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

تأثير العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغين بعد العلاج الكيميائي التصليدي

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة
قسم أمراض الدم

إعداد

منى عبدالمنان عرابي

إشراف

الأستاذ الدكتور أمين سليمان
رئيس قسم أمراض الدم

رئاسة

الأستاذ الدكتور محمد شحادة آغا
رئيس قسم الأمراض الباطنة

(2021)

قرار لجنة الحكم

تصريح

"لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اِقْتُبِسَ بالكامل من عمل علمي آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي معهد تعليمي"

قائمة المحتويات Table of Contents

قائمة المحتويات Table of Contents ٣

قائمة الجداول List of Table: ٦

قائمة المخططات List of Illustration: ٧

قائمة الاختصارات List Of Abbreviation: ٨

الملخص: ١٠

الفصل الأول: أدبيات البحث ١١

1.الابيضاض النقوي الحاد: ١٢

1.1. التعريف ١٢

2.1. الوبائيات: ١٢

3.1. العوامل المسببة: ١٢

4.1. السير السريري: ١٥

5.1. خطة العمل لمقاربة وتشخيص الابيضاض النقوي الحاد: ١٨

6.1. التشخيص Diagnosis: ٢١

7.1. تصنيف الابيضاض النقوي الحاد: ٢٢

8.1. العوامل الإنذارية: ٢٣

9.1. المقاربة العلاجية ٢٥

10.1. المراقبة بعد انتهاء المعالجة ٢٨

2. الوقاية من حدوث الإنتانات خلال فترة نقص العدلات التالي للعلاج الكيميائي ٣٠

1.2. المقدمة ٣٠

2.2. تعريف حمى نقص العدلات: ٣٠

3.2. العوامل الممرضة المرتبطة بحدوث إنتانات لدى مرضى نقص العدلات ٣٠

4.2. ارتباط بعض العوامل بحدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الخباثات المتلقين للمعالجة الكيميائية ٣٣

5.2. توصيات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) لخطورة تطور إنتان لدى مرضى السرطان: ٣٦

6.2.المعالجة الوقائية ضد الجراثيم خلال فترة نقص العدلات لدى مرضى السرطان ٣٧

الفصل الثاني: الدراسة العملية ٣٩

1. خلفية البحث وأهميته : ٤٠

2. مسوغات البحث: ٤٠

3. هدف البحث: ٤٠

4. المواد والطرائق Material and Methods : ٤١

1.4. تعاريف ومفاهيم الدراسة : ٤١

2.4. نمط الدراسة :Study Design : ٤١

3.4. مكان الدراسة: ٤١
4.4. زمان الدراسة: ٤١
5.4. عينة الدراسة: ٤١
6.4. معايير الاشتمال Inclusion Criteria: ٤١
7.4. معايير الاستبعاد Exclusion Criteria: ٤٢
8.4. بروتوكولات المعالجة الكيميائية التصليدية: ٤٢
9.4. مراحل العمل: ٤٢
10.4. متغيرات الدراسة: ٤٣
11.4. الدراسة الإحصائية ٤٣
12.4. التكاليف ومصدر التمويل ٤٤
5.النتائج Results: ٤٥
1.5. توصيف العينة: ٤٥
1.1.5 توزع العينة حسب الجنس: ٤٥
2.1.5. توزع العينة حسب العمر: ٤٦
3.1.5. توزع العينة حسب نمط الابيضاض: ٤٧
4.1.5. توزع العينة حسب المعالجة الكيميائية: ٤٨
5.1.5. توزع العينة حسب تاريخ نقص العدلات: ٤٩
6.1.5. النتائج التي حصلنا عليها حسب مجموعتي الدراسة والمتغيرات المدروسة: ٥٠
7.1.5. توزع مجموعتي الدراسة حسب حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات ≤ 1000 دون حمى: ... ٥١
8.1.5. توزع العينة حسب تاريخ تحسن العدلات دون حمى دون حمى: ٥٢
2.5. دراسة ارتباط تطور حمى نقص العدلات بالمتغيرات لدى مجموعتي الدراسة: ٥٣
1.2.5. ارتباط الجنس مع حدوث حمى نقص العدلات ٥٣
2.2.5. ارتباط العمر بحدوث حمى نقص العدلات: ٥٤
3.2.5. ارتباط نمط الابيضاض مع حدوث حمى نقص العدلات: ٥٥
4.2.5. ارتباط نمط المعالجة الكيميائية مع حدوث حمى نقص العدلات: ٥٦
5.2.5. ارتباط تاريخ حدوث نقص العدلات مع حدوث حمى نقص العدلات: ٥٧
6.2.5. ارتباط إعطاء الليفوفلوكساسين مع حدوث حمى نقص العدلات: ٥٨
3.5. النتائج التي حصلنا عليها عن توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب متغيرات الدراسة: ٥٩
1.3.5. ارتباط الجنس مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين: ٦٠
2.3.5. ارتباط العمر مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين: ٦١
3.3.5. ارتباط نمط الابيضاض مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين: ٦٢

4.3.5. ارتباط نمط المعالجة الكيميائية مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين: ٦٣

5.3.5. ارتباط تاريخ حدوث نقص العدلات مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين: ٦٤

6.المناقشة: ٦٥

7.الاستنتاج: ٦٩

8.محددات الدراسة: ٦٩

9.التوصيات: ٦٩

10.الاقتراحات: ٧٠

11. المراجع: ٧١

Abstract ٨١

قائمة الجداول List of Table:

الجدول رقم 1: المستضدات الشائعة للخلايا بالتنميط المناعي للابيضاض النقوي الحاد AML ٢٠

الجدول رقم 2: التصنيف الإنذاري للابيضاض النقوي الحاد AML حسب ELN ٢٤

الجدول رقم 3: أهم العوامل الممرضة المشاهدة لدى مرضى حمى نقص العدلات..... ٣١

الجدول رقم 4: توزع المرضى حسب الجنس..... ٤٥

الجدول رقم 5: توزع المرضى حسب العمر ٤٦

الجدول رقم 6: توزع المرضى حسب نمط الابيضاض..... ٤٧

الجدول رقم 7: توزع المرضى وفق المعالجة الكيميائية التصليدية ٤٨

الجدول رقم 8: توزع العينة حسب تاريخ حدوث نقص العدلات ٤٩

الجدول رقم 9: توزع المرضى على مجموعتي الدراسة ٥٠

الجدول رقم 10: توزع مجموعتي الدراسة حسب متغيرات البحث..... ٥٠

الجدول رقم 11: توزع مرضى مجموعتي الدراسة وفق حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات دون حمى ٥١

الجدول رقم 12: توزع العينة حسب تاريخ تحسن العدلات دون حمى..... ٥٢

الجدول رقم 13: حدوث حمى نقص العدلات حسب الجنس ٥٣

الجدول رقم 14: حدوث حمى نقص العدلات حسب العمر ٥٤

الجدول رقم 15: حدوث حمى نقص العدلات حسب نمط الابيضاض ٥٥

الجدول رقم 16: حدوث حمى نقص العدلات حسب نمط العلاج الكيميائي التصليدي..... ٥٦

الجدول رقم 17: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات ٥٧

الجدول رقم 18: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع إعطاء الليفوفلوكساسين ٥٨

الجدول رقم 19: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب متغيرات الدراسة ٥٩

الجدول رقم 20: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب الجنس وحدوث حمى نقص العدلات..... ٦٠

الجدول رقم 21: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب العمر وحدوث حمى نقص العدلات ٦١

الجدول رقم 22: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط الابيضاض وحدوث حمى نقص العدلات ٦٢

الجدول رقم 23: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط المعالجة وحدوث حمى نقص العدلات ٦٣

الجدول رقم 24: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات لدى المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين . ٦٤

الجدول رقم 25: نسب حدوث حمى نقص العدلات بدراستنا و دراسة Samantha: ٦٨

قائمة المخططات List of Illustration:

المخطط رقم 1: توزع تجرثم الدم لدى مرضى حمى نقص العدلات حسب الإصابة بالجراثيم إيجابية وسلبية الغرام حسب الدراسات المجراة من سنة 1973-2000 ضمن EORTC ٣٢
المخطط رقم 2: توزع المرضى حسب الجنس ٤٥
المخطط رقم 3: توزع المرضى حسب العمر ٤٦
المخطط رقم 4: توزع المرضى حسب نمط الابيضاض ٤٧
المخطط رقم 5: توزع المرضى حسب المعالجة الكيميائية التصليدية ٤٨
المخطط رقم 6: توزع المرضى حسب تاريخ حدوث نقص العدلات ٤٩
المخطط رقم 7: توزع مرضى مجموعتي الدراسة وفق حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات دون حمى ٥١
المخطط رقم 8: توزع المرضى حسب تاريخ تحسن تعداد العدلات ٥٢
المخطط رقم 9: توزع حدوث حمى نقص العدلات حسب الجنس ٥٣
المخطط رقم 10: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب العمر ٥٤
المخطط رقم 11: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب نمط الابيضاض ٥٥
المخطط رقم 12: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب نمط المعالجة الكيميائية ٥٦
المخطط رقم 13: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات ٥٧
المخطط رقم 14: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع إعطاء الليفوفلوكساسين ٥٨
المخطط رقم 15: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب الجنس وحدوث حمى نقص العدلات ٦٠
المخطط رقم 16: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب العمر وحدوث حمى نقص العدلات ٦١
المخطط رقم 17: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط الابيضاض وحدوث حمى نقص العدلات ٦٢
المخطط رقم 18: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط المعالجة وحدوث حمى نقص العدلات ٦٣
المخطط رقم 19: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات لدى المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين. ٦٤
المخطط رقم 20: نسب حدوث حمى نقص العدلات بدراستنا و دراسة Samantha: ٧٠

قائمة الاختصارات List Of Abbreviation:

ACS	American Cancer Society
ALL	Acute Lymphoblastic leukemia
AML	Acute Myeloid Leukemia
ANC	Absolute Neutrophil Count
APL	Acute Promyelocytic Leukemia
BUN	Blood Urea Nitrogen
CBC	Complete Blood Count
CBFA2	Core-binding factor subunit alpha-2
CBFB	Core-binding factor subunit beta
CD	Cluster of Differentiation
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CT	Computed Tomography
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
ELN	European Leukemia Net
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAB	French-American- British classification
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FN	Febrile Neutropenia

HDC	High Dose Cytrabine
HLA	Human Leukocyte Antigen
INV(..,..)	Inversion
LDH	Lactate DeHydrogenase
MDS	Myelodysplastic Syndromes
MPO	Myeloperoxidase
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MUGA	Multigated Acquisition
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RUNX1	Runt-related transcription factor 1
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDT	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
T(...,...)	Translocation
WBC	White Blood Cells
WHO	World Health Organization

الملخص:

خلفية البحث وأهميته: إن الابيضاض النقوي الحاد هو أشيع ابيضاض حاد لدى البالغين ويعد مرضاً قاتلاً إذا لم يعالج بسرعة. تُعدّ الإنتانات الجرثومية السبب الأهم للمراضة والوفيات عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي، لكن الاستخدام الوقائي لمركبات الفلوروكينولون عند هؤلاء المرضى بشكل روتيني في حال حدوث نقص عدلات تالٍ للعلاج الكيميائي ما زال محل جدال وخلاف.

هدف البحث: تحديد فعالية العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغين عند حدوث نقص بتعداد العدلات بعد العلاج الكيميائي التصليدي في منع حدوث حمى نقص العدلات.

نمط الدراسة وموادها: مستقبلية عشوائية ذات شاهد. قُسِم مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي عند حدوث نقص عدلات (أقل من 500 كرية/ميكروليتر) بشكل عشوائي إلى مجموعتين، ضمت كل مجموعة 30 مريضاً. تمت متابعة المجموعة الأولى دون أي تداخل طبي، في حين وضعت المجموعة الثانية على ليفوفلوكساسين 750ملغ مرة يومياً. ثم تم متابعة كلتا المجموعتين حتى تحسن تعداد العدلات≤ 1000 كرية/ميكروليتر أو حدوث حمى نقص العدلات.

النتائج: تبين أن نسبة حدوث حمى نقص العدلات عند المرضى الذين تم إعطاؤهم الليفوفلوكساسين بشكل وقائي (53,3%) أصغر من نسبة حدوث حمى نقص العدلات عند المرضى الذين لم يخضعوا للعلاج بالليفوفلوكساسين (86,7%) (p-value= 0.005).

الاستنتاج: ساهم استخدام الليفوفلوكساسين بخفض معدل حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي.

الكلمات المفتاحية: حمى نقص العدلات . التغطية الوقائية . الليفوفلوكساسين . الابيضاض النقوي الحاد . المعالجة الكيميائية التصليدية.

الجزء التمهيدي: الإطار العام

1. المقدمة(Introduction):

يعد الابيضاض النقوي الحاد AML أشيع أنماط الابيضاض الحاد لدى البالغين كما أنه يعد مرضا قاتلاً بسرعة إذا لم يعالج، في حين يحقق حوالي 60-80% من البالغين هدأة كاملة بعد العلاج الكيميائي المكثف.

يبدأ العلاج الكيميائي المكثف عادة بمشاركة مجموعة من الأدوية الكيميائية خلال العلاج الهجومي induction بهدف الوصول للهدأة الكاملة، ويتابع بالعلاج الكيميائي التصليدي consolidation للقضاء على أي بقايا للمرض وبهدف تحقيق الشفاء.

إن نقص العدلات الشديد والمديد من الاختلاطات الناتجة عن العلاج الكيميائي التصليدي عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد. كما يعد نقص العدلات من أهم عوامل الخطورة لحدوث الإنتانات الجرثومية التي تعد بدورها من أسباب الوفيات الرئيسة عنده هؤلاء المرضى، مما يستدعي الاستشفاء واستخدام صادات حيوية واسعة الطيف ومضادات فطور بشكل واسع النطاق بالإضافة لطول مدة الاستشفاء.

ولذلك تضافرت الجهود لبحث سبل منع حدوث حمى نقص العدلات عند هؤلاء المرضى وبالتالي خفض معدل حدوث الاستشفاء وتكلفة استخدام الصادات.

بينت عدة دراسات أن الاستخدام الوقائي للصادات خلال فترة نقص العدلات له فعالية في خفض معدل حدوث الإنتانات الجرثومية لدى هؤلاء المرضى بينما بينت دراسات أخرى عدم وجود تلك الفعالية مع خطورة تطور ذراري جرثومية معندة على العديد من الصادات.

لذا يعد إعطاء الصادات بشكل وقائي خلال فترة نقص العدلات محل خلاف وجدل. فكانت الحاجة ملحة لوجود دراسة محلية تبحث تأثير الصادات كعلاج وقائي في حدوث حمى نقص العدلات عند مرضى الخباثات بعد العلاج الكيميائي التصليدي، تم اختيار مجموعة مرضى الابيضاض النقوي الحاد لتمثل مجموعة الدراسة كونه أشيع الابيضاضات الحادة لدى البالغين من ناحية ولشيوع حمى نقص العدلات بعد العلاج الكيميائي التصليدي عند هؤلاء المرضى من ناحية أخرى.

2. فرضية البحث: يفترض هذا البحث أن العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين له فعالية بخفض حدوث حمى نقص العدلات عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغين.

3. السؤال البحثي: هل هناك علاقة بين الاستخدام الوقائي لليفوفلوكساسين عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد البالغين مع نقص العدلات تال للعلاج الكيميائي التصليدي ومعدل حدوث حمى نقص العدلات؟

4. هدف البحث: تحديد تأثير العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين على معدل حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد .AML مع نقص عدلات بعد العلاج الكيميائي التصليدي.

5. أهمية البحث: عدم وجود دراسة محلية تدرس تأثير العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين على معدل حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد .AML.

6. مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: مستقبلية عشوائية ذات شاهد Prospective Randomized Controlled Trial للمرضى المشخص لهم الابيضاض النقوي الحاد AML والذين تلقوا معالجتهم الكيميائية وتمت متابعتهم ضمن قسم أمراض الدم بمستشفى المواساة الجامعي.

معايير الاشتمال Inclusion Criteria:

المرضى بعمر 14عاماً أو أكثر

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

1. المرضى المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد بالسليفات AML-M3 لاختلاف المقاربة العلاجية لديهم.
2. المرضى الذين لديهم حساسية للفلوروكينولونات أو تطاول QT .

مراحل العمل: تم تقسيم مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي عند حدوث نقص عدلات (أقل من 500كرية/ميكروليتر) بشكل عشوائي إلى مجموعتين.

ضمت كل مجموعة 30 مريضاً. المجموعة الأولى تمت متابعتها دون أي تداخل طبي، في حين وضعت المجموعة الثانية على ليفوفلوكساسين 750ملغ مرة يومياً.

- من الجدير بالذكر أن عدداً من المرضى تم إدخالهم لأكثر مرة بشكل عشوائي (لـ4 مرات أو أقل) ضمن أحد ذراعي الدراسة.

خلال فترة المتابعة تم:

1. قياس الحرارة يومياً بالطريق الفموي.
2. متابعة دورية بإجراء تعداد دم كامل(CBC) كل 2–3 أيام لمراقبة تعداد العدلات.

في حال تسجيل حرارة فموية ≤ 38.3°م لمرة واحدة أو 38°م لمرتين بفاصل ساعة خلال فترة التثبيط تم معاملة وتسجيل الحالة كحمى نقص العدلات.

تم إيقاف الليفوفلوكساسين بإحدى حالتين:

1. عند تحسن تعداد العدلات > 1000 كرية/ميكروليتر.
2. حدوث حمى نقص العدلات.

كما تم جمع البيانات التالية عن كل حالة:

1. العمر.
2. الجنس.
3. نمط الابيضاض.
4. برتوكول المعالجة الكيميائية الذي تلقاه المريض.
5. تاريخ بدء قلة تعداد العدلات (العدد لمطلق أقل من 500) بدءاً من اليوم الأول للجرعة.
6. تسجيل حدوث حمى نقص العدلات.

7. مكونات البحث:

يتكون البحث من فصلين:

الفصل الأول: أدبيات البحث ويتضمن قسمين:

القسم الأول: يتحدث عن تعريف الابيضاض النقوي الحاد والوبائيات والعوامل المسببة له والسير السريري وخطة العمل لمقاربة وتشخيص الابيضاض النقوي الحاد وتصنيفه والعوامل الإنذارية والمقاربة العلاجية.

القسم الثاني: يتحدث عن تعريف حمى نقص العدلات والعوامل الممرضة المرتبطة بحدوث إنتانات لدى مرضى نقص العدلات وارتباط بعض العوامل بحدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الخباثات المتلقين للمعالجة الكيميائية بالإضافة لتوصيات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) لخطورة تطور إنتان لدى مرضى السرطان والمعالجة الوقائية ضد الجراثيم خلال فترة نقص العدلات لدى مرضى السرطان.

الفصل الثاني: منهج البحث وإجراءاته ويتضمن:

خلفية البحث وأهميته، مسوغات البحث، هدف البحث، المواد والطرائق (تعاريف ومفاهيم الدراسة – نمط الدراسة – مكان الدراسة – زمان الدراسة – عينة الدراسة – معايير الاشتمال – معايير الاستبعاد – بروتوكولات المعالجة الكيميائية التصليدية – مراحل العمل – متغيرات الدراسة – الدراسة الإحصائية).

ثم تم عرض النتائج التي حُصِل عليها، ومقارنتها مع الدراسات العالمية وإعطاء التوصيات.

الفصل الأول: أدبيات البحث

1.الابيضاض النقوي الحاد

1.1.التعريف:

يشـمل الابيضـاض النقوي الحاد AML مجموعة متغايرة من سـرطانات الدم العدوانية التي تنشـأ من التوسـع النسـيلي لخلايا سـليفة نقوية باكرة في نقي العظام. تؤثر هذه الخلايا الورمية على إنتاج الخلاياالدموية الطبيعية مما يؤدي للضعف العام والإنتانات والنزوف بالإضافة لأعراض وعلامات أخرى.

