الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دور العلاج بالجيمسيتابين عند مرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين

Role of treatment with gemcitabine in patients with relapsed Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

قسم أمراض الدم

إشراف : الأستاذ الدكتور أمين سليمان رئاسة: الأستاذ الدكتور رائد أبوحرب

إعداد : طالب الدراسات العليا أيهم جمو

فهرس المحتويات

	العنوان	رقم الصفحة
أدبيات البحث	**لمفوما هودجكن**	9
	تعريف	9
	الوبائيات والانتشار	9
	الإمراضية	9
	نسيجياً	10
	الأعراض السريرية	11
	التشخيص	13
	الإنذار	13
	التقييم الأولي	15
	التصنيف المرحلي	16
	العلاج الكيميائي	18
	فئات الاستجابة	20
	علاج المرض الناكس والمترقي	21
	لمفوما لاهودجكن	23
	تعريف	23
	الوبائيات والانتشار	23
	الآلية الإمراضية	24
	التصنيف	25
	التنميط المناعي	28
	المظاهر السريرية	29
	التشخيص والاستقصاءات والتقييم الأولي	29
	التصنيف المرحلي	30
	العلاج الكيميائي	31
	فئات الاستجابة	33
	علاج المرض الناكس والمترقي	33
	الجيمسيتابين	33
	تعريف	33
	الحرائك الدوائية	34

	مضادات الاستطباب	34
	التحذيرات	34
	التأثيرات الجانبية	34
	المراقبة أثناء العلاج	34
الدراسة العملية	**ملخص البحث**	36
	المقدمة	38
	الطرائق والمواد	38
	النتائج	41
	المناقشة	64
	الاستنتاج	٧٧
	التوصيات	٧٨
المراجع		٧٩

فهرس الجداول

رقم الجدول	اسم الجدول	الصفحة
١	التوزع التشريحي للإصابة بلمفوما هودجكن	12
٢	العوامل الإنذارية للمفوما هودجكن	14
٣	التصنيف المرحلي Ann Arbor Staging	17
٤	فئات الاستجابة	20
٥	تصنيف لمفوما لاهودجكن	25-26
٦	لمفوما لاهودجكن المخاتلة والعدوانية	27
٧	التنميط المناعي للمفومات البائية	28
٨	التنميط المناعي للمفومات التائية	28
٩	الاضطرابات الصبغية عند مرضى لمفوما لاهودجكن	29
١٠	المشعر الإنذاري الدولي	31
١١	توزع المرضى حسب التشخيص	41
١٢	توزع مرضى هودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية	42
١٣	توزع مرضى لاهودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية	٤٣
١٤	توزع المرضى حسب الجنس	٤٤
١٥	توزع المرضى حسب المرحلة السريرية	٤٥
١٦	عدد الخطوط العلاجية السابقة	٤٦
١٧	توزع المرضى حسب الأعراض B	٤٧
١٨	الضخامات العقدية	٤٨
١٩	الإصابة خارج العقدية	٤٩
٢٠	الضخامات الحشوية	٥٠
٢١	إصابة نقي العظم	٥١
٢٢	الحمل الورمي الكبير	٥٢
٢٣	سرعة التثفل	٥٣
٢٤	ألبومين المصل	٥٤
٢٥	LDH المصل	٥٥

٢٦	العلاج المعطى بعد النكس	٥٦
٢٧	الضخامات العقدية بعد العلاج	٥٧
٢٨	الضخامات الحشوية بعد العلاج	٥٨
٢٩	الحمل الورمي الكبير بعد العلاج	٥٩
٣٠	خزعة نقي العظم بعد العلاج	٦٠
٣١	سرعة التثفل بعد العلاج	٦١
٣٢	ألبومين المصل بعد العلاج	٦٢
٣٣	LDH المصل بعد العلاج	٦٣
٣٤	نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين بعد ثلاثة أشواط	٦٤
٣٥	نسب الاستجابة على العلاج حسب المشاركة العلاجية	٦٦
٣٦	نسب الاستجابة على العلاج حسب النكس أو التعنيد	٦٧
٣٧	نسب الاستجابة على العلاج حسب إصابة نقي العظم قبل العلاج	٦٨
٣٨	نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الحمل الورمي قبل العلاج	٦٩
٣٩	نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الضخامات الحشوية قبل العلاج	٧٠
٤٠	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم سرعة التثفل قبل العلاج	٧١
٤١	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم ال LDH قبل العلاج	٧٢
٤٢	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم الألبومين قبل العلاج	٧٣
٤٣	مقارنة دراستنا مع الدراسة البولندية	٧٤
٤٤	مقارنة دراستنا مع الدراسة المصرية	٧٥
٤٥	مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية	٧٦

فهرس الأشكال

رقم الشكل	الوصف	الصفحة
١	توزع المرضى حسب التشخيص	41
٢	توزع مرضى هودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية	42
٣	توزع مرضى لاهودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية	٤٣
٤	توزع المرضى حسب الجنس	٤٤
٥	توزع المرضى حسب المرحلة السريرية	٤٥
٦	عدد الخطوط العلاجية السابقة	٤٦
٧	توزع المرضى حسب الأعراض B	٤٧
٨	الضخامات العقدية	٤٨
٩	الإصابة خارج العقدية	٤٩
١٠	الضخامات الحشوية	٥٠
١١	إصابة نقي العظم	٥١
١٢	الحمل الورمي الكبير	٥٢
١٣	سرعة التثفل	٥٣
١٤	ألبومين المصل	٥٤
١٥	LDH المصل	٥٥
١٦	العلاج المعطى بعد النكس	٥٦
١٧	الضخامات العقدية بعد العلاج	٥٧
١٨	الضخامات الحشوية بعد العلاج	٥٨
١٩	الحمل الورمي الكبير بعد العلاج	٥٩
٢٠	خزعة نقي العظم بعد العلاج	٦٠
٢١	سرعة التثفل بعد العلاج	٦١
٢٢	ألبومين المصل بعد العلاج	٦٢
٢٣	LDH المصل بعد العلاج	٦٣
٢٤	نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين بعد ثلاثة أشواط	٦٥
٢٥	نسب الاستجابة على العلاج حسب المشاركة العلاجية	٦٦

٢٦	نسب الاستجابة على العلاج حسب النكس أو التعنيد	٦٧
٢٧	نسب الاستجابة على العلاج حسب إصابة نقي العظم قبل العلاج	٦٨
٢٨	نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الحمل الورمي قبل العلاج	٦٩
٢٩	نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الضخامات الحشوية قبل العلاج	٧٠
٣٠	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم سرعة التثفل قبل العلاج	٧١
٣١	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم ال LDH قبل العلاج	٧٢
٣٢	نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم الألبومين قبل العلاج	٧٣
٣٣	مقارنة دراستنا مع الدراسة البولندية	٧٤
٣٤	مقارنة دراستنا مع الدراسة المصرية	٧٥
٣٥	مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية	٧٦

الفصل الأول: أدبيات البحث

١-١- لمفوما هودجكن :

١-١-١- تعريف :

لمفوما هودجكن هي اضطراب وحيد النسيلة على حساب الخلايا البائية في المركز المنتش للعقدة اللمفاوية.
تصيب بشكل أساسي العقد اللمفاوية، و نادراً قد تأتي بشكل غير عقدي(١٠).
كما تعتبر من أول الخباثات التي أبدي ميلاً للشفاء بعد العلاج الكيماوي(١١).
يتم التعرف عليها من خلال وجود الخلايا الخبيثة ضمن ارتكاس التهابي، وهي خلايا ريدستيرنبرغ وخلايا هودجكن(١٢).

١-١-٢- الوبائيات والانتشار :

تشكل لمفوما هودجكن حوالي ١٠% من اللمفومات، وفي عام ٢٠١٠، كان معدل الحدوث في الولايات المتحدة ٢,٦٨ لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان(١٣)، وفي أوروبا ٢,٤ لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان(١٤).
في البلدان المتقدمة اقتصادياً، هناك ذروتان للمفوما هودجكن، الأولى بعمر ٢٠ سنة، والثانية بعمر فوق ٦٥ سنة، لكن معظم الإصابات بسن الشباب[15].
أما في البلدان النامية، فهناك ذروة بعمر الطفولة، وأخرى بالعمر المتقدم، مع معدل حدوث منخفض عند الشباب[16].
وفي البلدان الانتقالية هناك نموذج آخر بذروة حدوث بعمر الطفولة، ،وأخرى بالعقد الثاني من العمر[16].

١-١-٣- الامراضية :

منذ بدايات المرض، اعتبرت النظرية الإنتانية كسبب من أسباب حدوث لمفوما هودجكن، وقد تم دعم هذه النظرية عبر الموجودات الوبائية للمفوما هودجكن، لكن وبسبب ضعف الوسائل التشخيصية آنذاك، لم يتم وضع إثبات مهم حول دور النظرية الإنتانية في حدوث لمفوما هودجكن.
المتفطرة الدرنية كانت أول الأسباب الإنتانية المتهمة، وتبين لاحقاً أن الاضطراب المناعي هو سبب الترافق الحاصل بين المتفطرة الدرنية ولمفوما هودجكن[17].
يعتبر فيروس إيبشتاين بار السبب الإنتاني الأكثر إتهاماً في احداث الإصابة بلمفوما هودجكن، حيث بينت الدراسات ارتفاع معدل خطورة الإصابة بلمفوما هودجكن عند الذين لديهم إصابة سابقة بداء وحيدات النوى الخمجي – والذي يسببه فيروس أيبشتاين بار – أربعة أضعاف عن خطر الإصابة عند الأشخاص الطبيعيين، حيث أظهرت الدراسات إيجابية الإختبارات المصلية للفيروس عند المرضى المشخص لديهم لمفوما هودجكن[18].
وإن التقارب الموجود ما بين الموجودات الوبائية للمفوما هودجكن والإصابة بالفيروس قدمت دعماً هاماً، حيث يزداد معدل حدوث لمفوما هودجكن في المناطق الفقيرة اقتصادياً، التي يزداد فيها أيضاً معدل التعرض للخمج بفيروس إيبشتاين بار، والذروة العمرية المبكرة للمفوما هودجكن تتوافق مع معدل الإصابة المرتفع بالفيروس في هذا العمر[20,19].
وهناك تقارير تؤكد أن ٨٥-١٠٠% من لمفوما هودجكن عند الأطفال، تتوافق مع إيجابية الإصابة بفيروس إيبشتاين بار[21].
كما لوحظ زيادة نسبة الإصابة بلمفوما هودجكن عند المثبطين مناعياً، كمرضى متلازمة عوز المناعة المكتسب[22]، والمرضى المثبطين مناعياً بعد زرع الأعضاء[23].

١-١-٤- نسيجياً :

١-١-٤-١- المظهر النسيجي :

خلية ريد ستيرنبرغ هي الخلية المشخصة للمفوما هودجكن، وهي عبارة عن خلية كبيرة ذات سيتوبلازما غزيرة محبة للأساس، ضمنها نواة ثنائية التفصص أو نواتين أو متعددة النوى، تحوي نويات محبة للحمض، عددها اثنان على الأقل.
تتواجد خلية ريد ستيرنبرغ ضمن أرضية ارتكاسية مؤلفة من اللمفاويات، المحببات، البالعات، الحمضات، البلازميات، أرومات الليف وألياف الكولاجين.
وبحسب طبيعة هذا الارتكاس الالتهابي والطبيعة المورفولوجية للخلايا الورمية، تصنف لمفوما هودجكن إلى أربعة تحت أصناف نسيجية[24].

١-١-٤-٢- تحت أصناف لمفوما هودجكن :

وضعت العديد من التصنيفات منذ اكتشاف لمفوما هودجكن، وأدخلت عليها العديد من التعديلات، حتى عام ١٩٦٦م، حيث وضع نظام تصنيف Rye المعتمد حالياً من قبل معظم الدراسات السريرية.
يعتمد هذا التصنيف على النسبة بين الخلايا الورمية والخلايا الارتكاسية، شكل الخلايا الورمية وطبيعة الرشاحة الارتكاسية حولها[24].

١) النمط المصلب العقيدي : (Nodular Sclerosis)

يأتي في المرتبة الأولى من حيث الشيوع.
نمو عقيدي للخلايا الورمية، مع جسور كولاجينية كثيفة بين الأعشاش الورمية.
خلايا ريد ستيرنبرغ قليلة العدد، وغالباً أشكالها غير نموذجية.
الرشاحة الخلوية تتألف من اللمفاويات والحمضات والعدلات.

٢) النمط مختلط الخلوية : (Mixed Cellularity)

يأتي في المرتبة الثانية من حيث الشيوع.
نمو عقيدي للخلايا الورمية لكن بدون جسور كولاجينية.
خلايا ريد ستيرنبرغ كثيرة العدد.

٣) نمط نضوب اللمفاويات : (Lymphocyte Depleted)

تكون خلايا ريد ستيرنبرغ كثيرة ومحاطة بأرضية غالبيتها نسيج ضام محب للحمض.

٤) نمط سيطرة اللمفاويات : (Lymphocyte Perdominant)

تكون غالبية الخلايا بالأرضية الخلوية هي لمفاويات ناضجة صغيرة.

وبما أن نمط سيطرة اللمفاويات يظهر على أنه على حساب الخلايا البائية في أغلب الحالات، تم تعديل هذا التصنيف إلى :

- لمفوما هودجكن الكلاسيكية.
- نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي.

وبالتالي فإن التصنيف الحديث للمفوما هودجكن حسب منظمة الصحة العالمية[25]:

- نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي Nudolar Lymphocyte Perdominant Hodgkin Lymphoma.
- لمفوما هودجكن الكلاسيكية Classical Hodgkin Lymphoma :
  a) النمط الغني باللمفاويات Lymphocyte Rich
  b) النمط المصلب العقيدي Nodular Sclerosis
  c) النمط مختلط الخلوية Mixed Cellularity
  d) نمط نضوب اللمفاويات Lymphocyte Depleted

١-١-٤-٣- التنميط المناعي :

تبدي خلايا ريد ستيرنبرغ وأشكالها وحيدة النواة طيفاً واسعاً غير متناسق من التعبير المستضدي.

وبحسب الكيمياء المناعية النسيجية، تقسم لمفوما هودجكن إلى مجموعتين أساسيتين.

٨٥% من مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية لديهم CD30 إيجابي، والذي هو واسم تفعيل الخلايا اللمفاوية، وغالبية خلايا ريد ستيرنبرغ عند هؤلاء المرضى إيجابية ال CD15، كذلك تبدي إيجابية مستضدات الإنترلوكين ٢ والذي يميز الخلايا التائية المفعلة[٢٦].

وعدد قليل من مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية يبدون إيجابية المستضدات الخاصة باللمفاويات البائية كال CD19,CD20[٢٧].

في النمط الغني باللمفاويات، تبدي خلايا ريد ستيرنبرغ إيجابية ال CD15,CD20، ونقص في التعبير المستضدي لل CD45، وقد تبدي أو لا تبدي إيجابية لل CD20، كما ويتطلب تشخيصها تلويناً مناعياً نسيجياً، لأن غالبية الخلايا في هذا النمط هي خلايا بائية[٢٨].

١-١-٥- الأعراض السريرية :

تتباين الصورة السريرية للمفوما هودجكن بين ضخامة عقدية مجسوسة غير مؤلمة مطاطية القوام بطيئة النمو، واكتشاف ضخامة عقدية منصفية أو كتلة منصفية ضمن استقصاءات أخرى، وقد تأتي بشكل أعراض جهازية.

في حوالي ٦٠-٧٠% من الحالات، يلاحظ ضخامة عقدية موضعية في العقد الرقبية أو العقد فوق الترقوة، وبشكل أقل قد تشمل العقد الإبطية والمغبنية.

وعند ثلثي مرضى لمفوما هودجكن قد يلاحظ ضخامة في العقد المنصفية ضمن الاستقصاءات الشعاعية.

قد ينتج عن الضخامة العقدية المنصفية أعراض كالسعال والزلة التنفسية والألم الصدري، وبشكل نادر قد يحدث انصباب جنب أو انصباب تامور.

وفي حال وجود ضخامة كبدية أو طحالية، فإنها قد تشير إلى إصابة العضو، لكن غياب الضخامة لا ينفي الإصابة.

وبشكل نادر قد تتظاهر لمفوما هودجكن على شكل كتلة بطنية كبيرة معزولة.

أما إصابة نقي العظام بشكل معزول، فإنها تشكل أقل من ٧% من المرضى[10].

تظهر أعراض جهازية عند ٤٠% من المرضى المشخصين حديثاً، وخاصة عند مرضى المراحل المتقدمة.

تدعى هذه الأعراض بالأعراض B، وهي :

- ✓ ترفع حروري أكثر من ٣٨ درجة مئوية.
- ✓ تعرق ليلي غزير.
- ✓ نقص وزن غير مفسر أكثر من ١٠% من وزن الجسم خلال ستة الأشهر الأخيرة.

تتواجد الأعراض B عند ١٠% فقط من مرضى المرحلة الأولى، بينما تتواجد عند ثلثي مرضى المرحلة الرابعة، لذلك فإن وجود هذه الأعراض يقترح وجود مرحلة متقدمة من الإصابة.

الجدول (١) التوزع التشريحي للإصابة بلمفوما هودجكن[29] :

الناحية	النسبة المئوية
العقد الرقبية اليسرى	٦٠-٧٠%
العقد الرقبية اليمنى	٥٠-٦٠%
العقد المنصفية	٥٠-٦٠%
العقد حول الأبهر	٣٠-٤٠%
العقد الإبطية اليسرى	٣٠-٣٥%
العقد الإبطية اليمنى	٢٥-٣٥%
الطحال	٣٠-٣٥%
العقد السرية	١٥-٣٥%
العقد الحرقفية	١٥-٢٠%
العقد الإربية	٨-١٥%
الكبد	٢-٦%
العقد المساريقية	١-٤%
حلقة والداير	١-٢%
الإصابة خارج العقدية	١٠-١٥%
نقي العظام	١-٤%
الإصابات الأخرى	١٠-١٢%

١-١-٦- التشخيص :

الصورة السريرية في لمفوما هودجكن هي غالباً ضخامة عقدية مطاطية القوام غير مؤلمة، دون أعراض أخرى، وقد تأتي الضخامة مترافقة مع أعراض B، أو قد تكتشف كتلة منصفية عند إجراء صورة صدر، وقد تأتي أعراض أخرى غير نوعية[10].

أما التشخيص النسيجي المؤكد، فيكون بإجراء خزعة نسيجية من العقدة أو الكتلة المشتبهة، وذلك إما بالخزعة الاستئصالية لكامل العقدة وهي الإجراء الأفضل، أو خزعة بالإبرة الكبيرة.

أما الرشافة المجراة بالإبرة الرفيعة، فلا تقدم معلومات كافية عن بنية العقدة ، ولا تحتوي على نسيج كافٍ، لذلك فهي اجراء غير مناسب.

بعدها يتم دراسة العينة تحت المجهر الضوئي، ويجرى التنميط المناعي لاستكمال التشخيص.

تبدي لمفوما هودجكن التقليدية إيجابية ال CD15,CD30، وقد تبدي إيجابية لل CD20، لكنها لا تبدي أبداً إيجابية لل CD3,CD45.

وسلبية ال CD15 لا يستبعد التشخيص بشكل كامل، لكن سلبية ال CD15,CD30 مع إيجابية ال CD20 قد يوجه نحو النمط العقيدي مع سيطرة اللمفاويات أو النمط الغني باللمفاويات أو أشكال أخرى من لمفوما لاهودجكن كبيرة الخلايا، أو يقترح إعادة فحص العينة[17].

أما إيجابية المستضدات السطحية للخلايا التائية فهي غير واردة، وفي حال إيجابيتها يجب نفي اللمفوما التائية أو إعادة فحص العينة[28].

١-١-٧- الإنذار :

يعتبر نمط سيطرة اللمفاويات هو الأفضل إنذاراً ، أما الأسوأ إنذاراً فهو نمط نضوب اللمفاويات، أما النمطين مختلط الخلوية والمصلب العقيدي فهما متوسطا الإنذار، لكن تبقى المرحلة السريرية هي الأهم في تحديد الإنذار[30].

تعتبر لمفوما هودجكن من أكثر أنواع السرطانات ميلاً للشفاء، حتى المراحل المتقدمة منها.

أثبتت الدراسات أن معدل البقيا لخمس سنوات بالنسبة لمرضى المرحلة الأولى والثانية تصل إلى ٩٠-٩٥%، حتى المراحل المتقدمة (III،IV) قد يصل معدل البقيا فيها إلى ٩٠% خاصة مع تطور العلاج.

ولم يثبت عودة المرض عند هؤلاء المرضى، إذ أن أغلب المرضى الذين يعيشون أكثر من ١٥ سنة يموتون لأسباب أخرى[31].

أما المرضى الذين لا يستجيبون على الخط الأول من العلاج، أو الذين يحدث لديهم نكس خلال السنة الأولى للعلاج، أو الذين يحدث لديهم ترقٍ للمرض، فأولئك لديهم نسبة بقيا أقل.

يصنف مرضى لمفوما هودجكن إلى ثلاث مجموعات:

I. مرضى المرحلة المبكرة (I،II) بدون عوامل إنذارية سيئة.

II. مرضى المرحلة المبكرة (I،II) مع عوامل إنذارية سيئة.

III. مرضى المرحلة المتقدمة (III،IV).

تتضمن هذه العوامل الإنذارية :

i. ضخامة عقدية منصفية كبيرة (Bulky Disaese).

ii. وجود الأعراض B.

iii. عدد المناطق العقدية المصابة أكثر من ٣.

iv. ارتفاع سرعة التثفل > ٥٠ بدون أعراض B، أو > ٣٠ مع وجود أعراض B.

يعرف الحمل الورمي الكبير (Bulky Disease) عندما تكون النسبة بين أقصى عرض للكتلة وجدار الصدر MMR>0.33، أو عندما تكون الكتلة أكبر من ١٠سم.

الجدول (٢) :العوامل الإنذارية للمفوما هودجكن حسب أهم المراكز العالمية لبحوث السرطان

العامل الإنذاري	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
العمر		≤ ٥٠ سنة	≤ ٤٠ سنة	
الحمل الورمي الكبير				>١٠ سم
الكتلة المنصفية	MMR>0.33	MMR>0.35	MMR>0.33	MMR>0.33
الشكل النسيجي			مختلط الخلوية نضوب اللمفاويات	
سرعة التثفل والأعراض B	>٥٠ مع B أو >٣٠ بدون B	>٥٠ مع B أو >٣٠ بدون B	>٥٠ أو أي أعراض B	>٥٠ أو أي أعراض B
المناطق المصابة	>٢	>٣	>٣	>٣
إصابة خارج عقدية	أي إصابة			

GHSG : المجموعة الألمانية لدراسات لمفوما هودجكن

EORTC : المجموعة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان

NCIC : المعهد الدولي للسرطان بكندا

NCCN : الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان

ويبقى المشعر الإنذاري الدولي IPS (Internacional Prognosis Score) هو الأكثر استخداماً، ويتضمن العوامل الإنذارية التالية[32] :

١. العمر > ٤٥ سنة.

٢. الجنس الذكر.

٣. تعداد الكريات البيض المطلق > ١٥ X 10^3 / ميكرولتر
٤. العدد المطلق للمفاويات < ٦٠٠ / ميكرولتر و/أو < ٨% من نسبة الكريات البيض.
٥. الخضاب < ١٠,٥ غ/دل.
٦. الألبومين < ٤ غ/دل.
٧. المرحلة الرابعة.

١-١-٨- التقييم الأولي :

يهدف التقييم الأولي إلى جمع المعلومات عن التشخيص، الإنذار، تحديد المرحلة واختيار العلاج المناسب.

- القصة السريرية : وجود أو غياب الأعراض الجهازية التي قد تترافق مع لمفوما هودجكن.
- السوابق الشخصية : سوابق خباثات، آفات نقوية أو لمفاوية تكاثرية، سوابق علاج كيميائي أو شعاعي.
- القصة العائلية : قصة لمفوما هودجكن أو أي خباثات أخرى.
- تحديد الحالة الأدائية Performance Status.
- الفحص السريري الكامل : التركيز على المناطق العقدية وتحديد عدد المناطق التي تشملها الضخامة، قياس الكبد والطحال، قياس أكبر ضخامة عقدية في كل منطقة مصابة.
- التشخيص النسيجي : يفضل أن يكون على حساب عقدة كاملة، الابتعاد عن العقد المغبنية في حال وجود ضخامات في أماكن محيطية أخرى.
- خزعة نقي العظم : تستطب في الحالات التالية[34,33] :
  - المرحلة المتقدمة IIB→IV.
  - وجود الأعراض B.
  - نقص الكريات البيض أو الصفيحات، فقر الدم.
- التقييم المخبري : قد لا يفيد في تحديد المرحلة بشكل مباشر، لكنه قد يفيد في وضع الخيار العلاجي.
  - CBC، مع تحديد العدد المطلق للمفاويات.
  - سرعة التثفل.
  - وظائف الكبد والكلية والعظام، بما فيها ALP, ALT, AST, LDH, Ca, Alb.
  - HIV.
  - اختبار الحمل عند المريضات في سن الإنجاب.
- التقييم الشعاعي :
  - التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض، تصوير الرقبة ليس مستطباً بشكل مطلق.
  - مسح كامل الجسم بالتصوير البوزيتروني PET Scan.
  - الومضان بالغاليوم المشع.
  - ومضان العظام : يستطب في الحالات التالية :
    - آلام عظمية أو مفصلية.
    - ارتفاع ALP غير عائد لأسباب كبدية.

❖ شك بإصابة عظمية في التصوير الطبقي المحوري.

- في حال الشك بإصابة الجملة العصبية المركزية، وهي إصابة نادرة، يجرى التصوير بالمرنان المغناطيسي أو الطبقي المحوري، والدراسة الخلوية للسائل الدماغي الشوكي.
- إجراء إيكو للقلب مع حساب الوظيفة الانقباضية، لأن المريض سيتلقى لاحقاً العلاج بالإنتراسكلينات.
- وظائف رئة، لمراقبة اختلاطات العلاج بال Bleomycine.

١-١-٩- التصنيف المرحلي :

وضع تصنيف Ann Arbor عام ١٩٧٤ كأول تصنيف مرحلي للمفوما هودجكن، والذي يعتمد على فتح البطن وتصوير الأوعية اللمفاوية.

وفي عام ١٩٨٨ أدخل Cotswolds تعديلات هامة على التصنيف السابق، وأكد على أهمية الاستقصاءات التصويرية في تحديد المرحلة، وأعطى معلومات هامة عن الحمل الورمي الكبير (Bulky Disease).

أهمية تحديد المرحلة السريرية تكمن في تحديد الخطة العلاجية والإنذار، وتحديد الموجودات التي يجب مراقبتها قبل وأثناء وبعد العلاج لمعرفة فعالية المعالجة.

تقسم النواحي اللمفاوية تشريحياً إلى[30]:

- حلقة والداير (اللوزات، قاعدة اللسان، البلعوم الأنفي).
- العقد الرقبية، فوق الترقوة، القذالية، أمام الأذن.
- العقد تحت الترقوة.
- العقد الإبطية والصدرية.
- المنصف (التيموس، أمام الأوعية، الأبهرية الرئوية، أمام وجانب الرغامى، تحت الكارينا، المنصفية الخلفية).
- العقد السرية.
- العقد حول الأبهر.
- الطحال.
- العقد المساريقية.
- العقد المغبنية والفخذية.
- العقد الحرقفية.
- العقد المأبضية وفوق البكرة.

حسب تصنيف Cotswolds، يرمز لل Bulky Disease بالرمز (X)، ويكون عند وجود أحد المعيارين التاليين :

- عقدة بطنية أو كتلة عقدية بالإيكو أو الطبقي المحوري أو المرنان، تقيس ١٠ سم أو أكثر في أكبر قطر لها.
- كتلة منصفية عرضها الأعظمي يساوي أو أكثر من ثلث القطر المستعرض للصدر في مستوى الفقرة الظهرية الخامسة والسادسة في التصوير الخلفي الأمامي للصدر.

يرمز بالرمز E للامتداد خارج العقدة، ويكون عند تحقق أحد المعيارين :

- إصابة نسيج لمفاوي على جانب واحد من الحجاب الحاجز بامتداد محدود من موضع عقدي مجاور.
- إصابة منفصلة واضحة خارج عقدية مع امتداد من عقدة ناحية.

وفي حال كان الموضع خارج العقدة فقط هو المصاب تكون المرحلة IE.

تكون المرحلة IV عند وجود ارتشاح منتشر أو بؤري لواحد أو أكثر من الأعضاء خارج اللمفية، مع أو بدون إصابة عقدية.

الجدول (٣)[34]: Ann Arbor Staging System With Cotswolds Modification

المرحلة I	إصابة منطقة عقدية وحيدة، أو عضو لمفاوي واحد.
المرحلة II	إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر أو عضو لمفاوي على جانب واحد من الحجاب الحاجز. (يجب ذكر عدد المناطق العقدية المصابة)
المرحلة III	إصابة مناطق عقدية أو أعضاء لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز، وتقسم إلى : III1 : إصابة الطحال أو السرة الطحالية أو العقد البابية أو الزلاقية. III2 : إصابة العقد حول الأبهر أو الحرقفية أو المغبنية أو المساريقية.
المرحلة IV	إصابة شاملة أو منتشرة لواحد أو أكثر من الأعضاء خارج العقدية أو الأنسجة مع أو بدون إصابة عقدية.
	كل مرحلة، في حال وجود الأعراض B، يرمز لها B. وفي حال غياب الأعراض، يرمز لها A.

١-١-١٠- العلاج الكيميائي :

اكتشف العلاج الكيميائي في الحرب العالمية الأولى، بعدها تم تطوير العديد من المركبات التي تم استخدامها في علاج لمفوما هودجكن.

كان يستخدم في العلاج مركب واحد، وكانت النتائج هدأة جزئية ما بين ٨-١٠ أشهر،ومن هذه المركبات :

Nitrogen Mustard, Vincristine, Vinblastine, Bleomycin, Procarbazine, Doxorubicin, Etoposide, Cisplatin, Cyclophosphamide, Prednisone, Chlurambucil.

وفي ستينيات القرن الماضي، صدرت أول مشاركة دوائية من المعهد الدولي للسرطان، وهو بروتوكول MOMP الذي يتألف من MTX، Vincristine، Cyclophosphamide، Prednisone.

أعطي هذا البروتوكول للمرضى لمدة شهرين ونصف، وأظهرت النتائج أفضلية وأمان العلاج المشارك في علاج لمفوما هودجكن خاصة المراحل المتقدمة.

ثم تم تعديل هذا البروتوكول إلى بروتوكول MOPP، والذي يتألف من Nitrogen Mustard، Vincristine، Procarbazine، Prednisone، وتم زيادة الفترة العلاجية إلى ستة أشهر.

