

"Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Clinical Characteristics, Treatment Response, Survival Rates, and Key Prognostic Factors: Experience of Tishreen University Hospital in Latakia".

Dr. Firas Hussein *

(Received 2 / 5 / 2024. Accepted 26 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Acute lymphocytic leukemia represents 70-80% of acute leukemia in children. Overall survival rates reach 90% over five years in developed countries. The results of treatment in low- and middle-income countries are below the required level and this is due to insufficient Prognostic classification, lack of supportive care, and lack of intensive treatment. The prognostic classification allows for the development of a successful treatment protocol capable of reducing treatment-related mortality (TRM) and improving the survival rate of patients, which prompted us to conduct this research in Syria to determine the clinical characteristics of the disease and the results of treatment.

Research objective: A retrospective analytical study of B- acute lymphoblastic leukemia patients treated according to international protocols and followed for five years from the end of treatment to determine the therapeutic response after induction therapy and the continuation of this response, determine overall survival rates and progression-free survival over three and five years. Studying of the most important prognostic factors for this survival and predictive factors for mortality.

Research materials and methods: A retrospective study conducted at Tishreen University Hospital in Lattakia, Chemotherapy Division (Children's Oncology Unit). The study included 70 children diagnosed with B- acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who were treated with chemotherapy in the period between 1/1/2013. -1/1/2018. Patients who had acute T-cell lymphocytic leukemia and patients whose files were not complete were excluded. The patients were followed for five years and the patients' data were analyzed to determine the therapeutic response over four weeks and the incidence of recurrence and deaths over 18 months. The continuation of the therapeutic response, recurrence and death over 3 and 5 years were also studied. . The patients' overall survival (OS) and progression-free survival rate (PFS) at 3 and 5 years were also calculated, and the prognostic factors associated with them were studied

Research results: The study sample included 70 patients. Males constituted 61.4% of the research sample, and the age group 1-10 years constituted 88.6%. The most common symptoms were B tumor symptoms in 55.7%, followed by liver enlargement in 48.6% and spleen enlargement in 45.7%. The study showed that the predominant type of acute lymphoblastic leukemia was PRE-B ALL, which represented 70% of cases, with CD10 positivity in 91.4% of patients and CD34 positivity in 78.6% of the total sample. The study showed Philadelphia chromosome positivity in 38.5% out of 26 patients. Our study showed that 60% of the study sample had a white blood cell count of less than 30 000/mL, and 58.6% had platelets between 20000-100000 /mL, while 61.4% had hemoglobin between 5-10 g/dL. The study showed that 27.5% of the study sample had Standard Risk, Our study showed that the overall response to treatment was 95.7% after 4 weeks of Induction treatment, and the persistence of the overall response during 18 months of treatment decreased to 72.9% and reached 54.3% after 60 months of treatment. Death occurred in one case (1.4%) after 4 weeks of treatment, and the death rate increased to 18.6% after 18 months of treatment, reaching 34.3% after 60 months of treatment. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were studied at three and five years, where OS was 77.1% at three years and 65.7% at five years, while PFS was 65.7% at three years and 52.9%. Over five years, the average OS was (5.15±2.7) years, while the average PFS was (4.55±2.8) years. Our study showed that the prognostic factors associated with overall survival over five years and mortality rate were: age, CD34 surface antigen expression, Philadelphia chromosome expression, and risk score according to the NCI Rome classification, where age less than one year, CD34 surface antigen negativity, Philadelphia chromosome positivity, and the group of patients with High risk were associated with low overall survival and higher mortality rate. High risk at diagnosis, according to the International Cancer Institute (NCI) classification, was the strongest predictive indicator of death, and there was no correlation with other factors such as gender, clinical symptoms, laboratory values, leukemia subtype, and CD10 positivity, while the Leukocytes count more than 30,000/ml, CD34 surface antigen negativity and high-risk patient group were associated with low PFS.

Conclusion: Our study showed that overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) at five years are 65.7% and 52.9%, respectively, which are lower than in developed countries, but equivalent to results in low-income countries. The prognostic factors associated with overall survival at five years and deaths rate are: age, expression of the surface antigen CD34, expression of the Philadelphia chromosome, and the degree of risk according to the NCI Rome classification, and the latter is considered the strongest predictive factor for the occurrence of death.

Keywords: B-acute lymphoblastic leukemia in children, overall survival, progression-free survival, Tishreen University Hospital.



Copyright :Tishreen University journal-Syria. The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor , Hematology and Oncology, Head of Clinical Hematology Department, Tishreen University, Lattakia, Syria. drfirashussein@yahoo.com

الابيضاض اللمفاوي الحاد النمط البائي عند الأطفال: الخصائص السريرية، الاستجابة العلاجية،

دراسة لمعدلات البقيا واهم العوامل الانذارية: خبرة مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

