كلمة الشكر

تعلو المرساة و تفرد أشرعة الرحيل لتعانق نسمات الهواء

و تتسارع دقات القلوب التي اشتاقت لهذه اللحظة

لتتزاحم أكف الوداع و تتمازج المشاعر في كأس يجمع ألم الفراق و فرح

الانطلاق إلى المستقبل لنشق درب الكفاح الطويل فتحمل النوارس أجمل الذكريات

نقف قبل الرحيل لنبارك الجهود و نحيي التفاني والإخلاص

جهود الذين أسهموا في بناء العقول و صنع الإنسان ..إنسان الغد المشرق

و أخص بالشكر

الأستاذ الدكتور عثمان حمدان

احتراما وتقديرا له للإشراف على هذا العمل

الإهداء

إلى من علمني كيف أبدأ و علمني كيف أستمر

فكان بوصلتي في طريقي إلى معلمي الأول

إلى والدي

إلى التي أضاءت دربي بدعائها

و كانت كالشمس بدفئها و حنانها

إلى من حزنت لحزني و فرحت لفرحي

إلى من كانت معي في كل لحظة

إلى أمي

إلى صديقي

إلى من تحلو معه الأوقات

إلى من أشعر بقربه بالأمان

إلى أخي

إلى حبي الأول والأخير

إلى توأم روحي حتى لحظة الموت

إلى قلبي و روحي

إلى من شجعني و ساندني

إلى زوجي

إلى رفاق الدرب

إلى من تقاسمت معهم لحظات الفرح والحزن

إلى من كانوا معي في أتعب اللحظات

إلى أصدقائي

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة راجعة لنتائج علاج لمفوما لاهودجكن عند الأطفال وفق البروتوكولات المختلفة – دراسة مقارنة.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب أمراض الدم والأورام عند الأطفال

بإشراف الأستاذ : **د.عثمان حمدان**

رئاسة الاستاذة : **د.سمير سرور**

إعداد الطالبة **د.سارة عثمان**

الفهرس

القسم النظري

المقدمة .....

الحدوث والوبائيات .....

عوامل الخطورة .....

التشريح المرضي .....

الأنماط النسيجية .....

Precursor Lymphomas .....

لمفوما بوركيت .....

DLBL .....

ALCL .....

اللمفوما الجريبية .....

التصنيف المرحلي .....

وسائل التشخيص .....

العلاج .....

القسم العملي

ملخص الدراسة .....

الهدف من الدراسة .....

مكان و زمان الدراسة .....

تصميم الدراسة .....

مجموعة الدراسة .....

طريقة الدراسة والمواد .....

النتائج .....
المناقشة .....
الاستنتاج .....
التوصيات .....
المراجع .....

القسم النظري

1) مقدمة (Introduction)

مجموعة من اللمفومات غير المصنفة تحت صنف لمفوما هودجكن (1) وتتميز عن لمفوما هودجكن بكثرة الأعراض الجهازية والانتشارات الدموية وقد تطور الإنذار بشكل كبير في العقدين الأخيرين .
كانت نسبة الوفاة 80% وعلى الأغلب خلال أول سنتين من التشخيص والشفاء كان محصورا في الورم الموضع ،أما حاليا بعد تطبيق أنظمة العلاج الحديثة تصل نسبة الشفاء إلى حوالي 80% حتى في المراحل المتقدمة.

2)الحدوث والوبائية (Incidence and Epidemiology)

يختلف عمر الحدوث في بقاع العالم وتأتي في المرتبة الثالثة بعد الابيضاضات وأورام الدماغ في البلدان المتقدمة(2).
وتشكل 15% من سرطانات الطفولة وهي أشيع من لمفوما هودجكن في العمر أقل من 10 سنوات،بينما تصبح لمفوما هودجكن أشيع بمرتين في المرحلة العمرية بين 15-19 سنة (3-4).
تقدر نسبة الحدوث في الولايات المتحدة 750-800 حالة سنويا .
و تلاحظ سيطرة للذكورعند كل المجموعات العمرية،كما أنها غير شائعة تحت عمر 5 سنوات(2).
يختلف عمر الحدوث حسب النمط النسيجي (2) : حيث تشيع لمفوما بوركيت بالفئة العمرية (15-5) سنة بينما تصيب لمفوبلاستيك لمفوما (لمفوما الأرومة اللمفاوية) كل الأعمار و تكون لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBL ولمفوما الخلية الكبيرة الكشمية ALCL أشيع في الأعمار الأكبر والمراهقين.

3)عوامل الخطورة (Risk factors)

إن السبب الأساسي غير معروف ولكن العوامل التالية تزيد خطورة الإصابة:

- استخدام المبيدات الحشرية يزيد خطورة الإصابة دون تحديد مادة مسؤولة بذاتها (5).
- التعرض للأدوية مثل مثبطات المناعة (Infiliximab) – مثبطات المناعة بعد زرع النقي وهي نادرة (6-7).
- أعواز المناعة الخلقية والمكتسبة (داء بروتون – رنح توسع الشعيرات – CVID ويسكت ألدريش – الداء اللمفاوي التكاثري – العوز المناعي المختلط الشديد)(8-9-10)
- الإنتانات الفيروسية: حيث تبين وجود ترابط بين EBV و لمفوما بوركيت خاصة في إفريقيا (11-12) قد يكون بسبب المناخ و الأمطار الغزيرة والحرارة فوق 60 (13-14-15-16)
- التعرض للأشعة المؤينة.

4) التشريح المرضي (pathology) :

تقسم إلى ناضج وغير ناضج و إلى تائية و بائية .
عادة عند الأطفال متوسطة إلى عالية الخباثة أما عند البالغين غالبا ما تكون منخفضة الخباثة (17-18)، كما أن اللمفوما الجريبية نادرة عند الأطفال (19-20).
تتساوى نسبة حدوث اللمفوما التائية مع البائية عند الأطفال بينما يشكل النمط البائي عند البالغين 80% من الحالات.

إن أكثر الأشكال مصادفة عند الأطفال هي لمفوما بوركيت واللمفوبلاستيك لمفوما والشكل المنتشر من اللمفوما بائية الخلايا DLBL و الشكل الكشمي Anaplastic.

5) الأنماط النسيجية:(2008 WHO Classification)

Precursor lymphoid neoplasms
T-lymphoblastic lymphoma 15%–20%
B-lymphoblastic lymphoma 3%
Mature B-cell neoplasms
Burkitt lymphoma 35%–40%
Diffuse large B-cell lymphoma 15%–20% (DLBL)
Primary mediastinal B-cell lymphoma 1%–2%
Pediatric follicular lymphoma Rare
Pediatric nodal marginal zone lymphoma Rare
Mature T-cell neoplasms
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive 15%–20%(ALCL)
Peripheral T-cell lymphoma

أورام سليفة اللمفاوية :

ورم الأرومة اللمفاوية من النمط T (15-20)%.

ورم الأرومة اللمفاوية من النمط B (3)%.

أورام الخلاية من النمط B الناضجة:

لمفوما بوركيت (35-40)%

لمفوما الخلايا B المنتشرة الكبيرة (15-20)%.

لمفوما الخلية B المنصفية البدئية : (1-2)%.

لمفوما جريبية طفلية : نادرة.

لمفوما المنطقة العقدية الهامشية : نادرة.

أورام الخلية T الناضجة:

لمفوما الخلية الكبيرة الكشمية (15-20)%.

لمفوما الخلية T المحيطية.

6)لمفوما سليفة الأرومية Precursor Lymphomas

تشكل (15 – 20) % من مجموع لمفوما لا هودجكن وقد تظهر كإصابة نقوية معممة وفي حال اشتمال أكثر من 25% من خلوية النقي تسمى لمفوما لوكيميا (تعمم ابيضاضي).

الأعراض السريرية:

T-lymphoblastic lymphoma**(لمفوما الأرومة اللمفاوية التائية) :** تأتي بضخامة عنق أو ضخامة منصفية في 50-75% من الحالات (21-22).

تتشابه الأعراض التي يراجع بها المريض مع أعراض الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL وأكثر الأعراض شيوعا :سعال – وزيز – زلة – تورم رأس وعنق – متلازمة أجوف علوي و قد يحدث انضغاط تامور و في حال إصابة تحت الحجاب تحدث ضخامة كبد وطحال وقد يحدث ارتشاح كلوي.

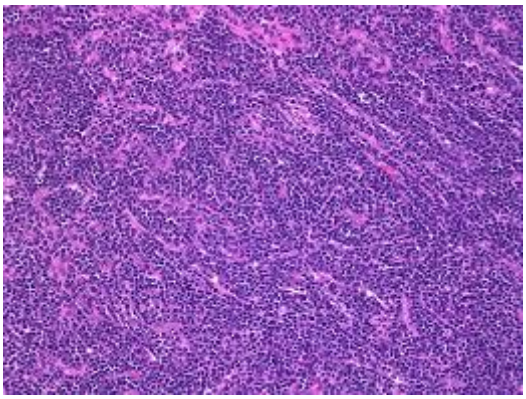
يراجع أقل من 2 % من الذكور بضخامة خصية.

B-lymphoblastic lymphoma **(لمفوما الأرومة اللمفاوية البائية):** عادة ما تأتي بإصابة محدودة في الجلد أو العظام أو العقد اللمفية المحيطية أو آفات جلدية محدودة في الفروة (23-24) .

كما أنه من غير الشائع وجود ارتشاح للنقي.

نسيجيا:

إمحاء منتشر أو جزئي لبنية العقدة – خلايا ورمية صغيرة إلى متوسطة مع لحمة سليمة وجريبات ارتكاسية و البالعات المفعلة كما في لمفوما بوركيت تعطي منظر السماء ذات النجوم.



التشريح المرضي لمفوبلاستيك لمفوما

التلوينات المناعية (Immune Staining):

تتميز لمفوما الأرومة اللمفاوية من النمط T (TLL) بإيجابية CD5 – CD7 - CD2 – CD1a و إيجابية TDT في معظم الحالات.
غالبا تكون CD8 – CD4 - CD3 الغشائي – مستقبل جين TCR سلبية.
كما تلاحظ إيجابية CD10 في 15-40% من الحالات (25_26) وقد تشاهد إيجابية CD3 البلاسمي.
بينما تتميز لمفوما الأرومة اللمفاوية من النمط B (BLL) بإيجابية (CD10 – CD19 – TDT) مع اختلاف في إيجابية CD20 – CD22 – HLADR.