بعدها تم دراسة المدة التي يجب أن تفصل بين الأشواط الكيميائية، وتم التوصل إلى فترة ٢٨ يوم، والتي تسمح لنقي العظام بالتعافي من التثبيط المحدث بالأدوية الكيميائية[35].

وفي بداية السبعينيات تم نشر دراسة حول نتائج العلاج بال MOPP، وأظهرت النتائج حدوث هدأة كاملة عند ٨٠% من المرضى، مع نسبة بقيا أفضل، وفترة حرة من المرض أطول[36].

ورغم أن الدراسات بينت أهمية ال MOPP في علاج المراحل المتقدمة، إلا أن ١٥-٣٠% من المرضى لم يحققوا هدأة كاملة، و٢٠-٣٠% من المرضى حدث لديهم نكس للمرض[36].

لذلك قام المعهد الوطني للسرطان في ميلانو بتطوير مشاركة جديدة ABVD تتألف من أربعة أدوية اعتماداً على خصائصها المضادة للمفوما وهي Adriamycin، Bleomycin، Vincristine، Dacarbazine.

وتم إجراء العديد من الدراسات للمقارنة بين العلاج بال ABVD وال MOPP، والعلاج بالتناوب ABVD\MOPP، وأظهرت النتائج أفضلية العلاج بال ABVD وخاصة في المراحل المتقدمة[37].

ومع ذلك، لم يحقق ٢٠% من مرضى المراحل المتقدمة هدأة كاملة، و٤٠% حدث لديهم نكس بعد فترة من العلاج[11].

فقامت المجموعة الألمانية لدراسات لمفوما هودجكن بتطوير مشاركة جديدة هي بروتوكول Beacopp، والذي يتألف من Bleomycin، Etoposide، Adriamycin، Cyclophosphamide، Vincristine، Procarpazine، Prednizone.

وتم لاحقاً دراسة بروتوكول Beacopp بالجرعات الزائدة Escalated Beacopp.

وأجريت العديد من الدراسات التي بينت أن بروتوكول Beacopp بالجرعات الزائدة أظهر نتائج أفضل في البقيا وتحقيق الهدأة عند مرضى لمفوما هودجكن بالمراحل المتقدمة[38].

يصنف مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية إلى ثلاث مجموعات:

I. مرضى المرحلة المبكرة (I،II) بدون عوامل إنذارية سيئة:[٣٩-٤٠]

يكون العلاج ب (٢-٤) أشواط من بروتوكول (ABVD) لوحده أو متبوعاً بالعلاج الشعاعي على المنطقة المصابة.

ومن الخيارات العلاجية الأخرى العلاج بشوطين من بروتوكول Stanford V (ثمانية أسابيع) متبوعاً بالعلاج الشعاعي على المنطقة المصابة.

II. مرضى المرحلة المبكرة (I،II) مع عوامل إنذارية سيئة:[٤١-٤٦]

يكون العلاج بشوطين من بروتوكول (ABVD) متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو (٤) أشواط من بروتوكول (AVD).

ومن الخيارات العلاجية الأخرى :

- ❖ العلاج ب (٣) أشواط من بروتوكول Stanford V (١٢ أسبوع) متبوعاً بالعلاج الشعاعي.
- ❖ العلاج بشوطين من بروتوكول escalated BEACOPP متبوعاً بشوطين من بروتوكول ABVD متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بدونه.
- ❖ العلاج بشوطين من بروتوكول ABVD متبوعاً بشوطين من بروتوكول escalated BEACOPP متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بدونه.

III. مرضى المرحلة المتقدمة (III،IV)[٤٢،٤٥،٤٧،٤٨،٤٩]

يكون العلاج ب (٦) أشواط كم بوروتزكول ABVD متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بدونه.

ومن الخيارات العلاجية الأخرى:

- ❖ العلاج بشوطين ABVD متبوعاً ب (٤) أشواط AVD.
- ❖ العلاج ب (٦) أشواط escalated BEACOPP متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بدونه.
- ❖ العلاج ب (٣) اشواط Stanford V متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بددونه.

أما بالنسبة لنمط سيطرة اللمفاويات العقيدي فيكون العلاج : [٥٠-٥٤]

- ✓ مرضى المرحلة المبكرة (I،II) بدون عوامل إنذارية سيئة : علاج شعاعي على المنطقة المصابة.
- ✓ مرضى المرحلة المبكرة (I،II) مع عوامل إنذارية سيئة و مرضى المرحلة المتقدمة (III،IV):

علاج كيميائي بالمشاركة مع الريتوكسيماب متبوعاً بالعلاج الشعاعي أو بدونه.

ومن البروتوكولات المستخدمة (ABVD، CHOP، CVP).

١-١-١١- فئات الاستجابة :

تقسم فئات الاستجابة إلى[60] :

الجدول (٤): فئات الاستجابة

فئات الاستجابة	التعريف
الهدأة الكاملة Complete Remission	لا دليل سريري على المرض أو أعراض خاصة به.
	جميع الكتل الباقية على ال CT وبأي حجم، سلبية على ال PET.
	الطحال والكبد غير مجسوسين وبدون عقد.
	غياب الارتشاح في نقي العظام مورفولوجياً وبالتلوينات المناعية.
الهدأة الجزئية Partiel Remission	نقص ≥ ٥٠% من ال SPD لأكبر ٦ عقد مصابة.
	ال PET بعد العلاج إيجابي في منطقة واحدة على الأقل من المناطق المصابة سابقاً.
	لا زيادة بحجم الطحال أو الكبد أو العقد، ولا إصابات جديدة.
	نقص ≥ ٥٠% من ال SPD للعقد الطحالية أو الكبدية.
	خزعة العظم تظهر الارتشاح مورفولوجياً حتى لو حقق الهدأة الكاملة سريرياً.
المرض المستقر Stable Disease	لا يحقق المريض لا الهدأة الجزئية ولا المرض المترقي.
	إيجابية المناطق المصابة سابقاً على ال PET دون وجود دليل على إصابة جديدة.
المرض المترقي Progression Disease	ظهور أي آفات جديدة، أو زيادة ≥ ٥٠% من العقد المصابة سابقاً.
	ظهور آفة جديدة > ١,٥ سم في محورها الطولي، وفي حال كان بين ١,١-١,٥ سم تعتبر غير طبيعية في حال محورها القصير ≥ ١ سم
	زيادة ≥ ٥٠% في أطول أبعاد عقدة سابقة والتي كان محورها القصير >١ سم أو بال SPD لأكثر من عقدة.
	الآفات إيجابية على ال PET مالم تكن < ١,٥ سم على ال CT.

١-١-١٢- علاج المرض الناكس والمترقي :

معظم مرضى لمفوما هودجكن يحققون الهدأة الكاملة بعد العلاج الأولي، لكن يبقى ٣٠-٤٠% من مرضى المرحلة المتقدمة يحدث لديهم النكس[61]، ويقسم هؤلاء المرضى إلى:

١. مرضى ينكسون بعد تحقيق الهدأة الكاملة.
٢. مرضى يترقى لديهم المرض بعد تحقيق مرض مستقر على استجابة جزئية.
٣. مرضى لا يحققون الهدأة الكاملة أو الجزئية على المعالجة الأولية (المرض المعند).

يتم علاج هؤلاء المرضى بالعلاج الكيميائي المشارك مع العلاج الشعاعي، أو العلاج الكيميائي بالجرعات العالية متبوعاً بزرع النقي، ويتم تحديد نوع العلاج اعتماداً على العوامل الإنذارية[1].

في دراسة نشرت للوكالة البريطانية الكولومبية للسرطان تم التعرف على عوامل تفيد في تحديد إمكانية النكس الثاني:

- المدة بين الهدأة الأولى والنكس أقل من ١٢ شهراً.
- المرحلة الرابعة من المرض الأولي.
- الأعراض B عند النكس.

وبمتابعة هؤلاء المرضى لمدة ٧٥ شهراً وسطياً، كان معدل البقيا بدون حدوث فشل ثاني للعلاج ٨٢% ممن ليس لديهم أي من هذه العوامل، مقابل ١٧% ممن لديهم أي عامل من هذه العوامل[62].

وفي تقرير للمجموعة الألمانية لدراسات هودجكن، تم دراسة كل من العوامل التالية:

- المرحلة III-IV عند النكس.
- الفترة الفاصلة بين الهدأة الأولى والنكس أقل من ١٢ شهراً.
- الخضاب أقل من ١٢غ/دل عند الرجال، وأقل من ١٠,٥غ/دل عند النساء.

وكانت البقيا ل ٤ سنوات ٨٣% عند المرضى ممن ليس أي من هذه العوامل، ٦٦% ممن ليهم عامل واحد، ٣٦% ممن لديهم عاملان، و ٢٣% ممن لديهم العوامل الثلاثة.

وفي دراسة قارنت بين المجموعات الثلاثة للمرضى ومعدل البقيا ل ٨ سنوات، تبين أن معدل البقيا عند المرضى الذين ينكسون بعد ١٢ شهراً من انتهاء العلاج ٥٤%، ٢٨% من المرضى الذين ينكسون خلال ١٢ شهراً من انتهاء العلاج، و ٨% ممن لم يستجيبوا على المعالجة الأولية[63].

وبناءً على ذلك، تكون الخطة العلاجية للمرضى على النحو التالي[1]:

- ✓ المرضى الذين ينكسون بعد ١٢ شهراً من انتهاء العلاج (Late Relapse) والنكس لديهم محدد بعدد من المواضع بدون أعراض معممة، لديهم إنذار أفضل، ويعالجون بالمعالجة الإنقاذية (Salvage Therapy) وغالباً مع العلاج الشعاعي.
- ✓ المرضى الذين حدث لديهم نكس خلال ١٢ شهراً من انتهاء العلاج (Early Relapsed) أو مرض معند (Refractory Disease) أو نكس ثاني أو في حال كان النكس معمماً، يكون الخيار علاجاً إنقاذياً لإحداث هدأة ثانية وبعدها علاجاً كيميائياً بالجرعات العالية متبوعاً بزرع النقي.

ويختلف اختيار البروتوكول العلاجي حسب الفئات الثلاثة، حيث يتم بشكل عام اختيار بروتوكول لم يستخدم بالمعالجة الأولية، رغم أن إعادة البروتوكول المستخدم في المعالجة الأولية عند مرضى النكس المتأخر أعطى استجابة جيدة[64].

ومن المركبات الكيميائية التي تستخدم عند المرضى الناكسين والمعندين: [٥٥-٥٧]

(Linalidomide ،Bendamustine ،Everolimus ،Brentuximab)

أما المرضى الذين ينكسون على العلاج الإنقاذي المتبوع بزرع نقي العظم الذاتي فتكون الخيارات العلاجية لديهم: [٥٨-٥٩]

(Pembrolizumab ،Nivolumab ،Brentuximab)

لذلك يجب أن يكون العلاج الكيميائي الإنقاذي متبوعاً بزرع النقي هو الخيار الأساسي عند مرضى لمفوما هودجكن الناكسين ذوي الإنذار السيء، كالنكس الباكر والنكس الجهازي المعمم أو عدم الاستجابة على العلاج الأولي أو النكس الثاني، أما المرضى ذوي الإنذار الجيد (نكس متأخر مع مرض موضع) فيمكن أن نتجنب الزرع والآثار السلبية له[65].

ليس هناك خيارات علاجية مثلى لعلاج المرضى الناكسين على الخط الثاني للعلاج، وكذلك بالنسبة للمرضى غير المرشحيين للزرع[٢٠١]، لذلك فإنه من المهم بالنسبة لهؤلاء المرضى تقرير العلاج الإنقاذي المناسب مع استجابة مثلى.

في دراسة أجريت على مرضى لمفوما هودجكن ناكسين ومعندين على العلاج، وتلقو علاجاً بالجيمسيتابين كمركب وحيد أو بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى، أظهرت نسبة استجابة كاملة ٢١%، ونسبة استجابة جزئية ٩%[66].

وفي دراسة أخرى أجريت على مرضى لمفوما هودجكن ناكسين، وتلقوا علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والفينوريلبين والدوكسوروبيسين المنحل بالدسم، أظهرت نسبة استجابة كاملة ١٩%، ونسبة استجابة جزئية ٥١%[67].

لذلك يمكن اعتبار الجيمسيتابين كعلاج إنقاذي عند مرضى لمفوما هودجكن الناكسين والمعندين، وغير المرشحين للزرع.

❖ **البرينتوكسيماب (Brentuximab) :**

هو من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد ال CD30، حصل عام ٢٠١١م على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA لعلاج مرضى لمفوما هودجكن الناكسين ومرضى Anaplastic Large Cell Lymphoma، كما حصل في ٢٠١٧ على ال FDA لعلاج اللمفومات التائية الجلدية التي تبدي إيجابية ال CD30 كالفطار الفطاراني.

١-٢- لمفوما لاهودجكن :

١-٢-١- تعريف :

تتألف لمفوما لاهودجكن من مجموعة من الأورام الخبيثة للنسج اللمفاوية، والتي تشتق من الخلايا البائية، الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، بمراحل نضجها المختلفة[68].

يتم تحديد مصدر الخلايا لكل نوع من أنواع لمفوما لاهودجكن عبر المظهر العياني، التنميط المناعي، والنمط الجيني للخلايا الورمية، ومع ذلك قد نجد صعوبة في تحديد نمط لمفوما لاهودجكن.

١-٢-٢- الوبائيات والانتشار :

تعتبر لمفوما لاهودجكن من أكثر الخباثات الدموية المشخصة في الولايات المتحدة بالإضافة إلى لمفوما هودجكن، وتشكل ٤-٥% من السرطانات المشخصة حديثاً[69]، كما تعد خامس أشيع سبب للوفيات الناتجة عن السرطانات.

وتعد سابع أشيع سرطان عند الذكور والإناث، مع معدلات حدوث أعلى عند الأمريكان من أصل إفريقي مقارنة بالبيض من فترة المراهقة وحتى منتصف الخمسينيات، أما ما بعد الخمسينيات فهناك معدل حدوث أعلى عند البيض[70-71].

هناك زيادة في معدلات حدوث لمفوما لاهودجكن خلال العقود الأربعة الماضية، بنسبة زيادة سنوية تصل إلى ١-٢%، أسباب هذه الزيادة غير واضحة تماماً، لكن زيادة دقة التشخيص، الأسباب الإنتانية، وفيروس عوز المناعة المكتسب والتعرض للعوامل المسرطنة قد يكون لها دور في تفسير هذه الزيادة[72].

هذه الزيادة حدثت على حساب معظم الأنماط التشريحية المرضية، ولكن الزيادة العظمى كانت على حساب اللمفومات العدوانية، وبخاصة تحت الأنماط القابلة للشفاء[73].

لم يتغير معدل البقيا الكلي لمرضى اللمفومات المخاتلة خلال العقدين الأخيرين، أما مرضى اللمفومات العدوانية، فقد تحسن معدل البقيا بشكل ملحوظ بعد مشاركة العلاج الكيميائي بالعلاج الموجه[73].

توجد اختلافات عديدة في التوزع الجغرافي للأنماط النسيجية للمفوما لاهودجكن، حيث يشاهد النمط الوبائي للمفوما بوركيت بشكل أشيع عند الأطفال في مناطق أفريقيا المدارية، وتشاهد اللمفوما التائية الأنفية بشكل أشيع في الصين، ولمفوما الأمعاء الدقيقة المحددة شوهدت بشكل أشيع في الشرق الأوسط، واللمفوما المعدية أشيع أيضاً في شمال إيطاليا، كما أن اللمفومات التائية عند البالغين شوهدت بشكل أشيع في جنوب اليابان والبحر الكاريبي[74].

كما أظهرت عدة تقارير معدل حدوث اللمفوما الجريبية أخفض في آسيا والدول النامية، ولوحظ أن معدل حدوثها عند الآسيويين الذين هاجروا إلى الولايات المتحدة كانت أخفض من الأجيال اللاحقة، مما يقترح العامل البيئي[75].

تعتبر لمفوما لاهودجكن مرض الأعمار المتوسطة والكهول، حيث أن ٠,٨٦% من الرجال سيصابون بلمفوما لاهودجكن ما بين الخمسين والسبعين من العمر، و٠,٦٤% من النساء بنفس المرحلة العمرية[76].

١-٢-٣- الآلية الإمراضية :

تعتبر معظم حالات لمفوما لاهودجكن غيرمعروفة السبب، لكن هناك العديد من العوامل المورثية والبيئية والإنتانية تترافق مع حدوث لمفوما لاهودجكن.

وكما في باقي الخباثات، الآلية الإمراضية تتضمن تداخل عوامل جينية عديدة تؤثر على طليعة الجين الورمي والجينات المحرضة للورم[77].

الغالبية العظمى من لمفومات الخلايا البائية تنشأ من المركز المنتش أو ما بعد المركز المنتش للخلية البائية، ومعظم التغيرات الجينية تظهر خلال الاستجابة الطبيعية للمركز المنتش للخلايا البائية، هذه التغيرات ضرورية من أجل التطور الطبيعي المناعي للخلايا، لكنها قد تجعلها عرضة لطفرات أخرى قد تؤهب لتطور الورم[78].

معظم لمفومات الخلايا التائية تنشأ من الخلايا التائية بعد التوتية، وإن المراتبة الجينية لمستقبلات الخلايا التائية ضرورية للوصول إلى جهاز مناعي فعال، لكنها قد تجعل الخلايا عرضة لاضطرابات صبغية قد تكون مؤهبة للأورام[79].

وإن معظم الإزفاءات الصبغية الحاصلة تتضمن جينات مسؤولة عن تكاثر الخلايا (كال c-MYC) أو الاستماتة الخلوية المبرمجة (كال BCL-2)[77].

وما يزال موضوع حالات لمفوما لاهودجكن العائلية مثيراً للجدل، لكن بعض الدراسات أظهرت خطر إصابة أعلى عند أقارب الدرجة الأولى لمرضى مشخص لديهم لمفوما أو خباثات دموية أخرى[80].

وهناك متلازمات عوز مناعي وراثي نادرة تترافق بزيادة خطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن إلى ٢٥%، والتي تترافق غالباً مع الإصابة بفيروس إيبشتاين بار، وهذه المتلازمات هي[81]:

- Hypogammaglobulimemia
- Wiskott Aldrich Syndrome
- Ataxia Telangiectasia
- Common Variable Immunodeficiency
- Severe Combined Immunodeficiency

وهناك زيادة بخطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن عند مرضى عوز المناعة المكتسب، كمرضى الإيدز وبعد عمليات زرع الأعضاء[82].

كما يزداد خطر الإصابة عند مرضى اضطرابات المناعة الذاتية، حيث يزداد خطر تطور لمفوما لاهودجكن عند مرضى داء جوغرن من ٣٠-٤٠ ضعفاً، وغالباً ما تكون لمفوما هامشية، أما الداء الزلاقي فيترافق مع حدوث لمفوما الأمعاء الدقيقة التائية سيئة الإنذار[83].

كما أن الأدوية المستخدمة في علاج هذه الأمراض قد تزيد خطر الإصابة باللمفوما[84].

تم تحديد ثلاث فيروسات تترافق مع حدوث بعض أنواع لمفوما لاهودجكن[77].

حيث وجد أن فيروس إيبشتاين بار يترافق مع لمفوما بوركيت، كما يترافق مع اللمفومات التي تتطور عند المرضى المثبطين مناعياً.

كما يتهم فيروس HTLV-I في إحداث لمفوما/لوكيميا الخلايا التائية عند البالغين ATL.

أما فيروس HHV-8 فله دور في تطور اللمفومات التي تنشأ على حساب الأجواف المصلية كالتامور والجنب والبريتوان.

كما تتهم الملتوية البوابية في إحداث MALT Lymphomas.

١-٢-٤- تصنيف لمفوما لاهودجكن:

تم تصنيف لمفوما لاهودجكن حسب منظمة الصحة العالمية إلى أكثر من ٣٠ تحت نمط، حيث تشكل لمفوما الخلايا البائية حوالي ٨٨% من لمفوما لاهودجكن، و١٢% على حساب الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، علماً أن هذه النسب قد تختلف حسب التوزع الجغرافي.

والجدول التالي يظهر هذا التصنيف مع النسبة المئوية لكل تحت نمط[73] :

الجدول (٥) : تصنيف لمفوما لاهودجكن

T-and NK-cell lymphomas (12%)	Extranodal T or NK lymphoma
	Enteropathy-associated T-cell lymphoma
	Hepatosplenic T-cell lymphoma
	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
	Cutaneous T-cell lymphoma (Sézary syndrome and mycosis fungoides)
	Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
	Anaplastic large-cell lymphoma
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
	Primary T-cell lymphoma unspecified

B-cell lymphomas (88%)	Diffuse large B-cell lymphoma (30%):	DLBCL (NOS)
		T-cell rich large B-cell lymphoma
		Primary DLBCL of the CNS
		Primary cutaneous DLBCL
		EBV-positive DLBCL of the eldery
		DLBCL arising in (HHV)-8– associated multicentric Castleman disease
		DLBCL with features simulating Hodgkin Lymphoma
	Follicular lymphoma (25%)	
	MALT lymphoma (7%)	
	SLL/CLL (7%)	
	Mantle cell lymphoma (5%)	
	Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (3%)	
	Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenström macroglobulinemia (>2%)	
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (<1.5%)	

	Splenic marginal zone lymphoma (<1%)
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (<1%)
	Intravascular large B-cell lymphoma (<1%)
	Primary effusion lymphoma (<1%)
	Primary cutaneous follicle center lymphoma (<1%)
	Burkitt lymphoma–Burkitt leukemia (1.5%)
	Plasmablastic lymphoma (<1.0%)
	Lymphomatoid granulomatosis (<1%)
Immunodeficiency-associated LPD	HIV-associated lymphoma
	Posttransplantation lymphoproliferative disorder
	Lymphoma associated with a primary immune disorder

كما تقسم لمفوما لاهودجكن إلى لمفوما مخاتلة ولمفوما عدوانية[85].

الجدول (٦) : لمفوما لاهودجكن المخاتلة والعدوانية :

INDOLENT LYMPHOMAS	**Disseminated Lymphomas/Leukemias**	Chronic lymphocytic leukemia
		Hairy cell leukemia
		Lymphoplasmacytic lymphoma
		Splenic marginal zone B-cell lymphoma
	Nodal Lymphomas	Follicular lymphoma
		Nodal marginal zone B-cell lymphoma
		Small lymphocytic lymphoma
	Extranodal lymphomas	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type
AGG RESS	**Immature B-Cell Neoplasms**	B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

	Mature B-Cell Neoplasms	Burkitt lymphoma/Burkitt cell leukemia
		Diffuse large B-cell lymphoma
		Follicular lymphoma grade III
		Mantle cell lymphoma
	Immature T-Cell Neoplasms	T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
	Peripheral T- and Natural Killer (NK) Cell Neoplasms	T-cell prolymphocytic leukemia/lymphoma
		Aggressive NK cell leukemia/lymphoma
		Adult T-cell lymphoma/leukemia (associated with HTLV-1)
		Extranodal NK/T cell lymphoma
		Enteropathy-associated T-cell lymphoma
		Hepatosplenic T-cell lymphoma
		Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
		Peripheral T-cell lymphomas, not otherwise specifed Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
		Anaplastic large cell lymphoma, primary, systemic

١-٢-٥- التنميط المناعي :

يختلف التنميط المناعي حسب النمط النسيجي، لكن معظم أنماط اللمفوما البائية تبدي إيجابية ال CD20، CD19، CD79b، s Ig، أما اللمفوما التائية فتبدي إيجابية ال CD2، وسلبية ال TdT والتي تميزها عنال T-ALL[86]

الجدول (٧) : التنميط المناعي لبعض أنواع لمفوما الخلايا البائية :

Markers	CLL	PLL	HCL	SMZL	FL	MCL
S Ig	Weak	++	++	++	++	+
CD5	++	-/+	-	-	-	++
CD10	-	-/+	-	-	+	-
CD11c	-/+	-	+	+/-	-	-
CD19	++	++	++	++	++	++
CD20	-/+	++	+	++	++	++
CD22	-/weak	++	++	++	+/-	+/-
CD23	++	+/-	-	-/+	-/+	-

CD25	+/-	-	++	-/+	-	-
CD79b	Weak/-	++	+	++	++	++
FMC7	-/+	+	+	++	++	++
CD103	-	-	+	-/+	-	-
HC2	-	-	+	-/+	-	-
Cycline D1	-	+	-/weak	-	-	++

الجدول (٨): التنميط المناعي لبعض أنواع لمفوما الخلايا التائية

Markers	T-LGLL	NK-LGLL	T-PLL	ATL	SS
TdT	-	-	-	-	-
CD2	+	+	+	+	+
CD3	++	-	++	++	++
CD4	-	-	+/-	++	++
CD5	+	+	+	+	+
CD7	-/+	-	+++	-	-/+
CD8	++	-	-/+	-	-
CD16	+	+	-	-	-
CD25	-	-	-/+	++	-
CD56	-/+	+	-	-	-
Other		CD11b + CD57+		HTLV1+	
TCRR	+	-	+	+	+

١-٢-٦- المظاهر السريرية :

تتفاوت الصورة السريرية حسب نوع اللمفوما، حيث تبدي اللمفوما المخاتلة قصة مزمنة غالباً، أما اللمفومات العدوانية فتكون الصورة السريرية حادة بشكل أكبر[77].

٧٥% من المرضى يراجعون باعتلال عقد لمفية على شكل ضخامة عقدية غير مؤلمة أو أعراض عامة، أما ٢٥% فتكون اللمفوما خارج عقدية، حيث تتظاهر الصورة السريرية بارتشاح في البلعوم (٥-١٠%) أو السبيل الهضمي (١٥%) أو الجهاز العصبي المركزي (٥-١٠%) أو حتى ارتشاحات جلدية، علماً أن مرضى اللمفوما المرتشحة بالسبيل الهضمي لديهم نسبة عالية لحدوث ارتشاح بالبلعوم الفموي والعكس صحيح[77].

الضخامة الكبدية والطحالية شائعة خاصة في المراحل المتقدمة.

١-٢-٧- التشخيص والاستقصاءات والتقييم الأولي :

- القصة السريرية المفصلة .

- الفحص السريري
- تقييم الحالة الأدائية (Performance Status) :

٠ - قادر على القيام بجميع الأعمال اليومية والمجهدة بدون انقطاع أو مساعدة.

١ - تحدد بسيط في القدرة على القيام بالأعمال البدنية المجهدة، قادر على القيام بالأعمال اليومية والمكتبية.

٢ - قادر على القيام بمستلزماته اليومية، لكنه غير قادر على القيام بأي نشاط بدني.

٣ - قادر على العناية بنفسه فقط، معظم الوقت في السرير.

٤ - غير قادر على العناية بنفسه، طريح الفراش.

- الفحوصات الدموية : تعداد الدم الكامل ولطاخة الدم المحيطية، وظائف الكلية والكبد، رحلان البروتينات الكهربي، LDH، B2M، ESR، CRP، HBV، HCV، HIV.
- الدراسة النسيجية والمناعية للمنطقة المصابة مع الدراسة الجزيئية إن لزم.

الجدول (٩) : أهم الاضطرابات الصبغية المشاهدة عند مرضى لمفوما لاهودجكن[87]

الشذوذ الصبغي	النمط النسيجي
t(14-18)	FL
t(11-14)	SLL
t(8-14)	Burkitt`s Lymphoma

- رشافة نقي العظم وخزعة نقي العظم.
- الفحوصات الشعاعية : التصوير الطبقي المحوري لكامل الجسم، أو PET scan.
- في حال الشك بإصابة أو ارتشاح الجهاز العصبي المركزي يجرى التصوير الطبقي المحوري للرأس أو التصوير بالمرنان المغناطيسي، كما يجرى بزل السائل الدماغي الشوكي.
- إيكو للقلب قبل البدء بالعلاج.

١-٢-٨- التصنيف المرحلي :

يعتمد التصنيف المرحلي للمفوما لاهودجكن على تصنيف Ann Arbor المعدل، وهو نفسه المتبع في التصنيف المرحلي للمفوما هودجكن والمذكور في الجدول رقم (٣) الصفحة (١٧).

تتضمن العناصر الإنذارية السيئة في لمفوما لاهودجكن [77]:

- ✓ العمر > ٦٠ سنة.
- ✓ المرض المنتشر (مرحلة III أو IV).
- ✓ الإصابة خارج العقدية.

- ✓ وجود Bulky Disease.
- ✓ ارتفاع ال LDH.
- ✓ ارتفاع B2M.
- ✓ اللمفوما التائية.
- ✓ وجود طفرة ال P53.
- ✓ التحول من لمفوما منخفضة الدرجة إلى لمفوما عالية الدرجة.

المشعر الإنذاري الدولي IPI :

يستخدم المشعر الإنذاري الدولي في لمفوما لاهودجكن كمشعر للاستجابة على العلاج، النكس والبقيا، حيث تعطى نقطة واحدة لكل من يحقق أحد الشروط التالية[77]:

- العمر > ٦٠ سنة.
- المرحلة III أو IV.
- الحالة الأدائية ≤ ٢.
- إصابة منطقتين خارج عقديتين أو أكثر.
- ارتفاع مستوى ال LDH المصلي.

الجدول (١٠) : المشعر الإنذاري الدولي

Score	IPI risk group	CR %	5y CR-DFS %	5y OS %
0-1	Low	87	70	73
2	Low/Intermediate	67	50	51
3	Intermediate/High	55	49	43
4-5	High	44	40	26

١-٢-٩- العلاج الكيميائي :

يختلف العلاج عند مرضى لمفوما لاهودجكن حسب النمط النسيجي، لكن بشكل عام، الخط الأول هو العلاج الكيميائي ببروتوكول CHOP الذي يتألف من مشاركة (Cyclophosphamide،Adriamycin ، Vincristine، Prednisone).

اكتشاف الريتوكسيماب، وهو من الأضداد وحيدة النسيلة الموجه ضد ال CD20 الموجود بشكل رئيسي على سطح الخلايا البائية، كان ثورة في علاج لمفوما لاهودجكن، وخاصة اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة، واللمفوما الجريبية، حيث حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام ١٩٩٧م لعلاج مرضى لمفوما لاهودجكن[88].

حيث أظهرت الدراسات أن إضافة الريتوكسيماب لل CHOP (R-CHOP) قد حسن نسبة الاستجابة الكاملة بنسبة ٢٠%، وخلال سنتين من المتابعة تبين أن هذه المشاركة أنقصت خطورة النكس وترقي المرض بنسبة ٤٥%[89].

١-٢-٩-١- اللمفوما الجريبية (Follicular Lymphoma) :

- علاج المرحلة (I-II)[٩٠،٩١] : العلاج الشعاعي على المنطقة المصابة أو العلاج المناعي مع أو بدون العلاج الكيميائي.
- علاج المرحلة (III-IV)[٩٢-٩٤] : العلاج المناعي بأضداد ال CD20 (Rituximab أو Obinutuzumab) بالمشاركة مع العلاج الكيميائي (Bendamustine, CHOP, CVP)، أو العلاج المناعي بالريتوكسيماب لوحده أو بالمشاركة مع الليناليدومايد.
- علاج المرض الناكس والمعند[٩٥-٩٧]: العلاج المناعي بالمشاركة مع (Bendamustine, Bortezomib) أو الفلودارابين، كما يستخدم ال (Tusitumomab) وهو أيضاً من الأضداد وحيدة النسيلة لل CD20، إضافة إلى (Idelalisib,Copanlisib).