2.1.الوبائيات:

يُعدّ الابيضاض النقوي الحاد أشيع ابيضاض حاد لدى البالغين وثاني أشيع ابيضاض لديهم بشكل عام.[2,1]

معدل الوقوع في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا حوالي 3–5 حالات لكل 100 ألف نسمة.[3]

تقدر جمعية السرطان الأمريكية (ACS) أن19.940 حالة جديدة من الابيضـاض النقوي الحاد AML سـتحدث في الولايات المتحدة في عام 2020 (11.090 عند الرجال و885 عند النسـاء). [4] وتقدر الجمعية ذاتها (ACS) أنه في عام 2020 سـتحدث 11.180 حالة وفاة من الابيضـاض النقوي الحاد AML في الولايات المتحدة.[4]

يزداد معدل حدوث الابيضـاض النقوي الحاد مع التقدم بالعمر ويقدر العمر الوسـطي لظهور المرض حوالي 65 سنة. [5]

الابيضـاض النقوي الحاد أكثر شـيوعاً لدى الذكور منه عند الإناث ومعدل حدوثه أعلى لدى العرق الأبيض عن الجماعات السكانية الأخرى.[5]

3.1. العوامل المسببة:

هناك العديد من العوامل التي تتداخل في حدوث الابيضاض النقوي الحاد.

تتضـمن بشـكل عام وجود اضـطراب دموي سـابق والمتلازمات العائلية والتعرض لمواد بيئية بالإضـافة للتعرض للمعالجة الكيميائية.

ومن الجدير بالذكر أنّ هناك حالات ابيضاض نقوي حاد أساسي (de novo) تشخص دون تحديد عامل خطورة معين.[6]

a) الاضطرابات الدموية السابقة:

عامل الخطر الأكثر شـيوعًا لحدوث الابيضـاض النقوي الحاد AML هو وجود اضـطراب دموي سـابق وأكثر هذه الاضطرابات شيوعًا هو متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS).[6]

يحدث خلل تنســج النقي بآلية مجهولة وتشــخص أغلب الحالات لدى كبار العمر ويتظاهر بنقص عناصــر دم مترقٍ يتطور على مدى أشهر إلى سنوات.

لا يصاب عموماً مرضى خلل تنسج النقي (MDS) منخفضي الخطورة (مثل MDS مع فقر دم بالأرومات الحديدية) بالابيضــاض النقوي الحاد AML بينما مرضــى (MDS) عاليي الخطورة (مثل MDS مع زيادة نسبة الأرومات excess blasts) يطورون عادة ابيضاضاً نقوياً حاداً [6]

تشــمل الاضــطرابات الدموية الســابقة الأخرى التي تؤهب المرضــى للإصــابة بابيضــاض الدم النقوي الحاد (الابيضاض النقوي الحاد AML) فقر الدم اللاتنسجي والاضطرابات النقوية التكاثرية خاصة التليف النقوي.[6]

b) الاضطرابات الخَلقية:

تؤهب بعض الاضطرابات الخلقية للإصابة بابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) مثل متلازمة بلوم ومتلازمة داون وقلة العدلات الخلقية وفقر دم فانكوني والورم العصبي الليفي.[7]

يصاب عادة هؤلاء المرضى بابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) أثناء الطفولة ونادراً ما تظهر الإصابة في سن الرشد.[8]

c) المتلازمات العائلية:

تحدث الطفرات الإنتاشية بمورثة الابيضاض النقوي الحاد AML1 (RUNX1, CBFA2) عند مرضى اضطرابات الصفيحات العائلية وتؤهب لحدوث ابيضاض دم نقوي حاد. [9]

تم وصف طفرة CEBPA في عائلة بها 3 أفراد مصابين بمرض الابيضاض النقوي الحاد AML.[10]

تشارك الطفرات الإنتاشية GATA2 في مجموعة نادرة من المتلازمات المعقدة ذات السمات السريرية المتداخلة لنقص المناعة والوذمة اللمفية والميل إلى الابيضاض النقوي الحاد AML أو MDS.[11]

d) التعرض لمواد بيئية:

تظهر العديد من الدراسات وجود علاقة بين التعرض للإشعاع وابيضاض الدم.[6] وجد لدى أطباء الأشعة في وقت مبكر (قبل استخدام التدريع الواقي المناسب) احتمالية متزايدة للإصابة بابيضاض الدم.

المرضى الذين يتلقون العلاج الشعاعي لالتهاب الفقار اللاصق أكثر عرضة للإصابة بابيضاض الدم. كما أن الناجين من انفجارات القنبلة الذرية في اليابان في خطر متزايد بشكل ملحوظ للإصابة بابيضاض الدم.[12] لدى الأشخاص الذين يدخنون التبغ خطر ضئيل ولكن مهم من الناحية الإحصائية (نسبة الأرجحية 1.5) للإصابة بابيضاض الدم النقوي الحاد. [13] في العديد من الدراسات زاد خطر الإصابة بابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) بشكل طفيف لدى الأشخاص المدخنين مقارنة بمن لم يدخنوا.

يترافق التعرض للبنزين بفقر الدم اللاتنسجي وحدوث نقص عناصر دم شامل. غالبًا ما يصاب هؤلاء المرضى بابيضاض الدم النقوي الحاد (AML).[14] العديد من هؤلاء المرضى لديهم تحت نمط من الابيضاض النقوي الحاد (AML–M6). كما ارتبط التعرض للطلاء والأحبار والأصباغ ومحاليل الدباغة وغبار الفحم بمرض الابيضاض النقوي الحاد AML.[17,16,15]

e) التعرض السابق للعلاج الكيميائي:

على سبيل المثال معدل الحدوث التراكمي للابيضاض الحاد لدى مريضات سرطان الثدي اللواتي عولجن بدوكسوروبيسين وسيكلوفوسفاميد كعلاج مساعد (adjuvant) هو 0.2–1.0٪ في 5 سنوات.[18]

يمكن تقسيم المرضى الذين تعرضوا سابقًا لعوامل العلاج الكيميائي إلى مجموعتين:[6]

(1) المرضى الذين تعرضوا سابقًا لعوامل مؤلكلة alkylating agents

(2) المرضى الذين تعرضوا لمثبطات توبوايزوميراز 2– topoisomerase–II inhibitors.

تتراوح فترة الكمون النموذجية بين التعرض للمعالجة الكيميائية وابيضاض الدم الحاد ما يقرب من 3–5 سنوات للعوامل المؤلكلة والتعرض للإشعاع، ولكنها لا تتجاوز 9–12 شهرًا لمثبطات توبوايزوميراز.

المرضى الذين تعرضوا سابقًا لعوامل مؤلكلة مع أو بدون معالجة شعاعية، غالبًا ما يحدث لديهم مرحلة خلل تنسج نقوي قبل تطور الابيضاض النقوي الحاد AML. يكشف لديهم اختبار الدراسة الجينية في كثير من الأحيان عن 5q– أو monosomy 7.

المرضى الذين تلقوا مثبطات توبوايزوميراز 2– سابقًا لا يحدث لديهم مرحلة خلل تنسج نقوي قبل تطور الابيضاض النقوي الحاد AML. تظهر الدراسة الجينية عادة وجود إزفاء يتضمن النطاق 11q23 وبشكل أقل شيوعًا وجود إزفاءات متوازنة أخرى مثل الانقلاب 16 أو T(15.17).[19]

4.1.السير السريري:[6]

a) التاريخ المرضي:

تظهر لدى المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) علامات وأعراض ناتجة عن قصور نقي العظام أو ارتشاح الأعضاء بالخلايا الورمية أو كليهما. يعاني بعض المرضى وخاصة صغار السن من أعراض حادة تتطور خلال أيام قليلة إلى أسبوع أو أسبوعين. لدى بعضهم الآخر

مسار أطول من إرهاق أو أعراض أخرى تستمر من أسابيع إلى شهور. قد يشير التطور البطيء إلى اضطراب دموي سابق مثل متلازمة خلل التنسج النقوي (MDS).

- ✓ **الأعراض الناجمة عن قصور نقي العظام:**

ترتبط أعراض قصور نقي العظم بفقر الدم وقلة العدلات وقلة الصفيحات.

أكثر أعراض فقر الدم شيوعًا هو التعب.[20] يذكر المرضى عادة ملاحظة انخفاض مستوى الطاقة خلال الأسابيع الماضية.

تشمل الأعراض الأخرى لفقر الدم ضيق التنفس عند الجهد والدوار كما تحدث آلام في الصدر عند المرضى الذين يعانون من أمراض في الشرايين الاكليلية. في الواقع قد يكون احتشاء عضلة القلب هو أول أعراض ابيضاض الدم الحاد لدى المرضى كبار السن.

غالبًا ما يكون لدى المرضى المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد مستويات منخفضة من العدلات على الرغم من زيادة عدد كريات الدم البيضاء الكلية (WBC) أحياناً.

يصاب المرضى عمومًا بالحمى والتي قد تحدث مع أو بدون توثيق مصدر محدد للعدوى. المرضى الذين يعانون من نقص عدد العدلات المطلق (ANCs) (أي < 500 كرية/ميكرولتر، خاصة < 100 كرية/ميكرولتر) هم الأكثر عرضة للإصابة بالإنتانات.

يشكو المرضى عادة من أعراض إنتان بالجهاز التنفسي العلوي لم يتحسن على الرغم من العلاج التجريبي بالمضادات الحيوية عن طريق الفم.

قد يصاب المرضى بنزف اللثة وكدمات متعددة ونزوف نسائية.[21] يحدث النزف بسبب قلة الصفيحات أو اعتلال التخثر الناتج عن التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) أو كليهما.

تشمل مواقع النزف التي يُحتمل أن تكون مهددة للحياة الرئتين والجهاز الهضمي والجهاز العصبي المركزي.

- ✓ **الأعراض الناجمة عن ارتشاح أعضاء الجسم بالخلايا الورمية:**

تشمل المواقع الأكثر شيوعًا للارتشاح الطحال والكبد واللثة والجلد. يحدث الارتشاح بشكل شائع في المرضى المصابين بالنمط الوحيدي من الابيضاض النقوي الحاد AML. [22]

يشكو المرضى الذين يعانون من تضخم الطحال من حس امتلاء في الربع العلوي الأيسر للبطن والشبع المبكر.

يراجع المرضى الذين يعانون من ارتشاح اللثة طبيب الأسنان عادة. يمكن أن يؤدي التهاب اللثة الناتج عن قلة العدلات إلى تورم اللثة كما يؤدي نقص الصفيحات إلى حدوث نزف باللثة.

المرضى الذين يعانون من ارتفاع ملحوظ في عدد كريات الدم البيضاء (أكثر من 100000 كرية/ميكرولتر) يمكن أن تظهر عليهم أعراض تشير لمتلازمة الكرب التنفسي وتبدل بالحالة العقلية.

قد يعاني المرضى الذين لديهم نسب مرتفعة من الخلايا الورمية من آلام في العظام ناتجة عن زيادة الضغط في نقي العظام.

b) الفحص السريري:[6]

تظهر العلامات السريرية لفقر الدم بما في ذلك الشحوب وسماع نفخة بإصغاء القلب لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML.

يمكن أن تحدث حمى وعلامات أخرى موجهة لوجود إنتان مثل علامات تدل على وجود التهاب بالرئة أو التهاب بالنسيج الخلوي مثلاً.

يظهر لدى المرضى الذين يعانون من قلة الصفيحات نمشات وفرفريات خاصة في الأطراف السفلية. قد تشير مناطق النزف الجلدي الواسعة أو الكدمات الكبيرة أو الكدمات الموجودة في عدة مناطق إلى اضطراب تخثر مرافق (على سبيل المثال التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC).

تشمل العلامات السريرية المتعلقة بارتشاح الأعضاء بالخلايا الورمية تضخم الكبد والطحال وبدرجة أقل تضخم العقد اللمفية.[23]

في بعض الأحيان، يعاني المرضى من طفح جلدي بسبب ارتشاح الجلد بالخلايا الورمية (الابيضاض الجلدي).[22]

قد ترتشح الأورمات على شكل كتلة خارج النقي وتدعى بالساركوما النقوية في هذه الحالة وكان يطلق عليها سابقاً الورم الأخضر.[25,24]

تشمل العلامات المتعلقة بكثرة الكريات البيضاء حدوث علامات الكرب التنفسي مثل تسرع التنفس ونقص أكسجة الدم أو علامات تدل على إصابة الجهاز العصبي كتبدل الحالة العقلية.[26]

5.1. خطة العمل لمقاربة وتشخيص الابيضاض النقوي الحاد:[6]

- ✓ الفحوص الدموية تتضمن:

- تعداد الدم الكامل(CBC): يوضح وجود فقر دم ونقص صفيحات بدرجات متفاوتة. تعداد كريات الدم البيضاء (WBC) يمكن أن يكون لدى المرضى المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد مرتفعاً أو طبيعياً أو منخفضاً.

- دراسة التخثر: الاضطراب الأكثر شيوعًا هو التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) مما يؤدي إلى تطاول زمن البروثرومبين وانخفاض مستوى الفيبرينوجين وارتفاع مستوى منتجات تدرك الفيبرين.

يعد ابيضاض الدم النقوي الحاد على حساب السليفات النقوية (APL) المعروف أيضًا باسم AML–M3 الأكثر ترافقاً بـ DIC. المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم على حساب سلسلة الوحيدات لديهم أيضًا نسبة عالية من الـ DIC سريريًا.

- لطاخة الدم المحيطية:

تؤكد مراجعة لطاخة الدم المحيطية النتائج المستخلصة عن عدد كريات الدم البيضاء. عادة ما يتم رؤية الخلايا الأرومية بالدوران. تُرى الكريات الحمراء المجزأة أحيانًا إذا كان DIC موجودًا.

- التحاليل الدموية الكيميائية:

يعاني معظم مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML من ارتفاع مستوى نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) وغالبًا ما يكون مستوى حمض البول مرتفعًا. يشير ارتفاع نتائج هذه الاختبارات إلى احتمال وجود متلازمة انحلال الورم والتي يجب معالجتها على وجه السرعة. إجراء وظائف الكبد وقياس نيتروجين اليوريا في الدم (BUN) والكرياتينين ضرورية قبل بدء العلاج.

- زرع الدم: يجب إجراء الزروعات المناسبة للمرضى الذين يعانون من الحمى أو في حال وجود علامات إنتان حتى في حالة عدم وجود حمى.

✓ إجراء بزل نقي بشكل أساسي وإجراء خزعة نقي العظم ببعض الحالات مثل البزل الجاف.

✓ التنميط المناعي بواسطة قياس التدفق الخلوي:

يتم إجراؤه على عينة بزل نقي العظم أو عينات الدم المحيطي ويساعد في التمييز بين ابيضاض الدم النقوي الحاد وابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) وكذلك تحديد تحت النمط الموجود من ابيضاض

الدم النقوي الحاد. يبين الجدول رقم (1) المستضدات الشائعة للخلايا بالتنميط المناعي للابيضاض النقوي الحاد.

- ✓ الدراسة الوراثية الخلوية: تزود نتائج هذه الدراسة الأطباء بمعلومات هامة تؤثر في القرار العلاجي وتساعد على تحديد الإنذار. يمكن استخدام دراسات التهجين المفلور في الموقع (FISH) لكشف الشذوذات الوراثية الخلوية بسرعة أكبر مما يمكن القيام به من خلال الدراسات الوراثية الخلوية التقليدية (النمط النووي karyotype).

  ومع ذلك فإن (FISH) لا يحل محل الدراسة الوراثية الخلوية الواجب إجراؤها.

- ✓ الدراسة الجزيئية: لها دور كبير إذ أن العديد من الطفرات الجزيئية لا يتم اكتشافها باستخدام الوراثة الخلوية التقليدية ولتلك الطفرات أهمية إنذارية لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد.

- ✓ إجراء مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) في المرضى المرشحين لإجراء زرع نقي خيفي.

- ✓ يجب إجراء تصوير مقطعي محوسب (CT) أو تصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) عند المرضى الذين تظهر عليهم علامات أو أعراض تشير إلى إصابة الجهاز العصبي المركزي. يتم إجراء البزل القطني لدى هؤلاء المرضى في حال لم يتم الكشف عن كتلة أو آفة في الجهاز العصبي المركزي في التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي.[27]

- ✓ تساعد الصور الشعاعية للصدر في تقييم وجود التهاب رئوي وتقييم المنصف والقلب لدى الأفراد المصابين بابيضاض الدم النقوي الحاد.

- ✓ تقييم وظيفة عضلة القلب بمجرد تأكيد تشخيص الابيضاض النقوي الحاد لأن العديد من الأدوية الكيميائية المستخدمة في العلاج ذات سمية قلبية. يعد تخطيط صدى القلب أو التصوير الومضاني (MUGA) مهمًا بشكل خاص للمرضى الذين لديهم تاريخ أو أعراض لأمراض قلبية أو لديهم عوامل خطورة علاجية المنشأ (أي التعرض سابقا لأدوية سامة للقلب أو لعلاج شعاعي على الصدر).[27] يجب أن يجرى لجميع المرضى تخطيط قلب أساسي قبل بدء علاج الابيضاض النقوي الحاد.

الجدول رقم (1): المستضدات الشائعة للخلايا بالتنميط المناعي للابيضاض النقوي الحاد AML

Marker	Lineage
CD13	Myeloid
CD33	Myeloid
CD34	Early precursor
HLA-DR	Positive in most AML, negative in APL
CD11b	Mature monocytes
CD14	Monocytes
CD41	Platelet glycoprotein IIb/IIIa complex
CD42a	Platelet glycoprotein IX
CD42b	Platelet glycoprotein Ib
CD61	Platelet glycoprotein IIIa
Glycophorin A	Erythroid
TdT	Usually indicates acute lymphocytic leukemia, however, may be positive in M0 or M1
CD11c	Myeloid
CD117 (c-kit)	Myeloid/stem cell

6.1. التشخيص:

لوضع تشخيص الابيضاض النقوي الحاد AML لدى أي مريض يجب تحقيق ما يلي:[28]

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

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

7.1. تصنيف الابيضاض النقوي الحاد:[29]

يصنف الابيضاض النقوي الحاد AML بناءً على تصنيف منظمة الصحة العالمية

WHO 2016 classification إلى 6 مجموعات رئيسة:

1. الابيضاض النقوي الحاد مع شذوذات مورثية متكررة الابيضاض النقوي الحاد AML with recurrent genetic abnormalities ويضم:

a. AML مع الإزفاء T(8;21)(q22;q22); RUNX1–RUNX1T1

b. AML مع الإزفاء inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB– MYH11

c. الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفاتAcute promelocytic leukemia with T (15;17) (q24.1;q21.2)

d. AML مع الإزفاء MLLT3-KMT2A; T (9;11) (p21.3;q23.3)

e. AML مع الإزفاء DEK-NUP214; T (6;9) (p23;q34.1)

f. AML مع الإزفاء ;inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2) GATA2,MECOM

g. AML مع الإزفاء RBM15-MKL1; t(1;22)(p13.3;q13.3)

h. AML مع طفرة NPM1

i. AML مع طفرة biallelic mutations of CEBPA

j. AML مع الإزفاء BCR-ABL1; T(9;22)(q34;q11.2)

k. AML مع طفرة RUNX1

2. الابيضاض النقوي الحاد مع مظاهر خلل تنسج بالنقي AML with myelodysplasia related features

3. الابيضاض النقوي الحاد التالي للعلاج الكيميائي Therapy-related AML

4. الابيضاض النقوي الحاد غير المصنف AML, not otherwise specified

يُصنف وفقاً لتصنيف المجموعة الفرنسية الأمريكية البريطانية FAB classification الذي يعتمد على المظاهر المورفولوجية للأورمات بالإضافة للتلوينات الكيميائية الخلوية:[30]

a) الابيضاض النقوي الحاد مع تمايز ضعيف AML M0

b) الابيضاض النقوي الحاد بدون نضج AML M1

c) الابيضاض النقوي الحاد مع نضج AML M2

d) الابيضاض النقوي الحاد على حساب السليفات AML M3

e) الابيضاض النقوي الوحيدي الحاد AML M4

f) الابيضاض الوحيدي الحاد AML M5

g) الابيضاض الحاد على حساب السلسلة الحمراء AML M6

h) الابيضاض الحاد على حساب أورمات النواءات AMLM7

5. الساركوما النقوية Myeloid sarcoma

6. التكاثر النقوي المتعلق بمتلازمة داون Myeloid proliferation related to Down

8.1.العوامل الإنذارية لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد:

- **العمر المتقدم:** يعد عامل خطورة لأن المرضى كبار السن يعانون في كثير من الأحيان من اضطراب دموي سابق و/أو شذوذات خلوية وجزيئية سيئة الإنذار تجعل ابيضاض الدم لديهم مقاومًا للعلاج الكيميائي.[31]

- **تطور الابيضاض النقوي الحاد AML على أرضية آفة نقوية تكاثرية أو خلل تنسج بالنقي:** إن تطور الابيضاض النقوي الحاد AML على أرضية آفة نقوية تكاثرية أو عسر تنسج بالنقي هو أمر شائع لدى كبار السن وتترافق هذه الحالات عادةً مع تكون غير فعال للعناصر الدموية وخلل بوظيفتها. [32]

- **تعرض سابق لعلاج كيميائي أو أشعة قبل تطور الابيضاض النقوي الحاد AML** [34,33]

- **الحالة الأدائية:** تعكس حالة المريض الناجمة عن الإمراضيات لديه مثل قصور القلب والكلية والإصابة بالإنتانات. وترتبط الحالة الأدائية السيئة بمعدل هدأة أقل ونسبة وفيات باكرة أعلى خاصة لدى كبار السن.[35] .

