقة هذه العوامل الإنذارية مع الوفيات و سير المرض من نكس و هجوع .

## الدراسة العملية:

### الجنس :

علماً أنه لا يوجد اختلاف في الوقوع بين الذكور والإناث . تمت دراسة توزع المرضى من حيث الجنسين فتبين أن نسبة المصابين الذكور كانت أكبر من الإناث ؛ (٦٣% لدى الذكور ، ٣٧% لدى الإناث).

وبدراسة توزع الجنسين بالنسبة للوفيات كان نسبة المتوفين الذكور ٦٠% و الإناث ٤٠% أي حافظت الإناث على الإنذار الأفضل .صص



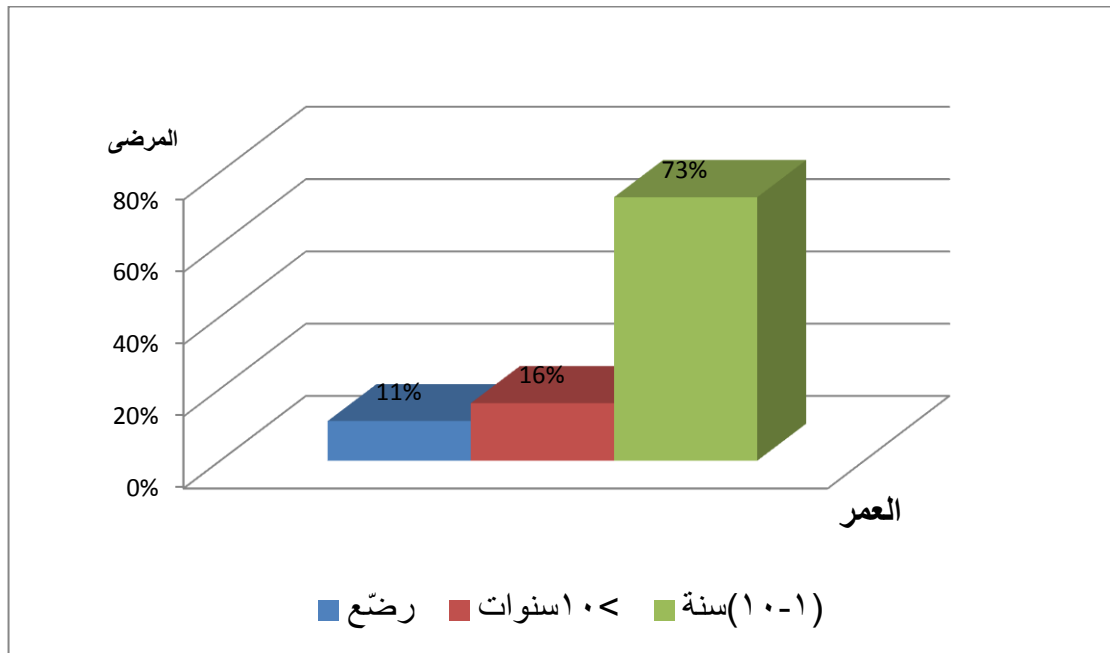
الشكل رقم (١) يبين نسبة وقوع المرض لدى الجنسين

هذه النتيجة كانت مقارنة لنتيجة دراسة باكستانية (١) أجريت في قسم الأطفال في مشفى جامعة آغا خان - كراتشي ، و شملت هذه الدراسة ٣٧ طفل بعمر دون ١٥ سنة شُخص لديهم ابيضاض دم نقوي حاد في الفترة الواقعة ما بين كانون الثاني ٢٠٠٥ و أيار ٢٠٠٧ حيث كانت نسبة المصابين الذكور ٧٥% و الإناث ٢٥% .

## العمر:

يوضح الشكل رقم (٢) توزع وقوع المرض لدى ثلاث فئات عمرية وهي :

- الرضع (دون السنة) والتي بلغت نسبة الوقوع لديها ١١% .
- الأطفال أكبر من ١٠ سنوات كانت نسبة الوقوع لديها ١٦% .
- الأطفال بين (١-١٠) سنوات ، وهذه الفئة حملت أكبر نسبة وقوع والتي بلغت ٧٣% .



الشكل رقم (٢)

و لكن بالعودة إلى الوفيات نجد أن جميع المصابين الرضع و بعمر أكبر من عشر سنوات قد توفوا و هذا يتوافق مع سوء الإنذار لديهم .

## دراسة العوامل المؤهبة لايبيضاض الدم النقوي الحاد لدينا:

ذكرنا في القسم النظري العديد من الحالات المؤهبة لايبيضاض الدم النقوي الحاد والتي تؤثر عادة في إنذار المرض.

تمثلت الحالات الموروثة في دراستنا بمريضين لديهما تثالث في الصبغي ٢١ (متلازمة داون) ،ومريضين فقر دم فانكوني.

أما الحالات المكتسبة فقد تم تسجيل حالتي ابيضاض دم نقوي حاد لدى مريضين مشخص لهما فقر دم لا مصنع. وثلاث حالات ابيضاض دم نقوي حاد تالٍ للمعالجات الكيماوية لدى ( ورم

خلايا لايد ينغ في الخصية – رابد وميوساركوما – نوروبلاستوما). و قد ظهر الابيضاض بعد فترة تراوحت بين (١٠ – ١٨) شهر ، و هذا مثير للتساؤل حول ما إذا كان الابيضاض في هذه الحالات مرافقاً للخباثة و ليس ناتجاً عن معالجتها .

بذلك يكون مجموع حالات ابيضاض الدم الثانوي لدينا تسع حالات (حوالي ٩% من مجمل المرضى الداخليين في الدراسة).

إن خمسة من هؤلاء المرضى توفوا مباشرة بعد التشخيص ، و أربعة لا يزالون قيد المعالجة.

يبين الجدول التالي : جدول رقم (٦) هذه الحالات مع التوضيح للنمط الشكلي المرافق.

| الحالة المؤهبة              | عدد المرضى | النمط الشكلي | متابعة المريض                            |
|-----------------------------|------------|--------------|------------------------------------------|
| متلازمة داون                | ٢          | M7,M1        | توفي المريضان                            |
| فقر دم فانكوني              | ٢          | M1,M5        | توفي المريضان                            |
| فقر دم لا مصنع              | ٢          | M2,M1        | المريضان لا يزالان قيد المعالجة          |
| AML ثانوي لمعالجات كيميائية | ٣          | M5,M4,M2     | توفي مريض ومريضان لا يزالان قيد المعالجة |

جدول رقم (٦)

من استعراض هذه الحالات نجد ما يؤكد سوء الإنذار لدى مرضى الابيضاض الحاد الثانوي و عدم تحملهم أو استجابتهم على العلاج الكيماوي ، و باستثناء مرضى داون تعتبر حالات ابيضاض الدم النقوي الحاد الثانوي استطباب لزرع النقي مباشرة من الخط الأول في حال وجود متبرع ، أما تناذر داون فيتمتعون باستجابة جيدة للمعالجة الكيماوية مما يؤخر هذا الاستطباب .

