



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

**دور الألبومين المصلي كمعلم إنذاري لدى مرضى اللمفوما كبيرة
الخلايا البائية المنتشرة**

**Serum albumin retains independent prognostic
significance in diffuse large B-cell lymphoma**

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدّم

إعداد طالبة الدراسات العليا

ريما ندره الكلاس

إشراف

أ.د. أمين سليمان

للعام الدراسي:

2022 م

قرار الحكم مع توقيع اللجنة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

١- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالنتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

نبراسي الذي ينير دربي، إلى من علمني أن أصمد أمام أمواج البحر الثائرة، إلى من أعطاني وما زال يعطيني بلا حدود، إلى من رفعت رأسي عالياً افتخاراً به.

إلى أبي الغالي

تبتسم أُمي، فيشرق وجهها من هنا والشمس تشرق من هناك، أُمي الصباح القريب مني والأمل الذي يردد كل يوم الحياة أجمل، حضن أُمي الملجأ الحقيقي في الحياة.

إلى أُمي الغالية

مصدر الدعم والبهجة في الحياة ، إلى رفاق الطريق، الغاليين على قلبي دائماً وأبداً.

إلى أخوتي الغاليين

من رافقني طيلة هذا البحث، وأمدني بالدعم والتوجيهات والنصائح القيمة.

الأستاذ أمين سليمان

من أرشدني لطريق المعرفة أساتذتي ومعلمي، وجميع من ساندني ودعمني، شكراً.

فهرس المحتويات

العنوان:	رقم الصفحة:
الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1
الجزء الأول: المقدمة النظرية	7
الفصل الأول، المفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة، مقدمة، وبائيات، الفزيولوجيا المرضية...	8
الفصل الثاني، التظاهر السريري، التشخيص، التقييم، التشخيص التفريقي...	13
الفصل الثالث، تحديد الخطر، العلاج، العوامل الإنذارية	26
الجزء الثاني: الدراسة العملية	40
الفصل الأول، هدف البحث وطريقة إجرائه	41
الفصل الثاني، نتائج البحث	50
الفصل الثالث، مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية	75
الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات	79
المراجع	81
الملخص باللغة الانكليزية (Abstract)	88

فهرس الجداول

الجدول:	رقم الصفحة:
الجدول (١): المشعرُ الإنذاريُّ الدولي (IPI).....	27
الجدول (٢): معايير Deauville لمسح PET.....	32
الجدول (٣): تصنيف الحالة الأدائيَّة وفقاً لـ ECOG.....	44
الجدول (٤): تحديدُ المرحلة وفقاً لتصنيف Ann Arbor.....	45
الجدول (٥): المشعرُ الإنذاريُّ الدولي المنقَّح (R-IPI).....	45
الجدول (٦): معايير الاستجابة على العلاج وفقاً لتوصيات International Working Group Criteria.....	46
الجدول (٧): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للفئات العمرية.....	50
الجدول (٨): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للجنس.....	51
الجدول (٩): توزُّع الحالة الأدائيَّة لمرضى DLBCL في البحث وفقاً لـ ECOG.....	52
الجدول (١٠): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للأعراض السريريَّة.....	53
الجدول (١١): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للإصابة خارج العقد اللمفيَّة.....	54
الجدول (١٢): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للتصنيف المرحلي (Ann Arbor).....	55
الجدول (١٣): متوسطُ نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى DLBCL في البحث.....	56
الجدول (١٤): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً لنتائج تحليل LDH وألبومين المصل.....	57
الجدول (١٥): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لمشعر الإنذار الدولي المنقَّح (R-IPI).....	58
الجدول (١٦): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لعدد أشواط R-CHOP.....	59
الجدول (١٧): معدَّل البقيا الكلية لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل.....	61
الجدول (١٨): معدَّل البقيا الخالية من الترقى لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل.....	63
الجدول (١٩): مقارنةُ متوسطِ عمر مرضى DLBCL وفقاً لقيمة ألبومين المصل.....	64
الجدول (٢٠): العلاقة بين عمر مرضى DLBCL وحالة ألبومين المصل.....	64
الجدول (٢١): العلاقة بين حالة الألبومين لدى مرضى DLBCL والجنس.....	66
الجدول (٢٢): العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائيَّة حسب تصنيف ECOG.....	67
الجدول (٢٣): العلاقة بين ألبومين المصل وعددِ المواقع المصابة خارج العقد اللمفاويَّة.....	68
الجدول (٢٤): العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف (Ann Arbor).....	69
الجدول (٢٥): العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقَّح (R-IPI).....	70
الجدول (٢٦): العلاقة بين ألبومين المصل وعددِ أشواط R-CHOP.....	71
الجدول (٢٧): معدَّل البقيا الكلية لمرضى DLBCL حسب مشعر الإنذار الدولي المنقَّح (R-IPI).....	72
الجدول (٢٨): تأثيرُ ألبومين المصل على البقيا الكلية بعد الضبط حسب R-IPI.....	73

فهرس الأشكال

الشكل: رقم الصفحة:

الشكل:

- الشكل (١): تصنيفُ لمفومات لاهودجكن الشائعة وفقاً لتطوُّر الخلايا البائية في المراكز الإنتاشية..... 10
- الشكل (٢): التشريح الباثولوجي لـ DLBCL 15
- الشكل (٣): خزعةُ عقدةٍ لمفاويةٍ للمتغيَّر الأرومي المركزي (centroblastic) لـ DLBCL 16
- الشكل (٤): خزعةُ عقدةٍ لمفاويةٍ للمتغيَّر الأرومي المناعي (immunoblastic) لـ DLBCL 16
- الشكل (٥): تصوير مقطعي محوسب للبطن يُظهر اعتلال العقد المساريقية وخلف البريتوان في مريض DLBCL 19
- الشكل (٦): مسح بالغاليوم لتحديد مرحلة الورم في مريض مصابٍ بـ DLBCL 20
- الشكل (٧): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث..... 48
- الشكل (٨): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 49
- الشكل (٩): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للفئات العمرية..... 50
- الشكل (١٠): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لجنس المريض..... 51
- الشكل (١١): توزُّع الحالة الأدائية لمرضى DLBCL في البحث وفقاً لـ ECOG 52
- الشكل (١٢): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للأعراض السريرية..... 53
- الشكل (١٣): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للإصابة خارج العقد اللمفية..... 54
- الشكل (١٤): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للتصنيف المرحلي (Ann Arbor) 55
- الشكل (١٥): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً لنتائج تحليل LDH وألبومين المصل..... 57
- الجدول (١٦): توزُّع الخطر لدى مرضى DLBCL في البحث وفقاً لمشعر الإنذار الدولي (IPA) 58
- الشكل (١٧): توزُّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لعدد أشواط R-CHOP 59
- الشكل (١٨): منحنى البقاء الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث 60
- الشكل (١٩): منحنى البقاء الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل 61
- الشكل (٢٠): منحنى البقاء الخالية من التلقي (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث 62
- الشكل (٢١): منحنى البقاء الخالية من التلقي (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل 63
- الشكل (٢٢): العلاقة بين عمر مرضى DLBCL وحالة ألبومين المصل 65
- الشكل (٢٣): العلاقة بين حالة الألبومين لدى مرضى DLBCL والجنس 66
- الشكل (٢٤): العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG 67
- الشكل (٢٥): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد المواقع المصابة خارج العقد اللمفاوية 68
- الشكل (٢٦): العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف Ann Arbor 69
- الشكل (٢٧): العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي (IPI) 70
- الشكل (٢٨): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP 71
- الشكل (٢٩): منحنى البقاء الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب مشعر R-IPI 72
- الشكل (٣٠): منحنى البقاء الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل في مجموعة الإنذار الضعيف... 74

قائمة الاختصارات حسب ورودها في البحث

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة
NHL	non-Hodgkin lymphoma	لمفوما لا هودجكن
IPI	the International Prognostic Index	مشعر الإنذار الدولي
LDH	lactate dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
ASCT	autologous stem-cell transplantation	زرع الخلايا الجذعية الذاتية
HL	Hodgkin lymphoma	لمفوما هودجكن
IgM	Immunoglobulin M	الغلوبولين المناعي M
APCs	Antigen – presenting cells	الخلايا المقدمة للمستضد
NFkB	Nuclear factor kappa B	العامل النووي kappa B
GCB	germinal center B-cell	الخلية البائية الإنتاشية
ABC	activated B-cell	الخلية البائية المنشطة
FISH	fluorescence in situ hybridisation	التجهين الموضعي المتألق
CT	computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
PET	positron emission tomography	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني
FDG	fluorodeoxyglucose	الفلوروديوكسي غلوكوز
PFS	progression-free survival	البقاء بدون ترقى
OS	overall survival	البقاء الكلية
LPHL	Lymphocyte – predominant Hodgkin lymphoma	لمفوما هودجكن مع سيطرة الخلايا للمفاوية
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	لمفوما الخلايا الكبيرة الكشمية
SWOG	Southwestern Oncology Group	مجموعة الأورام الجنوبية الغربية
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	مجموعة الأورام التعاونية الشرقية
CMR	Complete metabolic response	الاستجابة الاستقلابية الكاملة
PMD	Progressive metabolic disease	مرض استقلابي مترق
EFS	event-free survival	البقاء الخالية من الأحداث
ALC	absolute lymphocyte count	العدد المطلق للخلايا للمفاوية
AMC	absolute monocyte count	العدد المطلق للوحيدات
ANC	absolute neutrophil count	العدد المطلق للعدلات
NLR	neutrophil-to-lymphocyte ratio	نسبة العدلات إلى اللمفاويات
CRP	C reactive protein	البروتين الارتكاسي C-
DFS	disease-free survival	البقاء الخالية من المرض
AGR	Albumin to globulin ratio	نسبة الألبومين إلى الغلوبولين

المُلخَص باللغة العربية

الخلفية: اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) هي النوع الفرعي الأكثر شيوعاً من لمفوما لاهودجكن. يعدّ ألبومين المصل من عوامل الخطر المعروفة للتنبؤ بالنتائج في عديد من الأورام الصلبة.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الإنذاري لمستويات ألب و مين المصل قبل المعالجة في نتائج مرضى DLBCL المُعالَجين بـ R-CHOP.

المواد والطرق: دراسة حشدية مستقبلية، أجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا خلال المدة ما بين كانون الثاني ٢٠٢١ وجزيران ٢٠٢٢. شمل البحث ١٠٠ مريضٍ مشخصٍ بـ DLBCL ممن تلقوا العلاج بـ R-CHOP. أُجري التحليل لتقييم البقيا الكلية (OS) والبقيا الخالية من التلقي (PFS) باستخدام طريقة Kaplan-Meier.

النتائج: من بين ١٠٠ مريضٍ (متوسّط العمر عند التشخيص ٥٧ عاماً، ٥٩% منهم ذكور)، تمّ تصنيف ٣٢% على أنّهم يملكون إنذاراً ضعيفاً على مُشعر الإنذار الدولي المُنفّج (R-IPI). كانت البقيا الكلية والبقيا الخالية من التلقي لمدة سنة هي ٨٤% (فاصل ثقة ٩٥%: ٠.٧٥-٠.٩) و ٧٩% (فاصل ثقة ٩٥%: ٠.٦٩-٠.٨٦)، على التوالي. في التحليل أحادي المتغير، ارتبط مستوى الألبومين قبل المعالجة ارتباطاً مهماً إحصائياً بالبقيا. كانت البقيا الكلية لمدة سنة ٩١.١% في المرضى مع ألبومين ≤ 3.7 غ/دل و ٧٥% في المرضى مع ألبومين > 3.7 غ/دل ($P=0.0026$)، وكانت البقيا الخالية من التلقي لمدة سنة هي ٨٧.٥% و ٦٨.٢%، على التوالي ($P=0.007$). ارتبطت درجة R-IPI ارتباطاً مهماً إحصائياً بـ OS و PFS. ارتبط مستوى الألبومين قبل المعالجة ارتباطاً سلبياً بـ R-IPI وكان قادراً على تمييز الإنذار بين المرضى الذين يعانون من إنذارٍ ضعيفٍ وفقّ مشعر R-IPI.

الخلاصة: إنّ مستوى ألبومين قبل المعالجة هو عاملٌ إنذاريٌّ قويٌّ للبقيا الكلية في مرضى DLBCL المُعالَجين بـ R-CHOP ويمكنه تمييزُ الإنذار بين المرضى المعرضين لخطرٍ مرتفعٍ على مشعر R-IPI.

كلمات مفتاحية: اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL)، R-CHOP، مشعر الإنذار الدولي، الألبومين، الإنذار

الجزء التمهيدي

المقدمة:

إنّ اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً من لمفوما لا هودجكن (NHL) وتمثّل ٢٥ - ٣٥% من حالات NHL [1]. تعدّ DLBCL مرضاً عدوانياً، وهي مسؤولة عن موت المرضى أكثر من أي شكل آخر من اللمفوما. عادةً ما يتظاهر المرض في مراحل متقدمة ويشتكي المرضى من اعتلال عقد لمفاوية سريع التضخم وأعراض بنيوية، ما يستلزم علاجاً فورياً. بالرغم من أنّ معظم المرضى يتظاهرون باعتلال عقد لمفاوية، إلا أنّ هناك تواتراً عالياً للإصابة بالمرض خارج العقد. إنّ مشعر الإنذار الدولي (IPI) هو أداة شائعة لتحديد الخطر. أدّى إدخال ريتوكسيماب في نظام CHOP (سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، وبريدنيزون) إلى تحسين نتائج DLBCL تحسناً ملحوظاً. مع ذلك، على الرغم من إنشاء IPI منقّح في عصر ريتوكسيماب، فإنّ قيمته الإنذارية دون المستوى الأمثل في مرضى DLBCL مرتفعي الخطورة. بدلاً من ذلك، تمّ استكشاف المزيد من الواسمات السريرية والبيولوجية للتنبؤ بإنذار DLBCL، بما في ذلك العمر، الآفات خارج العقدية، الخلية الأصلية، التعبير المشترك عن MYC و Bcl-2 أو الإزفاءات، وواسمات كيميائية حيوية مختلفة. مع تطوّر العلاج، قد تتغيّر أيضاً القيم الإنذارية لهذه الواسمات الكيميائية الحيوية. علاوة على ذلك، فإنّ أدوات الإنذار القائمة على الرؤى الجزيئية الجديدة في باثولوجيا DLBCL بعيدة حالياً عن التطبيق السريري الروتيني، وبالتالي هناك حاجة سريرية ذات صلة لواسمات إنذارية أكثر دقة في مرضى DLBCL.

غالباً ما يتم وصف حدوث نقص ألبومين الدم وسوء التغذية في مرضى السرطان وأسباب ذلك غير مفهومة تماماً. في الممارسة السريرية، ومن أجل الكشف عن سوء التغذية، تُستخدم قياسات الجسم البشري أو الواسمات المخبرية (البروتينات الكبدية مثل الألبومين والترانسفيرين). غالباً ما يُستخدم الألبومين بسبب سهولة توافره. لمدة طويلة من الزمن، كان يُفسّر نقص ألبومين الدم تفسيراً حصرياً تقريباً على أنّه واسم لسوء التغذية. في مرضى السرطان، قد يؤثر إطلاق السيتوكينات المقوية للالتهاب (عامل نخر الورم والإنترلوكين-٦) والعوامل النقويّة تأثيراً أكثر أهمية في نقص ألبومين الدم. قد تسهم زيادة نفوذية الأوعية الدموية مع فقدان الألبومين إلى الحيز خارج الوعائي أيضاً لدى مرضى السرطان.

إنّ درجة اضطراب تقلب الألبومين لدى مرضى السرطان أو اللمفوما مثيرة للجدل. وصفت دراستان ضعف اضطراب الألبومين مع بقيا طبيعياً لدى مرضى السرطان بما في ذلك مرضى ابيضاض الدم

واللمفوما، في حين وصفت دراسات أخرى معدلات اصطناع طبيعية للألبومين في الأفراد المصابين بسرطان البنكرياس المدنفين. في مرضى السرطان، يُعد سوء التغذية وانخفاض ألبومين المصل قبل العلاج المضاد للسرطان علامة إنذارية راسخة. تبين أن انخفاض ألبومين المصل هو عامل إنذاري مستقل للبقيا والإنذار في عديد من الأورام الصلبة ولمفوما هودجكن.

أظهرت عديد من الدراسات السابقة ارتباط ألبومين المصل قبل علاج DLBCL مع واسمات المرض المتقدم. كما في دراسة (Bailey et al) عام ٢٠١٦، ودراسة (Hohloch et al) عام ٢٠٢٠، حيث ترافق انخفاض الألبومين مع درجة أعلى لمشعر الإنذار الدولي (IPI)، مرض كُتلي (bulky)، الإصابة خارج العقد اللمفاوية، المرحلة المتقدمة، والأعراض البنيوية.

كما أظهرت الدراسات منذ أكثر من عقد من الزمن ارتباطاً وثيقاً بين انخفاض ألبومين المصل وانخفاض معدل البقيا في المرضى الذين عولجوا بنظام CHOP قبل إضافة ريتوكسيماب، بما في ذلك دراسة أجراها (Ngo et al) في عام ٢٠٠٨ أظهرت تلك الدراسة أن ألبومين المصل الذي يقل عن ٣.٧ غ/دل كان مؤشراً إنذارياً للبقيا الكلية في مجموعة CHOP، في حين أنه فقد أهميته الإنذارية في مجموعة R-CHOP. مع ذلك، لم يتم تأكيد هذه النتائج من قبل أي دراسات مستقبلية متعددة المراكز. كذلك ذكرت دراسة (Prakash et al) عام ٢٠١٢ أن ألبومين المصل الذي يقل عن ٤ غ/دل هو واسم إنذاري مستقل للنتائج العلاجية في DLBCL.

وفي دراسة (Ochi et al) عام ٢٠١٧ وهي دراسة بأثر رجعي على ٣٩١ مريضاً DLBCL، وجد الباحثون أن ألبومين المصل الذي يقل عن ٣.٥ غ/دل هو عامل إنذاري للبقيا الكلية السيئة ومستقل عن IPI.

كما تبين في دراسة (Bailey et al)، عند الضبط بالنسبة لمشعر IPI، وفي مجموعة الخطر المرتفع، كانت البقيا الكلية لـ ٥ سنوات للمرضى مع نقص ألبومين أخفض بفرق مهم إحصائياً مقارنة بالمرضى مع ألبومين طبيعي (٢٩.٢% مقابل ٦٠%، $P < 0.00$). خلصت تلك الدراسة إلى أن مستوى ألبومين المصل قبل المعالجة هو عامل إنذاري مهم للبقيا الكلية في مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP ويمكن أن يُميز المرضى المعرضين لخطر مرتفع إلى مجموعتين فرعيتين من ناحية الإنذار. وقد خلصت دراسة (Hohloch et al) إلى أن انخفاض ألبومين المصل هو عامل خطر مستقل في مرضى DLBCL المسنين المعالجين بـ R-CHOP.

المشكلة البحثية والتساؤلات:

إنَّ قياسَ الواسماتِ المصلِّيَّة، مثلَ ألبومين المصل، هو اختبارٌ بسيطٌ يمكن استخدامه بسهولة في الممارسة السريريَّة الروتينيَّة. لاكتساب نظرة ثاقبة للأثر الإنذاري لمستويات الألبومين المصل قبل علاج اللفوما كبيرة الخلايا البائيَّة المنتشرة، أجري هذا البحث على عينة مأخوذة بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المصابين بـ DLBCL المشخصين والمعالجين في مستشفيات وزارة التعليم العالي في دمشق (مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين).

هدف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديدُ الأثر الإنذاري لألبومين المصل ما قبلَ العلاج على البقيا الكليَّة (OS) والبقيا بدون ترقى (PFS) لدى مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP.

الأهداف الثانويَّة: دراسةُ خصائص مرضى DLBCL مع نقص ألبومين المصل، ودراسة تأثير مشعر الإنذار الدولي المنقَّح (R-IPi) على البقيا الكليَّة وعلاقته مع مستوى ألبومين المصل

مناهج البحث وأدواته:

تصميمُ البَحْث: دراسةٌ حشديَّةٌ مستقبليَّةٌ (prospective cohort study) في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ما بين شهري كانون الثاني ٢٠٢١ وحزيران ٢٠٢٢. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصين بـ DLBCL الذين سيتلقون R-CHOP والذين تمَّت متابعتهم لمدة ١٢ شهراً من تلقي العلاج.
- العمر أكبر من ١٨ سنة
- موافقة المريض

معايير الاستبعاد:

- المرضى غيرُ المعالجين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين
- المرضى الذين لم يتلقوا العلاج البدئي في هذين المستشفىين
- المرضى الذين لم يتلقوا R-CHOP
- المرضى الذين لديهم لفوما متحوِّلة من لفوما منخفضة الدرجة سابقة
- المرضى المصابين بلفوما الجهاز العصبي المركزي البدئيَّة أو اللفوما المنصفيَّة البدئيَّة

- المرضى الذين أجروا سابقاً زرع خلايا جذعية ذاتياً
 - المرضى الذين ليس لديهم بيانات كافية أو غير الراغبين في المشاركة (الذين رفضوا الموافقة)
- كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من ١٠٠ مريضٍ مشخصين بالمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة اعتماداً على موقع Open Epi.

طريقة العمل:

أُجريت الدراسة على المرضى المُشخص لهم DLBCL من المعالجين في شعبة أمراض الدم بمستشفى الأسد والمواساة خلال مدة الدراسة المذكورة. كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالإجراء، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية.

استند تشخيص DLBCL على الدراسات الباثولوجية. بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من المرضى للمشاركة في الدراسة، قام الباحث بإجراء تقييم سريري للمرضى وفق استمارة البحث تضمن توثيق ما يلي: العمر، الجنس، أعراض النّظاهر، نتائج الفحص السريري، والبيانات السريرية والشعاعية التي تشير إلى وجود إصابة خارج العقد اللمفاوية

تم سحب عينة من الدم الوريدي لجميع المشاركين في البحث قبل العلاج وإجراء التحاليل التالية:

- ألبومين المصل، المجال الطبيعي ما بين ٣.٤ - ٥.٤ غ/دل وتمّ عده منخفضاً في حال كان أقلّ من ٣.٧ غ/دل
- LDH، المجال الطبيعي > ٤٢٠ وحدة دولية/لتر
- CBC
- سرعة التثفل

تمّ تقييم الحالة الأدائية وفقاً لتصنيف ECOG. إضافة إلى تحديد عدد المواقع خارج العقدية المصابة، تمّ تحديد مرحلة DLBCL وفقاً لتصنيف Ann Arbor.

تمّ حساب نقاط مشعر الإنذار الدولي المنقّح R-IPi من خلال مجموع وجود خمسة متغيّرات أو أنها لا توجد: العمر ≤ 60 سنة، الحالة الأدائية ≤ 2 ، ارتفاع LDH، المرحلة الثالثة أو الرابعة بتصنيف Ann Arbor، وإصابة موقعين أو أكثر من خارج العقد).

تلقّى جميع مرضى DLBCL في البحث العلاج R-CHOP وتمّ توثيق عدد أشواط العلاج لكل مريض. تمّ تحديد معايير الاستجابة على العلاج وفقاً لتوصيات International Working Group Criteria.

تُعرَّف البقيا الكلية (OS) من تاريخ تشخيص المرض حتى تاريخ الوفاة، أو تاريخ آخر تواصل مع المريض.

تُعرَّف البقيا بدون ترقى (PFS) من تاريخ تشخيص المرض حتى تاريخ النكس، أو الترقى، أو الوفاة.

الدراسة المرجعية:

دراسة بعنوان (Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era) عام ٢٠١٤ وهي دراسة بأثر رجعي شملت ١٢٤ مريضاً DLBCL معالجين بنظام R-CHOP، وُجِدَ نقص الألبومين (المُعرَّف بأنه ألبومين مصل > 3.7 غ/دل) قبل العلاج لدى ٢٠% من المرضى. كان نقص الألبومين مؤشراً إنذارياً للبقا الكلية والبقا الخالية من الترقى، وُجِدَ الباحثون أنه عند ضبط R-IPI كمتغير فتوي (جيد جداً، جيد، ضعيف)، ظل ألبومين المصل الذي يقل عن 3.7 غ/دل مرتبطاً بنتائج أسوأ في البقا الكلية والبقا الخالية من الترقى.

مكوّنات البحث:

يتكوّن البحث من جزئين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول:

- الفصل الأول، المفهوم كبير الخلايا البائية المنتشرة، مقدمة، وبائيات، الفزيولوجيا المرضية: ويتحدّث عن تعريف المرض، وبائياته، الفزيولوجيا المرضية، تصنيف المرض حسب الخلية الأصلية، وتصنيف منظمة الصحة العالمية.
- الفصل الثاني، التّظاهر السريري، التّشخيص، التّقييم، التّشخيص التفريقي: ويتحدّث حديثاً عاماً عن أعراض DLBCL وموجودات الفحص السريري، تشخيص المرض والخصائص الباثولوجية، التّقييم المخبري والشعاعي والتصويري، تحديد المرحلة حسب تصنيف Ann Arbor، والتشخيص التفريقي.
- الفصل الثالث، تحديد الخطر، العلاج، العوامل الإنذارية: ويتحدّث عن مشعرات تحديد الخطر بما في ذلك مشعر الإنذار الدولي (IPI)، العلاجات المستخدمة وفقاً لتصنيف الخطر والعمر، تقييم الاستجابة للعلاج وتحديد النكس، والواسمات الحيوية المصلية الإنذارية كالخضاب، تعداد الكريات البيض، الصفيحات، البروتين الارتكاسي C، وأخيراً، ألبومين المصل.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائه:** ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرائق البحث (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستتيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث).
- **الفصل الثاني، نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول - المقدمة النظرية

الفصل الأول: اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة، مقدمة، وبائيات، الفزيولوجيا المرضية

١-١ - مقدمة:

إنَّ اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً من لمفوما لا هودجكن (NHL) وتمثِّل ٢٥ - ٣٥% من حالات NHL [1]. تعدُّ DLBCL مرضاً عدوانياً، وهي مسؤولة عن موت المرضى أكثر من أي شكل آخر من اللمفوما. عادةً ما يتظاهر المرض في مراحل متقدمة ويشتكي المرضى من اعتلال عقد لمفاوية سريع التضخم وأعراض بنيوية، ما يستلزم علاجاً فورياً. بالرغم من أنَّ معظم المرضى يتظاهرون باعتلال عقد لمفاوية، إلا أنَّ هناك تواتراً عالياً للإصابة بالمرض خارج العقد.

حتى قبل توفر تقنية التَّميِّط الجيني للتَّعبير الجيني، كان من الواضح سريرياً (بناءً على الخصائص الشَّكلية للورم، التَّلوينات المناعية الكيميائية النَّسِيجِيَّة، ونتائج المريض) أنَّ DLBCL مرضٌ غير متجانس. أوضحت التَّطورات في البيولوجيا الجزيئية والتقنيات الجينية الأساس لبعض من غياب التَّجانس الملحوظ، وأصبح من الواضح أنَّ DLBCL تضمُّ مجموعة متنوعة من اللمفومات التي لها أصولٌ خلوية مختلفة، طفراتٌ جينية متكررة، وإعادة ترتيبٍ صبغي والتي تُملي سلوكها [1].

العلاجُ الأشيع لللمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة هو العلاج المناعي الكيميائي باستخدام شوط R-CHOP الذي يتكوَّن من: ريتوكسيماب (rituximab)، سيكلوفوسفاميد (cyclophosphamide)، دوكسوروبيسين (doxorubicin)، فينكريستين (vincristine)، وبريدنيزون (prednisone) ويقود إلى الشفاء في حوالي ٥٠ - ٦٠% من المرضى. لسوء الحظ، بالنسبة للمرضى الذين يُصابون بمرضٍ مُقاومٍ للعلاج، أو يتعرَّضون للنَّكس بعد تحقيق الهوادة، فإنَّ النتائج سيئة خاصة ويحقِّق العلاج الكيميائي بجرعات عالية وزرع الخلايا الجذعية الذاتية (ASCT) هوادةً طويلة الأمد في أقلية فقط من المرضى في عصر ريتوكسيماب [2].