- **التدخين وزيادة الوزن:** بعض الدراسات بينت انخفاض نسب الاستجابة للمعالجة وفترة البقيا لدى هؤلاء المرضى.[37,36]

- **الشذوذات الصبغية والطفرات المورثية في الخلايا الورمية:** إن وجود الشذوذات الصبغية والطفرات المورثية يسمح بتقسيم مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML إلى مجموعات إنذارية.[38] يُعَدّ تصنيف الشبكة الأوروبية للابيضاض European Leukemia Net (ELN) الأكثر استخداماً حيث يضم هذا التصنيف 3 مجموعات إنذارية تختلف بمعدل الهدأة الكاملة ومعدل البقيا الخالية من المرض ومعدل البقيا الكلية.[28]

يمثل الجدول رقم (2) التصنيف الإنذاري للابيضاض النقوي الحاد حسب الشبكة الأوروبية للابيضاض ELN:

الجدول رقم 2: التصنيف الإنذاري للابيضاض النقوي الحاد AML حسب ELN

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

9.1. المقاربة العلاجية لمرضى الابيضاض النقوي الحاد:

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

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

خطة العلاج: تتضمن مرحلتين:[28]

1. **علاج إحداث الهدأة** induction therapy: يتطلب استخدام مجموعة من الأدوية الكيميائية بهدف إحداث الهدأة الكاملة من خلال التخفيض السريع والكبير للارتشاح الأرومي في النقي واسترجاع وظيفة النقي.

2. مرحلة تعزيز الهدأة (التصليد) consolidation therapy: يتضمن استخدام العلاج الكيميائي أو الأدوية الهدفية targeted therapy أو زرع النقي الخيفي والهدف منه المحافظة على الهدأة الكاملة وتحقيق بقيا أطول خالية من المرض.

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

من المهم أيضاً تحديد الحالة الأدائية للمريض خاصة لدى كبار السن.[35]

العلاج لإحداث الهدأة: يتلقى مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML علاجاً مكثفاً في حال كانوا قادرين على تحمله بهدف إحداث الهدأة الكاملة ويتضمن تقليدياً عنصرين هما cytarabine وAnthracycline (Daunorubicin هو الأكثر استخداماً) ضمن بروتوكول يعرف عادة ب 7+3.

حيث يتلقى المرضى حسب البروتوكول cytarabine بجرعة 100–200ملغ/م² يومياً تسريب مستمر لمدة 7 أيام متتالية و daunorubicin جرعة 45–90ملغ/م² يومياً زرقاً وريدياً أو تسريباً وريدياً خلال 15 دقيقة لمدة 3أيام متتالية. يتلو العلاج فترة استشفاء طويلة نسبياً تقدر بأربعة أسابيع ريثما تتحسن أرقام العدلات والصفيحات ويتم خلالها تدبير الاختلاطات المرافقة للعلاج مثل متلازمة الانحلال الورمي وحمى نقص العدلات.[39]

في بعض الحالات من الممكن إضافة عنصر ثالث للبروتوكول السابق مثل:[39]

- Midostaurin هو مثبط متعدد للتيروزين كيناز من ضمنها FLT3. تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML المشخص حديثاً مع إيجابية طفرة FLT3.
- Gemtuzumab ozogamicin (GO) هو جسم مضاد يرتبط بعنصر سام هو calicheamicin يستهدف الخلايا التي تحمل الواسم السطحي CD33 مما يؤدي لموتها.

ويمكن استخدامه مع بروتوكول 7+3 كأحد الخيارات العلاجية في حال إيجابية الأورمات للواسم السطحي.[39]

- Sorafenib هو مثبط كيناز متعدد يمكن استخدامه أحياناً لدى بعض المرضى.[39]
- Cladribine من مجموعة الأدوية الكيميائية المشابهة للبيورين.[39]

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

تقدر نسبة الهدأة الكاملة لدى المرضى الذين تلقوا العلاج الهجومي المكثف بنحو 60–80% ويعتمد ذلك على العوامل الإنذارية بينما يقدر بأن ثلث المرضى فقط يشفون تماماً. قد يحتاج المريض إلى تلقي شوطين هجوميين لتحقيق الهدأة الكاملة.[39]

تعزيز الهدأة consolidation therapy: في حال عدم تلقي معالجة تالية للهدأة الكاملة بهدف تعزيزها فإن جميع المرضى تقريباً معرضون للنكس بينما يحظى 40% من المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً تالياً بهدف تعزيز الهدأة ببقيا لمدة 4 سنوات. والهدف من العلاج في هذه المرحلة هو التخلص من الخلايا الخبيثة المتبقية غير القابلة للكشف بالطرق التقليدية.[39]

يبدأ شوط تعزيز الهدأة مباشرة بعد تحقيق الهدأة الكاملة ويكون الخيار إما باستكمال العلاج الكيميائي باستخدام جرعات عالية من cytarabine أو زرع النقي الذاتي أو الخيفي.

ويُتخَذ القرار بناءً على نمط الابيضاض النقوي الحاد AML ومجموعة الخطر حسب الشذوذات الصبغية والجزيئية وعمر المريض والإمراضيات المرافقة.

يُحَدد العلاج المناسب للمريض حسب مجموعة الخطر التي ينتمي لها (حسب تصنيف الشبكة الأوروبية للابيضاض لمجموعات الخطر تم ذكره آنفاً) بحيث يتلقى أحد الخيارات التالية في حال تحمله للعلاج الكيميائي المكثف:[28]

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

يعدَ cytarabine أكثر العناصر المتاحة فعاليةً في علاج الابيضاض النقوي الحاد AML ويستخدم عادةً بجرعات عالية تقدر بـ3غرام/م² في الأيام 1, 3, 5 من الشوط ويكرر وسطيا بين 3–4 مرات إلا أن جرعة 1–1.5غرام/م² في الأيام 1, 3, 5 من الشوط أثبتت نفس الفعالية.

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

a) جرعات عالية من الـ cytarabine كما هو الحال في المجموعة منخفضة الخطورة ويمتاز هذا الخيار بنسبة وفيات منخفضة متعلقة بالمعالجة تقدر 5% بينما تكون نسبة البقيا 30% لأربع سنوات.

b) استخدام الزرع الذاتي بعد تحقيق الهدأة ويمتاز بنسبة وفيات منخفضة متعلقة بالمعالجة ≥ 6% ولا يترافق مع داء الطعم ضد المضيف ويحقق بقيا تقدر بـ 45% لمدة 4 سنوات مع نسبة نكس عالية.

c) الزرع الخيفي حيث يحقق أعلى نسب الاستجابة لدى هذه المجموعة من المرضى إذ تقدر نسبة البقيا بـ 48% لأربعة سنوات مع معدلات أفضل من ذلك عندما يكون عمر المريض <40سنة ولكنه يترافق مع نسبة وفيات عالية ناجمة عن المعالجة.

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

- المجموعة عالية الخطر: في حال استخدام العلاج الكيميائي لوحده لدى هذه المجموعة تقدر نسبة البقيا لـ 4 سنوات بحوالي 15-30% ولذلك يعدّ زرع النقي الخيفي هو الخيار المفضل لدى هذه المجموعة من المرضى ويحقق استخدامه نسبة بقيا 40% لأربع سنوات.

- **المعالجة لدى كبار السن:** من الخيارات لدى بعض المرضى هو العلاج المكثف بالـ cytarabine مثل صغار السن ولكن بجرعات أقل من تلك المعتادة لديهم حيث يستخدم عادةً بجرعة 0.5-1غرام/م^2 نظراً للسمية العالية للجرعات المرتفعة من الـ cytarabine خاصةً العصبية لدى كبار السن كما يمكن أن يكون زرع النقي الخيفي خياراً مناسباً لدى بعض المرضى مرتفعي الخطورة للنكس مع استخدام أشواط أقل تثبيطاً للتحضير للزرع reduced intensity conditioning.[28]

في حال عدم قدرة المريض على تحمل العلاج المكثف تُستَخدم أدوية مثل
decitabine , azacitidine-5 أو تُعطَى جرعات منخفضة من الـ cytarabine 20 ملغ حقناً تحت الجلد صباحاً ومساءً لمدة 10 أيام بهدف السيطرة على التعداد وتخفيف الأعراض وإمكانية تحسن البقيا في حالات قليلة.

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

10.1. المراقبة بعد انتهاء المعالجة:

يقوم المرضى بمراجعة المشفى لمراقبة حالة المرض وتأثيرات العلاج الكيميائي. توصي المبادئ التوجيهية الصادرة عن الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) بأنه بعد الانتهاء من العلاج التصليدي لابيضاض الدم النقوي الحاد (AML) يجب أن يخضع المرضى للمراقبة من خلال تعداد خلايا الدم الكامل كل 1–3 أشهر لمدة عامين، ثم كل 3–6 أشهر حتى 5 سنوات. توصي NCCN بإجراء بزل نقي وخزعة عظم فقط إذا كانت اللطاخة المحيطية غير طبيعية أو حدث نقص بعناصر الدم.[27]

2. الوقاية من حدوث الإنتانات خلال فترة نقص العدلات التالي للعلاج الكيميائي

1.2. مقدمة:

يمكن أن يسبب العلاج الكيميائي السام للخلايا نقص عدلات شديد وأحيانًا لمدة طويلة وقد يؤدي ذلك إلى الاستشفاء بسبب حدوث إنتان والذي قد يؤدي للوفاة.

من الشائع حدوث نقص عدلات شديد ومديد لدى مرضى زرع النقي في المرحلة قبل الانزراع (خاصة الزرع الخيفي) ولدى مرضى ابيضاض الدم الحاد المتلقين للمعالجة الكيميائية.

تضم الطرق المستخدمة للحد من الإنتانات استخدام المعالجة الوقائية المضادة للجراثيم والفيروسات والفطريات في المرضى المعرضين لخطر كبير لحدوث إنتانات.

2.2. تعريف حمى نقص العدلات: [41.40]

يختلف تعريف نقص العدلات من مؤسسة طبية إلى أخرى، لكن عادة ما يتم تعريفه على أن عدد العدلات المطلق < 1500 أو1000كرية/ميكروليتر.

أما بالنسبة لنقص العدلات الشديد يكون عدد العدلات المطلق < 500 كرية/ميكروليتر أو من المتوقع أن تنخفض إلى < 500 كرية/ميكروليتر خلال الـ 48 ساعة القادمة.

والحمى تعرف بتسجيل حرارة فموية ≤ 38.3°م لمرة واحدة أو38°م لمرتين بفاصل ساعة.

3.2. العوامل الممرضة المرتبطة بحدوث إنتانات لدى مرضى نقص العدلات:[42]

العوامل الممرضة المحددة المعزولة من المرضى المصابين بنقص العدلات هي بشكل أساسي الجراثيم المقيحة والجراثيم المعوية والفطور (على سبيل المثال المبيضات). تكون هذه الجراثيم عادة داخلية المنشأ وتضم العنقوديات المذهبة من الجلد والجراثيم سلبية الغرام من الجهاز الهضمي والمسالك البولية.

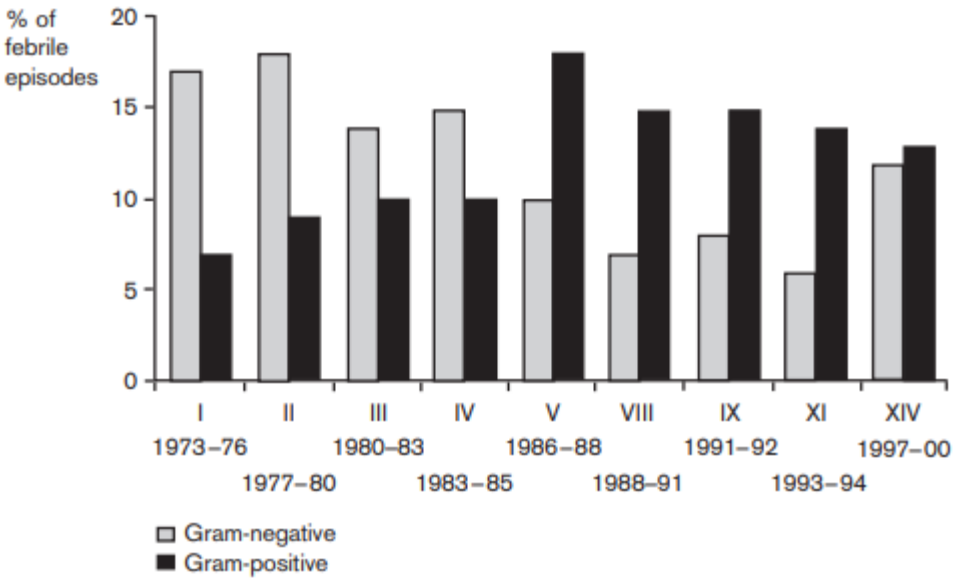
قامت إحدى الدراسات بتقييم توزع العوامل الممرضة لدى مرضى حمى نقص العدلات مع تجرثم دم تبين أن 46% من الحالات بسبب جراثيم إيجابية الغرام و 42% بسبب جراثيم سلبية الغرام والبقية 12% بسبب عوامل متعددة.[43]

يبين الجدول رقم (3) أهم العوامل الممرضة المشاهدة لدى مرضى حمى نقص العدلات:[44]

الجدول رقم (3) أهم العوامل الممرضة المشاهدة لدى مرضى حمى نقص العدلات

Commonly cultured organisms
Gram-negative bacteria
Escherichia coli
Klebsiella spp
Enterobacter spp
Pseudomonas aeruginosa
Citrobacter spp
Acinetobacter spp
Stenotrophomonas maltophila
Gram-positive bacteria
Coagulase-negative staphylococci
Staphylococcus aureus
Enterococcus spp
Viridans group streptococci
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Other bacteria
Clostridioides (formerly *Clostridium*) *difficile*
Anaerobes
Mycobacteria
Fungi
Aspergillus spp
Candida spp

بينت الأبحاث المجراة من سنة 1985–2000 حسب المنظمة الأوروبية لمعالجة وأبحاث السرطان (EORTC) زيادة حالات حمى نقص العدلات مع تجرثم الدم بسبب الجراثيم إيجابية الغرام وسيطرتها بشكل واضح مقارنة بالجراثيم سلبية الغرام التي كانت مسيطرة في السابق.[45] كما هو مبين بالمخطط رقم (1)



المخطط رقم (1): توزع تجرثم الدم لدى مرضى حمى نقص العدلات حسب الإصابة بالجراثيم إيجابية وسلبية الغرام حسب الدراسات المجراة من سنة 1973–2000 ضمن EORTC

تشمل المواقع الشائعة للإنتانات تجويف الفم والأغشية المخاطية والجلد والمناطق المحيطة بالمستقيم والأعضاء التناسلية.

مع استمرار نقص العدلات الشديد قد يحدث إنتان جهازي مترافق بتجرثم الدم والتهابات بالرئة والجهاز الهضمي.

4.2. ارتباط بعض العوامل بحدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الخباثات المتلقين للمعالجة الكيميائية:

- **عوامل تتعلق بالمريض:**

1. العمر: تزداد خطورة حدوث حمى نقص العدلات مع تقدم العمر خاصة ≤ 65 سنة كما بينت دراسة (Yasunori Nakagawa et al.2009)[46] المجراة على مرضى الخباثات الدموية.

2. الحالة الأدائية: تزداد خطورة حدوث حمى نقص العدلات في حال الحالة الأدائية ≤ 2 [47]حسب تصنيف المجموعة التعاونية الشرقية للأورام (ECOG).

يوضح الجدول رقم (4) الحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG.[48]

الجدول رقم (4) الحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG

الحالة الأدائية	
0	نشيط تماماً، أي أنّه قادر على أداء كل الأعمال دون تحدد.
1	تحدد في النشاط البدني الشاق، لكنه قادر على أداء الأعمال الخفيفة كالأعمال المنزلية والمكتبية.
2	قادر على أداء كامل الأعمال الشخصية، والاعتناء بنفسه ولكنه غير قادر على أداء أي نشاط، وساعات اليقظة أكثر من 50%.
3	قادر على أداء مهام شخصية محدودة، مدة البقاء في السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات اليقظة.
4	عاجز تماماً غير قادر على الاعتناء بنفسه، حبيس الفراش أو الكرسي طوال الوقت.

3. الحالة التغذوية: تزداد خطورة حدوث حمى نقص العدلات في حال كان ألبومين المصل ≥ 35 غ/ل [50.49]

4. حدوث سابق لحمى نقص العدلات: في حال حدوث حمى نقص العدلات في الشوط الأول يكون خطر حدوث حمى نقص العدلات في الأشواط 2- 6 أكبر بأربعة أضعاف.[51]

5. الإمراضيات المرافقة لدى المرضى: مثل احتشاء عضلة القلب وقصور القلب الاحتقاني وأمراض القلب والأوعية الدموية الأخرى والعته وأمراض الرئة المزمنة وأمراض المفاصل والقرحة الهضمية وأمراض الكبد والسكري والشلل وأمراض الكلى ومتلازمة نقص المناعة المكتسب.

تزداد خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات بنسبة 27 و 67 و 125% في حال وجود مرض واحد أو اثنين أو ثلاثة أو أكثر من الإمراضيات المرافقة على التوالي.[47. 52]

- **عوامل تتعلق بالخباثة:**

1. نوع الخباثة: تقدر معدلات حدوث حمى نقص العدلات حسب الخباثة كالتالي

- ✓ بالابيضاض الحاد وخلل تنسج النقي بـ 85-95% [56.55.54.53]
- ✓ باللمفوما عالية الدرجة بـ 35-71% [57]
- ✓ بساركوما النسج الضامة بـ 27% [59.58.52.51]
- ✓ بالورم النقوي العديد بـ 26% [59.58.52.51]
- ✓ بكارسينوما الخلايا الانتاشية بـ 23% [59.58.52.51]
- ✓ بلمفوما هودجكن بـ 15% [59.58.52.51]
- ✓ بكارسينوما المبيض بـ 12% [59.58.52.51]
- ✓ بسرطانات الرئة بـ 10% [59.58.52.51]
- ✓ سرطانات الكولون والمستقيم بـ 5.5% [59.58.52.51]

- ✓ كارسينوما الرأس و العنق بـ 4.6% [59.58.52.51]
- ✓ سرطان الثدي بـ 4.4% [59.58.52.51]
- ✓ سرطان البروستات بـ 1% [59.58.52.51]

2. مرحلة الخباثة: تزداد خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات مع المراحل المتقدمة للخباثة. [51]

3. حالة هجوع الخباثة: تزداد خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات في حال عدم هجوع المرض.[60.55]

4. استجابة الخباثة للمعالجة: تكون خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات أقل في حال الاستجابة الكاملة للمعالجة complete response.

