



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

النكس السحائي عند الأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد - دراسة سريرية

Central Nervous System Relapse In Children With Acute Lymphoblastic Leukemia-Clinical Study

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الدم والأورام عند الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا
محمد عبد العزيز عبدو

رئيس قسم الأطفال

الدكتور سمير بقلّة

الأستاذ الدكتور في قسم طب الأطفال
في كلية الطب البشري - جامعة دمشق

إشراف

الدكتور ماجد خضر

الأستاذ المساعد الدكتور في شعبة أمراض الدم
والأورام - قسم طب الأطفال في كلية الطب
البشري - جامعة دمشق

1445هـ/2023 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

- 1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأتني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من أثر نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية وغيرها من وسائل النشر).
- 2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

محمد عبد العزيز عبدو

شهادة المشرف والمشرف المشارك

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح محمد عبدالعزيز عبدو تحت إشراف الأستاذ المساعد الدكتور ماجد خضر جامعة دمشق -كلية الطب البشري- قسم طب الأطفال -شعبة أمراض الدم والأورام عند الأطفال، وأية مراجع أخرى بُحِثَتْ في الرسائل مؤتفة في النص.

المشرف

الأستاذ المساعد الدكتور ماجد خضر

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذ المساعد الدكتور ماجد خضر

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز و صاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والحب، والشكر الخالص لإشرافه على هذا البحث، مع تمنياتي له بدوام الصحة والعافية.

إلى أساتذتي الأفاضل في مشفى الأطفال الجامعي بشكل عام، وأخص شعبة أمراض الدم والأورام، الدكتور عثمان حمدان، والدكتور نجدة نعمة لما بذلوه من جهد لترتقي بهذه الشعبة العظيمة، ولنكون خير من اقتدى بهم.

إلى زملائي في شعبة أمراض الدم رفاق الدرب الصعب بحلوه ومره، الذين كان الاختصاص جميلاً بوجودهم.

الإهداء

أولاً لصاحب الفضل الكبير والهادي إلى سواء السبيل

ربي عز وجل

قدوتي وأملِي، عيناى اللتين أبصر بهما....هذه ثمرة دعمكما وما كان لها أن تشرق لو لم تكونا
والديّ عساني وفيّة لعطائكما.....

أبي وأمي الحبيبين

سندي في الحياة وشركاء ذكرياتي وطفولتي

إخوتي وأخواتي

إلى خلية قلبي وشريكة ضحكاتي

بسمتي وفرحي ، هبة الله لي

زوجتي وحبيبتني

ضحكات ودمعات وذكريات لاتنسى هي أنتم

أصدقائي الغاليين

إلى أطفال شعبة أمراض الدم والأورام الذين تعلمت منهم الكثير ,أنتم رمز القوة والإصرار... مع

حبي لكم جميعاً

إلى كادر شعبة أمراض الدم والأورام الطبي والإداري... شكرا لكل ما قدمتموه.....دمتم جميعا

وأخيرا إليكم سوريا الحبيبة

فهرس المحتويات Table of Contents

الصفحة	القسم
9	قائمة الاختصارات
10	الملخص
12	الجزء التمهيدي:
12	1- المقدمة
1	2- المشكلة البحثية والتساؤلات
13	3- فرضيات البحث
13	4- هدف البحث وأهميته
13	5- حدود البحث
13	6- مناهج البحث وأدواته
14	7- محددات البحث
14	8- الدراسات المرجعية
15	9- مكونات البحث
16	الجزء الأول: القسم النظري
16	1-1- المقدمة Introduction
16	1-2- ابيضاض الدم اللمفاوي الناكس
17	1-3- تصنيف ALL الناكس
19	1-3-1- النكس النقوي
19	1-3-2- النكس خارج النقوي
19	1-4- النكس السحائي (الجملة العصبية المركزية)
20	1-4-1- الوبائيات
20	1-4-2- تشخيص إصابة الجملة العصبية المركزية في سياق ALL
22	1-4-3- طرق انتشار ALL إلى الجملة العصبية المركزية
22	1-4-4- الأعراض والعلامات السريرية
23	1-4-5- عوامل الخطورة لحدوث النكس السحائي عند مرضى ALL
24	1-4-6- العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية
26	1-4-7- معالجة ALL مع نكس سحائي معزول أو مشترك
32	1-4-8- العقابيل العصبية والتأثيرات الجانبية للحقن ضمن السيساء وتشجيع القحف
33	1-4-9- العوامل الإنذارية والبقيا
35	الجزء الثاني : القسم العملي

35	الفصل الأول : هدف البحث وطرائق اجراؤه
35	1-1- خلفية البحث وأهميته
35	1-2- هدف البحث
35	1-3- مواد وطرائق البحث
35	1-3-1- تصميم الدراسة
36	1-3-2- عينة الدراسة
36	1-3-3- طريقة العمل
37	1-4- تعاريف
37	1-5- متغيرات الدراسة
39	1-6- طرق التحليل الإحصائي
42	الفصل الثاني : النتائج
42	2-1- العينة النهائية للدراسة
43	2-2- متوسط العمر عند التشخيص
44	2-3- توزيع العينة حسب نمط النكس
44	2-4- توزيع العينة حسب الجنس
45	2-5- توزيع العينة حسب النمط المناعي للمرض
46	2-6- توزيع العينة حسب وقت النكس
46	2-7- توزيع العينة حسب تعداد الكريات البيض عند التشخيص
47	2-8- توزيع العينة حسب وجود معالجة شعاعية وقائية سابقة
48	2-9- توزيع العينة حسب الإنذار
49	2-10- توزيع العينة حسب تاريخ الوفاة بعد حدوث النكس
50	2-11- توزيع العينة حسب وجود ارتشاح سحائي بدئي
50	2-12- توزيع العينة حسب وجود ضخامات حشوية عند التشخيص
51	2-13- توزيع العينة حسب تعداد الصفائح عند التشخيص
52	2-14- دراسة العلاقة بين نمط النكس ومتغيرات الدراسة
57	2-15- توزيع العينة حسب وقت النكس والبقيا OS
58	2-16- دراسة العلاقة بين البقيا OS ومتغيرات الدراسة
60	الفصل الثالث : المناقشة
60	3-1- تمهيد

60	3-2- السمات العامة للعيينة
60	3-3- دراسة العوامل الإنذارية وعلاقتها بالبقيا OS
62	3-4- دراسة العلاقة بين نمط النكس ومتغيرات الدراسة
64	الفصل الرابع : الدراسات المرجعية
67	الفصل الخامس : الاستنتاجات والتوصيات
67	1-5- الاستنتاجات
67	2-5- صعوبات البحث
68	3-5- التوصيات
70	الموافقة المستنيرة
71	المراجع References
77	المخلص باللغة الإنكليزية Abstract

قائمة الجداول List of Tables

الصفحة	اسم الجدول ورقمه
18	الجدول (1-1): تصنيف ALL الناكس حسب BFM و COG
42	الجدول (1-2): توزع العينة حسب نسبة الشيع
43	الجدول (2-2): متوسط العمر عند التشخيص
43	الجدول (2-3): توزع العينة حسب الفئات العمرية
44	الجدول (2-4): توزع العينة حسب نمط النكس
45	الجدول (2-5): توزع العينة حسب الجنس
45	الجدول (2-6): توزع العينة حسب النمط المناعي للمرض
46	الجدول (2-7): توزع العينة حسب وقت النكس
47	الجدول (2-8): توزع العينة حسب تعداد الكريات البيض
48	الجدول (2-9): توزع العينة حسب المعالجة الشعاعية الوقائية السابقة
48	الجدول (2-10): توزع العينة حسب الإنذار
49	الجدول (2-11): توزع العينة حسب تاريخ الوفاة بعد النكس
50	الجدول (2-12): توزع العينة حسب وجود ارتشاح سحائي بدئي
51	الجدول (2-13): توزع العينة حسب وجود ضخامات حشوية
51	الجدول (2-14): توزع العينة حسب تعداد الصفيحات
52	الجدول (2-15): دراسة العلاقة بين الفئات العمرية ونمط النكس

52	الجدول (2-16): دراسة العلاقة بين الجنس ونمط النكس
53	الجدول (2-17): دراسة العلاقة بين النمط المناعي للمرض و نمط النكس
54	الجدول (2-18): دراسة العلاقة بين وقت النكس ونمط النكس
54	الجدول (2-19): دراسة العلاقة بين تعداد الكريات البيض ونمط النكس
55	الجدول (2-20): دراسة العلاقة بين البقيا ونمط النكس
56	الجدول (2-21): دراسة العلاقة بين وجود ارتشاح سحائي بدئي ونمط النكس
56	الجدول (2-22): دراسة العلاقة بين وجود ضخامات حشوية ونمط النكس
57	الجدول (2-23): دراسة العلاقة بين تعداد الصفائح ونمط النكس
58	الجدول (2-24): توزيع العينة حسب وقت النكس والبقيا OS
59	الجدول (2-25): دراسة علاقة البقيا OS مع متغيرات الدراسة

قائمة الرموز والاختصارات

Abbreviations	Interpretation
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
CNS	Central Nervous System
BFM	Berlin-Frankfurt-Munich
COG	Children Oncology Group
WBC	White Blood cell Count
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
CSF	Cerebrospinal Fluid
FCM	Flow Cytometry
MRD	Minimal Residual Disease
HR	High Risk
LR	Low Risk
IR	Intermediate Risk
OS	Overall Survival
TBI	Total Body Irradiation
MTX	Methotrexate
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TdT	Terminal deoxynucleotidyl Transferase
CGY	Centigray
GY	Gray
Ph-like	Philadelphia like
CAR T Cell	Chimeric Antigen Receptor T Cell
GvHD	Graft vs. Host Disease
MLLr	Mixed-Lineage Leukemia rearrangement

الملخص

خلفية البحث: يعدّ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL أشيع الخباثات عند الأطفال، على الرغم من التحسن الملحوظ في معالجة الأطفال المصابين بـ ALL فإنّ ما يقارب 15-20 % من المرضى يحدث لديهم نكس للمرض (في كل المواقع عموماً) بعد تحقيق الهجوع. النكس السحائي يحدث في حوالي أقل من 10% من مرضى ALL، ويعد الموقع الأول من حيث الشيوع لحدوث نكس خارج نقوي، وقد حدث تحسن ملحوظ في معدل البقيا، خاصةً بعد تطبيق الخطط العلاجية الحديثة (الكيميائية والشعاعية) وزرع النقي الخيفي.

هدف البحث: إجراء دراسة سريرية لحالات الأطفال المشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي (معزول أو مشترك)، وتحديد نسبة الشيوع، وحساب معدل البقيا، وعلاقة ذلك بالعوامل الإنذارية المختلفة المدروسة، وبيان مدى فعالية الخطط العلاجية المستخدمة في تحسين معدل البقيا والشفاء.

مواد البحث وطرقه: أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وهي دراسة مقطعية مستعرضة راجعة، ودُرست أضيابير المرضى المشخصين بابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي في المدة الممتدة من كانون الثاني 2008 حتى كانون الأول 2015 (8سنوات)، وهي المدة التي تم فيها البدء بتطبيق الخطة العلاجية المعتمدة حالياً لدينا.

النتائج: بعد دراسة ملفات المرضى المصابين بـ ALL ومتابعتهم لمدة 5 سنوات، كان عدد المرضى (121) مريضاً (77 ذكر و 44 أنثى)، وكانت نسبة حدوث النكس السحائي المعزول والمشارك (8,6%)، وكانت نسبة المرضى الذين لديهم نكس سحائي معزول (45,5 %) من المرضى المدروسين، في حين كانت نسبة المرضى مع نكس سحائي مشترك (54,5%)، وكان معدل البقيا الكلي OS (36,4%) عند مرضى النكس السحائي (المعزول والمشارك)، في حين كان معدل البقيا عند مرضى النكس المشترك لوحده (1,5%) فقط، أما النكس السحائي المعزول وحده (78,2%). كانت أهم العوامل الإنذارية المؤثرة في معدل البقيا الكلي OS، نمط النكس،

ووقت النكس، والنمط المناعي للمرض، وتعداد الكريات البيض والصفائح عند التشخيص، ووجود ضخامات حشوية عند التشخيص، ووجود ارتشاح سحائي بدئي .

الخلاصة: النكس السحائي هو أشيع مكان للنكس خارج النقوي في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، معدل البقيا متدنٍ في النكس السحائي المشترك، ويتأثر معدل البقيا بنمط النكس، ووقت النكس، والنمط المناعي للمرض، وتعداد الكريات البيض والصفائح عند التشخيص، ووجود ضخامات حشوية، ووجود ارتشاح سحائي بدئي.

كلمات رئيسية (مفتاحية): ابيضاض دم لمفاوي حاد ، النكس السحائي ، معدل البقيا الكلي.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

يعدّ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) أشيع الخباثات عند الأطفال فهو يشكّل 80% من مجمل ابيضاضات الدم الحادة عند الأطفال، في حين يشكل ابيضاض الدم النقوي الحاد و ابيضاض الدم ثنائي النمط (Mix Lineage) ال 20% المتبقية .

وابيضاض الدم الحاد بالتعريف هو : تكاثر أحادي النسيلة لمكونات الدم غير الناضجة أو السلائف اللمفاوية، إذ يحصل استبدال للنقي بخلايا أرومية غير متميزة .

على الرغم من التحسن الملحوظ في معالجة الأطفال المصابين ب(ALL) فإنّ 15%- 20% تقريباً من المرضى يحدث لديهم نكس للمرض (في كل المواقع عموماً) بعد تحقيق الهجوع .

يعد النكس السحائي أشيع مكان لحدوث النكس خارج النقوي، حيث يحدث في حوالي أقل من 10% من مرضى(ALL) .

