



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

**معدل البقيا والنكس لدى الاطفال المصابين بالابيضاض النقوي الحاد
والمعالجين بدون ازدرع الخلايا الجذعية الدموية في مشفى الأطفال
الجامعي بدمشق.**

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا
د. محمد حاج علي

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقلّة

إشراف
الأستاذ الدكتور ماجد خضر

٢٠٢٣-٢٠٢٤ م

شكر وتقدير:

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
AML	Acute Myeloid Leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
ALL	Acute lymphocytic Leukemia	الابيضاض اللمفاوي الحاد
FAB	French–Americam–british	التصنيف الفرنسي الأميركي البريطاني
EFS	Event Free Survival	الفترة الخالية من الأحداث
CR	complete remission	الهدأة الكاملة
HSCT	Hemopoietic Stem Cells TRANSPLANTATION	ازدراع الخلايا الجذعية الدموية
OS	Overall Survival	البقاء الكلية
WHO	World Health Organisation	منظمة الصحة العالمية
ELAM02	European LeukemiaNet Acute Myeloid Leukemia	البروتوكول العلاجي المتبع

الفهرس

٣.....	
٣.....	
١١.....	المقدمة النظرية
١٢.....	ابيضاض الدّم النَّقوي الحاد (AML) Acute myeloid leukemia
١٢.....	الابيضاض النَّقوي الحاد لدى الأطفال Pediatric AML
١٣.....	معدل البقيا لابييضاض الدّم النَّقوي الحاد AML survival rates
١٣.....	الفيزيولوجيا المرضية لابييضاض الدّم النَّقوي الحاد لدى الأطفال
١٣.....	Pathophysiology of Pediatric AML
١٥.....	التصنيف Classification
	١. التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني French-American-British
١٥.....	(FAB) Classification of Leukemia
	٢. تصنيف مُنظمة الصحة العالمية (WHO) World Health Organization
١٨..	١.
٢١.....	التظاهرات السريريّة Clinical presentation
٢٢.....	التشخيص Diagnosis
٢٥.....	عوامل الإنذار Prognostic factors
٢٧.....	العلاج Treatment
٢٨.....	٢. آلية تأثير الأدوية
٢٩.....	٣. المعالجة الداعمة Supportive treatment
٣١.....	لمحة عن الدراسات العالمية:
٣١.....	1. دراسة Lee:
٣١.....	٢. دراسة Hao:
٣٢.....	3. دراسة Rubnitz:

القسم العملي	٣٣
أهمية الدراسة	٣٤
هدف الدراسة	٣٤
السؤال البحثي	٣٥
٤. تصميم الدراسة:	٣٥
٥. مكان الدراسة:	٣٥
٦. زمن الدراسة:	٣٥
٧. عينة الدراسة:	٣٥
٨. حجم العينة:	٣٦
٩. معايير الاشتمال:	٣٦
١٠. معايير الاستبعاد:	٣٦
١١. طريقة العمل:	٣٦
١٢. ١٠. الدراسة الإحصائية:	٣٧
محددات البحث:	٣٧
الاعتبارات الأخلاقية للبحث:	٣٧
١. الفوائد:	٣٧
استمارة البحث	٣٨
تعريف:	٤٤
النتائج	٤٥
١. توزع المرضى حسب العمر:	٤٦
٢. توزع المرضى حسب الجنس:	٤٧
٣. توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية:	٤٧
٤. توزع المرضى حسب الموجودات المخبرية:	٥٠
٥. توزع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النقوي:	٥٠

٥٢	٦. توزيع المرضى حسب الاستجابة للعلاج:
٥٥	٧. توزيع المرضى المستجيبين على العلاج :
٥٦	٨. توزيع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس:
٥٧	٩. توزيع المرضى حسب زمن حدوث النكس :
٦١	مقارنة مع الدراسات العالمية:
٦٤	مناقشة النتائج:
٦٦	الاستنتاجات:
٦٦	التوصيات:
٦٨	مراجع القسم النظري

الفهارس

فهرس الجداول

الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
١٥	الحالات المهيئة لسرطان الدّم النّقوي الحاد	الجدول (١)
١٧	تصنيف الـ FAB للابيضاض النّقوي الحاد	الجدول (٢)
١٩	تصنيف مُنظّمة الصّحة العالميّة لابيضاض الدّم النّقوي الحاد والأورام ذات الصلة	الجدول (٣)
٢١	أعراض سرطان الدّم الحاد عند الأطفال	الجدول (٤)
٢٤	الاختبارات والإجراءات الموصى بها في الأطفال المصابين بابيضاض الدّم النّقوي الحاد	الجدول (٥)
٢٦	تصنيف المخاطر وفق ELN 2022	الجدول (٦)
٤٢	يظهر عدد حالات ابيضاض الدم المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي	الجدول (٧)
٤٦	توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية	الجدول (٨)
٤٧	الموجودات المخبرية لدى مرضى العينة	الجدول (٩)
٤٨	توزع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النّقوي	الجدول (١٠)
٥٠	توزيع المرضى حسب الاستجابة البدئية	الجدول (١١)
٥٠	تصنيف المرضى الاستجابة غير الجيدة	الجدول (١٢)
٥١	تصنيف المرضى الاستجابة غير الجيدة	الجدول (١٣)
٥٢	توزع المرضى المستجيبين على العلاج	الجدول (١٤)
٥٣	توزع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس	الجدول (١٥)
٥٤	توزيع المرضى حسب زمن حدوث النكس	الجدول (١٦)
٥٧	توزيع المرضى حسب معدل البقيا	الجدول (١٧)
٥٧	توزيع المرضى حسب البقيا بدون مرأضة	الجدول (١٨)
٥٨	الفرق في المتغيرات الديموغرافية بين دراستنا والدراسات العالمية.	الجدول (١٩)
٥٩	مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث الموجودات المخبرية والأنماط	الجدول (٢٠)
٦٠	مقارنة معدل الهدأة والنكس ومعدل البقيا بين دراستنا والدراسات العالمية	الجدول (٢١)

فهرس الأشكال البيانية

الصفحة	اسم الشكل	رقم الشكل
٤٣	يظهر عدد حالات ابيضاض الدم المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي	الشكل (١)
٤٤	توزع الفئات العمرية في مرضى العينة	الشكل (٢)
٤٥	توزع المرضى حسب الجنس.	الشكل (٣)
٤٦	توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية	الشكل (٤)
٤٩	توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية.	الشكل (٥)
٥١	توزع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النقوي	الشكل (٦)
٥٣	توزع المرضى المستجيبين على العلاج .	الشكل (٧)
٥٤	توزع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس	الشكل (٨)
٥٥	توزيع المرضى حسب زمن النكس	الشكل (٩)

فهرس الأشكال

الصفحة	اسم الشكل	رقم الشكل
١٢	لطاخة دموية تُظهر الأرومات النّقوية في AML	(١)
١٦	رسم تخطيطي لتطور النقي الطبيعي وعلاقته بالخلايا الإبيضاضية، يُشار إلى الخلايا الخبيثة في ابيضاض الدّم النّقوي الحاد ضمن المربعات الحمراء، حسب تصنيف FAB لـ AML (M0 – M7)	(٢)
٥٦	ملخص الدراسة	(٣)

الملخص

خلفية البحث: يعد الابيضاض النقوي الحاد من الخباثات الدموية الهامة حيث يشكل ٢٠% من حالات الابيضاض الدموي الحاد عند الاطفال.

هدف البحث: تحديد نسبة انتشار AML من مرضى الابيضاض الحاد المقبولين بشعبة امراض الدم والاورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وتحديد الاستجابة على البروتوكول العلاجي المطبق وتحديد نسبة البقيا والنكس ومقارنتها مع النسب العالمية.

المواد والطرائق: دراسة تحليلية راجعة تضمنت ٢٠٠ طفل مصاب بالابيضاض النقوي الحاد ومقبول بمشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة بين ٢٠٠٨/١١/١١ حتى ٢٠١٧/١٢/٣١ شملت متغيرات الدراسة العمر والجنس والاعراض السريرية وتصنيف الورم الموجودات المخبرية وخاصة بزل النقي FCM، والاستجابة للعلاج و (EFS)، (OS).

النتائج: النمطان M1 M2 هما أشيع نمطان في عينة الدراسة

بتطبيق خطة ELAM02 كانت نسبة الهدأة الكاملة ٧١% بينما حصل النكس ٥٦,٣%

بلغ معدل البقيا الكلي (OS) ١٧,٥% بينما معدل البقيا بدون مراضة الكلي (EFS) ١٥%.

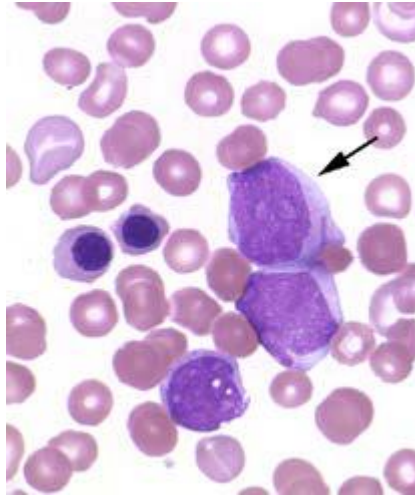
الخلاصة: انتشار AML لدينا مماثل للانتشار العالمي لكن نسبة النكس أعلى ونسبة البقيا أقل والبروتوكول العلاجي المطبق لا يحقق نتائج مرضية

الكلمات المفتاحية: الابيضاض النقوي الحاد، معدل البقيا، معدل النكس.

المقدمة النظرية

ابيضاض الدَّم النَّقْوي الحاد (AML) Acute myeloid leukemia

يُعرّف ابيضاض الدَّم النَّقْوي الحاد AML كخباثة دموية غير مُتجانسة Heterogeneous تتجلى بتمايز غير طبيعي للخلايا الجذعية المُكونة للدَّم (HSCs) Hematopoietic Stem Cells ، مما يؤدي إلى تكاثر نسيلي Clonal للأرومات الإبيضاضية النقية في نقي العظم [1]. ينشأ هذا المرض عن التبدلات الجينية وتبدلات التخلق المتوالي التي تشبه العمليات الأساسية في هذه الخلايا كالتجدد الذاتي والتكاثر والتمايز، مما يؤدي إلى انخفاض الإنتاج الطبيعي للخلايا المُكونة للدَّم ومضاعفاته المتعلقة بتكوين الدَّم غير الفعّال. [1]



الشكل ١: لطاخة دموية تُظهر الأرومات النَّقوية في AML.

الابيضاض النَّقْوي الحاد لدى الأطفال Pediatric AML

يعد ابيضاض الدَّم النَّقْوي الحاد لدى الأطفال أقل شيوعاً من ابيضاض الدَّم اللمفاوي الحاد Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)، حيث يمثل ALL ٨٠% من جميع حالات ابيضاض الدَّم الحاد لدى الأطفال، في حين بالكاد يصل AML إلى ١٥-٢٠%. يبلغ معدل الإصابة بابيضاض الدَّم النَّقْوي الحاد لدى الأطفال حوالي سبعة لكل مليون طفل، مع وجود اختلافات طفيفة بين القارات أو البلدان. وتسجل ٥٠٠ حالة جديدة من AML في مرحلة الطفولة في الولايات المتحدة كل عام [٢]. يمتلك الأطفال أقل من عامين والمراهقين أعلى معدل حدوث، حيث تظهر ذروة حدوث خلال العامين الأولين من العمر ، وبعد ذلك يكون هناك انخفاض إلى الحد الأدنى في سن ١٠ سنوات تليها زيادة في سن المراهقة والبلوغ. [3]

تشير الإحصائيات إلى أن معدل حدوث AML عند الرضع يبلغ ١,٥ لكل ١٠٠,٠٠٠ رضيع سنوياً، ينخفض معدل الإصابة إلى ٠,٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ فرد تتراوح أعمارهم بين ١-٤ و ٠,٤ لكل ١٠٠,٠٠٠ فرد من ٥ إلى ٩ سنوات، وبعد ذلك يزداد تدريجياً إلى مرحلة البلوغ، ويصل معدل حدوثه إلى ١٦,٢ في كل ١٠٠,٠٠٠ فرد تزيد أعمارهم عن ٦٥ عاماً [٤].

معدل البقاء لابيضااض الدّم النقي الحاد AML survival rates

تختلف معدلات البقاء للأطفال والمراهقين المصابين بابيضااض الدم النقي الحاد بناءً على عدة عوامل تشمل العمر ، ومدى نجاح خطة العلاج. هناك عامل آخر يمكن أن يؤثر على النتائج وهو النوع الفرعي من AML . على سبيل المثال، تشير الدراسات إلى أن ابيضااض الدّم بسلائف النّقيّات الحاد acute promyelocytic leukemia يمتلك معدل بقاء نسبي لمدة ٥ سنوات يزيد عن ٨٠٪. في ثمانينيات القرن الماضي، توفي جميع الأطفال الذين يعانون من AML تقريباً، على الرغم من التحسن على مدى العقود الماضية، لا يزال البقاء على قيد الحياة بشكل عام بالقرب من ٧٠٪ [٥]، وتم تحقيق ذلك باستخدام الأدوية التقليدية المعروفة منذ فترة طويلة، وخاصة الـ cytarabine والـ anthracyclines، والتقسيم لمجموعات وفقاً لتقييم الخطورة، زرع الخلايا الجذعية الخيفية (alloHSCT)، وعلاج المضاعفات. [٦]. مع ذلك، لا يزال الأطفال يظهرون مستويات غير متساوية في معدلات البقاء على قيد الحياة، والتي تتراوح من أقل من ٥٠٪ إلى ٨٠٪ [٧].

الفيزيولوجيا المرضية لابيضااض الدّم النقي الحاد لدى الأطفال

Pathophysiology of Pediatric AML

السبب الأساسي لابيضااض الدّم النقي الحاد (AML) غير معروف، قد يكون ذاتي المنشأ أو قد يكون ثانوياً ناتجاً عن مرض أساسي. تكون غالبية حالات AML لدى الأطفال الأصحاء ابيضااض نقوي حاد جديد de novo، إلا أن هناك زيادة في حدوث AML ذُكرت في بعض الاضطرابات الوراثية مثل فقر الدّم فانكوني، متلازمة Kostmann، متلازمة Shwachman–Diamond، وفقر الدّم –Diamond–Blackfan، والتي قد تكون مرتبطة بتغيرات في إصلاح الـ DNA أو جينات إزالة مركبات الأكسجين التفاعلية والتغيرات المرضية في جينات التيلومير أو وظيفة الريبوسوم. [٩]

يتظاهر الأطفال المصابون بمتلازمة داون Down syndrome بنوع فرعي فريد من الخلايا الأرومية الضخمة من AML بشكل كلاسيكي بعد اضطراب تكاثر نقوي myeloproliferative disorder عابر لدى حديثي الولادة، وتتميز بطفرات في جين GATA1 ، وعادةً ما تكون خلايا الدَّم الإبيضاضية لدى مرضى داون حساسة للعلاج الكيميائي مع معدل بقيا مُرتفع بشكل استثنائي.[١٠]

يُعتبر العامل الجيني الأكثر شيوعاً المرتبط بتطور AML هو تثلث الصبغي ٢١، [١١] وقد تم العثور على طفرات في العديد من الجينات مثل TP53 و RUNX1 و GATA2 و CEBPA في العائلات مع وجود مخاطر عالية للإصابة بابيضاض الدَّم النَّقوي الحاد، مما يشير إلى استعداد عائلي لتطوير AML.[١٢]. كما يظهر AML كمرض خبيث ثانوي بعد العلاج بعوامل العلاج الكيميائي والإشعاع المؤيّن.[13] يتم توضيح الشروط المؤهبة المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بـ AML في (الجدول ١).