الدراسة الجينية (genetics):

تظهر اللمفوبلاستيك لمفوما نفس الاضطرابات الجينية والخلوية للابيضاض اللمفاوي الحاد (ALL) ومن الملاحظ أن التبادلات الصبغية (الزيوغ) Translocation تحدث في اللمفوما التائية الخلايا أكثر منها في البائية .
إن التبدلات الصبغية الأكثر شيوعا في لمفوما الأرومة اللمفية التائية **TLL :**
t (1 ; 14) – t (11 ; 14) – t (10 ; 14) – t (8 ; 14) –
t(1 ; 7)– t (9 ; 17) إعادة ترتيب في جين TCR.

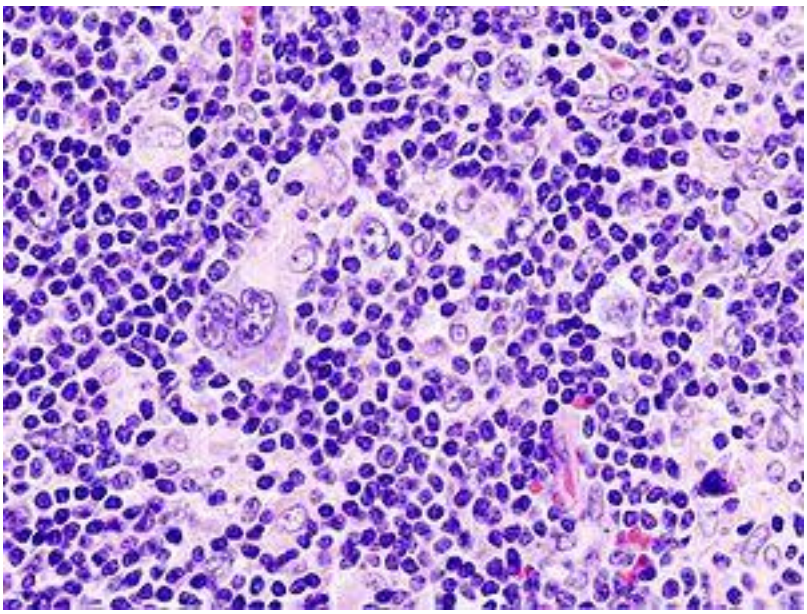
أما أشيع التبادلات الصبغية في لمفوما الأرومة اللمفاوية البائية فهي
t (12 ; 21) – t (1 ; 19) – t (9 ; 22) ولكن تبقى أقل منها في PreB ALL (الابيضاض اللمفاوي بسليفة الخلية البائية)[27-28].

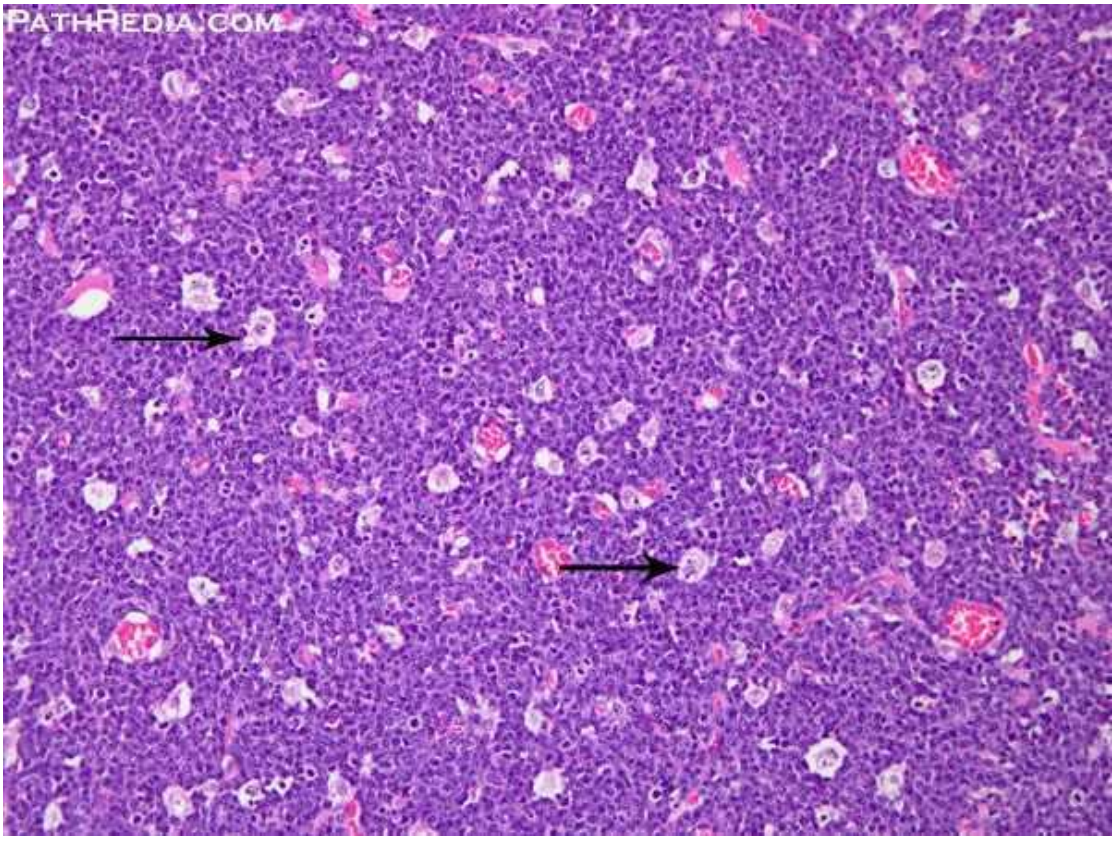
7) لمفوما الخلية B الناضجة: تتضمن لمفوما بوركيت و لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBL.

لمفوما بوركيت :

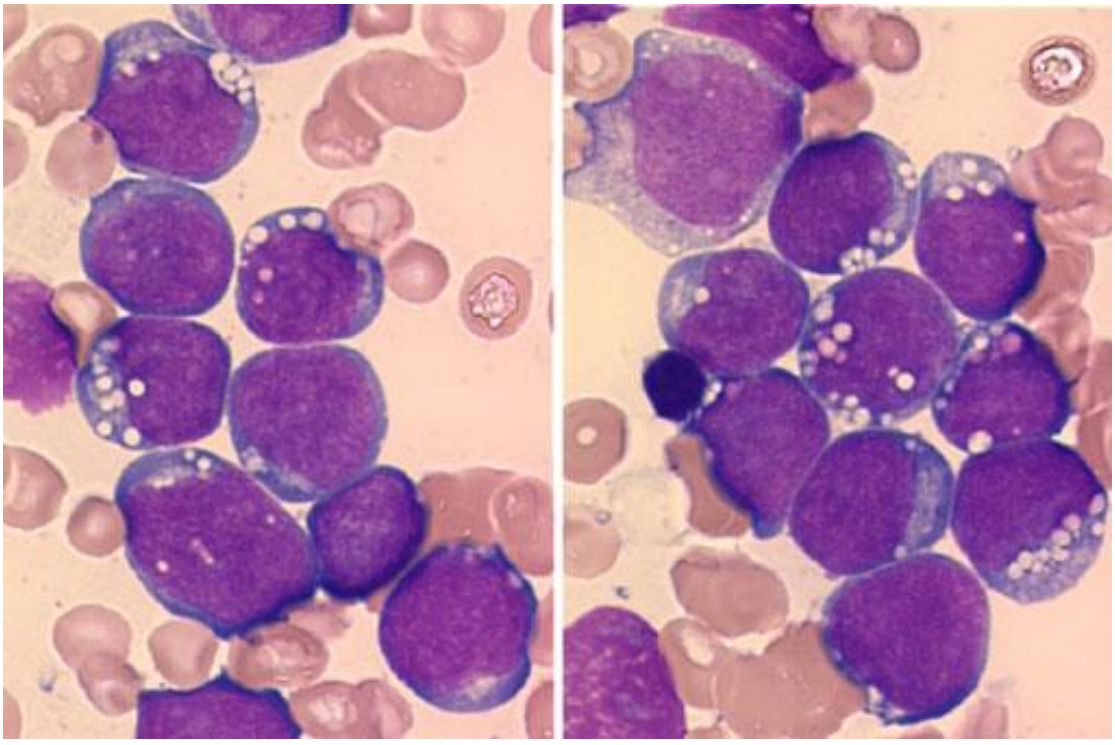
تشكل 40 % من لمفوما لا هودجكن عند الأطفال وبشكل أندر عند الكهول وتوجد عند مثبطي المناعة.

نسيجيا :خلية بوركيت متوسطة الحجم ذات نوى دائرية أو بيضوية مع نويات قاعدية مع هيولى قاعدية فجوية ذات معدل انقسام عالي جدا والخزعة تعطي منظر السماء ذات النجوم وهي بالعات مفعلة بين الخلايا الورمية وهي ليست نوعية لبوركيت إذ يمكن مشاهدتها في أي شكل من أشكال اللمفوما.





التشريح المرضي لمفوما بوركيت



ارتشاح النقي في لمفوما بوركيت

مناعيا:

تبدي لمفوما بوركيت إيجابية CD22 – CD19 – CD10 – CD20 – SIg .
وعادة مع إيجابية سلاسل الغلوبولين المناعي IgM الثقيلة مع تكتل في السلاسل الخفيفة (30-29).
إن الشكل المميز لها عادة هو إيجابي CD20 تشير مشاركة CD10 إلى الأشكال غير الناضجة منه
تملك لمفوما بوركيت أسرع معدل تضاعف (24-12) ساعة ولذلك
تظهر إيجابية Ki67 أوMib في 99% من الخلايا المشاهدة (20).