في الماضي كان الإنذار سيئاً عموماً لدى معظم المرضى الذين يحدث لديهم نكس سحائي، أو نكس في أي موقع آخر مثل النقي أو الخصى، ومع تطبيق المعالجات الكيماوية والشعاعية الحديثة تحسّن الإنذار تحسناً كبيراً.

2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

على الرغم من أن غالبية الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد يحدث لديهم هجوع بالعلاجات الكيماوية الحديثة المتبعة حالياً، لكن عدداً كبيراً نسبياً منهم يحدث لديهم نكس للمرض ، ويعد النكس السحائي أشيع مواقع حدوث النكس خارج النقوي ، ونظراً لشيوعه وجدنا أنّه لا بد من دراسة نسبة الشيوع لدينا، وعوامل الخطورة لحدوث هذا النكس، والعوامل الإنذارية المتعلقة به، وتحديد معدل البقاء، ومدى فاعلية الخطط العلاجية المتبعة لدينا حالياً، وإمكانية تطوير هذه الخطط مستقبلاً لتحسين معدل البقاء .

3- فرضيات البحث:

النكس السحائي عند الأطفال المصابين بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد هو أشيع مواقع النكس خارج النقوي وهناك الكثير من عوامل الخطورة لحدوث هذا النكس، والعوامل الإنذارية التي تؤثر سلباً في معدل البقاء، التي يجب دراستها لدينا، إضافةً إلى أنه لا بد من معرفة نتائج الخطط العلاجية المطبقة لدينا حالياً، والعمل على تطويرها حسب نتائج هذا البحث لتحسين معدل البقاء والإنذار .

4- هدف البحث وأهميته:

- دراسة نسبة حدوث النكس السحائي لدى مرضى ALL في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- دراسة عوامل الخطورة لحدوث هذا النكس.
- تحديد مدى فعالية الخطط الوقائية والعلاجية المطبقة لدينا، ومقارنتها مع الخطط العلاجية المعتمدة عالمياً.
- تحديد معدلات OS لدينا، والعوامل الإنذارية المتعلقة بها.

5- حدود البحث:

❖ أجري البحث في مركز واحد، وهذا قد يحد من إمكانية تعميم النتائج على مستوى القطر.

6- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة راجعة مقطعية مستعرضة.

معايير الاستبعاد: المرضى الذين لديهم نقص في البيانات، وكذلك المرضى غير المعالجين، أو المعالجين خارج مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

معايير القبول: جميع المرضى بعمر (شهر حتى 14 سنة) المشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي معزول أو مشترك، والمستكملين جميع البيانات المطلوبة، والمعالجين وفق الخطة العلاجية المعتمدة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

فكانت عينة البحث مشتملة على 121 مريضاً مصاباً بابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي .

طريقة العمل:

الرجوع إلى الأضاير الموثقة للمرضى المشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي، وملء الاستمارة البحثية، واستبعاد المرضى غير المستوفين لجميع البيانات، ثم إجراء دراسة إحصائية باستخدام برنامج SPSS 25، واستخلاص النتائج، ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة.

7- محددات البحث :

نظراً إلى أن هذه الدراسة دراسة راجعة، كان من الصعب تحديد دقة البيانات المسجلة، أو التأكد من بعض البيانات المفقودة.

كذلك انقطاع بعض المرضى عن المراجعة، وصعوبة الوصول إليهم، شكل عائقاً أمام جمع عدد أكبر من العينات، لا سيما في مرحلة انتشار وباء كوفيد 19.

8- الدراسات المرجعية :

قمنا بمراجعة دراستين مشابهتين للدراسة الحالية، واستخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج دراستنا:

1- الدراسة الأولى : دراسة أميركية في كاليفورنيا عام (2010) ،وهي دراسة تحليلية أجراها الباحثان James Jacops و Calorine Hastings عن النكس خارج النقوي المعزول عند الأطفال المصابين ب(ALL)، لدراسة حالات النكس خارج النقوي من حيث شيوعها، والمعالجات المستخدمة، والإنذار.

2- الدراسة الثانية : دراسة بريطانية عام (2014) ، وهي دراسة راجعة أجراها الباحث Masurekar وزملاؤه عن النكس السحائي عند الأطفال المصابين ب (ALL) لدراسة الإنذار، وعوامل الخطورة، والمعالجات المستخدمة.

9- مكونات البحث: يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري، ونتحدث فيه عن الإطار النظري لموضوع البحث، وعن التعاريف

الأساسية ، ويتكون من:

- المقدمة: تحوي فكرة عامة عن المرض تعريفه وشيوعه.

- ابيضاض الدم اللمفاوي الناكس : يتحدث فيه عن أنماطه (النكس النقوي وخارج النقوي)، وتصنيف النكس.

- النكس السحائي : يدرس بالتفصيل تعريف النكس السحائي، وشيوعه، وتصنيفه، ووبائياته، والآلية الإمرضية، والتشخيص، والأعراض والعلامات السريرية، وعوامل الخطورة، والعلاج الوقائي، والمعالجة الجهازية والمعالجات الحديثة، والعقاقيل العصبية والتأثيرات الجانبية للعلاج، والعوامل الإنذارية والبقيا.

الجزء الثاني: يتضمن القسم العملي ، وهو الإطار العملي لدراستنا ، ويتكون من:

- مواد وطرائق البحث: ويحوي خلفية البحث، وهدف البحث، وتصميم الدراسة، والدراسة الإحصائية، ونموذج الاستمارة البحثية.

- نتائج البحث: عرض النتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

- النتائج: يحوي مراجعة نتائج دراستنا، ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الجزء الثالث: الخاتمة والاستنتاجات والتوصيات .

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

1-1- المقدمة Introduction:

يعدّ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ALL أشيع الخباثات عند الأطفال، فهو يشكّل 80% من مجمل ابيضاضات الدم الحادة عند الأطفال ، في حين يشكل ابيضاض الدم النقوي الحاد و ابيضاض الدم ثنائي النمط (Mix Lineage) ال 20% المتبقية⁽¹⁾ .

وابيضاض الدم الحاد بالتعريف هو : تكاثر أحادي النسيلة لمكونات الدم غير الناضجة أو السلانف اللمفاوية إذ يحصل استبدال للنقي بخلايا أرومية غير متميزة .

وعلى الرغم من التحسن الملحوظ في معالجة الأطفال المصابين ب(ALL)^(1,2)، هناك حوالي 15-20% من المرضى يحدث لديهم نكس للمرض (في كل المواقع عموماً) بعد تحقيق الهجوع.^(3,4,5)

وقد أظهرت العلاجات الكيماوية الحديثة لل (ALL) نسباً عالية من النكس كالنكس النقوي، والنكس خارج النقوي، كنكس الجملة العصبية المركزية (السحائي) والنكس الخصوي، وبالنتيجة فإنّ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد الناكس حالياً من أشيع السرطانات عند الأطفال حيث يحتل المرتبة الرابعة وذلك بعد ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد المشخص حديثاً والأورام الدماغية وورم الأرومة العصبية.⁽⁶⁾

وستحدث في هذه الدراسة عن النكس السحائي المعزول أو المشترك عند الأطفال المصابين ب (ALL).

1-2- ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد الناكس :

على الرغم من التحسن الملحوظ في نسب البقيا عند الأطفال المصابين ب(ALL) يحدث النكس يحدث عند 15-20% تقريباً من الحالات⁽⁷⁾، وعند النكس فإن حوالي 40% من المرضى يمكن معالجتهم بنجاح باستخدام المعالجات الكيماوية المكثفة وزرع النقي الخيفي (HSCT) .

ومع ذلك فإنّ ما يقارب 60% من المرضى يتوفون بسبب انتكاس لاحق أو اختلاطات متعلقة بالمعالجة؛ لذلك لابد من إدخال معالجات حديثة تتضمن المعالجات المناعية والأجسام المضادة والمعالجات الجزيئية، لتحسين الإنذار مستقبلاً.

3-1- تصنيف ALL الناكس:

مجموعات الدراسة في كل من COG و BFM طورت معايير كثيرة لتصنيف النكس مستخدمة وقت النكس وموقعه، لتحديد المرضى الذين هم بحاجة لزراعة نقي بمجرد تحقيق هدأة ثانية بعد العلاج الكيماوي الثاني، كما تم استخدام النمط المناعي للمرض الأساسي لتحديد الخطورة.

- مجموعة BFM صنفّت المرضى الناكسين أول مرة إلى أربع مجموعات (تصنيف S)، ويعد S2-S1 ذات خطورة عادية، في حين أن S3-S4 ذات خطورة عالية .

- أما مجموعة COG فقد صنفّت المرضى الناكسين إلى ثلاث مجموعات (منخفضة ومتوسطة وعالية الخطورة)، من دون الاعتماد على النمط المناعي للمرض .

وهذا موضح في الجدول الآتي⁽⁸⁾ :

الجدول (1-1) يبين تصنيف ALL الناكس حسب BFM و COG

حسب BFM		Non-T-ALL			T-ALL		
		خارج نقوي معزول	مشارك	نقوي	خارج نقوي معزول	مشارك	نقوي
باكر	أقل من 18 شهراً من الهجوع الأول للمرض	S2	S4	S4	S2	S4	S4
متوسط	أكثر من 18 شهراً وأقل من 30 شهراً من الهجوع الأول للمرض	S2	S2	S3	S2	S4	S4
متأخر	أكثر من 30 شهراً من الهجوع الأول للمرض	S1	S2	S2	S1	S4	S4

حسب COG		خارج نقوي معزول	مشارك	نقوي	خارج نقوي معزول	مشارك	نقوي
باكر	أقل من 36 شهراً من التشخيص للنقوي المعزول وأقل من 18 شهراً بعد الهجوع الأول في خارج النقوي المعزول	IR	HR	HR	IR	HR	HR
متأخر	أكثر من 36 شهراً من التشخيص للنقوي المعزول أكثر من 18 شهراً بعد الهجوع الأول في خارج النقوي المعزول	LR	IR	IR	LR	IR	IR

1-3-1- النكس النقوي :

وجود خلايا أرومية بنسبة أكثر من 25% (M3) في أي وقت بعد حدوث الهجوع في عينة بزل نقي أو خزعة نقي واحدة ، من دون وجود إصابة سحائية أو خصوية، ويحدث بنسبة 10-20% من المرضى .
إن إحداث هجوع ثاني بعد النكس، يمكن أن يصل ل 70-90% من مرضى B-ALL، ولكن أقل عند مرضى T-ALL، وأولئك الذين نكسوا خلال أقل من 36 شهراً من التشخيص البدئي⁽⁹⁾.

1-3-2- النكس خارج النقوي :

الإصابة باللوكميميا خارج النقوية يمكن كشفها سريرياً، أو من خلال اختبارات، وإجراءات تشخيصية .
والمرض خارج النقوي يمكن أن يسبب إمراضية شديدة في موقعه، وهو يدل على انتشار المرض في الجسم .
أشيع مواقع الإصابة خارج النقي هي : الجملة العصبية المركزية CNS - الخصى testes - الكلى - العقد اللمفاوية - والطحال، وهذه المواقع يمكن أن تصاب عند التشخيص أو كنكس⁽¹⁰⁾ .
أهم وأشيع المواقع خارج النقوية من الناحية السريرية هما: الجملة العصبية المركزية والخصى .

1-4- النكس السحائي (الجملة العصبية المركزية) :

النكس السحائي يحدث عند أقل من 10% من مرضى ALL .
في الماضي كان الإنذار سيئاً عموماً لدى معظم المرضى الذين يحدث لديهم نكس سحائي أو نكس في أي موقع آخر مثل النقي أو الخصى⁽¹¹⁾ .
النكس السحائي يمكن أن يحدث على نحوٍ معزول أو مشترك مع نكس نقوي، أو مع نكس في مكان آخر خارج النقي كالخصى.

إن الأعراض العصبية غير شائعة الحدوث عند مرضى النكس السحائي، وذلك بسبب العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية بالحقن ضمن السيساء في أغلب خطط علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL)⁽¹²⁾.

وكنتيجة لذلك فإن أعراض النكس السحائي أصبحت أقل مشاهدةً، والتشخيص أصبح يكتشف عند مرضى غير عرضيين، أو قبل حدوث الأعراض.

1-4-1-الوبائيات:

التأثير السريري للإصابة العصبية في سياق (ALL) لم يعرف بكامله حتى أواخر خمسينيات القرن الماضي (1950s) وبداية الستينيات (1960s)، ومع تحسن العلاج الجهازي وزيادة فترة البقاء، أصبحت الجملة العصبية المركزية أشيع مكان لحدوث النكس⁽¹³⁾.

كان يحدث الهجوع النقوي البدئي عند معظم المرضى خلال مدة قصيرة، لكن النكس السحائي المتكرر كان شائعاً⁽¹⁴⁾.

إن زيادة نسبة حدوث النكس السحائي كان له خطورة هامة بسبب أمرين هما⁽¹⁵⁾:

الأول: الإصابة العصبية في سياق (ALL) كان من الصعب القضاء عليها.

الثاني: حدوث نكس نقوي بعد حدوث النكس السحائي عادةً، لأن معظم المرضى الذين حدث لديهم نكس سحائي في فترة ما قبل العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية ماتوا بسبب النكس النقوي أكثر من النكس السحائي بحد ذاته.

هذه الظاهرة أدت إلى تطوير العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية، وهذا ما حسن إنذار ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال .

2-1-4-2- تشخيص إصابة الجملة العصبية المركزية في سياق (ALL):

إن تشخيص إصابة الجملة العصبية يتطلب تأكيداً لوجود خلايا أرومية في السائل الدماغي الشوكي CSF.

حيث إن السائل الدماغي الشوكي يجب أن يفحص عن طريق cytocentrifugation، وهي طريقة تعمل على تكثيف الخلايا الأرومية، وتزيد الحساسية التشخيصية.

والخلايا الأرومية الموجودة في السائل الدماغي الشوكي عادة تكون مماثلة للخلايا المشاهدة في نقي العظام.

