



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد
في مشفى البيروني الجامعي

**Prognostic Value for Karyotype in Acute Myeloid Leukemia
Patients at AL-Beirouni University Hospital**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في طب الأورام

برئاسة
المدرس الدكتور
ماهر سيفو

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
آصف ديوب

إعداد طالبة الدراسات العليا
راما موسى حسين

الفهرس

5.....	الدراسة النظرية
6.....	التعريف
6.....	الوبائيات
6.....	الحدوث
7.....	السببيات
9.....	التظاهرات السريرية
11.....	الموجودات المخبرية
11.....	المميزات الباثولوجية
13.....	التشخيص
13.....	التشخيص التفريقي
14	الصفات الشكلية للأرومات
15.....	التصنيف
15.....	تصنيف FAB
21.....	تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO
23.....	الاضطرابات الصبغية عند مرضى AML
24.....	تعريف علمية
25.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء t(8,21)
26.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء t(15,17)

27.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 16
28.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب 3
29.....	الابيضاض النقوي الحاد مع إعادة ترتيب مورثات الصبغي 11
29.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء t(6,9)
30.....	الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء t(1,22)
30.....	الضياح الصبغي وتعدد الصبغيات
31.....	الصيغة الصبغية الطبيعية
31.....	الإنذار
31.....	العوامل الإنذارية السريرية
32.....	الصفات الشكلية
32.....	تحليل الصيغة الصبغية Karyotype
34.....	الطفرات البيولوجية
35.....	علاج الابيضاض النقوي الحاد
37.....	الدراسة العملية
38.....	ملخص الدراسة العملية
40.....	خلفية البحث العلمي وأهميته
40.....	أهداف البحث
41.....	المرضى وطرق الدراسة
42.....	تعريف عملية في الدراسة
42.....	مراحل العمل
43.....	التحليل الإحصائي

43.....	اعتبارات أخلاقية
44.....	النتائج
44.....	خصائص المرضى
46.....	دراسة الصيغة الصبغية
51.....	دراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية والهواة
53.....	دراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية والنكس
56.....	دراسة العلاقة بين المجموعات الإنذارية والهواة
58.....	دراسة العلاقة بين المجموعات الإنذارية والنكس
60.....	المناقشة
61.....	المقارنة مع الدراسات العالمية
73.....	الاستنتاج
74.....	التوصيات
75.....	الملاحق
81.....	المراجع

الدراسة النظرية

الابيضاض النقوي الحاد Acute Myeloid Leukemia

التعريف :

الابيضاض النقوي الحاد: هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات النقوية التي تغزو نقي العظام وتتكاثر فقط دون أن تتمايز، مؤدية إلى قصور في إنتاج السلاسل الخلوية الطبيعية (سلسلة الحمر، سلسلة البيض، سلسلة النواءات)، وما ينتج عنه من فقر دم ونقص عدلات ونقص صفيحات. (2-5)

الوبائيات Epidemiology :

يعتبر الابيضاض النقوي الحاد أشيع أنواع الابيضاضات الحادة عند البالغين حيث يشكل 80% من الحالات ، وبالمقابل يشكل 10% من الابيضاضات عند الأطفال بعمر أقل من 10 سنوات . (3-4-5)

يقدر عدد الحالات الجديدة من الابيضاض النقوي الحاد التي تم تشخيصها في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2014 بحوالي 18860 حالة، حيث يلاحظ هناك زيادة في عدد الحالات المشخصة حوالي 5000 حالة مقارنة مع عام 2013، ويقدر عدد حالات الوفاة ب 10460 حالة وفاة. (3-4)

بلغ عدد المرضى المراجعين لوحدة أمراض الدم في مشفى البيروني الجامعي والمشخص لهم حديثاً ابيضاض نقوي حاد 107 مريضاً من أصل 1140 في عام 2012 ، وفي عام 2014 بلغ العدد 73 مريضاً من أصل 566 مريضاً.

الحدوث Incidence:

ينتشر الابيضاض النقوي الحاد بشكل أكبر في الولايات المتحدة الأمريكية ، استراليا وأوروبا الغربية مع نسبة وقوع وقوع تقدر ب 2,2 لكل 100000 من السكان. (3-6)

العمر:

تعتبر الابيضاضات الحادة أكثر الأورام تشخيصاً عند الأطفال بعمر أقل من 15 سنة ، ويعتبر الابيضاض اللمفاوي الحاد أشيع 5 مرات من الابيضاض النقوي الحاد في هذه الفئة العمرية ، حيث تبلغ نسبة الابيضاض اللمفاوي الحاد 80% من كافة الابيضاضات عند الأطفال ، بينما نسبة AML 15-20 % حيث تحدث ذروة في السنة الأولى للطفولة وتراجع بعدها لترتفع عند البلوغ. (9-11)

الابيضاض النقوي الحاد هو مرض البلوغ later adulthood حيث تبلغ نسبة حدوثه 42,8% بعد عمر 65 سنة ، ونادراً ما يشخص قبل عمر 40 سنة، وتزداد نسبة حدوثه مع التقدم بالعمر وتبقى كذلك حتى عمر 85 سنة حيث وجد تراجع بنسب حدوثه بعد هذا العمر. (7-8-10)

الجنس والعرق:

يختلف حدوث الابيضاض النقوي الحاد حسب الجنس والعرق، في السنوات الأربعة الأولى تكون إصابة العرق الأبيض أكبر ب 3 مرات من إصابة العرق الأسود، و بعد هذا العمر تصبح إصابة العرق الأسود هي الأشيع. (11-6)

ومن ناحية أخرى ، تكون إصابة الذكور والإناث متساوية خلال السنوات الأربعة الأولى بمعدل 0,8 لكل 100,000 من السكان لكلا الجنسين. (12-11)

تسيطر إصابة الذكور على الإناث في مرحلة البلوغ ،حيث تكون نسبة الحدوث للذكور 4,6% لكل 100,000 من السكان ،وللإناث 3% لكل 100,000 من السكان. (8-7)

السيببات Etiology:

يرتبط حدوث الابيضاض النقوي الحاد مع عدة عوامل خطر تشمل عوامل وراثية ، عوامل بيئية. (15-14-1) هناك الكثير من العوامل الوراثية التي تزيد خطورة الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد، وهي موضحة في الجدول التالي: (14-2)

Genetic Disorders Implicated in the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia

Congenital Defects	Marrow Failure Syndromes
Down syndrome	Fanconi anemia
Bloom syndrome	Dyskeratosis congenita
Monosomy 7 syndrome	Schwachman-Diamond syndrome
Klinefelter syndrome	Amegakaryocytic thrombocytopenia
Turner syndrome	Blackfan-Diamond syndrome
Neurofibromatosis	Kostmann agranulocytosis
Congenital dysmorphic syndromes	Familial aplastic anemia
	Familial platelet disorder

Activa
Go to Dr

تزداد خطورة الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد 10-20 ضعفاً عند وجود تناذر داون ، وهناك العديد من التناذرات الاخرى المتعلقة بحدوث AML مثل تناذر بلووم، تناذر أحادية الصبغي 7، تناذر كلاينفلتر ، تناذر تورنر. (14-5)

يعد فقر دم فانكوني عاملاً مؤهباً لحدوث AML، حيث يتطور عند 10% من هؤلاء المرضى. (14) أثبتت العديد من الدراسات أن هناك استعداد عائلي للإصابة بالابيضاض النقوي الحاد، فالأقارب من الدرجة الأولى لمريض AML لديهم زيادة بنحو ثلاثة أضعاف في خطر الإصابة بالمرض، كما سجل زيادة في خطورة الإصابة لدى التوائم المتماثلة ففي حال أصيب أحد التوائم فخطورة إصابة التوأم الآخر تكون عالية جداً. (13-5-1)

بالإضافة للعوامل الوراثية هناك العديد من العوامل البيئية التي تزيد خطورة الإصابة بالابيضاض النقوي الحاد موضحة في الجدول التالي: (14-2)

Environmental Factors That Contribute to Acute Myeloid Leukemia	
Solvents (benzene) Smoking Ionizing radiation Atomic bomb exposure Nuclear power exposure Medical radiation Nonionizing radiation (?)	Chemotherapy Alkylating agents Topoisomerase II inhibitors Other drugs Chloramphenicol Phenylbutazone

في عام 1928 تم وصف أول حالة ابيضاض دم متعلقة بالتعرض لمادة البنزين، حيث أظهرت الدراسات وجود علاقة بين التعرض لمادة البنزين ومشتقاتها (العاملين في محطات الوقود والعاملين في مجالات الصناعات النفطية) وبين الإصابة ب AML. (2-1)

كما أن تدخين سجائر التبغ يعد من عوامل الخطورة للإصابة ب AML ، وذلك بسبب المواد الكيميائية الموجودة في التبغ. (15-2-1)

يزيد التعرض للإشعاعات المؤينة خطورة الإصابة ب AML ، بما في ذلك تعرض المرضى للإشعاعات

في سياق المعالجات الطبية ، أو الفحوص التشخيصية المتممة كالتصوير المتكرر بالأشعة.⁽¹⁴⁾
تعد الأدوية الكيميائية، بما فيها المواد المؤلفة ومثبطات Topoisomerase 2 من العوامل الخطرة في حدوث الابيضاض النقوي الحاد المعتمد على معالجة ورمية سابقة، حيث يتطور AML عادة خلال فترة تتراوح بين 3-10 سنوات من العلاج الأولي ، وتتميز العوامل المؤلفة بفترة كمون طويلة 5-9 سنوات بينما تتميز مثبطات التوبوايزوميراز بفترة كمون قصيرة 6 أشهر -5 سنوات .⁽¹⁴⁻²⁻¹⁾

التظاهرات السريرية Clinical Presentation:

الأعراض Symptoms :

تحدث التظاهرات السريرية لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد بسبب نقص عناصر الدم الثلاث pancytopenia ، وما ينتج عنه من فقر دم و نقص عدلات ونقص صفيحات، حيث يعاني معظم المرضى من التعب والوهن العام ، كثرة الانتانات، النزوف مثل النزف اللثوي والنزف الطمهي الغزير ، سهولة التكدم، الرعاف.⁽¹³⁻¹²⁻²⁾
عادة يسبق التعب العام التشخيص بعدة أشهر، ويكون التعب والشحوب شائعين بسبب فقر الدم.⁽⁵⁻²⁾
الآلام العظمية غير شائعة عند مرضى AML ، ولكنها قد تحدث عند > 20% من المرضى ، ويحدث نقص الوزن عند 50% من المرضى ويكون عادة غير شديد.⁽¹²⁻²⁾

العلامات Signs :

- 1- الترفع الحروري Fever : شائع عند غالبية المرضى ، ويحدث غالباً بسبب الإنتانات الناجمة عن نقص العدلات، ولكن قد يكون بسبب المرض نفسه وخاصة في الابيضاض بالسليفات النقوية APL.⁽¹⁾
- 2- الجلد Skin : لدى الفحص السريري يلاحظ الشحوب الناجم عن فقر الدم، الفرفريات وسهولة التكدم الناجمة عن نقص الصفيحات أو التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، ويمكن مشاهدة الآفات الجلدية المرتبطة الناجمة عن الابيضاض leukemia cutis عند 13% من المرضى ، وتكون عادة بشكل عقيدات أرجوانية وهي أشيع عند مرضى AMLm4 و AMLm5 (شكل 1) .⁽¹⁶⁻²⁻¹⁾



شكل 1: آفات جلدية مرتشحة في سياق AML

ومن التظاهرات الجلدية أيضاً التهاب الجلد الحموي الحاد بالعدلات acute neutrophili

dermatosis (متلازمة سويت sweet syndrome). (2)

3 - البلعوم الفموي Orophynex وجوف الفم : ضخامة لثوية ناجمة عن الارتشاح الأرومي وتشاهد

عادة عند مرضى الشكل الوحيد monocytic (شكل 2) ، وقد نشاهد نزوف لثوية، إصابة فطرية

بالمبيضات و إصابات حلئية. (2-1)



شكل 2 :الإصابة اللثوية في AML

4- العين Eyes: شحوب ملتحمة ونزوف شبكية عند غالبية المرضى. (2)

5- الضخامات الحشوية Organomegaly والعقدية: غير شائعة عند مرضى الابيضاض النقوي

الحاد، وفي حال وجودها يجب البحث عن سبب آخر لحدوث الابيضاض النقوي من إحدى الآفات

النقوية مثل الطور الأرومي للابيضاض النقوي المزمن . (12-5)

6- الجهاز العصبي المركزي Central nervous system : من الصعب تحديد نسبة إصابة الجملة العصبية المركزية لدى مرضى AML عند التشخيص ، ويعود ذلك لعدم إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي بشكل روتيني دون وجود أعراض، تكون الإصابة العصبية أشيع بالشكل الوحيدى monocytic، فرط الكريات البيض ، المرضى أصغر من سنتين ، قد تتظاهر بصداغ ، تغيم رؤية، إصابة الأعصاب القحفية وخاصة الخامس والسابع. (18-17-3)

الموجودات المخبرية Laboratory Features:

يكون تعداد الكريات البيض متغيراً (زائداً، سويّاً ، ناقصاً)، وذلك تبعاً لمعدل ارتشاح النقي بالأرومات، فيكون تعداد الكريات البيض سويّاً عندما يكون معدل الارتشاح 20-30%، بينما تؤدي زيادة ارتشاح النقي بالأرومات إلى نقص في إنتاج كافة السلاسل الدموية بما فيها البيض فينقص تعداد الكريات البيض بالدم المحيطي ، ويستمر الارتشاح النقوي بالازدياد لدرجة تبدأ فيها الأرومات بالخروج من نقي العظم إلى الدوران المحيطي، وبذلك يرتفع تعدد الكريات البيض على حساب الأرومات. (22-12-2)

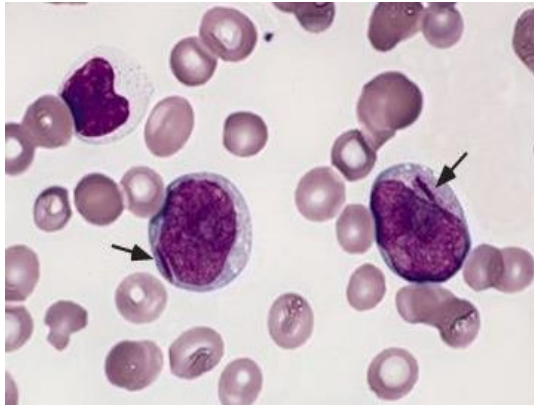
فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ ، يكون تعداد الصفيحات ناقصاً، ولكن أجهزة التحليل الدموي الآلية قد تبدي زيادة كاذبة بعدد الصفيحات نتيجة لتجزؤ الأرومات الابيضاضية ، والتي يجري عدها كصفيحات دموية من قبل الأجهزة . (22-1)

ارتفاع مستويات حمض البول في الدم عند حوالي 50% من المرضى ، ارتفاع اللاكتات ديهيدروجيناز LDH ولاسيما في الشكل الوحيدى M4-M5، نقص بوتاسيوم الدم، فرط كالسيوم دم ولكن نقص الكالسيوم هو الأشيع . (12-2)

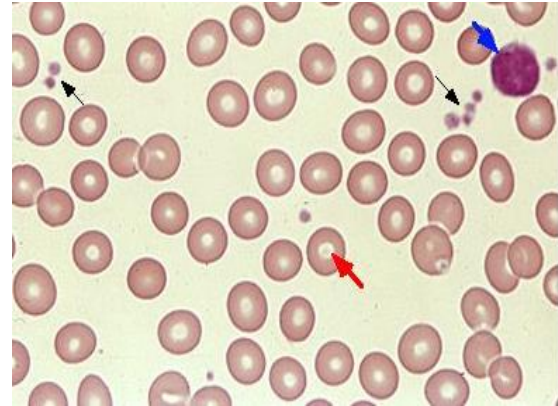
المميزات الباثولوجية Pathologic Features :

اللطخة المحيطية : موجودات اللطخة المحيطية بشكل عام فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ، الشبكيات تكون طبيعية أو ناقصة ، وعادة عند التشخيص يكون تعداد الصفيحات أقل من 100000 عند 75% من المرضى ، و متوسط تعداد الكريات البيض 15 ألف ، 20% من المرضى لديهم تعداد < 100,000 ، و 25-40 % لديهم تعداد > 5000. تشاهد الأرومات النقوية Myeloblasts في اللطخة المحيطية بشكل خلايا غير ناضجة مع نواة كبيرة عادة مع نوية وحيدة مسيطرة، تكون هيولها زرقاء شاحبة إلى زهرية، نسبة النواة إلى الهيولى nuclear to cytoplasmic ratio تتفاوت حسب

نضج الأرومة، وكذلك جسيمات أور Auer rods والتي تختلف باختلاف النمط الخلوي وتوجد بشكل عصيات زهرية إلى حمراء اللون ، وقد تتجمع بشكل حزم (شكل 3b). (22-12-2).

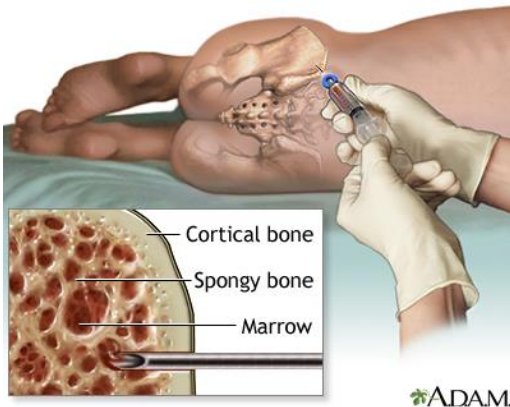


شكل (3b) : أرومات نقوية مع جسيمات أور



شكل (3a): لطاخة دموية طبيعية

بزل النقي وخزعة العظم : Bone marrow biopsy and aspirate



شكل (4) بزل النقي وخزعة عظم

المكان المفضل لإجراء بزل النقي وخزعة العظم هو الشوك الحرقفي الخلفي العلوي وهناك عدة أماكن أخرى مثل عظم القص لكنه غير مفضل لإجراء الخزعة (شكل 4).

قد يكون بزل النقي جافاً عند بعض المرضى بسبب وجود فرط خلوية شديد أو تليف نقي عندها يكون اللجوء إلى الخزعة ضرورياً، وفي بعض الحالات قد نجد تنخراً في نقي العظم عندها يمكن اللجوء إلى تغيير مكان البزل والخزعة. (5-12)

تؤخذ عدة عينات من بزل النقي من أجل الفحص المباشر و إجراء التلوينات الخلوية والتنميط المناعي والشذوذات الصبغية .

يعد بزل النقي أو خزعة العظم مفتاح التشخيص الأساسي للابيضاض النقوي الحاد ، بشكل عام يكون النقي مفرط الخلوية بسبب ارتشاح النقي بالأرومات، وقد يكون ناقص الخلوية. (22)

يكون النقي عادة مرتشح بالأرومات ، ولكن يجب تحديد نسبة الأرومات وذلك بعد 500 خلية مختلفة ، ومن ثم يجب تحديد مصدر الأرومة Cell origin إن كانت نقوية ، وحيدية ،أرومة حمراء أو على حساب النواءات ويجب تمييزها عن الأرومات اللمفاوية المشاهدة في ALL وذلك حسب شكل الأرومة وصفاتها ،وجود عصيات أور، الدراسة الكيميائية الخلوية التي تبدي إيجابية أسود السودان أو

البيروكسيداز النقية أو الأستراز اللانوعية ، إجراء التتميط المناعي F low cytometry الذي يبدي إيجابية المستضدات النقية، أو الدراسة الصبغية النوعية Cytogenetic abnormalities المميزة لبعض أنماط ال AML. (18-17-11-2)

التشخيص :Diagnosis

لتشخيص الابيضاض النقوي الحاد يجب توافر ما يلي : (29-22-5-2)

1- ارتشاح نقي العظم بالأرومات : يجب أن تكون نسبة الأرومات 20% على الأقل من كامل تعداد الخلايا ببزل النقي (تؤخذ بعد 500 خلية مختلفة).

هناك استثناءات لهذه القاعدة تتضمن وجود شذوذاً صبغية معينة مثل t(15,17), t(8,21),

inv 16 أو ساركوما نقوية حيث يقبل بتشخيص الابيضاض دون العودة إلى نسبة الأرومات .

2- الأصل النقوي للأرومة المكتشفة myeloid origin : وذلك بإجراء التلوينات الكيميائية الخلوية cytochemistry التي تبدو إيجابية أسود السودان ، البيروكسيداز النقية والأستراز غير النوعية ، أو بالرؤية المباشرة لعصيات أوير Auer rods ، أو بالتتميط المناعي Flowcytometry.

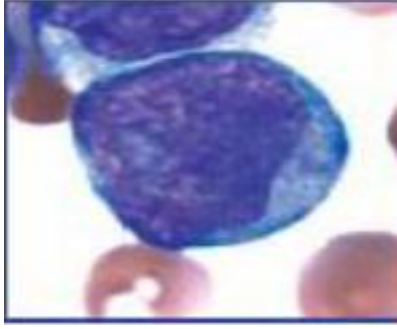
التشخيص التفريقي Differential Diagnosis :

هناك بعض الحالات تجعل تشخيص الابيضاض النقوي الحاد صعباً، تتضمن هذه الحالات: (22-2)

- نسبة الأرومات أقل من 20% مثل الآفات النقية التكاثرية myeloproliferative syndrome.
 - الحالات التي يصعب فيها تحديد مصدر الأرومة مثل AML مع نمط مختلط mixed phenotype (لمفاوي ، نقوي) ، أو أرومات من مصدر خارج نقوي مثل الكارسينوما صغيرة الخلايا.
 - وجود عناصر السلسلة الحمراء طاغية على البزل مثل عوز B12.
 - وجود أرومات نقوية مع أشكال شاذة أخرى مثل الطور الأرومي في الابيضاض النقوي المزمن CML.
- وبشكل عام يجب تمييز AML عن كل مما يلي : (5-2-1)
- الابيضاض اللمفاوي الحاد Acute Lymphocytic Leukemia.
 - الابيضاض النقوي المزمن Chronic Myeloid Leukemia (الطور الحاد) .
 - تليف النقي مع تحول نقوي Myelofibrosis.