بالعودة إلى أسباب الوفاة عند هؤلاء المرضى وجدنا أن مريض داون تطور لديهما تثبط نقوي و إنتان دم أثناء العلاج و أدى إلى الوفاة ، أما مرضى فقر دم فانكوني فقد تطور لدى أحدهما أيضاً إنتان دم بعد تثبط النقي و كان سبب الوفاة ، و الآخر توفي نتيجة نزف دماغي . أما مريض الابيضاض النقوي الثانوي فأيضاً تطور لديه تثبط نقوي و إنتان دم ، أي أن أغلب أسباب الوفاة كانت التثبط و الإنتان و ليست ناتجة عن المرض نفسه و هنا نشير إلى أهمية العناية الفائقة لهؤلاء المرضى.

## دراسة تظاهرات المرض والتي تؤثر على الإنذار:

### أولاً: الارتشاح السحائي:

ذكرنا سابقاً إن نسبة وجود ارتشاح سحائي لدى مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد تصل حتى ١٥% وتترافق غالباً مع الأنماط: M5, M4 ، أو حالات فرط الكريات البيض .

في دراستنا وجد الارتشاح السحائي بالخلايا الورمية لدى ٧ مرضى (٧%) لحظة التشخيص .

جدول رقم (٧) يبين الأنماط الشكلية لمرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد مع ارتشاح سحائي وتعداد الكريات البيض لديهم لحظة التشخيص ومتابع هؤلاء المرضى:

| رقم المريض | النمط الشكلي | تعداد الكريات البيض | متابعة المريض                                                       |
|------------|--------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| ١          | M5           | ٥٠٠٠٠<              | وفاة- انحلال ورمي                                                   |
| ٢          | M4           | ٥٠٠٠٠<              | وفاة- انحلال ورمي                                                   |
| ٣          | M1           | ٥٠٠٠٠<              | قيد المعالجة                                                        |
| ٤          | M1           | (٢٠-١٠) ألف         | لم يسجل نكس بعد ٢٤ شهر من المعالجة وحاليا قيد المراقبة السريرية فقط |
| ٥          | M2           | ١٠٠٠٠>              | وفاة- تثبط نقوي و انتان دم                                          |
| ٦          | M2           | ١٠٠٠٠>              | قيد المعالجة                                                        |
| ٧          | M3           | ١٠٠٠٠>              | قيد المعالجة                                                        |

### جدول رقم (٧)

إن ثلاثة من هؤلاء المرضى كان تعداد الكريات البيض لديهم لحظة التشخيص أكثر من ٥٠ ألف كرية /مل و اثنين منهم من النمط M4 , M5 و قد حدثت الوفاة لديهما باكراً و كانت الوفاة نتيجة فرط الكريات البيض و تطور متلازمة الانحلال الورمي مما يؤكد سوء الإنذار و خاصة باجتماع أكثر من عامل إنذاري سيء.

ومريض واحد حقق بقيا حتى الآن دون نكس بعد انتهاء مدة المعالجة كاملة ويخضع حالياً فقط للمراقبة السريرية ، و هو بالأصل لم يحمل نمطاً سيئاً أو تعداداً مرتفعاً.

### ثانياً:تعداد الكريات البيض لحظة التشخيص:

وهو عامل يسيء إلى الإنذار في حال تجاوز ٢٠ ألف (كما ما ورد في القسم النظري) لزيادة خطورة تكتل الكريات البيض داخل الأوعية و الخثرات وتطور متلازمة الانحلال الورمي.

في دراستنا بلغ عدد المرضى الذين تجاوز رقم الكريات البيض لديهم لحظة التشخيص أكثر من ٢٠ ألف كرية/مل ٦٠ مريض (ما يقارب ٥٩% من المرضى).

بينما بلغ عدد المرضى الذين كان لديهم رقم الكريات البيض لحظة التشخيص أقل من ٢٠ ألف كرية/مل ٤٢ مريض (٤١% من المرضى) وأكثر من نصف هؤلاء (٢٥ مريض) كان رقم الكريات البيض أقل من ٤٠٠٠ كرية/مل (أي المريض في حالة تثبط نقوي).

بمتابعة هؤلاء المرضى نجد ما يلي:

### جدول رقم (٨):

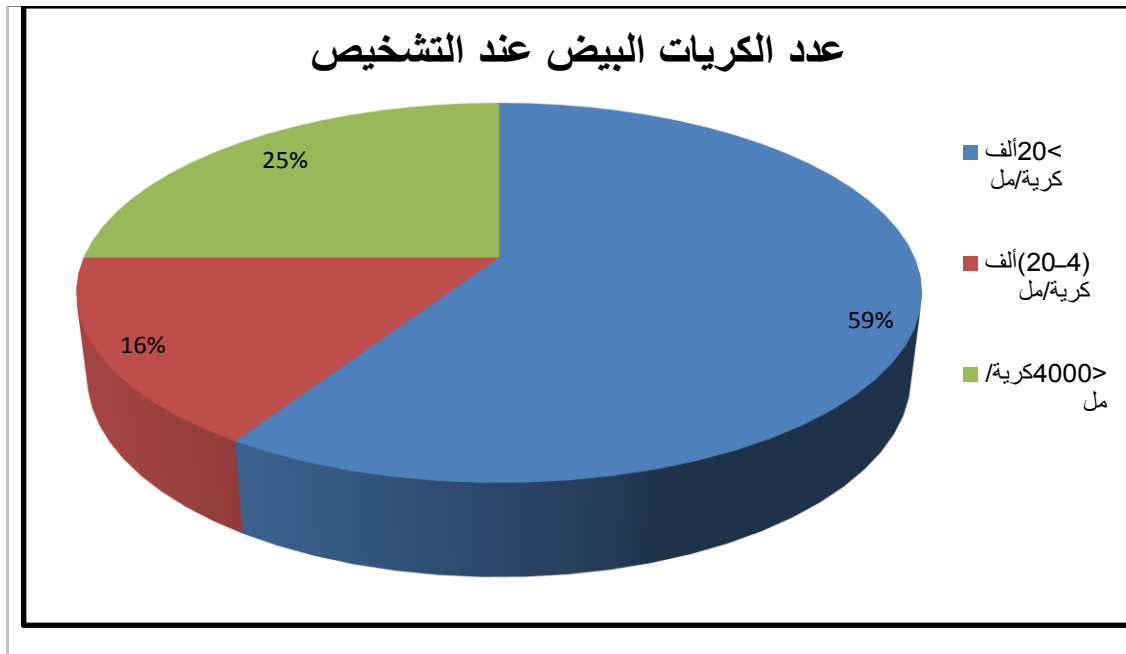
| متابعة المرضى                                                                                               | نسبة المرضى                    | عدد المرضى | تعداد الكريات<br>البيض  |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|-------------------------|---------------------|
| ٤٢ (٧٠%) وفاة.<br>١٧ (٢٨%) قيد<br>المعالجة.<br>١ (٢%) انتهاء<br>المعالجة دون<br>نكس مع المراقبة<br>السريية. | ٥٩% من<br>مرضى عينة<br>الدراسة | ٦٠         | < ٢٠ ألف<br>كرية/مل     | المجموعة<br>الأولى  |
| ٥ (٢٩%) وفاة.<br>١٠ (٥٩%) قيد<br>المعالجة.<br>٢ (١٢%) انتهاء<br>المعالجة دون<br>نكس مع المراقبة<br>السريية. | ١٦% من<br>مرضى عينة<br>الدراسة | ١٧         | (٢٠ - ٤) ألف<br>كرية/مل | المجموعة<br>الثانية |
| ١٥ (٦٠%) وفاة.<br>٩ (٣٦%) قيد<br>المعالجة.<br>١ (٤%) انتهاء<br>المعالجة دون<br>نكس مع المراقبة<br>السريية.  | ٢٥% من<br>مرضى عينة<br>الدراسة | ٢٥         | > ٤٠٠٠<br>كرية/مل       | المجموعة<br>الثالثة |

نلاحظ أن نسبة الوفيات عند أفراد المجموعة التي سجل لديها ارتفاع في تعداد الكريات البيض لحظة التشخيص أكثر من ٢٠ ألف/مل كانت أعلى من المجموعتين اللتين كان تعداد الكريات البيض لديهما أقل من ٢٠ ألف كرية / مل لحظة التشخيص (٧٠ % مقابل ٢٩% و ٦٠ %).

إن معظم أسباب الوفيات لدى هذه المجموعة كانت نتيجة تطور متلازمة انحلال ورمي أو النزوف أو مقاومة المرض للمعالجة .

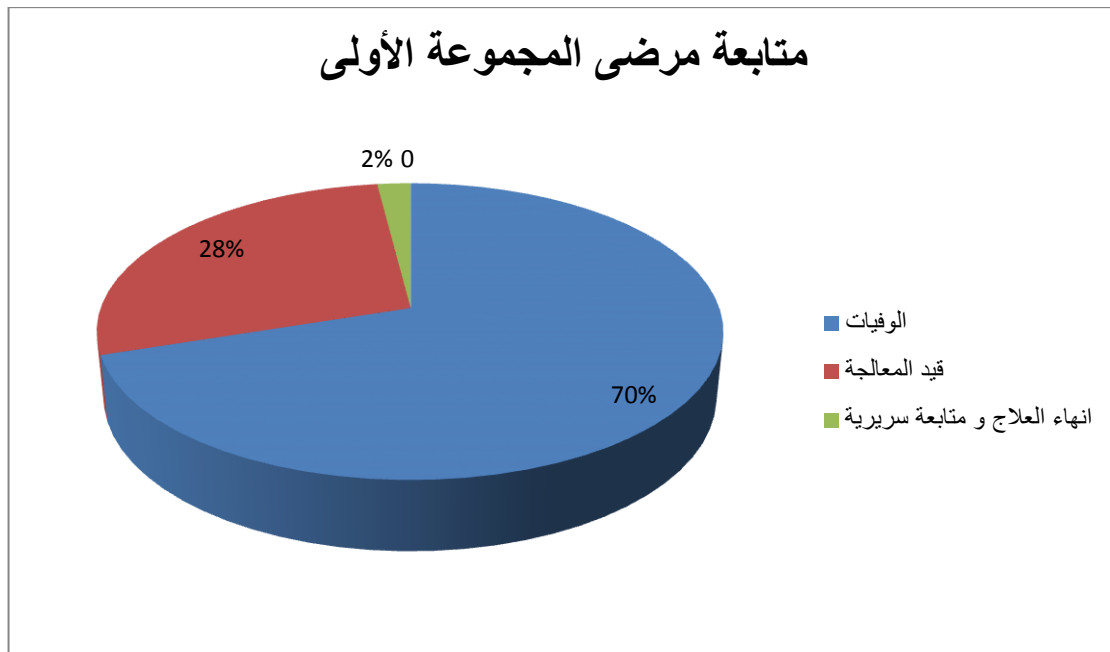
و أيضاً نسبة الوفيات لدى المرضى الذين كان تعداد الكريات البيض لديهم أقل من ٤٠٠٠ كرية/مل كانت ذات أهمية نظراً للتنشط النقوي الشديد و ترافقها بانتانات قاتلة أثناء العلاج الهجومي أو تعرض المريض لنزوف مميتة .

توضح الأشكال التالية تعداد الكريات البيض عند التشخيص و متابعة المجموعات الثلاثة حسب التعداد .