عند المرضى العرضيين يكون ضغط ال CSF عالياً عادةً، والبروتين في السائل مرتفعاً، وينخفض السكر في السائل الدماغي الشوكي.

حالياً المرضى الذين يحدث لديهم إصابة عصبية بالابيضاض، أو نكس في الجملة العصبية المركزية في سياق (ALL) عادةً يكونون غير عرضيين وضغط CSF لديهم يمكن أن يكون طبيعياً، وتعداد الأرومات فيه يكون قليلاً نسبياً، والتبدلات في الفحص الكيميائي للسائل الدماغي الشوكي تكون غائبة .

عندما لا يكون هناك تعداد مهم في فحص السائل الدماغي الشوكي فهناك مشكلة في تشخيص النكس السحائي أو الإصابة السحائية، أو العصبية البدئية⁽¹⁶⁾.

عند وجود أرومات في حالات يكون تعداد الكريات البيض في CSF أقل من 5 كريات في مم3 هناك جدل كبير في هذه الحالات، وهي موجودة عند 19% من المرضى عند التشخيص، وتترافق أكثر مع حدوث نكس CNS مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم أرومات أبداً في فحص CSF⁽¹⁷⁾.

من خلال الجهود لتقييم أهمية وجود عدد قليل من الكريات البيض إيجابية الأرومات اللمفاوية في عينة CSF، عملت دراسات NCI-SPONERED على جمع بيانات المرضى، وتم الإجماع على المعايير، وتعريف إصابة الجملة العصبية المركزية عند مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد⁽¹⁸⁾:

- CNS1 : عدم وجود أي أرومات لمفاوية في فحص CSF .
- CNS2 : وجود كريات بيضاء $WBC > 5$ كريات في مم3 مع وجود أرومات بالفحص الخلوي ل CSF .
- CNS3 : وجود كريات بيضاء $WBC <$ أو يساوي 5 كريات في مم3 مع وجود أرومات بالفحص الخلوي ل CSF، أو وجود شلل في أحد الأعصاب القحفية .

في حال الشك والالتباس يمكن إجراء تلوين TdT لتأكيد تشخيص وجود إصابة الجملة العصبية المركزية بالابيضاض⁽¹⁹⁾.

إن تصوير الطبقي المحوري، أو الرنين المغناطيسي للدماغ والنخاع الشوكي، أو تخطيط الدماغ يمكن أن تظهر الإصابة، لكنها بالعادة تكون طبيعية، وليست ذات حساسية عالية للتشخيص، ولا تطلب على نحو عفوي بل حسب الأعراض السريرية.

في السنوات الأخيرة أصبح جلياً أن العينات المدماة أو الملوثة بالدم المحيطي (في سياق بزل قطني رضي) التي تحوي أرومات لمفاوية عند المشخصين حديثاً، تحمل خطورة لحدوث إصابة عصبية ونكس سحائي لاحقاً^(20,21). هذه المشكلة حُلّت جزئياً، وذلك بتقليل عدد البزولات القطنية في المراحل الأولى للعلاج، وإجرائها من قبل أطباء ذوي خبرة وتحت التخدير، وبوجود تعداد صفائح جيد والتحليل الخثارية والنزفية طبيعية، لتقليل فرصة حدوث بزل قطني رضي مدمى^(20,21).

3-4-1- طرق انتشار (ALL) إلى الجملة العصبية المركزية :

إصابة الجملة العصبية المركزية في سياق ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد تحدث عن طريق⁽²²⁾:

1- الانتشار الدموي: يحدث عن طريق مرور الخلايا الأرومية من ظهارة الأوردة، أو نتيجة نزف فيها بسبب نقص الصفائح. الضفائر المشيمائية الغزيرة بالشعيرات الدموية هي أشيع مكان لحدوث الارتشاح بالأرومات .

2- الانتشار المباشر: من نقي العظام القحفية عن طريق الأوردة المحاذية لها وصولاً للسحايا السطحية، ومنها للسحايا العميقة وغشاء الأم الحنون، ومنها للبرانشيم الدماغي، أو عن طريق ما حول الأعصاب . perineurium

4-4-1- الأعراض والعلامات السريرية :

أعراض الإصابة العصبية ب (ALL)، وعلاماتها تتضمن^(23,24):

- الصداع.

- الغثيان والإقياء.

- الوسن.

- الهياج.

- صلابة النقرة nuchal rigidity.

- وذمة حليلة العصب البصري papilledema، والتظاهرات الأخرى لارتفاع التوتر داخل القحف.

-إصابة الأعصاب القحفية:

عادة العصب السابع (الوجهي)، والأعصاب القحفية العينية (الثالث، والرابع، والسادس)، ويمكن ان تترافق مع الأعراض الأخرى، أو كإصابة معزولة.

الارتشاح عبر العصب البصري optic nerve يمكن أن تسبب تشوشاً بالرؤية .

إصابة العصب الثامن يمكن أن تتظاهر ب: احتداد سمع hyperacusis - طنين tinnitus - دوار vertigo - ويمكن أن تسبب صمم deafness.

- من التظاهرات غير الاعتيادية :

متلازمة السمنة الوطائية hypothalamic obesity syndrome التي يتخرب فيها نواة البطن الأيسري للوطاء، ومركز الشبع الذي يؤدي إلى النهم hyperphagia، وزيادة وزن مرضي وبيلة تفهة .

إصابة تحت الجافية للنخاع الشوكي تؤدي إلى انضغاط النخاع الشوكي، وحدث أعراض انضغاطية⁽²⁵⁾.

تشكل كتل من الخلايا الأرومية داخل القحف وهذا نادر الحدوث.

إن تعدد الأعراض العصبية يجبر الأطباء على الفحص الدقيق للعلامات والأعراض العصبية للأطفال المصابين ب (ALL) لنفي وجود إصابة عصبية .

5-4-1- عوامل الخطورة لحدوث نكس سحائي عند مرضى ALL^(11,26):

1- تعداد الكريات البيض المرتفع < 50 ألف كرية بيضاء في مم3 عند التشخيص (فرط الكريات البيض).

2- النمط التائي للمرض T cell disease.

3- العمر صغير جداً أقل من سنة.

4- نقص الصفائح الشديدة.

5- اعتلال العقد اللمفاوية.

6- ضخامة الكبد وضخامة الطحال.

7- العرق الأسود.

8- وجود الإزفاء T(1,19) في الخلايا الأرومية.

9- CNS2 أو CNS3 في البزل القطني الأول عند التشخيص أو البزل القطني الرضي.

6-4-1- العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية عند مرضى ALL :

إن حدوث نكس سحائي عند مرضى (ALL) يشكّل عقبة كبيرة في نجاح العلاج لمرضى (ALL)؛ لذلك كثفت الجهود لمنع حدوث إصابة عصبية.

إن مفهوم العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية يقوم على فرضية أن الجملة العصبية المركزية تمثل الملاذ الذي تحتمي فيه الخلايا الأرومية غير المكتشفة عند التشخيص، وذلك من خلال الحاجز الدماغي الوعائي الذي يحميها من الأدوية والعلاجات الجهازية الكيماوية .

من خلال هذا المنظور فإن الوقاية من حدوث النكس السحائي يمكن إنجازه باستخدام خطط مختلفة:

1- العلاج الشعاعي (القحف أو القحف والنخاع الشوكي على حدٍ سواء) .

2- الحقن ضمن السحايا بالعلاج الكيماوي.

3- الجرعات العالية من العلاج الكيماوي الجهازية .

4- الجمع بين العلاجات السابقة للتأكد من خلوّ الجهاز العصبي المركزي من المرض .

على الرغم من أن خبراء كثر يقولون إن العلاج الشعاعي يمكن حذفه بكامله من العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية كخط أول في العلاجات الحالية، لكن ثمة تجارب كثيرة حالية تدعو إلى استخدام العلاج

الشعاعي الوقائي في حالات الخطورة العالية لحدوث نكس سحائي (مثل المرضى الذين يكون لديهم CNS3).

إن استخدام جرعات قليلة نسبياً من العلاج الشعاعي للقحف والنخاع الشوكي (500 أو 1200 CGY) ليس لها أي فعالية وقائية، أما استخدام تشعيع للقحف 2400 CGY مع حقن ضمن السيساء بالميتوتريكسات، أو تشعيع القحف والنخاع 2400 CGY بلا حقن يقلل نسبة حدوث النكس السحائي من 50% إلى 10%(27).

وبسبب أن التشعيع للقحف والنخاع الشوكي يترافق مع تثبيط نقوي وتنكس في نمو النخاع الشوكي retardation of spinal growth، فإن تشعيع القحف وحده مع حقن الميتوتريكسات ضمن السيساء أصبح العلاج الوقائي الأساسي للجملة العصبية المركزية في السبعينيات من القرن الماضي 1970s. ومع انتشار هذا العلاج الوقائي تطور قلق حول التأثيرات الجانبية لهذا العلاج (شذوذات في الدماغ على الطبقي المحوري وتغيرات بالوظائف النفسية والحركية والفكرية، واضطرابات عصبية صمّاوية عند المرضى المعالجين بتشعيع القحف 2400 CGy مع حقن ضمن السيساء) (28,29,30,31).

هذا أدى إلى إعادة التفكير في استراتيجيات العلاج الوقائي ل CNS والبحث عن طرق بديلة لذلك. إن استخدام جرعات أقل من العلاج الشعاعي للقحف (1800CGy) مع حقن ضمن السيساء أظهر فعالية مماثلة للعلاج ب 2400 CGy، وهو مستخدم حالياً في العلاجات الوقائية التي تستخدم العلاج الشعاعي للقحف (11).

ولكن من غير الواضح أن استخدامها قلل حدوث العقابيل العصبية التالية للتشعيع ، وهناك دلائل على أن استخدام جرعة 1800CGy يمكن أيضاً أن يكون له تأثيرات سلبية في الوظيفة العصبية المعرفية neurocognitive function (32). وهناك دليل على أن الأطفال المصابين ب (ALL) والمعالجين بالتشعيع الوقائي بجرعة 1800 CGy للقحف مع حقن ضمن السيساء عانوا من تأثيرات جانبية عصبية ونفسية أكثر من المعالجين بالحقن ضمن السيساء وحده (33).

في محاولة لتقليل السمية العصبية للتشعيع ، دعا بعضهم لتقنية hyperfractionation، وهي تقسيم الكمية الكلية نفسها للعلاج الشعاعي إلى أجزاء أصغر بالمدة الزمنية نفسها، ولكن هذه التقنية لم تحقق أية ايجابية في الوقاية من النكس السحائي⁽³⁴⁾.

لذلك إن العلاج الأنجع والأفضل حالياً في الوقاية من النكس السحائي هو علاج مكثف ضمن السيساء وجهازي، وذلك حسب عوامل الخطورة لحدوث نكس سحائي^(26,35)، لأنّ الجمع بين الحقن ضمن السيساء وجرع متوسطة وعالية وريدية جهازية من الميتوتريكسات، تظهر وقاية مشابهة لتلك التي تؤمّن بالتشعيع للقف مع حقن الميتوتريكسات ضمن السيساء عند المرضى متوسطي الخطورة لحدوث نكس سحائي⁽³⁶⁾ . مع البرنامج الوقائي للجملة العصبية المركزية الحالي أصبحت نسبة حدوث نكس سحائي أقل من 10% بصورة عامة، وأقل من 5% عند المرضى جيدي الخطورة⁽²⁶⁾، لأنّ تكثيف العلاج الكيماوي الجهازى حسن من فعالية العلاج الوقائي للجملة العصبية المركزية .

7-4-1- معالجة (ALL) مع نكس سحائي معزول أو مشترك :

في التسعينيات من القرن الماضي حسّنت خطط العلاج المكثف نتائج المرضى المصابين ب(ALL) مع نكس سحائي معزول بمعدل بقيا يصل إلى 70%^(38,39).

ومع النقص في معدل الإنقاذ العام في العلاجات المكثفة الحديثة، يمكن لاستخدام علاج مكثف مشترك كيماوي وشعاعي، أن يحافظ على معدلات إنقاذ جيد للجملة العصبية المركزية CNS salvage rate⁽⁴⁰⁾ . هناك دليل على أن كل من التشعيع للقف والنخاع والحقن ضمن السيساء يستخدم علاجاً وقائياً للجملة العصبية المركزية وينقصان نسبة حدوث النكس ل1-2%⁽⁴¹⁾، ولكن غالبية الأطفال يشفون ولا يحدث لديهم نكس سحائي بالخطط العلاجية التي لا تحتوي على تشعيع وقائي .

لذلك يجب تجنب العلاج الشعاعي الوقائي لل CNS في العلاج البدئي لما له من تأثيرات معرفية وتأثيرات على النمو طويلة المدى، في حين أنه في الحالات العالية الخطورة وحالات النكس، فإن الجمع بين العلاج الكيميائي والشعاعي مطلوب لتحقيق الشفاء⁽²⁶⁾.

هناك كثير من الخطط العلاجية الناجحة للنكس السحائي استخدمت الحقن ضمن السيساء مع إعادة العلاج الكيميائي الجهازي الهجومي البدئي، ويتبع بالعلاج المعزز الداعم مع العلاج الشعاعي للقحف والنخاع، وعلاج داعم من الحقن ضمن السيساء⁽⁴²⁾.

الحقن ضمن السيساء بال MTX وحده يحدث هجوعاً في CNS في 90% من حالات النكس السحائي، ولكن إذا لم يُعزز بالعلاج الداعم من الحقن ضمن السيساء والعلاج الشعاعي للقحف والنخاع، فإن النكس سيحدث خلال 3-4 أشهر⁽⁴³⁾.

لذلك يجب أن يحتوي علاج النكس السحائي على علاج كيميائي جهازي مكثف قوي ، وذلك لمنع حدوث أي نكس مستقبلي بكل المواقع (نقوي ،سحائي ، أو خصوي ،...).

