الجمهوريّة العربيّة السوريّة

وزارة التّعليم العالي و البحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشري

قسم طبّ الأطفال

معالجة لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة عند المرضى في مستشفى الأطفال الجامعي

The Treatment of Relapsed or Refractory Pediatric Hodgkin Lymphoma at Children's University Hospital

بحث مقدّم لنيل درجة الماجستير في طبّ الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا :

أميرة محمّد خير كركندي

إشراف :

الأستاذ الدكتور عثمان حمدان

رئيس شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال

كليّة الطبّ البشري _ جامعة دمشق

2022

شكر و إهداء :

بسم الله الرحمن الرحيم ..

" قُل بِفَضلِ اللَّهِ وَ بِرَحمَتِهِۦ فَبذَلكَ فَلْيَفْرَحُواْ "

"مولايَ لو أنك لم تقل " اقرأ " ... ما كِدتُ أقرأ ...

ولو أنك ما أسميتَ تلك السورةَ ب " القلم " ... ما كِدتُ أُمسِكُ القلم ...

وما كِدتُ حططتُ رحالي على أعتاب هذه المشفى العتيدة أهُمّ بالرحيل ...

أسألك أن تجعلني أهلاً للأمانة .. وأن أكون عند ظنّكَ بي كما طالما كنتَ عند ظنّي بكَ ..

والله ما جبرني جابرٌ مثلُك .. وَ والله ما يستحقّ حمداً مني سواك ... لك الحمدُ والحمدُ لك قليل ❤️

ما كان من صوابٍ في رحلتي تلك فمن توفيقك .. وما كان من خطأ فمن تقصيري وعجزي ..

أبثّ لك التقصير وأرجو منك السماح .. اللهُمّ اجعله مُتَقَبّلاً " ~❤️

" يَرْفَعِ ٱللَّهُ ٱلَّذِين ءَامَنُوا مِنكُم وَٱلَّذِين أُوتُوا العِلمَ دَرَجَات "

.....

~ إلى من أحملُ اسمه بكل فخر و اعتزاز .. سندي و ملجئي الآمن .. النور الذي أضاء دربي و بذل جهد السنين من أجلنا .. إلى من علّمني العطاء دون انتظار .. إلى وليّ نعمتي و صاحب الفضل ..

والدي الغالي ♡

إلى سيدة العطاء الأولى .. إلى من كان دعاؤها سر نجاحي .. و حنانها بلسم جراحي ..

إلى من حضنتني بجوار قلبها .. و حضنتها داخل روحي .. إلى التي أدين لها بكل ما وصلت إليه .. و ما سأصل .. إلى النعمة التي أدعو الله أن يحفظها لي .. إلى ملاكي و شمسي الدافئة .. جنتي و مأمني .. من

يعجز القلب عن وصفها ..

هي الحبيبة الغالية التي لا تفيها الكلمات حقها ..

أُمي الحنونة ♡

إلى الذين كانوا معي بكل تفاصيل حياتي .. كل الأحزان و الأفراح .. كانوا بلسماً و حُبّاً و سَكناً و عائلةً ..

إلى الكتف الذي أتّكئُ عليه و القلب الذي أميل إليه .. إلى أهل الثقة و الحب .. إلى من تحلو بهم أيامي ...

إخوتي و أخواتي ♡

إلى كل شخص دعمني و آمن بي .. و هوّن عليّ ثقل الأيام ...

إلى كل من علّمني حرفاً بصدق و إخلاص .. من زملاء ، معلّمين و دكاترة و أستاذة ..

مع جزيل الشكر و الامتنان إلى كادر مشفى الأطفال الجامعي ..

و أخص بالشكر .. الأستاذ و المعلم الفاضل .. صاحب اليد الممتدة إلى الخير دائماً .. و المشرف على هذا العمل :

الأستاذ الدكتور عثمان حمدان ؛ رئيس شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

و الشكر أيضاً موصول للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة التحكيم الكرام ، الأستاذ الدكتور ماجد خضر و الأستاذ الدكتور علي عجلوني .. على ثقتهم و على ملاحظاتهم القيمة التي أغنت هذا البحث و رمّمت ثغراته.

~ إليكم جميعاً أُهدي لكم عملي المتواضع هذا .. و أقدم لكم كل الشكر و الامتنان .. و كل الحُبّ ♡..

و ختاما ..

الحمد لله الذي هدانا لهذا و ما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله ...

و ما توفيقي إلا بالله عليه توكلت و إليه أنيب ..

أميرة كركندي ♡

فهرس المحتويات (Content list) :

العنوان	الصفحة
❋ الملخّص	10
❋ الجزء التمهيدي (الإطار العام)	11
أولاً : المقدمة	12
ثانياً : الإشكالية و التساؤلات البحثية	12
ثالثاً : هدف البحث و أهميته	13
رابعاً : حدود البحث	13
خامساً : مناهج البحث و أدواته	13
سادساً : مكونات البحث	14
سابعاً : الدراسات العالمية المرجعية	14
❋ الجزء الأول : أدبيّات البحث _ المراجعة النظرية	15
المقدمة (Introduction)	16
لمحة عامة عن اعتلال العقد اللمفاوية LYMPHADENOPATHY	16
تصنيف لمفوما هودجكن HISTOLOGIC CLASSIFICATION	17
أولاً -لمفوما هودجكن الكلاسيكية (Classical Hodgkin Lymphoma (CHL	18
ثانياً -لمفوما هودجكن غير الكلاسيكية Non-Classical Hodgkin Lymphoma	21
الوبائيات Epidemiology	23
السببيات Etiology	25
التظاهرات السريرية (Clinical Manifestation)	25
الموجودات المخبرية (Laboratory Findings)	29
التشخيص (Diagnosis)	30
التصنيف المرحلي (Staging)	32
المعالجة (Treatment)	34
استراتيجيات العلاج الأولي (البدئي) تبعاً لمجموعات الخطورة في لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي	38
النكس (Relapse)	40

عوامل الخطورة لفشل المعالجة (الإصابة بالنكس)	41
معالجة لمفوما هودجكن غير الكلاسيكية (نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي) NLPHL	47
التأثيرات الجانبيّة الحادّة للمعالجة (ACUTE EFFECTS OF TREATMENT)	48
التأثيرات الجانبية البعيدة / المضاعفات المتأخّرة (Late complications/ Late Effects)	49
المتابعة و المراقبة بعد العلاج (Follow-up Treatment)	50
الإنذار (Prognosis)	51
❋ الجزء الثاني : منهج البحث و إجراءاته _ الدراسة العملية	52
الفصل الأول : مواد و طرائق البحث(MATERIALS AND METHODS)	53
الفصل الثاني : النتائج (RESULTS)	55
➢ الدراسة الإحصائية الوصفية :	55
➢ الدراسة الإحصائية التحليلية :	60
الفصل الثالث : المناقشة (DISCUSSION)	66
➢ محدّدات و صعوبات الدراسة :	70
الفصل الرابع : الاستنتاجات (CONCLUSIONS)	70
الفصل الخامس : المقترحات والتوصيات (SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS)	70
❋ المراجع (Reference)	71
❋ الملاحق (Appendices)	75
ملحق رقم 1 : نموذج الموافقة المستنيرة	75
ملحق رقم 2 : نموذج استمارة البحث العلمي	77
❋ Abstract	78

قائمة الجداول (List of tables) :

العنوان	الصفحة
جدول (1) : التشخيص التفريقي لضخامة العقد اللمفاوية :	17
جدول (2) : تصنيف لمفوما هودجكن :	17
جدول (3) : السمات السريرية و الفيزيولوجية المرضية للمفوما هودجكن الكلاسيكية CHL و لمفوما هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات العقدي NLPHL :	22
جدول (4) : التشخيص التفريقي للكتل المنصفية :	27
جدول (5) : تصنيف لوغانو Lugano classification :	34
جدول (6) : أنظمة العلاج الكيميائي المركب لتدبير لمفوما هودجكن :	35
جدول (7) : علاج لمفوما هودجكن المشخصة حديثاً عند الأطفال والمراهقين تبعاً لمجموعات الخطورة :	39
جدول (8) : الأنظمة العلاجية المتبعة في تدبير لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة على العلاج :	45
جدول (9) : السّمّيّة الرئيسيّة المرتبطة بالعلاج الكيميائي الإنقاذي المتّبع في علاج لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة (المقاومة) على العلاج :	50
جدول (10) : الخصائص السريريّة للمرضى Patients Clinical Characteristics :	60
جدول (11) : الاستجابة للعلاج الكيميائي الإنقاذي :	61
الجدول (12) : السميّة المرتبطة بالمعالجة Toxicity by treatment :	66
الجدول (13) : أنظمة العلاج الكيميائي الإنقاذي لتدبير لمفوما هودجكن الناكسة و المعنّدة على العلاج (مقارنة مع الدراسات العالميّة) :	69

قائمة الأشكال (List of figures) :

العنوان	الصفحة
الشكل (1) : خلية هودجكن Hodgkin cell و خلية ريد ستيرنبرغ Reed-Sternberg cell:	20
الشكل (2) : خلية ريدستيرنبرغ Reed-Sternberg :	20
الشكل (3) : التفاوت في أشكال خلايا Reed-Sternberg الكلاسيكية :	21
الشكل (4) : الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن :	23
الشكل (5) : التوزيع العمري ثنائي النسق للمفوما هودجكن :	24
الشكل (6) : المناطق العقدية اللمفاوية في لمفوما هودجكن :	26
الشكل (7) : التشخيص التفريقي للكتل المنصفية حسب الموقع التشريحي :	28
الشكل (8) : تصوير الصدر بالأشعة السينية لمريض لديه كتلة منصفيّة في سياق داء هودجكن :	28
الشكل (9) : تصوير الصدر بالأشعة السينية لمريض مصاب بلمفوما هودجكن مع إصابة العقد المنصفية والسرتين الرئويتين :	29
الشكل (10) : التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET scan لمراهق مصاب بلمفوما هودجكن في مرحلة متقدمة:	31
الشكل (11) : المناطق العقدية المميّزة وفقاً لتصنيف آن أربور المرحلي للمفوما هودجكن :	33
الشكل (12) : خوارزمية تدبير النكس الأولي لورم لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي :	46

قائمة المخططات (List of charts) :

العنوان	الصفحة
مخطط (1) : توزّع أفراد العيّنة حسب الجنس.	56
مخطط (2) : توزّع أفراد العيّنة حسب التقييم المرحلي.	56
مخطط (3) : توزّع أفراد العيّنة حسب تاريخ النّكس.	58
مخطط (4) : توزّع أفراد العيّنة حسب الاستجابة على العلاج الإنقاذي.	59
مخطط (5) : الاستجابة على العلاج البدئي الإنقاذي.	61
مخطط (6) : العلاقة بين الجنس و معدل OS , DFS.	62
مخطط (7) : العلاقة بين وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) و معدل OS , DFS.	65

قائمة الاختصارات (List of abbreviations) :

AHSCT	**Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation**	**IFRT**	**Involved Field Radio Therapy**
ALP	**Alkaline Phosphatase**	**ITP**	**Immune Thrombocytopenic Purpura**
AML	**Acute Myeloid Leukemia**	**IV**	**Intravenous**
ATM	**Ataxia Telangiectasia Mutation**	**L&H**	**Lymphocytic and Histiocytic**
BSAP	**B-cell–Specific Activator Protein**	**LD**	**Low Dose**
BV	**Brentoximab Vedotin**	**LDCHL**	**Lymphcyte Depletion Classical Hodgkin Lymphoma**
CBC	**Complete Blood Count**	**LDH**	**Lactate Dehydrogenase**
CD	**Cluster of Differentiation**	**LRCHL**	**Lymphocyte Rich Classical Hodgkin Lymphoma**
CHL	**Classical Hodgkin Lymphoma**	**MCCHL**	**Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma**
CMV	**Cytomegalovirus**	**NCCN**	**National Comprehensive Cancer Network**
COG	**Children's Oncology Group**	**NK**	**Natural Killer Cells**
CR	**Complete Remission**	**NLPHL**	**Nodular Lymphocyte Predominate Hodgkin Lymphoma**
CRP	**C-Reactive Protein**	**NSCHL**	**Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma**
CS	**clinical stage**	**ORR**	**Overall Respone Rate**
CT	**Computed Tomography Scan**	**OS**	**Overall Survival**
CXR	**Chest X-Ray**	**PD**	**Progressive Disease**
DFS	**Disease Free Survival**	**PD-1**	**Programmed Death 1**
DLBCL	**Diffuse Large B Cell Lymphoma**	**PET**	**Positron Emission Tomography Scan**
EBV	**Epstein-Barr Virus**	**PO**	**Per Os**
ECG	**Electrocardiogram**	**PR**	**Partial Remission**
EFS	**event-free survival**	**PS**	**pathological stage**
EMA	**Epithelial Membrane Antigen**	**RS**	**relapse stage**
ESR	**Erythrocyte Sedimentation Rate**	**RT**	**radiation therapy**
FDA	**The US Food And Drug Administration**	**SC**	**Subcutaneous**
FDG	**18-fluoro-2-deoxyglucose**	**SVC**	**Superior Vena Cava**
FNA	**Fine Needle Aspiration**	**TCR**	**T Cell Receptor**
G-CSF	**Granulocyte Colony-Stimulating Factor**	**US**	**Ultra Sound**
Gy	**Gray**	**WBC**	**White Blood Cell Count**
HCT	**Hematopoietic Cell Transplantation**	**WHO**	**World Health Organization**
HDT	**High Dose Chemotherapy**		
HIV	**Human Immunodeficiency Virus**		
HRS	**Hodgkin/Reed-Sternberg**		

قائمة أنظمة العلاج الكيميائي المركب

(List of combination chemotherapy systems) :

ABVD	**Doxorubicin (Adriamycin) , Bleomycin , Vinblastine , Dacarbazine**
ABVD-PC	**Doxorubicin (Adriamycin) , Bleomycin , Vinblastine , Dacarbazine, Prednisone , Cyclophosphamide**
ABVE(DBVE)	**Doxorubicin (Adriamycin) , Bleomycin , Vincristine , Etoposide (VP-16)**
ABVE-PC	**Doxorubicin (Adriamycin) ,Bleomycin ,Vincristine ,Etoposide (VP-16) ,Prednisone,Cyclophosphamide,G-CSF**
APE	**Cytarabine , Eoposide (VP-16) , Cisplatin**
BEACOPP	**Bleomycin , Etoposide (VP-16) , Doxorubicin (Adriamycin) , Cyclophosphamide , Vincristine(Oncovin) , Procarbazine , Prednisone**
BEAM	**BCNU , Etoposide (VP-16) , Cytarabine , Melphalan**
BEC	**BCNU , Etoposide (VP-16) , Cyclophosphamide**
CBV	**Cyclophosphamide , BCNU , Etoposide (VP-16)**
ChlVPP	**Chlorambucil , Vinblastine , Procarbazine , Prednisone**
COMP	**Cyclophosphamide , Vincristine (Oncovin) , Methotrexate , Prednisone**
COP	**Cyclophosphamide , Vincristine (Oncovin) , Procarbazine**
COPDAC	**Cyclophosphamide , Vincristine (Oncovin) , Prednisone , Dacarbazine**
COPP	**Cyclophosphamide , Vincristine (Oncovin) , Procarbazine , Prednisone**
COPP-ABV	**Cyclophosphamide , Vincristine (Oncovin) , Procarbazine , Prednisone , Doxorubicin (Adriamycin) , Bleomycin , Vinblastine**
Dexa-BEAM	**Dexamethasone , BCNU , Etoposide (VP-16) , Cytarabine , Melphalan**
DHAP	**Dexamethasone , Cisplatin , Cytarabine**
GDP	**Gemcitabine , Dexamethasone, Cisplatin**
GVD	**Gemcitabine , Vinorelbine , pegylated liposomal Doxorubicin**
ICE	**Ifosfamide , Carboplatin , Etoposide (VP-16)**
IEP	**Ifosfamide , Etoposide (VP-16) , Prednisone**
MOPP	**Mechlorethamine , Vincristine (Oncovin) , Procarbazine , Prednisone**
OEPA	**Vincristine (Oncovin) , Etoposide (VP-16) , Prednisone , Doxorubicin (Adriamycin)**
OPA	**Vincristine (Oncovin) , Prednisone , Doxorubicin (Adriamycin)**
OPPA	**Vincristine (Oncovin) , Procarbazine , Prednisone , Doxorubicin (Adriamycin)**
Stanford V	**Mechlorethamine , Vinblastine , Doxorubicin (Adriamycin) , Etoposide (VP-16) , Vincristine , Bleomycin , Prednisone**
VAMP	**Vinblastine , Doxorubicin (Adriamycin) , Methotrexate , Prednisone**
VBVP	**Vinblastine , Bleomycin , Etoposide (VP-16) , Prednisone**

الملخص :

المقدمة : تُعدّ لمفوما هودجكن من الخباثات التي تتمتع بدرجة عالية من القابلية للشفاء ، حيث بلغت معدلات الشفاء أكثر من 90%.
ومع ذلك ، قد يحدث النكس في 15% - 10% من المرضى الذين شخص لديهم المرض في المراحل المبكّرة (المرحلة 2 - 1) ، وفي 30% - 15% من المرضى الذين يعانون من مراحل متقدمة من لمفوما هودجكن.
يعاني ما يقارب من 15% - 10% من المرضى من لمفوما هودجكن معنّدة (مقاومة على العلاج).
يُعدّ تدبير الورم الناكس أو غير المستجيب على العلاج أمراً صعباً للغاية ، فعلى العكس من علاج الورم البدئي ، لا يوجد حالياً علاج قياسي منهجي قابل للإنقاذ في مرضى لمفوما هودجكن الناكسة أو المعندة.
يجب أن يكون الهدف من العلاج هو تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل مع الحد من سميّة العلاج و مضاعفاته.

الأهداف : دراسة الطرق العلاجيّة المتّبعة لتدبير لمفوما هودجكن النّاكسة و المعنّدة على العلاج عند الأطفال لمعرفة و تحديد أكثر الطرق فعاليّة و الأقل سميّة نسبيّاً.

الطرائق : دراسة رقابيّة تحليليّة من النمط الحشدي التراجعيobservational retrospective cohort study ، تناولت جميع الأطفال الذين شخص لديهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، و ذلك في الفترة الممتدّة من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 و الذي بلغ عددهم 210 مريض ، ثم استبعاد المرضى الذين حققوا هجوع تام (complete remission) على العلاج الكيماوي البدئي خلال 5 سنوات من بدء تشخيص المرض ، و دراسة الحالات الناكسة و المعندة (المقاومة) على العلاج مع استثناء المرضى الذين انقطعوا عن العلاج و المرضى الذين تعذر متابعتهم لمدة 5 سنوات من بدء ظهور النكس أو المقاومة.
فكانت عيّنة البحث النهائية مؤلفة من (60) طفل تم تشخيصهم لمفوما هودجكن ناكسة أو معنّدة على العلاج relapsed or refractory pediatric hodgkin lymphoma.
تلقى الأفراد النّاكسون العلاج الكيماوي الإنقاذي وفق أحد النظامين العلاجييّن ABVD (لدى 25 طفل) و ICE (لدى 35 طفل).

النتائج : فيما يخصّ الأطفال الذين تلقّوا العلاج ABVD : حقّق 49% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 30% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 79% ، بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) 67% و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدة 5 سنوات 42%. أما بالنّسبة للأطفال الذين تلقّوا العلاج ICE : حقّق 80% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 12% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 92% ، بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) 80% و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدة 5 سنوات 67%.
بدراسة العلاقة بين العوامل الإنذاريّة و معدل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدّة 5 سنوات كان لوجود إصابة خارج عقديّة E عند التشخيص ، و وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) التأثير الأقوى على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض مع فروق هامّة جداً إحصائياً (P = 0.009 ، P = 0.003 لوجود الإصابة خارج العقديّة ، P = 0.0001 لوقت النّكس).
و من العوامل الإنذاريّة الأخرى و التي أثرت سلبيّاً على معدل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدّة 5 سنوات ، و لكن بدرجة أقل : وجود الأعراض العامّة الجهازيّة B (P=0.03) و فقر الدم Anemia (P=0.04) و الضخامة المنصفيّة Mediastinal Bulky Disease (P=0.04) و مرحلة المرض (P=0.02)عند التشخيص.

الخلاصة : تفوّق النظام العلاجي ICE على النظام ABVD من حيث معدّل البقيا الحرّة (OS) ، و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) ، و كذلك من حيث الاستجابة الكاملة و معدل الاستجابة الإجمالي.
عموماً كانت النّظم العلاجيّة ABVD , ICE جيّدة التّحمّل ، و كانت الآثار الجانبيّة و السميّات الواردة خفيفة إلى متوسّطة الشدة نسبيّاً و تمّ تدبيرها خارجيّاً مع شرط نادر للاستشفاء.

الكلمات المفتاحيّة : لمفوما ، هودجكن ، ناكس ، مقاوم ، السميّة ، البقيا ، الأطفال.

الجزء التّمهيدي

(الإطار العام)

أولاً : المقدمة (Introduction) :

اللمفوما : هي تكاثر خبيث وحيد النسيلة على حساب الخلايا اللمفاوية المكونة للجهاز المناعي بأنواعها الثلاث (البائية B ، التائية T ، القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells NK).

تصنف اللمفوما عموماً إلى لمفوما هودجكن و لا هودجكن.

تُشكل اللمفوما هودجكن و لا هودجكن مجتمعةً ثالث أكثر الأورام الخبيثة شيوعًا عند الأطفال والمراهقين بعد الابيضاضات و الأورام الدماغية.

عموماً ، يمثل ما يقارب 7% من سرطانات الأطفال و 1% من وفيات سرطان الأطفال في الولايات المتحدة.

يعد علاج الأطفال والمراهقين المصابين باللمفوما أحد أهم الإنجازات في طب أورام الأطفال.

حيث تحول ما كان يُعدّ من الأمراض القاتلة إلى تلك القابلة للشفاء بدايةً فيما يخصّ أولئك المصابين بلمفوما هودجكن ، ومؤخرًا لغالبية الأطفال المصابين بلمفوما لاهودجكن .

كان فهم البيولوجيا اللمفاوية الطبيعية وغير الطبيعية أمرًا بالغ الأهمية لتطوير أنظمة التصنيف و لتطور العلاج الخاص بالمرض.

ثانياً : الإشكاليّة و التساؤلات البحثيّة :

تُشكل اللمفوما هودجكن و لا هودجكن مجتمعةً ثالث أكثر الأورام الخبيثة شيوعًا عند الأطفال والمراهقين بعد الابيضاضات و الأورام الدماغية.

يعد علاج الأطفال والمراهقين المصابين باللمفوما أحد أهم الإنجازات في طب أورام الأطفال.

حيث تحول ما كان يُعدّ من الأمراض القاتلة إلى تلك القابلة للشفاء بدايةً فيما يخصّ أولئك المصابين بلمفوما هودجكن ، ومؤخرًا لغالبية الأطفال المصابين بلمفوما لاهودجكن .

حاليّاً ، تُعدّ لمفوما هودجكن من الخباثات التي تتمتع بدرجة عالية من القابلية للشفاء ، حيث بلغت معدلات الشفاء أكثر من 90%.

سيحصل معظم مرضى لمفوما هودجكن على استجابة كاملة بعد العلاج الأولي (Complete Remission (CR ويحققون السيطرة على المرض على المدى الطويل.

ومع ذلك ، قد يحدث النكس في 15% - 10% من المرضى الذين شخص لديهم المرض في المراحل المبكّرة (المرحلة 2 - 1) ، وفي 30% - 15% من المرضى الذين يعانون من مراحل متقدمة من لمفوما هودجكن.

يعاني ما يقارب من 15% - 10% من المرضى من لمفوما هودجكن معنّدة (مقاومة للعلاج)،

يعتبر تدبير الورم الناكس أو غير المستجيب على العلاج أمراً صعباً للغاية ، فعلى العكس من علاج الورم البدئي ، لا يوجد حالياً علاج قياسي منهجي قابل للإنقاذ في مرضى لمفوما هودجكن الناكسة أو المعندة.

يجب أن يكون الهدف من العلاج هو تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل مع الحد من سميّة العلاج و مضاعفاته.

و لهذا قمنا في بحثنا بتسليط الضوء على حالات لمفوما هودجكن المشخصة في مشفى الأطفال الجامعي و التي تطوّر لديها النّكس أو المقاومة على العلاج و دراسة طرق تدبير هذه الحالات وفق البروتوكولات العلاجيّة الإنقاذيّة المقترحة.

و ذلك ليكون هذا البحث مرشداً و معيناً للإجابة على التساؤلات التي تتوارد إلى الأذهان فيما يخصّ حالات النكس في لمفوما هودجكن. و منها:

ماهي نسبة النكس في لمفوما هودجكن عند الأطفال لدينا ؟.

ما هي الاستراتيجيّات العلاجيّة المتّبعة في تدبير حالات النّكس و المقاومة على العلاج ؟.

هل يوجد علاج قياسي منهجي قابل للإنقاذ في مرضى لمفوما هودجكن الناكسة أو المقاومة ؟.

أيّ من الاستراتيجيات العلاجيّة كان الأكثر فعاليّة و الأقل سميّة نسبيّاً ؟.

ثالثاً : أهداف البحث و أهميّته :

١) دراسة نسبة حدوث النكس و نسبة حدوث المقاومة على العلاج في مرضى لمفوما هودجكن المشخصة و المعالجة في مشفى الأطفال و مقارنتها بالدراسات العالمية.

٢) دراسة العوامل الإنذارية المختلفة المرتبطة بحدوث النكس أو التعنيد على العلاج في لمفوما هودجكن و ذلك بالمقارنة مع الدراسات العالمية.

٣) دراسة الخيارات العلاجية المتبعة لتدبير حالات لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة.

٤) دراسة أهمية بروتوكول ICE (Ifosfamide / Carboplatine / Etoposide) من حيث الاستجابة على العلاج و زيادة نسبة الهجوع (post relapse remission) و البقيا على قيد الحياة و إنقاص نسب الوفيات و تخفيف الآثار الجانبية للأدوية الكيماوية و تخفيف نسبة الاستشفاء، و ذلك بالمقارنة مع الدراسات العالمية.

* إنّ عدم وجود دراسات محليّة تطرقّت لموضوع بحثنا يعطي أهميّة إضافيّة للبحث و نتائجه في رسم صورة واضحة عن تدبير لمفوما هودجكن النّاكسة و المعنّدة عند الأطفال بما يواكب الدّراسات العالميّة و يساهم في تكوين جزء من قاعدة بيانات محليّة للمفوما هودجكن عند الأطفال.

رابعاً : حدود البحث :

تمّت دراستنا في شعبة أمراض الدّم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق ، و شملت الدراسة العودة إلى أرشيف المشفى و استخراج سجلات جميع الأطفال الذين شخص لديهم لمفوما هودجكن، و ذلك في الفترة الممتدّة من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 مع مراعاة معايير اشتمال و استثناء محددة .

تم جمع البيانات و تحليلها خلال هذا العام 2022.

خامساً : مناهج البحث و أدواته :

- **تصميم البحث :**

عبارة عن دراسة رقابيّة تحليليّة من النمط الحشدي التراجعيobservational retrospective cohort study ، شملت جميع الأطفال الذين شُخّصَ عندهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، و ذلك في الفترة الممتدّة من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 مع مراعاة معايير اشتمال و استثناء محددة .

- **المكان و الزمان :**

شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق و ذلك من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 .

- **الفئة المستهدفة في البحث :**

جميع الأطفال الذين شخص لديهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق و ذلك من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 على أن يحققوا الشروط التالية:

- ✓ **معايير الاشتمال في البحث :**

١) ظهور مقاومة للعلاج الكيماوي البدئي أو حدوث نكس مثبت بإجراء تصوير شعاعي طبقي محوري (CT Scan) أو تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET Scan) خلال 5 سنوات من التشخيص البدئي للورم.

٢) المتابعة و المراقبة بعد تطبيق الخطة المقررة للعلاج و لمدة 5 سنوات من تشخيص النكس.

- ✓ **معايير الاستثناء من البحث :**

١) المرضى الذين انقطعوا عن العلاج.

٢) المرضى الذين تعذر متابعتهم لمدة 5 سنوات.

- ➢ **طريقة البحث :**

تمّت مراجعة أرشيف المشفى و استخراج سجلات جميع الأطفال الذين شخص لديهم لمفوما هودجكن، و ذلك في الفترة الممتدّة من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 مع مراعاة معايير الاشتمال و الاستثناء المحددة المذكورة آنفاً.

تمت دراسة سجلات الأطفال في عينة البحث و جمع البيانات اللازمة و تدوينها على استمارات خاصة بالبحث.

ثم تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft- Excel 2019 ، ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS إصدار رقم 25 ، وأخيراً عُرضت وفق جداول ومخططات إيضاحية ملائمة، ومناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية.