في حال الاستجابة الجزئية partial response تكون خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات أعلى لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد مقارنةً بمرضى الخباثات الصلبة. [55]

كما تزداد خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات في حالة تعنيد المرض أو تطوره رغم المعالجة. [62.61]

- **عوامل تتعلق بالمعالجة المستخدمة للخباثة:**

1. بروتوكولات المعالجة السامة للخلايا: تزداد خطورة الإصابة بحمى نقص العدلات بالبروتوكولات التي تحتوي على[63]

- ✓ Anthracyclines ≤ 90 ملغ/م²
- ✓ Cisplatin ≤ 100 ملغ/م^2
- ✓ Ifosfamide ≤ 9 غ/م²
- ✓ Cyclophosphamide ≤ 1 غ/م²
- ✓ Etoposide ≤ 500 ملغ/م²
- ✓ Cytarabine ≤ 1 غ/م²

2. كثافة الإعطاء للمعالجة: تزداد خطورة حمى نقص العدلات في حال إعطاء > 85% من الجرعات المجدولة اللازمة. [64.59]

3. شدة ومدة التهاب المخاطيات بالفم والجهاز الهضمي التالي لمعالجة الخباثة: تزداد خطورة حمى نقص العدلات كلما زادت مدة و شدة التهاب المخاطيات. [66.65.56]

4. شدة ومدة انخفاض كريات الدم البيضاء:

- ✓ نقص العدلات الشديد والمديد: التعداد المطلق للعدلات < 100 كرية/مكل لمدة ≤ 7 أيام [69.68.67].
- ✓ نقص اللمفاويات: التعداد المطلق للمفاويات < 700 كرية/مكل.[70.58]
- ✓ نقص الوحيدات: التعداد المطلق للوحيدات < 150 كرية/مكل.[71]

5.2.توصيات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) لخطورة تطور إنتان لدى مرضى السرطان:[72]

توفر إرشادات NCCN ملخصاً لتصنيف خطورة حدوث إنتان (خطورة منخفضة ومتوسطة وعالية) لدى مرضى السرطان. يستند التصنيف على عدة عوامل مثل الورم الخبيث المشخص أساساً وحالة المرض (على سبيل المثال مرض نشط أو مرض بحالة الهجوع) وطول مدة نقص العدلات بعد المعالجة والتعرض السابق للعلاج الكيميائي وكثافة استخدام مثبطات المناعة.

يتم تصنيف مرضى الخباثات الصلبة المتلقين لمعالجة كيميائية تقليدية والمتوقع أن فترة نقص العدلات لديهم أقل من 7 أيام كمرضى منخفضي الخطورة لتطور إنتان ولا يوصى بالتغطية الوقائية بالصادات لديهم بشكل روتيني.[73]

يتم تصنيف المرضى كمتوسطي خطورة لحدوث إنتان في حال أن المدة المتوقعة لنقص العدلات من 7 إلى 10أيام، بالإضافة لمرضى اللمفوما ومرضى الورم النقوي العديد ومرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن و المرضى المتلقين لزرع نقي ذاتي والمرضى المعالجين ببروتوكولات حاوية على المركبات المشابهة للبورين. يستطب لدى هؤلاء المرضى الوقاية بالصادات (مثل الفلوروكينولونات) خلال فترة نقص العدلات.

يتم تصنيف المرضى كمرضى عاليي الخطورة لتطور إنتان في حال أن المدة المتوقعة لنقص العدلات قد تتجاوز 10 أيام.

وغالبا يكون ذلك لدى المرضى المتلقين للمعالجة الهجومية أو التصليدية لابيضاض حاد (نقوي أو لمفاوي) والمرضى المعالجين ببروتوكولات تتضمن alemtuzumab والمرضى المتلقين لزرع نقي خيفي ومرضى داء الطعم ضد المضيف التالي لزرع نقي خيفي. يستطب لدى هؤلاء المرضى الوقاية بالصادات (مثل الفلوروكينولونات) خلال فترة نقص العدلات.

الوقاية من حدوث الإنتانات: تشمل الإجراءات الوقائية ضد حدوث إنتانات لدى مرضى السرطان:

- الوقاية المسبقة أو العلاج الوقائي باستخدام مضادات حيوية واسعة الطيف ضد العوامل الممرضة الأكثر شيوعًا (تتضمن الجراثيم والفيروسات والفطور) في المرضى عاليي الخطورة لتطور إنتانات.
- التطعيم والتقليل من التعرض للعوامل الممرضة الانتهازية خاصة عند المرضى الذين يعانون من نقص المناعة بسبب السرطان.

6.2.المعالجة الوقائية ضد الجراثيم خلال فترة نقص العدلات لدى مرضى السرطان:

هناك خطورة لحدوث إنتانات جرثومية شديدة لدى مرضى السرطان مع نقص عدلات محدث بالعلاج الكيميائي.

بينت عدة دراسات أن الاستخدام الوقائي للصادات عند مرضى الخباثات مع نقص عدلات له فعالية في خفض معدل حدوث الإنتانات الجرثومية من أهمها دراسة (Pascoe J et al, 2009)[74] ودراسة (Cullen M et al, 2009). [75]

كما أن له دوراً في خفض معدل الوفيات المتعلقة بالإنتان كما بينت دراسة (Gafter-Gvili A et al, 2005) [76] ودراسة (Leibovici L, 2006).[77]

تعدَ الفلوروكينولونات الخيار الأول بالعلاج الوقائي عند مرضى الخباثات مع نقص عدلات[79.78]، حيث أدى استخدامها كعلاج وقائي إلى انخفاض معدل حدوث تجرثم الدم بالجراثيم سلبية الغرام[80]

يعد الليفوفلوكساسين من أكثر الفلوروكينولونات استخداماً لقلة تأثيراته الجانبية وإعطائه مرة واحدة يومياً مما يسمح بمطاوعة أفضل من قبل المرضى، كما أن له فعالية واسعة الطيف لجراثيم سلبية الغرام وبعض الجراثيم إيجابية الغرام والعضيات المسببة لذات الرئة اللانموذجية.[81]

بالمقابل لم تجد دراسات أخرى أن استخدام الصادات بشكل وقائي عند مرضى الخباثات مع نقص عدلات له تأثير بخفض حدوث حمى نقص العدلات كدراسة (Kern WV et al, 2005) [82] ودراسة Anke V et al, (2014)[83] أو تأثير هام على معدل الوفيات كدراسة (Bucaneve G et al , 2005))[84] ودراسة (Imran H, 2008)[85] بالإضافة لخطورة تطور ذراري جرثومية معندة على العديد من الصادات في حال استخدامها[87,86] مما دفع بعض الجمعيات العالمية للتوصية بعدم الاستخدام الوقائي للصادات بشكل روتيني عند هؤلاء المرضى مثل الجمعية الأوروبية للأورام (ESMO, 2016)[88] واللجنة التوجيهية لتوصيات المجمع الأسترالي2011[89] وذلك لا يتوافق مع توصيات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) التي توصي بإعطاء الصادات لدى المرضى متوسطي وعاليي الخطورة (تم ذكر التصنيف سابقاً).

الفصل الثاني: منهج البحث وإجراءاته

1. خلفية البحث وأهميته:

يعدّ الابيضاض النقوي الحاد AML أشيع أنماط الابيضاض الحاد لدى البالغين ويشكل نحو 80%من هذه المجموعة.

يعدّ الابيضاض النقوي الحاد AML مرضا قاتلاً إذا لم يعالج بسرعة، في حين يحقق حوالي 60-80% من البالغين هدأة كاملة بعد العلاج الكيميائي المكثف. يبدأ العلاج الكيميائي المكثف عادة بمشاركة مجموعة من الأدوية الكيميائية خلال العلاج الهجومي induction بهدف الوصول للهدأة الكاملة، ويتابع بالعلاج الكيميائي التصليدي consolidation للقضاء على أي بقايا للمرض وبهدف تحقيق الشفاء.

إن نقص العدلات الشديد والمديد من الاختلاطات الناتجة عن العلاج الكيميائي التصليدي عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML. يعدّ نقص العدلات من أهم عوامل الخطورة لحدوث الإنتانات الجرثومية التي تعد بدورها من أسباب الوفيات الرئيسة عنده هؤلاء المرضى، مما يستدعي الاستشفاء واستخدام صادات حيوية واسعة الطيف ومضادات فطور بشكل واسع النطاق بالإضافة لطول مدة الاستشفاء.

يقدر معدل حدوث حمى نقص العدلات عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML المتلقين للعلاج الكيميائي بحوالي 85%حسب تقارير الأدب الطبي، ولذلك تضافرت الجهود لبحث سبل منع حدوث حمى نقص العدلات عند هؤلاء المرضى وبالتالي خفض معدل حدوث الاستشفاء وتكلفة استخدام الصادات.

2. مسوّغات البحث:

عدم وجود دراسة محلية تبحث تأثير الليفوفلوكساسين كعلاج وقائي في حدوث حمى نقص العدلات عند مرضى الخباثات بعد العلاج الكيميائي التصليدي.

3. هدف البحث:

تحديد تأثير العلاج الوقائي بالليفوفلوكساسين على معدل حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML مع نقص عدلات بعد العلاج الكيميائي التصليدي.

4. المواد والطرائق Material and Methods:

1.4. تعاريف ومفاهيم الدراسة:

زمن حدوث نقص العدلات: هو الزمن اللازم لانخفاض تعداد العدلات المطلق لأقل من 500 كرية/ميكروليتر بدءاً من تاريخ اليوم الأول للمعالجة الكيميائية التصليدية.

حمى نقص العدلات: تسجيل حرارة فموية ≤ 38.3°م لمرة واحدة أو 38° م لمرتين بفاصل ساعة خلال فترة التثبيط (تعداد عدلات مطلق أقل من 1000 كرية/ميكروليتر).

تحسن تعداد العدلات: ارتفاع تعداد العدلات المطلق لأكثر من 1000 كرية/ميكروليتر دون حدوث حمى.

2.4. نمط الدراسة Study Design:

مستقبلية عشوائية ذات شاهد Prospective Randomized Controlled Trial.

3.4. مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

4.4. زمان الدراسة:

سنة من شهر نيسان 2019 حتى نهاية أذار 2020.

5.4. عينة الدراسة:

المرضى المشخص لهم الابيضاض النقوي الحاد AML والذين تلقوا معالجتهم الكيميائية وتمت متابعتهم ضمن قسم أمراض الدم بمستشفى المواساة الجامعي.

6.4. معايير الاشتمال Inclusion Criteria:

المرضى بعمر 14عاماً أو أكثر.

7.4. معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

1. المرضى المشخص لهم ابيضاض نقوي حاد بالسليفات AML–M3 لاختلاف المقاربة العلاجية لديهم.
2. المرضى الذين لديهم حساسية للفلوروكينولونات أو تطاول QT .

8.4. بروتوكولات المعالجة الكيميائية التصليدية:

HDC (High dose cytozar): يتضمن جرعة عالية من السيتوزار 3 غ/م² كل 12 ساعة تعطى بالأيام 1و3 و5 تسريباً وريدياً خلال 3 ساعات. تخفض الجرعة في الأعمار ≤ 60 سنة لـ 1.5 غ/م².

HAM: يتضمن سيتوزار بجرعة 3 غ/م² كل 12 ساعة تعطى بالأيام من 1 إلى 4 تسريباً وريدياً خلال 3 ساعات. وميتوكسانترون Mitoxantrone 10 ملغ/م² تعطى بالأيام من 2 إلى 5 تسريباً وريدياً خلال 30 دقيقة.

9.4. مراحل العمل: قُسِم مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي عند حدوث نقص عدلات (أقل من 500كرية/ميكروليتر) بشكل عشوائي إلى مجموعتين.

ضمت كل مجموعة 30 مريضاً. المجموعة الأولى تمت متابعتها دون أي تداخل طبي، في حين وضعت المجموعة الثانية على ليفوفلوكساسين 750ملغ مرة يومياً.

- ❖ من الجدير بالذكر أن عدداً من المرضى تم إدخالهم لأكثر مرة بشكل عشوائي (لـ4 مرات أو أقل) ضمن أحد ذراعي الدراسة.

خلال فترة المتابعة تم:

1. قياس الحرارة يومياً بالطريق الفموي.
2. متابعة دورية بإجراء تعداد دم كامل(CBC) كل 2–3 أيام لمراقبة تعداد العدلات.

في حال تسجيل حرارة فموية ≤ 38.3°م لمرة واحدة أو 38°م لمرتين بفاصل ساعة خلال فترة التثبيط تم معاملة وتسجيل الحالة كحمى نقص العدلات.

تم إيقاف الليفوفلوكساسين بإحدى حالتين:

1. عند تحسن تعداد العدلات > 1000 كرية/ميكروليتر.
2. حدوث حمى نقص العدلات.

كما تم جمع البيانات التالية عن كل حالة:

1. العمر.
2. الجنس.
3. نمط الابيضاض.
4. برتوكول المعالجة الكيميائية التي تلقاه المريض.
5. تاريخ بدء قلة تعداد العدلات (العدد لمطلق أقل من 500) بدءاً من اليوم الأول للجرعة.
6. تسجيل حدوث حمى نقص العدلات.

10.4. متغيرات الدراسة:

المتغيرات الكيفية: الجنس، نمط الابيضاض، برتوكول المعالجة الكيميائية، حدوث حمى نقص العدلات.

المتغيرات الكمية: العمر، زمن حدوث قلة تعداد العدلات، الزمن اللازم لتحسن تعداد العدلات.

11.4. الدراسة الإحصائية:

بعد جمع العينات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج Microsoft office Excel 2010 و IBM-SPSS(Statistical Package for the Social Sciences version 25).

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى والنسبة المئوية.

أجريت الاختبارات الإحصائية الموافقة لكل متغير عند الحاجة لذلك. حيث تم اللجوء لاختبار كاي مربع Chi SquareTest في دراسة المتغيرات الكيفية، ولمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات الكمية استخدم اختبار T ستيودنت T-Student Test للعينات المستقلة.

عُدّ المتغير المدروس ذا قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة مستوى الدلالة أقل أو تساوي 0.05 ($p\leq 0.05$) عند مستوى الثقة 95%.

12.4. التكاليف ومصدر التمويل: لا يوجد تكاليف خاصة، وذلك لأنّ التحاليل المطلوبة مجراة خلال دراسة المرضى ضمن المشفى، والورقيات كانت على حساب الباحث.

5. النتائج:

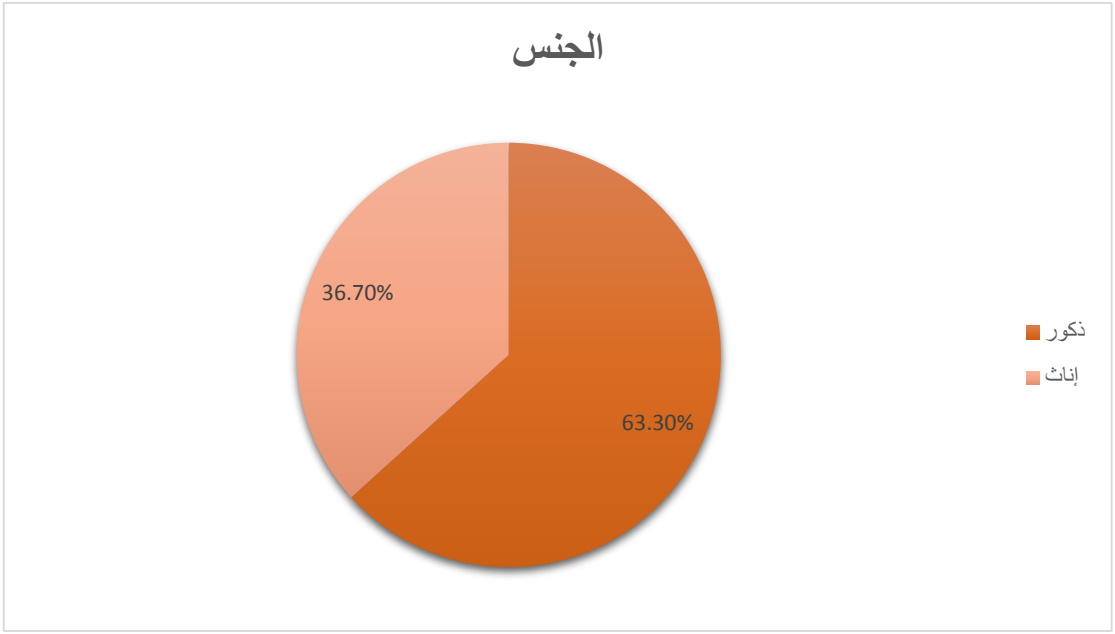
1.5. توصيف عينة البحث:

1.1.5. توزع العينة حسب الجنس:

تضمنت عينة الدراسة 60 مريضاً ومريضة حيث بلغ عدد الذكور 38 مريضاً بنسبة 63.3%، وعدد الإناث 22 مريضة بنسبة 36.7%. (الجدول رقم 4 – المخطط رقم 2)

الجدول رقم 4: توزع المرضى حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	38	63.3%
إناث	22	36.7%
المجموع	60	100%



المخطط رقم 2: توزع المرضى حسب الجنس

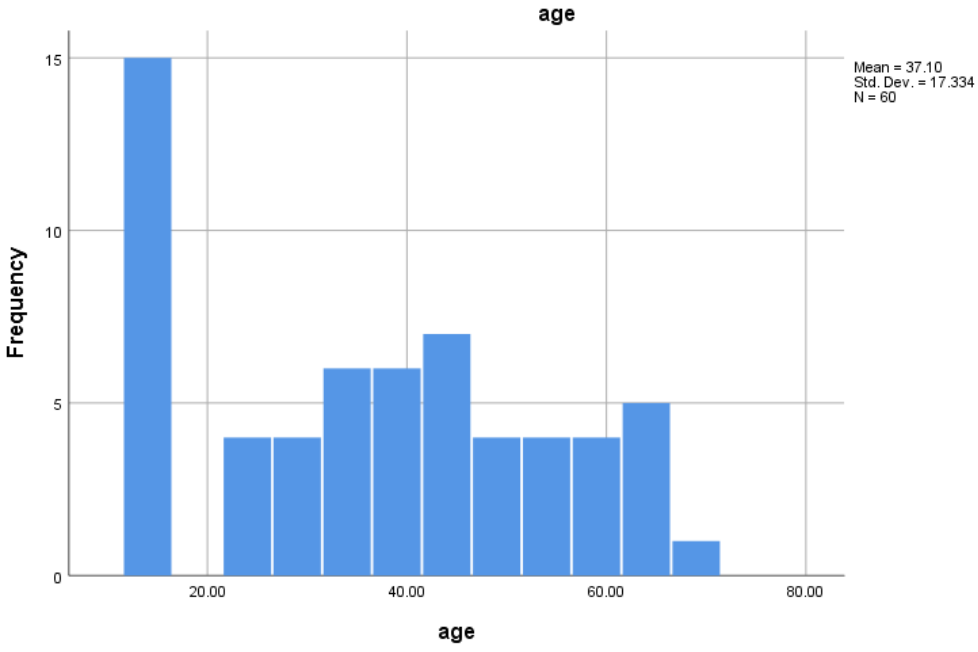
2.1.5. توزع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى 37.1 ± 17.33 سنة.