التشجيع للقحف وحده له قيمة ضئيلة في علاج النكس السحائي؛ لأنه لا يعالج جميع مواقع المرض على طول النخاع الشوكي ،وعندما يُعطى تشجيع القحف مع حقن ضمن السيساء بال MTX فإنه يزيد السمية العصبية ولا يحقق مدة هجوع طويلة⁽⁴³⁾.

تشجيع القحف والنخاع craniospinal irradiation بجرعة 2400CGy لكلا الموقعين يمكن أن يحدث هجوعاً تاماً ومعدل نجاة طويل ، ولكن معظم المراكز لا تستخدم العلاج الشعاعي للقحف والنخاع حيث نحتاج لجرعات عالية للسيطرة على المرض، وهذا يتوافق مع تثبيط نقوي شديد وطويل، وهذا يؤدي إلى عدم القدرة على تطبيق العلاج الكيميائي الجهازي المكثف.

لذلك فإن الخطة أو المقاربة الأفضل والأشيع هي إحداث الهجوع أولاً بالحقن ضمن السيساء وإعادة العلاج الكيميائي الجهازي الهجومي، ثم لاحقاً استخدام العلاج الشعاعي للقحف والنخاع بجرعة 1800 إلى 2400 CGy للقحف، وجرعة 1200 إلى 1800 CGy لمحور النخاع⁽⁴⁴⁾.

• النكس السحائي المتوسط أو المتأخر:

مرضى (ALL) مع نكس سحائي (أكثر من 18 شهراً من التشخيص) يجب أن يتلقوا علاجاً للجملة العصبية المركزية يتضمن حقناً ثلاثياً ضمن السيءاء مكون من (MTX, Cytarabine, Hydrocortison)، ويتضمن العلاج أيضاً علاجاً كيمياوياً جهازياً لمدة سنتين، ويتضمن أدويةً تصل للجهاز العصبي المركزي كالجرعات العالية من الميتوتريكسات (MTX) مع اللوكوفورين Leucovorin، وجرعات عالية من السيتوزار Cytarabine، مع تأخير العلاج الشعاعي للقف (GY 18) لبعده 12 شهراً من بدء هذا العلاج^(45,46)، وهو ما يترافق مع معدل بقيا أطول، ولكنه يترافق مع تأثيرات جانبية عصبية وجهازية مهمة.

• النكس السحائي الباكر :

مرضى (ALL) مع نكس سحائي (أقل من 18 شهراً من التشخيص) يتلقون المعالجة السابقة نفسها، ولكن عند الوصول إلى الهجوم التام يُحضرون لزرع نقي خفي مع علاج شعاعي لكامل الجسم TBI مع جرعة معززة للجملة العصبية المركزية (CNS boost)، وهؤلاء المرضى لا يستجيبون بصورة جيدة مقارنةً مع مرضى النكس المتوسط أو المتأخر^(46,50).

• العلاج الكيماويّ الجهازى المكثف :

يتضمن الآتي :

1- إعادة العلاج الهجوميّ Reinduction Therapy :

يعطى لمرضى (ALL) مع نكس بدئي أو لأول مرة وتتكون الخطة من 4 أدوية وهي (الستيروئيدات القشرانية السكرية glucocorticoid، والفنكريستين vincristine، والانتراسيكلينات anthracyclines، والاسبارجيناز asparaginase)^(47,48,49,50,51).

ويضاف إليها بعض العوامل والأدوية في الحالات الآتية:

- (ALL) النمط التائي: يترافق هؤلاء المرضى مع استجابة أقل ل reinduction therapy (هجوم تام في 30-40% من الحالات)، لذلك يضاف في هذه الحالات ال nelarabine ، أو bortezomib (52,53).
- حيث أظهرت تحسناً في معدل الهجوم التام عند مرضى T cell ALL الناكسين .
- المرضى إيجابييو الصبغي فيلادلفيا: للمرضى إيجابيي الإزفاء T(9,22) يُضاف لل (reinduction) ، دواء (dasatinib أو imatinib) (54).
- مرضى (ALL) الشبيه ب فيلادلفيا ph- like ALL: يكون لديهم طفرات JAK2 أو ABL-class Kinase، يُعطى لهم علاج هدي (ruxolitinib لمرضى (JAK2)، و مثبطات التيروسين كيناز (TKI) لمرضى ABL-class).

2-العلاج المصلّد Consolidation Therapy :

- يُعطى في حال الهجوم بعد مرحلة (Reinduction) .
- العلاج الأساسي في حال B ALL منخفض الخطورة يتألف من جرعاتٍ عاليةٍ من الميتوتريكسات MTX 5 غ أم2، أوجراتٍ عاليةٍ من Cytarabine 2-3 غ أم2 و Fludarabine 15-30 مغ أم2، مع جرعات من السيكلوفوسفاميد cyclophosphamid والفنكريستين vincristine واسبارجيناز asparaginase و etoposide و idarubicin (55,56).

- في حال (B ALL) متوسط أو عالي الخطورة يكون العلاج حسب الاستجابة لل Reinduction:
- نسبة الأرومات أقل أو يساوي 25%: الأطفال الذين يحققون هجوعاً تاماً (أرومات أقل من 5%) أو هجوعاً جزئياً (نسبة الأرومات 5% إلى 25%) في نهاية العلاج الهجومي ، يُعطون Blinatumomab بدلاً من العلاج الأساسي خاصة إذا كان المريض لم يُعالج سابقاً به، أو لديه + CD19 بعد العلاج به سابقاً (57).

بعد العلاج بال Blinatumomab يكمل العلاج حسب MRD(Minimal Residual Disease) :

* MRD negative: إذا كان (MRD) الطفل سلبياً بعد العلاج بال Blinatumomab تُكمل بزرع النقي الخيفي allogenic HCT فور توفر متبرع مطابق^(49,50,55).

* MRD positive : هؤلاء المرضى نحاول تحويلهم ل (MRD) سلبى، إما بإعطائهم جرعات إضافية من Blinatumomab في حال استمرار وجود CD19+، أو إعطاء دواء Inotuzumab ozogamicin (anti-CD22)، أو استخدام علاج Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell، وبعد الوصول إلى (MRD) سلبى يُجرى زرع نقي خيفي⁽⁵⁸⁾.

- نسبة الأرومات أكثر من 25%: يعالج الأطفال الذين لديهم نسبة الأرومات أكثر من 25 % في نهاية العلاج الهجومي، مثل المرضى مع MRD إيجابى كما شرح في الأعلى.
في حال مرضى (T cell ALL): العلاج المصلد لهؤلاء المرضى يكون حسب فحص نقي العظم في نهاية العلاج الهجومي :

* MRD negative: نكمل بزرع النقي الخيفي من أفضل متبرع مطابق مُتَوَقَّر .
* MRD positive: الخيارات العلاجية هي: (nelarabine، أو bortezomib، أو daratumumab، أو venetoclax)^(59,60).

• CAR-T cell therapy :

هو شكل من أشكال العلاج المناعي الذاتي autologous immunotherapy المعدل جينياً لمهاجمة الأرومات اللمفاوية البائية، حيث تُعدّل الخلايا اللمفاوية التائية للمريض خارج الجسم (ex vivo) عن طريق (جين gene)، يرمز لمستضد خاص بالخلايا الأرومية، ويوجه الخلايا اللمفاوية التائية لمهاجمة الخلايا الأرومية اللمفاوية، وهذه العملية تستغرق من أربعة إلى ثمانية أسابيع^(61,62).

• زرع الخلايا الجذعية الدموية الخيفي Allogeneic Hematopoietic

: Stem Cell Transplantation

هو تسريب لخلايا جذعية مأخوذة من نقي العظم أو الدم المحيطي أو الحبل السري من متبرع سليم ومتطابق نسيجياً؛ لاستعادة وظيفة تكوين الدم بعد تطبيق معالجة كيميائية عنيفة أو تشعيع كامل الجسم أو كليهما.

تشمل السمية المتعلقة بالمعالجة كلاً من الإنتان و داء الطعم ضد الثوي GvHD الشديد ، وهو سبب رئيسي للوفاة؛ وتحدث عند 15-30% من المرضى المجري لهم زرع نقي خيفي، ولكن مع تحسن الرعاية الصحية خلال السنوات السابقة انخفض معدل حدوث الاختلاطات الناجمة عن المعالجة بصورة كبير .

يُعد زرع النقي الخيفي الطريقة الوحيدة للحصول على الشفاء عند مرضى (ALL) الناكسين. يُستطب زرع النقي عند معظم مرضى (ALL) الناكسين الذين لديهم^(63,64,65):

1- نكس باكر بأي موقع (نقوي ، أو خارج نقوي) .

2- مرضى T cell ALL.

3- الاستجابة السيئة poor MRD في نهاية العلاج الهجومي .

ولا يُستطب عند المرضى الذين لديهم⁽⁵⁴⁾:

1- نكس سحائي معزول متوسط أو متأخر < 18 شهراً أو نكس خارج نقوي آخر (خصوصي).

2- نكس نقوي متأخر < 36 شهراً مع هجوع تام negative MRD في نهاية العلاج الهجومي.

3- الأطفال غير المؤهلين طبياً لزرع النقي .

8-4-1- العقابيل العصبية والتأثيرات الجانبية للحقن ضمن السيساء وتشيع

القحف:

إن الحقن ضمن السيساء بال MTX أو تشيع القحف وحده يمكن أن يؤدي إلى طيف واسع من العقابيل العصبية الحادة وتحت الحادة (66).

الحقن ضمن السيساء بال MTX يمكن أن يترافق مع التهاب عنكبوتية حاد acute arachnoiditis التي تتميز بأعراض صداع و غثيان و إقياء وحالة سحائية meningismus وعلامات أخرى لارتفاع التوتر داخل القحف خلال 12-24 ساعة بعد الحقن (67)، وهذه الأعراض والعلامات ليست شديدة وتترجع عفوياً. تراجعت هذه الأعراض تدريجياً بسبب استخدام الجداول التي تحدد جرعة الميتوتريكسات MTX في الحقن حسب العمر اعتماداً على حجم الجملة العصبية نسبةً للعمر (68).

السمية العصبية تحت الحادة للحقن بالميتوتريكسات ضمن السيساء تتراوح بين درجات من اعتلال الدماغ، واعتلال المادة البيضاء، واختلاجات، ونادراً ما يحدث شلل سفلي (69).

بعد تشيع القحف بحوالي 5-7 أسابيع يطوّر بعض المرضى سمية عصبية تحت حادة تتمثل بالأعراض الأتية: النوم somnolence، والوسن، والقهم، والحمى، والهياج، أعراض النوم هذه يمكن تخفيفها باستخدام الديكساميثازون (70).

يمكن أن تترافق أعراض النوم مع تبدلات على تخطيط الدماغ الكهربائي، وارتفاع خلوية السائل الدماغي الشوكي، وتترجع عادةً خلال أسبوع إلى 3 أسابيع، ولا تنبئ مباشرةً بحدوث عقابيل عصبية (71).

العقابيل العصبية طويلة المدى مثل:

1- اضطرابات التعلم .

2- التأثير في النمو .

3- مشكلات غذية وعصبية .

4- زيادة خطر تشكل تنشؤات ورمية ثانوية مستقبلاً.

لذلك تم تجنب إعطاء علاج شعاعي وقائي للجملة العصبية المركزية بسبب المخاوف من العقابيل العصبية طويلة المدى عند المرضى الذين تم إعطاؤهم علاجاً شعاعياً وقائياً مع حقن ضمن السيساء .

لذلك في الوقت الحالي 10-15% من مرضى (ALL عالي الخطورة) يتلقون تشعيعاً للقحف وقائي أو علاجياً.

9-4-1- العوامل الإنذارية والبقيا:

هناك عوامل كثيرة تؤثر في إنذار النكس السحائي عند مرضى (ALL)، وإن معرفة هذه العوامل الإنذارية له أهمية كبيرة في تدبير النكس لدى الأطفال المصابين ب(ALL).

• العوامل الإنذارية :

1- وقت النكس Time of relapse :

أهم العوامل الإنذارية هو المدة بين التشخيص البدئي وحدث النكس .

حيث يصنف إلى:

1- نكس باكراً: الذي يحدث خلال 18 شهراً الأولى بعد التشخيص البدئي .

2- نكس متوسط: الذي يحدث بين 18 إلى 36 شهراً بعد التشخيص البدئي .

3- نكس متأخر: الذي يحدث بعد 36 شهراً من التشخيص البدئي .

حيث يترافق النكس الباكر والمتوسط مع إنذار أسوأ ومعدل بقيا خالي من المرض EFS يصل ل 46% في

النكس السحائي المعزول، و 21% في النكس المشترك (سحائي نقوي) ، مقارنةً بالنكس المتأخر الذي يصل

معدل البقيا إلى 77% في النكس السحائي المعزول، و 50% في النكس المشترك⁽⁷²⁾.

2- موقع النكس Site of relapse :

يعد النكس خارج النقوي المعزول الأفضل إنذاراً، يليه النكس المشترك (النقوي وخارج النقوي معاً)، في حين

يعد النكس النقوي المعزول هو الأسوأ إنذاراً بينهم⁽⁷³⁾.

3- النمط المناعي للمرض Immune phenotype :

النمط التائي T CELL ALL يترافق مع معدل بقيا أقل من النمط البائي B CELL ALL⁽⁶⁰⁾ .

4- معالجة شعاعية سابقة للمحور العصبي :

إن تلقي العلاج الشعاعي الوقائي للقحف أو القحف والنخاع معاً خلال الخطة البدئية يترافق مع معدل بقيا أقل عند مرضى النكس السحائي المعزول أو المشترك، لأن دور التشعيع للقحف والنخاع لعلاج النكس السحائي في مرضى معالجين سابقاً بتشعيع وقائي للقحف ليس أكيداً؛ فقد أظهرت الدراسات أن استخدام هذه الطريقة أعطى هجوعاً تاماً مستمراً في أقل من 10% من هؤلاء المرضى⁽⁷⁴⁾ .

