

خطر نكس الجهاز العصبي المركزي في مرضى الإبيضاض اللمفي الحاد عند البالغين في مشفى المواساة الجامعي

أمين سليمان*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعدُّ الإصابة العصبية في الإبيضاض اللمفي الحاد سبباً للإضرار لدى البالغين، ولكن التقارير والدراسات التي تبحث في هذه المشكلة قليلة، وقد انخفضت نسبة نكس الإصابة العصبية بعد تطبيق المعالجات القوية والوقائية.

ولذا هدفت الدراسة إلى تقييم خطر النكس العصبي المركزي وتحديدته واختيار المعالجة الفضلى.

مواد البحث وطرائقه: أجريت الدراسة على 50 مريضاً في الأعوام 2004/1 - 2008/1 شملت البالغين فوق $14 \leq$ سنة الذين شخصوا أول مرة في شعبة أمراض الدم بمشفى المواساة الجامعي، وقد خضع المرضى للبروتوكول LALA-94 (أدريلاستين - فنكرستين - سيكلوفوسفاميد - بريدلون) ثم بجرعات عالية من السيتوزار والميتوتركسات مع معالجة عصبية وقائية. اعتمد تشخيص الإبيضاض على الناحية الشكلية باستخدام اللطاحة المحيطية، وبزل نقي العظم، فضلاً عن التلويينات الخمائرية (أسود السودان، PAS)، وأحياناً التنميط الخلوي المناعي والدراسة الصبغية المورثية. استبعد الإبيضاض اللمفاوي الحاد ALL-3 نمط بوركيت. خضع المرضى كلهم للمعالجة الكيميائية الجهازية نفسها نظراً لعدم وجود زرع نقي.

الوقاية العصبية شملت 8 حقن بالسائل الدماغي الشوكي من المعالجة الكيميائية الثلاثية .

اعتمدنا في تشخيص إصابة الجهاز العصبي المركزي على وجود أكثر من 5 أرومات بالملم3 الواحد من السائل الدماغي الشوكي مع تأكيد عدم اختلاطه بالدم المحيطي، أو خلايا لمفاوية شاذة مع إصابة ارتشاحية عصبية أو من دونها على الطبقي المحوري أو المرنان. أجريت المعالجة وفق القاعدة حقنتان أسبوعياً حتى تختفي الأرومات في السائل الدماغي الشوكي لثلاث حقن متتالية مع فحص 5 عينات على الأقل. وفي البروتوكول فقد راح عدد الحقن بين 12-18 حقنة مع تأكيد على إعطاء 5 إلى 6 حقن إضافية بعد آخر حقنة ترافقت مع سلبية الخلايا الشاذة في السائل الدماغي الشوكي.

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة دمشق .

النتائج: متوسط العمر عند تشخيص الإبيضاض اللمفاوي الحاد 25 سنة، متوسط الهدأة الكاملة قبل النكس العصبي هو 10 أشهر. حددت ثلاث مجموعات من المرضى الناكسين عصبياً. المجموعة الأولى بنكس عصبي معزول وكان عدد المرضى ثلاثة. والمجموعة الثانية بنكس عصبي دموي متزامن عند مريض واحد، والمجموعة الثالثة بنكس عصبي تال للنكس النقوي عند مريض واحد أيضاً.

المعالجة العصبية بحقن السييساء أدت إلى شفاء مرضى النكس العصبي المعزول بشكل كامل مع هدأة 8 أشهر، أمّا المريضان الآخران فلم يدخلوا بهدأة. النكس العصبي الثاني حصل عند مريض واحد، ومتوسط العمر بعد النكس العصبي 7 أشهر. بقي مريضان على قيد الحياة مدة سنة أو أكثر قليلاً، ومن ثمّ فإن المرضى جميعهم ماتوا خلال سنة ونصف على الأكثر، مما يدل على سوء إنذار الإصابة العصبية مع ملاحظة أن النكس العصبي المعزول هو الأفضل إنذاراً نسبياً من النكس العصبي الدموي المتزامن.

الاستنتاج: النكس العصبي عند مرضى الإبيضاض اللمفاوي الحاد لدى البالغين سيئ الإنذار على الرغم من فعالية المعالجة بحقن السائل الدماغي الشوكي في النكس المعزول. بينما لا تزال المعالجة الوقائية بحقن السييساء فعالة في تخفيض نسب النكس العصبي وتبقى الإجراءات الأفضل في منع الإصابة العصبية حتى الآن. في حين أن النكس العصبي الأول ذو إنذار مماثل تقريباً للناكسين نقوياً دون النكس العصبي.