١-٢-٩-٢- اللمفوما الهامشية للأنسجة اللمفاوية المرافقة للمخاطيات (Malt Lymphoma) :

- علاج المرحلة (I-II) : مثبطات مضخة البروتون مع الصادات الحيوية، ويعاد التنظير بعد ٣ أشهر[٩٨].
  أما الخط الثاني فهو العلاج الشعاعي أو العلاج المناعي بالريتوكسيماب[٩٩،١٠٠].
- علاج المرحلة (III-IV) : تعالج مثل علاج اللمفوما الجريبية.

١-٢-٩-٣- اللمفوما الهامشية العقدية (Nodal Marginal Zone Lymphoma) :

تعالج مثل علاج اللمفوما الجريبية.

١-٢-٩-٤- اللمفوما الهامشية الطحالية (Splenic Marginal Zone Lymphoma) :

- الخط الأول : استئصال الطحال أو العلاج المناعي بالريتوكسيماب[١٠١،١٠٢].

- الخط الثاني : تعالج مثل علاج اللمفوما الجريبية.

١-٢-٩-٤- اللمفوما المعطفية (Mantle Cell Lymphoma) :

- علاج المرحلة (I-II)[١٠٣] : علاج شعاعي أو العلاج المناعي الكيميائي مع أو بدون العلاج الشعاعي (خاصة عند وجود حمل ورمي).
- علاج المرحلة (III-IV)[١٠٥،١٠٤] : تعالج ببروتوكولات علاجية هجومية كال(R-Hyper-CVAD)، أو أقل هجومية كال BR.
- علاج المرض الناكس والمعند[١٠٦-١٠٩] : علاج كيميائي (Bendamustine, Bortezomib, Cladrabine, FC) مع أو بدون العلاج المناعي بالريتوكسيماب.

١-٢-٩-٤- اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (Diffuse large B-Cell Lymphoma) :

- علاج المرحلة (I-II)[110] : ٣ أشواط (R-CHOP) متبوعة بالعلاج الشعاعي.
- علاج المرحلة (III-IV)[112,111] : ٦ اشواط (R-CHOP) متبوعة بالعلاج الشعاع، مع الوقاية من الإصابة العصبية.
- الخط الثاني [١١٣]: (ICE, ESHAP, DHAP, EPOCH, MINE, GDP, CEPP, GemOx, Linalidomide, Bendamustine, Brentoximab).
- علاج المرض الناكس والمعند عند المرضى غير المرشحين للزرع[١١٣] : (Bendamustine, Brentoximab, CEPP, CEOP, DA-EPOCH, GDP, GemOx, Linalidomide, GDC).

١-٢-١٠- فئات الاستجابة :

وهي نفسها المستخدمة في لمفوما هودجكن والمذكورة في الجدول رقم (٤) الصفحة (٢٠).

١-٢-١١- علاج المرض الناكس والمترقي:

كما هو الحال في لمفوما هودجكن، يعتبر العلاج الكيميائي بالجرعات العالية متبوعاً بزرع نقي العظم الذاتي هو الخيار الأول عند مرضى لمفوما لاهودجكن الناكسين مع علامات إنذار سيء، كالنكس المبكر، والنكس المعمم، وعدد المناطق خارج العقدية المصابة[2,1].

أما المرضى ذوي الإنذار الجيد، كالنكس المتأخر والمرض الموضع، فيمكن تجنب الزرع واختلاطاته[86].

أما المرضى غير المرشحين للزرع، والمرضى الناكسين على الخط الثاني للعلاج، فيجب تحديد العلاج الإنقاذي المناسب مع نسبة استجابة مثلى واختلاطات أقل.

وفي دراسة شملت مرضى لمفوما لاهودجكن ناكسين ومعندين على العلاج، وتلقو علاجاً بالجيمسيتابين كمركب وحديد أو بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى، أظهرت نسبة استجابة كاملة ١٩%، ونسبة استجابة جزئية ٦%[87].

في دراسة شملت مرضى لمفوما لاهودجكن ناكسين ومعندين على العلاج، وتلقو علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والبورتيزوميب، أظهرت نسبة استجابة كاملة ١٩% واستجابة جزئية ٥%[88].

لذلك يمكن اعتبار الجيمسيتابين كعلاج إنقاذي عند المرضى الناكسين والمعندين، والمرضى غير المرشحين للزرع.

١-٣- الجيمسيتابين :

١-٣-١- تعريف :

الجيمسيتابين هو نوكليوزيد صنعي مضاهئ للسيتيدين ينتج عن استبدال ذرتي هيدروجين في الديوكسي سيتيدين بذرتي فلور، يثبط الأنزيم المصنع للثيميديلات، مما يؤدي إلى إيقاف تصنيع ال (DNA)، وموت الخلية[114].

تم تصنيعه في بدايات الثمانينات من القرن الماضي كمضاد فيروسي، لكن التجارب السريرية أظهرت خواصاً قاتلة للخلايا الورمية في المختبر[115].

وفي عام ١٩٩٦م حصل على ترخيص إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج سرطان المعثكلة، وفي عام ١٩٩٨م حصل على الموافقة لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وفي عام ٢٠٠٤م حصل على الموافقة لعلاج سرطان الثدي مع نقائل[116].

١-٣-٢- الحرائك الدوائية :

يدخل الجيمسيتابين إلى داخل الخلية عبر الجزيئات الناقلة للنوكليوزيد، حيث يخضع لعملية فسفرة (إضافة جذر الفوسفات) عبر خميرة ديوكسي سيتيدين كيناز، ليصبح الجيمسيتابين أحادي الفوسفات، وتستمر عملية الفسفرة ليصبح الجيمسيتابين ثنائي الفوسفات والجيمسيتابين ثلاثي الفوسفات وهي المستقلبات الفعالة[117].

الجيمسيتابين ثلاثي الفوسفات يتقنع مثل السيتيدين، ويتداخل في عملية اصطناع ال DNA للخلية، مما يؤدي إلى موتها.

أما الجيمسيتابين ثنائي الفوسفات فهو يثبط إنزيم ريبونيكليوتيد ريدوكتاز، وبسبب النقص الحاصل في تصنيع النيكليوتيدات، يزداد قبط المكونات الموجودة خارج الخلية ومنها الجيمسيتابين[118].

نصف عمره (٤٢-٩٤) دقيقة، ونصف عمر مستقلباته الفعالة (١,٧-١٩,٤) ساعة، ويطرح (٩٢-٩٨%) عن طريق الكلية.

١-٣-٣- مضادات الاستطباب :

الحمل (تصنيفه D)، التحسس لأي من مكونات الدواء.

١-٣-٤- التحذيرات :

- قد يسبب العقم عند الرجال والنساء.
- تزداد السمية عندما تكون فترة تسريب الدواء أكثر من (٦٠) دقيقة أو عندما تكرر الجرعة بفاصل أقل من أسبوع.

١-٣-٥- التأثيرات الجانبية :

- قلبية : احتشاء عضلة قلبية، لانظميات، ارتفاع توتر شرياني.
- عصبية : وسن، صداع، حادث وعائي دماغي، مذل.
- هضمية : غثيان، إقياء، إسهال، قهم، التهاب معدة.
- بولية : المتلازمة الانحلالية اليوريمائية، قصور كلوي، بيلة آحينية، بيلة دموية.
- دموية : نقص كريات بيض، نقص محببات، فقر دم، نقص صفيحات.
- جلدية : طفح، حاصة بقعية.
- تنفسية : زلة تنفسية، وذمة رئوية، سعال.
- عضلية : آلام عضلية.
- أخرى : إنتانات، ترفع حروري، نزف، وذمات محيطية، أعراض شبيهة بالزكام، وهن، عروءات.

١-٣-٦- المراقبة أثناء المعالجة :

- تعداد الدم الكامل، خمائر الكبد، وظائف الكلية.

ثانياً – الدراسة العملية

ملخص الدراسة :

خلفية البحث: إن علاج المرضى المصابين بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين والمعندين على العلاج يبقى تحدياً.

الجيمسيتابين هو مضاهئ للسيتيدين، يمتلك فعالية ضد العديد من الخلايا الورمية، حيث أن له استخدامات واسعة في علاج الأورام الصلبة والخباثات الدموية الناكسة والمعندة على العلاج.

كما أن هنالك تقارير عديدة بينت أن الجيمسيتابين فعال عند المرضى المصابين بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين والمعندين على العلاج، حيث أظهر فعالية مثبتة كدواء وحيد أو بالمشاركة مع الأدوية الكيميائية الأخرى.

هدف البحث: تقييم دور العلاج بالجيمسيتابين عند مرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين.

الطرائق والمواد: تم دراسة ٨٤ مريضاً مصاباً بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن ناكسين أو معندين على العلاج الكيميائي، مع متوسط عمر ٣٦ سنة.

جميع المرضى خضعوا للعلاج بالجيمسيتابين كدواء وحيد أو بالمشاركة مع الأدوية الكيميائية الأخرى.

النتائج: كانت نسبة الاستجابة الكلية على العلاج بالجيمسيتابين (ORR=54.2%)، ٢٠,٣% منهم حققوا هدأة كاملة، و ٣٢,١% حققوا هدأة جزئية.

كانت نسبة الاستجابة الكاملة عند مرضى هودجكن ٥٠%، ٢٠% منهم حققوا هدأة كاملة.

و كانت نسبة الاستجابة الكاملة عند مرضى لاهودجكن ٥٦%، ٢١% منهم حققوا هدأة كاملة.

الاستنتاج: يعتبر العلاج بالجيمسيتابين علاجاً إنقاذياً مناسباً لمرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين والمعندين على العلاج الكيميائي.

الكلمات المفتاحية: لمفوما هودجكن، لمفوما لاهودجكن، الجيمسيتابين، المرض الناكس، المرض المعند، الاستجابة الكلية، الهدأة الكاملة، الهدأة الجزئية، المرض المستقر، المرض المترقي.

Abstract

Background: The treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) remains challenging.

Gemcitabine is a cytidine analog with a wide spectrum of antitumor activity.

Gemcitabine treatment is widely used to treat patients with certain solid tumors and relapsed/refractory hematological malignancies.

There are several reports indicating that this compound is active in patients with relapsed or refractory HL and NHL.

It has demonstrated efficacy as a single agent and in combination with other cytostatics.

Objectives: The aim of the study was to analyze the efficacy of gemcitabine-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphomas.

Material and Methods: The study evaluated 84 patients with relapsed/refractory HL and NHL.

The median age of the patients was 36 years. All the patients received gemcitabine monotherapy or gemcitabine in combination with other cytostatics.

Results: The overall response rate was ٥٤,٢%. Complete response was achieved by ٢٠,٣% of the patients and partial response by ٣٢,١%.

The ORR was 50% in patient with HD, 20% achieved complete response.

And The ORR was 56% in patient with NHL, 21% achieved complete response.

Conclusions: The results suggest that gemcitabine-based salvage chemotherapy is effective in patients with relapsed/refractory HL and NHL

Key words: Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, gemcitabine, relapsed disease, refractory disease, overall response, complete remission, partial remission, stable disease, progressive disease.

٢-١- المقدمة :

- **خلفية البحث وأهميته :**

إن علاج المرضى المصابين بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين والمعندين على العلاج يبقى تحدياً، وبشكل عام، فإن العلاج الأمثل هو العلاج الكيميائي بالجرعات العالية متبوعاً بزرع الخلايا الجذعية الذاتي، وذلك بالنسبة للمرضى القابلين للعلاج الكيميائي الإنقاذي.

بسبب عدم وجود خيارات علاجية مثلى لعلاج المرضى الناكسين على الخط الثاني للعلاج، وكذلك بالنسبة للمرضى غير المرشحين للزرع، لذلك فإنه من المهم بالنسبة لهؤلاء المرضى تقرير العلاج الإنقاذي المناسب مع استجابة مثلى ونسبة سمية منخفضة.

الجيمسيتابين هو مضاهئ للسيتيدين، يمتلك طيفاً واسعاً من الفعالية ضد الخلايا الورمية، و له استخدامات واسعة في علاج المرضى المصابين بالخباثات الدموية والأورام الصلبة (كسرطان البنكرياس مع نقائل، سرطان الرئة غير صغير الخلايا، سرطان المثانة، سرطان الثدي وسرطان المبيض).

عند مرضى اللمفوما الناكسين والمعندين على العلاج، أظهر الجيمسيتابين فعالية مثبتة كدواء وحيد أو بالمشاركة مع الأدوية الكيميائية الأخرى، كالسيسبلاتين، الفينوريلبين والدوكسوروبسين، وذلك من خلال الآلية المضادة للأورام عن طريق إضافة جذر الفوسفات (فسفرة) ليصبح الجيمسيتابين أحادي الفوسفات وذلك عبر خميرة ديوكسي سيتيدين كيناز، والذي يتحول إلى الجيمسيتابين ثنائي الفوسفات والجيمسيتابين ثلاثي الفوسفات، وهي المستقلبات الفعالة.

- **هدف البحث :**

تقييم دور العلاج بالجيمسيتابين عند مرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين.

- **دوافع البحث :**

عدم وجود دراسات محلية عن دور الجيمسيتابين في علاج اللمفومات الناكسة والمعندة على العلاج، وذلك كدواء وحيد أو مشارك، لذلك تم اعتماد هذا النمط من الدراسة لتقييم الفائدة المرجوة على مرضانا.

٢-٢- الطرائق والمواد :

➢ نمط الدراسة :

دراسة استعادية مقطعية عرضية.

➢ مكان الدراسة :

مشفى المواساة الجامعي، مشفى البيروني الجامعي، مشفى الأسد الجامعي.

➢ زمان الدراسة :

أجريت الدراسة في الفترة ما بين أيلول ٢٠١٦ وأيلول ٢٠١٧.

تم الرجوع للسجلات الطبية للمرضى المراجعين لمستشفيات المواساة والبيروني والأسد الجامعية خلال الفترة ما بين ٢٠١١/١/١ و ٢٠١٦/١٢/٣١، والمشخص لديهم لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن اعتماداً على الخزعة النسيجية والتلوينات المناعية المؤكدة.

تم تحديد المرضى المصابين بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين حسب معايير الاستجابة للمفوما والمذكورة في الجدول رقم (٤) الصفحة (20)[50]، وتم جمع المعلومات التالية: [المعلومات السريرية والأعراض، نتائج الاستقصاءات الشعاعية (طبقي محوري ماسح لكامل الجسم)، نتائج الفحوص المخبرية (تعداد الدم الكامل، سرعة التثفل، البروتين الكلي والألبومين، نازع هيدروجين اللاكتات)، عدد الخطوط العلاجية السابقة، نتائج خزعة نقي العظم].

وتم تحديد المرحلة السريرية حسب تصنيف[٣٤] Ann Arbor Staging System With Cotswolds Modification، والمذكورة في الجدول رقم (٣) الصفحة (١٧).

➢ مجموعة الدراسة :

جميع المرضى المصابين بلمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين على خطين علاجيين أو أكثر.

تلقى هؤلاء المرضى علاجاً كيميائياً بالجيمسيتابين كمركب وحيد أو بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى، حيث تلقوا ثلاثة أشواط منه.

➢ معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين على خطين علاجيين أو أكثر.

➢ معايير الاستبعاد:

- ✓ المرضى المشخصون حديثاً.
- ✓ المرضى الذين تلقوا خطاً علاجياً واحداً.
- ✓ المرضى الذين لا يتحملون العلاج بسبب مراضة كلوية أو قلبية.

➢ الدراسة الاحصائية:

صممت استمارة خاصة لجمع بيانات المرضى، ثم أدخلت البيانات على برنامج exel إصدار Microsoft 2010، وبعد ترميز البيانات أدخلت على برنامج الإحصاء SPSS v22.

عرضت البيانات بشكل المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية، وتم حساب النسبة المئوية للمتغيرات الكيفية، وعند المقارنة تم استخدام اختبار T-test للمتغيرات الكمية، و Chi-square للمتغيرات الكيفية.

كانت مجالات الثقة CI=95% مالم يذكر خلاف ذلك، وتم اعتبار المقارنة هامة إحصائياً إذا كانت P<0.05.

➢ أخلاقيات البحث:

تم مراعاة السرية التامة في المعلومات التي تم جمعها.

٢-٣- النتائج العملية :

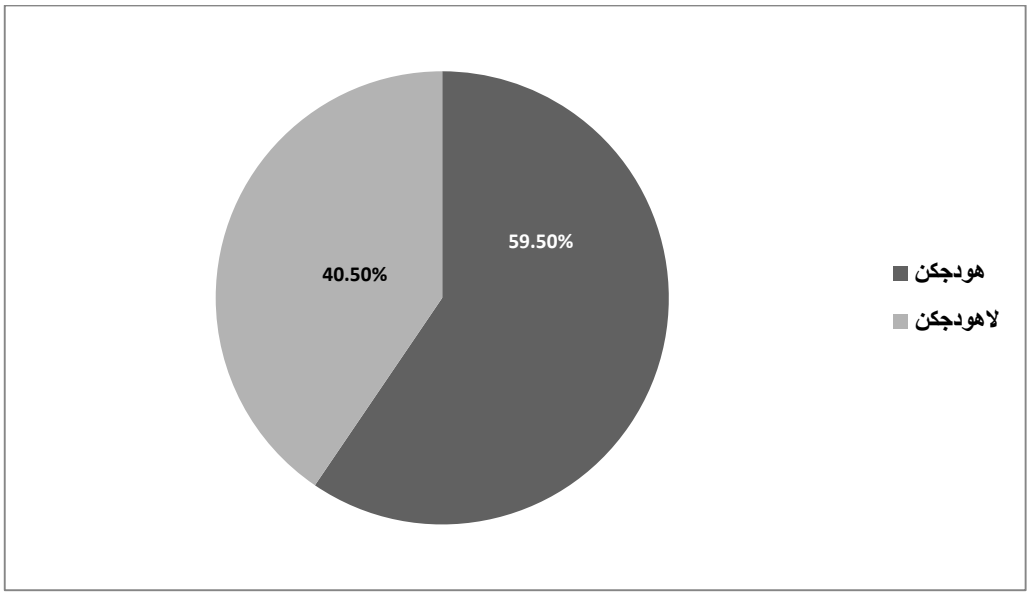
خلال فترة الدراسة الواقعة بين أيلول ٢٠١٦ وأيلول ٢٠١٧، تم الرجوع إلى السجلات الطبية للمرضى المشخص لديهم لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين على خطين علاجيين أو أكثر، والذين راجعوا مستشفيات المواساة والبيروني والأسد الجامعية خلال الفترة بين ٢٠١١/١/١ و ٢٠١٦/١٢/٣١، وبعد تطبيق معايير الاستبعاد والاشتمال بلغ عدد المرضى ٨٤ مريضاً.

شملت عينة الدراسة ٥٠ مريضاً مشخص لديهم لمفوما هودجكن بنسبة ٥٩%، و٣٤ مريضاً مشخص لديهم لمفوما لاهودجكن بنسبة ٤١%، وهذا ما يوضحه الجدول (١١).

الجدول (١١): توزع المرضى حسب التشخيص

التشخيص	العدد (النسبة المئوية)
هودجكن	(59.5%) 50
لا هودجكن	(40.5%) 34
المجموع	(100%) 84

الشكل (١): توزع المرضى حسب التشخيص

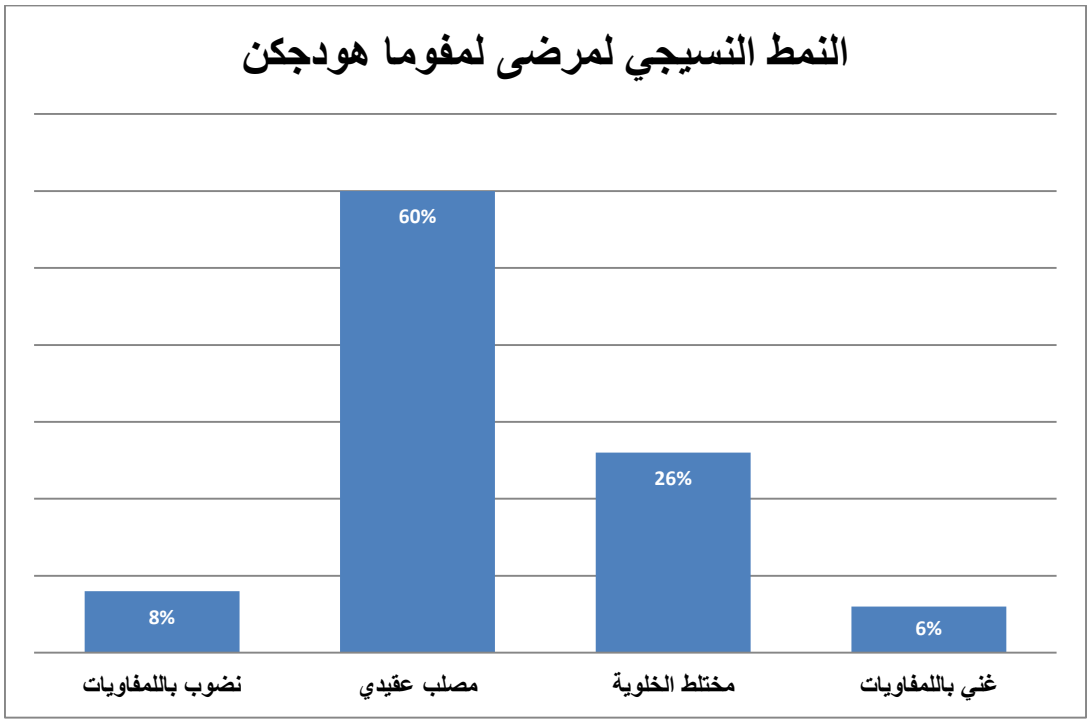


وبحسب تحت الأنماط النسيجية، كان لدى ٣٠ مريضاً مشخص لديهم لمفوما هودجكن تحت النمط المصلب العقيدي بنسبة ٦٠%، بينما كان ١٣ مريضاً من تحت النمط مختلط الخلوية وبنسبة ٢٦%، و ٤ مرضى شخص لديهم تحت النمط نضوب اللمفاويات بنسبة ٨%، و ٣ مرضى وجد لديهم تحت النمط غني باللمفاويات وبنسبة ٦% من مجموع مرضى لمفوما هودجكن، وهذا ما يوضحه الجدول (١٢).

الجدول (١٢): توزع مرضى لمفوما هودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية

النمط النسيجي لمرضى لمفوما هودجكن	العدد (النسبة المئوية)
مصلب عقيدي	٣٠ (٦٠%)
مختلط الخلوية	١٣ (٢٦%)
نضوب اللمفاويات	٤ (٨%)
غني باللمفاويات	٣ (٦%)
المجموع	٥٠ (١٠٠%)

الشكل (٢): توزع مرضى لمفوما هودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية



أما مرضى لمفوما لاهودجكن والبالغ عددهم ٣٤ مريضاً، فشخص لدى ٢٦ منهم لمفوما بائية الخلايا وبنسبة ٧٦,٥%، ١٦ مريضاً منهم كان لديهم DLBCL بنسبة ٦١,٥%، و٣ مرضى مشخص لديهم لمفوما جريبية بنسبة ١١,٥%، ومريضان كان مشخص لديهم Mantle Cell Lymphoma بنسبة ٧,٦%، ومريض واحد مشخص لديه

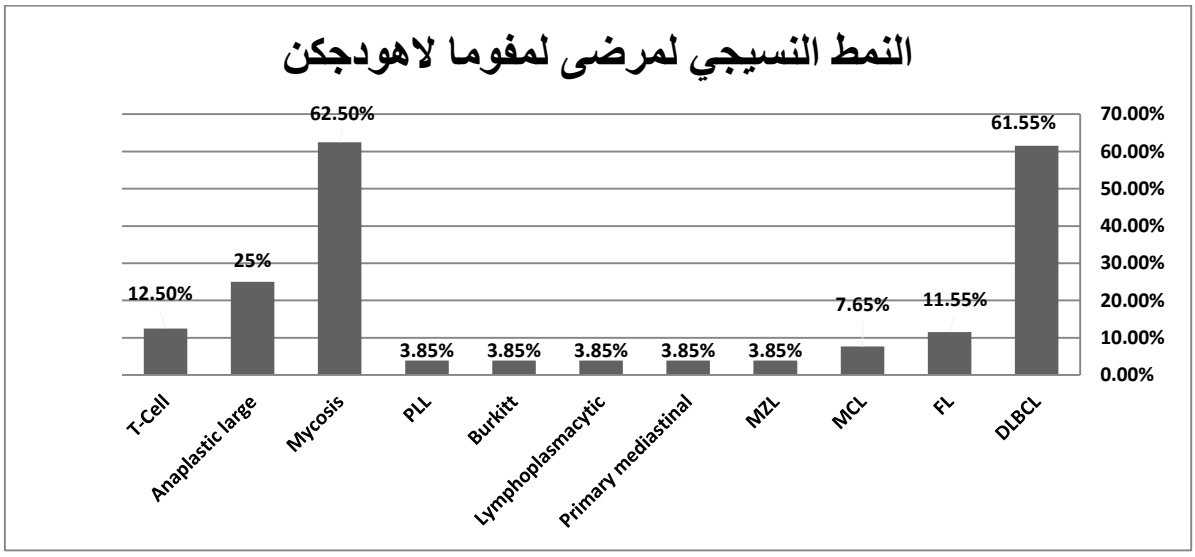
Primary Mediastinal Lymphoma, Lymphoplasmacytic Lymphoma, Burkitt Lymphoma, Pro-Lymphocytic Leukimia، بنسبة ٣,٨%.

وبلغ عدد مرضى لمفوما الخلايا التائية ٨، كان ٥ منهم مصاب بالفطار الفطاراني وبنسبة ٦٢,٥%، ومريضان مشخص لديهم Anaplastic Large-cell Lymphoma بنسبة ٢٥%، ومريض واحد مشخص لديه T-cell Large Granular Lymphocytic Lymphoma بنسبة ١٢,٥%، وهذا ما يوضحه الجدول (١٣).

الجدول (١٣): توزع مرضى لمفوما لاهودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية

النمط النسيجي لمرضى لمفوما لاهودجكن		العدد (النسبة المئوية)
لمفوما بائية ٢٦ (٧٦,٥%)	DLBCL	١٦ (61.55%)
	FL	٣ (11.55%)
	MCL	٢ (7.65%)
	MZL	١ (3.85%)
	Primary Mediastinal	١ (3.85%)
	Lymphoplasmacytic	١ (3.85%)
	Burkitt	١ (3.85%)
	PLL	١ (3.85%)
لمفوما تائية ٨ (٢٣,٥%)	Mycosis Fungoides	٥ (62.50%)
	Anaplastic Large Cell Lymphoma	٢ (25%)
	T-Cell Large Granular Lymphocytic Leukemia	١ (12.50%)

الشكل (٣): توزع مرضى لمفوما لاهودجكن حسب تحت الأنماط النسيجية



أما بالنسبة للجنس فكان عدد الذكور ٣٩ مريضاً ذكراً بنسبة ٤٧%، مقابل ٤٥ مريضة أنثى بنسبة ٥٣%.

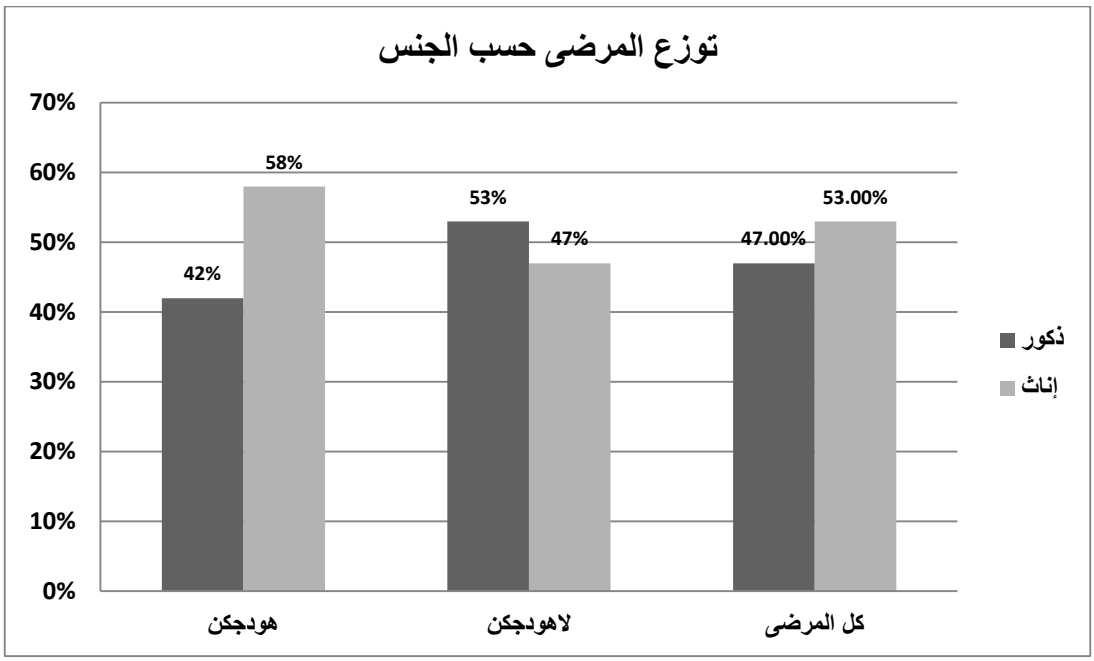
وكان عدد الذكور المصابين بلمفوما هودجكن ٢١ ذكراً بنسبة ٤٢%، و عدد الإناث كان ٢٩ أنثى بنسبة ٥٨%.

أما الذكور المصابين بلمفوما لاهودجكن فكان عددهم ١٨ ذكراً بنسبة ٥٣%، وعدد الإناث كان ١٦ أنثى بنسبة ٤٧%، وهذا ما يوضحه الجدول (١٤).