وتراوحت الأعمار من 14 إلى 71 سنة. (الجدول رقم 5 – المخطط رقم 3)

الجدول رقم 5: توزع المرضى حسب العمر

المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
37.10	17.33	14	71



المخطط رقم 3: توزع المرضى حسب العمر

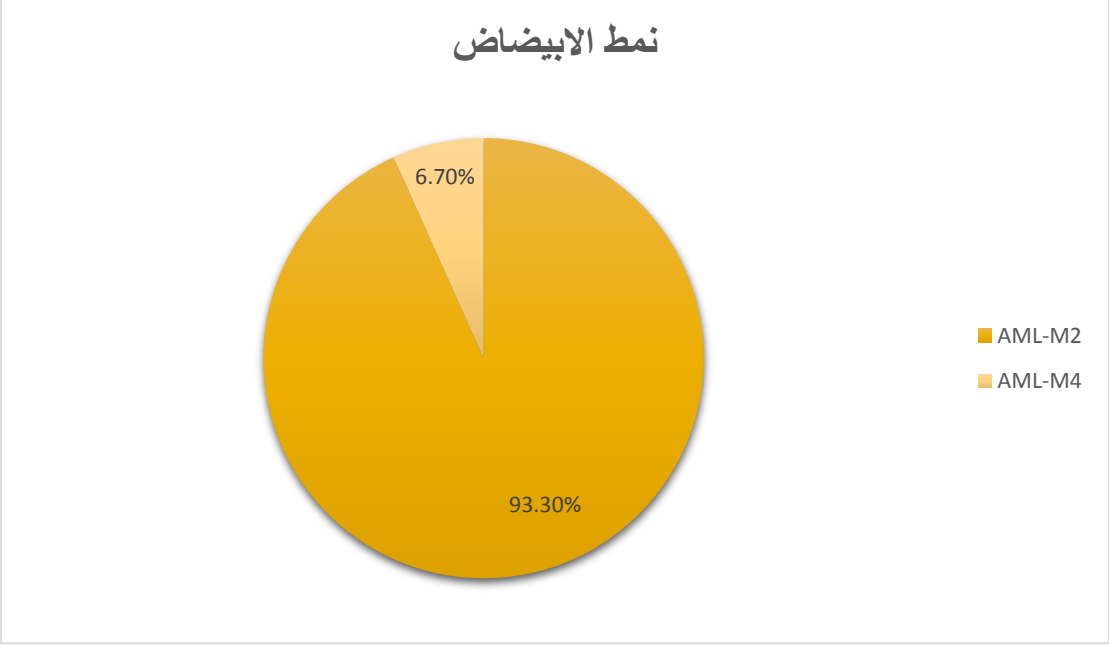
3.1.5. توزع العينة حسب نمط الابيضاض:

كان الابيضاض النقوي الحاد AML–M2 هو نمط الابيضاض السائد حيث بلغت نسبته 93.3% (56 مريضاً) بينما بلغت نسبة الابيضاض النقوي الحاد AML–M4 6.7% (4 مرضى فقط). (الجدول رقم 6 – المخطط رقم 4)

بما أن أشيع نمط للـ AML هو الابيضاض النقوي الحاد AML–M2 و بسبب دخول عدد من المرضى لأكثر من مرة بأحد مجموعتي الدراسة أدى ما سبق للحصول على هذا التوزع الذي لا يعبر عن توزع أنماط الابيضاض النقوي الحاد AML حسب الدراسات العالمية.

الجدول رقم 6: توزع المرضى حسب نمط الابيضاض

نمط الابيضاض	العدد	النسبة المئوية
AML–M2	56	93.3%
AML–M4	4	6.7%
المجموع	60	100%



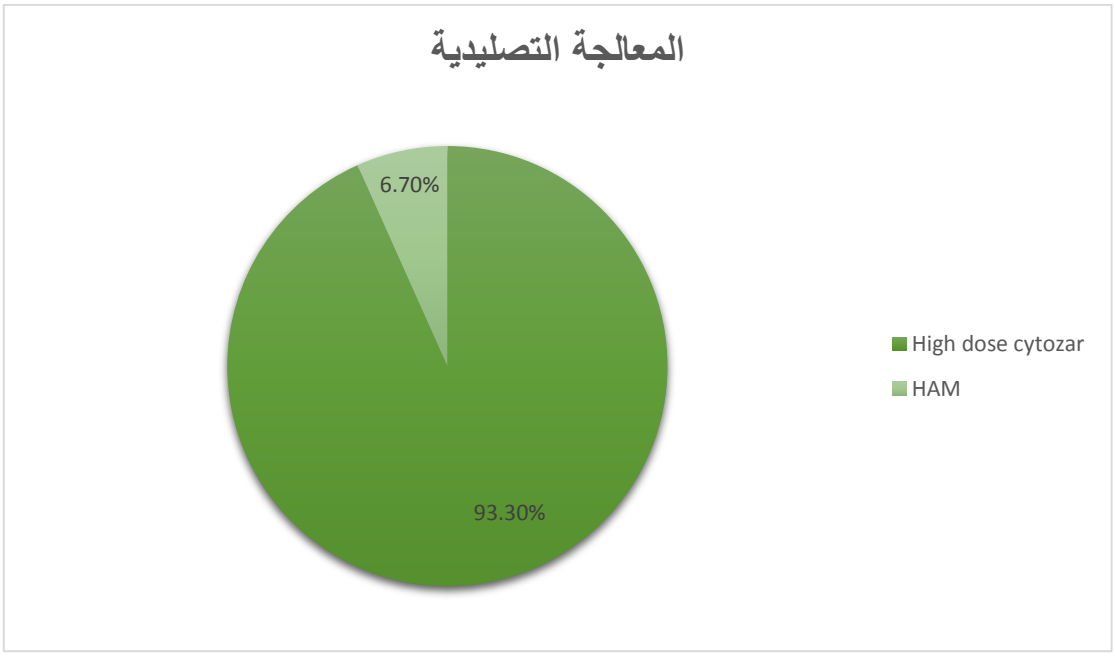
المخطط رقم 4: توزع المرضى حسب نمط الابيضاض

4.1.5. توزع العينة حسب المعالجة الكيميائية:

بروتوكول المعالجة التصليدية consolidation المستخدم High dose cytozar لدى (56 مريضاً) بنسبة 93.3% بينما 6.7% (4 مرضى فقط) تلقوا بروتوكول HAM. (الجدول رقم 7 – المخطط رقم 5)

الجدول رقم 7: توزع المرضى وفق المعالجة الكيميائية التصليدية

المعالجة	العدد	النسبة المئوية
High dose cytozar	56	93.3%
HAM	4	6.7%
المجموع	60	100%



المخطط رقم 5: توزع المرضى حسب المعالجة الكيميائية التصليدية

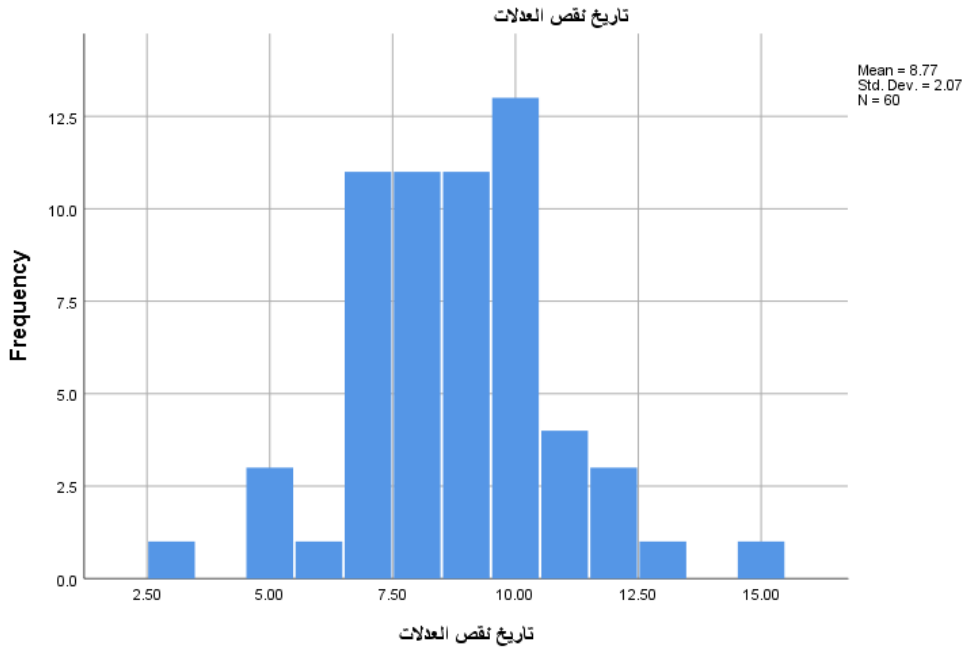
5.1.5. توزع العينة حسب تاريخ نقص العدلات:

تراوحت فترة حدوث قلة عدلات (أقل 500/ مكل) من تاريخ بداية المعالجة الكيميائية بين 3

إلى 15 يوماً بمتوسط 8.77 ± 2. (الجدول رقم 8 – المخطط رقم 6)

الجدول رقم 8: توزع العينة حسب تاريخ حدوث نقص عدلات

المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
8.77	2.07	3	15



المخطط رقم 6: توزع المرضى حسب تاريخ حدوث نقص عدلات

تم تقسيم المرضى عند حدوث نقص عدلات أقل من 500/ مكل إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى أعطيت الليفوفلوكساسين كعلاج وقائي والمجموعة الثانية تمت متابعتها بدون معالجة: (الجدول رقم 9)

الجدول رقم 9: توزع المرضى على مجموعتي الدراسة

ليفولوكساسين	العدد	النسبة المئوية
نعم	30	50%
لا	30	50%
المجموع	60	100%

6.1.5. النتائج التي حصلنا عليها حسب مجموعتي الدراسة والمتغيرات المدروسة:

(الجدول رقم 10)

الجدول رقم 10: توزع مجموعتي الدراسة حسب متغيرات البحث

ليفوفلوكساسين	نعم	لا
الجنس:	(النسبة المئوية) العدد	(النسبة المئوية) العدد
الذكور	18 (60%)	20 (66.7%)
الإناث	12 (40%)	10 (33.3%)
متوسط العمر	40.8	33.4
نمط الابيضاض:		
AML-M2	26 (86.7%)	30 (100%)
AML-M4	4 (13.3%)	0 (0%)

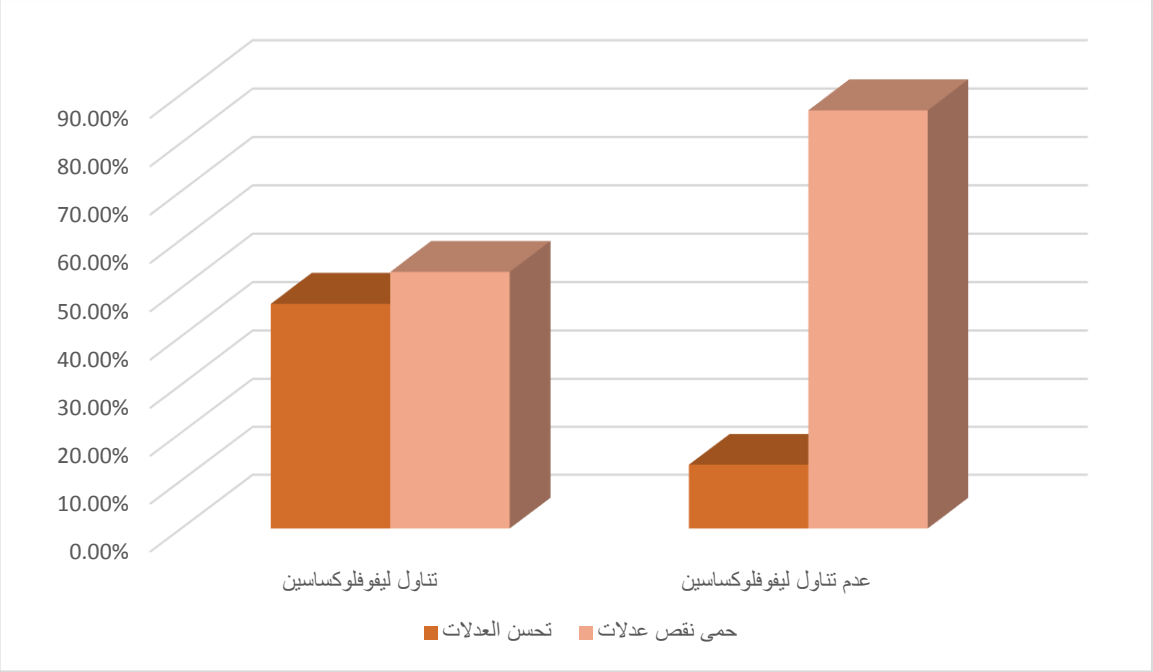
المعالجة التصليدية: **High dose cytozar** **HAM**	29 (96.7%) 1 (3.3%)	27 (90%) 3 (10%)
متوسط تاريخ حدوث نقص العدلات	8.77	8.77

7.1.5. توزع مجموعتي الدراسة حسب حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات ≤ 1000/مكل دون حمى:

أظهرت الدراسة حدوث حمى نقص العدلات لدى 16 مريضاً من المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين بنسبة (53.3%) ولدى 26 مريضاً ممن لم يعطوا ليفوفلوكساسين بنسبة (86.7%). (الجدول رقم 11 – المخطط رقم 7)

الجدول رقم 11: توزع مرضى مجموعتي الدراسة وفق حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات دون حمى

ليفولوكساسين		**العدد**	**النسبة المئوية**
نعم 30	تحسن العدلات دون حمى	14	46.7%
	حمى نقص العدلات	16	53.3%
لا 30	تحسن العدلات دون حمى	4	13.3%
	حمى نقص العدلات	26	86.7%



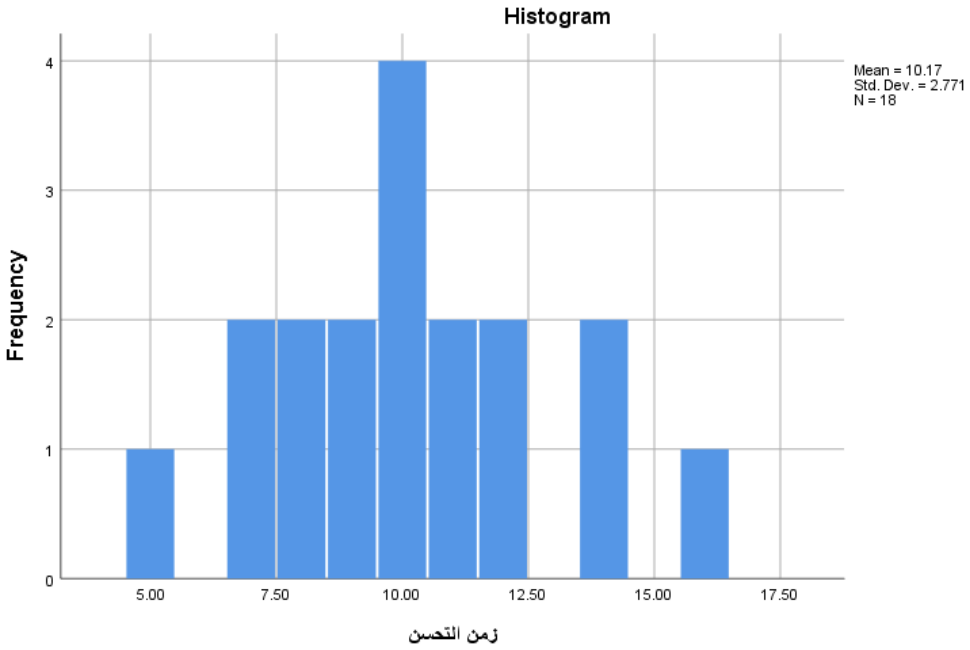
المخطط رقم 7: توزع مرضى مجموعتي الدراسة وفق حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن تعداد العدلات

8.1.5. توزع العينة حسب تاريخ تحسن العدلات دون حمى:

تراوح زمن تحسن تعداد العدلات ≤ 1000/مكل بين 5 إلى 16 يوماً بمتوسط 10.17 وانحراف معياري 2.77. (الجدول رقم 12 – المخطط رقم 8)

الجدول رقم 12: توزع العينة حسب تاريخ تحسن العدلات دون حمى

المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
10.17	2.77	5	16



المخطط رقم 8: توزع المرضى حسب تاريخ تحسن تعداد العدلات

2.5. دراسة ارتباط تطور حمى نقص العدلات بالمتغيرات لدى مجموعتي الدراسة:

1.2.5. ارتباط الجنس مع حدوث حمى نقص العدلات:

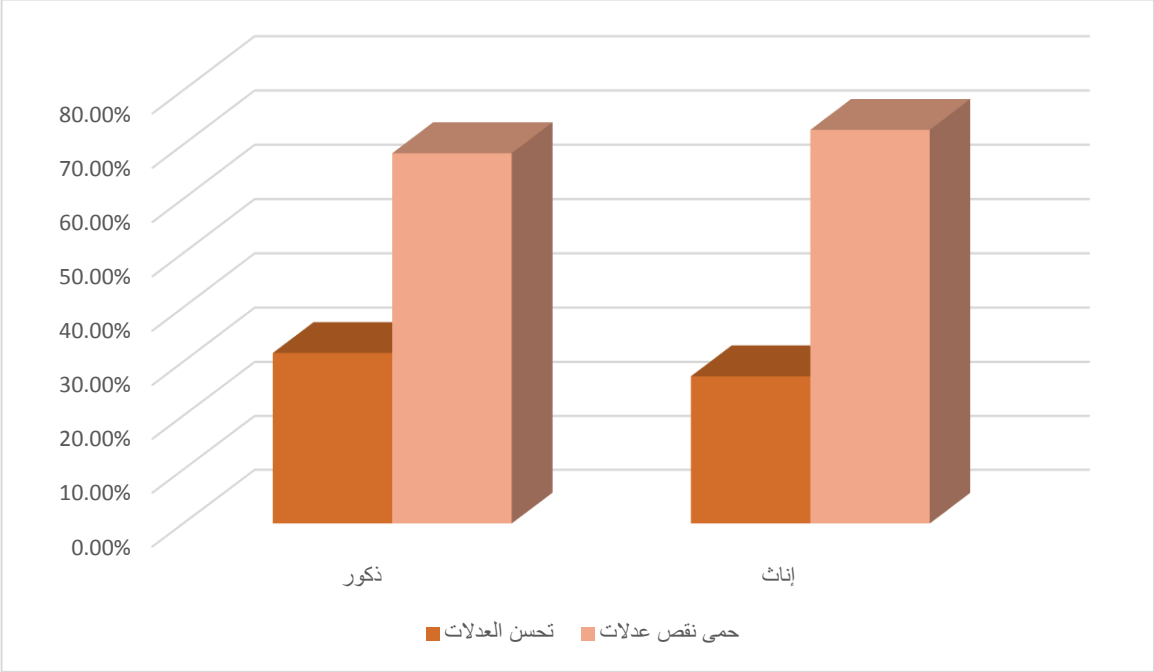
أظهرت الدراسة أن حدوث حمى نقص العدلات عند الإناث (72.7%) أكبر من نسبة حدوثها عند الذكور (68.4%) كما كانت نسبة التحسن بالعدلات دون حمى عند الذكور (31.6%) أكبر منها عند الإناث (27.3%). ولكن لم تثبت الدراسة الإحصائية بإجراء اختبار Chi-square وجود أهمية لهذا الفرق.

P- value=0.726 (الجدول رقم 13 – المخطط رقم 9)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين الجنس وتطور حمى نقص العدلات.