الكلمات المفتاحية: الإبيضاض اللمفي الحاد عند البالغين، النكس العصبي.

Central Nervous System Relapse in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia

Ameen Sulaiman*

Abstract

Background & Objective: Relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the central nervous system (CNS) in adults is considered a poor prognostic feature. Few reports have analyzed this issue. The objective of this study was to estimate the experience with CNS recurrence in adult patients with ALL, then to choose the best therapy.

Materials & Methods: Between January 2004 and January 2008, the records of 50 consecutive, newly diagnosed patients with ALL, of age above 13 years, who were treated at Almouassat Hospital Center. Patients were treated with published regimen (LALA-94) : (Vincristine, Doxorubicin, Prednisone and Cyclophosphamide) who achieved complete remission (CR), All patients had received CNS prophylaxis tailored to the risk of CNS .recurrence with systemic chemotherapy with intrathecal (IT) chemotherapy depended on: abnormal lymphocytes or blast lymphocytes in intrathecal fluid. all patients received systemic chemotherapy due to non existence of bone marrow transplantation. ALL-3 was excluded.

Results: The median age at the time of diagnosis was 25 years. The median CR duration prior to CNS recurrence was 44 weeks . Three groups were identified: 1) patients with an isolated CNS recurrence ($n = 3$ patients), 2) patients with CNS recurrences after bone marrow (BM) recurrence ($n = 1$ patients), and 3) patients with simultaneous CNS and BM recurrences ($n = 1$ patients). IT chemotherapy was effective in achieving a CNS CR in 3 patients (60%), but 1 patients (20%) had a second CNS recurrence. The median survival from CNS recurrence was 7 months; 40% of patients were alive at 1 year.

Conclusions: Adults with ALL and CNS recurrences have a poor prognosis despite effective IT chemotherapy. Future studies should investigate better approaches in the treatment of these patients to improve their long-term survival. Effective CNS prophylaxis remains the single best approach for treating patients with CNS leukemia.

Keywords: central nervous system; acute lymphoblastic leukemia; relapse

* Ass. Prof. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Damascus University.

مقدمة:

قبل خمسة عقود من الآن كانت نتائج المعالجة الكيماوية للإبيضاض اللمفي الحاد لدى الأطفال والبالغين سيئة وضعيفة، حيث لم تكن البقيا تتجاوز عدة أشهر بعد التشخيص، في حين وصلت الهدأة الكاملة في السنوات الأخيرة 70-80 %، والبقيا خمس سنوات 30-40 % عند البالغين أقل من 60 سنة¹⁻². ينكس العديد من المرضى وخاصة الذين يحملون عوامل خطورة عالية مثل الاستجابة البدئية للمعالجة الكيماوية وبعض الشذوذات الصبغية وخاصة صبغي فيلادلفيا والعمر فوق 35 سنة وتعداد البيض المرتفع أكثر من 30.000/ملم²⁻³، وكذلك الإخفاق في الحصول على الهدأة الكاملة في اليوم 35 من المعالجة الهجومية. بينما كانت الإرتشاحات الابيضاضية خارج الورمية سبباً إنذارياً سيئاً لإخفاق المعالجة والنكس النقوي بشكل عام وخاصة إصابة الجهاز العصبي المركزي³.

إن إصابة الجهاز العصبي المركزي عند التشخيص نادرة أقل من 5% عند البالغين (4-5)، وترتفع هذه النسبة إلى 30-50% وفي بعض المصادر 50-75% في حال لم يتلق مرضى الإبيضاض اللمفي الحاد المعالجة الوقائية الخاصة بذلك²⁻⁶⁻⁷.

المعالجة الوقائية العصبية الروتينية حسنت الإنذار لهؤلاء المرضى، حيث انخفضت نسبة نكس الإصابة إلى 5-10 %، ولاسيما إذا تشاركت مع تشجيع الجملة العصبية المشارك للمعالجة الكيماوية بالجرعات العالية للأدوية التي تعبر الحاجز الدماغي الوعائي كالميتوتركسات والسيتوزار⁹⁻¹⁰.

المرضى الذين تتطور لديهم الإصابة العصبية يحملون إنذاراً سيئاً، وينكس معظم هؤلاء المرضى نقوياً ويموتون لعدم دخولهم بهدأة، أو لعدم تلقيهم المعالجة المناسبة¹¹.¹² أمّا إذا تلقوا المعالجة المناسبة فإنه يمكن أن يدخلوا بهدأة، كاملة، مع العلم أنه من المعلوم أن نتائج المعالجة سيئة لديهم، إلا أن الدراسات في هذه المشكلة في الأدب الطبي قليلة. ومن ثم فإن المقاربة العلاجية لهؤلاء المرضى مختلفة من بروتوكول إلى آخر، ومن دراسة إلى أخرى أحياناً¹³⁻¹⁴⁻¹⁵.