منذ عام ١٩٩٣، استخدم الأطباء مشعر الإنذار الدولي (IPI) [3] لتوصيف الإنذار في لمفوما لا هودجكن العدوانية بناءً على خمسة عواملٍ سريرية: العمر، المرحلة، عددُ الإصابات خارج العقد، الحالة الأدائية، ونازعة هيدروجين اللاكتات (LDH). مع ذلك، في العقدين الماضيين، بُدلت جهود هائلة

لتحديد الأنواع الفرعية الفريدة من DLBCL حسب الخلية الأصلية والمظاهر الجزيئية، التي يمكن استخدامها استخداماً مستقلاً عن IPI لتحديد المرضى عالي الخطورة والتنبؤ بفشل العلاج بـ R-CHOP و/أو زرع الخلايا الجذعية الذاتية (ASCT) في وقت النكس.

٢-١- الوبائيات:

عامّة، يمكن تقسيم اللغمومات إلى مجموعتين، لمفوما هودجكن (HL) ولمفوما لا هودجكن (NHL). بالرغم من قلّة تواترها، غالباً ما تُشخص لمفوما هودجكن تشخيصاً شائعاً في المرضى الأصغر سناً ويمكن الشفاء منها بالعلاج المناسب في ٨٥% من الحالات. في المقابل، تُعدّ لمفوما لا هودجكن (NHL) سابع أشيع سرطان في الولايات المتحدة، تمثّل ٤.٣% من جميع أنواع السرطان، والسبب الرئيسي الثامن للوفيات السرطانية، تمثّل ٣.٣% من الوفيات المرتبطة بالسرطان [4].

للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً من لمفوما لا هودجكن (NHL) وتمثّل ٢٥ - ٣٥% من جميع حالات NHL في البلدان المتقدمة [11]. في الولايات المتحدة وإنجلترا، يبلغ معدّل حدوث DLBCL حوالي ٧ حالات لكل ١٠٠ ألف شخص سنوياً [5]. في أوروبا كلها، يبلغ معدّل الحدوث حوالي ٤.٩٢ حالة لكل ١٠٠ ألف شخص سنوياً [6]. يختلف معدّل الحدوث حسب العرق، حيث يكون لدى الأمريكيين القوقازيين معدّلات أعلى من السود، الآسيويين، والأمريكيين الأصليين.

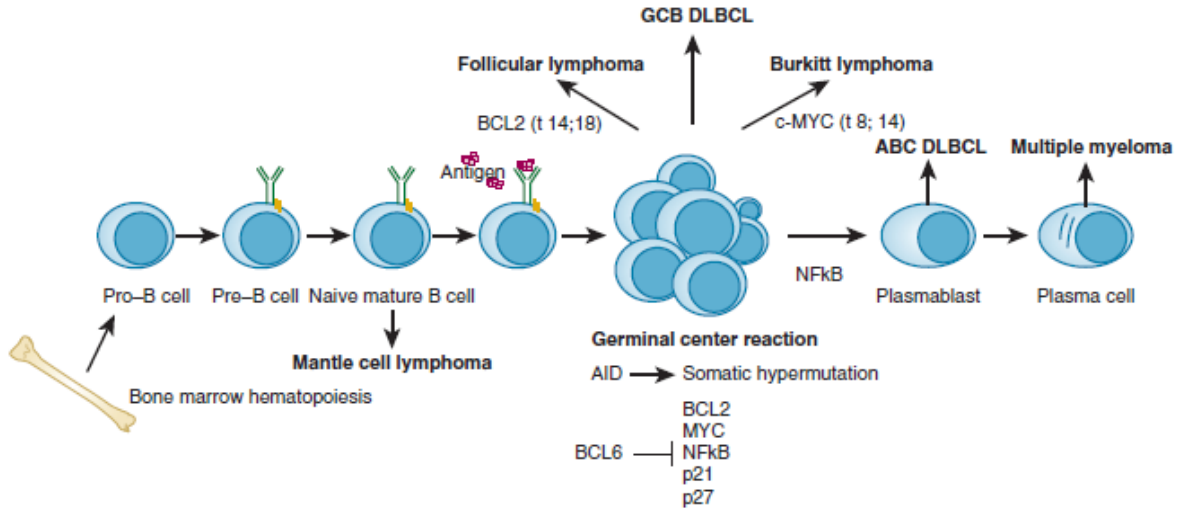
بالمقابل، يبلغ معدّل الحدوث في الدانمارك حوالي ٣ حالات لكل ١٠٠ ألف بالغ سنوياً [7]. يبدو أنّ DLBCL هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً من NHL في أمريكا الوسطى والجنوبية، و تمثّل حوالي ٤٠% من لمفومات لا هودجكن [8].

كما هو الحال في معظم حالات لمفوما لا هودجكن الأخرى، هناك غلبة للذكور مع حدوث ما يقرب من ٥٥% من الحالات عند الذكور [11]. يزداد معدّل الحدوث مع تقدّم العمر. يبلغ متوسط العمر عند التظاهر ٦٤ عاماً عامّة، ولكن يبدو أنّه أصغر بالنسبة للسود مقارنةً بالأمريكيين القوقازيين [9].

لوحظ تجمّع عائلي للمرضى المصابين بـ DLBCL وأنواع فرعية أخرى من لمفوما لا هودجكن. على سبيل المثال، أفادت دراسة رصدية كبيرة مستندة إلى السكّان لمرضى من السويد والدانمارك أنّ أقارب المرضى المصابين بلمفوما لا هودجكن العدوانية لديهم خطر يناهز ٣.٥ أضعاف للإصابة بلمفوما لا هودجكن [10].

٣-١- الفزيولوجيا المرضية:

إنَّ الهدفَ من التطوُّر المُبَكِّر للخلايا البائية هو إنتاج خلايا بائية ناضجة مُعبَّرة عن الغلوبولين المناعي (IgM) السطحي الذي يمكنه التعرفُ بكفاءةٍ على المُستضدِّ المُشابه. بعد أن يتحقَّق ذلك، تتطوَّر الخلايا البائية على طول المسارات التي تشملُ المركزَ الإنتاشي، القشرة (المعطف)، والمناطق الهامشية في الأعضاء اللمفاوية و تصادفُ المستضدَّات جنباً إلى جنبٍ مع الخلايا النشطة المُقدَّمة للمُستضدِّ (APCs). يعدُّ تمايُّرُ الخلايا البائية الناضجة إلى خلايا بلازمية بعدَ حدثية التطوُّر الفائق الجسمي (somatic hypermutation) الخطوة الأخيرة في تطوُّر الخلايا البائية وهو أمرٌ بالغُ الأهمية لتطوُّير مناعةٍ خاطئةٍ فعَّالة (الشكل ١) [3].



الشكل (١): تصنيف لمفومات لاهودجكن الشائعة وفقاً لتطوُّر الخلايا البائية في المراكز الإنتاشية

يتمُّ تحقيقُ تنوُّع الأضدادِ من خلال عملية إعادة تركيب (recombination) الأجزاء الجينية V، D، J، اللازمة لتجميع السلاسل الثقيلة والخفيفة من الغلوبولين المناعي في مرحلة سليفة الخلايا البائية (pro B cell) عبر جينات تنشيط إعادة التركيب متبوعةً بالتَّحركِ إلى المراكز الإنتاشية و تتكاثرُ بسرعةٍ في أوقات انقسامٍ من ٦ إلى ٨ ساعات [11].

إنَّ نساقل الخلايا البائية عالية الألفة التي يتمُّ إنتاجها جزئياً عن طريق التعبير الناجم عن تنشيط السيدين دياميناز والتطوُّر الفائق الجسمي هي المفضَّلة بسبب الحماية من موت الخلايا المبرمج. من خلال هذه الآلية، يتمُّ إنتاج الأضداد الواقية مع خطر تعريض الخلايا البائية المُحفَّزة بالمُستضدِّ لأذيَّات جينية تسببها الآلية الجزيئية المستخدمة لإنشاء إعادة تركيب V(D)J والتطوُّر الفائق الجسمي.

تُبدى العديد من لمفومات لا هودجكن إزفاءات (translocations) للجينات المُسرطنة إلى مواقع الغلوبولين المناعي عالية النشاط، ممَّا يعني توجيهها خاطئاً لأحداث إعادة التركيب التي تهدف إلى إنتاج أضدادٍ عالية الدقَّة، وبدلاً من ذلك تنتج خلايا بائية خالدة تمثِّل مراحل تطوُّر الخلية البائية [11].

يؤثر نوع الطفرة (الطفرات) ومرحلة النضج اللغفاوي في وقت حدوث الزيج (aberration) الجيني تأثيراً في نوع المفوما التي قد تتطور لدى مريض معين [12]. تنشأ الأنواع الفرعية من لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) من التغيرات الجينية التي تحدث في أثناء حدثية تمايز/نضج الخلايا البائية وتتميز عامة بما يلي [13]:

- توقف حدثية موت الخلايا المبرمج (زيادة Bcl-2، فقدان وظيفة Bcl-6، حذف/طفرة p53)
 - زيادة تكاثر الخلايا (على سبيل المثال، زيادة في العامل النووي B kappa [NFkB]، زيادة (c-Myc)
 - ضعف التمايز الطرفي (على سبيل المثال، وظيفة Blimp-1 المعيبة).
- تختلف التغيرات الجينية المحددة أو سوء تنظيم وظيفة البروتين/التعبير عن البروتين اعتماداً على النوع الفرعي لـ DLBCL.

تمّ تحديد عدد من المسارات المُسرطنة في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (مسار إشارات مستقبلات الخلية B، تنشيط مسارات NFkB، وتحرير مسار Bcl-6/موت الخلايا المبرمج). مع ذلك، يبدو أن مساراً واحداً فقط يؤثر أثراً محورياً في بيولوجيا الأنواع المتميزة من DLBCL مثل DLBCL الخلية البائية الإنتاشية (GCB-DLBCL) مقابل DLBCL الخلية البائية المُنشّطة (ABC-DLBCL) [13].

التصنيف حسب الخلية الأصلية:

في دراسات المصفوفة الدقيقة للحمض النووي، تُظهر معظم DLBCL أنماطاً من التعبير الجيني التي تشير إلى إحدى المرحلتين المختلفتين من تمايز الخلايا البائية، ممّا يُتيح التصنيف حسب الخلية الأصلية [14]. تعبّر لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة-GCB عن جينات مُميزة للخلايا البائية في المركز الإنتاشي، بينما تعبّر لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة-ABC عن الجينات التي يتمّ تحفيزها طبيعياً في أثناء التثبيط المُختبري للخلايا البائية في الدم المحيطي [15]. هناك نوع فرعي ثالث غير متجانس من DLBCL لا يُعبّر عن جينات مُميزة لخلايا من النوع ABC أو GCB ويُصنّف على أنه "DLBCL غير قابلة للتصنيف".

❖ DLBCL الخلية البائية الإنتاشية (GCB-DLBCL):

الإزفاء الأكثر شيوعاً هو t(14,18)، مع إعادة ترتيب جينات BCL2 و IGH [16]. بسبب زيادة التعبير عن BCL2، يتمّ تخليد الخلايا. تترافق زيادة التعبير عن BCL2 بسوء الإنذار وبقيّة أقصر. ثاني أشيع زيج خلوي جيني في هذه المجموعة الفرعية هو الإزفاء الذي يقود إلى إعادة ترتيب جين MYC. التغير المُتكرّر الذي لوحظ في عدد قليل من المرضى هو حذف الجين الكابت للورم PTEN.

❖ DLBCL الخلية البائية المفعلة (ABC-DLBCL):

الزيج الأشيع هو الإزفاء الذي يشمل الجين BCL6^[12]. زيغ آخر متكرّر في هذه المجموعة الفرعية هو تنلث الصبغي ٣. يُلاحظ حذف للجين الكابت للورم P53 فيما يقرب من ١٨% من مرضى ABC-DLBCL. يؤدي تعطيل P53 إلى تكاثر غير مضبوط للخلايا وما يلحقه من خلل استقرار جينوم الورم. تقود الطفرات أو الحذف للجين P53 إلى تقليل البقايا الكلية لجميع مرضى DLBCL.

تصنيف منظمة الصحة العالمية:

إضافة إلى صيغتي GCB و ABC من DLBCL، تمّ تحديد عددٍ من الكيانات المرضية السريرية في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام ٢٠١٦ التي تتميز بما يكفي لعدّها فئاتٍ تشخيصية منفصلة^[17]:

- للمفوما كبيرة الخلايا البائية الغنية بالخلايا الناسجة (histocyte) أو الخلايا النائية
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية البدئية للمنصف، وتُسمى أيضاً للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنصفية (التيموسية) البدئية
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية داخل الأوعية
- الورم الحبيبي اللمفاوي (Lymphomatoid granulomatosis)، وهو لمفوما كبيرة الخلايا البائية إيجابية لفيروس إبشتاين بار
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة البدئية للجهاز العصبي المركزي
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية البدئية الجلدية، نوع الساق
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة المرافقة للالتهاب المزمن
- القرحة المخاطية الجلدية الإيجابية لفيروس إبشتاين بار
- لمفوما الخلايا البائية -إيجابية ALK
- لمفوما الأرومات البلازمية
- لمفوما الانصباب البدئية
- للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة الإيجابية لفيروس الحلاّ البشري ٨

إضافة إلى ذلك، يوفرّ نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية عدّة فئات متداخلة تسمى^[17]:

- "المفوما كبيرة الخلايا البائية عالية الدرجة مع إعادة ترتيب MYC و BCL2 و/أو BCL6" و "المفوما كبيرة الخلايا البائية عالية الدرجة، غير المحددة بطريقة أخرى". صنّفت بعض الأورام في هذه المجموعة سابقاً على أنّها "لمفوما شبيهة ببوركيت".
- "لمفوما الخلايا البائية، غير القابلة للتصنيف، مع ميّزاتٍ وسطية بين DLBCL ولمفوما هودجكن الكلاسيكية"، يُشار إليها أحياناً باسم "المفوما في المنطقة الرمادية".

الفصل الثاني: التّظاهر السريري، التّشخيص، التّقييم، التّشخيص

التفريقي

١-٢- التّظاهر السريري:

❖ القصة المرضية:

تتنوّع المظاهر السريريّة للمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) وتعتمدُ على موقع الإصابة بالمرض. عادةً ما يتظاهر المرضي بكتلة (mass) عرضيّة، غالباً ما تكونُ ضخامةً عقديّةً في العنق أو البطن وفي بعض الأحيان في المنصف، ولكن يمكنُ أن تتظاهر بأفةٍ كتليّة في أيّ موقعٍ من الجسم وتسبّب أعراضاً عندما ترتشح بالأنسجة أو تسبّب انسداداً في الأعضاء. بالرغم من أنّ ضخامة العقد اللمفاويّة قد تكون غير مؤلمة في البداية، يمكنُ أن يظهر الألم في العقدة اللمفاويّة المتضخّمة أو العضو المصاب إذا تضخّمت الكتلة اللمفاويّة بسرعة [18].

كما هو الحال مع الأنواع الأخرى من لمفوما لاهودجكن، يمكنُ أن تتظاهر DLBCL بأعراض بنيويّة (في حوالي ٣٠% من المرضى): حمّى أعلى من ٣٨ درجة مئويّة، تعرّق ليلي، و/أو فقدان الوزن بأكثر من ١٠% من وزن الجسم في الأشهر الستّة السّابقة. قد تكونُ الحكّة المُعمّمة موجودةً أيضاً [18].

يمكنُ أن تشملَ العلامات والأعراض الأخرى ما يلي:

- فقدان الشهية
- وذمة في القدمين، ناتجة عن اعتلالٍ عقدي لمفيّة حوضيّة واسع
- إعياء
- فقدان ارتياح في الصدر أو زلّة تنفسية، نتيجة ضخامة العقد اللمفاويّة المنصفيّة
- يجب أن تتضمنَ القصة المرضيّة استفساراتٍ حول ما يلي:
- مدّة/شدّة الأعراض، مع إيلاء اهتمامٍ خاصٍّ للأعراض البنيويّة.
- التظاهرات العصبيّة أو الهضميّة
- قصّة العوامل المُمرضة البيئيّة و/أو الخمجيّة (على سبيل المثال، فيروس نقص المناعة البشريّة، فيروس التهاب الكبد B أو C)
- التعرّض لبعض الكائنات الفيروسيّة، ممّا قد يؤثّر على اختيار العلاج أو النتائج

❖ الفحص السريري:

عند الفحص السريري، يجب الأخذ بالحسبان أن DLBCL تظهر ظهوراً متكرراً في الأنسجة اللمفاوية البطانية الشبكية، التي تشمل العقد اللمفاوية، الطحال، الكبد، ونقي العظم. مع ذلك، فإن أي موقع خارجي قد يصاب إصابة بدئية أو ثانوية. يتظاهر ما يقرب من ٦٠% من مرضى DLBCL في مرحلة متقدمة بينما يعاني ٤٠% من مرضى موضع [18]. يصاب نقي العظم في حوالي ٣٠% من الحالات، ولكن قد تكون الإصابة بنوع نسيجي مختلف، مثل اللفوما الجريبية [11]، في قرابة نصف هذه الحالات. فيما يصل إلى ٤٠% من الحالات، ينشأ المرض خارج العقد اللمفاوية. الموقع الأكثر شيوعاً للمرض خارج العقد البدئي هو المعدة/الجهاز الهضمي، ولكن يمكن أن يظهر المرض في أي نسيج تقريباً، بما في ذلك الخصية، العظام، الغدة الدرقية، الغدة اللعابية، اللوزتين، الجلد، الكبد، الثدي، الغدة الكظرية، الكلية، تجويف الأنف، ملحقات العين، الجيوب الأنفية، عنق الرحم، المهبل، والجهاز العصبي المركزي [11].

تشمل الموجودات الشائعة بالفحص السريري لدى مرضى DLBCL:

- ضخامة العقد اللمفاوية: الرقبية، الإبطية، والمغبنية
- ضخامة الطحال
- حمى منخفضة الدرجة
- وذمة القدمين، بسبب اعتلال العقد اللمفاوية الحوضية

يتنوع الطيف السريري الملاحظ لدى مرضى اللفوما ويتأثر بالتنوع الفرعي من اللفوما وعلاقته التشريحية بالأعضاء و/أو الأجهزة الأخرى. تختلف الأعراض من ضخامة عقد لمفية غير مؤلمة إلى اعتلال عقد لمفية مترق بسرعة وإصابة خارج العقد اللمفاوية مترافقة بأذية في الأعضاء الانتهازية (على سبيل المثال، الخمج المتراكب، قصور نقي العظم، القصور الكلوي، القصور الكبدي، والقصور القلبي).

يمكن تصنيف الخصائص السريرية التي لوحظت في مرضى اللفوما في الفئات التالية [11]:

- سوء وظيفة بنوية في التشريح مثل التورم، الألم، التقرح، النزف، أو انسداد الأعضاء. قد يكون DLBCL شديد الغزو موضعياً، مما يؤدي إلى ضغط الأوعية (متلازمة الوريد الأجوف العلوي) أو الطرق الهوائية (الانضغاط الرغامي القصبي).
- خلل في وظائف الأعضاء الطبيعية نتيجة الإصابة خارج العقدية للكبد، الجهاز العصبي المركزي، أو الكلية
- سوء في الوظيفة العضوية عن بُعد (كالمتلازمة نظيرة الورمية) مثل فرط كالسيوم الدم والأعراض البنيوية (التعرق الليلي، الحمى، الحكة، وفقدان الوزن)

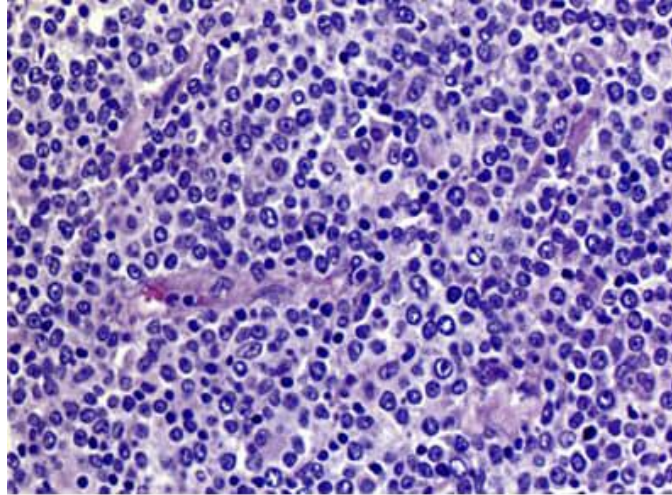
٢-٢- التشخيص:

من الأفضل وضع تشخيص DLBCL بناءً على الخزعة النسيجية الاستئصالية، وغالباً ما تكون عقدة لمفاوية. في حين أن خزعة العقدة اللمفاوية الاستئصالية هي الاختبار التشخيصي المفضل لمعظم المرضى، فإن بعض المرضى لا يتظاهرون بضخامة عقد لمفاوية صريحة ويتطلبون التقييم الباثولوجي من نسيج آخر (مثل سائل الجنب والطحال) للتشخيص.

يعتمد التشخيص الباثولوجي لـ DLBCL على المظاهر الشكلية والتشخيص المناعي، وهو أمر ضروري لوضع التشخيص. يعدّ التلوين بوسمات الخلية البائية الشاملة، مثل CD20 و CD79a، كافياً لتحديد التشخيص في كثير من الحالات، ولكن قد تكون هناك حاجة إلى مجموعة أوسع بكثير من الملونات في الحالات ذات المظاهر الشكلية غير النمطية. في حالات نادرة ذات سمات أرومية بلازمية، قد يكون الربط بالمظاهر السريرية والمخبرية الأخرى ضرورياً لتمييز DLBCL عن الورم النقوي المتعدد.

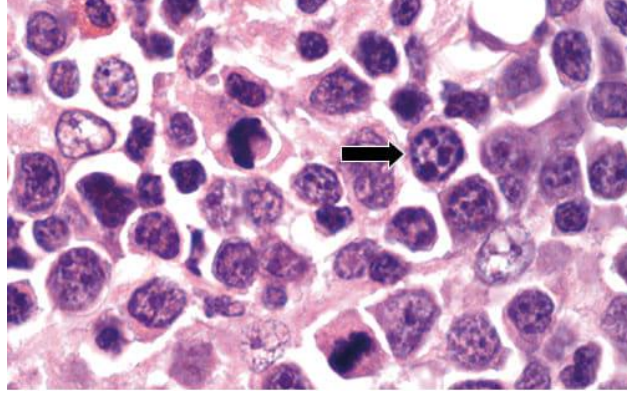
❖ الخصائص الشكلية (المورفولوجية) [3]:

تظهر العقدة اللمفاوية عادةً أمحاء كاملاً للبنية الطبيعية بواسطة صفائح من الخلايا اللمفاوية غير النمطية. تكون الخلايا الورمية كبيرة الحجم (على سبيل المثال، تكون النواة على الأقل ضعف حجم الخلية اللمفاوية الصغيرة وأكبر من نواة البالعات النسيجية) وغالباً ما تشبه الأرومات المركزية أو الأرومات المناعية الطبيعية (الشكل ٢).



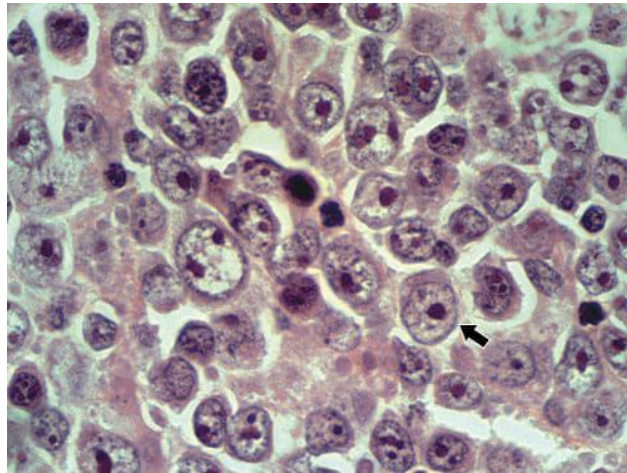
الشكل (٢): التشرح الباثولوجي لـ DLBCL: تحتوي غالبية الحالات على مزيج من خلايا كبيرة تشبه الأرومة المركزية مع نويات محيطية وأقلية من الخلايا الكبيرة التي تشبه الأرومات المناعية ذات نويات مركزية

الأروماتُ المركزية (centroblasts) هي خلايا كبيرة غير مشقوقة ذات نوى مستديرة أو بيضوية، كروماتين حبيبي، ونوياتٍ محيطية متعددة وحافة ضيقة من السيتوبلازما القاعدية (الشكل ٣).



الشكل (٣): خزعة عقدة لمفاوية للمتغير الأرومي المركزي (centroblastic) لـ DLBCL: تُظهر خلايا الورم نوى كبيرة مستديرة أو بيضوية مع نوياتٍ متعددة مرتبطة بالغشاء (السهم) وسيتوبلازما شحيحة. (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين، تكبير ١٠٠ مرة)

الأروماتُ المناعية (immunoblasts) هي خلايا أكبر ذات نوى بارزة جداً وسيتوبلازما وفيرة، وغالباً ما تكون ذات مظاهر بلازمية (الشكل ٤). تحتوي بعض الأورام على خليطٍ من الأشكال الأرومية المركزية والأرومية المناعية.



الشكل (٤): خزعة عقدة لمفاوية للمتغير الأرومي المناعي (immunoblastic) لـ DLBCL: تُبدي خلايا الورم نوى حبيبية كبيرة مع نوية واحدة بارزة وكمية معتدلة من السيتوبلازما. (تلوين هيماتوكسيلين-إيوزين، تكبير ١٠٠ مرة)

❖ النمط المناعي (Immunophenotype) [3]:

يمكن تأكيد النمط المناعي للمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة بالكميائ التسيجية أو قياس التدفق الخلوي (flow cytometry). تُعبّر الخلايا الورمية في DLBCL عامةً عن مستضدات الخلايا البائية الشاملة (CD19، CD20، CD22، CD79a)، وكذلك CD45. يعبر ٥٠-٧٥% من الأورام عن الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة السطحي أو السيتوبلازمي، وغالباً ما يكون من النمط النظري IgM.

يظهر التعبير عن CD30 في حوالي ٢٥% من الحالات (خاصةً المتغير الكشمي) ويرتبط بإنذار أفضل. ارتباطاً غير مألوف، تُعبّر DLBCL عن CD5، وهو مرتبط بمرض أكثر عدوانية وإنذار أسوأ.

يعبر ٢٥-٨٠% من DLBCL في دراسات مختلفة عن بروتين ابيضاض الدم/لمفوما الخلية البائية 2 (BCL2). يعبر ما يقرب من ٧٠% من DLBCL عن بروتين ابيضاض الدم/لمفوما الخلية البائية 6 (BCL6).

تشمل الواسمات الأخرى التي يتم التعبير عنها في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة CD10 (٣٠-٦٠% من الحالات) و MUM1/IRF4 (٣٥-٦٥% من الحالات). على الرغم من أنه لا يتم التعبير عن MUM1/IRF4 و BCL6 تعبيراً مشتركاً في الخلايا البائية الطبيعية، حيث يوجد التعبير المشترك لهذين الواسمين فيما يصل إلى ٥٠% من DLBCLs.

عادةً ما يكون الجزء التكاثري من الخلايا في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة، كما هو محدد بواسطة تلوين Ki-67، أكثر من ٤٠%، وقد تكون في بعض الأحيان أكثر من ٩٠%، مما قد يجعل تمييز DLBCL عن لمفوما Burkitt أمراً صعباً في بعض الحالات.