سادساً : مكونات البحث :

- **الجزء الأول** : و هو القسم النظري ، و يتضمّن المراجعة النظرية لموضوع البحث ، و يتحدث عن لمفوما هودجكن (التّصنيف و السمات السريرية و الفيزيولوجية المرضية ، الوبائيّات و السببيّات ، التظاهرات السريريّة و الموجودات المخبريّة ، التشخيص الشعاعي و النّسيجي ، التقييم المرحلي) ثم عن الخطط العلاجيّة (أنظمة العلاج البدئي ، النكس ، عوامل الخطورة ، الأنظمة العلاجيّة الإنقاذيّة المتّبعة في حالات النّكس ، التأثيرات الجانبيّة للمعالجة ، المتابعة و المراقبة بعد العلاج ، الإنذار) ، و ذلك ليكون عند القارئ الإلمام الوافي لمعظم أدبيّات البحث .
- **الجزء الثاني** : و هو القسم العملي ، و يتضمّن منهج البحث و إجراءاته ، و الدراسة العمليّة المتّبعة للوصول للنتائج النّهائيّة للبحث ، و يشمل الفصول الآتية :

➢ **مواد و طرائق البحث** : و تتضمّن تصميم البحث ، مكان و زمان البحث ، عيّنة البحث ، طريقة البحث ، الدراسة الإحصائيّة المتّبعة ، و الاعتبارات الأخلاقيّة للبحث ، و الموافقة المستنيرة .

➢ **نتائج البحث** : و تتضمن نتائج الدراسة الإحصائية الوصفية والتحليلية.

➢ **المناقشة** : و تتضمّن استعراض النتائج التي توصّلنا إليها ، إضافة لمحددات و صعوبات البحث ، و مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالميّة المشابهة .

➢ **الاستنتاجات** : و تتضمّن تلخيص نتائج البحث و الاستنتاجات المستقاة منها .

➢ **المقترحات و التوصيات** : و تتضمن التوصيات المستقبلية و المقترحة على ضوء نتائج دراستنا و المعوقات التي واجهتنا.

سابعاً : الدراسات العالميّة المرجعيّة :

١) دراسة Moskowitz, Nimer et al في أمريكا عام 2001.(37)

٢) دراسة Schmitz, Pfistner et al في ألمانيا عام 2002.(58)

٣) دراسة Martin, Fernandez ,Jimenez et al في بريطانيا عام 2001.(59)

٤) دراسة Josting, Rudolph et al في ألمانيا عام 2005.(60)

٥) دراسة Baetz في كندا عام 2003.(61)

٦) دراسة Ferme, Mounier et al في فرنسا عام 2002.(62)

٧) دراسة Schellong, Dorffel et al في ألمانيا عام 2005.(63)

الجزء الأول :

أدبيّات البحث _ المراجعة النظرية

المقدمة (Introduction) :

اللمفوما : هي تكاثر خبيث وحيد النسيلة على حساب الخلايا اللمفاوية المكونة للجهاز المناعي بأنواعها الثلاث (البائية B ، التائية T ، القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells NK).

تصنف اللمفوما عموماً إلى لمفوما هودجكن و لا هودجكن.

تُشكل اللمفوما هودجكن و لا هودجكن مجتمعةً ثالث أكثر الأورام الخبيثة شيوعًا عند الأطفال والمراهقين بعد الابيضاضات و الأورام الدماغية.

عموماً ، يمثل ما يقارب 7% من سرطانات الأطفال و 1% من وفيات سرطان الأطفال في الولايات المتحدة.

يختلف معدل وقوع لمفوما هودجكن في الطفولة حسب العمر بحيث يكون نادرًا جدًا عند الرضع ، ولكنه أكثر أنواع سرطان الأطفال شيوعًا في الفئة العمرية من 19 - 15 عامًا.

يُعدُّ علاج الأطفال والمراهقين المصابين باللمفوما أحد أهم الإنجازات في طب أورام الأطفال.

حيث تحول ما كان يُعدُّ من الأمراض القاتلة إلى تلك القابلة للشفاء ، بدايةً فيما يخصّ أولئك المصابين بلمفوما هودجكن ، ومؤخرًا لغالبية الأطفال المصابين بلمفوما لاهودجكن .

يتمتع الأطفال والمراهقون المصابون بلمفوما هودجكن بمعدل بقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات بنسبة 94% منذ عام 2002 مقارنة بمعدل بقاء يبلغ 81% في أوائل السبعينيات.

و يصل معدل الشفاء إذا تمّ كشف المرض بالمراحل الباكرة إلى 80% - 70% من مجموع الحالات.

كان فهم البيولوجيا اللمفاوية الطبيعية وغير الطبيعية أمرًا بالغ الأهمية لتطوير أنظمة التصنيف و لتطور العلاج الخاص بالمرض.

لمحة عامة عن اعتلال العقد اللمفاوية LYMPHADENOPATHY :

يُعرّف اعتلال العقد اللمفاوية عموماً بأنّه كلّ عقدة يزيد حجمها عن 1 سم.

تُعدّ العقد البكرية متضخّمة إذا كانت أكبر من 0.5 سم ، بينما تُعدُّ العقد الإربيّة متضخّمة إذا كانت أكبر من 1.5سم.

يُعدُّ اعتلال العقد اللمفاوية موضعيّاً إذا تضمن عقدة واحدة أو منطقة عقدية مفردة بينما يُعدُّ معممًا إذا اشتمل على أكثر من مجموعتين عقديتين غير متجاورتين أو لوحظ ضخامات كبديّة طحاليّة.

يُعدُّ اعتلال العقد اللمفاوية مزمن إذا استمر لمدة تزيد عن ثلاث أسابيع.

في معظم الأطفال ، ينتج اعتلال العقد اللمفاوية عن حالات إنتانيّة عابرة ومحددة لذاتها والتي تتراجع دون عقابيل.

ومع ذلك ، قد تتظاهر الأمراض الحميدة والخبيثة الخطيرة والمهددة للحياة باعتلال عقد لمفاوية كأول عرض سريري عند المريض.

إنّ من الاعتبارات المهمّة في التشخيص التفريقي : وجود الأعراض العامّة المرافقة ، و الإزمان ، و كون اعتلال العقد اللمفاوية معممًا أم موضعًا.

فضلاً عن ذلك ، فإن عمر المريض مهمّ جداً في التوجه ، ولاسيّما فيما يتعلق بالحالات الخبيثة المحتملة. (1,2)

جدول (1) : التشخيص التفريقي لضخامة العقد اللمفاوية :	
الأخماج	- الجراثيم : المكورات العنقودية الذهبية ، العقديات المجموعة A ، البارتونيلا هنيسيلا، داء البروسيلات ، التولاريميا . - المتفطرات : السل ، المتفطرات غير النمطية. - الفيروسات : فيروس ابشتاين بار Epstein-Barr virus EBV ، الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus CMV ، فيروس نقص المناعة البشرية المكتسبة human immunodeficiency virus HIV ، الحصبة ، الحصبة الألمانية. - الفطور : داء النوسجات ، المستخفيات . - الطفيليات : داء المقوسات Toxoplasmosis ، الملاريا.
أمراض المناعة الذاتية	التهاب المفاصل الرثياني (داء ستيل) ، الذئبة الحمامية الجهازية ، داء المصل ، متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome .
أدواء الخزن	داء نيمان بيك Niemann-Pick disease ، داء غوشر Gaucher disease
الارتكاسات الدوائية	خاصة في سياق الأدوية العصبية مثل الفينتوئين .
الخباثات	اللمفوما ، الابيضاضات ، النقائل ، داء الخلايا الناسجة Histiocytosis
أسباب أخرى متفرقة	الساركوئيد Sarcoidosis ، داء كاوازاكي Kawasaki disease ، مرض كيكوتشي Kikuchi disease

تصنيف لمفوما هودجكن HISTOLOGIC CLASSIFICATION :

تصنف لمفوما هودجكن بحسب التّصنيف الحديث لمنظّمة الصّحة العالميّة WHO في عام 2008 المعتمد على النمط النسيجي و التنميط المناعي و الدراسات السريرية إلى نمطين رئيسيّن هما : (3,4)

جدول (2) : تصنيف لمفوما هودجكن :	
لمفوما هودجكن الكلاسيكية Classical Hodgkin Lymphoma (CHL)	لها أربع أنماط : ١) المصلب العقيدي Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma (NSCHL) ٢) مختلط الخلايا Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma (MCCHL) ٣) غني بالخلايا اللمفاوية Lymphocyte Rich Classical Hodgkin Lymphoma (LRCHL) ٤) نضوب الخلايا اللمفاوية Lymphcyte Depletion Classical Hodgkin Lymphoma (LDCHL)
لمفوما هودجكن غير الكلاسيكية Non-Classical Hodgkin Lymphoma	لها نمط وحيد هو : سيطرة اللمفاويات العقدي Nodular Lymphocyte Predominate Hodgkin Lymphoma (NLPHL)

أولاً -لمفوما هودجكن الكلاسيكية (Classical Hodgkin Lymphoma (CHL) :

تتميز بوجود خلايا ورمية خبيثة ، وهي خلايا نسيليّة من نوعين : خلايا هودجكن Hodgkin أحادية النواة وخلايا Reed-Sternberg متعددة النوى ، Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) ، (الموضّحة في الشكل 1 والشكل 2) ، وهذه تشكّل عادةً أقلّ من 1% من خلايا العقد اللمفاوية المعنيّة (المصابة).

خلايا HRS هي خلايا المركز المنتش (الإنتاشي) B، التي لا يمكنها تصنيع جزيئات الغلوبيولين المناعي immunoglobulin molecules. (5)

عادة ما تكون خلايا هودجكن و خلايا Reed-Sternberg متناثرة ضمن مزيج من الخلايا الالتهابية غير الورمية (رشاحة خلويّة غير متجانسة تتكون من خلايا لمفاوية و حمضات eosinophils و معتدلات neutrophils و خلايا بالعة macrophages و خلايا بلازمية plasma cells و الأورمات الليفية fibroblasts وألياف الكولاجين).

تفرز هذه الرّشاحة الخلوية مجموعة من السيتوكينات cytokines و الكيموكينات chemokines المهمة لبقاء خلية HRS و الحفاظ على الرشاحة الخلوية المميزة.

خلايا ريد ستيرنبرغ Reed-Sternberg عبارة عن خلايا كبيرة ((قطرها 45-15 ميكرون)) ذات هيولى أسسة وفيرة ولها على الأقل نواتين كبيرتين بنويتين عرطلتين كثيفتين ، الأمر الذي يعطيها مظهر عين البومة " Owl Eye Nuclei ".
يجب أن تحتوي خلايا Reed Sternberg التشخيصية على نواتين على الأقل في فصين منفصلين.
هذه الخلايا تمتلك غشاء نووي سميك و كروماتين شاحب و النواتين الكبيرتين المحبتين للحمض.

بينما تتميز **خلايا هودجكن Hodgkin** بأنها وحيدة النواة وغالبًا ما يكون لها هيولى أسسة أكثر كثافة.

تُعدُّ خلية ريد ستيرنبرغ Reed-Sternberg المميّزة الأساسيّة لهودجكن ، على الرغم من أن خلايا مماثلة ممكن أن تشاهد في بعض الأخماج و داء وحيدات النوى الخمجي ، لمفوما لاهودجكن، وغيرها من الحالات.

في أكثر من 98% من الحالات ، تكون خلايا Reed-Sternberg عبارة عن خلايا B ، كما هومحدد بواسطة إعادة ترتيب الجينات المناعية أحادية النسيلة.(6)

أظهرت حالات قليلة فقط إعادة ترتيب جين مستقبل الخلايا التائية النسيلي (TCR) في خلايا Reed-Sternberg ، ما يشير إلى أصل الخلايا التائية T.(7)

تُعبّر خلايا Reed-Sternberg عن مستضدات The B-lineage antigens CD20 و CD79a بنسب متغيرة ، بينما يُعبّر عن البروتين المنشط الخاص بالخلية B (BSAP B-cell–Specific Activator Protein)، وهو منتج من جين PAX5 ، في حوالي 90% من الحالات. (8,9)

تكون خلايا Reed-Sternberg إيجابية دائمًا تقريبًا لمستضد CD30 وعادة ما تُعبّر عن مستضد CD15 ، في حين أن التعبير عن مستضد الغشاء الظهاري (Epithelial Membrane Antigen EMA) نادر.

تحدث لمفوما هودجكن الكلاسيكيّة بشكل أكثر شيوعاً من لمفوما هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي (حوالي 95% - 90% من الحالات).
بناءً على مورفولوجيا خلايا Reed-Sternberg ، يتم تمييز أربعة أنماط نسيجية فرعية تشترك بالصفات المناعية والوراثية لخلايا Reed-Sternberg ، بينما تختلف في السمات السريرية وارتباطها بفيروس ابشتاين بار Epstein-Barr virus (EBV).

و هذه الأنماط هي :

❖ **المصلب العقيدي (Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma (NSCHL :**

يشكل هذا النمط حوالي 80% في الأطفال الأكبر سناً والمراهقين ، بينما يشكل حوالي 55% في الأطفال الأصغر سنّاً في الولايات المتحدة.(10)

يتميز بنمو عقدي مع محفظة سميكة و شرائح كولاجين متصلبة تحيط بعقدة واحدة على الأقل ، وبتشكيل مجموعات من خلايا Reed-Sternberg ، وما يسمى بالخلايا الجوبية lacunar cells (خلايا هودجكن أحادية النواة و تتميز بأنها تبدو النواة على المجهر الضوئي و كأنها ضمن فراغ). (11)

يمكن أن يكون من الدرجة الأولى grade 1 أو الثانية grade 2 ، اعتمادًا بشكل أساسي على عدد خلايا Reed-Sternberg في العقيدات المميزة.

يُعدّ الأقل ترافقاً مع فيروس EBV مقارنةً بالأنماط النسيجية الأخرى.

❖ **مختلط الخلايا (Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma (MCCHL :**

يشكل حوالي 20% من الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات ، و حوالي 10% لدى المراهقين.

حيث يوجد بشكل رئيسي عند الأطفال بالفئات العمريّة الأصغر سنّاً.

غالبًا ما يتظاهر كمرض منتشر.

يتميز بوجود خلايا Reed-Sternberg الكلاسيكية المتناثرة في خلفية التهابية مختلطة مؤلفة من لمفاويات ، حمضات ، معتدلات ، بلازميات و ناسجات .

يأخذ هذا النمط شكل نمو منتشر أو قد يظهر على التكبيرات المنخفضة أحياناً شكل عقيدات غامضة و لكن دون حجب ليفية واضحة.

في كثير من الأحيان ، و بسبب سيطرة الحمضات ، يمكن الخلط بينه و بين لمفوما لاهودجكن non-Hodgkin lymphoma.

يترافق مع فيروس EBV بشكل أكثر شيوعاً من النمط المصلب العقيدي NSHL.

❖ **غني بالخلايا اللمفاوية (Lymphocyte Rich Classical Hodgkin Lymphoma (LRCHL :**

نادر نسبيًا عند الأطفال.(12,13)

يتميز بوجود خلايا Reed- Sternberg الكلاسسيكية المتناثرة وخلفية خلوية عقيدية أو منتشرة من الخلايا اللمفاوية الصغيرة ولكن مع عدم وجود العدلات و الحمضات.

له مظهر عقدي .

تُعبّر خلايا HRS في هذا النّمط عن CD15 و CD30، على العكس من خلايا HRS في النمط سيطرة اللمفاويات العقيدي NLPHL ، والتي لا تُعبّر عن CD15 ونادراً ما تعبر عن CD30.

لهذا يتداخل هذا النّمط في التشخيص التفريقي مع النّمط غير الكلاسيكي NLPHL و لذا يكون التنميط المناعي ضرورياً.

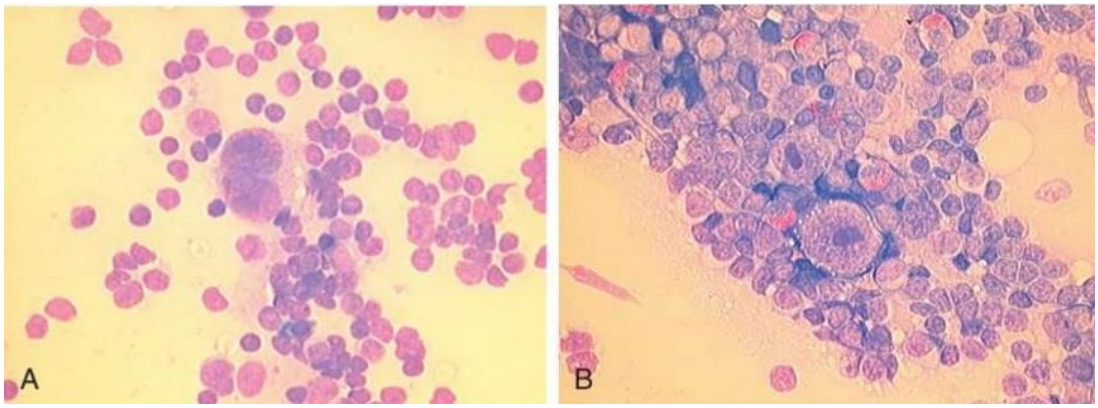
❖ **نضوب الخلايا اللمفاوية (Lymphcyte Depletion Classical Hodgkin Lymphoma (LDCHL :**

نادر أيضاً عند الأطفال .(12,13)

يتميز بوجود تليف منتشر أو شبكي يحيط بكل خلية على حدى ، و غالباً ما يكون هناك خلايا خبيثة غريبة و نخر ، مع وجود العديد من خلايا Reed-Sternberg مع عدد قليل جداً من الخلايا اللمفاوية.

غالباً هناك إيجابية للإصابة بفيروس EBV.

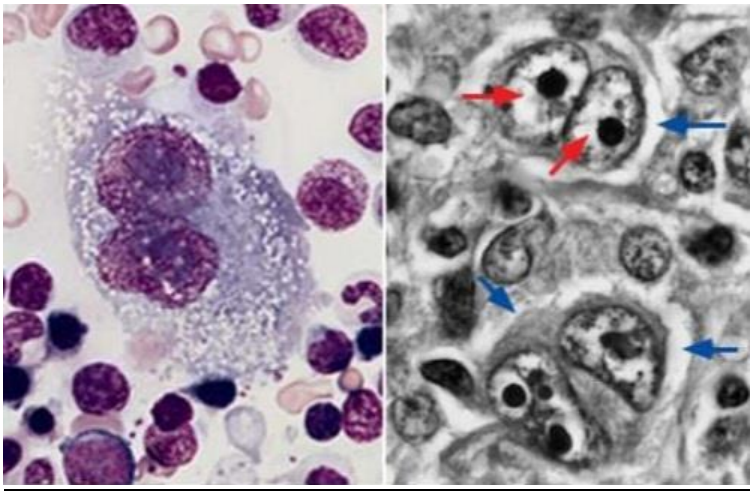
غالباً ما يكون المرض فيه بمرحلة متقدمة متضمناً نقي العظام و العظام.



الشكل (1) : خلية هودجكن Hodgkin cell و خلية ريد ستيرنبرغ Reed-Sternberg cell:

A، خلية ريد ستيرنبرغ : و هي خلايا كبيرة ذات هيولى أسسة وفيرة ولها على الأقل نواتان كبيرتان بنويتين عرطلتين كثيفتين محبتين للحمض.

B، خلية هودجكن : تتميز بأنها وحيدة النواة وغالبًا ما يكون لها هيولى أسسة أكثر كثافة.



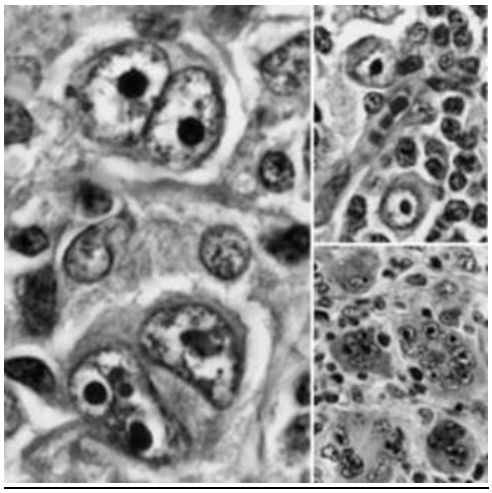
الشكل (2) : خلية ريدستيرنبرغ Reed-Sternberg :

اللوحة اليسرى : خلية Reed-Sternberg كما تظهر في عينة نقي العظم.

اللوحة اليمنى : خلايا Reed-Sternberg في مقطع العقدة اللمفاوية.

نلحظ المنطقة الواضحة المميزة المحيطة بالنواة في اللوحة اليمنى (الأسهم الحمراء) ، ما يعطي النوى مظهر "عيون البومة".

يتسبب الانكماش الاصطناعي في انفصال هذه الخلايا عن الأنسجة المجاورة ، تاركًا منطقة واضحة تحيط بهذه الخلايا (مثل الخلايا الجوبية ، الأسهم الزرقاء).



الشكل (3) : التفاوت في أشكال خلايا Reed-Sternberg الكلاسيكية :

اللوحة اليسرى : تظهر خليتان من خلايا Reed-Sternberg المشخصة ثنائية النواة في هذا المجال.

اللوحة العلوية اليمنى: يتم عرض خليتين غير نوويين.

اللوحة السفلية اليمنى : تُرى نوى متعددة الفصوص أو خلايا متعددة النوى.

نلحظ أوجه التشابه النووي في جميع المجالات الثلاثة (أي النواة المركزية البارزة مع المنطقة المحيطة الصافية).

ثانياً -لمفوما هودجكن غير الكلاسيكية Non-Classical Hodgkin Lymphoma :

لها نمط وحيد هو :

- **سيطرة اللمفاويات العقدي (Nodular Lymphocyte Predominate Hodgkin Lymphoma (NLPHL)**

هو نمط فرعي ، غير شائع من لمفوما هودجكن ، موجود في 10% - 5% من جميع حالات الأطفال و غالبًا في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات.

يُعدّ أقل عدوانية من لمفوما هودجكن الكلاسيكية ، بطيء السير ، و جيد الإنذار بشكل عام.

عادة ما يظهر كمرض موضعي يشمل منطقة واحدة فقط من العقدة اللمفاوية .

يمتلك الورم في بنية عقيدية تتميز بأنها تحوي على خلايا (L&H) Lymphocytic and Histiocytic يُطلق عليها أيضًا خلايا البوشار Popcorn Cells (بسبب نواتها متعددة الفصوص في كثير من الأحيان) و هي تختلف عن خلايا Reed-Sternberg من حيث أنها تعبر عن المستضد CD45 و لا تعبر عن CD30 وCD15 (تعبّر عن CD30 بشكل نادر) ، و لكن عادة ما تبقى محتفظة بمعظم العلامات الطبيعية لتمايز الخلايا البائية ، مثل التعبير عن CD19 و CD20 و CD79a .(14,15)

إضافةً لخلايا (L&H) تتميز العقيدة الورمية أيضاً بوجود قليل من خلايا Reed-Sternberg الكلاسيكية و العديد من اللمفاويات البائية السليمة و الخلايا الناسجة.

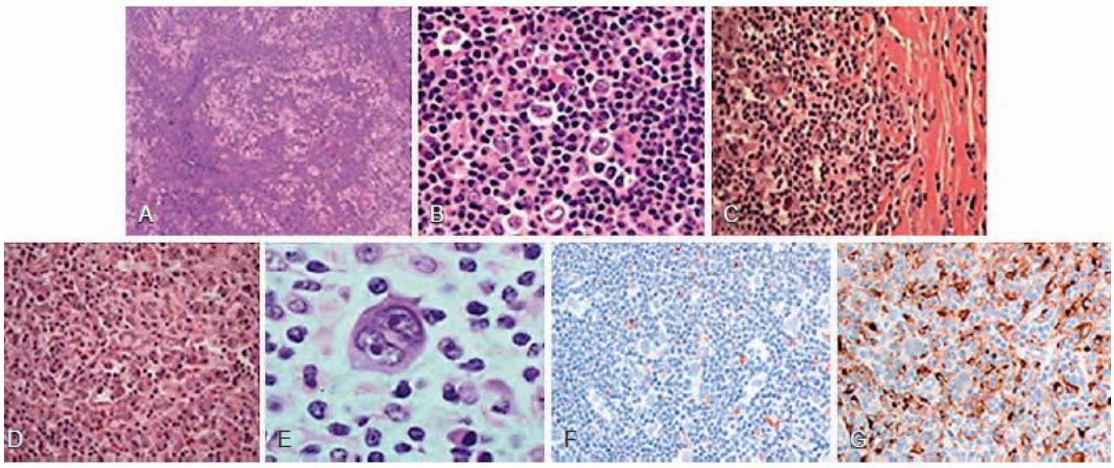
يدخل هذا النمط في التشخيص التفريقي مع النمط الغني باللمفاويات و هنا تأتي أهمية التلوينات المناعية في التشخيص.

ملاحظة :

تضمن تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO أيضا نمط " لمفوما بائية B-cell ، غير قابلة للتصنيف تتميز بصفات وسط بين اللمفوما البائية الكبيرة المنتشرة (Diffuse Large B Cell Lymphoma DLBCL) و لمفوما هودجكن الكلاسيكية Classical Hodgkin Lymphoma (CHL) " ، على الرغم من أن هذا النمط نادر جداً عند الأطفال.(4)

جدول (3) : السمات السريرية و الفيزيولوجية المرضية للمفوما هودجكن الكلاسيكية CHL و لمفوما هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات العقدي NLPHL :

	CHL	NLPHL
نسبة الحدوث	92% - 95%	5% - 8%
النمط	منتشر Diffuse ، بين جرابي interfollicular ، عقدي Nodular	عقدي Nodular ، على الأقل جزئياً
الخلايا الورميّة	خلايا ريد سستينبرغ Reed-Sternberg cell أحادية النواة أو الخلايا الجوبيّة	سيطرة واضحة للمفاويات مع تشكلات عقيدية (تدعى *popcorn cells*) L&H" or "popcorn" cells"
الرشاحة الخلوية	لمفاويات و حمضات eosinophils و خلايا بالعة macrophages و خلايا ناسجة histiocytes و خلايا بلازمية plasma cells	لمفاويات و خلايا ناسجة histiocytes
الخلايا اللمفاوية في الرشاحة الخلوية	T cells > B cells	B cells > T cells
CD57+ Tcells	سلبي	إيجابي
التليف	شائع	نادر
النمط المناعي	CD30 – CD15 شائع CD20 – CD45 - EMA نادر	CD30 – CD15 نادر CD20 – CD45 - EMA شائع
الارتباط بفيروس EBV	إيجابي في 50% من الحالات	سلبي
نسبة الذكور	50%	75%
ذروة الحدوث	15-20 سنة	13 سنة
المرض عند التشخيص	الغالبية في المرحلة stage II أو أكثر إصابة المنصف شائعة	الغالبية في المرحلة stage IA أو IIA إصابة المنصف نادرة



الشكل (4) : الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن :

A. النمط اللمفاوي العقيدي بصبغة الهيماتوكسلين والايوزين يوضح سيطرة العقيدات اللمفاوية وما يشبه منظر العت.

B. منظر بالتكبير الأعلى يوضح الخلايا الورمية (L&H) الموجودة في النمط سيطرة اللمفاويات العقيدي.

C. لمفوما هودجكن الكلاسيكية النمط المصلب العقيدي ، توجد وحيدات النوى الكبيرة وخلايا ريد ستيرنبرغ على أرضية التهابية.

D. لمفوما هودجكن الكلاسيكية، النمط مختلط الخلوية، نلاحظ زيادة أعداد خلايا ريد ستيرنبرغ على أرضية خلايا التهابية مختلطة دون تغيرات متصلبة.

E. خلية ريد ستيرنبرغ على التكبير الأعلى مع نواة حامضية و الهيولى الوفيرة نسبياً.

F. عدد قليل من الخلايا إيجابية CD68 عند مريض نجح لديه العلاج.

G. مجموعة من الخلايا إيجابية CD68 عند مريض فشل لديه العلاج.

الوبائيات Epidemiology :

تُمثّل اللمفوما عموماً ثالث أكثر الأورام الخبيثة شيوعًا عند الأطفال والمراهقين بعد الابيضاضات و الأورام الدماغية.

عموماً ، يمثل ما يقارب 7% من سرطانات الأطفال و 1% من وفيات سرطان الأطفال في الولايات المتحدة.(16)

إن وبائيات لمفوما هودجكن معقدة ، مع وجود تباين عبر المناطق الجغرافية و مع العمر و الجنس و الحالة الاجتماعية والاقتصادية.

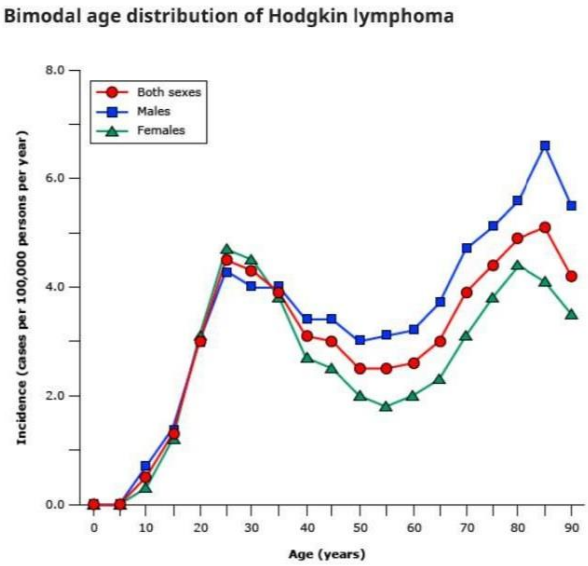
- **بالنسبة للعمر عند التشخيص :**

هناك ذروتان عمريّتان لحدوث المرض :

الذروة الأولى لدى الشباب في الأعمار من 15 إلى 34 عاماً و الذروة الثانية متأخرة بعد عمر 60 عامًا.(17)

معظم المرضى هم من الشباب ، يختلف معدل وقوع لمفوما هودجكن في الطفولة حسب العمر بحيث يكون نادرًا جدًا عند الرضع ، ولكنه أكثر أنواع سرطان الأطفال شيوعًا في الفئة العمرية من 19 - 15 عاماً.(16)

تبلغ معدّلات الوقوع المقدرة المرتبطة بالعمر 29 حالة لكل مليون في السنة بين المراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين 19 - 15 عاماً ؛ حوالي 10 لكل مليون سنوياً في سن 14 - 10 عاماً ؛ 3.5 حالة لكل مليون في السنة في سن 9 – 5 سنوات ؛ و 1 حالة لكل مليون في السنة للأعمار من 4 – 0 سنوات.