د. فراس حسين*

تاريخ الإيداع 2 / 5 / 2024. قبل للنشر في 26 / 6 / 2024

□ ملخص □

خلفية البحث: يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد 70-80% من الابيضاضات الحادة عند الأطفال، تصل معدلات البقيا الكلية الى 90% على خمسة سنوات في البلدان المتقدمة، ان نتائج العلاج في البلدان المنخفضة و المتوسطة الدخل هي دون المستوى المطلوب و يعود ذلك الى عدم كفاية التصنيف الانذاري و نقص العناية الداعمة و عدم توافر العلاج المكثف. ان التصنيف الانذاري يسمح برسم بروتوكول علاجي ناجح كفيل بتخفيض الوفيات المتعلقة بالعلاج (TRM) و تحسين معدل بقيا المرضى، الامر الذي دفعنا لاجراء هذا البحث في سوريا لتحديد الخصائص السريرية للمرض و نتائج العلاج. **هدف البحث:** دراسة تحليلية راجعة لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد النمط البائي المعالجين وفق البروتوكولات العالمية و المتابعين لمدة خمسة سنوات من انتهاء العلاج لتحديد الاستجابة العلاجية بعد العلاج التحريضي و استمرار هذه الاستجابة، تحديد معدلات البقيا الاجمالية و البقيا الخالية من تطور المرض على مدى ثلاث و خمس سنوات و دراسة اهم العوامل الانذارية لهذة البقيا و العوامل التنبؤية بحدوث الوفيات. **مواد وطرائق البحث:** دراسة راجعة اجريت في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية شعبة المعالجة الكيماوية (وحدة اورام الاطفال)، اشتملت الدراسة على 70 طفل مشخص لهم ابيضاض لمفاوي حاد من النمط البائي (B-ALL) و معالجين كيميائيا في الفترة بين 2013/1/1-2018/1/1. تم استبعاد المرضى الذين لديهم الابيضاض اللمفاوي الحاد النمط التائي و المرضى الذين لم تكتمل ملفاتهم. تم متابعة المرضى لمدة خمسة سنوات و تم تحليل معطيات المرضى بعد الرجوع الى السجلات لتحديد الاستجابة العلاجية على اربعة أسابيع و حالات النكس و الوفيات على 18 شهر، استمرار الاستجابة العلاجية وحالات النكس والوفاة على 3 و 5 سنوات. كما تم حساب البقيا الاجمالية للمرضى (OS) و البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) progression-free survival rate على 3 و 5 سنوات و دراسة العوامل الانذارية المرتبطة بها. **نتائج البحث:** شملت عينة الدراسة 70 مريض، شكل الذكور 61.4% من عينة البحث و شكلت الفئة العمرية 10-1 سنة 88.6%، أن أكثر الأعراض شيوعاً كانت أعراض B الورمية 55.7% تلاها ضخامة كبد في 48.6% وضخامة طحال في 45.7%، ظهرت الدراسة بأن نمط الابيضاض اللمفاوي الحاد الغالب هو ال B - PRE حيث مثل 70% من الحالات مع ايجابية CD10 عند 91.4% من المرضى و ايجابية CD34 عند 78.6% من مجمل العينة، أظهرت الدراسة ايجابية صبغي فيلادلفيا لدى 38.5% من أصل 26 مريض، بينت دراستنا ان 60% من عينة الدراسة كان تعداد الكريات البيض لديها اقل من 30 الف والصفائح كانت لدى 58.6% بين 100-20 الف في حين أن 61.4% كان لديها الخضاب بين 5-10g، أظهرت الدراسة ان 27.5% من عينة الدراسة كانت من النمط Standard Risk. بينت دراستنا بان الاستجابة الكلية للعلاج كانت بعد 4 أسابيع من العلاج لدى 95.7% وانخفض استمرار الاستجابة الكلية خلال 18 شهر من العلاج الى 72.9% ووصلت الى 54.3% بعد 60 شهر من العلاج، حصلت الوفاة لدى حالة واحدة بنسبة 1.4% بعد 4 أسابيع من العلاج وارتفعت النسبة الى 18.6% بعد 18 شهر من العلاج وصولاً الى 34.3% بعد 60 شهر من العلاج. تم دراسة معدل البقيا الاجمالية (OS) و البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) على ثلاث و خمس سنوات، حيث بلغت OS 77.1% على ثلاث سنوات و 65.7% على خمس سنوات في حين كانت PFS 65.7% على ثلاث سنوات و 52.9% على خمس سنوات وبلغ متوسط OS (5.15±2.7) سنة في حين بلغ متوسط PFS (4.55±2.8) سنة. أظهرت دراستنا ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية على خمس سنوات والوفيات هي: العمر، التعبير عن المستضد السطحي CD34، التعبير عن صبغي فيلادلفيا ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome، حيث ترافق العمر اقل من سنة وسلبية المستضد السطحي CD34 و ايجابية صبغي فيلادلفيا ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا اجمالية منخفضة و وفيات اعلى وكان ارتفاع درجة الخطورة عند التشخيص حسب تصنيف المعهد الدولي للسرطان NCI هو المشعر التنبؤي الأقوى بحدوث الوفاة ولم يكن هناك ارتباطا للعوامل الأخرى كالجنس والاعراض السريرية والقيم المخبرية والنمط الخلوي للابيضاض و ايجابية المستضد CD10، في حين ترافق تعداد الكريات البيض اكثر من 30000/مل وسلبية المستضد السطحي CD34 ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا PFS منخفضة. **الخلاصة:** أظهرت دراستنا ان (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) على خمس سنوات هي 65.7% و 52.9% على التوالي و هي اخفض من البلدان المتقدمة لكنها تعادل النتائج في البلدان المنخفضة الدخل اقتصاديا. ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية على خمس سنوات و الوفيات هي: العمر، التعبير عن المستضد السطحي CD34، التعبير عن صبغي فيلادلفيا ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome و يعتبر الاخير المشعر التنبؤي الأقوى بحدوث الوفاة.

الكلمات المفتاحية: الابيضاض اللمفاوي الحاد البائي عند الأطفال، معدل البقيا الاجمالية، البقيا الخالية من تطور المرض، مشفى تشرين الجامعي.



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد، أمراض الدم السريرية، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية. drfirashusein@yahoo.com

مقدمة:

ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) هو أكثر الخباثات شيوعاً عند الأطفال ويشكل 75-80% من الابيضاضات الحادة، يحدث بمعدل 3-4 حالات لكل 100.000 لدى الأطفال دون سن 15 عاماً، يصيب كل الاعمار لكن ذروة الإصابة بين عامين وخمس سنوات، مع غلبة طفيفة لإصابة الذكور (1). الابيضاض اللمفاوي الحاد مرض غير متجانس، يصنف الى تحت انماط عديدة تختلف من الناحية البيولوجية والخلوية والجزيئية، الامر الذي يعكس استجابتها على العلاج وخطر النكس ومعدل البقاء الاجمالية (2). قبل 50 عاماً، كان معدل البقاء على قيد الحياة لدى الاطفال المصابين بابيضاض لمفاوي حاد هو 10%-20%)، وبلغ معدل البقاء الإجمالي حالياً 80%-90%، في كوريا أيضاً تم الإبلاغ عن بقاء كلية خالية من الحدث (EFS) تصل لنسبة 78.5% ومعدل بقاء كلي يصل الى 81.9% عند مجموعة كبيرة من المرضى الذين تم علاجهم بنظامي CMCP-ALLL2005 و ALL20086 (3). تحسنت البقاء الاجمالية الى مايقارب 90% في السنوات الاخيرة وخاصة عند مرضى الانذار الجيد، هذا التحسن الحاصل يعود الى التحسن في البروتوكولات العلاجية المعتمد على فهم خصائص المرض والبيولوجيا الجزيئية الوراثية بالاضافة الى التصنيف الانذاري للمرضى حسب عوامل الخطورة وتحسن الرعاية الداعمة (2، 4). يعتمد التصنيف الانذاري للمرضى على: الخصائص السريرية للمرض، العلامات المخبرية، والاضطرابات الخلوية الجينية مثل: العمر الجنس، التعداد الكلي للكريات البيض اثناء القبول، التتميط المناعي، الخصائص الخلوية الوراثية والبيولوجيا الجزيئية والاستجابة الخلوية للعلاج الهجومي (التحريضي) (5-7). تحدد الاستجابة العلاجية الباكرة ببقايا المرض المتبقي الاصغري بنهاية العلاج الهجومي (التحريضي) (MRD) اذ تعتبر اهم عامل انذاري لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد (8). ان نتائج العلاج في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل هي دون المستوى الأمثل، ان اهم العوامل الرئيسية التي تساهم في انخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة هي تأخر التشخيص، وسوء التغذية، نقص العناية الداعمة ، وعدم توفر العلاج المكثف كاغتراس نقي العظم، مما أدى إلى ارتفاع الوفيات المرتبطة بالعلاج (TRM) وانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل (9). عادة ما يراجع الطفل المصاب بالابيضاض اللمفاوي الحاد(ALL) باعراض وعلامات قصور نقي العظم مثل فقر الدم، ونقص الصفيحات، وقلة العدلات مع الضخامات العقدية والحشوية الكبدية الطحالية. يتم تحديد البروتوكولات العلاجية بناء على التصنيف الانذاري المعتمد على العمر، تعداد كريات الدم البيضاء اثناء القبول، والتتميط المناعي والنمط الخلوي للابيضاض، الدراسة الخلوية الوراثية والبيولوجيا الجزيئية. هناك دراسات قليلة منشورة حول النتائج العلاجية للابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL) في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل ، لذلك تم اجراء الدراسة الحالية لتحديد الخصائص السريرية و النتائج العلاجية للأطفال المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد في مركز وحيد في سوريا (مشفى تشرين الجامعي باللاذقية) وبالتالي مساعدة اطباء الدم والاورام على إجراء التغييرات اللازمة في ممارساتهم السريرية لتحسين النتائج العلاجية وتحسين معدل بقاء المرضى.

أهمية البحث وأهدافه

دراسة تحليلية راجعة لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد النمط البائي عند الاطفال المقبولين في وحدة اورام الأطفال في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية و المعالجين وفق البروتوكولات العالمية و المتابعين لمدة خمسة سنوات من انتهاء العلاج لتحديد خصائص المرضى و تحديد الاستجابة العلاجية بعد العلاج التحريضي (بعد أربعة أسابيع) و دراسة

استمرار هذه الاستجابة، تحديد معدلات البقيا الاجمالية و البقيا الخالية من تطور المرض على مدى ثلاث و خمس سنوات و دراسة اهم العوامل الانذارية لهذة البقيا و العوامل التنبؤية بحدوث الوفيات.