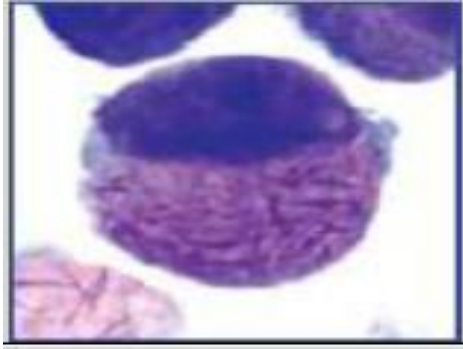
- فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia .
- اللمفوما Lymphoma .
- عسر تصنع النقي Myelodysplastic syndrome .

الصفات الشكلية للأرومات Morphology Feature: (21-20-12-2)



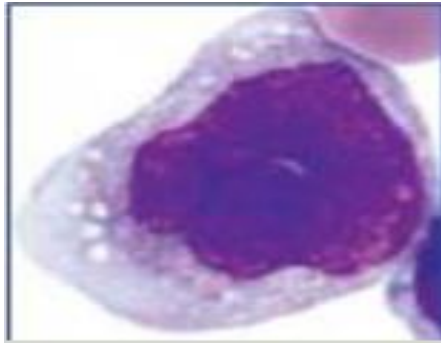
شكل (5) الأرومة النقوية

الأرومة النقوية Myeloblast: تكون نواتها كبيرة ذات كروميتين ناعم مع نوية واحدة مسيطرة عادة ،نسبة النواة إلى السيتوبلازما عالية ،بالإضافة إلى حبيبيات سيتوبلازمية تكون مجتمعة في منطقة واحدة (شكل5)،وتكون إيجابية البيروكسيداز النقوية . يبدي التتميط المناعي إيجابية CD34,13,33 , MPO+ , HLADR , CD117,+ , CD45,CD11c .



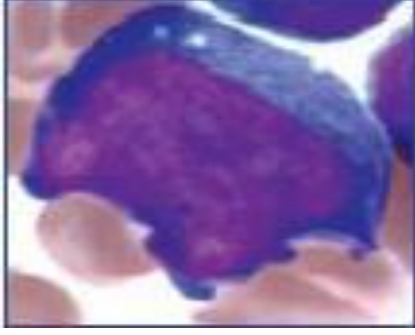
شكل (6) Promyeloblast

أرومة سليفة النقوية Promyeloblast : تكون النواة غالباً طرفية مع وجود نوية أو نويتين ، الكروماتين كثيف قليلاً ، بالإضافة إلى حبيبيات سيتوبلازمية غزيرة، وأحياناً قد نجد عصيات أور بشكل حزم، إيجابية البيروكسيداز النقوية. يبدي التتميط المناعي إيجابية CD33 , MPO + , CD13 , سلبية HLADR (سلبية HLADR ترتبط بدرجة النضج).



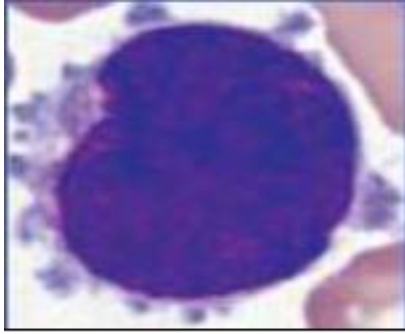
شكل (7) monoblast

أرومات الوحيدات Monoblast: تكون نسبة النواة إلى السيتوبلازما صغيرة، كروماتين ناعم موزع مع نوية مسيطرة ، النواة مدورة عادة مع هيولى زرقاء غامقة تحتوي حبيبيات فاتحة وفجوات شحمية ، إيجابية الإستراز اللانوعية . يبدي التتميط المناعي إيجابية CD33,CD13 , HLADR , CD13 , CD64 , CD4, CD36 , وسلبية CD34 .



شكل (8) erythroblast

أرومات الكريات الحمراء Erythroblast : عادة نسبة النواة إلى السيتوبلازما عالية ،تكون النواة مدورة والكروماتين غامق والهيولى زرقاء غامقة إيجابية أسود السودان .
يبيد التتميط المناعي مايلي : CD45- CD34- , CD71+
- , MPO , CD117+ , غليكوفورين A+ ، هيموغلوبين A+ .



شكل (9) megakaryoblast

أرومة النواءات Megakaryoblast : ذات صفات شكلية متغايرة بشدة ، ويبيد التتميط المناعي إيجابية CD41 و CD61 .

التصنيف Classificaton :

يستعمل نظامان للتصنيف في الالبيضاخ النقوي الحاد ، الأول هو التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني FAB (French American British) والذي يعتمد بشكل أساسي على الناحية الشكلية وعلى درجة النضج ، والتصنيف الثاني هو تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO (World Health Organization) والذي يعنى بالشذوذات الجينية الخلوية . (1-2)

تصنيف French- American- British FAB :

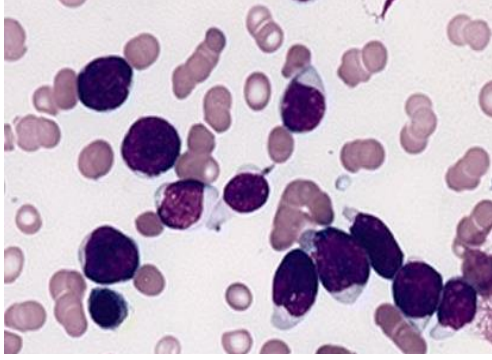
ظهر تصنيف FAB لأول مرة في فترة السبعينات من قبل مجموعة من العلماء في الدول المذكورة سابقاً . (1-23)

تم تصنيف AML إلى تحت أصناف M0-M7 subtypes (ملحق 1)، يعتمد هذا التصنيف بشكل أساسي على الناحية الشكلية ومصدر الخلية التي يشتق منها نوع الالبيضاخ ، وكذلك على درجة النضج لهذه الخلايا ، وعلى نسبة الأرومات $< 30\%$ ، وتكشف هذه الصفات تحت المجهر وبعد إجراء التلوينات الكيميائية الخلوية . (2-21-23)

الابيضاض النقوي الحاد دون تمايز AMLm0 :

: AMLm0 Acute myeloblastic leukemia with minimally differentiate:

يشكل حوالي 5-10% من كل مرضى AML ، يميل للحدوث عادة عند الأشخاص البالغين (متوسط



العمر 60 سنة) ، تبدي الصيغة فرط كريات بيض في 40% من الحالات ونقص كريات بيض في 50% من الحالات . (1-2)

يبدى بزل النقي فرط خلوية في كل المرضى ويحوي عدد كبير من الأرومات ، وتتميز بأنها صغيرة إلى متوسطة ، مدورة مع نواة غير مركزية ، النواة مسطحة وأحياناً مفصصة مع كروماتين ناعم و بعض

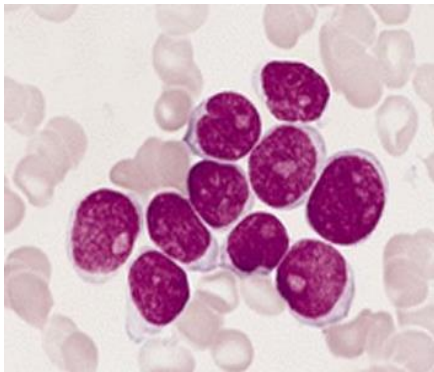
النويات الواضحة، الهيولى تكون فاتحة اللون زرقاء دون وجود حبيبات أو وجود عصيات أور (شكل 10) . (2-24)

يوضع تشخيص AMLmo إذا كان هناك أقل من 3% من الأرومات النقوية إيجابية البيروكسيداز النقوية وأسود السودان ، وتبدي بالتميط المناعي إيجابية ل CD14 , CD15 , CD33 , CD34 , CD13 وسلبية لسلسلة T و B (CD3 , CD10 , CD19 , CD5) . (20-21-24)

لاتوجد شذوذات صبغية معينة مترافقة لدى مرضى ال AMLm0 ، ولكن غالباً هؤلاء المرضى لديهم صيغه صبغية مركبة تشمل شذوذات بالصبغي 5 أو 7 . (24-39)

الابيضاض النقوي الحاد دون وجود نضج AMLm1 :

AMLm1 Acute myeloblastic leukemia without maturation:



يشكل حوالي 10-20% من مرضى AML ، يلاحظ وجوده في كل الفئات العمرية ، ويكون أشيع عند البالغين ، حيث متوسط الحدوث 45 - 50 سنة ، تكون الكريات البيض مرتفعة عند حوالي 50% من المرضى عند التشخيص . (12)

شكل (11) AMLm1

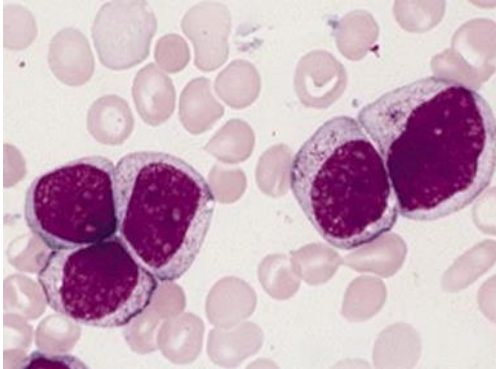
نلاحظ ببزل النقي أن الخلايا المسيطرة هي أرومات نقوية سيئة التمايز مع نواة ذات كروماتين ناعم ونوية مسيطرة ، توجد عصيات أور في حوالي 50% من المرضى، وقد تشبه الأرومات في هذا النمط الأرومة اللمفاوية من النمط L 2 شكل (11).⁽¹²⁻²⁾

البيروكسيداز النقية وأسود السودان إيجابيان في أكثر من 3 % من الأرومات ، ويبدى التتميط المناعي إيجابية للواسمات CD13 , CD14 , CD15 , CD34 , CD33 عند 50 % من المرضى .⁽²⁰⁻²¹⁾ لا توجد شذوذات صبغية معينة تترافق مع AMLm1 ، ولكن سجلت كثير من حالات تثلت الصبغي 11 والصبغي 13.⁽³⁹⁾

الابيضاض النقوي الحاد مع نضج AML m2 :

M2 Acute myeloblastic leukemia with maturation:

وصف لأول مرة من قبل Rowley عام 1973، و يعتبر النمط الأشيع حيث يشكل 25 % من حالات AML، يصيب غالباً الأطفال والبالغين صغار السن ، يكون تعداد الكريات البيض مرتفعاً عند 50% من المرضى مع وجود أوضح للأرومات في الدم المحيطي ويكون نقص العدلات مميزاً لهذا النمط .⁽¹⁾



يكون النقي مفرط الخلوية ، الخلايا الوحيدة أقل من 20 % مما يميز m2 عن m4 ، تبدي العدلات تفصصاً شاذاً وتشاهد عصيات أور (شكل 12)، تكون التلوينات الكيميائية الخلوية مشابهة ل M1 ، ويكون التتميط المناعي إيجابي ل CD13 , CD15 .⁽²⁰⁻²¹⁾

شكل (12) AMLm2

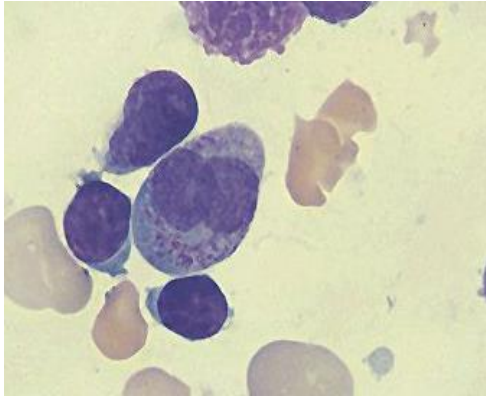
يتميز AMLm2 بالشذوذ الصبغي (8,21)t ، والذي يحدث عند 40% من هؤلاء المرضى.⁽²⁻³⁹⁾

الابيضاض النقوي الحاد بالسليفات النقية APL :

M3 Acute promyelocytic leukemia (APL):

يشكل حوالي 10 % من مرضى AML ، يصيب غالباً البالغين صغار العمر (متوسط عمر الحدوث 30 - 35 سنة) ، وتكون الإصابة متساوية لدى الجنسين ، يكون تعداد الكريات البيض منخفضاً عند غالبية المرضى .⁽²⁻²⁵⁻²⁸⁾

يبدى بزل النقي أرومات من نمط سليفة النقية وتكون كبيرة ذات نواة غير منتظمة مفصصة مع نوية



شكل (13) APL

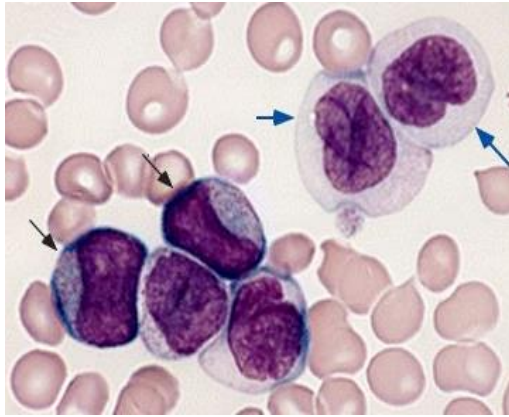
لكل فص ، عادة الهيولى ممتلئة بحبيبات كبيرة زهرية فاتحة، حمراء أوبنفسجية ، عصيات أور بشكل حزم (شكل13)، إن محتويات هذه الحبيبات هي المسؤولة غالباً عن حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC بسبب احتوائها على عوامل تخثر وهو الاختلاط الأخطر ل m3. (12-28-49)

تكون التلويينات الكيميائية الخلوية إيجابية بشدة، بينما الاستراز اللانوعية إيجابية خفيفة يكون التتميط المناعي إيجابي ل CD33, CD15, CD13, وسلبية CD34, HLADR. (21)

يتميز هذا النمط بوجود t(15,17) عند 95% من المرضى بسبب وجود طفرة جينية (PML RAR-a) ولقد خفف اكتشاف ال ATRA -acid -trans-retonic -acid من نسبة الوفيات بشكل ملحوظ. (39-51)

الابيضاض النقوي الوحيد الحاد M4:

M4 Acute myelomonocytic leukemia AMML:



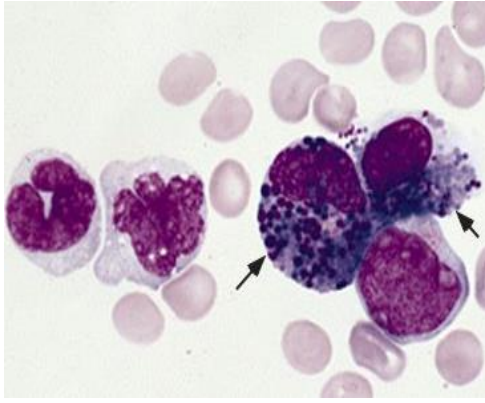
شكل (14) AMLm4

يشاهد هذا النمط عند 5% من مرضى الابيضاض النقوي الحاد ، يحدث عادة بعمر 40-45 سنة ، تكون الكريات البيض عادة مرتفعة على حساب سلسلة الوحيدات وقد تكون < 100000 عند 20% من المرضى ، بالإضافة إلى فقر الدم ونقص الصفيحات عند معظم المرضى ، يتميز هذا النمط بفرط تصنع اللثة والنزف اللثوي ، ويمكن أن تشاهد الضخامات الحشوية عند بعض المرضى. (2-5)

يتم تمييزه عن M2, M3, M1 بوجود زيادة في مستعمرة الأرومات الوحيدية monocytic في نقي العظم أو الدم المحيطي أو كليهما (شكل14) .

التلويينات الكيميائية الخلوية تبدي إيجابية أسود السودان والبيروكسيداز مع إيجابية الأستاز اللانوعية. (2)

تبدي بعض حالات m4 فرطاً كبيراً في الإيزينات، وتصنف هذه الحالة ضمن الحالات ذات الإنذار



الجيد (شكل 15)، الشذوذ الصبغي هو inv16.⁽³⁹⁾

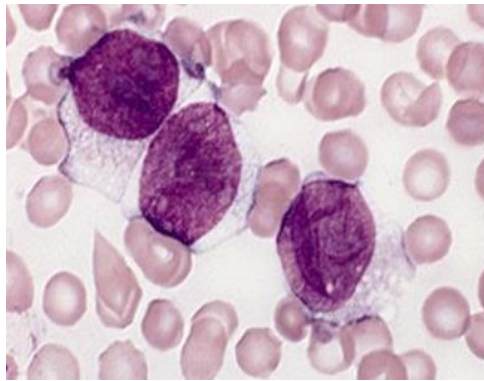
والتنميط المناعي إيجابية CD 11b, CD14, CD33, CD13, .⁽²¹⁻²⁰⁾

شكل(15) AMLm4eo

الابيضاض الوحيدى الحاد AML m5 :

M5 acute monoblastic leukemia (AMOL):

يشكل حوالي 2- 10% من حالات AML ، تكون الكريات البيض مرتفعة عند 10-37 % من المرضى ، يحدث الارتشاح خارج النقي extramedullary عند 50 % من المرضى ، ويشمل الجلد ، فرط تصنع اللثة ، الرئة ، الكولون ، الخصية ، الجهاز العصبي المركزي ،حيث سجلت إصابة الجهاز العصبي المركزي عند 3-22% من المرضى.⁽²⁻¹⁾



إن مفتاح التشخيص في AML m5 هو أن تكون 80% أو أكثر من كل الخلايا غير الحمراء في النقي هي خلايا وحيدية (شكل 16) .⁽¹²⁾

تبدى التلوينات الخلوية إيجابية الأستراز اللانوعية وسلبية PAS، بينما إيجابية ضعيفة لأسود السودان والبيروكسيداز النقية والتنميط المناعي إيجابية CD 11b, CD14

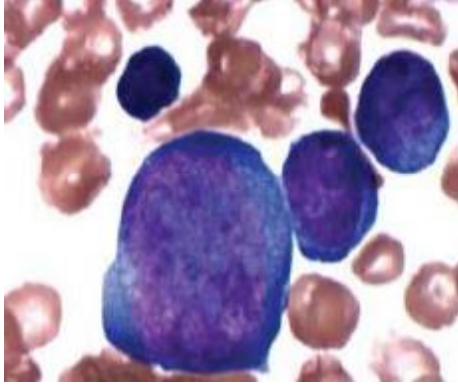
وهناك ترابط قوي بين m4,m 5 وحذف المنطقة 23 من الذراع الطويل للصبغي (11q23 11) del.⁽³⁹⁻²⁶⁻²⁰⁾

شكل (16) AMLm5:

الابيضاض الحاد بالأرومات الحمر AML M6 :

M6 Erythroleukemia

يشكل حوالي 2- 4 % من الابيضاض النقوي الحاد ،يصيب غالباً الأشخاص بعمر 60 -70 سنة ، تم وصف نوعين لهذا الابيضاض :⁽³¹⁻²⁾



1-النمط ذو الأرومات الحمر /النقوية المشتركة
M6a.

2-النمط ذو الأرومات الحمر الصافي M6b.

في النمط الأول تكون نسبة الحمر أكثر من 50 % من نسبة الخلايا المنواة في النقي وتكون مظاهر عسر التصنع واضحة في السلسلة الحمراء (شكل 17) .

شكل (17) AMLm6

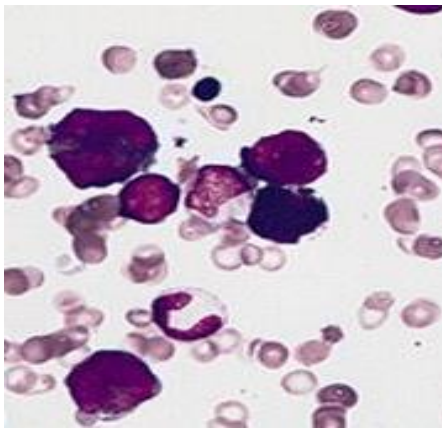
في النمط الثاني تكون نسبة الأرومات الحمر Pronormoblast أكثر من 80% من كامل الخلايا المنواة في النقي ، تتصف أحياناً بوجود فجوات في هيولى الخلايا الورمية حول النواة ويجب تمييزها عن الفجوات المشاهدة في خلايا لمفوما بوركيت .

لاتأخذ الأرومات الحمر التعبير المستضدي نفسه للأرومات النقوية وتكون سلبية البيروكسيداز ، وقد تكون إيجابية Anti -MPO , CD33 , CD117 , CD 13 وإيجابية هيموغلوبين A وإيجابية الغليكوفورين . (20-21)

تلاحظ الشذوذات الصبغية عند < 70% من المرضى ، وتملك عادة الشذوذات نفسها المرافقة لعسر تصنع النقي MDS . (32-34-39)

الابيضاض الحاد بأرومات النواءات M7 :

:Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL)



شكل (18) AMLm7

وصف لأول مرة عام 1931 وتم إضافته لتصنيف FAB عام 1985، يتميز هذا النمط بذروتين للحدوث الأولى في الطفولة والذروة الثانية عند البالغين بعمر 51- 58 سنة ، ويشكل هذا النمط 0,6 - 1,2 % من الحالات عند البالغين و 3-10% من حالات AML عند الأطفال تكون نسبة الأرومات في النقي < 20% نصفها على الأقل من سلسلة الأرومات ، تتظاهر بتليف نقي مع مظاهر عسر تصنع على مستوى سلسلة النواءات شكل (18) ، وارتشاح الدم المحيطي بالأرومات . (1-27)

تتميز الأرومات بتميط مناعي خاص تفرقها عن الأرومات النقوية بإيجابية CD41, CD61، وتكون الأرومات متوسطة إلى كبيرة الحجم مع هيولى غير محببة غالباً ، النواة مدورة غير منظمة مع كروماتين ناعم وتحوي نوية إلى 3 نويات وتكون الخلية من طبيعة أسسة Basophilic تكون سلبية التلوينات الخلوية الكيميائية . (21-27)

تترافق عند الأطفال مع الشذوذ الصبغي (1,22)t ومتلازمة داون (تثلث 21)، عند الكبار تحدث بشكل أكبر لدى مرضى MDS أو الأفات النقوية التكاثرية أو وجود علاج كيماوي سابق . (12-32-37)

تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO World Health Organization :

يعنى تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO بشكل أساسي بالشذوذات الجينية المرافقة والتي لها أهمية كبيرة من الناحية الإنذارية والعلاجية لمرضى AML.