العوامل المنبئة بالإصابة العصبية أو النكس والبروتوكول العلاجي والوقائي أصبحت أكثر وضوحاً الآن¹⁶⁻¹⁷ عند الأطفال والبالغين، ولذلك هدفت هذه الدراسة إلى تحليل نكس الإصابة العصبية والعوامل المنبئة بذلك، والإنذار المتعلق بمعالجة هذه الحالات.

انظر الجدول رقم 1 الخاص بالمعالجة الكيماوية الجهازية والمعالجة الوقائية العصبية، وهو يمثل البروتوكول LALA-94.

في البروتوكولات كلها، تتضمن وقاية الجملة العصبية جرعات عالية من الميتوتركسات (MTX) والسيتارا بينCytarabine (Ara-c) خلال مدة تعزيز المعالجة التالي لشوط العلاج الهجومي البدئي بالإضافة إلى المعالجة الثلاثية (ميتوتركسات وسيتوزار وبردلون) داخل السيساء، كما هو موضح بالجدول، وكما هو معروف في البروتوكولات الأخرى.

أمّا التشجيع فمختلف فيه، فبعض البروتوكولات تستبعده وأخرى تستخدمه، أمّا نحن فقد استخدمنا التشجيع في وقاية الجملة العصبية لأن كثيراً من الدراسات العالمية تشير إلى فائدته وأهميته^{10,13}.

المخطط (1) يبين مراحل إعطاء المعالجة التي تبدأ بمرحلة طور الهجوم في الأيام 1-28 وتتضمن:

بريدنيزولون: 60 ملغ/م² وريدياً أو فموياً مدة 4 أسابيع.
فنكستين: جرعة كلية 2 ملغ خلال 15 دقيقة في الأيام 1،8،15،22

وسيكلو فوسفاميد: 750 ملغ/م² وريدياً، يحل في 250 مل في الأيام 1،8، من محلول ملحي أو مختلط ويسرب خلال ساعة واحدة. وإيداروبسين: 9 ملغ/م² في الأيام 1،2،3،8 أو دوكسوروبسين (أدرياميسين): 30 ملغ/م² في الأيام 1،2،3،8،15 (وريدياً خلال 15 دقيقة)

الحقن ضمن السيساء: وذلك في الأيام 1،8،15،22،190،160،130،35 ميتوتركسات: 15 ملغ (10 ملغ/م²) في الأيام 1،8،15،22، من شوط الهجوم. سيتوزار: 40 ملغ. ديكسون: 4 ملغ ثم المراحل التالية حسب ما هو موجود في المخطط التالي.