عموماً يُعتقد أن تطور AML يتبع فرضيات متعددة، منها فرضية two-hit model لتكون الدَّم التي تنص على اشتقاق AML من تكاثر نسيلي وتمايز غير طبيعي للخلايا الجذعية النَّقوية نتيجة لحدثين وراثيين متتاليين. [١٤] هناك نوعان مختلفان من الطفرات ذات الصلة في AML: طفرات الفئة الأولى class I كثيراً ما تؤدي إلى تكاثر غير متحكم فيه وتشمل طفرات مستقبلات التيروسين كيناز مثل FLT3 ، K / NRAS ، TP53 ، و c-KIT ، في ٢٠-٢٥% ، ٤٠% ، ٢% ، و ١٢% الحالات على التوالي ، ولا تؤثر على التمايز، بينما تشمل طفرات الفئة الثانية class II على إيقاف التمايز الخلوي و / أو التجديد الذاتي.[١٥] النوع الثاني من الشذوذات الخلوية الوراثية الأكثر شيوعاً في الأطفال هي (٨ ؛ ٢١) (q22;q22)، inv ١٦ أو t (١٦ ؛ ١٦) ، و t (١٥ ؛ ١٧) (q22 ؛ q21) . [16] .

الجدول 1 الحالات المهيئة لسرطان الدَّم النقوي الحاد. مقتبس من [٢]

التعرض البيئي	الحالات المكتسبة	الحالات الموروثة
		متلازمة Down
		فقر الدَّم Fanconi
	فقر الدَّم اللاتنسجي	قلة العدلات الخلقية الشديدة
	متلازمة خلل التنسج النَّقوي	فقر الدَّم Diamond-
الإشعاعات المؤينة	متلازمة التكاثر النَّقوي	Blackfan
عوامل العلاج الكيميائي	نقص الصفائح	خلل التقرن الخلقي
المؤلكة	الخنثارية (TTP)	الورم العصبي الليفي - ١
الايبودوفيلوتوكسين	بيبة الهيموغلوبين الانتيايية	متلازمة Bloom
	الليلية	متلازمة Shwachman-
		Diamond
		متلازمة Li-Fraumeni
		التوأمة Twinning

التصنيف Classification

توجد عدّة أنظمة لتصنيف AML، أقدمها التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني FAB وما زال قائماً إلى يومنا هذا، وتصنيف مُنظمة الصحة العالمية المعتمد على علم الوراثة الخلوية والتصنيف الجزيئي.

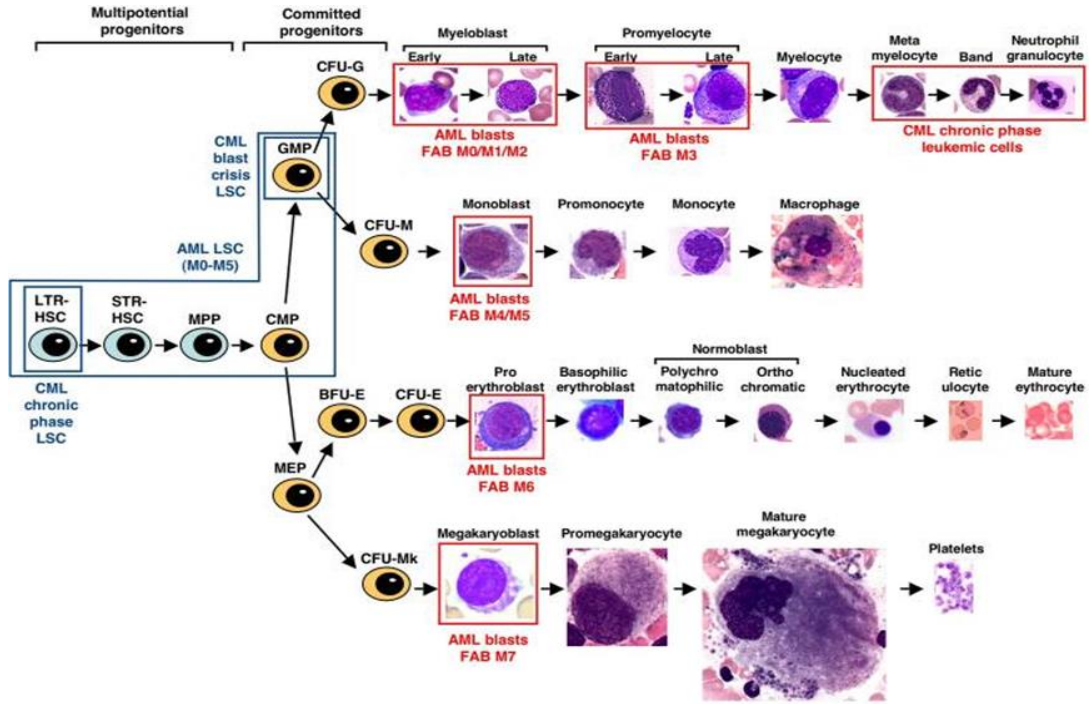
١. التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني French-American-British

(FAB) Classification of Leukemia

اعتمدت المُنظمة الفرنسية الأمريكية البريطانية منذ عام ١٩٧٦ في تشخيص الأنواع المختلفة للابيضاضات الدَّموية الحادة، على ألا تقل نسبة الأرومات في الدَّم المحيطي أو في نقي العظم عن ٢٠% من مجموع الخلايا المنواة. واقترحت أول تصنيف للابيضاضات الحادة اعتماداً على المعايير الشكلية للأرومات الدَّموية في المسحات الدَّموية (BF) blood film. [١٧]

ساعدت التطورات الكبيرة في الدراسات المناعية والوراثة الخلوية على تطوير التصنيفات العالمية للابيضاضات الدَّموية، مما ساهم باختيار الخطط العلاجية المناسبة للمرضى. [١٨] وفي عام ١٩٨٨

اعتمد في تصنيف الإبيضاضات الدَّموية الحادة إلى أنماطها الفرعية على دراسة خصائص الأرومات الدَّموية من الناحية الشكلية والمناعية والوراثية الخلوية (MIC) Morphologic Immunologic Cytogenetic. ليتم تصنيف AML وفق هذا النظام إلى ثمانية أنماط فرعية Subtype. و يظهر (الشكل ٢) هذه الأنماط الفرعية وتباينها تبعاً لمورفولوجيا الخلايا وخط ودرجة التمايز. [19]



الشكل ٢: رسم تخطيطي لتطور النقي الطبيعي وعلاقته بالخلايا الإبيضاضية، يُشار إلى الخلايا الخبيثة في ابيضاض الدَّم النَّقوي الحاد ضمن المربعات الحمراء، حسب تصنيف FAB لـ AML (M7 – M0)، مقتبس من [19].

الجدول 2: تصنيف الـ FAB للابيضاض النقي الحاد مقتبس من [٢٥].

النمط الفرعي	التصنيف المورفولوجي	% من حالات الـ AML
M0	ابيضاض الدّم النقيّ الأرومات الحاد، أصغري التمايز Acute myeloid leukemia, minimally differentiated	%٥
M1	ابيضاض الدّم النقيّ الأرومات الحاد عديمة النضج الخلوي Acute myeloid leukemia without maturation	%١٥
M2	ابيضاض الدّم النقيّ الأرومات الحاد مع النضج الخلوي Acute myeloid leukemia with maturation	%٢٥
M3	ابيضاض الدّم بسلائف النقيّات الحاد Acute promyelocytic leukemia	%١٠
M4	ابيضاض الدّم الوحيدي النقيّ الحاد Acute myelomonocytic leukemia	%٢٥
M5	ابيضاض الدّم الوحيدي الحاد Acute monocytic leukemia	%١٠
M6	ابيضاض الدّم الحاد بالأرومات الحمر Acute erythroleukemia	%٥
M7	ابيضاض الدّم الحاد بأرومات النواءات Acute megakaryocytic leukemia	%٥

١. ٢. تصنيف مُنظمة الصحة العالمية (WHO)

اعتمدت مُنظمة الصحة العالمية في تشخيص الإصابة بالابيضاضات الدُموية الحادة على ألا تقل نسبة الأرومات الدُموية في الدَّم المحيطي أو في نقي العظم عن ٢٠% من مجمل الخلايا المنواة. [٢١] اقترحت مُنظمة الصحة العالمية تصنيفاً في عام ٢٠٠١ ، وتمت مراجعته في عام ٢٠٠٨ ، [22] ليتم إصدار نسخة أحدث لاحقاً في عام ٢٠١٦ بإضافة الطفرة TP53 المترافقة بزيادة أو نقصان في عدد الصبغيات إلى قائمة التغيرات الوراثية المرافقة للابيضاضات الدُموية الحادة. [٢٣] يتميز تصنيف مُنظمة الصحة العالمية بدمج المعلومات الجينية مع المورفولوجيا والنمط الظاهري المناعي والعرض السريري لتحديد ست كيانات مرضية رئيسية مُدرجة في (الجدول 3)، يوضح الجدول نفسه المجموعات الفرعية المُصنفة ضمن كل مجموعة بالاعتماد على الشذوذات الجينية والصبغية لدى مرضى AML.

الجدول 3: تصنيف منظمة الصحة العالمية لابييضاض الدَّم النَّقوي الحاد والأورام ذات الصلة. مقتبس من [٢٤]

النمط	الشذوذات الجينية
ابييضاض الدَّم النَّقوي الحاد المترافق مع شذوذات جينية متكررة AML with recurrent genetic abnormalities	AML بانتقال (8:21) RUNX1T1- RUNX1 ; (q22;q22) AML بانقلاب (١٦)(p13.1q22) أو بانتقال CBFB-MYH11;(p13.1;q22)(16;16) AML بانتقال (9;11)(p21.3;q23.3)؛ MLLT3- KMT2A AML بانتقال (6;9)(p23;q34.1)؛ DEK-NUP214 AML بانقلاب في الصبغي (٣)(q21.3q26.2) أو بانتقال (3;3)(q21.3;q26.2)؛ GATA2, MECOM AML بانتقال (1;22)(p13.3;q13.3)؛ RBM15- MKL1 AML بوجود طفرة NPM1، AML بوجود طفرة CEBPA AML بوجود طفرة RUNX1، AML بوجود طفرة-BCR ABL1
ابييضاض الدَّم النَّقوي الحاد المترافق مع تغيرات مرتبطة بخلل تنسج النقي AML with myelodysplasia-related changes	
الأورام النَّقوية المرتبطة بالمعالجة Therapy-related myeloid neoplasms	AML with minimal differentiation AML without maturation AML with maturation Acute myelomonocytic leukemia Acute monoblastic/monocytic leukemia Acute erythroid leukemia Pure erythroid leukemia Acute megakaryoblastic leukemia Acute basophilic leukemia Acute panmyelosis with myelofibrosis
الساركوما النَّقوية Myeloid sarcoma	

Transient abnormal myelopoiesis
ML associated with Down syndrome

التكاثرات النُّقوية المرتبطة بمتلازمة داون
Myeloid proliferations related to
Down syndrome

ابيضاض الدَّم النَّقوي الحاد غير المصنف
في المجموعات السابقة
AML, Not Otherwise Specified
(NOS)

التظاهرات السريرية Clinical presentation

يُعتبر العرض السريري لـ AML غير مُحدد ولكنه يعكس انخفاض إنتاج عناصر نقي العظم الطبيعي، حيث يؤدي التراكم المستمر للأرومات في نقي العظم إلى وصولها إلى الدم المحيطي ومنه إلى أعضاء أخرى، بما فيها الطحال والكبد والعقد اللمفية، ليتظاهر AML بقلة مكونات الدم ، مسبباً فقر الدم، نقص الصفيحات ونقص المناعة، ومن المرجح أن تحدث الوفاة نتيجة للانثقاب أو النزف إذا تُرك المريض دون علاج. [٢٥] يذكر (الجدول ٤) الأعراض السريرية والعلامات المتظاهرة في الأطفال المصابين بـ AML.

الجدول 4: أعراض سرطان الدم الحاد عند الأطفال مقتبس من [٤٠]

الفيزيولوجيا المرضية الكامنة	الأعراض والعلامات
التأثيرات الجهازية للسيتوكينات	تعب، غثيان، حرارة
فقر الدم Anaemia	ارتشاح نقي العظم
قلة العدلات Neutropenia	الشحوب، الخمول، ضيق النفس، دوار، خفقان
قلة الصفيحات Thrombocytopenia	حرارة، الانتانات بشكل عام، انتانات انتهازية مثل المبيضات الفموية
ارتشاح ظهاري شبكي بطاني Reticuloendothelial Infiltration	كدمات، نمشات، رعاف
الجهاز العصبي المركزي	ضخامة الكبد والطحال، ضخامة العقد اللمفية
الخصيتين	ارتشاح الأعضاء الأخرى
فرط الكريات البيض العَرَضِي Leucostasis	الصداع
	الاقياء
	شلل الاعصاب القحفية
	ضخامة الخصية
	احتشاءات دماغية
	ضيق في النفس
	متلازمة الانحلال الورمي
Leucostasis: زيادة لزوجة البلازما بشكل ثانوي لارتفاع تعداد الخلايا البيضاء ، عادةً $< 100 \times 10^9 / L$	

التشخيص Diagnosis

ابيضاض الدَّم النَّقوي الحاد هو مرض غير متجانس فيما يتعلق بمورفولوجيته، تتميزه المناعي ومظاهره السريرية . من أجل إجراء تشخيص لسرطان الدَّم الحاد يجب أن يكون هناك ٢٠% أو أكثر من الأرومات في نقي العظم أو الدَّم المحيطي . لمزيد من التحري يتم الجمع بين الاستقصاءات المطلوبة بما فيها لطاخة نقي العظم ، التتميط المناعي ، والكيمياء الخلوية ، والخصائص الجزيئية⁽²⁶⁾. يمكن إجراء الاختبارات التشخيصية الأولية على الدَّم المحيطي إذا كان المريض لديه فرط كريات بيض [27].