٣-٢- التقييم:

يهدف التقييم الأولي لمرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) إلى تحديد مرحلة المرض، تقييم أذية الأعضاء الانتهازية بسبب المرض و/أو الحالات المرضية المرافقة الموجودة مسبقاً، وتحديد الحالات التي قد تؤثر على تصميم العلاج. يجب أن يتضمن تقييم المرضى الذين يعانون من اضطرابات التكاثر اللغافوي قصة مفصلة وفحصاً سريرياً دقيقاً.

٣-٢-١- تعداد الدم الكامل (CBC) مع الصيغة:

تشمل الفحوص المخبرية لتقييم نقى العظم والوظيفة المناعية تحليل CBC مع الصيغة وتعداد الصفيحات، التي ينبغي إجراؤها في جميع المرضى المشخصين حديثاً لتقييم إصابة نقى العظم، التي قد ينجم عنها فقر دم، نقص صفيحات، و/أو نقص كريات بيض. إضافة إلى ذلك، يجرى فحص الدم المحيطي لخلايا الورم الدورانية عن طريق قياس التدفق الخلوي.

٣-٢-٢- التقييم الاستقلابي الشامل:

يجب إجراء تحاليل كيميائية شاملة للمساعدة في تقييم شوارد المصل، نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، الوظيفة الكلوية، والوظيفة الكبدية. إضافة إلى ذلك، يُجرى اختبار $\beta 2$ -ميكروغلوبولين في الدم.

يمكن أن تحدث شذوذاً الشوارد من إصابة الكلية بالمفوما. قد تتطلب وظيفة الكلية غير الطبيعية تعديل جرعة العلاج الكيميائي. تتوافق المستويات المرتفعة من LDH وحمض البول مع ورم بعبء كبير. تُعد قيمة LDH عاملاً في مشعر الإنذار الدولي (IPI) وهو مشعر مفيد لمدى انتشار المرض والاستجابة للعلاج. يمكن استخدامه مشعراً مكرراً غير نوعي لنكس المرض [19]. يشير ارتفاع مستوى حمض البول أيضاً إلى زيادة احتمالية الإصابة بمتلازمة الانحلال الورمي مع العلاج الكيميائي.

٣-٢-٣- قياس التدفق الخلوي (Flow Cytometry) والدراسات الجينية:

يساعد قياس التدفق الخلوي لتحديد التعبير عن الأنماط المناعية المختلفة في تحديد مجموعة الخلايا النسيلية وفي التمييز بين أصول الخلايا البائية والتائية. قد تكشف الدراسات الجينية الخلوية ودراسات التهجين الموضعي المتألق (FISH) عن إزفاءات صبغية مميزة للمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL)، مثل [3]:

- (bcl-6) (3q27): يحدث في ٣٥% من المرضى
- (bcl-2) (q32;q21) (14;18): يحدث في ١٥-٢٠% من المرضى
- (q24;q32) (8;14): يحدث في أقل من ٥% من المرضى

قد يكونُ تنميطُ التعبيرِ الجيني قادراً على التَّمييزِ بين النوعين الفرعيين المنفصلين من DLBCLs (نمط الخلية البائية في المركز الإنتاشي مقابل نمط الخلية البائية المنشطة)، ولكلٍّ منهما إنذارٌ مختلفٌ.

٣-٢-٤ - دراساتُ التَّصوير:

❖ المسحُ بالأشعةِ المقطعيةِ (CT):

يعدُّ المسحُ الروتينيُّ بالأشعةِ المقطعيةِ للعنقِ، الصَّدرِ، البطنِ، والحوضِ الدراسةَ التصويريةَ القياسيةَ لمرضى اللفوما. يُستخدمُ للمساعدةِ في تحديدِ درجةِ ضخامةِ العقْدِ اللمفاويَّةِ (الشكل ٥)، وجودِ مرضٍ خارجِ عقدي أو لا يوجد، و/أو وجودِ إصابةٍ حشويَّةٍ. يعدُّ مسحُ CT أيضاً جزءاً من عمليةِ تحديدِ المرحلةِ لللفوما الخاليا البائيةِ الكبيرةِ المنتشرة. إضافةً إلى ذلك، تساعدُ موجوداتُ مسحِ CT القاعدي في المتابعةِ بعدَ العلاجِ الكيميائي لتقييمِ درجةِ الاستجابةِ للعلاج. كما أنَّها تساعدُ في التَّخطيطِ للعلاجِ الشعاعي الكثيفي، إذا تمَّ استخدامه.



الشكل (٥): تصوير مقطعي محوسب (CT) للبطن يُظهر اعتلال العقْدِ المساريقيَّةِ وخلف البريتوان في مريضٍ مصابٍ بـ DLBCL

❖ تصوير العظم:

يجب تقييم المرضى الذين يعانون من آلام عظمية غير مُسوّغة أو مستويات مرتفعة من الفوسفاتاز القلوية عبر مسح العظم. ينبغي الحصول على صور شعاعية بسيطة لأي منطقة غير طبيعية في مسح العظم للتحقق من الإصابة للمفاوية للهيكل العظمي.

❖ المسح بالغالسيوم ٦٧:

تُعدّ المسوحات بالغالسيوم ٦٧ ذات قيمة في تحديد مرحلة DLCLS. يرتبط قبط الغالسيوم بنشاط المرض وهو مفيد مؤشراً للاستجابة والإنذار. يحدث قبط الغالسيوم ٦٧ في حوالي ٥٠% من اللمفومات البطيئة وفي معظم الأنواع العدوانية وشديدة العدوانية من اللمفومات. تُستخدم عمليات المسح بالغالسيوم ٦٧ أحياناً وسيلة لتقييم مواقع النكس (الشكل ٦).



الشكل (٦): مسح بالغالسيوم لتحديد مرحلة الورم في مريض مصاب بـ DLBCL. يُظهر المسح إصابة كبدية طحالية واسعة النطاق ومواقع متعددة من الإصابة خارج العقدة

❖ مسح PET:

أصبح التصوير الوظيفي باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) أداة تشخيصية وإنذارية مهمة في تدبير مرضى DLBCL. توصي معظم المؤسسات الأكاديمية بإجراء مسح PET روتيني لاستكمال تحديد المرحلة والتقييم ما بعد العلاج لجميع مرضى اللمفوما العدوانية. يُستخدم التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) استخداماً متزايداً في تحديد مرحلة المرض من خلال استخدام الفلوروديوكسي غلوكوز (FDG)، حيث يمكن أن تشير نتائج قبط الغلوكوز إلى مناطق زيادة النشاط الاستقلابي [20]. يمكن أن تكون بيانات مسح PET مفيدة أيضاً في المساعدة على تحديد ما إذا كانت الكتل المتبقية تمثل ندوباً أو لمفوما مستمرة.

أظهرت الدراسات بأثر رجعي أنّ مسح PET في منتصف العلاج و/أو في نهاية العلاج يوفر معلومات إنذارية قوية في البقاء بدون ترقى (PFS) والبقاء الكلية (OS). يعدّ التوقيت المناسب لمسح PET لتقييم الاستجابة مثار جدل وتختلف التوصيات بين المؤسسات الأكاديمية. يتمّ التحقق في موجودات مسح PET لاستخدامها مؤشرات إنذارية في أثناء العلاج (بعد ٢-٤ دورات)، لكن الفائدة السريرية لذلك لا تزال غير واضحة.

قد يكون مسح PET أكثر حساسيةً من المسح بالغاليوم في الأمراض اللمفاوية التكاثرية البطيئة، لكنّ البيانات النهائية التي تقارن الغاليوم بمسح PET في اللمفومات غير متوفرة.

٣-٢-٥- أخذ عينات من نقي العظم والبزل القطني:

ينبغي إجراء خزعة وبزل نقي العظم في جميع مرضى اللمفوما المُشخصين حديثاً. يجب أيضاً إجراء الدراسات الباثولوجية الروتينية، قياس التدفق الخلوي، والدراسات الجينية الخلوية. يُجرى بزل نقي العظم وخزعة كجزء من عملية تحديد المرحلة للمساعدة في استبعاد الإصابة باللمفوما. يجب أيضاً إجراء خزعة نقي العظم الحرقفية ثنائية الجانب كجزء من تحديد المرحلة.

إنّ خزعة العقدة اللمفاوية مطلوبة لوضع التشخيص النهائي لللمفوما لاهودجكن (NHL). يجب أن تكون خزعة استئصالية بدلاً من خزعة الإبرة، لأنه غالباً ما يكون من الصعب تقييم البنية العقدية عند استخدام كميات صغيرة من الأنسجة. نظراً لأنّ إصابة نقي العظم تزيد من احتمالية الإصابة اللمفاوية للسحايا، فقد يكون من الضروري إجراء بزل قطني للتحليل الخلوي والكيميائي للسائل الدماغي الشوكي في مرضى المراحل المتقدمة.

٣-٢-٦- تحديد المرحلة (Staging) [21]:

- يعدّ تحديد المرحلة السريرية لمرضى اللمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة أمراً أساسياً من أجل:
- تحديد خطة العلاج (أي الطريقة المشتركة مقابل العلاج الجهازي مع وقاية الجهاز العصبي المركزي أو دونه)
- تحديد الإنذار وفقاً لمُسعر الإنذار الدولي (IPI)
- التنبؤ باحتمالية البقاء بعد العلاج

يوفرّ تحديد المرحلة لمرضى اللمفوما المعلومات اللازمة لتخطيط العلاج وله أهمية إنذارية، خاصة في اللمفوما هودجكن. حالياً، يُعدّ نظام Ann Arbor لتحديد المرحلة هو النظام المُفضّل لـ DLBCL. بعد تأكيد تشخيص DLBCL بالموجودات النسيجية والمناعية، يجب تقييم المرحلة قبل العلاج. كحدّ أدنى، يجب أن يكون لدى المرضى تعداد دم روتيني، تحاليل دم كيميائية وخاصة مستوى نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، وهو عامل إنذاري.

تتجلى متلازمة الانحلال الورمي بارتفاع سريع في البوتاسيوم، الفوسفور، حمض البول، وانخفاض الكالسيوم. قد يؤدي ذلك إلى الموت المفاجئ من اضطرابات الشوارد.

تشمل دراسات تحديد المرحلة الشعاعية التصوير الشعاعي للصدر والتصوير المقطعي المحوسب (CT) للصدر، البطن، والحوض. قد تكون مسوحات العظم، الغاليوم، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، وكذلك الأشعة البسيطة، مفيدة في مرضى مختارين.

❖ نظام Ann Arbor لتحديد المرحلة [21]:

يُستخدم نظام Ann Arbor لتحديد المرحلة (وهو مُصمَّم في الأصل لمرض هودجكن) وتقييم امتداد الإصابة بالمرض في مرضى لمفوما لاهودجكن (NHL). وتتميز المراحل على النحو التالي:

▪ **المرحلة الأولى:** إصابة في منطقة واحدة من العقد اللمفاوية (I) أو إصابة موضعية لعضو أو موقع واحد خارج العقد اللمفاوية (IE)

▪ **المرحلة الثانية:** إصابة منطقتين أو أكثر من مناطق العقد اللمفاوية على الجانب نفسه من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعية لعضو أو موقع خارج العقد اللمفاوية وعقد اللمفاوية الناحية، مع إصابة مناطق أخرى من العقد اللمفاوية في نفس الجانب من الحجاب الحاجز أو دونه (IIE).

▪ **المرحلة الثالثة:** إصابة مناطق من العقد اللمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز (III)، التي قد تكون مصحوبة أيضاً بإصابة موضعية لعضو أو موقع خارج العقد اللمفاوية (IIIE)، من خلال إصابة الطحال (IIIs)، أو كليهما (IIIE + S).

▪ **المرحلة الرابعة:** إصابة منتشرة (متعددة البؤر) لواحد أو أكثر من الأعضاء خارج العقد اللمفاوية، مع إصابة مرافقة للعقد اللمفاوية أو دونها، أو إصابة معزولة لعضو خارج العقد اللمفاوية مع إصابة عقد لمفاوية بعيدة (غير ناحية).

▪ A: لا توجد أعراض جهازية

▪ B: حمى غير مبررة ≤ 38 درجة مئوية، تعرق ليلي غزير، فقدان الوزن $\leq 10\%$ من وزن الجسم

تشمل تعديلات Cotswolds ما يلي:

- X = مرض كتلي (Bulky) يُعرَّف بأنه كتلة من العقد يبلغ قطرها أكثر من 10 سم أو كتلة منصفية أكبر من ثلث عرض الصدر (المنصف)
- عدد المناطق التشريحية المصابة: يجب الإشارة إلى عدد المناطق التشريحية المصابة برمز سفلي (على سبيل المثال، II₃)

٤-٢- التشخيص التفريقي:

يشمل التشخيص التفريقي لـ DLBCL كياناً أخرى يمكن أن تسبب اعتلال العقد اللمفاوية ومظاهر باثولوجية مماثلة، تشمل داء وحيدات النوى الخمجي والخباثات كبيرة الخلايا مثل الكارسينوما، ميلانوما، وأنواع أخرى من اللمفوما. يعتمد التشخيص التفريقي للمرضى الذين يعانون من إصابة خارج العقد اللمفاوية على أعراض التظاهر.

❖ داء وحيدات النوى الخمجي (Infectious mononucleosis):

يملك كل من داء وحيدات النوى الخمجي والمتغير الأرومي المناعي (immunoblastic) DLBCL أرومات مناعية بارزة وخلايا شبيهة بهودجكن في خزعة العقد اللمفاوية. مع ذلك، تسود الخلايا التائية في داء وحيدات النوى الخمجي، بينما تسود الخلايا البائية في DLBCL.

❖ "اللمفوما في المنطقة الرمادية" "Gray zone lymphoma":

يستخدم هذا المصطلح من قبل بعضهم لوصف اللمفومات ذات المظاهر الشكلية و/أو المناعية و/أو النمط الجيني التي تكون إما وسطية بين DLBCL ولففوما بوركيت أو بين DLBCL ولففوما هودجكن لكنها لا تناسب حقاً أيّاً من تلك الفئات. تفتقر هذه المصطلحات إلى الدقة ولا تستخدم في التصنيف الحالي لمنظمة الصحة العالمية [17].

❖ لمفوما بوركيت:

قد يكون التفريق بين DLBCL ولففوما بوركيت أمراً صعباً نظراً لأن DLBCL يمكن أن تحتوي على جزء عال التكاثر وتشوهات جينية خلوية، مثل $t(8;14)$ ، التي تشاهد عادة في لمفوما بوركيت، ويمكن أن تملك لمفوما بوركيت مظاهر شكلية غير نمطية، بما في ذلك بعض الاختلافات في حجم الخلية [4]. في مراجعة عام ٢٠١٦ لنظام تصنيف منظمة الصحة العالمية، تم التخلص من فئة وصفت سابقاً باسم "لمفوما الخلايا البائية غير القابلة للتصنيف مع ميزات وسطية بين DLBCL ولففوما بوركيت" بسبب مخاوف بشأن قلة الدقة في التعريف وغياب الاتساق في تطبيقه [17]. بدلاً من ذلك، اقترح ما يلي:

- يجب تصنيف الأورام التي تُبدي بعض المظاهر الشكلية غير النمطية ولكن لها مظاهر النمط المناعي والجيني للمفوما بوركيت على أنها لمفوما بوركيت.

- تم وضع معظم الأورام التي تملك إعادة ترتيب في MYC، BCL2 و/أو BCL6 في فئة جديدة: "لمفوما الخلايا البائية عالية الدرجة مع إعادة ترتيب MYC، BCL2 و/أو BCL6" باستثناء الأورام النادرة التي لديها إعادة الترتيب هذه ولكنها تشبه اللمفوما الأرومية (lymphoblastic lymphoma) أو اللمفوما الجريبية.

■ يجبُ تصنيفُ الحالات التي تبدي مظاهرَ شكليةً وسطيةً بين DLBCL ولمفوما بوركيت وتفتقر إلى إعادة الترتيب في MYC، BCL2، و BCL6 على أنها "لمفوما الخلايا البائية عالية الدرجة، غير المحددة بخلاف ذلك".

تشمل الميزات التي توجهُ نحو DLBCL بدلاً من لمفوما بوركيت أو "لمفوما الخلايا البائية عالية الدرجة" من الفئات المذكورة سابقاً وجود تشوهاتٍ جينيةٍ خلويةٍ معزولةٍ تتضمنُ تلوين BCL6 أو BCL2 و Ki-67 في أقل من ٩٥% من الخلايا السرطانية. يعدُّ التعبيرُ عن BCL2 (الموجود في معظم DLBCL وغالباً ما يكون غائباً في لمفوما بوركيت) مفيداً في التمييز بين DLBCL ولمفوما بوركيت، ولكن لا يمكنه التمييز بين DLBCL و"لمفوما الخلايا البائية عالية الدرجة" مع إعادة ترتيب MYC، BCL2، و BCL6 أو دونه، و كثيراً ما تُفترط هذه الأورام في التعبير عن BCL2 [4].

❖ لمفوما هودجكن:

يوفرُ نظامُ تصنيفِ منظمةِ الصحة العالمية لعام ٢٠١٦ فئةً متداخلةً تُسمى "لمفوما الخلايا البائية، غير القابلة للتصنيف، مع مظاهرَ وسطيةً بين DLBCL ولمفوما هودجكن الكلاسيكية" [17]. تشملُ هذه الفئة الأورام التي تشبه شكلياً لمفوما هودجكن الكلاسيكية، ولكن لها أنماطٌ مناعيةً أكثر شيوعاً في DLBCL. يمكنُ لبعض حالاتِ اللمفوما كبيرة الخلايا البائية الغنية بالخلايا النّاسجة (histocyte) أو الخلايا التائية أن تشبه لمفوما هودجكن إما من النوع الذي تسودُ فيه الخلايا اللمفاوية أو النوع الكلاسيكي الغني بالخلايا اللمفاوية [22]. عادةً ما تملكُ لمفوما هودجكن مع سيطرة الخلايا اللمفاوية (LPHL) نمطَ نموٍ عقديٍّ وتظهرُ بمرضٍ منخفضٍ المرحلة، على عكس اللمفوما كبيرة الخلايا البائية الغنية بالخلايا النّاسجة/الخلايا التائية، التي تنمو في نمطٍ منتشرٍ وتظهرُ عادةً بمرضٍ منتشرٍ يشملُ الكبدَ والطحال. مع ذلك، فإنَّ التمييزَ بين الحالات غير المعتادة من اللمفوما كبيرة الخلايا البائية الغنية بالخلايا النّاسجة/الخلايا التائية في المرحلة المتقدمة وبين LPHL قد يكون صعباً، لأنَّ الخلايا الورمية في هذين الاضطرابين لها أنماطٌ مناعيةٌ مماثلة. عادةً ما يتمُّ تمييزُ النوع الفرعي الغني بالخلايا اللمفاوية من لمفوما هودجكن بسهولةٍ أكثر عن طريق التعبير عن الواسمات الخاصة بالأشكال الكلاسيكية من لمفوما هودجكن، مثل CD15 و CD30، ووجود فيروس Epstein-Barr، والذي يمكن اكتشافه في ٤٠% من لمفوما هودجكن الكلاسيكية الغنية بالخلايا اللمفاوية، ولكنه لا يترافقُ مع اللمفوما كبيرة الخلايا البائية الغنية بالخلايا النّاسجة/الخلايا التائية.

❖ لمفوما الخلايا الكبيرة الكشمية (ALCL):

تتطابقُ حالاتُ المتغيرِ الكشمي لـ DLBCL شكلياً مع تلك الخاصة بلمفوما الخلايا الكبيرة الكشمية. المعيار التشخيصي الرئيسي لمثل هذه الحالات هو التعبير عن مستضدات الخلايا البائية، التي لا توجد في ALCL.

❖ التحوّل النسيجي (Histologic transformation):

إنّ بعض المرضى الذين يُبدونَ موجوداتٍ باثولوجيّةً متوافقةً مع DLBCL يكونُ لديهم لمفوما بطيّئة غيرُ مُشخّصة سابقاً (على سبيل المثال، لمفوما جُريبية) التي خضعت لتحوّلٍ نسيجيّ. قد يكونُ لدى هؤلاء المرضى سوابقُ ضخامةٍ متكررةٍ في العقد اللمفاوية، مع تطوّرٍ سريعٍ حديثٍ لضخامة العقد اللمفاوية، ارتشاحٌ في المواقع خارج العقد، تطوّرُ أعراضٍ جهازية، و/أو ارتفاعُ نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) في الدم.

يمكنُ أن تختلفَ الدراسةُ النسيجيةُ اختلافاً كبيراً في أقسامٍ مختلفةٍ من العقدة اللمفاوية نفسها. على هذا النحو، فإن الفحص الدقيق للعقد اللمفاوية التي تم أخذ عينات منها هو المفتاح لتحديد ما إذا كان أحد مكونات DLBCL موجوداً أم لا. تشير المظاهرُ النسيجيةُ المتضاربة إلى تحوّلٍ نسيجيّ للمفوما بطيّئة غير مُشخّصة سابقاً. على سبيل المثال، يمكنُ تحديدُ تكاثُرٍ للخلايا البائية الصغيرة في نقي العظم لدى مريض يعاني من إصابة الخلايا البائية الكبيرة في عقدةٍ لمفاوية. يشيرُ اكتشافُ مناطقٍ من DLBCL داخل العقدة اللمفاوية إلى تحوّلٍ إلى مرحلةٍ عدوانيةٍ من المرض.

❖ الكارسينوما (Carcinoma):

قد تشبهُ إصابةُ العقد اللمفاويةِ بالكارسينوما، من الناحيةِ الشكّليةِ، DLBCL في أنّ كلا الورمين يتكوّنانِ من خلايا غير نمطيةٍ كبيرة. يمكنُ تمييزُ الكارسينوما بسهولةٍ عن DLBCL من خلال إظهار السيتوكيراتين (cytokeratins) بالتلوينات الكيميائية النسيجية المناعية.

❖ الميلانوما (Melanoma):

تحتوي كلٌّ من DLBCL والميلانوما على خلايا غير نمطيةٍ كبيرة ويمكنُ أن تشملَ العقد اللمفاوية. مع ذلك، على عكس DLBCL، تكونُ الميلانوما إيجابيةً لـ S100، HMB-45، و/أو Melan A.

الفصل الثالث: تحديد الخطر، العلاج، العوامل الإنذارية

١-٣- الإنذار وتحديد الخطر:

بالنسبة للمفوما لاهودجكن عامة، تبلغ نسبة البقاء لـ ٥ سنوات ٧٣.٢٪، بناءً على بيانات ٢٠١١-٢٠١٧ [1]. تشير البيانات إلى أن معدلات البقاء لـ ٥ سنوات في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة أعلى بالنسبة للأفراد البيض منها بالنسبة للأفراد المنحدرين من أصل أفريقي، والتي قد تعكس العوامل الاجتماعية والاقتصادية. تتمتع النساء أيضاً بنتائج أفضل للبقاء، كما هو الحال بالنسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن ٦٥ عاماً [23].

تحسنت النتائج السريرية لمرضى المفوما خلال العقود الماضية نتيجةً لعدة عوامل تشمل ما يلي:

- الفهم الأفضل للأمراضية وبيولوجيا الخباثات للمفاوية
- التقدم التكنولوجي الذي أدى إلى تحسين دقة التشخيص (مثل التثمين المناعي، الوراثة الخلوية، أو دراسات التثمين الجيني) وتحديد المرحلة (التصوير الوظيفي)
- تحديد مشعات سريرية وواسمات حيوية قادرة على التنبؤ بالنتائج السريرية و/أو الاستجابة للعلاج
- اعتماد العلاج الكيميائي بجرعات عالية وزرع الخلايا الجذعية الذاتية للمرضى المصابين بمرض ناكس/مقاوم للعلاج
- تطوير أدوية جديدة وفعالة في تدبير الخباثات للمفاوية واعتمادها (مثل الأضداد وحيدة النسيلة)

❖ تصنيف الخطر والعلامات الإنذارية في DLBCL:

يؤثر تصنيف الخطر تأثيراً مهماً في تدبير مرضى DLBCL ويجب إجراؤه قبل بدء العلاج. كان المشعر الإنذاري الدولي (IPI) نتيجة جهد تعاوني من ١٦ مؤسسة في أوروبا وأمريكا الشمالية استخدمت مجموعة بيانات تحتوي على معلومات سريرية لما يقرب من ٢٠٠٠ مريض [24]. يتم حساب نقاط IPI (الجدول ١) من خلال مجموع وجود وجود خمسة متغيرات متاحة بسهولة أو غياب وجودها في معظم الممارسات السريرية: العمر ≤ 60 سنة، الحالة الأدائية ≤ 2 ، ارتفاع LDH، المرحلة الثالثة أو الرابعة بتصنيف Ann Arbor، وإصابة موقعين أو أكثر من خارج العقد). بناءً على النتيجة الإجمالية، يُصنّف

مرضى DLBCL في ٤ مجموعاتٍ من فئات الخطر (منخفض، متوسط منخفض، متوسط مرتفع، ومرتفع) مع بقيا كلفة تتراوح بين ٢٣-٧٥%.

تمّ التحقّق من IPI في عديد من التجارب السريرية قبل دمج ريتوكسيماب وبعده في علاج مرضى DLBCL. كذلك تمّ التحقّق من IPI في لمفوما لا هودجكن العدوانية الناكسة.

إضافةً إلى ذلك، تمّت صياغة تعديلات على المشعر التنبؤي الأصلي، مثل IPI المعدّل حسب العمر للمرضى الذين تقلّ أعمارهم عن ٦٠ عاماً ومشعر rituximab-IPI مع قوّة تنبؤية مماثلة.

الجدول (١): المشعر الإنذاريّ الدولي (IPI)

البقيا الكلية لـ ٣ سنوات [11]

المشعر الإنذاريّ الدولي (IPI)

عواملُ الخطرِ	العمر < ٦٠ سنة
	LDH المصلي < الطبيعي
	المرحلةُ (III-IV)
	الحالةُ الأدائيَّةُ: ٢-٤
	الإصابة خارج العقد ≤ موقعين
فئاتُ الخطرِ	منخفض (النقاط: ٠-١)
	متوسَّط منخفض (النقاط: ٢)
	متوسَّط مرتفع (النقاط: ٣)
	مرتفع (النقاط: ٤-٥)
	٩١%
	٨١%
	٦٥%
	٥٩%

المشعر الإنذاريّ الدولي (IPI) المعدّل حسب العمر (المرضى ≥ ٦٠ سنة)

عواملُ الخطرِ	LDH المصلي < الطبيعي
	المرحلةُ (III–IV)
	الحالةُ الأدائيَّةُ: ٢–٤
فئاتُ الخطرِ	منخفض (النقاط: ٠)
	متوسَّط منخفض (النقاط: ١)
	متوسَّط مرتفع (النقاط: ٢)
	مرتفع (النقاط: ٣)

في حين أنَّ القيمة السَّريرية لنتيجة IPI مهمة للغاية، لا سيَّما عند تحليل النتائج عبر عديد من التجارب السَّريرية، إلا أنَّها لا توفر معلومات ثاقبة فيما يتعلَّق ببيولوجيا المرض، بما في ذلك آليات مقاومة العلاجات الفعَّالة. تؤكد هذه الحقيقة على الحاجة إلى تحديد المزيد من المُشعرات الحيوية ذات التمثيل البيولوجي لاستجابة المرض والتحقُّق من صحتِّها باستخدام التقنيَّات الحديثة مثل تميُّط التعبير الجيني أو التَّحليل الصُّبغي المُقارن.