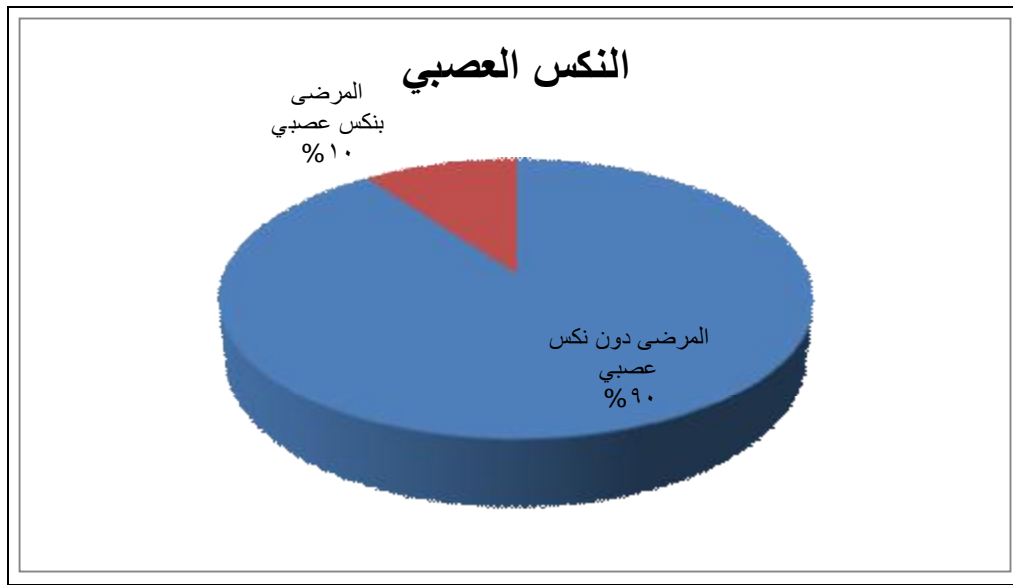
LALA 94 Standard-Risk therapy - A		
اليوم 28 - 35 سيتوزار 1000 ملغ / م ² كل 12 ساعة يسرب وريدياً خلال 3 ساعات في الأيام 1 - 2 - 3 - 4 نوفانترون 10 ملغ / م ² وريدياً في الأيام 3 - 4 - 5 . <u>حقن ضمن السبساء</u>		
M-ASP		اليوم 75
M-ASP		اليوم 90
CA		اليوم 105
6- ميركابتبوالبورين (60 ملغ / م ² فموياً لمدة شهر) / <u>حقن ضمن السبساء</u> / تشجيع القحف		
VAD + <u>حقن ضمن السبساء</u>		اليوم 160
VAD + <u>حقن ضمن السبساء</u>		اليوم 190
M-ASP		اليوم 220
CA		اليوم 262
M-ASP		اليوم 304
CA		اليوم 346
M-ASP		اليوم 388
6MP + MXT (29 / 27 / 25 / 23 / 21 / 19 / 17 / 15 / 13)		الشهر
CA (30 / 26 / 19 / 22 / 18 / 14)		الشهر
M-ASP (28 / 24 / 20 / 16)		الشهر
VAD	CA	M-ASP
دوكسوروبيسين 12 ملغ / م ² يسرب وريدياً بشكل مستمر في الأيام 1 - 4 . فنكسستين 0.4 ملغ / م ² يسرب وريدياً بشكل مستمر في الأيام 1 - 4 . ديكسون 40 ملغ / يوم في الأيام 1 - 4 .	سيكلوفوسفاميد 1000 ملغ / م ² يسرب وريدياً خلال ساعة واحدة . سيتوزار 500 ملغ / م ² يسرب وريدياً خلال 24 ساعة .	ميتوتركسات 1500 ملغ / م ² يسرب وريدياً خلال 24 ساعة مدة يوم واحد . اسباراجيناز 10.000 وحدة / م ² وريدياً في اليوم الثاني
	الحقن ضمن السبساء	يعطى اللوكوفيرين بعد 12-24 ساعة من انتهاء الميتوتركسات وريدياً بجرعة 25 ملغ ثم 12.5 ملغ / 6 ساعات حتى 6 - 8 جرعات أو حتى يبلغ مستوى الميتوتركسات في المصل > 0.4 مكغ / مل.
6MP + MXT	ميتوتركسات 15 ملغ (10 ملغ / م ²) . سيتوزار 40 ملغ (30 ملغ / م ²) . ديكسون 4 ملغ أو (هيدروكورتيزون 50 ملغ)	
يووقف العلاج قبل أسبوع من الشوط اللاحق.	6 - ميركابتبوالبورين : 60 ملغ / م ² يومياً ميتوتركسات: 15 ملغ / م ² أسبوعياً حقناً عضلياً أو فموياً.	ملاحظة : يعطى المرضى الذين لديهم خطورة عالية للنكس أشواطاً بينية (6- ميركابتبوالبورين 60 ملغ / م ² / يوم فموياً مع الميتوتركسات 15 ملغ / م ² / أسبوعياً فموياً بدءاً من اليوم 220 حتى اليوم 388 على أن يتم البدء فيها بعد أسبوعين من الشوط السابق وتوقف قبل أسبوع من الشوط اللاحق

المخطط رقم 1 يوضح تفاصيل LALA-94 مع بروتوكول الحقن الوقائي

النتائج:

لا توجد إصابة عصبية عند التشخيص، ووضع المرضى جميعهم على بروتوكول معالجة كيميائية فضلاً عن بروتوكول الوقاية العصبية (LALA-94).
-نكس 5 مرضى عصبياً أي بنسبة 10%. أمَّا باقي المرضى فراوحوا بين نكس تقوي بنحو 50% من المرضى، ومعظمهم نكس خلال السنة الأولى، والنصف الباقي بهدأة كاملة بين 2-3 سنوات. انظر المخطط رقم 2 الذي يبين نسبة الناكسين عصبياً:

وصف عينة البحث:
أجريت الدراسة على خمسين مريضاً خلال 4 أعوام 2004/1-2008/1. منهم ثلاثون ذكراً و 20 أنثى، أي 60% ذكوراً و 40% إناثاً.
متوسط العمر عند التشخيص له ذروتان، ذروة الشباب 17 سنة ويشكلون 80%، في حين يشكل الكهول 20% بعمر متوسط 47 سنة.
وضع التشخيص اعتماداً على وجود الأرومات في النقي بنسبة 30% أو أكثر، فضلاً عن التلوينات الخمائية.