الشكل (5) : التوزيع العمري ثنائي النسق للمفوما هودجكن :

متوسط معدلات الإصابة السنوية المحددة بالعمر للمفوما هودجكن لجميع الأجناس حسب الجنس لكل 100,000 من السكان ، من 2004 – 2008 في مراجعة إحصائية SEER من المعهد الوطني للسرطان.(18)

لوحظت قمتان: ذروة أكبر عند الشباب ، وقمة ثانية عند كبار السن.

- **بالنسبة للجنس :**

في أمراض الطفولة ، هناك رجحان للذكور بنسبة 2-3:1 ، بينما في المرضى الأكبر سنًا ، يكون المرض متساويًا تقريبًا عند الذكور والإناث 1:1.

يختلف معدل الإصابة ونسبة الذكور إلى الإناث وفقًا للفئات العمرية حيث يكون معدل الإصابة منخفض انخفاضاً عامّاًخلال السنوات العشر الأولى من العمر و أعلى عند الذكور مقارنة بالإناث (بنسبة 2-3:1) ، بينما تتساوى النسبة في المرضى الأكبر سنًا 1:1.

- **بالنسبة للنمط النسيجي :**

ضمن الفئة العمرية الأصغر ، يكون النمط النسيجي مختلط الخلوية MC و النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات NLP أكثر شيوعًا.

في الدول الغربية عموماً، يشكل النمط المصلب العقيدي NSHL حوالي 70% من لمفوما هودجكن لدى الأطفال والمراهقين ، في حين يشكل النمط مختلط الخلوية MCHL حوالي 10% إلى 20% بينما يُعدّ كلٌّ من النمطين نضوب اللمفاويات LDHL و الغني باللمفاويات LRHL نادرَين عند الأطفال.(19)

أمّا النّمط NLPHL فيُشكّل حوالي 10% من حالات لمفوما هودجكن.

إضافةً لذلك لوحظ أن توزع الأنماط الفرعية للمفوما هودجكن يختلف اختلافًا كبيرًا بحسب المنطقة الجغرافية حيث تشير الدراسات في الهند (على سبيل المثال) أنّ معظم حالات لمفوما هودجكن لدى الأطفال من النمط مختلط الخلوية MCHL.

كما لوحظ أنه ضمن الفئة العمرية الأصغر سناً ، يكون النمط النسيجي مختلط الخلوية MC و النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات NLP أكثر شيوعًا.

- **بالنسبة للمنطقة الجغرافية :**

عند السكان الآسيويين ، يبلغ معدل الإصابة الإجمالي نصف معدل الإصابة في أوروبا.

- **بالنسبة للعرق :**

يتشابه معدل وقوع لمفوما هودجكن بين الأطفال البيض والأمريكيين من أصل أفريقي الذين تقل أعمارهم عن 10 سنوات ، ولكنه يزداد بين الأطفال البيض مقارنة بالأميركيين من أصل أفريقيّ الذين تزيد أعمارهم عن 10 سنوات (بنسبة 1.4:1).

السببيات Etiology :

إن معظم أسباب نشوء الورم غير واضحة و لكن اتهمت مجموعة من العوامل البيئية و الوراثية إضافة للحالة الاجتماعية التي قد تكون مؤهبة لتطور الورم.

- **فيما يخصّ التّأهّب الوراثي :**

فيحدث في 4.5% من الحالات.(20)

ثمّة زيادة خطورة لحدوث لمفوما هودجكن في أقارب الدرجة الأولى (زيادة خطر الإصابة بسبعة أضعاف في أشقاء الحالات التي تم تشخيصها في الأعمار التي تقل عن 35 و 45 عامًا) و التواءم أحادية الزيجوت (90 مرة خطورة أعلى) و نمط الوراثة جسمية متنحية على الكروموزوم 6.

- **أمّا فيما يخصّ العوامل البيئية :**

فكان أهمها التعرض للإصابة بفيروس آينشتاين بار (Epstein-Barr (EBV.

حيث ترتبط عدوى فيروس آينشتاين بار (Epstein-Barr (EBV بالعديد من حالات لمفوما هودجكن ، ولكن ليس جميعها.

عندما يكون فيروس EBV إيجابيّاً، يمكن اكتشافه في خلايا HRS ، ويُعتقد أنه يؤثّر تأثيراً كبيراً في الإمراضيّة.

حوالي 50% - 25% من حالات لمفوما هودجكن النّمط الكلاسيكي في البلدان المتقدمة إيجابية EBV ؛ علماً أنّه يختلف حدوث EBV بين الأنماط النسيجية الفرعيّة و كذلك وفقًا للعمر و المنطقة الجغرافية.

حيث تعتبر نسبة حالات لمفوما هودجكن إيجابية EBV أعلى عند الأطفال منها لدى البالغين ، و مرتفعة بشكل عام في إفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبية مقارنة بأوروبا و أمريكا الشمالية ، وهو أكثر انتشارًا في النمط النسيجي مختلط الخلوية MC ، و أكثر شيوعًا عند الذكور.

- **أمّا فيما يخصّ العوامل المناعيّة :**

المرضى الذين يعانون من أعواز المناعة البدئيّة ، مثل أمراض المناعة الذاتية والساركوئيد، متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعة الذاتية Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome ، طفرة رنح وتوسع الشعيرات (ATM) Ataxia Telangiectasia mutation ، لديهم معدلات مرتفعة من الإصابة بلمفوما هودجكن مقارنة بالأفراد السويّين مناعيّاً.(21)

كذلك هو الحال في المرضى المصابين بأعواز المناعة المكتسبة ، مثل المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز و مرضى زرع الأعضاء لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بالمرض.

التظاهرات السريرية (Clinical Manifestation) :

تعتمد التظاهرات السريرية على مواقع وجود و انتشار الورم.

يُعدّ أكثرها شيوعاً عند الأطفال اعتلال العقد اللمفاوية ، و الأعراض العامّة الجهازيّة ، و الكتلة المنصفية.

يبدأ الورم عادةً بإصابة عقدة لمفية أو مجموعة عقدية واحدة و بعدها قد ينتشر إلى مجموعات عقدية أخرى و أعضاء الجسم (الرئة ، الجنب ،

الكبد ، العظام ، نقي العظم) و نادراً ما تصاب الجملة العصبية المركزية و الكليتان.

حيث تظهر نتائج الدراسات أن 85% - 80% من المرضى الأطفال يعانون فقط من إصابة عقدة لمفاوية و/أو إصابة الطحال (المرحلة الأولى إلى الثالثة stage I to III).(22)

ما تبقى لديهم إصابة الكبد أو الرئة أو نقي العظام وهم من المرحلة الرابعة stage IV.

الإصابة خارج اللمفاوية (Extranodal (E موجودة في 30% من الحالات.

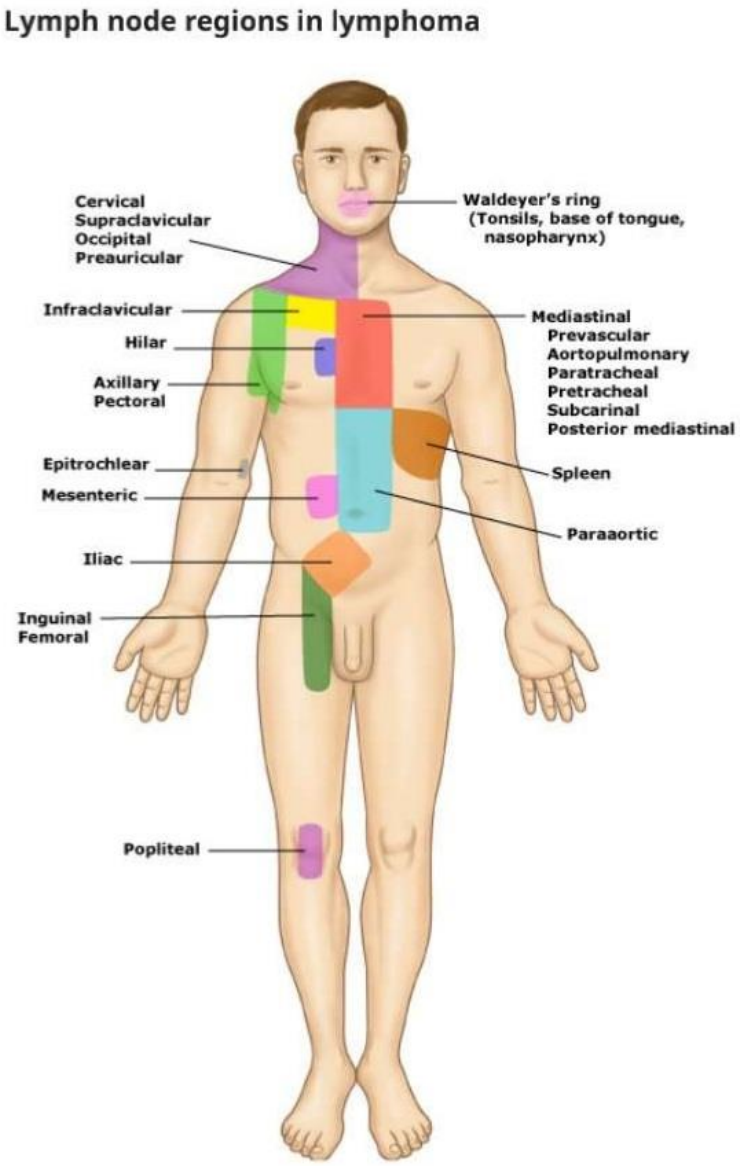
- **اعتلال العقد اللمفاوية Lymphadenopathy :**

يُعدّ اعتلال العقد اللمفاوية العرض السريري الأكثر شيوعاً (80% من الحالات) عند الأطفال والمراهقين حيث يبدأ غالباً في العنق في العقد الرقبية أو منطقة فوق الترقوة على شكل ضخامة غير مؤلمة مطاطية بالجس.

و يطلق على عقدة أو تجمع عقد أنها ضخامة كتلية bulky عندما تقيس ≤ 6 سم.

حوالي 30% من الحالات لديهم إصابة فوق و تحت الحجاب الحاجز ، في حين من النادر وجود حالات مقتصرة على المواقع تحت الحجاب الحاجز.(19)

و أقل من 7% من الحالات لديهم إصابة في العقد الإربية.



الشكل (6) : المناطق العقدية اللمفاوية في لمفوما هودجكن

- **الإصابة المنصفية Mediastinal mass :**

تشكل اللمفوما جزءًا كبيرًا من كتل المنصف الأمامية والمتوسطة عند الأطفال والمراهقين.

حوالي ثلثي الحالات المصابة بلمفوما هودجكن في العقد الرقبية تكون مترافقة مع إصابة منصفية.

حوالي 75% من الأطفال المصابين بلمفوما هودجكن لديهم كتلة منصفيّة على الصورة الشعاعية للصدر عند التشخيص.

وهي أكثر شيوعاً بين الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 12 عاماً ، والذين يكون لدى 30% منهم كتل ضخمة Mediastinal Bulky Disease.

حيث يطلق مصطلح Mediastinal Bulky Disease عند وجود كتلة منصفية كبيرة تقيس ≤ 10 سم (حديثاً ، تم تحديدها عند الأطفال ≤ 6 سم) و تظهر على الصورة الشعاعية للصدر بقطر أعظمي يساوي أو أكبر من ثلث القطر الأعظمي للصدر للقفص الصدري.(23)

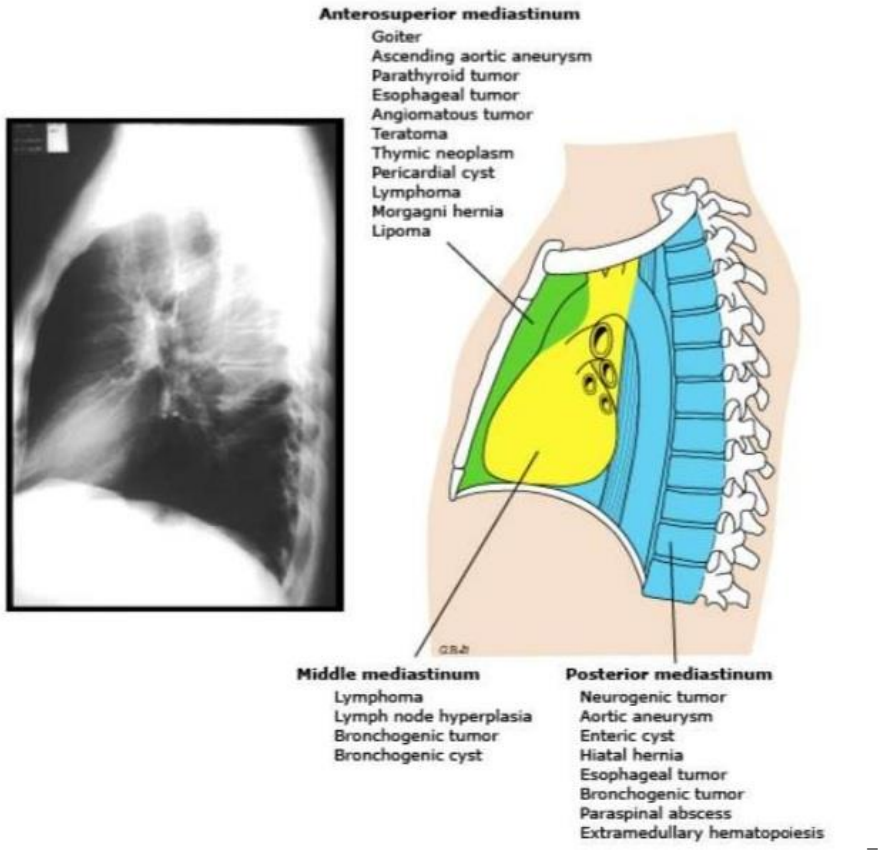
تظهر الإصابة المنصفية عادةً بأعراض متعددة كالسعال و الألم الصدري و الصرير و الزلة التنفسية و عسرة البلع.

تحمل الكتل المنصفية مشاكل تشخيصية عاجلة وصعبة حيث إنّ قربها من المناطق الحيوية (سواء الأوعية الدموية أو المجرى الهوائي) وميلها للتظاهر بأعراض مهددة للحياة (القصور التنفسي ، متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي Superior Vena Cava (SVC))يفرض تدبيراً سريعًا ومنهجيًا يتضمن تعاونًا وثيقًا بين الجراح وأخصائي الأشعة وطبيب الأورام وطبيب التخدير وأخصائي العلاج الشعاعي وأخصائي علم الأمراض (المشرّح المرضي).

نادراً ما يعاني الأطفال المصابون بكتلة صدرية منصفيّة من اعتلال مفصلي ضخامي hypertrophic osteoarthropathy ، يتميز سريرياً بوجود تبقرط أصابع digital clubbing و تعظم سمحاقي ضخامي مؤلم في العظام الأنبوبية الطويلة.(24)

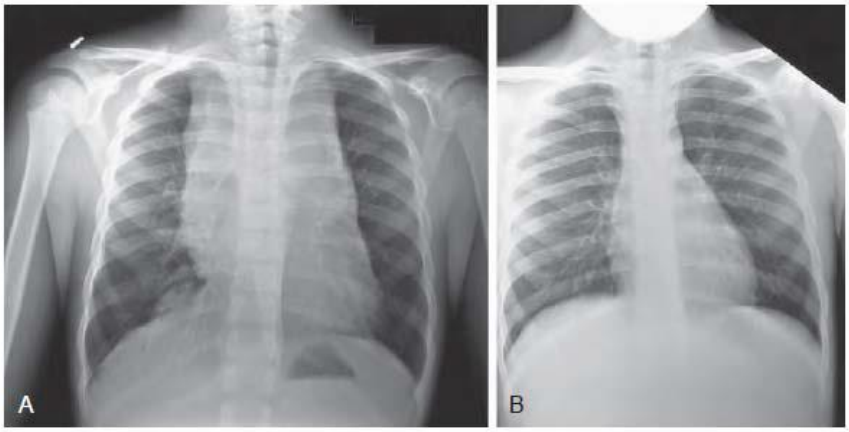
جدول (4) : التشخيص التفريقي للكتل المنصفية :

المنصّف الأمامي	المنصّف المتوسط	المنصّف الخلفي
- **اللمفوما.** - **كيسة أو فرط تنسج بالتيموس .** - **التيراتوما الحميدة Benign teratoma .** - **أورام الخلايا المنتشة الخبيثة Malignant germ-cell tumor** - **أورام التيموس Thymoma.**	- اللمفوما. - التدرن (السل). - داء النوسجات Histoplasmosis. - الساركوئيد.	- الورم الأرومي العصبي (النوروبلاستوما Neuroblastoma). - الورم العصبي العقدي Ganglioneuroma. - الورم الليفي العصبي Neurofibroma. - الساركوما Sarcoma. - الكيسات التضاعفية Duplication cyst.



الشكل (7) : التشخيص التفريقي للكتل المنصفية حسب الموقع التشريحي

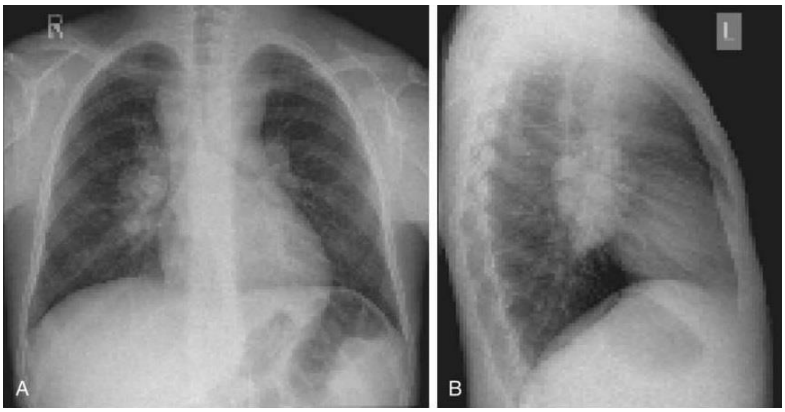
- الانصباب الجنبي غير شائع ، و عادة ما يكون نتيجة الانسداد اللمفاوي التالي لوجود كتلة منصفية عرطلة وليس علامة على مرض في مرحلة متقدمة ، علماً أن الانصباب الجنبي يرتبط بزيادة خطر النكس و يمكن أن يجعل المريض المصاب بمرض موضّع localized disease من فئة المرضى عاليين الخطورة high risk.
- كذلك قد يحدث الانصباب التأموري في حالات إصابة التامور ، ويمكن رؤيته أيضًا في أغلب الأحيان في حال وجود كتلة منصفية عرطلة.



الشكل (8) : تصوير الصدر بالأشعة السينية لمريض لديه كتلة منصفيّة في سياق داء هودجكن :

A. قبل البدء بالعلاج.

B. المريض نفسه بعد العلاج بشهرين.



الشكل (9) : تصوير الصدر بالأشعة السينية لمريض مصاب بلمفوما هودجكن مع إصابة العقد المنصفية والسرتين الرئويتين.

- **الأعراض الجهازية العامة Systemic symptoms :**

و تشمل الترفع الحروري و الوهن العام والقهم و هي شائعة لمفوما هودجكن.

يوجد ثلاث أعراض جهازية ذات أهمية خاصة حيث تدخل ضمن التصنيف العرضي B و تُعدّ أحد عوامل الخطورة التي تشير إلى سوء الإنذار و هي :

- وجود حمى (درجة حرارة > 38 درجة مئوية أو 100.4 درجة فهرنهايت) لمدة 3 أيام متتالية .
- تعرق ليلي غزير.
- فقدان الوزن غير المفسر بنسبة ≤ 10% من وزن الجسم خلال الأشهر الستة السابقة.

حوالي 30% من حالات لمفوما هودجكن عند التشخيص تكون مترافقة مع أعراض جهازية عامة B.

و من الأعراض الأخرى أيضاً الخمول ، فقدان الشهيّة ، الألم الناجم عن الكحول alcohol-induced pain ، الحكة الشديدة و غير المفسرة والتي تسبق أحيانًا اعتلال العقد اللمفاوية.(25)

- **الأعراض الأخرى :**

الضخامة الكبديّة الطحاليّة ، التي قد تكون موجودةً في المرضى الذين يعانون من المراحل المتقدمة من لمفوما هودجكن.

نادراً ما يصاب المرضى باضطرابات المناعة الذاتية مثل فقر الدم الانحلالي المناعي أو قلة الصفيحات أو قلة العدلات.

كما تم وصف حالات إصابة باعتلال كلوي.

الموجودات المخبرية (Laboratory Findings) :

فقر الدم الخفيف سوي الصباغ ، كثرة العدلات Neutrophilia ، كثرة الوحيدات ، نقص اللمفاويات Lymphopenia ، و فرط الحمضات ، ارتفاع سرعة التثفل (ESR) .

قد ترتفع بروتينات الطور الحاد كالبروتين الارتكاسي C (CRP)، والفيرتين .

قد يرتفع نحاس المصل.

كما قد نلحظُ ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية ALP و المترافقة غالباً مع إصابة عظمية.

قد يُلحظ الاضطرابات المناعية الذاتية (المتلازمات نظيرة الورمية Paraneoplastic Syndromes) ، بما في ذلك التهابات الكبد و الكلية ، التهاب العضلات ، فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي ، قلة العدلات ، نقص الصفيحات مجهول السبب ITP و هي الأكثر شيوعاً) (26)

و قد تشمل هذه الاضطرابات التهاب الدماغ الحوفي و التنكس المخيخي تحت الحاد.(27)

عموماً تُعدّ هذه المتلازمات نادرة الحدوث في لمفوما هودجكن.

التشخيص (Diagnosis) :

يعتمد تشخيص لمفوما هودجكن على التشريح المرضي والتنميط المناعي لخزعة العقدة اللمفاوية.

يعد التقييم الكامل للمرضى الذين يشتبه في إصابتهم بلمفوما هودجكن إلزامياً قبل بدء العلاج.

الهدف هو تقييم مدى انتشار المرض ، والذي بدوره يحدد المرحلة السريرية و المرضية و العلاج و الإنذار.

- **القصة السريرية History:**

يجب أن يتضمن التقييم الروتيني للمريض المشتبه بإصابته بلمفوما هودجكن قصة سريريّة كاملة دقيقة ، مع التركيز على الأعراض البنيوية مثل الحمى ، والتعرق الليلي ، وفقدان الوزن ، والانتانات السابقة ، والتعرض العائلي للسموم ، والمخاطر المهنية للوالدين ، بالإضافة إلى الأدلة على وجود عوز مناعي خفي و السرطانات العائليّة ، بما في ذلك لمفوما هودجكن.

- **الفحص البدني السريري Physical examination:**

يشمل الفحص البدني الكامل تقييم الصحة العامة ، و قياس الطول والوزن ، وتوثيق حجم وموقع اعتلال العقد اللمفاوية ، و قياس حجم الكبد والطحال ، و الإصابات الجلديّة ، والموجودات الرئوية ، والعلامات العصبية.

يجب أن يتضمّن الفحص أيضاً تقييم اللوزتين وقاعدة اللسان والبلعوم الأنفي (أي حلقة فالداير Waldeyer's ring).

- **تشمل الدراسة المخبرية Laboratory evaluation :**

تعداد الدم الكامل (CBC) ، سرعة التثفل (ESR) ، وظائف الكبد و الكلية ، الألبومين ، اللاكتات ديهايدروجيناز (LDH lactate dehydrogenase)، الفوسفاتاز القلوية (ALP)، شوارد المصل و الكالسيوم و الفوسفور و حمض البول و فحص البول.

يجب إجراء بزل للسائل الدماغي الشوكي في حال الاشتباه بوجود انتشار للسحايا.

يتم استخدام العديد من هذه الاختبارات لتحديد وجود أو عدم وجود إصابة الأعضاء ، بالإضافة إلى تحديد ميل المريض إلى النكس بعد العلاج التقليدي.

كما يُقترح أن يُجرى تقييماً مناعيّاً مفصّلاً في حال كان عند المرضى تاريخ طبي سابق للإصابة بالإنتانات المتكررة، واضطرابات المناعة الذاتية و الالتهابات ، أو في حال حدوث المرض عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن خمس سنوات ، أو في حال وجود تاريخ عائلي لنقص المناعة.

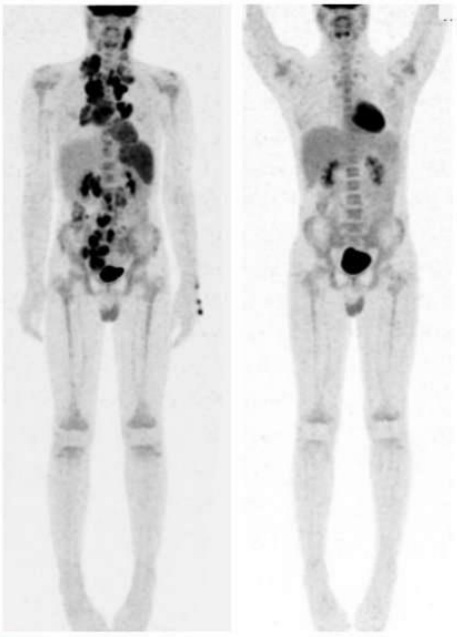
- **تشمل الدراسة الشعاعية Imaging :**

١. **تصوير الصدر بالأشعة السينية (CXR).**
٢. **مسح عظمي : للكشف عن النقائل العظمية.**
٣. **تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية (الإيكوغرافي US) : حيث يتفوق على الطبقي المحوري و المرنان في كشف إصابة الطحال.**
٤. **التصوير المقطعي المحوسب الماسح للرقبة و الصدر و البطن و الحوض (CT Computed Tomography Scan).**
٥. **التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني**

(PET Positron Emission Tomography Scan/ 18-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) : يُعدّ استقصاء شعاعي مهمّ جداً للتحديد الدقيق للمجموعات العقدية و الأعضاء المصابة و انتشارات الورم و الانتقالات البعيدة و بالتالي تحديد مرحلة الورم بدقة كما يفيد في تقييم الاستجابة للعلاج و يستخدم في المتابعات أثناء و بعد انتهاء المعالجة.

كما أنّه قد يكون أكثر حساسية من خزعة نقي العظام في الكشف عن إصابة النقيّ.

٦. ومضان العظام (التصوير الومضاني بالتكنيسيوم المشع) و يفيد في تقييم النقائل العظمية ، و هو ذو حساسية و نوعية عالية ، و يُعدّ أكثر مصداقية من المسح العظمي الروتيني.



الشكل (10) : التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET scan لمراهق مصاب بلمفوما هودجكن في مرحلة متقدمة:

عند التشخيص وبعد دورتين من العلاج الكيميائي ABVD-PC.

- **خزعة الأنسجة Tissue biopsy :**

يتم تشخيص لمفوما هودجكن عن طريق الفحص النسيجي ،

حيث إنّه في كثير من الحالات ، قد تكون خزعة العقدة فقط هي القادرة على نفي المرض الخبيث أو إثباته.

يجب أن تكون خزعة استئصالية Excisional biopsy من العقدة المصابة المتضخمة التي توضح خلايا Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) الخبيثة أو المتغيرات الخاصة بها ، والتي قد تمثل أقلية فقط (عادةً أقل من 1%) من الارتشاح الخلوي.(18)

أحياناً ، في حالات قليلة ، يمكن إجراء خزعات متعددة من الكتلة بتوجيه الإيكوغرافي (التصوير بالأمواج فوق الصوتية) ، مع الأخذ بالاعتبار أن الخزعات المجراة بواسطة الإبرة الدقيقة (Fine Needle Aspiration FNA) غالبًا ما تكون غير كافية لتشخيص لمفوما هودجكن نظرًا لأهمية المعلومات التي توفرها بنية العقدة ، فضلاً عن الحاجة إلى تحديد خلية ريد ستينربرغ قليلة العدد نسبيًا.

حيث يذكر في الأدب الطبي في دراسة لسلسلة حالات case series أن ثلث الأطفال الذين تم تشخيصهم في النهاية لمفوما هودجكن والذين خضعوا بدايةً لخزعات بواسطة الإبرة الدقيقة (Fine Needle Aspiration FNA) من الكتلة المنصفية الموجودة عندهم كانت نتائج هذه الخزعات الأولية سليمة.

و لذلك يجب أن تقتصر الخزعة بالإبرة الدقيقة (Fine Needle Aspiration FNA) على الحالات التي قد تحمل فيها الجراحة والتخدير خطورة عالية على المريض مع التأكيد على ضرورة أخذ خزعات متعددة و من عدة أماكن لرفع موثوقية التشخيص قدر الإمكان.

بزل نقي العظم و خزعة نقي العظم ثنائية الجانب Bone Marrow Aspirates :

يوصى به فقط للمرضى الذين يعانون من مرحلة متقدمة من المرض (المرحلة الثالثة والرابعة stage III, IV) ، و وجود الأعراض الجهازية العامّة B، أو أي شذوذ في تعداد الدم الكامل المشتبه به لإصابة نقي العظام).

➢ **و من الاستقصاءات الأخرى الضرورية قبل البدء بالمعالجة :**

تقييم الوظيفة القلبية بإجراء تخطيط قلب ECG و إيكوغرافي قبل بدء المعالجة.