تتضمن الاختبارات التشخيصية:

- تعداد الدَّم الكلي

- ✓ كثرة الكريات البيض Leukocytosis: متوسط عدد كريات الدَّم البيضاء عند التشخيص هو ٢٠٠٠٠ / مم^٣، ما يقرب من ٢٠% من المرضى يزيد لديهم تعداد البيض عن ١٠٠,٠٠٠ / مم^٣. مشاهدة عصيات Auer وهي أجسام متضمنة داخل الهيولى بشكل إبري، خاصة في M2 أو M3.
 - ✓ فقر الدَّم: تبلغ قيمة الهيموغلوبين ٩ غ / دل في ٥٠% من المرضى.
 - ✓ قلة الصفائح: تعداد الصفائح الدموية ١٠٠,٠٠٠ / مم^٣ في ٧٥% من المرضى.
- يحدد تصنيف WHO لـ AML أن ٢٠% من الأرومات مطلوبة لتشخيص AML، لكن مرضى شذوذ الخلوي الوراثي النسيلى مثل t (٨؛ ٢١) (q22؛ q22)، inv (16) (q22؛ p13) أو t (١٦؛ ١٦) (q22؛ p13) و t (١٧؛ ١٥) (q22؛ q12) يشخصون بـ AML بغض النظر عن نسبة الأرومات [27].

• دراسات خاصة بنقي العظم

يعد بزل النقي مفتاح التشخيص الأساسي عند مرضى الإبيضاض النقوي الحاد، حيث يكون بشكل عام مفرط الخلوية بسبب الارتشاح النقوي بالأرومات.

يتم إجراء الفحص المورفولوجي من عينات الدّم ونقي العظام باستخدام ملون Wright-Giemsa . بالنظر إلى مورفولوجيا AML ، من الممكن تحديد النسبة المئوية غير المتمايضة، الأرومات غير النمطية أو الحبيبية ، البنى داخل الخلايا مثل Auer Rods ووجود خلل التنسج النّقوي .

بمجرد تحديد السلسلة lineage يتم استخدام الكيمياء الخلوية لتأكيد الانتماء وكذلك التفريق بين الأرومات النّّوية (myeloperoxidase positive [MPO]) والأرومات ايجابية الاستيراز (esterase-positive). في بعض الحالات التي تكون فيها لطاخة النقي والكيمياء الخلوية غير كافيين ، يستخدم التتميط المناعي immunophenotyping لمزيد من دعم التشخيص المناسب . يعد استخدام التحليل الوراثي الخلوي cytogenetic لتشخيص AML مكوناً ضرورياً لتقييم التشخيص يسمح باكتشاف تشوهات الكروموسومات في ٧٠-٨٠% من مرضى الأطفال المصابين بابيضاض الدّم النّقوي الحاد [٢٦].

يمكن تطبيق علم الوراثة الجزيئي Molecular genetics على نقي العظام و / أو عينات الدّم، يجب أن يتم استخلاص كلاً من الحمض النووي و RNA، ولكن إذا كانت هناك كمية صغيرة من العينة محدودة عدد الخلايا يفضل استخراج RNA، وهذا لأن الحمض النووي الريبي أكثر ملاءمة للفحص الجزيئي للجينات الاندماجية والطفرات الخاصة بابيضاض الدّم [٢٧].

• التخرثر : انخفاض عوامل التخرثر التي تحدث بشكل متكرر هي نقص فيبرينوجين الدّم، بالإضافة إلى نقص مستويات العوامل IX, V, و X.

• متلازمة الانحلال الورمي: يختلف مدى اضطرابات الشوارد ودرجة الانحلال الورمي اعتماداً على نوع الابيضاض وعدد الكريات البيض. تحدث متلازمة الانحلال الورمي بشكل أقل تكراراً في AML مقارنة بـ ALL، وغالباً ما يُرى في M4 أو M5 حسب تصنيف FAB أكثر من الأنواع الفرعية الأخرى. يسرد (الجدول ٥) الإجراءات والاختبارات التشخيصية الموصى بها لمرضى الأطفال المصابين بابيضاض الدّم النّقوي الحاد، مع العلم أن وجود حالات عالية الخطورة أو حالات مرضية إضافية تتطلب اختبارات إضافية.

الجدول 5: الاختبارات والإجراءات الموصى بها في الأطفال المصابين بابيضاض الدَّم النَّقوي الحاد،
مقتبس من [44]

الاختبار أو الإجراء	الأساس المنطقي
اختبارات لتحديد التشخيص	
تعداد الدَّم الكامل والصيغة	التشخيص، تقييم المخاطر الأولية
بزل نقي العظم	التشخيص
خزعة نخاع العظم	التشخيص
البزل القطني	التشخيص تقييم المخاطر الأولية
التميط المناعي	تشخيص
الوراثة الخلوية	التشخيص والعلاج والإنذار
علم الوراثة الجزيئية / الإزفاءات / الطفرات	التشخيص والعلاج وإنذار
اختبارات / إجراءات إضافية عند التشخيص	
التركيبة السكانية والتاريخ الطبي	تقييم المخاطر الأولية
الفحص البدني	التشخيص، الآثار الجانبية
المتلازمات، الأمراض المصاحبة	العلاج، الإنذار
الكيمياء الحيوية، التخثر****	تقييم المخاطر الأولية

**** الكيمياء الحيوية: الصوديوم، البوتاسيوم، الكالسيوم، الفوسفات، الكرياتينين، AST، ALT،
نازعة هيدروجين اللاكتات، البيليروبين وحمض البول.
اختبارات التخثر: PTT، INR، aPTT.

عوامل الإنذار Prognostic factors

تزايدت العوامل الإنذارية للابيضاض النقوي الحاد بشكل ملحوظ بمرور الوقت، حيث تم تحديد العديد من الخصائص السريرية والبيولوجية التنبؤية فيما يتعلق باحتمالية تحقيق الهدأة remission، وحتى الشفاء من خلال الاستجابة للعلاج. كما تؤثر العوامل المتعلقة بالمرضى بشكل مماثل للعوامل المتعلقة بالمرض في تحديد إنذارية AML، حيث تكون أهم عوامل الإنذار لبقاء الأطفال على قيد الحياة في AML هي الاستجابة الأولية للعلاج والشذوذات الجينية والجزئية الكامنة [27]. يظهر الجدول ٦ نظام التشخيص لدى شبكة العمل الأوروبية للابيضاضات European Leukemia Network (ELN 2022)، الذي يقسم AML إلى فئات مخاطر إيجابية ومتوسطة وسلبية. تم وضع هذا التصنيف على أساس التغيرات الوراثية الخلوية المكتشفة بالتنميط النووي أو تقنية FISH وكذلك طفرات الجين الواحد. ترتبط الطفرات في جينات معينة بتشخيص أفضل في هذا النظام (بعض طفرات CEPBA, NPM1) والبعض الآخر يرتبط بإنذار أسوأ (TP53, ASXL1, RUNX1)، كما يتضمن التصنيف التداخلات الجينية لتقدير الإنذار (المرضى الذين يعانون من FLT3-ITD لديهم إنذار أفضل نسبياً مع طفرة NPM1). [28]

الجدول 6: تصنيف المخاطر وفق ELN 2022 مقتبس من [٢٩].

الشذوذات الجينية	فئة الخطورة
t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA	الخطورة المفضلة (الإنذار الجيد)
Mutated NPM1 with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD t (9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A	الخطورة المتوسطة
t (6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214 t (v;11q23.3); KMT2A rearranged t (9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) t (3q26.2;v); MECOM (EVI1)-rearranged -5 or del (5q); -7; -17/abn (17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2 Mutated TP53	الخطورة المرتفعة (الإنذار السيء)

رغم أن أنظمة تقدير الإنذار مفيدة لتوجيه العلاج للتكيف مع المخاطر لمرضى AML، لكنها لا تتوقع النتائج بشكل كافٍ في المرضى الأكبر سناً وأولئك الذين يتلقون علاجاً غير مكثف، كما يوجد العديد من العوامل الأخرى المتعلقة بالمرضى من المهم أن تؤخذ في الاعتبار عند تقدير الإنذار. تكون توقعات سير المرض في المجموعات الفرعية مثل AML المرتبط بالعلاج (t-AML) أو AML الناجم عن ورم نقوي سابق (أي AML الثانوي) أسوأ من AML ذاتي المنشأ. كما تشكل الاستجابة للعلاج الأولي عامل مهم آخر في الإنذار والمرضى الذين لا يدخلون الهدأة بعد ١-٢ دورات من العلاج الكيميائي المكثف نتائجهم ضعيفة. [30]

العلاج Treatment

تُقسم المُعالجة التقليدية لابلبيضاخ الدَّم النَّقوي الحاد إلى طورين، تبدأ بالمُعالجة التحريضية **Induction Therapy** حيث يتضمن نظام العلاج الكيميائي القياسي ٤-٥ دورات من السيتارابين والأنثراسيكلين. يعطى anthracycline (daunorubicin أو idarubicin) وريدياً لمدة ٣ أيام بجرعة (٤٠ ملغ/م^٢) مع الحقن المستمر لـ cytarabine ٧ أيام متتالية بجرعة (١٠٠-٢٠٠ ملغ/م^٢) والتي تُعرف باسم العلاج الكيميائي "٧ + ٣"، ويحقق هذا النظام هدأة كاملة في أكثر من ٨٥% من الأطفال والمراهقين. [٣١]

يتمثل التحدي الكبير في علاج الأطفال المصابين بابلبيضاخ الدَّم النَّقوي الحاد في الحفاظ على الهدأة الأولية، ويتم ذلك مع المُعالجة التوطيدية **Consolidation Therapy**، التي تهدف بشكل أساسي لمنع النكس من خلال التخلص مما يسمى بالمرض المتبقي الأصغري Minimal Residual Disease (MRD)، أي الخلايا الإبيضاخية التي تبقى في نقي العظم بعد المُعالجة التحريضية. تكون هذه المُعالجة على غرار العلاج التحريضي مع إضافة non-cross-resistant drugs وجرعة عالية سيتارابين [٣٢].

تُعرف الهدأة كاملة complete remission (CR) بوجود $> ٥\%$ من الأرومات في بزل نقي العظم، واستعادة التعداد الكلي كعدد مطلق العدلات $< ١ \times ١٠^٩$ / لتر وتعداد الصفيحات الدموية $< ١٠٠ \times ١٠^٩$ / لتر، مع عدم وجود أرومات في الدَّم المحيطي أو دليل على مرض خارج النقي. يسمى تحقيق نسبة أرومات $> ٥\%$ في نقي العظم بدون استعادة عدد مطلق للعدلات < 1.0 والصفائح الدموية < ١٠٠ بالهدأة مع استعادة غير كاملة للتعداد (CRi) والتي ارتبطت بنتائج أسوأ مقارنةً بـ CR في بعض الدراسات. وتعتبر الهدأة هدف علاجي مهم ومن المطلوب بشكل عام تقديم المُعالجة المعززة بعد

الهدأة مثل العلاج الكيميائي القائم على cytarabine أو زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم HSCT . يعتبر HSCT هو أقوى علاج ما بعد الهدأة لتقليل النكس ، و يؤخذ HSCT في عين الاعتبار عند أول CR في المرضى الذين يصنفون ضمن فئة المخاطر المتوسطة أو العالية من AML ولكن ليس في أولئك الذين لديهم تصنيف خطورة منخفضة [٣٣].

٢. آلية تأثير الأدوية

السيترابين

يُدرج السيترابين وهو من مضاهيات البيريميدين Pyrimidine Analogues ، ضمن قائمة مضادات المستقلبات Antimetabolites من الأدوية السرطانية. عند دخول السيترابين إلى الخلية تتم فسفرته تبعاً بواسطة إنزيم Deoxycytidine Kinase ليتشكل السيترابين ثلاثي الفوسفات CTP-Ara السام، الذي يثبط عمل إنزيم DNA Polymerase بصورة تنافسية ويتدخل في اصطناع الحموض النووية مؤدياً بالنتيجة إلى تحريض الموت الخلوي Apoptosis . يؤدي هذا الدواء عمله في طور S من دورة الخلية بشكل خاص، لذا تتم تسميته بنوعي طور Phase-Specific [٣٤].

الأنثراسيكلينات

تتدرج الأنثراسيكلينات ضمن قائمة الصادات الحيوية المضادة للورم، وهي من أكثر مضادات السرطان استخداماً. ويظهر تأثيرها السميّ من خلال أربع آليات رئيسية:

(١) تثبط إنزيم توبوايزوميراز II (Topoisomerase II) المسؤول عن تبديل البنية ثلاثية الأبعاد للـ DNA أثناء التضاعف وذلك عن طريق قطع حلزون الدنا وإعادة ربطه بهدف التخلص من الضغط الناشئ عن انفطاله. تقوم الأنثراسيكلينات بتثبيت معقد الدنا والتوبوايزوميراز وتمنع إعادة ربط طاقى الدنا المقطوعة مع بعضها.

(٢) ترتبط الأنثراسيكلينات بالدنا بألفة عالية عبر ما يسمى بالإقحام Intercalation وتمنع بالتالي اصطناع الـ RNA والـ DNA وتؤدي إلى شطر طاق الدنا المرتبطة به.

(٣) ترتبط الأنثراسيكلينات بالأغشية الخلوية وتبدل من سيولتها Fluidity ونقل الأيونات عبرها.

(٤) تؤدي الأنثراسيكلينات إلى تشكيل الجذور الحرة Free Radicals التي تحفز فوق أكسدة Peroxidation ليبيدات الغشاء، وشطر طاق الدنا، والأكسدة المباشرة لأسس البورين والبيريميدين

والثيولات Thiols والأمينات Amines . وتعد هذه الآلية هي السبب الكامن وراء السمية القلبية المرتبطة بالأنثراسيكليونات. تعمل الأنثراسيكليونات في الأطوار المختلفة من حياة الخلية لامتلاكها لهذه الآليات المتنوعة، مؤدية إلى تحريض الموت الخلوي.[٣٤]

تم إدراج العديد من العوامل الجديدة في الخط الأول للعلاج عالمياً آخر ٥ سنوات، بما في ذلك midostaurin للمرضى الذين يعانون من طفرات FLT3 ، gemtuzumab-ozogamicin للمرضى الذين يعانون من خطورة متوسطة أو تنميط نووي حسن الإنذار و CPX-351 للمرضى المصابين بـ AML الثانوي [٣٥].

٣. المعالجة الداعمة Supportive treatment

يعتبر النزف ، فرط الكريات البيض العرضي leukostasis ، ومضاعفات الانتان من الأسباب الرئيسية للوفاة عند الأطفال المصابين بابيضاض الدّم النَّقوي الحاد. ترتبط الوفاة في غضون الأسبوعين الأولين من التشخيص عادةً بمضاعفات ابيضاض الدّم النَّقوي الحاد نفسه، في حين أن الانتان هو السبب الأكثر شيوعاً في وقت لاحق من العلاج.