الشذوذات الصبغية:

إن حوالي 80% من الحالات تبدي (q24;q32) t(8;14).
و 15%من الحالات t(2;8) و 5% من الحالات لديهم(8;22)t الذي يترافق غالبا مع c- myc.
كما أن أكثر من نصف المرضى لديهم شذوذات خلوية أخرى مثل حذوف صبغية في الصبغي السادس والثالث عشر del 6q – del 13q.
لمفوما بوركيت المعزولة غالبا فيها c-myc إيجابي وهي طفرات نقطية في الصبغي 8.(32-31)

الأعراض:

المستوطنة (endemic):

يعتبر الفك أشيع توضع لها .الآفات متعددة في الفك خاصة تحت عمر 5 سنوات.
قد توجد حول الحجاج مع أو بدون إصابة الفك كما أن أمراض البطن شائعة جدا خاصة الثرب و المساريقا أكثر من الأعور والدقاق.
إصابة مبيض أو اثنان شائعة أما الخصيتان نادرتان كما أن ارتشاح النقي قليل ولكن إصابة الجملة العصبية المركزية شائعة عند ثلث المرضى.

الفرادية (sporadic):

أشيع مكان للإصابة هوالبطن (34-33). تصيب عادة الذكور بعمر (5 – 10) سنة.
تأتي عادة بألم بطني – عدم ارتياح – غثيان – إقياء – نزف معوي و نادرا انثقاب.
يراجع (25 – 30) % بكتلة في الربع السفلي الأيمن و ألم بطني حاد بسبب الانغلاف اللفائفي الأعوري وقد يختلط بالتهاب الزائدة الدودية.
قد يتطلب التشخيص فتح بطن استقصائي.
أحيانا قد يمكن استئصال الكتلة بالكامل مع قطعة من الأمعاء مع مفاغرة نهاية نهاية.

ثاني أشيع مكان الرأس و العنق (جيوب أنفية – لوزات) و إصابة الفك أقل من 10% من الحالات.
قد توجد في أماكن غير معتادة ثدي – مبيض – درق – خصيتان – جلد – عظام- بنكرياس – نادرا المنصف. وتبلغ إصابة النقي 20% (35) (36).

يراجع 20% من المرضى بشحوب فقط و نزوف تالية لنقص الكريات دون كتل لمفاوية صريحة .

Diffuse large B-cell lymphoma DLBL

(لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة)

تشكل (15-20)% من لمفوما لاهودجكن ولها طيف واسع من التظاهرات السريرية

وتصيب عادة العقد اللمفية وقد يحدث انضغاط للرئة ومتلازمة الأجوف العلوي .

كما تصيب العظام بدرجة كبيرة و قد تصيب خارج العقد عند المثبطين مناعيا .(37)

ومن الملاحظ أن إصابة النقي والجملة العصبية المركزية غير معتادة(20).

مناعيا:

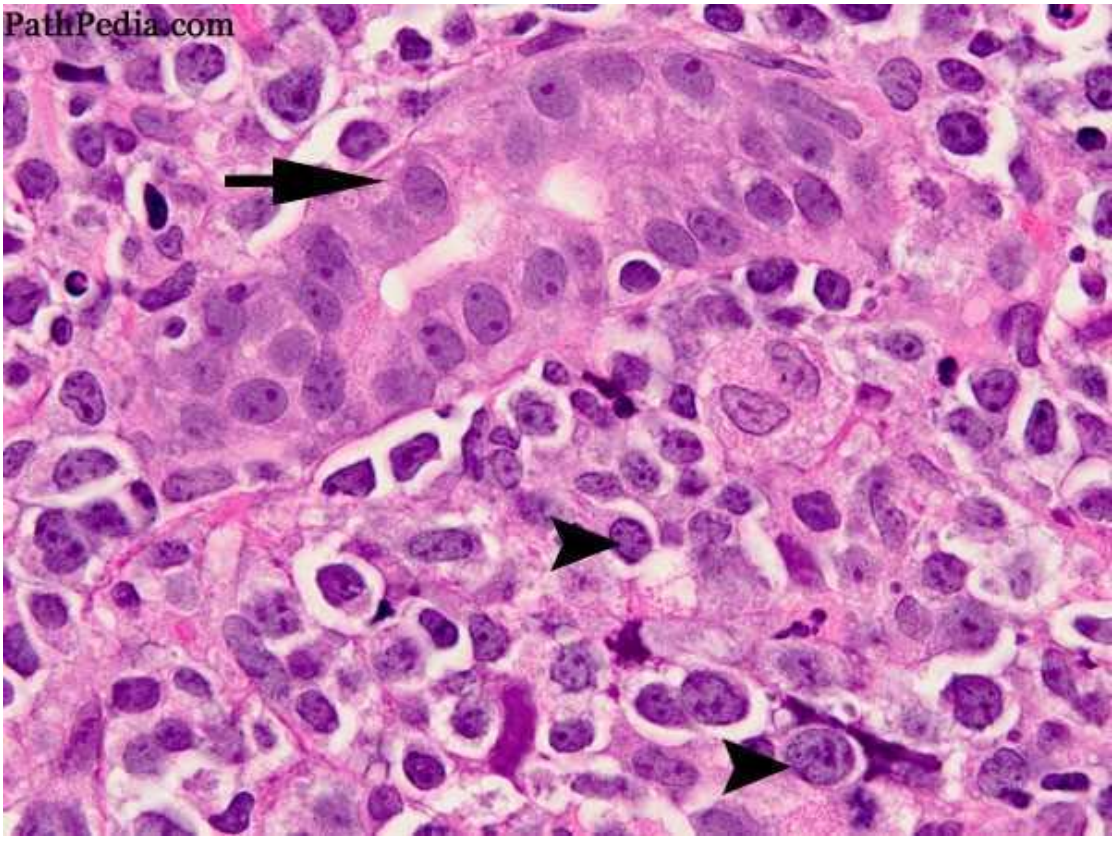
تتميز مناعيا بسيطرة خلايا بائية ناضجة
عادة تبدي إيجابية (22 – 20 – 19) CD كما أنها تبدي إيجابية CD79a -CD30 في بعض الحالات أما CD10 فهو متبدل و يمكن أن يصادف في نصف الحالات(38).
وتتميز عند الأطفال بإيجابية عالية BCL6.
وبسبب كون معدل انقسام الخلايا عالي في DLBL فإنها تبدي إيجابية Ki67 أو MIB1 في 90% من الخلايا المشاهدة .

جينيا :

لا يوجد اضطرابات خلوية جينية محددة عند الأطفال والمراهقين.
بينما يكون t (14 ; 18) إيجابي في الشكل الكهلي من DLBL.

نسيجيا:

خلايا ورمية كبيرة ولها نواة والبلازما متغيرة من شاحبة إلى محببة ولكنها أكثر وفرة مما هي عليه من لمفوما بوركيت.
إن حالات فرط التكاثر تميل لأن تكون منتشرة مع أن بعض المكونات النسيجية (الوعائية والليفية) تكون هي المسيطرة في بعض الأشكال.



التشريح المرضي في DLBL

Anaplastic large cell lymphoma ALCL(8

(لمفوما الخلية الكبيرة الكشمية):

تشكل (15-20) % من حالات لمفوما لاهودجكن.

تصيب العقد وخارج العقد (جلد – عظام – نسج رخوة).

مناعيا و جينيا:

80% منها تبدي إيجابية الواسمات التابعة للخلايا التائية و 20% منها ليست تائية ولا بائية ويتميز غالبا مع إيجابية CD30

نلاحظ وجود t (2;5) في 70-80 % من الحالات مما يؤدي إلى إظهار ALK (20).

الشكل الجلدي عادة سلبي ALK.

و لها شكلان جهازي و جلدي بدئي.

الشكل الجلدي البدئي :

يتميز بوجود عقيدات أكبر من 2 سم مفردة أو متعددة .

يتميز عن الشكل الجهازي بسلبية ALK , EMA.

يصعب تمييزه مع Lymphoid populosis الذي يتميز بكون الآفات أقل من 2 سم تختفي عفويا خلال 3-8 أسابيع وتتحول إلى بقع ناقصة أو زائدة التصبغ (39).

الشكل الجهازي:

الأعراض السريرية متبانية قد تشمل الحرارة ونقص الوزن وفي ثلثي الحالات مرض منتشر(40) .

إن أكثر المناطق إصابة هي العقد اللمفية المحيطية و المنصفية ويمكن أن يتظاهر بإصابات خارج العقد مثل الجلد و العظام و النسج الرخوة.

إن اشتمال الجلد أشيع مكان خارج العقد ويترافق غالبا مع تقرحات واضحة فوقها .

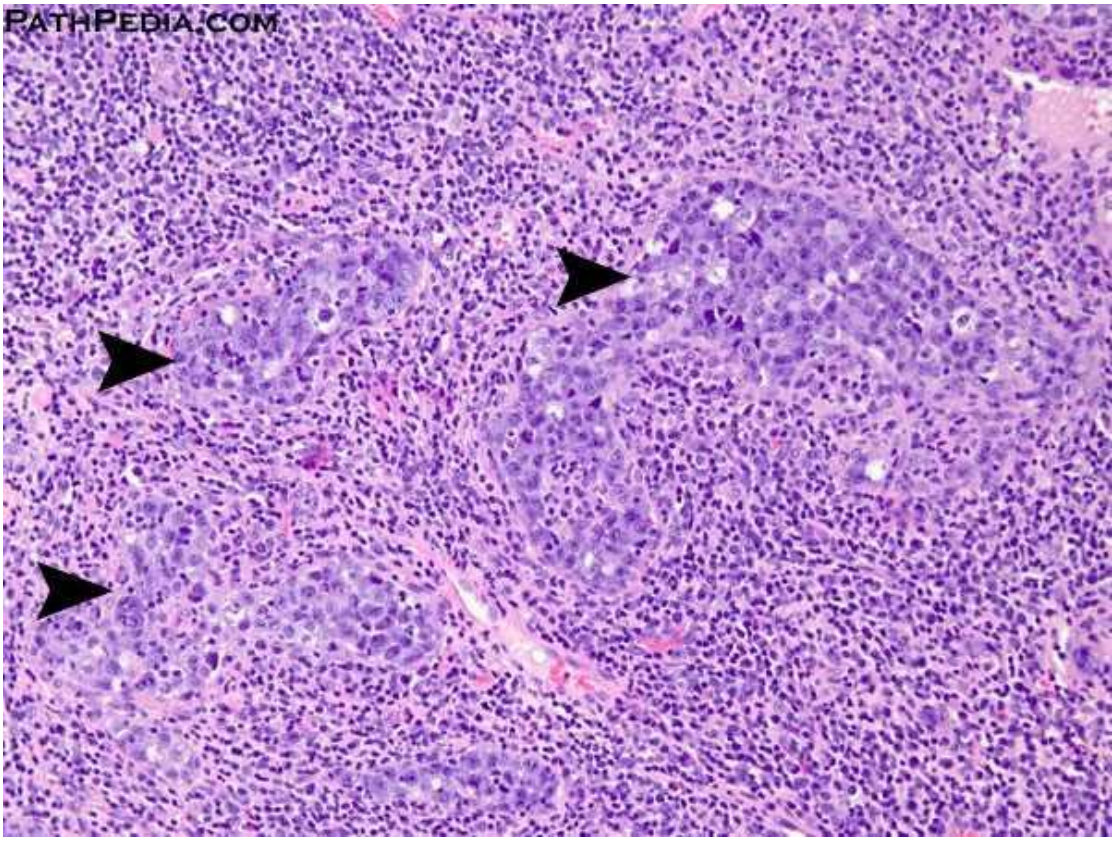
كما لوحظ تراجع عفوي للآفات الجلدية في الشكل الجهازي.