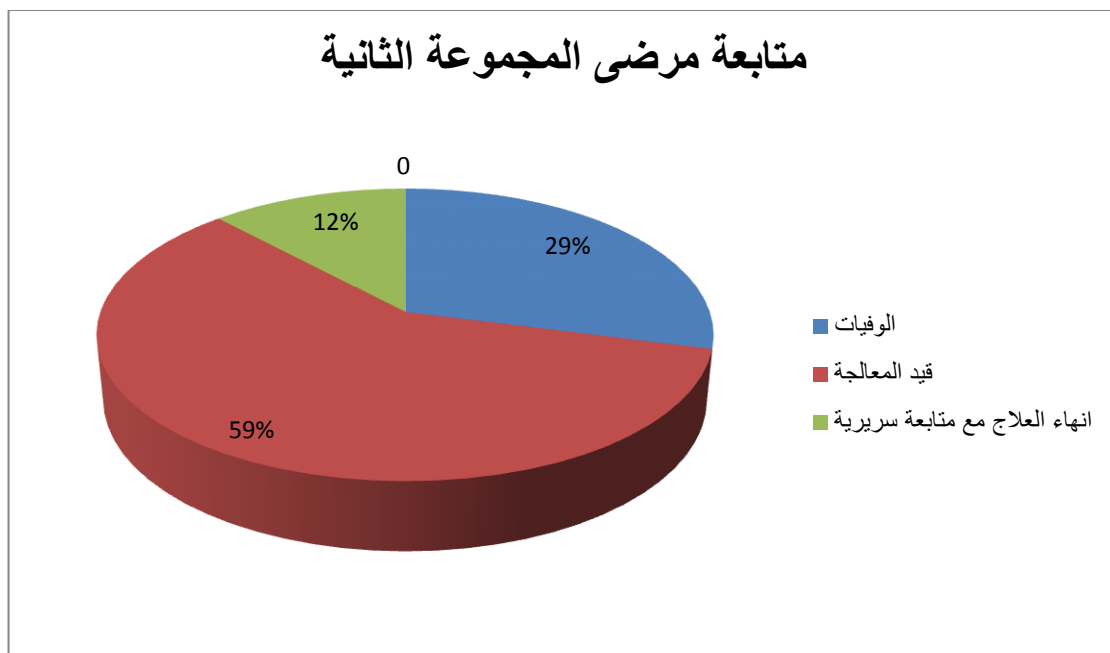


الشكل رقم (٤)

يوضح تعداد الكريات البيض لدى المرضى عند التشخيص

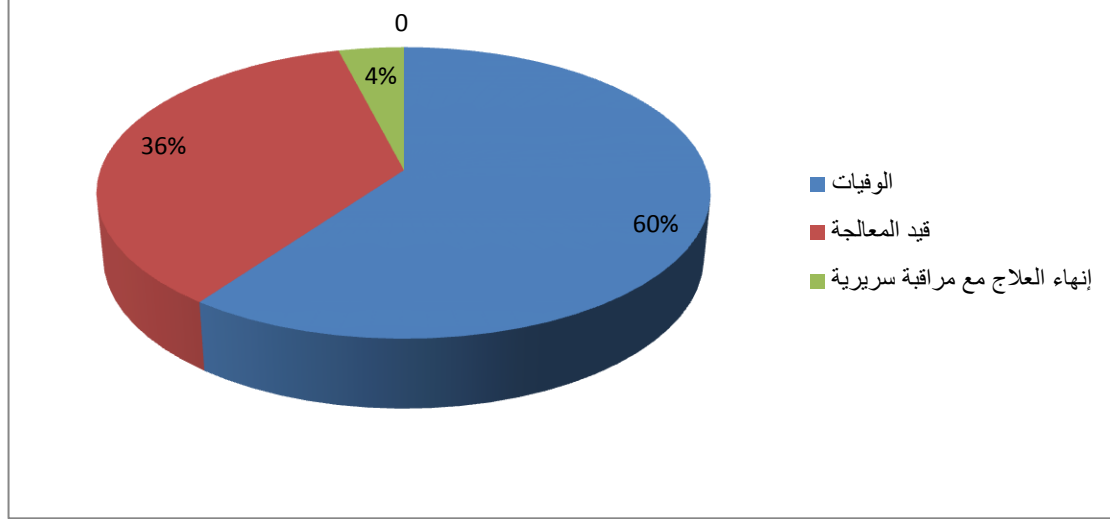


الشكل (٥)



الشكل رقم (٦)

### متابعة مرضى المجموعة الثالثة



الشكل رقم (٧)

مما سبق نلاحظ التأثير العكسي لارتفاع الكريات البيض عند التشخيص على نتائج العلاج من حيث زيادة نسبة الوفيات و إنقاص الشفاء .

العوامل المتعلقة بالمرض والتي تؤثر في الإنذار:

**أولاً: النمط الشكلي للابيضاض :**

و تم اعتماد تصنيف FAB في الدراسة.

تم تحديد النمط الشكلي لدينا بطريقة القراءة المباشرة لرشافة النقي تحت المجهر وتم التأكيد لجميع الحالات باستخدام التنميط المناعي لخلايا النقي.

يوضح الجدول التالي توزيع مرضانا حسب الأنماط الشكلية أولاً بالقراءة المباشرة تحت المجهر ثم بطريقة التنميط المناعي ، مع العلم أن النمطين ( MO –M7 ) لا يشخصان عادة إلا بالتنميط المناعي ،حيث أن القراءة تحت المجهر كانت تشير غالباً إلى ALL-L2 بالنسبة للنمط M0 و ALL-L1 بالنسبة للنمط M7 ، و كما ذكرنا تم تأكيد هذه الحالات بواسطة التنميط المناعي .

جدول رقم (٩) نسبة توارد الأنماط الشكلية بالقراءة المباشرة تحت المجهر و بطريقة FCM

| النمط الشكلي       |                | M0 | M1  | M2  | M3 | M4  | M5 | M6 | M7  | قراءات أخرى |
|--------------------|----------------|----|-----|-----|----|-----|----|----|-----|-------------|
| القراءة تحت المجهر | عدد المرضى     | —  | ٢٣  | ٣٠  | ١  | ١١  | ٢  | ٤  | —   | ٣١          |
|                    | النسبة المئوية | —  | %٢٣ | %٢٩ | %١ | %١١ | %٢ | %٤ | —   | %٣٠         |
| التنميط المناعي    | عدد المرضى     | ٤  | ٢٠  | ٣١  | ٣  | ١٤  | ٨  | ٣  | ١١  | ٨           |
|                    | النسبة المئوية | %٤ | %١٩ | %٣٠ | %٣ | %١٤ | %٨ | %٣ | %١١ | %٨          |

بالنسبة للقراءات الأخرى : فهي تشير إلى الحالات التي كانت فيها قراءة رشافة النقي تحت المجهر تشير إلى ابيضاض لمفاوي حاد و كانت ملتبسة مع الإصابة النقية .

و تشير إلى الابيضاض ثنائي الشكل بطريقة التنميط المناعي .