في مجموعة كبيرة متعدِّدة المراكز، أفاد Alinari et al أنَّ مرضى CD5 + DLBCL لديهم إنذار سيِّئ على الرغم من العلاج الكيميائي الأولي المحتوي على ريتوكسيماب. علاوةً على ذلك، تشير نتائجهم إلى أنَّ زرع الخلايا الجذعية قد فشل في إنقاذ غالبية هؤلاء المرضى [25].

❖ العوامل الإنذارية في المرحلة المبكرة

حلَّت عدَّة دراسات العوامل التي تتنبَّأ بمعدَّلات البقاء لمرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة ذات المرحلة المحدودة (المرحلة I و II، غير الكتلية) الذين عولجوا ببرامج نمطية مشتركة.

في دراسة أجرتها Southwestern Oncology Group (SWOG)، كان معدَّل البقاء لـ ٥ سنوات أفضل في المرضى الذين حصلوا على درجة أقل في مشعر IPI [26]. تمَّ العثور على نتائج مماثلة في دراسة أجريت على ٣٠٨ مرضى مصابين بمرضٍ محدودٍ عولجوا بثلاث دوراتٍ من نظامٍ يحتوي على دوكسوروبيسين متبوعاً بالعلاج الشعاعي.

في دراسة مجموعة الأورام التعاونية الشرقيَّة (ECOG)، كان معدَّل البقاء بدون مرضٍ لـ ٦ سنوات للمرضى الذين حقَّقوا هودةً تامَّةً أكبر في المرضى الذين تلقَّوا العلاج الكيميائي إضافةً إلى العلاج الشعاعي مقارنةً بالمرضى الذين تلقَّوا العلاج الكيميائي فقط (٧٣% مقابل ٥٦%، على التوالي) [27]. قارنت الدراسة ٨ دوراتٍ من نظام CHOP مع معالجةٍ شعاعيةٍ أو دونها، في مرضى المرحلة I أو II المصابين بمرضٍ كتليٍّ (bulky) أو خارجٍ عقديٍّ غيرٍ معالجٍ مسبقاً. على الرُّغم من الاختلافات في البقاء الخالية من المرض، كانت معدَّلات البقاء الكلية في المجموعتين متشابهةً (٦٤% لمجموعة العلاج الكيميائي مع الشعاعي مقابل ٦٠% للمرضى بدون علاج شعاعي). كان المرضى الذين يعانون من إصابةٍ ثلاثيةٍ مواقعٍ أو أكثر والمرضى مع حالةٍ أدائيةٍ أضعفٍ أكثر عرضةً لفشل العلاج بنظام CHOP، سواءً مع العلاج الشعاعي أم بدونهِ [27].

تشير نتائج كل هذه الدراسات إلى أنه يمكن استخدام العلاج النموذجي المركب لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض محدود المرحلة I مع درجة IPI تساوي صفر. يبدو أن هذه المقاربة أقل نجاحاً في مرضى المرحلة I أو II المصابين بمرض كتلي (bulky)، أو إصابة ثلاثة مواقع خارج عقديّة على الأقل، أو ارتفاع درجات IPI.

٢-٣- العلاج:

يجب أن توضع استراتيجيات العلاج موضعاً طبقاً وفقاً للعمر، IPI، وجدوى الجرعات العالية. في الحالات التي يكون فيها حمل الورم مرتفعاً، يُنصح بالاحتياطات مثل إعطاء بريدنيزون لعدة أيام علاجاً أولياً لتجنب متلازمة الانحلال الورمي. ينبغي تجنب تخفيض الجرعات بسبب السمية الدموية. تسوغ حمى نقص العدلات الاستخدام الوقائي لعوامل النمو المكونة للدم في المرضى الذين عولجوا بقصد الشفاء وفي المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٦٠ عاماً.

❖ المرضى الشباب مع خطر منخفض (IPI = 0) بدون مرض كتلي (bulky):

العلاج المعياري الحالي هو ست دورات من العلاج الكيميائي المركب من سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، وبريدنيزون (CHOP) مع ست جرعات من ريتوكسيماب تُعطى كل ٢١ يوماً^[28]. لم تثبت فائدة التكثيف (Consolidation) بالعلاج الشعاعي للمواقع الأولية غير الكتلية في المرضى الذين عولجوا باستخدام ريتوكسيماب^[29].

❖ المرضى الشباب مع خطر منخفض-متوسط (IPI = 1) أو (IPI = 0) مع مرض كتلي:

تُثبت أن العلاج بنظام R-CHOP (٢١ X ٦) (ست دورات تُعطى كل ٢١ يوماً) مع العلاج الشعاعي لمواقع المرض الكتلي فعال في هذه المجموعة من المرضى^[28]. بدلاً من ذلك، تُثبت أن تكثيف العلاج الكيميائي باستخدام نظام R-ACVBP (ريتوكسيماب، دوكسوروبيسين، فينديزين، سيكلوفوسفاميد، بليوميسين، بريدنيزولون) الذي يُعطى كل أسبوعين، يُحسن البقاء مقارنةً بثماني دورات من R-CHOP

في هذه الفئة، ولكن تم حذف العلاج الشعاعي في ذراعي هذه التجربة [30]. في هذه المجموعة من المرضى، يُوصى باستخدام R-CHOP (X1 ٢١) مع العلاج الشعاعي لمواقع المرض الكتلّي أو النظام المكثف R-ACVBP.

❖ المرضى الشباب مع خطر مرتفع-متوسط أو مرتفع (IPI المعدل حسب العمر ≤ 2):

لا يوجد معيارٌ حاليٌّ في هذه المجموعة الفرعية. غالباً ما يتم تطبيق ست إلى ثماني دوراتٍ من العلاج الكيميائي بنظام CHOP جنباً إلى جنبٍ مع ثماني جرعاتٍ من ريتوكسيماب تُعطى كل ٢١ يوماً. لم يُظهر العلاج المكثف بالجرعة باستخدام R-CHOP الذي يُعطى كل ١٤ يوماً ميزةً في البقاء مقارنةً بـ R-CHOP القياسي الذي يُعطى كل ٢١ يوماً [31]. في هذه التجربة، فشل نظام R-CHOP الذي يُعطى كل ١٤ يوماً في إظهار نتيجة أفضل في أيٍّ من المجموعات الفرعية لـ DLBCL، بما في ذلك المرضى الشباب مع خطرٍ منخفضٍ. كثيراً ما يُستخدم العلاج المكثف بنظام R-ACVBP أو R-CHOEP (ريتوكسيماب، سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، إيتوبوسيد، وبريدنيزون) ولكن لم تُقارن هذه الأنظمة مباشرةً مع R-CHOP في هذه الفئة [32].

تم تقديم أربع تجارب عشوائية تقارن (ريتوكسيماب + العلاج الكيميائي) متبوعاً بجرعاتٍ عاليةٍ من العلاج الكيميائي وزرع الخلايا الجذعية الذاتية مقابل إعطاء (ريتوكسيماب + العلاج الكيميائي) لوحده. أظهرت تجربتان فائدةً في البقاء الخالية من الترقى (PFS) للجرعات العالية من العلاج الكيميائي وزرع الخلايا الجذعية الذاتية ولكن دون تأثيرٍ على البقاء الكلية [33] [34]، بينما فشلت تجربتان في إظهار التحسن في ذراع الجرعات العالية من العلاج الكيميائي [32] [35].

لذلك، يظل استخدام الجرعات العالية من العلاج الكيميائي وزرع الخلايا الجذعية الذاتية خطأً أولٍ تجريبياً أو يمكن اقتراحه لمرضى مختارين مرتفعي الخطورة. إن أثر التكثيف بالعلاج الشعاعي في المواقع الأولية للمرض الكتلّي (bulky) غير معروف. يخضع دور المسح المرحلي بـ PET لاختيار المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من التكثيف بزرع الخلايا الجذعية الذاتية أو بالعلاج الشعاعي للتقييم.

❖ المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ٦٠-٨٠ عاماً:

العلاج المعياري الحالي هو ست إلى ثماني دوراتٍ من العلاج الكيميائي المركّب من (CHOP) إضافةً إلى ثماني جرعاتٍ من ريتوكسيماب تُعطى كلّ ٢١ يوماً [36]. لم يُظهر R-CHOP الذي يُعطى كل

١٤ يوماً ميزةً أفضلَ في البقاء مقارنةً بـ R-CHOP الذي يُعطى كل ٢١ يوماً [31]. إذا تمَّ إعطاء R-CHOP كل ١٤ يوماً، فستكون ست دوراتٍ من CHOP مع ثماني دوراتٍ من ريتوكسيماب كافيةً [37]. في المرضى الذين يعانون من مرضٍ موضعي ($IPI = 0$)، لم تظهر أيُّ فائدةٍ من التثقيب بالعلاج الشعاعي في المرضى الذين عولجوا قبل إدخال ريتوكسيماب [38]، ولكن أشارت دراسةٌ إلى أنّ التشعيع يمكن أن يُحسنَ نتائج المرضى المسنين مع مرضٍ كثلي (bulky) [39].

يُوصى بإجراء تقييم شاملٍ لكبار السن من أجل التأكد من الأمراض المرافقة والتدهور الوظيفي لتوجيه اختيار العلاج لدى هؤلاء المرضى. يمكن استخدام علاج R-CHOP عادةً حتى سن ٨٠ عاماً في المرضى المناسبين ولكن يوصى بتعديل العلاج وفقاً لتقييم الشيخوخة [40].

❖ المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٨٠ عاماً:

يمكن أن يؤدي الجمع بين ريتوكسيماب والعلاج الكيميائي المُخفّف، مثل R-miniCHOP، إلى هودةٍ تامةٍ وبقيا طويلةٍ في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٨٠ عاماً [41]. يمكن التفكير بحذف دوكسوروبيسين أو الاستعاضة عنه بجيمسيتابين، إيتوبوسيد، أو ليبوسومال دوكسوروبيسين منذ البداية أو بعد بضع دوراتٍ في المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة قلبية أو ضعفٍ شديدٍ [42].

٣-٣ - تقييم الاستجابة للعلاج:

❖ التقييم ما بعد العلاج:

إنَّ مسح PET هو الآن المعيارُ الموصى به للتقييم ما بعد العلاج في DLBCL [43]. اقترح التصنيفُ الأخيرُ المستندُ إلى معايير Deauville (الجدول ٢) فئاتٍ استجابةٍ مختلفةٍ، تُسمَّى "فئات الاستجابة الاستقلابية" [44]:

تُعرَّف الاستجابةُ الاستقلابيةُ الكاملةُ (CMR) عندما لا يكونُ هناكُ قِبَطٌ متبقٍّ أو إذا كان القِبَطُ المتبقي أقلَّ من نشاط الكبد أو مساوياً له (درجة Deauville ١-٣)، مع دليلٍ على كتلةٍ متبقيةٍ في الجزء المَقْطَعي المَحْوسَب من المسح أو دونه، وبدون آفاتٍ في نقي العظم. نظراً لأنَّ معظمَ المرضى الحاصلين على الدرجة ٣ (قِبَطٌ أكبرُ من نشاطِ المُنصَّف) لديهم إنذارٌ جيِّدٌ مع العلاج القياسي، فقد تمَّ تضمينُ الدرجة ٣ في فئةِ CMR ولكن يُوصى بإجراء تقييمٍ دقيقٍ لهؤلاء المرضى.

تشيرُ درجاتُ Deauville ٤ و ٥ إلى وجودِ مرضٍ متبقٍّ في معظم الحالات. يتمُّ تحديدُ ثلاثِ فئاتٍ من الاستجابة من خلال مقارنةِ القِبَطِ المتبقي مع قِبَطِ الورم في المسح الأساسي:

- الاستجابة الاستقلابية الجزئية: عندما ينخفضُ القِبَطُ
- لا توجدُ استجابةً استقلابيةً: عندما لا يتغيَّرُ القِبَطُ
- مرضٌ استقلابيٌّ متروكٌ (PMD): عندما يزدادُ القِبَطُ

الجدول (٢): معايير Deauville لمسح PET

النقاط	الوصف
1	لا قِبَط
2	قِبَطٌ أقلُّ من نشاطِ المُنصَّف أو مساوٍ له
3	قِبَطٌ أكبرُ من نشاطِ المُنصَّف ولكن أقلُّ من نشاطِ الكبد أو مساوٍ له
4	زيادة متوسطة في القِبَط مقارنة بالكبد
5	زيادة ملحوظة في القِبَط إلى الكبد و/أو آفات جديدة

❖ التقييم المرحلي:

يمكن استخدام التصوير في منتصف العلاج بعد ثلاث إلى أربع دورات لاستبعاد الترقى في الممارسة السريرية. يُجرى عادةً بالتصوير المقطعي المحوسب ولكن يمكن أيضاً استخدام مسح PET عند توفره [44]. لا يُوصى بتغيير العلاج على أساس مسح PET المرحلي، إلا إذا كان هناك دليل واضح على الترقى. ثبت أن التقييم المبكر بمسح PET الذي يجرى بعد دورة أو دورتين من العلاج ينبئ بالنتيجة، ولكن يجب أن يكون محجوزاً للتجارب السريرية في الوقت الحاضر.

٤-٣- المتابعة:

يملك مرضى DLBCL الخاليين من الأحداث بعد سنتين بقيا كليةً مماثلةً لعموم السكان، مما يؤكد الحاجة إلى مراقبة المرض مراقبة خاصة في هذه المرحلة المبكرة [45]. يوصى بالقصة المرضية والفحص السريري الدقيق كل ثلاثة أشهر لمدة سنة، ثم كل ستة أشهر لمدة سنتين إضافيتين، ثم مرة واحدة في السنة مع الانتباه لتطور أورام ثانوية أو غيرها من الآثار الجانبية طويلة الأمد للعلاج الكيميائي. ينبغي إجراء تعداد الدم بعد ٣، ٦، ١٢، و ٢٤ شهراً، وبعد ذلك فقط حسب الحاجة لتقييم الأعراض المشبوهة أو الموجودات السريرية لدى هؤلاء المرضى المناسبين لمزيد من العلاج.

تعدّ الفحوصات الشعاعية الدنيا بعد ٦، ١٢، و ٢٤ شهراً من انتهاء العلاج بالأشعة المقطعية ممارسة شائعة، ولكن لا يوجد دليل قاطع على أن التصوير الروتيني للمرضى في حالة الهوادة التامة يوفر أي ميزة في النتائج، وقد يزيد من حدوث خباثات ثانوية [46]. لا يوصى بالمراقبة الروتينية بمسح PET. قد يتطلب المرضى المعرضون لخطر مرتفع مع خيارات علاجية (شافية) تقييماً أكثر تواتراً.

❖ DLBCL الناكسة والمعدّنة:

الحدوث: عامةً، ينكس أكثر من ٣٠% من DLBCL في النهاية. يُقدّر معدلُ الحدوثِ في الاتحاد الأوروبي بحوالي ١٠٠/١ ألف/سنة. إضافةً إلى العواملِ الإنذاريّةِ الأولى، فإنَّ طبيعةَ العلاجاتِ السابقةِ والوقتَ المنقضي من العلاجِ الأولي لهما أهميّةٌ قصوى [2].

التّشخيصُ: في المرضى الذين يُشتبهُ في حدوثِ النّكسِ لديهم بناءً على الدراساتِ التّصويريّةِ، يجبُ تأكيدُ التّشخيصِ عبرَ الخزعةِ قبل الانتقالِ إلى علاجِ الخطّ الثاني. في هذه الظروفِ، تعدُّ خزعةُ الإبرةِ مقبولةً كاستقصاءٍ أوّلي.

تحديدُ المرحلةِ وتقييمُ الخطرِ: يجبُ أن يخضعَ المرضى الذين لا يزالون قابليين للعلاجِ الشّافي للفحوصاتِ نفسها كما في التّشخيصِ لأوّل مرّة.

العلاجُ: تنطبقُ التّوصياتُ التّاليّةُ على المرضى الذين تلقّوا علاجَ الخطّ الأوّل المناسب الذي يحتوي على ريتوكسيماب وأنتراسيكلين.

في المرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن ٦٥-٧٠ عاماً مع حالةٍ أدائيّةٍ جيّدةٍ ولا يعانون من قصورٍ عضويٍّ كبيرٍ، يوصى باستخدام الأنظمةِ الإنقاذيّةِ باستخدام ريتوكسيماب والعلاجِ الكيميائي المُتبعِ في المرضى المستجيبين بالعلاجِ الكيميائي عالي الجرعة وزرع الخلايا الجذعيّةِ الذاتيّ [2]. يبدو أنّ الأنظمةَ الإنقاذيّةَ مثل R-DHAP (ريتوكسيماب، سيسبلاتين، سيتارابين، ديكساميثازون) أو R-ICE (ريتوكسيماب، إيفوسفاميد، كاربوبلاتين، إيتوبوسيد) لها نتائجٌ متماثلةٌ [2]. مع ذلك، فقد ثبتَ أنّ R-GDP (ريتوكسيماب، سيسبلاتين، جيمسيتابين، ديكساميثازون) له فعاليّةٌ R-DHAP نفسه ولكن أقلّ سميّةً منه [47]. اقترحت إحدى الدراساتِ ميّزةً مُحتملةً لـ R-DHAP في النوع الفرعي (نمط الخلايا البائية الإنتاشيّة)، لكن هذا يحتاج إلى تأكيد [48].

يعدُّ نظامُ BEAM (كارموستين، إيتوبوسيد، سيتارابين، ملفالان) أكثرَ أنظمةِ الجرعاتِ العاليةِ استخداماً. يمكنُ استخدامُ العلاجِ الشّعاعي الإضافي، خاصّةً في الحالاتِ القليلةِ ذاتِ المرحلةِ المحدودةِ من المرضِ، ولكن لم يُقيّم هذا مطلقاً في التجاربِ المحكّمة. لا يوصى بالصيانة باستخدام ريتوكسيماب [49]. يمكن التفكيرُ بالزّرع الخيفي من شقيقٍ أو مُتبرّعٍ مُطابقٍ غير ذي قرابةٍ في المرضى الذين يعانون من مرضٍ معدّ، نكسٍ مبكّرٍ، أو نكسٍ بعد زرع الخلايا الجذعيّةِ الذاتيّ.

تقييمُ الاستجابة: معاييرُ الاستجابةِ ماثلةٌ لتلكِ الخاصّةِ بتقييم علاجِ الخطّ الأوّل. يجبُ إجراءُ تقييمٍ بعد ثلاث إلى أربع دوراتٍ من نظامِ الإنقاذ (قبل العلاجِ بجرعةٍ عالية) وبعد نهايةِ كلّ العلاج. ترتبطُ نتائجُ PET قبل العلاجِ بجرعةٍ عاليةٍ بالنتائجِ السّريريّةِ [50].

المتابعةُ: إنّ متابعةَ المرضى في الاستجابةِ الثّانيةِ هي نفسها بالنسبةِ للاستجابةِ الأولى.

٥-٣- الواسماتُ الحيويَّةُ المصليَّةُ الإنذاريَّةُ:

❖ الخُصَابُ:

إنَّ فقرَ الدَّم من الموجوداتِ المتكرِّرة لدى مرضى DLBCL. تسهمُ عدَّةُ عواملٍ في ذلك، بما في ذلك قلة كفايَّةِ اصطناع إريثروبويتين، الإفراطُ في إنتاج الإنترلوكين-٦، وسوء استخدام مخازن الحديد التي تبدو كافيةً. عامَّةً، يبدو أنَّ مستويات الخُصَاب التي تقلُّ عن متوسطِ السُّكَّان تترافقُ ببقيا كليَّة (OS) لـ ٥ سنواتٍ وبقيا خاليةً من الأحداث (EFS) أقلَّ، حتى لو كانت مستويات الخُصَاب خارجَ مجالِ فقرِ الدَّم [51].

كما تمَّ استكشافُ الأهميَّةِ الإنذاريَّةِ للخُصَاب لدى مرضى DLBCL بالمشاركة مع المُشعراتِ المخبريَّةِ الأخرى. على سبيل المثال، ذكرَ Candelaria et al أنَّ الحالةَ الأدائيَّةَ < ٢، ارتفاع < ٢2- ميكروغلوبولين، المرض الكتلي (bulky)، والخُصَاب > ١٠ غ/دل كُلُّها عواملٌ إنذاريَّةٌ مستقلَّةٌ للبقيا الكليَّة في المرضى بعمر يتجاوزُ ٦٥ سنةً. باستخدام هذه المُشعراتِ الأربعة، قاموا بإنشاء نظام نقاطٍ إنذاريٍّ، والذي حدَّدَ بنجاحٍ ثلاثَ مجموعاتٍ بمعدَّلاتٍ بقيا كليَّةٍ مُختلفةٍ اختلافاً كبيراً [52].

❖ الصُّفِيحاتُ:

إنَّ نقصَ الصُّفِيحاتِ شائعٌ لدى مرضى DLBCL. تسهمُ عواملٌ مُختلفةٌ في ذلك، مثل ارتشاح نقي العظم، الخُمج، تشظِّي الطحال، خلل التَّنَسُّج النَّقوي، وتخربُّ الصُّفِيحاتِ المتواسطُ مناعياً. أفادت دراسةُ Chen et al أنَّ نقصَ الصفيحات كان عاملاً إنذارياً سيئاً للبقيا الكليَّة والبقيا الخالية من ترقى المرض (PFS) [53].

استكشفت دراسةٌ أخرى أيضاً القيمةَ الإنذاريَّةَ للعددِ المنخفضِ من الصُّفِيحات، وحدَّدت كلاً من عددِ الصُّفِيحات الذي يقلُّ عن ١٠٠ X ١٠/لتر وألبومين المصل الذي يقلُّ عن ٣.٥ غ/دل عواملَ إنذاريَّةٍ للبقيا الكليَّة السيئةً مستقلَّةً عن IPI. باستخدام كلي المشعريين، قاموا بتصميمِ مشعرٍ يُسمَّى (درجة ألبومين-صفيحات)، الذي حدَّدَ ثلاثَ مجموعاتٍ بمعدَّلاتٍ مُختلفةٍ تحديداً ملحوظاً من البقا الكليَّة لـ ٥ سنواتٍ والبقيا الخالية من الأحداث [54].

❖ كريات الدم البيضاء:

نظراً للآثار التي تتركها الاستجابة الالتهابية الجهازية ومناعه المضيف في بيولوجيا اللمفوما، يمكن أن تعمل العديد من الواسمات الحيوية المرتبطة بالمناعة كأدوات إنذارية في DLBCL. أبرز الأمثلة هو العدد المطلق للخلايا اللمفاوية (ALC) والعدد المطلق للوحيدات (AMC)، و يرتبط انخفاض ALC وازدياد AMC بنتائج أسوأ [55].

مع ذلك، على غرار IPI، فإن ALC و AMC كمتغيرات مفردة غير قادرة على تحديد المرضى المعرضين لخطر مرتفع حقاً. لذلك، تمت مشاركة ALC و AMC معاً لزيادة الأهمية الإنذارية. على سبيل المثال، تم استكشاف نسبة AMC إلى ALC مشعراً إنذارياً، وسمحت هذه النسبة بتقسيم المرضى إلى ثلاث فئات للخطر [56].

تم أيضاً دمج ALC و AMC مع مشعرات أخرى لإنشاء مقاييس إنذارية. على سبيل المثال، تم دمج العدد المطلق لللمفاويات مع IPI لتطوير مشعر يُعرف باسم ALC/IPI، الذي أثبت أنه ذو أهمية كبيرة للبقيا الخالية من الأحداث والبقيا الخالية من ترقى المرض، ولكن ليس البقايا الكلية [57].

تم أيضاً دمج ALC مع LDH على شكل نسبة (LDH إلى ALC) وذكر أن ارتفاع هذه النسبة مرتبط ببقيا كلية لـ ٥ سنوات وبقيا خالية من الترقى أقل، بغض النظر عن الخلية الأصلية و IPI.

تمت دراسة العدلات أيضاً عوامل إنذارية في DLBCL. على سبيل المثال، ذكر Chen et al أن ارتفاع العدد المطلق للعدلات (ANC) كان مرتبطاً ببقيا كلية أسوأ [58]. لقد قاموا بدمج ANC مع AMC، الحالة الأدائية حسب ECOG، $\beta 2$ -ميكروغلوبولين، والإصابة خارج العقديّة لتطوير نموذج إنذاري جديد، والذي يقسم المرضى إلى خمس مجموعات معرضة للخطر مع معدلات بقيا كلية وبقيا خالية من الترقى لـ ٥ سنوات ولـ ١٠ سنوات مختلفة اختلافاً ملحوظاً [58].

كذلك تمت دراسة نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) (المحسوبة بقسمة العدد المطلق للعدلات على العدد المطلق لللمفاويات) مشعراً إنذارياً في DLBCL. ذكرت الدراسات أن المرضى الذين يملكون NLR أقل من ٣.٥ كان لديهم بقيا كلية وبقيا خالية من الترقى أعلى من الذين يملكون NLR أكبر أو تساوي ٣.٥ [59].

❖ البروتين الارتكاسي -C (CRP):

ترافقت مستويات CRP المرتفعة أيضاً بسوء البقيا الكلية والبقيا الخالية من المرض (DFS) لدى مرضى DLBCL. قِيمَت دراسة Sun et al الأهمية الإنذارية لستة مشعرات التهابية جهازية هي: CRP، ألبومين المصل، نسبة اللفافيات إلى الوحيدات، نسبة العدلات إلى اللفافيات، نسبة الصفائح إلى اللفافيات، والفيبرينوجين. في التحليل متعدد المتغيرات، كان كل من CRP، ألبومين المصل، ونسبة اللفافيات إلى الوحيدات عوامل إنذارية مستقلة للبقيا الكلية. قام الباحثون بإنشاء نموذج إنذاري جديد باستخدام هذه المشعرات الثلاثة. أكد التحليل المتقدم متعدد المتغيرات أن هذا النموذج كان بمنزلة عامل إنذاري مستقل عن IPI لكل من البقيا الكلية والبقيا الخالية من الترقى لـ ٣ سنوات [60].

تم اقتراح مشعر غلاسكو الإنذاري الذي يجمع بين CRP وألبومين المصل. امتلك المرضى مع مشعر غلاسكو أعلى بقيا كلية وبقيا خالية من الترقى أسوأ. أفاد Hao et al أنه من بين عديد من المشعرات الإنذارية القائمة على الالتهاب مثل مشعر غلاسكو الإنذاري، نسبة العدلات إلى اللفافيات، ومشعر التغذية الإنذاري، كان مشعر غلاسكو الإنذاري أقوى مؤشر للبقيا لدى مرضى DLBCL [61].

❖ ألبومين المصل:

الألبومين هو بروتين مصلي مهم في البشر يحافظ على الضغط الجرمي في البلازما ويعمل كبروتين ناقل للجزيئات الكارهة للماء. يُنتج الألبومين في الكبد بمعدل ١٥٠-٢٥٠ مغ/كغ من وزن الجسم وهو ما يمثل ٢٠% من إجمالي قدرة الكبد على اصطناع البروتين. يتم تنظيم اصطناع الكبد من خلال الضغط الجرمي، الالتهاب، توافر الأحماض الأمينية، وبدرجة أقل عن طريق الحالة التغذوية [62]. يتحفز اصطناع الألبومين بواسطة هرمون التيروتوكسين، القشرانيات السكرية، والستيرويدات الابتنائية. يحدث تقويض الألبومين كغيره من بروتينات المصل الأخرى في عديد من الأنسجة، لا سيما عن طريق حديثة pinocytosis في البطانة الوعائية [63].

غالباً ما يتم وصف حدوث نقص ألبومين الدم وسوء التغذية في مرضى السرطان وأسباب ذلك غير مفهومة تماماً. في الممارسة السريرية، ومن أجل الكشف عن سوء التغذية، تُستخدم قياسات الجسم البشري أو الواسمات المخبرية (البروتينات الكبدية مثل الألبومين والترانسفيرين). غالباً ما يُستخدم الألبومين بسبب سهولة توفره. لمدة طويلة من الزمن، كان يُفسر نقص ألبومين الدم تفسيراً حصرياً تقريباً على أنه واسم لسوء التغذية [62].