يبلغ معدل حدوث الانتانات الشديدة لدى الأطفال الذين يعانون من AML شديد الخطورة هو ٥٠-٦٠% والنسبة المقدرة للانتانات الفطرية الغازية هي ٧,٠-١٢,٥% [٣٦]. يرتبط فرط الكريات البيض ($WBC < 100,000$ / ميكرو لتر) عند التشخيص الأولي بزيادة خطر الإصابة بـ CNS hemorrhage و leukostasis، كما يكون المرضى الذين يعانون من monocytic أو myelomonocytic (FAB M4, M5) وكذلك APL و hyperleukocytosis معرضون لخطر الموت [٣٧].

- تحدث الانتانات البكتيرية لدى ما يصل إلى ٧٠% من الأطفال أثناء علاج AML [٣٨]. ووجد أن استخدام فانكوميسين بالتزامن مع سيبروفلوكساسين أو سيفالوسبورين يقللان بشكل كبير من حدوث العدوى البكتيرية والانتان مقارنة بالمرضى الذين يتلقون العلاج الوقائي عن طريق الفم فقط أو الذين لا يتلقون العلاج بالمضادات الحيوية [٣٩].

- تصل نسبة الإصابة بالعدوى الفطرية الغازية إلى ١٥% لدى الأطفال المصابين بابيضاض الدّم النَّقوي الحاد وهي مشابهة لتلك الموجودة في البالغين، تحدث العدوى الفطرية بشكل شائع بسبب المبيضات Candida والرشاشيات Aspergillus يجب إعطاء الوقاية لجميع الأطفال مثل voriconazole ، itraconazole ، micafungin ، أو caspofungin، تكون الوقاية

في حالة المتكيسة الرئوية *Pneumocystis jirovecii* بإعطاء تريموثوبريم - سلفاميثوكسازول [٣٩].

• نقل الدّم Transfusions

تشمل الرعاية الداعمة نقل الكريات الحمراء ونقل الصفائح الدموية بشكل متكرر، خاصة عند استخدام العلاج الكيميائي متعدد العوامل. يجب أن تطبق عمليات نقل الصفائح الدموية للمرضى الذين يعانون من نزيف صريح أو عندما يكون عدد الصفائح الدموية أقل من ١٠٠٠٠ / مم^٣، أما نقل خلايا الدّم الحمراء (٣-٥ cc / كغ ترفع الهيموغلوبين ١ غ) يجب إعطاؤها للمرضى الذين يعانون من فقر الدّم المصحوب بأعراض عندما يكون الهيموغلوبين أقل من ٨ غ / دل [٤٠].

لمحة عن الدراسات العالمية:

١. دراسة Lee:

The Treatment outcomes of pediatric Acute Myeloid Leukemia in the yeungnam region: A multicentric reterospective study of the study alliance of Yeungnam pediatric hematology

أجريت هذه الدراسة في عام ٢٠٢٠ في كوريا الجنوبية، وهدفت إلى دراسة نتائج علاج الأطفال المصابين ب AML ، شملت العينة ١٤١ مريضاً، وكانت معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات 59,9% ومعدل البقاء بدون مرضة EFS 50,1% المرضى الذين حققوا هدأة كاملة بعد العلاج الكيميائي (80.6%).

٢. دراسة Hao:

Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia: A 10-year retrospective cohort study

أجريت هذه الدراسة الفيتنامية عام ٢٠٢٠ في قسم الأطفال ضمن مستشفى Hao Central، شملت هذه الدراسة ٩٨ مريضاً بهدف دراسة النتائج طويلة الأمد للمرضى بين عامي ٢٠٠٨ و ٢٠١٩ للأطفال المصابين بالابيضاض النقوي الحاد والمعالجين ببروتوكول AML7-3.

توصل الباحث إلى أن الجهود تركزت لتوفير بروتوكول بأقل معدل سمية للحد من الوفيات. حقق المرضى هدأة كاملة بمتابعة العلاج بلغت نسبة الهدأة الكاملة ٨٢,٦% لكن إجمالي معدل البقاء لمدة ٣ سنوات لا يزال منخفضاً في المستشفى (٢٣,٢%). وعزى الباحث ذلك إلى صعوبة علاج AML بنجاح في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، ونوّه إلى ضرورة البحث عن طريقة لتحسين جودة علاج AML لدى الأطفال في بلده، وكيفية تحسين الرعاية الداعمة للحد من الإنتان.

٣. دراسة Rubnitz:

Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia.

أجريت هذه الدراسة في ولاية **Tennessee** في الولايات المتحدة الأمريكية عام ٢٠٠٦، وذلك لتحديد عوامل الخطر والنكس ومعدل البقيا بعد النكس. شملت الدراسة ١٩١ مريضاً مشخصين ب AML حديث كان معدل حدوث الهدأة الكاملة ٨٤% وكان معدل النكس ٣٧,٥% وكان معدل البقيا لمدة ٥ سنوات ٢٣,٣% فقط.

كان معدل البقيا بعد النكس ضعيفاً عند الأطفال المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد. وذكر أنّ هناك حاجة ماسة إلى علاجات جديدة لمنع أو علاج AML الناكس

القسم العملي

خلفية البحث ومبرراته

كثر في الآونة الأخيرة توارد الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال والذين شخص لهم ابيضاض نقوي حاد

وتم تصنيفهم بناء على التتميط الشكلي وفق FAB الى المجموعات المرضية. سيتم في هذا البحث :

- تحديد نسبة انتشار AML من مجمل مرضى الابيضاض الحاد بشعبة امراض الدم والاورام
- الاستجابة على البروتوكولات العلاجية المطبقة
- تحديد نسب البقيا والنكس ومقارنتها بالنسب العالمية.

أهمية الدراسة

تكمن أهمية هذا البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على واقع العلاج المطبق لأطفال

الابيضاض النقوي الحاد وتحديد نسبة النكس والبقيا لدى هؤلاء المرضى مما يساهم في وضع التوصيات

والمقترحات المتعلقة بهذا المرض وتحسين نمط حياة المرضى.

هدف الدراسة

تحديد نسبة النكس والبقيا لدى الأطفال المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد والمعالجين بشعبة امراض الدم

والاورام في مشفى الأطفال وتسليط الضوء على واقع استجابتهم لبروتوكول العلاجي المطبق في مشفى

الأطفال الجامعي ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

السؤال البحثي

شملت تساؤلات البحث ما يلي:

١. ما هو معدل الانتشار السنوي لمرضى AML نسبة لمرضى الابيضاض الحاد في شعبة امراض

الدم والاورام؟

٢. ماهي نسبة النكس لدى الأطفال المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد والمعالجين في مشفى

الأطفال؟

٣. ما هي نسبة البقيا والمرضعة لدى الأطفال المعالجين؟

٤. ما هي نسبة حدوث الهدأة الكاملة للمرض عند المعالجة ؟

المواد وطرق الدراسة:

٤. تصميم الدراسة:

دراسة راجعة تحليلية حشدية

٥. مكان الدراسة:

شعبة امراض الدم والاورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

٦. زمن الدراسة:

في الفترة الواقعة ما بين (١ / ٢٠٠٨) حتى (٣١ / ١٢ / ٢٠١٧)، أي خلال مدة ١٠ سنوات.

٧. عينة الدراسة:

تتضمن جميع الأطفال المقبولين في شعبة امراض الدم و الأورام الدم المصابين بالابيضاض النقوي الحاد

والمعالجين في الشعبة وذلك في الفترة الزمنية بين عام (٢٠٠٨_٢٠١٧) وتتراوح أعمارهم بين شهر

و ٤ سنة وهو العمر المعتمد لقبول الأطفال في مشفى الأطفال في شعبة أمراض الدم والأورام والمحققين

لمعايير القبول.

٨. حجم العينة:

بالاعتماد على عدد مرضى الأطفال المراجعين لشعبة امراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، بتطبيق معادلة Steven Sompson يكون حجم العينة المطلوب ٢٠٠ مريض، بفصل ثقة ٩٥%.

٩. معايير الاشتمال:

- ✓ كل طفل مشخص له ابيضاض نقوي حاد ومجرى له اختبار التدفق الخلوي Flowcytometric.
- ✓ العمر منذ عمر الشهر حتى عمر ١٤ سنة وهو سن للقبول في مشفى الأطفال.

١٠. معايير الاستبعاد:

- الأطفال الذين لم يجر لهم تدفق خلوي.
 - الأطفال بعمر أصغر من شهر أو أكبر من ١٤ سنة.
 - الانقطاع عن المتابعة و العلاج.
 - الأطفال المعالجين خارجيا وفق خطة علاجية غير الخطة العلاجية المطبقة في مشفى الأطفال.
 - الأطفال الذين توفوا قبل تأكيد التشخيص والبدء بالعلاج.
- ملاحظة: الخطة العلاجية المتبعة هي ELAM02 التي تتضمن شوط هجومي يجرى بعده بزل للنقي في اليوم ٢١ لتقييم الاستجابة البدئية للمعالجة ويليه ثلاثة أشواط تعزيزية CONSOLIDATION ثم بزل نقي لتقييم الاستجابة العلاجية ثم معالجة داعمة لمدة سنتين.

١١. طريقة العمل:

- سوف تتم الدراسة من خلال إملاء الاستمارة التالية التي تتضمن الكثير من المعطيات منها: العمر -
- الجنس - الأعراض السريرية عند القبول - الموجودات المخبرية وخاصة منها بزل النقي و FCM -
- التصنيف الشكلي للابيضاض وفق FAB - النكس ووقته - الاستجابة للعلاج.

١٢. ١٠. الدراسة الإحصائية:

سيتم جمع البيانات في استمارة خاصة للمرضى المشخص لديهم ابيضاض نقوي حاد والمقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام خلال الفترة لزمينة المحددة ثم سيتم عرضهم وفق صور إيضاحية ومخططات بيانية وإجراء دراسة إحصائية باستخدام برنامج spss 2016.

محددات البحث:

عدم توافر الدراسة الجينية الخلوية للأطفال المصابين بالابيضاض النقوي الحاد والمعالجين بالعلاج الكيميائي في مشفى الأطفال الجامعي و صعوبة المتابعة في بعض الحالات بسبب انقطاع بعض المرضى عن المتابعة في مراحل متقدمة من العلاج .

الاعتبارات الأخلاقية للبحث:

١. الفوائد:

مقارنة نسبة البقيا والنكس لدى الأطفال المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد والمعالجين في مشفى الأطفال مع الدراسات العالمية وإعطاء فكرة عن نسب الشفاء والنكس لدى الأطفال المعالجين في مشفى الأطفال والخروج بتوصيات ومقترحات تهدف لتحسين واقع الأطفال المصابين ب AML.

٢. المخاطر:

لا يوجد مخاطر متعلقة بإجراء البحث، وتم أخذ موافقة إدارة مشفى الأطفال.

استمارة البحث

الاسم:، العمر عند التشخيص:، الجنس:، مكان الإقامة:
، رقم الإضابة:، تاريخ بدء الأعراض:، تاريخ القبول
 بالمشفى:، تاريخ القبول بشعبة أمراض الدم والأورام:، فترة المكوث
 بالشعبة:، تاريخ بدء العلاج:، تاريخ التخرج من الشعبة:

الأعراض عند القبول:

أعراض عامة (وهن، ترفع حروري، شحوب، ضعف شهية، خسارة وزن، تعرق ليلي، اختلاجات، آلام
 هيكلية زلة تنفسية)

الفحص السريري عند القبول بالمشفى: الحالة العامة: مقبولة، وسط، دون الوسط، سيئة

الفحص السريري عند القبول بشعبة الأورام:

أعراض صدرية: نعم أو لا.....، وجود أعراض عصبية: نعم أو لا.....، مظاهر نزفية:
 وجود أعراض هضمية: نعم أو لا.....، ضخامات حشوية أو عقدية:

الموجودات المخبرية:

.....: ESR ،: LDH ،: PLT،: HB ، WBC
: GPT،: Urea ،: Creatinine ،: UA ،: P ،: Na ، K

الإجراءات التشخيصية:

بزل النقي :، اختبار التدفق الخلوي FCM:

العلاج المطبق:

الخطة:

الاستجابة: شفاء، وفاة، نكس

النكس: وقت حدوث النكس:

الخطة بعد النكس: الاستجابة للعلاج بعد النكس (لا استجابة أو شفاء أو وفاة)

Induction ELAM02

○ ☞

↕ ↕ ↕



Δ

D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7

الطبيب المشرف :

تاريخ بدء التوط :

اسم المريض:

Echo Cardiac



أو

Δ

D21

خروج من التبط القوي



Aracytine 200 mg/m² IVc D1 → D°

↕ Mitoxanttrone 12 mg/m² IVL /1h D1 → D*

○ PL + IT , ☞ see protocole , Δ Bonne marrow aspiration ,



Star Consolidation n° 1

IT	0-1 y	1-2 y	2-3 y	3-10 y	< 10 y
Ara-c	12 mg	15 mg	20mg	25 mg	30 mg
MTX	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	15 mg
HSHC	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

Consolidation n° 2 ELAM 02 :

اسم المريض :

تاريخ بدء الشوط :

الطبيب المشرف :

Echo Cardiac

شروط بدء الشوط:
عدلات مقلقة < ١٠٠٠ /لحم
صفحات < ١٠٠ ألف /لحم

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐



D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7

خروج من التبط القوي

Araeytine 200 mg/m² IV/C D1

D1

Damorubicine ٧0 mg/m² IVL /2h D1

D1

VP16 100 mg/m² IVL /1h D1

D1

☐ PL + IT

Star Consolidation n° 3

IT	0-1 y	1-2 y	2-3 y	3-10 y	< 10 y
Ara-c	12 mg	15 mg	20mg	25 mg	30 mg
MTX	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg	15 mg
HSHC	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

تعريف:

الابيضاض النقوي الحاد: هو مجموعة متغايرة من الاضطرابات النقوية التي تنتج عن تكاثر خلايا نقوية

أرومية غير ناضجة وحيدة النسيلة ضمن نقي العظم وانتشارها إلى الدم المحيطي وإلى أعضاء أخرى.

تعريف الاستجابة البدئية للعلاج(الهدأة الكاملة): يتم تحديد وجود استجابة جيدة للعلاج بدراسة رشفة

النقي بعد الشوط الهجومي في الخطة العلاجية المتبعة ويكون عادة في اليوم ٢١ من بدء العلاج

وتعتبر الاستجابة جيدة اذا كانت نسبة الارومات أقل من ٥% في بزل النقي في اليوم ٢١ واستجابة

جزئية اذا كانت نسبة الارومات بين ٥-٢٠% وعدم استجابة اذا كانت النسبة فوق ٢٠%.

النكس: هو التشخيص المؤكد لعودة الفعالية المرضية بعد هجوع المرض.

البقاء على قيد الحياة over all survival : النسبة المئوية للحالات الباقية على قيد الحياة من

التشخيص الاولي وحتى مرور فترة زمنية معينة(في دراستنا المدة هي ٥ سنة)أو من تاريخ حدوث حدث

ثانوي (نكس أو خباثة ثانوية)وحتى فترة زمنية معينة.

