الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دور توزع الكريات الحمراء كمشعر إنذاري عند مرضى لمفوما هودجكن

Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم ونقل الدم

بإشراف المدرسة الدكتورة

عبير قدار

إعداد طالب الدراسات العليا

عبدالحليم محمد اليوسف

2024م

القرار الصادر عن لجنة الحكم

شكر وإهداء

يا خيرَ من دُفِنَتْ في القاعِ أعظُمُهُ فطاب مِنْ طِيبِهِنَّ القاعُ والأكَمُ

أنت النبي الذي ترجى شفاعته عند الصراط إذا ما زلت القدم

سيد المرسلين محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من كانت لي قدوة ومعلمة.....

إلى القلب الطيب وصاحبة الفضل في إنجاز هذا العمل.....

أ.د. عبير قدار

إلى أصحاب الفضل في إتمام رسالتي.....

إلى من كانوا قدوة.....

أ.د. نسرين خازم و أ.د. قصي الحسين

إلى الإنسان الذي فرش لي قلبه ليرعاني....

إلى نبع العطاء الذي لاينضب....

والشجر الأخضر الوارف الظلال لينعم جسدنا بخير ثماره.....

أبي الغالي أطال الله بعمره

إلى القلب الطاهر الصافي الذي يضخ سُقيانا.....

إلى التي ألتمسُ بركة دُعائِها .....

إلى من ضَحَتْ بأغلى وأنفس ما لديها فكانت شمساً بنورها ومطراً بعطائها....

أمي الحنونة أطال الله بعمرها

إلى رفيقة الدرب وشريكة القلب والروح.....

إلى القلب الذي يَحْتَضِنُني بضعفي قبل قوتي.....

إلى زارِعَة الطُمئنينة ورسَّامة الابتسامة..... **زوجتي الحبيبة**

إلى فلذة كبدي وهبة الله....

إلى من أسعد برؤيتهم..... **أولادي مهند و جمانة**

إلى الورود التي عبقت والنجوم التي سطعت.....

إلى أشقاء الروح والجسد.....

إلى من خطّوا لي طريق النجاح.....

إلى من أعتز وأفتخر بهم..... **أخوتي: أ. أحمد& د.عمار& أ.يوسف& د.عبدالمعين& أ.مهند**

إلى من تعلمت منه القناعة....

إلى من زرع في نفسي البساطة..... **أخي المرحوم أسامة**

إلى من كُنَّ عونا لنا جميعاً....

إلى صاحبات القلب الطيب واللمسة الحنونة....

أخواتي: فاطمة& سعاد& خولة& منال& نجاح& جمانة& حزافة

إلى أزهار حديقتنا وعبير الياسمين....

إلى من أتمنى لهم مستقبلاً مشرقاً.....**ثمار شجرة العائلة**

إلى من هم بمثابة الأخوة.....

إلى من تتزين سهراتنا بوجودهم.....**أصهرتي**

إلى من هم بمثابة أهلي....

إلى من ازددت شرفاً بنسبهم..... **بيت عمي**

إلى رفاق الدرب والقلم.... إلى من تركوا في القلب ذكرى لن تُنسى....

إلى من وسعهم قلبي ولم تسعهم صفحاتي..... **أصدقائي**

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

١- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

٢- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمة الاختصارات والمصطلحات IX

فهرس الأشكال التوضيحية XI

فهرس الجداول XII

الملخص XIII

الباب الأول: القسم التمهيدي 1

الباب الثاني: القسم النظري..... 5

الفصل الأول: لمفوما هودجكن 6

التعريف Definition:..... 6

الوبائيات والانتشار Epidemiology: 7

الآلية الإمراضيّة Pathogenesis:..... 8

المظهر السريري Clinical presentation: 10

التَغَيُّرات المخبرية Laboratory abnormalities: 12

التَّشخيص Diagnosis: 12

تصنيف مرحلة الإصابة Staging:..... 13

تصنيف الخطورة والإنذار:..... 14

الفصل الثّاني: تدبير لمفوما هودجكن الكلاسيكية Management of classic Hodgkin lymphoma 18

المعالجة:..... 18

دبير المرحلة الباكرة جيدة الإنذار:..... 20

تدبير المرحلة الباكرة سيئة الإنذار:..... 22

تدبير المرحلة المتقدمة: 24

تقييم الاستجابة:..... 27

الفصل الثالث: النكس والتعنيد في لمفوما هودجكن الكلاسيكية Relapse and Refractory CHL..... 28

التعريف Definition:..... 28

تدبير النكس Management of Relapse:..... 29

تدبير بعض الحالات الخاصة: 31

الفصل الرابع: دور توزع الكريات الحمراء في الأمراض Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in diseases 32

تعريف Difination : 32

التصنيف Classification:(Constantino 2013) 32
الأهمية السريرية للـ RDW: 33
الباب الثاني: القسم العملي 36
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه 37
مقدمة: 37
هدف البحث: 39
أهمية البحث: 39
مناهج البحث وأدواته: 39
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results) 43
التحليل الوصفي لحجم العينة والمتغيرات المدروسة: 43
دراسة نمط توزع البيانات: 50
دراسة العلاقات بين مشعر توزع الكريات الحمراء (RDW) ومتغيرات البحث: 51
تحليل ROC: 64
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ وتحليلُ النتائجِ 65
الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية 67
المقارنة مع الدراسات العالمية: 67
المقارنة حسب علاقة (RDW) كمشعر إنذاري: 70
الاستنتاجات والتوصيات 72
المراجع (References) 73
Abstract 79

قائمة الاختصارات والمصطلحات

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ABVD	doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine	دوكسوروبسين، بليومايسين، فينبلاستين، داكاربازين
Anti-PD1	Anti-Programmed Death-1	مضاد الموت المبرمج
Auto- SCT	Autologous Stem Cell Transplation	زرع الخلايا الجذعية الذاتية
BEACOPP	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide, Procarbazine, Prednisilone, Bleomycin, Vincristine	دوكسوروبسين، سيكلوفوسفاميد، ايتوبوزايد، بروكاربازين، بريدنيزيلون، بليومايسين، فنكرستين
BeGEV	Bendamustine, Gemcitabine, Vinorelbine	بنداموستين، جيمستَبين، فينوريلبين
BV	Brentuximab Vedotin	برينتوكسيماب فيدوتين
BV-AVD	Brentuximab, Vedotin plus doxorubicin (Adriamycin), Vinblastine, and Dacarbazine	برينتوكسيماب فيدوتين مع دوكسوروبسين، فينبلاستين، داكاربازين
CAR T-Cell	Chimeric Antigen Receptor T-cell	العلاج المناعي للخلايا التائية بمستقبل المستضد الخيميري
CHL	Classic Hodgkin Lymphoma	لمفوما هودجكن الكلاسيكية
CRP	C-Reactive Protein	البروتين الارتكاسي_ س
CT scan	Computed Tomography scan	التصوير المقطعي المحوسب
DHAP	Dexamethason, Cytarabine, Cisplatin	ديكساميتازون، سيترابين، سيسبلاتين
DLCO	Diffusing Capacity	السعة المنتشرة
EBV	Epstein-Barr virus	فيروس ايبشتاين بار
ECOG	Easter Cooperative Oncology Group	مجموعة الأورام التعاونية الشرقية
EF	Ejection Fraction	الوظيفة القلبية
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer	الجمعية الأوروبية للبحث ومعالجة السرطان
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	سرعة التثفل

فلوردیوکسي غلوکوز	Flourodeoxy Glucose	FDG
المجموعة الألمانية لدراسة لمفوما هودجكن	German Hodgkin Study Group	GHSG
جِيمسيتابين، فينوريلبين، دوكسوروبسين مديد دهني	Gemcitabine, Vinorelbine, pegylated liposomal Doxorubicin	GVD
فيروس نقص المناعة المكتسب	Human Immunodeficiency Virus	HIV
أيفوسفاميد، كاربوبلاتين، إيتوبوزايد	ifosfamide, carboplatin, etoposide	ICE
انترلوكين_٦	Interleukin-6	IL6
حرز الإنذار الدولي	International Prognostic Score	IPS
العلاج الشعاعي الموقعي	Involved-Site Radiation Therapy	ISRT
لمفوما هودجكن نمط ندرة الخلايا	Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma	LDHL
لمفوما هودجكن نمط سيطرة الخلايا اللمفاوية	Lymphocyte rich Hodgkin lymphoma	LRHL
حجم الكرية الحمراء الوسطي	Mean Corpuscular Volume	MCV
لمفوما هودجكن من النمط الخلوي المختلط	Mixed cellularity Hodgkin lymphoma	MCHL
الورم النقوي المتعدد	Multiple Myeloma	MM
موستين، فنكرستين، بروكاربازين، بريدنيزون	Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednisone	MOPP
الشبكة الوطنية الشاملة للأورام	National Comperhensive Cancer Network	NCCN
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	Positron Emission Tomography	PET
لمفوما هودجكن من النمط المصلب العقيدي	Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma	NSHL
لمفوما هودجكن العقيدية مع سيطرة اللمفاويات	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	NLPHL
توزع الكريات الحمراء	Red cell Distribution Width	RDW