مما سبق نجد أن أشيع الأنماط الشكلية لدينا هي M2 و M1 سواء بقراءة رشافة النقي تحت المجهر أو بطريقة التنميط المناعي ، بينما كانت الأنماط الأقل شيوعاً هي M3 و M6.

و بمقارنة هذه النتائج مع نتائج دراسة باكستانية(ب) أجريت في معهد باكستان للعلوم الطبية - مشفى الأطفال - قسم الأورام و نشرت عام ٢٠١١ في المجلة العالمية لعلم الأمراض (الباثولوجيا ) نجد ما يلي :

شملت الدراسة ٢٦ طفلاً بعمر دون ١٥ سنة مشخصين بابيضاض دم نقوي حاد ما بين تموز ٢٠٠٧ و تموز ٢٠٠٩ و أجري لهم بزل نقي مع تلوين الرشافات بملون رايت و الصبغات الكيميائية الخلوية (الاستيراز اللانوعية - أسود سودان - PAS) و دراستها تحت المجهر (حيث لم يُذكر في الدراسة استخدام التنميط المناعي ) و تبين أن أشيع الأنماط كانت M1 (٣٥ %) و M3 (٣١ %) و من ثم M4 (١٥ %) و أخيراً M6 (٤ %) و لم تُذكر أية إصابة بالأنماط M0, M5, M7 .

بينما ذكرت الدراسة الباكستانية(أ) التي أجريت في قسم الأطفال التابع لمستشفى جامعة آغا خان أن أكثر الأنماط شيوعاً كان M4 (٣٩ %).

ربما يعود الاختلاف في نسبة النمط M3 بين دراستنا و الدراسة الباكستانية إلى أن تشخيص هذا النمط يعتمد على القراءة تحت المجهر و لا يمكن تشخيصه بواسطة التنميط المناعي أي أن العامل الشخصي في تأكيده يلعب دوراً كبيراً .

وأيضاً بالعودة إلى الجدول السابق نجد أن ٣١ مريض (٣٠%) من الحالات كانت القراءة تحت المجهر لا تشير إلى ابيضاض دم نقوي حاد و إنما إلى ابيضاض لمفاوي حاد أو ملتبسة مع إصابة نقوية، و لكن بواسطة تقنية التنميط المناعي FCM تبين أن ٢٣ مريض (٧٤%) كانت الإصابة لديهم نقوية و ٨ مرضى (٢٦%) كانت الإصابة لديهم ابيضاض دم ثنائي الشكل (Biphenotype) و هي نسبة مبررة و تتوافق مع النسب العالمية التي تقول بوجود (١٠-١٥%) من الحالات غير المشخصة شكلياً .

إن هذا الاختلاف في تحديد النمط الشكلي للإصابة بين القراءة الشخصية تحت المجهر لرشفة النقي وتقنية FCM وتأثيره على الخطة العلاجية لدى ٣٠% من المرضى يؤكد على الأهمية الكبيرة لتقنية FCM في تحديد نوع ابيضاض الدم (نقوي أو لمفاوي) وضرورة عدم الاعتماد على القراءة تحت المجهر لرشفة النقي فقط لتحديد نوع الابيضاض و وضع الخطة العلاجية المناسبة له.

#### ثانياً: الاستجابة للمعالجة:

والتي كما ذكرنا في القسم النظري تعتبر العامل الإنذاري الأهم وتمثل عامل تنبؤي مهم للنتائج السريرية .

يتم تحديد وجود استجابة بدئية للمعالجة بدراسة رشفة النقي بعد الشوط الهجومي في الخطة العلاجية المتبعة وهي ELAM02 ويكون عادة في اليوم ٢٠ من بدء المعالجة ثم يكرر في اليوم ٣٥ و في نهاية الأشواط الأربعة.

و تعتبر الاستجابة جيدة في حال كانت نسبة الأرومات في رشفة النقي في اليوم ٢٠ أقل من ٥% ، و جزئية في حال كانت النسبة (٥-٢٥)% ، و سيئة (عدم استجابة) في حال كانت الأرومات تشكل أكثر من ٢٥% من خلوية النقي .

في دراستنا تم تحري الاستجابة البدئية للمعالجة لدى ( ٨٧ ) مريض من أصل (١٠٢) مريض حيث أن (١٥) مريض توفوا مباشرة بعد التشخيص (نتيجة متلازمة الانحلال الورمي أو النزوف الشديدة أو الإنتان).

### جدول رقم (١٠)

يبين استجابة المريض البدئية للمعالجة

| عدم استجابة أو استجابة جزئية | استجابة جيدة |             |
|------------------------------|--------------|-------------|
| ٢٠ مريض                      | ٦٧ مريض      | عدد المرضى  |
| ٢٣%                          | ٧٧%          | نسبة المرضى |

وبمتابعة هؤلاء المرضى كل مجموعة على حدى نجد ما يلي :

- المرضى الذين أبدوا عدم استجابة للمعالجة أو استجابة جزئية :  
- ١٣ مريض (٦٥%) توفوا دون أن يتابعوا في الخطة العلاجية.

- ٣ مرضى (١٥%) تابعوا في الخطة نفسها وحققوا هجوع تام في نهايتها (ولكن توفي مريض بعد حدوث نكس نقوي لديه أثناء المعالجة الداعمة و كان سبب الوفاة تثبط نقوي و إنتان دم و اثنان لا يزالان قيد المعالجة).

- ٤ مرضى (٢٠%) أبدوا استجابة سيئة في نهاية الخطة وخضعوا لمعالجات أخرى أو معالجات تلطيفية ولكن في النهاية توفوا جميعاً .

بالإجمال تكون نسبة الذين توفوا من هذه المجموعة ١٨ مريض (٩٠%).

والذين لا يزالون قيد المعالجة مريضان (١٠%) فقط.

و هذا يؤكد أن الاستجابة البدئية للعلاج الكيماوي عامل مهم في الإنذار المستقبلي .