المخطط رقم 2 يبين نسبة النكس العصبي في مرضى لمفوما هودجكن الناكسين

متوسط العمر عند تشخيص النكس العصبي 25 سنة (الأعمار هي 15,17,19,20,52 سنة)، في حين متوسط العمر لغير الناكسين 23 سنة.
متوسط تعداد الكريات البيض عند الناكسين عصبياً 59.000 /لمم³، في حين عند غير الناكسين 20.000 /لمم³ وذلك عند التشخيص.

الجدول رقم 1 يوضح المقارنة بين الناكسين عصبياً وغير الناكسين

العلامات	المرضى دون نكس عصبي	المرضى مع نكس عصبي
العدد	45	5
متوسط العمر عند التشخيص	23 سنة	25 سنة
تعداد البيض	20.000	59.000
الصفائح	25000	35000
LDH	750	1000
نسبة الأرومات بالدم المحيطي	65%	70%
نسبة الأرومات بالنقي	92%	90%

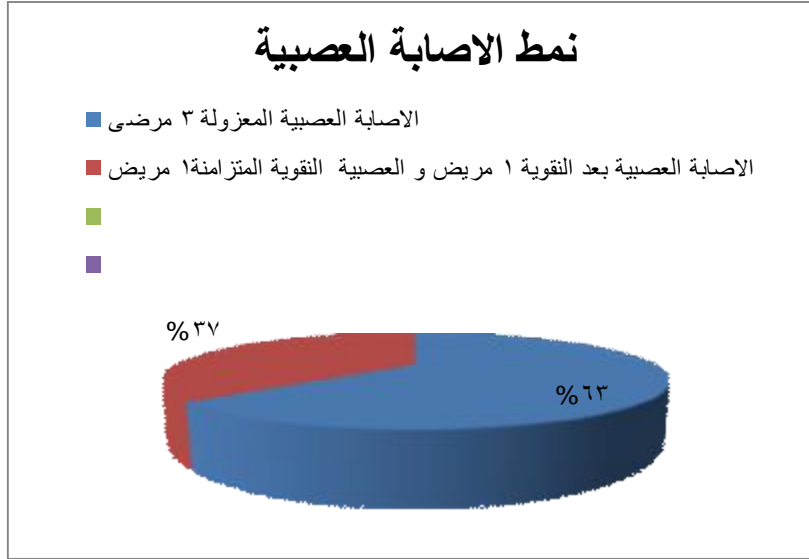
أشكال الإصابة العصبية عند المرضى الناكسين عصبياً
بالنقي:

- 1- شلل الأعصاب القحفية: الثالث والرابع والسادس والسابع وحدث عند مريض واحد.
- 2- اختلاج، صداع كما أظهر المرنان ارتشاحاً قشرياً عند مريضين .
- 3- خزل سفلي تطور إلى شلل سفلي عند مريض واحد . واحد .

- 4- إيجابية الخلايا الشاذة بالسائل الدماغي الشوكي مع أعراض وعلامات تخربش سحائي
- أماً أنماط النكس العصبي فهي:
- 1- نكس عصبي معزول: حدث عند ثلاثة مرضى.
- 2- نكس عصبي نقوي مترامن حدث عند مريض واحد.
- 3- نكس عصبي تال للنكس النقوي وحصل عند مريض واحد .

انظر المخطط رقم 3 الذي يبين نسب هذه الأنماط:

المخطط رقم 3 يبين نسب أنماط النكس العصبي



من الهدأة الكاملة ونمط الإصابة العصبية اختلاج - صداع. أظهر الطبقي المحوري ارتشاحاً دماغياً في القشر الجبهي والجداري. لم تستجب المريضة على المعالجة الكيماوية الجهازية والحقن بالسائل الدماغي الشوكي، ثم توفيت بعد 3 أشهر من النكس العصبي.