طرائق البحث ومواده

دراسة راجعة اجريت في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية شعبة المعالجة الكيماوية (وحدة اورام الاطفال)، اشتملت الدراسة على 70 طفل مشخص لهم ابيضاض لمفاوي حاد من النمط البائي (B-ALL) ومعالجين كيميائياً في الفترة بين 2013/1/1-2018/1/1. تم العودة الى سجلات المرضى في مركز المعالجة الكيماوية وتم جمع المعلومات المطلوبة: العمر، الجنس، الاعراض السريرية، الموجودات المخبرية الدموية (تعداد الكريات البيض اثناء القبول، ارقام الخضاب والصفائح)، النمط الخلوي للابيضاض الحاد، موجودات التتميط المناعي متضمنة التعبير عن CD10 و CD34، إيجابية صبغي فيلادلفيا، درجة الخطورة اعتماداً على تصنيف المعهد الوطني للسرطان (NCI)/Rome criteria حيث تم تصنيف المرضى ذوى الخطورة عالية High risk الى اشتمال احد معيارين: كريات بيض اثناء القبول اكثر من 50000 /ملم او عمر الطفل اقل من سنة واحدة او اكبر من 10 سنوات في حين تم اعتبار الخطورة مثالية standard risk عند اشتمال معيارين معا: تعداد البيض اثناء القبول اقل من 50000 / ملم و عمر الطفل بين 1-10 سنوات. تم استبعاد المرضى الذين لديهم الابيضاض اللمفاوي الحاد النمط التائي و المرضى الذين لم تكتمل ملفاتهم. تم متابعة المرضى لمدة خمسة سنوات و تم تحليل معطيات المرضى بعد الرجوع الى السجلات لتحديد الاستجابة العلاجية على اربعة أسابيع بعد العلاج التحريضي، استمرار الاستجابة العلاجية و حالات النكس والوفيات على 18 شهر، استمرار الاستجابة العلاجية وحالات النكس والوفاة على 3 و 5 سنوات. كما تم حساب البقيا الاجمالية للمرضى (OS) overall survival و البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) progression-free survival على 3 و 5 سنوات و دراسة العوامل الانذارية المرتبطة بها. تم استخدام الاساليب الاحصائية التالية: إحصاء وصفي) مقاييس النزعة المركزية-التكرارات-النسب المئوية، إحصاء استدلالى اختبار Square-Chi or Exact Fishers لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية، تمت دراسة البقيا باستخدام اختبار Meier-Kaplan كما تم إجراء اختبار Regression-Cox لتقدير قيمة Ratio Hazard وكانت الفروقات عند عتبة الدلالة P-value أقل من 0,05 هامة إحصائياً. تم استخدام برنامج التحميل الاحصائي IBM Version (20)، SPSS.

النتائج والمناقشة

1- خصائص عينة الدراسة:

1-1: توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

شكل الذكور 61.4% من عينة البحث المدروسة مع Sex Ratio(M:F)=1.6:1 كما هو موضحاً في الجدول رقم (1)

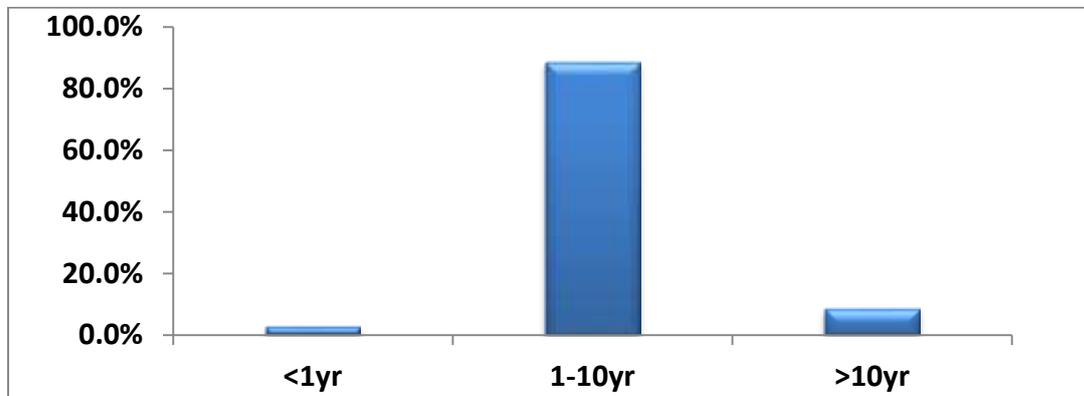
الجدول (1): توزع عينة 70 مريضاً حسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة
الذكور	43	61.4%
الإناث	27	38.6%
المجموع	70	100%

2-1: توزيع عينة الدراسة حسب العمر:

شكلت الفئة العمرية 1-10 سنة 88.6% من عينة البحث المدروسة كما هو موضح في الجدول رقم (2) والشكل (1) الجدول (2): توزيع عينة 70 مريضاً حسب العمر.

الفئات العمرية	العدد	النسبة
<1	2	2.9%
1 – 10	62	88.6%
>10	6	8.6%
المجموع	70	100%

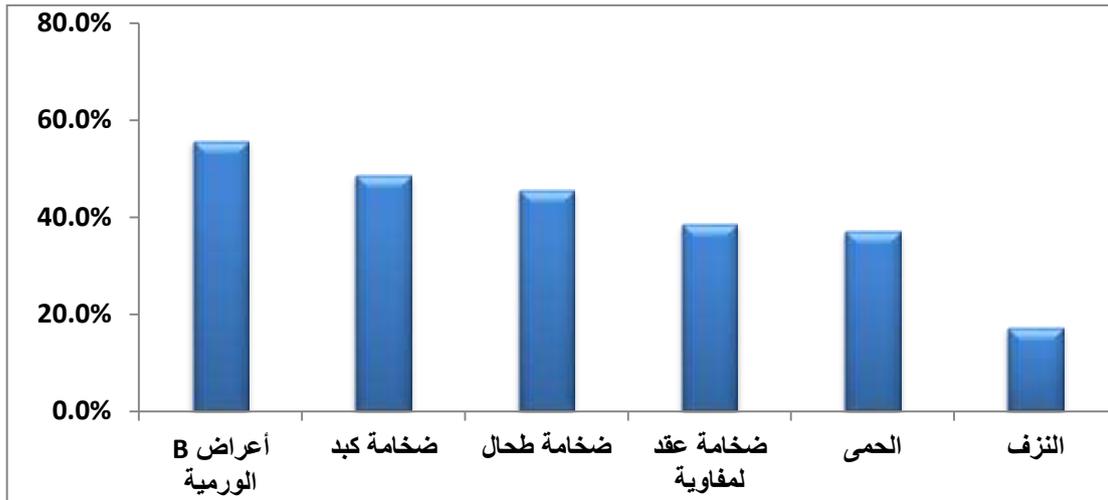


الشكل (1): توزيع عينة 70 مريضاً حسب العمر.

3-1: توزيع عينة الدراسة حسب الاعراض السريرية: أن أكثر الأعراض شيوعاً كانت أعراض B الورمية 55.7% تلاها ضخامة كبد في 48.6% وضخامة طحال في 45.7%. كما هو موضح في الجدول رقم (3) و الشكل رقم (2).

الجدول (3): توزيع عينة 70 مريضاً حسب الاعراض السريرية

الأعراض السريرية	العدد	النسبة
أعراض B الورمية	39	55.7%
ضخامة كبد	34	48.6%
ضخامة طحال	32	45.7%
ضخامة عقد لمفاوية	27	38.6%
الحمى	26	37.1%
النزف	12	17.1%



الشكل (2): توزيع عينة 70 مريضاً حسب الاعراض السريرية.