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل 1 الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن 10
الشكل2 خوارزمية علاج المرحلة الباكرة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية جيدة الإنذار 22
الشكل3 خوارزمية علاج المرحلة الباكرة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية سيئة الإنذار 23
الشكل 4 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية 25
الشكل 5 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية 25
الشكل6 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية 26
الشكل 7 توزع عينة البحث حسب جنس المريض 44
الشكل 8 توزع عينة البحث حسب وسيلة التشخيص المتبعة 44
الشكل 9 النسب المئوية لنمط اللمفوما لدى عينة البحث 46
الشكل 10 النسب المئوية لمرحلة اللمفوما، الضخامة، والاعراض العامة لدى عينة البحث 46
الشكل 11 النسب المئوية لتقييم ESR لدى عينة البحث 47
الشكل 12 مخطط يُبين الاستجابة سواءً وفاة، هوادة جزئية، هوادة تامة، تعنيد أو تطور 49
الشكل 13 مخطط يبين حالة البقيا سواءً بقيا كلية أو بقيا خالية من المرض 50
الشكل 14 مخطط العلاقة بين العمر وRDW 51
الشكل 15 العلاقة بين الذكور والإناث ومشعر RDW 52
الشكل 16 العلاقة بين مرحلة اللمفوما و RDW 53
الشكل 17 العلاقة بين وجود الأعراض العامة وقيمة RDW 54
الشكل 18 العلاقة بين مشعر ESR ومشعر RDW 56
الشكل19 العلاقة بين مشعر الالبومين ومشعر RDW 57
الشكل 20 العلاقة بين الكريات البيضاء ومشعر RDW 58
الشكل 21 العلاقة بين الخضاب ومشعرRDW 59
الشكل 22 العلاقة بين قيمة RDW ووجود الضخامة الكتلية 60
الشكل 23 العلاقة بين قيمة RDW و البقيا الخالية من المرض 63
الشكل24 تحليل ROC لدراسة قدرة متغير RDW على توقع البقيا الكلية أو الوفاة لدى عينة البحث 64

فهرس الجداول

جدول 1 أسباب اعتلال العقد اللمفاوية المحيطية 2
جدول 2 تصنيف لوغانو لمراحل اللمفوما 14
جدول 3 الجمعية الأوروبية للبحث ومعالجة السرطان EORTC 16
جدول 4 المجموعة الألمانية لدراسة هودجكن (GHSG) 16
جدول 5 حرز الإنذار الدولي IPS 17
جدول 6 الحالة الأدائية حسب ECOG 19
جدول 7 معايير Deauville لتقييم الاستجابة بتقنية الPET/CT 27
جدول 8 المتغيرات الديموغرافية لعينة البحث 43
جدول 9 نمط اللمفوما ومرحلة المرض 45
جدول 10 التحليل الوصفي للمتغيرات المخبرية 48
جدول 11 التحليل الوصفي لمتغيرات تطور المرض 49
جدول 12 دراسة نمط توزع البيانات لعينة البحث 50
جدول 13 دراسة وجود علاقة بين العمر و RDW 51
جدول 14 العلاقة بين متغير الجنس و RDW 52
جدول 15 العلاقة بين مرحلة اللمفوما وRDW 53
جدول 16 العلاقة بين وجود الأعراض العامة و RDW 54
جدول 17 العلاقة بين مشعر ESR و RDW 55
جدول 18 دراسة وجود علاقة بين ESR ومشعرRDW 55
جدول 19 دراسة وجود علاقة بين الألبومين <4 غ\دل و RDW 56
جدول 20 دراسة وجودعلاقة بين تعداد الكريات البيضاء > 15 ألف/مكل و RDW 57
جدول 21 دراسة وجود العلاقة بين تعداد اللمفاويات المطلق ومشعر RDW 58
جدول 22 دراسة وجود علاقة بين قيمة الخضاب ومشعر RDW 59
جدول 23 العلاقة بين وجود الضخامة الكتلية وقيمة RDW 60
جدول 24 دراسة وجود علاقة بين قيمة IPS ومشعر RDW 61
جدول 25 دراسة وجود علاقة بين قيمة EORTC ومشعر RDW 61
جدول 26 نتيجة اختبار Kruskal-Wallis test، لدراسة وجود فرق جوهري بين متغير نمط اللمفوما وقيمة RDW 62
جدول 27 العلاقة بين البقيا الكلية وقيمة RDW 62
جدول 28 العلاقة بين البقيا الخالية من المرض وقيمة RDW 63
جدول 29 علاقة RDW مع الحالة الأدائية >1 64
جدول30 تحليل ROC لدراسة علاقة متغير RWD مع البقيا الكلية أو الوفاة 64

الملخص

الخلفية: تعد لمفوما هودجكن أحد الخباثات الدموية، وهي عبارة عن ورم لمفاوي ينشأ على حساب الخلايا البائية بشكل أساسي، وتعتبر شافية بنسبة تتجاوز **80%**.

الآلية الإمراضية الدقيقة غير واضحة، ولكن يعتقد بوجود أرضية التهابية مُحَرِضة، وتم إجراء بعض الدراسات لإيضاح دور **RDW** في البقيا الكلية والخالية من المرض.

الهدف: تحديد دور **RDW** كمشعر إنذاري لدى مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية(**CHL**)، وإمكانية إدراجها ضمن المشعرات الإنذارية.

المواد والطرق: دراسة حشدية_ تراجعية، أُجريت على **110** مريضاً مشخص لهم لمفوما هودجكن الكلاسيكية ومعالجين ب**ABVD** مع أو بدون معالجة شعاعية، والمتابعين في شعبتي أمراض الدم في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، وتضمن البحث دراسة علاقة **RDW** مع المشعرات الإنذارية، وعلاقتها أيضاً مع البقيا الكلية والخالية من المرض

النتائج: بينت الدراسة وجود ارتباط ما بين قيمة RDW مع الجنس، مرحلة اللمفوما، وجود الأعراض العامة، ارتفاع ESR، انخفاض قيمة الألبومين، تعداد الكريات البيضاء، قيمة الخضاب، وجود الضخامة الكتلية، مشعرEORTC، والبقيا الخاليا من المرض.

الاستنتاج: يمكن أن يُدرج (**RDW**) مع المشعرات الإنذارية في التنبؤ بالبقيا لدى مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية.

الكلمات المفتاحية: توزرع الكريات الحمراء، لمفوما هودجكن، مشعر إنذاري.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة Introduction

تُعد اللمفوما تكاثراً خبيثاً يُصيب الخلايا اللمفاوية في جهاز المناعة بمختلف أنواعها البائية، التائية والقاتلة الطبيعية، وعادة يوجد اعتلال عقد لمفاوية، إصابة نقي العظم، إصابة الطحال، وقد تحدث إصابات خارج العقد اللمفاوية ، وتُقسم إلى لمفوما هودجكن ولا هودجكن[1].

وتُصيب اللمفوما النسيج اللمفاوي كالعقد اللمفاوية مُحدثةً اعتلالاً بها، وتحمل هذه العقد اللمفاوية المصابة صفات معينة منها (غير مؤلمة، قاسية، ثابتة على الجلد والعمق)، وأشيع أماكن العقد المصابة في لمفوما هودجكن هي عقد العنق [2]، ويكون الاعتلال موضعياً إذا تضمن عقدة واحدة أو منطقة عقدية مفردة في حين يكون معمماً إذا اشتمل على أكثر من مجموعتين عقديتين غير متجاورتين مكانياً أو إذا ترافق مع ضخامات كبدية أو طحالية [2]، ويكون مزمناً عند استمراره لأكثر من ٣ أسابيع، وقد ينجم اعتلال العقد اللمفاوية عن أسباب متعددة [الإنتانات، أمراض المناعة الذاتية، بعض الارتكاسات الدوائية وغيرها كما هو مُوَضَّح بالجدول(1).

جدول 1 أسباب اعتلال العقد اللمفاوية المحيطية

الأسباب	الأمثلة
الإنتانات الجرثومية	• موضعة: التهاب بلعوم بالعقديات، انتانات جلدية، الطاعون، دار خرمشة القطط، الخُناق، حُمَّى عَضَّةِ الجُرَد • مُعَممة: داء البروسيلات، داءُ البَريمِيَّات، الحُمَّى التِّيْفِيَّة
الإنتانات الفيروسية	فيروس نقص المناعة المكتسبة، فيروس ايبشتاين بار، فيروس الحلأ البسيط، التهاب الكبد B، الفيروس المُضَخَّم للخَلايا
المُتَفَطِّرات	المُتَفَطِّرَةُ السُّلِّيَّة، مُتَفَطِّرات لا نموذجية
الفُطْرِيَّات	داءُ النَّوسَجات، داءُ المُسْتَخْفِيات
الأَوَالِي	داءُ المُقَوَّسات، داءُ اللِّيشْمانِيَّات
الخباثات	سرَطان الخَلايا الحَرْشَفِيَّة في الرأس والعنق، نَقائِل ورَمِيّة، اللِّمْفُوما، ابْيِضاض الدم
الأمراض التَكاثُرِيَّةُ اللَّمْفِيَّة	أمراض تَكاثُرِيَّةُ لَمْفِيَّة ذَّاتِيَّة، داءُ البَلْعَمَة، داء روزاي دورفمان
أمراض غُدِّيَّة	القُصور الكُظْرِيُّ الأَوَّلِيّ(داء أَدِيسون)
أمراض متنوِّعة	ساركويد، داءُ اخْتِزانِ الشَّحْمِيَّات، الدَّاءُ النَّشَوانِيّ، الذِّئبة الحُمَامِيَّةِ الجَهازِيَّة، التِهاب المَفْاصِل الرُّوماتويديّ

ثانياً: المشكلة البحثية

تكمن المشكلة البحثية في وجود العديد من المتغيرات التي تؤثر على الإنذار عند مرضى لمفوما هودجكن، فهل يصلح RDW أن يدخل أيضاً في الإنذار.