### جدول رقم (١١)

يبين متابعة مجموعة المرضى الذين لم يحققوا استجابة بدئية للمعالجة

| متابعة المريض | وفاة مباشرة | هجوع تام في نهاية الخطة | استجابة سيئة في نهاية الخطة |
|---------------|-------------|-------------------------|-----------------------------|
| عدد المرضى    | ١٣          | ٣                       | ٤                           |
| نسبة المرضى   | ٦٥%         | ١٥%                     | ٢٠%                         |

### جدول رقم (١٢)

يبين المتابعة النهائية للمرضى الذين لم يحققوا استجابة بدئية للمعالجة

| الحالة      | وفاة | قيد المعالجة |
|-------------|------|--------------|
| عدد المرضى  | ١٨   | ٢            |
| نسبة المرضى | %٩٠  | %١٠          |

- المرضى الذين أبدوا استجابة بدئية جيدة للمعالجة (هجوم تام في نهاية الشوط الهجومي):  
ومجموعهم كما ذكرنا ٦٧ مريض يشكلون %٧٧ من المرضى الذين تم تحري الاستجابة للمعالجة لديهم.  
ومتابعتهم أبدت النتائج التالية:

- ١١ مريض (%١٦) توفوا أثناء متابعة الخطة العلاجية ولم يكملوا حتى نهايتها و كان سبب الوفاة في هذه الحالات غالباً نتيجة الإنتانات أو النزوف.
- ٥٤ مريض (%٨١) أبدوا هجوم تام في نهاية الخطة.
- مريضان (%٣) أبدوا استجابة سيئة في نهاية الفترة العلاجية.

#### الجدول رقم (١٣)

يبين متابعة المرضى الذين أبدوا استجابة جيدة للمعالجة

| وفاة قبل نهاية الخطة | استجابة جيدة في نهاية الخطة | استجابة سيئة في نهاية الخطة |             |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| ١١                   | ٥٤                          | ٢                           | عدد المرضى  |
| %١٦                  | %٨١                         | %٣                          | نسبة المرضى |

إن الاستمرار في متابعة المرضى الذين أبدوا استجابة جيدة (هجوم تام) في نهاية الخطة وعددهم ٥٤ مريض نجد أن معظمهم كانوا من النمطين M1, M2 و أن ٢٠ مريض منهم (%٣٧) تعرضوا لنكس قريب خلال أقل من ٦ أشهر من نهاية الخطة العلاجية و من ثم الوفاة عند معظمهم بسبب مقاومة المرض للمعالجة و عدم الاستجابة ، بينما ٣٤ مريض ما زالوا بحالة هجوم تام بعد انتهاء المعالجة أو لا يزالون قيد المعالجة دون تسجيل نكس لديهم حتى الآن و تعد هذه النسبة مهمة كاستجابة بعيدة المدى .

و لكن بالنظر إلى العشرين مريض الذين يشكلون %٣٠ من مجمل المرضى الذين أبدوا استجابة جيدة للمعالجة البدئية ، نجد أهمية ما يعرف بـ MRD والذي يسمح بتحديد أدق

للمرضى الذين لم تحدث لديهم استجابة جيدة منذ بداية الخطة ، وبالتالي تصنيفهم مباشرة كمرضى مرتفعي الخطورة وترشيحهم لزرع النقي.

### ثالثاً: الوراثة الخلوية والشذوذات الصبغية:

من أصل (١٠٢) مريض في دراستنا أمكن تحري وجود شذوذات صبغية وتحري الصيغة الصبغية لدى ٢٢ مريض فقط.

أي حوالي ٢٠% من المرضى فقط ، و هي نسبة قليلة علماً أن هذه الدراسة أصبحت أساسية في تصنيف مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد ويعتبر هذا قصور في تصنيف مرضانا.

حيث أن منظمة الصحة العالمية (WHO) تعتمد حالياً في تصنيف هؤلاء المرضى و تحديد المستقبل الإنذاري لديهم على تحري وجود شذوذات صبغية لديهم أو طفرات .

لدينا أمكن إجراء الصيغة الصبغية وتحري وجود شذوذات صبغية بطريقة FISH للتبدلات التالية:

- انقلاب الصبغي ١٦ .
- وجود تبادل بين الصبغيين ٨ و ٢١ (الازفاء ٨،٢١)
- وجود تبادل بين الصبغيين ١٧ و ١٥ (الازفاء ١٥،١٧)
- طفرة MLL.

وكانت لدينا النتائج التالية :

كانت الصيغة الصبغية غير سوية (تحري وجود شذوذ كمي) لدى ثلاثة مرضى:

- مريضين تثلت الصبغي ٢١ .
  - مريض لديه غياب في الصبغي ١٩ .
  - بقية المرضى كانت الصيغة الصبغية سوية لديهم .
- أما بطريقة FISH فكان هناك شذوذ صبغي لدى ٥ مرضى :

- مريضين بانقلاب الصبغي ١٦ والأنماط الشكلية لديهم M1, M5 .
- مريض تبادل بين الصبغيين ٨ و ٢١ والنمط الشكلي لديه M2 .
- مريض ظهر لديه الشذوذين السابقين معاً ، وكان النمط الشكلي لديه M1 .
- مريض لديه حذف في الصبغي ٥ مع تبادل (١,٥) t والنمط الشكلي M1 .
- لم تلاحظ أية شذوذات صبغية لدى بقية المرضى .

إن قلة هؤلاء المرضى لا يمكننا من معرفة الواقع الإحصائي لمرضانا المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد و الذين يحملون اضطرابات صبغية ، حيث أنه وكما ذكرنا في القسم النظري أن هذه الاضطرابات و الشذوذات الصبغية تتواجد لدى ٨٠% من مرضى ابيضاض الدم النقوي

الحاد وتتوافق مع أنماط شكلية محددة ، بينما لدينا ظهرت هذه التبدلات بنسبة ١٣% فقط لدى المرضى الذين تمكننا من إجراء دراسة صبغية لديهم . و هنا لا بد من الإشارة إلى إمكانيات مخبر الوراثة لدينا و مدى مصداقية هذه النتائج.

وهنا تبرز نقطة الضعف الأخرى في تصنيف مرضانا .

بمتابعة المرضى السابقين تبين حدوث الوفاة لديهم جميعاً وهذا أيضاً لا يتوافق مع الدراسات التي تقول إنه مرض داون و انقلاب الصبغي ١٦ والتبادل بين الصبغيين ٢١ و ٨ يحملون إنذاراً جيداً.

### متابعة المرضى:

بلغ إجمالي الوفيات في دراستنا حوالي ٦١% (٦٢ مريض من أصل ١٠٢) .

٥٩% منهم كان تعداد الكريات البيض لديهم لحظة التشخيص أكثر من ٢٠ ألف كرية/مل و حوالي ٢٥% كان العدد أقل من ٤٠٠٠ كرية/مل.