الجدول رقم 13: نسب حدوث حمى نقص العدلات حسب الجنس

الجنس / المتابعة	ذكور	إناث	المجموع	P-value
	(النسبة المئوية) العدد	(النسبة المئوية) العدد		
تحسن العدلات دون حمى	12 (31.6%)	6 (27.3%)	18	0.726
تطور حمى نقص العدلات	26 (68.4%)	16 (72.7%)	42	
المجموع	38 (100%)	22 (100%)	60	



المخطط رقم 9: نسب حدوث حمى نقص العدلات حسب الجنس

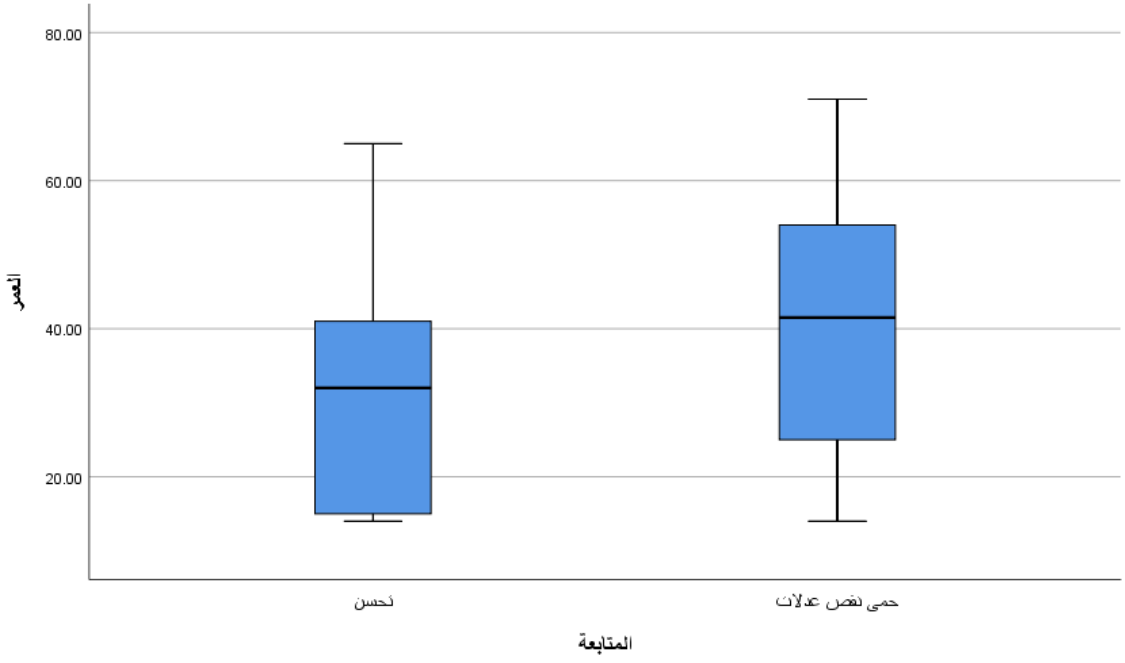
2.2.5. ارتباط العمر مع حدوث حمى نقص العدلات:

لوحظ أن متوسط عمر المرضى الذين تطور لديهم حمى نقص العدلات (39.60) سنة أكبر من عند الذين تحسن تعداد العدلات لديهم (31.28) سنة. ولكن لم تبدِ الدراسة الإحصائية بإجراء اختبار T-test وجود أهمية لهذا الفرق: P-value =0.089 (الجدول رقم 14 – المخطط رقم 10)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين العمر وظهور حمى نقص العدلات.

الجدول رقم 14: حدوث حمى نقص العدلات حسب العمر

المتابعة	العدد	المتوسط الحسابي للعمر	الانحراف المعياري	P-value
تحسن العدلات دون حمى	18	31.28	16.80	0.089
حمى نقص العدلات	42	39.60	17.15	



المخطط رقم 10: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب العمر

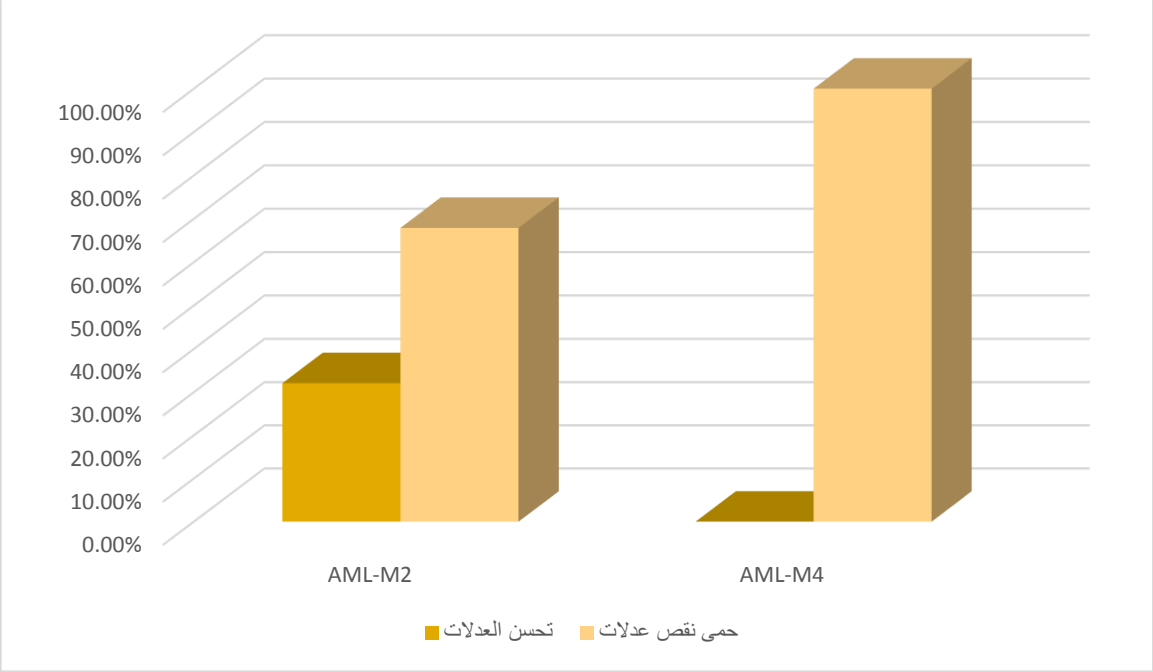
3.2.5. ارتباط نمط الابيضاض مع حدوث حمى نقص العدلات:

كانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند مرضى النمط AML–M4 (100%) أكبر من نسبة حدوثها عند AML–M2 (67.9%). لم تبدِ الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار Fisher's Exact Test: P–value= 0.306 (الجدول رقم 15 – المخطط رقم 11)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين نمط الابيضاض وتطور حمى نقص العدلات.

الجدول رقم 15: حدوث حمى نقص العدلات حسب نمط الابيضاض

نمط الابيضاض / المتابعة	AML–M2 (النسبة المئوية) العدد	AML–M4 (النسبة المئوية) العدد	المجموع	P–value
تحسن العدلات دون حمى	18 (32.1%)	0 (0%)	18	0.306
تطور حمى نقص العدلات	38 (67.9%)	4 (100%)	42	
المجموع	56 (100%)	4 (100%)	60	



المخطط رقم 11: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب نمط الابيضاض

4.2.5. ارتباط نمط المعالجة الكيميائية مع حدوث حمى نقص العدلات:

كانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين تلقوا بروتوكول HAM (100%) أكبر من نسبة حدوثها عند الذين خضعوا لنمط العلاج High dose cytozar (67.9%).

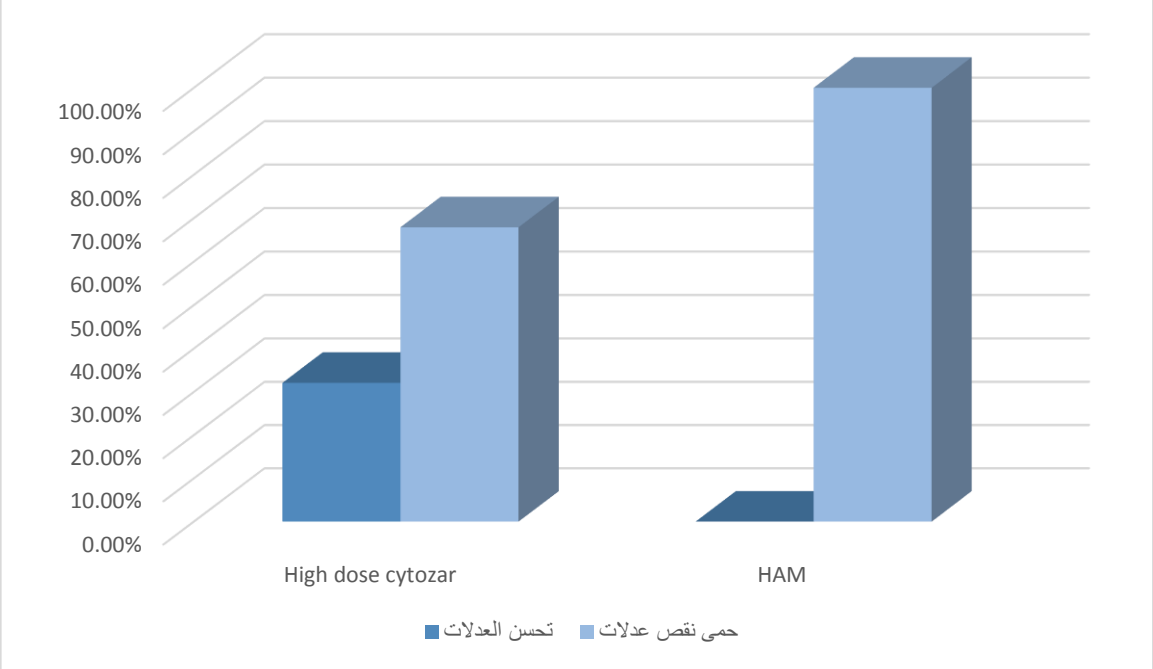
لم تبدي الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار Fisher's Exact Test:

P-value= 0.306 (الجدول رقم 16 – المخطط رقم 12)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين نمط العلاج الكيميائي وتطور حمى نقص العدلات.

الجدول رقم 16: حدوث حمى نقص العدلات حسب نمط العلاج الكيميائي التصليدي

نمط المعالجة / المتابعة	High dose cytozar	HAM	المجموع	P-value
	(النسبة المئوية) العدد	(النسبة المئوية) العدد		
تحسن العدلات دون حمى	18 (32.1%)	0 (0%)	18	0.306
تطور حمى نقص العدلات	38 (67.9%)	4 (100%)	42	
المجموع	56 (100%)	4 (100%)	60	



المخطط رقم 12: توزع حدوث حمى نقص العدلات أو تحسن العدلات دون حمى حسب نمط المعالجة الكيميائية

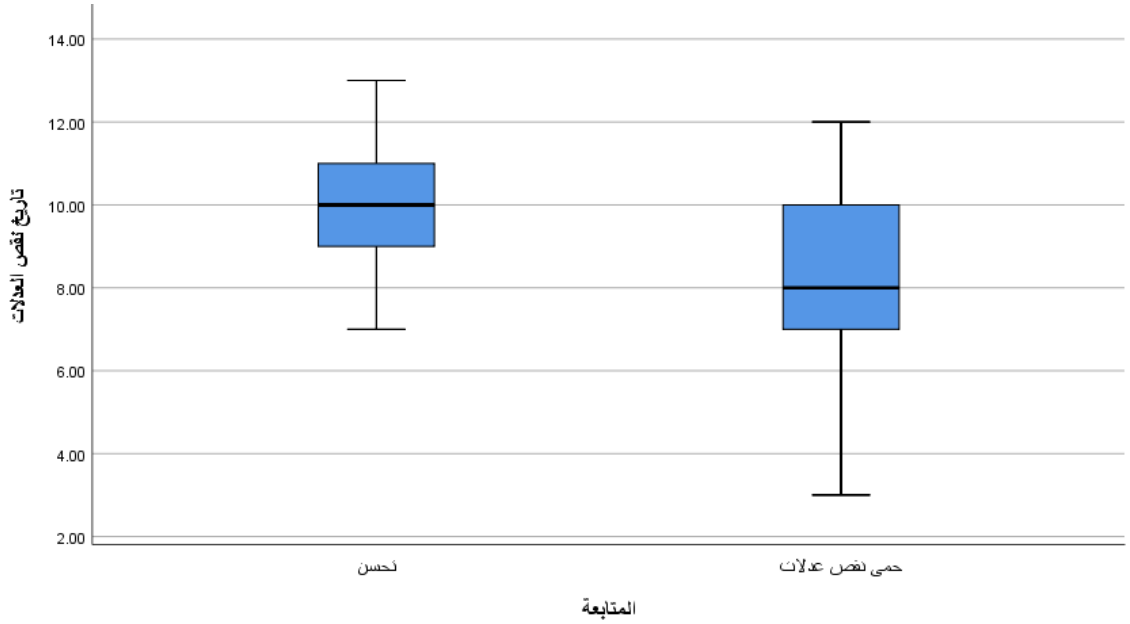
5.2.5. ارتباط تاريخ حدوث نقص العدلات مع حدوث حمى نقص العدلات:

لوحظ أن متوسط تاريخ حدوث نقص العدلات بدءاً من اليوم الأول للعلاج الكيميائي عند المرضى الذين تطور لديهم حمى نقص العدلات (8.33) يوماً أصغر منه عند الذين تحسن تعداد العدلات دون حمى لديهم (9.78) يوماً. (الجدول رقم 17 – المخطط رقم 13)

أبدت الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار T-test: P-value=0.012 بالتالي يوجد ارتباط بين تاريخ نقص العدلات وتطور حمى نقص العدلات، حيث تتطور حمى نقص العدلات أكثر كلما ظهر نقص العدلات مبكراً.

الجدول رقم 17: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات

المتابعة	العدد	المتوسط الحسابي لتاريخ نقص العدلات	الانحراف المعياري	P-value
تحسن العدلات دون حمى	18	9.78	1.70	0.012
حمى نقص العدلات	42	8.33	2.08	



المخطط رقم 13: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات

6.2.5. ارتباط إعطاء الليفوفلوكساسين مع حدوث حمى نقص العدلات:

كانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين (53.3%) أصغر منها عند المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج بالليفوفلوكساسين (86.7%).

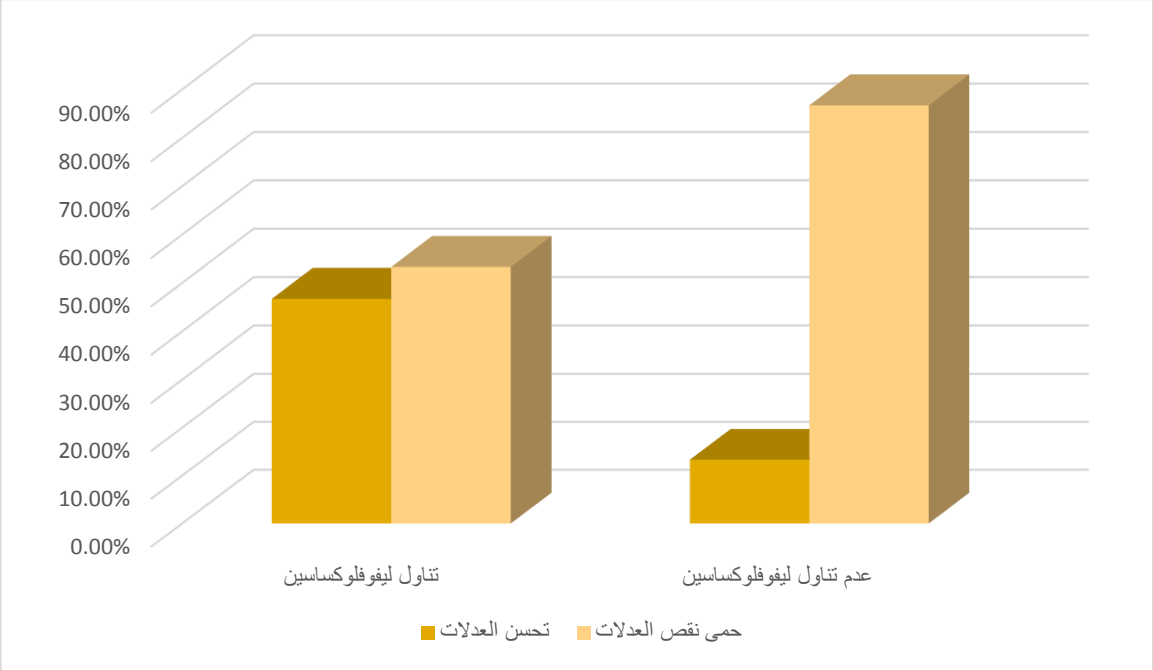
أبدت الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار Chi-squareTest

P-value= 0.005 (الجدول رقم 18 – المخطط رقم 14)

بالتالي يوجد ارتباط بين إعطاء الليفوفلوكساسين وتطور حمى نقص العدلات، حيث ساهم استخدام الليفوفلوكساسين بتخفيض معدل حدوث حمى نقص العدلات بفارق هام إحصائياً.

الجدول رقم 18: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع إعطاء الليفوفلوكساسين

ليفوفلوكساسين	نعم (النسبة المئوية) العدد	لا (النسبة المئوية) العدد	المجموع	P-value
تحسن العدلات دون حمى	14 (46.7%)	4 (13.3%)	18	0.005
تطور حمى نقص العدلات	16 (53.3%)	26 (86.7%)	42	
المجموع	30 (100%)	30 (100%)	60	



المخطط رقم 14: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع إعطاء الليفوفلوكساسين

3.5. النتائج التي حصلنا عليها عن توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب متغيرات الدراسة:

(الجدول رقم 19)

الجدول رقم 19: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب متغيرات الدراسة

المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين العدد (30)	تحسن العدلات دون حمى (14)	تطور حمى نقص العدلات (16)
	(النسبة المئوية) العدد	(النسبة المئوية) العدد
الجنس: الذكور الإناث	9 (64.29%) 5 (35.71%)	9 (56.25%) 7 (43.75%)
متوسط العمر	34.21	46.56
نمط الابيضاض: الابيضاض النقوي الحاد AML-M2 الابيضاض النقوي الحاد AML-M4	14 (100%) 0 (0%)	12 (75%) 4 (25%)
المعالجة التصليدية High dose cytozar HAM	14 (100%) 0 (0%)	15 (93.75%) 1 (6.25%)
متوسط تاريخ حدوث نقص العدلات < 500/مكل بالأيام	9.64	8
متوسط زمن تحسن العدلات > 1000/مكل بالأيام	10.5	-

1.3.5. ارتباط الجنس مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين:

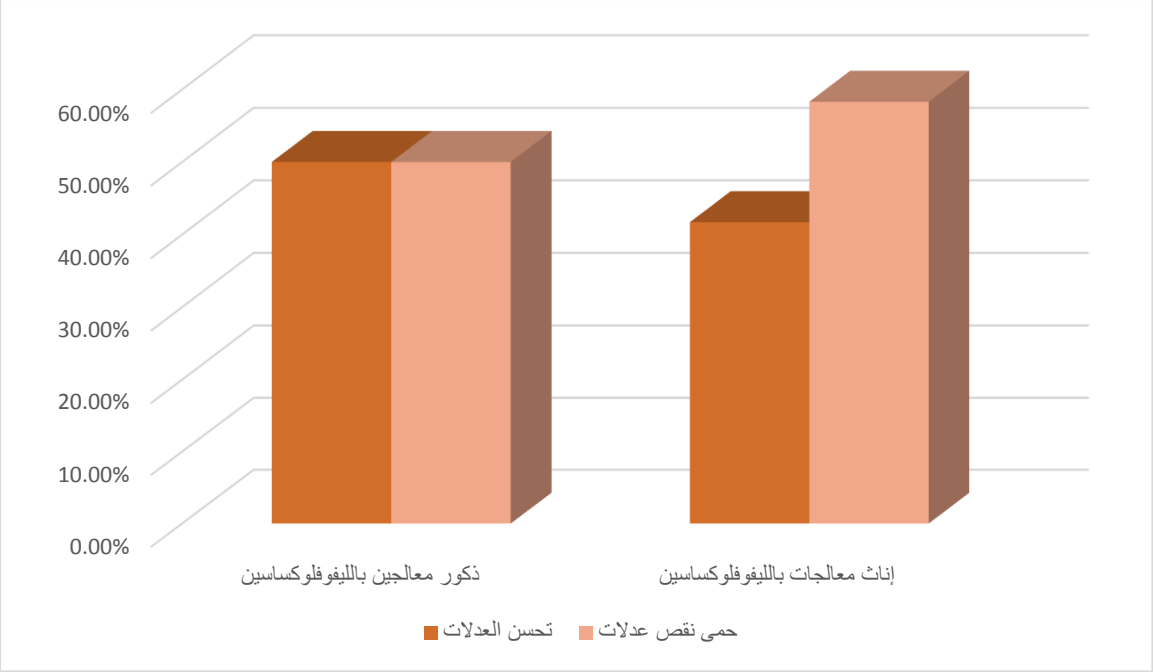
أظهرت الدراسة أن نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند الإناث المعالجات باللليفوفلوكساسين (58.3%) أكبر منها عند الذكور المعالجين باللليفوفلوكساسين (50%).