ثالثاً: التساؤلات البحثية

لا توجد آلية إمراضية واضحة كسبب للمفوما هودجكن، ولكن يعتقد بوجود آلية التهابية تكمن وراء احتمالية حدوثها وبما أن قيمة RDW تتأثر بالحالة الالتهابية. فهل نستطيع إثبات وجود علاقة مابين قيمة RDW ولمفوما هودجكن؟

رابعاً: هدف البحث

الهدف من هذا البحث هو دراسة قيمة RDW كمشعر إنذاري لدى مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية.

خامساً: أهمية البحث

تكمن أهمية البحث بعدم وجود دراسات عالمية أو محلية كافية مشابهة لموضوع البحث، ولأنه سيقدم معلومات هامة ومفيدة للمريض بسولة وتكلفة مادية قليلة.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

- مكان دراسة البحث: مشفيا الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.

- نمط دراسة البحث: دراسة حشدية_ تراجعية Retrospective study.

- زمن دراسة البحث: المرضى المؤرشفين منذ عام 2015 وحتى عام 2018 والمتابعين لمدة خمس سنوات.

- حجم العينة: 110 مرضى.

* معايير الاشتمال:

- مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية والمعالجين ببروتوكول(ABVD) مع أو بدون علاج شعاعي.

- العمر أكبر من 14 سنة.

* معايير الاستبعاد:

- العمر أقل من 14 سنة.

- النساء اللواتي لديهن فقر دم بعوز الحديد.

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma[95]

شملت هذه الدراسة 264 مريض لمفوما هودجكن الكلاسيكية بين عامي (1990-2018) ومعالجين بABVD مع أو بدون معالجة شعاعية، حيث قام الباحثون بدراسة علاقة RDW كمشعر إنذاري، وتبين وجود ارتباط مابين ارتفاع قيمة RDW عند التشخيص وفقر الدم، ووجود الأعراض العامة، وانخفاض قيمة الألبومين، وانخفاض معدل البقيا الكلية والبقيا الخالية من المرض، ونتيجة لطول فترة الدراسة تمت دراسة العلاقة ما بين قيمة RDW وتطور خباثات ثانوية لدى المرضى، وتبين زيادة احتمال تطور خباثات ثانوية وخاصة الرئوية بحال كانت قيمة RDW مرتفعة عند التشخيص.

2- Red Cell Distribution Width (RDW) at Diagnosis Is Associated to Advanced Stage, Worse Response and Poor Prognosis in Hodgkin Lymphoma[110]

شملت هذه الدراسة 119 مريض لمفوما هودجكن الكلاسيكية بين عامي (2001-2005) ومعالجين بABVD ، حيث قام الباحثون بدراسة العوامل السريرية والإنذارية ووجدوا أن ارتفاع قيمة RDW عند التشخيص يترافق مع مرض أكثر عدوانية وأقل استجابة على العلاج مما يعكس على الأرجح نشاطاً التهابياً أعلى للخلايا الورمية اللمفية كما ارتبط ارتفاع قيمة RDW بزيادة الوفيات لدى المرضى.

ثامناً: مكونات البحث

يتكوَّنُ البحث من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسم التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسم النظريُّ، ويتحدَّث عن الإطارِ النَّظري لموضوع الدراسةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصل الأوَّلُ**: لمفوما هودجكن

- **الفصل الثاني**: تدبير لمفوما هودجكن الكلاسيكية

- **الفصل الثالث**: النكس والتعنيد في لمفوما هودجكن الكلاسيكية

- **الفصل الرَّابعُ**: دور توزع الكريات الحمراء في الأمراض

البابُ الثالث: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدراسةِ والخطط المتبعة خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقة إجرائِهِ**: يحوي خلفيَّة البحثِ وأهميَّتهُ، وهدف البحث، ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، وعيِّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيَّة المتَّبعة).

- **الفصل الثاني، نتائج البحث**: ويحوي عرضاً للنتائجِ الإحصائيَّةِ.

- **الفصل الثالث: المناقشة وتحليلُ النتائجِ**، ويحوي مراجعة للنتائج التي جرى التوصل إليها.

- **الفصل الرابع: المقارنة مع الدراساتِ العالميّةِ، والاستنتاجات والتوصيات**، حيث يحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف من الفصول التالية:

1- الفصل الأول: لمفوما هودجكن

2- الفصل الثاني: تدبير لمفوما هودجكن الكلاسيكية

3- الفصل الثالث: النكس والتعنيد في لمفوما هودجكن الكلاسيكية

4- الفصل الرابع: دور توزع الكريات الحمراء في الأمراض

الفصل الأول: لمفوما هودجكن

1-1 التعريف Definition:

لمفوما هودجكن (كانت تسمى سابقاً داء هودجكن) هي ورم لمفاوي يحصل فيه اندماج للخلايا الخبيثة مع الخلايا الالتهابية غير الورمية[3]، وهذه الخباثة تنشأ بشكل أساسي على حساب الخلايا اللمفاوية البائية وبشكل نادر التائية.

أول من وصف خلية هودجكن المُمَيَّزة (خلية ريدستنبرغ أو عين البومة) هو الطبيب Sir Thomas Hodgkin ، وذلك في عام 1832م[1].

تُقسم لمفوما هودجكن إلى مجموعتين رئيسيتين التي تختلف عن بعضها مورفولوجيّاً وبالسّير السّريري[3]:

١. لمفوما هودجكن الكلاسيكية Classic Hodgkin lymphoma (CHL) والتي تقسم بدورها إلى أربعة أنماط:
   - لمفوما هودجكن من النمط المصلب العقيدي Nodular Sclerosis Hodgkin lymphoma (NSHL).
   - لمفوما هودجكن من النمط الخلوي المختلط Mixed Cellularity Hodgkin lymphoma (MCHL).

- لمفوما هودجكن نمط سيطرة الخلايا اللمفاوية Lymphocyte Rich Hodgkin lymphoma (LRHL).
- لمفوما هودجكن نمط ندرة الخلايا اللمفاوية Lymphocyte Depleted Hodgkin lymphoma (LDHL).

- لمفوما هودجكن العقيدية مع سيطرة اللمفاويات Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL).

2-1 الوبائيات والانتشار Epidemiology:

تُشكل لمفوما هودجكن حوالي 10% من حالات اللمفوما، و0.5% من حالات الخباثة، و0.2% من الخباثات المُميتة [3].

وتشكل لمفوما هودجكن الكلاسيكية أكثر من 90% من حالات لمفوما هودجكن [3] بنسبة حدوث 8500 حالة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية [3].

يتأثر معدل الوقوع بعوامل متعددة منها:

- ✓ العرق حيث يكون أعلى عند الأمريكيين البيض والسود منه عند الآسيويين وسكان آلاسكا الأصليين[4].
- ✓ العمر حيث ذروة حدوثها عند الأمريكين والآسيويين من فئة الشباب بينما عند الإسبان تكون عند الفئات العمرية المتقدمة [5].
- ✓ الجنس حيث يُلاحظ سيطرة خفيفة لإصابة الذكور[3] .
- ✓ الإنتانات وعلى رأسها الفيروسية وأشيعها فيروس Epstien–Barr virus (EBV) وتختلف نسبة وجوده حسب النمط النسيجي فهو إيجابي ب 70% في النمط الخلوي المختلط، وتقريبا 100% في نمط ندرة الخلايا اللمفاوية [6].
- ✓ الحالة الاجتماعيّة والاقتصاديّة حيث في البلدان المزدهرة اقتصادياً لمفوما هودجكن أشيع عند المراهقين الأكبر سناً بينما في البلدان النامية أشيع عند الأطفال الأولاد[7].

- ✓ النظام الغذائي يوجد زيادة باحتمال الإصابة مع البدانة، حيث ارتبطت كل زيادة 5 كغ/م^{٢} في مؤشر كتلة الجسم Body mass index(BMI) بزيادة قدرها 10% بإصابة لمفوما هودجكن، ونمط الحياة الخامل [10,9,8].
- ✓ يُزيد التدخين من خطر الإصابة وخاصة الأنماط الخلوي المختلط، والمصلب العقيدي[11].
- ✓ القصة العائلية حيث تم ملاحظة زيادة خطر الإصابة العائلية بمعدل 3-5 أضعاف من المعدل العام المتوقع[12]، وتكون الخطورة أعلى عند الأشقاء مقارنة بالأهل [13].

3-1 الآلية الإمراضيّة Pathogenesis:

الآلية الإمراضيّة الجزيئيّة ل CHL مُعقَّدة، وتتضمن عدة مراحل تنتهي باشتقاق خلية ريدستنبرغ من الخلايا البائية للمركز المنتش(germinal center B cell) والخلايا البائيَّة التالية للمركز المُنتش (post-germinal center B cell) حيث تَفقُد القدرة على التعبير عن الغلوبولين المناعي وعوامل النسخ التي تحدد الخلايا البائية الطبيعية [14] من عوامل النسخ التي تتورط في التعبير الجيني الشاذ نذكر مثلاً مُفَعِّل البروتين 1(Activator protine 1) [15].