في مرضى السرطان، قد يؤثر إطلاق السيتوكينات المقوية للالتهاب (عامل نخر الورم والإنترلوكين-٦) والعوامل التقويضية أثراً أكثر أهمية في نقص ألبومين الدم [64]. قد تساهم زيادة نفوذية الأوعية الدموية مع فقدان الألبومين إلى الحيز خارج الوعائي أيضاً لدى مرضى السرطان [64].

إنَّ درجة اضطرابِ تقلُّبِ الألبومين لدى مرضى السرطان أو اللمفوما مثيرة للجدل. وصفت دراستان ضعفَ اصطناعِ الألبومين مع بقيا طبيعِيَّةٍ لدى مرضى السرطان بما في ذلك مرضى ابيضاض الدَّم واللمفوما، في حين وصفت دراساتٌ أخرى معدَّلاتِ اصطناعِ طبيعِيَّةٍ للألبومين في الأفرادِ المُصابين بسرطانِ البنكرياس المدنفين [64].

في مرضى السرطان، يُعدُّ سوءُ التَّغذية وانخفاضُ ألبومينِ المصل قبل العلاج المُضادِّ للسرطان علامةً إنذاريَّةً راسخةً. تبيَّن أنَّ انخفاضَ ألبومينِ المصل هو عاملٌ إنذاريٌّ مستقلٌّ للبقيا والإنذار في عديدٍ من الأورام الصلبة ولمفوما هودجكن [65] [66].

تمَّت دراسةُ ألبومينِ المصل على نطاقٍ واسعٍ كواسمٍ حيويٍّ إنذاريٍّ في DLBCL. على سبيلِ المثال، في دراسةٍ أجريت على مرضى بعمر ٨٠ عاماً أو أكثر يتلقون R-miniCHOP، كان ألبومينِ المصل ≥ 3.5 غ/دل هو المشعرُ الوحيدُ المرتبطُ بالبقيا الكليَّةِ السيِّئةِ في التحليلِ متعدِّدِ المتغيرات [67]. بالمثل، في دراسةٍ أخرى، وُجِدَ أنَّ ألبومينِ المصل > 3.7 غ/دل كان مرتبطاً بنتائجٍ أسوأ بعد التعديلِ حسب IPI وعدد الخلايا اللمفاويَّةِ الأولي [68]. يمكنُ تفسيرُ العلاقة بين انخفاض ألبومينِ المصل والنتائج السيِّئة للبقيا من خلال ارتباط ألبومينِ المنخفض بالحالة التَّغذويَّةِ السيِّئة، إفراز السيتوكينات، مرحلة المرض المتقدمة، والحالة المرضية المصاحبة [68].

تمَّ أيضاً دمجُ ألبومينِ المصل مع عواملٍ أخرى لتحسين قيمتهِ الإنذاريَّةِ. على سبيلِ المثال، اقترحت دراسةُ Gang et al نموذجين معدَّلين جديدين أدمجا فيهما ألبومينِ المصل > 4 غ/دل عاملاً إنذارياً سلبياً. كانَ النموذجُ الأوَّلُ هو مشعر DLBCL الإنذاري (DLBCL-PI)، والذي تضمَّنَ العمر (٧٠ عاماً)، الحالة الأدائيَّة، ألبومينِ المصل، LDH، والمرحلة. وكانَ النموذجُ الثاني هو DLBCL-IPI المعدَّل حسب العمر للمرضى بعمر ≥ 70 عاماً، الذي تضمَّنَ الحالة الأدائيَّة، ألبومينِ المصل، LDH، والإصابة خارج العقد. حدَّدَ كلا النموذجين أربع مجموعاتٍ خطِرٍ مع معدَّلاتٍ مختلفةٍ اختلافاً كبيراً للبقيا الكليَّة لـ ٥ سنواتٍ [69].

قيمت دراستٌ أخرى عديدَ من المتغيِّراتِ الإنذاريَّةِ المُحتملة، بما في ذلك ارتفاعُ CRP ونقص ألبومينِ الدَّم [70]. على الرُّغم من أنَّ كليهما كان مهمّاً في التحليل وحيد المتغيرات، احتفظ ألبومينِ المصل فقط بتأثيره الإنذاري على البقايا الكليَّة في التحليلِ متعدِّدِ المتغيرات.

سمحَ مشعرٌ إنذاريٌّ جديدٌ يُسمَّى مشعر كيوتو (Kyoto) الإنذاري الذي يشتملُ على الحالة الأدائيَّة، ألبومينِ المصل، LDH، والإصابة خارج العقد بتصنيف المرضى إلى أربع مجموعاتٍ خطِرٍ متميِّزةٍ مع معدَّلاتٍ مختلفةٍ اختلافاً ملحوظاً للبقيا الكليَّة والبقيا الخالية من ترقى المرضى لـ ٣ سنواتٍ [71].

أفادت دراسةُ Miura et al أنَّه في مرضى DLBCL بعمر ≤ 65 عاماً، ترافقَ ما يلي ترافقاً مستقلاً بنتائجٍ بقيا أسوأ: العمر < 75 عاماً، ألبومينِ المصل > 3.7 غ/دل، ومشعر تشارلسون للأمراض

المراقبة ≤ 3 . بناءً على هذه النتائج، أنشأوا مشعراً جديداً يشتمل على هذه العناصر وكان المشعراً قادراً على تمييز البقيا الكلية لـ 3 سنوات، تحمّل للأدوية السامة للخلايا، الالتزام بالعلاج، حمى نقص العدلات، والوفيات المرتبطة بالعلاج [72].

قيمت بعض الدراسات الآثار الإنذارية لنسبة الألبومين إلى الغلوبولين (AGR). كان لدى مجموعة AGR المنخفضة (> 1.22) استجابة كاملة ومعدلات بقيا كلية وبقيا خالية من الترقى أسوأ بكثير من مجموعة AGR المرتفعة (≤ 1.22)، إضافة إلى زيادة في الوفيات المرتبطة بالعلاج [73].

الجزء الثاني – الدراسة العملية

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

١-١- خلفية البحث وأهميته:

إنّ اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) هي النوع الفرعي النسيجي الأكثر شيوعاً من لمفوما لا هودجكن (NHL) وتمثل ٢٥ - ٣٥% من حالات NHL. تعدّ DLBCL مرضاً عدوانياً، وهي مسؤولة عن موت المرضى أكثر من أي شكل آخر من اللمفوما. يؤدي تصنيف الخطر تأثيراً مهماً في تدبير مرضى DLBCL ويجب إجراؤه قبل بدء العلاج. إنّ مشعر الإنذار الدولي (IPI) هو أداة شائعة لتحديد الخطر. أدّى إدخال ريتوكسيماب في نظام CHOP (سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، وبريدنيزون) إلى تحسين نتائج DLBCL تحسناً ملحوظاً. مع ذلك، على الرغم من إنشاء IPI منقح في عصر ريتوكسيماب، فإنّ قيمته الإنذارية دون المستوى الأمثل في مرضى DLBCL مرتفعي الخطورة. بدلاً من ذلك، تمّ استكشاف المزيد من الواسمات السريرية والبيولوجية للتنبؤ بإنذار DLBCL، بما في ذلك العمر، الآفات خارج العقدية، الخلية الأصلية، التعبير المشترك عن MYC و Bcl-2 أو الإزفاءات، وواسمات كيميائية حيوية مختلفة. مع تطوّر العلاج، قد تتغيّر أيضاً القيم الإنذارية لهذه الواسمات الكيميائية الحيوية. علاوة على ذلك، فإنّ أدوات الإنذار القائمة على الرؤى الجزيئية الجديدة في باثولوجيا DLBCL بعيدة حاليّاً عن التطبيق السريري الروتيني، وبالتالي هناك حاجة سريرية ذات صلة لواسمات إنذارية أكثر دقة في مرضى DLBCL.

غالباً ما يتم وصف حدوث نقص ألبومين الدم وسوء التغذية في مرضى السرطان وأسباب ذلك غير مفهومة تماماً. في الممارسة السريرية، ومن أجل الكشف عن سوء التغذية، تُستخدم قياسات الجسم البشري أو الواسمات المخبرية (البروتينات الكبدية مثل الألبومين والترانسفيرين). غالباً ما يُستخدم الألبومين بسبب سهولة توفره. لمدة طويلة من الزمن، كان يُفسّر نقص ألبومين الدم تفسيراً حصرياً تقريباً على أنّه واسم لسوء التغذية. في مرضى السرطان، قد يؤدي إطلاق السيتوكينات المقوية للالتهاب (عامل نخر الورم والإنترلوكين-٦) والعوامل التقويضية أثراً أكثر أهمية في نقص ألبومين الدم. قد تسهم زيادة نفوذية الأوعية الدموية مع فقدان الألبومين إلى الحيّز خارج الوعائي أيضاً لدى مرضى السرطان. إنّ درجة اضطراب تقلب الألبومين لدى مرضى السرطان أو اللمفوما مثيرة للجدل. وصفت دراسات ضعف اصطناع الألبومين مع بقيا طبيعية لدى مرضى السرطان بما في ذلك مرضى ابيضاض الدم واللمفوما، في حين وصفت دراسات أخرى معدلات اصطناع طبيعية للألبومين في الأفراد المصابين بسرطان البنكرياس المدنفين. في مرضى السرطان، يُعد سوء التغذية وانخفاض ألبومين المصل قبل العلاج المضاد للسرطان علامة إنذارية راسخة. تبين أنّ انخفاض ألبومين المصل هو عامل إنذاري مستقل للبقيا والإنذار في العديد من الأورام الصلبة ولمفوما هودجكن.

لاكتساب نظرة ثاقبة للأثر الإنذاري لمستويات الألبومين المصل قبل علاج اللفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة، أجري هذا البحث على عينة مأخوذة بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من المرضى المصابين بـ DLBCL المشخصين والمعالجين في مستشفيات وزارة التعليم العالي في دمشق (مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين).

٢-١- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد الأثر الإنذاري لألبومين المصل ما قبل العلاج وتأثيره على البقاء الكلية (OS) والبقاء بدون ترقى (PFS) لدى مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP.

الأهداف الثانوية:

- دراسة خصائص مرضى DLBCL مع نقص ألبومين المصل
- دراسة تأثير مشعر الإنذار الدولي المنفتح (R-IPI) على البقاء الكلية وعلاقته مع مستوى ألبومين المصل

٣-١- عينة البحث:

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم DLBCL من مراجعي شعبة أمراض الدم وبلغ عددهم ١٠٠ مريض في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال المدة ما بين شهري كانون الثاني ٢٠٢١ وحزيران ٢٠٢٢ والذين تمت متابعتهم لمدة ١٢ شهراً من تلقي العلاج.

معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى من كلا الجنسين المشخصين بـ DLBCL والذين سيتلقون R-CHOP
- العمر أكبر من ١٨ سنة
- موافقة المريض

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى غير المعالجين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين
- المرضى الذين لم يتلقوا العلاج البدني في هذين المستشفيات

- المرضى الذين لم يتلقوا R-CHOP
- المرضى الذين لديهم لمفوما متحوّلة من لمفوما منخفضة الدرجة سابقة
- المرضى المصابين بلمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية أو اللمفوما المنصفية البدئية
- المرضى الذين أجروا سابقاً زرع خلايا جذعية ذاتياً
- المرضى الذين ليس لديهم بيانات كافية أو غير الراغبين في المشاركة (الذين رفضوا الموافقة)

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من ١٠٠ مريضٍ مشخّصين باللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة

٤-١- مواد وطرق البحث:

تصميم البحث: دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).

مكان البحث: عيادة أمراض الدم في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق وشعبتها.

مدة البحث: ما بين كانون الثاني ٢٠٢١ - حزيران ٢٠٢٢.

كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالدراسة، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقّي المعلومات الكافية (الشكل ٧).

٥-١- مراحل العمل:

فريق العمل: كان فريق العمل مكوناً من أطباء الدراسات العليا لأمراض الدم في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

جمع المعلومات الديموغرافية والسريّة:

تمّ تشخيص DLBCL بناءً على الدراسات الباثولوجية والتأكد من التقارير الخاصة بذلك. بعد الحصول على الموافقة المستنيرة من المرضى للمشاركة في الدراسة، قام الباحث بإجراء تقييم سريري للمرضى وفق استمارة البحث (الشكل ٨) تضمن توثيق ما يلي:

- العمر
- الجنس
- أعراض النّظّاهر
- نتائج الفحص السريري
- البيانات السريريّة والشعاعيّة التي تشير إلى وجود إصابة خارج العقد اللمفاويّة

التحاليل المخبريّة:

تم سحب عينة من الدّم الوريدي لجميع المشاركين في البحث قبل العلاج وإجراء التحاليل التالية:

- ألبومين المصل، المجال الطبيعي ما بين ٣.٤ - ٥.٤ غ/دل وتمّ عدّه منخفضاً في حال كان أقلّ من ٣.٧ غ/دل^[74]
- LDH، المجال الطبيعي > ٤٢٠ وحدة دولية/لتر
- CBC
- سرعة التثفل

❖ تم حساب عيار الألبومين المصلي مخبرياً عن طريق استخدام جهاز OLYMPUS AU400.

تقييم الحالة الأدائيّة:

تمّ تقييم الحالة الأدائيّة وفقاً لتصنيف ECOG الموضّح في الجدول (٣)^[74].

الجدول (٣): تصنيف الحالة الأدائيّة وفقاً لـ ECOG^[74]

الوصف	درجة الحالة الأدائيّة
نشطٌ بالكامل، قادرٌ على الاستمرار في أداء كلّ ما كان قبلَ المرضِ دونَ تحدّدٍ	درجة ٠
تحدّد في النّشاط البدنيّ الشّاقّ ولكنّه قادرٌ على السّير والقيام بأعمال ذات طبيعة خفيفة أو مستقرّة، كالأعمال المنزليّة الخفيفة، والعمل المكتبي	درجة ١
قادرٌ على السّير وعلى رعاية نفسه بالكامل ولكنّه غير قادرٍ على القيام بأيّ أنشطة أو عمل أكثر من نصف وقت اليقظة	درجة ٢
قادرٌ على رعاية نفسه جزئياً، طريق الفراش أكثر من نصف وقت اليقظة	درجة ٣
عاجزٌ عاجزاً كاملاً، غير قادرٍ على رعاية نفسه، طريق الفراش بشكلٍ كاملٍ	درجة ٤

تحديد المرحلة (Ann Arbor)

بالإضافة إلى تحديد عدد المواقع خارج العقدية المصابة، تمَّ تحديدُ مرحلة DLBCL وفقاً لتصنيف Ann Arbor الموضَّح في الجدول (٤) ^[21].

الجدول (٤): تحديدُ المرحلة وفقاً لتصنيف Ann Arbor ^[21]

المرحلة	الوصف
Stage I	إصابةً في منطقةٍ واحدةٍ من العقدِ اللِّمفاويَّةِ
Stage II	إصابةً منطقتين أو أكثر من مناطقِ العقدِ اللِّمفاويَّةِ على الجانبِ نفسه من الحجاب الحاجزِ
Stage III	إصابةً مناطقٍ من العقدِ اللِّمفاويَّةِ على جانبي الحجاب الحاجزِ
Stage IV	إصابةً منتشرةً (متعددة البؤر) لواحدٍ أو أكثر من الأعضاء خارج العقدِ اللِّمفاويَّةِ، مع إصابةٍ مرافقةٍ للعقدِ اللِّمفاويَّةِ أو دونها.

مشعر الإنذار الدولي (IPI) ^[11]

تمَّ حسابُ نقاط IPI من خلال مجموع وجود أ خمسة متغيَّراتٍ أو دون وجودها: العمر ≤ 60 سنة، الحالة الأدائية ≤ 2 ، ارتفاع LDH، المرحلة الثالثة أو الرابعة بتصنيف Ann Arbor، وإصابةً موقعين أو أكثر من خارج العقد).

الجدول (٥): المشعرُ الإنذاريُّ الدولي المنقَّح (R-IPI) ^[11]

فئات الخطر (الإنذار)	مجموع النقاط
جيد جداً	عوامل خطورة IPI = ٠
جيد	عوامل خطورة IPI = ١ - ٢
ضعيف	عوامل خطورة IPI = ٣ - ٥

بياناتُ العلاج: تلقَّى جميعُ مرضى DLBCL في البحثِ العلاج R-CHOP وتمَّ توثيقُ عدد أشواطِ العلاج لكلِّ مريضٍ.

النتائج السريرية: تمَّ تحديدُ معايير الاستجابة على العلاج وفقاً لتوصيات International Working Group Criteria الموضَّحة في الجدول (٦) ^[76].

الجدول (٦): معايير الاستجابة على العلاج وفقاً لتوصيات International Working Group Criteria [76]

الاستجابة	التعريف	العقد اللمفية	الكبد/الطحال	نقي العظم
هودة تامة	اختفاء كل أدلة المرض	PET إيجابي قبل العلاج: أصبح سلبى PET سلبى قبل العلاج: عودة العقد إلى الطبيعي على CT	غير مجسوس، اختفاء العقيدات	لا ارتشاح
هودة جزئية	تراجع المرض القابل للقياس وعدم وجود مواقع جديدة	تراجع $\leq 50\%$ في قطر ما يصل إلى ٦ عقد سائدة، لا زيادة في حجم العقد الأخرى PET إيجابي قبل العلاج: بقي إيجابياً في واحد أو أكثر من المواقع المصابة سابقاً PET سلبى قبل العلاج: تراجع حجم العقد على CT	تراجع $\leq 50\%$ في قطر العقيدات. لا زيادة في حجم الكبد أو الطحال	لا صلة له بالموضوع إذا كان إيجابياً قبل العلاج، يجب تحديد نوع الخلية
مرض مستقر	عدم حدوث هودة تامة أو جزئية وعدم ترقى المرض	PET إيجابي قبل العلاج: يستمر إيجابي في المواقع السابقة دون مواقع جديدة PET سلبى قبل العلاج: لا تغير في حجم الآفات السابقة على CT		
مرض ناكس أو مترقى	أي آفة جديدة أو زيادة بنسبة $\geq 50\%$ في المواقع المصابة سابقاً	ظهور آفة (آفات) جديدة > 1.0 سم، زيادة بنسبة $\geq 50\%$ في القطر لأكثر من عقدة واحدة، أو زيادة $\geq 50\%$ في القطر الأطول لعقدة تم تحديدها مسبقاً بقطر ١ سم	زيادة $> 50\%$ في قطر أي آفة سابقة	إصابة حديثة أو ناكسة

البقيا الكلية (OS): من تاريخ تشخيص المرض حتى تاريخ الوفاة، أو تاريخ آخر تواصل مع المريض.
البقيا بدون ترقى (PFS): من تاريخ تشخيص المرض حتى تاريخ النكس، أو الترقى، أو الوفاة.

٦-١- الطرق الإحصائية المتبعة:

أُجريَ التحليلُ باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة ٢٠ IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تمَّ عد القيمة التنبؤية الأقل من ٠.٠٥ ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

للمتغيرات الفئوية، قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استُخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت - ستودنت (t -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين المتوسطات الحسابية).
- اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.
- تمَّ حساب البقايا الكلية (OS) والبقايا الخالية من الترقى (PFS) بطريقة Kaplan-Meier
- تمَّت المقارنة بين معدلات البقايا باختبار log-rank
- تمَّ حساب نسبة الخطر (hazard ratio) عند مقارنة البقايا الكلية لتصنيف R-IPI وفقاً لمستوى الألبومين ضمن كل فئة من R-IPI

المحددات الأخلاقية: تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنّى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصادقية، الثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

ونعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستتيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن أثر الألبومين المصلي كمعلمٍ إنذاريٍّ لدى مرضى اللفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول ذلك أو رفضه، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك، سيتم سحب عينة من الدم الوريدي لإجراء تحاليل مخبرية قبل البدء بالعلاج كجزء من التقييم الشامل لمرضى اللفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة.
- سوف يُساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك.
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن رفض موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مُفيدة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور أمين سليمان

التوقيع:

اسم الباحث: د. ريماء ندره الكلاس

التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:

توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

دور الألبومين المصلي كمعلم إنذاري لدى مرضى اللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة

د. ريم ندره الكلاس

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
الأعراض السريرية:		
إصابة خارج العقد اللمفاوية:		
الحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG:		
التحاليل المخبرية		
WBC:	ألبومين المصل:	
العدد المطلق للعدلات:	LDH:	
العدد المطلق للمفاويات:	سرعة التثفل:	
الخضاب:		
الصفائح:		
المرحلة (تصنيف Ann Arbor):		
نتيجة مشعر الإنذار الدولي (IPI):		
عدد أشواط R-CHOP:		
النتائج بعد انتهاء العلاج بـ R-CHOP:		
النتائج بعد انتهاء فترة المتابعة:		
البقاء الكلية (OS):		
البقاء الخالية من التلقي (PFS):		

الشكل (٨): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

الفصل الثاني: نتائج البحث

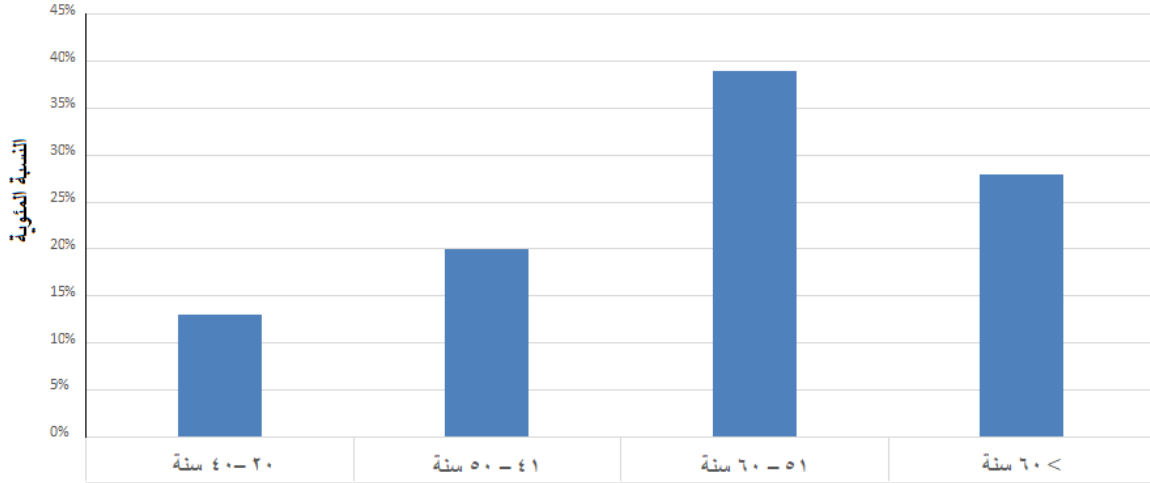
١-٢-٢- خصائص مرضى DLBCL في البحث

١-٢-١- العمر:

بلغ متوسط عمر مرضى DLBCL في البحث ٥٧ سنة، بانحراف معياري قدره ١٥.٦، وبمجال تراوح ما بين ٢٠ - ٧٩ سنة. كان الجزء الأكبر من مرضى البحث ضمن العقد السادس من العمر (٣٩%). يوضح الجدول (٧) والشكل (٩) توزع مرضى DLBCL وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (٧): توزع مرضى DLBCL وفقاً للفئات العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
٢٠ - ٤٠ سنة	١٣	١٣%
٤١ - ٥٠ سنة	٢٠	٢٠%
٥١ - ٦٠ سنة	٣٩	٣٩%
< ٦٠ سنة	٢٨	٢٨%
المجموع	١٠٠ مريض	١٠٠%



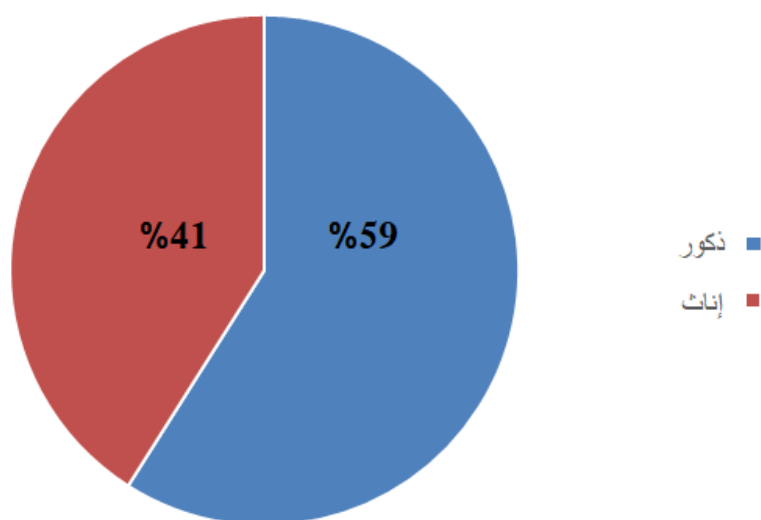
الشكل (٩): توزع مرضى DLBCL وفقاً للفئات العمرية

١-٢-٢- الجنس:

شكّل الذكور القسم الأكبر من مرضى DLBCL حيث بلغ عددهم ٥٩ مريضاً بنسبة ٥٩%، والإناث ٤١ مريضة بنسبة ٤١% كما هو موضح في الجدول (٨) والشكل (١٠).

الجدول (٨): توزع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٥٩	٥٩%
إناث	٤١	٤١%
المجموع	١٠٠ مريض	١٠٠%



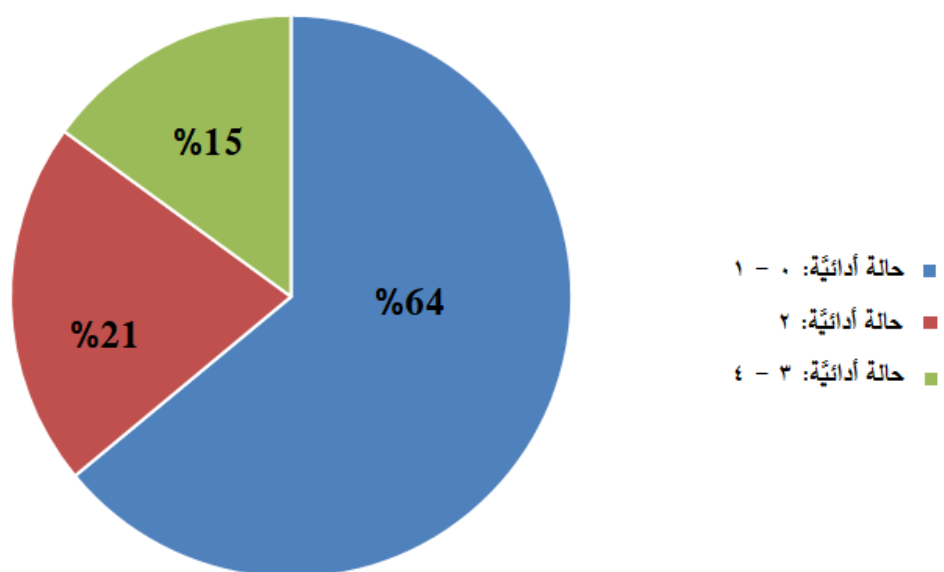
الشكل (١٠): توزع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لجنس المريض

١-٢-٣ - الحالة الأدائية لمرضى DLBCL:

يوضّح الجدول (٩) والشكل (١١) توزّع مرضى DLBCL وفقاً للحالة الأدائية (تصنيف ECOG).