إن اشتمال العظام شائع ومتعدد البؤر في 10% وعادة يصاب نقي العظم والجملة العصبية المركزية،و إن تشخيص اشتمال النقي يتطلب إيجابية ALK أو CD30 .

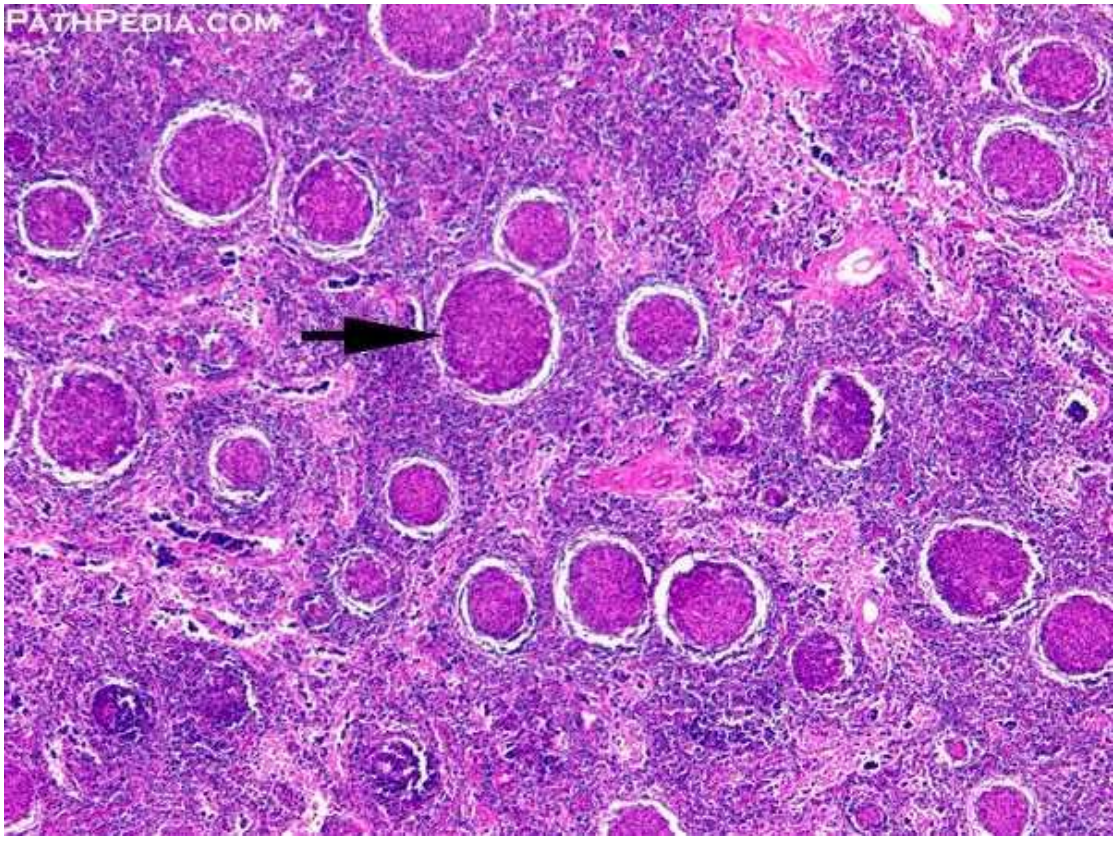
9) اللمفوما الجريبية :

نادرة عند الأطفال وتشكل 3% من حالات لمفوما لا هودجكن و تصيب الذكورأكثر من الإناث،كما تميل لأن تأخذ الشكل الموضع عند الأطفال .

المكان الشائع هو العقد الرقبية ومن الأماكن غير شائعة : الكليتان – الغدة النكفية – السبيل المعدي المعوي . تميل الأورمات اللمفية للتجمع بشكل جريبات.



التشريح المرضي في ALCL



التشريح المرضي في اللمفوما الجريبية

10) التصنيف المرحلي:

تهدف الدراسة المرحلية للمرض إلى تقييم امتداد المرض وبالتالي تحديد الإنذار و وضع الخطة العلاجية المناسبة.
إن تصنيف آن آبور المعتمد في تصنيف لمفوما هودجكن و لمفوما لا هودجكن عند البالغين لم يعد مناسبا لتصنيف لمفوما لا هودجكن عند الأطفال و ذلك بسبب تعدد الأنماط التشريحية المرضية كما أن الانتشار اللمفاوي في لمفوما لا هودجكن لا يتبع النمط نفسه في لمفوما هودجكن بالإضافة إلى أن الانتشار خارج عقدي أكثر بكثير من لمفوما هودجكن.
حاليا تم اعتماد تصنيف St. Jude على نحو واسع ومما يميز هذا التصنيف أنه تم حذف الأورام البطنية والصدرية الموضعة من المرحلة الأولى و تضمنت هذه المرحلة الأورام خارج عقدية في الأماكن الأخرى، بينما تتضمن المرحلة الثانية الورم البطني الموضع المستأصل ولا تتضمن الأورام الصدرية أما المرحلة الثالثة فقد شملت الأورام الصدرية وجانب النخاع الشوكي وشلل العصب الوجهي بينما المرحلة الرابعة فقد شملت فقط اشتمال نقي العظم أو الجملة العصبية المركزية.

St. Jude Staging System : (41)

Stage I : مجموعة عقدية واحدة أو موقع واحد خارج عقدي باستثناء الصدر والبطن.

Stage II : ورم خارج عقدي ومجموعة عقدية واحدة في جهة واحدة من الحجاب.

مجموعتان عقديتان أو أكثر في جهة واحدة من الحجاب.

ورمان خارج عقديان مع أو بدون إصابة العقد اللمفية للمنطقة في جهة واحدة من الحجاب .

ورم في السبيل الهضمي قابل للاستئصال الجراحي الكامل عادة في منطقة اللفائفي والأعور مع أو بدون إصابة العقد المساريقية.

Stage III : ورمان خارج عقديان على جانبي الحجاب.

مجموعتان عقديتان أو أكثر على جانبي الحجاب .

كل الأورام البطنية كبيرة الحجم باستثناء ما يندرج في stage II.

كل الأورام داخل الصدر (منصف – جنب – تيموس).

كل الأورام جانب النخاع أو فوق الجافية بغض النظر عن موقع الأورام الأخرى.

Stage IV : أي مما سبق مع إصابة الجملة العصبية أو النقي أو كليهما.

St. Jude Staging System for Non-Hodgkin Lymphoma

Stage I

A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal) with the exclusion of thoracic or abdomen

Stage II

A single tumor (extranodal) with regional node involvement
Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm
Two single (extranodal) tumors with or without regional node involvement on the same side of the diaphragm
A primary gastrointestinal tract tumor that is resectable, usually in the ileocecal area, with or without
involvement of associated mesenteric nodes

Stage III

Two single tumors (extranodal) on opposite sides of the diaphragm
Two or more nodal areas above and below the diaphragm
All the primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, and thymic)
All extensive primary intraabdominal disease
All paraspinal or epidural tumors, regardless of other tumor site(s)

Stage IV

Any of the above with initial central nervous system and/or bone marrow involvement

تصنيف BNHL (FAB-LMB): [42]

A: ورم مستأصل بشكل كامل مرحلة أولى stage I أو بطني مرحلة ثانية stage II.

B: مواقع متعددة خارج بطنية أو ورم غير مستأصل أيا كانت المرحلة بدون إصابة الجملة العصبية ومع أورمات في النقي أقل من 25%.

C: أورمات في نقي العظم بنسبة أكبر من 25% أو إصابة الجملة العصبية .

تصنيف BFM :[43]

R1 : ورم مستأصل مرحلة أولى أو ورم بطني مرحلة ثانية.

R2 : ورم غير مستأصل مرحلة أولى أو ثانية أو ثالثة مع LDH<500.

R3 : ورم مرحلة ثالثة مع LDH (500-999).
ورم مرحلة رابعة مع أورمات في النقي أقل من 25% دون إصابة الجملة العصبية مع LDH أقل من 1000.

R4 : ورم مرحلة ثالثة أو رابعة مع LDH أكبر أو يساوي 1000 أو أية إصابة للجملة العصبية.

11) وسائل التشخيص :

الدراسة المخبرية:

تعداد كامل لعناصر الدم – شوارد المصل (كلس – فوسفور).
تقييم الوظيفة الكلوية (بولة – كرياتنين – حمض البول – تحليل بول).
تقييم الوظيفة الكبدية (بيليروبين – فوسفاتاز قلوية – خمائر الكبد ALT_AST _ ألبومين – سكر _PT_PTT).
مستوى LDH المصل.
دراسة فيروسية (التهاب الكبد – EBV – CMV).
بذل نقي ثنائي الجانب مع خزعات.
تحليل عينة من السائل الدماغي الشوكي (دراسة خلوية وكيماوية).

الدراسة الشعاعية:

صورة شعاعية بسيطة للصدر.
طبقي محوري للصدر عند الحاجة.
تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية.
تصوير طبقي محوري للبطن مع الحقن.
ومضان عظام.

الجراحة:

دورها محدود بالخزعات التشخيصية والتي تجرى عليها تلوينات مناعية أو لتركيب قثطرة وريد مركزي أو عند تطور انغلاف معوي في لمفوما بوركيت يجرى استئصال قطعة من الأمعاء ومفاغرة نهاية نهاية.