أما بالنسبة للعلاقة بين الشكل المورفولوجي للمرض و نسبة الوفيات فيبينها الجدول التالي :

### الجدول رقم (١٤)

العلاقة بين الشكل المورفولوجي للمرض و نسبة الوفيات

| الشكل المورفولوجي                       | M0  | M1  | M2  | M3  | M4  | M5  | M6   | M7  | Biphenotype |
|-----------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-------------|
| عدد المرضى                              | 4   | ٢٠  | ٣١  | ٣   | ١٤  | ٨   | ٣    | ١١  | ٨           |
| عدد الوفيات من كل نمط                   | 3   | ١٥  | ١٧  | ١   | ٨   | ٧   | ٣    | ٥   | ٣           |
| نسبة الوفيات من كل نمط                  | ٧٥% | ٧٥% | ٥٥% | ٣٣% | ٥٧% | ٨٧% | ١٠٠% | ٤٥% | ٣٧%         |
| الوفيات من كل نمط نسبة إلى مجمل الوفيات | ٤%  | ٢٤% | ٢٧% | ٢%  | ١٣% | ١١% | ٥%   | ٨%  | ٦%          |

من الجدول السابق نلاحظ أن المرضى ذوي النمط M6 كانت نسبة الوفيات لديهم ١٠٠% و هذا يتوافق مع الدراسات العالمية و التي تقول بأن هؤلاء المرضى هم الأسوأ إنذاراً و النسبة الأقل كانت للمرضى ذوي النمط M3 .

هناك أربع حالات متابعة سريرية بعد الانتهاء المعالجة بشكل كامل ولم يسجل لديهم نكس حتى تاريخ إعداد الرسالة ( ثلاثة منهم يحملون النمط M1 والرابع من النمط M2 )، وهؤلاء يمثلون حالات الهوادة الكاملة ويشكلون ٤% من المرضى فقط.

بقية المرضى لا يزالون قيد المعالجة.

#### جدول رقم (١٥)

يبين متابعة المرضى النهائية حتى تاريخ إعداد الرسالة

| الحالة      | الوفيات | هوادة كاملة دون<br>نكس بعد نهاية العلاج | قيد المعالجة |
|-------------|---------|-----------------------------------------|--------------|
| عدد المرضى  | ٦٢      | ٤                                       | ٣٦           |
| نسبة المرضى | ٦١%     | ٤%                                      | ٣٥%          |

بالمقارنة مع نتائج الدراسة الباكستانية (١) - جامعة آغا خان نجد ما يلي :

(و هنا نذكر أن مدة الدراسة كانت سنتين و ستة أشهر و هي مقاربة لمدة دراستنا التي كانت سنتين .)

- الوفيات ٣٣% و المرضى لم يكملوا المعالجة و كانت أسباب الوفاة إما الإنتان و خاصة أثناء المعالجة الهجومية أو أن المرض كان معند على العلاج و لم يبد أية استجابة أو بسبب النكس أثناء المعالجة .
  - ٦٧% من المرضى استمروا في المعالجة و استطاع نصفهم (٥٢%) منهم إكمال المعالجة و لم يسجلوا أي نكس بعد الإنتهاء منها .
- نلاحظ أن النتائج المسجلة وفق هذه الدراسة كانت أفضل من النتائج المسجلة لدينا .

## النتائج :

من خلال البيانات و المعطيات السابقة يمكن وضع بعض النقاط تحت المجهر:

- عدم وجود دراسة ممنهجة للعوامل الإنذارية المهمة في ابيضاض الدم النقوي الحاد.
  - الاعتماد على الفحص المجهري فقط لتقرير الهجوع و الاستجابة للمعالجة مما يعرض لزيادة الخطأ في تقرير النتائج و التي بعد متابعتها كانت بعيدة عن النتائج العالمية التي تصل نسبة الشفاء فيها حتى (٤٥ - ٥٠) %
  - ضمن الإمكانيات المتاحة في مشفانا و بغياب MRD و الدراسة الوراثية، لا يمكن تصنيف مرضانا ضمن مجموعات خطورة و يتم إخضاع جميع المرضى لعلاج موحد بغض النظر عن مواصفات المرض .
  - عدم القدرة على تطبيق البروتوكولات العالمية .
- التوصيات :

بناءً على ما سبق يمكن التوصية بالأمور التالية و التي يمكن أن تلعب دوراً في تحسين واقع مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد لدينا :

- العمل على تحسين واقع مخبر الوراثة بحيث يمكن إجراء الدراسات المطلوبة لجميع المرضى .
- الاعتماد على تقنيات حديثة في دراسة MRD كتقنية PCR لتحديد الاستجابة العلاجية بشكل أدق .
- دراسة العوامل الإنذارية بشكل دقيق لكل مريض جديد .
- تصنيف المرضى وفق الدراسات و التوصيات العالمية في مجموعات خطورة و تحديد العلاج المناسب منذ البدء .
- الإسراع في إطلاق مشروع زرع النقي كونه خط علاجي مهم .
- تحسين العقامة و العزل الإنتاني لمرضى ابيضاض الدم بحيث تقل نسبة الوفيات الناجمة عن الإنتانات .
- التمكن من تطبيق البروتوكولات العالمية و التي تضمن جرعات عالية من الأراسيتين .

تمت بحمد الله.

## المراجع الأجنبية

1- Gunzfw .the dread leukemia and the lymphomas their nature and their prospects . inwin robe mm .ed blood ,pure and eloquent .new York mc graw – hill book company , 1980:511 – 584.

2- Gurney jg ,seversonrk , Davis s ,Robison ll . incidence of cancer in children in the usa sex and 1 year age specific rate by histology type .cancer 1995;75:2186-2195.

3- Bhatas ,negilajp . epidemiology of childhood a cute my elogenous leukemia . jpediatrhematoloncol 1995;17:94-100.

4- Linassierc ,barine , Calais g m et al . early secondary acute myelogenous leukemia in breast cancer patients after treatment with mitoxatrone . cyc to phosphamide , flureouacil and radiation therapy annoncol 2000;11:1298-1294.

5- Micallefin , Lillington DM , apostolidis J , etal . therapy – relafedmyelodysplasia and secondary acute myelognous leukemia after high-dose therapy with autologous himatopoitic progenitor – cell support for lymphoid malignancies . J clinoncol 2000;18:947-955.

6- Katoi ,schullwj . studies of the mortality of A- bomb survivorse : mortality . 1950 part1

Cancer mortality .Radiatres 1980;90:395-432.

7- Katoi ,tajimak,hirosek , etal, descriptive , epidemiologic at, study of hematopoietic neoplasms in japan .jpnjclinoncol 1985;15:347-364.