خلايا ريدستنبرغ لاتُعَبِّر عن جينات الخلايا البائية، وبشكل خاص جين الغلوبولين المناعي للسلاسل الثقيلة، وبذلك غير قادرة على إنتاج الأجسام المضادة[111]، وتفشل خلايا ريدستنبرغ بالتعبير عن BCL6، وهو مثبط نسخي مميز للخلايا اللمفاوية البائية للمركز المنتش الطبيعية[113].

تعمل الآليات المختلفة(مثل فيروس EBV) على تنشيط مسار إشارات النسخ للعامل النووي المضاد لموت الخلايا المبرمج كابا Nuclear Factor Kappa B(NF-KB)، وتنشيط هذا المسار سيُعزز من تكاثر خلايا ريدستنبرغ[112].

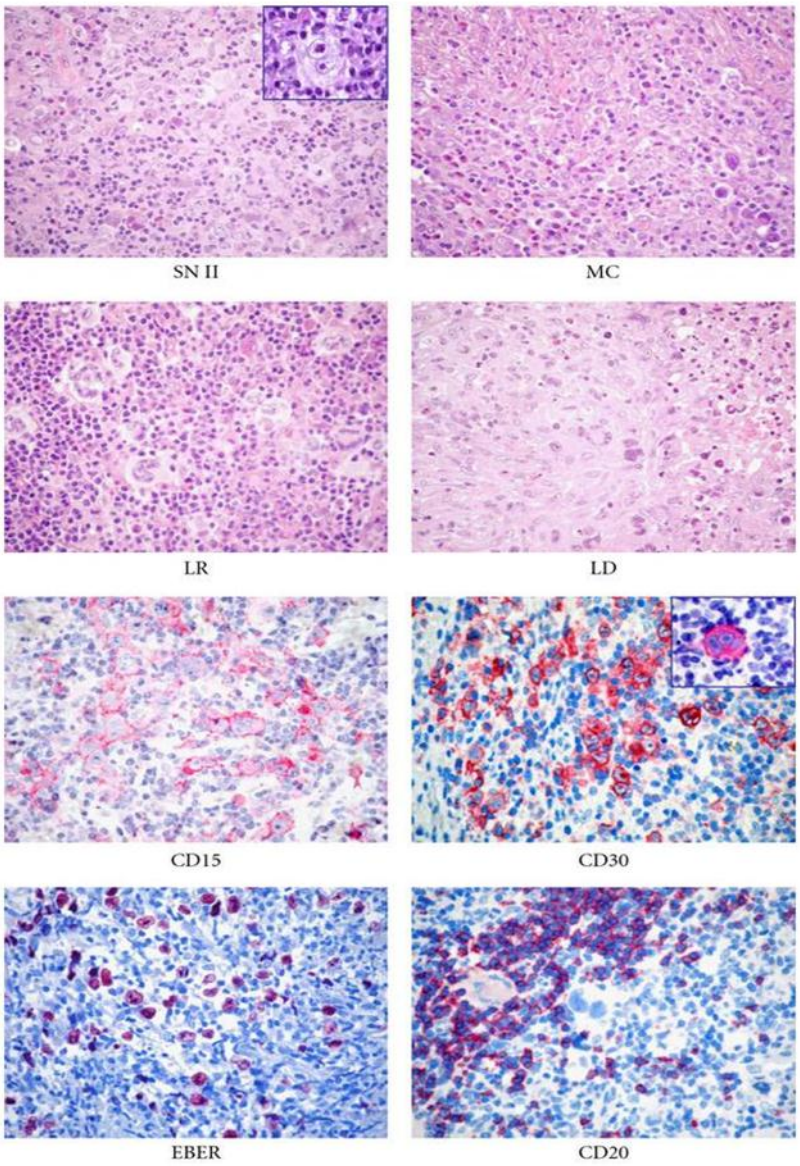
تُبدي خلايا ريدستنبرغ عادةً إزفاءات أو طفرات تساهم في تطور لمفوما هودجكن[16]، منها كسب صبغيات 2P، 9P، و17q ومنها فقد صبغيات 13q، 6q، و11q.

الآليات الأخرى ذات الأهميّة التي تشاهد في CHL تتضمن التَضْخيم الجينِيّ للصبغي 9P24.1 [17]، مُؤَدِّيةً إلى تحرير أربع جينات على الأقل (JAK2، JMJD2C، PDL1، وPDL2) [18]، وتوجد طفرات مكتسبة في الجينات المسرطنة، والجينات الكابحة للورم حيث تؤدي إلى تفعيل عامل النسخ(NF-kB)، و مُفَعِّل البروتين 1(Activator protine 1)، و(TNF) tumor necrosis factor، حيث تساهم هذه التبدلات جنباً إلى جنب مع بيئة العقدة اللمفاوية الالتهابية القوية، والتعبير عن السيتوكينات من خلال خلايا ريدستنبرغ.

4-1 الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن الكلاسيكية:

تُقسم لمفوما هودجكن الكلاسيكية CHL بناءً على البنية الشكلية والتنميط الخلوي إلى أربعة أنماط كما هو موضح بالشكل (١):

- ✓ لمفوما هودجكن من النمط المصلب العقيدي(NSHL): أشيع الأنماط يشكل حوالي 70% من حالات لمفوما هودجكن[3]، وهو يتميز بنمو عُقْدِيّ مع محفظة سميكة وشرائح كولاجينية متصلبة تُحيط بعقدة على الأقل وتُشكل مجموعات من خلايا ريدستيرنبرغ إضافة لخلايا هودجكن أحادية النواة [19]، وهذا النمط أشيع عند الإناث، وأقل ارتباطاً بالإصابة بـEBV [1].
- ✓ لمفوما هودجكن من النمط الخلوي المختلط(MCHL): يُشكل حوالي 25-20% من حالات لمفوما هودجكن[3]، وهو يوجد في الفئات الأصغر سناً مقارنة مع النمط المصلب العقيدي، ويتميز بوجود خلايا ريدستيرنبرغ الكلاسيكية مع وجود رشاحة التهابية تحوي مزيجاً من الخلايا الالتهابية كاللمفاويات والعدلات والحمضات وغيرها [19]، وأشيع في البلدان النامية، وعادة يوجد ارتباط مع الإصابة بـEBV [1].
- ✓ لمفوما هودجكن نمط سيطرة الخلايا اللمفاوية(LRHL): يشكل حوالي 5% من حالات لمفوما هودجكن [3]، ويتميز بوجود خلايا ريدستيرنبرغ الكلاسيكية ضمن خلفية خلوية عقيدية أو منتشرة من الخلايا اللمفاوية الصغيرة مع غياب العدلات والحمضات، ويتميز بمظهره العقيدي، ويشخص هذا النمط في المراحل الباكرة عادةً. [1]
- ✓ لمفوما هودجكن نمط ندرة الخلايا اللمفاوية(LDHL): الأقل شيوعاً حوالي 1% من حالات لمفوما هودجكن [3]، ويتميز بوجود تليف منتشر أو شبكي مع خلايا ريدستيرنبرغ متعددة وقليل من اللمفاويات، وعادةً يشخص في المراحل المتقدمة، وهو الأسوأ إنذاراً مقارنةً بباقي الأنماط. [20]



الشكل ١ الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن

5-1 المظهر السريري Clinical presentation:

يأتي مرضى ال CHL بشكل نموذجي بشكاية ضخامات عقدية غير عرضية أو وجود كتلة على صورة الأشعة التي تكون مُجراة عادة لأسباب مختلفة [21]، والقاعدة العامة في CHL التطور البطيء فقد تتظاهر الضخامات العقدية قبل أشهر من وضع التشخيص[22].

يُلاحظ عند وضع التشخيص وجود الأعراض الجهازية "B" (مثل: الترفع الحروري > 38 درجة مئوية، ونقص الوزن أكثر من 10% من الوزن القاعدي خلال أقل من 6 أشهر، والتعرق الليلي الغزير) عند 40 % من المرضى، ويختلف ذلك بحسب مرحلة اللمفوما [22].

تتميز الحرارة عند مرضى CHL أنها أكثر وضوحاً مساءً، وتصبح أكثر شدة مع مرور الوقت، وتوجد حرارة بيل إيبنشتاين بنسبة قليلة ولكنها مميزة حيث تزداد الحمى بشكل دوري ثم تنخفض على مدى فترة تتراوح من أسبوع لأسبوعين[24,23].

يوجد في أكثر من ثُلثي الحالات ضخامات عقدية عند التشخيص، وتكون العقد عادة غير مؤلمة، ولها قوام مطاطي، وأشيع الأماكن المصابة هي العقد الرقبية بنصف الحالات، ثم الإبطية بثلث الحالات، ومن ثم الاربية حوالي 10 % من الحالات [25]، وعلى الرغم أن العقد المنصفية لا يمكن فحصها إلا أنها قد تتواجد بنسبة حوالي 50% من المرضى بالتقييم الشعاعي، ويبدأ الانتشار من منطقة عقدة لمفاوية واحدة إلى العقد اللمفاوية المجاورة عبر القنوات اللمفاوية.