12) العلاج:

Lymphoblastic lymphoma (لمفوما الأرومة اللمفاوية)

أظهرت الدراسات أن استخدام بروتوكول (CHOP) فعال في علاج المراحل المبكرة أما في المراحل المتقدمة فقد حدثت استجابة جيدة في البدء مع نسبة نكس عالية لاحقا.

كما أن استخدام خطة المعالجة العنيفة حسب BFM لعلاج BFM ALL ترافق مع نتائج ممتازة للمراحل المبكرة والمتقدمة.

استخدام CHOP (سيكلوفوسفاميد – دونوروبسين – فنكرستين – بريدنيزولون) ترافق مع نسبة بقيا 65% ولكن البقيا تحسنت إلى 90% باستخدام خطة ALL [44] المعالجة الشعاعية المبكرة ذكرت في بروتوكولات عديدة ولكنها لم تحسن الإنذار في حال إضافتها إلى العلاج الكيماوي ويمكن حذف التشعيع بأمان في حال أخذت جرعات الميتوتركسات بشكل نظامي لكن نحتاجها في حال وجود إصابة عصبية ويجب الالتزام بكامل أدوية ALL للحصول على نتائج جيدة(45).

لمفوما بوركيت:

إن المعالجة التي كانت مستخدمة سابقا حسب خطة (COMP) (Prednisolone–Vincristin -Methotrexate -Cyclophosphamide)

أما حاليا وقاية الجملة العصبية بجرعات عالية من الميتوتركسات و السيتارابين مع استخدام حقن CSF (48)باستخدام BFM – BNHL فقد أعطت نتائج أفضل.

وما زال النكس خلال سنتين من العلاج يشكل مشكلة حقيقية و كذلك المقاومة للعلاج.

معدل البقاء بعد النكس أقل من 20% وقد زاد زرع النقي الذاتي من فرص البقاء.

حسب COG استخدام RICE (RITOXIMAB + ICE) لحالات النكس.

DLBL (لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة):

سابقا كانت تعالج بالخطة CHOP أما حاليا يستخدم نفس بروتوكول علاج لمفوما بوركيت (BFM -BNHL)(48-49 50-51).

CHOP

Prednisone (PO)	60 mg/m2	(D1 > D5)
Vincristine (IV)	1.5 mg/m2	(D1)
Cyclophosphamide	750 mg/m2	(D1)
Daunorubicin	50 mg/m2	(D1)

*ALL - BFM خطة

Induction - consolidation

Prednisone (PO)	60 mg/m2	1–28, then taper over 9 days
Vincristine (IV)	1.5 mg/m2	(8,15,22,29)
Daunorubicin	(IV over 1 h) 30 mg/m2	8,15,22,29
Asparaginase	10,000 units/m2	12,15,18,22,25,29,32,35
Cyclophosphamide	(IV over 1 h)*c* 1000 mg/m2	36,64
Cytarabine (sc)	75 mg/m2	38–41,45–48,52–55,59–62
Mercaptopurine	(PO) 60 mg/m2	36–63
ITT		1,15,29,45,59

protocol M

Mercaptopurine (PO)	25 mg/m2	1–56
MTX (24-h infusion)	*5*gram/m2	8,22,36,50
ITT		8,22,36,50

Reinduction Reconsolidation protocol II

Dexamethasone (PO)	10 mg/m2	1–21, then taper over 9 days
Vincristine (IV)	1.5 mg/m2	8,15,22,29

Doxorubicin (IV) 30 mg/m2	8,15,22,29
Asparaginase (IV) 10,000 units/m2	8,11,15,18
Cyclophosphamide (IV over 1 h)*c* 1000 mg/m2	36
Cytarabine (IV) 75 mg/m2	38–41, 45–48
Thioguanine (PO) 60 mg/m2	36–49
Prednisolon (IT)*a* 10 mg*a*	*38* ,*45*
MTX (IT)*e* 12 mg	38,45
Cytarabin (IT)*a* 30 mg*a*	*38*,45

Maintenance

Mercaptopurine (PO)	50 mg/m2/day Daily*h*
Methotrexate (PO)	20 mg/m2/day Weekly

يتم تطبيق البروتوكول على النحو التالي :

Induction -consolidation ثم protocol M ثم

Reinduction Reconsolidation ثم Maintenance.

خطة (BFM -BNHL)

يطبق البروتوكول (BFM – NHL) على النحو التالي:
COP > Block AA > Block BB > BlockCC ثم إعادة

Block AA > Block BB > BlockCC

Cop

Prednisone (PO)	60 mg/m2	PO	(D1 > D7)
Vincristine (IV)	1 mg/m2		(D1)
Cyclophosphamide	300 mg/m2		(D1)
Methotrexate	(IT)*a* 12 mg*a*		*D*1
Cytarabine	(IT)*a* 30 mg*a*		*D*1
Prednisolone	(IT)*a* 10 mg*a*		*D1*

Course AA

Dexamethasone	(orally) 10 mg/m2	1>5
Ifosfamide	(1-hour infusion) 200 mg/m2	1>5
Vincristine	(IVP) 1.5 mg/m2	1
Methotrexate	(24-hour infusion) *5* g/m2	1
ITT		1, 5
Etoposide	100 mg/m2	4 , 5
Cytarabine	(1-hour infusion) 150 mg/m2 q12h	4, 5

Course BB

Dexamethasone	(orally) 10 mg/m2	1>5
Cyclophosphamide	(1-hour infusion) 200 mg/m2	1>5
Vincristine (IV)	1.5 mg/m2 (maximum, 2 mg)	1
Methotrexate	(24-hour infusion) *5* g/m2	1
Methotrexate	(IT)*a* 12 mg*a*	1, 5
Cytarabine	(IT)*a* 30 mg	1, 5

Prednisolone	(IT)*a* 10 mg*a*	1, 5
Doxorubicin	(1-hour infusion) 25 mg/m2	4, 5

Course CC

Dexamethasone	(orally) 20 mg/m2	1>5
Cytarabine	(3-hour infusion) 2 gram/m2 q12h	1, 2
Methotrexate	(IT)*a* 12 mg*a*	1
Cytarabine	(IT)*a* 30 mg*a*	1
Prednisolone	(IT)*a* 10 mg*a*	1
Etoposide	(1-hour infusion) 150 mg/m2	1-2

معالجة حالات النكس

ICE

3-2-1	**100 مغ/م/يوم**	**VP16**	**ICE**
5-4-3-2-1	120 مغ/م/يوم	كاربوبلاتين	
5-4-3-2-1	1200 مغ/م/يوم	ايفوسفاميد	

وفي حال ال CD20 ايجابي يضاف إليها Ritoximab 375 ملغ /م

—

—

—

—

—

—

—

13) أهم التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة في بروتوكولات العلاج الكيماوي: 51-52-53

vincristine:

اعتلال أعصاب محيطية و ذاتية – اعتلال دماغي – ألم عظمي – تثبيط عناصر نقي العظم.

Methotrexate:

تثبيط عناصر نقي العظم – سمية جلدية مخاطية – سمية كبدية – قصور كلوي – اعتلال دماغي – إسهال.

Cytarabine:

سمية جلدية مخاطية – متلازمة شبيهة بالكريب – سمية عصبية بالجرعات العالية.

Asparaginase

صدمة تأقية – سمية للبنكرياس (داء سكري – التهاب بنكرياس) – سمية كبدية – سمية عصبية.

Daunorubicine

سمية قلبية تراكمية- تثبيط نقي العظم.

Cyclophosphamide

التهاب مثانة نزفي – سمية قلبية تركمية – مؤهب للسرطانات الثانوية – مؤهب للعقم.

Prednisone

سحنة كوشينغ – ارتفاع ضغط – ترقق عظام – شعرانية.

Etoposide

سمية كبدية – صدمة تأقية – سرطانات ثانوية خاصة الابيضاض النقوي الحاد.

Mercaptopurine

نخرة كبدية – صداع – إسهال .

القسم العملي

دراسة راجعة لنتائج علاج لمفوما لاهودجكن عند الأطفال وفق البروتوكولات المختلفة – دراسة مقارنة

الملخص

خلفية البحث وأهدافه: المقارنة بين البروتوكولات المتبعة في علاج لمفوما لاهودجكن عند الأطفال لتحديد أفضلها في المعالجة من حيث الاستجابة للعلاج وزيادة نسب البقيا مع خلو من المرض وإنقاص نسب الوفيات والنكس وتخفيف الاثار الجانبية للعلاج الكيماوي وتخفيف نسب الاستشفاء.

مواد البحث وطرائقه: دراسة راجعة على 100 طفل مريض شخص لهم لمفوما لا هودجكن في شعبة أمراض الدم والأورام في مشفى الأطفال الجامعي وذلك من تاريخ 2005/1/1 حتى تاريخ 2011/1/1 ,نصفهم عولج ببروتوكول (CHOP-COMP) ونصفهم الاخر عولج ببروتوكول (BMF-BNHL.BFM-ALL).

النتائج:

تبين وجود فرق إحصائي هام بين نتائج العلاج وفق بروتوكول CHOP-COMP و BMF-BNHL.BFM-ALL

بالنسبة للعوامل الإنذارية :

التشريح المرضي : لا فروق إحصائية هامة في نتائج علاج لمفوما بوركيت – DLBL.
ولكن يوجد فرق هام في نتائج علاج لمفوبلاستيك لمفوما.

المرحلة: لا فروق إحصائية هامة في نتائج علاج المراحل الأولى والثانية والثالثة .
ولكن يوجد فرق إحصائي في نتائج علاج المرحلة الرابعة.

الخلاصة: يوجد فرق إحصائي في نتائج علاج لمفوبلاستيك لمفوما و المرحلة الرابعة من لمفوما لا هودجكن عند الأطفال بين البروتوكولات العلاجية المتبعة .

حيث أن بروتوكول BMF-BNHL.BFM-ALL أعطى نتائج أفضل من حيث ارتفاع نسبة البقيا وانخفاض نسبة النكس والوفيات.

كما يوجد فرق إحصائي هام بين البروتوكولات في إحداث الآثار الجانبية والحاجة للاستشفاء حيث أن بروتوكول BMF-BNHL.BFM-ALL أكثر إحداثا للآثار الجانبية ويتطلب استشفاءات عديدة.