غيرت WHO نسبة الأرومات من % 21 إلى % 41 وأكثر في الدم أو النقي مما ميزه عن التصنيف السابق، بالإضافة إلى أن تقنيات كشف الشذوذات الصبغية سمحت بتشخيص AML مع بعض الشذوذات دون النظر لنسبة الأرومات (ملحق 2) . (3-30-39)

هناك أربع مجموعات رئيسية في هذا التصنيف: (2-30-33)

- AML مع شذوذات صبغية متكررة recurrent genetic abnormalities 11 % .
- AML مع تغيرات عسر تصنع نقي myelodysplasia -related changes 3 % .
- AML المرتبط بالعلاج Therapy - related 2 % .
- AML غير المصنف مع المجموعات السابقة not otherwise specified 81 % .
- ويضاف لها الساركوما النقوية Myeloid sarcoma .

أولاً AML : مع شذوذات صبغية متكررة recurrent genetic abnormalities :

يتضمن الشذوذات الصبغية التالية: (2-32-39)

- AML مع التبادل الصبغي (8,21)t : (RUNX1 - RUNX1T1) (q22;q22), t(8;21) .
- AML مع الانقلاب الصبغي 16 أو التبادل (16,16)t : inv(16)(p13;q23) or t(16,16) cbfb-myh11
- AML مع التبادل الصبغي (15,17)t : pml-rarα (q24;q21) t(15,17) .
- AML مع التبادل الصبغي (9,11)t : mllt3-mll (p22;q23) t(9,11) .

- AML مع التبادل الصبغي t(6,9) : t(6,9)(p23;q34) dex-nup214 .
- AML مع الانقلاب الصبغي 3 : inv(3)(q21;q26) or t(3,3) rpn1-evi1 .
- AML مع التبادل الصبغي t(1,22) : t(1,22)(p13;q13) rbm15-mkl1 .
- AML مع الطفرة NPM1 .
- AML مع الطفرة CEBPA .

ثانياً : AML مع تغيرات عسر تصنع نقوي myelodysplasia related changes :

وهو بالتعريف ابيضاض نقوي حاد يحقق شرط $20 < \%$ أرومات دون قصة سابقة لعلاج كيميائي لمرض سابق مع واحد أو أكثر ممايلي: (39-37-30)

- AML متحول من MDS (AML ثانوي) .
- AML مع إحدى الشذوذات الصبغية : monosomy 5 , deletion 5q , monosomy 7, deletion 7q) .
- AML مع تبدلات عسر تصنع في إحدى السلاسل أو أكثر من سلاسل التشكل الدموي النقوي .
يكون لدى هؤلاء المرضى استجابة سيئة للعلاج عادة وبالتالي انذار أسوأ. (36-32)

ثالثاً AML : المرتبط بالعلاج Therapy – related :

يوضع التشخيص عند مريض لديه شروط تشخيص AML مع تعرض سابق لعلاج كيميائي و/أو علاج شعاعي، وهو يشكل 1-2 % من AML . (24-20-2)

يرتبط بالمرض الأساسي المعالج مثل لمفوما هودجكن، لمفوما لا هودجكن، كارسينوما، التهاب مفاصل رثياني ، زارعة أعضاء، علاج عسر تصنع النقي أو آفة نقوية تكاثرية ، نوعية العلاج ، مدة التعرض والجرعة . (50-35--2)

يمكن أن يحدث في كل الأعمار مع ذروة في عمر 81 سنة .⁽¹⁾
من أهم العوامل المؤهبة : (30-5)

- العوامل المؤلدة Alkylating agents
- مثبطات التوبوايزوميراز Topoisomerase type II inhibitors
- مضادات الاستقلاب Antimetabolites
- مضادات التوبولين Antitubulin agents
- العلاج الشعاعي Ionizing radiation therapy

رابعاً : AML غير المصنف مع التصنيفات السابقة not otherwise specified (39-33-30) :
ويتضمن كلاً مما يلي :

- الابيضاض النقوي الحاد مع تمايز خفيف AML with minimal differentiation.
- الابيضاض النقوي الحاد دون نضج AML without maturation .
- الابيضاض النقوي الحاد مع نضج AML with maturation .
- الابيضاض النقوي الوحيدى الحاد Acute myelomonocytic leukemia .
- الابيضاض الوحيدى الحاد Acute monoblastic leukemia .
- الابيضاض الحاد بالأرومات الحمر Acute erythroid leukemia .
- الابيضاض الحاد بأرومات النواءات Acute megakaryoblastic leukemia .
- الابيضاض الحاد بالأسسات Acute basophilic leukemia .
- Acute panmyelosis with myelofibrosis .

خامساً: الساركوما النقوية: Myeloid Sarcoma

وهي إصابة خارج نقوية وتعرف أيضاً ب chloroma , myeloblastoma , granylocytic sarcoma⁽⁵⁻²⁾ تشخص عند 2-14% من مرضى AML قد تظهر هذه الإصابة عند التشخيص بشكل مترافق مع الإصابة النقوية أو بعد نكس الإصابة النقوية، وعندها تظهر على شكل إصابة جلدية أو لثوية نتيجة الارتشاح بالأرومات النقوية وغالباً تكون من النمط الوحيدى ، وقد تحدث في سياق التحول الحاد ل CML (الطور الأرومي) ، أو التحول النقوي من آفة نقوية تكاثرية خاصة التليف النقوي البدئي⁽¹⁹⁻¹⁸⁻²⁾.

الأماكن الشائعة للإصابة بالساركوما النقوية المعزولة : نقي العظم ، السمحاق ، الأنسجة الرخوة، العقد اللمفية، الجلد ، وأقل شيوعاً في الحجاج ، الجيوب جانب الأنفية ، وقد تحدث في الأماكن التالية : الأمعاء، المنصف، الجهاز البولي التناسلي ، الثدي ،العنق فوق الجافية، الغدد اللعابية ، الجنب ،البريتوان⁽²⁻¹⁾ ، و يبقى العلاج الكيماوي الجهازى هو الأساس لهؤلاء المرضى سواء كانت الساركوما النقوية مترافقة مع إصابة النقي أو غير مترافقة .⁽³⁸⁾

الاضطرابات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد:

تم وصف التغيرات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد لأول مرة عام 1970، حيث يعتبر تحليل الصيغة الصبغية karyotype والبحث عن الشذوذات الصبغية مفتاحاً هاماً لتقييم كل مرضى الابيضاض النقوي الحاد .⁽³⁰⁻¹⁾

لذلك فإن الدراسة الصبغية يجب أن تجرى لجميع المرضى، حيث تفيد في تحديد الخطة العلاجية ، ودرجة

الاستجابة على العلاج والإنذار، بالإضافة إلى ذلك لها دور هام في التشخيص ، حيث أن وجود بعض الشذوذات الصبغية مشخص ل AML بغض النظر عن نسبة الأرومات وهي: (30-39)

- AML مع التبادل الصبغي t(8,21) : RUNX1 - RUNX1T1, (q22;q22)t(8;21)
- AML مع الانقلاب الصبغي 16 أو التبادل t(16,16) : inv(16)(p13;q23) or t(16,16) cbfb-myh11
- AML مع التبادل الصبغي t(15,17) : pml-rarα t(15,17)(q24;q21)

وجد باستخدام التقنيات الحديثة للكشف عن الشذوذات الصبغية أن حوالي 50-60 % من مرضى الابيضاض النقوي حداثي التشخيص لديهم شذوذات صبغية ، وبشكل عام كانت نتائج الصيغ الصبغية للمرضى هي: (33-42)

- صيغة طبيعية Normal karyotype 41%.
- t (15,17) بنسبة 13 % .
- تتلث الصبغي 8 بنسبة 10%.
- t (8,21) وأشكاله 13%.
- Inv 16 5%.
- إعادة ترتيب مورثات الذراع الطويل للصبغي (11) 6%.

تعريف علمية General Definitions :

قبل التعرف على الشذوذات الصبغية وشرحها نذكر بالمصطلحات التالية : (40)

التبادل الصبغي أو الإزفاء (t) Translocation :

تحدث هذه العملية بتبادل يحدث على الأقل بين صبغيين مختلفين، مع انتقال في المادة الجينية الوراثية . الإزفاء التبادلي يحدث بين صبغيين على الأقل دون حدوث خسارة مهمة في المادة الوراثية بين الصبغيين Reciprocal translocation من الأمثلة على هذا التبادل صبغي فيلادلفيا t(9,22) . (40)

الحذف الصبغي أو الخبن (del) Deletion :

يحدث ضياع في المادة الصبغية ، ومن أنواعه الحذف من نهايات الصبغي أو حذف خلالي أو حذف بعض النيكليوتيدات من الصبغي ويشاهد لدى الأطفال الذين يعانون من تشوهات جسمية، من الأمثلة عليه متلازمة حذف الذراع الطويل للصبغي الخامس المشاهدة في متلازمة عسرتصنع النقي. (39-40)

الانقلاب الصبغي (inv) : Inversion

يحدث في الصبغي نفسه حيث يتم تبادل قطعتين من نفس الصبغي مع دوارن حوالي 180° ضمن الصبغي ذاته، فيتغير ترتيب المورثات وقد يأخذ الصبغي الشكل الحلقي وقد يحدث فقد للمورثات وكمثال انقلاب الصبغي inv16. (40)

الصبغي الأحادي: Monosomy

يحدث ضياع في كامل الصبغي، ومن المعروف أن الصبغيات البشرية تكون مزدوجة مما يؤدي إلى ضياع مهم في المادة الوراثية وكمثال أحادية الصبغي 7 Monosomy 7. (40)

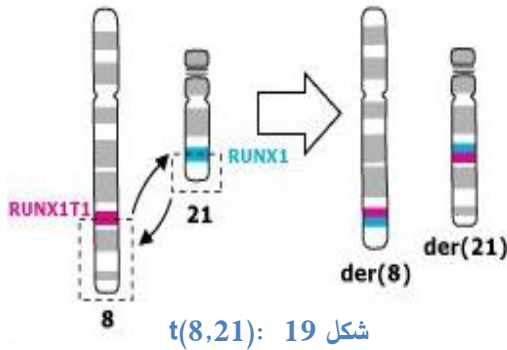
إعادة ترتيب المورثات: Rearrange

هنا يحدث فقط إعادة ترتيب وتغيير للمورثات على سطح الصبغي نفسه مما يؤدي إلى تغيير التعبير المورثي للصبغي. (40-53)

الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (8,21)

AML with t(8,21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

يحدث بنسبة 7 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخصين حديثاً، متوسط العمر عند البالغين 25-30 سنة، وهو الشذوذ الأشيع المشاهد عند الأطفال الذين لديهم AML، كان يعرف سابقاً Eto-



(aml1)، يعتبر هذا النمط من الأنماط الثلاثة الكافية لتشخيص الابيضاض النقوي الحاد دون وجود نسبة أرومات 20 %. (41-43)

يجمع هذا الإزفاء المورثة RUNX1T1 من الصبغي 8 مع المورثة RUNX1 في الصبغي (شكل 19)، في الحالة الطبيعية ترتبط المورثة RUNX1 مع المورثة CBFB في

الصبغي 16 لتشكيل بروتين مهم جداً في عملية التصنيع لكافة السلاسل في نقي العظم (45-46)، يؤدي إلغاء هذه الارتباط إلى زيادة عمر الخلايا الأرومية وعدم وصولها إلى مرحلة النضج، ويتدخل هذا البروتين أيضاً في سبيل ترميز GM-CSF, IL3، CSF1 والبيروكسيداز النقية واعطاء الصفات الشكلية للأرومات: (30-42-43)

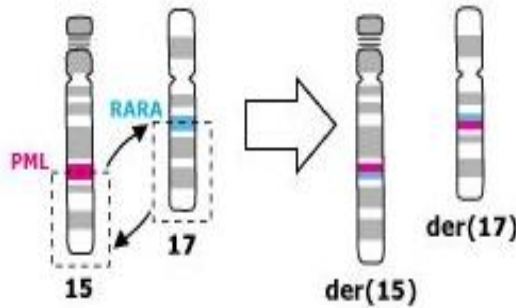
- أرومة ذات نوية واحدة مستقلة.

- الهيولى غالباً ذات لون أسسي فاتح مع حبيبات صغيرة زهرية اللون .
 - النقويات Myelocyte وخليفات النقي Metamyelocyte كبيرة الحجم خالية من الحبيبات.
 - عصيات أور غالباً سهلة التعرف وتتجمع في خلية واحدة غالباً.
 - فرط الأيوزينات شائع عادة.
- يصعب الكشف أحياناً عن هذا التبادل في بعض الأرومات عندها يكشف التبادل الجيني الجزيئي بواسطة FISH (fluorescence in situ hybridization) أو PCR (polymerase chain reaction) .
- هناك شذوذات صبغية أخرى توجد عند 75% من هؤلاء المرضى ،حيث يلاحظ أن الشذوذ الصبغي الأشيع المرافق ل t(8,21) هو فقدان الصبغي الجنسي عند 57 % من المرضى و del(9) q22 عند 24 % من المرضى .⁽³⁹⁻³⁰⁾
- الشذوذ الصبغي t(8,21) أشيع عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البدئي، ويعتبر إنذار AML مع هذا التبادل جيداً عند البالغين ولكن وجوده عند الأطفال يعتبر إنذاراً سيئاً، وتكون نسبة الهدأة التامة عالية عند هؤلاء المرضى باستخدام العلاج الكيماوي ، وقد تصل نسبة البقيا إلى أكثر من سنتين.⁽⁴⁴⁾

الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (15,17) أو الابيضاض بالسليقات النقية APL :

APL with t(15;17)(q22;q12), PML-RARA

يشاهد هذا التبادل عند 13% من مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخص حديثاً، يصيب غالباً الأعمار بين 30 - 38 سنة ،ونادراً عند الأطفال ،



شكل 20 : t(15,17)

شكل 20: نسبة حدوثه متساوية عند الجنسين ،

ويشاهد بشكل نادر جداً في بعض أشكال CML

الذي يطور هجمة أرومية Blast crisis

بالسليقات. ⁽⁴¹⁻³⁹⁻²⁵⁾

يعتبر الابيضاض بسليقات النقية من الأنواع التي

يكفي فيها اكتشاف هذا الشذوذ الصبغي بغض النظر عن نسبة الأرومات. ⁽³⁹⁻³⁰⁾

يحدث التبادل الصبغي بين مورثة PML على الصبغي 15 ومورثة مستقبل ألفا ريتينويد أسيد alpha

retinoic acid receptor gene RARα على الصبغي 17 في معظم المرضى (شكل 20) ، يلعب

البروتين الناتج عن هذا التبادل دوراً كبيراً في تأخير نضج السليقات النقية وتمايزها ويمكن عكس هذا

التأثير حالياً باستخدام الجرعات العلاجية من all-trans (ATRA, tretinoin) retinoic acid والذي أدى اكتشافه إلى نقلة نوعية في علاج APL وإلى تحقيق نسب شفاء عالية لدى المرضى. (47-48)

وصف هذا النمط لأول مرة عام 1950 ، حيث كان مميزاً بالوفيات الباكرة المتعلقة بالنزوف الدماغية ، يحدث التخثر المنتشر داخل الأوعية عند 90 % من المرضى المشخص لهم APL ، لذلك يعتبر APL من الحالات الإسعافية مع نسبة وفيات باكرة كبيرة غالباً بسبب النزف وليس بسبب المرض الأساسي ذاته، ومن المهم البدء بالعلاج بال ATRA بشكل اسعافي عند الشك بوجود هذا النوع وحتى قبل وصول نتيجة التبادل الصبغي (15,17)t يكون إنذار المرض جيداً لدى توفر ATRA والعلاج الكيميائي المرافق له، حيث تصل نسبة الهدأة التامة عند البدء الباكر بال ATRA 95 %. (49-51)

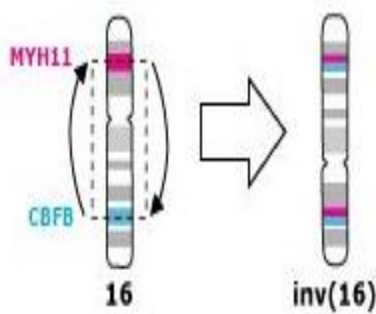
يتم تأكيد التشخيص باستخدام تقنية PCR للطفرة α RAR-PML خلال 24 ساعة فقط ، قد تصيب عدة شذوذات أخرى المورثة α RAR دون المورثة PML مثل (5,17)t و (11,17)t وعند عدم تأكيد وجود الطفرة الأساسية باستخدام PCR يتم استخدام تقنية FISH للبحث عن الأشكال الأخرى لشذوذات α RAR (39-42)

لا تستفيد الأشكال التي لا تحوي التبادل (15,17)t من العلاج ب ATRA وتعالج هذه الأشكال المعنونة باستخدام العلاج الكيميائي التقليدي وهي ذات إنذار أسوأ من APL. (47)

الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 16 أو الإزفاء (16,16) :

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

وصف هذا الشذوذ الصبغي لأول مرة من قبل Arthur و Bloofield عام 1983, كان يعرف سابقاً بال AMLm4E0 أو AMML ، يشاهد في حوالي 5-10 % من البالغين حديثي التشخيص ، يتم تشخيص المرض بناء على هذا الشذوذ أيضاً دون العودة لنسبة الأرومات في النقي أو الدم المحيطي. (1)



شكل 21 : inv16

يصيب الانقلاب الموقع p13.1;q22 من الصبغي 16 والموجود قرب نهاية الجين CBFB الذي يرمز البروتين RUNX1/CBFB والذي يعد منظماً هاماً للأرومة النقوية من حيث النمو والنضج والتمايز ويتدخل في عمل هذه الأرومة، ويصيب جزءاً صغيراً من الصبغي 16 والذي يرمز المورثة MYH11

muscle myosin heavy chain (شكل 21)، ويشكل اجتماع CBFB/MYH11 بروتيناً محفزاً

لنسخ الأرومي وعسر التصنع في سلسلة المحببات، كما وجد أن هذا البروتين يحفز نسخ سلسلة الأيوزينات بكافة مراحلها دون توقف في التكاثر فتوجد الأيوزينات بكافة مراحلها مرافقة للمظاهر التقليدية للابيضاض الحاد، حيث يعكس عادة AML مع الانقلاب الصبغي 16 تكاثر غير سوي للخلايا الوحيدة والمحببة مع تكاثر أيوزيني غير سوي في نقي العظم. (43-52)

تكون الاستجابة جيدة للعلاج الكيماوي مع نسبة هدأة تامة تصل حتى 81-93% مع بقيا لعشر سنوات حتى 38%. (41-44)

تملك الشذوذات الأخرى للصبغي 16 مظاهر مشابهة ولكن مع استجابة سيئة للعلاج ونسبة بقيا أقل. (41)

الابيضاض النقوي الحاد مع الانقلاب الصبغي 3 أو الإزفاء (3,3):

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

يشكل حوالي 1% من حالات الابيضاض النقوي الحاد، ويشاهد عند مرضى AML حديثي التشخيص



ومرضى التحول الثانوي أو الابيضاض التالي للعلاج، يترافق هذا

الشذوذ مع فرط الصفيحات thrombocytosis في الدم

المحيطي وزيادة النواءات اللانموذجية atypical

megakaryocytes في نقي العظم. (39-43)

يسبب هذا الشذوذ تفعيلاً غير سويّاً للمورثة EVI 1 المتوضعة

على الصبغي 3، بإمكان هذه المورثة أن تتدخل في سبيل تفعيل

تكاثر السبيل الدموية

من جهة وسبيل تثبيط تكاثر سبيل السلسلة الحمراء من جهة أخرى، وقد وجد أن تفعيل هذه المورثة

موجود بنسبة ضئيلة لدى المرضى الطبيعي الصيغة الصبغية مما يقترح آلية أخرى لتفعيلها غير هذا

التبادل أو الانقلاب الصبغي وتحمل عندها انذاراً سيئاً. (39-42)

يترافق أحياناً مع الصبغي الأحادي (monosomy 7) والذي يزيد سوء الإنذار لدى مرضى AML. (41)

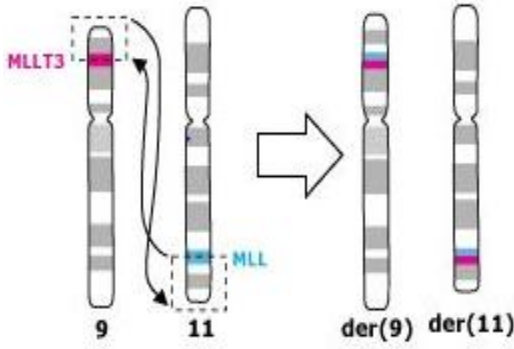
الابيضاض النقوي الحاد مع إعادة ترتيب مورثات الصبغي 11q23

: Rearrangements of 11q23

يشاهد في 6 % من البالغين الشباب حديثي التشخيص وتقريباً 12% من الأطفال المصابين ب AML ، ويوجد بنسبة 35 % من مرضى AMLM5 (54). يتميز هذا الشذوذ الصبغي بما يلي : (30-53-54)

- 1- لا يقتصر حدوث هذا الشذوذ على عمر معين لكنه بشكل عام يفضل الشباب وصغار السن.
- 2- هناك أكثر من 100 طريقة مختلفة لحدوث إعادة ترتيب مورثات الذراع الطويل . للصبغي 11 في الموقع 23 .