الجدول (١٤): توزع المرضى حسب الجنس

الجنس	هودجكن N (%)	لا هودجكن N (%)	المجموع N (%)
ذكور	٢١ (٤٢%)	١٨ (٥٣%)	39 (47%)
إناث	٢٩ (٥٨%)	١٦ (٤٧%)	45 (53%)
المجموع	٥٠ (٥٩,٥%)	٣٤ (٤٠,٥%)	84 (100%)

الشكل (٤): توزع المرضى حسب الجنس



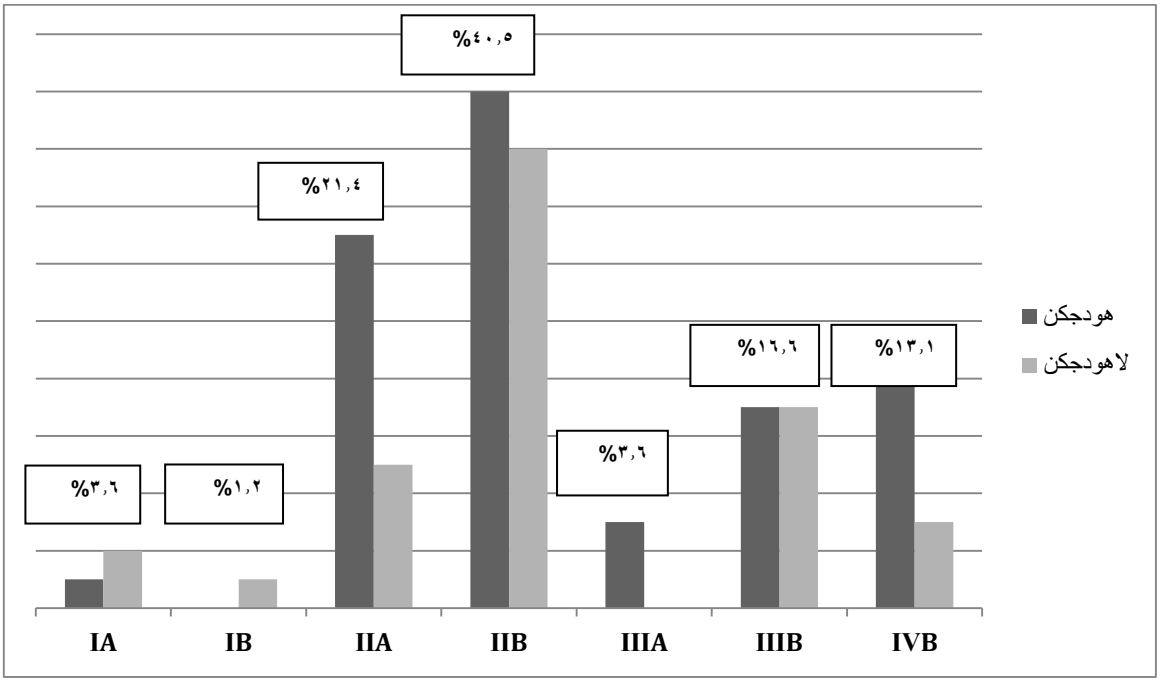
تراوحت أعمار المرضى بين ١٤ و٦٤ سنة، مع متوسط عمري ٣٦,٦٦±١٣,٧٥ سنة.

أما بالنسبة للمرحلة السريرية فكان ٣ مرضى في المرحلة IA بنسبة ٣,٦% وبواقع مريض واحد هودجكن ومريضان لاهودجكن، وكان مريض واحد في المرحلة IB بنسبة ١,٢% وهو مريض لاهودجكن، وكان ١٨ مريضاً في المرحلة IIA بنسبة ٢١,٤% وبواقع ١٣ مريض هودجكن و ٥ لاهودجكن، و ٣٤ مريضاً في المرحلة IIB بنسبة ٤٠,٥% بواقع ١٨ مريض هودجكن و ١٦ لاهودجكن، و كان ٣ مرضى في المرحلة IIIA بنسبة ٣,٦%، وهم مرضى هودجكن، و ١٤ مريضاً في المرحلة III B بنسبة ١٦,٦% بواقع ٧ مرضى هودجكن و٧ مرضى لاهودجكن، و١١ مريضاً في المرحلة IVB بنسبة ١٣,١% وبواقع ٨ مرضى هودجكن و٣ لاهودجكن، وهذا ما يوضحه الجدول (١٥).

الجدول (١٥): توزع المرضى حسب المرحلة السريرية

المرحلة عند التشخيص	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
I A	(2%) 1	(6%) 2	(3.6%) 3
I B	(0%) 0	(3%) 1	(1.2%) 1
II A	(26%) 13	(15%) 5	(21.4%) 18
II B	(36%) 18	(47%) 16	(40.5%) 34
III A	(6%) 3	(0%) 0	(3.6%) 3
III B	(14%) 7	(20%) 7	(16.6%) 14
IV B	(16%) 8	(9%) 3	(13.1%) 11
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (٥): توزع المرضى حسب المرحلة السريرية

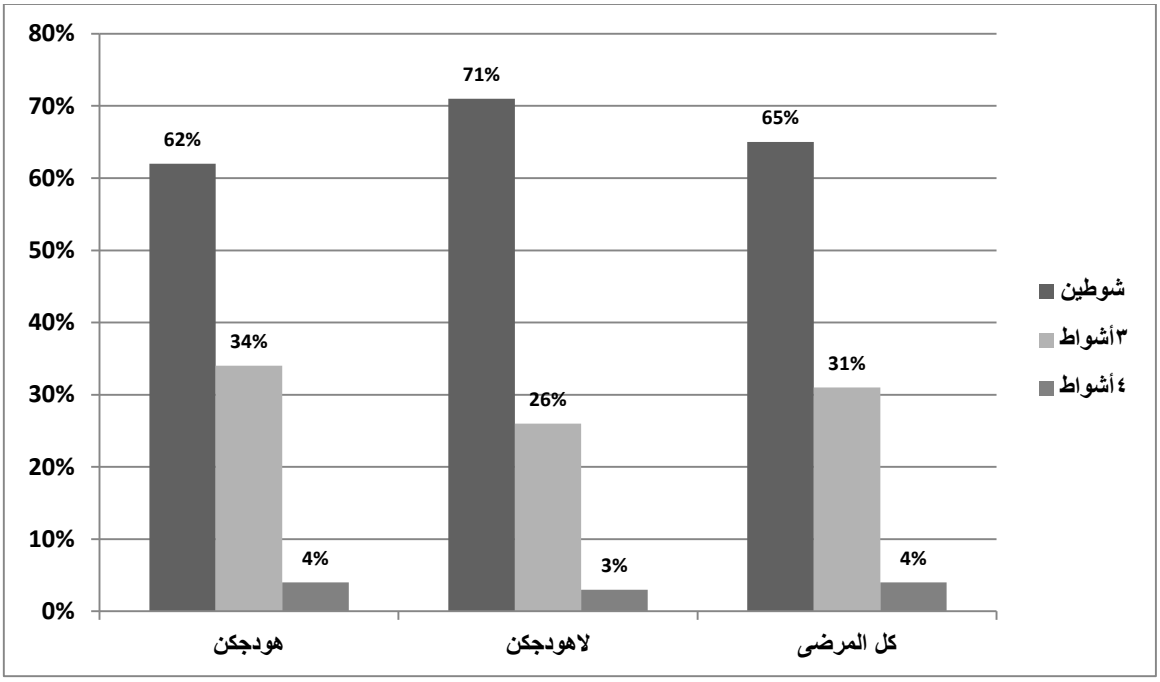


كان عدد المرضى الناكسين على خطين علاجيين ٥٥ مريضاً بنسبة ٦٥,٤% بواقع ٣١ مريض هودجكن و٢٤ مريض لاهودجكن، وكان عدد المرضى الناكسين على ثلاثة خطوط علاجية ٢٦ مريضاً بنسبة ٣١% بواقع ١٧ مريض هودجكن و٩ مرضى لاهودجكن، أما المرضى الناكسون على أربع خطوط علاجية فكان عددهم ٣ بنسبة ٣,٦% وبواقع مريضين هودجكن ومريض واحد لاهودجكن، وهذا ما يوضحه الجدول (١٦).

الجدول (١٦): عدد الخطوط العلاجية السابقة

عدد الأشواط العلاجية السابقة	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
٢	(62%) 31	(71%) 24	(65.4%) 55
٣	(34%) 17	(26%) 9	(31%) 26
٤	(4%) 2	(3%) 1	(3.6%) 3
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (٦): عدد الخطوط العلاجية السابقة



وجدت الأعراض B عند ٦٠ مريضاً بنسبة ٧١,٤%، منهم ٣٣ مريض هودجكن و٢٧ مريض لاهودجكن.

بينما غابت الأعراض B عند ٢٤ مريضاً بنسبة ٢٨,٤%، منهم ١٧ مريض هودجكن و ٧ مرضى لاهودجكن.

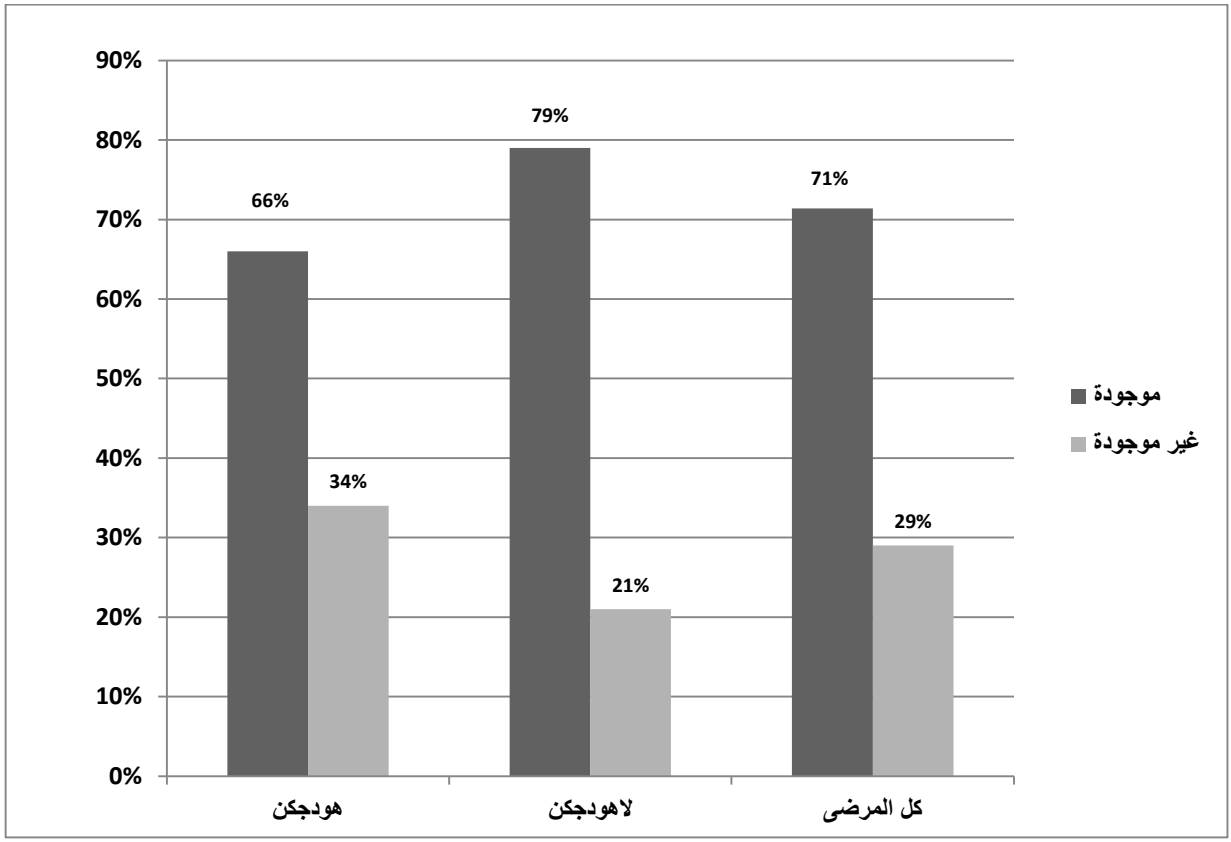
بالنسبة لمرضى هودجكن كانت الأعراض موجودة عند ٦٦% منهم، بينما غابت عند ٣٤%.

وبالنسبة لمرضى لاهودجكن كانت الأعراض موجودة عند ٧٩,٤% منهم، بينما غابت عند ٢٠,٦%، وهذا ما يوضحه الجدول (١٧).

الجدول (١٧): توزع المرضى حسب الأعراض B

أعراض B	موجودة (%) N	غير موجودة (%) N	المجموع (%) N
هودجكن	(66%) 33	(34%) 17	(59.5%) 50
لاهودجكن	(79.4%) 27	(20.6%) 7	(40.5%) 34
المجموع	(71.4%) 60	(28.6%) 24	(100%) 84

الشكل (٧): توزع المرضى حسب الأعراض B



كانت الضخامات العقدية موجودة عند ٧٣ مريضاً بنسبة ٨٧% منهم ٤٧ مريض هودجكن و ٢٦ مريض لاهودجكن.

بينما غابت الضخامات العقدية عند ١١ مريضاً بنسبة ١٣% وبواقع ٣ مرضى هودجكن و ٨ مرضى لاهودجكن.

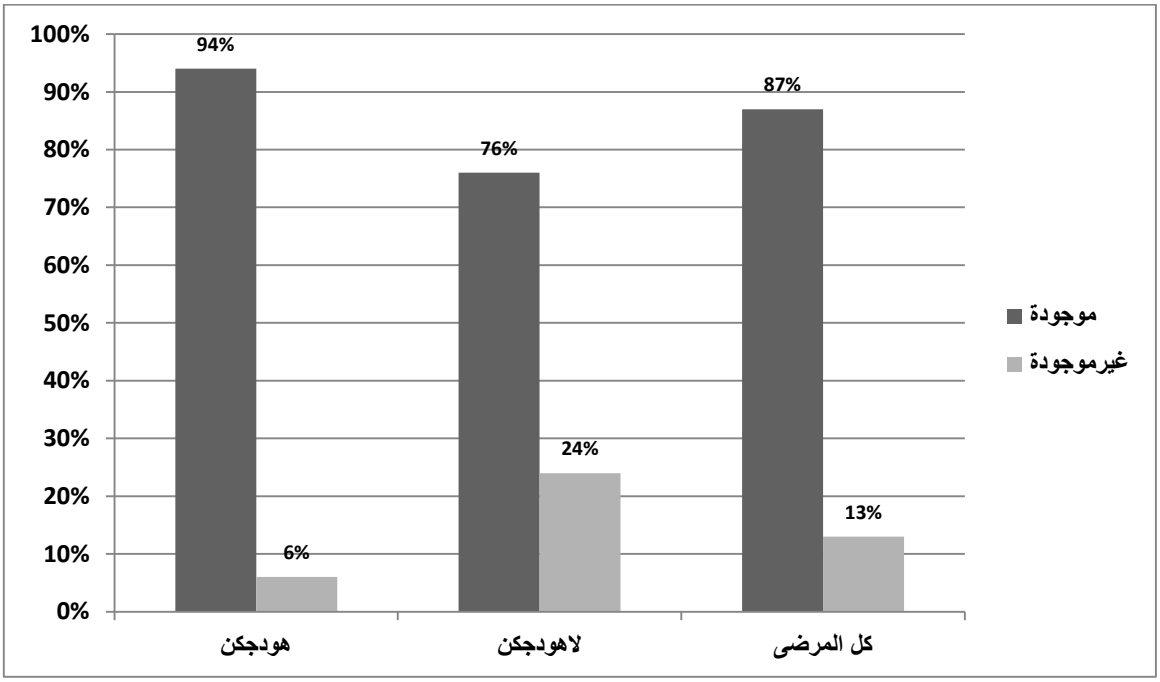
بالنسبة لمرضى هودجكن وجدت الضخامات العقدية عند ٩٤%، وغابت عند ٦% منهم فقط.

وبالنسبة لمرضى لاهودجكن وجدت الضخامات العقدية عند ٧٦%، وغابت عند ٢٤%، وهذا ما يوضحه الجدول (١٨).

الجدول (١٨) : الضخامات العقدية

ضخامات عقديّة	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
يوجد	(94%) 47	(76%) 26	(87%) 73
لا يوجد	(6%) 3	(24%) 8	(13%) 11
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (٨) : الضخامات العقدية



وجدت الإصابة خارج العقدية عند ٣٧ مريضاً بنسبة ٤٤%، بواقع ١٨ مريض هودجكن و ١٧ مريض لاهودجكن، ولم تكن موجودة عند ٤٧ مريضاً بنسبة ٥٦%.

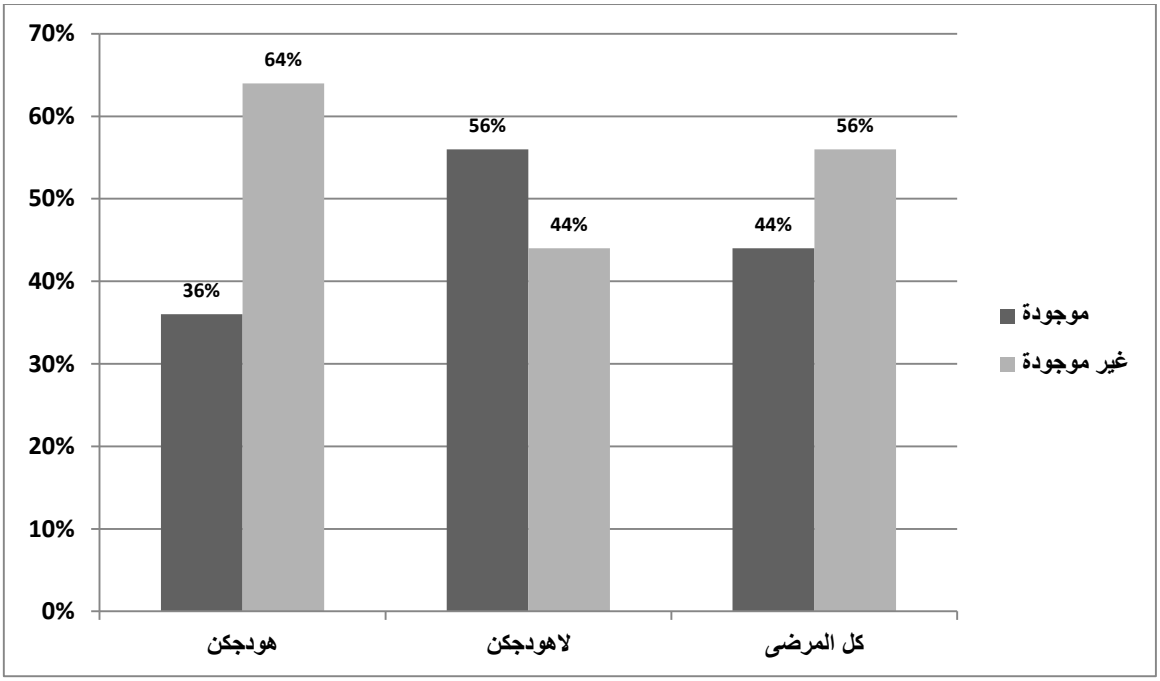
بالنسبة لمرضى هودجكن وجدت الإصابة خارج العقدية عند ١٨ مريضاً بنسبة ٣٦%، ولم تكن موجودة عند ٣٢ مريضاً بنسبة ٦٤%.

أما مرضى لاهودجكن فكانت الإصابة خارج العقدية موجودة عند ١٩ مريضاً بنسبة ٥٦%، ولم تكن موجودة عند ١٥ مريضاً بنسبة ٤٦%، وهذا ما يوضحه الجدول (١٩).

الجدول (١٩) : الإصابة خارج العقدية

الاصابة خارج العقدية	موجودة (%) N	غير موجودة (%) N	المجموع (%) N
هودجكن	(36%) 18	(64%) 32	(59.5%) 50
لاهودجكن	(56%) 19	(44%) 15	(40.5%) 34
المجموع	(44%) 37	(56%) 47	(100%) 84

الشكل (٩) : الإصابة خارج العقدية



وجدت ضخامات حشوية عند ١٧ مريضاً بنسبة ٢٠,٢%، منهم ١٢ مريض هودجكن و ٥ مرضى لاهودجكن.

حيث وجدت ضخامة طحالية عند ٨ مرضى بنسبة ٩,٥%، وضخامة كبدية عند ٩ مرضى بنسبة ١٠,٧%.

حيث وجدت ضخامة طحالية عند ٥ مرضى هودجكن بنسبة ١٠%، ووجدت ضخامة كبدية عند ٧ مرضى منهم بنسبة ١٤%.

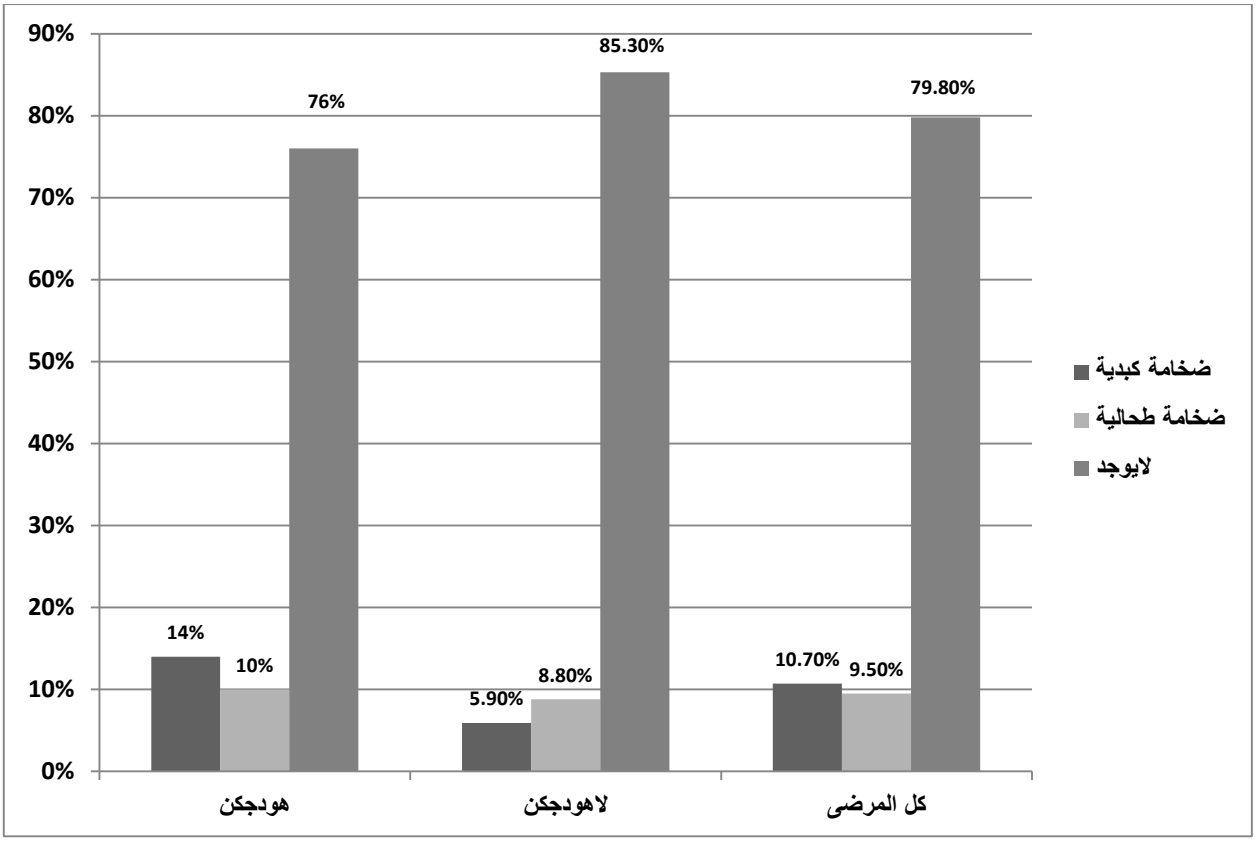
ووجدت ضخامة طحالية عند ٣ مرضى لاهوجكن بنسبة ٨,٨%، ووجدت ضخامة كبدية عند مريضين منهم بنسبة ٥,٩%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٠).

الجدول(٢٠) : الضخامات الحشوية

الضخامات الحشوية	هودجكن	لاهودجكن	المجموع

(%) N	(%) N	(%) N	
(9.5%) 8	(8.8%) 3	(10%) 5	**طحالية**
(10.7%) 9	(5.9%) 2	(14%) 7	**كبدية**
(20.2%) 17	(14.7%) 5	(24%) 12	**المجموع**
(79.8%) 67	(85.3%) 29	(76%) 38	**لا يوجد**

الشكل(١٠) : الضخامات الحشوية



وجدت إصابة نقي العظم عند ١٤ مريضاً، بنسبة ١٦,٧% منهم ٨ مرضى هودجكن و ٦ مرضى لاهودجكن.

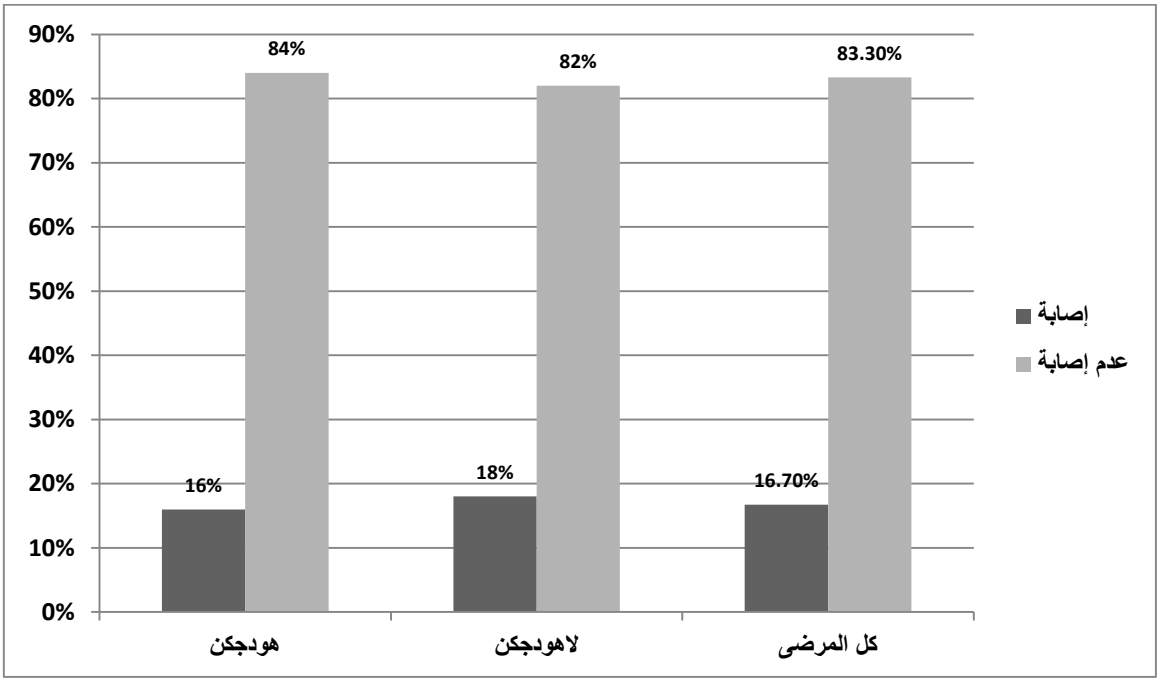
بالنسبة لمرضى هودجكن كانت خزعة نقي العظم إيجابية عند ٨ مرضى بنسبة ١٦%، وسلبية عند ٤٢ مريضاً بنسبة ٨٤%.

وبالنسبة لمرضى لاهودجكن كانت خزعة نقي العظم إيجابية عند ٦ مرضى بنسبة ١٨%، وسلبية عند ٢٨ مريضاً بنسبة ٨٢%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢١).

الجدول (٢١): إصابة نقي العظم

خزعة العظم	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
إيجابية (إصابة)	(16%) 8	(18%) 6	(16.7%) 14
سلبية	(84%) 42	(82%) 28	(83.3%) 70
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١١): إصابة نقي العظم



كما وجد الحمل الورمي الكبير (Bulky Disease) عند ١٧ مريضاً بنسبة ٢٠,٢%، ١٤ منهم على شكل كتلة منصفية بنسبة ١٦,٧%، و٣ على شكل كتلة بطنية بنسبة ٣,٥%.

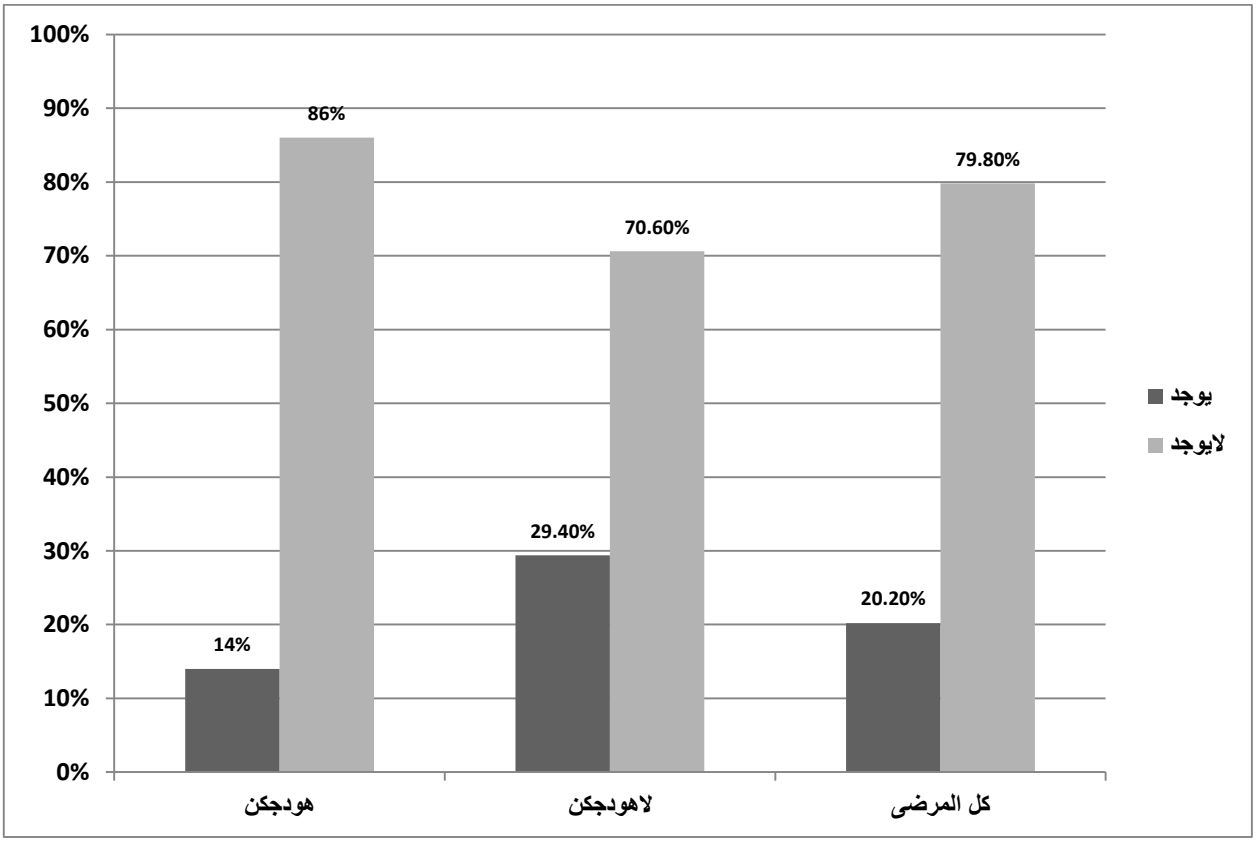
بالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن وجد الحمل الورمي الكبير عند ٧ مرضى بنسبة ١٤%، جميعهم كانوا على شكل كتلة منصفية.