المريض الثالث: ذكر وعمره 14 سنة، وذلك في اليوم 40 من بدء المعالجة الهجومية وفي أثناء المعالجة التعزيزية. تجلت الإصابة العصبية بشلل الأعصاب القحفية VI, IV, III, + لقوة محيطية بينما كان بزل السائل الدماغ الشوكي سلبي الخلايا الشاذة، استكملت المعالجة بالحقن العلاجية والمعالجة الكيماوية الجهازية حتى اليوم 90، ثم توفيت

أماً تفاصيل النتائج فهي على النحو الآتي:

المريض الأول: ذكر عمره 18 سنة نكس بعمر 23 سنة، حدث النكس العصبي المعزول بعد 5 سنوات من الهدأة الكاملة، تظاهرت الإصابة العصبية بصداع، وأقياء وعلامات سحائية، بزل السائل الدماغي الشوكي إيجابي الخلايا الشاذة، عولج ودخل بهدأة مدة 9 أشهر ثم نكس نقوياً وعصبياً بشكل مترامن ولم يدخل بهدأة ولم يتحسن. توفي بعد 4 أشهر.

- المريض الثاني: أنثى عمرها 16 سنة حدث النكس العصبي بعد 7 أشهر من النكس النقوي الذي حدث في اليوم 262 من بداية المعالجة الكيماوية أي بعد 8 أشهر

استكمال المعالجة لحصول الموت أو لأن المريض لم يدخل بهدأة نقوية، وهؤلاء هم الذين نكسوا عصبياً ونقوياً. -جدير بالذكر أن متوسط البقيا بعد النكس النقوي دون النكس العصبي هو 8 أشهر، ومتوسط البقيا بعد النكس العصبي بشكل عام 7 أشهر. مع الأخذ بالحسبان أن متوسط البقيا بعد النكس العصبي المعزول 10 أشهر، في حين هو شهر واحد بعد النكس العصبي التالي للنكس النقوي أو النكس العصبي النقوي المترامن.

المناقشة:

قبل تطبيق المعالجة الوقائية العصبية في مرضى الإيبضااض اللفي الحاد كان النكس العصبي من المشكلات الكبيرة التي تعترض شفاء هؤلاء المرضى. وعند تطبيق هذه المعالجة انخفضت نسبة النكس العصبي بشكل مهم وخاصة بعد تطبيق المعالجة الكيماوية المشددة، إلى نسبة وصلت إلى 10-15% (16-17).

في دراستنا التي شملت 50 مريضاً لم نجد إصابة عصبية عند التشخيص، وهذا يتماشى مع ما هو موجود في الأدب الطبي والدراسات العالمية (18-3)، إذ إن الإصابة العصبية ليست شائعة عند التشخيص. وأخضع المرضى للمعالجة الكيماوية الجهازية مع الوقاية العصبية دون استثناء.

حصل النكس العصبي عند 5 مرضى أي 10% وهي نسبة منخفضة ومعتبرة مقارنة بالدراسات العالمية (الدراسة الأمريكية 2002 لكانتريجان على 439 مريضاً)، وهذا يعود للمعالجة الكيماوية المشددة، والمعالجة الوقائية للجهاز العصبي المركزي مع التشجيع (19-20)، وهذه النتائج تدعم الاستمرار بهذه الطريقة من المعالجة.

بمتابعة المرضى في دراستنا تبين أن لدينا ثلاثة أنماط من النكس العصبي:

النكس العصبي المعزول.

المريضة نتيجة الاختلاطات الناجمة عن المعالجة الكيماوية وهي ذات رئة جرثومية مع قصور كلوي.

- المريضة الرابعة: أنثى، 51 سنة، نكست عصبياً ونقوياً معاً بعد سنة ونصف من الهدأة الكاملة حيث وضعت على معالجة بجرعات عالية مع السيترزول ولكن حدث لديها اختلاج، أظهر المرنان ارتشاحات عصبية معممة في القشر الدماغي، ودخلت بهدأة نقوية بعد تثبيت طويل الأمد مدة 3 أسابيع، ثم توفيت بعد ذلك بسبب الإصابة العصبية والتنفسية التي حدثت.

أما المريض الخامس: فهو ذكر، 19 سنة، حصل لديه النكس العصبي المعزول بعد هدأة كاملة استمرت سنة كاملة، تجلت الإصابة العصبية بخزل بالطرفين السفليين، ثم تطور إلى شلل كامل و إيجابية الخلايا الشاذة بالسائل الدماغي الشوكي مع ارتشاح عصبي بالمرنان، تم الاستمرار بالمعالجة الكيماوية الجهازية وفق البروتوكول وفضلاً عن المعالجة بحقن السائل الدماغي الشوكي، تم الحصول على الهدأة العصبية الكاملة حيث أعطي 12 حقنة بالسائل الدماغي الشوكي، واستمرت الهدأة سنة كاملة، ثم نكس نقوياً ولم يدخل بهدأة، وتوفي بعد 3 أشهر.