3- تحدث هذه التبادلات الصغيرة في كلا الابيضاضين اللمفاوي والنقوي فمثلا التبادل (4,11) معروف عند الأطفال المصابين ب ALL لكنهم أيضاً يظهرين تنميطاً مناعياً لخلايا أرومية نقوية.



شكل 23: t(9,11)

يرمز هذا الموقع 11q23 المورثة (MLL مورثة السبيل اللمفاوي النقوي المختلط)، ينظم بروتين MLL عمل DNA وهو المسؤول عن تنظيم التطور الجيني وتمايز النسيج بشكل عام، ودموياً هو المسؤول عن تنظيم عملية تطور السبيل الدموي والسبيل اللمفاوي. (53-54)

ومن أشيع التبادلات المسؤولة مباشرة عن الحدثة الابيضاضية هو

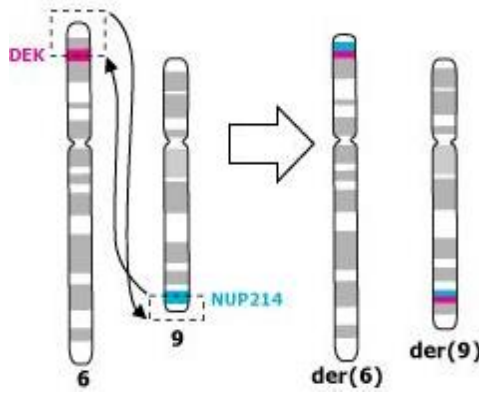
MLLT3-MLL t(9;11)(p22;q23) (شكل 23)، إضافة لوجود تبادلات أخرى مسؤولة عن الابيضاض . (44-53)

هذا النوع من الشذوذات الصبغية يختلف انذاره بين ALL و AML حيث يحمل t(9,11) انذاراً سيئاً لدى الأطفال المصابين ب AML بينما يحمل t(4,11) انذاراً متوسطاً لدى مرضى AML حديثي التشخيص. (60)

الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (6;9) t

AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

يشاهد عند 1 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخصين حديثاً، يتظاهر هذا الشذوذ



شكل 24 : t(6,9)

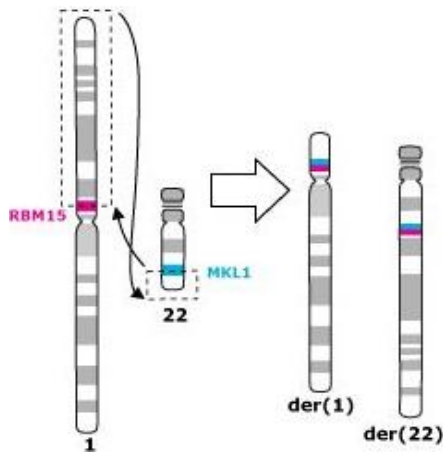
بفرط أسسات ونقص عناصر الدم الثلاثة ومظاهر عسر تصنع (43).

يتميز هذا الإزفاء بترافقه مع الطفرة FLT3 بنسبة 71%، يؤخر البروتين الناجم عن الشذوذ عملية الانقسام النووي والنضج، يترافق عادة مع انذار سيء بالمعالجة التقليدية للابيضاض النقوي الحاد. (39-41)

يترافق هذا الشذوذ مع تمييز مناعي خاص CD13+ , CD33+ , DR+ , CD45+ , CD38+ ، وسلبية HLA. (21)

الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (1,22)

: AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1



شكل 25 : t (1,22)

يعتبر هذا الشذوذ نادر جداً حيث يشكل أقل من 0,5 % من حالات AML ، ويحدث أكثر لدى الأطفال المصابين ب AML ، لا يشاهد في المرضى المصابين بمتلازمة داون ، قد يشاهد لدى مرضى الساركوما النقوية. (41-43)

يتدخل البروتين الناتج في نضج الصفائح والنواءات ، وتدخله في الحدثية الابيضاضية غير مفهوم بشكل كامل. (39)

يكون انذار المرضى المصابين بهذا الشذوذ متحفظ به نظراً

لندرته وقلة الدراسات التي أجريت على المرضى المصابين به

وهذه الدراسات وصلت إلى نتائج مختلفة للإنذار مع العلاج التقليدي للابيضاض النقوي الحاد. (39-41)

الضياع الصبغي وزيادة الصبغيات Chromosomal gain and loss

وجد ارتباط بين هذه الشذوذات وبين حدوث حالات من AML ، حيث يعتبر ثلث الصبغي 8 هو الشذوذ

الأشيع بنسبة 13 % ، حذف الصبغي 7 بنسبة 9 % وحذف الصبغي 5 بنسبة 6 % ، يكون حذف

الصبغي Y شائعاً عند كبار السن. (39-42)

ترتبط شذوذات الصبغيان 5 و 7 غالباً بحدوث التحول الثانوي وغالباً الابيضاض المرتبط بالعلاج الشعاعي والعلاج بالعوامل المؤكدة .⁽⁶³⁾

تحدث هذه الشذوذات غالباً في سياق الصيغة الصبغية المختلطة complex karyotype ويكون الإنذار في هذه الحالة سيئاً و فترة البقاء منخفضة.⁽⁵⁹⁻³⁹⁾

الصيغة الصبغية الطبيعية : Normal karyotype

تشاهد عند 35 - 40 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين تتراوح أعمارهم بين 16 - 60 سنة ، جميع المرضى الذين لديهم كاريوتايب طبيعي يجب إجراء فحص الطفرات مثل FLT3 ، NPM1 ، CEBPA ، C-KIT نظراً للأهمية الكبيرة لهذه الطفرات في إنذار المرض .⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁶⁵⁾

الإنذار :Prognosis

هناك الكثير من العوامل السريرية والبيولوجية التي تلعب دوراً هاماً في الإنذار لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد ، وتكون الاستجابة على العلاج والوصول للهدأة التامة والبقاء مختلفة لدى مرضى AML بناء على هذه العوامل .⁽⁶⁸⁾

العوامل الإنذارية السريرية Clinical Prognosis Factors : يعتبر العمر عاملاً إنذار هاماً لدى مرضى AML ، يكون الإنذار سيئاً لدى كبار السن ويعود ذلك إلى الحالة الأدائية السيئة لدى كبار العمر مما يزيد من نسبة الوفيات المتعلقة بالعلاج خاصة بعد العلاج الهجومي الأول.⁽⁵⁹⁻⁶⁶⁻⁶⁷⁾ أظهرت العديد من الدراسات أن الحالة الأدائية الوظيفية performance status السيئة تزيد من نسبة المراضة العالية وبالتالي تجعل الإنذار سيئاً، ويستعمل لقياسها عادة مقياس كارنوفسكي أو مقياس ECOG (ملحق 4).⁽⁶⁷⁾

وبشكل عام تستثني معظم الدراسات المرضى ذو الحالة الأدائية السيئة مما يحذف قسماً مهماً من المرضى من نتائج الدراسات ، وبالتالي لا يمكن الاعتماد على الحالة الأدائية لوضع نظام إنذارى لمرضى AML.⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾

يعتبر AML الثانوي أسوأ إنذاراً من البدئي ،لقد تم إثبات إن وجود إصابة بعسر تصنع النقي MDS أو وجود آفة نقوية تكاثرية MPD بشكل سابق للابيضاض الحاد يسيء للإنذار، بشكل عام المرضى الذين حدث لديهم تحول ثانوي بعد التعرض لعلاج كيماوي أو شعاعي إنذارهم أسوأ من المرضى حديثي التشخيص.⁽²⁻³⁴⁻⁵⁸⁾

اقتُرحت عدة دراسات إمكانية وضع العرق ضمن عوامل الإنذار، حيث وجدت أن الأفارقة الأمريكيين يملكون انذاراً أسوأ من الأمريكيين البيض . (64-68)

أشارت دراسات أخرى إلى أهمية بعض الدلائل الأخرى على تطور AML مثل ارتفاع LDH ، تعداد كريات بيض عالي، تملك إنذاراً أسوأ بشكل عام من عدم وجودها . (68)

الصفات الشكلية Morphology :

وجود جسيمات أور يعتبر عاملاً إنذارياً جيداً، وحسب تصنيف FAB يكون الإنذار جيداً في m2,m4 ، بينما مرضى M0, M6, M7 تكون معدلات البقيا منخفضة . (64-68)

تحليل الصيغة الصبغية Karyotype :

تعتبر الصيغة الصبغية العامل الإنذاري الأهم لدى مرضى AML ، أجريت العديد من الدراسات التي ربطت بين الصيغة الصبغية وحدوث الهوادة التامة والنكس ونسبة البقيا واستخدام العلاج المناسب . (57-62-68-69-) ، وتم تصنيف المرضى حسب الصيغ الصبغية إلى ثلاثة مجموعات إنذارية : (3-68-69)

- مجموعة الإنذار الجيد (مفضلة) Faavorable
 - مجموعة الإنذار المتوسط Intermediate
 - مجموعة الإنذار السيء (غير مفضلة) Unfavorable
- وبالرغم من إجماع الدراسات حول الشذوذات الصبغية ضمن المجموعة الأولى المفضلة ، هناك اختلاف في تصنيف المجموعتان الأخيرتان .

أولاً :مجموعة الإنذار الجيد (المجموعة المفضلة) Favorable :

تشكل 20 % من حالات الابيضاض النقوي الحاد عند البالغين ، تشمل الشذوذات الصبغية التالية : (3-68-69)

- الابيضاض بالسليفات النقية APL (15,17) t : تبلغ نسبة الهدأة التامة لهؤلاء المرضى عند العلاج ب ATRA 90 % مع نسب بقيا عالية 85 % ل 3 سنوات .
- الابيضاض النقوي الحاد مع الإزفاء (8,21) t : تكون نسبة الهوادة التامة بين 87 - 90 % مع نسبة بقيا لخمس سنوات حتى 40 - 65 % .
- الابيضاض النقوي الحاد مع انقلاب 16 أو ازفاء (16,16) : نسب هدأة مشابهة لإزفاء (8,21) مع أفضلية قليلة في النمط M4e0 من أنماط FAB .

ثانياً :مجموعة الإنذار المتوسطة Intermediate :

تشمل القسم الأكبر من مرضى AML وهم المرضى الذين لم يحققوا شروط المجموعتين المفضلة وغير المفضلة. (68-3)

المجموعة الأكبر من المرضى الذين درسوا في هذه المجموعة هم المرضى ذوو الصيغة الصبغية الطبيعية. (68-65)

الصيغة الصبغية الطبيعية Normal karyotype : تبلغ نسبة مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية 49-40 % . (68-55-39)

تثلث الصبغي 8: تكون نسبة الهدأة التامة لدى هؤلاء المرضى متباينة بشدة بين 29-91 % لذلك وضعهم ضمن مجموعة انذارية محددة ما زال تحدياً للدارسات، وتصنف بعض الدارسات هؤلاء المرضى ضمن مجموعة الخطر المرتفعة (غير المفضلة). (69-39)

ثالثاً :مجموعة الإنذار السيئة (غير المفضلة) Unfavorable :

تشمل 20-10 % من مرضى AML ، ويكون المرضى غالباً كباراً في السن مع إصابة دموية سابقة (تحول ثانوي) أو معالجة سابقة ، تكون نسبة الهدأة التامة أقل من 60 % والبقيا لخمس سنوات حوالي 10 % . (69-68-39)

على الرغم من وجود اختلافات حول الشذوذات الصبغية ضمن هذه المجموعة لكن أجمعت الدارسات حول شذوذات صبغية أكيدة وهي: (68-3)

- شذوذات الصبغيان 5 و 7.
- شذوذات الصبغي >3
- الصيغة الصبغية المختلطة complex karyotype .

شذوذات الصبغيين 5 و 7 : تشاهد بنسبة 5-10 % من مرضى AML وتكون عادة مترافقة مع الصيغة الصبغية المختلطة ونادراً ما تحدث كشذوذ صبغي منفرد ،تترافق غالباً مع الابيضاض الثانوي بعد MDS أو بعد المعالجة بالعوامل المؤلكلة. (68-63)

شذوذات الصبغي 3 (انقلاب 3 أو ازفاء 3) (3 inv3 or t(3,3) : تحدث عند 1-2 % من مرضى AML ، ونسبة هدأة تامة أقل من 50 % ونسبة بقيا أقل من 10 % ، يستثنى من هذه الشذوذات t(3,5) الذي يصيب المرضى الشباب مع متوسط عمر 30 سنة ويحمل انذاراً جيداً مع نسبة هدأة تامة تصل ل 95 % . (69-68-39)

الصيغة الصبغية المختلطة complex karyotype : يختلف تعريفها بين مجموعات الدراسات الكبيرة العالمية في حين تعرفه دراسة MRC بأنه مجموع 5 شذوذات صبغية على الأقل، بينما تعرفه دراسات CALGB/ ECOG/ SWOG بأنه 3 شذوذات أو أكثر، ولدى إجراء المقارنة تبين أن إنذار المرضى يكون جيداً نسبياً في مجموعة 3 شذوذات صبغية مقارنة بمجموعة الشذوذات الخمسة (39-68-69).

الشذوذ الصبغي 11q23: يصيب المنطقة 23 من الذراع الطويل للصبغي 11 نسبة حدوثه 3% من مرضى AML، هناك أنماط مختلفة من هذا الشذوذ مع اختلاف كبير بنسب الهدأة التامة والبقيا وبشكل عام يكون الإنذار سيئاً والهدأة حوالي 75% والبقيا 39% (60-68-69).

الطفرات الجينية Gene mutation:

إن التطورات الحديثة والتقنيات الجديدة في كشف الطفرات دفع منظمة الصحة العالمية إلى تعديل تصنيفها لإضافة هذه الطفرات مثل، NPM1, CEPBA, C-KIT والتي لها دور كبير في إنذار المرض (ملحق 3). (39-65-68)

طفرة FLT3:

تقع الجين المرمزة لمستقبل FLT3 على الصبغي 13 ، ترمز الصنف الثالث من مستقبلات التيروسين الكيناز (RTK) transmembrane tyrosine kinase receptor (39).

جرى تحديد نوعين من الطفرات في جين FLT3 لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد وخاصة لدى المرضى طبيعى الصبغية ، الطفرة الأولى (Internal Tandem Duplication) ITD هي تكرار لتسلسلات معينة من النكليوتيدات ضمن الإكسون 14 وغالباً 15 ، اكتشفت لأول مرة عام 1996 عند 24 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد ، وهؤلاء المرضى غالباً لديهم تعداد كريات بيض مرتفع ، أما الطفرة الثانية D835 فهي طفرة نقطية ضمن الإكسون 17. (56-65)

يكون الإنذار سيئاً لدى المرضى الطافرين مع نسبة نكس عالية ، حالياً تسعى الدراسات إلى تجربة إعطاء مثبطات التيروسين كيناز 2 إضافة للعلاج الكيميائي التقليدي وهي ضمن الطور الثالث للدراسة السريرية . (65-71-72)

طفرة NPM1 :

أشيع طفرات ال AML ، تشاهد عند 50 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد النكليوفوسفمين أو NPM (Nucleophosmin) هو بروتين نووي له عدة وظائف مثل التكاثر الخلوي وإصلاح

الـ DNA وكبح الموت الخلوي المبرمج ، توجد هذه الطفرة عند المرضى طبيعياً الصيغة الصبغية ، وأحياناً مترافقة مع طفرة FLT3 في 40% من المرضى ، سريرياً تتميز بارتشاح النقي بعدد كبير من الأرومات، تعداد بيض وصفائح مرتفعين ،مستوى LDHعالي.(39-65)

وجود طفرة NPM1 لوحدها يترافق مع إنذار جيد ونسب هدأة تامة عالية، بينما ترافقها مع طفرة FLT3 يسيء للإنذار.(70-73-74-75)

طفرة CEPBA : CEPBA (CCAAT/enhancer-binding protein- α) يتواسط نقل الإشارة المورثية في سلسلة التكاثر والتمايز النقية نحو العدلات الناضجة، تحدث هذه الطفرة عند 5-10 % من مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخصين حديثاً ولديهم صيغة صبغية طبيعية . يتميز المرضى الذين لديهم طفرة CEBPA بارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي، انخفاض تعداد الصفائح ، وبالمقارنة مع NPM1 فإن هذه الطفرة أقل ترافقاً مع طفرة FLT3.(39) وجود طفرة CEBPA يجعل الإنذار جيداً عند تواجدها لدى المرضى طبيعياً الصيغة الطبيعية مع نسبة بقيا أكثر من 60 %.(65-77)

طفرة C-KIT :

هو بروتين مستقبل في الخلية الجذعية الدموية وطفرتة تخل بعملية تنظيم تكاثر وتمايز الخلية الجذعية . وجدت عند حوالي 20-30 % من مرضى AML مع الشذوذ الصبغي inv16 و t(8,21) ، تترافق مع ارتفاع تعداد الكريات البيض والانتشار خارج النقوي.(39-65) تكون نسبة النكس عالية عند حاملي هذه الطفرة مع نسبة بقيا منخفضة وتصنف ضمن مجموعة الإنذار السيء.(68-76)

علاج الابيضاض النقوي الحاد AML treatment :

تقسم معالجة الابيضاض النقوي الحاد إلى طورين هما طور العلاج الهجومي Induction therapy والهدف منه تحقيق الهدأة التامة ،وطور العلاج التعزيزي consolidation للمحافظة على الهدأة التامة.(78)

العلاج الهجومي : يهدف العلاج الهجومي عند مرضى AML إلى إحداث الهدأة التامة ، واستعادة الوظيفة الطبيعية لنقي العظم ، وفيما يلي معايير الهدأة التامة CR Complete Remission : (2-3)

- غياب الأرومات في الدم المحيطي.
- نسبة الأرومات في نقي العظم أقل من 5%.
- غياب التوضعات الخارج النقية.
- تعداد العدلات أكثر من 1000.
- تعداد الصفائح أكثر من 10000.
- غير معتمد على نقل الدم.
- وجود استجابة صبغية كاملة في حال وجود شذوذات صبغية عند التشخيص.

يعتبر حالياً العلاج الكيميائي المتشارك هو الخط الأول للمعالجة عند مرضى AML ، والشوط العلاجي الأشيع المستخدم لعلاج مرضى AML هو (7+3) حيث يجمع بين السيتارابين Cytarabine تسريباً مستمراً لمدة سبعة أيام مع الانتراسكلين لثلاثة أيام (ملحق 5) . (78-79)

العلاج التعزيزي Consolodation thermapy : الهدف من العلاج التعزيزي هو المحافظة على الهدأة التامة وتأخير النكس وزيادة نسبة البقاء مع أقل سمية دوائية ممكنة ، و بالإمكان تحقيق ذلك إما بالعلاج الكيميائي أو بزرع النقي. (61-78-80)

حاولت العديد من الدراسات إيجاد العلاج الكيميائي الأفضل لهذه المرحلة، وخلصت معظمها إلى إعطاء ثلاثة أشواط إلى أربعة من السيتوزار بجرعات عالية HDAC 3 غ/م⁴ تسرب خلال 3 ساعات كل 12 ساعة في الأيام 1,3,5، مع الانتباه لتقييم الوظيفة العصبية للمرضى خلال فترة العلاج ، والتركيز على استخدام القطرات العينية الستيروئيدية للوقاية من التهاب الملتحمة . (3-78)

الدراسة العملية

ملخص الدراسة العملية

خلفية البحث : الابيضاض النقوي الحاد هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات النقوية التي تغزو نقي العظام وتتكاثر فقط دون أن تتمايز، مؤدية إلى قصور في إنتاج السلاسل الخلوية الطبيعية (سلسلة الحمر، البيض، النوات) . تم وصف التغيرات الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد لأول مرة عام 1970، وقد دخل النمط الصبغي ضمن التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية نظراً لأهميته الكبيرة في تحديد خطة العلاج والإنذار ومدى الاستجابة على العلاج . يعتبر النمط الصبغي عاملاً إنذارياً هاماً عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، لذلك أصبح من الهام اجراء النمط الصبغي والبحث عن الشذوذات الصبغية عند جميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد.

هدف البحث : تحديد القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد من خلال دراسة نسبة الهدأة التامة والنكس خلال سنة للصيغ الصبغية .

المرضى وطريقة الدراسة : هذه الدراسة مستقبلية أجريت في مشفى البيروني الجامعي لمرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص، بلغ عدد مرضى الدراسة 64 مريضاً (43 ذكور 21 إناث) أجري لهم جميعاً تحليل الصيغة الصبغية ، تلقى جميع المرضى العلاج الهجومي وتم دراسة نسبة الهدأة التامة و النكس خلال سنة للصيغ الصبغية وللمجموعات الإنذارية.

النتائج: بلغ عدد المرضى الذين لديهم صيغه صبغية طبيعية 27 مريضاً بنسبة (42.2%)، والذين لديهم شذوذات صبغية معينة 37 (57.8%)، وكان $t(15,17)$ هو الشذوذ الصبغي الأشيع ، يكون الإنذار جيداً لدى مرضى الشذوذات الصبغية التالية $t(8,21)$ $t(15,17)$ حيث تتوافق هذه الشذوذات مع نسب هدأة عالية ونكس منخفضة ، بينما يكون الإنذار سيئاً لدى مرضى الصيغه الصبغية المركبة و $11q23$. نسبة الهدأة التامة في مرضى مجموعة الإنذار المفضلة 88% والمتوسطة 67% وغير المفضلة 32%.

الخلاصة: تبدي هذه الدراسة أهمية الصيغة الصبغية كعامل إنذاري عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد بالإضافة إلى دواها الهام في تحديد الخطة العلاجية.

Abstract

Background: Acute myeloid leukemia is a monoclonal malignant proliferation, arises on myeloid blasts that invade the bone marrow and proliferate without differentiation, leading to a deficiency in the production of natural cellular chains. Cytogenetic changes have been described in patients with AML for the first time in 1970. The new classification of the World Health Organization based on cytogenetics, due to the large importance of cytogenetics in determining the treatment plan, the prognosis and the response to treatment. Cytogenetic is an important prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia, so it is important to analyze cytogenetic and search for cytogenetic abnormalities in all patients with acute myeloid leukemia.