4-1: توزيع عينة الدراسة حسب النمط الخلوي للابيضاض:

أظهرت الدراسة بأن نمط الابيضاض للمفاوي الحاد الغالب هو الـ B - PRE حيث مثل 70% من الحالات كما هو موضح في الجدول رقم (4).

الجدول (4): توزيع عينة 70 مريضاً حسب النمط الخلوي للابيضاض للمفاوي الحاد

النمط الخلوي	العدد	النسبة
pre - B	49	70%
Common - B	19	27.1%
pro - B	2	2.9%
المجموع	70	100%

5-1: توزيع عينة الدراسة حسب إيجابية المستضد CD10:

أظهرت الدراسة أن نسبة الإيجابية لـ CD10 لمرضى الابيضاض للمفاوي الحاد كانت 91.4% كما هو موضحا في الجدول رقم (5).

الجدول (5): توزيع عينة 70 مريضاً حسب إيجابية المستضد CD10

CD10	العدد	النسبة
Positive	64	91.4%
Negative	6	8.6%
المجموع	70	100%

1-8: توزيع عينة الدراسة حسب درجة الخطورة حسب تصنيف (NCI)/Rome criteria :

أظهرت الدراسة ان 27.5% من عينة الدراسة كانت Standard Risk كما هو موضح في الجدول رقم (9).

الجدول (9): توزيع عينة 70 مريضاً حسب درجة الخطورة حسب تصنيف (NCI)/Rome criteria

النسبة	العدد	تصنيف الخطورة
71.4%	50	Standard Risk
28.6%	20	High Risk
100%	70	المجموع

2-دراسة الاستجابة العلاجية:

بينت دراستنا بان الاستجابة الكلية للعلاج كانت بعد 4 أسابيع من العلاج لدى 95.7% وانخفض استمرار الاستجابة الكلية خلال 18 شهر من العلاج الى 72.9% ووصلت الى 54.3% بعد 60 شهر من العلاج، حدث الفشل على العلاج التحريضي في حالتين بنسبة 2.9% بعد 4 أسابيع وحصل النكس لدى 8.6% بعد 18 شهر من العلاج وصولاً الى 11.4% في نهاية فترة العلاج (60 شهراً)، حصلت الوفاة لدى حالة واحدة بنسبة 1.4% بعد 4 أسابيع من العلاج وارتفعت النسبة الى 18.6% بعد 18 شهر من العلاج وصولاً الى 34.3% بعد 60 شهر من العلاج. كما هو موضحاً في الجدول رقم (10).

الجدول (10): توزيع عينة 70 مريضاً حسب الاستجابة العلاجية واستمرار الاستجابة والوفاة

النسبة	العدد	الاستجابة
95.7%	67	بعد 4 أسابيع من العلاج استجابة كلية (CR)
2.9%	2	فشل (Failure)
1.4%	1	الوفاة (Died)
72.9%	51	خلال 18 شهر من العلاج استجابة كلية (CR)
8.6%	6	نكس (Relapse)
18.6%	13	الوفاة (Died)
54.3%	38	من 18 – 60 شهر من العلاج استجابة كلية (CR)
11.4%	8	نكس (Relapse)
34.3%	24	الوفاة (Died)

3-دراسة البقيا الاجمالية (OS) و البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) و دراسة العوامل

الانذارية المرتبطة بها:

تم دراسة معدل البقيا الاجمالية (OS) و البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) على ثلاث و خمس سنوات ، حيث بلغت OS 77.1% على ثلاث سنوات و 65.7% على خمس سنوات في حين كانت PFS 65.7% على

ثلاث سنوات و 52.9% على خمس سنوات وبلغ متوسط OS (5.15±2.7) في حين بلغ متوسط PFS (4.55±2.8) كما هو موضح في الجدول رقم (11).

الجدول (11): توزع عينة 70 مريضاً حسب معدلات البقيا عن 3 و5 سنوات

	OS			PFS	
	3 years	5 years		3 years	5 years
بقيا	54(77.1%)	46(65.7%)	عدم تطور نكس	46(65.7%)	37(52.9%)
وفاة	16(22.9%)	24(34.3%)	تطور نكس	24(34.3%)	33(47.1%)

3-1: دراسة العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية (OS):

أظهرت دراستنا ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية على خمس سنوات هي العمر، التعبير عن المستضد CD34، صبغي فيلادلفيا ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome، حيث ترافق العمر اقل من سنة وسلبية المستضد السطحي CD34 وإيجابية صبغي فيلادلفيا ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا اجمالية منخفضة مع فروق إحصائية هامة ولم يكن هناك ارتباطا للعوامل الأخرى كالجنس والاعراض السريرية والقيم المخبرية والنمط الخلوي للابيضاض وإيجابية المستضد CD10 كما هو موضحا في الجدول رقم (12)

الجدول (12): توزع عينة 70 مريضاً حسب العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية (OS):

العوامل الانذارية	OS 3 years			OS 5 years		
	بقيا	وفاة	P-value	بقيا	وفاة	P-value
الجنس ذكور اناث	33(47.1%) 21(30%)	10(14.3%) 6(8.6%)	0.9	26(34.3%) 20(30%)	17(27.1%) 7(8.6%)	0.06
الفئات العمرية <1 1 – 0 >10	1(1.4%) 48(68.6%) 5(7.1%)	1(1.4%) 14(20%) 1(1.4%)	0.05	0(0%) 42(57.1%) 4(5.7%)	2(2.8%) 20(31.4%) 2(2.9%)	0.04
الاعراض السريرية						
الحمى	18(25.7%)	8(11.4%)	0.2	14(20%)	12(17.1%)	0.1
النزف	11(15.7%)	1(1.4%)	0.1	11(15.7%)	1(1.4%)	0.3
اعراض الوراثة B	28(40%)	11(15.7%)	0.2	24(34.3%)	15(21.4%)	0.5

	<u>ضخامة عقد لمفاوية</u>	<u>18(25.7%)</u>	<u>9(12.9%)</u>	<u>0.09</u>	<u>14(20%)</u>	<u>13(18.6%)</u>	<u>0.08</u>
	<u>ضخامة طحال</u>	<u>21(30%)</u>	<u>11(15.7%)</u>	<u>0.3</u>	<u>18(25.7%)</u>	<u>14(20%)</u>	<u>0.1</u>
	<u>ضخامة كبد</u>	<u>22(31.4%)</u>	<u>12(17.1%)</u>	<u>0.06</u>	<u>21(30%)</u>	<u>13(18.6%)</u>	<u>0.6</u>
الموجودات المخبرية	OS3 years			OS5 years			
	بقيا	وفاة	P-value	بقيا	وفاة	P-value	
WBC	<30000	34(48.6%)	8(11.4%)	0.3	30(40%)	12(15.7%)	0.6
	≥30000	20(28.6%)	8(11.4%)		16(28.6%)	12(15.7%)	
HGB	5 >	5(7.1%)	2(2.9%)	0.6	3(4.3%)	4(5.7%)	0.4
	5 – 10	32(45.7%)	11(15.7%)		26(37.1%)	15(24.3%)	
	≥10	17(24.3%)	3(4.3%)		15(21.4%)	5(7.1%)	
PLT	20000 >	12(17.1%)	4(5.7%)	0.3	12(17.1%)	4(5.7%)	0.5
	200000-100000	30(42.9%)	11(15.7%)		24(34.2%)	17(24.3%)	
	≥100000	12(17.1%)	1(1.4%)		10(14.3%)	3(4.3%)	
النمط الخلوي	PRE – B	38(54.3%)	11(15.7%)	0.2	35(50%)	14(20%)	0.4
	Common – B	14(20%)	5(7.1%)		10(14.2%)	9(11.4%)	
	PRO – B	2(2.9%)	0(0%)		1(1.45%)	1(1.45%)	
CD10	Positive	50(71.4%)	14(20%)	0.5	44(62.85%)	20(28.57%)	0.8
	Negative	4(5.7%)	2(2.9%)		2(2.9%)	4(5.7%)	
CD34 Status	Positive	43(61.4%)	12(17.1%)	0.04	39(55.7%)	16(22.85%)	0.02
	Negative	11(15.7%)	4(5.7%)		7(10%)	8(11.42%)	
PH	Positive	5(19.2%)	5(19.2%)	0.03	3(11.5%)	7(26.9%)	0.02
	Negative	14(53.8%)	2(7.7%)		10(38.46%)	6(23.07%)	
High Risk		12(17.1%)	8(11.4%)	0.03	8(11.4%)	12(17.1%)	0.03
Standard Risk							
		42(60%)	8(11.4%)		38(54.28%)	12(17.1%)	