الفترة الخالية من الأحداث event free survival: هو مصطلح يعبر عن الفترة الزمنية التي عاشها

المريض بدون أي حدث سلبي التأثير متعلق بالمرض مثل (النكس أو خباثة ثانوية) وحتى مرور فترة

زمنية معينة(٥سنوات في دراستنا).

النكس الباكر: هو حدوث النكس قبل مرور سنة على التشخيص بينما **النكس المتأخر** هو حدوث

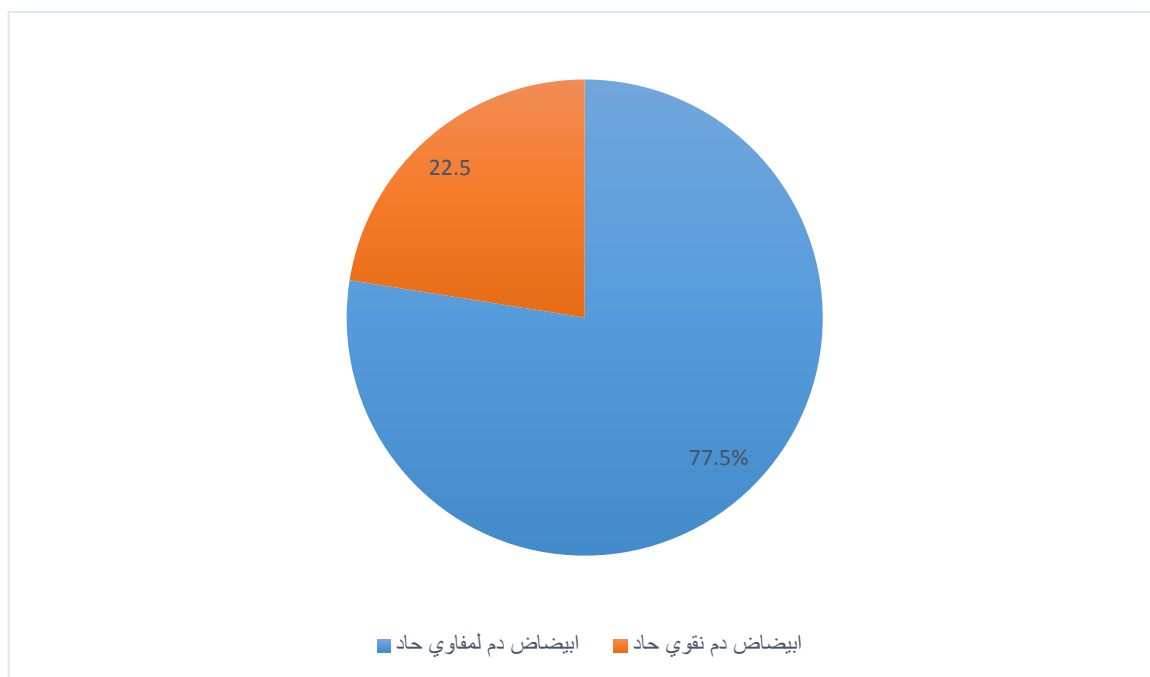
النكس بعد مرور سنة على التشخيص.

النتائج

راجع شعبة امراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة بين ٢٠٠٨/١/١١ و ٢٠١٧/١٢/٣١ ما يقارب ١٤٩٩ حالة ابيضاض دم لمفاوي حاد، و ٤٣٥ حالة ابيضاض دم نقوي حاد خلال فترة الدراسة.

النسبة	عدد المرضى	التشخيص
٧٧,٥%	١٤٩٩ مريضاً	ابيضاض دم لمفاوي حاد
٢٢,٥%	٤٣٥ مريضاً	ابيضاض دم نقوي حاد
١٠٠%	١٩٣٤ مريضاً	الكلي

الجدول (٧): يظهر عدد حالات ابيضاض الدم المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي.



الشكل البياني (1): يظهر عدد حالات ابيضاض الدم المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي

شملت العينة في دراستنا بعد تطبيق معايير القبول والاستبعاد ٢٠٠ طفلاً من الأطفال المقبولين في شعبة امراض الدم و الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، المصابين بالابيضاض النقوي الحاد والمعالجين في الشعبة.

١. توزيع المرضى حسب العمر:

تراوح عمر المرضى بين شهر - ١٤ سنة، مع متوسط حسابي يبلغ (٤,٨ ± ٣,٧ سنة)

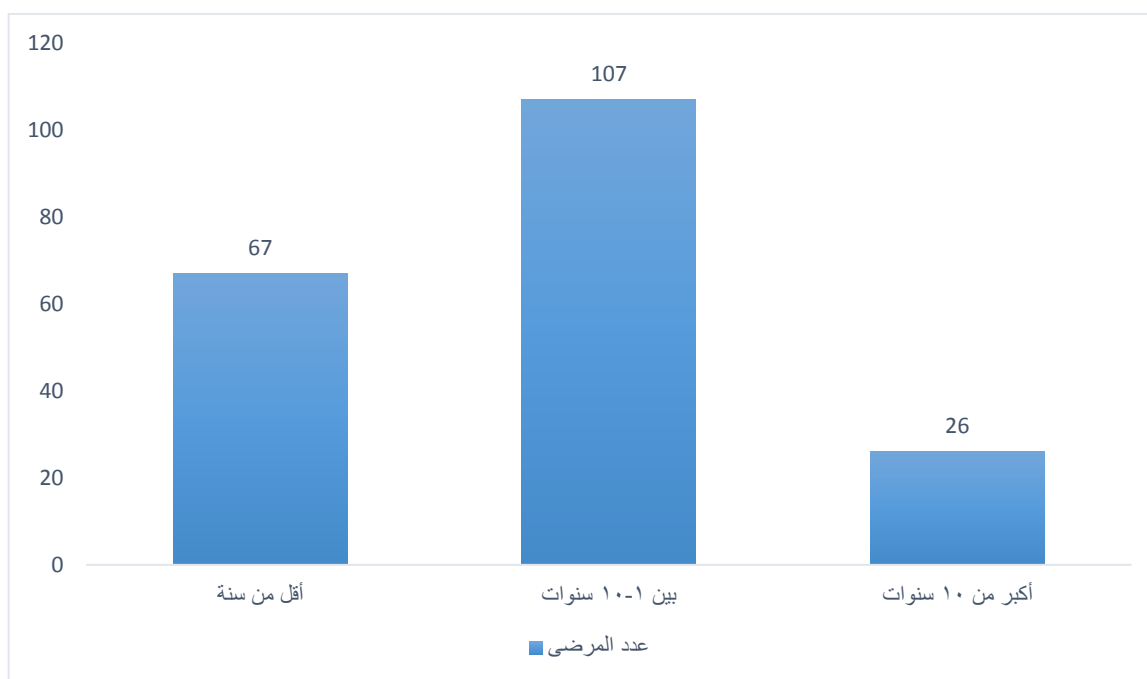
قسم المرضى حسب العمر إلى ثلاث فئات وهي:

١. الفئة الأولى: وهم الأطفال بعمر أقل من سنة وكان عددهم (٦٧ طفلاً) (٣٣,٥%).

٢. الفئة الثانية: الأطفال بعمر أكبر من سنة وأصغر من عشر سنوات وعددهم (١٠٧ طفلاً)

(٥٣,٥%).

٣. الفئة الثالثة: الأطفال بعمر أكبر من ١٠ سنوات بلغ عددهم (٢٦ طفلاً) (١٣%).



الشكل البياني (2): توزيع الفئات العمرية في مرضى العينة.

٢. توزيع المرضى حسب الجنس:

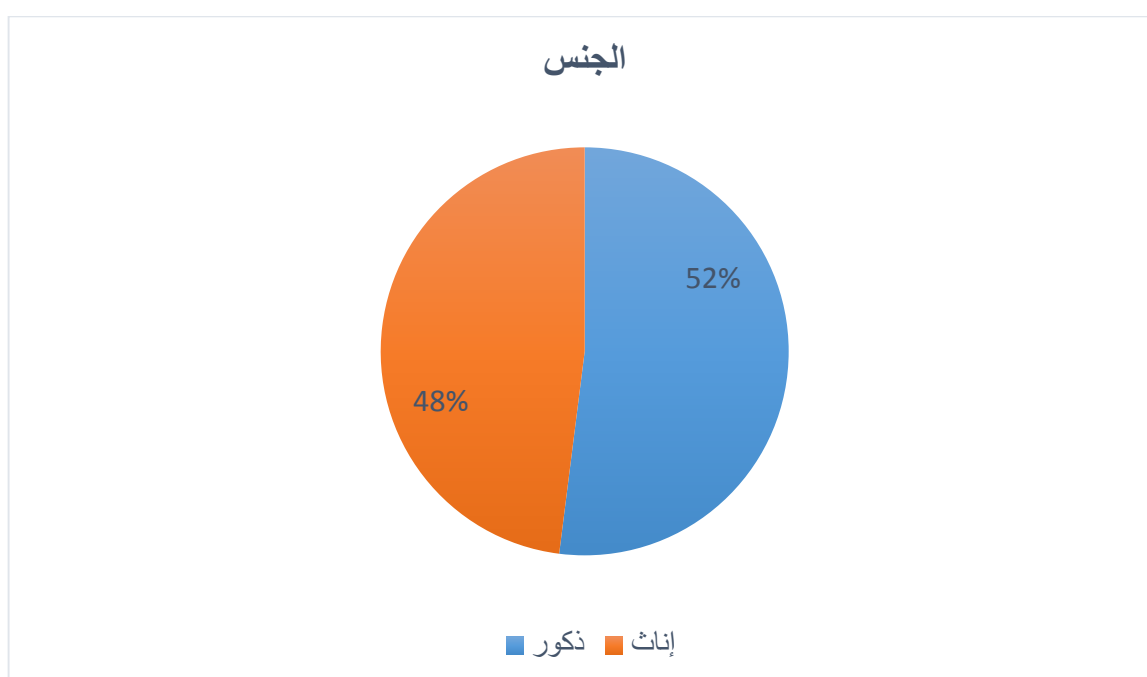
بلغ عدد الذكور في العينة ١٠٤ طفلاً (٥٢%)، وعدد الإناث ٩٦ طفلةً (٤٨%)، أي كانت نسبة

الانتشار متقاربة بين الجنسين.

لدراسة كون توزيع العينة متجانس بالنسبة للجنس، طبقنا اختبار Fisher's exact، ووجدنا أن قيمة

مستوى الدلالة $p = 0.09 > 0.05$ ؛ أي قيمة غير دالة إحصائياً، فالتوزيع طبيعي، وسندرس هذا المتغير

بواسطة الاختبارات المعلمية parametric tests.



الشكل البياني (3): توزيع المرضى حسب الجنس.

٣. توزيع المرضى حسب التظاهرات السريرية:

كانت الأعراض العامة (تعب، وهن، نقص وزن، شحوب...) التي راجع بها المرضى هي أشيع الأعراض

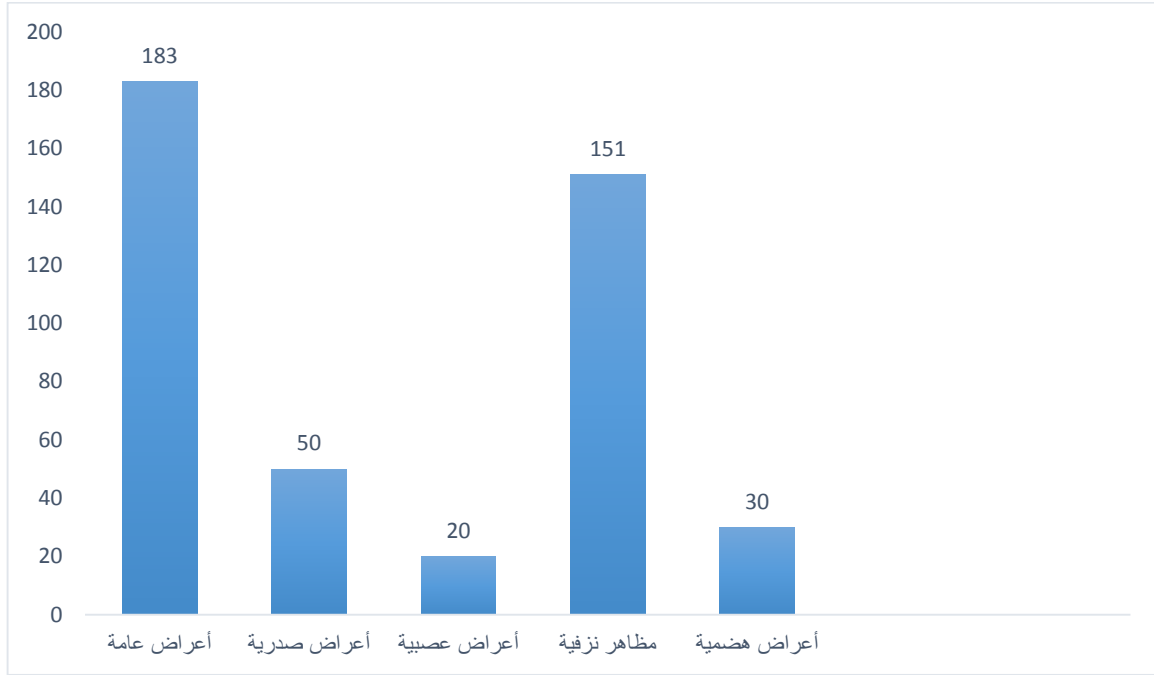
(١٨٣ طفلاً) (٩١,٥%)، ثم الأعراض النزفية بنسبة (٧٥,٥%) (١٥١ طفلاً)، وقد يعزى ارتفاع هذه

التظاهرات بشكل أساسي إلى أنها أكثر الأعراض التي يمكن ملاحظتها عند الأطفال الذين لا يمكنهم

التعبير عن أعراضهم بشكل واضح، وشكل هؤلاء الأطفال النسبة الأعلى في دراستنا. أما الأعراض

العصبية (صداع، أقياء.....) فكانت أقل الاعراض المشاهدة شكلت ١٠% فقط من التظاهرات التي تمت ملاحظتها.

النسبة المئوية (%)	عدد المرضى (n)	التظاهر السريري
91.5%	183	أعراض عامة
25%	50	أعراض صدرية
10%	20	أعراض عصبية
75.5%	151	مظاهر نزفية
15%	30	أعراض هضمية (أقياء ، نزوف هضمية.....)
الجدول (٨): توزيع المرضى حسب التظاهرات السريرية.		



الشكل البياني (4): توزيع المرضى حسب التظاهرات السريرية.