التصنيف المرحلي (Staging) :

يُعدّ التصنيف المرحلي للمفوما هودجكن هامّاً جداً لتحديد الإنذار و لوضع الخطة العلاجية .

التصنيف المعتمد حاليا هو تصنيف آن آربور Ann Arbor :

المرحلة الأولى Stage I : إصابة مجموعة واحدة من العقد أو مجموعتين عقديتين متجاورتين مباشرة ، أو بنية لمفاوية واحدة خارج عقدية (طحال ، تايموس ، لويحات باير ..)، أو مكان وحيد (عضو وحيد) خارج لمفاوي معزول IE.

المرحلة Stage II : إصابة مجموعتين من العقد (أو أكثر) متباعدتين و لكن على جانب واحد من الحجاب الحاجز ، أو إصابة موضعة في عضو أو مكان خارج لمفاوي مع واحد أو أكثر من مجموعة عقدية على جانب واحد من الحجاب الحاجز IIE .

ملاحظة :

تصنّف إصابة العقد السرية للرئة Hilar nodes ، ثنائية الجانب ، مع المرحلة الثانية Stage II.(28)

تُعدّ جميع الإصابات العقدية داخل المنصّف منطقة عقديّة لمفاويّة واحدة ، متضمّناً ذلك العقد السريّة للرئة Hilar nodes.(28)

المرحلة Stage III : إصابة مجموعات عقدية عدّة على جانبي الحجاب الحاجز و التّي تكون مترافقة عادةً مع إصابة الطّحال IIIS أو مع إصابة موضعة في مكان أو عضو خارج لمفاوي IIIE .

ملحوظة :

حديثاً ، قُسّمت هذه المرحلة إلى :

Stage III – 1 : إصابة الطحال ، أو سرّة الطحال ، أو العقد الزلاقيّة celiac nodes ، أو العقد البابيّة portal nodes.(28)

Stage III – 2 : إصابة العقد المجاورة للأبهر ، أو الحرقفيّة ، أو الأربيّة ، أو المساريقيّة.(28)

المرحلة Stage IV : إصابة منتشرة شاملة لواحد أو أكثر من الأعضاء أو الأنسجة خارج اللمفاوية (نقائل).

تعبّر الأحرف التالية عن :

A : غياب الأعراض العامة الجهازية.

B : وجود الأعراض العامة الجهازية.

a : غياب عوامل الخطورة المخبرية.

b : وجود عوامل الخطورة المخبرية.

S : إصابة الطحال.

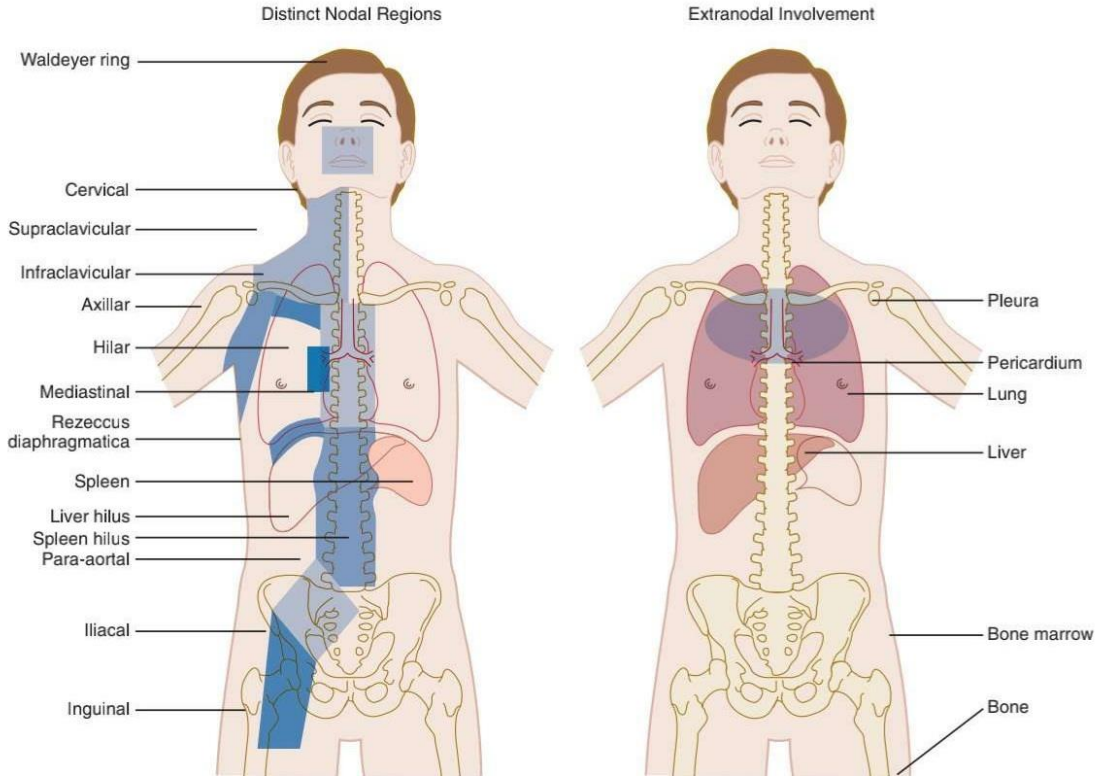
E : ترمز لإصابة خارج عقدية و لكن محددة بالإصابة بالجوار. كما تم تصنيف الإصابة خارج اللمفاوية أيضاً إلى :

L (الرئةlung) و **P** (الجنب pleura) و **O** (العظام osseous).

ملاحظة : يعتمد قرار تصنيف الإصابة خارج اللمفاوية على أنها المرحلة الفرعية E أو المرحلة الرابعة stage IV بناءً على قرار الطبيب ، وغالبًا ما يعتمد على كون الإصابة خارج اللمفاوية يمكن تغطيتها تغطية كافية في العلاج الشعاعي أو لا .

و لهذا تُعدّ الإصابات المتعددة خارج اللمفاوية E تلقائياً بالمرحلة الرابعة stage IV.

✖ : تعني ضخامة منصفية Mediastinal Bulky Disease (وجود كتلة منصفية كبيرة تقيس ≥ 10 سم و تظهر على الصورة الشعاعية للصدر بقطر أعظمي يساوي أو أكبر من ثلث القطر الأعظمي للصدر للقفص الصدري).



الشكل (11) : المناطق العقدية المميّزة وفقاً لتصنيف آن أربور المرحلي للمفوما هودجكن.

على الرغم من أن نظام آن آربور Ann Arbor يفيد في التقييم المرحلي للورم Staging ، إلا أنه لا يقيّم حجم الورم تقييماً كافياً.

حيث قد يكون لحجم الورم وعدد المواقع العقدية المصابة أهمية تنبؤية في الإنذار. و لهذا تم اقتراح مراجعة لنظام التقييم المرحلي لآن آربور تسمى مراجعة كوتسوولدز Cotswolds في عام 1988 و ذلك في محاولة لجمع العوامل الإنذارية غير المدرجة في نظام آن أربور Ann Arbor. (29)

تضمن نظام Cotswolds حالة الأداء و العمر والجنس و مواصفات الكتلة المنصفية و عيار LDH المصل و الألبومين و سرعة التثفل ESR و العدد الإجمالي للخلايا اللمفاوية وعدد المواقع العقدية المصابة.

جدول (5) : تصنيف لوغانو Lugano classification :

(و هو مشتق من تصنيف آن بور مع للتقييم المرحلي **Ann Arbor staging** مع تعديلات كوتسوولدز **Cotswolds modifications**) :

Lugano classification for staging of lymphomas (derived from Ann Arbor staging with Cotswolds modifications)

Stage I — Involvement of a single lymph node region (eg, cervical, axillary, inguinal, mediastinal) or lymphoid structure such as the spleen, thymus, or Waldeyer's ring.
Stage II — Involvement of 2 or more lymph node regions or lymph node structures on the same side of the diaphragm. Hilar nodes should be considered to be "lateralized" and when involved on both sides, constitute stage II disease. For the purpose of defining the number of anatomic regions, all nodal disease within the mediastinum is considered to be a single lymph node region, and hilar involvement constitutes an additional site of involvement. The number of anatomic regions should be indicated by a subscript (eg, II-3).
Stage III — Involvement of lymph node regions or lymphoid structures on both sides of the diaphragm. This may be subdivided stage III-1 or III-2: stage III-1 is used for patients with involvement of the spleen or splenic hilar, celiac, or portal nodes; and stage III-2 is used for patients with involvement of the paraaortic, iliac, inguinal, or mesenteric nodes.
Stage IV — Diffuse or disseminated involvement of 1 or more extranodal organs or tissue beyond that designated "E," with or without associated lymph node involvement.
All cases are subclassified to indicate the absence (A) or presence (B) of the systemic symptoms of significant unexplained fever, night sweats, or unexplained weight loss exceeding 10% of body weight during the 6 months prior to diagnosis.
The designation "E" refers to extranodal contiguous extension (ie, proximal or contiguous extranodal disease) that can be encompassed within an irradiation field appropriate for nodal disease of the same anatomic extent. More extensive extranodal disease is designated stage IV.
Bulky disease: A single nodal mass, in contrast to multiple smaller nodes, of 10 cm or ≥⅓ of the transthoracic diameter at any level of thoracic vertebrae as determined by CT; record the longest measurement by CT scan. The term "X" (used in the Ann Arbor staging system) is no longer necessary.
The subscript "RS" is used to designate the stage at the time of relapse.

المعالجة (Treatment) :

قبل عام 1960، كانت تُعدُّ لمفوما هودجكن مرضًا مميتاً تقريباً.

في الستينيات من القرن الماضي ، طور الباحثون في جامعة ستانفورد و أماكن أخرى استخدام العلاج الشعاعي عالي الجهد حيث طُبّق العلاج الشعاعي بجرعات عالية تتراوح من 35Gy إلى 44Gy و بذلك قدّم نتائج جيدة في جزء كبير من مرضى لمفوما هودجكن.

و لكن عند الأطفال ، سرعان ما ظهرت التأثيرات الجانبية للجرعات العالية من الأشعة ولا سيّما التأثير سلباً على النمو العضلي الهيكلي عند الأطفال الصغار.

بعد ذلك ، في أواخر الستينيات و أوائل السبعينيات ، بدأت أولى التجارب العشوائية للتحقق و البحث في عوامل العلاج الكيميائي بمفرده أو بالمشاركة مع العلاج الشعاعي.

حيث تبيّن أنه في حال الجمع بين العلاج الشعاعي والعلاج الكيميائي ، تصبح الجرعات التي تبلغ 15Gy إلى 25Gy كافية مع ننتائج جيدة بالسيطرة على المرض و تصل بنسبة 97% .

و بذلك كان الهدف الأساسي للمعالجة هو تحقيق أعلى معدل شفاء لكل المرضى و لكن يبقى التحدي هو الموازنة بين فعالية العلاج و التأثيرات الجانبية البعيدة لكل نظام علاجي.

و كان حجر الأساس في المعالجة هو الجمع بين الأدوية المفردة بهدف زيادة التأثير التآزري المضاد للورم والحد من الآثار الجانبية الناجمة عن استخدام جرعات معتدلة من الأدوية المفردة.

حالياً ، تُعدُّ لمفوما هودجكن من الخباثات التي تتمتع بدرجة عالية من القابلية للشفاء ، حيث بلغت معدلات الشفاء أكثر من 90%.

و بذلك يصل عدد كبير من المرضى المصابين إلى سن الرشد حيث تظهر لديهم التأثيرات الجانبية البعيدة للعلاج بما فيها السرطانات الثانوية ، والعقم ، و اضطراب وظائف الغدد الصم ، و فشل النمو و هي الأكثر أهمية.

في عام 1964 تم وضع نظام MOPP من قبل Devita (المتضمن مزيج من أربعة أدوية هي : ميكلورثامين Mechlorethamine وفينكريستين Vincristine (أونكوفين Oncovin) و بروكاربازين Procarbazine و بريدنيزون Prednisone كأول نظام علاجي منهجي للمفوما هودجكن و بذلك تمثلت خطوة كبيرة نحو الأمام ، حيث أدى تطبيقه من قبل باحثين في جامعة ستانفورد و بمعدل 6 دورات

مع مشاركته بالعلاج الشعاعي إلى زيادة كبيرة في معدل الشفاء لدى المرضى.

بعدها ، في حوالي عام 1970 ، تم تطوير نظام ABVD من قبل Bandanna (المتضمن مزيج من أربعة أدوية هي : دوكسوروبيسين Doxorubicin (أدرياماياسين Adriamycin) ، بليومايسين Bleomycin ، فينبلاستين Vinblastine ، داكاربازين Dacarbazine).

و بذلك تم اعتماد تطبيق ست إلى ثماني دورات من هاتين المجموعتين ، تعطى كل 3 إلى 4 أسابيع بالتناوب ، معياراً للعلاج الكيميائي للمفوما هودجكن عند البالغين والأطفال.

ومع ذلك ، أصبحت التأثيرت الجانبيّة المتأخرة و الخطيرة واضحة في كلا المجموعتين.

تتمثل المخاطر الرئيسية المتأخرة لـ MOPP في السرطانات الثانوية ، وخاصة سرطان الدم ، المرتبط بالميكلورثامين ، و العقم لدى الذكور المرتبط بالبروكاربازين.

بينما في نظام ABVD تمثلت المخاطر الرئيسيّة باعتلال العضلة القلبية الناجم عن الدوكسوروبيسين و تليُّف الرئة المرتبط بالبليومايسين.

و لذلك ، بدأت منذ الثمانينات جهود مكثفة لتطوير برامج العلاج المركب للأطفال و المراهقين المصابين بلمفوما هودجكن و ذلك لتوفير أقصى قدر من الفعالية العلاجية و تقليل المخاطر اللاحقة.

تتمثل المبادئ الرئيسية لهذه الجهود في استبدال الأدوية ذات الخطورة العالية بإحداث التأثيرات الخطيرة طويلة الأمد بأدوية أقل خطورة في كلا المجموعتين ، وتقليل الجرعة التراكمية لهذه الأدوية.

عموماً كانت البدائل الأكثر شيوعًا هي استبدال الميكلورثامين بالسيكلوفوسفاميد ، و استخدام الميتوتركسات بدل البروكاربازين في MOPP ، أو دوكسوروبيسين في ABVD.

تتضمن الاستراتيجية الصارمة المتبعة لتحقيق التوازن بين الفعالية العلاجية والتأثيرات الجانبية المتأخرة للطريقة المشتركة للعلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي ما يلي:

A. تقليل الجرعة التراكمية من العوامل المؤلكلة واستبدال ميكلوريثامين من MOPP بدوكسوروبيسين في OPPA و سيكلوفوسفاميد (بجرعات مخفضة تبلغ 500 mg/m2) في COPP.
B. تقليل العلاج الشعاعي (الحجم والجرعة وعدد المرضى الذين يتلقون العلاج الإشعاعي).
C. الحد من مخاطر العقم عند الذكور عن طريق الاستبدال الجزئي للبروكاربازين بالإيتوبسايد لدى الذكور (أو يُستبدل بالداكاربازين) ، بينما تتلقى الإناث جرعة كاملة من البروكاربازين بسبب انخفاض مخاطر تعرضهن لسمية الغدد التناسلية.
D. الحد من الإجراءات الغازية عن طريق الإغفال شبه التام لفتح البطن و استئصال الطحال.

يعطي الجدول التالي لمحة عامة عن مجموعات العلاج الكيميائي المشتقة بشكل أساسي من MOPP و ABVD أو الهجينة الخاصة بهم :

جدول (6) : أنظمة العلاج الكيميائي المركب لتدبير لمفوما هودجكن :

النظام	الدواء	الجرعة و طريقة الإعطاء	الأيام
MOPP	Mechlorethamine	6.0 mg/m2, IV	1, 8
	Vincristine (Oncovin)	1.4 mg/m2, IV	1, 8
	Procarbazine	100 mg/m2, PO	1-15
	Prednisone	40 mg/m2, PO	1-15
MOPP Derivatives :			
COPP	Cyclophosphamide	600 (500) mg/m2, IV	1, 8
	Vincristine (Oncovin)	1.4 mg/m2, IV	1, 8
	Procarbazine	100 mg/m2, PO	1-15
	Prednisone	40 mg/m2, PO	1-15
COPDAC	Cyclophosphamide	600 (500) mg/m2, IV	1, 8
	Vincristine (Oncovin)	1.4 mg/m2, IV	1, 8
	Prednisone	40 mg/m2, PO	1-15
	Dacarbazine	375 mg/m2, IV	1, 15

1, 8	600 (500) mg/m2, IV	Cyclophosphamide	COMP
1, 8	1.4 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	
1, 8	40 mg/m2, IV	Methotrexate	
1-15	40 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 8	600 (500) mg/m2, IV	Cyclophosphamide	COP
1, 8	1.4 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	
1-14	100 mg/m2, PO	Procarbazine	
1, 15	25 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	ABVD
1, 15	10 U/m2, IV	Bleomycin	
1, 15	6 mg/m2, IV	Vinblastine	
1, 15	375 mg/m2, IV	Dacarbazine	
MOPP-ABVD Hybrids and Derivatives :			
1, 8, 15	1.5 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	OPPA
1, 15	100 mg/m2, PO	Procarbazine	
1, 15	60 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 15	40 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	
1, 8, 15	1.5 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	OPA
1, 15	60 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 15	40 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	
1, 8, 15	1.5 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	OEPA
3-6	125 mg/m2, IV	Etoposide	
1, 15	60 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 15	40 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	
1-14	6 mg/m2, PO	Chlorambucil	ChlVPP
1, 8	6 mg/m2, PO	Vinblastine	
1-14	100 mg/m2, PO	Procarbazine	
1-14	40 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 15	6 mg/m2, PO	Vinblastine	VAMP
1, 15	25 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	
1, 15	20 mg/m2, IV	Methotrexate	
1-14	40 mg/m2, PO	Prednisone	
1, 8	6 mg/m2, IV	Vinblastine	VBVP
1	10 U/m2, IV	Bleomycin	
1-5	100 mg/m2, IV	Etoposide (VP-16)	
1-8	40 mg/m2, PO	Prednisone	
0	600 (500) mg/m2, IV	Cyclophosphamide	COPP-ABV
0	1.4 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	
0-6	100 mg/m2, PO	Procarbazine	
0-13	40 mg/m2, PO	Prednisone	
7	35 mg/m2, IV	Doxorubicin (Adriamycin)	
7	10 U/m2, IV	Bleomycin	
7	6 mg/m2, IV	Vinblastine	
		A	ABC
0, 1	3 g/m2, IV over 3 hr, q12h	Cytarabine	
0, 1	200 mg/m2, IV over 1 hr, q12h	Etoposide	
Starting on day 2	**5 µg/kg, SC Starting on day 2**	G-CSF	
		B	
21-27	See COPP/ABVD	COPP-ABVD	
Starting on day 28	5 μ g/kg, SC	G-CSF	
		C	
42	1.4 mg/m2, IV	Vincristine (Oncovin)	
42-43	1200 mg/m2, IV	Cyclophosphamide	
42-44	25 mg/m2/day, continuous infusion	Doxorubicin (Adriamycin)	
	250 mg/m2, IV q6h	Methylprednisolone	

	Prednisone	60 mg/m2, PO	42
	G-CSF	5 μ g/kg, SC	43-46
			Starting on day 46
BEACOPP	Bleomycin	10 U/m2, IV	8
	Etoposide (VP-16)	200 mg/m2, IV	1-3
	Doxorubicin (Adriamycin)	35 mg/m2/day IV	1
	Cyclophosphamide	1200 mg/m2, IV	1
	Vincristine (Oncovin)	2 mg/m2, IV	8
	Procarbazine	100 mg/m2, PO	1-7
	Prednisone	40 mg/m2, PO	1-14
DBVE (ABVE)	Doxorubicin (Adriamycin)	25 mg/m2, IV	1, 15
	Bleomycin	10 U/m2, IV	1, 15
	Vincristine	1.5 mg/m2 IV (max 2.8) IV	1, 15
	Etoposide	100 mg/m2 IV	1-5
Stanford V	Mechlorethamine	6 mg/m2, IV	1
	Vinblastine	6 mg/m2, IV	1, 15
	Doxorubicin (Adriamycin)	25 mg/m2, IV	1, 15
	Etoposide	60 mg/m2, IV	15, 16
	Vincristine	1.4 mg/m2 (max 2 mg), IV	8, 22
	Bleomycin	5 U/m2, IV	8, 22
	Prednisone	40 mg/m2, PO	Every other day
ABVE-PC	Doxorubicin (Adriamycin)	25 mg/m2, IV	1, 2
	Bleomycin	10 U/m2, IV	1, 8
	Vincristine	1.4 mg/m2 IV (max 2.8) IV	1, 8
	Etoposide	125 mg/m2 IV	1-5
	Prednisone	40 mg/m2, PO	1-7
	Cyclophosphamide	800 mg/m2 IV	1
	G-CSF	5 μ g/kg, SC	Starting day 6

IV : وريدي (في الوريد) Intravenous.

PO : فموي (عبر الفم) Per Os.

SC : تحت الجلد Subcutaneous.

G-CSF : عامل تحفيز مستعمرة المحببات granulocyte colony-stimulating factor .

- ✓ هناك بعض المصطلحات يجب التنويه إليها :

- **الهجوع التام أو الاستجابة الكاملة (CR) Complete Remission :** يعرف بأن المريض لا يظهر أي أعراض أو علامات للورم ، و جميع الاختبارات الاستقصائية و التحاليل المخبرية تكون سلبية ، و لكن الهجوع التام ليس شفاء من الورم حيث أن الخلايا السرطانية يمكن أن توجد في جسم المريض و لكن بمستويات غير قابلة للتحديد ، أو أن الورم يمكن أن يعاود في المستقبل خلال خمس سنوات من التشخيص البدئي للورم.
- **الهجوع الجزئي أو الاستجابة الجزئية (PR) Partial Remission :** يستخدم لوصف الفترة التي يكون فيها الورم في طور التحسن و لكن لم يغيب بشكل كامل ، أي الورم بدأ بالانكماش ، و حدث تراجع بنسبة $\leq 50\%$ من حجم و فعالية جميع الآفات ، أو أقطار الكتل المشاهدة القابلة للقياس ، جنبًا إلى جنب مع الوجود الموثق للمرض المتبقي على النحو الذي يحدده التصوير الشعاعي ، لما لا يقل عن فحصين بالتصوير المقطعي المحوسب ، بعد شهرين من نهاية العلاج.
- **معدل الاستجابة الإجمالي (ORR) Overall Respone Rate :** مجموع معدلي الاستجابة الكاملة (CR) و الاستجابة الجزئية (PR).
- **السرطان المستقر (Stable Cancer) :** يعرف بأن الورم لا ينكمش و لكنه أيضاً لا ينمو.
- **النكس (or recurrence) (Relapse) :** هو عودة ظهور المرض في مواقع المرض السابق و / أو في مواقع جديدة ، و ذلك بعد أكثر من ثلاثة شهور من تحقيق الاستجابة الكاملة Complete Remission (CR).

- **النكس الباكر Early Relapse :** يحدث خلال 12 – 3 شهر من نهاية العلاج الأولي.
- **النكس المتأخر Late Relapse :** يحدث بعد سنة (12 شهر) من نهاية العلاج الأولي.
- **الترقي (المرض المتقدّم) (PD) progressive disease :** عندما يكون هناك دليل على ظهور أي آفة جديدة أو زيادة بنسبة ≤ 25% في آفة موجودة سابقاً بعد تحقيق استجابة جزئية مستقرة Partial Remission (PR).
- **المرض المقاوم (المعنّد) على العلاج (Refractory disease) :** هو فشل في تحقيق استجابة كاملة CR مع العلاج الأولي أو استجابة جزئية أولية PR ، ويمكن وصفه بأنه إما أولي أو بدئي (فشل في الاستجابة للعلاج الأولي) أو ثانوي (استجابة بدئية أولية ، ولكن فشل في الاستجابة بعد نكس المرض). كما يطلق هذا المصطلح على أولئك الذين ينكسون في غضون ثلاثة أشهر أو أقل من نهاية العلاج الأولي.
- **معدّل البقيا الحرة (Overall Survival (OS :** النسبة المئوية للمرضى الذين لا يزالون على قيد الحياة مدّةً محدودةً من الزمن بعد تشخيص المرض أو بعد بداية العلاج.
غالباً تقاس كمعدل بقيا مدّةَ خمس سنوات.
- **معدّل البقيا الخالية من المرض لمدة 5 سنوات (Disease-Free Survival (DFS :** النسبة المئويّة للمرضى الذين استقرّوا دون أي تقدّم أو نكس للمرض مدّة 5 سنوات بدءاً من بداية العلاج.
- **البقيا الخالية من الأعراض لمدة 5 سنوات Event-Free Survival (EFS) :** النسبة المئويّة للمرضى الذين استقرّوا دون أي تقدّم للمرض ، أو نكس ، أو ورم خبيث ثانٍ ، أو وفاة لأي سبب كان ، و لمدّة 5 سنوات بدءاً من بداية العلاج.

استراتيجيات العلاج الأولي (البدئي) تبعاً لمجموعات الخطورة في لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي :

تستخدم معظم مراكز أورام الأطفال نهجًا علاجيًا يتكيف مع المخاطر ، بناءً على مرحلة المرض و وجود أو عدم وجود كتلة (مرض ضخم) bulky disease.

على الرغم من أن معايير التصنيف و التقسيم قد تختلف بين المراكز و الدراسات ، فقد اقتُرح حديثاً النهج التالي ، بناءً على معايير مجموعة أورام الأطفال Children's Oncology Group COG Criteria و نتائج التجارب السريرية :(30)

- **المرض منخفض الخطورة Low-risk disease :**

من المرحلة Stage IA أو Stage IIA دون كتلة Nonbulky.

تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة الخالية من الأعراض Event-Free Survival (EFS) حوالي 92% مع معدل بقاء كلي (OS) يقارب 98% مع بروتوكولات العلاج الحالية.

تستخدم معظم البروتوكولات العلاج الكيميائي المركب :

(أربع دورات من VAMP، أربع دورات من COPP/ABV، من دورتين إلى أربع دورات من ABVE، OEPA للذكور أو OPPA للإناث) بالإضافة إلى جرعة منخفضة من العلاج الشعاعي (LD-IFRT).

- **المرض متوسط الخطورة Intermediate-risk disease :**

من المرحلة Stage IB أو Stage IIB دون كتلة Nonbulky، المرحلة Stage IA أو المرحلة Stage IIA مع وجود كتلة bulky ، المرحلة Stage IIAE و المرحلة Stage IIIA ، بغض النظر عن الكتلة bulky.

مع استراتيجيات العلاج الحالية ، تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة الخالية من الأعراض EFS حوالي 85% مع معدل بقاء كلي OS يقارب 93%.

تستخدم معظم البروتوكولات العلاج الكيميائي المركب الأكثر كثافة بالإضافة إلى جرعة منخفضة من العلاج الشعاعي LD-IFRT.

تشمل الأنظمة المستخدمة بشكل شائع ما يلي:

ست دورات من COPP/ABV ، ثلاث إلى خمس دورات ABVE-PC، دورتان من OEPA للذكور أو OPPA للإناث متبوعة بدورتين من COPP للإناث أو COPDAC للذكور.

- **المرض شديد الخطورة High-risk disease :**

المرحلة Stage IIB مع كتلة bulky ، أو المرحلة Stage IIIB ، أو المرحلة Stage IV.

مع استراتيجيات العلاج الحالية ، تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة الخالية من الأعراض EFS حوالي 83% مع معدل بقاء كلي OS يبلغ حوالي 94%.

تتضمن معظم البروتوكولات العلاج الكيميائي المركب عالي الكثافة بالإضافة إلى العلاج الشعاعي الميداني المتضمن (IFRT) بجرعة منخفضة أو قياسية.

تشمل الأنظمة المستخدمة بشكل شائع ما يلي:

* ثلاث إلى خمس دورات ABVE-PC.
* دورتان من OEPA للذكور أو OPPA للإناث متبوعة بأربع دورات من COPP للإناث أو COPDAC للذكور.
* أربع دورات من BEACOPP مع علاج لاحق إضافي يعتمد على الاستجابة؛

في حال استجابة سريعة جيدة : أربع دورات من COPP / ABV بدون IFRT (إناث) أو دورتين من ABVD مع IFRT (ذكور).

في حال استجابة بطيئة سيّئة : أربع دورات إضافية من BEACOPP بالإضافة إلى IFRT.

جدول (7) : علاج لمفوما هودجكن المشخصة حديثاً عند الأطفال والمراهقين تبعاً لمجموعات الخطورة :

Risk-adapted treatment of newly diagnosed Hodgkin lymphoma in children and adolescents

Low risk disease*
Four cycles of VAMP (vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisone) plus LD-IFRT administered after the second cycle of chemotherapy[1]
Four cycles of COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)/ABV (doxorubicin, bleomycin, vinblastine) plus LD-IFRT[2]
ABVE (doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide), administered for two to four courses depending on response, followed by LD-IFRT[3]
OEPA (vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin; for males) or OPPA (vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin; for females) followed by LD-IFRT, depending upon the initial response to chemotherapy[4,5]
Intermediate risk disease*
Six cycles of COPP/ABV plus LD-IFRT[2]
ABVE-PC (doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, prednisone, cyclophosphamide), administered for three to five courses depending upon response, followed by LD-IFRT[4]
Two cycles of OPPA (for males) or OEPA (for females), followed by two cycles of COPP (for females) or COPDAC (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine, for males) plus LD-IFRT[4-6]
High risk disease*
ABVE-PC, administered for three to five courses depending upon response, followed by LD-IFRT[4]
Two cycles of OPPA (for males) or OEPA (for females), followed by two cycles of COPP (for females) or COPDAC (for males) plus LD-IFRT[4-6]
Two cycles of cytarabine/etoposide, COPP/ABV, and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) plus LD-IFRT[1]
Four cycles of BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) with subsequent therapy dependent upon response; rapid responders: four cycles of COPP/ABV without IFRT (for females) or two cycles ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) with IFRT (for males); slow responders: four additional cycles of BEACOPP plus IFRT[7]

النكس (Relapse) :

يتمتع الأطفال والمراهقون المصابون بلمفوما هودجكن بفرصة عادلة للبقاء على قيد الحياة ، حتى بعد فشل العلاج الأول.
وبالتالي ، في معظم الحالات ، يكون معدل البقيا على قيد الحياة الإجمالي أعلى بكثير من معدل البقيا على قيد الحياة دون تقدم أو نكس.