2-3: دراسة العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الخالية من تطور المرض (PFS):

1-2-3: PFS تبعا للمغيرات الديموغرافية:

الجدول (13): PFS عن 3 و5 سنوات وتبعاً للمغيرات الديموغرافية

المغيرات الديموغرافية	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
الجنس						
ذكور	27(38.6%)	16(22.9%)	0.5	18(25.7%)	25(35.7%)	0.2
اناث	19(27.1%)	8(11.4%)		19(27.1%)	8(11.4%)	
الفئات العمرية						
<1	1(1.4%)	1(1.4%)	0.5	0(0%)	2(2.9%)	0.3
1 – 0	40(57.1%)	22(31.4%)		34(48.6%)	28(40%)	
>10	5(7.1%)	1(1.4%)		3(4.3%)	3(4.3%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقايا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً للمغيرات الديموغرافية مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقايا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

2-2-3: PFS تبعا للأعراض السريرية :

الجدول (14): PFS عن 3 و5 سنوات وتبعاً للأعراض السريرية

الأعراض السريرية	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
الحمى	15(21.4%)	11(15.7%)	0.2	11(15.7%)	15(21.4%)	0.1
النزف	10(14.3%)	2(2.9%)	0.1	10(14.3%)	2(2.9%)	0.2
اعراض B الورمية	24(34.3%)	15(21.4%)	0.4	19(27.1%)	20(28.6%)	0.4
ضخامة عقد لمفاوية	13(18.6%)	14(20%)	0.1	10(14.3%)	17(24.3%)	0.3
ضخامة طحال	18(25.7%)	14(20%)	0.1	16(22.9%)	16(22.9%)	0.6
ضخامة كبد	21(30%)	13(18.6%)	0.4	18(25.7%)	16(22.9%)	0.9

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً للأعراض السريرية مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

3-2-3: PFS تبعاً للموجودات المخبرية :

الجدول (15): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً للموجودات المخبرية

الموجودات المخبرية	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
WBC <30000 ≥30000	31(44.3%) 15(21.4%)	11(15.7%) 13(18.6%)	0.08	26(37.1%) 11(15.7%)	16(22.9%) 17(24.3%)	0.04
HGB 5 > 5 – 10 ≥10	4(5.7%) 26(37.1%) 16(22.9%)	3(4.3%) 17(24.3%) 4(5.7%)	0.2	3(4.3%) 20(28.6%) 14(20%)	4(5.7%) 23(32.9%) 6(8.6%)	0.1
PLT 20000 > 200000- 100000 ≥100000	10(14.3%) 26(37.1%) 10(14.3%)	6(8.6%) 15(21.4%) 3(4.3%)	0.6	7(10%) 23(32.9%) 7(10%)	9(12.9%) 18(25.7%) 6(8.6%)	0.7

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً للموجودات المخبرية عدا تعداد الكريات البيض عند القبول إذ لوحظ ارتفاع معدل النكس على 5 سنوات عند ارقام البيض اعلى من 30000 مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات .

3-2-4: PFS تبعاً للنمط الخلوي للابيضاض :

الجدول (16): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً للنمط الخلوي للابيضاض

النمط	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
PRE – B	33(47.1%)	16(22.9%)	0.4	27(38.6%)	22(31.4%)	0.8
Common – B	11(15.7%)	8(11.4%)		9(12.9%)	10(14.3%)	
PRO – B	2(2.9%)	0(0%)		1(1.4%)	1(1.4%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً للنمط مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

3-2-5: PFS تبعاً لإيجابية CD10 :

الجدول (17): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً لإيجابية CD10

CD10	PFS 3 years		PFS 5 years			
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
Positive	42(60%)	22(31.4%)	0.9	34(48.6%)	30(42.9%)	0.8
Negative	4(5.7%)	2(2.9%)		3(4.3%)	3(4.3%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً لإيجابية CD10 مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

3-2-6: PFS تبعاً لإيجابية CD34 :

الجدول (18): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً لإيجابية CD34

CD34	PFS 3 years		PFS 5 years			
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
Positive	39(55.7%)	16(22.9%)	0.04	33(47.1%)	22(31.4%)	0.02
Negative	7(10%)	8(11.4%)		4(5.7%)	11(15.7%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً لإيجابية CD34 حيث كانت معدلات البقيا أعلى في حال ايجابيتها مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

3-2-7: PFS تبعاً لإيجابية صبغي فيلادلفيا :

الجدول (19): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً لإيجابية صبغي فيلادلفيا

PH	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
Positive	4(15.4%)	6(23.1%)	0.1	1(3.8%)	9(34.6%)	0.8
Negative	11(42.3%)	5(19.2%)		10(38.5%)	6(23.1%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً لإيجابية PH مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

3-2-8: PFS تبعاً لتصنيف الخطورة NCI:

الجدول (20): PFS عن 3 و 5 سنوات وتبعاً لتصنيف الخطورة NCI

تصنيف الخطورة	PFS 3 years			PFS 5 years		
	لم يطور نكس	طور نكس	P-value	لم يطور نكس	طور نكس	P-value
High Risk	10(14.3%)	10(14.3%)	0.04	5(7.1%)	15(21.4%)	0.03
Standard Risk	36(51.4%)	14(20%)		32(45.7%)	18(25.7%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمعدلات البقيا PFS عن ثلاث سنوات وكذلك الأمر عن خمس سنوات تبعاً لتصنيف الخطورة حيث كانت معدلات البقيا منخفضة في حال الخطورة المرتفعة مع ملاحظة حدوث انخفاض في معدلات البقيا في الخمس سنوات مقارنة بثلاث سنوات.

أظهرت دراستنا ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) على خمس سنوات هي تعداد الكريات البيض عند القبول، التعبير عن المستضد CD34، ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome، حيث ترافق تعداد الكريات البيض اقل من 30000/مل وسلبية المستضد السطحي CD34 ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا PFS منخفضة مع فروق إحصائية هامة ولم يكن هناك ارتباطا للعوامل الانذارية الأخرى : العمر ، الجنس ، الاعراض السريرية ، القيم المخبرية ، النمط الخلوي للابيضاض ، إيجابية صبغي فيلادلفيا وإيجابية المستضد CD10.