من المظاهر الأقل شيوعاً عند مرضى CHL الإصابة خارج العقد اللمفاوية، الكبد، إصابة نقي العظم التي لا تتجاوز 10% من الحالات [26].

قد تتواجد الحِكَّة عند حوالي 10–15% من المرضى وتكون عادةً حكة معممة وقد تصل شدتها إلى إحداث سحجات متعددة، وقد تبدأ قبل التشخيص بأشهر أو حتى سنوات [22].

إنَّ إصابة الجهاز العصبي المركزي بالغة الأهمية ونادرة الحدوث بأقل من 0.5% من الحالات عند التشخيص، وتتظاهر هذه الإصابات بمتلازمات نظيرة ورمية متعددة منها الضمور المخيخي، داء الرَقَص، متلازمة المريض المُتَيّبس [29,28,27].

1-6 التَغَيُّرات المخبرية Laboratory abnormalities:

يمكن ملاحظة العديد من التغيرات المخبرية عند مرضى CHL ومنها:

1-6-1 فقر الدم: الذي يحدث بآليات متعددة منها [31,30]:

١. آلية ارتشاحية وذلك بإصابة نقي العظام

٢. فرط الطحالية

٣. بحالات نادرة بآلية مناعية مع أو بدون نقص صفيحات مرافق

2-6-1 فرط الكلس: وذلك بسبب زيادة إنتاج Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3)، وبدرجة أقل بآلية مباشرة نتيجة إصابة العظام. [32]

3-6-1 كَثْرَةُ الحمضات: شائعة نسبياً وذلك بسبب زيادة إفراز بعض المواد مثل (IL-5) الذي يُحفز إنتاج الحمضات [22].

4-6-1 من التغيرات الأخرى: نقص اللمفاويات، ونقص الألبومين، ارتفاع الكريات البيضاء وجميعها لها دور في تحديد الإنذار.

1-7 التَّشخيص Diagnosis:

يتم وضع التشخيص بناءً على خزعة استئصالية للنسيج المصاب، غالبا عقدة لمفاوية.

يعتمد التشريح المرضي بوضع التشخيص على المظهر(إمَّحاء في بنية العقدة اللمفاوية عبر خلايا ريدستنبرغ المندمجة مع عدد من الخلايا الالتهابية متعددة الأشكال منها حمضات، بلازميات ....) وجود خلايا ريدستنبرغ المميزة قليل [22]، والتلوينات المناعيّة (تبدي خلايا CHL إيجابيّة المستضدات التالية: CD30 إيجابيته تقريبا بنسبة 100%، بينما CD15 بنسبة 75-85%، وبعض مستضات الخلايا البائية بدرجة أقل CD19, CD79a، و سلبية CD45 مميز لها عن باقي الخباثات اللمفاوية، مع تعبير بسيط لل(PAX5 [33,22].

8-1 تصنيف مرحلة الإصابة Staging:

يتم تحديد مرحلة المرض وفق تصنيف Lugano وهو الشكل المعدّل ل Ann Arbor staging system الذّي تمّ وضعه من قبل الهيئة العالميّة للمفومات الخبيثة ومركز الأورام لشمال أمريكا وأوروبا واليابان واستراليا في اجتماعها المنعقد في لوغانو، سويسرا عام 2014 [34]، وتم إقراره في توصيات الشبكة الوطنيّة الشّاملة للسّرطان NCCN (National Comperhensive Cancer Network) لعام 2015[35].

تصنيف لوغانو (الجدول 2):

المرحلة الأولى: إصابة منطقة عقديّة واحدة (Stage I) أو إصابة وحيدة خارج عقدية (Stage IE) دون إصابة عقدية مرافقة.

المرحلة الثانية: إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر في جهة واحدة للحجاب الحاجز (Stage II) أو مع إصابة لعضو أو موضع خارج عقدي (Stage IIE).

المرحلة الثالثة: إصابة عقد لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز (Stage III).

المرحلة الرابعة: وجود إصابة منتشرة في عضو أو أكثر خارج عقدي (مثال: الكبد ونقي العظام والرئة) مع أو دون إصابة عقدية مرافقة.

المرحلة (A): غياب الأعراض العامة.

المرحلة (B): وجود الأعراض العامة.

جدول 2 تصنيف لوغانو لمراحل اللمفوما

المرحلة	الإصابة العقدية	الإصابة خارج العقدية (E)
محدودة		
I	عقدة وحيدة أو مجموعة من العقد المتجاورة	آفة خارج عقدية وحيدة دون إصابة عقدية
II	اثنان أو أكثر من المجموعات العقدية على جانب واحد للحجاب الحاجز	المرحلة I أو II من الإصابة العقدية مع إصابة خارج عقدية محدودة
*Bulky II	II كما في السابق مع وجود ضخامة عرطلة	غير محددة
متقدمة		
III	العقد على جانبي الحجاب الحاجز، أو عقد أعلاه مع إصابة الطحال	غير محددة
IV	إصابات إضافية في أنسجة خارج لمفية غير متجاورة	غير محددة
***تتحدد معالجة المرحلة Bulky II كمرحلة محددة أو متقدمة بحسب عوامل إنذارية متعددة**		

1-9 تصنيف الخطورة والإنذار:

تُعتبر CHL شافية لدى 80-90% من المرضى، وبشكل خاص عند المرضى الذّين يحققون هدأة تامّة على الخط العلاجي الأوّل [36].

يرتبط الإنذار في CHL بمرحلة الورم بشكل أساسي، حيث يتم تقسيم المرضى إلى مرحلتين:

- مرحلة باكرة تضم (Stage I&II) والتي بدورها تُقسم إلى مرحلة باكرة جيدة الإنذار ومرحلة باكرة سيئة الإنذار وذلك حسب المعايير جدول رقم(3-4).
- مرحلة متقدمة تضم (Stage III&IV) وهنا يخضع المرضى إلى التقييم حسب حرز الإنذار الدولي International Prognostic Score (IPS).

1-9-1 المرحلة الباكرة سيئة الإنذار: يتم تحديد ذلك بوجود عامل أو أكثر من عوامل الخطر حسب الجمعية الأوروبية للبحث ومعالجة السرطان European Organization for the Research and Treatment (EORTC) أو المجموعة الألمانية لدراسة هودجكن German Hodgkin Study Group (GHSG).

- EORTC: ويضم عدة عوامل وهي [37]: الجدول (3)

✓ العمر أكثر من 50 سنة.

✓ كتلة منصفية ضخمة: وهي كتلة أكبر من ثلث المشعر الصدري المنصفي، حيث يُعرَّف المشعر الصدري المنصفي بأنه النسبة بين عرض الكتلة المنصفية على القطر داخل الصدر بمستوى الفقرة الصدرية (5-6).

✓ Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) أكبر من 50 ملم/سا١ من دون وجود أعراض عامة أو أكبر من 30 ملم/سا١ بوجود الأعراض العامة.

✓ إصابة ≤ 4 مناطق عقدية.

- GHSG: ويضم عدة عوامل أيضا وهي [38]: الجدول (4)

✓ كتلة منصفية ضخمة: وهي كتلة أكبر من ثلث المشعر الصدري المنصفي، حيث يُعرَّف المشعر الصدري المنصفي بأنه النسبة بين عرض الكتلة المنصفية على القطر داخل الصدر بمستوى الفقرة الصدرية (5-6).

✓ ESR أكبر من 50 ملم/سا١ من دون وجود أعراض عامة أو أكبر من 30 ملم/سا١ بوجود الأعراض العامة.

✓ إصابة ≤ 3 مناطق عقدية.

✓ إصابة خارج عقدية.

1-9-2 المرحلة الباكرة جيدة الإنذار: تُعرَّف على أنها مرحلة باكرة وغياب المعايير السابقة حسب EORTC و GHSG.

جدول 3 الجمعية الأوروبية للبحث ومعالجة السرطان EORTC

وجود أي عامل مما يلي يعني إنذار سيء
كتلة منصفية ضخمة: وهي كتلة أكبر من ثلث المشعر الصدري المنصفي المشعر الصدري المنصفي وهو النسبة بين عرض الكتلة المنصفية على القطر داخل الصدر بمستوى الفقرة الصدرية (5-6)
العمر > 50 سنة
ESR أكبر من 50 ملم/سا١ من دون وجود أعراض عامة أو أكبر من 30 ملم/سا١ بوجود الأعراض العامة. **إصابة ≤ 4 مناطق عقدية.**

جدول 4 المجموعة الألمانية لدراسة هودجكن (GHSG)

وجود أي عامل مما يلي يعني إنذار سيء
كتلة منصفية ضخمة: وهي كتلة أكبر من ثلث المشعر الصدري المنصفي المشعر الصدري المنصفي وهو النسبة بين عرض الكتلة المنصفية على القطر داخل الصدر بمستوى الفقرة الصدرية (5-6)
ESR أكبر من 50 ملم/سا١ من دون وجود أعراض عامة أو أكبر من 30 ملم/سا١ بوجود الأعراض العامة.
إصابة ≤ 3 مناطق عقدية.
إصابة خارج عقدية

1-9-3 المرحلة المتقدمة: تضم (Stage III&IV) وهنا يخضع المرضى إلى التقييم حسب حرز الإنذار الدولي (IPS) الذي يشتمل على عوامل عدة [39]: الجدول (5)

- ✓ ألبومين المصل < 4 غ/دل.
- ✓ الخضاب <10.5 غ/دل.
- ✓ العمر >45 سنة.
- ✓ الجنس: ذَكر.
- ✓ المرحلة IV من الورم.