كما كانت نسبة التحسن بالعدلات دون حمى عند الذكور(50%) أكبر منهاعند الإناث (41.7%). ولكن لم تثبت الدراسة الإحصائية بإجراء اختبار Chi–square وجود أهمية لهذا الفرق P-value= 0.654 (الجدول رقم 20 – المخطط رقم 15)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين الجنس وتطور حمى نقص العدلات عند المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين.

الجدول رقم 20: توزع المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين حسب الجنس وحدوث حمى نقص العدلات

الجنس / المتابعة	ذكور (النسبة المئوية) العدد	إناث (النسبة المئوية) العدد	المجموع	P-value
تحسن العدلات دون حمى	9 (50%)	5 (41.7%)	14	0.654
تطور حمى نقص العدلات	9 (50%)	7 (58.3%)	16	
المجموع	18 (100%)	12	30	



المخطط رقم 15: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب الجنس وحدوث حمى نقص العدلات

2.3.5. ارتباط العمر مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين:

لوحظ أن متوسط عمر المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين الذين تطور لديهم حمى نقص العدلات (46.56) سنة أكبر منه عن الذين تحسن تعداد العدلات لديهم دون حمى (34.21) سنة.

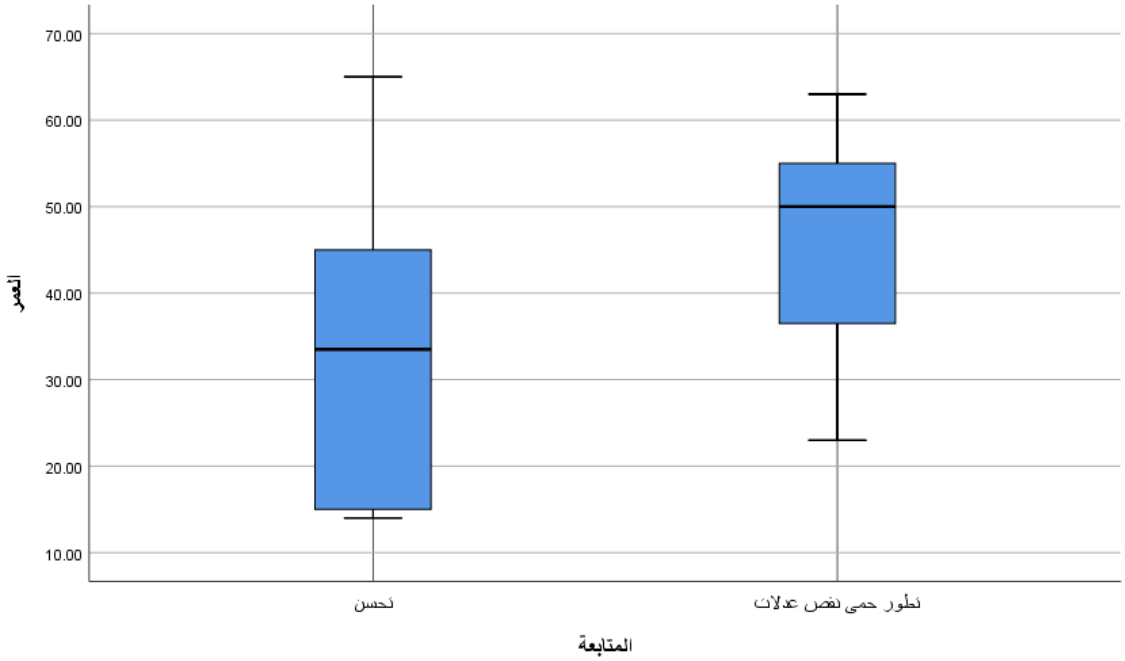
وقد أبدت الدراسة الإحصائية بإجراء اختبار T-test وجود أهمية لهذا الفرق

P-value=0.031 (الجدول رقم 21 – المخطط رقم 16)

بالتالي يوجد ارتباط بين العمر وظهور حمى نقص العدلات عند المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين إذ تزداد مع التقدم العمر خطورة تطور حمى نقص العدلات بينما تزداد احتمالية التحسن بالعدلات دون حمى بالأعمار الأصغر.

الجدول رقم 21: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب العمر وحدوث حمى نقص العدلات

المتابعة	العدد	المتوسط الحسابي للعمر	الانحراف المعياري	P-value
تحسن العدلات دون حمى	14	34.21	16.92	0.031
حمى نقص العدلات	16	46.56	12.87	



المخطط رقم 16: : توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب العمر وحدوث حمى نقص العدلات

3.3.5. تأثير نمط الابيضاض على حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين:

كانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML-M4 المعالجين بالليفوفلوكساسين (100%) أكبر منها عند مرضى النمط الابيضاض النقوي الحاد AML-M2 المعالجين بالليفوفلوكساسين (46.2%).

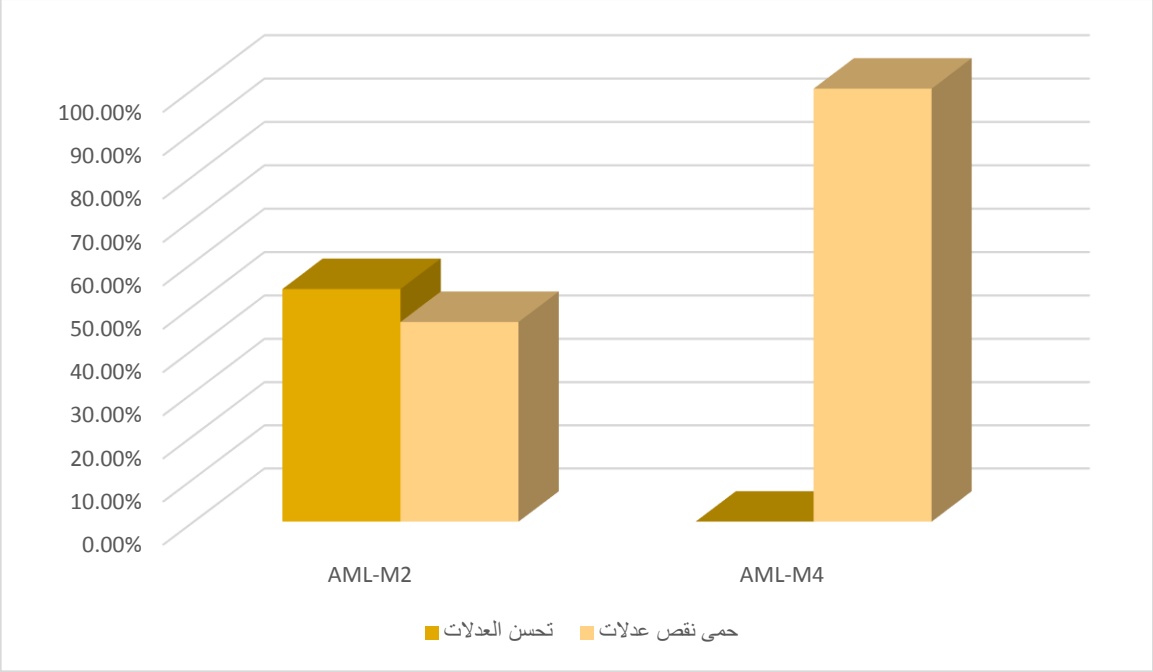
لم تبدِ الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار Fisher's Exac Test:

P-value= 0.103 (الجدول رقم 22 – المخطط رقم 17)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين نمط الابيضاض وتطور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين.

الجدول رقم 22: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط الابيضاض وحدوث حمى نقص العدلات

نمط الابيضاض / المتابعة	AML-M2 (النسبة المئوية) العدد	AML-M4 (النسبة المئوية) العدد	المجموع	P-value
تحسن العدلات دون حمى	14 (53.8%)	0 (0%)	14	0.103
تطور حمى نقص العدلات	12 (46.2%)	4 (100%)	16	
المجموع	26 (100%)	4 (100%)	30	



المخطط رقم 17: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط الابيضاض وحدوث حمى نقص العدلات

4.3.5. تأثير نمط المعالجة الكيميائية على حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين:

كانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين خضعوا HAM وتلقوا علاجاً بالليفوفلوكساسين (100%) أكبر منها لنمط العلاج High dose cytozar وتلقوا علاجاً بالليفوفلوكساسين (51.7%)

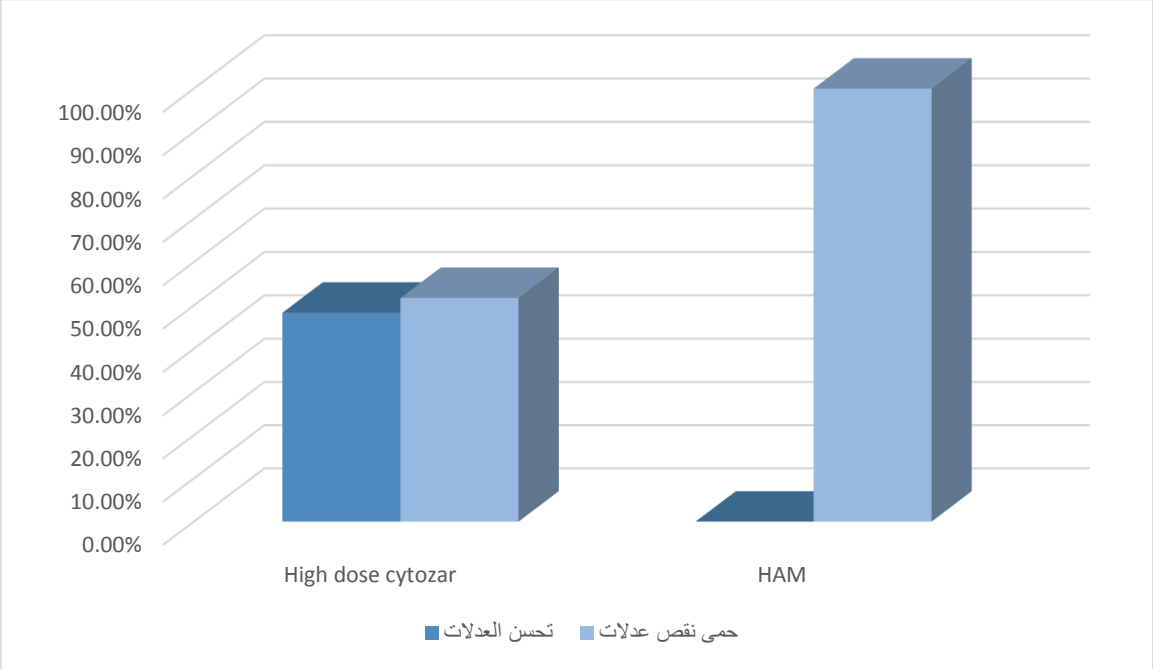
لم تبد الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار Fisher's Exact Test:

P-value= 1 (الجدول رقم 23 – المخطط رقم 18)

بالتالي لا يوجد ارتباط بين نمط العلاج وتطور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين.

الجدول رقم 23: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط المعالجة وحدوث حمى نقص العدلات

P-value	المجموع	HAM (النسبة المئوية) العدد	High dose cytozar (النسبة المئوية) العدد	نمط المعالجة / المتابعة
1	14	0 (0%)	14 (48.3%)	تحسن العدلات دون حمى
	16	1 (100%)	15 (51.7%)	تطور حمى نقص العدلات
	30	1 (100%)	29 (100%)	المجموع



المخطط رقم 18: توزع المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين حسب نمط المعالجة وحدوث حمى نقص العدلات

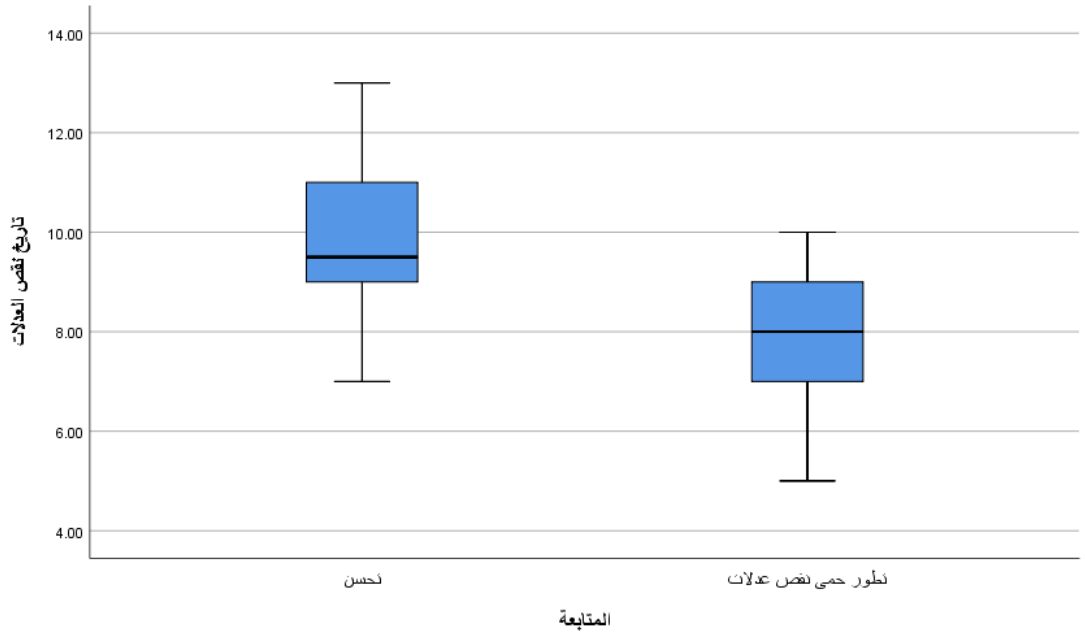
5.3.5. ارتباط تاريخ حدوث نقص العدلات مع حدوث حمى نقص العدلات لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين:

لوحظ أن متوسط تاريخ حدوث نقص العدلات بدءاً من اليوم الأول للعلاج الكيميائي عند المرضى الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين وتطور لديهم حمى نقص العدلات (8)أيام أصغر من الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين وتحسن تعداد العدلات لديهم (9.64 يوم). أبدت الدراسة الإحصائية وجود أهمية لهذا الفرق بإجراء اختبار T-test: P-value=0.006 (الجدول رقم 24 – المخطط رقم 19)

بالتالي يوجد ارتباط بين تاريخ نقص العدلات وتطور حمى نقص العدلات عند المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين، حيث تتطور حمى نقص العدلات أكثر كلما ظهر نقص العدلات مبكراً.

الجدول رقم 24: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات لدى المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين

المتابعة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-value
تحسن العدلات دون حمى	14	9.64	1.55	0.006
حمى نقص العدلات	16	8.00	2.51	



المخطط رقم 19: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع تاريخ حدوث نقص العدلات لدى المرضى المعالجين باللليفوفلوكساسين

6.المناقشة:

يعد مرضى الابيضاض النقوي الحاد AML المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي عالي الخطورة لحدوث إنتانات خطيرة مما دفع بعض الجمعيات مثل الشبكة الوطنية الشاملة لمكافحة السرطان NCCN [72] والجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية IDSA [73] للتوصية بإعطائهم الصادات وقائياً خلال فترة نقص العدلات.

لكن الأمر ما زال محل خلاف بسبب خطورة تطور مقاومة على الصادات مما استدعى ضرورة إجراء بحث محلي لتحديد فعالية إعطاء الصادات عند هؤلاء المرضى.

تضمن بحثنا 60 مريضاً مشخصاً لهم ابيضاض نقوي حاد AML في طور المعالجة التصليدية.

قُسِم المرضى عند حدوث نقص العدلات التالي للمعالجة الكيميائية لمجموعتين بشكل عشوائي بحيث ضمت كل مجموعة 30 مريضاً.

تم متابعة المجموعة الأولى دون أي تداخل طبي أما المجموعة الثانية فوضعت وقائياً على صاد الليفوفلوكساسين.

ثم تمت متابعة كلتا المجموعتين حتى حدوث تحسن بتعداد العدلات دون حمى أو حدوث حمى نقص العدلات.

تراوحت الأعمار من 14 إلى 71 سنة وبلغ متوسط عمر المرضى 37.1 سنة والذي يعدّ منخفضاً بشكل ملحوظ مقارنة بالدراسات العالمية حيث يقدر ب 60-65 سنة.[90]

كما بلغ عدد الذكور 38 مريضاً بنسبة 63.3% وعدد الإناث 22 بنسبة 36.7% أي نسبة الذكور إلى الإناث حوالي 3:5 وهي نسبة مشابهة للدراسات العالمية حيث تقدر ب 3:5 [90]

كان AML-M2 هو نمط الابيضاض السائد حيث بلغت نسبته 93.3% (56 مريضاً) بينما شكل AML-M4 6.7% (4 مرضى) تعد هذه النسب غير متوافقة مع النسب العالمية حيث يشكل AML-M2 28% من حالات الـ AML و يشكل AML-M4 21% من حالات ال AML.[90]

مما قد يفسر تناقض نتائج بحثنا حول متوسط العمر ونمط الابيضاض مع نتائج الدراسات العالمية أن عدداً من المرضى تم إدخالهم بشكل عشوائي لأكثر من مرة لأحد ذراعي الدراسة كما قد يكون لاستبعاد مرضى الابيضاض النقوي نمط M3 دور بتفسير هذه النتائج.

بينت الدراسة عدم وجود علاقة بين متغير الجنس وحدوث حمى نقص العدلات (FN) لدى عينة الدراسة إذ حدثت لدى 68.4% من الذكور ولدى 72.7% من الاناث.

كما لم يتبين لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين وجود ارتباط بين الجنس وحدوث الـ FN وإذ لا يوجد دراسات مشابهة بالأدب الطبي لدى مرضى AML تدرس تأثير الجنس على حدوث الـ FN للمقارنة معها.

فقد وُجِد دراستين لدى مرضى لمفوما لاهودجكن[92.91] ودراسة لدى مرضى ورم الرئة صغير الخلايا [93] تبين وجود أرجحية لدى الاناث لحدوث FN بعد العلاج الكيميائي.

كما بينت الدراسة عدم وجود ارتباط بين متغير العمر وحدوث الـ FN لدى كامل عينة الدراسة فكان المتوسط العمري لمرضى FN 39.6 سنة.

لكن وُجِد لدى مجموعة المرضى المعالجين بالليفوفلوكساسين ارتباطاً بين تقدم العمر وحمى نقص العدلات وكان متوسط العمر 46.5 سنة لديهم، بينما كان متوسط العمر لدى مجموعة الليفوفلوكساسين بشكل عام 40.8 سنة.