سيحصل معظم مرضى لمفوما هودجكن على استجابة كاملة بعد العلاج الأولي (Complete Remission (CR ويحققون السيطرة على المرض على المدى الطويل.

ومع ذلك ، قد يحدث النكس في 15% - 10% من المرضى الذين شخص لديهم المرض في المراحل المبكّرة (المرحلة 2 - 1) ، وفي 30% - 15% من المرضى الذين يعانون من مراحل متقدمة من لمفوما هودجكن.(31,32)
يعاني ما يقارب من 15% - 10% من المرضى من لمفوما هودجكن معنّدة (مقاومة على العلاج)، سواء في حال لم تستجب للعلاج الأولي البدئي أو تطوّر التّعنيد (المقاومة) على العلاج بعد استجابة جزئية أولية.
تحدث حوالي 90% من جميع حالات النكس في غضون حوالي 3 سنوات من الانتهاء من العلاج.
تحدث حوالي 80% من جميع حالات النكس في المواقع المعنيّة المصابة في البداية، في حين أن الانتكاسات في المواقع الجديدة نادرة.(33,34)

يجب أن يكون الهدف من العلاج هو تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل مع الحد من سمّيّة العلاج و مضاعفاته.
يمكن أن يحقق العلاج الكيميائي الإنقاذي استجابة كاملة (Complete Remission (CR في أكثر من نصف المرضى الذين يعانون من لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة (المقاومة) على العلاج ، لكن البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل الخالي من الأمراض long-term disease-free survival يتطلب عمومًا زرع الخلايا الجذعيّة المكونة للدم الذاتي (HCT).

عادةً ما يظهر النكس على شكل أعراض تتعلق بضخامة العقد اللمفاوية ، أو ضخامة كبد ، أو طحال ، أو كليهما.
في حين ، نسبة قليلة فقط من المرضى اكتُشفَ عندهم النّكس نتيجة الفحص السريري الاعتيادي للمريض دون أيّ أعراض.

يتطلب تشخيص لمفوما هودجكن الناكسة عموماً خزعة من الكتلة المشبوهة ، و ذلك بشكل خاص في حالة النكس المتأخر ، حيث يوجد خطر كبير للإصابة بالسرطان الثانوي (لمفوما لاهودجكن أو الأورام الصلبة) عند هؤلاء المرضى.
قد لا يكون تكرار الخزعة ضرورياً عند المرضى الذين يعانون من نكس مبكر في حالة استجابة جزئية Partial Remission (PR) ، خاصة مع استمرار وجود الأعراض البنيوية.
ومع ذلك ، إذا كان المرض مقاوماً (معنّداً) على العلاج بشكل غير عادي ، فقد يكون هناك ما يبرر أخذ خزعة جديدة لتأكيد التشخيص الأولي للمفوما هودجكن و استبعاد الأمراض الأخرى.

يوصى بإعادة التصنيف المرحلي Restaging في وقت النكس ، خاصةً إذا كان هناك مواقع نكس معزولة، و يُعدّ هذا مهمّاً لتقييم التشخيص و توجيه العلاج ، بما في ذلك اختيار العلاج الكيميائي ومدته ، واستخدام العلاج الإشعاعي ، والقرارات المتعلقة بزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (HCT) و / أو العلاج المناعي.
اقتُرحَ العديد من الأنظمة و المخططات لإعادة التصنيف المرحلي Restaging للمفوما هودجكن الناكسة ، كان أكثرها وضوحاً و استخداماً هو تصنيف آن آربور Ann Arbor مع تعديل كوتسوولدز Cotswolds لوصف مدى المرض في وقت النكس واستبدال الحروف RS (مرحلة النكس relapse stage) لـ CS (المرحلة السريرية clinical stage) أو PS (المرحلة المرضية pathological stage).

تشير الدراسات أن أهم **عوامل الخطورة لفشل المعالجة (الإصابة بالنكس)** هي :(35,36)

١) مرحلة المرض (المرحلة 4 – 3).
٢) وجود الأعراض العامة الجهازية B.
٣) النمط النسيجي.
٤) التوضّعات خارج العقديّة E (Extranodal extension).
٥) الضخامة المنصفية Mediastinal Bulky Disease.
٦) الجنس المذكّر.
٧) العرق (حيث ارتبط العرق الأمريكي و الأفريقي بمعدل بقاء كلي أقل ، بسبب زيادة معدل الوفيات بعد النكس).
٨) فقر الدم (انخفاض مستوى هيموغلوبين الدم عند التشخيص ، أقل من 10.5 mg/dl أو أقل من 12 mg/dl في الإناث والذكور ، على التوالي).
٩) ارتفاع سرعة التثفل ESR.
١٠) كثرة الكريات البيضاء Leukocytosis (عدد كريات الدم البيضاء WBC أكبر من 13500/microl) عند التشخيص.
١١) وجود إصابة مرافقة بفيروس EBV.
١٢) بالإضافة إلى أنّ الارتشاح الارتكاسي بالحمضات وإيجابية CD 68 ، و زيادة تركيز السيتوكينات ، مثل الانترلوكين 1 و 6 ، وعامل النخر الورمي، كلها تُعدُّ مرتبطة مع الإنذار غير الجيد.

ملحوظة :

عموما تُعدُّ مرحلة المرض و وجود الأعراض الجهازية العامة B و الضخامة المنصفية Mediastinal Bulky Disease من أهم عوامل الخطورة المعتمدة.

أهمّ العوامل التي تنبّئ بنتائج سيّئة لدى معالجة مرضى النّكس هي : وجود الأعراض B ، النكس الباكر ما بين 12 - 3 شهرًا من نهاية العلاج ، وضعف الاستجابة للعلاج الكيميائي من الخط الثاني.(37)

المرضى الذين ينكسون بعد 12 شهرًا من نهاية العلاج الأولي ، أو الذين خضعوا لجرعة منخفضة من العلاج الكيميائي ، دون سوابق علاج شعاعي ، لديهم نتائج أفضل عند معالجتهم بمعالجة كيميائية أكثر كثافة.(38)

بينما المرضى الذين يعانون من النكس بمرحلة مبكرة من المرض(المراحل IA و IIA مع عدم وجود مرض ضخم أو أعراض B) والذين سبق علاجهم بالعلاج الكيميائي وحده يمكن أن يكون لديهم استجابات طويلة المدى للعلاج الكيميائي الإنقاذي مضافاً إليه العلاج الشعاعي IFRT.

تقيم استجابة المرض للعلاج الكيماوي أو الشعاعي باستخدام التصوير المقطعي المحوسب و/أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (و هو الأفضل لقدرته على التمييز بين الأنسجة الفعالة استقلابيّاً و النخر حيث إنّ الكتلة المتبقية في التصوير قد لا تنذر بحد ذاتها بالنكس لاحقًا ، لأن هذه الكتلة غالبًا ما تتكون فقط من نسيج متليف و بقايا متنخرة).

يعتبر تدبير الورم الناكس أو غير المستجيب على العلاج أمراً صعباً للغاية ، فعلى العكس من علاج الورم البدئي ، لا يوجد حالياً علاج قياسي منهجي قابل للإنقاذ في مرضى لمفوما هودجكن الناكسة أو المعندة.

يجب أن يكون الهدف من العلاج تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل مع الحد من سميّة العلاج و مضاعفاته.

فيما يخصُّ لمعظم مرضى لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة على العلاج ، يوصى حاليّاً باستخدام العلاج الكيميائي المركب الإنقاذي متبوعًا بـ زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم HCT ذاتياً ، بدلاً من العلاج الكيميائي بدون زرع HCT.

حيث أنّه في معظم الحالات ، يتطلب البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل الخالي من الأمراض long-term disease-free survival زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم ذاتيًا Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT).(39)

لهذا ، يعتمد التدبير بشكل أساسي على تحديد المرضى المرّشحين لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الذاتي (HCT) ، ثمّ وضع العلاج المناسب قبل إجراء الزرع (بما في ذلك العلاج الكيميائي والإشعاعي و/أو العلاج المناعي) ، و تقييم مدى الاستجابة للعلاج الكيميائي الإنقاذي ، و تحديد فيما إذا ترافق النكس مع وجود إصابة منتشرة أو موضعة فقط عند النكس ، و تحديد الظروف المرضيّة المرافقة.

حيث تشير الدراسات حاليّاً إلى أهمية تطبيق العلاج الكيميائي بجرعات عالية High Dose Chemotherapy (HDT) مع زراعة الخلايا الجذعية الذاتية Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) في علاج الأطفال والمراهقين المصابين بالنكس.

و من خيارات المعالجة أيضاً استخدام العلاج الكيميائي الشعاعي المركب IF-RT.
تتراوح جرعة العلاج الشعاعي المستخدمة في حالات النكس حوالي 30Gy – 10Gy، و ذلك اعتمادًا على جرعة العلاج الشعاعي المطبقة أثناء علاج الورم البدئي.(40)

يعتمد اختيار العلاج الكيميائي عند النكس على الطرق العلاجية المتبعة مسبقاً في تدبير الورم البدئي وعلى تاريخ بدء النكس (وهو العامل الإنذاري الأقوى).

حيث صنفت جمعية أمراض الدم و الأورام عند الأطفال النكس في لمفوما هودجكن إلى نوعين هما:

١) نكس باكر Early Relapse : يحدث خلال 12-3 شهر من نهاية العلاج.
٢) نكس متأخر Late Relapse : يحدث بعد سنة (12 شهر) من نهاية العلاج ، و هو أفضل إنذاراً بكثير من النكس الباكر.

لم تحدد ، إلى الآن ، التجارب و الدّراسات نظام علاجي إنقاذي معيّن على أنّه يتمتّع بميزة البقاء على قيد الحياة أو معدلات استجابة أعلى من غيره في هذا المجال.
أثبتت الأنظمة العلاجية ICE (المتضمن الأدوية التالية : Ifosfamide و Etoposide و Carboplatin) و IEP (المتضمن الأدوية التالية Ifosfamide و Etoposide و Prednisone) فعاليتها في علاج لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة على العلاج ، خاصة في المرضى الذين يعانون من نكس باكر على العلاج البدئي.(40)
كما يمكن استخدام الأنظمة ABVD و COPP كخيارات علاجية ، إذا لم يتم استخدامهما في علاج الورم البدئي.(41,42)
حاليّا ، في أوروبا ، تمّ اعتماد النظام العلاجي IEP-ABVD بالتناوب منهجاً معيارياً standard approach لتدبير الحالات النّاكسة و المعنّدة من لمفوما هودجكن لدى الأطفال.(52)

بينما في الولايات المتحدة ، يعد ICE أكثر خيارات العلاج استخداماً لدى الأطفال والمراهقين.

و لكن ، عموماً ، يُعدُّ العلاج الكيميائي الأكثر شيوعاً في حالات النّكس هو نظام (ifosfamide, carboplatin, etoposide) : ICE، و ذلك نظراً لكونه أثبت فعاليّة عالية و سميّة أقلّ نسبيّاً ، إضافةً إلى إلمام و معرفة الممارسين الكبيرَين في هذا النّظام.
مع الأخذ بالاعتبار إمكانيّة ارتباطه بزيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة الثانوية المرتبطة باستخدام العوامل المؤلكلة .

لهذا السبب ، قامت مجموعة أورام الأطفال Children's Oncology Group (COG) باستكشاف أنظمة علاجيّة إنقاذيّة حديثة أخرى ، مثل الجمع بين Ifosfamide و Vinorelbine (IV) في بروتوكول AHOD00P1 الخاص بهم ، مع نسبة استجابة كاملة CR بعد دورتين من العلاج تصل إلى 92 ٪، و استجابة جزئية PR حوالي 72% على الأقل ، مع نسبة بقيا دون تقدم المرض تتجاوز 90% ، و بذلك أثبت هذا النظام العلاجي فعاليّة عالية مع سميّة مقبولة نسبيّاً مقارنةً بالأنظمة الأخرى ، حيث كان أبرزها السميّة الدموية في المقام الأول.(53)

و من الأنظمة الحديثة الأخرى أيضاً هو الجمع بين Gemcitabine و Vinorelbine (GV).(54)

تمّ تحمّل كلا النّظامَين (IV) و (GV) جيّداً ، مع سميّة مقبولة نسبيّاً ، و بذلك تمّ الحد من استخدام Etopside و تقليل حدوث السرطانات الثانوية لاسيما سرطان الدم acute myeloid leukemia (AML) المرتبط بهذا الدواء.

تشير الدراسات أيضاً أنه في بعض الحالات التي يفشل فيها العلاج الكيميائي بجرعات عالية HDT قد يكون زرع الخلايا الجذعية الخيفي Allogeneic Stem Cells Transplantation خياراً قابلاً للتطبيق.

يُفضّل زرع الخلايا الجذعيّة المكونة للدم الذاتي Autologous على الخيفي (الغيري) Allogeneic لدى معظم المرضى بسبب زيادة الوفيات المرتبطة بالزرع في حالة الزرع الغيري Allogeneic.(43)

كما تشير التجارب السريرية حاليّاً إلى نتائج مشجعة مع استخدام الأدوية الهدفية، مثل أضداد المستضد CD30، و التي تستهدف خلايا ريد ستيرنبرغ نفسها، حيث يُعبّر عن CD30 بوفرة .

حديثاً في آب عام 2011 ، تمت الموافقة على دواء **Brentoximab Vedotin** (و هو جسم مضاد أحادي النسيلة يستهدف CD30 و الذي يُعبَّرُ عنه بشكل شائع على خلايا (HRS) Hodgkin/Reed-Sternberg مترافق مع عامل antitubulin monomethyl auristatin E) من قبل منظمة إدارة الغذاء و الدواء الأميركية The US Food And Drug Administration FDA لعلاج مرضى لمفوما هودجكن النّاكسة مع معدل استجابة إجمالي Overall Respone Rate ORR يصل إلى 74%.

استطبابات المعالجة بـ **Brentoximab Vedotin** :

١. النكس بعد فشل زرع الخلايا الجذعية الذاتية (إذا لم يتمّ إعطاءه سابقاً).
٢. النكس بعد فشل نظامين سابقين على الأقل من نظم العلاج الكيميائي متعدد العوامل في المرضى غير المرشحين لزراعة الخلايا الجذعية .
٣. أو كـ علاج داعم consolidation بعد استجابة جزئيّة للعلاج الكيميائي.

كما دخل هذا الدواء ضمن توصيات National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidline كعلاج صيانة مُدّةَ عام واحد بعد العلاج الكيميائي بجرعات عالية متبوعاً بزرع الخلايا الجذعية الذاتي HDT-AHSCT.(44)

كما تشير الدراسات إلى فعالية مذهلة جدّاً لدى استخدام برينتوكسيماب **Brentoximab Vedotin** كعلاج وحيد في لمفوما هودجكن الناكس وحالياً يجري اختباره كجزء من العلاج البدئي جنباً إلى جنب مع العلاج الكيميائي في المرضى الذين لديهم لمفوما هودجكن مشخصة حديثاً.

طريقة الإعطاء : Brentuximab vedotin, 1.8 mg/kg once every 3 weeks for up to 16 cycles.

و من العلاجات البيولوجية المناعية الحديثة الأخرى المستخدمة في حال النكس :

مثبطات PD-1 و PDL-1 و هي : **nivolumab , pembrolizumab** حيث تتهرّب خلايا ريد ستيرنبرغ من من الكشف المناعي عن طريق استخدام مسار الموت المبرمج Programmed Death 1 (PD-1)، يُعبّرُ عن روابط PD-1 بشكل مفرط في لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي.

Nivolumab : تمت الموافقة عليه من قبل FDA في أيار 2016 ، مع معدل استجابة إجمالي ORR يصل إلى 65%.

Pembrolizumab : تمت الموافقة عليه من قبل FDA في آذار 2017 ، مع معدل استجابة إجمالي ORR يصل إلى 67%.

تمّ تمديد فترة البقاء على قيد الحياة مدّةً أطول كـ نتيجة جيّدة متوقّعة في حال تم الحصول على استجابة كاملة (CR) ؛ بينما يمكن علاج بعض المرضى الذين يعانون من استجابة جزئية (PR) للعلاج الكيميائي الإنقاذي باستخدام HCT ذاتي ، والذي قد يتبعه العلاج الشعاعي (RT) و / أو العلاج الداعم (صيانة maintenance) بـ البرينتوكسيماب brentuximab vedotin ، و يُدرس نهج المعالجة في كلّ حالة على حدى ، حسب طبيعة وموقع المرض.

ففي حال كانت التوضعات المتبقّية يمكن اشتمالها و تضمينها في حقل (منفذ) إشعاعي واحد ، يوصى بإجراء علاج شعاعي RT قبل إجراء الزرع.
بينما في حال كانت التوضّعات المتبقّية لا يمكن اشتمالها في حقل إشعاعي واحد ، يوصى حينها باستكمال العلاج الكيميائي البديل القابل للإنقاذ أو العلاج الكيميائي الهدفي أو العلاج المناعي.

يتم علاج المرضى غير المرشحين (غير المؤهّلين) لـ HCT (و ذلك بسبب السوابق المرضية المرافقة) بواسطة طرق علاجيّة أقل صرامةً و كثافة (على سبيل المثال ، brentuximab vedotin ، أو دواء كيميائي وحيد ، أو العلاج المناعي) ، مع أو دون العلاج الشعاعيRT ، بدلاً من العلاج الكيميائي المركب المكثف (على سبيل المثال ، ICE) .
حيث يكون هدف المعالجة في هؤلاء المرضى هو تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل ؛ أو في بعض الحالات ، قد يكون الهدف ببساطة هو تخفيف الأعراض فقط.

فيما يخصّ المرضى الذين يعانون من نكس متأخر (على الأقل عدة سنوات بعد الانتهاء من العلاج الأولي) ، أو النّكس الموضّع localized (أي موقع واحد) ، أو في حال النّكس دون أعراض ، أو النكس الأولي عموماً ، يعد العلاج الكيميائي الإنقاذي (غالبًا مع علاج شعاعيRT) بديلاً مقبولًا لـ HCT.

بينما يقترح علاج المرضى الذين يعانون من النكس الثاني أو المتكرر والذين ينكسون بعد إجراء HCT ذاتيًا باستخدام brentuximab vedotin و المثبطات المناعية الهدفيّة (على سبيل المثال ، Nivolumab و Pembrolizumab) و زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الغيري allogeneic HCT والنهج التجريبية المعتمدة في التجارب السريرية.

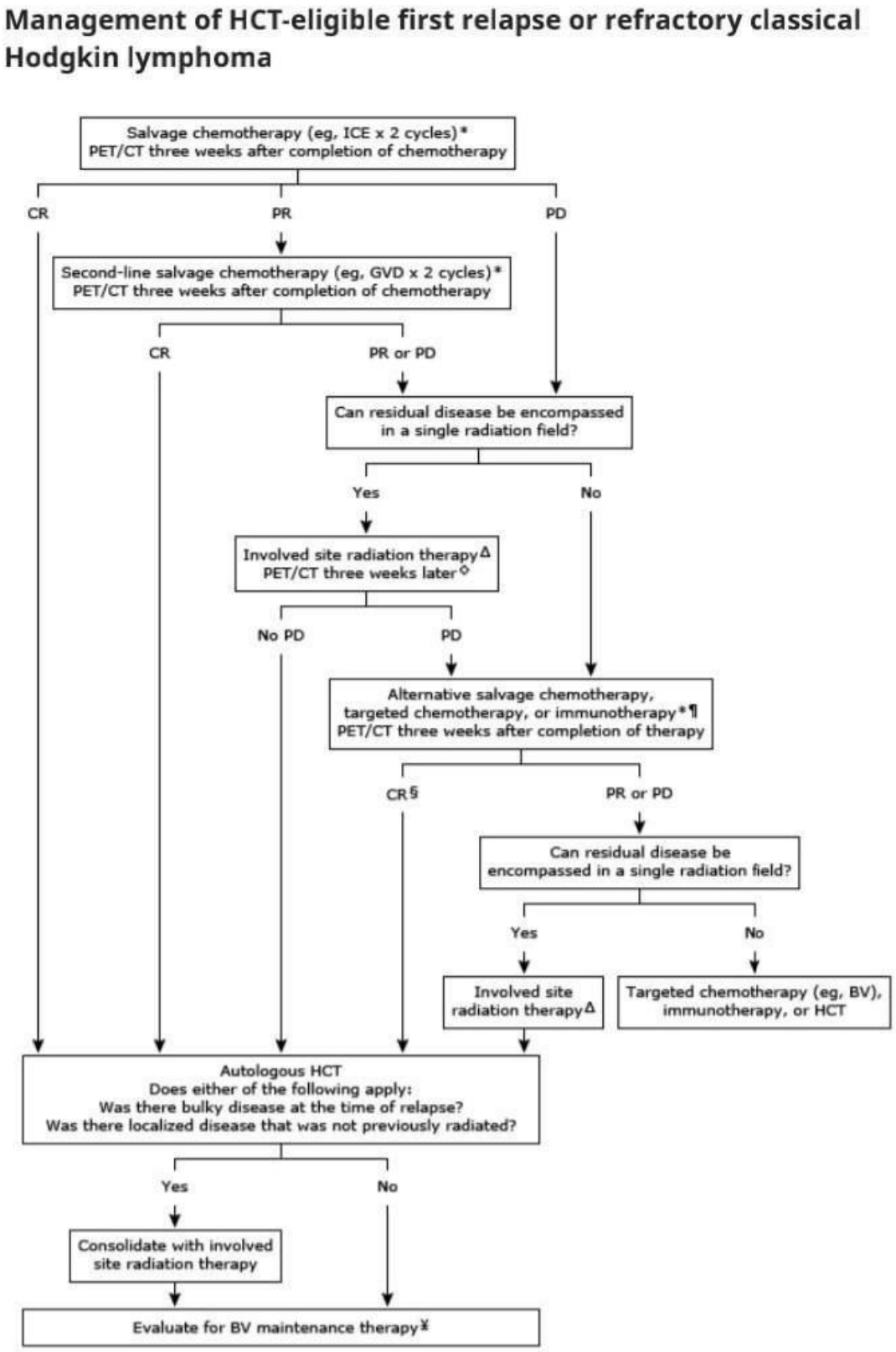
عموماً ، يجب أن يُؤخذ هذا القرار في المعالجة تبعاً لسرعة المرض ، و العلاجات المُسبقة ، والأمراض المرافقة ، وسميّة العلاج ، إضافةً إلى وُجهة نظر المريض/الطبيب و رأيهما في هذا المجال.

يعطي الجدول التالي لمحة عامة عن الأنظمة العلاجية المتبعة في تدبير لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة على العلاج :

جدول (8) : الأنظمة العلاجية المتبعة في تدبير لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة على العلاج :

النظام العلاجي	الدواء	الجرعة	الأيام
DHAP	Dexamethasone	40 mg IV	1-4
	Cisplatin	100 mg/m2 24-hr IV infusion	1
	Cytarabine	2 g/m2 IV q12h	2
Dexa-BEAM	Dexamethasone	12 mg/m2 PO	1-10
	BCNU	60 mg/m2 IV 1 hr	2
	Etoposide	150 mg/m2 IV 2 hr	4-7
	Cytarabine	100 mg/m2 IV 30 min, q12h	4-7
	Melphalan	20 mg/m2 IV	3
IEP	Ifosfamide	2,000 mg/m2 continuous IV infusion, 24h	1-5
	Etoposide	125 mg/m2, IV 2 hr	1-5
	Prednisone	100 mg/m2, PO	1-5
ICE	Ifosfamide	2,000 mg/m2 continuous IV infusion, 24h	1-5
	Carboplatin	120 mg/m2 , IV 1 hr	1-5
	Etoposide	125 mg/m2, IV 2 hr	1-5
GVD (56)	Gemcitabine	1000 mg/m2	GVD was administered on days 1 and 8 every 21 days
	Vinorelbine	20 mg/m2	
	pegylated liposomal Doxorubicin	15 mg/m2	
GDP (57)	Gemcitabine	1000 mg/ m^2	days 1 and 8
	Dexamethasone,	40 mg/ m^2	days 1–4
	Cisplatin	100 mg/m^2	day 1
AHOD00P1 (54) (IV)	Ifosfamide	3000 mg/m2/day	during 4 consecutive days
	Vinorelbine	25 mg/m2 dose	on days 1 and 5.
APE	Cytarabine	375 mg/m2 infusion, 10 min	Sequence repeated q12h for 3-4 per min cycle and days 1, 2
	Cytarabine	125 mg/m2 infusion, 60 min	
	Eoposide	20 mg/m2 infusion, 20 min	
	Cytarabine	250 mg/m2 infusion, 90 min	
	Cisplatin	15 mg/m2 infusion, 20 min	
High-Dose Chemotherapy HDT العلاج الكيميائي بجرعات عالية :			
BEAM	BCNU	300 mg/m2 IV	-7
	Etoposide	150 mg/m2 IV, q12h	-7 to -4
	Cytarabine	200 mg/m2 IV, q12h	-7 to -4
	Melphalan	140 mg/m2 IV	-3
CBV	Cyclophosphamide	1,500 mg/m2, ×4	Not given
	BCNU	300 mg/m2 IV, ×1	
	Etoposide	125 mg/m2 IV, ×6	
BEC	BCNU	10-15 mg/kg, IV	-6
	Etoposide	60 mg/kg IV	-4
	Cyclophosphamide	100 mg/kg IV	-2

فيما يلي ، يشرح هذا المخطط المنهج المتّبع في تدبير النّكس الأول للمفوما هودجكن الكلاسيكية أو لمفوما هودجكن المعنّدة (المقاومة) على العلاج :(9)



الشكل (12) : خوارزمية تدبير النكس الأولي لورم لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي

CHL: لمفوما هودجكن الكلاسيكية classical Hodgkin lymphoma.

CR: استجابة كاملة complete response.

PR: استجابة جزئية partial response.

PD: مرض متقدم progressive disease ، عن طريق PET / CT أو التقييم السريري.

ICE : ifosfamide, carboplatin, etoposide.

GVD : gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin.

DHAP: dexamethasone, cytarabine, Cisplatin.

HCT: زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic cell transplantation.

BV: برنتوكسيماب فيدوتين brentuximab vedotin.

RT: العلاج الشعاعي radiation therapy.

*يختلف الخبراء فيما يتعلق بالعلاج الكيميائي الإنقاذي المفضل في حالات النكس و عدد دورات العلاج ، حيث تشمل الخيارات الأكثر شيوعاً ICE و DHAP.

عموماً ، يفضّل اتّباع دورتين من ICE كعلاج كيميائي أولي إنقاذي.

ثمّ اتّباع GVD كـ خط ثاني في المعالجة الإنقاذيّة لأولئك الذين يحتاجون إلى علاج كيميائي إضافي.

¶ : تشمل خيارات المعالجة الكيميائية الهدفية (على سبيل المثال ، brentuximab vedotin) ، أو العلاج المناعي المثبّط immune checkpoint blockade (على سبيل المثال ، Nivolumab, Pembrolizumab).

Δ : العلاج الشعاعي RT ، يعد العلاج الكيميائي الإنقاذي من الخط الثاني أو brentuximab vedotin بدائل مقبولة في هذ الحالة ، خاصة إذا كان من المتوقع أن يؤدي العلاج الإشعاعي إلى سمية كبيرة سواء أكانت قصيرة أم طويلة الأمد.

◊ : يتم إجراء PET / CT لاستبعاد PD (أي نشاط جديد خارج مجال الحقل الشعاعي).

§ : يمكن إعطاء العلاج الشعاعي بالموقع المصاب قبل إجراء زرع خلايا جذعيّة HCT ، و ذلك بعد الوصول إلى استجابة كاملة CR مع العلاج الكيميائي البديل.

¥ : يحسن الـ brentuximab vedotin (BV) البقاء على قيد الحياة دون تقدم (و لكن ليس البقاء على قيد الحياة عموماً) عند المرضى الذين يعانون من لمفوما معنّدة (مقاومة) على العلاج ، أو نكس باكر (أي أقل من 12 شهرًا بعد العلاج الأولي) ، أو كـ علاج مشارك في المرضى الذين لم يتلقوا سابقاً معالجة به؛ علماً أنّه يجب الأخذ بعين الاعتبار ارتفاع معدل الإصابة بالاعتلال العصبي المرتبط بـ BV.

معالجة لمفوما هودجكن غير الكلاسيكية (نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي) NLPHL :

يكون غالبية المرضى في هذا النمط NLPHL من نوع منخفض المرحلة ، و الذي يكون أحيانًا قابلاً للاستئصال الكامل.

تتمثل إحدى السمات الفريدة لـ NLPHD في أن جزءًا من الأطفال المصابين بمرض منخفض المرحلة يتم علاجهم بالاستئصال وحده و يتم شفاؤهم من مرضهم.