- ✓ تعداد الكريات البيضاء > 15000/مكل.
- ✓ تعداد اللمفاويات المطلق < 600/مكل أو/ و <8% من التعداد الكُلّي للكريات البيضاء.

جدول 5 حرز الإنذار الدولي IPS

ألبومين المصل < 4 غ/دل
الخضاب <10.5 غ/دل
العمر >45 سنة
الجنس: ذكر
المرحلة IV حسب تصنيف آن آربور
تعداد الكريات البيضاء > 15000/مكل
تعداد اللمفاويات المطلق < 600/مكل أو/ و <8% من التعداد الكُلّي للكريات البيضاء

تُعطى لكل منها نقطة، ويأخذ المريض نقاط (من 0 إلى 7) يحدد على أساسها الإنذار، حيث تمت المتابعة على مدار خمس سنين، ويتم تصنيف المرضى إلى ست مجموعات:

1. لايوجد عوامل خطر حسب IPS: EFS: 88%، OS: 98%
2. نقطة واحدة فقط: EFS: 84%، OS: 97%
3. نقطتان: EFS: 80%، OS: 91%
4. ثلاثة نقط: EFS: 74%، OS: 88%
5. أربعة نقط: EFS: 67%، OS: 85%
6. خمسة نقط أو أكثر: EFS: 62%، OS: 67%

الفصل الثّاني: تدبير لمفوما هودجكن الكلاسيكية
Management of classic Hodgkin lymphoma

2-1 المعالجة:

CHL مرض قابل للشفاء بنسبة تتجاوز 80%، خاصة في الأعمار الباكرة [40]، حيث تَحسّنت النتائج خلال العقود الماضية بوجود العديد من الأنظمة وأهمها ABVD، والمشاركة الكيماوية والشعاعية في الأنظمة العلاجية.

ويتم اختيار النظام العلاجي المناسب وفق المرحلة، الأعراض، حالة المريض بشكل عام من العمر ووجود الإمراضيات المرافقة، وعوامل أخرى.

يشمل التقييم قبل المعالجة:

- التقييم السريري: من خلال القصة والفحص والتركيز من خلالهما على الحالة الأدائية للمريض التي يتم تحديدها حسب تصنيف المجموعة التعاونية الشرقية للأورام Easter Cooperative Oncology Group (ECOG) كما هو موضح بالجدول (6)، ووجود الإمراضيات المرافقة لما لذلك من أهمية في القرار العلاجي.
- التقييم المخبري: تعداد دم كامل ووظائف الكبد والكلية والشوارد والألبومين وESR وفيروسات التهاب الكبد B وC بالإضافة إلى اختبار الحمل للنساء في سن النشاط التناسلي.
- ايكو القلب: يُجرى لجميع المرضى لتحديد الجزء المقذوف من إنتاج القلب EF (Ejection Fraction). ذلك لأنّ المعالجة المتضمّنة الانتراسكلينات تترافق مع زيادة خطر تطور قصور قلبي وزيادة في الإمراضيات والوفيات.[41]
- اختبار وظائف الرئة: تتضمن سَعَة الانتشار Diffusing Capacity (DLCO)، التي يجب أن تكون أكثر من 60% بحال تطبيق دواء Bleomycin ضمن النظام العلاجي.

- إجراء التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع التصوير المقطعي المحوسب (PET–Positron Emission Tomography– Computed Tomography(CT لكامل الجسم قبل العلاج هو الاستقصاء المفضّل لتحديد المرحلة [43,42]، تُعدُّ CHL من الأورام القابطة لفلورووديوكسي غلوكوز Flourodeoxy Glucose (FDG) لذلك تظهر المناطق المصابة فعّالة عند إجراء المسح باستخدام تقنية PET، في حال عدم توفر تقنية PET يتم استبدالها بتقنية شعاعية أُخرى.[44]

- التصوير الطبقي المحوري: عادةً يتم إجراء تصوير طبقي متعدد الشرائح مع الحقن للصدر والبطن والحوض، ويتم إضافة تصوير العنق بحال كان من المقرر تشعيع العنق.

- تقييم الجملة العصبية المركزية: ليست من الإجراءات الروتينية، ويتم تقييمها بحال وجود أعراض عصبية من خلال إجراء مرنان دماغ (مع أو بدون حقن الغادلينيوم)، وبزل السائل الدماغي الشوكي لتحري الخلايا الشاذة بالفحص الخلوي والتنميط الخلوي بتقنية التدفق الخلوي (Flow cytometry)، خاصة أنه يعتبر من سلبية تقنية PET عدم قدرتها على تقييم الجملة العصبية المركزية.[44]

- خزعة نقي العظم: لم تعد تجرى بكثرة خاصة بحال توفر (PET–CT)[45]، ويقتصر استخدامها حالياً على قلة الكريات غير المفسرة وبحال كانت نتيجة الPET سلبية للعظام.[44]

جدول 6 الحالة الأدائية حسب ECOG [46]

WHO/ECOG	الحالة الأدائيّة performance status
٠	نشيط تماماً، أي أنه قادر على أداء كل الأعمال دون تحدد
١	تحدد في النشاط البدني الشاق، لكنه قادر على أداء الأعمال الخفيفة كالأعمال المنزلية والمكتبية
٢	قادر على أداء كامل الأعمال الشخصية، والاعتناء بنفسه، ولكنه غير قادر على أداء أي نشاط، وساعات اليقظة أكثر من 50%
٣	قادر على أداء مهام شخصية محدودة، مدّة البقاء في السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات اليقظة
٤	عاجز تماماً غير قادر على الاعتناء بنفسه، حبيس الفراش أو الكرسي طوال الوقت

2-2 تدبير المرحلة الباكرة جيدة الإنذار:

تضم هذه المرحلة (Stage I&II) من دون وجود أي عامل خطورة حسب EORTC أو GHSG)، ويتطلب علاج هذه المرحلة الموازنة ما بين الدواء الكافي لإجتثاث الورم وتفادي الآثار الجانبية للعلاج في الفترة قصيرة الأمد والفترة طويلة الأمد.

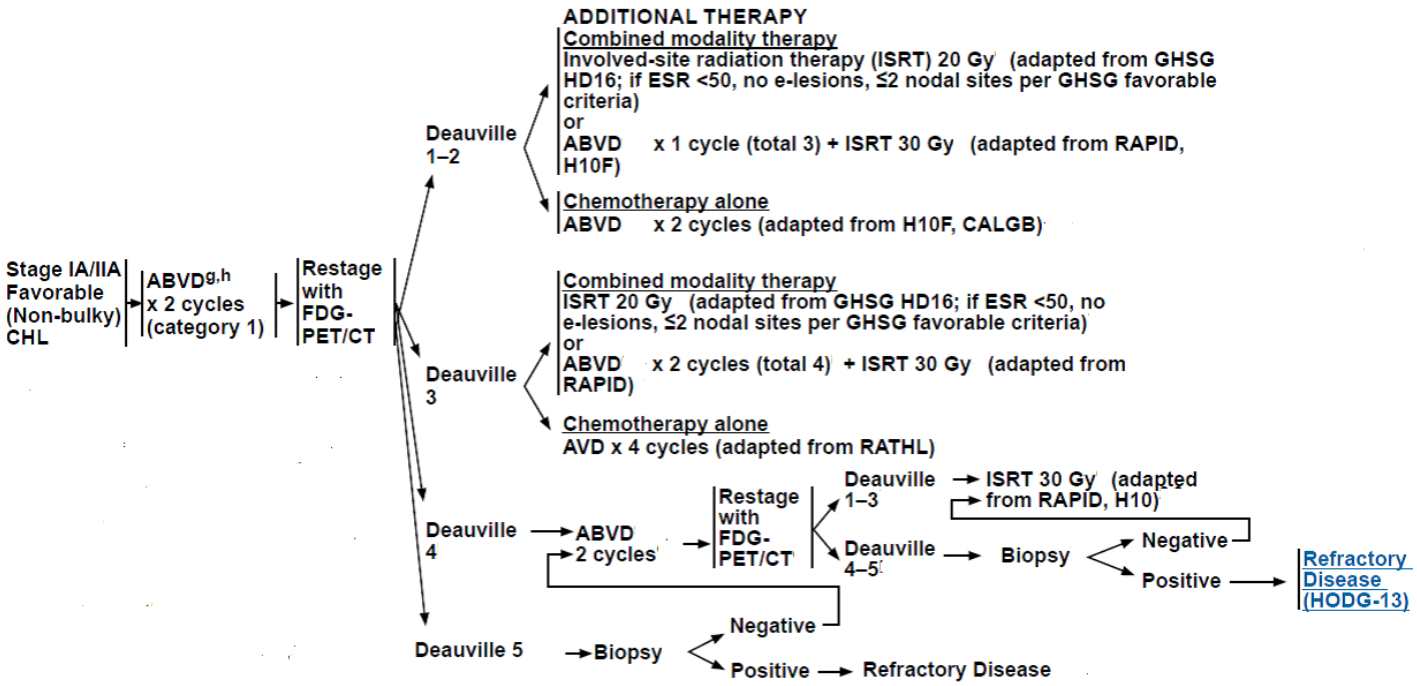
يتم في هذه المرحلة من الورم المشاركة العلاجية ما بين العلاج الكيماوي والشعاعي، حيث تبين أن هذه المشاركة تزيد نسبة البقيا الخالية من المرض مقارنة بالعلاج الكيماوي لوحده[47]، وتهدف المعالجة الشعاعية الحديثة إلى إعطاء الجرعة الأقل والمساحة الأصغر بحيث لا تؤثر على النتيجة العلاجية.