هؤلاء المرضى كلهم تلقوا معالجة بحقن المعالجة الكيماوية الثلاثية داخل السيساء بمقدار حقنتين أسبوعياً حتى حصلنا على غياب الخلايا الشاذة في السائل الدماغي الشوكي وحصل هذا بعد 4-5 حقن وأضيفت 5-6 حقن بعد ذلك، والأدوية هو أراستين ara-c = 40ملغ والميتوتركسات، MTX = 15 ملغ والهيدروكورتيزون 40 ملغ - لم نستخدم الأشعة لأن المرضى كلهم كانوا قد خضعوا لمعالجة شعاعية وقائية مسبقاً. حصلت الهدأة العصبية عند 3 مرضى أي 60% من المرضى الناكسين عصبياً، وهؤلاء كانوا جميعاً من الناكسين نكساً عصبياً معزولاً تم شفاؤهم عصبياً، في حين 40% لم يتمكن من

النكس العصبي والنقوي المتزامن. المتبقيتان فقد نكستا بعد هدأة استمرت وسطياً 10 أشهر أي 44 أسبوعاً، وكناتهما استجابتا للمعالجة بالحقن الثلاثية مع الاستمرار بالمعالجة الكيماوية الجهازية، ثم نكست إحداهما بعد 3 أشهر والأخرى بعد سنة تقريباً. وهذه النتائج تشبه نتائج الدراسة الأمريكية التي أظهرت أن متوسط العمر بعد النكس العصبي المعزول 6 أشهر، انظر جدول المقارنة رقم (2).

الجدول رقم 2 يقارن بين دراستنا و الدراساتين الأمريكية و التركية

نوع الدراسة	مدة الهدأة قبل النكس العصبي	عدد المرضى المدروسين	عدد مرضى النكس العصبي	نسبة النكس	متوسط العمر	نكس عصبي معزول	نكس عصبي نقوي متزامن ثم عصبي	متوسط العمر بعد النكس العصبي
الأمريكية 2002	36 أسبوعاً	439	32	7%	33 سنة	17 مريضاً 53%	7 مريضاً 22%	8 25%
التركية 2005	23 أسبوعاً	58	11	19%		2	8	1
دراستنا	44 أسبوعاً	50	5	10%		3 60%	1 20%	1 20%

وهؤلاء المرضى يشكلون نسبة 60% من الذين نكسوا عصبياً. يلاحظ أن النكس العصبي المعزول كان باكراً حصل خلال السنة الأولى، وكلهم نكسوا فيما بعد عصبياً أو نقوياً، وهذا يدل على وجود المرض المتبقي minimal Residual disease (MRD) سابقاً ومن ثم فإننا نؤكد إجراء الدراسة الصبغية والتنميطية المناعية على نقي العظم كل 3 أشهر خلال السنة الأولى، وكل 3-6 أشهر بعد السنة الأولى، وخلال المعالجة بغية الكشف الباكر للإصابة .

بينما كان النكس العصبي النقوي عند مريضين أي 40% من الناكسين عصبياً الأول حصل بعد هدأة لـ 5 سنوات ولم يدخل بهدأة بعدها وتوفي بعد 4 أشهر، والثاني حصل بعد سنة ونصف وتوفيت خلال 3 أسابيع. هذه النتائج والنسب تشبه ما هو موجود في دراسات عديدة منها دراسة أمريكية وأخرى تركية لعام 2006 (18). هؤلاء

المرضى يبدو إنذارهم سيئاً ولا يستجيبون للمعالجة أيضاً، ويفضل إجراء الدراسة الصبغية لتحديد الشذوذات التي تمنع الاستجابة للمعالجة الكيماوية.

إن هؤلاء المرضى كلهم سيموتون خلال مدة قصيرة، أو ينكسون نقوياً فيما بعد على الرغم من استجابة الإصابة العصبية للمعالجة الخاصة بذلك .

المرضى كلهم الذين نكسوا نكساً عصبياً معزولاً تم الاستمرار لديهم بالمعالجة الكيماوية الجهازية مع المعالجة العصبية الخاصة وحقن المرضى الهدأة العصبية مع استمرار الهدأة النقوية، وهذا أيضاً يتفق مع بعض الدراسات العالمية كالدراسة الأمريكية 2002 والدراسة الأوربية التقييمية للبروتوكول LALA-94 (20). وهذه الدراسات اتبعت طريقة المعالجة نفسها التي اتبعناها؛ وهي الاستمرار بالمعالجة الكيماوية الجهازية مع الحقن العلاجية بالسائل الدماغي الشوكي.