بينمت وجد الحمل الورمي الكبير عند ١٠ مرضى لاهودجكن بنسبة ٣٠%، ٧ منهم كانت لديه كتلة منصفية بنسبة ٢١%، و ٣ مرضى كان لديهم كتلة بطنية بنسبة ٩%، علماً ان هؤلاء المرضى الثلاث مشخص لهم لمفوما جريبية، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٢).

الجدول (٢٢): الحمل الورمي الكبير

الحمل الورمي الكبير		هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
يوجد	كتلة بطنية	(0%) 0	(9%) 3	(3.5%) 3
	كتلة منصفية	(14%) 7	(21%) 7	(16.7%) 14
	المجموع	**(14%) 7**	**(30%) 10**	**(20.2%) 17**
لا يوجد		(86%) 43	(70%) 24	(79.8%) 67
المجموع		**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١٢): الحمل الورمي الكبير



مخبرياً وجد أن سرعة التثفل كانت مرتفعة عند ٥١ مريضاً بنسبة ٦١%، منهم ٢٧ مريضاً مشخص لديهم لمفوما هودجكن، و٢٤ مريض لمفوما لاهودجكن، بينما كانت طبيعية عند ٣٣ مريضاً بنسبة ٣٩%.

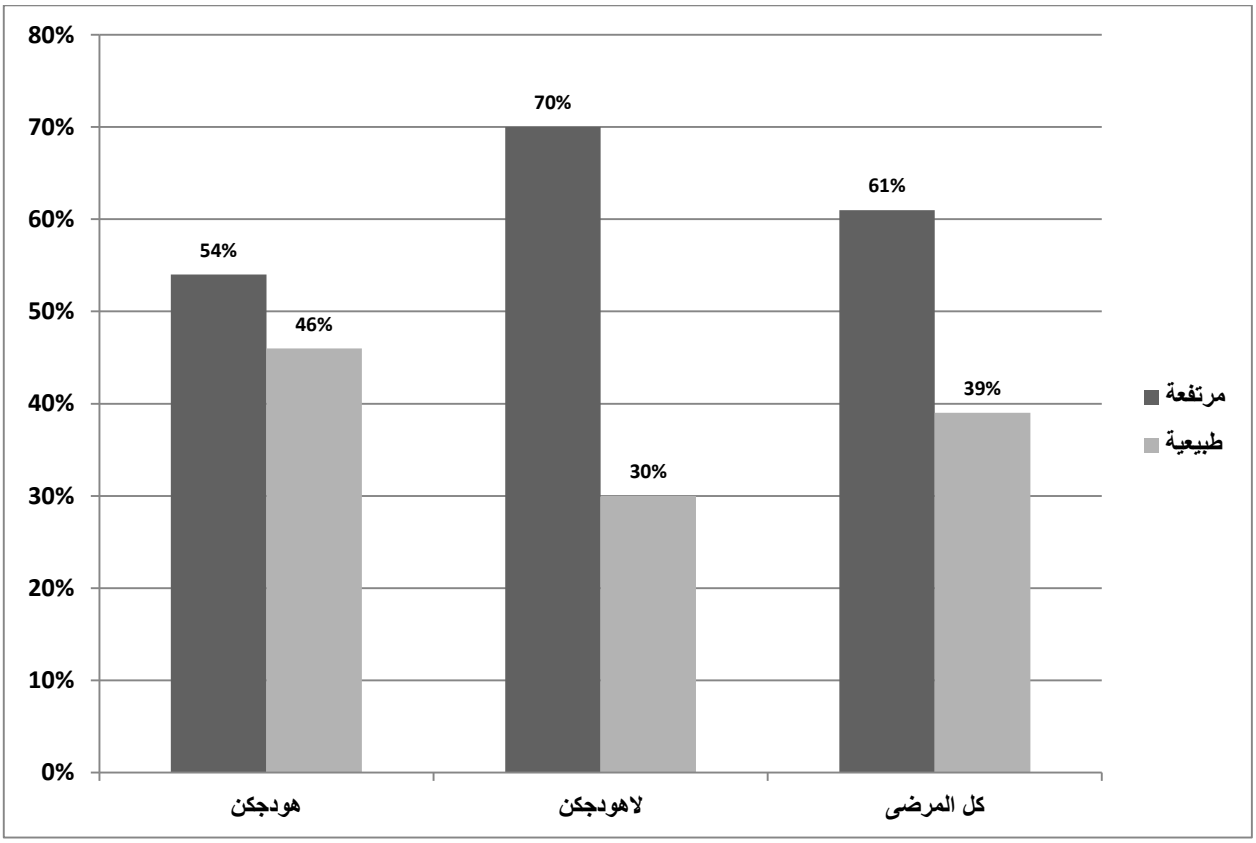
بالنسبة لمرضى هودجكن كانت سرعة التثفل مرتفعة عند ٢٧ مريضاً بنسبة ٥٤%، وطبيعية عند ٢٣ مريضاً بنسبة ٤٦%.

أما مرضى لاهودجكن فكانت سرعة التثفل مرتفعة عند ٢٤ مريضاً بنسبة ٧٠%، وطبيعية عند ١٠ مرضى بنسبة ٣٠%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٣).

الجدول (٢٣): سرعة التثفل

ESR	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
طبيعية	(46%) 23	(30%) 10	(39%) 33
مرتفعة	(54%) 27	(70%) 24	(61%) 51
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١٣): سرعة التثفل



وكان ألبومين المصل منخفضاً عند ٤٣ مريضاً بنسبة ٥١%، منهم ٢٥ مريض هودجكن و ١٨ مريض لاهودجكن، بينما كانت مستوياته طبيعية عند ٤١ مريضاً بنسبة ٤٩%، منهم ٢٥ مريض هودجكن و ١٦ مريض لاهودجكن.

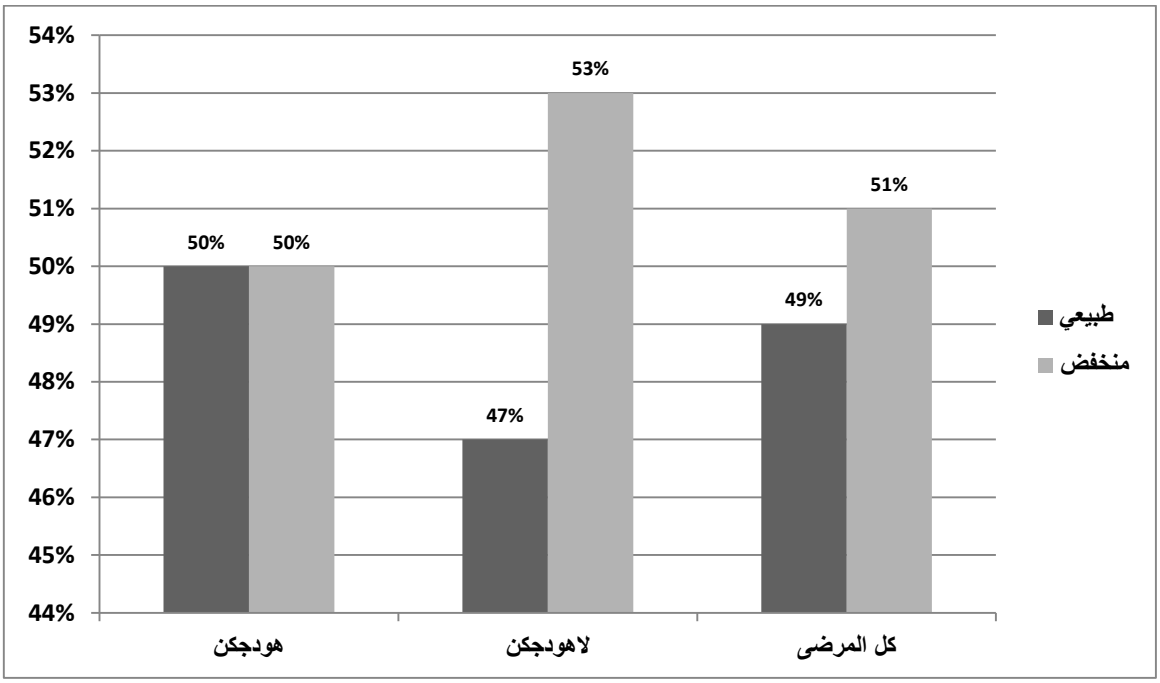
بالنسبة لمرضى هودجكن كانت مستويات الألبومين المصلي منخفضة عند نصف المرضى (٢٥ مريضاً بنسبة ٥٠%)، وطبيعية عند النصف الآخر.

أما مرضى لاهودجكن فكانت قيم الألبومين منخفضة عند ١٨ مريضاً بنسبة ٥٣%، وطبيعية عند ١٦ مريضاً بنسبة ٤٧%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٤).

الجدول (٢٤) : ألبومين المصل

ALB	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
طبيعي	(50%) 25	(47%) 16	(49%) 41
منخفض	(50%) 25	(53%) 18	(51%) 43
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١٤) : ألبومين المصل



أما نازع هيدروجين اللاكتات (LDH) فكان مرتفعاً عند ٦٣ مريضاً بنسبة ٧٥%، ٣٧ منهم مشخص لديهم لمفوما هودجكن، و ٢٦ لمفوما لاهودجكن.

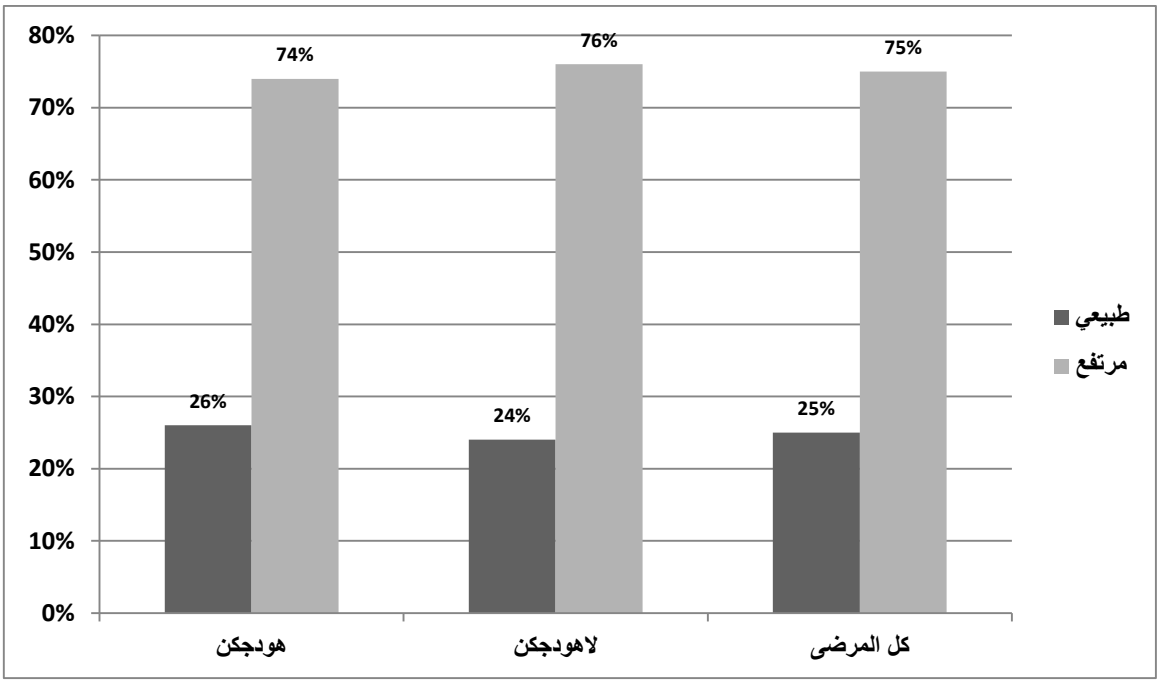
حيث كان مستويات ال LDH المصلية مرتفعة عند ٣٧ مريض لمفوما هودجكن بنسبة ٧٤%، وطبيعية عند ١٣ مريضاً بنسبة ٢٦%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فكانت المستويات المصلية مرتفعة عند ٢٦ مريضاً بنسبة ٧٦%، وطبيعية عند ٨ مرضى بنسبة ٢٤%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٥).

الجدول (٢٥): قيم LDH المصل

LDH	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
طبيعي	(26%) 13	(24%) 8	(25%) 21
مرتفع	(74%) 37	(76%) 26	(75%) 63
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١٥): قيم LDH المصل



تم متابعة هؤلاء المرضى بعد تلقي ثلاثة أشواط من الجيمسيتابين بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى، حيث تلقى ٥١ مريضاً علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين بنسبة ٦٠,٧%، و٣٣ مريضاً تلقوا علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والفينوريلبين بنسبة ٣٩,٣%.

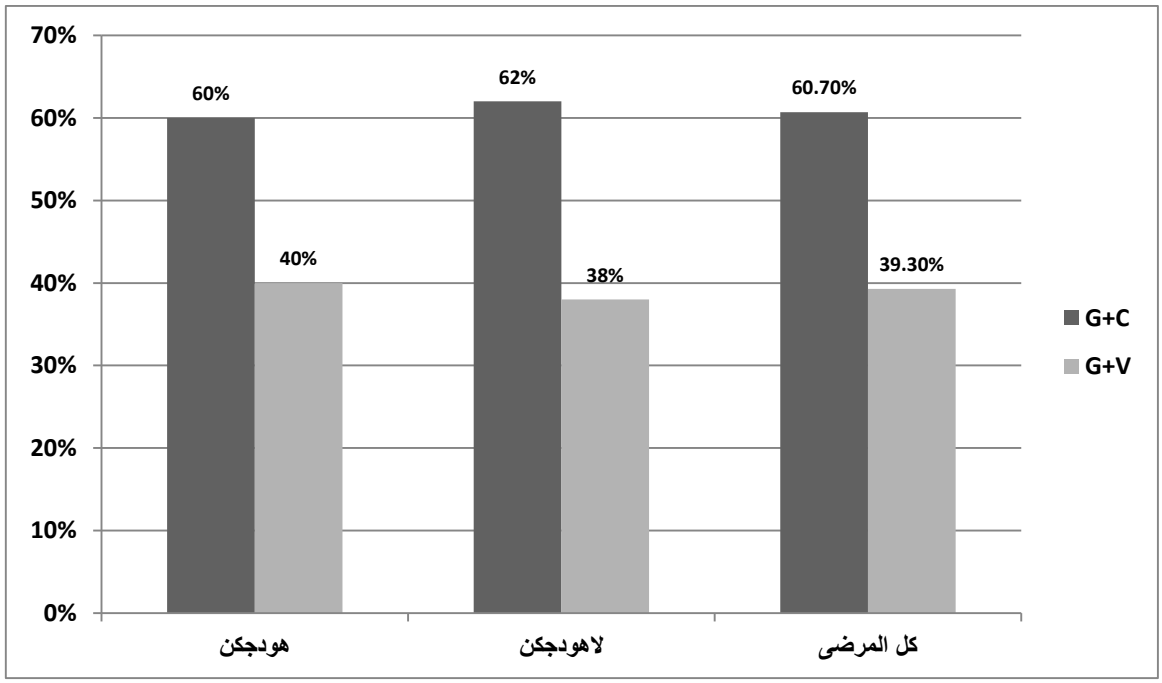
بالنسبة لمرضى هودجكن فقد تلقى ٣٠ مريضاً علاجاً كيميائياً مشاركاً بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين بنسبة ٦٠%، بينما تلقى ٢٠ مريضاً علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والفينوريلبين بنسبة ٤٠%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فقد تلقى ٢١ منهم علاجاً بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين بنسبة ٦٨%، و ١٣ مريضاً تلقوا علاجاً بالجيمسيتابين والفينوريلبين بنسبة ٣٨%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٦).

الجدول (٢٦) : العلاج المعطى بعد النكس

العلاج المعطى	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
جيمسيتابين + فينوريلبين	(40%) 20	(38%) 13	(39.3%) 33
جيمسيتابين + كاربولاتين	(60%) 30	(62%) 21	(60.7%) 51
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (١٦) : العلاج المعطى بعد النكس



بعد تلقي ثلاثة أشواط لوحظ غياب تام للضخامات العقدية التي كانت موجودة عند النكس عند ١٢ مريضاً بنسبة ١٦,٤%، وحدث تراجع مهم في حجم العقد عند ٢٤ مريضاً بنسبة ٣٣%، فيما لوحظ ثبات الموجودات عند ٢٨ مريضاً بنسبة ٣٨,٣%، وحدث ترقٍ في حجم العقد عند ٩ مرضى بنسبة ١٢,٣%.

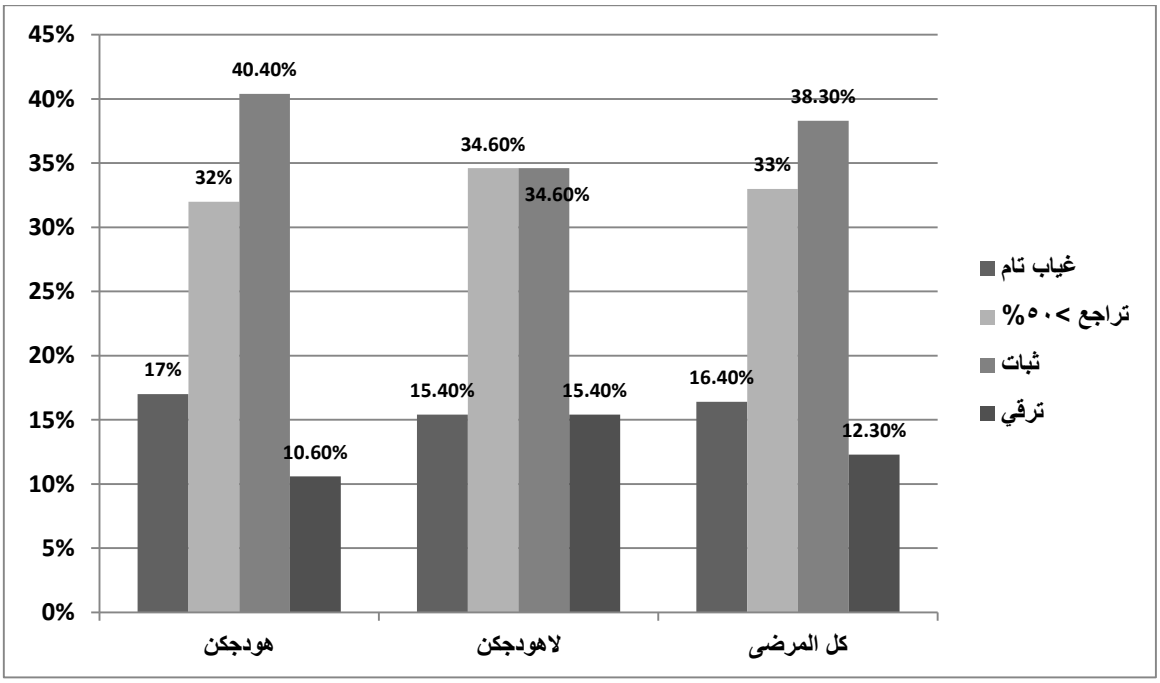
بالنسبة لمرضى هودجكن لوحظ غياب تام للضخامات عند ٨ مرضى بنسبة ١٧%، وحدث تراجع مهم في حجم العقد عند ١٥ مريضاً بنسبة ٣٢%، بينما لوحظ ثبات الموجودات عند ١٩ مريضاً بنسبة ٤٠,٤%، وحدث ترقٍ في حجم العقد عند ٥ مرضى بنسبة ١٠,٦%.

أما بالنسبة لمرضى لاهودجكن فقد لوحظ غياب تام للضخامات عند ٤ مرضى بنسبة ١٥,٤%، وحدث تراجع مهم في حجم العقد عند ٩ مرضى بنسبة ٣٤,٦%، ولوحظ ثبات الموجودات عند ٩ مرضى بنسبة ٣٤,٦%، وحدث ترقٍ في حجم العقد عند ٤ مرضى بنسبة ١٥,٤%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٧).

الجدول (٢٧) : الضخامات العقدية بعد العلاج

الضخامات العقدية	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
غياب تام	(17%) 8	(15.4%) 4	(16.4%) 12
تراجع أكثر من ٥٠%	(32%) 15	(34.6%) 9	(33%) 24
ثبات	(40.4%) 19	(34.6%) 9	(38.3%) 28
ترقي	(10.6%) 5	(15.4%) 4	(12.3%) 9
المجموع	**(64.4%) 47**	**(35.6%) 26**	**(100%) 73**

الشكل (١٧) : الضخامات العقدية بعد العلاج



كما لوحظ غياب تام للضخامات الحشوية عند ١١ مريضاً بنسبة ٦٤,٦%، وتراجع مهم في الضخامات عند مريض واحد بنسبة ٥,٩%، فيما لوحظ ثبات الضخامات عند مريضين بنسبة ١١,٨%، وحدث ترقٍ للضخامات عند ٣ مرضى بنسبة ١٧,٧%.

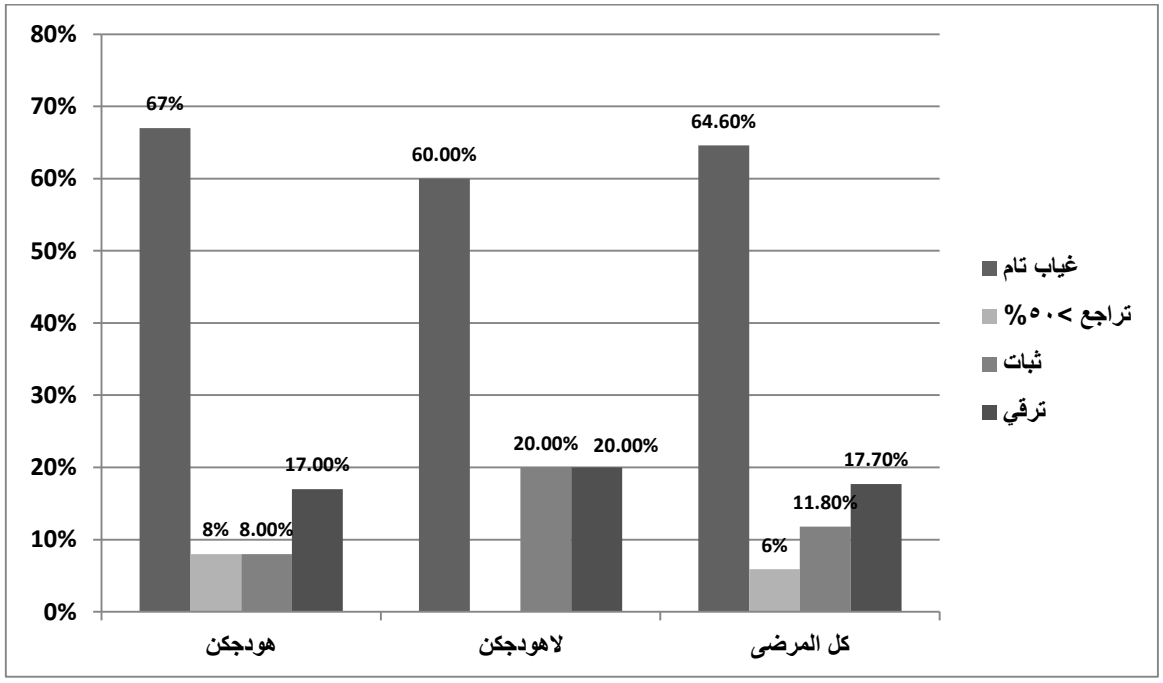
بالنسبة لمرضى هودجكن لوحظ غياب تام للضخامات الحشوية عند ٨ مرضى بنسبة ٦٧%، وتراجع مهم عند مريض واحد بنسبة ٨%، ولوحظ ثبات الضخامات عند مريض واحد أيضاً بنسبة ٨%، فيما حدث ترقٍ للضخامات عند مريضين بنسبة ١٧%.

أما مرضى لاهودجكن فقد لوحظ غياب تام للضخامات الحشوية عند ٣ مرضى بنسبة ٦٠%، وثبات الضخامات عند مريض واحد بنسبة ٢٠%، فيما حدث ترقٍ للضخامات عند مريض واحد أيضاً بنسبة ٢٠%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٨).

الجدول (٢٨) : الضخامات الحشوية بعد العلاج

الضخامات الحشوية	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
غياب تام	(67%) 8	(60%) 3	(64.6%) 11
تراجع أكثر من ٥٠%	(8%) 1	(0%) 0	(5.9%) 1
ثبات	(8%) 1	(20%) 1	(11.8%) 2
ترقي	(17%) 2	(20%) 1	(17.7%) 3
المجموع	**(70.5%) 12**	**(29.5%) 5**	**(100%) 17**

الشكل (١٨) : الضخامات الحشوية بعد العلاج



وحدث غياب تام للحمل الورمي عند ٤ مرضى بنسبة ٢٣,٥%، ولوحظ تراجع مهم عند ٦ مرضى بنسبة ٣٥,٣%، فيما لوحظ ثبات الحمل عند ٣ مرضى بنسبة ١٧,٧%، وحدث ترقٍ لدى ٤ مرضى بنسبة ٢٣,٥%.

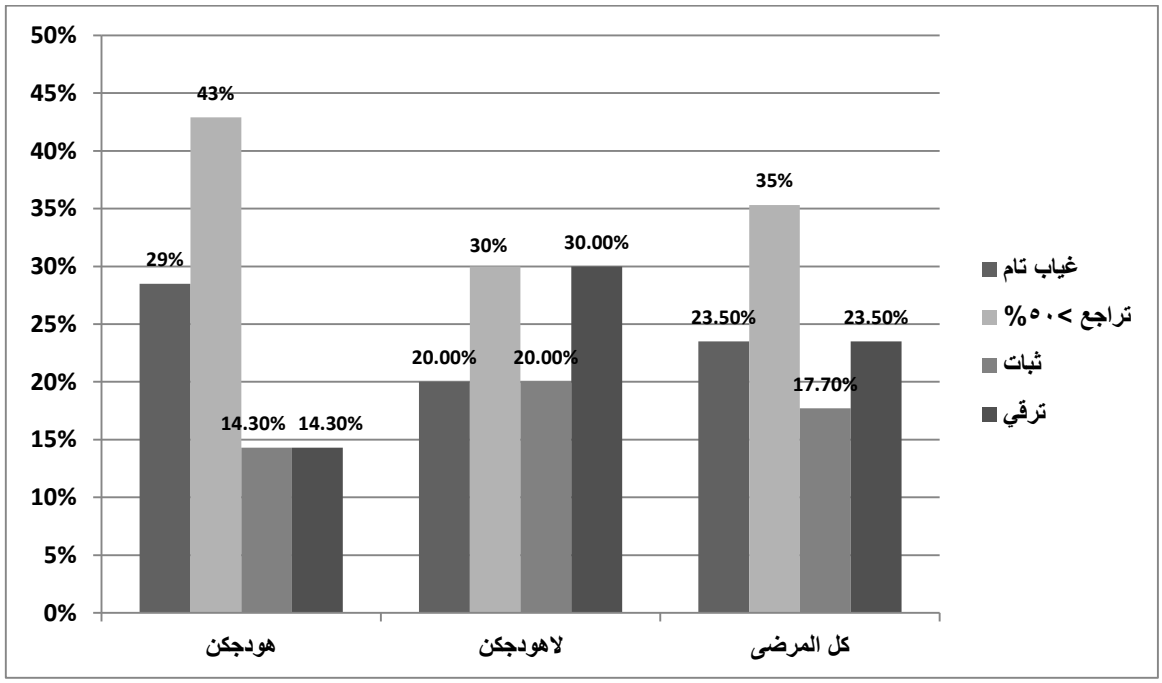
بالنسبة لمرضى هودجكن لوحظ غياب تام للحمل الورمي عند مريضين بنسبة ٢٨,٥%، وحدث تراجع مهم عند ٣ مرضى بنسبة ٤٢,٩%، بينما لوحظ ثبات الحمل عند مريض واحد بنسبة ١٤,٣%، وحدث ترقٍ لحجم الحمل عند مريض آخر بنسبة ١٤,٣%.

أما بالنسبة لمرضى لاهودجكن فقد لوحظ غياب تام للحمل عند مريضين بنسبة ٢٠%، وحدث تراجع مهم عند ٣ مرضى بنسبة ٣٠%، بينما لوحظ ثبات الحمل عند مريضين بنسبة ٢٠%، وحدث ترقٍ لحجم الحمل عند ٣ مرضى بنسبة ٣٠%، وهذا ما يوضحه الجدول (٢٩).

الجدول (٢٩) : الحمل الورمي الكبير بعد العلاج

الحمل الورمي الكبير	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
غياب تام	2 (28.5%)	2 (20%)	4 (23.5%)
تراجع أكثر من ٥٠%	3 (42.9%)	3 (30%)	6 (35.3%)
ثبات	1 (14.3%)	2 (20%)	3 (17.7%)
ترقي	1 (14.3%)	3 (30%)	4 (23.5%)
المجموع	**7 (41.1%)**	**10 (58.9%)**	**17 (100%)**

الشكل (١٩) : الحمل الورمي الكبير بعد العلاج



أما الارتشاح في نقي العظم فقد تراجع عند ٩ مرضى بنسبة ٦٤,٣%، وبقي الارتشاح موجوداً عند ٥ مرضى بنسبة ٣٥,٧%.

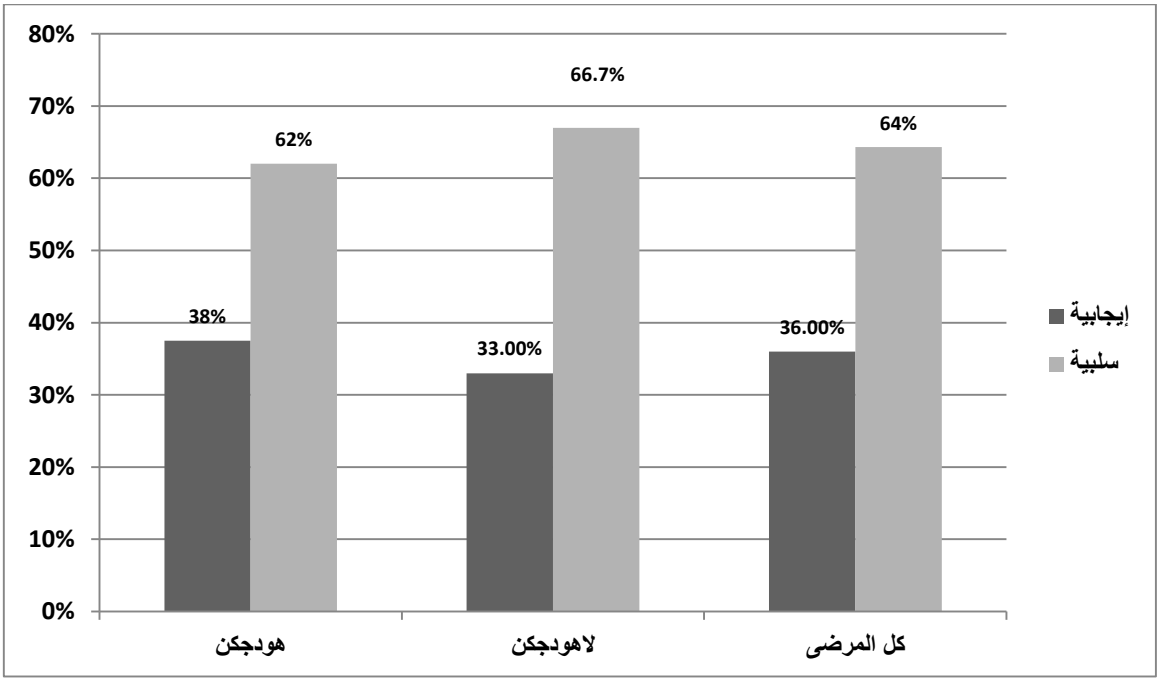
وكانت عدد مرضى لمفوما هودجكن الذين تراجعت لديهم إصابة نقي العظم ٥ مرضى بنسبة ٦٢,٥%، بينما بقيت الإصابة عند ٣ مرضى بنسبة ٣٧,٥%.