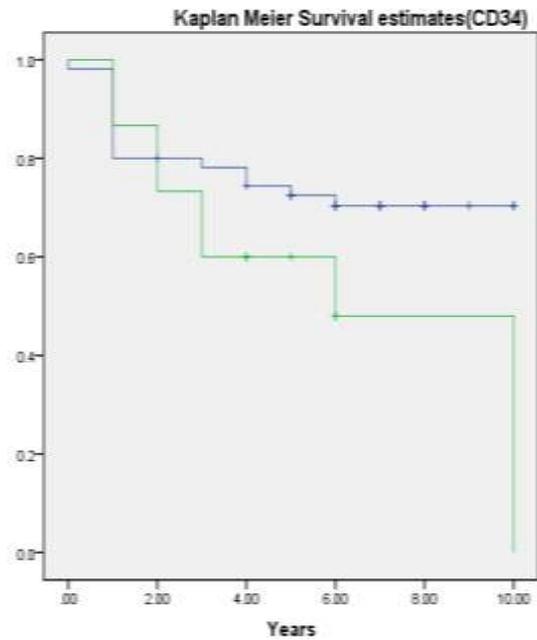
3-3: دراسة العوامل الانذارية المرتبطة بالوفيات:

بلغت الوفيات 24 حالة ضمن العينة المدروسة بنسبة 34.3% حيث نلاحظ ارتفاع نسبة الوفيات عند الاعمار اقل من سنة وعند المرضى إيجابي صبغي فيلادلفيا وفي المرضى سلبي CD34 و ارتفاع درجة الخطورة عند التشخيص حسب تصنيف المعهد الدولي للسرطان NCI و الذي كان المشعر التنبؤي الأقوى بحدوث الوفاة، دون وجود قيمة انذارية للتنبؤ بالوفيات لكل من عوامل: الجنس، النمط الخلوي للابيضاض، تعداد الكريات البيض اثناء القبول وإيجابية CD10. كما هو موضحا في الجدول (21) والشكل (3).

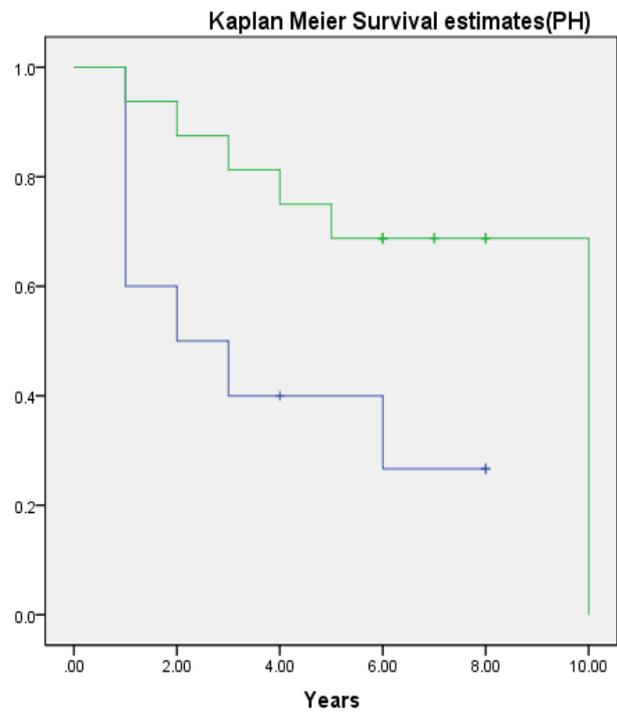
الجدول (21): العوامل الانذارية المرتبطة بالوفيات عند المرضى

الجنس	العدد الكلي	الوفيات	احتمالية البقيا(سنة)	مجال الثقة (95%)	P-value
الذكور	43	17	7.09±0.6	[5.9-8.2]	0.2
الإناث	27	7	7.81±0.7	[6.3-9.2]	
<1	2	1	3.5±1.7	[0.03-6.9]	0.04
1-10	62	21	7.4±0.5	[6.4-8.3]	
>10	6	2	7±1.1	[4.7-9.2]	

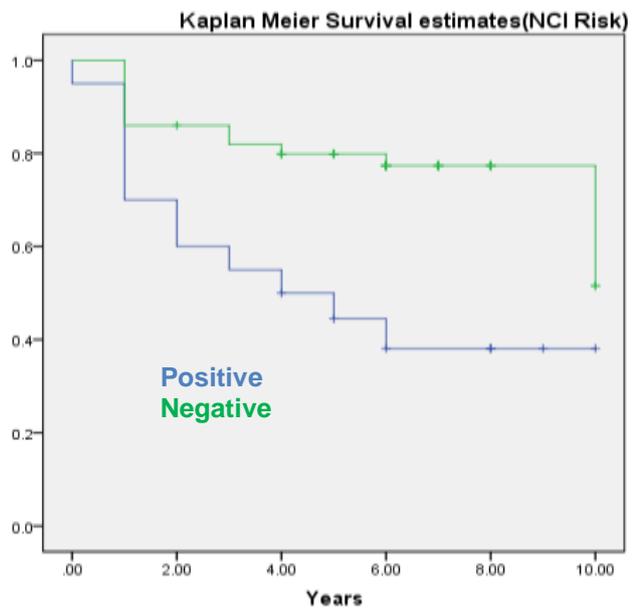
PRE – B	49	14	7.6±0.5	[6.5-8.6]	0.3
Common – B	19	9	6.7±0.9	[4.9-8.6]	
PRO – B	2	1	6±0	[6-6]	
High Risk	20	12	5.2±0.9	[3.5-7.03]	0.003
Standard Risk	50	12	8.2±0.5	[7.2-9.2]	
CD10 Positive	64	20	7.4±0.4	6.5-8.4	0.1
CD10 Negative	6	4	6.1±1.8	2.3-9.8	
CD34 Positive	55	16	7.6±0.5	[6.6-8.6]	0.02
CD34 Negative	15	8	6.3±1.08	[4.1-8.4]	
PH Positive	10	7	3.8±0.9	[1.9-5.6]	0.02
PH Negative	16	6	7.8±0.9	[6.02-9.6]	
WBC <30000	42	12	7.9±0.5	[6.7-9.04]	0.2
WBC ≥30000	28	12	6.5±0.7	[5.08-8.09]	