A feedback study of the results of treatment of pediatric NHL according to different protocols – Acomparative study

Abstract

Objective: comparing between therapeutic protocols that used in treatment Non Hodgkin's lymphoma to determine the best treatment in terms of response to treatment ,increased Disease Free Survival for 5 years, reduce the mortality and relapce rates , reduce side effects of chemical drugs and reduce the proportion of hospitalizations.

Materials and Methods: The study was conducted on 100 children who have Non Hodgkin's lymphoma in the Division of hematooncology at the pediatric's Hospital in Damascus from the date 1/1/2005 until the date of1/1/2011 , half of them is treated with (CHOP+COMP) and the other half with (BFM-BNHL+BFM ALL).

Results

According to prognostic factors: pathology There is no statistically significant differences between the two protocols in the results of treatment of Burkitt lymphoma and DLBL but There is statistically significant differences in the results of treatment of lymphoblastic lymphoma.

For staging : There is no statistically significant differences between the two protocols in the results of treatment of

stage I-II-III but There is statistically significant differences in the results of treatment of stage IV.

There is statistically significant differences between the two protocols in causing side effects and needing hospitalization.

Conclusion: :

There is statistically significant differences in the results of treatment of lymphoblastic lymphoma and stage IV.

(BFM-BNHL+BFM ALL) has better results in Disease Free Survival for 5 years,and less rates of mortality.

There is statistically significant differences between the two protocols in causing side effects and needing hospitalization.

(BFM-BNHL+BFM ALL) has more events side effects and more need for acceptance of hospitalization.

مخطط الدراسة العملية:

أهمية الدراسة:

زيادة حالات الإصابة بلمفوما لاهودجكن عند الأطفال .

السمية الدوائية الكبيرة والتأثيرات الجانبية للأدوية الكيماوية المستخدمة.

الهدف من الدراسة:

المقارنة بين بروتوكولات العلاج الكيماوي المتبعة سابقا وحاليا ودراسة نتائجها كاملة من حيث البقيا و الوفيات والنكس واختلاطات المعالجة وسبب الوفيات لاعتماد البروتوكول الأفضل التي تحقق نسبة البقيا الأعلى ونسبة أقل من النكس والوفيات والاختلاطات.

مكان و زمان الدراسة:

المرضى الذين شخص لهم لمفوما لا هودجكن في شعبة الدم والأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق من 1-1-2005 وحتى 1-1-2011.

تصميم الدراسة:

مراجعة سجلات الأطفال الذين شخص لهم لمفوما لاهودجكن في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال 6 سنوات وقد تم اعتماد مجموعتين للدراسة.

المجموعة الأولى: المرضى الذين عولجوا بالبروتوكول العلاجي (CHOP – COMP)

المجموعة الثانية: المرضى الذين عولجوا بالبروتوكول (BFM- ALL+BFM – BNHL).

وقد شملت الدراسة 100 مريض نصفهم عولج بالبروتوكول CHOP – COMP ونصفهم عولج بالBFM- ALL+ BFM – BNHL ومقارنة نتائج العلاج من حيث البقيا لمدة خمس سنوات مع خلو تام من المرض ونسبة النكس والوفيات وسبب الوفاة والآثار الجانبية للعلاج الكيماوي وقد أخذ التشريح المرضي والمرحلة كمعيارين لتحديد الإنذار

مجموعة الدراسة:

جميع الاطفال الذين شخص لهم لمفوما لاهودجكن في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة المذكورة أعلاه مع استبعاد :

المرضى الذين انقطعوا عن العلاج.

المرضى الذين تعذر متابعتهم لمدة 5 سنوات.

طريقة الدراسة والمواد :

دراسة سجلات المرضى الذين شخص لهم لمفوما لا هودجكن خلال 6 سنوات و عددهم 100 مريض نصفهم عولج بالبروتوكول القديم ونصفهم عولج بالحديث بعد استبعاد المرضى المنقطعين والمرضى الذين لم يمكن متابعتهم ل 5 سنوات.

تم تسجيل البيانات التالية:

- اسم الطفل عند التشخيص.

- تاريخ التشخيص.

- التشريح المرضي للمرض.

- مرحلة المرض عند التشخيص.

- اختلاطات العلاج الكيماوي.

- الحاجة إلى الاستشفاء.

- آخر مراجعة .

- تاريخ الوفاة في حال حدوثها .

- سبب الوفاة في حال حدوثها.

وقد تمت الدراسة العملية على النحو التالي :

تقسيم العينات وفق الخطط.

تقسيم العينات تبعا للعوامل الإنذارية و مرحلة المرض إلى مجموعات.

تسجيل اختلاطات العلاج الكيماوي.

تسجيل الحاجة للاستشفاء.

تسجيل النتائج (البقيا لخمس سنوات مع خلو تام من المرض – النكس – الوفيات).

تسجيل سبب الوفاة في حال حدوثها.

المراقبة لمدة 5 سنوات.

تحليل البيانات.

تم جمع البيانات على نظام Excel 2007 وتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الكمية وحساب النسبة المئوية للمتغيرات الكيفية ومعالجة البيانات بالاعتماد على البرنامج الاحصائي (SPSS.20) واستخدام كاي مربع للمتغيرات الكمية وحساب قيمة P-value و Tstudent للمتغيرات الكيفية.

الاعتبارات الأخلاقية :

- لم يتم إجراء أي تداخل أو تحليل غير ضروري للمريض.
- سرية جمع المعلومات .

ملاحظة: فيما يلي توضيح بعض المصطلحات

1. البقيا الحرة OS(Overall survival):النسبة المئوية للمرضى الذين لايزالون على قيد الحياة لمدة محددة من الوقت بعد تشخيص المرض أو بعد بداية العلاج. غالبا تقاس كمعدل بقيا لمدة 5 سنوات .
2. البقيا الخالية من المرض أو البقيا بدون اختلاطات DFS(Disease Free Survival): طول الفترة الزمنية بعد انتهاء المعالجة الأولية وهذه الفترة يبقى فيها المريض بدون أي أعراض أو علامات أو اختلاطات للورم.وهو ما تم اعتماده في دراستنا.

النتائج

شملت الدراسة 100 مريض نصفهم عولج حسب بروتوكول (CHOP-COMP)

والنصف الآخر عولج حسب بروتوكول (BFM - ALL/BFM-BNHL).جمعت العينات في مشفى الأطفال الجامعي.

1) علاقة التشريح المرضي في لمفوما لاهودجكن بنتائج الخطط العلاجية المختلفة:

تم تقسيم العينات إلى 3 مجموعات : بوركيت – DLBL – لمفوبلاستيك لمفوما

المجموعة الأولى: لمفوما بوركيت .لاحظنا وجود 58 حالة من أصل 100 حالة : 32 مريض عولجوا بالبروتوكول COMP و 26 عولجوا ببروتوكول BFM - BNHL.

المجموعة الثانية: DLBL . لاحظنا وجود 14 حالة من أصل 100 حالة . 12 منهم عولجوا ببروتوكول CHOP و 2 عولجوا ب BFM - BNHL.

المجموعة الثالثة: لمفوبلاستيك لمفوما . لاحظنا وجود 28 حالة من أصل 100 حالة: 6 عولجوا ببروتوكول CHOP و 22 عولجوا ب BFM - ALL.

و كانت النتائج على النحو التالي

		عدد المرضى	النكس		الوفاة		البقيا ل خمس سنوات	
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
بوركيت	COMP	32	8	%25	12	%37.5	20	%62.5
	BNHL	26	4	%15.4	6	%23.1	20	%76.9
P			0.07		0.06		0.238	
DLBL	CHOP	12	2	%16.7	2	%16.7	10	%83.3
	BNHL	2	0	%0	0	%0	2	%100
P			0.15		0.15		0.53	
لمفوبلاستيك لمفوما	CHOP	6	4	%66.7	4	%66.7	2	%33.3
	BFM ALL	22	6	%27.3	6	%27.3	16	%72.7
P			0.045		0.045		0.034	

الجدول 1 علاقة التشريح المرضي بنتائج البروتوكولات المختلفة

2) علاقة التصنيف المرحلي في لمفوما لاهودجكن بنتائج البروتوكولات العلاجية المختلفة:

تم تقسيم العينات إلى 4 مجموعات حسب **staging : -stage I-stage II-stage III stageIV**.

StageI: لاحظنا وجود 18 مريض من أصل 100 مريض عولج 16 منهم ببروتوكول CHOP-COMP و مريضان عولجا ببروتوكول BFM – BNHL + ALL .

Stage II: تبين وجود 10 مرضى عولج 4 منهم بالبروتوكول CHOP-COMP و 6 مرضى عولجوا بBFM – BNHL + ALL .

stage III: تبين وجود 50 مريض عولج منهم 20 مريض ببروتوكول CHOP-COMP وعولج 30 بال BFM – BNHL + ALL .

stageIV: تبين وجود 22 مريض من أصل 100 مريض .10 مرضى عولجوا ببروتوكول CHOP-COMP و12 مريض عولج بالBFM – BNHL + ALL .