و حسب دراسة (Yasunori Nakagawa et al.2009) [46] المجراة على مرضى الخباثات الدموية تميل الـ FN للحدوث لدى الاعمار≤ 60 سنة.

قد يفسر عدم التوافق مع النتائج العالمية بسبب دخول نفس المريض من الأعمار الصغيرة لأكثر من مرة بالدراسة وأن معظم الأعمار الكبيرة كانت ضمن المجموعة المعالجة بالليفوفلوكساسين.

حيث كان متوسط العمر لدى مجموعة الليفوفلوكساسين 40.8 سنة أكبر منه لدى مجموعة الشاهد 33.4 سنة.

بينت الدراسة عدم وجود ارتباط بين نمط الابيضاض وبين حدوث الـ FN (P value=0.306)

كما بينت عدم وجود تأثير لنمط المعالجة الكيميائية (HDC أو HAM) على حدوث الـ FN (P value=0.306) لكن لم يُعثَر على دراسات تبحث هذا الارتباط للمقارنة معها.

تراوحت المدة اللازمة لحدوث نقص العدلات (< 500/مكل) بدءاً من اليوم الأول للعلاج الكيميائي بين 3 إلى 15 يوماً بمتوسط 8.77 يوماً بالمقارنة مع دراسة (Ling Wang et al.2016) [94] كان المتوسط لحدوث نقص العدلات 8 أيام.

بينما تراوحت المدة اللازمة لتحسن تعداد العدلات دون حمى بين 5 إلى 16 يوماً بمتوسط10.17 يوماً بالمقارنة مع دراسة (Yasunori Nakagawa et al.2009) [46] كان المتوسط لتحسن العدلات دون حمى من دون إعطاء عوامل محفزة للنمو 14.8 يوماً.

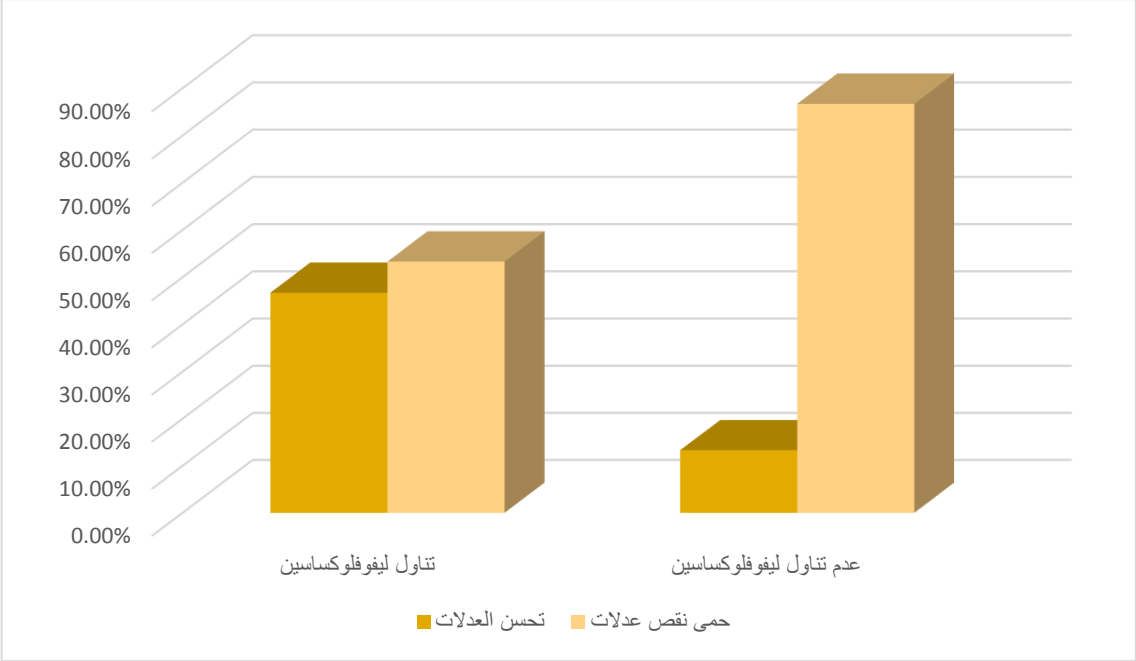
بينت الدراسة أن الحدوث المبكر لنقص العدلات ساهم بزيادة حدوث الـ FN إذ أن المتوسط الحسابي لزمن حدوث نقص العدلات (< 500/مكل) لدى مرضى FN 8.33 يوماً بينما كان 9.78 يوماً لدى المرضى المتحسنين دون حمى مما يتوافق مع نتائج دراسة (Yasunori Nakagawa et al.2009) [46] التي بينت أن سرعة حدوث نقص العدلات تعد عاملاً مهماً لحدوث الـ FN.

كما بينت الدراسة وجود ارتباط بين نمط المعالجة وزمن حدوث نقص العدلات حيث كان تطبيق بروتوكول HAM أسرع إحداثاً لنقص العدلات من بروتوكول HDC ولكن لم يوجد دراسات تبين هذا الأثر للمقارنة معها.

بينت الدراسة وجود ارتباط بين الليفوفلوكساسين وحدوث حمى نقص العدلات، فكانت نسبة ظهور حمى نقص العدلات عند المرضى الذين عولجوا بالليفوفلوكساسين (53.3%) أصغر منها عند المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج بالليفوفلوكساسين (86.7%) أبدت الدراسة الإحصائية فرقاً هاماً إحصائياً بإجراء اختبار Chi-squareTest

P-value= 0.005

لوحظ بأن استخدام الليفوفلوكساسين ساهم بتخفيض معدل حدوث حمى نقص العدلات بفرق هام إحصائياً.



المخطط رقم 14: ارتباط حدوث حمى نقص العدلات مع إعطاء الليفوفلوكساسين

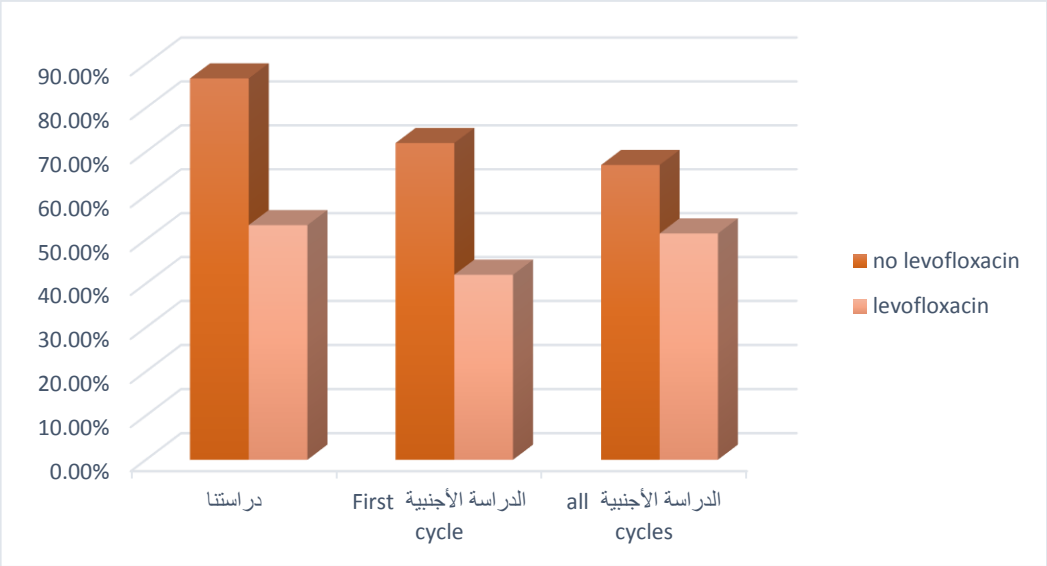
بالمقارنة مع دراسة (Samantha S. F. Lee et al.2017) [95] الشبيهة بالبحث المُجرَى والتي ضمت 100مريض مشخص لهم AML تلقوا علاجا كيميائياً وعند حدوث نقص عدلات قُسِموا إلى مجموعتين: 50مريضاً تم وضعهم على ليفوفلوكساسين و 50 مريضاً توبعوا دون تداخل طبي.

تم دراسة ارتباط استخدام الليفوفلوكساسين بخفض حدوث حمى نقص العدلات بعد الشوط الأول first cycle وبعد كافة الأشواط all cycles من المعالجة الكيميائية التصليدية :

الجدول رقم 25: نسب حدوث حمى نقص العدلات بدراستنا ودراسة Samantha

ليفوفلوكساسين	دراستنا		دراسة Samantha			
			First cycle		All cycles	
	نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا
حمى نقص العدلات	53.3%	86.7%	42%	72%	51.4%	67%
p-value	0.005		0.002		0.023	

كانت نتائج تلك الدراسة مشابهة لنتائج هذا البحث من حيث وجود ارتباط بين الليفوفلوكساسين وتطور حمى نقص العدلات، حيث ساهم استخدام الليفوفلوكساسين بخفض معدل حدوث حمى نقص العدلات بفرق هام إحصائياً.



المخطط رقم 20: نسب حدوث حمى نقص العدلات بدراستنا ودراسة Samantha

7.الاستنتاج: ساهم استخدام الليفوفلوكساسين بخفض معدل حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد المتلقين للعلاج الكيميائي التصليدي.

8.محددات الدراسة:

صغر حجم العينة نسبياً بسبب قصر مدة الدراسة.

وجود صعوبة بالتواصل مع المرضى بعد تخرجهم من المشفى

9.التوصيات:

نوصي باستخدام الليفوفلوكساسين كمعالجة وقائية لمنع حدوث حمى نقص العدلات لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد بعد تلقي المعالجة الكيميائية التصليدية.

10.الاقتراحات:

- إجراء دراسات مستقبلية عشوائية ذات شاهد بحجم عينة أكبر للمقارنة مع نتائج البحث الحالي
- بحث إمكانية إجراء دراسات حول جدوى المعالجة الوقائية للإنتانات الفيروسية والفطرية لدى مرضى نقص العدلات.

المراجع:

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control 2008; 19:379.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.

3. Sant M, Allemani C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116:3724.

4. Cancer Facts & Figures 2020. American Cancer Society. Available at

https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf.

5. Siegel R, Naishadham D, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012; 62:10.

6. Karen Seiter, Emmanuel C Besa, et al. Acute Myeloid Leukemia. Medscape May 26, 2020.

7. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood 2016; 128:1800.

8. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. Haematologica 2008; 93:511.

9. Song WJ, Sullivan MG, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. Nat Genet. 1999 Oct. 23(2):166-75.

10. Smith ML, Cavenagh JD, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004 Dec 2. 351(23):2403-7.

11. Gao J, Gentzler RD, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: a case report and review of literature. J Hematol Oncol. 2014 Apr 22. 7(1):36.

12. Bizzozero OJ Jr, Johnson KG, Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki,1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time. N Engl J Med 1966; 274:1095.

13. Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Cigarette smoking and risk of adult leukemia. Am J Epidemiol. 1991 Nov 1. 134(9):938-41.

14. Austin H, Delzell E, Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. Am J Epidemiol 1988; 127:419.

15. Poynter JN, Richardson M, et al. Chemical exposures and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in a population-based study. Int J Cancer. 2016 Sep 7

16. Brandt L, Nilsson PG, Mitelman F. Occupational exposure to petroleum products in men with acute non-lymphocytic leukaemia. Br Med J 1978; 1:553.

17. Lichtenstein P, Holm NV, et al: Environmental and hereditable factors in causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 343:78, 2000.

18. Smith RE, Bryant J, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol. 2003 Apr 1. 21(7):1195-204

19. Andersen MK, Larson RA, et al. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. Genes Chromosomes Cancer. 2002 Apr. 33(4):395-400

20. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer 2005; 104:788.

21. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, et al. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. Obstet Gynecol 2016; 128:357.

22. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. Dermatol Clin 1994; 12:419.

23. Byrd JC, Mrózek K, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult

patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood 2002; 100:4325

24. Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. Cancer 2002; 94:1739.

25. Byrd JC, Edenfield WJ, et al. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995; 13:1800

26. Castagnola C, Nozza A, et al. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Haematologica 1997; 82:577

27. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ AML.pdf. Version 3.2020 — December 23, 2019.

28. Döhner H, Estey E, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129:424.

29. Arber DA, Orazi A, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood journal 2016;127(20):2391–406.

30. Bennett JM, Catovsky D, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103:620.

31. Creutzig U, Büchner T, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. Cancer 2008; 112:562

32. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015; 125:1367.

33. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. Nat Rev Cancer. 2017 Aug 24. 17 (9):513-527.

^^

34. Kayser S, Dohner K, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood. 2011 Feb 17. 117(7):2137-45.

35. Timilshina N, Breunis H, et al. Do quality of life or physical function at diagnosis predict short-term outcomes during
intensive chemotherapy in AML? Ann Oncol 2014; 25:883.

36. Varadarajan R, Licht AS, et al. Smoking adversely affects survival in acute myeloid leukemia patients. Int J Cancer. 2012 Mar 15. 130(6):1451-8.

37. Crysandt M, Kramer M, et al. A high BMI is a risk factor in younger patients with de novo acute myelogenous leukemia. Eur J Haematol. 2015 Aug 16.

38. Valk PJ, Verhaak RG, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004 Apr 15. 350(16):1617-28.

39. Dombret, H., & Gardin, C. (2016). An update of current treatments
for adult acute myeloid leukemia. Blood, 127(1), 53-61.

40. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria
for adverse events (CTCAE). http://evs.nci.nih.gov/ft p1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

41. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018; 36:3043.

42. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin
Infect Dis 2005; 40 Suppl 4:S240.

43. Elting LS, Rubenstein EB, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25:247.

44. Freifeld AG, Bow EJ, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the
Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52:e56.

45. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is
new? Curr Opin Infect Dis 2002; 15:377–82.

46. Yasunori Nakagawa, Kenshi Suzuki, et al. Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. J Infect Chemother (2009) 15:174–179.

47. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 90:190.

48. Oken MM, Creech RH, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

49. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. J Clin Oncol 2004; 22:4302.

50. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, et al. A predictive model for life threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2000; 37:351.

51. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, et al. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25:4821.

52. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. Support Care Cancer 2011; 19:333.

53. Bow EJ. Infectious complications in patients receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: History, background, and approaches to management. In: Management of Infection in Oncology Patients, Wingard JR, Bowden RA (Eds), Martin Dunitz, London 2003. p 71.

54. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008; 26:5684.

55. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 18:3038.

56. Bow EJ, Meddings JB. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. Leukemia 2006; 20:2087.

57. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005; 23:7013.

58. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. Br J Cancer 2003; 88:181.

59. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: Results from the INCEU prospective observational European neutropenia study. Support Care Cancer 2008; 16:1299.

60. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148:2561.

61. Bow EJ, Kilpatrick MG, Scott BA, et al. Acute myeloid leukemia inManitoba. The consequences of standard "7 + 3" remission-induction therapy followed by high dose cytarabine postremission consolidation for myelosuppression, infectious morbidity, and outcome. Cancer 1994; 74:52.

62. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10:316.

63. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018.

64. Schwenkglenks M, Jackisch C, Constenla M, et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. Support Care Cancer 2006; 14:901.

65. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stemcell transplantation. J Clin Oncol 2001; 19:2201.

66. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328.

67. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996; 14:636.

68. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, et al. Fever and infection in leukemic patients: A study of 494 consecutive patients. Cancer 1978; 41:1610.

69. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730.

70. Oguz A, Karadeniz C, Ckitak EC, et al. Which one is a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia in childhood solid tumors: Early lymphopenia or monocytopenia? Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:143.

71. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42:2433.

72. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections National Comprehensive Cancer Network. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf Version 2.2020 — June 5, 2020

73. Freifeld AG, Bow EJ, et al. Infectious Diseases Society of America (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 52(4):e56–e93.

74. Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. Curr Opin Hematol 2009;16:48– 52.

75. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. Br J Cancer 2009;101(Suppl 1):S11–4.

76. Gafter-Gvili A, Fraser A, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005;142:979–95.

77. Leibovici L, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer 2006;107:1743–51.

78. Jung SH, Kang SJ, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis for prevention of severe infections in multiple myeloma patients receiving bortezomib-containing regimens. Int J Hematol. 2014;100:473-7.

79. Siegel JD, Rhinehart E, et al. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. American J infection control. 2007 Dec 1;35(10):S65-164.

80. Nijhuis CO, Kamps WA, et al. Feasibility of with-holding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:7437-44.

81. Hughes TW, Armstrong D, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34;705-51.

82. Kern WV, Klose K, et al. Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:111–8.

83. Anke Verlinden, Hilde Jansens, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. European Journal of Haematology 2014;93: 302-308.

84. Bucaneve G, Micozzi A, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005;353:977–87.

85. Imran H, Tleyjeh IM, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta analysis of randomized placebo-controlled trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:53–63.

86. De Rosa FG, Motta I, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. BMC Infect Dis. 2013;13:563.

87. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. Curr Opin Infect Dis. 2011;24:545-53.

88. Klastersky J, de Naurois J, et al. Management of febrile neutropaenia: Esmo clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016;27: v111-v118.

89. Slavin MA, Lingaratnam S, et al. Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. Australian consensus guidelines 2011 steering committee.Intern Med J. 2011;41: 102-109.

90. Jonathan E Kolitz, Richard A Larson, et al. Overview of acute myeloid leukemia in adults. UpToDate 2018.

91. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2003;98:2402–9.

92. Crawford J, Glaspy JA, et al. Final results of a placebo-controlled study of filgrastim in small-cell lung cancer: exploration of risk factors for febrile neutropenia. Support Cancer Ther 2005;3:36–46.

93. Scott SD, Chrischilles EA, et al. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. J Manag Care Pharm 2003;9:15–21.

94. Ling Wang, Jiong Hu, et al. Does High-Dose Cytarabine Cause More Fungal Infection in Patients With Acute Myeloid Leukemia Undergoing Consolidation Therapy. Medicine (Baltimore). 2016 Jan; 95(4): e2560.

95. Samantha S. F. Lee, Adrienne E. Fulford, et al. Levofloxacin for febrile neutropenia prophylaxis in acute myeloid leukemia patients associated with reduction in hospital admissions. Supportive Care in Cancer https://doi.org/10.1007/s00520-017-3976-1

Abstract

Background: Acute myeloid leukemia is the most common acute leukemia in adults and is a fatal disease if not treated quickly. Bacterial infections are the leading cause of morbidity and mortality in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy, but the preventive use of fluoroquinolone compounds in these patients routinely post chemotherapy is still controversial.

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the efficacy of prophylactic oral levofloxacin in acute myeloid leukemia (AML) patients after receiving consolidation chemotherapy to prevent febrile neutropenia.

Methods: A Prospective Randomized Controlled Trial. Patients with acute myeloid leukemia receiving consolidation chemotherapy with neutropenia (less than 500 c/ microliter) were randomly divided into two groups, each of which included 30 patients. The first group was followed up without any medical interference, while the second group was placed on levofloxacin 750mg once daily. Both groups were followed up until neutrophil count ≥ 1000 c/ microliter or febrile neutropenia occurred.

Results: The incidence of febrile neutropenia in patients who were preventively administered levofloxacin was found to be $(53,3\%)$ smaller than the incidence of febrile neutropenia in patients who were not treated with levofloxacin $(86,7\%)$

(P-value= $0.005<0.05$)

Conclusions: Prescribing oral levofloxacin post-consolidation chemotherapy in AML patients is associated with a reduction in febrile neutropenia.

Keywords: Febrile neutropenia . Prophylaxis . Consolidation . AML . Levofloxacin

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty Medicine
Internal Medicine

Impact of Levofloxacin Prophylaxis in Adult with Acute Myeloid Leukemia after Consolidation Chemotherapy

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Internal Medicine (Hematology Department)

by

Mona Abdulmannan Orabi

Supervisors

Dr. Ameen Sulaiman Dr.Mohmmed Shehada Agha

(2021)