إن استخدام التشعيع للقحف والنخاع في هذه الحالة يسبب خطورة عالية ومهمة لحدوث سمية عصبية لاحقاً، ويجب أن تقارن بينها وبين خطورة تقدم المرض .

5- عوامل خلوية وجزيئية Cytogenetic/molecular factors :

المرضى الناكسون الذين لديهم شذوذات خلوية وجزيئية عالية الخطورة يكون الإنذار لديهم أسوأ من الذين ليس لديهم هذه الشذوذات⁽⁷⁵⁾، وأهم هذه الشذوذات هو صبغي فيلادلفيا T(9,22)، MLL hypodiploidy، T(1,19)، rearrangement.

6- عوامل أخرى^(76,77,78):

- العمر عند التشخيص : حيث العمر اقل من سنة وأكثر من 10 سنوات يترافق مع إنذار أسوأ.
- تعداد الكريات البيض عند التشخيص: فرط الكريات البيض يترافق مع إنذار أسوأ .
- وجود ارتشاح سحائي عند التشخيص: يترافق مع معدل بقيا أقل وإنذار أسوأ .

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- خلفية البحث وأهميته:

يعدّ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) أشيع الخباثات عند الأطفال، على الرغم من التحسن الملحوظ في معالجة الأطفال المصابين ب(ALL) فإن ما يقارب 15%-20% من المرضى يحدث لديهم نكس للمرض (في كل المواقع عموماً) بعد تحقيق الهجوع. النكس السحائي يحدث عند أقل من 10% من مرضى(ALL)، ويُعد الموقع الأول من حيث الشيوع لحدوث نكس خارج نقوي، وبعد تطبيق الخطط العلاجية الحديثة (الكيميائية والشعاعية) وزرع النقي الخيفي، حدث تحسن ملحوظ في معدل البقيا.

1-2- هدف البحث:

إجراء دراسة سريرية لحالات الأطفال المشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي (معزول أو مشترك) ، وتحديد نسبة الشيوع ، وحساب معدل البقيا ، وعلاقة ذلك بالعوامل الإنذارية المختلفة المدروسة ، وبيان مدى فعالية الخطط العلاجية المستخدمة في تحسين معدل البقيا والشفاء.

1-3- مواد وطرائق البحث:

1-3-1- تصميم الدراسة:

- نمط الدراسة: دراسة راجعة مقطعية مستعرضة Retrospective Cross-Sectional Study.

- مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سورية.

- زمان الدراسة: المدة الممتدة من 2008\1\1م حتى 2015\12\31م.

2-3-1- عينة الدراسة:

شملت الدراسة في نهايتها 121 مريضاً من المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمُشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي معزول أو مشترك في المدة الممتدة من كانون الثاني 2008 م حتى كانون الأول 2015 م وفق المعايير الآتية:

معايير القبول:

جميع المرضى بعمر (شهر حتى 14 سنة) المُشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي معزول أو مشترك ، والمستكملين البيانات المطلوبة جميعاً، والمعالجين وفق الخطة العلاجية المعتمدة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

معايير الاستبعاد:

المرضى الذين لديهم نقص في البيانات ، وكذلك المرضى غير المعالجين ، أو المعالجين خارج مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

3-3-1- طريقة العمل:

راجعنا ملفات المرضى المُشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي في المدة ما بين 2008-2015 واستخلصنا البيانات المطلوبة التي تتضمن:

❖ الجنس والعمر عند التشخيص، والنمط المناعي للمرض، وتعداد الكريات البيض عند التشخيص، وتعداد الصفيحات عند التشخيص، ووجود ضخامات حشوية وعقدية عند التشخيص، ووجود ارتشاح سحائي بدئي، ونمط النكس، ووقت النكس، ووجود معالجة شعاعية وقائية سابقة، والمتابعة خلال 5سنوات من التشخيص .

❖ نَظَّمنا البيانات ضمن استمارات خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أدخلناها إلى الحاسوب ودرسناها إحصائياً واستخلصنا النتائج.

❖ ثم قارنّا النتائج مع نتائج دراسات عالمية مشابهة.

4-1- تعاريف:

البقاء على قيد الحياة (OS) over all survival : وهي النسبة المئوية للحالات الباقية على قيد الحياة من

تاريخ حدوث النكس السحائي حتى الوفاة، أو آخر تاريخ متابعة للمريض و لمدة 5 سنوات.

الخطورة العادية (NR) : وتضم حالات (B ALL)، وعمر أكبر من سنة وأقل من 10 سنوات، وتعداد كريات

بييض أقل من 50 ألف/ملم³، واستجابة جيدة في D8 و D35 ، وعدم وجود إصابة سحائية أوخصوية عند

التشخيص، وعدم وجود شذوذات صبغية معينة.

الخطورة العالية (HR) : تضم حالات (T ALL)، أو عمر أقل من سنة أو أكبر من 10 سنوات، أو تعداد

كريات بييض أكثر من 50 ألف/ملم³، استجابة سيئة في D8 و D35، أو وجود إصابة سحائية أو خصوية عند

التشخيص، أو وجود شذوذات صبغية (صبغي فيلادلفيا أو MLL rearrangement)، وهي غير متوفرة بسبب

عدم وجود دراسة صبغية لجميع المرضى المعالجين.

5-1- متغيرات الدراسة :

المتغيرات المستخدمة موضحة في استمارة البحث التي جُمعت البيانات باستخدامها:

الاسم:	تاريخ القبول:
العمر:	تاريخ التخرج:
الجنس:	السكن : ريف أو مدينة
رقم الإضبارة :	المحافظة:
الموجودات السريرية: ضخامة كبد - ضخامة طحال - ضخامة منصف - ضخامة عقد لمفاوية	
الموجودات المخبرية :	
تعداد الكريات البيض:	النمط المناعي FCM:
تعداد الصفائح:	دراسة صبغية : (إن وجدت)
الخضاب:	بزل CSF عند التشخيص:
الاستجابة البدنية للعلاج : بزل النقي في D35 في نهاية Induction :	
نوع النكس السحائي (معزول أو مشترك) : وقت النكس: 0 باكر 0 متوسط 0 متأخر	
المعالجة الشعاعية الوقائية :	
الخطة العلاجية المستخدمة :	
المتابعة خلال 5 سنوات : 0 شفاء 0 وفاة بعد ----- سنة من النكس 0 حدث ثانوي	
ملاحظات :	

6-1- طرق التحليل الإحصائي:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في

الدراسة، وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS v.25 (وكانت طريقة الحكم على

وجود علاقة أو عدم وجودها هو مقارنة القيمة الاحتمالية الناتجة عن الاختبارات، مع مستوى

دلالة 0.05) فإذا كانت أكبر فلا توجد علاقة، أما إذا كانت أصغر فيوجد علاقة.

وخللت بيانات الحالة باستخدام الاختبارات الآتية - Normality Test - Frequencies : Descriptive.

قامت الدراسة على قسمين؛ أولهما هو دراسة إحصائية وصفية، وثانيهما دراسة إحصائية استدلالية للبحث، واستكشاف النتائج والعلاقات المعنوية.

الدراسة الإحصائية الوصفية:

1-دراسة وصفية لجميع المكونات والعوامل الإندراية تتمثل بجداول تبين توزيع عينة البحث بحسبها، وذلك كما يأتي (الجداول 1-14):

a. نمط النكس

b. العمر

c. الجنس

d. النمط المناعي للمرض

e. وقت النكس

f. تعداد الكريات البيضاء

g. المعالجات الشعاعية الوقائية السابقة

h. البقيا

i. وجود ارتشاح سحائي بدئي

j. تعداد الصفائح

2-دراسة وصفية للعوامل الإنذارية بحسب نمط النكس والبقيا OS (الجدول 15-25) ترافقها دراسة إحصائية

استدلالية.

الدراسة الإحصائية الاستدلالية:

1-استخدمنا اختبار الاستقلالية والارتباط (كاي مربع) لدراسة علاقة نمط النكس ، والبقيا OS مع:

a. الجنس.

b. العمر

c. النمط المناعي للمرض.

d. وقت النكس.

e. تعداد الكريات البيضاء.

f. المعالجات الشعاعية الوقائية السابقة.

g. البقيا.

h. وجود ارتشاح سحائي بدئي.

i. وجود ضخامات حشوية.

j. تعداد الصفائح.

2- ثم دراسة القيم الاحتمالية الناتجة عن الاختبارات لنتبّين وجود العلاقة أو عدم وجودها، وذلك بمقارنة القيمة

الاحتمالية مع مستوى الدلالة (0,05) والحكم على وجود العلاقة كما يأتي:

- إذا كانت القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة، لا يوجد علاقة.

- إذا كانت القيمة الاحتمالية أصغر من مستوى الدلالة، يوجد علاقة.

الفصل الثاني : النتائج

نستعرض هنا نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب.

1-2- العينة النهائية للدراسة :

شملت الدراسة في نهايتها 121 مريضاً من المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، والمشخص لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد مع نكس سحائي من أصل 1459 مريضاً مشخصاً لهم ابيضاض دم لمفاوي حاد بين عامي 2008 و2015 وبنسبة شيوع وصلت ل 8,6%.

جدول (1-2) يبين توزيع العينة بحسب نسبة الشيوع.

نسبة الشيوع	العدد	النسبة المئوية
المرضى داخل الدراسة	عالي الخطورة	91
	عادي الخطورة	30
المرضى المستبعدون	5	0.3%
العدد الكلي لمرضى ALL	1459	100%

2-2- متوسط العمر عند التشخيص:

بدراسة العمر كان العمر الأصغر 6 أشهر ، والعمر الأكبر 13 سنة، وكان متوسط العمر 73 شهراً مع انحراف معياري 44 شهراً، كما هو موضح في الجدول الآتي :

جدول (2-2) يبين متوسط العمر عند التشخيص (بالسنوات).

المتوسط	الانحراف	MIN	MAX	العمر (بالسنوات)
(73 شهراً)	(44 شهراً)	6 أشهر	13 سنة	

ونظراً إلى أن الأعمار أصغر من سنة ، وأكبر من 10 سنوات، هي عامل خطورة عالية، تم حساب توزيع العينة حسب الفئات العمرية كما في الجدول الآتي :

جدول (2-3) يبين توزيع العينة بحسب الفئات العمرية.

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
أصغر من سنة	5	4,1%
بين 1 سنة و 10 سنوات	95	78,5%
أكبر من 10 سنوات	21	17,4%
المجموع	121	100%

3-2- توزيع العينة حسب نمط النكس السحائي:

كانت النسبة الأكبر للنكس السحائي المشترك بنسبة 54,5%، أما النكس السحائي المعزول كانت نسبته 45,5%. كما في الجدول الآتي :

جدول (4-2) يبين توزيع العينة بحسب نمط النكس.

نمط النكس	العدد	النسبة المئوية
معزول	55	45,5%
مشترك	66	54,5%
المجموع	121	100%

4-2- توزيع العينة حسب الجنس :

كانت النسبة الأكبر للذكور بنسبة 63,6%، أما الإناث كانت نسبتها 36,4%. كما في الجدول الآتي :

جدول (2-5) يبين توزيع العينة بحسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	77	63,6%
انثى	44	36,4%
المجموع	121	100%

2-5- توزيع العينة حسب النمط المناعي للمرض:

كانت النسبة متقاربة جداً بين النمط التائي T ALL بنسبة 50,4%، والنمط البائي كانت نسبته 49,6%. كما في الجدول الآتي :

جدول (2-6) يبين توزيع العينة بحسب النمط المناعي للمرض.

النمط المناعي للمرض	العدد	النسبة المئوية
T ALL	61	50,4%
B ALL	60	49,6%
المجموع	121	100%

6-2- توزيع العينة حسب وقت النكس :

كانت النسبة الأكبر للنكس المتأخر بنسبة 38,8%، يليه النكس الباكر بنسبة 31,4%، ثم النكس المتوسط بنسبة 29,8%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (2-7) يبين توزيع العينة بحسب وقت النكس.

وقت النكس	العدد	النسبة المئوية
باكر	38	31,4%
متوسط	36	29,8%
متأخر	47	38,8%
المجموع	121	100%

7-2- توزيع العينة حسب تعداد الكريات البيض عند التشخيص :

نظراً إلى أن تعداد الكريات البيض عند التشخيص أكثر من 50 ألف كرية /مم³ هي القيمة المحددة لوجود فرط كريات بيض، وعامل خطورة وإنذار تم حساب توزيع العينة حسب هذه القيمة، وكانت نسبة المرضى مع تعداد أكثر من 50 ألف كرية/مم³ هي الأكبر بنسبة 56,2%، أما المرضى مع تعداد أقل من 50 ألف كرية /مم³ كانت نسبتهم 43,8%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (8-2) يبين توزع العينة بحسب تعداد الكريات البيض.

النسبة المئوية	العدد	تعداد الكريات البيض
43,8%	53	أقل من 50 ألف
56,2%	68	أكثر من 50 ألف
100%	121	المجموع

8-2- توزع العينة حسب وجود معالجة شعاعية وقائية سابقة:

حسب الخطة العلاجية المتبعة لدينا في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، فإن على المرضى فوق عمر 4 سنوات جميعاً أن يتلقوا علاجاً شعاعياً وقائياً للقحف، سواء كان لديهم ارتشاح سحائي بدئي، أو لم يكن لديهم .

لذلك تم حساب توزع العينة حسب وجود معالجة شعاعية وقائية سابقة بجرعة 1800CGy، وكانت النسبة الأكبر للذين تلقوا معالجة بنسبة 74,4%، أما الذين لم يتلقوا معالجة كانت نسبتهم 25,6% .

ملاحظة : أسباب عدم تلقي معالجة شعاعية وقائية هي عمر أقل من 4 سنوات، أو حدوث نكس باكراً جداً قبل الوصول إلى موعد المعالجة الشعاعية الوقائية حسب الخطة العلاجية.