كانت النتائج على النحو التالي

		عدد المرضى	النكس		الوفاة		البقيا ل خمس سنوات	
			عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
I	CHOP - COMP	16	0	%0	2	%12.5	14	%87.5
	BFM – BNHL + ALL	2	0	%0	0	%0	2	%100
	P		0.79		0.09		0.59	
II	CHOP - COMP	4	0	%0	0	%0	4	%100
	BFM – BNHL + ALL	6	0	%0	0	%0	6	%100
	P		1		1		1	
III	CHOP - COMP	20	6	%30	6	%30	14	%70
	BFM – BNHL + ALL	30	4	%13.3	6	%20	24	%80
	P		0.65		0.89		0.41	
IV	CHOP - COMP	10	8	%80	10	%100	0	%0
	BFM – BNHL + ALL	12	6	%50	6	%50	6	%50
	P		0.04		0.03		0.009	

الجدول رقم (2) علاقة التصنيف المرحلي بنتائج البروتوكولات المختلفة

3) الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي:

تمت دراسة الآثار الجانبية الأكثر شيوعا للبروتوكولات المتبعة في علاج لمفوما لا هودجكن وهي حمى نقص العدلات - النزف – القصور الكلوي وكانت النتائج على النحو التالي

	CHOP – COMP		**BFM – BNHL + ALL**		
	إجمالي عدد المرضى 50		**إجمالي عدد المرضى 50**		
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	
حمى نقص العدلات	20	%40	30	%60	P = 0.04
النزف	16	%32	30	%60	P = 0.005
القصور الكلوي	6	%12	6	%12	P = 1

الجدول (3) الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي وفقا للبروتوكولات المختلفة

4) الحاجة إلى الاستشفاء :

تمت دراسة عدد مرات الاستشفاء في كل من البروتوكولات CHOP-COMP و BFM – BNHL + ALL وكانت النتائج على النحو التالي :

استشفاء أقل من3مرات	**CHOP - COMP**	**BFM – BNHL + ALL**	**P = 0.0006**
	%80	**%0**	
استشفاء أكتر من 3مرات	**CHOP - COMP**	**BFM – BNHL + ALL**	
	%20	**%100**	

الجدول رقم (4) الحاجة إلى الاستشفاء في البروتوكولات المختلفة

5) أسباب الوفاة:

تمت دراسة الأسباب التي أدت إلى الوفاة وكان أهمها : النزف – القصور الكلوي – الارتشاح السحائي – حمى نقص العدلات.

توفي 18 مريض ممن عولجوا حسب بروتوكول CHOP-COMP من 50 مريض أخذوا هذا البروتوكول بينما توفي 12 مريض من أصل 50 ممن أخذوا بوتوكول BFM ALL – BFM BNHL.

الجدول (7) أساب الوفاة في البروتوكولات المختلفة

سبب الوفاة	CHOP -COMP		BFM-BNHL+ALL	
	إجمالي الوفيات 18		إجمالي الوفيات 12	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
النزف p= 0.03	8	%44.4	2	%11.7
القصور الكلوي p=0.04	2	%11.1	0	%0
الارتشاح السحائي P=0.08	6	%33.4	2	%11.7
حمى نقص العدلات p=0.009	2	%11.1	8	%66.6

المناقشة

شملت الدراسة 100 مريض نصفهم عولج حسب بروتوكول (CHOP- COMP) و نصفهم عولج حسب بروتوكول (BFM- BNHL/BFM -ALL).

وقد تم اعتماد التشريح المرضي و مرحلة المرض عوامل إنذارية .

التشريح المرضي: بوركيت – DLBL - لمفوبلاستيك لمفوما.

لمفوما بوركيت: أظهرت الدراسة أن البروتوكولBFM- BNHL قد أعطى نتائج أفضل من حيث البقيا لمدة 5 سنوات مع خلو من المرض بمعدل 76.9% مقابل 62.5% للبروتوكول COMP ولكن دون وجود فروق إحصائية هامة حيث p=0.238 حيث أن p>0.05

كما أن معدل النكس كان أقل حيث كانت نسبته 15.4% في بروتوكول BFM- BNHL مقارنة مع 25% في البروتوكول COMP دون وجود فرق إحصائي هام p=0.07.

كما أثبت بروتوكول BFM- BNHL أنه الأفضل من حيث انخفاض نسبة الوفيات فيها مقارنة بالCOMP بنسبة 23.1% مقابل 37.5% ولكن دون وجود فرق إحصائي هام p=0.06.

DLBL : أظهرت الدراسة أن معدل البقيا أفضل في البروتوكول BFM- BNHL بمعدل 100% مقارنة مع 83.3% في البروتوكولCHOP لكن دون وجود فرق إحصائي هام p =0.533.

في حين لم يلاحظ نكس أو وفيات في BFM- BNHL كانت نسبة النكس 16.7% في بروتوكول CHOP مع نسبة وفيات 16.7% لكن لم يلاحظ وجود فرق إحصائي هام p=0.15.

لمفوبلاستيك لمفوما: أظهرت الدراسة أن البروتوكول BFM -ALL أفضل من البروتوكولCHOP حيث كانت نسبة البقيا فيه 72.7 % مقابل 33.3%على الترتيب مع وجود فرق إحصائي هام p=0.034.

كما أن معدل النكس كان أقل بكثير في BFM -ALL بمعدل 27.3% مقارنة مع 66.7% في CHOP وتبين وجود فرق إحصائي هام p=0.045.

وكذلك بالنسبة للوفيات حيث بلغت نسبتها في BFM -ALL 27.3% مقارنة مع 66.7% في بروتوكول CHOP مع وجود فرق إحصائي p=0.045 حيث أن p<0.05.

التصنيف المرحلي : يتضمن 4 مراحل للمرض (I – II – III – IV) Stage.

Stage I بينت الدراسة أن نسبة البقيا الخالية من المرض ل 5 سنوات بلغت نسبة 100% في البروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL مقارنة مع 87.5% في البروتوكول CHOP- COMP لكن دون وجود فرق إحصائي هام p=0.59.
و أن البروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL كان أفضل من CHOP- COMP من حيث أنه لم ينكس أو يتوف أي مريض عولج به بينما كانت نسبة النكس 12.5% والوفيات 12.5% في CHOP- COMP ولكن لم يظهر لدينا أن فروق إحصائية هامة حيث أن p=0.79 بالنسبة للنكس و p= 0.09 بالنسبة للوفيات.
Stage II بينت الدراسة أن البروتوكول CHOP- COMP والBFM- BNHL/BFM -ALL متساويان في معدل البقيا حيث كانت البقيا 100% ولم ينكس أو يتوف أي مريض.
وبالتالي لا يوجد بينهما أي فرق إحصائي حيث أن P=1
Stage III تبين أن البروتوكول اBFM- BNHL/BFM -ALL أعطى نتائج أفضل من CHOP- COMP حيث أن البقيا فيها كانت 80% مقارنة مع 70% لكن دون وجود فرق إحصائي هام حيث p=0.41 .
كما أن نسبة النكس في BFM- BNHL/BFM -ALL كانت أقل بمعدل 13.3% مقارنة مع 30% في CHOP- COMP دون وجود فرق إحصائي p=0.65.
وكذلك بالنسبة لمعدل الوفيات حيث بلغ في BFM- BNHL/BFM -ALL 20% مقارنة مع 30% في الCHOP- COMP دون وجود فرق إحصائي p=0.89.
Stage IV كان البروتوكول BFM- BNHL/BFM –ALL أفضل حيث بلغت البقيا فيه 50% في حين لم يبق أي مريض على قيد الحياة لبعد 5 سنوات في CHOP- COMP أي بمعدل 0% وبذلك يتبين وجود فرق إحصائي هام p=0.009.
يتبين ان 80% ممن أخذوا البروتوكول CHOP- COMP قد نكسوا وكانت نسبة الوفيات 100%
أما بالنسبة للBFM- BNHL/BFM -ALL فقد نكس 50% من المرضى وتوفي 50% وق تبين وجود فرق إحصائي هام p=0.04 بالنسبة للنكس و p=0.03 بالنسبة للوفيات.
لوحظ أن البروتوكول CHOP- COMP أعطى نتائج جيدة في المراحل الأولى من المرض فيما لم يعط نتائج جيدة في المراحل المتقدمة حيث لم ينج أي مريض في المرحلة الرابعة للمرض أخذ هذا البروتوكول.

بينما أعطى البروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL نتائج جيدة في مراحل المرض الأربعة.

بالنسبة للآثار الجانبية للأدوية الكيماوية في البروتوكولات CHOP- COMP و-BFM

BNHL/BFM -ALL **فإن أشيعها النزف وحمى نقص العدلات والقصور الكلوي.**

يتبين من خلال الدراسة أن نسبة حدوث النزف كانت أعلى في الBFM- BNHL/BFM -ALL بمعدل 60% مقارنة مع 32% في الCHOP- COMP و بفروق هامة p = 0.005.

و كذلك حمى نقص العدلات كانت أعلى في الBFM- BNHL/BFM -ALL بنسبة 60% مقابل 40% في الCHOP- COMP وتبين وجود فروق معنوية هامة p = 0.04

وأن نسبة حدوث القصور الكلوي متساوية بمعدل 12% في جميع البروتوكولات أي أن p =1

وبذلك نلاحظ أن الاختلاطات كانت أعلى بصورة عامة في البروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL- مقارنة مع الCHOP- COMP وهذا يعود بشكل أساسي للأدوية العنيفة وجرعاتها العالية.

كما لاحظنا أن عدد مرات الاستشفاء كان أعلى بكثير في البروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL- حيث بلغت نسبة الاستشفاء لأكثر من 3 مرات 100% فيما كانت النسبة في البروتوكول CHOP- COMP فقط 20% و بذلك نلاحظ وجود فروق هامة بينها p = 0.006.

لم نجد دراسة عالمية مشابهة لدراستنا المقارنة ولكن أظهرت دراسة ألمانية نشرت عام 1994 شملت 228 مريض أن نسبة البقيا مع خلو من المرض لمدة 3 سنوات قد بلغت 89% باستخدام بروتوكول BFM – BNHL في حين أظهرت دراسة نشرت في مجلة **German Medical Journal** عام 2009 شملت 378 مريض أن نسبة الشفاء باستخدام خطة BFM – BNHL وصلت إلى 85%.

كما أظهرت دراسة في هامبورغ عام 2007 شملت 389 مريض أن نسبة البقيا الخالية من المرض لمدة 3 سنوات باستخدام الخطة CHOP بلغت 67% . بينما أظهرت دراسة انكليزية نشرت عام 1993 أن نسبة البقيا باستخدام هذه الخطة بلغت 70 %.

كما نشرت دراسة ألمانية عام 2004 أجريت على 345 مريض عولجوا حسب بروتوكول BFM وقد بينت أن نسبة البقيا ل 3 سنوات بلغت 91% لدى مرضى اللمفوبلاستيك لمفوما في حين بلغت 90% عند مرضى لمفوما بوركيت.