الجدول (٩): توزّع الحالة الأدائية لمرضى DLBCL في البحث وفقاً لـ ECOG

الحالة الأدائية (ECOG)	العدد	النسبة المئوية
١-٠	٦٤	%٦٤
٢	٢١	%٢١
٣-٤	١٥	%١٥
المجموع	١٠٠ مريض	%١٠٠



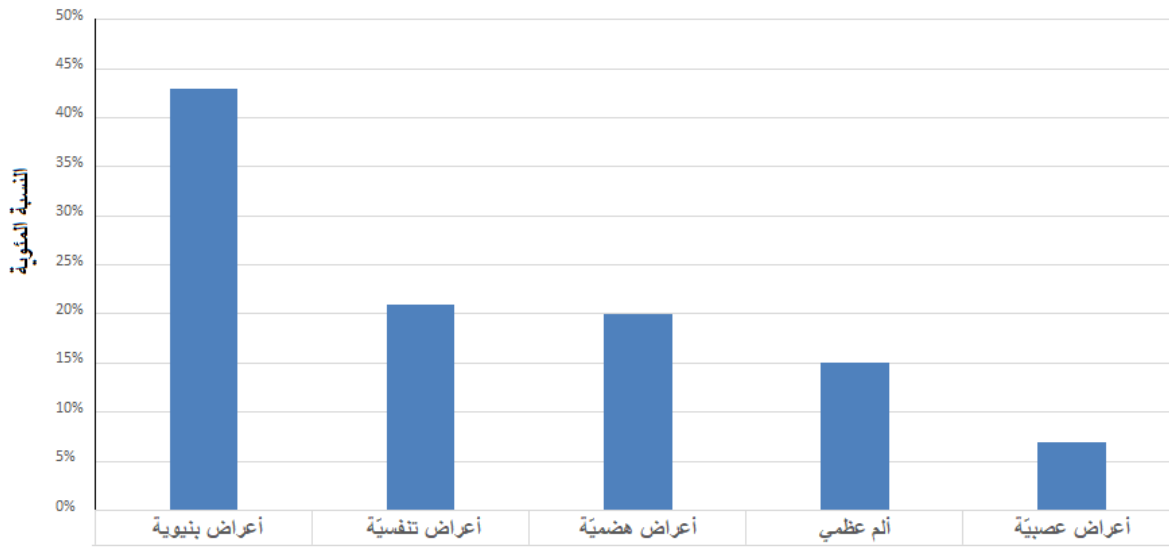
الشكل (١١): توزّع الحالة الأدائية لمرضى DLBCL في البحث وفقاً لـ ECOG

١-٢-٤ - التظاهر السريري:

وُجِدَت الأعراضُ البنيويَّةُ لدى ٤٣% من مرضى DLBCL في البحث. يوضِّحُ الجدولُ (١٠) والشكلُ (١٢) توزُّعَ مرضى DLBCL وفقاً لأعراضِ التظاهرِ السَّريري.

الجدول (١٠): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للأعراضِ السَّريريَّةِ

الأعراض السريرية	العدد	النسبة المئوية
أعراض بنيوية	٤٣	٤٣%
أعراض تنفسية	٢١	٢١%
أعراض هضمية	٢٠	٢٠%
ألم عظمي	١٥	١٥%
أعراض عصبية	٧	٧%

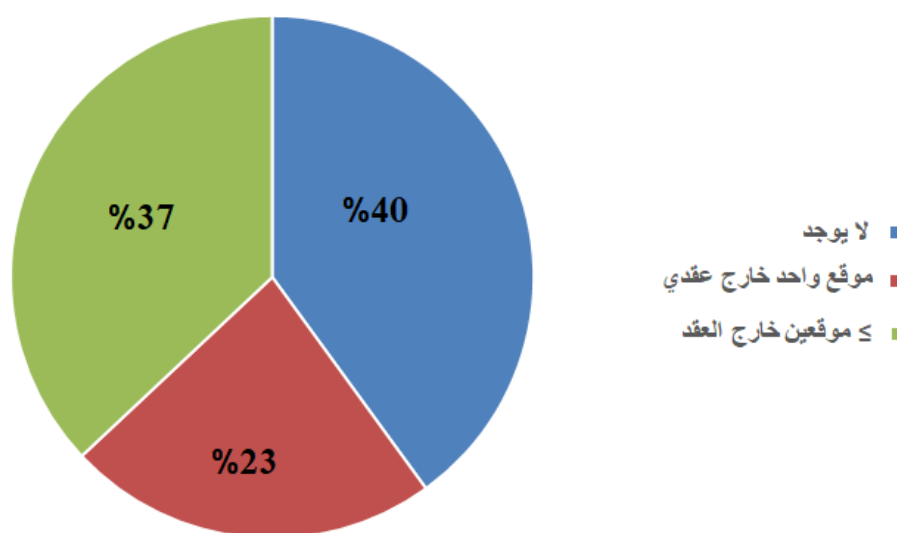


الشكل (١٢): توزُّع مرضى DLBCL وفقاً للأعراضِ السَّريريَّةِ

وُجدت الإصابة خارج العقد اللمفية لدى ٦٠% من مرضى DLBCL في البحث. يوضّح الجدول (١١) والشكل (١٣) توزّع مرضى DLBCL وفقاً لوجود الإصابة خارج العقد اللمفية.

الجدول (١١): توزّع مرضى DLBCL وفقاً للإصابة خارج العقد اللمفية

النسبة المئوية	العدد	الإصابة خارج العقد اللمفية
٤٠%	٤٠	لا يوجد
٢٣%	٢٣	موقع واحد خارج عقدي
٣٧%	٣٧	≤ موقعين خارج العقد
١٠٠%	١٠٠ مريض	المجموع



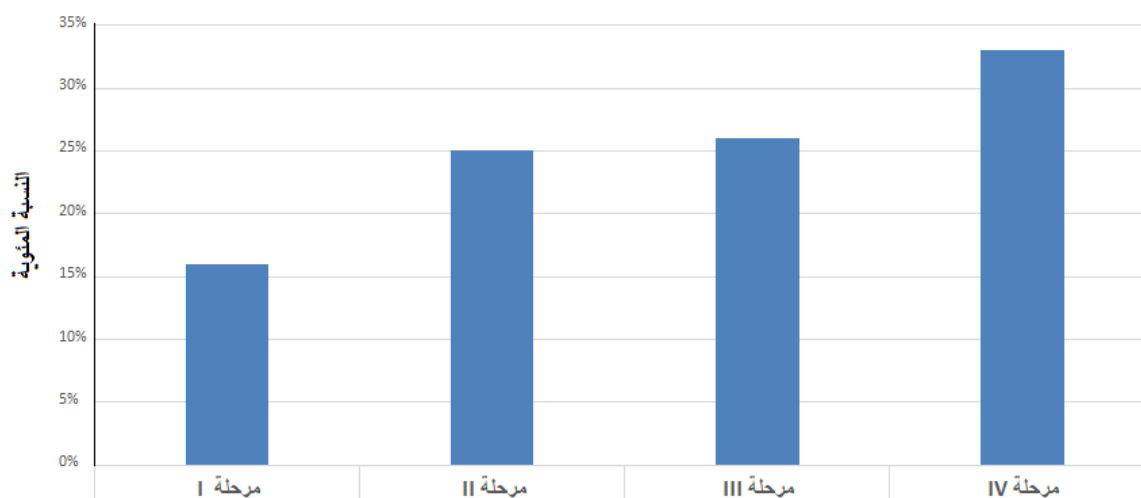
الشكل (١٣): توزّع مرضى DLBCL وفقاً للإصابة خارج العقد اللمفية

١-٢-٥ - التصنيف المرحلي لـ DLBCL (Ann Arbor):

يوضّح الجدول (١٢) والشكل (١٤) توزّع مرضى DLBCL وفقاً للتصنيف المرحلي (Ann Arbor).

الجدول (١٢): توزّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للتصنيف المرحلي (Ann Arbor)

المرحلة	العدد	النسبة المئوية
I	١٦	%١٦
II	٢٥	%٢٥
III	٢٦	%٢٦
IV	٣٣	%٣٣
المجموع	١٠٠ مريض	%١٠٠



الشكل (١٤): توزّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً للتصنيف المرحلي (Ann Arbor)

١-٢-٦ - التحاليل المخبرية:

يوضّح الجدول (١٣) متوسط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى DLBCL في البحث.

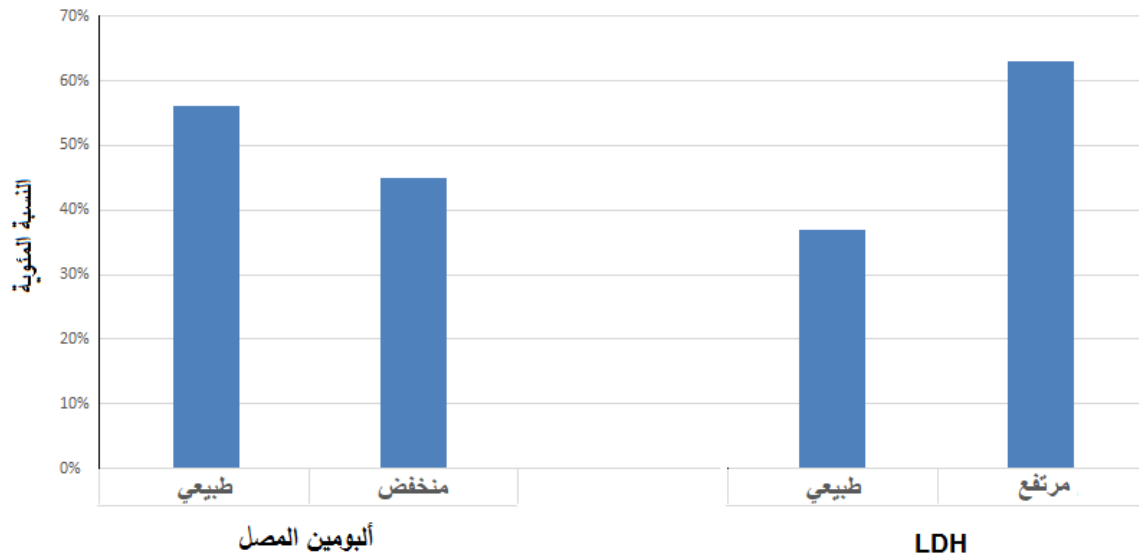
الجدول (١٣): متوسط نتائج التحاليل المخبرية لدى مرضى DLBCL في البحث

التحليل	المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري	المجال الطبيعي المرجعي
WBC (كريّة/مم ^٣)	500 ± 800	$4000 - 11000$ /مم ^٣
العدد المطلق للعدلات (كريّة/مم ^٣)	410 ± 5422	$2000 - 8000$ /مم ^٣
العدد المطلق للمفاويات (كريّة/مم ^٣)	160 ± 1700	$1000 - 4000$ /مم ^٣
الخصاب عند الذكور (غ/دل)	0.4 ± 11.8	< 12.9 غ/دل
الخصاب عند الإناث (غ/دل)	0.5 ± 10.5	< 11.9 غ/دل
عدد الصفيحات (X ١٠ ^٣ /مم ^٣)	16 ± 235	$100 - 500$ (X ١٠ ^٣ /مم ^٣)
سرعة التثقل للذكور (مم/ساعة)	6 ± 26	$0 - 15$ مم/الساعة الأولى
سرعة التثقل للإناث (مم/ساعة)	13 ± 22	$0 - 20$ مم/الساعة الأولى
LDH (وحدة دولية/لتر)	50 ± 457	> 420 وحدة دولية/لتر
ألبومين المصل (غ/دل)	0.8 ± 2.9	$3.4 - 5.4$ غ/دل

وُجِدَ الارتفاع في تركيز LDH لدى ٦٣% من مرضى DLBCL في البحث والانخفاض في تركيز الألبومين لدى ٥٦%، كما هو موضّح في الجدول (١٤) والشكل (١٥).

الجدول (١٤): توزع مرضى DLBCL وفقاً لنتائج تحليل LDH وألبومين المصل

التحليل	العدد	النسبة المئوية
LDH	٣٧	٣٧%
	٦٣	٦٣%
ألبومين	٥٦	٥٦%
	٤٤	٤٤%



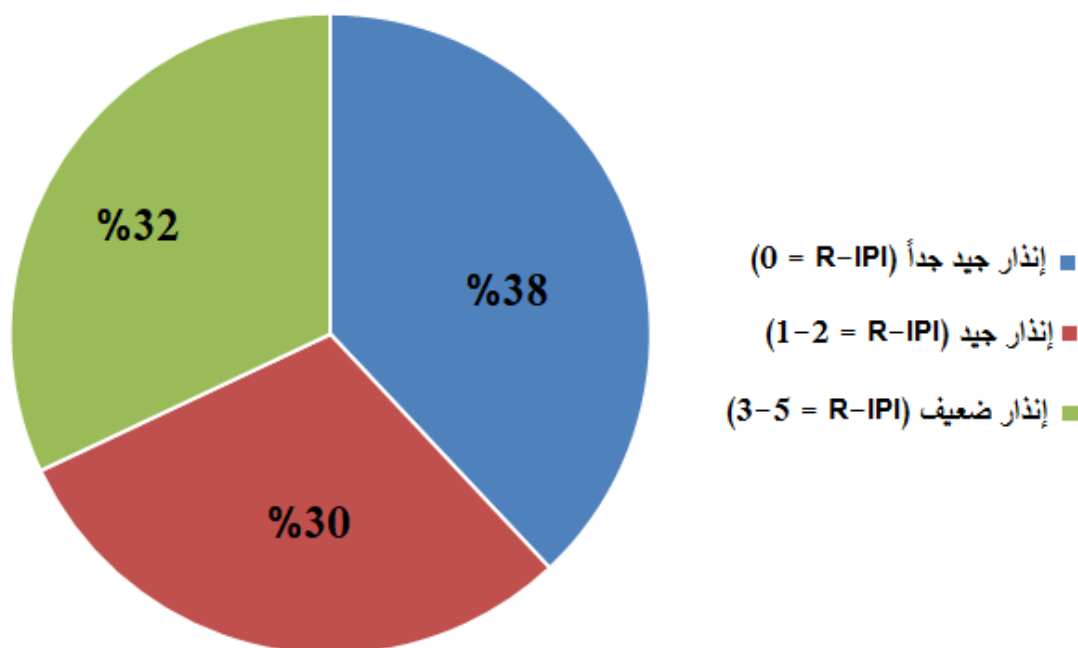
الشكل (١٥): توزع مرضى DLBCL وفقاً لنتائج تحليل LDH وألبومين المصل

١-٢-٧ - مشعر الإنذار الدولي المعدّل (R-IPi):

يوضّح الجدول (١٥) والشكل (١٦) توزّع مرضى DLBCL وفقاً لمشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPA).

الجدول (١٥): توزّع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لمشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPA)

النسبة المئوية	العدد	الإنذار وفقاً لـ R-IPi
٣٨%	٣٨	جيد جداً (٠)
٣٠%	٣٠	جيد (١-٢)
٣٢%	٣٢	ضعيف (٣-٥)
١٠٠%	١٠٠ مريض	المجموع



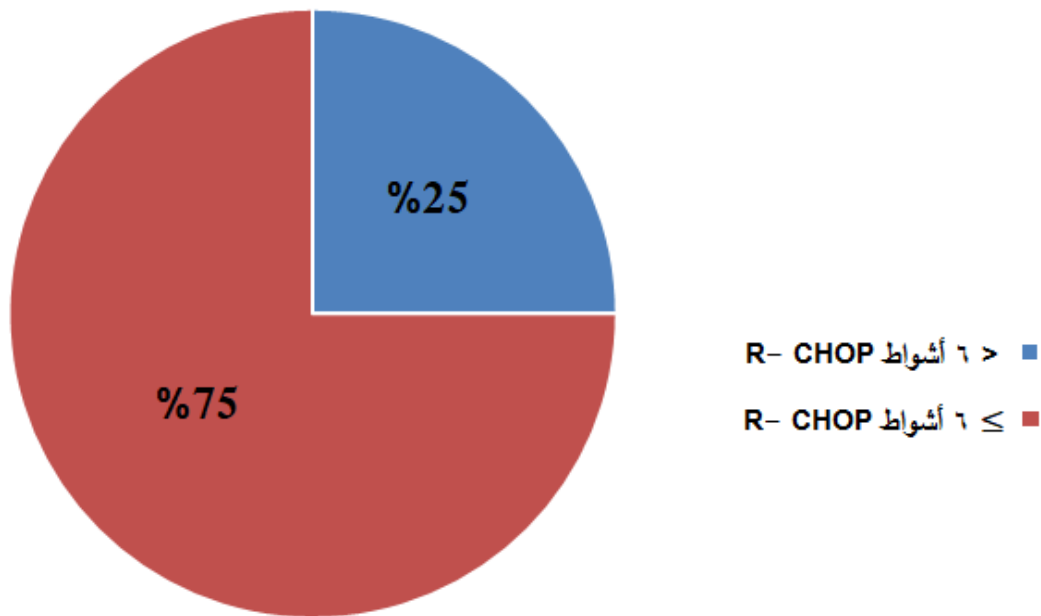
الجدول (١٦): توزّع الخطر لدى مرضى DLBCL في البحث وفقاً لمشعر الإنذار الدولي (IPA)

١-٢-٨ - عدد أشواط R-CHOP:

يوضح الجدول (١٦) والشكل (١٧) توزع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لعدد أشواط R-CHOP.

الجدول (١٦): توزع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لعدد أشواط R-CHOP

عدد أشواط R-CHOP	العدد	النسبة المئوية
$6 >$	٢٥	%٢٥
$6 \leq$	٧٥	%٧٥
المجموع	١٠٠ مريض	%١٠٠



الشكل (١٧): توزع مرضى DLBCL في البحث وفقاً لعدد أشواط R-CHOP

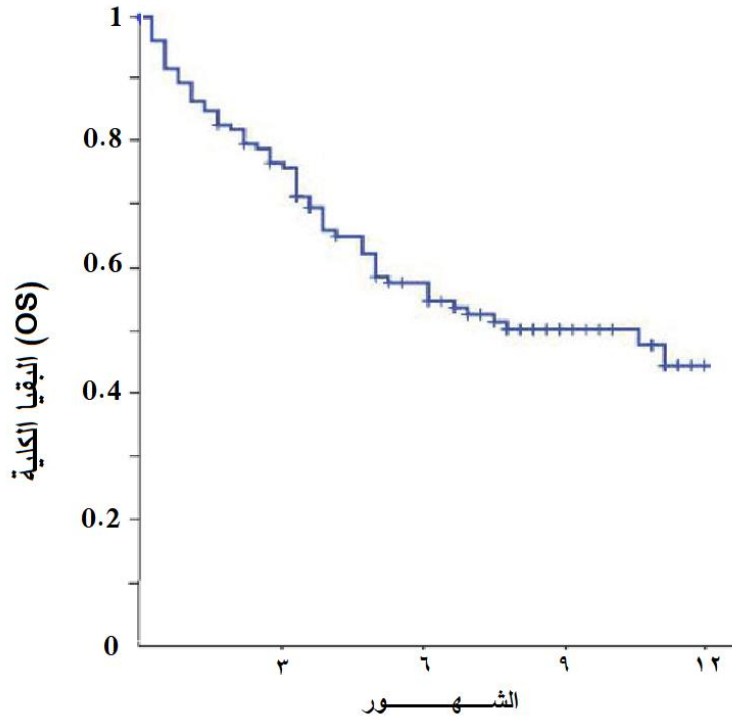
٢-٢- النتائج لدى مرضى البحث

بعد تلقي العلاج R-CHOP، حدثت الهوادة التامة لدى ٨٧ مريضاً (٨٧%)، الهوادة الجزئية لدى ٤ مرضى (٤%)، فقد الاستجابة لدى ٥ مرضى (٥%)، توفي ٤ مرضى (٤%) في أثناء تلقي العلاج بـ R-CHOP.

حدث النكس خلال مدة المتابعة لدى ٥ مرضى (٥%)، وعند نهاية مدة المتابعة كان قد توفي ١٦ مريضاً (١٦%).

٢-٢-١- البقيا الكلية لدى مرضى DLBCL في البحث:

من بين مرضى DLBCL البالغ عددهم ١٠٠ مريض في هذه الدراسة، حدثت الوفاة خلال ١٢ شهراً من المتابعة لدى ١٦ مريضاً (١٦%) أي أكمل ٨٤ مريضاً (٨٤%) مدة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا الكلية لـ ١٢ شهر هي: ٨٤% (فاصل ثقة ٩٥%: 0.75 - 0.9). يوضح الشكل (١٨) منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث.



الشكل (١٨): منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث

٢-٢-٢ - البقيا الكلية لدى مرضى DLBCL في البحث حسب ألبومين المصل:

من بين مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض البالغ عددهم ٤٤ مريضاً، حدثت الوفاة خلال ١٢ شهر من المتابعة لدى ١١ مريضاً (٢٥%). أي أكمل ٣٣ مريضاً (٧٥%) مدة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا الكلية هي: ٧٥% (فاصل ثقة ٩٥%: ٠.٥٩ - ٠.٨٦).

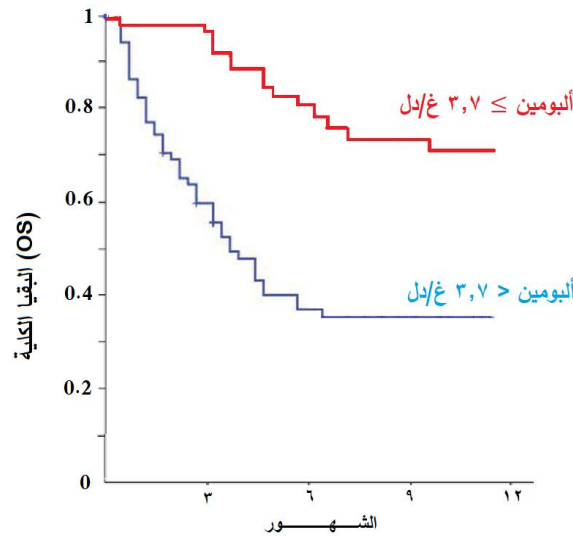
من بين مرضى DLBCL مع ألبومين طبيعي البالغ عددهم ٥٦ مريضاً، حدثت الوفاة خلال ١٢ شهر من المتابعة لدى ٥ مرضى (٨.٩%). أي أكمل ٥١ مريضاً (٩١.١%) مدة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا الكلية هي: ٩١.١% (فاصل ثقة ٩٥%: ٠.٧٩ - ٠.٩٦).

يوضح الجدول (١٧) مقارنة لمعدل البقيا الكلية لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل.

الجدول (١٧): معدل البقيا الكلية لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل

النتائج بعد ١٢ شهر متابعة	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
وفاة	١١	٥		
دون وفاة	٣٣	٥١		
OS	٧٥%	٩١.١%	0.0026	هام إحصائياً
فاصل ثقة ٩٥%	٠.٨٦ - ٠.٥٩	٠.٩٦ - ٠.٧٩		

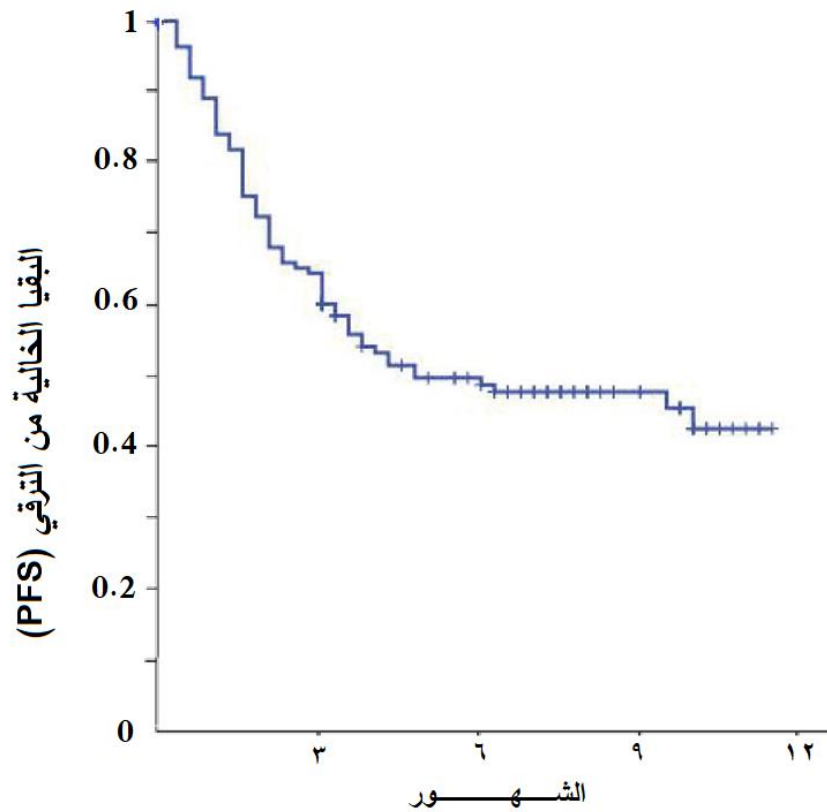
امتلك مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض معدل بقيا كلية أخفض من مرضى DLBCL مع ألبومين طبيعي بفرق مهم إحصائياً ($P < 0.05$) يوضح الشكل (١٩) منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل.



الشكل (١٩): منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل

٢-٢-٣ - البقاء الخالية من الترقى (PFS) لدى مرضى DLBCL في البحث:

بلغ عدد مرضى DLBCL الذين أتموا مدة المتابعة دون حدوث نكسٍ أو ترقى للمرض أو وفاة ٧٩ مريضاً. وبالتالي تكون نسبة البقاء الخالية من الترقى لـ ١٢ شهر هي: ٧٩% (فاصل ثقة ٩٥%: 0.69 - 0.86). يوضح الشكل (٢٠) منحنى البقاء الخالية من الترقى (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث.



الشكل (٢٠): منحنى البقاء الخالية من الترقى (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى DLBCL في البحث

٢-٢-٤ - البقيا الخالية من الترقى (PFS) حسب ألبومين المصل:

من بين مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض البالغ عددهم ٤٤ مريض، أتم ٣٠ مريضاً مدة المتابعة دون حدوث نكسٍ أو ترقى للمرض أو وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا الخالية من الترقى هي: ٦٨.٢% (فاصل ثقة ٩٥%: 0.52 - 0.81).

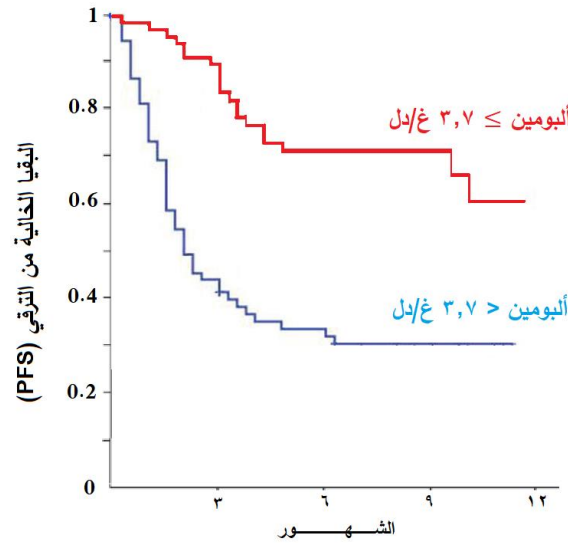
من بين مرضى DLBCL مع ألبومين طبيعي البالغ عددهم ٥٦ مريضاً، أتم ٤٩ مريضاً مدة المتابعة دون حدوث نكسٍ أو ترقى للمرض أو وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا الخالية من الترقى هي: ٨٧.٥% (فاصل ثقة ٩٥%: 0.75 - 0.94).

يوضح الجدول (١٨) مقارنةً لمعدل البقيا الخالية من الترقى لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل.

الجدول (١٨): معدل البقيا الخالية من الترقى لمرضى DLBCL حسب ألبومين المصل

النتائج بعد ١٢ شهر متابعة	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
نكس/ترقى/وفاة	١٤	٧		
دون أحداث	٣٠	٤٩	0.007	هام إحصائياً
PFS	٦٨.٢%	٨٧.٥%		
95% CI	0.81 - 0.52	0.94 - 0.75		

امتلك مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض معدل بقيا خالية من الترقى أخفض من مرضى DLBCL مع ألبومين طبيعي بفرق مهم إحصائياً ($P < 0.05$) يوضح الشكل (٢١) منحنى البقيا الخالية من الترقى (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل.