٤. توزع المرضى حسب الموجودات المخبرية:

نتائج الدراسة المخبرية لدى مرضى العينة في دراستنا كانت كالتالي:

كان متوسط تعداد الكريات البيض ٢١٠٠٠ كرية بيضاء وتراوحت القيم بين ١٦٠-٢٠٠٠ آلاف كرية، ولكن كانت نسبة المرضى الذين لديهم تعداد كريات بيضاء أكثر من ٥٠ ألف كرية يبلغ حوالي ١٨%، أما قيمة الخضاب الوسطية عند المرضى ٨,٧ غ/دل (٣-٤,١٢ غ/دل).

كما كان متوسط قيمة الصفائح ٣٥٠٠٠ صفيحةً وتراوحت القيم بين (١٠ ألف-١١٠ ألف).

الموجودات المخبرية القيمة الوسطية

٢١٠٠٠ كرية	WBC
٨,٧ غ/دل	HGB
٣٥٠٠٠ صفيحة	PLT

الجدول (٩): الموجودات المخبرية لدى مرضى العينة.

٥. توزع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النقوي:

كان النمطان M2 و M1 هما أشيع نمطين في عينة الدراسة الموجودة لدينا باستخدام الدراسة

المورفولوجية لنقي العظام حسب تصنيف FAB والتتميط المناعي أيضاً حيث كان عدد المرضى فيه

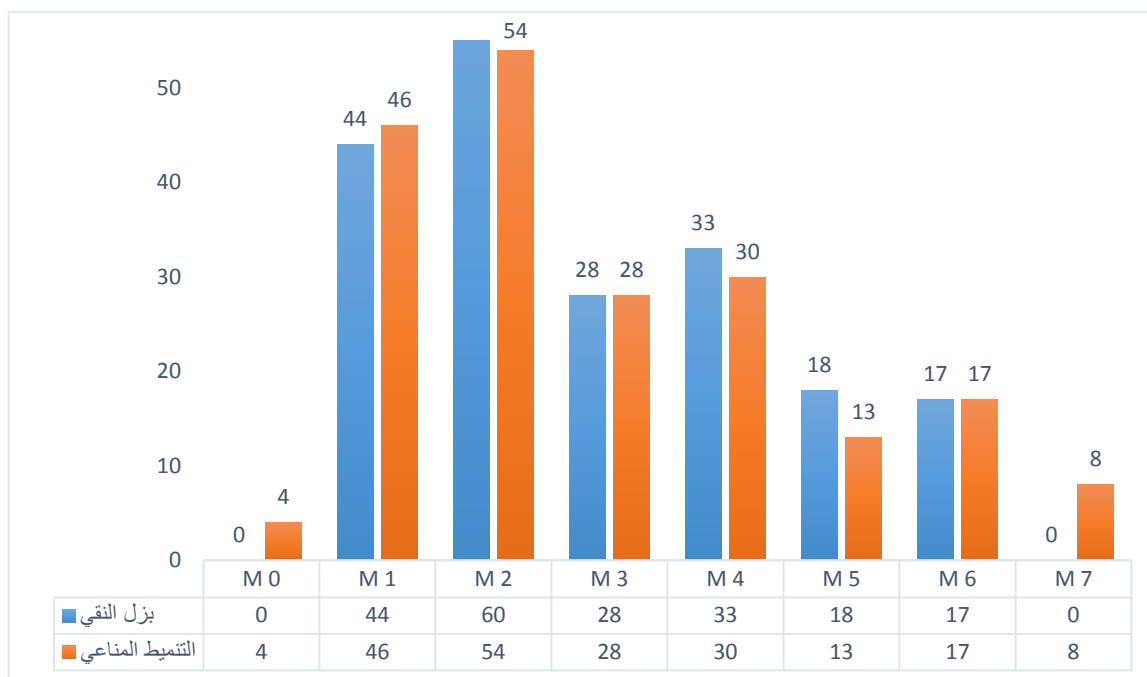
(٥٤-٦٠) مريضاً، (٤٦-٤٤) مريضاً، على التوالي.

لم يظهر بزل النقي (الدراسة المورفولوجية) مرضى من النمطين M0 و M7، وإنما أظهرت الدراسة أنماط

أو أمراض أخرى، ولكن تم تأكيد التشخيص باستخدام التتميط المناعي.

ويظهر الجدول التالي توزيع المرضى حسب الأنماط الشكلية:

التميط المناعي		بزل النقي		النمط الشكلي
النسبة المئوية (%)	عدد المرضى (n)	النسبة المئوية (%)	عدد المرضى (n)	
%2	4	–	–	M 0
%23	46	%22	٤٤	M 1
%27	54	%30	٦٠	M 2
%14	28	%14	٢٨	M 3
%15	30	%16.5	٣٣	M 4
%6.5	13	%9	١٨	M 5
%8.5	17	%8.5	١٧	M 6
%4	8	–	–	M 7
الجدول (١٠): توزيع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النقوي.				



الشكل البياني (5): توزيع المرضى حسب النمط الشكلي للابيضاض النقوي.

٦. توزيع المرضى حسب الاستجابة للعلاج:

بتطبيق البروتوكول المعتمد في شعبة أمراض الدم و الاورام ELAM02 كانت استجابة المرضى على العلاج جيدة (هدأة كاملة بعد نهاية الشوط الهجومي وقبل البدء بالعلاج التوطيدي) عند (١٣٤ مريضاً)

(٦٧%)، بينما كان هناك ٦٦ مريضاً (٣٣%) لم تحدث لديهم استجابة جيدة ، منهم ٢٥

مريضاً (٣٧،٨%) حدثت لديهم وفاة قبل تحقيق الهدأة و ٤١ مريض (٦٢،١%) حدثت لديهم استجابة جزئية أو لم تحدث لديهم استجابة وبمتابعة الخطة العلاجية تحققت الهدأة لدى (٨ مريضاً) لكن حدثت

لديهم الوفاة خلال مراحل لاحقة من الخطة و (١٠ مرضى) كانت لديهم استجابة سيئة في نهاية الخطة وتم وضعهم على علاج تلطيفي ثم حدثت لديهم الوفاة و (٢٣ مريض) وتم معالجتهم حسب البروتوكول

المعتمد ولكن حدثت لديهم الوفاة خلال تطبيق الخطة العلاجية قبل تحقيق الهدأة.

الاستجابة	عدد المرضى (n)	النسبة المئوية (%)
استجابة جيدة	١٣٤ مريضاً	67%
استجابة غير جيدة	٦٦ مريضاً	33%

الجدول (١١): توزيع المرضى حسب الاستجابة البدئية

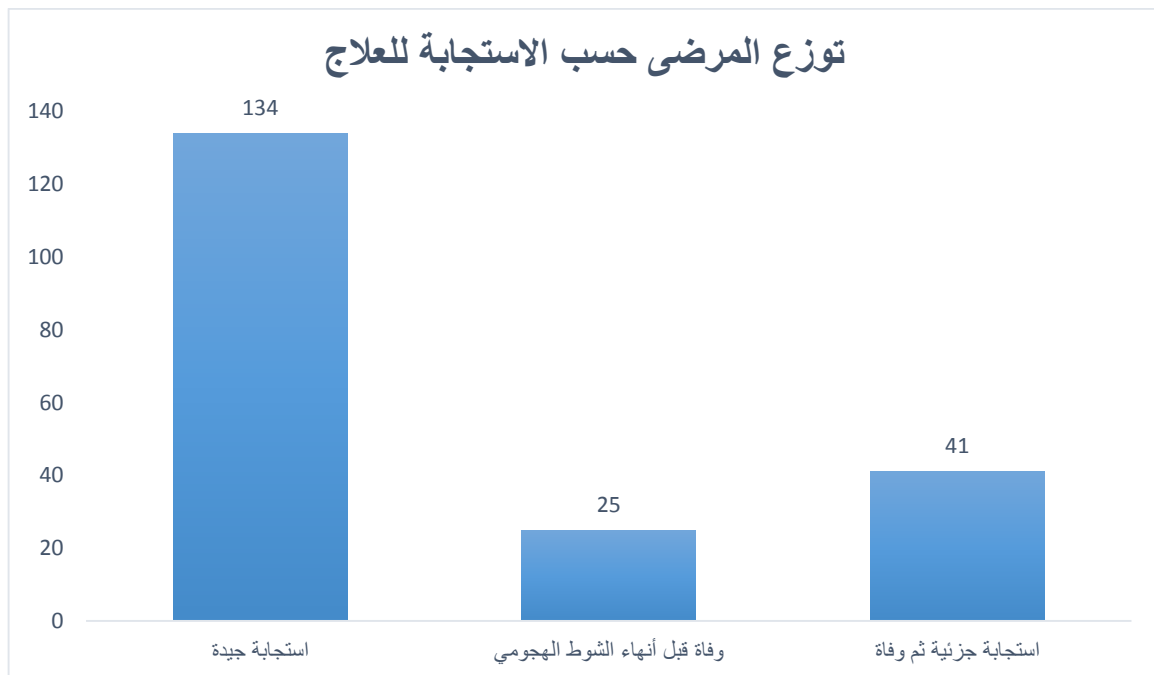
الاستجابة	عدد المرضى	النسبة المئوية
استجابة غير جيدة	وفاة بعد التشخيص وقبل تحقيق الهدأة	٢٥ مريضاً
	استجابة جزئية أو عدم استجابة ثم وفاة خلال المعالجة	٤١ مريضاً

الجدول (١٢): تصنيف المرضى الاستجابة غير الجيدة

الاستجابة عدد المرضى النسبة المئوية

استجابة جزئية	عدم استجابة للعلاج ووضع على علاج تلطيفي ثم وفاة	١٠ مريضاً	%٢٤,٣
أو عدم استجابة	استجابة للعلاج وتحقيق هدأة ثم وفاة خلال متابعة الخطأ	٨ مريضاً	%١٩,٥
	عدم استجابة ثم وفاة خلال المعالجة	٢٣ مريضاً	%٥٦

الجدول (١٣): تصنيف المرضى الاستجابة غير الجيدة



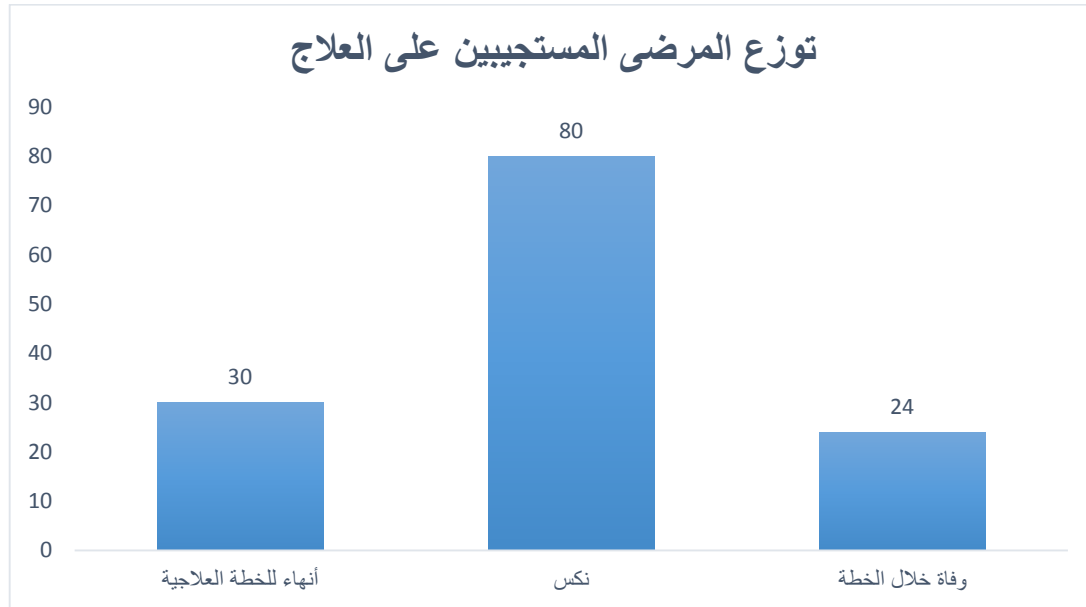
الشكل البياني (٦): توزيع المرضى حسب الاستجابة للعلاج.

٧. توزع المرضى المستجيبين على العلاج :

لوحظ أن المرضى الذين استجابوا على العلاج حدثت لديهم هدأة كاملة للمرض وأنهاء للخطة العلاجية عند (٣٠ مريض) (٢٢,٤%) منهم بينما كان هنالك (٢٤ مريض) (١٧,٩%) توفوا خلال متابعة الخطة العلاجية بينما حدث نكس للمرض بعد الاستجابة البدئية كشف من خلال المتابعة لمدة خمس سنوات وبلغت نسبتهم (٨٠ مريض) (٥٩,٧%).

حالة المرضى المستجيبين	عدد المرضى (n)	النسبة المئوية (%)
أنهاء للخطة العلاجية	٣٠	٢٢,٤%
وفاة خلال متابعة الخطة	٢٤	١٧,٩%
نكس	٨٠	٥٩,٧%
المجموع	١٣٤	١٠٠%

الجدول (١٤): توزع المرضى المستجيبين على العلاج



الشكل البياني (٧): توزع المرضى المستجيبين على العلاج .

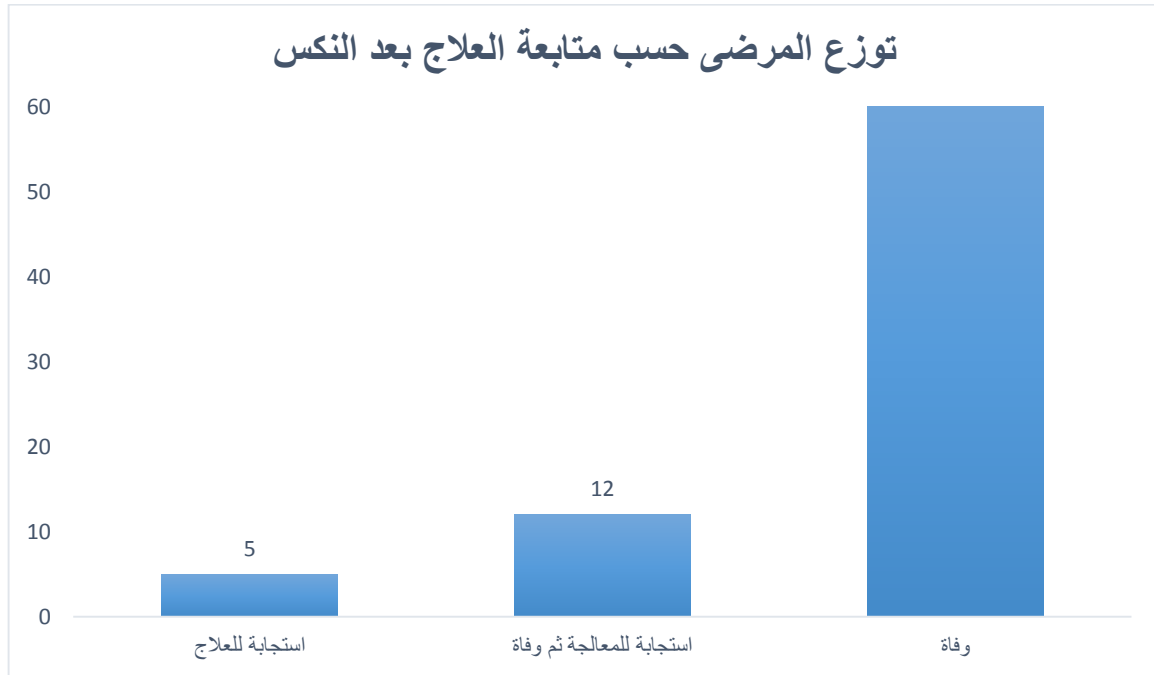
٨. توزع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس:

تمت مراجعة اضايير المرضى الذين حدث لديهم نكس (٨٠ مريض)، إذ عولجوا بحسب الخطة العلاجية المتبعة في الشعبة كانت نسبة المرضى الذين استجابوا على العلاج وأنهوا الخطة العلاجية (٦,٢%) (٥) مرضى فقط، بينما كان هناك ١٢ مريض استجابوا للمعالجة لكن حدثت لديهم الوفاة خلال متابعة المعالجة وهناك (٦٣ مريض) لم يستجيبوا للمعالجة وحدثت لديهم الوفاة خلال العلاج.