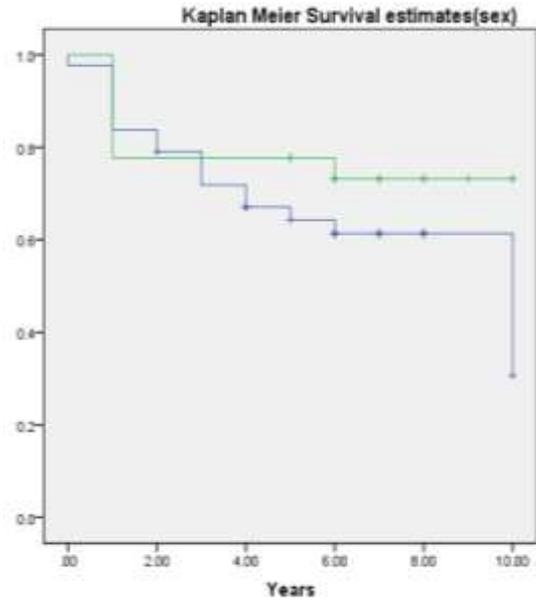
Positive
Negative



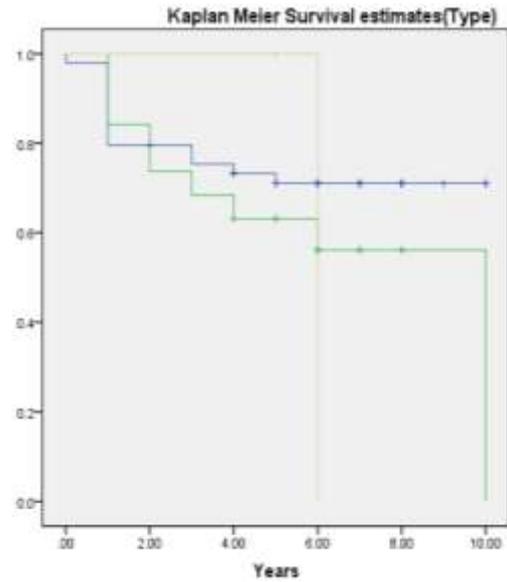
High Risk
Standard Risk



Male
Female



Pre B
Common B
Pro B



الشكل (3): العوامل الانذارية المرتبطة بالوفيات عند المرضى

المناقشة: شملت عينة دراستنا 70 مريض ، حيث كان الذكور اكثر إصابة اذ شكل الذكور 61.4% من عينة البحث وهذا يتوافق مع الدراسات البرازيلية العديدة من (10) Bahia ، (11) Pernambuco ، Rio Grande do Sul ، (12) ، (13) GBTLI-ALL-99 حيث أظهرت هذه الدراسات ان الذكور اكثر إصابة بالابيضاض اللمفاوي الحاد مع معدلات بقيا خالية من النكس اخفض بشكل هام و انذار سيئ علما انه لم نلاحظ ارتباطا للجنس في دراستنا مع معدلات البقايا الكلية و البقايا الخالية من تطور المرض قد يعود ذلك الى صغر حجم العينة و نحتاج الى دراسة مستقبلية اكبر عددا لتحديد العلاقة بين جنس المريض و الانذار. أظهرت دراسات عديدة (14 و 15) ان 95% من المرضى حققوا استجابة تامة في نهاية العلاج التحريضي وهذا متفق عليه في اغلب الدراسات العالمية التي بينت استمرار الاستجابة عند 95-99% من المرضى. وان المرض المتبقي الاصغري بنهاية العلاج الهجومي (التحريضي) (MRD) العامل الانذاري الاهم لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد بتحليل متعدد المتغيرات عندما تم دراسة تأثير العمر و تعداد الكريات البيض عند القبول على البقايا الخالية من تطور المرض (PFS) . هذا يتفق مع دراستنا من جهة كون الاستجابة الكلية للعلاج كانت بعد 4 أسابيع من العلاج لدى 95.7% من المرضى لكن نختلف عن الدراسات السابقة استمرار الاستجابة الكلية خلال 18 شهر من العلاج الى 72.9% ووصلت الى 54.3% بعد 60 شهر من العلاج كما اننا لم ندرس تأثير المرض المتبقي الاصغري بنهاية العلاج التحريضي كعامل انذاري، ان انخفاض استمرار الاستجابة العلاجية في دراستنا مقارنة بالدراسات العالمية يقودنا الى الحاجة الى إعادة النظر في البروتوكولات العلاجية و التصنيف الانذاري الأفضل للمرضى. اظهر *Sociedade Brasileira* و اخرون في دراستهم ان معدل البقايا الاجمالية و البقايا الخالية من النكس على خمس سنوات كانت 72% و 71.2% على التوالي. كما هو متوقع، وكان معدل البقاء على قيد الحياة (OS) أعلى بالنسبة للمرضى ذوي الخطورة المنخفضة (83%) مقارنة بالمرضى ذوي الخطورة العالية (59%) (14 ، 16). وهذا يتوافق مع دراستنا الحالية التي أظهرت ان معدل البقايا الاجمالية (OS) و البقايا الخالية من تطور المرض (PFS) على خمس سنوات هي 65.7% و 52.9% على التوالي وبلغ متوسط OS (5.15±2.7) سنة في حين بلغ متوسط PFS (4.55±2.8) سنة و كان معدل البقايا على 5 سنوات لدينا اعلى لدى مجموعة الخطورة المنخفضة (50/38 مريض) بنسبة 76% مقابل (20/8 مريض) بنسبة 40% لدى مرضى الخطورة العالية. وهذا ما اكده *Kelly W* و اخرون في دراستهم على 5000 طفل مصابين بابيضاض لمفاوي حاد متوسط الخطورة (SR ALL) ان معدل البقايا الاجمالية على 6 سنوات تجاوز 95%. وان اضافة العلاج المحافظ المكثف لن يزيد من معدل الاستجابة التامة والكلية ومعدل البقايا الاجمالي (OS) (17). أظهرت دراستنا ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقايا الاجمالية على خمس سنوات و الوفيات هي: العمر، التعبير عن المستضد السطحي CD34، التعبير عن صبغي فيلادلفيا ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome، حيث ترافق العمر اقل من سنة و سلبية المستضد السطحي CD34 و ايجابية صبغي فيلادلفيا ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا اجمالية منخفضة و وفيات اعلى و كان ارتفاع درجة الخطورة عند التشخيص حسب تصنيف المعهد الدولي للسرطان NCI هو المشعر التنبؤي الأقوى بحدوث الوفاة ولم يكن هناك ارتباطا للعوامل الأخرى كالجنس والاعراض السريرية والقيم المخبرية والنمط الخلوي للابيضاض و ايجابية المستضد CD10 ، في حين ترافق تعداد الكريات البيض اكثر من 30000/مل و سلبية المستضد السطحي CD34 ومجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية مع بقيا PFS منخفضة. و هذا يتوافق مع دراسات عديدة حيث اظهر *Daniel William* (18) و زملائه ان العوامل الانذارية المستقلة للابيضاض اللمفاوي الحاد عند الاطفال و اليافعين في التحليل متعدد المتغيرات هي: تعداد كريات

الدم البيضاء عند التشخيص < 50000 خلية / مكرو لتر، العمر أكبر من تسع سنوات وارتفاع عدد الارومات اللمفاوية المحيطة (< 1000 خلية / لتر) في اليوم الثامن من العلاج التحريضي حيث ارتبطت العوامل المذكورة بشكل كبير مع انخفاض معدل البقاء على قيد الحياة، لم تكن هناك عوامل إنذار أخرى مستقلة مهمة كالتصنيف النسيجي حسب FAB أو التعبير عن CD10 أو التكتيف العلاجي المتأخر (DI). بالمقابل اظهرت دراسات عديدة ان الارومات اللمفاوية سليفة الخلايا البائية (PRE B) ، عمر المريض عند التشخيص و عدد الكريات البيض عند التشخيص من العوامل الانذارية المستقلة. المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 1 و 10 سنوات لديهم معدل بقيا اعلى بكثير مقارنة مع أولئك الذين تقل أعمارهم عن سنة واحدة أو < 10 سنوات. كما ان الرضع الذين لديهم ابيضاض لمفاوي حاد لديهم معدل بقيا منخفض على 4 سنوات اذ بلغت EFS 47% (19). كما ان ارتفاع الكريات البيض اثناء التشخيص يمتلك عاملا انداريا سيئا للبقيا الكلية اذ يعاني المرضى الذين لديهم تعداد البيض اثناء التشخيص اكثر من 3م/50.000 اندارا سيئا لذلك تم الجمع بين العمر وعدد كرات الدم البيضاء عند التشخيص من قبل المعهد الوطني للسرطان/روما(NCI) لتحديد مجموعات الخطورة عند المرضى حيث تعتبر مجموعة المرضى الذين اعمارهم بين 1 و 9.99 عامًا مع تعداد البيض أقل من 3م/50.000 هم الاقل خطورة في حين تعتبر المجموعات الاخرى عالية الخطورة (20). كما بين *Pui CH* وآخرون (21) في دراستهم وجود ارتباط هام بين عمر المريض والإنذار، حيث ترافق عمر المريض اقل من سنة وأكثر من 9 سنوات بانذار اسوء ومعدل بقيا منخفض. وكانت العوامل الانذارية الأخرى المرتبطة بانذار سيئ: تعداد الكريات البيض عند القبول، النمط الخلوي Pro-B، التتميط المناعي وسلبية CD34، الضخامة الطحالية الكبدية العرطلة وعدم الاستجابة للعلاج الهجومي (التحريضي). تشمل الاضطرابات الجينية المترافقة بإنذار سيئ و المعتمدة من اغلب المعاهد الدولية للتصنيف الانذاري للمرضى الاكثر خطورة: نقص التضاعف الجيني أقل من 44-45 صبغي (22) ، إعادة ترتيب لل MLL الجين الموجود على الكروموزوم 11q23 (خصوصًا t(4;11) (23) ، وفيلادلفيا كروموزوم t(9;22) (24، 25). المرضى الذين لديهم كروموسوم فيلادلفيا يخضعون للعلاج الكيميائي المكثف المثبط للنقي، و مثبطات التيروزين كيناز و/أو اغتراس الخلايا الجذعية الخيفي(26 و 27). على الرغم من التحسن الكبير في معدل البقاء على قيد الحياة في الابيضاض اللمفاوي الحاد ، إلا أن Ph+ ALL لا يزال يمثل النمط الفرعي عالي الخطورة جدًا من ALL لخطر النكس مع أو بدون زرع نقي عظم خيفي. اظهرت نتائج دراسة COG أن HCT قد لا يكون ضروريًا في الاستجابة العلاجية الاولى، من الضروري إجراء مزيد من المتابعة لعدد أكبر من المرضى لتوضيح هذه النتائج. كما أظهر أن MRD، المجرى بواسطة RT-PCR ل BCR-ABL1 أثناء الفترة المبكرة من العلاج، قد يسمح بتحديد المرضى المعرضين لخطر كبير لفشل العلاج (28). كما أكد *Chao Gao* (29) و زملائه في دراستهم ان الابيضاض اللمفاوي الحد عند الاطفال النمط الخلوي ماقبل البائية (pro-B ALL) هو مرض غير متجانس. يمكن للتحليل الجيني وتقييم المرض المتبقي الاصغري (MRD) ان يتنبأ بالمرضى ذوي الإنذار السيئ وان العلاج الكيميائي المكثف وحده لا يحسن نتائج هذه الحالات و قد تكون هناك حاجة لاغتراس نقي العظم. على الرغم من أنه لا يوجد اختلاف احصائي هام في معدلات الاستجابة على العلاج الكيماوي بيم مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد ايجابي و سلبي CD34 الا ان معدل البقاء بدون حدث (EFS) كانت اقصر عند المرضى سلبي CD34 ، كما ان ايجابية CD34 تمتلك عاملا مستقلا انداريا بالإضافة الى ارتباطها ببعض عوامل الإنذار الجيد مثل فرط الصيغة الصبغية و نقص الامينوغلوبيولين السيتوبلاسمي (30-31) و هذا ما يتوافق مع دراستنا حيث ارتبطت سلبيه CD34 بانخفاض معدل البقاء على خمس سنوات (7/15 مريض) بنسبة