8- Sandovalc ,puich , bowman lc, etal. Secondary acwte myeloid leukemia in children previously treated with alkyl tingagents ,interealating topoisomerase 2# inhibitors, and radiation . jclinoncol 1993;11:1039-1045.

9- Puich ,ribeiro RC ,hancock ML , etal . acute myeloid leukemia in children treated with epiopodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia .N ENGL j med 1991;325:1682-1687.

10- Hauptr, fears trmrossop, etal.

Increased risk of treatment with etoposide for langerhs'cellhistiocytosis .pediatrhematoloncol 1994;11:499-507.

11- Fongct, brodeurGM .down's syndrome and leukemia : epidemiology , genetics , cytogenetic and mechanisms of leukmogenesis .cancer genetics cytogenet 1987;28:55-76.

12- Tischkowitz MD , morgan NV , grim wade d, etal .deletion and reduced expression of the fanconi anemia FANCA gene is sporadic acwte myeloid leukemia .leukemia 2004 ;18:420-425.

13- Socie G, henry-amar M, bacigalupoA ,etal malignant tumors occurring after treatment of a plastic anemia . N Engl med 1993;329:1152-1157.

14- Imashuku s, hibits ,nakajimaf, etal. A review of 12s cases to determine the risk of myelodysplasia and leukemia in pediatric neutropenic patients after treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor .blood 1994;84:2380-2381

15- Smith MA, Gloeckler-ries LA, gurney TG , ross JA . leukemia IN : ries LAG, Smith MA, gurney JG, etal, eds, cancer incidence and survival among children and adolescents : united statws SEER program 1995 m vol , no, 99-4649.

Bethesda,MD :national cancer institute ,SEER program NIH pub, 1999;17:34.

16- Bennet JM ,catovskyd , Daniel MT, etal, puopsal for the classification of the acute leukemias. BRJ haematol 1976;33:451-458.

17- Baumann ,nenninger R Harmsh , etal. Image analysis detects lineage-specific morphologic markers in leetects lineage-specific morphologic markers in leukemic blast cells. AM J clinpathol 1996;105:23-30.

18- langebrahe c, creutzigu , dowrzak metal. Residual disease momtoring in childhood acute myeloid leukemia by multparameter floe cytometry: the MRD-AML-BFM study groupn .J clinloncol 2001;19 :3244-3254.

19- Chang M ,raimondisc, ravindranathb Y etal. Prognostic factor in children amd ado lescents with acute myeloid leukemia (excluding children with down syndrome and acute promyelocytic leukemia). :univariate and recursive partitioning analysis of patieuts treated on pediatric oncology group (pog) study 8821. Leukemia 2000; 14:1201-1207.

20- Bapna A, nair R, Tapan KS etal. ALL- trans-retinoic acid (ATRA) : PEDIATRIC ACUTE pro myelocytic leukemia .pediotrhematoloncol 1998; 15:243-248.

21- Tallman MS ,audersenjw , Schaffer CA etal . all – trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia Nengle J med 1997 , 337 : 1021 – 1028

22- Whearleyk ,Burnett AK goldsfone AH et al . asimple , robust , validated and highly predictive index for the determination of risk – directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML 10 trial . UKMRC .Br hematol 1999.

23- Raimondi Sc ,chang MN Ravindranath y et chromo soma  
labnormalities in 428 children with acute myeloid leukemia clinical  
characteristics and treatment outcome in cooperative pediatric  
oncology group study poco 8821 . blood 1999,49:3707

24 – GrimvadeD , walker H , Oliver F et al . the importance of diagnostic  
cytogenetics on outcome in AML analysis of 1.612 patients entered into  
the MRC AML 10 trial .

The medical research council adult and children leukemia working  
parties . Blood 1998 , 92 : 2322

25-Slovak Ml .kopeckyKj . cassilethpA et al . karyotypic

Analysis predicts outcome of premission and post remission therapy in  
adults with acute myeloid leukemia A south west oncology Group /  
Eastern cooperative oncology

Group study . Blood 2000 ; 4025 – 4083

26- Martinez – climentJA . Molecular cytogenetic of childhood acute  
myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes . J  
pediatrHematologyoncol 1999;21:91-102.

27- Aplenc R Alonzo TA ,Gerbing RB et al . Ethnicity and survival in  
childhood acute myeloid leukemia : A report from children s oncology  
Group . Blood 2006;108 : 24-80

28-Well RJ ,adams Ta et al . mitoxantrone and cytarabine induction ,  
high – dose cytarabine , and etoposide intensification for pediatric  
patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia children  
cancer group study 2951 .

J clinoncol2003 ; 21 : 2940 – 2947.

29-Viehanns ,Teigler – schlegel A, Brunch J et al , monitoring of  
minimalresidual disease (MRD) by real time quantitative reverse

*transcription pcr ( Rq – Rt – pcr ) in childhood acute myeloid leukemia with Aml 1/Eto rearrangement . leukemia 2003 ; 12:1130-1136*

*30- Miller whJr , Levine k , deblasio A et al . detection of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia by a reverse transcription polymerase chain reaction assay for the pml / RAR - alpha fusion mRNA Blood 1993 ; 82 : 1689 – 1694 .*

*31- KiyoiH ,towatari M , yokata s et al . constitutive activation of mitogenactivated , protein kinase pathway in acute leukemia cells . leukemia 1997 ; 11 : 479-484*

*32- Yamamoto y ,kiyoi H , nakano y et al . activating mutation of D835 within the activation loop of flt3 in human hematologic malignancies . Blood 2001 ; 97 : 2434 – 2439*

*33-Creutzigu ,Zimmermann M , Ritter J et al definition of a standard – risk group in children with AML Br J haematol 1999 ; 104 : 630 – 639*

## الدراسات العالمية:

a. Fadoo Z, Mushtaq N, Alvi S, Ali M. *Acute myeloid leukaemia in children: experience at a tertiary care facility of Pakistan. Department of Paediatrics, Aga Khan University Hospital, Karachi. J Pak Med Assoc. 2012 Feb;62(2):125-8.*

b. Naghmi Asif\*, Khalid Hassan\* and Nuzhat Yasmeen, *Acute Myeloblastic Leukemia in Children\* Department of Pathology (Hematology Division), \*\* Department of Oncology Children Hospital, Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS), Islamabad, International Journal of Pathology; 2011; 9(2): 67-70*