جدول (9-2) يبين توزيع العينة بحسب المعالجة الشعاعية الوقائية السابقة.

المعالجة الشعاعية الوقائية السابقة	العدد	النسبة المئوية
معالج	90	74,4%
غير معالج	31	25,6%
المجموع	121	100%

9-2- توزيع العينة حسب الإنذار:

كانت نسبة المتوفين هي الأكبر بنسبة 63,6%، في حين أن البقيا الكلي OS كانت نسبتهم 36,4%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (10-2) يبين توزيع العينة بحسب الإنذار.

الإنذار	العدد	النسبة المئوية
وفاة	77	63,6%
البقيا OS	44	36,4%
المجموع	121	100%

10-2- توزيع العينة حسب تاريخ الوفاة بعد حدوث النكس وسبب الوفاة :

كانت النسبة الأكبر هي حدوث الوفاة بعد سنة من حدوث النكس بنسبة 33,8%، يليها الوفاة بعد أقل من سنة، وبعد سنتين من حدوث النكس بنسبة متساوية 23,4% لكل منهما، يليها الوفاة بعد 3 سنوات من حدوث النكس بنسبة 18,2%، والنسبة الأقل كانت لحدوث الوفاة بعد 4 سنوات من حدوث النكس بنسبة 1,3%. كما في الجدول الآتي :

جدول (11-2) يبين توزيع العينة بحسب تاريخ الوفاة بعد النكس وسبب الوفاة.

تاريخ الوفاة	العدد	النسبة المئوية	سبب الوفاة
وفاة بعد أقل من سنة	18	23,4%	6 بسبب اختلاطات المرض، 12 بسبب الإنتان ونقص العدلات
وفاة بعد سنة	26	33,8%	11 بسبب اختلاطات المرض، 15 بسبب الإنتان ونقص العدلات
وفاة بعد سنتين	18	23,4%	9 بسبب اختلاطات المرض، 9 بسبب الإنتان ونقص العدلات
وفاة بعد 3 سنوات	14	18,2%	10 بسبب اختلاطات المرض، 4 بسبب الإنتان
وفاة بعد 4 سنوات	1	1,3%	بسبب اختلاطات المرض
المجموع	77	100%	37 بسبب اختلاطات المرض بنسبة 48.1%، 40 بسبب الإنتان ونقص العدلات بنسبة 51,9%

11-2- توزيع العينة حسب وجود ارتشاح سحائي بدئي:

كانت نسبة مرضى ALL في العينة الذين لديهم ارتشاح سحائي بدئي عند التشخيص هي 18,2%، في حين أن باقي المرضى لم يكن لديهم ارتشاح سحائي بدئي بنسبة 81,8%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (12-2) يبين توزيع العينة بحسب وجود ارتشاح سحائي بدئي.

وجود ارتشاح سحائي بدئي	العدد	النسبة المئوية
يوجد	22	18,2%
لا يوجد	99	81,8%
المجموع	121	100%

12-2- توزيع العينة حسب وجود ضخامات حشوية عند التشخيص:

كانت النسبة الأكبر لوجود ضخامات حشوية عند التشخيص بنسبة 64,5%، في حين لم تكن موجودة بنسبة 35,5%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (2-13) يبين توزيع العينة بحسب وجود ضخامات حشوية.

النسبة المئوية	العدد	ضخامات حشوية
64,5%	78	يوجد
35,5%	43	لا يوجد
100%	121	المجموع

2-13- توزيع العينة حسب تعداد الصفائح عند التشخيص:

إن وجود تعداد صفائح أقل من 30 ألف/مم³ عند التشخيص هو عامل من عوامل خطورة لحدوث نكس سحائي عند مرضى ALL، لذلك دُرِس توزيع العينة حسب هذه القيمة ، وكانت النسبة الأكبر لتعداد الصفائح أقل من 30 ألف عند التشخيص بنسبة 55,4%، في حين أن تعداد الصفائح أكثر من 30 ألف 44,6%. كما في الجدول الآتي :

جدول (2-14) يبين توزيع العينة بحسب تعداد الصفائح.

النسبة المئوية	العدد	تعداد الصفائح
44,6%	54	أكثر من 30
55,4%	67	أقل من 30
100%	121	المجموع

2-14- دراسة العلاقات بين نمط النكس ومتغيرات الدراسة:

جدول (2-15) يبين العلاقة بين الفئات العمرية ونمط النكس.

الفئات العمرية		معزول		مشارك	
أصغر من سنة		1	1,8%	4	6%
بين 1 سنة و 10 سنوات		42	67,4%	53	80,2%
أكبر من 10 سنوات		12	21,8%	9	13,8%
P VALUE		0,283			

علاقة نمط النكس مع الفئة العمرية للطفل سلبية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value}=0.283$) التي هي أكبر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ومن ثم لا يوجد أي علاقة تربط نمط النكس بفئة عمرية محددة.

جدول (2-16) يبين العلاقة بين الجنس ونمط النكس.

الجنس		معزول		مشارك	
ذكر		39	70,9%	38	57,6%
أنثى		16	29,1%	28	42,4%
P VALUE		0,129			

علاقة نمط النكس مع الجنس سلبية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value}=0.129$) التي هي أكبر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ومن ثم لا يوجد علاقة لنمط النكس بجنس الطفل ذكر أم أنثى.

جدول (2-17) يبين العلاقة بين النمط المناعي للمرض ونمط النكس.

النمط المناعي للمرض		معزول		مشارك	
T ALL		18	%32,7	43	%65,2
B ALL		37	%67,3	23	%34,8
P VALUE		$0,001 >$			

علاقة نمط النكس مع النمط المناعي للمرض إيجابية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($0.001 > P\text{-Value}$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ومن ثم هناك علاقة بين النمط المناعي ونمط النكس، حيث إنّ النمط المعزول كان بأغلبه للنمط (B ALL)، والنمط المشترك كان بأغلبه للنمط (T ALL).

جدول (2-18) يبين العلاقة بين وقت النكس ونمط النكس.

وقت النكس		معزول		مشارك
باكر		8	%14,5	30
متوسط		17	%30,9	19
متأخر		30	%54,6	17
P VALUE		0,001>		

العلاقة ما بين نمط ووقت النكس إيجابية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($0.001 > P\text{-Value}$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ومن ثم كان النكس للنمط المعزول بوقت متأخر بنسبة تفوق 50%، في حين كان النكس للنمط المشترك بوقت باكر بالنسبة الأعلى (%45,5).

جدول (2-19) يبين العلاقة بين تعداد الكريات البيض ونمط النكس.

تعداد الكريات البيض		معزول		مشارك
أقل من 50 ألف		36	%65,5	17
أكثر من 50 ألف		19	%34,5	49
P VALUE		0,001>		

علاقة نمط النكس مع تعداد الكريات البيض إيجابية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value} > 0.001$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ومن ثم لا يتساوى نمطا النكس بتعداد الكريات البيض، ولذلك يتميز النمط المعزول بتعداد كريات بيض أقل من 50 ألف وذلك بنسبة (65,5%)، أما النمط المشترك بأغلبيته فتعداد الكريات البيض أكثر من 50 ألفاً.

جدول (20-2) يبين العلاقة بين البقيا ونمط النكس.

البقيا OS		معزول		مشترك	
وفاة		12	%21,8	65	%98,5
بقيا		43	%78,2	1	%1,5
P VALUE		$0.001 >$			

علاقة نمط النكس مع (OS) إيجابية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value} > 0.001$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)، وبالتالي هناك علاقة ما بين نمطي النكس والبقيا، فلم يبقَ على قيد الحياة ممن كان نمط نكسهم مشتركاً سوى حالة واحدة وبنسبة صغيرة جدا جدا (1,5%) ومن دون ذلك فإن جميعهم وفيات، أما مجموعة النكس المعزول كانت نسبة البقيا (78,2%) .

جدول (2-21) يبين العلاقة بين وجود ارتشاح سحائي بدئي ونمط النكس.

مشارك		معزول		وجود ارتشاح سحائي بدئي
15	22,7%	7	12,7%	يوجد
51	77,3%	48	87,3%	لا يوجد
0.156				P VALUE

علاقة نمط النكس مع وجود ارتشاح سحائي بدئي سلبية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value}=0.156$) التي هي أكبر من مستوى الدلالة ($0,05$)، ولذلك لا يوجد علاقة بين نمط النكس ووجود ارتشاح سحائي بدئي.

جدول (2-22) يبين العلاقة بين وجود ضخامات حشوية ونمط النكس.

مشارك		معزول		ضخامات حشوية
59	89,4%	19	34,5%	يوجد
7	10,6%	36	65,5%	لا يوجد
$0,001 >$				P value

تبين أن العلاقة إيجابية بين نمط النكس ووجود ضخامات حشوية، وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value} > 0.001$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)، إذ يوجد ضخامات حشوية لكل من نكسه مشترك بنسبة ($89,4\%$).

جدول (2-23) يبين العلاقة بين تعداد الصفائح ونمط النكس.

مشارك		معزول		تعداد الصفحات
17	%25,8	37	%67,3	أكثر من 30 ألف
49	%74,2	18	%32,7	أقل من 30 ألف
0,001>				P VALUE

علاقة نمط النكس مع تعداد الصفائح إيجابية وذلك بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن تطبيق اختبار الاستقلال والارتباط ($P\text{-Value} > 0.001$) التي هي أصغر من مستوى الدلالة ($0,05$)؛ فمن الجدول أعلاه اختلف النوعان بحسب تعداد الصفائح، فمن نكسه معزول تعداد صفائحته أكثر من 30 ألفاً بنسبة ($67,3\%$) ومن كان نكسه مشتركاً تعداد صفائحته أقل من 30 ألفاً بنسبة ($74,2\%$).

2-15- توزيع العينة حسب وقت النكس والبقيا (OS) :

كانت النسبة الأكبر للبقيا لمدة 5 سنوات في مرضى النكس السحائي المتأخر بنسبة $63,6\%$ ، يليها النكس السحائي المتوسط بنسبة $31,8\%$ ، يليها النكس السحائي الباكر بنسبة $4,6\%$.

كانت النسبة الأكبر للوفاة في مرضى النكس السحائي الباكر بنسبة 46,8% ، يليها النكس السحائي المتوسط بنسبة 28,5% ، يليها النكس السحائي المتأخر بنسبة 24,7%.

كما في الجدول الآتي :

جدول (2-24) يبين توزع العينة بحسب وقت النكس و(OS). النسبة المئوية بحسب (OS).

وقت النكس		وفاة		بقيا OS	
باكر		36	46,8%	2	4,6%
متوسط		22	28,5%	14	31,8%
متأخر		19	24,7%	28	63,6%

16-2- دراسة العلاقة بين البقا OS ومتغيرات الدراسة :

بدراسة العلاقة بين معدل البقا من دون مراضة OS ، ومتغيرات الدراسة ، كان هناك علاقة إحصائية مهمة حسب قيمة P Value وكل من النمط المناعي، ووقت النكس، ونمط النكس، وتعداد الكريات البيض عند التشخيص، ووجود ارتشاح سحائي بدئي، ووجود ضخامات حشوية عند التشخيص، وتعداد الصفيحات عند التشخيص، في حين أنه لا توجد علاقة إحصائية بين OS وكل من العمر والجنس . كما هو موضح في الجدول الآتي :

جدول (2-25) يبين علاقة البقيا OS مع متغيرات الدراسة.

النتيجة	P-Value		
لا يوجد علاقة	0.197	الفئات العمرية	البقيا OS
لا يوجد علاقة	0,239	الجنس	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	النمط المناعي	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	نمط النكس	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	وقت النكس	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	تعداد الكريات البيض عند التشخيص	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001	وجود ارتشاح سحائي بدئي	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	وجود ضخامات حشوية عند التشخيص	البقيا OS
يوجد علاقة	0,001>	تعداد الصفائح عند التشخيص	البقيا OS

الفصل الثالث: المناقشة

1-3- تمهيد:

أجريت هذه الدراسة المقطعية الراجعة على حالات النكس السحائي عند الأطفال المشخص لهم ALL في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال 8 أعوام، بهدف دراسة نسبة الشبوع، وعوامل الخطورة، والعوامل الإنذارية، وعلاقتها بالبقيا، ومعرفة مدى فعالية المعالجات المطبقة لدينا، ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة.

2-3- السمات العامة للعينة :

شملت دراستنا (121) مريضاً، تراوحت أعمارهم بين 6 أشهر و13 سنة، بوسطي عمر 6 سنوات وشهر. كانت نسبة شبوع النكس السحائي 8,6%، وهي نسبة مماثلة للمراجع العالمية، مع اختلاف بينها وبين الدراسات العالمية .

3-3- دراسة العوامل الإنذارية وعلاقتها بالبقيا OS:

- كان متوسط العمر عند التشخيص 6 سنوات و3 أشهر ، مع انحراف معياري بقيمة 3 سنوات و8 أشهر، إذ كانت النسبة الأكبر للفئات العمرية بين (1-10) سنوات بنسبة 78,5%، يليها العمر أكبر من 10 سنوات بنسبة 17,4%، ثم العمر أقل من سنة بنسبة 4,1%، وبدراسة العلاقة بين العمر والبقيا كانت قيمة P VALUE (0,197)، ولم يكن لها أهمية إحصائية.
- كان النكس السحائي أشيع عند الذكور بنسبة 63,8%، وبدراسة العلاقة بين الجنس والبقيا كانت قيمة P VALUE (0,239)، ولم يكن هناك علاقة إحصائية مهمة بين الجنس والبقيا OS .

- عند دراسة تعداد الكريات البيض عند التشخيص كانت النسبة الأكبر لفرط الكريات البيض (تعداد أكثر من 50 ألف كرية /مم³) بنسبة 56,2%، وبدراسة العلاقة مع البقيا OS كانت قيمة P VALUE (>0,001)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما.