أفادت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين عولجوا بهذه الطريقة أنها خالية من النكس تقريباً مع معدل بقاء على قيد الحياة من 67% إلى 100%.(45)

حيث إنّه نظراً للطبيعة بطيئة السّير لـ NLPHL والسّمّيّات المحتملة للعلاج ، قامت دراسات بالتقييم و المقارنة بين استخدام العلاج الكيميائي وحده واستخدام الجراحة فقط دون علاج في الأطفال الذين يعانون من المرحلة الأولى / الثانية من NLPHL، مع معدّل بقيا حرة OS يصل في

معظم الحالات إلى 100% و معدل EFS يتراوح بين 82% - 67% في الجراحة وحدها ، و يصل إلى 74% باستخدام العلاج الكيميائي CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone).

عموماً ، يتم علاج المرضى الذين يعانون من المرحلة الأولى stage I/الثانية stage II من NLPHL دون أعراض B بعلاج أقل كثافة من المرضى الذين يعانون من لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي.

في المقابل ، يتم علاج المرضى الذين يعانون من المرحلة الثالثة stage III/الرابعة stage IV بطريقة مماثلة لمرضى لمفوما هودجكن النمط الكلاسيكي.

الاستراتيجيات الحالية لعلاج NLPHL عند الأطفال هي نظم علاج كيميائي متوسطة الشدة ، بعضها دون أنتراسايكلين anthracyclines ، مع أو دون علاج شعاعي RT.

الاستراتيجيات الأخرى للمرضى الذين يعانون من مرض منخفض المرحلة هي استخدام العلاج الشعاعي IF-RT Involved-Field Radiation Therapy لوحده أو نظم العلاج الكيميائي منخفضة الكثافة القائمة على الألكيلات.

أما في المراحل المتقدمة تم اعتماد أنظمة علاجية نموذجية (كيميائية مناعية) مختلف عن الأنظمة المتبعة في لمفوما هودجكن الكلاسيكية أهمها نظام R-CHOP المتضمن (ريتوكسيماب Ritoximab، سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide ، دوكسوروبيسين Doxorubicin ، فنكرستين Vinctristine ، بريدنيزون Prednisone).

ريتوكسيماب Ritoximab هو عبارة عن جسم مضاد وحيد النسيلة متوافق مع البشر خاص بـ CD20 ، و هو مستضد على سطح الخلية يتم التعبير عنه بواسطة الخلايا اللمفاوية الخبيثة و خلايا المنسجات Lymphocytic and Histiocytic (L&H) المميزة في لمفوما NLPHL.
حالياً يُعدُّ ريتوكسيماب من العوامل الواعدة المهمّة في علاج لمفوما هودجكن الناكسة و المعندة على العلاج من نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي مع معدل استجابة إجمالي Overall Respone Rate ORR يصل لـ 94%.

التأثيرات الجانبيّة الحادّة للمعالجة (ACUTE EFFECTS OF TREATMENT) :

التأثيرات الجانبيّة الحادّة للعلاج الشعاعي :

تشمل التأثيرات السامة ، التي تكون عادةً محدودة ذاتيًا وقابلة للعكس ، ما يلي:

١) الحمامى و فرط تصبغ الجلد.
٢) تساقط الشعر .
٣) الأعراض الهضمية الخفيفة (الغثيان و الإقياء).
٤) جفاف الفم أو اضطراب في حاسة التذوق.
٥) قلة العدلات.
٦) قلة الصفيحات.

التأثيرات الجانبيّة الحادّة للعلاج الكيميائي :

١ - الغثيان و الإقياء.
٢ -الحاصّة العكوسة (تساقط الشعر).
٣ -السمية العصبية المرتبطة بالفينكرستين.
٤ -السمية الرئوية المرتبطة بالبليومايسين.
٥ -السمّيّة القلبيّة المرتبطة بالدوكسوروبيسين و الانتراسايكلينات.

٦ -تثبّط نقيّ العظام Myelosuppression : السّمّيّة الحادّة الأكثر شيوعاً في العلاج الكيميائي المركّب متعدد العوامل.
و نتيجة لذلك قد يتضرر الجهاز المناعي الخلوي ، بما في ذلك وظيفة الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية ، ما يزيد من القابلية للإصابة بعدوى الهربس النطاقي والحماق.
و لتدبير هذا التأثير عادة ما يتم إعطاء عامل تحفيز مستعمرة المحببات Granulocyte Colony Stimulating Factor و بالإضافة إلى عمليات نقل مكوّنات الدم.

التأثيرات الجانبية البعيدة / المضاعفات المتأخّرة

(Late complications / Late Effects):

نظرًا لارتفاع معدل قابلية الشفاء لدى الأطفال والمراهقين المصابين بلفوما هودجكن ، فإن المخاطر المتأخرة لعلاجهم تصبح مشكلة رئيسة على المدى الطويل عند هؤلاء الشباب.
حيث تشير الدراسات أن خطر الوفاة كنتيجة للتأثيرات الجانبية البعيدة للعلاج (كالإنتان و الإصابات القلبية و السرطانات الثانوية) تقارب خطر الموت من لمفوما هودجكن نفسها.(46,47)

فيما يلي أهم التأثيرات المتأخرة الأخرى المعروفة التي تضعف نوعية الحياة :

١) فشل النمو العضلي الهيكلي (المرتبط بالعلاج الشعاعي ، حيث يتعلّق هذا التأثير بـ جرعة الإشعاع و حجم الإشعاع بالإضافة إلى عمر الطفل عند تلقي العلاج الشعاعي).
٢) اعتلال العضلة القلبية (المرتبط بالانتراسايكلينات و خاصةً عند الإناث).
٣) الأمراض القلبية الوعائية و الاضطرابات الصمامية (المرتبط بالعلاج الشعاعي).
٤) السكتة الدماغية (المرتبطة بالعلاج الشعاعي بجرعات عالية أكثر من 40 Gy).
٥) الإنتانات الشديدة (المرتبطة باستئصال الطحال أو تشعيع الطحال بجرعات أعلى من 20 Gy).
٦) قصور الدرق (المرتبط بالعلاج الشعاعي أو ربّما يكون ناجماً عن تصوير الأوعية اللمفاوية).
٧) اضطراب وظيفة الغدد التناسلية الأنثوية (المرتبط بالعلاج الشعاعي ، كما يزيد استخدام العوامل المؤلكلة : السيكلوفوسفاميد ، الإيفوسفاميد ، بروكاربازين ، و خردل النيتروجين بشكل كبير من احتمالية السّمّيّة التناسلية.).
٨) العقم عند الذكور (المرتبط بالعوامل المؤلكلة و على رأسها البروكاربازين و بتشعيع الحوض و الناحية الإربية).
٩) الإصابة الرئوية المزمنة (تليف الرئة المرتبط بالعلاج الشعاعي و بالعلاجات الكيميائية التالية : Bleomycin ; BCNU; CCNU؛ busulfan).
١٠) السرطانات الثانوية ولاسيّما سرطان الدم acute myeloid leukemia (AML) المرتبط بالعوامل المؤلكلة (و خاصة الميكلورثامين) و الأنتراسيكلينات ، و الإيتوبسايد ، فضلاً عن ساركوما الأنسجة الرّخوة).
١١) الأورام الصلبة (الناجمة عن العلاج الشعاعي ، سرطان الثدي هو الأكثر شيوعاً و خاصةً عند الإناث ، و من الأمثلة أيضاً سرطان الغدة الدرقية خاصةً عند الأطفال المعالجين بالعلاج الشعاعي بأعمار أقل من 5 سنوات).

فيما يلي ، يعرض الجدول السّمّيّة الرئيسة المرتبطة بالعلاج الكيميائي الإنقاذي المتّبع في علاج لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة (المقاومة) على العلاج :(28)

جدول (9) : السّمّيّة الرئيسيّة المرتبطة بالعلاج الكيميائي الإنقاذي المتّبع في علاج لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة (المقاومة) على العلاج :	
العلاج الإنقاذي Salvage regimen :	السّمّيّة الرئيسيّة Major toxicities :
ICE : (ifosfamide, carboplatin ، etoposide)	الاضطرابات الدّمويّة ، الإنتانات ، السّمّيّة الكلويّة
GVD : (pegylated liposomal doxorubicin ، gemcitabine, vinorelbine)	الاضطرابات الدّمويّة ، حمّى نقص العدلات febrile neutropenia
GDP : (gemcitabine,dexamethasone, cisplatin)	الاضطرابات الدّمويّة ، حمّى نقص العدلات febrile neutropenia ، السّمّيّة الكلويّة
DHAP : (dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin)	الاضطرابات الدّمويّة ، الانتانات ، السّمّيّة الكلويّة ، السّمّيّة العصبيّة
Brentuximab vedotin (BV) :	السّمّيّة العصبيّة ، التهاب البنكرياس (نادر) ، اعتلال المادة البيضاء الدماغية متعدد البؤر المتقدم progressive multifocal leukoencephalopathy (نادر)
Nivolumab , Pembrolizumab	ذات رئة ، التهابات الكبد ، التهاب الكلية ، الاضطرابات الهضمية و الاستقلابيّة

المتابعة و المراقبة بعد العلاج (Follow-up Treatment) :

و ذلك بهدف السيطرة و تحري حالات النكس و رصد التأثيرات الجانبية المتأخرة للعلاج و تدبيرها .

بوجود الأنظمة العلاجية المشتركة الحالية ، تحدث حوالي 90% من جميع حالات النكس في غضون حوالي 3 سنوات من الانتهاء من العلاج.

و لكن بالمقابل ، يبقى المرضى معرضين لخطر متزايد للتأثيرات الجانبية المتأخرة و لاسيما السرطانات الثانوية المحتملة مدى الحياة.

بعد ثلاثة أسابيع على الأقل من نهاية العلاج الكيميائي أو من 12 - 8 أسبوعاً بعد العلاج الشعاعي ، يجب توثيق الاستجابة السريرية من خلال الفحص السريري والإجراءات المخبرية (تعداد الدم الكامل CBC و ESR و وظائف الكبد و الكليتين) و التصوير الشعاعي.(48)

تتم المراقبة و المتابعة لاحقاً بإجراء فحص سريري دقيق و التصوير الشعاعي (و خاصةً لمواقع الإصابة البدئية نظراً لأن معظم حالات النكس تحدث فيها نفسها إلا عند الاشتباه بالنكس في مكان آخر) و ذلك بفاصل كل ثلاثة أشهر لمدة سنتين ، ثم كل ستة أشهر لمدة سنة ، بعد ذلك تقتصر حالات التصوير الشعاعي عند الاشتباه بالنكس فقط.

مع الانتباه إلى أهمية استخدام طرق التصوير ذات المخاطر الأقل بالنسبة للمرضى.

يجب أن تتضمن المتابعة مراقبة وظائف الغدة الدرقية ، خاصة في حال تشعيع العنق ، واختبارات وظائف القلب كل سنتين على الأقل ، واختبارات وظائف الرئة بعد العلاج بالبليوميسين ، أو تشعيع الرئة.

تتضمن توصيات Children's Oncology Group COG لمراقبة المرضى المعرضين لخطر الإصابة بسرطان الثدي فحص سريري للثدي سنويًا حتى عمر 25 عامًا ، ثم كل 6 أشهر ، وتصوير الثدي بالأشعة السينية سنويًا بدءًا من عمر 25 عامًا أو بعد 8 سنوات بعد العلاج الشعاعي.

الإنذار (Prognosis):

مع استخدام النظم العلاجية الحالية، المرضى الذين يتمتعون بعوامل إنذارية جيدة ومراحل مبكرة من المرض لديهم نسبة بقاء على قيد الحياة خالية من الأعراض (EFS) حوالي 90% - 85% و نسبة البقيا الحرّة (OS) لخمس سنوات تصل لـ أكثر من 95%.
بينما في المرضى مع مراحل متقدمة تتراوح نسبة البقاء على قيد الحياة خالية من الأعراض (EFS) حوالي 80% - 85% و نسبة البقيا الحرّة (OS) لخمس سنوات تصل لـ 90%.
على الرغم من أن معدل البقيا الكلي قد اقترب من 100% مع استخدام الجرعات المكثفة من العلاج الكيميائي.

أهمّ العوامل التي تُنبئُ بنتائج سيّئة لدى معالجة مرضى النّكس هي : وجود الأعراض B ، النكس الباكر ما بين 12 - 3 شهرًا من نهاية العلاج ، وضعف الاستجابة للعلاج الكيميائي من الخط الثاني.(37)

المرضى الذين ينكسون بعد 12 شهرًا من نهاية العلاج الأولي ، أو الذين خضعوا لجرعة منخفضة من العلاج الكيميائي ، دون سوابق علاج شعاعي ، لديهم نتائج أفضل عند معالجتهم بمعالجة كيميائية أكثر كثافة.(38)
بينما المرضى الذين يعانون من النكس بمرحلة مبكرة من المرض(المراحل IA و IIA مع عدم وجود مرض ضخم أو أعراض B) والذين سبق علاجهم بالعلاج الكيميائي وحده يمكن أن يكون لديهم استجابات طويلة الأمد للعلاج الكيميائي الإنقاذي مضافاً إليه العلاج الشعاعي IFRT.

في حالات النكس المتأخر بلغت نسبة البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل حوالي 60% ، بينما في حالات النكس الباكر وصلت نسبة البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل لحوالي 40% - 50% فقط.
عموماً ، أشارت دراسات أنّ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة أربع سنوات لمرضى لمفوما هودجكن الناكسة بعد العلاج الكيميائي 83% ، 66% ، 36% و 27% لأولئك الذين لا يعانون من عوامل إنذارية سيئة أو يعانون من واحد أو اثنين أو ثلاثة عوامل إنذارية سيّئة ، على التوالي.
(49,50)
و بالتأكيد تقل احتمالية تحقيق استجابة كاملة Complete Remission (CR) مع حالات النكس الثانية واللاحقة.
على سبيل المثال ، وجدت دراسة إيطالية أن 8% فقط من مرضى لمفوما هودجكن المعنّدة (المقاومة) كانوا على قيد الحياة في عمر ثماني سنوات.(51)
ومع ذلك ، في المرضى القادرين على إجراء زرع خلايا جذعية ذاتي autologous HCT ، اقتربت نسبة البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل إلى حوالي 50%.(52)

الجزء الثاني :

منهج البحث و إجراءاته – الدراسة العملية

الفصل الأول : مواد و طرائق البحث (MATERIALS AND METHODS)

❋ تصميم البحث :

عبارة عن دراسة رقابيّة تحليليّة : النمط الحشدي التراجعي observational retrospective cohort study .

❋ مكان و زمان البحث :

شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق و ذلك من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 .

❋ جمهرة البحث :

جميع الأطفال الذين شخص لديهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق و ذلك من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1 على أن يحققوا الشروط التالية:

✓ معايير الاشتمال في البحث :

١) ظهور مقاومة على العلاج الكيماوي البدئي أو حدوث نكس مثبت بإجراء تصوير شعاعي طبقي محوري (CT Scan) أو تصوير مقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET Scan) خلال 5 سنوات من التشخيص البدئي للورم.

٢) المتابعة و المراقبة بعد تطبيق الخطة المقررة للعلاج و لمدة 5 سنوات من تشخيص النكس.

✓ معايير الاستثناء من البحث :

١) المرضى الذين انقطعوا عن العلاج.

٢) المرضى الذين تعذر متابعتهم لمدة 5 سنوات.

❋ عينة البحث :

شمل هذا البحث الأطفال المشخص لهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال عشر سنوات (من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1) ، و الذي بلغ عددهم 210 مريض ، ثم استبعاد المرضى الذين حققوا هجوع تام (complete remission) على العلاج الكيماوي البدئي خلال 5 سنوات من بدء تشخيص المرض ، و دراسة الحالات الناكسة و المعندة (المقاومة) على العلاج مع استثناء المرضى الذين انقطعوا عن العلاج و المرضى الذين تعذر متابعتهم لمدة 5 سنوات من بدء ظهور النكس أو المقاومة.

فكانت عيّنة البحث النهائية مؤلفة من (60) طفل تم تشخيصهم لمفوما هودجكن ناكسة أو معنّدة على العلاج relapsed or refractory pediatric hodgkin lymphoma.

❋ طريقة البحث :

دراسة سجلات المرضى الذين شخّص لهم لمفوما هودجكن خلال الفترة المذكورة سابقاً و توثيق البيانات التالية :

- اسم الطفل.
- الجنس.
- العمر عند التشخيص.
- تاريخ تشخيص لمفوما هودجكن.

- وجود الأعراض العامة B أو عدم وجودها (و هي كما ذكر سابقاً : الترفع الحروري غير المفسر > 38.5 درجة ، التعرق الليلي الغزير ، نقص الوزن غير المفسر > 10% من الوزن الأصلي خلال فترة 6 شهور).
- الموجودات المخبرية (CBC - LDH – ESR – ALB).
- مرحلة المرض عند التشخيص.
- النمط النسيجي.
- الخطة العلاجية البدئية المتبعة. – عدد الأشواط.
- تطبيق الأشعة أم لا.
- تحديد العوامل الإنذارية الموجودة عند كل مريض على حدى (الجنس المذكر ، مرحلة الورم المتقدمة ، الكتلة المنصفية ، وجود الأعراض العامة B ، عوامل الخطورة المخبرية ، وجود إصابة بفيروس EBV).
- تحديد فيمَ إذا كان الطفل ناكس أو مقاوم على العلاج.
- تاريخ ظهور النكس.
- تحديد الخطة العلاجية المتبعة بعد ظهور النكس. – عدد الأشواط.
- تسجيل الاختلاطات و الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي.
- تسجيل الحاجة أو عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات.
- تحديد الاستجابة على العلاج الجديد : هجوع تام (Complete Remission) أو هجوع جزئي (Partial Remission)
- تاريخ آخر مراجعة.
- تاريخ الوفاة في حال حدوثها.
- سبب الوفاة في حال حدوثها.

- تمّ اعتماد تصنيف لمفوما هودجكن في السجلات المدروسة بحسب التّصنيف الحديث لمنظّمة الصّحة العالميّة WHO في عام 2008 المعتمد على النمط النسيجي و التنميط المناعي و الدراسات السريرية.
- كما تمّ اعتماد التقييم المرحلي staging بحسب نظام آن آربور Ann Arbor ، و ذلك وفقًا لنتائج الفحص السريري ، و التصوير المقطعي المحوسب CT scan ، و بزل نقيّ العظام و عيّنات الخزعة ، و PET Scan ، في حال تمّ إجراءه.
- تم تقييم الاستجابة للعلاج بعد الدورة الثالثة أو السادسة من العلاج الكيميائي.
- تمّ جمع البيانات وتحليلها إحصائيّاً.

حيث تمّت الدراسة العمليّة على النحو التالي :

تقسيم عيّنة الدراسة إلى مجموعات وفق العوامل الإنذارية كما يلي :

تقسيم العيّنات حسب العمر.

تقسيم العيّنات حسب الجنس.

تقسيم العيّنات حسب مرحلة المرض (التقييم المرحلي).

تقسيم العيّنات حسب النمط النسيجي.

تقسيم العيّنات حسب الخطّة العلاجيّة البدئيّة المتّبعة.

حساب معدل النّكس في دراستنا.

تقسيم العيّنات إلى ثلاث مجموعات حسب النّكس : نكس باكر ، نكس متأخر ، تعنيد (مقاومة) على العلاج.

تقسيم العيّنات حسب الخطّة العلاجيّة الإنقاذية المتّبعة بعد ظهور النّكس أو المقاومة على العلاج.

تحديد الاستجابة على العلاج الإنقاذي وتقسيم العيّنات حسب درجة الاستجابة إلى استجابة كاملة CR و استجابة جزئية PR ، و حساب معدل الاستجابة الإجمالي Overall Respone Rate ORR.

حساب معدل البقيا الكلي Overall Survival (OS) و معدل البقاء على قيد الحياة الخالية من الأعراض (EFS) Event-Free Survival لمدة 5 سنوات و ذلك لكل مجموعة من مجموعات العلاج الإنقاذي المتّبع بعد النّكس.

❋ الدراسة الإحصائية :

تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج (Statistical Package For Social Sciences) SPSS إصدار رقم 25 ، بعد أن تمت معالجة البيانات باستخدام برنامج Microsoft Excel 2019 .

وقد شملت الدراسة إحصائيّات وصفيّة للمتغيّرات تضمّنت حساب التّكرار، و النّسب المئويّة، و المتوسّط، و الوسيط ، و الانحراف المعياري.

كما تمّ إجراء دراسة تحليليّة للعلاقة بين المتغيّرات ، مع اعتبار الفروق الإحصائية ذات قيمة ودلالة هامة إحصائياً عندما تكون قيمة p-value<0.05.

❋ الاعتبارات الأخلاقية والموافقة المستنيرة :

نفذت الدراسة دون التسبب بأي أذية للمرضى المشاركين في الدراسة، مع سرية جمع المعلومات وأخذ الموافقة المستنيرة.

" ملحق رقم 2 ".

الفصل الثاني : النتائج (RESULTS)

تمّت دراسة سجلات 60 طفلاً شُخّص لهم لمفوما هودجكن ناكسة أو معنّدة (مقاومة) على العلاج في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال عشر سنوات (من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1) ، و ذلك من أصل 210 مريض تمّ تشخيصهم لمفوما هودجكن ، حيث تمّ استبعاد المرضى الذين حققوا هجوع تام (complete remission) على العلاج الكيماوي البدئي خلال 5 سنوات من بدء تشخيص المرض ، و المرضى الذين انقطعوا عن العلاج أو الذين تعذرت متابعتهم لمدة 5 سنوات من بدء ظهور النكس أو المقاومة.

فكانت عيّنة البحث النهائية مؤلفة من (60) طفل تم تشخيصهم لمفوما هودجكن ناكسة أو معنّدة على العلاج.

و بذلك بلغت نسبة عدم الاستجابة على العلاج البدئي (سواء نكس Relapse أو تعنيد Refractroy) في مشفى الأطفال الجامعي 28.6%.

➢ الدراسة الإحصائية الوصفية :

A. توزع أفراد عينة الدراسة حسب العمر :

بلغ العمر الوسطي لأفراد عيّنة الدراسة عند تشخيص المرض 8 سنوات ، حيث تراوحت الأعمار بين 13 – 2.5 سنة.

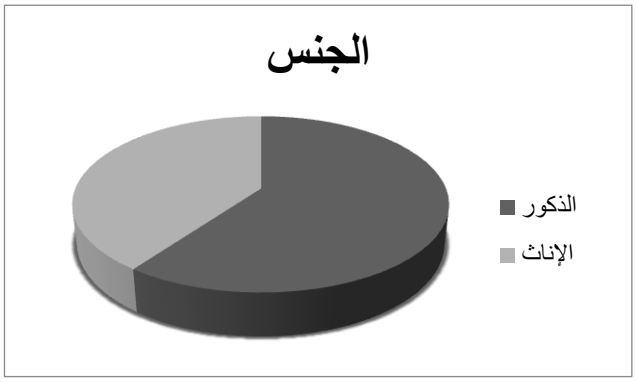
الجدير بالذكر أنّه كان لدينا حالة واحدة شّخصت بعمر 2.5 سنة لطفل ، و من نمط لمفوما هودجكن كلاسيكية مختلطة الخلويّة (Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma (MCCHL.

بينما تراوحت بقية الأعمار عند تشخيص المرض بين 13 – 4 سنة.

B. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الجنس :

بلغ عدد الذكور في عيّنة الدراسة 36 طفل ، مع نسبة مئويّة 60%.

بينما بلغ عدد الإناث في العيّنة 24 طفلة ، مع نسبة مئويّة 40%.



مخطط (1) : توزّع أفراد العيّنة حسب الجنس.

C. **توزع أفراد عينة الدراسة حسب مرحلة المرض (التقييم المرحلي) :**

تمّ اعتماد نظام آن آربور Ann Arbor في التقييم المرحلي و ذلك وفقاً لنتائج الفحص السريري ، و التصوير المقطعي المحوسب CT scan ، و بزل نقيّ العظام و عيّنات الخزعة ، و PET Scan ، في حال تمّ إجراءه.

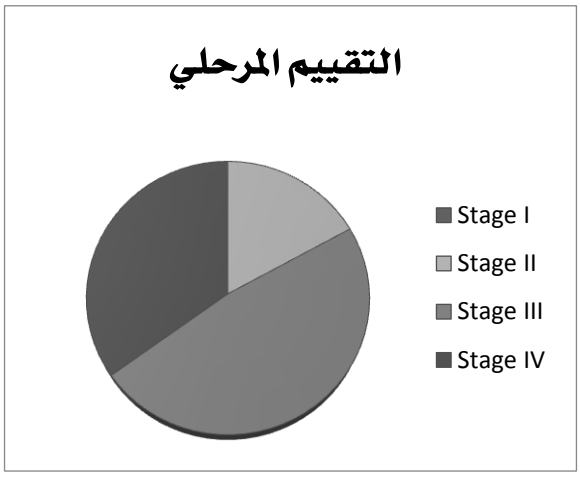
كانت مرحلة المرض عند التشخيص كما يلي :

(10) أطفال من المرحلة الثانية Stage II ، بنسبة 17%.

(29) أطفال من المرحلة الثالثة Stage III ، بنسبة 48%.

(21) أطفال من المرحلة الرابعة Stage IV ، بنسبة 35%.

(0) أطفال من المرحلة الأولى Stage I ، بنسبة 0%.



مخطط (2) : توزّع أفراد العيّنة حسب التقييم المرحلي.

D. **توزع أفراد عينة الدراسة حسب النمط النسيجي :**

تمّ اعتماد تصنيف لمفوما هودجكن في السجلات المدروسة بحسب التّصنيف الحديث لمنظّمة الصّحة العالميّة WHO في عام 2008 المعتمد على النمط النسيجي و التنميط المناعي و الدراسات السريرية.

تباينت الأنماط النسيجية عند أفراد عيّنة دراستنا بين النّمطين :

لمفوما هودجكن الكلاسيكيّة نمط المصلّب العقيدي (NSCHL) Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma : 35 طفل ، و بنسبة 59%.

لمفوما هودجكن الكلاسيكيّة نمط مختلط الخلويّة (MCCHL) Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma : 25 طفل و بنسبة 41%.

لم تسجل حالات ناكسة من نمط لمفوما هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي (غير الكلاسيكيّة) LP.

و لم تسجّل أي حالة من نمط غني باللمفاويّات أو نضوب اللمفاويّات سواء ضمن الحالات الناكسة أو المستجيبة على العلاج البدئي.

E. توزع أفراد عيّنة الدراسة حسب وجود الأعراض العامة الجهازيّة B :

تمّ اعتماد التصنيف العرضي B في حال وجود الأعراض التاليّة:

- حمى (درجة حرارة > 38 درجة مئوية أو 100.4 درجة فهرنهايت) لمدة 3 أيام متتالية .
- تعرق ليلي غزير.
- فقدان الوزن غير المفسر بنسبة ≤ 10% من وزن الجسم خلال الأشهر الستة السابقة.

فكان توزّع أفراد العيّنة حسب التصنيف العرضي كما يلي :

وجود الأعراض الجهازيّة العامّة B : عند 34 من المرضى و بنسبة 56%.

غياب الأعراض الجازيّة العامّة A : عند 26 من المرضى و بنسبة 44%.

F. توزع أفراد عينة الدراسة حسب وجود التوضّعات خارج العقديّة E (Extranodal extension) :

تبيّن وجود (23) حالة مترافقة مع توضّعات خارج عقديّة E عند التشخيص (Extranodal extension) : بنسبة 38%.

في حين اقتصرت 37 حالة على الإصابة العقديّة اللمفاويّة فقط : بنسبة 62%.

G. توزّع أفراد عيّنة الدراسة حسب وجود ضخامة منصفيّة Mediastinal Bulky Disease :

تمّ اعتماد مصطلح Mediastinal Bulky Disease عند وجود كتلة منصفية كبيرة ، عند التشخيص ، تقيس ≥ 6 سم ، و تظهر على الصورة الشعاعية للصدر بقطر أعظمي يساوي أو أكبر من ثلث القطر الأعظمي للصدر للقفص الصدري.

توزّعت العيّنات كما يلي :

وجود ضخامة منصفيّة Mediastinal Bulky Disease : عند 25 من أفراد العيّنة ، و بنسبة مئويّة 42%.

غياب وجود ضخامة منصفيّة Mediastinal Bulky Disease : عند 35 من أفراد العيّنة ، و بنسبة مئويّة 58%.

H. توزّع أفراد عيّنة الدراسة حسب وجود فقر دم Anemia:

حيث تمّ اعتبار وجود فقر دم في حال انخفاض مستوى هيموغلوبين الدم عند التشخيص ، أقل من 10.5 mg/dl عند الإناث ، أو أقل من 12 mg/dl عند الذكور. توزّعت العيّنات كما يلي :

وجود فقر دم : عند 44 من أفراد العيّنة ، و بنسبة مئويّة 73% .

غياب وجود فقر دم : عند 16 من أفراد العيّنة ، و بنسبة مئويّة 27% .

I. توزع أفراد عينة الدراسة حسب الخطة العلاجيّة البدئيّة المتّبعة :

تلقى جميع أفراد العينة العلاج الكيماوي البدئي وفق النظام العلاجي ABVD ، كل 28 يوم ، و بمعدّل 6 أشواط (دورات) ، وفق الجرعات التالية :

Doxorubicin (Adriamycin)	25 mg/m2, IV
Bleomycin	10 U/m2, IV
Vinblastine	6 mg/m2, IV
Dacarbazine	375 mg/m2, IV

كما تلقّى جميع أفراد العيّنة المدروسة العلاج الشعاعي.