Aim of study: to determine the prognostic value for karyotype in patients with acute myeloid leukemia by studying the proportion of complete remission and relapse within a year for cytogenetics.

Patients and method of the study: a prospective study, was conducted at Al-Beirouni University Hospital. Newly diagnosed patients with AML admitted to the hospital were included in the study. There were 64 patients (43 males, 21 females), cytogenetic analyses were performed for all patients. All patients received induction therapy, then we studied the proportion of complete remission and relapse within a year for cytogenetics and prognostic groups.

Result : 27 patients (42.2%) had normal karyotype while 37 (57.8%) were found to have cytogenetic abnormalities. The most common cytogenetic abnormality was t(15,17). The prognosis is good in patients with t(8,12), t(15,17) which is associated with high rates of complete remission, relapse in these patients is low, while the prognosis is worse in patients with complex karyotype and 11q23. The CR rate was 88% for favorable risk group, 67% for intermediate risk group, and 32% for unfavorable risk group.

Conclusion : This study highlights the importance of diagnostic cytogenetic as a prognostic factor in AML, as well as important in determining the treatment plan.

خلفية البحث وأهميته:

الابيضاض النقوي الحاد :هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات النقوية التي تغزو نقي العظام و تتكاثر فقط دون أن تتمايز، مؤدية إلى قصور في إنتاج السلاسل الخلوية الطبيعية (سلسلة الحمر، سلسلة البيض ، سلسلة النواءات) وما ينتج عنه من فقر دم ونقص عدلات ونقص صفيحات .(1-2)

يشكل الابيضاض النقوي الحاد 80% من الابيضاضات الحادة عند الكبار، حيث تسجل 13780 حالة جديدة في الولايات المتحدة الأمريكية و 10200 حالة وفاة سنوياً على الرغم من العلاج الكيميائي. يزداد معدل حدوثه مع التقدم بالعمر ،ويصيب الذكور أكثر من الإناث، والبيض أكثر من السود.(3-4-6)

تم وصف التغيرات الصبغية لأول مرة عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد عام 1970، وقد دخل النمط الصبغي في التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية نظراً لأهميته الكبيرة في تحديد الخطة العلاجية والإنذار ومدى الاستجابة على العلاج ، حوالي 50 % من المرضى لديهم شذوذات صبغية ، لذلك أصبح من المهم إجراء الدراسة الصبغية والبحث عن الشذوذات الصبغية لكل المرضى ، حيث تفيد في تحديد الخطة العلاجية ، بالإضافة الى تحديد مدى الاستجابة على العلاج والإنذار .(1-2-30-39)

أجريت العديد من الدراسات العالمية التي أثبتت الدور الهام للصيغة الصبغية في الإنذار والعلاج ، حيث قام الباحثون في معظم هذه الدراسات بدراسة الشذوذات الصبغية عند مرضى AML و ربطها بعدة عوامل مختلفة ودراسة نسبة الهدأة التامة والنكس لكل صيغة صبغية ، بالإضافة إلى تحديد المجموعات الإنذارية تبعاً لنسبة الهدأة التامة والنكس ومدة البقاء .(59-65)

إن عدم وجود دراسة محلية في سوريا دفع بنا لإجراء هذه الدراسة من أجل تحديد القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد، وهذا بدوره يؤدي إلى تحسين المعارف وزيادة الخبرة عن المرض والعلاج والإنذار.

أهداف البحث :

الهدف الرئيسي : تحديد القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد ، وذلك من خلال :

- دراسة نسبة الهدأة التامة (Complete Remission) CR لكل صيغة صبغية ومن ثم حسب المجموعات الإنذارية .

- دراسة نسبة النكس خلال سنة لكل صيغة صبغية ولكل مجموعة إنذارية.

الأهداف الثانوية:

- دراسة الصيغ الصبغية المنتشرة لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد .
- دراسة علاقة الصيغة الصبغية مع جنس وعمر المريض ونمط AML حسب تصنيف FAB.

المرضى وطرق الدراسة:

- نوع الدراسة : دراسة مستقبلية Prospective ، وحيدة الذراع وحيدة المركز .
- مكان الدراسة : مشفى البيروني الجامعي.
- مدة الدراسة : تبدأ من 3 \ 2014 حتى 3 \ 2015 مع متابعة المرضى لمدة سنة من بدء العلاج أو حتى النكس.

حجم العينة : 64 مريض .

عينة الدراسة : جميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخصين حديثاً و المراجعين لمشفى البيروني الجامعي خلال فترة الدراسة والمحققين لمعايير الاشتمال .

معايير الاشتمال :

- مرضى الابيضاض النقوي الحاد المشخص حديثاً والذين لم يتلقوا أي علاج سابق .
- الحالة الأدائية الجيدة للمريض PS : 0,1,2.
- عمر المريض فوق 14 سنة .

معايير الاستبعاد :

- المرضى المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد ثانوي (تحويل حاد) .
- مرضى قصور الخلية الكبدية.
- قصور قلب EF<50 (Ejection Fraction).

- تلقي المريض أية علاجات سابقة .
- الحالة الأدائية للمريض غير جيدة PS :4,3.

تعريف عملية في الدراسة:

- **الهدأة التامة Complete Remission** : نسبة الأرومات أقل من 5% في نقي العظم، وغياب الأرومات في الدم المحيطي ، وغياب التوضعات الخارج النقوية ، تعداد العدلات أكثر من 1000 و تعداد الصفيحات أكثر من 100000 وغير معتمد على نقل الدم، وجود استجابة صبغية كاملة في حال وجود شذوذات صبغية عند التشخيص.⁽³⁾
- **نكس المرض Relapse** : عودة نسبة الأرومات النقوية 5% أو أكثر في نقي العظم أو وجود الأرومات النقوية في الدم أو تطور لحدوث توضعات خارج نقوية وذلك بعد حدوث الهدأة التامة.⁽³⁾

مراحل العمل :

- تمت الدراسة على 64 مريض مشخص لهم حديثاً ابيضاض نقوي حاد .
- تم إجراء مايلي لكل مريض :
- الحصول على موافقة مستتيرة كتابية من المريض، بعد شرح مفصل لمضمون الدراسة و خطة المعالجة (ملحق 6).
- قصة سريرية شاملة.
- فحص سريري كامل مع تقييم الحالة الأدائية حسب سلم ECOG.
- تعبئة استمارة تتضمن معلومات الهوية الشخصية (الاسم الكامل، العمر، الجنس، تصنيف (FAB).
- إجراء تحاليل دموية عامة (تعداد دم كامل - وظائف كلية -وظائف كبد- سرعة التثقل -PTT- PT فيبرينوجين - LDH) .
- اللطاخة الدموية.
- بزل نقي وخزعة العظم .

- الصيغة الصبغية karyotype: يتم إرسال عينات الدراسة إلى المخبر من أجل إجراء الدراسة الصبغية.

- ايكو قلب.

- تعبئة المعلومات الشخصية و الطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة (ملحق 7).

- يخضع المرضى بعد ذلك لتلقي العلاج الهجومي induction therapy (7,3) سيتوزار 100مغ/م² تسريب مستمر لمدة سبعة أيام مع انتراسكلين لمدة 3 أيام (ملحق 5) ، ومرضى APL العلاج بال ATRA مع أو دون علاج كيميائي .

- يتم تقييم المرضى بعد شهر من تلقي العلاج الهجومي بإجراء تعداد دم، بزل نقي ومن ثم تحديد نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية حسب معايير الهدأة التامة .

- تم وضع المرضى الذين حققوا معايير الهدأة التامة على العلاج الداعم مع إجراء تقييم دوري .

- مراقبة شهرية بعد الانتهاء من العلاج الداعم بإجراء تعداد دم كامل ، لطاخة محيطية ، بزل نقي في حال لطاخة محيطية شاذة .

التحليل الإحصائي :

تم جمع البيانات على نظام Excel version 2010، وتم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS version 22 واستخدمنا بداخله اختبار كاي مربع للاستقلال.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الالتزام بالسرية التامة للمعلومات و تشفير أسماء المرضى المشاركين في الدراسة.

- العمر المؤهل للدخول في الدراسة : البالغين .

- يتطلب الدخول في الدراسة الحصول على الموافقة المستنيرة من المريض.

- لا يترتب على المريض أي تكاليف إضافية كون العلاج الدوائي متوفر والتحاليل المطلوبة للتقييم تجري بشكل روتيني لجميع المرضى في المشفى أو على تكلفته الخاصة سواء دخل في الدراسة أو لم يدخل .

- إن هذه الدراسة غير ملزمة للمريض و بإمكانه الانسحاب منها متى يشاء ، و لا يتقاضى عليها أية مكافأة.

النتائج :

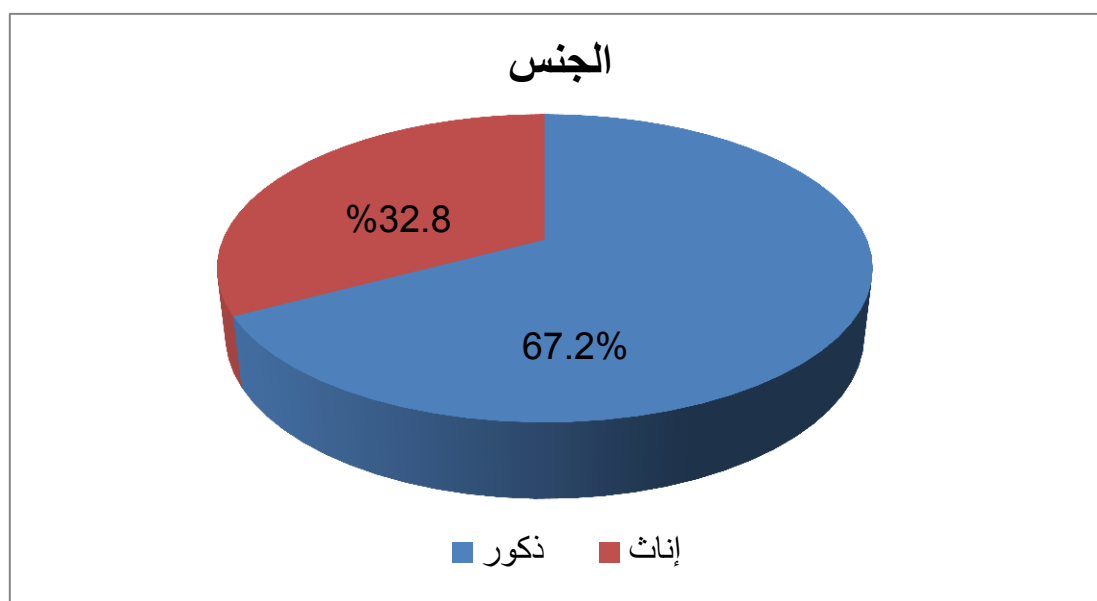
• خصائص المرضى (patient characteristics):

توزع المرضى حسب الجنس :

شملت الدراسة 64 مريضاً مشخص لهم حديثاً ابيضاض نقوي حاد ، وبلغ عدد المرضى الذكور في الدراسة 43 مريضاً بنسبة 67.2 % والإناث 21 بنسبة 32.8 % .
إي أن نسبة إصابة الذكور إلى الإناث في عينة الدراسة 2.04 / 1

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكور	43	% 67.2
إناث	21	% 32.8
المجموع	64	% 100

جدول رقم (1) يبين توزع المرضى حسب الجنس



مخطط (1) يبين توزع المرضى حسب الجنس

توزيع المرضى حسب العمر :

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 16-80 سنة ، بلغ العمر الوسطي للمرضى 44.7 سنة.

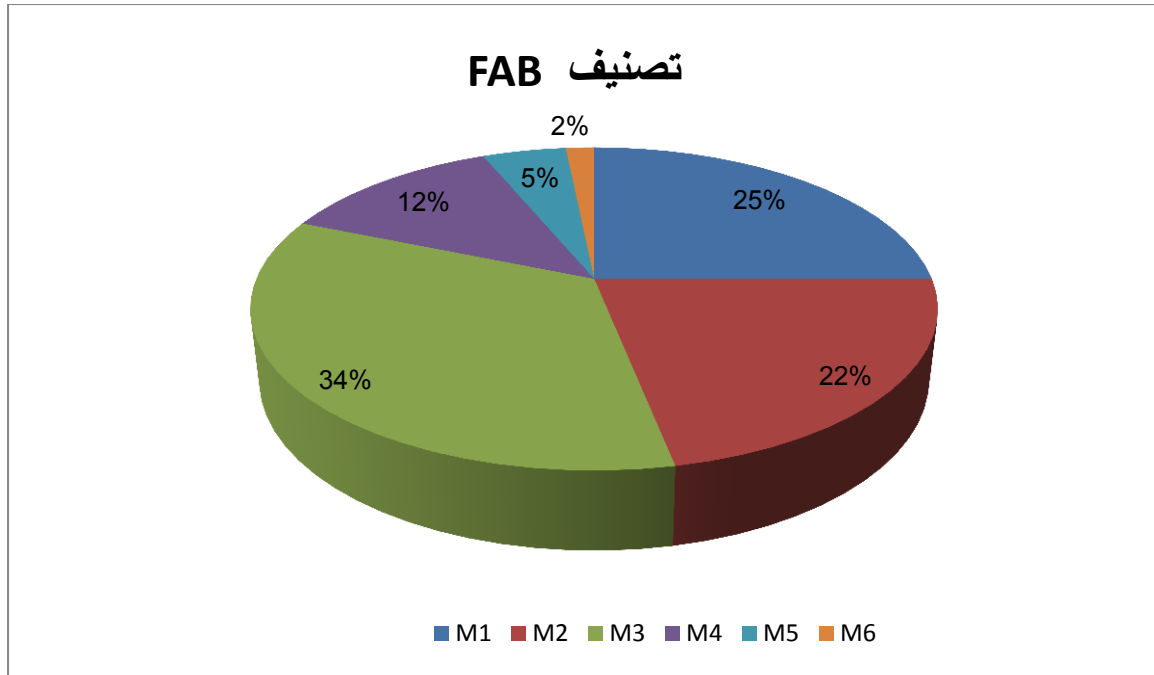
توزيع المرضى حسب تصنيف FAB :

يقسم مرضى الالبيضاخ النقوي الحاد حسب تصنيف FAB إلى تحت أنماط (M0-M7)، وفي دراستنا كانت النسبة الأكبر لمرضى AMLm3 حيث بلغ 22 مريضاً بنسبة 34.4 % ، يليه 16 AMLm1 مريضاً بنسبة 25% ولم تشاهد أية حالة إصابة ب AMLm7 .

يبين الجدول التالي توزيع مرضى الدراسة حسب تصنيف FAB :

FAB تصنيف	عدد المرضى	النسبة المئوية
M1	16	25 %
M2	14	21.9 %
M3	22	34.4 %
M4	8	12.5 %
M5	3	4.7 %
M6	1	1.6 %
M7	0	0 %
المجموع	64	100 %

جدول رقم (2) يوضح توزيع المرضى حسب تصنيف FAB



مخطط (2) توزيع المرضى حسب تصنيف FA

• دراسة الصيغة الصبغية :

تم إجراء تحليل الصيغة الصبغية Karyotype لجميع مرضى الدراسة البالغ عددهم 64 مريضاً على عينة بزل نقي أو دم محيطي يحوي أرومات < 20%.

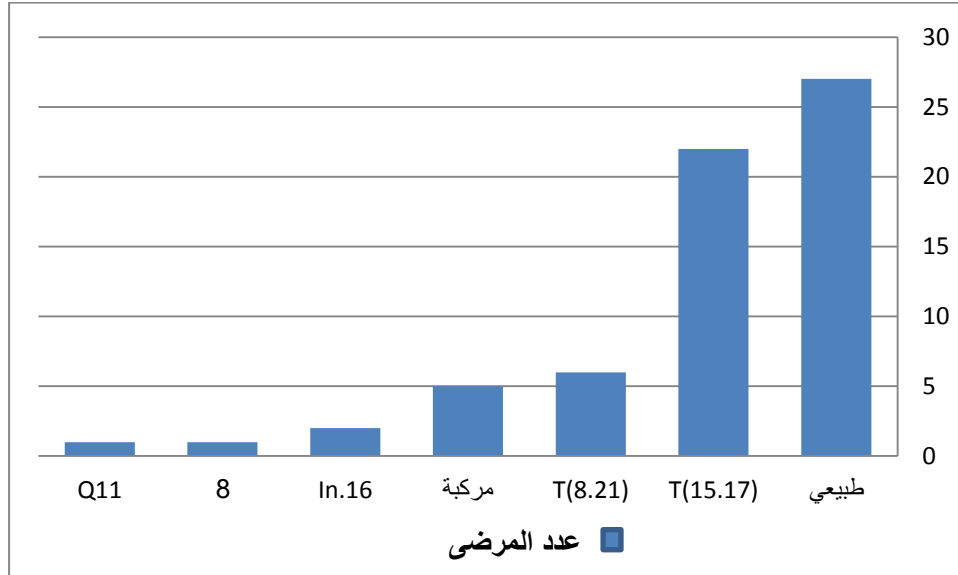
توزيع المرضى حسب الصيغة الصبغية (انتشار الصيغة الصبغية):

تنوعت نتائج تحليل الصيغة الصبغية لدى المرضى، حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية 27 مريضاً بنسبة 42.2% ، وبلغ عدد المرضى الذين لديهم شذوذ صبغي معين 37 مريضاً بنسبة 57.8% من العينة، و كان إزفاء t(15,17) هو الشذوذ الصبغي الأشيع في عينة الدراسة، حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم t(15,17) 22 مريضاً بنسبة 34.4% من كامل عينة الدراسة ، وبينما كانت الشذوذات 8+ و 11q23 شذوذات صبغية نادرة بنسبة 1.6%.

يبين الجدول التالي الصيغ الصبغية المنتشرة لدى مرضى الدراسة :

الصيغة الصبغية	عدد المرضى	النسبة المئوية
طبيعي	27	% 42.2
T(15,17)	22	% 34.4
T(8,21)	6	% 9.4
Complex	5	% 7.8
inv16	2	% 3.1
+8	1	% 1.6
11q23	1	% 1.6
المجموع	64	% 100

جدول (3) يبين انتشار الصيغة الصبغية لدى المرضى



مخطط (3) يبين انتشار الصيغة الصبغية لدى المرضى

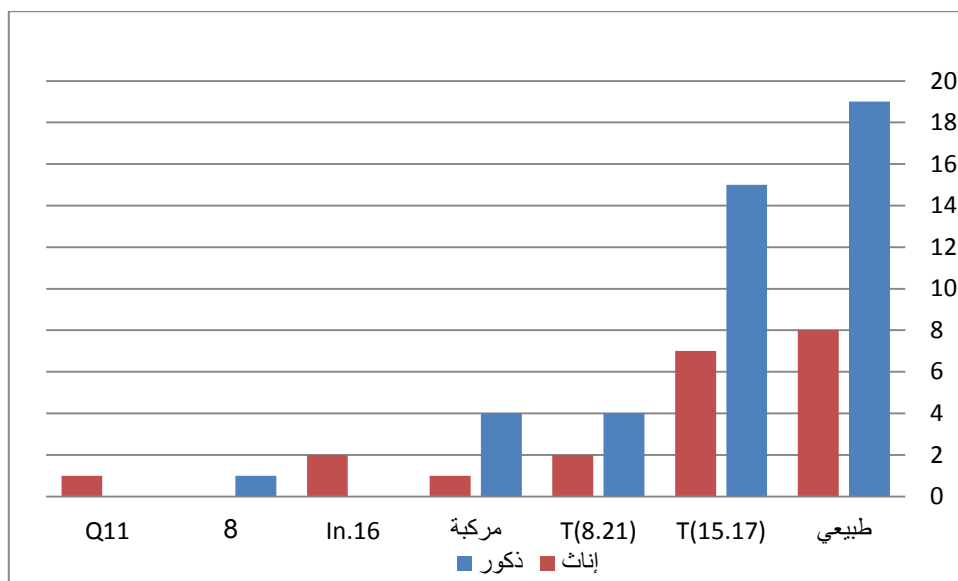
علاقة الصيغة الصبغية مع جنس المرضى :

بلغ عدد المرضى الذكور في الدراسة 43 مريضاً و الإناث 21 ، ويبين الجدول التالي توزيع المرضى الذكور والإناث حسب الصيغ الصبغية :

الصيغة الصبغية	ذكور	إناث	المجموع
Normal	19	8	27
t(15.17)	15	7	22
t(8.21)	4	2	6
Complex	4	1	5
Inv16	0	2	2
+8	1	0	1
11q23	0	1	1
المجموع	43	21	64

جدول (4) يبين توزيع الصيغة الصبغية حسب جنس المرضى

ويوضح المخطط التالي العلاقة بين الصيغة الصبغية و جنس المرضى في عينة الدراسة :



مخطط (4) :توزيع الصيغ الصبغية حسب الجنس

نلاحظ مما سبق أن نسبة الذكور أعلى من الإناث عند المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية (19 ذكراً مقابل 8 إناث) ، وكذلك عند المرضى الذين لديهم شذوذاً صبغية معينة مثل $t(15,17)$: 15 ذكور مقابل 8 إناث ، و $t(8,21)$: 4 ذكور مقابل 2 إناث ، والمركبة 4 ذكور مقابل أنثى واحدة ، بينما كانت نسبة الإناث أعلى من الذكور عند مرضى الانقلاب الصبغي 16 مريضتين دون إصابة أي ذكر .

بإجراء اختبار كاي مربع وحساب قيمة P نجد أن $P \text{ value} = 0.392$ وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية .

علاقة الصيغة الصبغية مع عمر المرضى :

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 16 - 80 سنة، وتم تقسيم المرضى إلى ثماني مجموعات عمرية حسب العقد العمري (كل مجموعة عبارة عن عقد عمري أو عشر سنوات)، ويبين الجدول التالي توزيع الصيغة الصبغية لمرضى الدراسة حسب المجموعات العمرية المعتمدة في دراستنا :

الصيغة الصبغية	-10	-20	-30	-40	-50	-60	-70	أكثر من 80	المجموع
طبيعي	1	6	1	3	9	5	2	0	27
$t(15,17)$	3	8	3	2	1	3	1	1	22
$t(8,21)$	0	0	4	1	0	1	0	0	6
مركز ب	0	2	0	0	1	1	0	0	4
	0	0	1	0	0	0	0	0	1
inv16	0	1	1	0	0	0	0	0	2
+8	0	0	0	0	1	0	0	0	1
11q23	0	1	0	0	0	0	0	0	1
المجموع	4	18	10	6	12	10	3	1	64

جدول (5) يبين توزيع الصيغ الصبغية حسب العمر

نلاحظ شيوع الصيغة الصبغية عند مرضى العقد السادس (50-59 سنة) ، والشذوذات الصبغية عند مرضى العقد الثالث (20-29 سنة) وأشيعها $t(15,17)$ في العقد الثالث (20-29 سنة). وبإجراء اختبار كاي مربع وحساب قيمة p نجد أن $p \text{ value} = 0.633$ وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية .

العلاقة بين الصيغة الصبغية وتصنيف FAB :

يظهر الجدول التالي العلاقة بين الصيغة الصبغية في عينة الدراسة مع الأنماط حسب تصنيف FAB:

تصنيف FAB								
الصيغة الصبغية	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	المجموع
طبيعي	12	8	0	4	2	1	0	27
$t(15,17)$	0	0	22	0	0	0	0	22
$t(8,21)$	0	6	0	0	0	0	0	6
مركب $5 >$	2	0	0	2	0	0	0	4
مركب $5 <$	1	0	0	0	0	0	0	1
Inv16	0	0	0	2	0	0	0	2
+8	1	0	0	0	0	0	0	1
11q23	0	0	0	0	1	0	0	1
المجموع	16	14	22	8	3	1	0	64

جدول (6) يبين توزع الصيغ الصبغية حسب تصنيف FAB

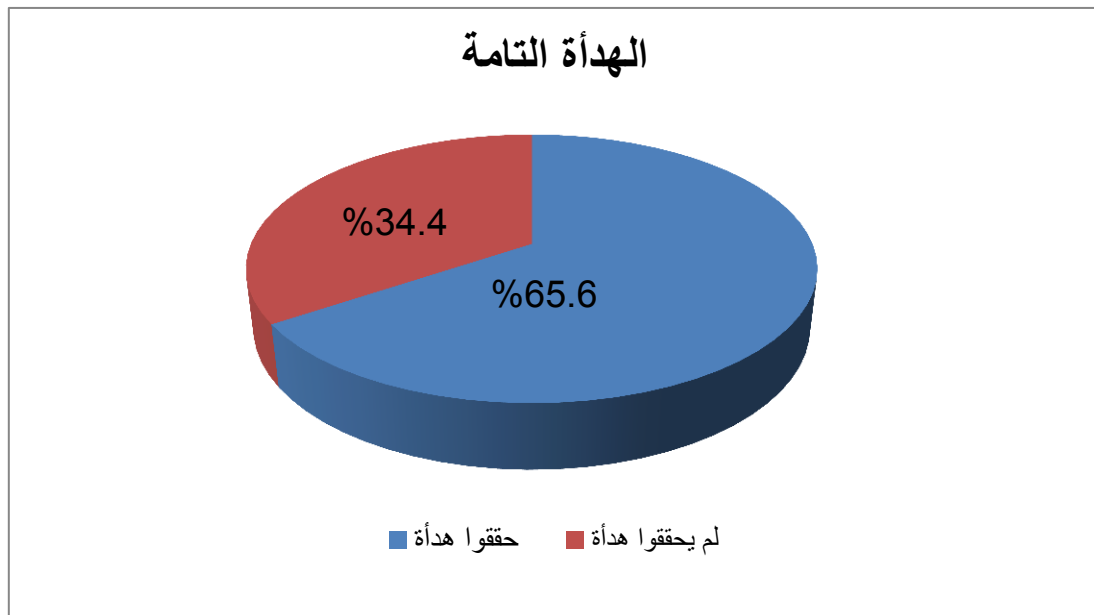
نجد مما سبق أن النمط AMLm3 هو الأكثر ترافقاً مع الشذوذ الصبغي $t(15,17)$ والنمط AMLm4 مع inv16 ، ومرضى AMLm1 مع الصيغة الصبغية ، ويشاهد $t(8,21)$ عند مرضى AMLm2 ، والشذوذات الصبغية النادرة مثل 11q23 عند مرضى AMLm5 ، وذلك مع قيمة $p \text{ value} = 0.0006$ وهي ذات قيمة إحصائية مهمة .

• دراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية والهدأة التامة :

تلقى جميع المرضى في عينة الدراسة العلاج الهجومي induction therapy ، ومرضى APL العلاج بال ATRA مع أو دون علاج كيميائي، وتم اجراء تقييم للمرضى باجراء تعداد دم ولطاخة محيطية وبزل نقي ، وتم دراسة نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية حسب معايير الهدأة التامة. بلغ عدد المرضى الذين حققوا هدأة تامة في عينة الدراسة 42 مريضاً بنسبة 65.6 % كما مبين في الجدول :

الهدأة	عدد المرضى	النسبة المئوية
حققوا هدأة	42	% 65.6
لم يحققوا هدأة	22	% 34.4
المجموع	64	% 100

جدول (7) عدد المرض الذين حققوا هدأة تامة في عينة الدراسة

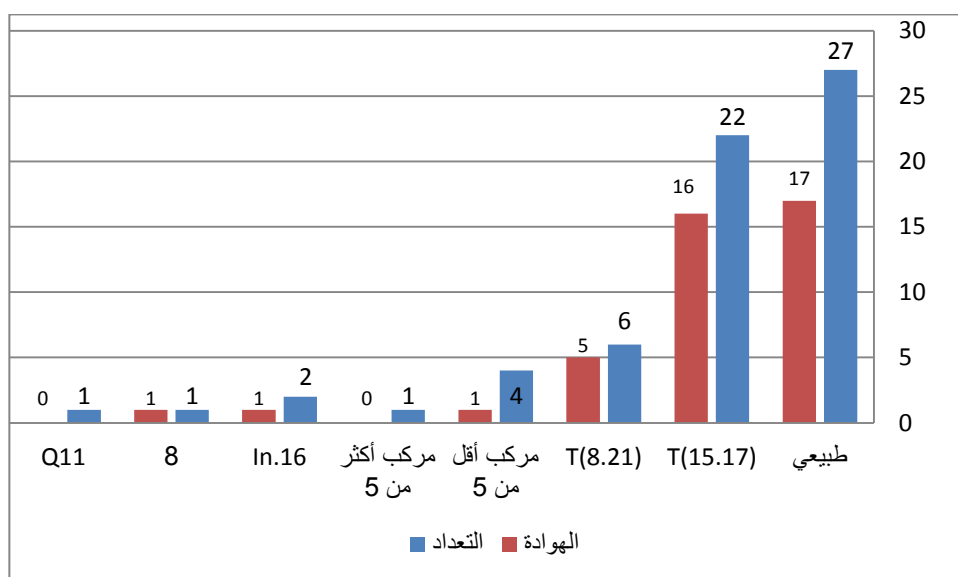


مخطط (7) يبين نسبة الهدأة التامة في عينة الدراسة

وكان عدد المرضى الذين حققوا الهدأة التامة CR في كل صيغة صبغية كما في الجدول التالي :

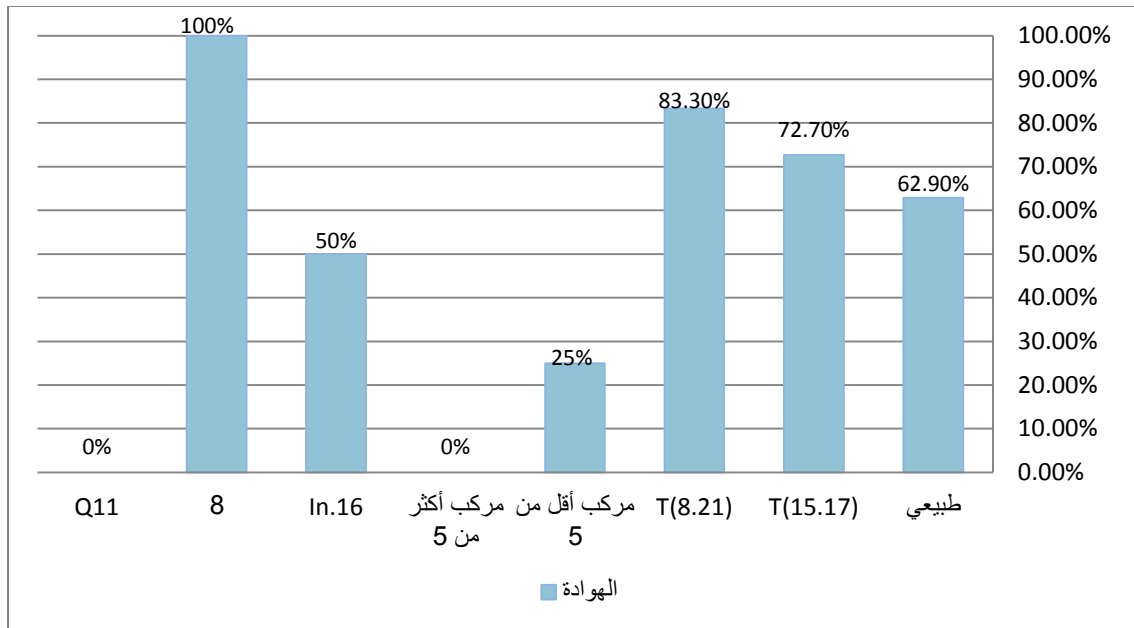
الهدأة التامة		عدد المرضى	الصيغة الصبغية
%62.9	17	27	Normal
% 72.7	16	22	t(15.17)
% 83.3	5	6	t(8.21)
% 25	1	4	Complex
% 0	0	1	
% 50	1	2	inv16
% 100	1	1	+8
% 0	0	1	11q23
	42	64	المجموع

جدول (8) يبين نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية



مخطط (8) يبين عدد المرضى الذين حققوا هدأة تامة في كل صيغة صبغية

وكانت نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية كما في المخطط التالي :



مخطط (9) النسبة المئوية للهدأة التامة حسب الصيغة الصبغية

نلاحظ من المخططين السابقين اختلاف في نسبة وعدد المرضى الذين حققوا الهدأة التامة في كل صيغة صبغية ، حيث كان عند المرضى الذين حققوا الهدأة التامة و لديهم إزفاء t(8,21) 5 مريض من أصل 6 بنسبة 83.8 % ، وعند المرضى الذين حققوا هدأة تامة مع إزفاء t(15,17) 16 مريض من أصل 22 بنسبة 72.2 %، وعند inv16 مريض واحد من أصل مريضين بنسبة 50%. بينما كان عدد المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية وحققوا الهدأة التامة 17 مريض من أصل 27 بنسبة 62.9 % ، وعدد المرضى الذين حققوا الهدأة التامة و لديهم صيغة صبغية مركبة أقل من 5 شذوذات مريض واحد من أصل 4 بنسبة 25 % ، اما بالنسبة للشذوذات الصبغية الأخرى كان لدينا مريض واحد +8 و حقق هذا المريض الهدأة لتكون النسبة 100% وهي نسبة غير مهمة من الناحية الإحصائية لصغر حجم العينة ، وكذلك مريض واحد 11q23 ومريض واحد لديه أكثر من 5 شذوذات صبغية ولم يحقق الهدأة .

دراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية و النكس :

بلغ عدد المرضى الذين حققوا الهدأة التامة في عينة الدراسة 42 مريضاً ، تلقوا بعد ذلك العلاج الداعم ، وخضع المرضى بعد الانتهاء من العلاج الداعم إلى مراقبة شهرية بإجراء تعداد دم كامل ، لطاخة محيطية ، بزل نقي في حال لطاخة محيطية شاذة.

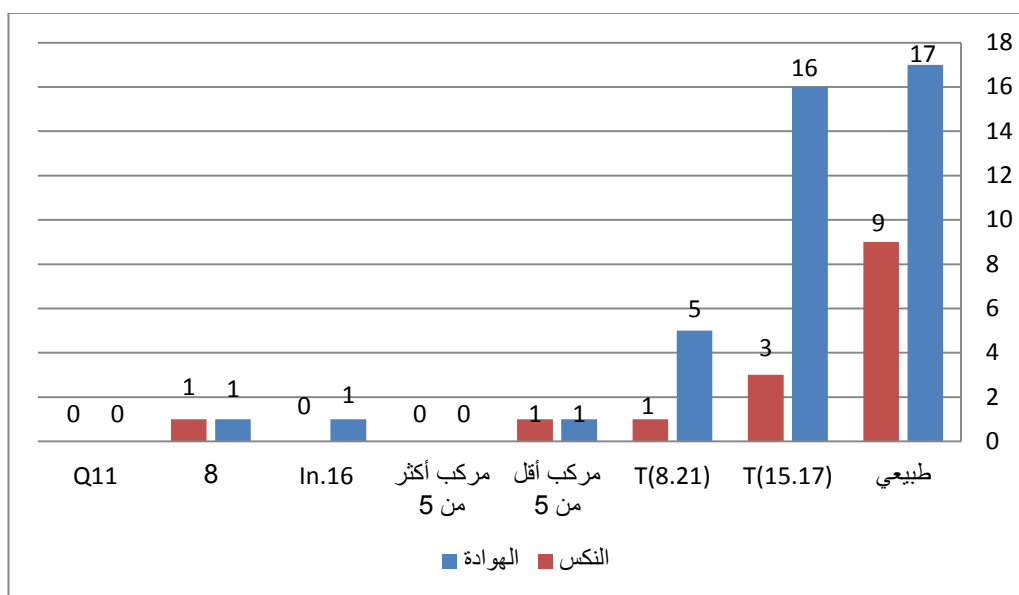
تم متابعة المرضى لمدة سنة من العلاج حيث تم دراسة نسبة النكس عند هؤلاء المرضى و دراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية والنكس خلال فترة الدراسة، بلغت نسبة النكس عند هؤلاء المرضى 35.7 % (15 مريض من أصل 42 مريض)

النسبة المئوية	عدد المرضى	النكس
35.7 %	15	يوجد نكس
64.3 %	27	لا يوجد نكس
100 %	42	المجموع

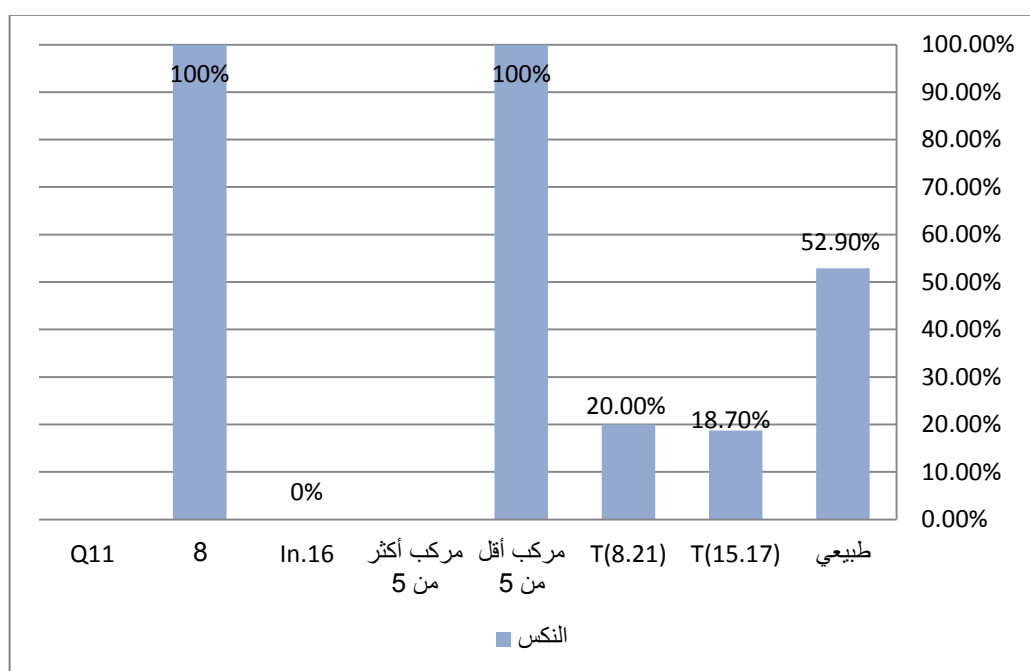
جدول (9) يبين عدد المرضى الناكسين في عينة الدراسة

يبين الجدول التالي عدد المرضى الذين نكسوا حسب الصيغة الصبغية :

النكس خلال سنة		الهدأة التامة	النوع	
% 52.9	9	17	طبيعي	
% 18.7	3	16	T(15.17)	
% 20	1	5	T(8.21)	
% 100	1	1	5 >	مركب
%0	0	0	5 <	
% 0	0	1	Inv 16	
% 100	1	1	+8	
% 0	0	0	11q23	
	15	42	المجموع	



مخطط (10) عدد المرضى الناكس في كل صيغة صبغية



مخطط (11) نسبة النكس خلال سنة حسب الصيغ الصبغية

نلاحظ مما سبق أن أقل نسبة للنكس كانت عند مرضى $t(15,17)$ بنسبة 18.7% (نكس 3 مرضى من أصل 16 مريض)، يليها مرضى $t(8,21)$ بنسبة 20% (نكس مريض من أصل 5 مرضى)، وكانت نسبة النكس لدى مرضى الصيغة الصبغية الطبيعية 52.9% (نكس 9 مرضى من أصل 17 مريض).

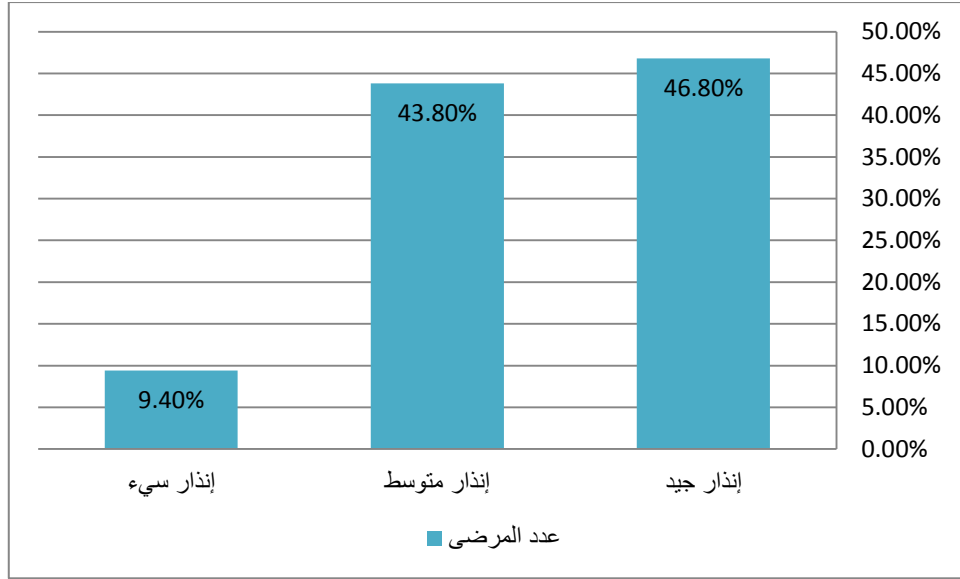
أما بقية الشذوذات فكان لدينا مريض واحد +8 نكس بعد 8 أشهر (نكس 100%)، ومريض واحد ذو صيغة صبغية مركبة < 5 نكس بعد 3 أشهر (نكس 100%) ومريض واحد inv16 لم ينكس خلال هذه السنة ولكن نسبة النكس لدى هذه الشذوذات ليس لها أهمية إحصائية لصغر حجم العينة .

دراسة العلاقة بين المجموعات الإنذارية و الهدأة التامة:

قسمت الدراسات العالمية مرضى AML معتمدة على نسبة الهدأة التامة CR والنكس ومعدل البقاء إلى مجموعات إنذارية حسب الصيغة الصبغية كالتالي :

- مجموعة الإنذار الجيد Favorable : $t(15,17)$, $t(8,21)$, $inv(16)$, $t(16,16)$.
- مجموعة الإنذار المتوسط Intermediate : +8 normal karyotype,
- مجموعة الإنذار السيء Unfavorable: الصيغة الصبغية المختلطة complex حذف 5 وحذف 7 أحادية 5 وأحادية 7 ،إعادة ترتيب مورثات 11q23 .

في دراستنا بلغ عدد مرضى مجموعة الإنذار الجيد favourable 30 مريضاً بنسبة 46.8%، ومرضى مجموعة الإنذار المتوسط intermidate 28 مريضاً بنسبة 43.8% ، بينما مرضى الإنذار السيئ unfavourable 6 مرضى بنسبة 9.4%.