الاستنتاج

- تبين بالدراسات الإحصائية أنه لا فروق إحصائية هامة بين البروتوكولات CHOP-COMP و BFM- BNHL/BFM -ALL في نمطي التشريح المرضي (بوركيت-DLBL) في لمفوما لا هودجكن عند الأطفال من حيث البقيا والنكس والوفيات بينما بينت وجود فرق إحصائي هام بالنسبة للمفوبلاستيك لمفوما.
- كما تبين أنه لا فروق إحصائية هامة بين البروتوكولات CHOP-COMP و
- BFM- BNHL/BFM -ALL بالنسبة لمراحل المرض الأولى والثانية والثالثة أما بالنسبة للمرحلة الرابعة فقد تبين وجود فرق إحصائي بينها من حيث البقيا والنكس والوفيات.
- بالنسبة للتأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي تبين وجود فرق إحصائي هام من حيث تطور النزف و حمى نقص العدلات و لم يلاحظ وجود فرق إحصائي من حيث تطور القصور الكلوي.
- تبين وجود فرق إحصائي واضح بين البروتوكولات من حيث الحاجة إلى الاستشفاء حيث إن بروتوكول BFM- BNHL/BFM -ALL يتطلب استشفاءات متعددة وطويلة.

التوصيات

- دراسة العوامل الإنذارية وتحديدها قبل البدء بالعلاج الكيماوي حيث يجب تحديد التشريح المرضي والتصنيف المرحلي بشكل دقيق وضرورة أخذها بعين الاعتبار عند اختيار الخطة العلاجية.
- إجراء دراسات مستقبلية أوسع و تتضمن عدد أكبر من الحالات و دراسة اختلاطات البروتوكولات كلها و بذلك نحاول التخفيف منها قدر الإمكان.
- دراسة مخبرية دورية لتعداد عناصر الدم لمحاولة الكشف الباكر لتطور نقص عدلات أو الحاجة لنقل الدم والصفيحات ودراسة دورية لوظائف الكلية للكشف الباكر عن تطور قصور كلوي تال لتطبيق العلاج الكيماوي وبالتالي محاولة الحد من تأثيره على استكمال العلاج و تسببيه للوفيات.
- تثقيف وتوعية الأهل لأهمية العقامة والعزل لدى الطفل الذي يتلقى هذا العلاج الكيماوي بما يمكن من تخفيض نسبة الإنتان ويحسن البقيا ويخفف الوفيات حيث إن الإنتان لا يزال سببا مهما للاستشفاء والوفيات.

- توعية و تثقيف الأهل للعلامات التي تظهر على الطفل من حيث الشحوب أو الكدمات محاولة لتلافي تطور نزوف مهددة لحياة الطفل حيث أن النزف سبب مهم من أسباب الوفيات التالية للعلاج الكيماوي.
- توعية وتثقيف الأهل إلى علامات تظهرعلى الطفل والتي تتطلب مراجعة الطبيب مثل ضخامة في حجم البطن أو ضخامة سريعة في العقد اللمفية أو تطور نزوف أو شحوب في محاولة للكشف المبكر للمرض وبالتالي زيادة فرص الشفاء.
- ضرورة التعاون مع أخصائيين متعددين لعلاج الاختلاطات التي تصادف في سياق المعالجة مثل اختصاصي كلية حيث يحتاج الكثير من الأطفال للرحض بعد تطور قصور كلوي.
- التوصية باستخدام بروتوكول CHOP , COMP في علاج مراحل المرض الأولى والثانية والثالثة حيث لم يوجد فروق إحصائية في النتائج عن بروتوكول BFM ALL– BFM BNHL من حيث البقيا والنكس والوفيات كما أنه أقل إحداثا للآثار الجانبية والحاجة للاستشفاء بينما نوصي باستخدام بروتوكول BFM ALL – BFM BNHL لعلاج المرحلة الرابعة لأنه أعطى نتائج أفضل من حيث البقيا والنكس والوفيات .
- التوصية باستخدام بروتوكول CHOP – COMP في علاج لمفوما بوركيت و لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة حيث لم نجد فروق إحصائية عن بروتوكول BFM ALL BFM BNHL كما أنه أقل إحداثا للآثار الجانبية والحاجة للاستشفاء بينما نوصي ببروتوكول BFM ALL – BFM BNHL في علاج لمفوبلاستيك لمفوما لأنه أعطى نتائج أفضل من حيث البقيا والنكس والوفيات على الرغم من الحاجة إلى الاستشفاءات المتعددة و الآثار الجانبية الكثيرة التي يعاني منها المرضى.

الجداول

(1) علاقة التشريح المرضي بنتائج البروتوكولات المختلفة.
(2) علاقة التصنيف المرحلي بنتائج البروتوكولات المختلفة.
(3) الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي وفقا للبروتوكولات المختلفة.
(4) الحاجة إلى الاستشفاء في البروتوكولات المختلفة
(5) أسباب الوفاة في البروتوكولات المختلفة.

***إن البروتوكولات المطبقة حاليا في مشفانا ليست مطابقة تماما للبروتوكولات العالمية بل تم إجراء تعديلات عليها لكي تتناسب مع الظروف الموجودة لدينا وهي على النحو التالي:**

في خطة BFM-ALL: نطبق في البروتوكول M
Methotrexate 1g/m2 بدلا من 5 g/m2 .
في خطة BFM-BNHL: في Block AA و Block BB نطبق
Methotrexate 1g/m2 بدلا من 5 g/m2 .
في Block cc : نطبق Cytarabine 1g/m2 بدلا من 2 gram

المراجع:

1. International incidence of childhood cancer. Vol. II. Lyons, France: IARC Scientific Publication, 1998:1–391.
2. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999:35–49. NIH Pub. No. 99–4649.
3. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:222–246.
4. Williams CK. Some biological and epidemiological characteristics of human leukaemia in Africans. Lyons, France: IARC Scientific Publication,
5. Adami J, Glimelius B, Cnattingius S, et al. Maternal and perinatal factors associated with non-Hodgkin's lymphoma among children. Int J Cancer1996;65:774–777.
6. Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, et al. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. Cancer2000;89:2315–2321.
7. Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. Br J Hematol 2008;143:387–394.
8. Dethloff LA, Graziano MJ, Goldenthal E, et al. Perspective on the carcinogenic potential of phenytoin based on rodent tumor bioassays and human epidemiological data. Hum Exp Toxicol 1996;15:335–348.
9. Gatti RA, Good RA. Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. Cancer1971;28:89–98.
10. Kersey JH, Spector BD, Good RA. Cancer in children with primary immunodeficiency diseases. J Pediatr1974;84:263–264.
11. Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. Br Med J1962;5311:1019–1023.
12. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet1964;15:702–703.
13. Henle G, Henle W, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. J Natl Cancer Inst 1969;43:1147
14. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000;343:481.
15. Pagano JS, Huang CH, Levine P. Absence of Epstein-Barr viral DNA in American Burkitt's lymphoma. N Engl J Med1973;289:1395–1399.
16. Karajannis MA, Hummel M, Oschlies I, et al. Epstein-Barr virus infection in Western European pediatric non-Hodgkin lymphomas. Blood 2003;102:4244.
17. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N Engl J Med 1996;334:1238–1248.

18. Perkins, SL. Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. Pediatr Dev Pathol 2000;3:374–90.
19. Swerdlow, SH. Pediatric follicular lymphomas, marginal zone lymphomas, and marginal zone hyperplasia. Am J Clin
Pathol 2004;122(suppl):S98–S109.
20. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC, 2008.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-AmericanBritish (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976; 33:451–458.
22. Cohen MH, Bennett JM, Berard CW, et al. Burkitt's tumor in the United States. Cancer 1969;23:1259–1272.
23. Link MP, Roper M, Dorfman RF, et al. Cutaneous lymphoblastic lymphoma with pre-B markers. Blood 1983;61:838–841.
24. Neth O, Seidemann K, Jansen P, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. Med Pediatr Oncol 2000;35:20–27.
25. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute ymphoblastic leukemia
l and T-cell lymphoblastic lymphoma. Pediatr Blood Cancer2006;.
26. Burkhardt B, Moericke A, Klapper W, et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: differences
in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic mpact. Leuk Lymphoma 2008;49:451–461.
27. Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD, et al. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev 2004;18:115–136.
28. Harrison, CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol2009;144:147–156.

29. Hartmann EM, Ott G, Rosenwald A, et al. Molecular biology and genetics of lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 2008;22:807
30. Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2006;354:2431–2442.
31. Frost M, Newell JO, et al. Comparative immunohistochemical analysis of pediatric Burkitt lymphoma and diffuse
large B-cell lymphoma. Am J Clin Pathol 2004;121: 384–392.
32. Yustein JT, Dang CV. Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. Curr Opin Hematol 2007;14:375–381.
33. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. Blood 1984;63:1102–1111.
34. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell(SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 1986;4:1732–1739
35. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, et al. Testicular disease in childhood b-cell non-Hodgkin's lymphoma: the French Society
of Pediatric Oncology experience. J Clin Oncol 2001;19:2397–2403
36. Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, et al. The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal
B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. Eur J Pediatr Surg1994;4:74–81

37. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. Cancer1988;62:2461–2465.
38. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503
39. Kadin ME, Sako D, Berliner N, et al. Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy.
Blood 1986;68:1042–1049.
40. LeBoit PE. Lymphomatoid papulosis and cutaneous CD30+ lymphoma. Am J Dermatopathol 1996;18:221–235.
41. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas dissimilarities from lymphomas:
in adults. Semin Oncol 1980; 7:332–33942. Pinkel D, Johnson W, Aur RJ. Non-Hodgkin's lymphoma in children. Br J Cancer 1975;31
42. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin'slymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric
Oncology Society. J Clin Oncol 1986;4:1219–1226.
43. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of atreatment stratified for biologic subtypes and stage—a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol
1995;13:359–372
44. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999;94:3294–3306.
45. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in
children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. J Clin Oncol 2006;24: 491–499.
46. Burkitt D. Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for African lymphoma. Cancer1967;20:756–759.
47. Ziegler JL. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. N Engl J Med 1977;297:75–80.
48. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system
B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Blood2007;109:2736–2743
49. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999;94:3294.
50. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment
of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood2005;105:948–958..51.Patte C, Gerrard M, Auperin A, et al. Results of the randomized international trial
FAB LMB 96 for the “intermediate risk” childhood and adolescent B cell lymphoma: reduced therapy is efficacious. Proc Am Soc Clin Oncol
2003;22:796.
52.Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local
radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. Blood 2000;95(2):416–21.

53.Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic largecell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM
90. Blood 2001;97(12):3699–3706.