46.66% مقابل (65/49 مريض) بنسبة 75.38% عند المرضى إيجابي CD34. إن الإنذار السيء للابيضاض اللمفاوي الحاد البائي سلبي CD10 معروف جيداً. تم دراسة 4473 طفلاً أقل من 18 عاماً مصابين بابيضاض لمفاوي حاد النمط البائي بين عامي 1986-2000 وتم دراسة العوامل الانذارية في مجموعة المرضى سلبية CD10. تم تعريف سلبية CD10 بانخفاض التعبير عنه عن 20% من الخلايا الورمية. شكلت مجموعة المرضى سلبية CD10 233 مريض بنسبة (5.2%). تم مقارنة خصائص المرضى بين المجموعتين سلبية وإيجابية CD10 حيث تراكفت المجموعة سلبية CD10 بعوامل انذارية سيئة معروفة سابقاً مثل: عدد أكبر من الرضع (العمر > 1 سنة 34% مقابل 1%، $p < 0.001$)، ارتفاع الكريات البيض ($WBC \geq 100 / nl$) 43% مقابل 6%، $p < 0.001$)، إصابة الجهاز العصبي المركزي (10% مقابل 2% $p < 0.001$) واستجابة ضعيفة للعلاج بالكورتيكوستيرويدات (22% مقابل 5%، $p < 0.001$) وفشل العلاج التحريضي (6% مقابل 1%، $p < 0.001$). كان معدل البقاء على قيد الحياة بدون حدث لمدة 5 سنوات (EFS) أقل بكثير في مجموعة المرضى سلبية CD10 مقارنة بمجموعة المرضى ايجابية CD10 (0.6 ± 49 مقابل 81%، $p < 0.001$) (32). هذا يختلف مع دراستنا حيث لم نجد تأثيراً للتعبير عن CD10 على الإنذار ربما يعود الى صغر عينة الدراسة لدينا .

الاستنتاجات والتوصيات

أظهرت دراستنا ان (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) على خمس سنوات هي 65.7% و 52.9% على التوالي و هي اخفض من البلدان المتقدمة لكنها تعادل النتائج في البلدان المنخفضة الدخل اقتصادياً . ان العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية على خمس سنوات و الوفيات هي: العمر، التعبير عن المستضد السطحي CD34، التعبير عن صبغي فيلادلفيا ودرجة الخطورة حسب تصنيف NCI Rome و يعتبر الاخير المشعر للتنبؤي الأقوى بحدوث الوفاة .

References :

1. Bathia S, Robinson L. Epidemiology of leukemia in childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and childhood. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1081-100.
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008;371(9617):1030-43.
- 3- Jae Wook Lee et al . Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Korean J Pediatr 2017;60(5):129-137.
4. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Helmut G, Martin S, Michael D, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the Trial ALL-BFM 95. Blood. 2008;111(9):4477-89.
5. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1996;14(1):18-24.
6. Friedmann AM, Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Oncologist. 2000;5(4):321-8.

7. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr.* 2005;217(6):310–20.
8. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group Study. *Blood.* 2008;111(12):5477–85.
- 9- Ishfaq Ahmad et al . Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country .*JCO Global Oncol.*2023, 9:e2200288.
10. Barreto LHS [dissertação mestrado] Estudo de sobrevivência em crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2001.
11. Leite EP, Muniz MT, Souto FR, Bandeira FM, Melo RM. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfóide Aguda. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2007;7(4):413–21.
12. Pereira WV [tese doutorado] Aspectos epidemiológicos, biotipologia e evolução do tratamento da leucemia linfocítica aguda na infância e adolescência no Rio Grande do Sul. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
13. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH Jr, et al. Prognostic significance of sex in childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2854–63
14. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda na Infância-GBTLI-LLA-1999, Campinas; 2000.
15. Schrappe M, Camitta B, Pui CH, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2000;14(12):2193–4
16. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Campinas: Protocolo Cooperativo GBTLI-LLA-93; 1993.
- 17- Kelly W. et al. Outcome in Children With Standard-Risk B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0331. *J Clin Oncol.*2019; 38:602-612.
- 18-Daniel et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *rev bras hematol hemoter.* 2015;37(4):223–229.
19. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:240-50.
20. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24
21. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemia. *Leukemia.* 1995;9(5):762–9.
22. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, et al. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1112-5.
23. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet.* 2002;359(9321):1909-15.

24. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;342(14):998-1006.
25. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5175-81.
26. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet*. 2005 Aug 20- 26;366(9486):635-42.
27. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45:242-52
28. Lee S, Kim YJ, Chung NG, Lim J, Lee DG, Kim HJ, et al. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2009;115:561-70.
- 29-Chao Gao et al. Clinical-biological characteristics and treatment outcomes of pediatric pro-B ALL patients enrolled in BCH-2003 and CCLG-2008 protocol: a study of 121 Chinese children. *Cancer Cell Int* (2019) 19:293.
- 30-M J Borowitz et al , Prognostic significance of CD34 expression in childhood B-precursor acute lymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *JCO*.1990.8.8.1389.
- 31-[Neha Garg](#) et al. *CD34* is not Expressed by Blasts in a Third of B-ALL Patients and Its Negativity is associated with Aberrant Marker Expression: A Retrospective Analysis. [Asian Pac J Cancer Prev](#). 2021 Mar; 22(3): 919–925.
- 32-Anja Möricke et al . Prognostic Factors in CD10 Negative Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Data from Three Consecutive Trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Blood* (2004) 104 (11): 1957.