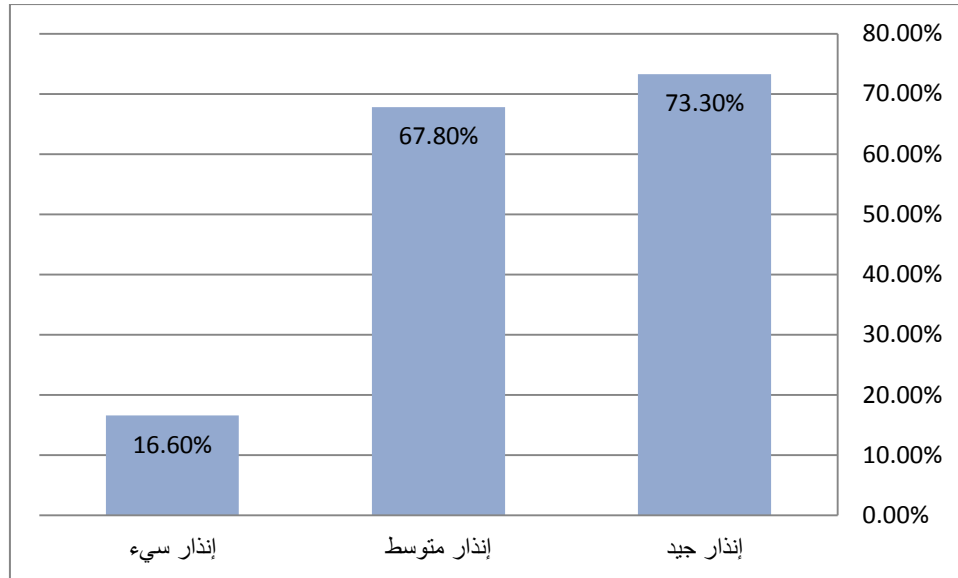


مخطط (12) توزيع المرضى حسب المجموعات الإنذارية

وكانت نسبة المرضى الذين حققوا الهدأة التامة في كل مجموعة إنذارية كالتالي :

المجموعة الإنذارية	عدد المرضى	عدد الذين حققوا هواده	نسبة الهواده
Favorable	30	22	% 73.3
Intermidate	28	19	% 67.8
Unfavorable	6	1	% 16.6
المجموع	64	42	

جدول (11) نسبة الهدأة التامة للمجموعات الإنذارية



مخطط (13) نسبة الهدأة التامة للمجموعات الإنذارية

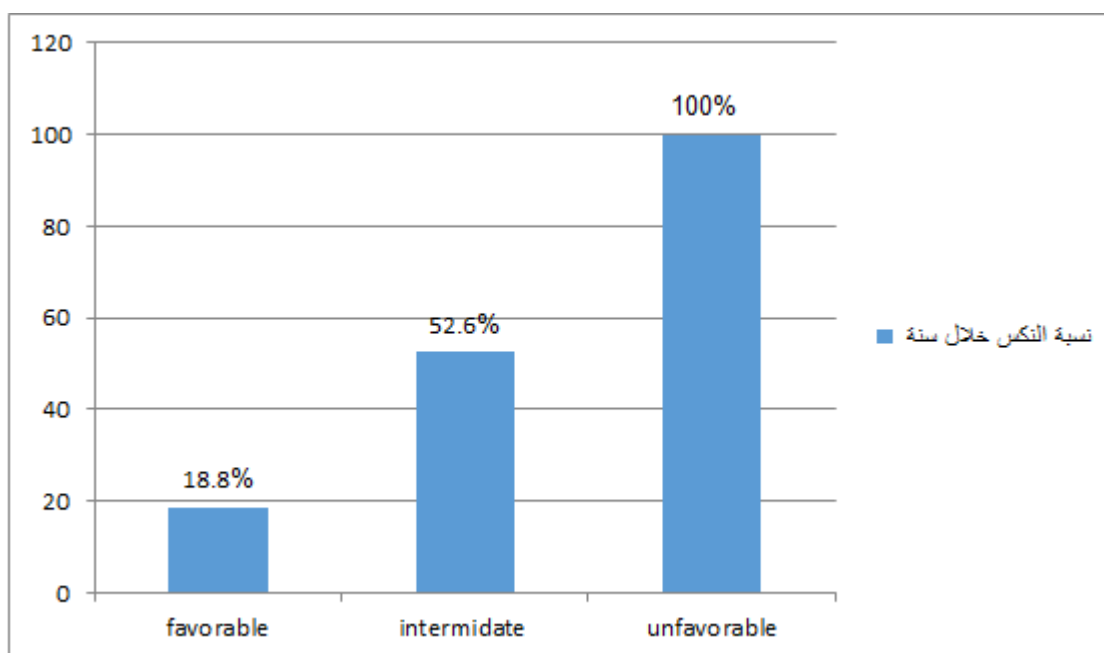
نلاحظ مما سبق أن نسبة الهدأة التامة CR لدى مجموعة الإنذار الجيد 73.3% (22 مريض من أصل 30 مريض) حيث تشكل النسبة الأعلى للهدأة بين المجموعات الإنذارية وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية ، تليها مجموعة الإنذار المتوسط بنسبة هدأة 67.8% (19 مريض من أصل 28 مريض)، و ثم مجموعة الإنذار السيئ 16.6% (6 مريض واحد من أصل 6 مريض). بعد إجراء الدراسة الإحصائية المناسبة وحساب قيمة P ، نجد أن $P \text{ value} = 0.027$ و هي ذات قيمة إحصائية مهمة مما يؤكد العلاقة بين المجموعات الإنذارية و حدوث الهدأة التامة وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية .

دراسة العلاقة بين المجموعات الإنذارية والنكس :

بلغ عدد المرضى الناكسين خلال سنة في عينة الدراسة 15 مريضاً من أصل 42 (نسبة 35.7 %)، و يوضح الجدول التالي توزيع المرضى الناكسين على المجموعات الإنذارية :

المجموعة الإنذارية	عدد الذين حققوا هدأة	عدد الذين نكسوا	نسبة النكس
Favourable	22	4	%18.8
Intermidate	19	10	%52.6
Unfavourable	1	1	%100
المجموع	42	15	

جدول (12) نسبة النكس خلال سنة حسب المجموعات الإنذارية



مخطط (14) نسبة النكس خلال سنة حسب المجموعات الإنذارية

نلاحظ مما سبق أن أقل نسبة نكس خلال سنة كانت عند مرضى الإنذار الجيد 18.8% (نكس 4 مرضى من أصل 22)، وكانت أعلى عند مرضى الإنذار المتوسط 52.6% (نكس 10 مرضى من أصل 19)، أما مجموعة الإنذار السيئ كان لدينا مريض واحد محقق للهدأة ولكنه نكس لتكون النسبة 100%.

من خلال الدراسة الإحصائية المناسبة نجد أن $p \text{ value} = 0.029$ وهي ذات قيمة إحصائية مهمة تؤكد لدينا وجود علاقة مهمة بين المجموعات الإنذارية واحتمال النكس .
تنوعت نتائج تحليل الصيغة الصبغية لدى المرضى، حيث بلغ عدد المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية 27 مريضاً بنسبة 42.2% وهم يشكلون القسم الأكبر من عينة الدراسة .

المناقشة :

بلغ عدد مرضى الدراسة 64 مريضاً أجري لهم تحليل الصيغة الصبغية ، كانت نسبة المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية في دراستنا 42.2 % ، والمرضى الذين لديهم شذوذ صبغي معين 57.8% .
الشذوذ الصبغي الأشيع في عينة الدراسة هو إزفاء $t(15,17)$ بنسبة 34.4% من كامل عينة الدراسة، ربما يعود ذلك إلى توفر دواء ATRA النوعي مجاناً في مشافي التعليم العالي نظراً لغلاء ثمنه .
كانت نسبة الذكور أعلى من الإناث عند المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية ، وعند المرضى الذين لديهم الشذوذات الصبغية التالية : $t(15,17)$: 15 ذكور مقابل 8 إناث $t(8,21)$: 4 ذكور مقابل 2 إناث ، والمركب 4 ذكور مقابل أنثى واحدة ،
بينما كانت نسبة الإناث أعلى من الذكور عند مرضى $inv16, 11q23$.
وبالدراسة الإحصائية نجد عدم وجود تأثير لجنس المريض على الصيغة الصبغية المصاب بها و ذلك بقيمة إحصائية قدرها $(P=0.392)$.

نلاحظ شيوع الصيغة الصبغية الطبيعية عند مرضى العقد السادس (50- 59 سنة) والشذوذات الصبغية عند مرضى العقد الثالث (20- 29 سنة) وأشيعها $t(15,17)$ ، وبإجراء اختبار كاي مربع وحساب قيمة p نجد أن $p \text{ value} = 0.633$ وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية .
بدراسة العلاقة بين الصيغة الصبغية ونمط FAB تبين أن النمط AMLm3 هو الأكثر ترافقاً مع الشذوذ الصبغي $t(15,17)$ والنمط AMLM4 مع $inv16$ ، ومرضى AMLm1 مع الصيغة الصبغية الطبيعية .
ويشاهد $t(8,21)$ عند مرضى AMLm2 ، والشذوذات الصبغية النادرة مثل $11q23$ عند مرضى AMLm5 +8 ، وهذا يؤكد لنا وجود علاقة مهمة بين النمط و الصيغة الصبغية وذلك بقيمة إحصائية $(P=0.0006)$.

ومن خلال دراسة نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية ،كانت النسبة الأعلى عند المرضى الذين لديهم إزفاء (15,17) t بنسبة 72.2% و إزفاء (8,21) t بنسبة 83.8% ، وعند inv16 مريض واحد من أصل مريضين بنسبة 50%. بينما كانت النسبة منخفضة عند المرضى الذين صيغة صبغية مركبة أقل من 5 شذوذاً بنسبة 25% ، اما بالنسبة للشذوذات الصبغية الأخرى مريض واحد +8 حقق الهواة التامة لتكون النسبة 100% وهي نسبة غير مهمة من الناحية الإحصائية لصغر حجم العينة ، وبذلك تكون نسبة الهدأة التامة لدى مجموعة favorable 73.3% حيث تشكل النسبة الأعلى للهدأة بين المجموعات الإنذارية وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية ، تليها مجموعة intermediate بنسبة هدأة 67.8% ، و ثم مجموعة unfavorable 16.6% .

وبالتالي نجد هناك تأثير متبادل بين المجموعة الإنذارية واحتمال حدوث الهواة و ذلك بقيمة إحصائية وهي (P=0.027) .

نلاحظ أن أقل نسبة للنكس خلال سنة كانت عند مرضى (15,17) t بنسبة 18.7% يليها مرضى (8,21) t بنسبة 20%، وكانت نسبة النكس لدى مرضى الصيغة الصبغية الطبيعية 52.9% ومريض واحد ذو صيغة صبغية مركبة < 5 نكس بعد 3 أشهر (نكس 100%)، وبالتالي أقل نسبة نكس كانت عند مجموعة favorable 18.8% وكانت أعلى عند مجموعة intermediate 52.6% أما مجموعة unfavorable كان لدينا مريض واحد ونكس بعد 3 أشهر، وبالدراسة الإحصائية نجد أن هناك تأثير متبادل بين المجموعة الإنذارية الإنذار احتمال حصول النكس و ذلك بقيمة إحصائية (P=0.029).

المقارنة مع الدراسات العالمية :

Incidence and Prognostic Value of Known Genetic Aberrations in Patients with Acute Myeloid Leukemia – a Two Year Study:

أجريت هذه الدراسة في سلوفاكيا وتم نشرها عام 2015، بلغ عدد مرضى هذه الدراسة 90 مريضاً (42 ذكور و 48 إناث) متوسط أعمارهم 52.2 سنة ، تم دراسة الصبغية الصبغية لجميع المرضى ومن ثم دراسة نسبة الهدأة التامة والتكس خلال سنتين للشذوذات الصبغية في هذه الدراسة .

وفيما يلي مقارنة مع دراستنا :

دراسة سلوفاكيا	دراستنا	
90 مريض	64 مريض	عدد المرضى
52.2 سنة	44.7 سنة	متوسط العمر
		الانتشار حسب الصيغة الصبغية
% 63.5	%42.2	طبيعي
% 4.4	% 9.4	t(8,21)
% 5.5	% 34.4	t(15,17)
%0	% 7.8	Complex
% 0	%3.1	inv16
% 10	%1.6	+ 8
% 6.6	%1.6	11q
% 4.4	%0	-5/- 5q
% 5.6	%0	-7/-7q

نلاحظ مما سبق أن نسبة المرضى الذين لديهم صيغة صبغية طبيعية أعلى في الدراسة العالمية حيث تبلغ 63.5% في الدراسة العالمية ، بينما في دراستنا 42.2 % ، كما نلاحظ اختلاف في الشذوذات الصبغية بين الدراستين ففي الدراسة العالمية +8 هو الشذوذ الصبغي الأشيع بنسبة 10% ، بينما t(15,17) هو الشذوذ الأشيع في دراستنا حيث يشكل 34.4 % من الشذوذات وربما يعود ذلك الاختلاف إلى توفر دواء ال atra مجاناً في مشفى البيروني الجامعي، بالإضافة إلى ماسبق نلاحظ عدم وجود أي مريض لديه صيغة صبغية مركبة أو inv16 في الدراسة العالمية وربما يعود ذلك لاختلاف في العرق بين الدراستين .

وفيما يلي مقارنة بين نسب الهدأة التامة حسب الصيغ الصبغية :

الصيغة الصبغية	دراستنا	دراسة سلوفاكيا
طبيعي	62.9 %	غير محددة
t(15,17)	72.7 %	100 %
t(8,21)	83.3 %	100 %
8+	100%	44.4 %
11q	0 %	33.3 %

نلاحظ من الجدول السابق أن النسبة الأعلى للهدأة التامة في الدراستين كانت عند مرضى t(15,17) (t(8,21)، بينما كانت تلك النسبة أخفض عند مرضى 11q بنسبة 33% في الدراسة العالمية وبنسبة 0% في دراستنا ويعود ذلك لوجود مريض واحد في دراستنا لديه هذا الشذوذ ولم يحقق الهدأة .

تم دراسة النكس في مشفانا لمدة سنة بينما في الدراسة العالمية لمدة سنتين ، وبالمقارنة نجد أن أقل نسبة للنكس في الدراستين هي عند مرضى t(8,21), t(15,17) وهذا يتوافق مع باقي الدراسات حيث صنفنا هذه الشذوذات ضمن مجموعة الإنذار الجيد ، أما 8+ كانت نسبة النكس أعلى في دراستنا لصغر حجم العينة (مريض واحد) ، وفيما يلي مقارنة بين الدراستين :

النكس	دراستنا	دراسة سلوفاكيا
مدة النكس	سنة	سنتين
t(15,17)	18.7 %	0 %
t(8,21)	20 %	25 %
8+	100 %	66.6 %
11q 23	---	33.3 %

Significance of Cytogenetic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia:

أجريت هذه الدراسة في جامعة كراتشي في الباكستان ونشرت عام 2006، ضمت هذه الدراسة 52 مريضاً (32 ذكور و 20 إناث) متوسط أعمارهم 31.3 سنة، أجري لهم تحليل الصيغة الصبغية ثم تلقى المرضى العلاج الهجومي وتم دراسة الصيغ الصبغية المنتشرة ونسبة الهدأة التامة للمجموعات الإنذارية.

دراسة الباكستانية	دراستنا	
عدد المرضى	64 مريض	52 مريض
نسبة ذكور / إناث	1 / 2.04	1 / 1.6
متوسط العمر	44.7 سنة	31.3 سنة
الانتشار حسب الصيغة الصبغية	دراستنا	الدراسة العالمية
طبيعي	42.2 %	67.3 %
t(8,21)	9.4 %	5.7 %
t(15,17)	34.4 %	1.9 %
Complex	7.8 %	9.6 %
inv16	3.1 %	1.9 %
+8	1.6 %	3.8 %
11q 23	1.6 %	3.8 %
Other	----	6 %

نلاحظ مما سبق إن نسبة الصيغة الصبغية الطبيعية في الدراسة العالمية أعلى من دراستنا حيث بلغت في الدراسة العالمية 67.3 % وفي دراستنا 42.2 %، كما نلاحظ إن الشذوذ الصبغي الأشيع في دراستنا هو t(15,17) حيث يشكل 34.4 % وذلك عكس الدراسة العالمية حيث تبلغ نسبته 1.9 % فقط ،

وربما يعود ذلك الاختلاف لنفس السبب الذي ذكرناه سابقاً المتعلق بتوفر دواء ال atra مجاناً في مشفى البيروني الجامعي.

وفيما يلي مقارنة بين نسب الهدأة التامة حسب المجموعات الإنذارية:

المجموعات الإنذارية	نسبة الهدأة في دراستنا	دراسة الباكستان
Favorable	% 73.3	% 100
Intermediate	% 67.8	%46.9
Unfavorable	% 16.6	%50

نلاحظ من الجدول السابق إن نسبة الهدأة التامة أعلى عند مرضى مجموعة favorable وأخفضها عند مرضى مجموعة الإنذار السيئ في كلا الدراستين .

Long-Term Outcomes of *de novo* Acute Myeloid Leukemia in Thai Patient :

أجريت هذه الدراسة في التايلاند وتم نشرها عام 2009 ، شملت هذه الدراسة 106 مريضاً مشخص لهم حديثاً ابيضاض نقوي حاد تراوحت أعمارهم بين 15 - 73 سنة بمتوسط قدرة 43.5 سنة ، أجري تحليل الصيغة الصبغية ل 95 مريضاً ، ومن ثم تلقوا العلاج وتم دراسة الشذوذات الصبغية بالإضافة إلى دراسة نسبة الهدأة التامة للمجموعات الإنذارية المختلفة .

دراسة التايلاند dm	دراستنا	
95 مريض	64 مريض	عدد المرضى
43.5 سنة	44.7 سنة	متوسط العمر
		الانتشار حسب الصيغة الصبغية
% 42.1	%42.2	طبيعي
%11.5	% 9. 4	t(8,21)
% 5.2	% 34.4	t(15,17)

الانتشار حسب الصيغة الصبغية	دراستنا	الدراسة التاييلاندية
Complex	% 7.8	%9.4
inv16	%3.1	% 0
8+	%1.6	% 5.2
11q 23	%1.6	%2.1
-5/-5q	%0	%3.1
-7/-7q	%0	% 2.1
Others	%0	% 19.3

نلاحظ مما سبق أن نسبة المرضى الذين لديهم صيغة صبغية متساوية في كلا الدراستين ، كما نلاحظ عدم وجود أي مريض لديه inv16 في الدراسة العالمية .

كما تمت مقارنة نسبة الهواة التامة للمجموعات الإنذارية بين الدراستين :

المجموعات الإنذارية	نسبة الهواة في دراستنا	العالمية
Favorable	% 73.3	%78.6
Intermediate	% 67.8	%67.2
Unfavorable	% 16.6	% 37.5

نلاحظ مما سبق أن أعلى نسبة هدأة كانت عند مرضى مجموعة favorable تليها مرضى مجموعة الإنذار المتوسط وذلك بنسب متقاربة بين الدراستين ،أما أقل نسبة هواة كانت عند مرضى مجموعة الإنذار السيئ حيث كانت هذه النسبة أخفض في دراستنا مقارنة مع الدراسة العالمية ويعود تفسير هذا الفرق لصغر حجم العينة مقارنة بالعالمية أو ربما لعدم التزام مرضانا بفترات العلاج.

The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): MRC11 trial

وهي تنتم للدراسة الأصلية الأولى MRC10 التي على أساسها وضع التصنيف الإنذاري لمرضى الابيضاض النقوي الحاد.

أجريت هذه الدراسة في المملكة المتحدة (بريطانيا) على مدى عدة سنوات ونشرت عام 2001، حيث تم دراسة الشذوذات الصبغية لدى 851 مريضاً مشخص لهم حديثاً ابيضاض نقوي حاد وإعطاء علاج لهؤلاء المرضى ودراسة نتائج الهدأة التامة والنكس لخمس سنوات وتوزيعهم إلى مجموعات إنذارية .

دراستنا	MRC11	
عدد المرضى	64 مريض	851 مريض
متوسط العمر	44.7 سنة	66 سنة
الانتشار		
طبيعي	42.2%	59.5%
t(15,17)	34,4%	5.05%
t(8,21)	9,4%	2.7%
Complex	7.8%	17.1%
inv16	3.1%	4%
+8	1.6%	1.4%
11q23	1.6%	1.2%
Others	---	9.05%

نلاحظ مما سبق أن t(15,17) هو الشذوذ الصبغي الأشيع في دراستنا بينما تشكل الصيغة الصبغية المركبة النسبة الأعلى في الدراسة العالمية ويعود ذلك للسبب الذي ذكرناه ،كما نلاحظ أن نسبة الصيغة الصبغية الطبيعية أعلى في الدراسة العالمية من دراستنا .

وفيما يلي مقارنة بين نسب الهدأة التامة حسب الصيغ الصبغية والمجموعات الإنذارية:

الشذوذات الصبغية	دراستنا	MRC 11
طبيعي	62.9%	63%
t(15,17)	72.7%	63%
t(8,21)	83.3%	87%
5> Complex	25%	26%
5< Complex	0%	26%

% 75	%50	inv16
%51	%100	8+
% 86	0	11q23
		المجموعات الإنذارية
% 72	% 73.3	Favorable
% 59	%67.8	Intermediate
% 26	%16.6	Unfavorable

نلاحظ مما سبق أن أعلى نسبة هدأة في دراستنا كانت لمرضى $t(15,17)$ و $t(8,21)$ تليها مرضى الصيغة الصبغية الطبيعية ، وأخفضها عند مرضى الصيغة الصبغية المركبة وبنسب متقاربة بين الدراستين وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية ، ، ويستثنى من ذلك الشذوذ 8+ حيث كانت النسبة أعلى وهي غير مهمة من الناحية الإحصائية كون وجود مريض واحد في هذه المجموعة .

أما بالنسبة للمجموعات الإنذارية فإن أعلى نسبة هدأة تامة كانت لمجموعة الإنذار الجيد وذلك بنسب متساوية بين الدراستين ، تليها المتوسط بنسبة أعلى في دراستنا ربما يعود ذل لصغر حجم العينة مقارنة مع الدراسة العالمية ،بينما كانت نسبة الهدأة التامة أخفض لدى مرضى مجموعة الإنذار السئ وبنسبة أقل في دراستنا بالمقارنة مع الدراسة العالمية ويعود ذلك إلى العدد القليل للمرضى أو ربما لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي المعالجة.