J. **توزع أفراد عينة الدراسة حسب نمط عدم الاستجابة على العلاج الأولي البدئي :**

تمّ اعتماد المصطلحات التالية كما يلي :

النكس (Relapse) : عندما عاد ظهور المرض في مواقع المرض السابق و / أو في مواقع جديدة ، و ذلك بعد أكثر من ثلاثة شهور من تحقيق الاستجابة الكاملة (CR) Complete Remission.

مع التمييز بين نوعين :

النكس الباكر Early Relapse : عندما حدث النّكس خلال 12 – 3 شهر من نهاية العلاج الأولي.

النكس المتأخر Late Relapse : عندما حدث النّكس بعد سنة (12شهر) من نهاية العلاج الأولي.

المرض المقاوم (المعنّد) على العلاج (Refractory disease) : عند حدوث فشل في تحقيق استجابة كاملة CR مع العلاج الأولي ، أو استجابة جزئية أولية PR (تحسّن بنسبة أقل من 50% من الآفات أو الكتل القابلة للقياس) ، أو عندما حدث النّكس في غضون ثلاثة أشهر أو أقل من نهاية العلاج الأولي.

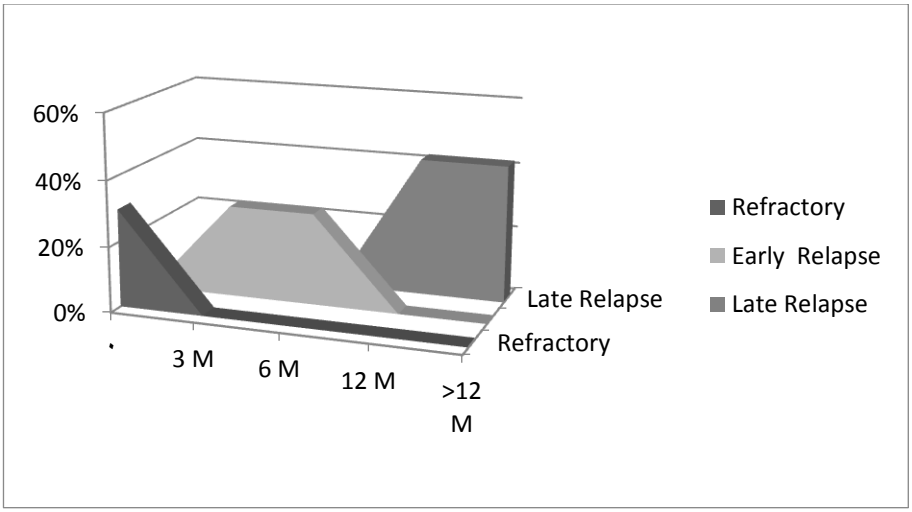
و بناءً على ذلك توزّعت أفراد العيّنة كما يلي :

عدد المرضى الذين تطوّر لديهم النّكس : 42 مريض ، و بنسبة 70% من مجمل المرضى غير المستجيبين على العلاج الأولي البدئي.

بلغ عدد مرضى النّكس الباكر Early Relapse : 17 مريض ، و بنسبة 28% من مجمل المرضى غير المستجيبين على العلاج الأولي البدئي (و بنسبة 40% من مجمل المرضى النّاكسين)

بلغ عدد مرضى النّكس المتأخر Late Relapse : 25 مريض ، و بنسبة 42% من مجمل المرضى غير المستجيبين على العلاج الأولي البدئي (و بنسبة 60% من مجمل المرضى النّاكسين)

عدد المرضى الذين تطوّر لديهم المقاومة (التعنيد) Refractory disease : 18 مريض ، و بنسبة 30% من مجمل المرضى غير المستجيبين على العلاج الأولي البدئي.



مخطط (3) : توزّع أفراد العيّنة حسب تاريخ النّكس.

K. **توزع أفراد عينة الدراسة حسب الخطة العلاجيّة الإنقاذيّة المتّبعة بعد ظهور النّكس أو المقاومة على العلاج :**

تلقى (25) من أفراد العينة العلاج الكيماوي الإنقاذي وفق النظام العلاجي ABVD ، أي بنسبة 42%، و ذلك كل 28 يوم ، و بمعدّل 6 أشواط (دورات) ، وفق الجرعات التالية :

Doxorubicin (Adriamycin)	25 mg/m2, IV
Bleomycin	10 U/m2, IV
Vinblastine	6 mg/m2, IV
Dacarbazine	375 mg/m2, IV

تلقى (35) من أفراد العينة العلاج الكيماوي الإنقاذي وفق النظام العلاجي ICE ، أي بنسبة 58% ، و ذلك كل 21 يوم ، و بمعدّل 6 أشواط (دورات) ، وفق الجرعات التالية :

Ifosfamide	1200 mg/m2 continuous IV infusion, 1h
Carboplatin	120 mg/m2, IV 1 hr
Etoposide	125 mg/m2, IV 2 hr

L. **توزع أفراد عينة الدراسة حسب الاستجابة على العلاج الإنقاذي :**

تمّ اعتماد المصطلحات التالية كما يلي :

الهجوع التام أو الاستجابة الكاملة (Complete Remission (CR : عندما لم يظهر المريض أي أعراض أو علامات للّمفوما ، و جميع الاختبارات الاستقصائية و التحاليل المخبرية كانت سلبية.

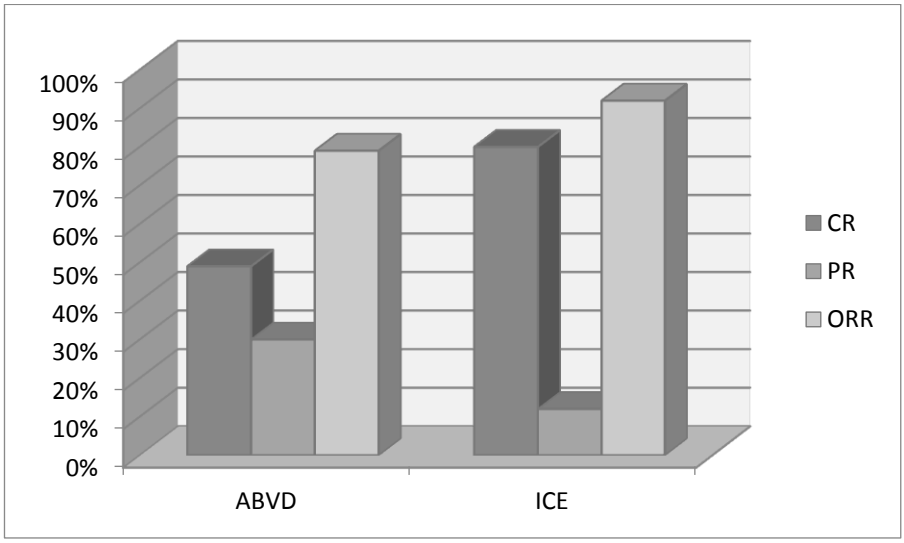
الهجوع الجزئي أو الاستجابة الجزئية (Partial Remission (PR : عندما حدث تراجع بنسبة 50% أو أكثر من حجم و فعالية جميع الآفات ، أو أقطار الكتل المشاهدة القابلة للقياس ، جنبًا إلى جنب مع الوجود الموثق للمرض المتبقي على النحو الذي يحدده التصوير الشعاعي ، لما لا يقل عن فحصين بالتصوير المقطعي المحوسب ، بعد شهرين من نهاية العلاج الإنقاذي.

معدل الاستجابة الإجمالي (Overall Respone Rate (ORR : مجموع معدلي الاستجابة الكاملة (CR) و الاستجابة الجزئية (PR).

فكانت النتائج لدى أفراد عيّنة الدراسة كما يلي :

بالنّسبة للأطفال الذين تلقّوا العلاج ABVD : حقّق 49% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 30% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 79%.

بالنّسبة للأطفال الذين تلقّوا العلاج ICE : حقّق 80% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 12% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 92%.



مخطط (4) : توزّع أفراد العيّنة حسب الاستجابة على العلاج الإنقاذي.

جدول (10) : الخصائص السريريّة للمرضى Patients Clinical Characteristics :			
	المواصفات	العدد	النّسبة المئويّة
العمر عند التشخيص	العمر عند التشخيص Age	Range : 2.5-13 years , Median : 8 years	
الجنس	الذكور Male	36	60%
	الإناث Female	24	40%
المرحلة عند التشخيص	Stage II	10	17%
	Stage III	29	48%
	Stage IV	21	35%
التصنيف النسيجي	مصلب عقيدي NS	35	59%
	مختلط الخلويّة MC	25	41%
التصنيف العرضي B	وجود الأعراض العامّة B	34	56%
	غياب الأعراض العامّة A	26	44%
وجود التوضّعات خارج العقديّة عند التشخيص E	Extranodal extension	37	62%
	Only lympho nodes	23	38%
وجود فقر دم Anemia عند التشخيص	Yes	44	73%
	No	16	27%
وجود ضخامة منصفيّة عند التشخيص Bulky Disease	Yes	25	42%
	No	35	58%
العلاج الكيميائي البدئي	ABVD	60	100%
العلاج الشعاعي	RadioaTherapy	60	100%
نمط عدم الاستجابة للعلاج البدئي	نكس Replase	42	70%
	مقاومة Refractory	18	30%
وقت النّكس (فشل العلاج البدئي)	Refractory	18	30%
	Early Relapse	17	28%
	Late Relapse	25	42%
العلاج الكيميائي الإنقاذي Salvage Therapy	ABVD	25	42%
	ICE	35	58%
ABVD regimen as salvage chemotherapy	ORR	20	79%
	CR	12	49%
	PR	8	30%
ICE regimen as salvage chemotherapy	ORR	32	92%
	CR	28	80%
	PR	4	12%

➢ الدراسة الإحصائية التحليلية :

A. معدّل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) وفقاً للعلاج الكيميائي الإنقاذي المتّبع :

تمّ حساب معدّل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدّة 5 سنوات و ذلك لجميع أفراد العيّنة وفقاً للعلاج الكيميائي الإنقاذي المتّبع. حيث إنّ :

معدّل البقيا الحرة (Overall Survival (OS : النسبة المئوية للمرضى الذين لا يزالون على قيد الحياة لمدة 5 سنوات بدءاً من بداية العلاج الإنقاذي.

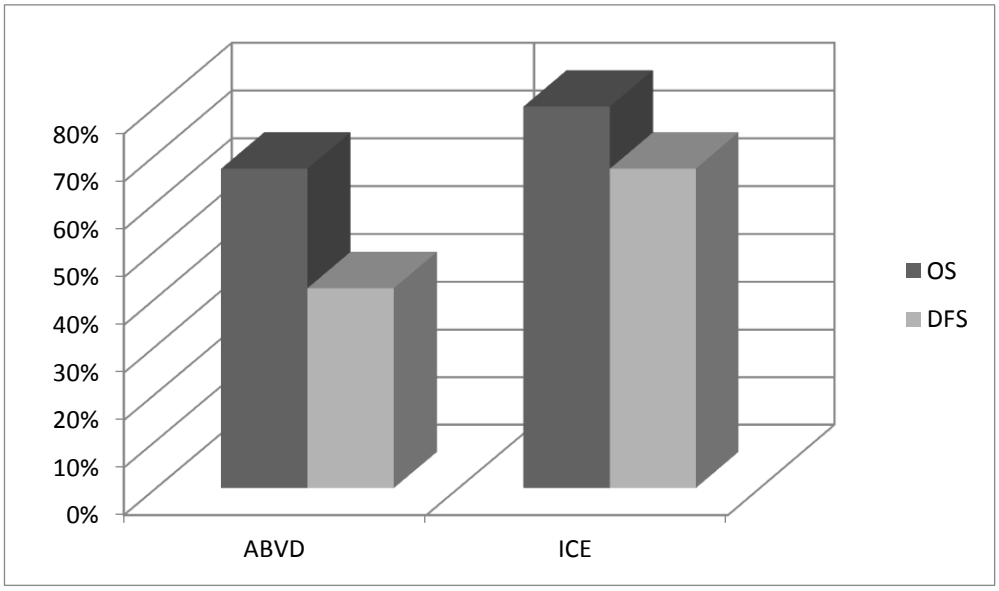
معدل البقيا الخالية من المرض أو البقيا الخالية من الاختلاطات لمدة 5 سنوات (Disease Free Survival (DFS : النسبة المئويّة للمرضى الذين استقرّوا دون أي تقدّم أو نكس للمرض و لمدّة 5 سنوات بدءاً من بداية العلاج الإنقاذي.

فكانت النتّائج كما يلي :

بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدة 5 سنوات عند اتّباع النظام العلاجي ABVD : 67% ، 42% على التوالي.

بينما بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) لمدة 5 سنوات عند اتّباع النظام العلاجي ICE : 80% ، 67% على التوالي.

بالدراسة الإحصائية التحليليّة ، و بالمقارنة بين النظامين نلحظ أن النظام العلاجي ICE قد تفوّق على النظام ABVD من حيث معدّل البقيا الحرّة (OS) ، و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) ، و كذلك من حيث الاستجابة الكاملة و معدل الاستجابة الإجمالي ، مع فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً (P = 0.001 ، P < 0.001 ، P < 0.001 على التوالي).



مخطط (5) : الاستجابة على العلاج البدئي الإنقاذي.

جدول (11) : الاستجابة للعلاج الكيميائي الإنقاذي :

	ABVD	ICE	P value
ORR	79%	92%	P < 0.001
CR	49%	80%	P < 0.001
PR	30%	12%	P < 0.001
DFS	42%	67%	P < 0.001
OS	67%	80%	P = 0.001

B. العلاقة بين العوامل الإنذاريّة و معدل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) :

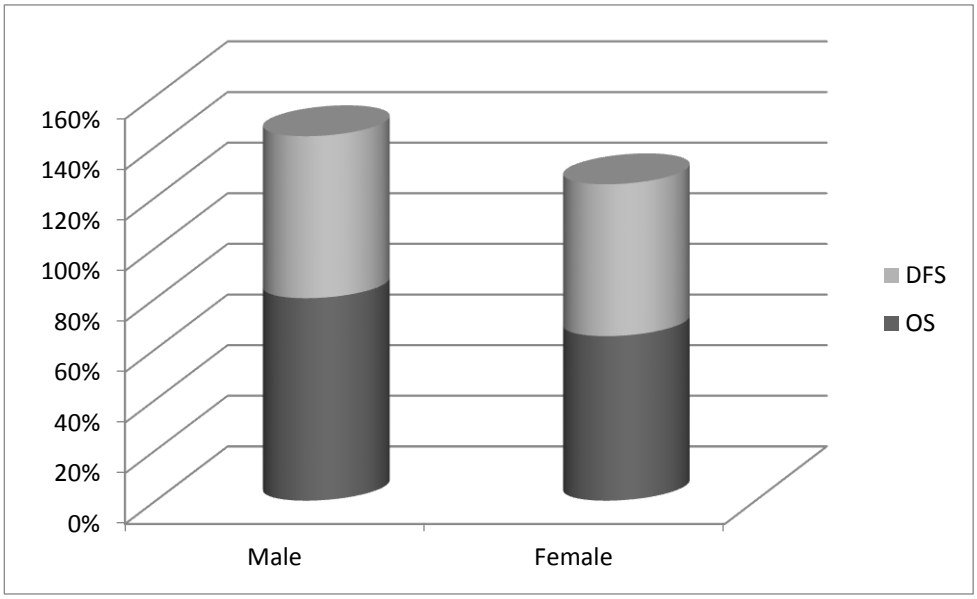
١) الجنس :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الذكور 80% ، بينما عند الإناث 65%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الذكور 64% ، بينما عند الإناث 60%.

	DFS	OS
Male	64%	80%
Female	60%	65%
P	0.44	0.05

- بالمقارنة بين النتائج ، لم يكن هناك فرق إحصائي مهم في معدّل البقيا الخالية من المرض أو البقيا الحرّة بين المرضى الذكور و الإناث ، أي لم تظهر النتائج تأثيراً لجنس المريض على الإنذار و معدّل البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض.



مخطط (6) : العلاقة بين الجنس و معدل OS , DFS.

٢) التصنيف النسيجي :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند أفراد النّمط النسيجي المصلّب العقيدي NS : 78% ، بينما عند أفراد النّمط النسيجي مختلط الخلويّة MC : 64%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند أفراد النّمط النسيجي المصلّب العقيدي NS : 64% ، بينما عند أفراد النّمط النسيجي مختلط الخلويّة MC : 57%.

OS	DFS	
78%	64%	NS
64%	57%	MC
0.09	0.31	P

- بالمقارنة بين النتائج ، لم يكن هناك فرق إحصائي مهم في معدّل البقيا الخالية من المرض أو البقيا الحرّة بين مجموعات المرضى حسب التصنيف النسيجي.

أي لم تظهر النتائج تأثيراً للتصنيف النّسيجي على الإنذار و معدّل البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض.

٣) التقييم المرحلي Staging :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند أفراد المرحلة الثانية : 87% ، بينما عند أفراد المرحلة الثالثة : 73% ، أمّا عند أفراد المرحلة الرابعة : 64% .

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند أفراد المرحلة الثانية : 77% ، بينما عند أفراد المرحلة الثالثة : 60% ، أمّا عند أفراد المرحلة الرابعة : 55% .

OS	DFS	
87%	77%	Stage 2
73%	60%	Stage 3
64%	55%	Stage 4
0.02	0.02	P

- كان هناك فرق مهم إحصائيّاً في معدّل البقيا الخالية من المرض و البقيا الحرّة بين مجموعات المرضى حسب التقييم المرحلي.

أي يوجد تأثير مهمّ لمرحلة المرض عند التشخيص على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض ، حيث ينخفض معدّل البقيا كلما ترقّت المرحلة عند تشخيص المرض.

٤) التقييم العرضي B (وجود الأعراض العامّة الجهازيّة B) عند التشخيص :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود أعراض عامّة B : 66% ، بينما عند الأفراد مع غياب الأعراض العامّة A : 82%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود أعراض عامّة B : 58% ، بينما عند الأفراد مع غياب الأعراض العامّة A : 66%.

OS	DFS	
66%	58%	B
82%	66%	A
0.03	0.02	P

- يوجد فرق مهم إحصائيّاً في معدّل البقيا الحرّة و الخالية من المرض بين المرضى مع وجود أعراض عامة B و المرضى بغياب الأعراض العامّة A.

أي هناك تأثير لوجود الأعراض العامّة B على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض ، حيث ينخفض معدّل البقيا بوجود الأعراض العامّة B عند التشخيص.

٥) وجود فقر دم Anemia عند التشخيص :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود فقر دم : 44% ، بينما عند الأفراد مع غياب فقر الدّم : 64%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود فقر دم : 37% ، بينما عند الأفراد مع غياب فقر الدّم : 54%.

OS	DFS	
64%	54%	NO
44%	37%	YES
0.06	0.04	P

- يوجد فرق مهم إحصائيّاً في معدّل البقيا الخالية من المرض بين المرضى مع وجود فقر دم و المرضى بغياب فقر الدم.

أي هناك تأثير لوجود فقر دم على الإنذار و البقيا الخالية من المرض ، حيث ينخفض DFS بوجود فقر الدم عند التشخيص.

بينما لم يكن هناك فرق مهم إحصائيّا في معدّل البقيا الحرّة.

٦) وجود ضخامة منصفيّة عند التشخيص :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود ضخامة منصفيّة : 40% ، بينما عند الأفراد مع غياب ضخامة منصفيّة : 68%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود ضخامة منصفيّة : 33% ، بينما عند الأفراد مع غياب ضخامة منصفيّة : 54%.

OS	DFS	
40%	33%	Yes
68%	54%	No
0.04	0.07	P

- يوجد فرق مهم إحصائياً في معدّل البقيا الحرّة بين المرضى مع وجود ضخامة منصفيّة و المرضى بغياب الضخامة المنصفيّة.

أي هناك تأثير لوجود ضخامة منصفيّة على الإنذار و البقيا الحرّة ، حيث ينخفض OS بوجود ضخامة منصفيّة عند التشخيص.

بينما لم يكن ثمّة فرق مهمّ إحصائياً في معدّل البقيا الخالية من المرض.

٧) وجود إصابة خارج عقديّة E عند التشخيص :

بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود إصابة خارج عقديّة E : 66% ، بينما عند الأفراد الذين اقتصرت إصابتهم على العقد اللمفاويّة : 80%.

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد مع وجود إصابة خارج عقديّة E : 48% ، بينما عند الأفراد الذين اقتصرت إصابتهم على العقد اللمفاويّة : 70%.

OS	DFS	
66%	48%	Extralymphatic involvement
80%	70%	Only Lympho Nodes
0.009	0.003	P

- يوجد فرق مهم جداً إحصائياً في معدّل البقيا الحرّة و الخالية من المرض بين المرضى مع إصابة خارج عقديّة E و المرضى مع إصابة عقديّة لمفاويّة فقط.

أي هناك تأثير قويّ لوجود إصابة خارج عقديّة E عند التشخيص على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض ، حيث إنّ المرض مع وجود إصابة خارج عقديّة كان أسوأ إنذاراً بشكل ملحوظ.

٨) وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) :

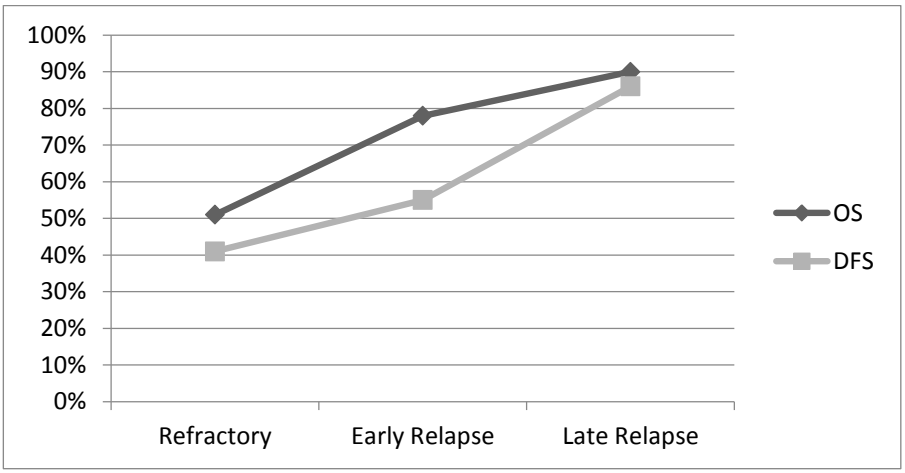
بلغ معدّل البقيا الحرّة OS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد المعنّدين : 51% ، بينما لدى أفراد النّكس الباكر : 78% ، أمّا عند أفراد النّكس المتأخر : 90% .

بلغ معدّل البقيا الخالية من المرض DFS لمدّة 5 سنوات : عند الأفراد المعنّدين : 41% ، بينما عند أفراد النّكس الباكر : 55%، أمّا عند أفراد النّكس المتأخر : 86% .

OS	DFS	
51%	41%	Refractory
78%	55%	Early relapse
90%	86%	Late relapse
0.0001	0.0001	P

- يوجد فرق مهمّ جداً إحصائياً في معدّل البقيا الحرّة و الخالية من المرض بين المرضى بعد تصنيفهم حسب وقت النّكس.

أي هناك تأثير قويّ لوقت النّكس (فشل العلاج البدئي) على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض ، حيث إنّ المرض المعنّد أو المقاوم على العلاج كان الأسوأ إنذاراً ، بينما النّكس الباكر كان أفضل إنذاراً نسبيّاً ، و أمّا النّكس المتأخر كان الأفضل إنذاراً بين الأنماط الثلاثة.



مخطط (7) : العلاقة بين وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) و معدل DFS , OS.

C. السميّة الدوائيّة Toxicity :

تم تقييم السميّة الدوائيّة وفقاً للمعايير القياسيّة لمنظمة الصحة العالمية standard World Health Organization criteria.

عموماً ، و بغض النظر عن النظام العلاجي الإنقاذي المتّبع ، كانت السميّة الأكثر حدوثاً عند أفراد العيّنة هي السميّة الدمويّة ، ثمّ الإنتان.

كانت السمية الرئيسية للنظام العلاجي ICE هي السميّة الدمويّة ، حيث حدثت عند 25 مريض ، بمعدّل وقوع = Incidence 71% ، و كان أبرزها حدوث تثبّط نقي عظام و نقص عدلات neutropenia ، و بدرجة أقلّ فقر دم معزول و نقص صفيحات.

من السميّات الشائعة أيضاً الإنتان ، حيث حدث عند 21 مريض ، بمعدّل وقوع Incidence = 60%.

حدثت السميّة الكلويّة عند 9 من المرضى ، و بمعدّل وقوع 25%.

من السميّات الأخرى الأقل تواتراً الّتي لوحظت لدى استخدام النّظام العلاجي ICE هي : السميّة الكبديّة، بالإضافة إلى السميّة القلبيّة و الصدريّة بشكل نادر.

أمّا بالنّسبة للنّظام العلاجي ABVD ، فكانت السميّة الرئيسيّة أيضاً هي السميّة الدمويّة ، تلاها الإنتان ، ثمّ الإصابات الصدريّة ، بينما حصلت السميّة الكبديّة و القلبيّة و الكلويّة بشكل نادر.

بالدراسة الإحصائية التحليليّة للسميّات الواردة بالمقارنة بين النظامين ABVD و ICE تبيّن أنّ :

النّظام العلاجي ICE ذو سميّة دمويّة و كلويّة أعلى ، مع فرق إحصائي مهم (P = 0.001).

بينما كان النظام العلاجي ABVD ذو سميّة صدريّة أعلى ، مع فرق إحصائي مهم (P = 0.001).

تشابه النظامان العلاجيّان ABVD , ICE من حيث حدوث الإنتان و السميّات القلبيّة و الكبديّة ، فلم نجد ثمّة فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً.

عموماً كانت النّظم العلاجيّة ABVD , ICE جيّدة التّحمّل ، و كانت الآثار الجانبيّة و السميّات الواردة خفيفة إلى متوسّطة الشدة نسبيّاً و تمّ تدبيرها خارجيّاً مع شرط نادر للاستشفاء.

الجدول (12) : السميّة المرتبطة بالمعالجة Toxicity by treatment :

السميّة	ABVD (n=25)	ICE (n=35)	P
الإنتان Sepsis	56%(14)	60%(21)	0.16
السميّة الدمويّة Hematology	60%(15)	71%(25)	0.001
السميّة الصدريّة Pulmonary	23%(6)	13%(5)	0.001
السميّة القلبيّة Cardiac	6%(2)	7%(2)	0.68
السميّة الكلويّة Renal	12%(3)	25%(9)	0.001
السميّة الكبديّة Hepatic	9%(2)	15%(5)	0.057

D. الوفيّات Mortality :

بلغ عدد الوفيات (8) أطفال ، بنسبة 13% من مجمل الحالات الناكسة و المعنّدة المدروسة لدينا.

تباينت أسباب الوفاة في دراستنا كما يلي :

(1) وفاة بسبب إنتاني ، خراجة رئوية و ذات رئة بفرط الحمضات ، حيث كان لدى الطفل سوابق فرط حمضات بدئي قبل تشخيص الإصابة باللمفوما.

(1) وفاة بسبب عوز مناعي بدئي مرافق (SCID).

(1) وفاة بسبب إصابة رئوية مزمنة و قصور قلب.

(1) وفاة بسبب إنتان دم ، و كان لدى الطفل إصابة مناعيّة مرافقة (فقر دم مناعي ذاتي) قبل تشخيص الإصابة باللمفوما.

(3) وفيات بسبب إنتان دم و حمّى نقص عدلات.

(1) وفاة بسبب إنتان دم و قصور كبدي.

الفصل الثالث : المناقشة (DISCUSSION)

بلغ عدد الأطفال الذين شُخّص لهم لمفوما هودجكن ناكسة أو معنّدة (مقاومة) على العلاج في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال عشر سنوات (من تاريخ 2005/1/1 و لغاية 2015/1/1) 60 طفلاً من أصل 210 مريض شُخّصَ عندهم لمفوما هودجكن ، حيث استُبعدَ المرضى الذين حققوا هجوع تام (complete remission) على العلاج الكيماوي البدئي خلال 5 سنوات من بدء تشخيص المرض ، و المرضى الذين انقطعوا عن العلاج أو الذين تعذرت متابعتهم لمدة 5 سنوات من بدء ظهور النكس أو المقاومة.

و بذلك بلغت نسبة فشل العلاج البدئي (سواء نكس Relapse أو تعنيد Refractroy) في مشفى الأطفال الجامعي 28.6% ، مع رجحان للنّكس Relapse بنسبة 70% من مجمل الأفراد مقابل نسبة 30% للمقاومة أو التّعنيد على العلاج Refractry.

كان ثمّة رجحان للنّكس المتأخر Late Relapse (بعد 12 شهر من نهاية العلاج البدئي) بنسبة 60% من مجمل المرضى النّاكسين مقابل نسبة 40% لمرضى النّكس الباكر Early Relapse (خلال 12-3 شهر من نهاية العلاج البدئي).

تراوح مجال العمر عند أفراد العيّنة بين 13-2.5 سنة ، و بلغ متوسط العمر : 8 سنوات ، 60% منهم من الذكور ، و 40% منهم من الإناث.

اعتُمدَ نظام آن آربور Ann Arbor في التقييم المرحلي ، و كانت المرحلة الأشيع عند أفراد العيّنة عند التشخيص هي المرحلة الثّالثة Stage III ، بنسبة 48% ، مقابل نسبة 17% و 35% للمرحلة الثّانية و الرّابعة على التّوالي.