وتراجعت الإصابة عند ٤ مرضى مصابين بلمفوما لاهودجكن بنسبة ٦٦,٧%، وبقيت إيجابية عند مريضين بنسبة ٣٣,٣%، وهذا ما يوضحه الجدول (٣٠).

الجدول (٣٠): خزعة نقي العظم بعد العلاج

خزعة العظم	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
إيجابية (إصابة)	(37.5%) 3	(33.3%) 2	(35.7%) 5
سلبية	(62.5%) 5	(66.7%) 4	(64.3%) 9
المجموع	**(57.2%) 8**	**(42.8%) 6**	**(100%) 14**

الشكل (٢٠): خزعة نقي العظم بعد العلاج



كما عادت قيم سرعة التثفل للطبيعي عند ٣٣ مريضاً بنسبة 65%، وبقيت مرتفعة عند 18 مريض بنسبة 35%.

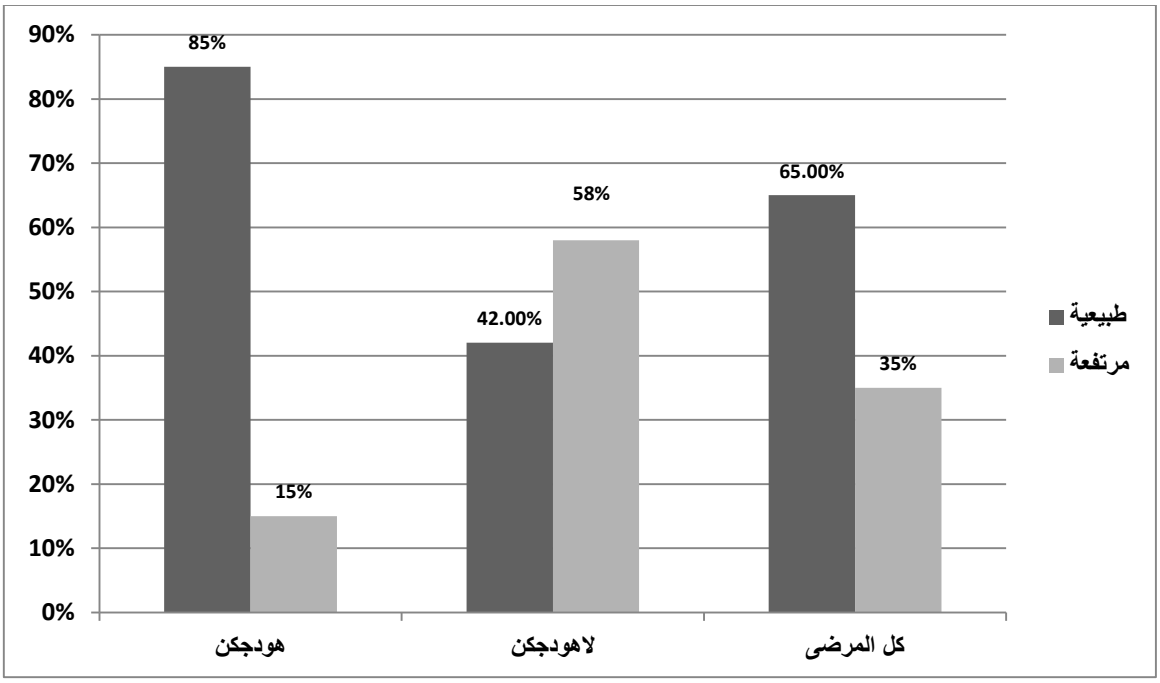
حيث عادت القيم للطبيعي عند ٢٣ مريضاً مصاباً بلمفوما هودجكن بنسبة 85%، بينما بقيت مرتفعة عند 4 منهم بنسبة 15%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فقد تراجعت القيم للطبيعي عند ١٠ منهم بنسبة 42%، بينما بقيت مرتفعة عند 14 مريضاً بنسبة 58%، وهذا ما يوضحه الجدول (٣١).

الجدول (٣١) : قيم سرعة التثفل بعد العلاج

ESR	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
طبيعية	(85%) 23	(42%) 10	(65%) 33
مرتفعة	(15%) 4	(58%) 14	(35%) 18
المجموع	**(53%) 27**	**(47%) 24**	**(100%) 51**

الشكل (٢١) : قيم سرعة التثفل بعد العلاج



أما ألبومين المصل فقد عادت قيمه للطبيعي عند ٣٠ مريضاً بنسبة ٧٠%، وبقيت منخفضة عند ١٣ مريضاً بنسبة ٣٠%.

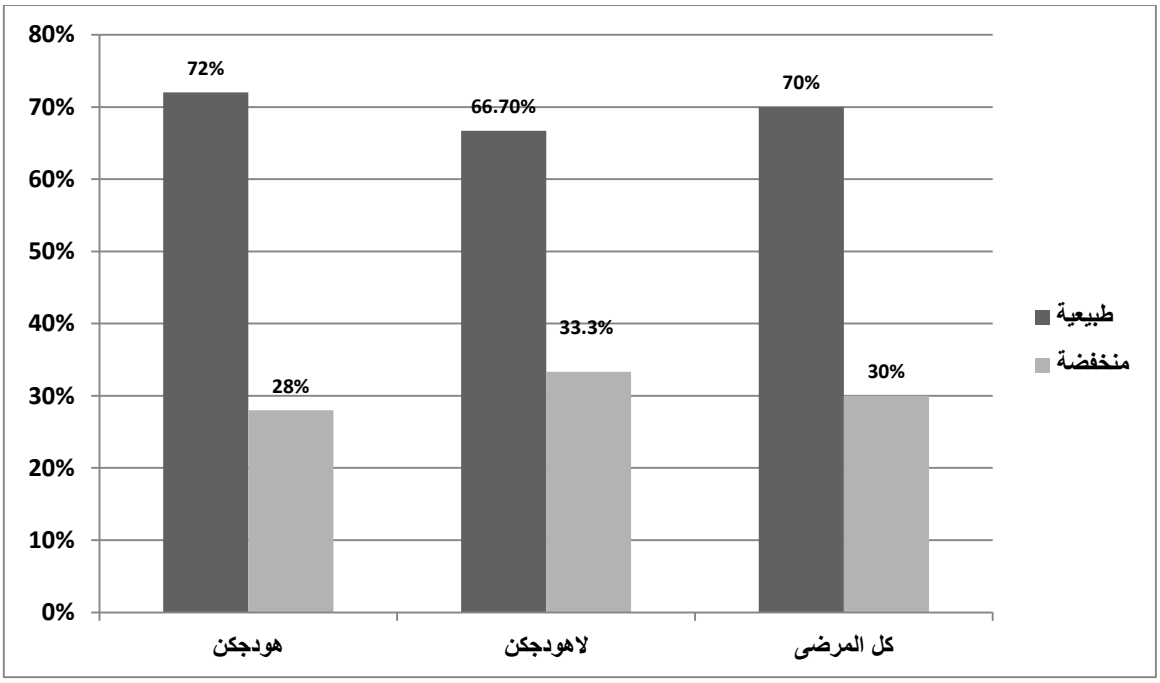
بالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن فقد عادت القيم للطبيعي عند ١٨ مريضاً بنسبة ٧٢%، وبقيت منخفضة عند ٧ مرضى بنسبة ٢٨%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فقد عادت القيم الطبيعي عند ١٢ مريضاً بنسبة ٦٦,٧%، وبقيت منخفضة عند ٦ مرضى بنسبة ٣٣,٣%، وهذا ما يوضحه الجدول (٣٢).

الجدول (٣٢) : قيم ألبومين المصل بعد العلاج

ALB	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
طبيعي	(72%) 18	(66.7%) 12	(70%) 30
منخفض	(28%) 7	(33.3%) 6	(30%) 13
المجموع	**(58%) 25**	**(42%) 18**	**(100%) 43**

الشكل (٢٢) : قيم ألبومين المصل بعد العلاج



وعادت قيم ال LDH للطبيعي عند 33 مريضاً بنسبة ٥٢%، فيما بقيت مرتفعة عند ٣٠ مريضاً ٤٨%.

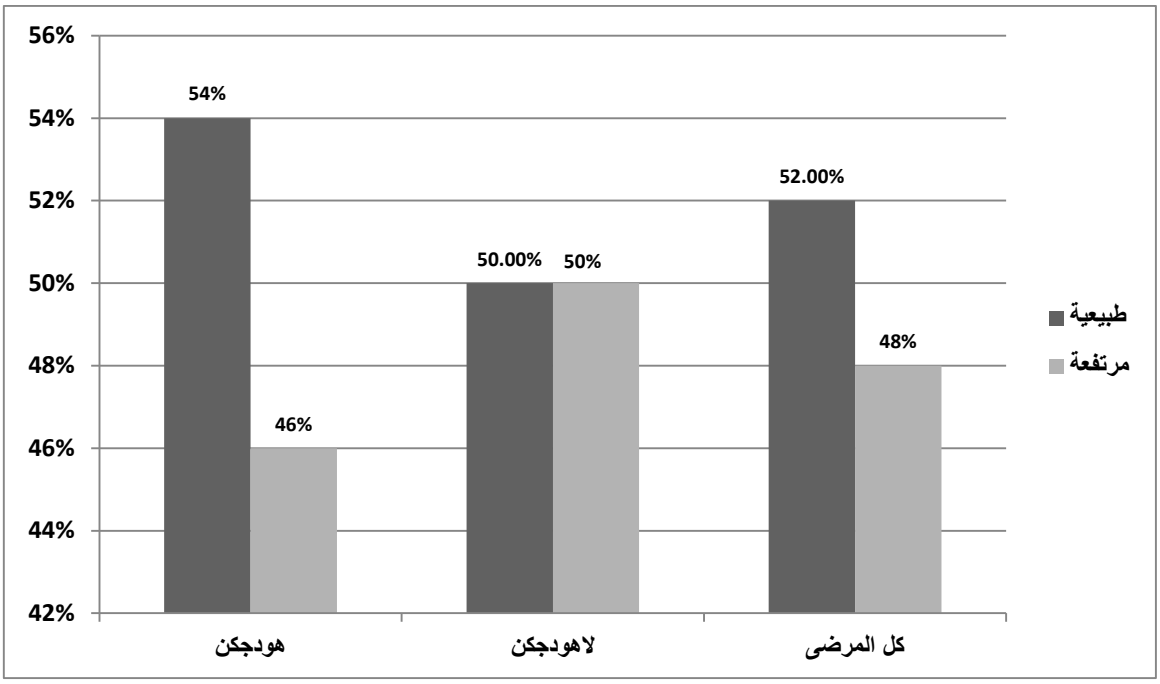
حيث عادت القيم للطبيعي عند ٢٠ مريضاً مشخص لديهم لمفوما هودجكن بنسبة ٥٤%، فيما بقيت مرتفعة عند ١٧ مريضاً منهم بنسبة ٤٦%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فقد عادت القيم للطبيعي عند نصف المرضى (١٣ مريضاً بنسبة ٥٠%)، وبقيت مرتفعة عند النصف الآخر، وهذا ما يوضحه الجدول (٣٣).

الجدول (٣٣) : قيم ال LDH بعد العلاج

LDH	هودجكن (%) N	لاهودجكن (%) N	المجموع (%) N
طبيعي	(54%) 20	(50%) 13	(52%) 33
مرتفع	(46%) 17	(50%) 13	(48%) 30
المجموع	**(59%) 37**	**(41%) 26**	**(100%) 63**

الشكل (٢٣) : قيم ال LDH بعد العلاج



٢-٤- المناقشة :

حدثت الاستجابة الكاملة على العلاج الكيميائي بثلاثة أشواط من الجيمسيتابين بالمشاركة مع الكاربوبلاتين أو الفينوريلبين عند ١٧ مريضاً بنسبة ٢٠,٣%، ١٠ منهم مشخص لديه لمفوما هودجكن، و٧ مشخص لديهم لمفوما لاهودجكن.

و حدثت استجابة جزئية عند ٢٧ مريضاً بنسبة ٣٢,١%، ١٥ منهم مشخص لديه لمفوما هودجكن، و١٢ مشخص لديهم لمفوما لاهودجكن، حيث كانت نسبة الاستجابة الكلية (ORR=52.4%).

و حدث استقرار للمرض عند ٣٠ مريضاً بنسبة ٣٥,٧%، ١٩ منهم مشخص لديه لمفوما هودجكن، و١١ مشخص لديهم لمفوما لاهودجكن.

و حدث ترقٍ للمرض عند ١٠ مرضى بنسبة ١١,٩%، ٦ منهم مشخص لديه لمفوما هودجكن، و٤ مشخص لديهم لمفوما لاهودجكن.

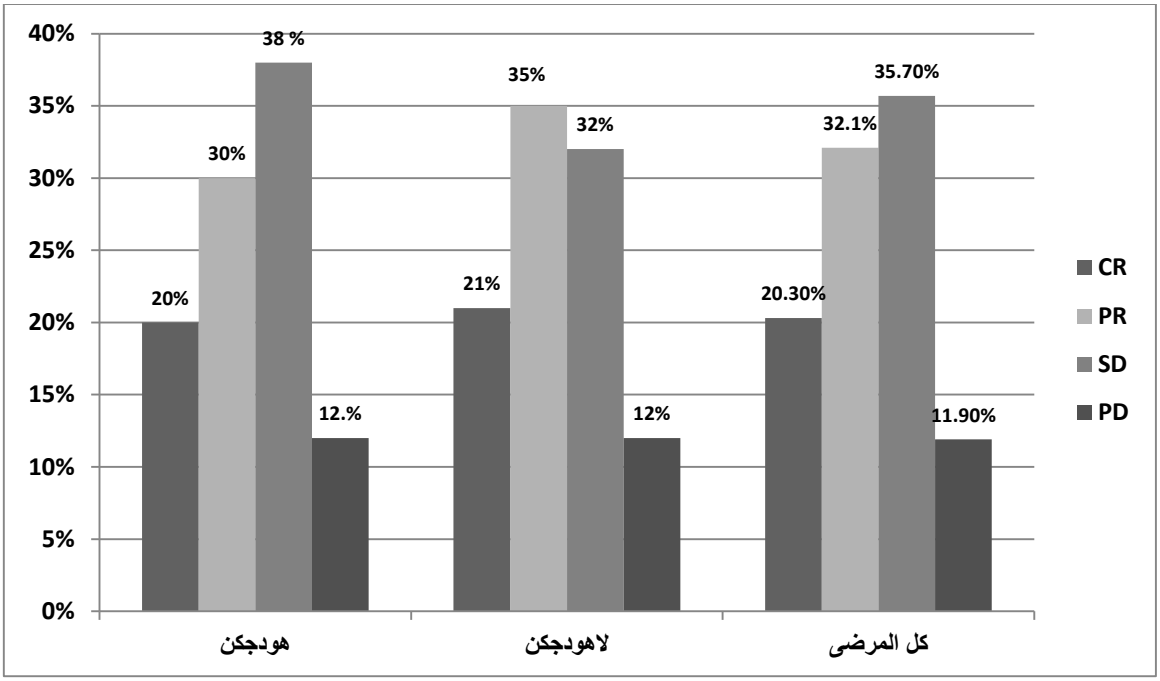
بالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن كانت نسبة الاستجابة الكلية (ORR=50%)، حيث حدثت الاستجابة الكاملة عند ١٠ مرضى بنسبة ٢٠%، وحدثت الاستجابة الجزئية عند ١٥ مريضاً بنسبة ٣٠%، وبقي المرض مستقراً عند ١٩ مريضاً بنسبة ٣٨%، فيما حدث ترقٍ للمرض عند ٦ مرضى بنسبة ١٢%.

أما مرضى لمفوما لاهودجكن فقد كانت نسبة الاستجابة الكلية (ORR=56%)، حيث حدثت الاستجابة الكاملة عند ٧ مرضى بنسبة ٢١%، وحدثت استجابة جزئية عند ١٢ مريضاً بنسبة ٣٥%، وبقي المرض مستقراً عند ١١ مريضاً بنسبة ٣٢%، وحدث ترقٍ للمرض غند ٤ مرضى بنسبة ١٢%، وهذا ما يوضحه الجدول (٣٤).

الجدول (٣٤) : نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين بعد ثلاثة أشواط

النتيجة	هودجكن N (%)	لاهودجكن N (%)	المجموع N (%)
هدأة كاملة	(20%) 10	(21%) 7	**(20.3%) 17**
هدأة جزئية	(30%) 15	(35%) 12	**(32.1%) 27**
مرض مستقر	(38%) 19	(32%) 11	**(35.7%) 30**
مرض مترقٍ	(12%) 6	(12%) 4	**(11.9%) 10**
المجموع	**(59.5%) 50**	**(40.5%) 34**	**(100%) 84**

الشكل (٢٤) : نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين بعد ثلاثة أشواط



وبحسب العلاج المعطى، فإن مرضى لمفوما هودجكن الذين تلقوا العلاج بالجيمسيتابين والفينوريلبين والبالغ عددهم ٢٠ مريضاً، ٤ مرضى منهم أظهروا استجابة كاملة بنسبة ٢٠%، و٧ مرضى منهم أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٣٥% (ORR=55%)، و٧ مرضى أظهروا استقراراً للمرض بنسبة ٣٥%، ومريضان فقط أظهرا ترقٍ للمرض بنسبة ١٠%.

أما مرضى لمفوما هودجكن الذين تلقوا العلاج بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين والبالغ عددهم ٣٠ مريضاً، فقد أظهر ٦ مرضى منهم استجامة كاملة بنسبة ٢٠%، و٨ مرضى أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٢٧% (ORR=47%)، و١٢ مريضاً أظهروا استقراراً للمرض بنسبة ٤٠%، و٤ مرضى أظهروا ترقٍ للمرض بنسبة ١٣%، وكان الاختلاف غير هام إحصائياً بين المجموعتين (P-value = 0.926).

أما بالنسبة لمرضى لمفوما لاهودجكن فقد تلقى ١٣ مريضاً العلاج بالجيمسيتابين والفينوريلبين، وأظهر مريضان منهم استجابة كاملة بنسبة ١٥,٥%، وأظهر ٤ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣١% (ORR=46.5%)، و٥ مرضى أظهروا استقراراً للمرض بنسبة ٣٨%، فيما أظهر مريضان فقط ترقٍ للمرض بنسبة ١٥,٥%.

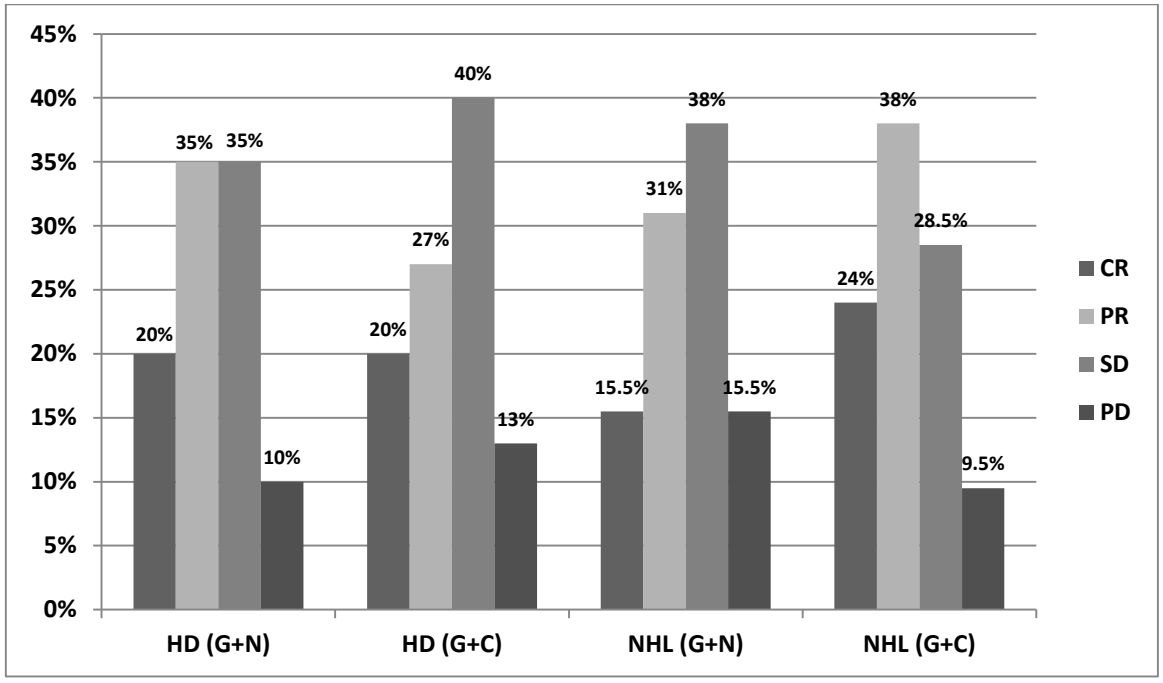
أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين تلقوا العلاج بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين فكان عددهم ٢١ مريضاً، حيث أظهر ٥ مرضى منهم استجابة كاملة بنسبة ٢٤%، وأظهر ٨ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٨% (ORR=62%)، و٦ مرضى أظهروا استقراراً للمرض بنسبة ٢٨,٥%، فيما أظهر مريضان فقط ترقٍ للمرض بنسبة ٩,٥%، وكان الاختلاف غير هام إحصائياً بين المجموعتين (P-value = 0.831).

والجدول التالي يظهر ذلك :

الجدول (٣٥) : نسب الاستجابة على العلاج حسب المشاركة العلاجية

العلاج المعطى	هودجكن		لا هودجكن		المجموع
	فينوريلبين N (%)	كاربولاتين N (%)	فينوريلبين N (%)	كاربولاتين N (%)	N (%)
هدأة كاملة	4 (20%)	6 (20%)	2 (15.5%)	5 (24%)	17 (20.3%)
هدأة جزئية	7 (35%)	8 (27%)	4 (31%)	8 (38%)	27 (32.1%)
مرض مستقر	7 (35%)	12 (40%)	5 (38%)	6 (28.5%)	30 (35.7%)
مرض مترقٍ	2 (10%)	4 (13%)	2 (15.5%)	2 (9.5%)	10 (11.9%)
المجموع	20 (23.8%)	30 (35.7%)	13 (15.5%)	21 (25%)	84 (100%)
P-Value	٠,٩٢٦		٠,٨٣١		-

الشكل (٢٥) : نسب الاستجابة على العلاج حسب المشاركة العلاجية



من بين مرضى هودجكن ال ٥٠، كان عدد المرضى الناكسين ٢٧ مريضاً، أظهر ٧ منهم استجابة كاملة بنسبة ٢٦%، و١٠ مرضى أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٣٧% (ORR=63%)، فيما أظهر ٨ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٢٩,٥%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٧,٥%، أما ال ٢٣ مريضاً الباقين فكانوا معندين على العلاج، وأظهر ٣ منهم استجابة كاملة بنسبة ١٣%، و٥ مرضى أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٢٢% (ORR=35%)، فيما أظهر ١١ مريضاً استقراراً للمرض بنسبة ٤٨%، وحدث ترقٍ للمرض عند ٤ مرضى بنسبة ١٧%، وكان الاختلاف غير هام إحصائياً (P-value = 0.573).

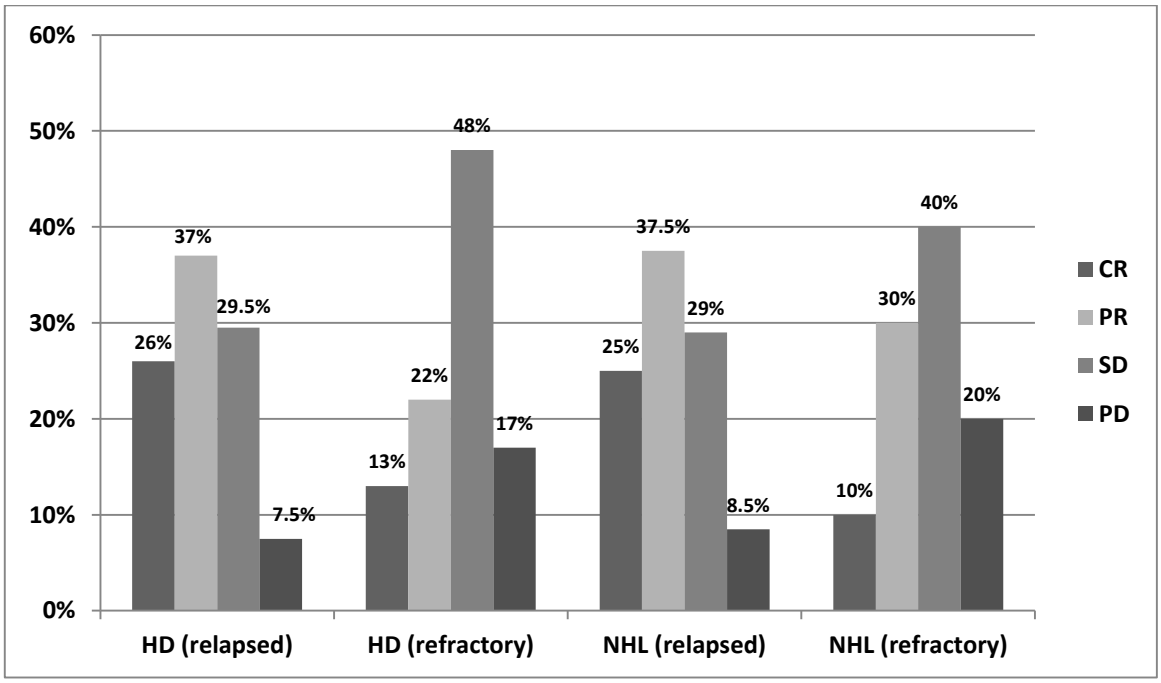
أما مرضى لمفوما لاهودجكن ال٣٤، فقد كان عدد المرضى الناكسين ٢٤ مريضاً، أظهر ٦ منهم استجابة كاملة بنسبة ٢٥%، و٩ مرضى أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٣٧,٥% (ORR=62.5%)، فيما أظهر ٧ مرضى استقراراً للمرض

بنسبة ٢٩,٥%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٨,٥%، أما ال ١٠ مرضى الباقين فكانوا معندين على العلاج، وأظهر مريض واحد منهم استجابة كاملة بنسبة ١٠%، و٣ مرضى أظهروا استجابة جزئية بنسبة ٣٠% (ORR=40%)، فيما أظهر ٤ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٤٠%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٢٠%، وكان الاختلاف غير هام إحصائياً (P-value = 0.342)، والجدول التالي يبين ذلك:

الجدول (٣٦) : نسب الاستجابة على العلاج حسب النكس أو التعنيد

نوع المرض	هودجكن		لاهودجكن		المجموع
	نكس N (%)	تعنيد N (%)	نكس N (%)	تعنيد N (%)	N (%)
هدأة كاملة	(26%) 7	(13%) 3	(25%) 6	(10%) 1	(20.3%) 17
هدأة جزئية	(37%) 10	(22%) 5	(37.5%) 9	(30%) 3	(32.1%) 27
مرض مستقر	(29.5%) 8	(48%) 11	(29%) 7	(40%) 4	(35.7%) 30
مرض مترقٍ	(7.5%) 2	(17%) 4	(8.5%) 2	(20%) 2	(11.9%) 10
المجموع	(32%) 27	(27.5%) 23	(28.5%) 24	(12%) 10	(100%) 84
P-Value	٠,٥٧٣		٠,٣٤٢		-

الشكل (٢٦) : نسب الاستجابة على العلاج حسب النكس أو التعنيد



بالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن الذين كانت خزعة العظم لديهم إيجابية قبل العلاج والبالغ عددهم ٨ مرضى، فقد أظهر مريض واحد استجابة كاملة بنسبة ١٢,٥%، فيما أظهر مريضان استجابة جزئية بنسبة ٢٥% (ORR=37.5%)، وكذلك أظهر مريضين استقراراً للمرض بنسبة ٢٥%، وحصل ترقٍ للمرض عند ٣ مرضى أيضاً بنسبة ٣٧,٥%، أما المرضى الذين كانت خزعة العظم لديهم سلبية والبالغ عددهم ٤٢ مريضاً، فقد أظهر ٩ مرضى استجابة كاملة بنسبة