الاستجابة بعد النكس عدد المرضى (n) النسبة المئوية (%)

استجابة للعلاج وأنهاء للخطة العلاجية	٥	%٦,٢
استجابة للعلاج ثم وفاة بمرحلة لاحقة من الخطة	١٢	%١٥
وفاة خلال المعالجة	٦٣	%٧٨,٧

الجدول (١٥): توزع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس.



الشكل البياني (٨): توزيع المرضى حسب متابعة العلاج بعد النكس.

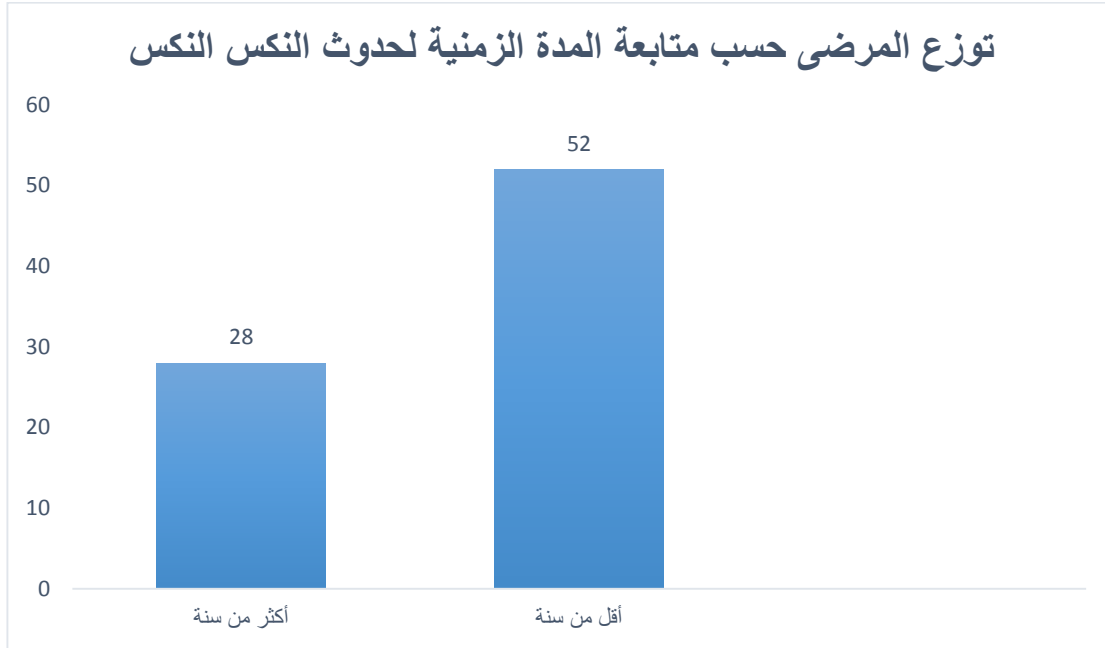
٩. توزيع المرضى حسب زمن حدوث النكس :

تمت مراجعة أضيابير المرضى الذين حدث لديهم نكس حيث وجد أن النكس حدث قبل مرور سنة من التشخيص لدى ٥٢ مريض (٦٥%) بينما حدث النكس بعد مرور سنة لدى ٢٨ مريض (٣٥%).

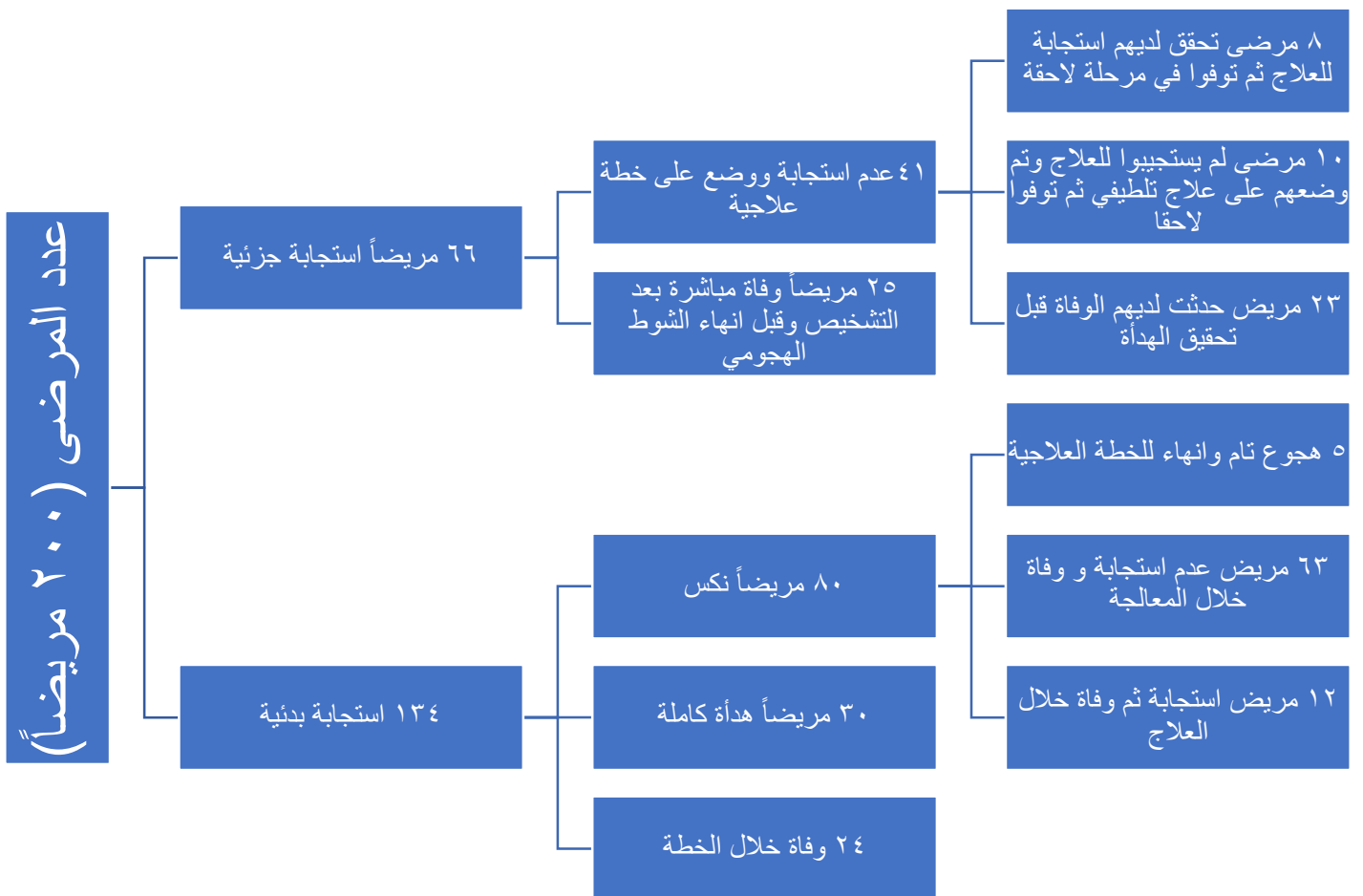
زمن حدوث النكس عدد المرضى (n) النسبة المئوية (%)

أقل من سنة من التشخيص	٥٢	٦٥%
أكثر من سنة على التشخيص	٢٨	٣٥%

الجدول رقم (١٦) توزيع المرضى حسب زمن حدوث النكس



الشكل رقم (٩) توزيع المرضى حسب زمن النكس



الشكل رقم (٣) : ملخص الدراسة

٩. معدل البقيا الكلي (OS) ومعد البقيا بدون مراضة (EFS):

كان معدل البقيا الكلي لمدة خمس سنوات (١٧,٥%) (٣٥ مريض) بينما كان معدل البقيا بعد النكس لمدة خمس سنوات (٦,٢%) (٥ مريض) بينما كان معدل البقيا بدون مراضة الكلي لمدة خمس سنوات (١٥%) (٣٠ مريض) ،

معدل البقيا	عدد المرضى (n)	النسبة المئوية (%)
معدل البقيا الكلي (OS) لمدة خمس سنوات	٣٥	١٧,٥%
معدل البقيا بعد النكس (لمدة خمس سنوات	٥	٦,٢%

الجدول رقم (١٧) توزيع المرضى حسب معدل البقيا

معدل البقيا بدون مراضة	عدد المرضى (n)	النسبة المئوية (%)
معدل البقيا الكلي من دون مراضة (EFS) لمدة خمس سنوات	٣٠	١٥%

الجدول رقم (١٨) توزيع المرضى حسب البقيا بدون مراضة

مقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة	حجم العينة	تاريخ الدراسة	البلد	العمر
دراستنا الحالية	٢٠٠ مريضاً	٢٠٢٣	سوريا	٤,٨ سنة
Lee	١٤١ مريضاً	٢٠٢٠	كوريا الجنوبية	٩,١ سنة
Hao	٩٨ مريضاً	٢٠٢٠	فيتنام	٥,٥ سنة
Rubnitz	١٩١ مريضاً	٢٠٠٦	الولايات المتحدة الأمريكية	١٠-٠ سنة = ١١٧ مريضاً ١٠ < سنة = ٧٤ مريضاً

الجدول (١٩): الفرق في المتغيرات الديموغرافية بين دراستنا والدراسات العالمية.

المتغير	دراستنا الحالية	Lee	Hao	Rubnitz
الجنس	ذكور (طفل)	٩٣	٦٣	٨٨
	إناث (طفل)	٥١	٣٥	١٠٣
WBC	٢١٠٠٠	١٥٣٠٠	٤٧٢٤٠	$50 > \text{ألف} = 41$ طفلاً $50 < \text{ألف} = 19$ طفلاً
PLT	٣٥٠٠٠	--	٦٥٠٠٠	$50 > \text{ألف} = 22$ طفلاً $50 < \text{ألف} = 38$ طفلاً
HGB غ/دل	٨,٧	--	٨,٥	$8 > 18$ طفلاً $8-10 = 32$ طفلاً $10 < 9$ طفلاً
أشيع الأنماط	M1, M2	M1M2	M1, M2	M1, M2

الجدول (٢٠): مقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية من حيث الموجودات المخبرية والأنماط.

بالمقارنة بين دراستنا والدراسات العالمية نجد أن الموجودات المخبرية كانت متقاربة، ما عدا دراسة **Hao** حيث كان تعداد الكريات البيض في عينة الدراسة لديه أعلى من دراستنا، أما بالنسبة للأنماط فقد كان النمطان M1 و M2 هما أشيع نمطان في الدراسات جميعها.

المتغير	دراستنا الحالية	Lee	Hao	Rubnitz
الهدأة الكاملة	%٧١	%٨٠,٦	٨٢,٦	%٨٤
معدل البقيا الكلّي OS	%١٧,٥	%٥٩,٩	%٢٣,٣	-----
معدل البقيا بدون مراضة الكلّي EFS	%١٥	%٥٠,١	%٢٠,٢	-----
النكس	%٥٦,٣	--	%٤٧	%٣٧,٥
معدل البقيا بعد النكس	%٦,٢	-----	-----	23.3%
زمن حدوث النكس (أقل من سنة بعد التشخيص)	%٦٥			%٦٢

الجدول (٢١): مقارنة معدل الهدأة والنكس ومعدل البقيا بين دراستنا والدراسات العالمية.

نلاحظ أن الهدأة الأولى كانت أقل في دراستنا منها في باقي الدراسات العالمية، بينما كانت نسبة النكس أعلى من النسب في الدراسات العالمية.

كان معدل البقيا الكلّي (OS) والبقيا بدون مراضة (EFS) أقل في دراستنا مقارنة بالدراسات الأخرى، ويجب الأخذ بعين الاعتبار سوء الظروف المعيشية في بلدنا خاصة أن الدراسة قامت على المرضى في فترة الحرب في بلدنا الحبيب، ما كان عاملاً أساسياً في سوء الإنذار نتيجة وفاة الأطفال لتأخر إسعافهم إلى المستشفى أو عدم القدرة على الاعتناء بهم بالشكل المطلوب بالإضافة إلى الاختلاف بطبيعة البروتوكولات المطبقة .

مناقشة النتائج:

راجع شعبة امراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق ما يقارب ١٤٩٩ حالة ابيضاض دم لمفاوي حاد (٧٧,٥%)، و ٤٣٥ حالة ابيضاض دم نقوي حاد (٢٢,٥%). شملت العينة في دراستنا بعد تطبيق معايير القبول والاستبعاد ٢٠٠ طفلاً من الأطفال المقبولين في شعبة أورام الدم في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، المصابين بالابيضاض النقوي الحاد والمعالجين في الشعبة.

تراوح عمر المرضى بين شهر - ١٤ سنة، مع متوسط حسابي يبلغ (٤,٨ ± ٣,٧ سنة)، كانت فئة (السنة حتى العشر سنوات) الأشيع في دراستنا وهذا يتوافق مع نسب انتشار AML. وعلى الرغم من أنه لا يوجد فرق في الانتشار بين الذكور والإناث لم يكن هناك فرق هام في دراستنا من حيث الذكور والإناث.

كانت الأعراض العامة التي راجع بها المرضى هي أشيع الأعراض (١٨٣ طفلاً) (٩١,٥%)، ثم الأعراض النزفية بنسبة (٧٥,٥%) (١٥١ طفلاً)، وقد يعزى ارتفاع هذه التظاهرات بشكل أساسي إلى أنها أكثر الأعراض التي يمكن ملاحظتها عند الأطفال الذين لا يمكنهم التعبير عن أعراضهم بشكل واضح، وشكل هؤلاء الأطفال النسبة الأعلى في دراستنا.