اعتُمدَ تصنيف لمفوما هودجكن في السجلات المدروسة بحسب التّصنيف الحديث لمنظّمة الصّحة العالميّة WHO في عام 2008 ، و كان النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو النّمط المصلّب العقيدي Nodular Sclerosis بنسبة 59% ، مقابل نسبة 41% للنّمط مختلط الخلويّة

. Mixed Cellularity

لم تسجل حالات ناكسة من لمفوما هودجكن نمط سيطرة اللمفاويات العقيدي (غير الكلاسيكيّة) LP.

و لم تسجّل أي حالة من نمط غني باللمفاويّات أو نضوب اللمفاويّات سواء ضمن الحالات الناكسة أو المستجيبة على العلاج البدئي.

حُدّدت عوامل الخطورة لفشل المعالجة (الإصابة بالنكس) التي لها قيمة تنبؤية مهمّة في مرضى لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة على العلاج ، حيث دُرسَ الجنس و مرحلة المرض و التّصنيف النسيجي و وجود الأعراض العامّة الجهازيّة B (عند 56% من مجمل المرضى النّاكسين) و فقر الدم Anemia (عند 73% من المرضى) و الضخامة المنصفيّة Mediastinal Bulky Disease (عند 42% من المرضى) و الإصابة خارج العقديّة E (عند 33% من المرضى) عند التشخيص.

تلقى جميع أفراد العينة العلاج الكيماوي البدئي وفق النظام العلاجي ABVD ، كما تلقّى جميع الأفراد العلاج الشعاعي.

تمّ دراسة الفترة الفاصلة حتّى حدوث النّكس ، حيث كان الأشيع حدوثاً بين أفراد العيّنة هو النّكس المتأخر (خلال أكثر من 12 شهر من نهاية العلاج الأولي) و بنسبة 42% ، يليه النّكس الباكر (خلال 12-3 شهر من نهاية العلاج الأولي) ، و المقاومة على العلاج أو النّكس خلال 3 أشهر من نهاية العلاج الأولي بنسب متقاربة ، 28% و 30% على التوالي.

تلقى الأفراد النّاكسون العلاج الكيماوي الإنقاذي وفق أحد النظامين العلاجيّين ABVD (عند 25 طفل) و ICE (عند 35 طفل).

بالنّسبة للأطفال الذين تلقّوا العلاج ABVD : حقّق 49% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 30% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 79% ، بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) 67% و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) مدّة 5 سنوات 42%.

بالنّسبة للأطفال الذين تلقّوا العلاج ICE : حقّق 80% منهم استجابة كاملة CR ، بينما حقّق 12% منهم استجابة جزئيّة PR ، و بذلك بلغ معدّل الاستجابة الإجمالي ORR حوالي 92% ، بلغ معدّل البقيا الحرّة (OS) 80% و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) مدّة 5 سنوات 67%.

تفوّق النظام العلاجي ICE على النظام ABVD من حيث معدّل البقيا الحرّة (OS) ، و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) ، و كذلك من حيث الاستجابة الكاملة و معدل الاستجابة الإجمالي ، مع فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً ($P = 0.001$ ، $P < 0.001$ ، $P < 0.001$ على التوالي).

بدراسة العلاقة بين العوامل الإنذاريّة و معدل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) مدّة 5 سنوات كان لوجود إصابة خارج عقديّة E عند التشخيص ، و وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) التأثير الأقوى على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض مع فروق مهمّة جدّاً إحصائياً ($P = 0.009$ ، $P = 0.003$ لوجود الإصابة خارج العقديّة ، $P = 0.0001$ لوقت النّكس).

كان المرض المعنّد أو المقاوم على العلاج الأسوأ إنذاراً (DFS= 41% , OS= 51%) ، بينما النّكس الباكر كان أفضل إنذاراً نسبيّاً (DFS=55% , OS=78%)، و أمّا النّكس المتأخر كان الأفضل إنذاراً بين الأنماط الثلاثة (DFS=86% , OS=90%).

و من العوامل الإنذاريّة الأخرى و التي أثرت سلبيّاً على معدل البقيا الحرّة (OS) و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) مدّة 5 سنوات ، و لكن بدرجة أقل : وجود الأعراض العامّة الجهازيّة B (P=0.03) و فقر الدم Anemia (P=0.04) و الضخامة المنصفيّة Mediastinal Bulky Disease (P=0.04) و مرحلة المرض (P=0.02)عند التشخيص.

بينما لم يكن ثمّة تأثير للتصنيف النّسيجي أو الجنس على الإنذار و معدّل البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض.

تشابهت دراستنا مع الدراسات العالميّة من حيث العوامل الإنذاريّة و تأثيرها على معدل البقيا.

ففي دراسة لـ Schellong, Dorffel et al عند الأطفال ، في ألمانيا ، عام 2005 ، كان وقت فشل العلاج البدئي هو أقوى عامل تنبؤ للبقيا على قيد الحياة ، فضلاً عن عوامل أخرى تؤثر سلبيّاً بشكل كبير على معدّل البقيا الحرة OS و معدّل البقيا الخالية من الأعراض EFS وهي :الإصابة خارج العقديّة ، و الضخامة المنصفيّة ، والمرحلة الرابعة عند النكس ، و المقاومة على العلاج (Refractory Disease).(63)

كما تشابهت العوامل الإنذارية في الدراسات العالميّة عند البالغين ، ففي دراسة Josting et al 2002، 2005a و دراسة Moskowitz et al 2001، 2004 كان الوقت حتى حدوث النّكس ، والمرحلة ، وفقر الدم عند النّكس ، و وجود أعراض العامّة B ، و الإصابة خارج العقديّة ، والحساسية الكيميائية هي عوامل تنبؤية سيئة للغاية تم تحديدها في لمفوما هودجكن النّاكسة عند البالغين.(37,60)

أظهرت دراسة Justing et al في ألمانيا عام 2005 ، أن وقت النّكس (أقل من 12 شهر) ، والمرحلة السريرية عند النكس (المرحلة الثالثة / الرابعة) ، و وجود فقر الدم في وقت النّكس كانت تنبئ لحدوث نكس جديد بنسبة 45% ، 32% ، 18% للمرضى الذين يعانون من 0 أو 1 أو 2 أو 3 من عوامل الخطر المذكورة أعلاه ، على التوالي.(60)

بيّنت دراسة Moskowitz et al في أمريكا عام 2001 ، أنّ وجود الأعراض العامّة B ، و الإصابة خارج العقديّة ، النّكس الباكر هي أهم عوامل الخطورة لحدوث النّكس ، حيث بلغ معدل البقيا الخالية من الأعراض EFS 83% في المرضى الذين يعانون من 1-0 من عوامل الخطورة ، و 27% للمرضى الذين يعانون من 2 من عوامل الخطورة ، و 10% للمرضى الذين يعانون من 3 عوامل خطورة.(37)

بالنّسبة للسميّة الدوائيّة ، تبيّن أنّه ، عموماً ، و بغض النظر عن النظام العلاجي الإنقاذي المتّبع ، كانت السميّة الأكثر حدوثاً عند أفراد العيّنة هي السميّة الدمويّة ، ثمّ الإنتان.

كانت السمية الرئيسية للنظام العلاجي ICE هي السميّة الدمويّة ، ثمّ الإنتان ، ثمّ السميّة الكلويّة.

أمّا بالنّسبة للنّظام العلاجي ABVD ، فكانت السميّة الرئيسيّة أيضاً هي السميّة الدمويّة ، تلاها الإنتان ، ثمّ الإصابات الصدريّة.

النّظام العلاجي ICE ذو سميّة دمويّة و كلويّة أعلى ، مع فرق إحصائي مهم ($P = 0.001$).

بينما كان النظام العلاجي ABVD ذو سميّة صدريّة أعلى ، مع فرق إحصائي مهم ($P = 0.001$).

تشابه النظامان العلاجيّان ABVD , ICE من حيث حدوث الإنتان و السميّات القلبيّة و الكبديّة ، فلم نجد هناك فروق ذات دلالة مهمّة إحصائيّاً.

عموماً كانت النّظم العلاجيّة ABVD , ICE جيّدة التّحمّل ، و كانت الآثار الجانبيّة و السميّات الواردة خفيفة إلى متوسّطة الشدة نسبيّاً و تمّ تدبيرها خارجيّاً مع شرط نادر للاستشفاء.

بلغ عدد الوفيات (8) أطفال ، بنسبة 13% من مجمل الحالات الناكسة و المعنّدة المدروسة عندنا ، و كان السبب الأشيع هو حدوث الإنتان و حمى نقص العدلات.

الجدول (13) : أنظمة العلاج الكيميائي الإنقاذي لتدبير لمفوما هودجكن الناكسة و المعنّدة على العلاج (مقارنة مع الدراسات العالميّة) :

Salvage chemotherapy regimens for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma

المرجع Reference	النظام العلاجي Regimen	الأدوية Drugs	عدد المرضى Patients (n)	العمر Age (years)	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	عدد الوفيّات المرتبطة بالعلاج-Treatment related deaths (n)
Pediatric Hospital in Damascus 2022	ABVD	Doxorubicin Bleomycin Vinblastine Dacarbazine	25	2.5-13	92%	49%	12%	8
	ICE	Ifosfamide Carboplatin Etoposide	35		79%	80%	30%	
Moskowitz, Nimer et al. 2001 (37)	ICE	Ifosfamide Carboplatin Etoposide	65	12-59	85%	26%	59%	0
Schmitz, Pfistner et al. 2002 (58)	Dexa-BEAM	Dexamethasone BCNU Etoposide Cytarabine Melphalan	144	16-55	81%	27%	54%	5
Martin, Fernandez Jimenez et al. 2001 (59)	Mini-BEAM	BCNU Etoposide Cytarabine Melphalan	55	15-60	82%	49%	33%	1
Josting, Rudolph et al. 2005 (60)	DHAP	Dexamethasone High-dose Cytarabine Cisplatin	102	21-64	89%	21%	68%	0
Baetz 2003 (61)	GDP	Gemcitabine Dexamethasone, Cisplatin	23	19-57	69%	17%	52%	0
Ferme, Mounier et al. 2002 (62)	MINE	Mitoguazone Ifosfamide Vinorelbine Etoposide	157	15-65	75%			5
Schellong, Dorffel et al. 2005 (63)	IEP-ABVD	Ifosfamide Etoposide Prednisolone Adriamycin Bleomycin Vinblastine Dacarbazine	176	4-24	85%			0

➢ **محدّدات و صعوبات الدراسة :**

١) يحدّ حجم العينة الصغير في كل مجموعة علاجيّة من قوتها الإحصائية.

٢) وجود اختلاف و فوارق في الخصائص السريريّة للمرضى.

٣) لم تركّز دراستنا على العلاج الشعاعي بشكل مفصّل ، حيث كان هناك صعوبة في متابعة المعالجة الشعاعيّة عند المرضى ، اختلاف في التّكنيك من حيث المجال والجرعة.

٤) لم يكن وقت المتابعة طويلاً بدرجة كافية لدراسة التأثيرات الجانبيّة طويلة الأمد بشكل دقيق ، ولاسيّما السرطانات الثانوية المرتبطة بالعوامل المؤلكلة ، ما قد يؤثر على فائدة دراستنا للتوصل إلى استنتاجات قيّمة بشأن إيجابيّات و سلبيّات النّظم العلاجيّة.

الفصل الرابع : الاستنتاجات (CONCLUSIONS)

وفي ضوء دراستنا يمكننا أن نستنتج ما يلي:

- عوامل الخطورة لفشل المعالجة (الإصابة بالنكس) التي لها قيمة تنبؤية هامّة في مرضى لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة على العلاج هي : مرحلة المرض و وجود الأعراض العامّة الجهازيّة B و فقر الدم Anemia و الضخامة المنصفيّة Mediastinal Bulky Disease و الإصابة خارج العقديّة E عند التشخيص.
- وجود إصابة خارج عقديّة E عند التشخيص ، و وقت النّكس (فشل العلاج البدئي) أهمّ عوامل الخطورة ذات التأثير الأقوى على الإنذار و البقيا سواء الحرّة أو الخالية من المرض.
- تفوّق النظام العلاجي ICE على النظام ABVD من حيث معدّل البقيا الحرّة (OS) ، و معدل البقيا الخالية من المرض (DFS) ، و كذلك من حيث الاستجابة الكاملة و معدل الاستجابة الإجمالي.
- عموماً كانت النّظم العلاجيّة ABVD , ICE جيّدة التّحمّل ، و كانت الآثار الجانبيّة و السميّات الواردة خفيفة إلى متوسّطة الشدة نسبيّاً و تمّ تدبيرها خارجيّاً مع شرط نادر للاستشفاء.
- ومع ذلك ، فإن تدبير و معالجة المريض المصاب بلمفوما هودجكن معنّد (مقاوم على العلاج) لا يزال يمثل تحدياً حقيقياً.

الفصل الخامس : المقترحات والتوصيات

(SUGGESTIONS & RECOMMENDATIONS)

* لتجنب مقاومة الأدوية ، يجب أن يتضمن الخط الثاني من العلاج الكيميائي أدوية لم يتم استخدامها من قبل ، وهو أحد مبادئ تخطيط العلاج.
* التدبير المكثّف بعوامل العلاج الكيميائي التقليدي ليس كافياً وهناك حاجة إلى أساليب جديدة ، ولاسيّما العلاجات البيولوجية و المناعيّة الهدفيّة.
* تعزيز و تقديم الإمكانيات اللازمة من أجل إجراء زرع خلايا جذعيّة للمرضى الناكسين عاليي الخطورة بهدف الحصول على استجابة دائمة و شفاء تام.
* هناك حاجة إلى المزيد من التجارب و الدراسات ، حيث نتعلم بشكل أفضل الأنظمة العلاجيّة المثلى التي تخلق استجابة طويلة الأمد مع الحد من السمية.
* ضرورة توفير البنى التحتيّة و اللوازم اللّوجستيّة لتطبيق البروتوكولات العلاجيّة بما يوافق ما توصّلت إليه الدراسات العالميّة ، مع توعية و تثقيف الأهل حول أهميّة الالتزام الكامل بالعلاج و المتابعة سعياً لتحسين البقيا و الشّفاء.

المراجع (References) :

1) **Twist CJ, Link MP: Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 49:1009–1025, 2002.**
2) **Friedmann AM: Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 29:53–60, 2008.**
3) **Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1063–1083, 1966.**
4) **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, Lyon, 2008, IARC Press.**
5) **Bräuninger A, Schmitz R, Bechtel D, et al. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer 2006; 118:1853.**
6) **Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al: Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:10962–10966, 1994.**
7) **Seitz V, Hummel M, Marafioti T, et al: Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood* 95:3020–3024, 2000.**
8) **Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66:848–858, 1985.**
9) **Foss HD, Reusch R, Demel G, et al: Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. *Blood* 94:3108–3113, 1999.**
10) **Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: an analysis of 21 734 cases. Leuk Lymphoma 2010; 51:2198.**
11) **Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al: Down-regulation of BOB.1/ OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 97:496–501, 2001.**
12) **Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al: Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20:3765–3771, 2002.**
13) **Dorffel W, Luders H, Ruhl U, et al: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 215:139–145, 2003.**
14) **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001.**
15) **Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. Blood. 2001;97:496-501.**
16) **Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:83.**
17) **Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, et al: Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. *Adv Hematol* 2011:725219, 2011.**
18) **http://seer.cancer.go /csr/1975_2008/index.html.**

19) Dorffel W, Luders H, Ruhl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr. 2003;215:139-145.
20) Ferraris AM, Racchi O, Rapezzi D, et al. Familial Hodgkin's disease: a disease of young adulthood? Ann Hematol 1997; 74:131.
21) Robison LL, Stoker V, Frizzera G, et al. Hodgkin's disease in pediatric patients with naturally occurring immunodeficiency. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987; 9:189.
22) Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol 2002; 20:3765.
23) https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents.
24) Kebudi R, Ayan I, Erseven G, et al. Hypertrophic osteoarthropathy and intrathoracic Hodgkin disease of childhood. Med Pediatr Oncol 1997; 29:578.
25) Seymour JF. Splenomegaly, eosinophilia, and pruritus: Hodgkin's disease, or...? Blood 1997; 90:1719.
26) Sonnenblick M, Kramer R, Hershko C. Corticosteroid-responsive immune thrombocytopenia in Hodgkin's disease. Oncology. 1986;43:349-353.
27) Bierman PJ, Cavalli F, Armitage JO. Unusual syndromes in Hodgkin's disease. In Mauch PM, Armitage JO, Diehl V (eds). Hodgkin's Disease. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 327-334.
28) https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-classic-hodgkin-lymphoma.
29) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7: 1630-1636.
30) Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediaterisk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. J Clin Oncol 2014; 32:3651.
31) Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol 2010; 28:4199.
32) Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009; 27:4548.
33) Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol. 1999;17:3736-3744.
34) Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, et al. Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. J Clin Oncol. 2005;23:8406-8413.
35) Hasenclever D: The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13(Suppl 1):75–78, 2002.
36) Smith RS, Chen Q, Hudson MM, et al: Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 21:2026–2033, 2003.
37) Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001; 97:616.

38) Schellong G, Dörffel W, Claviez A, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol 2005; 23:6181.
39) Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma.Br J Haematol 2014; 164:39.
40) Schellong G, Dorffel W, Claviez A, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol. 2005;23:6181-6189.
41) Fields KK, Zorsky PE, Hiemenz JW, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a new regimen with a broad spectrum of activity. J Clin Oncol. 1994;12:544-552.
42) Lieskovsky YE, Donaldson SS, Torres MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. J Clin Oncol. 2004;22:4532-4540.
43) Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31:667.
44) [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.ncc Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. Bone Marrow Transplant 2003; 31:667.n.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Version 2.2020 — April 17, 2020; Accessed: June 5, 2020.
45) Appel B, Ehrlich P, Chen L, et al: Treatment of pediatric stage 1A lymphocyte with surgical resection alone: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30, 2012.
46) Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1998;16:3592-3600.
47) Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, et al. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1998;16:536- 544.
48) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579.
49) Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:2000.
50) Böll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. J Clin Oncol 2013; 31:4431.
51) Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. J Clin Oncol 1997; 15:528.
52) Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol 2004; 124:645.
53) Schellong, G., W. Dorffel, et al. (2005). "Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOHHD study group." J Clin Oncol 23(25): 6181-6189.
54) Trippet, T. D. P., London W. (2004). "AHOD001, a pilot study of re-induction chemotherapy with ifosfamide and vinorelbine (IV) in children with refractory/relapsed Hodking Disease." Proc Am Soc Hem.

55) Cole, P. D., C. L. Schwartz, et al. (2009). "Phase II Study of Weekly Gemcitabine and Vinorelbine for Children With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease: A Children's Oncology Group Report." Journal of Clinical Oncology 27(9): 1456-1461.
56) Bartlett, N. L., D. Niedzwiecki, et al. (2007). "Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804." Ann Oncol 18(6): 1071-1079.
57) Mi Mi, MMed, Caijiao Zhang, BS, Zijian Liu, MMed, Ye Wang, BS, Juan Li, BS, and Liling Zhang, MD . (2020). " Gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone and ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimens have similar efficacy as salvage treatment for relapsed/refractory aggressive lymphoma. " Journal List Medicine (Baltimore) v.99(49); 2020 Dec 4 PMC7717738.
58) Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A.M., Haenel, M., Boissevain, F., Zschaber, R., Muller, P., Kirchner, H., Lohri, A., Decker, S., Koch, B., Hasenclever, D., Goldstone, A.H. & Diehl, V. (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with ASCT for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet, 325, 2065–2071.
59) Martin, A., Fernandez-Jimenez, M.C., Caballero, M.D., Canales, M.A., Perez-Simon, J.A., Garcia de Bustos, J., Vazquez, L., Hernandez- Navarro, F., San Miguel, J.F. (2001) Long term follow up in patients treated with Mini Beam as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. British Journal of Haematology, 113 1, 161–171.
60) Josting, A., Rudolph, C., Mapara, M., Glossman, J.P., Sienawski, S., Sieber, M., Kirchner, H.H., Dorken, B., Hossfeld, D.K., Kisro, J., Metzner, B., Berdel, W.E., Diehl, V. & Engert, A. (2005a) Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Annals of Oncology, 16, 116–123.
61) Baetz, T., Belch, A., Couban, S., Imrie, K., Yau, J., Myers, R., Ding, K., Paul, N., Shepherd, L., Iglesias, J., Meyer, R. & Crump, M. (2003) Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Annals of Oncology, 14, 1762–1767.
62) Ferme, C., Mounier, N., Divine, M., Brice, P., Stamatoullas, A., Reman, O., Voillat, L., Jaubert, J., Lederlin, P., Colin, P., Berger, F. & Salles, G. (2002) Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. Journal of Clinical Oncology, 20, 467–475.
63) Schellong, G., Dorffel, W., Claviez, A., Korholz, D., Mann, G. & Scheel-Walter, H.G. (2005) Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the Pediatric DAL/GPOH-HD Study Group. Journal of Clinical Oncology, 23, 6181–6189.

الملاحق (APPENDICES):

ملحق رقم 1 : نموذج الموافقة المستنيرة :

الجمهوريّة العربيّة السوريّة

وزارة التّعليم العالي و البحث العلمي

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشري

قسم طبّ الأطفال

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه :

معالجة لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة لدى المرضى في مشفى الأطفال الجامعي

The Treatment of Relapsed or Refractory Pediatric Hodgkin Lymphoma at Children's University Hospital

أنا الطّبيبة أميرة محمد خير كركندي ، طالبة الدراسات العليا ، سنة رابعة - طب أطفال ، أنفذ هذا البحث بإشراف أ.د. عثمان حمدان ، يهدف هذا البحث إلى دراسة معالجة لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة عند المرضى في مشفى الأطفال الجامعي و يتضمن هذا البحث إجراء ما يلي :

١ -استخراج إضبارة الطفل الخاصة في المشفى و الاطلاع على محتوياتها.

٢ - معرفة المعلومات الشخصية و ظروف التشخيص و العوامل الإنذاريّة و الخطة العلاجية المتبعة.

٣ -دراسة نتائج المعالجة المطبقة للطفل و مدى فعاليتها.

٤ -أخذ قصة مرضية مفصلة.

٥ - إجراء فحص سريري كامل للطفل.

٦ - إجراء الفحوص المخبرية و الاستقصاءات الشعاعية المشخصة.

أتوجه إليكم أنتم أهل الطفل، و أؤكد أن موافقتكم على إشراك طفلكم في بحثنا هذا يعني تزويدنا بمعلومات مهمّة عن معالجة لمفوما هودجكن النّاكسة أو المعنّدة عند الأطفال .

و أود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية و لا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات من الأطفال (إعطائهم أرقاماً دون ذكر الأسماء).

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل و عدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن الأطفال المشاركين لن يحصلوا على أية تعويضات أو مقابل مادي ، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات ، وسيحتفظ الطفل بحقه بالمتابعة العلاجية و المراقبة السريرية متى اقتضت الحاجة لذلك و في أي قسم من أقسام المستشفى.

وعليه فالمشاركة ليست إلزامية و لكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم.

كما يمكنكم التواصل فيما يخص أي استفسار عبر رقم الهاتف المحمول 0994210335 أو عبر البريد الالكتروني www.amira.karakandi@gmail.com.

فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستثمارة مشكوراً.

- **الفوائد:**

دراسة الخيارات العلاجية المتبعة لتدبير لمفوما هودجكن الناكسة أو المعندة عند الأطفال و معرفة مدى فعاليتها و استجابة الأطفال لها.

- **المخاطر :**

لا يوجد.

- **الموافقة على المشاركة :**

لقد اطلعت و أدركت محتوى الموافقة المستنيرة و أوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، و عليه أوقع :

الرقم المتسلسل للطفل المشارك :

توقيع ولي الأمر:

التاريخ : / /

مقدمة البحث : د. أميرة محمد خير كركندي.

ملاحظة : فيما يخصّ الأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة و الكتابة، تم شرح هدف البحث لهم و أخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

ملحق رقم 2 : نموذج استمارة البحث العلمي :

☙ استمارة البحث العلمي ❧

- اسم الطفل : .....
- الجنس :

☐ ذكر. ☐ أنثى.

- العمر عند التشخيص (بالسنوات) : ..... سنة.
- تاريخ تشخيص لمفوما هودجكن : ..../...../.....
- وجود الأعراض العامة B أو عدم وجودها :

الترفع الحروري غير المفسر > 38.5 درجة : ☐ نعم. ☐ لا.

التعرق الليلي الغزير : ☐ نعم. ☐ لا.

نقص الوزن غير المفسر > 10% من الوزن الأصلي خلال فترة 6 شهور : ☐ نعم. ☐ لا.

- الموجودات المخبرية :

CBC : WBC ..... , Neutrocytes ..... , Lymphocytes ..... HB : ..... , PLT : .....

ESR : ..... LDH : ..... Ferritin : .....

- مرحلة المرض عند التشخيص : ..... Stage
- النمط النسيجي : .....
- الخطة العلاجية البدئية المتبعة : ..... ▪ عدد الأشواط : .....
- تطبيق الأشعة أم لا : ☐ نعم . ☐ لا.
- تحديد العوامل الإنذارية الموجودة عند كل مريض على حدى :

(الجنس المذكر ☐ ، مرحلة الورم المتقدمة ☐ ، الكتلة المنصفية ☐ ، وجود الأعراض العامة B ☐ ، عوامل الخطورة المخبرية ☐ ، وجود إصابة بفيروس EBV ☐).

- تاريخ ظهور النكس : ..... / ..... / .....
- تحديد الخطة العلاجية المتبعة بعد ظهور النكس : ..... ▪ عدد الأشواط : .....
- تسجيل الاختلاطات و الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي :

.....

.....

.....

- تسجيل الحاجة أو عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات :

☐ احتاج استشفاء (مدة الاستشفاء : .....) ☐ لم يحتج استشفاء.

- تحديد الاستجابة للعلاج الجديد :

هجوع تام (Complete Remission) ☐

هجوع جزئي (Partial Remission) ☐

- تاريخ آخر مراجعة : ..... / ..... / .....
- تاريخ الوفاة في حال حدوثها : ..... / ..... / .....
- سبب الوفاة في حال حدوثها : .....

ABSTRACT

Background : **Hodgkin's lymphoma is a highly curable malignancy, with cure rates of more than 90%. However, recurrence may occur in 10% - 15% of patients diagnosed in the early stages (stage 1 - 2), and in 15% - 30% of patients with advanced stages of Hodgkin's lymphoma. Approximately 10%-15% of patients suffer from refractory Hodgkin lymphoma. Management of relapsed or refractory tumors is very difficult. In contrast to treatment of the primary tumor, there is currently no salvageable standard treatment in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. The goal of treatment should be to achieve long-term disease control while reducing the toxicity and complications of treatment.**

Purpose : **To evaluate the therapeutic approaches used to manage relapsing and refractory Hodgkin's lymphoma in children, to identify the most effective and relatively least toxic methods.**

Methods : **An observational retrospective cohort study was conducted on all children diagnosed with Hodgkin lymphoma in the Division of Hematology and Oncology at the University Children's Hospital in Damascus, during the period from 1/1/2005 to 1/1/2015 The number of patients was 210, then the patients who achieved complete remission on the initial chemotherapy were excluded within 5 years from the start of the diagnosis of the disease, and the study of relapsing and refractory cases with the exception of patients who discontinued treatment and patients who could not be followed up for 5 years from the onset of relapse or resistance. The final research sample consisted of (60) children diagnosed with relapsed or refractory pediatric hodgkin lymphoma. Relapsing individuals received salvage chemotherapy under one of the two regimens ABVD (n=25) and ICE (n=35).**

Results : **For children who received ABVD treatment: 49% of them achieved a complete response CR, while 30% of them achieved a partial response PR, and thus the overall response rate (ORR) was about 79%, Overall Survival (OS) was 67% and the Disease-Free Survival (DFS) for 5 years 42%.**

As for children who received ICE treatment: 80% achieved a complete response CR, while 12% achieved a partial response PR, and thus the overall response rate (ORR) was about 92%, the OS was 80% and the Disease-Free Survival (DFS) for 5 years 67%.

By studying the relationship between prognostic factors and free survival rate (OS) and disease-free survival rate (DFS) for a period of 5 years, the presence of extranodal E at diagnosis, and time to recurrence (failure of initial treatment) had the strongest effect on prognosis and survival, whether free or disease-free with very significant differences (P = 0.009, P = 0.003 for presence of extranodal E , P = 0.0001 for time of recurrence).

Other prognostic factors that negatively affected OS and DFS for 5 years, but to a lesser degree, were: the presence of systemic symptoms B (P = 0.03) , anemia (P = 0.04) , mediastinal bulky disease (P = 0.04) and stage of disease (P = 0.02) at diagnosis.

Conclusion : **The ICE regimen was superior to the ABVD regimen in terms of free survival rate (OS) and disease-free survival rate (DFS), as well as in terms of complete response and overall response rate. In general, ICE and ABVD regimens were well tolerated, and the reported side effects and toxicities were relatively mild to moderate in severity and were managed externally with a rare condition of hospitalization.**

Key words: **lymphoma, Hodgkin's, relapsed, refractory, toxicity, survival, children.**

Syrian Arab Republic

Ministry of High Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

The Treatment of Relapsed or Refractory Pediatric Hodgkin Lymphoma at Children's University Hospital

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pediatric

By

Amira MHD Kheir Karakandi

Supervisor :

Prof. Dr. Othman Hamdan

Head of the Division of Hematology and Oncology at the Children's Hospital

Faculty of Medicine, Damascus University

2022