وفيما يلي مقارنة للنكس بين الدراستين:

النكس	دراستنا (سنة)	MRC1 1 (نكس 5 سنوات)
طبيعي	% 52.9	% 78
$t(15,17)$	18.7	% 26
$t(8,21)$	% 20	% 84
5> complex	% 100	% 91
5< complex	---	% 91
inv16	% 0	% 89

% 95	% 100	8+
% 100	---	11q23
MRC11	دراستنا	المجموعات الإنذارية
% 56	% 18.8	Favorable
% 81	% 52.6	Intermediate
% 91	% 100	Unfavorable

نلاحظ مما سبق أن أقل نسبة نكس في الدراستين كانت لدى مرضى مجموعة favorable وذلك بنسبة 56% في الدراسة العالمية (نكس خلال 5 سنوات) و 18.8 % في دراستنا (نكس خلال سنة) ، وأعلى نسبة نكس عند مرضى مجموعة unfavorable بنسبة 91% في الدراسة العالمية و 100% في دراستنا ولكن لا يمكن الاعتماد على هذه القيمة لوجود مريض واحد في دراستنا ضمن هذه المجموعة.

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):

أجريت هذه الدراسة في الولايات المتحدة الأمريكية ، ونشرت عام 2002 ، ضمت هذه الدراسة 1213 مريضاً أجري لهم جميعاً تحليل الصيغة الصبغية ، تراوحت أعمارهم بين 15-86 سنة بمتوسط عمر 52 سنة و نسبة ذكور /إناث 1/1.12
تلقى جميع المرضى العلاج الهجومي والداعم، وتم دراسة نسبة الهدأة التامة لكل صيغة صبغية والنكس ل 5 سنوات ، وتصنيف المرضى حسب المجموعات الإنذارية.
في هذه الدراسة تم استبعاد المرضى الذين لديهم t(15,17) وهذه نقطة خلاف مع دراستنا .

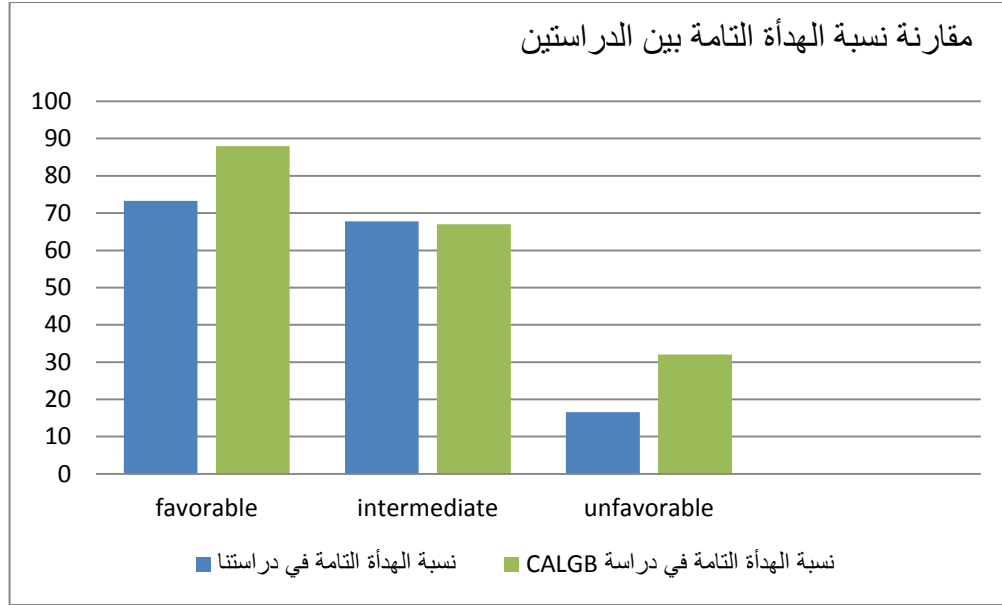
وفيما يلي مقارنة مع دراستنا :

CALGB	دراستنا	
1213 مريض	64 مريض	عدد المرضى
52 سنة	44.7 سنة	متوسط العمر
نسبة الهدأة التامة CALGB	نسبة الهدأة التامة في دراستنا	الصبغية الصبغية
% 68	% 62.9	طبيعي
% 91	%83.3	t(8,21)
% 47	%25	5> Complex
% 30	% 0	5< Complex
% 85	%50	inv16
% 58	% 100	8+
% 50	% 0	11q23

نلاحظ أن نسبة الهدأة التامة لمرضى الصبغية الطبيعية في دراستنا مقارنة للدراسة العالمية ، بينما كانت تلك النسبة لباقي الصبغ الصبغية أخفض في دراستنا من الدراسات العالمية، ويعود ذلك إلى العدد القليل من المرضى في كل مجموعة صبغية ، وربما يعود أيضا لتأخر بعض المرضى عن مواعيد تلقي المعالجة ، ويستثنى من ذلك الشذوذ الصبغي 8+ حيث كانت النسبة أعلى في دراستنا من الدراسة العالمية ويعود ذلك لوجود مريض واحد في دراستنا .

كما تمت مقارنة نسب الهدأة التامة للمجموعات الإنذارية بين الدراستين :

CALGB	دراستنا	المجموعات الإنذارية
% 88	% 73.3	Favorable
% 67	% 67.8	Intermediate
% 32	% 16.6	Unfavorable



نلاحظ مما سبق أن أعلى نسبة هدأة تامة في الدراستين كانت عند مرضى مجموعة favorable تليها مرضى مجموعة الإنذار المتوسط، أما أقل نسبة هدأة كانت عند مرضى مجموعة الإنذار السيئ حيث كانت هذه النسبة أخفض في دراستنا مقارنة مع الدراسة العالمية ويعود تفسير هذا الفرق لنفس السبب المتعلق بعدد المرضى .

وفيما يلي مقارنة للنكس بين الدراستين :

دراستنا (نكس خلال سنة)	CALGB (النكس خلال 5 سنوات)	الشذوذ الصبغي
% 52.9	% 66	طبيعي
% 20	% 47	t(8,21)
% 100	% 88	5> complex
% -	% 97	5< complex
% 0	% 55	inv16
% 100	% 69	8+
% -	% 75	11q
		المجموعات الإنذارية
% 18.8	% 54	Favorable
% 52.6	% 67	Intermediate
% 100	% 92	Unfavorable

الاستنتاج :

- الشذوذ الصبغي الأشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديث التشخيص و المراجعين لمشفى البيروني الجامعي هو $t(15,17)$.
- لا توجد علاقة بين الصيغة الصبغية وجنس المريض .
- وجود علاقة هامة بين الصيغة الصبغية ونمط FAB.
- يكون الإنذار جيداً لدى مرضى $t(15,17)$ و $t(8,21)$ حيث تترافق هذه الشذوات الصبغية مع نسب هدأة عالية ونكس منخفضة.
- يكون الإنذار سيئاً لدى مرضى الصيغة الصبغية المركبة حيث تترافق مع نسب هدأة منخفضة ونسبة نكس عالية
- يترافق الشذوذ الصبغي 11q23 مع إنذار سيئ ولا يمكن اعتماد هذه النتيجة في دراستنا لوجود مريض واحد لديه هذا الشذوذ الصبغي .
- الصيغة الصبغية الطبيعية تترافق مع نسب هدأة أعلى من $t(15,17)$ و $t(8,21)$ وأقل من من الصيغة المركبة.
- يكون الإنذار جيداً لدى مرضى المجموعة المفضلة favorable حيث تترافق مع نسبة هدأة عالية ونكس منخفضة تليها مجموعة الإنذار المتوسط ، بينما يكون الإنذار سيئاً لدى مرضى unfavorable حيث تترافق مع نسبة هدأة منخفضة .

التوصيات :

1. إجراء تحليل الصيغة الصبغية Karyotype بشكل روتيني لجميع مرضى الابيضاض النقوي الحاد حديثي التشخيص، نظراً لأهمية هذا الإجراء في التشخيص و تحديد الإنذار والخطة العلاجية للمرضى .
2. ضرورة تقسيم المرضى عند التشخيص إلى مجموعات إنذارية لتحديد الخطة العلاجية المستقبلية الأمثل وخاصة مرضى unfavorable حيث يشكل زرع النقي خطوة علاجية هامة لدى هؤلاء المرضى.
3. توسيع هذه الدراسة مستقبلاً لتشمل عدد أكبر من المرضى و بالتالي دراسة شذوذات صبغية أخرى كما في الدراسات العالمية .
4. متابعة مرضى هذه الدراسة لعدة سنوات أخرى مما يسمح لنا بدراسة البقيا ونسبة النكس لفترات أطول كما في الدراسات العالمية حيث أن معظم الدراسات العالمية يتراوح زمن الدراسة فيها 5-10 سنوات .
5. نوصي بإحداث مخبر خاص بإجراء الصيغة الصبغية في مشفى البيروني الجامعي لسهولة الحصول على النتائج وتخفيف التكلفة المادية للمريض.

الملاحق:

ملحق 1: التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني للابيضاض النقوي الحاد
تصنيف FAB (French-American-British):

FAB type	
M0	Undifferentiated acute myeloblastic leukemia
M1	Acute myeloblastic leukemia with minimal maturation
M2	Acute myeloblastic leukemia with maturation
M3	Acute promyelocytic leukemia (APL)
M4	Acute myelomonocytic leukemia
M4eos	Acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia
M5	Acute monocytic leukemia
M6	Acute erythroid leukemia
M7	Acute megakaryoblastic leukemia

ملحق 2: تصنيف منظمة الصحة العالمية للابيضاض النقوي الحاد

World Health organization- WHO

AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1T1
AML with inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22), CEBF-MYH11
Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q12), PML-RARA
AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
AML with mutated NPM1 (provisional entity)
AML with mutated CEBPA (provisional entity)
AML with myelodysplasia-related features
Therapy related AML and MDS
AML, not otherwise specified*
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/acute monocytic leukemia
Acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid and pure erythroleukemia variants)
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma

ملحق 3 : المجموعات الإنذارية حسب الصيغة الصبغية والطفرات الجينية:

Risk Group	Chromosomes¹ (Cytogenetic Analysis)	Genes (Molecular Analysis)
Most favorable	8;21 translocation (M2 subtype)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	15;17 translocation (M3 subtype, APL)	<i>PML-RARα</i> (APL)
	16;16 translocation or inversion 16 (M4 subtype)	<i>CBF-βMYH11</i>
	No chromosome changes	<i>NPM1</i> or <i>CEBPA</i> mutation, without <i>FLT3-ITD</i>
Intermediate	No chromosome changes	
	9;11 translocation	<i>MLLT3-MLL</i>
	Other nondefined chromosome changes (fewer than 3 changes)	
	Trisomy 8 ^{2,3}	
Least favorable	Deletion of all or part of chromosomes 5 and 7b	
	6;9 translocation	<i>DEK-NUP214</i>
	Inversion 3 or 3;3 translocation	<i>RPN1-EVI1</i>
	v;11q23 translocation	<i>MLL</i> -rearranged
	Monosomy 5, del(5q), monosomy 7	
	3 or more chromosome changes without one of the recurring translocations or inversions	
	No chromosome changes	<i>FLT3-ITD</i> with or without <i>NPM1</i> mutation ERG and BAALC overexpression

ملحق 4: مقياس الحالة الأدائية للمريض ECOG

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Zubrod) performance scale

الحرز	الحالة الأدائية
0	يعمل بكامل طاقته، وقادرة على الاستمرار في أداء كل ما قبل المرض دون قيود
1	لا يستطيع إجراء نشاطات مرهقة جسدياً، لكنه قادر على القيام بالأعمال الخفيفة وذات الطبيعة المستقرة؛ مثل الأعمال المنزلية الخفيفة وعمل المكتب.
2	قادر على الحركة وقادر على الاعتناء بنفسه، ولكنه غير قادر على القيام بنشاطات العمل في أغلب الساعات.
3	قادر على الاعتناء بنفسه بشكل محدد، مقيد بالفرش أو الكرسي أكثر من نصف ساعات المشي.
4	عاجز تماماً، لا يستطيع حتى الاعتناء بنفسه، مقيد بالسرير.
5	ميت

ملحق 5 : شوط (3+7) :

Drugs	Dosing
Cytarabine plus daunorubicin	Cytarabine: 100 to 300 mg/m ² daily as a continuous infusion for 7 days; Daunorubicin: 60 to 90 mg/m ² intravenous push on each of the first 3 days of treatment
Cytarabine plus idarubicine	Cytarabine: 100 to 200 mg/m ² daily as a continuous infusion for 7 days; Idarubicin: 12 to 13 mg/m ² IV push on each of first 3 days of treatment

الموافقة المستنيرة

ملحق 6 :

- أنا الطيبة راما حسين (طالبة الدراسات العليا بقسم الأورام في جامعة دمشق ، أزالول تدريبي السريري في مشفى البيروني الجامعي) أجري دراسة حول القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد. أدعوك للتسجيل ضمن هذه الدراسة ، حيث سأستعرض و أفسر لك المعلومات المتعلقة بهذه الدراسة .
- يعد دخولك بهذه الدراسة طوعياً ، ففي حال رفضك للانضمام لا يؤثر ذلك على نوعية العناية الطبية التي تتلقاها في مشفى البيروني الجامعي . كما يمكنك الانسحاب من الدراسة حتى ولو كنت قد وافقت مسبقاً على الاشتراك بها .
- يعد الابيضاض النقوي الحاد من الابيضاضات الشائعة عند البالغين ,وإن الشذوذات الصبغية تحدث عند 50%من المرضى , لذلك فإن الدراسة الصبغية يجب أن تجرى لكل المرضى ,حيث تشكل عاملاً إنذارياً مهماً في تحديد العلاج والاستجابة عليه اضافة الى النكس.
- تعد المعلومات الشخصية المتعلقة بمرضى هذه الدراسة معلومات سرية ، و لضمان ذلك سيتم وسم مرضى هذه الدراسة بأرقام معينة للتعرف عليهم بحيث لا يمكن تفسيرها إلا من قبل الأطباء القائمين على هذه الدراسة . سيتم نشر نتائج هذه الدراسة و مناقشتها و لكن قبل ذلك سيتم إعلان المريض على النتائج المتعلقة به .
- للاستفسار عن أي شيء في أي وقت حتى و لو بعد بدء الدراسة يمكنك سؤال الطاقم الطبي في مشفى البيروني الجامعي . كما يمكنك التواصل معي على رقم الجوال 0932352472 .
- لقد قرأت المعلومات السابقة (أو قرأت لي) ، كما كان لي الفرصة للاستفسار عن أي سؤال أريده وتمت إجابتي بشكل وافي . و أوافق على تسجيلي في هذه الدراسة بشكل طوعي ، كما أنني مدرك لحقي في الانسحاب منها بأي وقت دون أن يؤثر ذلك على العناية الطبية التي أتلقاها في مشفى البيروني الجامعي

توقيع المريض :

اسم المريض:

في: / /

ملحق 7: استمارة مرضى دراسة القيمة الإنذارية للصيغة الصبغية عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد

البيانات الشخصية	
اسم المريض:	الجنس :
العمر وسنة الميلاد :	العمل :
رقم الإضبارة :	السكن :
مدخن: لا ☐ نعم ☐ : باكيت/سنة	الحالة الأدائية :

البيانات المتعلقة بالاصابة ب AML	
تاريخ الإصابة :	
التصنيف عند التشخيص حسب :	WHO , FAB
الصيغة الصبغية:	

البيانات المتعلقة بالمعالجة	
العلاج الهجومي :	
التقييم	
تاريخ الهوادة التامة :	
الإجراء بعد انتهاء العلاج :	
النكس خلال سنة	- نعم - لا
تاريخ النكس	
تاريخ و سبب الوفاة :	
ملاحظات إضافية :	

References:

- 1- DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. *Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10th Edition Copyright ©2014 ,130:1916_1951
- 2- John P. Greer, Maria R. Baer, Acute Myeloid Leukemia in Adults, Wintrobe's Clinical Hematology 13th Edition Wintrobe's Clinical Hematology 20013 Lippincott Williams & Wilkins P.1844
- 3- *NCCN Guidelines Version 2. 2015 Acute Myeloid Leukemia.*
- 4- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: Cancer J Clin 2014; 64:9-29.
- 5- Liesveld JL, Lichtman MA. Chapter 89. Acute myelogenous leukemia. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal J, eds. Williams Hematology. 8th ed. Available from: AccessMedicine. Accessed October 25, 2011
- 6- Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control 2008; 19:379.
- 7- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119:34
- 8- 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.
- 9- Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood 2009; 113:4179.
- 10- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood 2006; 107(9): 3481– 3485.

- 11-Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 2010;75: 2186–2195.
- 12-Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2010; 341: 1051-1062.
- 13-Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(2): 247– 260.
- 14-Sandler DP, Collman GW. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukemias in adults. *Am J Epidemiol*. 2011;126:1017–1032
- 15-Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3:695–710
- 16-Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994; 12:419.
- 17-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.
- 18-Shinagare AB, Krajewski KM, Hornick JL, et al. MRI for evaluation of myeloid sarcoma in adults: a single-institution 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:1193.
- 19-Seok JH, Park J, Kim SK, et al. Granulocytic sarcoma of the spine: MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:485
- 20-Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-6
- 21-Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111:3941.
- 22-. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115:453-474.
- 23-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;103:626-629.

- 24-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.
- 25-Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. *Am J Hematol* 2010; 8:347
- 26-Haferlach T, Schoch C, Schnittger S, et al. Distinct genetic patterns can be identified in acute monoblastic and acute monocytic leukaemia (FAB AML M5a and M5b): a study of 124 patients. *Br J Haematol* 2002; 118:426.
- 27-Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000; 96:2405.
- 28-Catovsky D, Daniel MT et al (1980) The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Correspondence; a variant form of hypergranular promyelocytic leukemia (M3). *Br J Haematol* 44: 169-70
- 29-Kohlmann A, Haferlach T, Wiczorek L, et al. Clinical utility of microarray-based gene expression profiling in the diagnosis and subclassification of leukemia: report from the International Microarray Innovations in Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:2529.
- 30-Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951
- 31-Hasserjian RP, Zuo Z, Garcia C, et al. Acute erythroid leukemia: a reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification. *Blood* 2010; 115:198
- 32-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.
- 33-Schoch C, Haferlach T. Cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Curr OncolRep* 2002;4:390-7.
- 34-Miesner M, Haferlach C, Bacher U, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no

- independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood* 2010; 116:2742.
- 35-Kayser S , Dohner K,Krauter J,et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML.*Blood* 2011;117:2137-2145.
- 36-Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010; 28:2914.
- 37-Falini B, Macijewski K, Weiss T, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood* 2010; 115:3776.
- 38-Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:3785.
- 39-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.
- 40-Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*, 3rd ed, Wiley, Hoboken, NJ 2008.
- 41-Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:17-31
- 42-Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116:354.
- 43-Enjeti AK, Tien SL, Sivaswaren CR. Cytogenetic abnormalities in de novo acute myeloid leukemia in adults: relation to morphology, age, sex and ethnicity - a single center study from Singapore.*Hematol J* 2004; 5: 419-25.
- 44-Prébet T, Boissel N, Reutenauer S, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27:474

- 45-Schnittger S, Dicker F, Kern W, et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *Blood* 2011; 117:2348
- 46-Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol* 2011; 29:1364
- 47-Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113:1875.
- 48-Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL):a comparison of French-Belgain-Swiss and PETHENA results.*Blood* 2008;111:1078-1084.
- 49-Park JH,Qiao B, Panageas KS,et al.Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid.*Blood* 2011;118:1248-1254.
- 50-Montesinos P, González JD, González J, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:3872
- 51-Ades L,Guerci A, Raffoux E,et al.Very long –term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all- trans retinoic acid and chemotherapy :the European APL Group experience.*Blood* 2010;115:1690-1696.
- 52-Kogan SC, Lagasse E, Atwater S, et al. The PEBP2betaMYH11 fusion created by Inv(16)(p13;q22) in myeloid leukemia impairs neutrophil maturation and contributes to granulocytic dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 0222; 95:11863
- 53-Bernard OA, Berger R. Molecular basis of 11q23 rearrangements in hematopoietic malignant proliferations. *Genes Chromosomes Cancer* 0200; 13:75.
- 54-Schoch C, Schnittger S, Klaus M, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification:

- incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*.2003;102:2395-402
- 55-Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1909–1918.
- 56-Marcucci G, Mrózek K, Bloomfield CD. Molecular heterogeneity and prognostic biomarkers in adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics. *Curr Opin Hematol* 2005; 12:68.
- 57-Mayer-Monard S, Parlier J, Passweg J, et al. Combination of broad molecular screening and cytogenetic analysis for genetic risk assignment and diagnosis in patients with acute leukemia. *Leukemia*. 2006;20:247–53.
- 58-Patel JP, Gonen M, Figueroa ME , et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-1089
- 59-Medeiros BC, Othus M, Fang M, et al. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010; 116:2224
- 60-Krauter J, Wagner K, Schäfer I, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27:3000.
- 61-Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011; 118:1490.
- 62-Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, et al: Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 108:63-73, 2006
- 63-Ebert BL. Deletion 5q in myelodysplastic syndrome: a paradigm for the study of hemizygous deletions in cancer. *Leukemia* 2009; 23:1252.

- 64-Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 420–428.
- 65-Santamaría CM, Chillón MC, García-Sanz R, et al. Molecular stratification model for prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114:148
- 66-Frohling S, Schlenk RF, Kayser S et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98- B. *Blood* 2006; 108(10): 3280– 3288.
- 67-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.
- 68-Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30:4515.
- 69-Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2008; 96:4075.
- 70-Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010; 28:3636.
- 71-Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009; 114:2386.

- 72-Santos FP , Jones D, Qiao W , et al. Prognostic value of FLT3 mutation among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia.Cancer 2011;117: 2145-2155.
- 73-Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2010; 28:596.
- 74-Verhaak RGW, Goudswaard CS, van Putten W, et al: Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): Association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. Blood 106:3747-3754, 2005.
- 75-Dohner K,Schlenk RF,Habdank M,et al.Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favourable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemiaand normal cytogenetics:interaction with other gene mutations.Blood 2005;106:3740-3746.
- 76-Cairolì R,Beghini A,Grillo G,et al.Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias:an Italian retrospective study.Blood 2006;107:3463-3468.
- 77-Renneville A, Boissel N, Gachard N, et al: The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication. Blood 113:5090-5093,2009.
- 78-Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. Blood 2010; 116:3147.
- 79-Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. J Clin Oncol 2012; 30:3604.
- 80-Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2010; 363:2091.