- عند دراسة النمط المناعي للمرض كان النمط المناعي (T ALL) هو الأشيع بنسبة 50,4%، في حين كانت نسبة النمط (B ALL) 49,6%، وبدراسة العلاقة مع معدل البقيا OS، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية هامة بينهما .
- عند دراسة وقت النكس، كانت النسبة الأكبر للنكس المتأخر 38,8%، يليه النكس البكر بنسبة 31,4%، ثم النكس المتوسط بنسبة 29,8%، وبدراسة العلاقة بين وقت النكس والبقيا OS، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، إذ كانت النسبة الأكبر للبقيا لمدة 5 سنوات في مرضى النكس السحائي المتأخر بنسبة 63,6%، يليها النكس السحائي المتوسط بنسبة 31,8%، يليها النكس السحائي الباكر بنسبة 4,6%.
- عند دراسة نمط النكس كانت نسبة النكس السحائي المشترك 54,5%، ونسبة النكس السحائي المعزول 45,5%، وبدراسة العلاقة بين نمط النكس ومعدلات البقيا OS، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، فلم يبقَ على قيد الحياة ممن كان نمط نكسهم مشترك سوى حالة واحدة، ونسبة صغيرة جداً (1,5%)، ومن دون ذلك جميعهم وفيات، وذلك بسبب الإنتانات وحمى نقص العدلات بشكل بنسبة 51,9%، واختلاطات المرض (النكس المتكرر وفرط الكريات والانحلال الورمي والنزف) بنسبة 48,1%، أما مجموعة النكس المعزول كانت نسبة البقيا (78,2%).
- عند دراسة وجود ارتشاح سحائي بدئي عند التشخيص، كان موجوداً بنسبة 18,3%، وبدراسة العلاقة بينه وبين معدلات البقيا OS كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما.
- عند دراسة تعداد الصفيحات عند التشخيص كانت النسبة الأكبر لتعداد الصفيحات أقل من 30 ألف/مم³ بنسبة 55,4%، ونسبة تعداد الصفيحات أكثر من 30 ألف/مم³ (44,6%)، وبدراسة

العلاقة مع البقيا OS كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما.

- عند دراسة وجود ضخامات حشوية عند التشخيص كانت موجودة بنسبة 64,5%، وغائبة بنسبة 35,5%، وبدراسة العلاقة بينها وبين البقيا OS، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$)، وهذا ما يدل على علاقة إحصائية مهمة بينهما .
- عند دراسة المعالجة الشعاعية الوقائية السابقة كانت نسبة المرضى الذين تلقوها 74,4%، والذين لم يتلقوها كانت نسبتهم 25,6%، وهؤلاء الذين لم يتلقوها بسبب إما أن العمر أقل من العمر المناسب لتلقي هذه المعالجة، أو أن النكس حدث باكراً جداً قبل الوصول إلى موعد العلاج الشعاعي الوقائي حسب الخطة العلاجية المتبعة.
- كان معدل البقيا الكلي OS ل 5 سنوات متدني بنسبة 36,4%.

3-4- دراسة العلاقة بين نمط النكس ومتغيرات الدراسة :

- لا يوجد علاقة إحصائية مهمة بين العمر عند التشخيص ونمط النكس، حيث كانت قيمة P VALUE ($>0,283$).
- لا يوجد علاقة إحصائية مهمة بين جنس المريض ونمط النكس، حيث كانت قيمة P VALUE ($>0,129$).
- لا يوجد علاقة إحصائية مهمة بين وجود ارتشاح سحائي بدئي ونمط النكس، حيث كانت قيمة P VALUE ($>0,156$).
- بدراسة العلاقة بين النمط المناعي للمرض ونمط النكس، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$) ، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، حيث كانت النسبة الأكبر للنكس السحائي المعزول عند مرضى (B ALL) بنسبة 67,3%، أما النكس السحائي المشترك كانت النسبة الأكبر عند مرضى (T ALL) بنسبة 65,4%.

- بدراسة العلاقة بين وقت النكس ونمط النكس ، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$) ، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، حيث كانت النسبة الأكبر للنكس السحائي المعزول عند مرضى النكس المتأخر بنسبة 54,6%، أما النكس السحائي المشترك كانت النسبة الأكبر عند مرضى النكس الباكر بنسبة 45,5%.
- بدراسة العلاقة بين تعدادالكريات البيض عند التشخيص ونمط النكس، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$) ، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، حيث كانت النسبة الأكبر للنكس السحائي المعزول للمرضى الذين ليس لديهم فرط كريات بيض بنسبة 65,5%، أما النكس السحائي المشترك كانت النسبة الأكبر للمرضى الذين لديهم فرط كريات بيض بنسبة 74,2%.
- بدراسة العلاقة بين وجود ضخامات حشوية عند التشخيص ونمط النكس، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$) ، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، إذ كانت النسبة الأكبر من مرضى النكس السحائي المعزول ليس لديهم ضخامات حشوية عند التشخيص بنسبة 65,5%، أما مرضى النكس السحائي المشترك كانت النسبة الأكبر لديهم ضخامات حشوية عند التشخيص بنسبة 89,4%.
- بدراسة العلاقة بين تعداد الصفائح عند التشخيص ونمط النكس، كانت قيمة P VALUE ($>0,001$) ، ومن ثم هناك علاقة إحصائية مهمة بينهما، حيث كانت النسبة الأكبر من مرضى النكس السحائي المعزول لديهم تعداد صفائح أكثر من 30 ألف عند التشخيص بنسبة 67,3%، في حين كانت النسبة الأكبر من مرضى النكس السحائي المشترك لديهم تعداد صفائح أقل من 30 ألف بنسبة 74,2%.

الفصل الرابع: الدراسات المرجعية

1- النكس خارج النقي المعزول في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد في الطفولة

Isolated Extramedullary Relapse In Childhood Acute Lymphocytic Leukemia

وهي دراسة أجراها جيمس جاكوب وكارولين هاستينغ في قسم أمراض الدم والأورام، في مستشفى الأطفال في مركز الأبحاث في أوكلاند ، كاليفورنيا في الولايات المتحدة الأمريكية ، ونُشرت في آب 2010 على الإنترنت.

2- إنذار النكس السحائي في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد في الطفولة :

Outcome of Central Nervous System Relapses In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

دراسة راجعة أجراها الباحث Masurekar وزملاؤه، في المملكة المتحدة (UK) نُشرت عام 2014م، عن النكس السحائي عند الأطفال المصابين ب ALL بين عامي 2003-2011م، لدراسة الإنذار، وعوامل الخطورة، والمعالجات المستخدمة.

المقارنة مع الدراسات العالمية :

- كانت نسبة حدوث النكس السحائي لدينا 8,6%، وهي أكبر من دراسة كاليفورنيا التي كانت 4,3%، والدراسة البريطانية التي كانت 4,6%.

-بالنسبة إلى العمر كان متوسط العمر في دراستنا 6 سنوات وشهر، في حين أنه في الدراسة البريطانية كان 8 سنوات و 6 أشهر، وكان نسبة المرضى أقل من 10 سنوات، وأكثر من 10 سنوات متقاربة بين دراستنا والدراسة البريطانية .

-كانت نسبة النكس السحائي أشيع عند الذكور في دراستنا بنسبة 63,6%، وكذلك في الدراسة البريطانية بنسبة 71,5%.

-كان النكس المشترك هو الأشيع في دراستنا، في حين كان النكس المعزول هو الأشيع في الدراسة البريطانية، وكان له علاقة مع معدل البقيا الكلي OS في دراستنا حيث كان في المعزول (78,2%) والمشارك (1,5%)، في حين في الدراسة البريطانية لم يكن هناك علاقة بين نمط النكس والبقيا، حيث كان في المعزول (50,8%) والمشارك (40,9%)، وهذا الاختلاف بالنسب بين الدراستين بسبب اختلاف الخطط العلاجية وبسبب ارتفاع نسبة الوفيات بسبب الإنتان وحمل نقص العدلات لدينا .

-كان وجود فرط كريات بيض عند التشخيص لدينا بنسبة 56,2%، في حين أنه في الدراسة البريطانية 28,5%، وكان له علاقة بمعدل البقيا الكلي OS في دراستنا ولم يكن له علاقة بالدراسة البريطانية .

-كان النمط المناعي في دراستنا متساوي تقريباً بين (T ALL) بنسبة 50,4% و (B ALL) بنسبة 49,6%، في حين أنه في الدراسة البريطانية كان (B ALL) هو الأشيع بنسبة 78,9%، وكان للنمط (T ALL) علاقة مع البقيا OS في الدراستين.

-كان هناك اختلاف في وقت النكس بين دراستنا والدراستين البريطانية والأميركية (كاليفورنيا)، إذ كان الأشيع لدينا المتأخر 38,8%، في حين كان المتوسط هو الأشيع (44%، 57,7%) في الدراستين كاليفورنيا و البريطانية على الترتيب، وكان له علاقة مع البقيا OS في جميع الدراسات .

-كان معدل البقيا OS في النكس المتأخر متقارباً بين دراستنا (63,6%)، والدراسة البريطانية (69,1%)، ودراسة كاليفورنيا (78,2%)، في حين كان مختلفاً في النكس الباكر في دراستنا (4,6%)، الدراسة البريطانية (41,9%)، ودراسة كاليفورنيا (43,5%)، أما في النكس المتوسط فكان معدل البقيا OS في دراستنا (31,8%)، وهو متقارب مع الدراسة البريطانية (36,2%)، في حين كان في دراسة كاليفورنيا (68%).

-المعالجات المستخدمة كانت متشابهة بين الدراسات من حيث المخطط العام، إذ تعتمد على الحقن ضمن السيساء، والمعالجة الشعاعية للقف والنخاع، والمعالجة الكيماوية الجهازية المكثفة، ولكن تختلف من حيث

الأدوية المطبقة في المعالجة الكيميائية الجهازية حيث في دراستنا يتم تطبيق (MTX) بجرعة 1غ/م2 فقط، في حين أنه في الدراسات الاخرى بجرعة 3-5 غ/م2، وجرعات عالية من Cytarabin 2غ/م2 في جميع الدراسات. في الدراسة البريطانية تم تطبيق (Idarubicin و Mitoxantrone)، في حين أنه في دراسة كاليفورنيا تم تطبيق PEG-asf.

في دراستنا طُبقت معالجة شعاعية وقائية للقحف لمرضى (ALL) جميعاً بعمر أكبر من 4 سنوات قبل البدء بالصيانة، كون لم يتم تطبيق جرعات عالية من MTX، وهي غيرمطبقة في الدراستين البريطانية و كاليفورنيا.

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات

1-5- الاستنتاجات:

إن النتائج الأولية لدراستنا تشير إلى أن نسبة حدوث النكس السحائي المعزول والمشارك عند الأطفال المصابين ب ALL (8,6%)، وهي نسبة قريبة من النسبة في المراجع العالمية.

كان أهم العوامل الإنذارية المؤثرة في معدلات البقاء نمط النكس، ووقت النكس، والنمط المناعي للمرض، وتعداد الكريات البيض والصفائح عند التشخيص، إضافة إلى وجود ارتشاح سحائي بدئي، ووجود الضخامات الحشوية عند التشخيص.

كانت معدلات البقاء متدنية، فقد كان معدل البقاء الكلي OS 36,4% فقط، وكانت متدنية جداً في النكس السحائي المشترك بنسبة 1,5% فقط.

2-5- صعوبات البحث:

1- استغرق استخراج البيانات وقتاً طويلاً بسبب مراجعة جميع أضيابر مرضى ALL، حيث يتم تسجيل الأضيابر على أساس التشخيص البدئي، ولا يوجد سجلات لمرضى النكس السحائي وحدهم .

2- صعوبة الوصول إلى بعض البيانات المتعلقة بالمرضى؛ لأن هذه الدراسة هي دراسة راجعة، وهناك بعض البيانات مفقودة.

3- صعوبة التواصل مع ذوي المرضى الذين انقطعوا عن المراجعة.

4- الكمّ الهائل من مرضى الأورام المراجعين لمشفى الأطفال، جعل من الصعب وجود استيعاب لجميع المرضى، مما اضطر بعضهم للتأخر عن موعد الجرعات الكيماوية، ولهذا التأخر نتائج سلبية مهمة.

5- عدم وجود دراسة صبغية وجينية خلوية متوفرة لدينا، وصعوبة إجرائها خارجياً، وهذا ما جعل من الصعب تحديد الفئات عالية الخطورة بدقة أكثر.

6- عدم إجراء (FCM و MRD) يساعد في تحديد حالات النكس بشكل أبكر.

- 7- عدم توفر زرع خلايا جذعية خيفي (غيري) خلال مدة الدراسة، وعدم توفر علاجات نوعية وهدفية.
- 8- عدم وجود دراسات سابقة لدينا للمقارنة معها، وقتلتها عالمياً.
- 9- الجرعات الكيماوية المطبقة لدينا تختلف عن الجرعات المطبقة عالمياً خاصةً (MTX, Cytarabine)، وهذا ما يجعل النتائج غير متقاربة.