الاستنتاج:

الابيضاض اللمفاوي الحاد لدى المرضى البالغين الذين تتطور لديهم إصابة عصبية ذوي إنذار سيئ جداً وخاصة في حال تزامن النكس العصبي والنقوي. على الرغم من أن الإصابة العصبية المعزولة تستجيب للمعالجة فإن معظم المرضى ينكسون جهازياً فيما بعد، ومن ثم يكون الموت بسبب المرض نفسه وعدم استجابته للعلاج.

المرضى الذين ينكسون عصبياً يفضل كشف المرض المتبقي في النقي وفي حال إيجابيته يعطى المعالجة الكيماوية الجهازية فضلاً عن الحقن الثلاثي داخل السيساء.

أمام سوء إنذار الإصابة العصبية فإن المعالجة الوقائية للجهاز العصبي تبقي المقاربة الفضلى من أجل البقاء طويلة الأمد والتقليل من النكس العصبي.

إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي لتحري الخلايا الشاذة بشكل دوري شهري أو مع كل جرعة لكشف الإصابة العصبية بشكل باكر، خاصة عند المرضى سيئي الإنذار خلال السنة الأولى.

يفضل إجراء مرنان الجهاز العصبي عند أي شك بإصابة الجهاز العصبي خاصة خلال السنة الأولى من الهدأة.

كشف المرض المتبقي من خلال الدراسة الصبغية والتنميطية المناعية على نقي العظم دورياً، وكل 3 أشهر خلال السنة الأولى، وكل 3-6 أشهر خلال المعالجة

اللاحقة.

References

1. Hardisty RM, Norman PM. Meningeal leukemia. Arch Dis Child 2003;42:441-7.
2. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia. Children's Cancer Study Group A. Cancer. 2005;26:404-9.
3. Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, Robison LL, D'Angio GJ, Hammond GD. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis Trial—treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: a report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 2006;5(10):1646-54.
4. Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, Robison LL, D'Angio GJ, Hammond GD. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial—treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: a report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1997;5(10):1646-54.

5. Fiere D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a Multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation As post remission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2006;11(10):1990–2001..
6. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ, Kantarjian HM. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2007;86(6):2091–7.
7. Omura GA, Moffitt S, Vogler WR, Salter MM. Combination Chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with Randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 2000;55(2):199–204
8. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal Leukemia. *Blood*. 1994;84:355-366..
9. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000;12(1):3–12.
10. Willoughby ML. Treatment of overt meningeal leukemia in Children: results of second MRC meningeal leukemia trial. *Br Med J* 1996;1(6014):864–7.
11. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:789–814.
12. Gokbuget N, Hoelzer D. Meningeosis leukemia in adult Acute lymphoblastic leukemia. *J Neurooncol*. 2005;38:167- 180.
13. Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, Koller CA, Kantarjian HM. The role of craniospinal irradiation in adults with a Central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer*. 2004;100:2176-2180
14. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and central nervous System (CNS) leukemia at diagnosis may attain durable Complete remissions (CR). Results from the international ALL trial (MRC UKALL-XII/ECOG E2993) [abstract]. *Blood*. 2004;104:204b
15. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal Leukemia. *Blood*. USA. 1994;84:355-366
- 16- Laurent Degoset et al. text Book of malignant Hematology. Martin Dunitz. London, UK. 1999; 550-551.
- 17- John P.Geer, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11 Th Editions. Lippincott Williams. Philadelphia. USA.2006: 2077-92.
- 18- Lazaru HM et al . CNS involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *ASH*. USA. 2006.
- 19- Kantarjian et al. CNS relapse in Adults with acute lymphoblastic leukemia. *American society of hematology*. USA. 2002: Volume 94, n3. 773-79.
- 20-Xavier Thomas. analysis of LALA -94 trial. *American society of clinical oncology*. 2004. Vol 22, no2; p: 4075-4086.
- 21- John P.Geer, et, al. Wintrobe's Clinical Hematology. Acute lymphoblastic leukemia (ALL). Lippincott Williams. USA. 10 th Edition. 1999: 475.
- 22- Veroniqu.I. Leucémie aigue lymphblastique de l adulte et chimiothérapie. *Hematologie Française*. V8, no2 1998.
- 23- Bleyer WA, Pollack DA. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system. *Semin Oncol* 1985;12(2):131–48.
- 24- R. J. Flemans. Atlas of hematological cytology.Sandoz. UK. 2d edition.1994: 163-78.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2009/9/3

تاريخ قبوله للنشر 2010/5/5