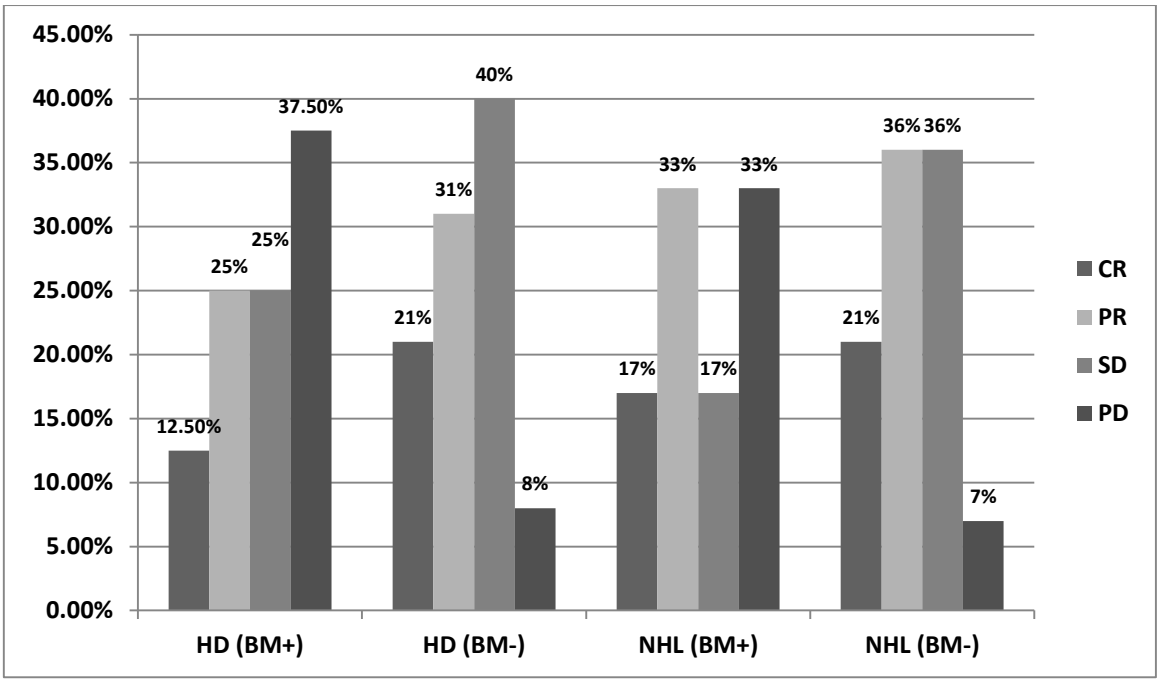
٢١%، وأظهر ١٣ مريضاً استجابة جزئية بنسبة ٣١% (ORR=52%)، بينما أظهر ١٧ مريضاً استقراراً للمرض بنسبة ٤٠%، وحدث ترقٍ للمرض عند ٣ مرضى بنسبة ٨%، وكان الاختلاف بين المجموعتين هام إحصائياً (P-value = 0.028).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كانت خزعة العظم لديهم إيجابية قبل العلاج والبالغ عددهم ٦ مرضى، فقد أظهر مريض واحد استجابة كاملة بنسبة ١٧%، فيما أظهر مريضان استجابة جزئية بنسبة ٣٣% (ORR=50%)، بينما أظهر مريض واحد استقراراً للمرض بنسبة ١٧%، وحصل ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٣٣%، أما المرضى الذين كانت خزعة العظم لديهم سلبية والبالغ عددهم ٢٨ مريضاً، فقد أظهر ٦ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢١%، وأظهر ١٠ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٦% (ORR=57%)، بينما أظهر ١٠ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٦%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٧%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.321)،والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (٣٧) : نسب الاستجابة على العلاج حسب إصابة نقي العظم قبل العلاج

خزعة العظم	هودجكن		لاهودجكن		المجموع
	إيجابية N (%)	سلبية N (%)	إيجابية N (%)	سلبية N (%)	N (%)
هدأة كاملة	1 (12.5%)	9 (21%)	1 (17%)	6 (21%)	17 (20.3%)
هدأة جزئية	2 (25%)	13 (31%)	2 (33%)	10 (36%)	27 (32.1%)
مرض مستقر	2 (25%)	17 (40%)	1 (17%)	10 (36%)	30 (35.7%)
مرض مترق	3 (37.5%)	3 (8%)	2 (33%)	2 (7%)	10 (11.9%)
المجموع	8 (9.5%)	42 (50%)	6 (7.2%)	28 (33.3%)	84 (100%)
P-Value	٠,٠٢٨		٠,٣٢١		-

الشكل (٢٧) : نسب الاستجابة على العلاج حسب إصابة نقي العظم قبل العلاج



بالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن الذين كان لديهم حمل ورمي قبل العلاج والبالغ عددهم ٧ مرضى، فقد أظهر مريض واحد استجابة كاملة بنسبة ١٤,٥%، فيما توزع المرضى الـ٦ الباقون على فئات الاستجابة الأخرى بمعدل مريضين بكل فئة وبنسبة ٢٨,٥% (ORR=43%)، أما المرضى الذين لم يكن لديهم حمل ورمي والبالغ عددهم ٤٣ مريضاً، فقد

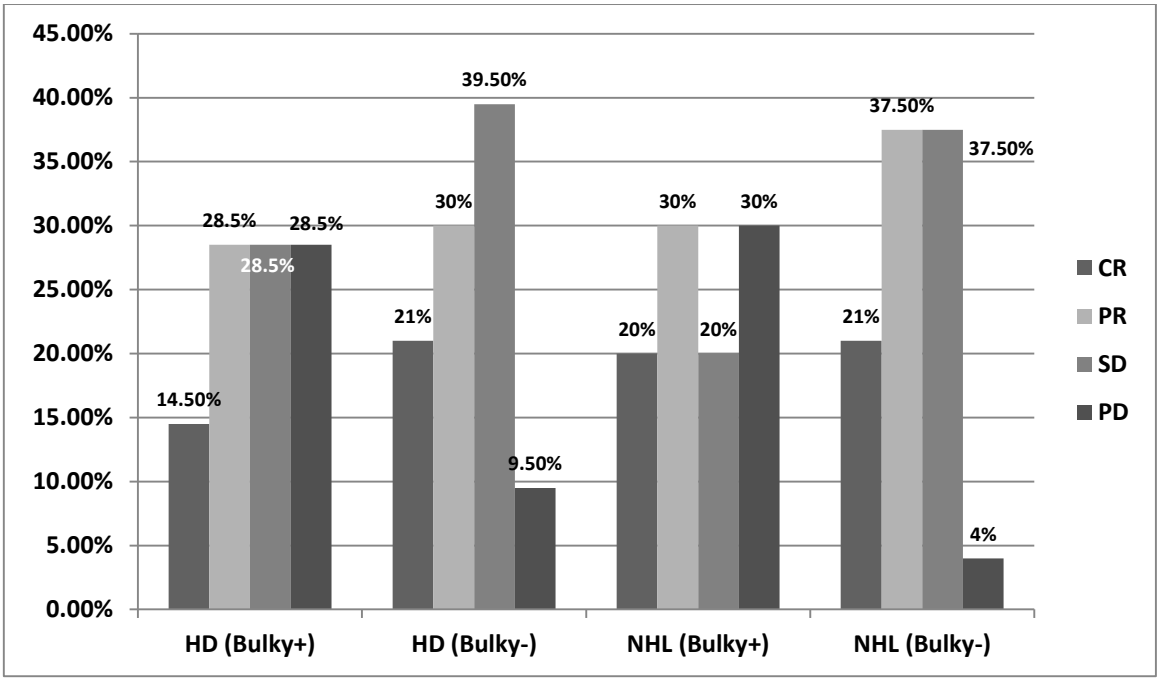
أظهر ٩ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢١%، وأظهر ١٣ مريضاً استجابة جزئية بنسبة ٣٠% (ORR=51%)، بينما أظهر ١٧ مريضاً استقراراً للمرض بنسبة ٣٩,٥%، وحدث ترقٍ للمرض عند ٤ مرضى بنسبة ٩,٥%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.575).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كان لديهم حمل ورمي قبل العلاج والبالغ عددهم ١٠ مرضى، فقد أظهر مريضان استجابة كاملة بنسبة ٢٠%، فيما أظهر ٣ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٠% (ORR=50%)، بينما أظهر مريضان استقراراً للمرض بنسبة ٢٠%، وحصل ترقٍ للمرض عند ٣ مرضى بنسبة ٣٠%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم حمل ورمي والبالغ عددهم ٢٤ مريضاً، فقد أظهر ٥ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢١%، وأظهر ٩ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٧,٥% (ORR=59%)، بينما أظهر ٩ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٧,٥%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريض واحد بنسبة ٤%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.192)، والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (38) : نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الحمل الورمي قبل العلاج

الحمل الورمي	هودجكن		لاهودجكن		المجموع
	موجود N (%)	غير موجود N (%)	موجود N (%)	غير موجود N (%)	N (%)
هدأة كاملة	1 (14.5%)	9 (21%)	2 (20%)	5 (21%)	17 (20.3%)
هدأة جزئية	2 (28.5%)	13 (30%)	3 (30%)	9 (37.5%)	27 (32.1%)
مرض مستقر	2 (28.5%)	17 (39.5%)	2 (20%)	9 (37.5%)	30 (35.7%)
مرض مترق	2 (28.5%)	4 (9.5%)	3 (30%)	1 (4%)	10 (11.9%)
المجموع	7 (8.3%)	43 (51.2%)	10 (12%)	24 (28.5%)	84 (100%)
P-Value	٠,٥٧٥		٠,١٩٢		-

الشكل (٢٨) : نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الحمل الورمي قبل العلاج



وبالنسبة لمرضى لمفوما هودجكن الذين كان لديهم ضخامات حشوية قبل العلاج والبالغ عددهم ١٢ مريضاً، فقد أظهر مريضان استجابة كاملة بنسبة ١٦,٦%، وأظهر 4 مرضى استجابة جزئية بنسبة 33.4% (ORR=50%)، بينما أظهر ٤ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٣,٤%، وحصل ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ١٦,٦%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم ضخامات حشوية والبالغ عددهم ٣٨ مريضاً، فقد أظهر ٨ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢١%، وأظهر

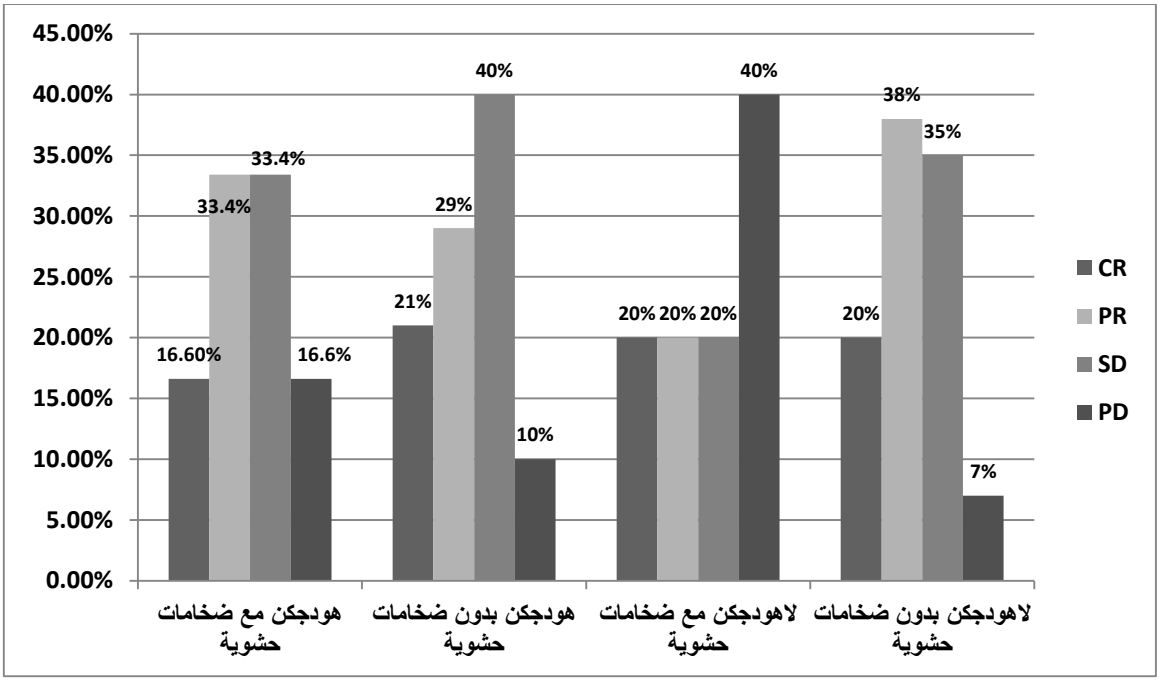
١١ مريضاً استجابة جزئية بنسبة ٢٩% (ORR=50%)، بينما أظهر ١٥ مريضاً استقراراً للمرض بنسبة ٤٠%، وحدث ترقٍ للمرض عند ٤ مرضى بنسبة ١٠%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.58).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كان لديهم ضخامات حشوية قبل العلاج والبالغ عددهم ٥ مرضى، فقد أظهر مريض واحد استجابة كاملة بنسبة ٢٠%، وأظهر مريض واحد استجابة جزئية بنسبة ٢٠% (ORR=40%)، وأظهر مريض واحد أيضاً استقراراً للمرض بنسبة ٢٠%، وحصل ترقٍ للمرض عند مريضين بنسبة ٤٠%، أما المرضى الذين كانت لم يكن لديهم حمل ورمي والبالغ عددهم ٢٩ مريضاً، فقد أظهر ٦ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢٠%، وأظهر ١١ مريضاً استجابة جزئية بنسبة ٣٨% (ORR=58%)، بينما أظهر ١٠ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٥%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريض واحد بنسبة ٧%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.115)،والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (٣٩) : نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الضخامات الحشوية قبل العلاج

ضخامات حشوية	هودجكن		لاهودجكن		المجموع
	يوجد N (%)	لا يوجد N (%)	يوجد N (%)	لا يوجد N (%)	N (%)
هدأة كاملة	(16.6%) 2	(21%) 8	(20%) 1	(20%) 6	(20.3%) 17
هدأة جزئية	(33.4%) 4	(29%) 11	(20%) 1	(38%) 11	(32.1%) 27
مرض مستقر	(33.4%) 4	(40%) 15	(20%) 1	(35%) 10	(35.7%) 30
مرض مترقي	(16.6%) 2	(10%) 4	(40%) 2	(7%) 2	(11.9%) 10
المجموع	(14.3%) 12	(45.2%) 38	(6%) 5	(34.5%) 29	(100%) 84
P-Value	٠,٥٨٠		0.115		-

الشكل (٢٩) : نسب الاستجابة على العلاج حسب وجود الضخامات الحشوية قبل العلاج



أما مرضى لمفوما هودجكن الذين كان لديهم ارتفاع في سرعة التثفل قبل العلاج والبالغ عددهم ٢٧ مريضاً، فقد أظهر ٥ مرضى استجابة كاملة بنسبة ١٨%، وأظهر٨ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٠%(ORR=48%)، بينما أظهر ٩ مرضى استقراراً للمرض بنسبة 3٤%، وحصل ترقٍ للمرض عند ٥ مرضى بنسبة ١٨%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم ارتفاع في سرعة التثفل والبالغ عددهم ٢٣ مريضاً، فقد أظهر ٥ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢٢%، وأظهر ٧

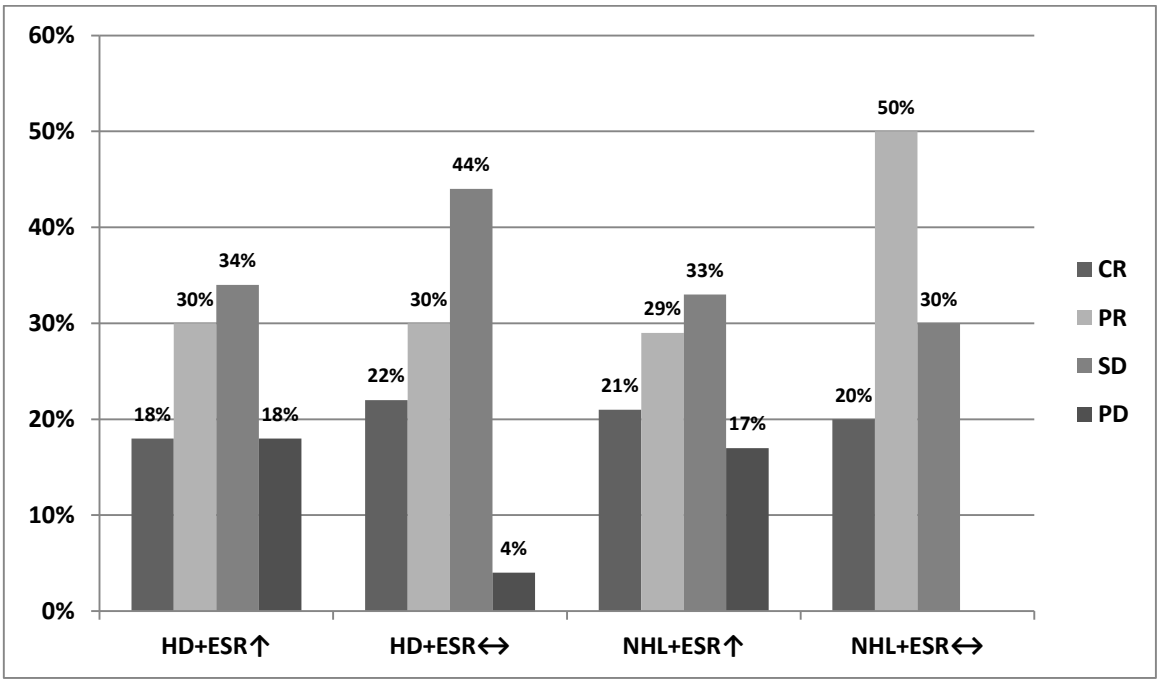
مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٠% (ORR=52%)، بينما أظهر ١٠ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٤٤%، وحدث ترقٍ للمرض عند مريض واحد بنسبة ٤%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.475).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كان لديهم ارتفاع في سرعة التثفل قبل العلاج والبالغ عددهم ٢٤ مريضاً، فقد أظهر ٥ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢١%، وأظهر٧ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٢٩%(ORR=50%)، بينما أظهر ٨ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٣%، وحصل ترقٍ للمرض عند٤ مرضى بنسبة ١٧%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم ارتفاع في سرعة التثفل والبالغ عددهم ١٠ مرضى، فقد أظهر مريضان استجابة كاملة بنسبة ٢٠%، وأظهر ٥ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٥٠% (ORR=70%)، بينما أظهر ٣ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٠%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.637)،والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (٤٠) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم سرعة التثفل قبل العلاج

سرعة التثفل	هودجكن		لاهودجكن		المجموع N (%)
	مرتفع N (%)	طبيعي N (%)	مرتفع N (%)	طبيعي N (%)	
هدأة كاملة	(18%) 5	(22%) 5	(21%) 5	(20%) 2	(20.3%) 17
هدأة جزئية	(30%) 8	(30%) 7	(29%) 7	(50%) 5	(32.1%) 27
مرض مستقر	(34%) 9	(44%) 10	(33%) 8	(30%) 3	(35.7%) 30
مرض مترق	(18%) 5	(4%) 1	(17%) 4	(0%) 0	(11.9%) 10
المجموع	(32.1%) 27	(27.4%) 23	(28.5%) 24	(12%) 10	(100%) 84
P-Value	٠,٤٧٥		٠,٦٣٧		-

الشكل (٣٠) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم سرعة التثفل قبل العلاج



أما مرضى لمفوما هودجكن الذين كان لديهم ارتفاع في ال LDH قبل العلاج والبالغ عددهم ٣٧ مريضاً، فقد أظهر ٧ مرضى استجابة كاملة بنسبة ١٩%، وأظهر١٠ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٢٧% (ORR=46%)، بينما أظهر ١٤ مريضاً استقراراً للمرض بنسبة 38%، وحصل ترق للمرض عند ٦ مرضى بنسبة ١٦%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم ارتفاع في ال LDH والبالغ عددهم ١٣ مريضاً، فقد أظهر ٣ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢٢%، وأظهر٥ مرضى

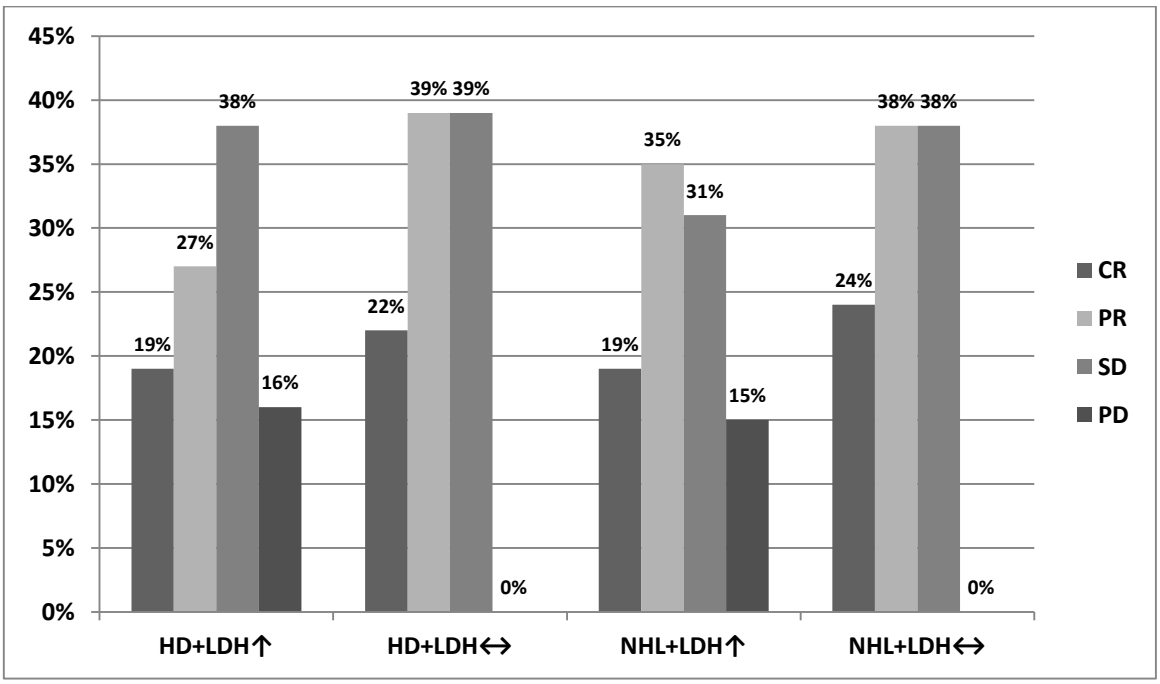
استجابة جزئية بنسبة ٣٩%(ORR=61%)، وأظهر ٥ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٩%، وكان الاختلاف بين المجموعتين هام إحصائياً (P-value = 0.045).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كان لديهم ارتفاع في ال LDH قبل العلاج والبالغ عددهم ٢٦ مريضاً، فقد أظهر ٥ مرضى استجابة كاملة بنسبة ١٩%، وأظهر٩ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٥% (ORR=54%)، بينما أظهر ٨ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣١%، وحدث ترقٍ للمرض عند ٤ مرضى بنسبة ١٥%، أما المرضى الذين لم يكن لديهم ارتفاع في ال LDH والبالغ عددهم ٨ مرضى، فقد أظهر مريضان استجابة كاملة بنسبة ٢٤%، وأظهر ٣ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٨% (ORR=62%)، وأظهر ٣ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٨%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.514)،والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (٤١) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم ال LDH قبل العلاج

LDH	هودجكن		لا هودجكن		المجموع N (%)
	مرتفع N (%)	طبيعي N (%)	مرتفع N (%)	طبيعي N (%)	
هدأة كاملة	(19%) 7	(22%) 3	(19%) 5	(24%) 2	(20.3%) 17
هدأة جزئية	(27%) 10	(39%) 5	(35%) 9	(38%) 3	(32.1%) 27
مرض مستقر	(38%) 14	(39%) 5	(31%) 8	(38%) 3	(35.7%) 30
مرض مترق	(16%) 6	(0%) 0	(15%) 4	(0%) 0	(11.9%) 10
المجموع	(44%) 37	(15.5%) 13	(31%) 26	(9.5%) 8	(100%) 84
P-Value	٠,٠٤٥		٠,٥١٤		-

الشكل (٣١) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم ال LDH قبل العلاج



أما مرضى لمفوما هودجكن الذين كانت لديهم قيم الأبومين منخفضة قبل العلاج والبالغ عددهم ٢٥ مريضاً، فقد أظهر ٤ مرضى استجابة كاملة بنسبة ١٦%، وأظهر٧ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٢٨% (ORR=44%)، بينما أظهر ٩ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٦%، وحصل ترقٍ للمرض عند ٥ مرضى بنسبة ٢٠%، أما المرضى الذين كانت لديهم قيم الألبومين سوية والبالغ عددهم ٢٥ مريضاً، فقد أظهر ٦ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢٤%، وأظهر ٨ مرضى

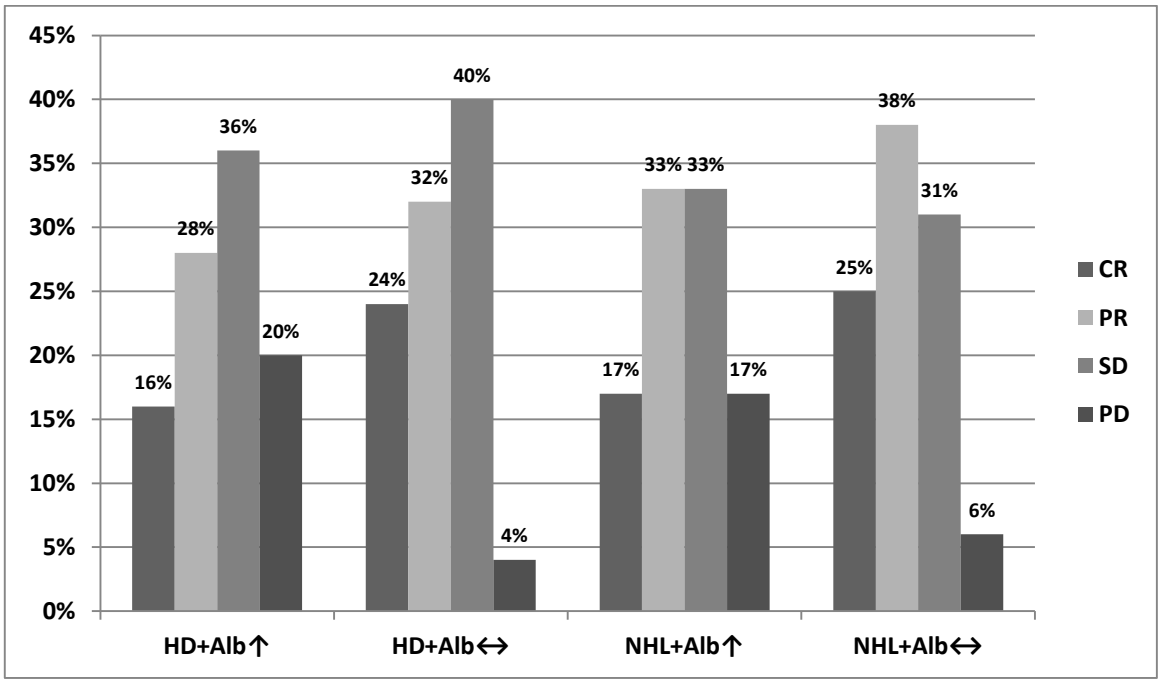
استجابة جزئية بنسبة ٣٢% (ORR=56%)، وأظهر ١٠ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٤٠%، بينما حصل ترقٍ للمرض عند مريض واحد بنسبة ٤%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.247).

أما مرضى لمفوما لاهودجكن الذين كانت لديهم قيم الألبومين منخفضة قبل العلاج والبالغ عددهم ١٨ مريضاً، فقد أظهر ٣ مرضى استجابة كاملة بنسبة ١٧%، وأظهر٦ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٣% (ORR=50%)، كما أظهر ٦ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣٣%، وحصل ترقٍ للمرض عند ٣ مرضى بنسبة ١٧%، أما المرضى كانت لديهم قيم الألبومين سوية والبالغ عددهم ١٦ مريضاً، فقد أظهر ٤ مرضى استجابة كاملة بنسبة ٢٥%، وأظهر ٦ مرضى استجابة جزئية بنسبة ٣٨% (ORR=63%)، وأظهر ٥ مرضى استقراراً للمرض بنسبة ٣١%، فيما حصل ترقٍ للمرض عند مريض واحد بنسبة ٦%، وكان الاختلاف بين المجموعتين غير هام إحصائياً (P-value = 0.535)،والجدول التالي يبين ذلك :

الجدول (٤٢) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم الألبومين قبل العلاج

الألبومين	هودجكن		لا هودجكن		المجموع N (%)
	منخفض N (%)	طبيعي N (%)	منخفض N (%)	طبيعي N (%)	
هدأة كاملة	(16%) 4	(24%) 6	(17%) 3	(25%) 4	(20.3%) 17
هدأة جزئية	(28%) 7	(32%) 8	(33%) 6	(38%) 6	(32.1%) 27
مرض مستقر	(36%) 9	(40%) 10	(33%) 6	(31%) 5	(35.7%) 30
مرض مترق	(20%) 5	(4%) 1	(17%) 3	(6%) 1	(11.9%) 10
المجموع	(29.8%) 25	(29.8%) 25	(21.4%) 18	(19%) 16	(100%) 84
P-Value	٠,٢٤٧		٠,٥٣٥		-

الشكل (٣٢) : نسب الاستجابة على العلاج حسب قيم الألبومين قبل العلاج



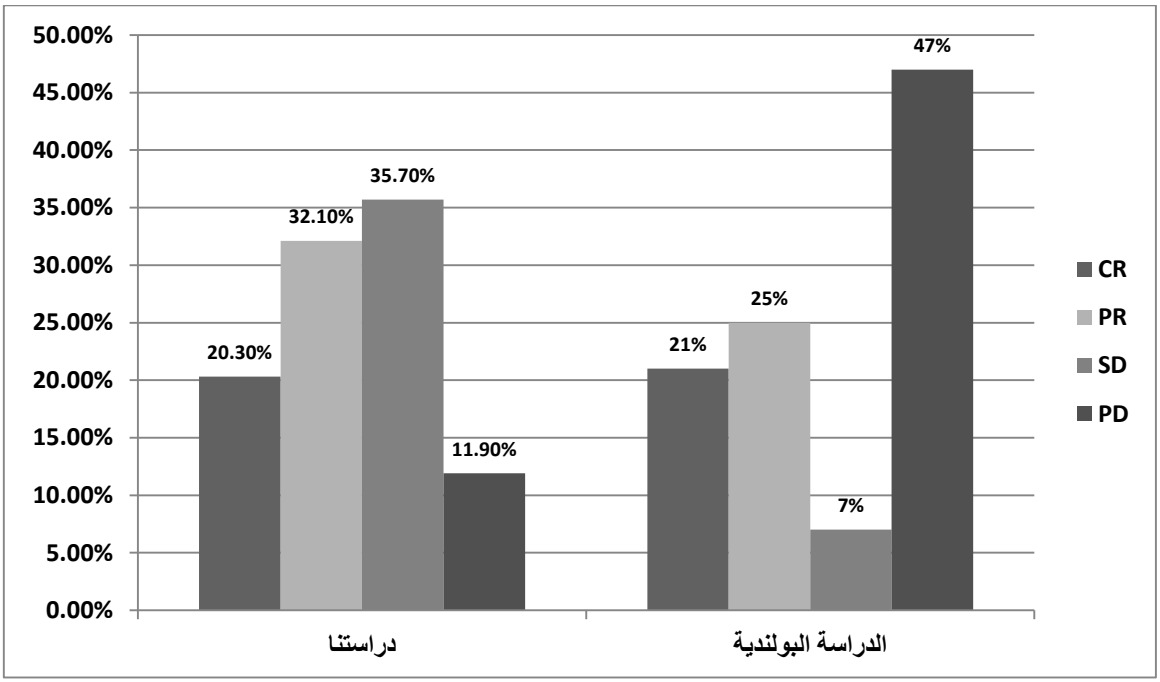
وبالمقارنة مع الدراسة البولندية التي قام بها الباحث (Rybka, et al 2015) والتي شملت مرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن ناكسين أو معندين على خطين علاجيين أو أكثر، وتلقوا علاجاً كيميائياً بالجيمسيتابين كمركب وحيد أو بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى، وتم تقييمهم بعد تلقي ثلاثة أشواط، كانت نسبة الاستجابة الكاملة ٢١%،

ونسبة الاستجابة الجزئية ٢٥% (ORR=46%)، وكانت نسبة المرض المستقر ٤٧%، بينما حدث ترقٍ للمرض عند ٧% من المرضى، والجدول (42) يوضح مقارنة النتائج بين دراستنا والدراسة البولندية:

الجدول (٤٣) : مقارنة دراستنا مع الدراسة البولندية للباحث Rybka, et al 2015 :

	دراستنا	Rybka, et al 2015
حجم العينة	84	68
مرضى الدراسة	HD+NHL	HD+NHL
الهدأة الكاملة	١٧ (٢٠,٣%)	١٤ (٢١%)
الهدأة الجزئية	٢٧ (٣٢,١%)	١٧ (٢٥%)
المرض المستقر	٣٠ (٣٥,٧)	٥ (٧%)
المرض المترقي	١٠ (١١,٩%)	٣٢ (٤٧%)

الشكل (٣٣) : مقارنة دراستنا مع الدراسة البولندية للباحث Rybka, et al 2015



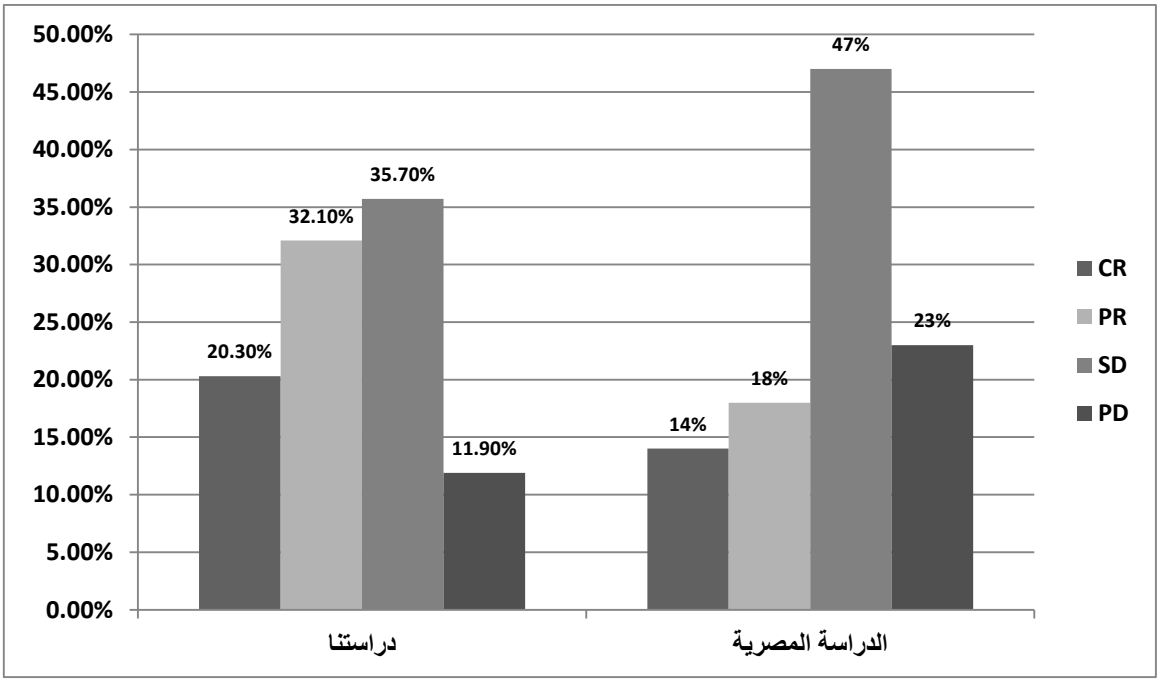
نلاحظ تقارب النتائج بين دراستنا والدراسة البولندية عند المرضى الذين حققوا الاستجابة التامة والجزئية، بينما هناك اختلاف ملحوظ في نسب المرض المترقي والمرض المستقر، وقد يعود هذا الاختلاف إلى تقييم المرضى بال PETscan في مرضى الدراسة البولندية، بينما تم تقييم المرضى لدينا بالتصوير الطبقي المحوري CTscan.