كان متوسط تعداد الكريات البيض ٢١٠٠٠ كرية بيضاء، أما قيمة الخضاب الوسطية عند المرضى ٨,٧ غ/دل، كما كان متوسط قيمة الصفائح ٣٥٠٠٠ صفيحةً، وهذه القيم متوافقة مع الإصابة ب AML.

كان النمطان M2 و M1 هما أشيع نمطين في عينة الدراسة الموجودة لدينا باستخدام بزل النقي والتميط المناعي أيضاً حيث كان عدد المرضى فيه (٥٤-٦٠) مريضاً، (٤٤-٤٦) مريضاً، على التوالي، تتوافق هذه القيم مع نسب الانتشار العالمية لل AML.

بتطبيق نظام ELAM02 كانت استجابة المرضى على العلاج جيدة عند (١٣٤ مريضاً) (٦٧%)، بينما كان هناك ٦٦ مريضاً (٣٣%) لم يحققوا استجابة، منه ٢٥ مريضاً (٣٧,٨%) حدثت لديهم وفاة قبل انتهاء الشوط الهجومي، وحدث استجابة غير جيدة عند ٤١ مريضاً (٦٢%) حدثت لديهم استجابة جزئية أو لم تحدث لديهم استجابة وبمتابعة الخطة العلاجية تحققت الهدأة لدى (٨ مريض) لكن حدثت لديهم الوفاة خلال مراحل لاحقة من الخطة و ١٠ مريض كانت لديهم استجابة سيئة في نهاية الخطة وتم وضعهم على علاج تلطيفي ثم حدثت لديهم الوفاة و ٢٣ مريض وتم معالجتهم حسب البروتوكول المعتمد ولكن حدثت لديهم الوفاة خلال تطبيق الخطة العلاجية .

لوحظ أن المرضى الذين استجابوا على العلاج حدثت هدأة كاملة للمرض عند (٣٠ مريض) (٢٢,٤%) وحدثت الوفاة خلال تطبيق الخطة لدى (٢٤ مريض) (١٧,٩%) منهم بينما حدث نكس للمرض بعد الاستجابة كشفت من خلال المتابعة طويلة الأمد عند (٨٠ مريض) (٥٩,٧%).

تمت متابعة المرضى الذين حدث لديهم نكس (٨٠ مريض)، وكانت نسبة المرضى الذين استجابوا على العلاج وأنهم الخطة العلاجية (٦,٢%) (٥) مريض فقط،، بينما كان هناك (١٢ مريض) (١٥%) حققوا استجابة للعلاج لكن توفوا خلال متابعة الخطة العلاجية وكان هناك ٦٣ مريض توفوا خلال العلاج دون تحقيق استجابة للعلاج (٧٨,٧%).

كان عدد المرضى الذين حدث لديهم نكس قبل مرور عام على التشخيص ٥٢ مريض (٦٥%) بينما كان عدد المرضى الذين حدث لديهم نكس بعد مرور سنة ٢٨ مريض (٣٥%).

كان معدل البقاء لمدة خمس سنوات عند المرضى الذين حدث لديهم نكس هو (٦,٢%) (٥ مريض) بينما كان معدل البقاء الكلي (١٧,٥%) (٣٥ مريض).

وبلغ معدل البقاء بدون مراضة الكلي (١٥%) (٣٠ مريض).

الاستنتاجات:

- ١- إنَّ نسبة انتشار AML لدينا مشابهة للنسبة العالمية لكن نسبة البقيا لدينا أقل من النسب العالمية
- ٢- نسبة حدوث النكس بعد الهدأة الأولى كانت عالية مقارنة بالدراسات العالمية ربما يتعلق الأمر بالبروتوكول المطبق و كذلك بدراسة العوامل الانذارية مثل الدراسة الخلوية الجينية التي تؤثر على الإنذار وعدم أجراؤها بشكل روتيني.
- ٣- البروتوكول العلاجي المطبق لا يؤدي إلى تحقيق نتائج جيدة ربما بسبب عدم القدرة على تطبيق الجرعات العالية حسب البروتوكول العالمي الموضوع و ارتفاع نسبة النكس وارتفاع نسبة حدوث الانتانات و عدم توافر البنية التحتية وصعوبة توفير المواد ونقص الكادر التمريضي وظروف العناية والعقامة .

التوصيات:

- ١- إعداد سجلات جيدة ودقيقة ومدرسة لبيانات مرضى الأورام يسهل الوصول إليها ليسهل إجراء دراسات بحثية.
- ٢- تحديث البروتوكولات العلاجية الكيماوية المتبعة لدينا، وجعلها متوافقة مع العلاجات العالمية الحديثة وتحديثها دورياً، وتأمين المستلزمات لتطبيق المعالجة المطلوبة، وكادر تمريضي وبنية تحتية وغرف عزل.
- ٣- ضرورة توفير دراسات صبغية وجينية وخلوية، وتحاليل نوعية أخرى (FCM،دراسة صبغية.....) في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

- ٤- إجراء المزيد من الدراسات البحثية مستقبلاً، خاصة بعد افتتاح مركز الخلايا الجذعية في المشفى، وتفعيل زرع النقي الغيري لمعرفة دوره في تحسين معدل البقية بالمقارنة مع الدراسة الحالية.

مراجع القسم النظري

- [1] S. Faderl and H. Kantarjian Elihuuesteyyeditors, "Acute Leukemias SecondddEdition." [Online]. Available: <http://www.springer.com/series/5416>
- [2] P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, J. D. Fish, and Philip. Preceded by: Lanzkowsky, *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*.
- [3] C. W. Elgarten and R. Aplenc, "Pediatric acute myeloid leukemia: Updates on biology, risk stratification, and therapy," *Curr Opin Pediatr*, vol. 32, no. 1, pp. 57–66, Feb. 2020, doi: 10.1097/MOP.0000000000000855.
- [4] "Cancer Statistics Review, 1975–2011 – Previous Version – SEER Cancer Statistics Review." https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/ (accessed May 18, 2023).
- [5] A. S. Moore, P. R. Kearns, S. Knapper, A. D. J. Pearson, and C. M. Zwaan, "Novel therapies for children with acute myeloid leukaemia," *Leukemia*, vol. 27, no. 7, pp. 1451–1460, Jul. 2013, doi: 10.1038/LEU.2013.106..
- [6] A. Plana *et al.*, "Pediatric Cancer Data Commons: Federating and Democratizing Data for Childhood Cancer Research," *JCO Clin Cancer Inform*, no. 5, pp. 1034–1043, Dec. 2021, doi: 10.1200/cci.21.00075.
- [7] A. Bonaventure *et al.*, "Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD–2): a population–based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries," *Lancet Haematol*, vol. 4, no. 5, pp. e202–e217, May 2017, doi: 10.1016/S2352–3026(17)30052–2.
- [8] A. E. Seif, "Pediatric leukemia predisposition syndromes: clues to understanding leukemogenesis," *Cancer Genet*, vol. 204, no. 5, pp. 227–244, May 2011, doi: 10.1016/J.CANCERGEN.2011.04.005.

- [9] S. A. Savage and C. Dufour, "Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia," *Semin Hematol*, vol. 54, no. 2, pp. 105–114, Apr. 2017, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2017.04.004.
- [10] M. C. Zwaan, D. Reinhardt, J. Hitzler, and P. Vyas, "Acute leukemias in children with Down syndrome," *Pediatr Clin North Am*, vol. 55, no. 1, pp. 53–70, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.PCL.2007.11.001.
- [11] J. C. Shand, "Looking up for AML in Down syndrome," *Blood*, vol. 129, no. 25, pp. 3273–3274, Jun. 2017, doi: 10.1182/BLOOD-2017-04-778977.
- [12] C. N. Hahn *et al.*, "Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia," *Nat Genet*, vol. 43, no. 10, pp. 1012–1019, Oct. 2011, doi: 10.1038/NG.913.
- [13] J. Pedersen-Bjergaard, M. K. Andersen, D. H. Christiansen, and C. Nerlov, "Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia," *Blood*, vol. 99, no. 6, pp. 1909–1912, Mar. 2002, doi: 10.1182/BLOOD.V99.6.1909.
- [14] O. Kosmider and F. Moreau-Gachelin, "From mice to human: the 'two-hit model' of leukemogenesis," *Cell Cycle*, vol. 5, no. 6, pp. 569–570, Mar. 2006, doi: 10.4161/CC.5.6.2577.
- [15] S. E. Conneely and A. M. Stevens, "Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy," *Curr Oncol Rep*, vol. 23, no. 2, Feb. 2021, doi: 10.1007/S11912-020-01009-3.
- [16] P. Brown *et al.*, "The incidence and clinical significance of nucleophosmin mutations in childhood AML," *Blood*, vol. 110, no. 3, pp. 979–985, Aug. 2007, doi: 10.1182/BLOOD-2007-02-076604.

- [17] J. Cason, J. Trujillo, E. Estey, Y. Huh, E. Freireich, and S. Stass, "Peripheral Acute Leukemia: High Peripheral but Low–Marrow Blast Count," *Blood*, vol. 74, no. 5, pp. 1758–1761, Oct. 1989, doi: 10.1182/BLOOD.V74.5.1758.1758.
- [18] B. J. Bain, *Leukaemia diagnosis*. Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: [https://www.wiley.com/en-
ie/Leukaemia+Diagnosis%2C+5th+Edition-p-9781119210542](https://www.wiley.com/en-ie/Leukaemia+Diagnosis%2C+5th+Edition-p-9781119210542)
- [19] D. S. Krause and R. A. van Etten, "Right on target: Eradicating leukemic stem cells", doi: 10.1016/j.molmed.2007.09.003.
- [20] S. Angelescu *et al.*, "Value of Multifaced Approach Diagnosis and Classification of Acute Leukemias," *Maedica (Bucur)*, vol. 7, no. 3, p. 254, Sep. 2012, Accessed: May 20, 2023. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC3566891/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566891/)
- [21] E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, Jaffe et al, and J. W. Vardiman, *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, 2001. Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2001>
- [22] J. W. Vardiman *et al.*, "The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes," 2009, doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [23] M. C. Bene *et al.*, "Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).," *Leukemia*, vol. 9, no. 10, pp. 1783–1786, Oct. 1995, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/7564526>

- [24] D. A. Arber *et al.*, "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia," *Blood*, vol. 127, no. 20, pp. 2391–2405, May 2016, doi: 10.1182/BLOOD-2016-03-643544.
- [25] C. Mitchell, G. Hall, and R. T. Clarke, "Acute leukaemia in children: Diagnosis and management," *BMJ (Online)*, vol. 338, no. 7709, pp. 1491–1495, Jun. 20, 2009. doi: 10.1136/bmj.b2285.
- [26] U. Creutzig *et al.*, "Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel," 2012, doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.
- [27] U. Creutzig *et al.*, "The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia Creutzig," 2014, doi: 10.3324/haematol.2014.104182.
- [28] H. Döhner *et al.*, "Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN," *Blood*, vol. 140, no. 12, pp. 1345–1377, Sep. 2022, doi: 10.1182/BLOOD.2022016867.
- [29] H. Döhner *et al.*, "Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN," *Blood*, vol. 140, no. 12, pp. 1345–1377, Sep. 2022, doi: 10.1182/BLOOD.2022016867.
- [30] B. D. Cheson *et al.*, "Revised Recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 24, pp. 4642–4649, Dec. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [31] R. J. Stubbins, A. Francis, F. Kuchenbauer, and D. Sanford, "Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners

in Oncology,” *Current Oncology*, vol. 29, no. 9. MDPI, pp. 6245–6259, Sep. 01, 2022. doi: 10.3390/curroncol29090491.

[32] K. Derwich, D. Mitkowski, and J. Skalska–Sadowska, “Acute Myeloid Leukemia in Pediatric Patients: A Review About Current Diagnostic and Treatment Approaches,” in *Myeloid Leukemia*, InTech, 2018. doi: 10.5772/intechopen.70937.

[33] J. Koreth *et al.*, “Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials,” *JAMA*, vol. 301, no. 22, pp. 2349–2361, Jun. 2009, doi: 10.1001/JAMA.2009.813.

[34] Karen Whalen (ed.), *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology 6th edition (Lippincott Illustrated Reviews Series)*. LWW, 2014. Accessed: May 19, 2023. [Online]. Available: <https://www.amazon.com/Lippincott-Illustrated-Reviews-Pharmacology-6th/dp/1451191774>

[35] R. M. Stone *et al.*, “Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 5, pp. 454–464, Aug. 2017, doi: 10.1056/NEJMOA1614359/SUPPL_FILE/NEJMOA1614359_DISCLOSURES.PDF.

[36] L. Sung *et al.*, “Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia,” *Cancer*, vol. 115, no. 5, pp. 1100–1108, Mar. 2009, doi: 10.1002/CNCR.24107.

[37] H. Inaba *et al.*, “Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis,” *Cancer*, vol. 113, no. 3, pp. 522–529, Aug. 2008, doi: 10.1002/CNCR.23581.

[38] L. Sung, P. C. Nathan, S. M. H. Alibhai, G. A. Tomlinson, and J. Beyene, “Meta-analysis: effects of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection,” *Ann Intern Med*,

vol. 147, no. 6, pp. 400–411, Sep. 2007, doi: 10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00010.

[39] B. Kurt *et al.*, “Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia,” *Cancer*, vol. 113, no. 2, pp. 376–382, Jul. 2008, doi: 10.1002/CNCR.23563.

[40] J. E. Rubnitz, “How I treat pediatric acute myeloid leukemia,” *Blood*, vol. 119, no. 25, pp. 5980–5988, Jun. 2012, doi: 10.1182/BLOOD-2012-02-392506.

Abstract

Background: Acute Myeloid leukemia is an important malignancies in children ,and it comprise 20%of all cases of acute leukemia.

Objective: The purpose of this study was to determine the prevalence rate of AML in children who were admitted to the oncology and hematology department at Children University Hospital in Damascus,and determine the response to the therapeutic protocol and to determine the survival and the relapse rate and compare that to the global proportion.

Materials and Methods: A retrospective, cohort study was conducted, included 200 children with Acute Myeloid Leukemia who were admitted to the oncology and hematology department at Children's University Hospital in Damascus between 1/1/2008 and 31/12/2017. The study variables included Age,sex,clinical manifestation,tumor classification,laboratory findings (Bone Marrow,FCM.....), response to treatment, EFS and OS.

Results: M1,M2 were the most common subtype.

With ELAM02 protocol the complete remission was in 71% of patient and the relapse happened in 56,3% of patient

The overall survival rate was 17,5% and event free survival was 15%

conclusion: the prevalence of AML similar to the global propotion but the relapse rate was higher and the survival rate was lower and the therapeutical protocol doesnt achive satisfying result.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, overall survival ,event free survival,.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and scientific research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics



**Survival rate and relapse in children with acute myeloid
leukemia treated without hemopoietic stem cells
transplantation in Damascus university children`s hospital**

By: Dr. Mohammad Haj Ali

Supervisor
PhD. M.D. Maged Kheder

2023-204