5-3- التوصيات :

- 1- إعداد سجلات جيدة ودقيقة ومدروسة لبيانات مرضى الأورام يسهل الوصول إليها، ليسهل إجراء دراسات بحثية .
- 2- تحديث البروتوكولات العلاجية الكيماوية المتبعة لدينا، وجعلها متوافقة مع العلاجات العالمية الحديثة، وتحديثها دورياً، وتأمين المستلزمات لتطبيق الجرعات العالية من معالجة داعمة، وكادر ترميزي، وتوفير المعايير الدوائية (مثل عيار MTX المصل).
- 3- إعادة النظر في العلاج الشعاعي الوقائي للقحف؛ لأنه لم يقلل من نسبة حدوث النكس السحائي، ولم يعد يستخدم عالمياً إلا في حالات خاصة، ويمكن تركه فقط في الحالات العالية الخطورة فقط، نظراً لتأثيراته الجانبية الخطيرة، وفائدته المحدودة في الوقاية من حدوث النكس السحائي.
- 4- ضرورة توفير دراسات صبغية وجينية خلوية، وتحاليل نوعية (مثل FCM على CSF لتحديد النكس، وخاصة في الحالات التي يكون فيها تعداد الخلايا قليلة، أو تقنية cyto centrifugation) في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- 5- إجراء المزيد من الدراسات البحثية مستقبلاً، خاصةً بعد افتتاح مركز الخلايا الجذعية في المشفى، وتفعيل زرع النقي الغيري، لمعرفة دوره في تحسين معدل البقاء بالمقارنة مع الدراسة الحالية.
- 6- ضرورة إجراء دورات للأطباء والمرضى والأهالي حول ضبط الإنتانات والعدوى، حيث كانت النسبة الأكبر من الوفيات بسبب الإنتان.

- 7- إجراء دورات تأهيلية وتوعوية إجبارية لأهالي الأطفال المصابين بالأورام.
- 8- متابعة المرضى المنقطعين عن المراجعة للمشفى، وتحري أسباب الانقطاع، لإمكانية تفاديها، وضرورة وجود مراكز لمعالجة مرضى الأورام في جميع المحافظات، وهذا من شأنه أن يخفف العبء عن مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، ويخفف عبء التنقل عن المرضى وذويهم.
- 9- ضرورة إنشاء مركز أو مراكز متخصصة لعلاج الأورام عند الأطفال تضم كل ما يُحتاج إليه من استقصاءات شعاعية، ومعالجة شعاعية و كيميائية وجراحية، وتحاليل مخبرية نوعية، وعلاجات داعمة خلال فترة التطبيق والقبول، وتأمين كوادر مؤهلة طبيّة وتمريضية.

الموافقة المستنيرة

إن دراستنا هي من النمط الراجع حيث قمنا بالبحث عن البيانات من سجل مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، وتعبئة الاستمارة المطلوبة بعد الحصول على الموافقات اللازمة، والتعهد بالحفاظ على سرية البيانات، واحترام خصوصية المرضى بعدم نشر أسماء المشاركين، أو أية بيانات شخصية تمس خصوصيتهم .

المراجع References

1. Land VJ, Thomas PR, Boyett JM, et al.: **Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphocytic leukemia**. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1985, 56(1):81–87.
2. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA et al.: **Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983–1995**. *Leukemia* 2000, 14(12):2223–2233.
3. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al.: **Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia**: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008, 22(12):2142–2150.
4. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al.: **Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia**. *Br J Haematol* 2003, 123(3):396–405.
5. Reismuller B, Attarbaschi A, Peters C, et al.: **Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria**—a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. *Br J Haematol* 2009, 144(4):559–570.
6. Miller RW, Young JL, Novakovic B. **Childhood cancer**. *Cancer* 1995;75:395–405.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. **Cancer statistics**, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
8. Bhojwani D, Pui C-H. **Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia**. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e205–17.
9. Hijiya N, Gajjar A, Zhang Z, et al: **Low-dose oral etoposidebased induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse**. *Leukemia* 18:1581–1586, 2004.
10. Bunin NJ, Pui CH, Hustu HO, et al. **Unusual extramedullary relapses in children with acute lymphoblastic leukemia**. *J Pediatr* 1986;109:665–668.
11. Bleyer WA, Poplack DG. **Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries**. *Semin Oncol* 1985;12:131–148.
12. Lauer SJ, Kirchner PA, Camitta BM. **Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia: advances and dilemmas**. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:64–73.
13. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. **The increasing incidence of central nervous system leukemia in children**. (Children's Cancer Study Group A). *Cancer* 1970;26:404–409.
14. Sullivan MP, Vietti TJ, Haggard ME, et al. **Remission maintenance therapy for meningeal leukemia: intrathecal methotrexate vs. intravenous bis-nitrosourea**. *Blood* 1971;38:680–688.
15. Gribbin MA, Hardisty RM, Chessells JM. **Long-term control of central nervous system leukaemia**. *Arch Dis Child* 1977;52:673–678.
16. McIntosh S, Ritchey AK. **Diagnostic problems in cerebrospinal fluid of children with lymphoid malignancies**. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8:28–31.

17. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. **Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia.** N Engl J Med 1993;329:314-319.
18. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. **Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia.** J Clin Oncol 1996; 14:18-24.
19. Hooijkaas H, Hahlen K, Adriaansen HJ, et al. **Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-positive cells in cerebrospinal fluid and development of overt CNS leukemia: a 5-year follow-up study in 113 children with a TdT-positive leukemia or non-Hodgkin's lymphoma.** Blood 1989;74:416-422.
20. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, et al. **Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia.** JAMA 2002;288:2001-2007.
21. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al. **Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture.** J Clin Oncol 2003;21:184-188.
22. Bleyer WA. **Biology and pathogenesis of CNS leukemia.** Am J Pediatr Hematol Oncol 1989;11:57-63.
23. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, et al: **Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma.** Cancer 67:2262-2268, 1991.
24. K rishnamurthy S, Weinstock AL, Smith SH, et al: Facial palsy, **an unusual presenting feature of childhood leukemia.** Pediatr Neurol 27:68-70, 2002.
25. K ataoka A, Shimizu K, Matsumoto T, et al: **Epidural spinal cord compression as an initial symptom in childhood acute lymphoblastic leukemia: rapid decompression by local irradiation and systemic chemotherapy.** Pediatr Hematol Oncol 12:179-184,1995.
26. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. **Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation.** N Engl J Med 2009;360:2730-2741.
27. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al. **A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia.** Cancer 1972;29:381-391.
28. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, et al. **Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia.** J Pediatr 1984;104:182-186.
29. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, et al. **Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation.** Lancet 1981;2:1015-1018.
30. Pizzo PA, Poplack DG, Bleyer WA. **Neurotoxicities of current leukemia therapy.** Am J Pediatr Hematol Oncol 1979;1:127-140.
31. Riccardi R, Brouwers P, Di Chiro G, et al. **Abnormal computed tomography brain scans in children with acute lymphoblastic leukemia: serial long-term follow-up.** J Clin Oncol 1985;3:12-18.
32. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, et al. **Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic**

- leukaemia.** ISPACC. International Study Group on Psychosocial Aspects of Childhood Cancer. Lancet 1994; 344:224–227.
33. MacLean WE Jr, Noll RB, Stehbens JA, et al. **Neuropsychological effects of cranial irradiation in young children with acute lymphoblastic leukemia 9 months after diagnosis.** The Children's Cancer Group. Arch Neurol 1995;52:156–160.
 34. Waber DP, Silverman LB, Catania L, et al. **Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity.** J Clin Oncol 2004;22:2701–2707.
 35. Pullen J, Boyett J, Shuster J, et al. **Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia:** a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1993;11:839–849.
 36. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. **Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy:** a Children's Cancer Group report. J Clin Oncol 1993;11:520–526.
 38. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al. **An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia.** J Clin Oncol 1995;13:333–338.
 39. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. **Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia:** a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 1999;17:3745–3752.
 40. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. **Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation:** a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 2006;24:3142–3149.
 41. Raje NS, Vaidya SJ, Kapoor G, et al. **Low incidence of CNS relapse with cranial radiotherapy and intrathecal methotrexate in acute lymphoblastic leukemia.** Indian Pediatr 1996;33:556–560.
 42. Lin WY, Liu HC, Yeh TC, et al. **Triple intrathecal therapy without cranial irradiation for central nervous system preventive therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Pediatr Blood Cancer 2008;50:523–527.
 43. Duttera MJ, Bleyer WA, Pomeroy TC, et al. **Irradiation, methotrexate toxicity, and the treatment of meningeal leukaemia.** Lancet 1973;2:703–707.
 44. Kun LE, Camitta BM, Mulhern RK, et al. **Treatment of meningeal relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia.I. Results of craniospinal irradiation.** J Clin Oncol 1984;2:359–364.
 45. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. **Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study.** J Clin Oncol 2006; 24:3142.
 46. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, et al. **Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukaemia--prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial.** PLoS One 2014; 9:e108107.

47. Parker C, Waters R, Leighton C, et al. **Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial.** Lancet 2010; 376:2009.
48. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. **Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group.** J Clin Oncol 2013; 31:2736.
49. Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, et al. **Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics.** J Clin Oncol 2019; 37:3493.
50. Lew G, Chen Y, Lu X, et al. **Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433.** Haematologica 2021; 106:46.
51. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, et al. **Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study[corrected].** J Clin Oncol 2008; 26:3971.
52. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. **Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group.** J Clin Oncol 2005; 23:3376.
53. Whitlock JA, Malvar J, Dalla-Pozza L, et al. **Nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed pediatric T-acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma** (study T2008-002 NECTAR). Pediatr Blood Cancer 2022; 69:e29901.
54. Hunger SP, Raetz EA. **How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population.** Blood 2020; 136:1803.
55. Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, et al. **Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial.** Lancet Haematol 2019; 6:e204.
56. Horton TM, Lu X, O'Brian MM, et al. **Bortezomib reinduction therapy to improve response rates in pediatric ALL in first relapse: A Children's Oncology Group (COG) study (AALL07P1) [Abstract].** J Clin Oncol 2013; 31:a10003.
57. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. **Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA 2021; 325:833.
58. Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, et al. **Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL.** J Clin Oncol 2022; 40:932.
59. Horton TM, Whitlock JA, Lu X, et al. **Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group.** Br J Haematol 2019; 186:274.

60. Teachey DT, Devidas M, Wood BL, et al. Children's Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III **Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma**. J Clin Oncol 2022; 40:2106.
61. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. **CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy**. Nat Med 2018; 24:20.
62. Aldoss I, Forman SJ. **How I treat adults with advanced acute lymphoblastic leukemia eligible for CD19-targeted immunotherapy**. Blood 2020; 135:804.
63. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. **Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia**. N Engl J Med 2012; 366:1371.
64. Schrauder A, Reiter A, Gadner H, et al. **Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95**. J Clin Oncol 2006; 24:5742.
65. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. **Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial**. J Clin Oncol 2015; 33:1265.
66. Waber DP, Tarbell NJ. **Toxicity of CNS prophylaxis for childhood leukemia**. Oncology (Huntingt) 1997;11:259–264.
67. Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, et al. **Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission**. Blood 1975;45:189–195.
68. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, et al. **Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen**. J Clin Oncol 1983;1:317–325.
69. Gagliano RG, Costanzi JJ. **Paraplegia following intrathecal methotrexate: report of a case and review of the literature**. Cancer 1976;37:1663–1668.
70. Uzal D, Ozyar E, Hayran M, et al. **Reduced incidence of the somnolence syndrome after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia**. Radiother Oncol 1998;48:29–32.
71. Freeman JE, Johnston PG, Voke JM. **Somnolence after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia**. Br Med J 1973;4:523–525.
72. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. **Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study**. Leukemia 2008; 22:2142.
73. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. **Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study**. J Clin Oncol 1999; 17:3745.
74. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, et al: **An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia**. J Clin Oncol 1995, 13:333–338.
75. Irving JA, Enshaei A, Parker CA, et al. **Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia**. Blood 2016; 128:911.

- 76.Roy A, Cargill A, Love S, et al. **Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia** - lessons from the United Kingdom R2 trial. Br J Haematol 2005; 130:67.
- 77.Lawson SE, Harrison G, Richards S, et al. **The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia**: a report on the medical research council UKALLR1 study. Br J Haematol 2000; 108:531.
- 78.Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. **Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy**: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010; 28:2339.

Abstract

Background: Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy in children globally, despite substantial improvement in therapy, relapse still occurs with a rate of 15-20%, whether it is isolated bone marrow relapse, isolated extra-medullary, or combined relapse (medullary and extra-medullary relapse). CNS relapse occurs in fewer than 10% of patients with ALL, and is the most common site of extra-medullary relapse, with substantial improvement in survival rates after the application of modern intensive chemotherapy, radiotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation.

Objective:

The aim of this study is to conduct a clinical study of children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia with CNS relapse (isolated or combined), and calculate incidence rate, survival rates, and its relation with the various studied prognostic factors, and to indicate the effectiveness of treatment protocols used in improving survival and recovery rates.

Materials and Methods:

This study was conducted at the University Children's Hospital in Damascus. It is a cross-sectional study. The files of patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia with CNS relapse were studied in period from January 2008 to December 2015 (8 years), which is the period in which it began apply the treatment protocol currently approved by us.

At the end, 121 patients who fulfilled the conditions of the study were included. The files were studied in a detailed study, and patients' conditions were followed up 5 years after the first remission.

Results:

After studying patients' files and following them for 5 years, we have (121) patient (77 male, 44 female), the incidence rate of CNS relapse (isolated and combined) was (8.6%), the ratio of patients with isolated CNS relapse was (45.5%) of all studied patients, while the ratio of patient with combined CNS relapse was (54.5%), and the overall survival rate was (36.4%) in patients with CNS relapse (isolated and combined), while the survival rate in patient with combined CNS relapse alone was (1.5%), and isolated CNS relapse alone was (78.2%). Affecting the reduction in overall survival rate by the pattern of relapse, time of relapse, immunophenotype of disease, initial WBC and platelet count, splenomegaly or hepatomegaly, and initial CNS leukemia.

Conclusions:

CNS relapse is the most common site of extra-medullary relapse in ALL, survival rate is very low in combined CNS relapse, and survival rates are influenced by the pattern of relapse, time of relapse, immunophenotype of disease, initial WBC and platelet count, splenomegaly or hepatomegaly, and initial CNS leukemia.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, CNS relapse, overall survival.

**Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department**



Central Nervous System Relapse in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia–Clinical Study

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement for the Specialized Higher Studies
Certificate in Pediatric Oncology and Hematology
By:

Dr. Mohammed Abdo

**Supervisor
Prof. Dr. Maged Khodour**

2023