الشكل (٢١): منحنى البقيا الخالية من الترقى (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل

٣-٢- خصائص مرضى DLBCL مع نقص ألبومين المصل

٣-٢-١ - العلاقة بين مستوى ألبومين المصل والعمر:

بلغ متوسطُ عمرِ مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض 60.7 ± 14 سنة، والمرضى مع ألبومين طبيعي 57.2 ± 10.9 سنة. يوضِّح الجدول (١٩) مقارنةً لمتوسطِ عمرِ مرضى DLBCL وفقاً لقيمة ألبومين المصل.

الجدول (١٩): مقارنةً متوسطِ عمرِ مرضى DLBCL وفقاً لقيمة ألبومين المصل

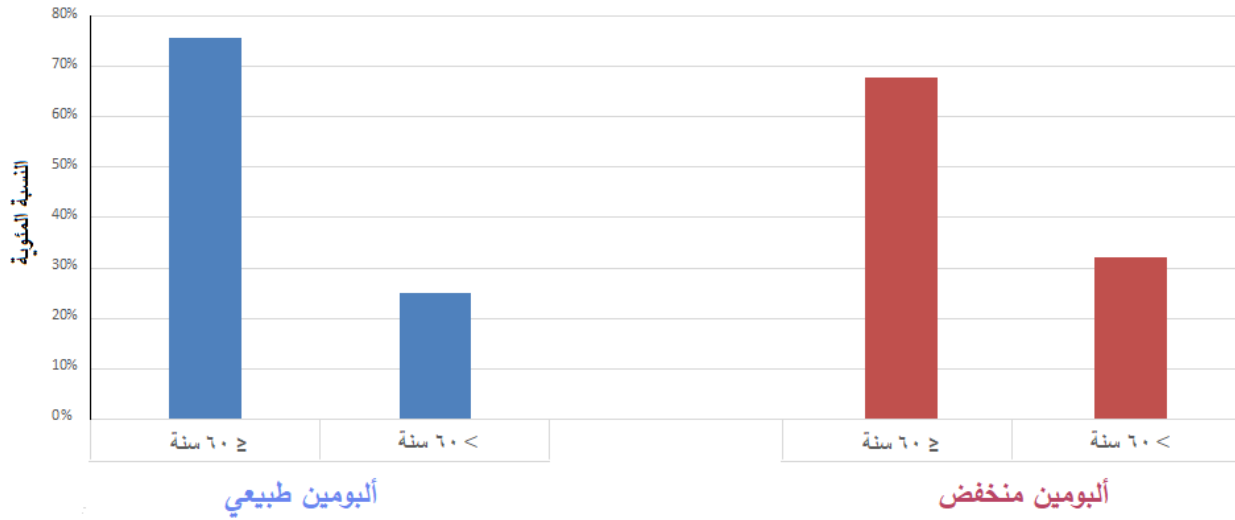
المتغير	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	t- test	P-value
العمر (سنة) متوسط $\pm$ انحراف معياري	14 ± 60.7	10.9 ± 57.2	1.15	0.252

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسطِ العمر بين مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض والمرضى مع ألبومين طبيعي ($P=0.252$). يوضِّح الجدول (٢٠) والشكل (٢٢) العلاقة بين عمر مرضى DLBCL وحالة ألبومين المصل.

الجدول (٢٠): العلاقة بين عمر مرضى DLBCL وحالة ألبومين المصل

الفئة العمرية	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
≥ 60 سنة	٣٠ (٦٨.٢%)	٤٢ (٧٥%)	0.568	0.451
< 60 سنة	١٤ (٣١.٨%)	١٤ (٢٥%)		

لم يكن هنالك علاقة مهمة من الناحية الإحصائية بين عمر مرضى DLBCL وحالة الألبومين المصل
($P=0.451$).



الشكل (٢٢): العلاقة بين عمر مرضى DLBCL وحالة ألبومين المصل

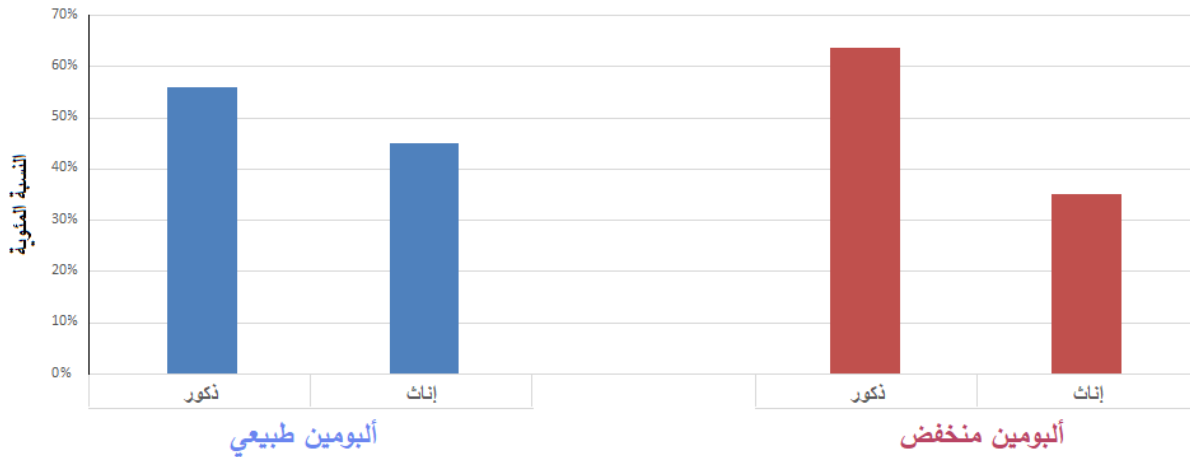
٣-٢-٢ - العلاقة بين الألبومين المصل والجنس:

شكّل الذكور ٦٣.٦% من مرضى DLBCL مع ألبومين منخفض و ٥٥.٣% من المرضى مع ألبومين طبيعي. يوضّح الجدول (٢١) والشكل (٢٣) العلاقة بين حالة الألبومين لدى مرضى DLBCL والجنس.

الجدول (٢١): العلاقة بين حالة الألبومين لدى مرضى DLBCL والجنس

الجنس	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
الذكور	٢٨ (٦٣.٦%)	٣١ (٥٥.٣%)	0.698	0.4
الإناث	١٦ (٣٦.٤%)	٢٥ (٤٤.٧%)		

لم يكن هنالك علاقة مهمة إحصائياً بين ألبومين المصل و جنس مرضى DLBCL (P=0.4).



الشكل (٢٣): العلاقة بين حالة الألبومين لدى مرضى DLBCL والجنس

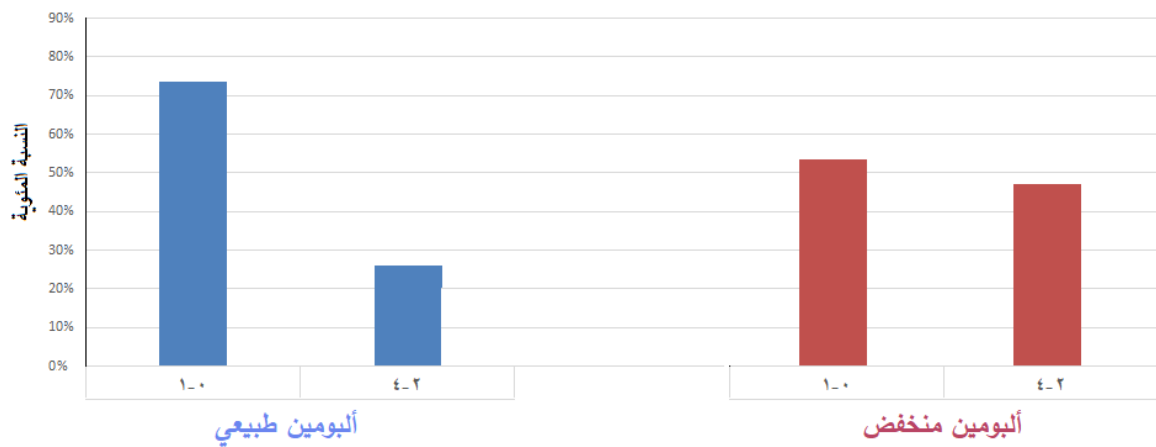
٣-٢-٣ - العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائية:

يوضّح الجدول (٢٢) والشكل (٢٤) العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG.

الجدول (٢٢): العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG

الحالة الأدائية (تصنيف ECOG)	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
١ - ٠	٢٣ (%٥٢.٣)	٤١ (%٧٣.٣)	4.69	0.03
٤ - ٢	٢١ (%٤٧.٨)	١٥ (%٢٦.٧)		

وُجدت علاقة مهمة إحصائياً بين ألبومين المصل والحالة الأدائية حسب ECOG. حيث ترافق انخفاض ألبومين المصل مع الدرجات الأعلى من تصنيف ECOG (أي مع الحالة الأدائية الأسوأ) ($P=0.03$).



الشكل (٢٤): العلاقة بين ألبومين المصل والحالة الأدائية حسب تصنيف ECOG

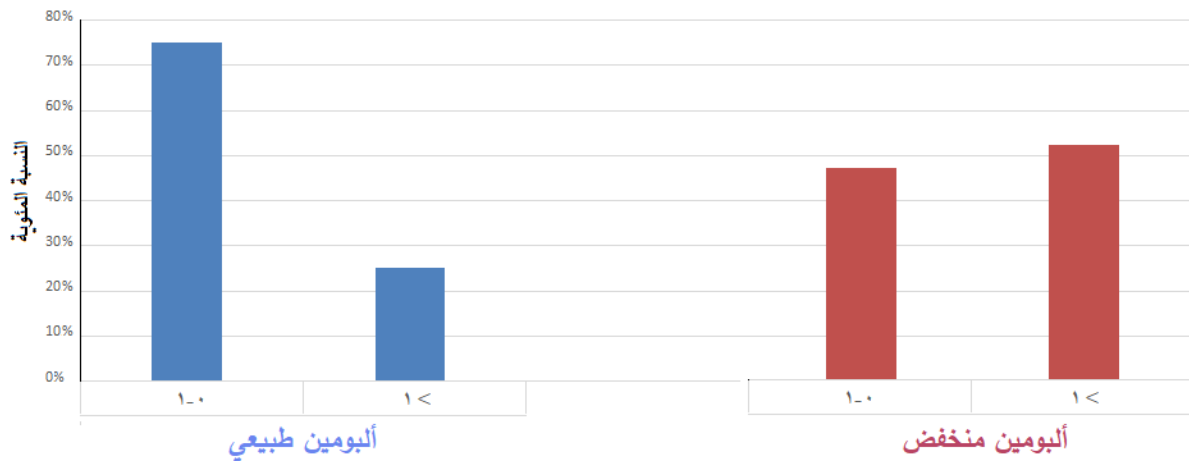
٣-٢-٤ - العلاقة بين ألبومين المصل والإصابة خارج العقد:

عانى ٥٢.٣% من مرضى DLBCL مع نقص ألبومين من إصابة أكثر من موقع خارج العقد اللمفاوية مقابل ٢٥% لدى مرضى DLBCL مع ألبومين طبيعي. يوضّح الجدول (٢٣) والشكل (٢٥) العلاقة بين ألبومين المصل وعدد المواقع المصابة خارج العقد اللمفاوية.

الجدول (٢٣): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد المواقع المصابة خارج العقد اللمفاوية

عدد المواقع المصابة خارج العقد	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
١ - ٠	٢١ (٤٧.٧%)	٤٢ (٧٥%)	7.862	0.005
١ <	٢٣ (٥٢.٣%)	١٤ (٢٥%)		

وُجدت علاقة مهمة إحصائياً بين ألبومين المصل وعدد المواقع المصابة خارج العقد اللمفاوية. حيث ترافق انخفاض ألبومين المصل مع عدد أكبر من الإصابات خارج العقد اللمفاوية (P=0.005).



الشكل (٢٥): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد المواقع المصابة خارج العقد اللمفاوية

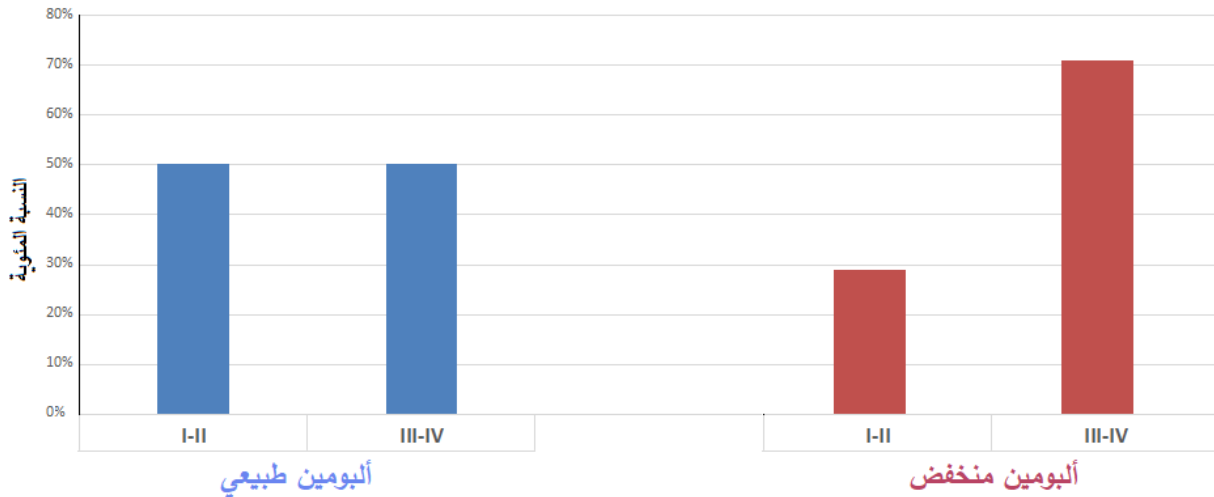
٣-٢-٥ - العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL:

عانى ٧٠.٥% من مرضى DLBCL مع نقص ألبومين من مرضٍ بمرحلة متقدمة (III-IV). يوضِّحُ الجدول (٢٤) والشكل (٢٦) العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف (Ann Arbor).

الجدول (٢٤): العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف (Ann Arbor)

مرحلة DLBCL	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
I-II	١٣ (%٢٩.٥)	٢٨ (%٥٠)	4.262	0.038
III-IV	٣١ (%٧٠.٥)	٢٨ (%٥٠)		

وُجِدَت علاقةٌ مهمةٌ إحصائياً بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف Ann Arbor. و تَرافقَ انخفاضُ ألبومين المصل مع المراحل الأكثر تقدُّماً (P=0.038).



الشكل (٢٦): العلاقة بين ألبومين المصل ومرحلة DLBCL حسب تصنيف Ann Arbor

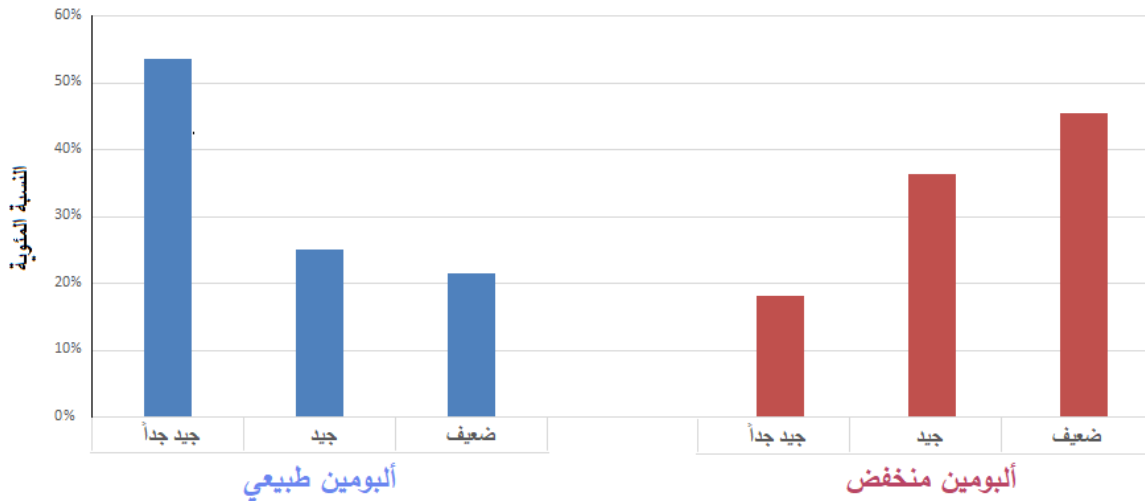
٣-٢-٦ - العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر R-IPI:

يوضّح الجدول (٢٥) والشكل (٢٧) العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI).

الجدول (٢٥): العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI)

R-IPI	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
جيد جداً	٨ (١٨.٢%)	٣٠ (٥٣.٦%)	13.6	0.001
جيد	١٦ (٣٦.٣%)	١٤ (٢٥%)		
ضعيف	٢٠ (٤٥.٥%)	١٢ (٢١.٤%)		

وُجِدَت علاقة مهمة إحصائياً بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI). حيث ترافق انخفاض ألبومين المصل مع درجات أعلى من مشعر R-IPI (أي مع الفئات المعرضة لخطر أكبر) (P=0.00001).



الشكل (٢٧): العلاقة بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI)

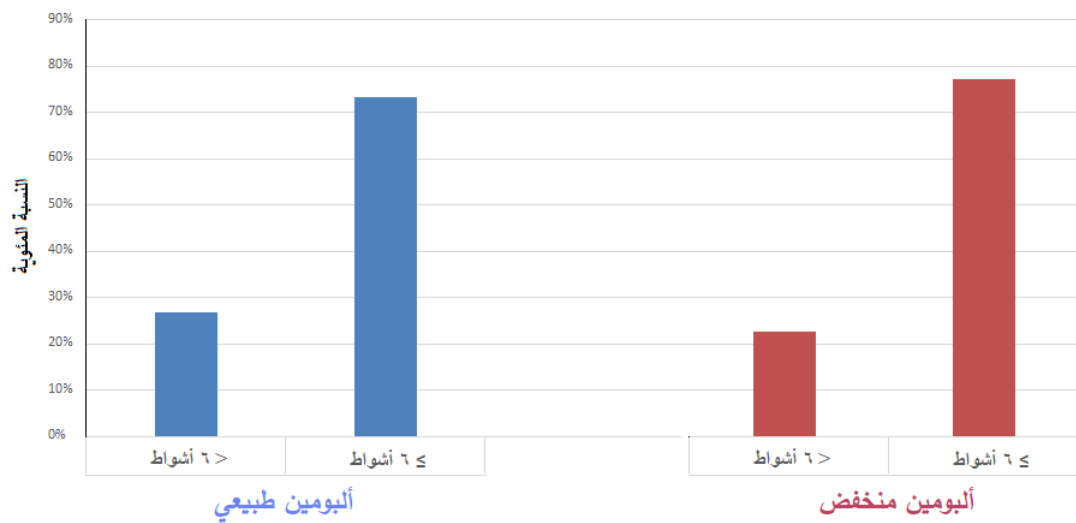
٣-٢-١ - العلاقة بين ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP:

يوضَّح الجدول (٢٦) والشكل (٢٨) العلاقة بين ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP.

الجدول (٢٦): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP

عدد أشواط R-CHOP	نقص ألبومين (٤٤ مريض)	ألبومين طبيعي (٥٦ مريض)	X ² - test	P-value
٦ >	١٠ (%٢٢.٧)	١٥ (%٢٦.٨)	0.261	0.642
٦ ≤	٣٤ (%٧٧.٣)	٤١ (%٧٣.٢)		

لم يكن هنالك علاقة مهمة إحصائياً بين حالة ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP ($P > 0.05$).



الشكل (٢٨): العلاقة بين ألبومين المصل وعدد أشواط R-CHOP

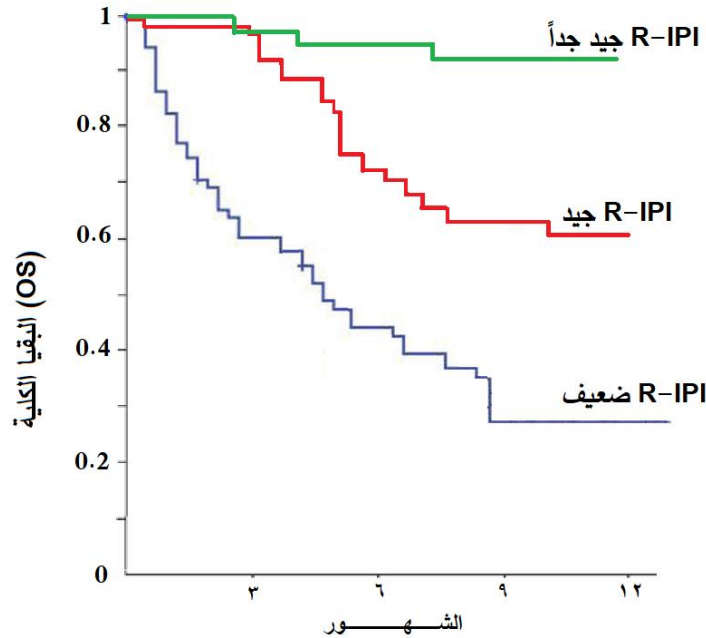
٤-٢- الدور الإنذاري لـ R-IPI في البقيا الكلية:

بلغت البقيا الكلية لسنة واحدة لمرضى DLBCL حسب مشعر R-IPI كما يلي: الإنذار الجيد جداً: ٩٧.٤%، الإنذار الجيد: ٨٦.٧%، والإنذار الضعيف: ٦٥.٦% كما هو موضَّح في الجدول (٢٧).

الجدول (٢٧): معدّل البقيا الكلية لمرضى DLBCL حسب مشعر R-IPI

النتائج بعد ١٢ شهر متابعة	R-IPI جيد جداً (٣٨ مريض)	R-IPI جيد (٣٠ مريض)	R-IPI ضعيف (٣٢ مريض)	P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
وفاة	١	٤	١١	0.003	هام إحصائياً
دون وفاة	٣٧	٢٦	٢١		
OS	٩٧.٤%	٨٦.٧%	٦٥.٦%		
فاصل ثقة ٩٥%	0.99 – 0.84	0.95 – 0.68	0.8 – 0.46		

امتلك مرضى DLBCL مع إنذار أسوأ (أي درجات أعلى) وفقاً لمشعر R-IPI بقيا كلية أخفض من مرضى DLBCL مع إنذار أفضل (أي درجات أقل) وفقاً لمشعر R-IPI بفرق مهم إحصائياً ($P < 0.05$) يوضَّح الشكل (٢٩) منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب مشعر R-IPI.



الشكل (٢٩): منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب مشعر R-IPI

٢-٢-١ - العلاقة بين الدور الإنذاري لألبومين المصل مع مشعر R-IPI:

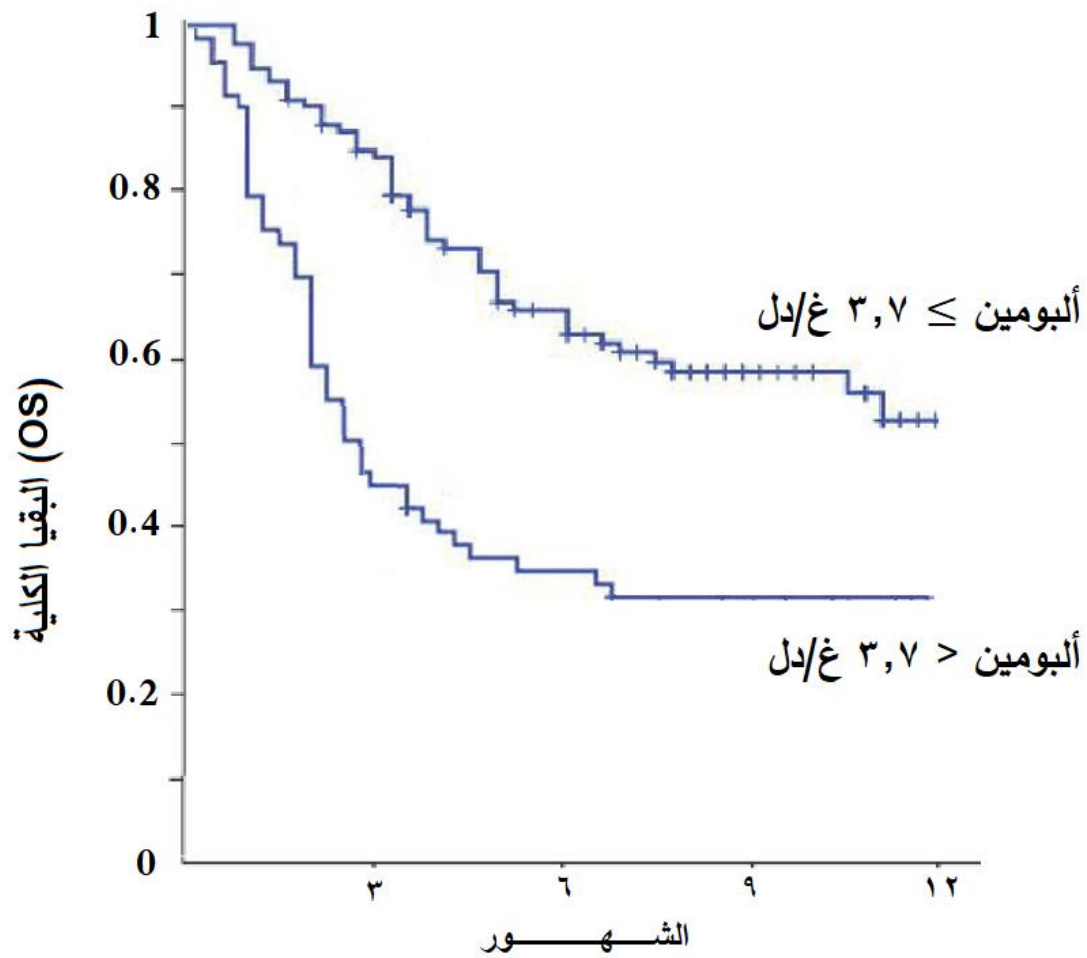
يوضّح الجدول (٢٨) تأثير ألبومين المصل على البقيا الكلية بعد الضبط وفقاً لمشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI).

الجدول (٢٨): تأثير ألبومين المصل على البقيا الكلية بعد الضبط وفقاً لـ R-IPI

المتغير	البقيا الكلية	نسبة الخطر	فاصل ثقة ٩٥%	P-value
R-IPI جيد جداً				
ألبومين > ٣.٧ غ/دل	٨٧.٥%	١.٣٢	1.86 - 0.4	0.8
ألبومين ≤ ٣.٧ غ/دل	١٠٠%			
R-IPI جيد				
ألبومين > ٣.٧ غ/دل	٩٣.٧%	٠.٨٩	0.99 - 0.12	0.77
ألبومين ≤ ٣.٧ غ/دل	٩٢.٨%			
R-IPI ضعيف				
ألبومين > ٣.٧ غ/دل	٥٥%	٢.٨	16.2 - 0.63	<0.001
ألبومين ≤ ٣.٧ غ/دل	٨٣.٣%			

عند الضبط بالنسبة لمشعر R-IPI، وفي مجموعة الإنذار الضعيف (مجموع نقاط IPI: ٣-٥) كانت البقيا الكلية لسنة واحدة للمرضى مع نقص ألبومين أخفض بفرق مهم إحصائياً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين طبيعي (٥٥% مقابل ٨٣.٣%، $P < 0.001$). بالتالي يمكن القول أن مستوى ألبومين المصل هو مشعر إنذاري مهم ومستقل عم R-IPI.