وفي دراسة مصرية للباحث Elsamany S, et al أجريت عام ٢٠١٤ وشملت 43 مريضاً مشخص لهم لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن ناكسين، وتلقوا علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين والسيسبلاتين والديكساميتازون أظهرت نسبة استجابة كاملة ١٤%، مع نسبة استجابة جزئية ١٨% (ORR=32%)، وكان نسبة المرض المستقر 47%، بينما كانت نسبة المرض المترقي 23%، والجدول (43) يظهر المقارنة بين دراستنا والدراسة المصرية:

الجدول (٤٤) : مقارنة دراستنا مع الدراسة المصرية للباحث Elsamany, et al 2014 :

	دراستنا	Elsamany, et al
حجم العينة	84	43
مرضى الدراسة	HD+NHL	HD+NHL
الهدأة الكاملة	١٧ (٢٠,٣%)	6 (14%)
الهدأة الجزئية	٢٧ (٣٢,١%)	8 (18%)
المرض المستقر	٣٠ (٣٥,٧)	20 (٤٧%)
المرض المترقي	١٠ (١١,٩%)	١٠ (٢٣%)

الشكل (٣٤) : مقارنة دراستنا مع الدراسة المصرية للباحث Elsamany, et al 2014 :



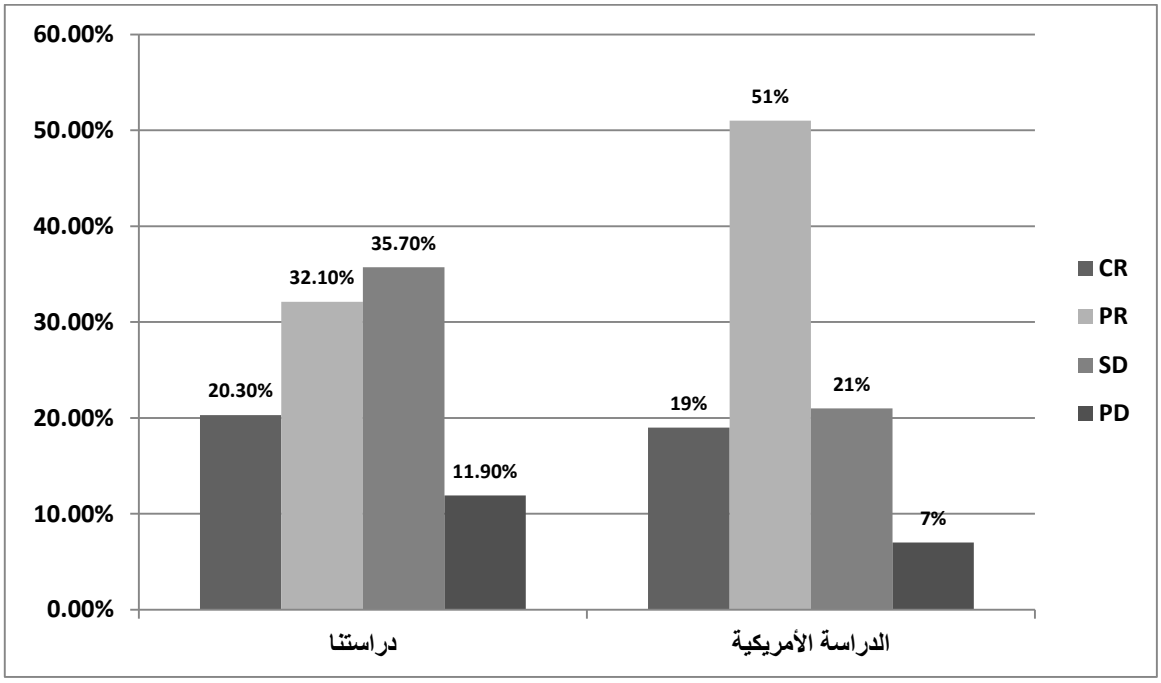
نلاحظ اختلاف نسب الاستجابة بين دراستنا والدراسة المصرية، وقد يكون سبب هذا الاختلاف بسبب استعمال الجيمسيتابين بالمشاركة مع السيسبلاتين والديكساميتازون كخيار علاجي عند جميع المرضى، بينما اعتمدت دراستنا على مشاركة الجيمسيتابين مع الفينوريلبين و الكاربوبلاتين، وكذلك إلى اختلاف الوسائل التشخيصية.

وفي دراسة أمريكية للباحث Bartlett NL, et al عام ٢٠٠٧، وأجريت على ٩١ مريضاً مشخص لديهم لمفوما هودجكن ناكسين ومعندين على العلاج وتلقوا علاجاً مشاركاً بالجيمسيتابين، الفينوريلبين والدوكسوروبيسين المنحل بالدسم Liposomal Doxorubicine، كانت نسبة الاستجابة الكاملة ١٩%، والاستجابة الجزئية ٥١% (ORR=70%)، وكانت نسبة المرض المستقر ٢٣%، فيما حدث ترقي للمرض عند ٧% من المرضى، والجدول التالي يظهر المقارنة بين دراستنا والدراسة الأمريكية:

الجدول (٤٥) : مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية للباحث Bartlett NL, et al ٢٠٠٧ :

	دراستنا	Bartlett NL, et al
حجم العينة	٨٤	91
مرضى الدراسة	HD+NHL	HD
الهدأة الكاملة	١٧ (%٢٠,٣)	17 (%١٩)
الهدأة الجزئية	٢٧ (%٣٢,١)	٤٧ (%٥١)
المرض المستقر	٣٠ (٣٥,٧)	٢١ (%٢٣)
المرض المترقي	١٠ (%١١,٩)	٦ (%٧)

الشكل (٣٥) : مقارنة دراستنا مع الدراسة الأمريكية للباحث Bartlett NL, et al 2007 :



نلاحظ تقارب نسب الاستجابة التامة في كلا الدراستين، بينما نلاحظ اختلافاً في باقي النسب وقد يكون ذلك بسبب استعمال الجيمسيتابين بالمشاركة مع الفينوريلبين والدوكسوروبيسين كخيار علاجي عند جميع المرضى في الدراسة الأمريكية، بينما اعتمدت دراستنا على مشاركة الجيمسيتابين مع الفينوريلبين و الكاربوبلاتين، كما قد يعود ذلك لاختلاف الوسائل الاستقصائية لتحديد الاستجابة.

٢-٥- الاستنتاج :

- **يعتبر العلاج بالجيمسيتابين بالمشاركة مع المركبات الكيميائية الأخرى علاجاً إنقاذياً مناسباً لمرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين وخاصةً المعندين على العلاج الكيميائي وغير المرشحين للزرع، حيث حقق نسبة استجابة جيدة بعد تلقي ثلاثة أشواط علاجية، فكانت نسبة الاستجابة الكلية (ORR=52.4%).**
- كانت نسب الاستجابة لمرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن متقاربة، حيث كانت نسبة الاستجابة الكلية لمرضى هودجكن (ORR=50%)، أما بالنسبة لمرضى لاهودجكن فكانت (ORR=56%).

- بالنسبة للمشاركة العلاجية، كانت نسب الاستجابة الكلية لمرضى لمفوما هودجكن على العلاج المشارك بالجيمسيتابين والفينوريلبين أفضل من نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين (٥٥% مقابل ٤٧%)، أما بالنسبة لمرضى لاهودجكن فكانت نسبة الاستجابة الكلية على العلاج بالجيمسيتابين والكاربوبلاتين أفضل من نسب الاستجابة على العلاج بالجيمسيتابين والفينوريلبين (٦٢% مقابل ٤٦,٥%).
- أما بالنسبة للمرضى الناكسين والمعندين، فقد كانت نسب الاستجابة عند المرضى الناكسين أفضل بشكل ملحوظ من نسب الاستجابة عند المرضى المعندين بالنسبة لكل من مرضى هودجكن (٦٣% مقابل ٣٥%) ومرضى لاهودجكن (٦٢,٥% مقابل ٤٠%).
- وبالنسبة لإصابة نقي العظم قبل البدء بالعلاج، فقد أظهر المرضى الذين كانت لديهم خزعة العظم سلبية نسبة استجابة كلية أفضل من المرضى الذين كانت لديهم خزعة العظم إيجابية بالنسبة لكل من مرضى لمفوما هودجكن (٥٢% مقابل ٣٧,٥%) ومرضى لمفوما لاهودجكن (٥٧% مقابل ٥٠%).
- أما بالنسبة للحمل الورمي الكبير، فقد أظهر المرضى الذين لم يكن لديهم حمل ورمي نسبة استجابة كلية أفضل ممن كان لديهم حمل ورمي قبل العلاج وذلك بالنسبة لمرضى هودجكن (٥١% مقابل ٤٣%) ومرضى لاهودجكن (٥٩% مقابل ٥٠%).
- بالنسبة للضخامات الحشوية، كانت نسب الاستجابة الكلية للمرضى الذين لم يكن لديهم ضخامات حشوية قبل العلاج أفضل من نسب الاستجابة عند المرضى الذين كانت لديهم ضخامات حشوية وذلك بالنسبة لمرضى لاهودجكن (٥٨% مقابل ٤٠%)، بينما كانت نسب الاستجابة نفسها في المجموعتين بالنسبة لمرضى هودجكن (٥٠% بكلا المجموعتين).
- أما بالنسبة لسرعة التثفل، فكانت نسبة الاستجابة الكلية متقاربة ما بين مرضى هودجكن الذين كانت لديهم سرعة التثفل مرتفعة أو طبيعية قبل العلاج (٤٨% و ٥٢% على التوالي)، بينما كانت نسبة الاستجابة عند مرضى لاهودجكن الذين كانت لديهم سرعة التثفل طبيعية أفضل بشكل ملحوظ من أولئك الذين كانت لديهم سرعة التثفل مرتفعة (٧٠% مقابل ٥٠%).
- وبالنسبة لقيم ال LDH المصلية، فكانت نسبة الاستجابة الكلية بالنسبة للمرضى الذين كانت لديهم المستويات المصلية طبيعية افضل من أولئك الذين كانت مستوياتهم المصلية مرتفعة بالنسبة لمرضى هودجكن (٦١% مقابل ٤٦%) ومرضى لاهودجكن (٦٢% مقابل ٥٤%).
- أما فيما يتعلق بقيم الألبومين المصلية، فكانت نسبة الاستجابة الكلية عند المرضى الذين كانت المستويات المصلية طبيعية أفضل ممن كانت مستوياتهم المصلية منخفضة بالنسبة لمرضى هودجكن (٥٦% مقابل ٤٤%) ومرضى لاهودجكن (٦٣% مقابل ٥٠%).

٢-٦- التوصيات :

١) نوصي بتطبيق الجيمسيتابين بالمشاركة مع الكاربوبلاتين والفينوريلبين في علاج مرضى لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن الناكسين والمعندين على العلاج وغير المرشحين لزرع نقي العظم.

٢) اعتماد التقييم بعد ٣ أشواط من العلاج بالجيمسيتابين من أجل تقييم مدى الاستجابة.

٣) إجراء دراسات مكملة لهذه الدراسة من أجل تقييم معدل البقيا عند مرضى الدراسة.

٤) إجراء دراسات مستقبلية لتحديد المشاركة المثلى، بحيث تستكمل المعالجة ل ٤-٦ أشواط أخرى مع المتابعة ل ٦ أشهر أخرى على الأقل من أجل التقييم الدقيق.

References المراجع

1- **Brice P:** Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2008, 141, 3-13.

2- **Appelbaum F R:** Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma, yesterday, today, and tomorrow. J Clin oncol 2008, 26, 2927-2929.
3- **Burris H A, et al**: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer, a randomized trial. J Clin Oncol 1997, 15, 2403-2413.
4- **Sandler A B, et al**: Phase III trials of gemcitabine plus cisplatin vs. cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2000, 18, 122-130.
5- **Von der Masse H, et al:** Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin oncol 2000, 18, 3068-3077.
6- **Crump M, et al:** Gemcitabine, dexamethazone and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma, a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groups (NCIC-CTG). Cancer 2004, 101, 1835-1842.
7- **Bai B, et al:** Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-days schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Med oncol 2013, 30, 350-356.
8- **Gandhi V, et al:** Modulatory activity of 29,29-diflurodeoxycytidine on the phosphorylation and cytotoxicity of arabinosyl nucleosides. Cancer Res 1990, 50, 3675-3680.
9- **Hertel L W, et al:** Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (29,29-difluoro-29-deoxycytidine). Cancer Res 1990, 50, 4417-4422.
10- **Thankamma V, et al:** Oxford Desk Reference, Chapter Lymphoma Hodgkin. 2011, P436.
11- **Canellos G P, et al:** Long Term Follow-up of Hodgkin`s Disease Trial. New England Journal of Medicine 2002, 346, 1417-1418.
12- **Lichtman M A, et al:** Hodgkin`s Lymphoma, in Williams Hematology 7th edition 2009, chap97, 1603-1623.

13- **National Cancer Institute**, Surveillance Epidemiology and End Results. www.seer.cancer.gov. Age-Adjusted Rate by Data Type Hodgkin Lymphoma, All Ages, All Races, Both Sexes 1992-2010. April 2013.
14- **Sant M, et al:** Incidence of Hematologic Malignancies in Europe by Morphologic Subtype, Results of the Haemacare Project. Blood 2010, 116, 3724.
15- **Ries L A, et al:** SEER Cancer Statistics Review 1973-1994, National Cancer Institute. NIH publ no 1997, 97, 2789.
16- **Correa p, et al:** Geographic Pathology of Lymphoreticular Tumors, Summary of Survey from The Geographic Pathology Committee, the Enternational Union Against Cancer. J Natl Cancer Inst 1997, 50, 1609.
17- **Stien S R, et al:** Wintrobe`s Clinical Hematology, 12th edition 2009, chap96, p2311.
18- **Rostgaard K, et al:** Characteristics of Hodgkin`s Lymphoma After Infectious Mononucleosis. N Engl J Med 2003, 349, 1324.
19- **Chang E T, et al:** Childhood Social Environment and Hodgkin`s Lymphoma, New Findings from Population Based Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004, 13, 1361.
20- **Glaser S L, et al:** Exposure to Childhood Infections And Risk Of Epstien-Barr Virus Defined Hodgkin`s Lymphoma in Woman. Int J Cancer 2005, 115, 59.
21- **Flavell K J, et al:** South Asian Ethnicity and Material Deprivation Increase The Risk of Epstien-Barr Virus Infection in Childhood Hodgkin`s Disease. Br J Cancer, 85, 350.
22- **Biggar R J, e al:** Hodgkin Lymphoma and Immunodeficiency in Persons with HIV/AIDS. Blood 2006, 108, 3786-3791.
23- **Landgren O, et al:** Hodgkin Lymphoma Among US Solid Organ Transplant Recipients. National Institute Of Health USA 2010.
24- **Lukes R J, et al:** Report of the Nomenclature Committee. Cancer Res 1966, 26, 1311.
25- **Swerdlow SH, et al:** World Health Organization Classification of Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, IARC Press, Lion 2008.
26- **Gorczyca w, et al:** An Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology, 2nd edition 2004, chap 6.
27- **Bain J B, et al:** Bone Marrow Pathology, 4th edition 2008, chap 6.
28- **Brauninger A, et al:** Typing the Histogenetic Origin of the Tumor Cells of Lymphocytes-rich Classical Hodgkin`s Lymphoma in Relation to tumor Cells of

Classical and Lymphocyte-predomenance Hodgkin`s Lymphoma. Cancer Res 2003, 63, 1644.

29- **Gupta R K, et al:** Clinical Evaluation and Staging of Hodgkin`s Disease, in Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, p2317.

30- **Stien S R, et al:** Wintrobe`s Clinical Hematology, 12th edition 2009, chap96, p2312-2314.

31- **Engert A, et al:** Hodgkin`s Lymphoma in Eldery Patient, A comprehensive Retrospective Analysis from the German Hodgkin`s Study Group. Journal of Clinical Oncology 2005, 23, 5052.

32- **Hasenclever D, et al:** A Prognostic Factors for Advanced Hodgkin`s Disease, International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin`s Disease. N Engl J 1998, 339, 1506.

33- **Vassilakopoulos T P, et al:** Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Bone Marrow Involvement in Patient with Hodgkin Lymphoma. Blood, 2005, 105, 1875.

34- **Provan D, et al:** Lymphpma, Hodgkin Lymphoma, in Oxford Handbook of Clinical Haematology 4th edition, 2015, chap5, p217.

35- **Vincent T, et al:** A Selective History of the Therapy of Hodgkin`s Disease, from www.weliyonlinelibrary.com, Aug 21th 2003. Retrieved, June 29th 2013.

36- **Devita V T, et al:** combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin`s Disease. Ann Intern Med 1970, 73, 881-893.

37- **Bonnadona G, et al:** Combination Chemotherapy of Hodgkin`s Disease with Adriamycin, Bleomycine, Vinblastine and Imidazole Carboxamide versus MOPP. Cancer 1975, 36, 252-259.

38- **Engert A, et al:** Escalated-dose BEACOPP in the Treatment of Patient with Advanced-stage Hodgkin`s Lymphoma, 10 years of Follow-up of the GHSG HD9 Study. Journal of Clinical Oncology 2009, 27, 4548, 54.

39- **Bonadonna G, et al:** ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long term results. J Clin Oncol 2004: 22, 2835-2841.

40- **Advani RH, et al:** Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early stage Hodgkin Lymphoma: mature result of the G4 trial. Ann Oncol 2013: 24, 1044-1048.

41- **Eich Ht, et al:** Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patient with early unfavorable Hodgkin's Lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trials. J Clin Oncol 2010; 28, 4199-4206.

42- **Johnson P, et al:** Adapted treatment guided by interm PET-CT scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016; 374, 2419-2429**.**

43- **Raemaekers JM, et al:** Omitting Radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increase risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol 2014; 32, 1188-1194.

44- **Homing SJ, et al:** Stanford V and Radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol 2002; 20, 630-637.

45- **Gordon LI, et al:** Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). J Clin Oncol 2013; 31, 684-691.

46- **Von Tresckow B, et al:** Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30, 907-913.

47- **Engert A, et al:** Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patient with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a radomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet 2012; 379, 1791-1799.

48- **Edwards-Bennett SM, et al:** Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Oncol 2010; 21, 574-581.

49- **Duggan DB, et al:** Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: reportof an intergroup trial. J Clin Oncol 2003; 21, 607-614.

50- **Schlembach PJ, et al:** Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. Cancer J 2002; 8, 377-383.

51- **Wilder RB, et al:** European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. Cancer 2002; 94, 1731-1738.

52- **Wirth A, et al:** Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. Cancer 2005; 104, 1221-1229.

53- **Nagova I, et al:** Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol 2005; 16, 1683-1687.

54- **Chen RC, et al:** Earle-stage lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. J Clin Oncol 2010; 28, 136-141.

55- **Chen RW, et al:** Results of a phase II study of brentoximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory HL prior to AHCT [abstract]. Blood 2014; 124, Abstract 501.

56- **Johnston PB, et al:** A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2010; 85, 320-324.

57- **Moskowitz AJ, et al:** Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31, 456-460.

58- **Ansell SM, et al:** PD-1 blockade with nivolumab in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372, 311-319.

59- **Armand P, et al:** Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. J Clin Oncol 2016; 23, 1522-1529.

60- **Provan D, et al:** Lymphpma, Response Criteria for Lymphoma, in Oxford Handbook of Clinical Haematology ^{4th} edition, 2015,chap5, p209.

61- **Bonfante V, et al:** Outcome of Patients with Hodgkin`s Disease Failing after Primary MOPP/ABVD. Journal of Clinical Oncology 1997, 15, 528.

62- **Radman I, et al:** Long-term Result of Conventional-dose Salvage Chemotherapy in Patient with Refractory and Relapsed Hodgkin`s Disease. Ann Oncol 2002, 13, 1650.

63- **Josting A, et al:** New Prognostic Score Based on Treatment Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin`s Lymphoma Registered in the Database of the German Hodgkin`s Lymphoma Study Group. Journal of Clinical Oncology 2002, 20, 221.

64- **Viviani S, et al:** Salvage Chemotherapy in Hodgkin`s Disease, Result in Patients Relapsing More Than Twelve Months After First Complete Remission. Ann Oncol, 1, 123.

65- **Ferme C, et al:** Intensive Salvage Therapy with High-dose Chemotherapy for Patients with Advanced Hodgkin`s Disease in Relapse or Failure after Initial Chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 2002, 20, 467.

66- **Rybka J, et al:** Gemcitabine-based Treatment in Poor-prognosis Patient with Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. Adv Clin Exp Med 2015, 24, 5, 783-789.

67- **Bartlett NL, et al:** Gemcitabine, Vinorelbine and Pegylated Liposomal Doxorubicin (GVD), a Salvage Regimen in Relapsed Hodgkin's Lymphoma, CALGB 59804. Ann Oncol 2007, 18, 1071-1091.

68- **Lenz G, et al:** Aggressive Lymphomas. N Engl J Med 2010, 362, 1417.

69- **Walter J E.** Facts 2010-2011, The Leukemia and Lymphoma Society-Fighting Blood Cancer, from www.lls.org. 2012.

70- **Hurria A, et al:** Practical Geriatric Oncology 2010. From www.powels.com.

71- **Knight L.** Non Hodgkin Lymphoma, a Fact Sheet from the North Carolina Central Cancer Registry, State Center for Health Statics. June 2011.

72- **Dominik D, et al:** The Non Hodgkin Lymphoma, a Review of the Epidemiologic Literature. Int J Cancer 2007, 120, 1-39.

73- **Lichtman M A, et al:** The Clonal Lymphoid and Plasmacell Disease, in Williams Manual of Hematology 8th edition 2011, chap60, 449-450.

74- **Turner J J, et al:** Proposed Classification of Lymphoid Neoplasm for Epidemiologic Research from the Pathology Working Group of the International Epidemiology Consortium. Blood 2007, 110, 695-708.

75- **Brown L M, et al:** Risk of Multiple Myloma and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance among White and Black Male United States Veterans with Prior Autoimmune, Infectious, Inflammatory and Allergic Disorders. Blood 2008, 111, 3388, 94.

76- **Howlader M, et al:** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, from www.seer.cancer.gov. Nov 2010.

77- **Provan D, et al:** Lymphpma, Non Hodgkin Lymphoma, in Oxford Handbook of Clinical Haematology 4th edition 2015, chap5, 182-187.

78- **Jacobs H, e al:** Towards an Understanding of somatic hypermutation. Curr Opin Immunol 2001, 13, 208.

79- **Uckun FM, et al:** Biology and Treatment of Childhood T-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1998, 91, 735.

80- **Chang T, et al:** Family History of Hematopoietic Malignancy and Risk of Lymphoma. Journal of the National Cancer Institute 2005, 97, 19.

81- **Devita V T, et al:** Principles and Practice of Oncology, 9th edition 2011, from www.amazon.com.

82- **Anderson A, et al:** Population-based Study of Autoimmune Condition and the Risk of Specific Lymphoid Malignancies, National Cancer Institute. Int J Cancer 2009, 125, 398-405.

83- **Smedby E K, et al:** Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma by Subtype. Journal of the National Cancer Institute 2006, 10, 1093.

84- **Grulich A E, e al:** Altered Immunity as a Risk Factor for Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers 2007, 16, 405.

85- **Lichtman M A, et al:** The Clonal Lymphoid and Plasmacell Disease, in Williams Manual of Hematology 8th edition 2011, chap54, p380.

86- **Provan D, et al:** Leukaemia, B-CLL, in Oxford Handbook of Clinical Haematology 4th edition 2015, chap4, 166-167.

87- **Provan D, et al:** Haematologial Investigations , Cytogenetics, in Oxford Handbook of Clinical Haematology 4th edition 2015, chap16, p750.

88- **Scott S D, et al:** Rituximab, a New Therapeutic Monoclonal Antibody for Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer Pract 1998, 195, 7.

89- **Kahl B,et al:** Chemotherapy Combinations with Monoclonal Antibodies in Non-Hodgkin's Lymphoma. Semin Hematol 2008, 10, 1053.

90- **Campbel BA, et al:** Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. Cancer 2010; 116, 3797-3806.

91- **Michallet AS, et al:** Early stage follicular lymphoma: what is the clinical impact of the first-line treatment strategy? J Hematol Oncol 2013; 6, 45.

92- **Hiddemann w, et al:** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: result or a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106, 3725-3732.

93- Marcus R, et al: Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prenisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26, 4579-4586.

94- Robinson KS, et al: Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26, 4473-4479.

95- Friedberg JW, et al: The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011; 117, 2807-2812.

96- Czuczman MS, et al: Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23, 694-704.

97- Press OW, et al: Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. J Oncol 2013; 31, 314-320.

98- Chen L, et al: Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst 2005; 97, 1345-1353.

99- Goda JS, et al: Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. Cancer 2010; 116, 3815-3824.

100-Martinelli G, et al: Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin lymphoma resistant to or not eligible for anti-Helicobacter pylori therapy. J Clin Oncol 2005; 23, 1979-1983.

101-Milosevic R, et al: Splenectomy with chemotherapy vs surgery alone as initial treatment for splenic marginal zone lymphoma. World J Gastroenterol 2009;15, 4009-4015.

102-Else M, et al: Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol 2012; 159, 322-328.

103-Leitch HA, et al: Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003; 14, 1555-1561.

104-Bernstein SH, et al: A phase II multicenter trial of hyper-CVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol 2013; 24, 1587-1593.

105-Rummel MJ, et al: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381, 1203-1210.

106-Inwards DJ, et al: Long-term results of the treatment of patient with mantle cell lymphoma with cladrabine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. Cancer 2008; 113, 108-116.

107-Baiocchi RA, et al: Phase 2 trials of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. Cancer 2011; 117, 2442-2451.

108-Cohen BJ, et al: Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2001; 42, 1015-1022.

109-Rummel MJ, et al: Bendamustin plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas – final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) [abstract]. Blood 2010; 116, Abstract 856.

110-Pfreundschun m, et al: CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: 6-years results of an open-label randomized study of the MapThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2011; 12, 1013-1022.

111-Habermann TM, et al: Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cll lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24, 3121-3127.

112-Held G, et al: Role of radiotherapy to bulky disease in eldery patients with aggressive B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2014; 32, 1112-1118.

113-Jacobsen ED, et al: Brentoximab vedotin demonstrates objective response in phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 2015; 125, 1394-1402.

114-Brown K, e al: The Synthesis of Gemcitabine. Carbohydrate Research 2014, 387, 59–73.

115-Sneader W, et al: Drug Discovery, a History, 2005. p259.

116-Wiley J,et al: FDA Approval for Gemcitabine Hydrochloride, National Cancer Institute. Archived from the Original on 5 April 2017, Retrieved 22 April 2017.

117-Mini E, et al: Cellular Pharmacology of Gemcitabine. Annals of Oncology 2006, 17, 7–12.

118-Cerqueira N M, et al: Understanding Ribonucleotide Reductase Inactivation by Gemcitabine. A European Journal 2007, 8507, 15.