يوضّح الشكل (٣٠) منحنى البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل في مجموعة الإنذار الضعيف (مجموع نقاط IPI: ٣-٥).



الشكل (٣٠): منحنى البقاء الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) حسب ألبومين المصل في مجموعة الإنذار الضعيف (مجموع نقاط IPI: ٣-٥)

الفصل الثالث: مناقشة النتائج والمقارنة بالدراسات العالمية

أدّت إضافة ريتوكسيماب إلى العلاج الكيميائي CHOP إلى تحسينات كبيرة في البقاء الكلية (OS) والبقاء بدون ترقُّ (PFS) لدى مرضى الللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL)، ومع ذلك، فقد غيّرت هذه الإضافة أيضاً مضامين خوارزميات الإنذار التي درست مسبقاً لمرضى DLBCL، بما في ذلك مشعر الإنذار الدولي IPI. حتى مع قيوده، لا يزال IPI هو المعيار الذهبي لتصنيف الخطر والإنذار في مرضى DLBCL.

لتحسين IPI، تمّت دراسة عددٍ من الواسمات الإنذارية الأخرى لتحسين التنبؤ بالبقاء لدى مرضى DLBCL. في حين تركّز الأبحاث الحديثة على الارتباطات البيولوجية (نمط الخلايا البائية للمركز الانتاشي مقابل نمط الخلايا البائية المنشطة)، فإنّ اختبارات التّمييز الجزيئي والتّعبير الجيني، وعلى الرّغم من نتائجها المهمّة، فهي باهظة الثمن، ولا يزال تطبيقها على نطاق واسع في الممارسة السريرية الروتينية يمثل تحدياً.

إنّ قياس الواسمات المصلية، مثل ألبومين المصل، هو اختبار بسيط يمكن استخدامه بسهولة في الممارسة السريرية الروتينية. أجريت هذه الدراسة لتحري أثر مستوى ألبومين المصل ما قبل المعالجة في النتائج العلاجية لمرضى المصابين باللمفوما كبيرة الخلايا البائية المنتشرة (DLBCL) المعالجين بـ R-CHOP.

في دراستنا، وجدنا نقص الألبومين المعرّف بأنّه ألبومين > 3.7 غ/دل لدى 44% من مرضى DLBCL. أظهرت نتائجنا وجود ارتباط مهم إحصائياً بين مستويات ألبومين المصل والحالة الأدائية، المجموعات المعرضة للخطر حسب مشعر الإنذار الدولي (IPI)، مرحلة المرض، وعدد الإصابات خارج العقد اللمفاوية ممّا يشير إلى أنّ انخفاض ألبومين المصل هو واسم إضافي للمرض المتقدم.

أظهرت عديد من الدراسات السابقة ارتباط ألبومين المصل قبل علاج DLBCL مع واسمات المرض المتقدم. في دراسة (Bailey et al) ^[77] عام 2016، وهي دراسة بأثر راجع شملت 107 مريضاً DLBCL معالجين بنظام R-CHOP، وجد نقص الألبومين (المعرّف بأنّه ألبومين مصل > 3.5 غ/دل) قبل العلاج لدى 31% من المرضى. ارتبط مستوى الألبومين ارتباطاً إيجابياً مهماً إحصائياً مع عمر المريض، مستوى الخضاب قبل العلاج، والعدد المطلق للمفاويات قبل العلاج، كما ارتبط ارتباطاً

عكسياً هاماً إحصائياً بمستوى CRP، مستوى $\beta 2$ -ميكروغلوبولين، العدد المطلق للوحيدات، والعدد المطلق للعدلات.

في دراسة (Hohloch et al) [64] عام ٢٠٢٠، وهي دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت ٤٢٩ مريضاً DLBCL معالجين بنظام R-CHOP، وُجِدَ نقصُ الألبومين (المُعَرَّفُ بأنه ألبومين مصل > 3.5 غ/دل) قبلَ العلاجِ لدى ٣٢% من المرضى. ترافقَ انخفاضُ الألبومين مع درجةٍ أعلى لمشعر الإنذار الدولي (IPI)، مرضٍ كثلي (bulky)، الإصابة خارجَ العقدِ اللمفاويّة، المرحلة المتقدّمة، والأعراضِ البنيويّة.

في دراسة (Wei et al) [78] عام ٢٠٢١، وهي دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت ٥٧٤ مريض DLBCL معالجين بنظام R-CHOP، وُجِدَ نقصُ الألبومين (المُعَرَّفُ بأنه ألبومين مصل > 3.92 غ/دل) قبلَ العلاجِ لدى ٦٢% من المرضى. أظهرَ المرضى مع نقصِ الألبومين ميلاً للتظاهرِ بعمرٍ متقدّم، حالةٍ أدائيّةٍ أسوأ، أعراضٍ بنيويّةٍ أكثر، ارتفاع LDH، مرحلةٍ متقدّمة، المزيد من مواقع الإصابة خارجَ العقدِ اللمفاويّة، ودرجاتٍ أعلى من IPI.

خلالَ مدة المتابعة لجميع مرضى DLBCL في دراستنا، كان معدّلُ البقيا الكلية (OS) هو ٨٤% ومعدّلُ البقيا بدون ترقُّ (PFS) هو ٧٩%. ارتبطَ مستوى الألبومين قبل المعالجة ارتباطاً مهماً إحصائياً بالبقيا، و كان معدّلُ البقيا الكلية لمدة سنة ٩١.١% في المرضى مع ألبومين ≤ 3.7 غ/دل و ٧٥% في المرضى مع ألبومين > 3.7 غ/دل ($P=0.0026$)، وكان معدّلُ البقيا الخالية من الترقّي لمدة سنة هو ٨٧.٥% و ٦٨.٢%، على التوالي ($P=0.007$). تدعمُ دراستنا أن انخفاضَ الألبومين المصل قد يكونُ واسماً إنذارياً في مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP.

في الواقع، أظهرت الدراسات منذُ أكثر من عقدٍ من الزمن ارتباطاً وثيقاً بين انخفاضِ ألبومين المصل وانخفاض معدّل البقيا في المرضى الذين عولجوا بنظام CHOP قبل إضافة ريتوكسيماب، بما في ذلك دراسة أجراها (Ngo et al) [74] في عام ٢٠٠٨ وشملت ١٨٣ مريضاً DLBCL معالجين بـ CHOP و ٩٦ مريضاً DLBCL معالجين بـ R-CHOP. أظهرت تلك الدراسة أن ألبومين المصل الذي يقلُّ عن ٣.٧ غ/دل كان مؤشراً إنذارياً للبقيا الكلية في مجموعة CHOP، في حين أنه فقد أهميته الإنذارية في مجموعة R-CHOP. مع ذلك، لم يتم تأكيدُ هذه النتائج من قبل أيِّ دراساتٍ مستقبليةٍ متعدّدة المراكز. كذلك ذكرت دراسة (Prakash et al) [79] عام ٢٠١٢ أن ألبومين المصل الذي يقلُّ عن ٤ غ/دل هو واسمٌ إنذاريٌّ مستقلٌّ للنتائج العلاجية في DLBCL. مع ذلك، فقد عولجَ غالبية المرضى في تلك الدراسة بنظام CHOP بدلاً من R-CHOP (٨٢% مقابل ١٨%، على التوالي).

كما ذكرنا، وجدت دراستنا علاقةً مهمةً إحصائياً بين ألبومين المصل ومشعر الإنذار الدولي المنقّح (R-IPI). حيث ترافق انخفاض ألبومين المصل مع درجاتٍ أعلى من مشعر R-IPI (أي مع الفئات المعرضة لخطرٍ أكبر) ($P=0.00001$). عندَ الضبط بالنسبة لمشعر R-IPI، وفي مجموعة الإنذار الضعيف (مجموع نقاط IPI: 3-5) كانت البقيا الكلية لسنة واحدة للمرضى مع نقص ألبومين أخفض بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين طبيعي (55% مقابل 83%، $P<0.00$). بالتالي خلصت دراستنا إلى أنّ مستوى ألبومين المصل هو مشعرٌ إنذاريٌّ مهمٌ ومستقلٌّ عن R-IPI.

تمّ مؤخراً تسليط الضوء على القيمة الإنذارية لألبومين المصل في مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP. في دراسة أجريت عام 2011 على مرضى بعمر 80 عاماً أو أكثر يتلقون R-miniCHOP، كان ألبومين المصل ≥ 3.5 غ/دل هو المشعر الوحيد المرتبط بالبقيا الكلية السيئة في التحليل متعدد المتغيرات [67]. بالمثل، في دراسة (Dalia et al) [68] عام 2014، وهي دراسةٌ بأثرٍ راجعٍ شملت 124 مريضاً DLBCL معالجين بنظام R-CHOP، وُجدَ نقص الألبومين (المُعَرَّفُ بأنه ألبومين مصل > 3.7 غ/دل) قبلَ العلاج لدى 20% من المرضى. كان نقص الألبومين مؤشراً إنذارياً للبقيا الكلية والبقيا الخالية من الترقى، وُجدَ الباحثون أنّه عندَ ضبط R-IPI كمُتغير فئوي (جيد جداً، جيد، ضعيف)، ظلَّ ألبومين المصل الذي يقلُّ عن 3.7 غ/دل مرتبطاً بنتائج أسوأ في البقيا الكلية والبقيا الخالية من الترقى.

في دراسة (Ochi et al) [54] عام 2017 وهي دراسةٌ بأثرٍ رجعيٍّ على 391 مريضاً DLBCL، وُجدَ الباحثون أنّ ألبومين المصل الذي يقلُّ عن 3.5 غ/دل هو عاملٌ إنذاريٌّ للبقيا الكلية السيئة ومستقلٌّ عن IPI.

في دراسة (Bailey et al) [77]، عندَ الضبط بالنسبة لمشعر IPI، وفي مجموعة الخطر المرتفع، كانت البقيا الكلية لـ 5 سنواتٍ للمرضى مع نقص ألبومين أخفض بفرقٍ مهمٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى مع ألبومين طبيعي (29.2% مقابل 60%، $P<0.00$). خلصت تلك الدراسة إلى أنّ مستوى ألبومين المصل قبلَ المعالجة هو عاملٌ إنذاريٌّ مهمٌ للبقيا الكلية في مرضى DLBCL المعالجين بـ R-CHOP ويمكن أن يُميّز المرضى المعرضين لخطرٍ مرتفعٍ إلى مجموعتين فرعيتين من ناحية الإنذار. خلصت دراسة (Hohloch et al) [64] إلى أنّ انخفاض ألبومين المصل هو عاملٌ خطرٍ مستقلٌّ في مرضى DLBCL المسنين المعالجين بـ R-CHOP.

تُبَيَّنَ أيضاً أنّ ألبومين المصل هو مؤشّرٌ مستقلٌّ للبقيا في أورام الدّم الخبيثة الأخرى. في متلازمة خلل التنسّج النّفوي (myelodysplastic syndrome)، كان نقص ألبومين المصل مرتبطاً بانخفاض البقيا الكلية (OS) والبقيا بدون ترقى (PFS)، بينما في اليوم 90 من زرع الخلايا الجذعية الذاتية، كان مرتبطاً بمعدّل وفياتٍ أسوأ وبقيا كليةً أسوأ. في لمفوما الخلايا التائية المحيطية، تبيّن أنّ نقص ألبومين

المصل هو عامل خطر مهم لزيادة معدل الوفيات. وقد ثبت أيضاً أن نقص ألبومين المصل عامل خطر للمرضى الذين يعانون من لمفوما هودجكن، لمفوما المنطقة الهامشية الطحالية، ولمفوما الخلايا البائية المنصفية البدئية [68].

ما تزال الآلية (الآليات) الدقيقة التي يرتبط فيها ألبومين المصل بسوء الإنذار غير معروفة. تتضمن الآليات المفترضة التي اقترحت لانخفاض ألبومين المصل في الأمراض المتقدمة دوراً للاستجابة الالتهابية الجهازية للورم التي تقود إلى زيادة إفراز السيتوكينات والتي تترافق بدورها بزيادة فقدان الوزن، زيادة إنفاق الطاقة أثناء الراحة، فقدان أنسجة الجسم الخالية من الدهون، والتراجع الوظيفي. بالتالي، فإن هذه الحديثة غالباً ما تؤدي إلى تفاقم سوء التغذية المزمن الموجود مسبقاً والذي يكون شائعاً جداً في مرضى السرطان، ما يقود إلى زيادة خطر الإصابة بالاختلالات، إطالة مدة الإقامة في المستشفى، وتضخيم تكلفة العلاج [80].

أظهر (McMillan et al) [81] أن استجابة الجسم الالتهابية للخلايا السرطانية (المقاسة بـ CRP) مرتبطة بمستويات الألبومين في الدم. في الآونة الأخيرة، تبين أن المستويات المتزايدة من CXCL10، وهو واسم حيوي التهابي في DLBCL، ترتبط ارتباطاً كبيراً بعبء الورم المرتفع وانخفاض ألبومين المصل [80]. وثق الباحثون الصينيون والفرنسيون أن المستويات البلازمية من الإنترلوكين-9 والإنترلوكين-10 ترتبط بارتفاع IPI وانخفاض ألبومين المصل في حالات DLBCL [82] [83]. أخيراً، غالباً ما يُستخدم ألبومين المصل واسماً كيميائياً حيوياً للحالة التغذوية في مرضى الأورام، و يترافق انخفاض ألبومين المصل غالباً بانخفاض مُشعر كتلة الجسم أو كتلة الجسم الخالية من الدهون. تميل مستويات الألبومين المنخفضة في الدم أيضاً إلى تغيير الحرائك الدوائية لأدوية العلاج الكيميائي مثل الستيرويدات، فينكريستين، ودوكسوروبيسين المُستخدمة في علاج DLBCL. هذه الأدوية شديدة الارتباط بالبروتين، كما أن انخفاض مستويات الألبومين يؤدي إلى زيادة خطر السمية الدوائية بسبب تأخر إخراجها. نتيجة لذلك، يتحمل هؤلاء المرضى العلاج الكيميائي تحملاً سيئاً ويصابون بالسمية إصابة متكررة مما يؤدي إلى تأخير العلاج تأخيراً متكرراً وتعديل الجرعات.

من نقاط القوة في هذه الدراسة هو تصميمها المستقبلي (prospective) في حين كانت جميع الدراسات السابقة ذات دراسة رجعية (retrospective).

محددت الدراسة:

- فقد التواصل مع عدد من المرضى فلم نتمكن من استكمال النتائج لديهم.
- عدم إمكانية جميع المرضى من إجراء ال PET scan لإمكانية التقييم الكلي لمعايير الاستجابة لديهم وذلك لضعف القدرة المادية.
- اشتمال الدراسة على مشفيين فقط فقد كان من الأفضل اشتمال عدد أكبر من المشافي للحصول على تنوع أكبر في العينة.
- ضيق المدة الزمنية حيث تمت متابعة المرضى لمدة سنة واحدة فقط في حين أنه كان من الأفضل متابعة المرضى لفترة أطول من الزمن وذلك للحصول على نتائج ذات دقة أعلى.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

❖ الاستنتاجات:

- ترتبط مستويات ألبومين المصل مع الحالة الأدائية، المجموعات المعرضة للخطر حسب مشعر الإنذار الدولي المنقح (R-IPI)، مرحلة المرض، وعدد الإصابات خارج العقد اللمفاوية مما يشير إلى أن انخفاض ألبومين المصل هو واسم إضافي للمرض المتقدم.
- إن مستويات ألبومين المصل قبل المعالجة في مرضى DLBCL المعالجين ب R-CHOP هي عامل إنذاري للبقيا الكلية والبقيا الخالية من الترقى.
- أظهرت دراستنا أن منسب الإنذار الدولي المنقح (R-IPI) هو عامل إنذاري مهم للبقيا، وأن مستوى ألبومين المصل هو معلم إنذاري مهم ومستقل عم R-IPI، ويمكن لألبومين المصل أن يميز المرضى المعرضين لخطر مرتفع (إنذار ضعيف حسب R-IPI) إلى مجموعتين فرعيتين مختلفتين تماماً من ناحية الإنذار.

❖ التوصيات:

- في البداية نقترح إجراء المزيد من الدراسات في المستقبل لتأكيد النتائج الإيجابية في بحثنا، كاشتمال عدد أكبر من المراكز المتعددة والمتابعة لمدة أطول. فكان عدد المرضى لدينا صغيراً، على الرغم من انتظامهم. لذلك، يجب التحقق من صحة النتائج التي توصلنا إليها في مجموعات أكبر وفي مراكز أخرى لتكون قابلة للتعميم.
- نظراً لأنّ الألبومين المصل هو واسم إنذاري مهم حتى عند ضبط R-IPI، نقترح دراسة إمكانية تضمينه في R-IPI للتنبؤ تنبؤاً أفضل بالبقاء في DLBCL، كذلك هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتطوير الألبومين في سياق الواسمات والمشعرات الناشئة الأخرى وفهم علاقاته البيولوجية.
- نظراً لأنّه رخيص الكلفة نسبياً ومتاح بسهولة فقد يساعد قياس الألبومين المصل في تحديد مرضى الخطر مرتفع في وقت مبكر وفي توفير مقاربات تشخيصية وعلاجية مُحسنة لهؤلاء المرضى.

المراجع

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190.
3. Yang Liu, Stefan Klaus Barta. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94:604–616.
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842-858.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116:3724.
7. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004; 124:151.
8. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120:4795.
9. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer* 2011; 117:2530.
10. Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2402.
11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.
12. Nogai H, Dorken B, Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011 May 10. 29(14):1803-11.
13. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15. 362(15):1417-29.
14. Yoon N, Ahn S, Yong Yoo H, Jin Kim S, Seog Kim W, Hyeh Ko Y. Cell-of-origin of diffuse large B-cell lymphomas determined by the Lymph2Cx assay: better prognostic indicator than Hans algorithm. *Oncotarget.* 2017 Mar 28. 8 (13):22014-22022.

15. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3. 403(6769):503-11
16. Shaffer AL 3rd, Young RM, Staudt LM. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annu Rev Immunol*. 2012. 30:565-610
17. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
18. Hui D, Proctor B, Donaldson J, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:1658.
19. Nimmaguda R, Digumarti R, Nair R, Bhurani D, Raina V, Agarwal S, et al. The Epidemiology of Lymphomas and Treatment Outcomes of Diffuse Large B Cell Lymphoma: Retrospective Analysis From India. *Ind J Med Ped Oncol* 2013; 34(4):299–304.
20. Terasawa T, Nagai H. Current clinical evidence on interim fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography for advanced-stage Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma to predict treatment outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2009 Nov. 50(11):1750-2.
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
22. Gogia A, Das C, Kumar L, Sharma A, Tiwari A, Sharma MC, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Institutional Analysis. *South Asian J Cancer* 2018; 7(3):200–2.
23. Lu Y, Prescott J, Sullivan-Halley J, et al. Body size, recreational physical activity, and B-cell non-Hodgkin lymphoma risk among women in the California teachers study. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 15. 170(10):1231-40
24. Zeipter M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcomes for Patients With Aggressive CD 20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):2373–80
25. Alinari L, Gru A, Quinion C, Huang Y, Lozanski A, Lozanski G, et al. De novo CD5+ Diffuse Large B-cell Lymphoma: Adverse outcomes with and without stem cell transplantation in a large, multi-center, rituximab treated cohort. *Am J Hematol*. 2016 Jan 22
26. Coltman CA, Dahlberg S, Jones SE, et al. Southwest Oncology Group Studies in diffuse large cell lymphoma: a subset analysis. Kimura K, ed. *Cancer Chemotherapy: Challenges for the Future*. Tokyo, Japan: Excerpta Medica; 1988. 194-202.
27. Horning SJ, Weller E, Kim KM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1. 22(15):3032-8.
28. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell

- lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013–1022.
29. Lamy T, Damaj G, Gyan E et al. R-CHOP with or without radiotherapy in non-bulky limited-stage diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): preliminary results of the prospective randomized phase III 02-03 trial from the Lysa/Goelams Group. In: 2014 ASH Annual Meeting, Orlando, Florida. Abstract 393.
 30. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858–1867.
 31. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817–1826.
 32. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002–1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250–1259.
 33. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E et al. Rituximab dose-dense chemotherapy followed by intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC+ASCT) significantly reduces the risk of progression compared to standard rituximab dose-dense chemotherapy as first line treatment in young patients with high-risk (aa-IPi 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): final results of phase III randomized trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2012; 120: 688.
 34. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 1681–1690.
 35. Le Gouill S, Milpied NJ, Lamy T et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (RHDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* (ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1) 2011; 29: 8003.
 36. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116: 2040–2045.
 37. . Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ Bcell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–116.
 38. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787–792.

39. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1112–1118
40. Spina M, Balzarotti M, Uziel L et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist* 2012; 17: 838–846.
41. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 460–468.
42. Fields PA, Townsend W, Webb A et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 282–287
43. Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation—where do we stand? *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1753–1756.
44. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–3068.
45. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066–1073.
46. Chien SH, Liu CJ, Hu YW et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: a nationwide population-based study. *Int J Cancer* 2015; 137: 658–665.
47. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3490–3496.
48. Thieblemont C, Briere J, Mounier N et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4079–4087.
49. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4462–4469
50. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol* 2010; 150: 39–45.
51. Clausen MR, Maurer MJ, Ulrichsen SP, Larsen TS, et al. Pretreatment hemoglobin adds prognostic information to the nccn-ipi in patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with anthracycline-containing chemotherapy. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 987-996.

52. Candelaria M, Reynoso-Noverón N, Ponce M, Castillo-Llanos R, et al. A prognostic score for survival in patients older than 65 years with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Investig Clin* 2018; 70 (1): 46-52.
53. Chen LP, Lin SJ, Yu MS. Prognostic value of platelet count in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12 (1): 32-7.
54. Ochi stratification based on platelet counts and serum albumin levels in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2017; 96: 1-8. Y, Kazuma Y, Hiramoto N, Ono Y, et al. Utility of a simple prognostic
55. Markovic O, Popovic L, Marisavljevic D, Jovanovic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (3): 296-302.
56. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, Inwards DJ, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. *Leukemia* 2011; 25: 1502-1509.
57. Cox MC, Nofroni I, La Verde G, Ferrari A, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008.
58. Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum β 2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol* 2016; 175: 290-299.
59. Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol* 2010; 85: 896-899.
60. Sun F, Zhu J, Lu S, Zhen Z, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era. *BMC Cancer* 2018. doi. 10.1186/s12885-017-3931-z.
61. Hao X, Wei Y, Wei X, Zhou L, et al. Glasgow prognostic score is superior to other inflammation-based scores in predicting survival of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2017; 8: 76740-76748.
62. Fuhrman MP. The albumin-nutrition connection: separating myth from fact. *Nutrition*. 2002;18(2):199-200.
63. Peters T, Jr. *All about albumin: Biochemistry, genetics and medical applications*. San Diego, CA: Academic Press; 1996.
64. Hohloch, K, Ziepert, M, Truemper, L, et al. Low serum albumin is an independent risk factor in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma: Results from prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. *eJHaem*. 2020; 1: 181– 187.
65. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMCCancer*. 2017;17(1):797.
66. Lim WS, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2017;127(12):E437-E42.
67. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than

- 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12 (5): 460-8.
68. Dalia S, Chavez J, Little B, Bello C, et al. Serum albumin retains independent prognostic significance in diffuse large B-cell lymphoma in the post-rituximab era. *Ann Hematol* 2014; 93: 1305-1312.
 69. Gang AO, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma with a cut-off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: Population-based analysis from the Danish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma* 2015; 2556-2562.
 70. Kobayashi T, Kuroda J, Yokota I, Tanba K, et al. The Kyoto prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Cancer J* 2016; 6 (1): e383.
 71. Alejandro Aranda-Gutiérrez, José A Hernández-Hernández, Rosa del Carmen López-Sánchez, Luis Villela. Prognostic clinical and serum biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Hematol Mex.* 2021; 22 (1): 30-43.
 72. Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, et al. A host-dependent prognostic model for elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Oncologist* 2017; 22 (5): 554-560.
 73. Kim SH, Go S Il, Seo J, Hee KM, et al. Prognostic impact of pretreatment albumin to globulin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Leuk Res* 2018; 71: 100-105.
 74. Ngo L, Hee SW, Lim LC, TaoM, Quek R, Yap SP, Loong EL, Sng I, Hwan-Cheong TL, Ang MK, Ngeow J, Tham CK, TanMH, Lim ST. Prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma: before and after the introduction of rituximab. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(3):462-469.
 75. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649
 76. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, DreylingM, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25(5):579-586.
 77. Bairey O, Shacham - Abulafia A, Shpilberg O, Gurion R. Serum albumin level at diagnosis of diffuse large B- cell lymphoma: An important simple prognostic factor. *Hematol Oncol* 2016;34:184- 92.
 78. Wei X, Zheng J, Zhang Z, Liu Q, Zhan M, Huang W, Chen J, Wei Q, Wei Y and Feng R. Consecutive Hypoalbuminemia Predicts Inferior Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front. Oncol* 2021; 10:610681.
 79. Prakash G, Sharma A, Raina V, Kumar L, Sharma MC, Mohanti BK. B cell non-Hodgkin's lymphoma: experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol.* 2012 Oct;91(10):1603-11
 80. Gupta A, Mishra P, Nityanand S. Serum albumin predicts survival in indian adult diffuse large B cell lymphoma patients in the rituximab era. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2019;40:232-9.
 81. McMillan DC, Watson WS, O'Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS, et al. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001;39:210- 3.

82. Lv X, Feng L, Ge X, Lu K, Wang X. Interleukin- 9 promotes cell survival and drug resistance in diffuse large B- cell lymphoma. J Exp Clin Cancer Res 2016;35:106.
83. Lech- Maranda E, Bienvenu J, Michallet AS, Houot R, Robak T, Coiffier B, *et al.* Elevated IL- 10 plasma levels correlate with poor prognosis in diffuse large B- cell lymphoma. Eur Cytokine Netw 2006;17:60- 6.

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. Serum albumin a well-known risk factor predicting outcome in many solid tumors.

Aim: This study aims to evaluate the prognostic impact of pretreatment serum albumin levels in the outcome of DLBCL patients treated with R-CHOP.

Materials and methods: A prospective cohort study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between January 2021 and June 2022. The present study enrolls 100 patients diagnosed with DLBCL and treated with R-CHOP immunochemotherapy. The analysis is carried out to assess the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) using the Kaplan-Meier method.

Results: In 100 included patients (mean age at diagnosis of 57 years, 59 % males), 32 % are categorized as poor by the revised International Prognostic Index (R-IPI). Overall and progression-free survival at 1 year are 84% (95% CI 0.75–0.9) and 79% (95% CI 0.69–0.86), respectively. On univariate analysis, pretreatment albumin level is significantly associated with survival. 1-year OS was 91.1% in patients with albumin ≥ 3.7 g/dl and 75% in patients with albumin < 3.7 g/dl ($p=0.0026$), 1-year progression-free survival (PFS) was 87.5% and 68.2 %, respectively ($p = 0.007$). R-IPI score is significantly associated with overall and progression-free survival. Pretreatment albumin is negatively correlated with R-IPI and is able to discriminate patients with poor R-IPI to a better and poorer prognosis.

Conclusion: Pretreatment albumin level is a strong prognostic factor for OS in patients with DLBCL treated with R-CHOP and can discriminate high risk patients for good and poor prognosis.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, R-CHOP, International Prognostic Index, albumin, prognosis

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Internal
Medicine



Serum Albumin Retains Independent Prognostic Significance in Diffuse Large B-cell Lymphoma

A dissertation Submitted Partial Fulfillment of the Requirements
for the Specialized Higher Studies Certificate in Internal Medicine

By:

Dr. Rima Nadrah Al-Kallas

Supervisor

M.D. Amen Suliman

2022