خلُصَت أغلب الدراسات والتوصيات إلى اعتبار النظام العلاجي ABVD هو الأفضل في هذه المرحلة، حيث تمت مقارنته مع Stanford V (Mechlorethamine, doxorubicin, vinblastine, prednisone, mechlorethamine, vincristine,) MOPP و[48]، (vincristine, bleomycin, and VP-16 procarbazine, prednisone) [49]، إن نظام ABVD تفوق على أقرانه بتحقيق فعالية أفضل مع آثار سُمِّية أقل[50].

في دراسة HD10 German Hodgkin Study Group (GHSG) التي شمَلّت 1370 مريضاً، تم تقسيم المرضى إلى أربع مجموعات تلقت الأولى 4 دورات علاجية من ABVD متبوعة ب 30 غراي علاج شعاعي، والثانية تلقت 4 دورات من ABVD متبوعة ب 20 غراي علاج شعاعي، أمّا الثالثة فتلقت دورتين علاجيتين من ABVD متبوعة ب30 غراي علاج شعاعي، والرابعة تلقت دورتين علاجيتين من ABVD متبوعة ب 20 غراي علاج شعاعي. وتمت المتابعة لمدةِ سبعة سنين، ولم يلاحظ فرق في النتائج العلاجية ما بين (أربع دورات & دورتين من ABVD)، و(30 غراي& 20غراي)[38].

تعتمد الNCCN نسخة(2024) الخوارزمية التالية في العلاج:

يتلقى المريض شوطين علاجين من ABVD ثم يتم التقييم بوساطة الPET/CT وحسب درجة القبط الشعاعي يتم استكمال العلاج، فإن كان القبط (Deauville 1-2): يُتبع الشوطين ب Involved-site radiation therapy (ISRT) 20 Gy [51]، أو يُتبع بشوط ABVD ثُمَّ ISRT 30 Gy [52]، أو يُتبع بشوطين إضافيين من ABVD [53]، وإن كان القبط(Deauville 3): يُتبع الشوطين ب Involved-site radiation therapy (ISRT) 20 Gy [51]، أو يتبع بشوطين إضافيين من ABVD ثُمَّ ISRT 30 Gy [54,52]، وإن كان القبط (Deauville 4): يُعطى المريض شوطين إضافيين من ABVD ثُمَّ يتم التقييم بوساطة الPET/CT مرة أخرى، وإن كان القبط في المرة الثانية(Deauville 1-3) يتم إعطاء المريض ISRT 30 Gy [55]، وإن كان القبط في المرة الثانية(Deauville 4-5) يتم إعادة الخزعة فإن كانت سلبية تتم المعالجة ب ISRT 30 Gy فقط، وإن كانت الخزعة إيجابية تُصنف الحالة على أنها مُعندة وتعالج على هذا الأساس، وإن كان القبط في المرة الأولى (Deauville 5) يتم إعادة الخزعة فإن كانت سلبية يُعطى شوطان إضافيان من ABVD، ومن ثُمّ يتم التقييم كالسابق عبر الPET/CT، وإن كانت الخزعة إيجابية تُصنف الحالة على أنها مُعندة، كما هو موضح بالشكل (2).



الشكل2 خوارزمية علاج المرحلة الباكرة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية جيدة الإنذار

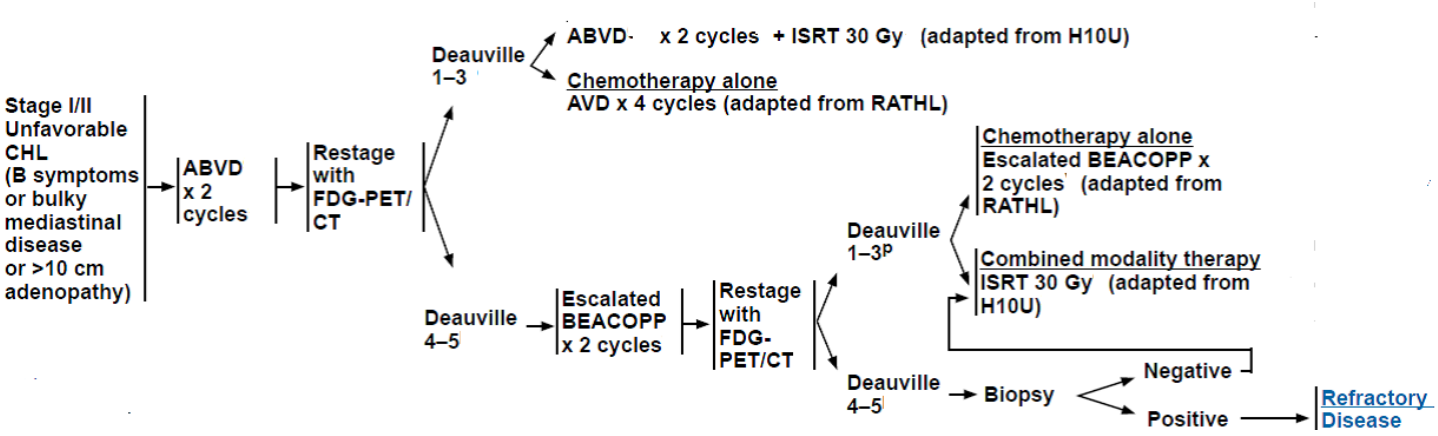
3-2 تدبير المرحلة الباكرة سيئة الإنذار:

تضم هذه المرحلة كما ذُكِر سابقاً (stage I&II مع وجود عامل خطر أو أكثر حسب EORTC أو GHSG)، يتم تحديد العلاج المطلوب حسب عدة أمور منها: بحال وجود ضخامة كتلية منصفية فالأفضل هنا المشاركة ما بين المعالجة الكيميائية والمعالجة الشعاعية [56]، ومنها أيضاً نتيجة ال PET/CT التي تُحدد عدد الأشواط الكيميائية[57].

في دراسة German Hodgkin Study Group (GHSG) HD11 and European Organization for the ,Research and Treatment (EORTC) H9U حيث تمت المقارنة ما بين ABVD+RT & BEACOPP+RT، تبين أنه لا فرق بين النظاميين العلاجيين في معدلات الاستجابة، ولكن كانت الغلبة لصالح ABVD من حيث معدل تأثيرات جانبية أقل [59,58].

تعتمد ال NCCN نسخة (2024) الخوارزمية التالية:

يتلقى المريض شوطين علاجيين من ABVD ثُمَّ يتم التقييم بوساطة الPET/CT ،وحسب درجة القبط للمادة المشعة يتم استكمال العلاج، فإن كان القبط (Deauville 1–3) يتم إعطاء شوطين إضافيين من ABVD+ RT 30 Gy [55]، أو إعطاء أربع أشواط من AVD [60]، وإن كان القبط(Deauville 4–5) يتم إعطاء شوطين BEACOPP، ومن ثم إعادة التقييم بوساطة الPET/CT، فإن كان القبط (Deauville 1–3) يتم إعطاء شوطين إضافيين من BEACOPP [60]، أو إعطاء RT 30 Gy [55]، وإن كان القبط (4–5 Deauville) يتم إعادة الخزعة، وإن كانت سلبية يُعطى RT 30 Gy، وإن كانت إيجابية تُصنف الحالة على أنها مُعندة ويُعالج على هذا الأساس. كما هو موضح بالشكل رقم (3).



الشكل3 خوارزمية علاج المرحلة الباكرة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية سيئة الإنذار

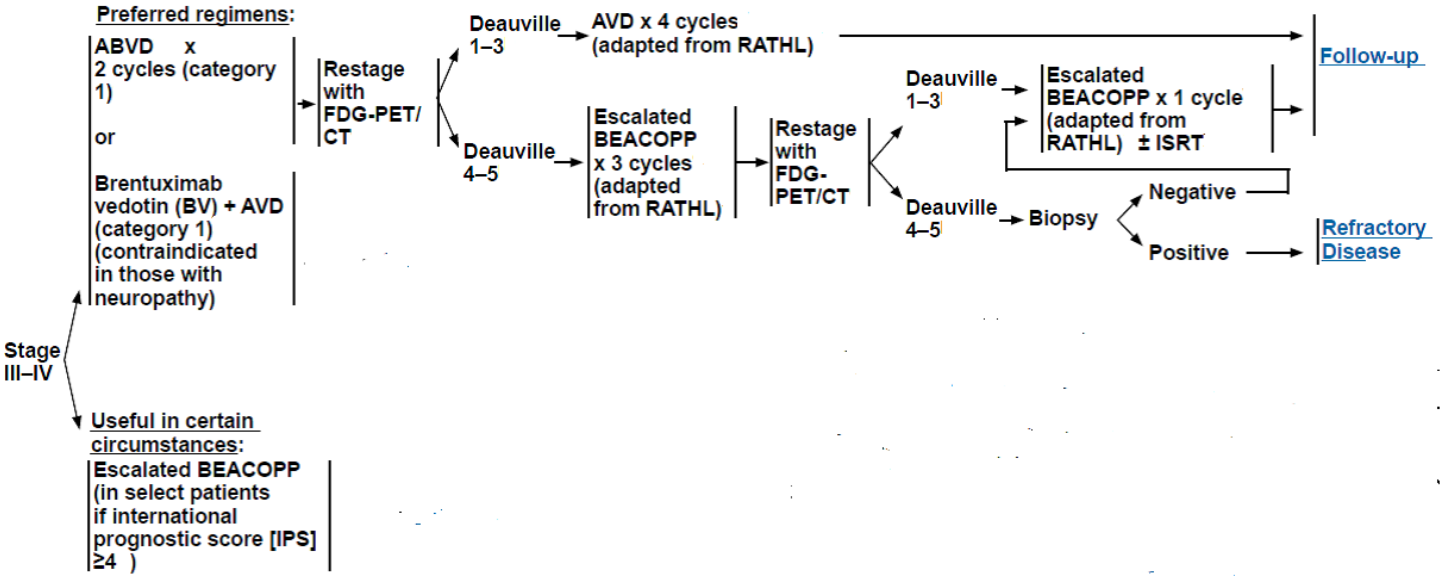
4-2 تدبير المرحلة المتقدمة:

تضم هذه المرحلة كما ذُكر سابقاً (Stage III&IV)، يُعتبر نظام ABVD فعّالاً بنسبة 80% لدى مرضى المراحل المتقدمة، ونظراً لِقلّةِ الاختلاطات الثانوية الحاصلة مع هذا النظام مقارنةً بباقي الأنظمة العلاجية، فَلَّهُ الأولّوية بالعلاج إلّا بحالات خاصة [61]، و يُعتمد على نظام المعالجة الكيميائية بشكلٍ أساسيٍّ في هذه المرحلة، بينما يُطبّق نظام المعالجة المشترك خاصة بحال وجود ضخامة كتلية أو كانت الاستجابة ناقصة على العلاج الكيميائي لوحده[62]. في عام 2018م، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على دواء brentuximab vedotin (BV)، حيث يعتبر أحد أدوية العلاجات المناعية الهامة لدى مرضى لمفوما هودجكن، وهو موجه بشكل أساسي ضد CD30، ويعمل على إيقاف دورة الخلية والموت الخلوي المبرمج. إنّ إضافة ال Brentuximab إلى الأنظمة العلاجية أعطى فائدة أعلى، و آمال واعدة، حيث تمت دراسة للمقارنة مابين نظام (Brentuximab- doxorubicin, vinblastine, dacarbazine) ABVD & BV-AVD، وانتهت هذه الدراسة بأفضلية لنظام BV-AVD على صعيد البقيا الكلية، والبقيا الخالية من المرض[63].

تعتمد ال NCCN نسخة (2024) ثلاث خيارات:

- الخيار الأول:

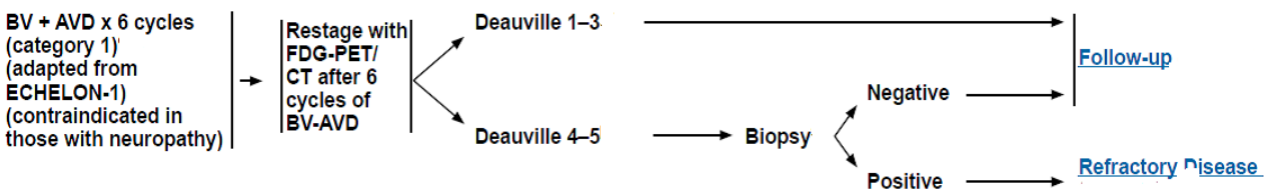
يتلقى المريض شوطي ABVD، ثُمَّ يتم التقييم بوساطة الPET/CT، وحسب درجة القبط للمادة المشعة يتم استكمال العلاج، فإن كان القبط (Deauville 1-3) يتم إعطاء أربعة أشواط من AVD، وفي حال كان القبط (Deauville 4-5) يتم إعطاء المريض ثلاثة أشواط Escalated BEACOPP، ثُمَّ إجراء الPET/CT، وإن كان القبط (Deauville 1-3) يتم إعطاء شوط إضافي Escalated BEACOPP مع أو بدون RT، وان كان القبط (Deauville 4-5) يتم إعادة الخزعة، فإن كانت سلبية يُعطى شوط إضافي Escalated BEACOPP مع أو بدونRT، وان كانت الخزعة إيجابية يُعالج كمرض مُعند. كما هو موضح بالشكل رقم (4)



الشكل 4 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية

- الخيار الثاني:

يتلقى المريض ستة أشواط من BV–AVD[63] ، ثُمّ يتم التقييم بوساطة الPET/CT، وحسب درجة القبط للمادة المشعة يتم استكمال العلاج، في حال كان القبط (Deauville 1–3) نكتفي بالمراقبة، وان كان القبط (Deauville 4–5) عندها تتم إعادة الخزعة، فإن كانت سليمة نكتفي بالمراقبة، وإن كانت مصابة عندها يُعالج كمرض مُعند. كما هو موضح بالشكل رقم (5).

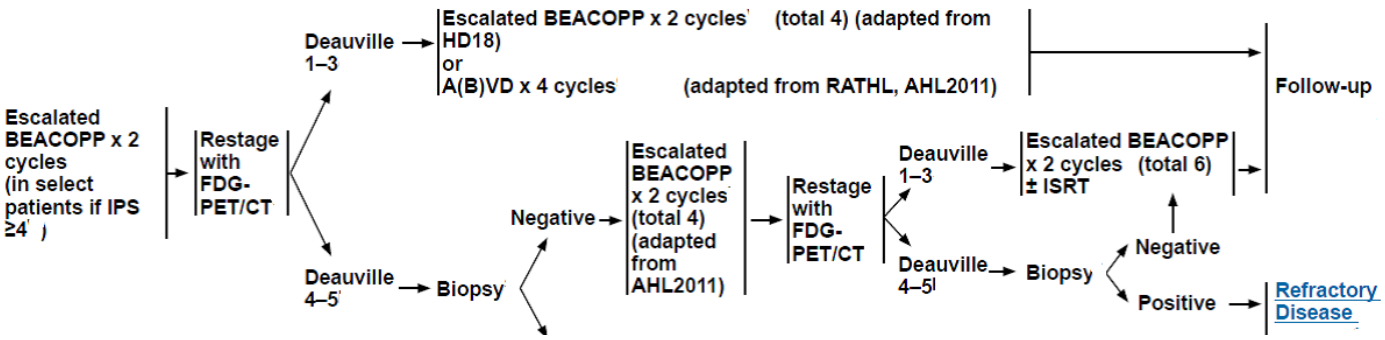


الشكل 5 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية

- الخيار الثالث:

في حال كان الحرز الإنذاري IPS ≤ 4 يتلقى المريض شوطي Escalated BEACOPP، ثُمَّ يتم التقييم بوساطة الPET/CT، فإن كان القبط (Deauville 1–3) يتم إعطاء المريض شوطين إضافيين من Escalated BEACOPP [64] أو أربعة أشواط A(B)VD، ومن ثم مراقبة.

أما في حال كان القبط (Deauville 4–5) يتم إعادة الخزعة، فإن كانت مصابة يُعالج كمرض مُعند، وإن كانت الخزعة سليمة يُعطى المريض شوطان إضافيان من Escalated BEACOPP [65]، ثُمَّ إعادة التقييم بوساطة الPET/CT، فإن كان القبط (Deaville 1–3) يتم إعطاء المريض شوطيين إضافيين من Escalated BEACOPP ليصبح مجمل عدد الأشواط ستة مع أو بدون RT، وإن كان القبط (Deauville 4–5) يتم إعادة الخزعة، وهنا نميز الحالتين الأولى إن كانت الخزعة سليمة يتم إعطاء المريض شوطيين إضافيين من Escalated BEACOPP ليصبح مجمل عدد الأشواط ستة مع أو بدون RT، وإن كانت الخزعة مصابة يُعالج كمرض مُعند. كما هو موضح بالشكل رقم (6).



الشكل 6 خوارزمية علاج المرحلة المتقدمة من لمفوما هودجكن الكلاسيكية

5-2 تقييم الاستجابة:

عادة يتم تقييم الاستجابة بعد شهر من انتهاء العلاج، ويَشمُل التقييم (القصة المرضية، الفحص السريري، الدراسة المخبرية، والتقييم الشعاعي).

تتفق جميع التوصيات على أهمية استخدام تقنية الPET/CT في التقييم، سواءً في منتصف العلاج أو في نهايته، لِما له من دور في التمييز بين المرض الفعّال والتليف، أما توقيت إجراء الPET/CT فيتم بعد (6-8 أسابيع من نهاية المعالجة الكيميائية)، وبعد ثلاثة أشهر من المعالجة الشعاعية[66]، فإن كان التصوير بالPET/CT طبيعياً في منتصف المعالجة أو بعدها، فالأفضل أن تتم المتابعة بإجراء الطبقي الماسح مع الحقن.

DEAUVILLE CRITERIA: وهو مقياس دولي مؤلف من خمسة نقاط، لتقييم الاستجابة في اللمفوما بحال استخدام تقنية الPET/CT كما هو موضح بالجدول رقم (7).

جدول 7 معايير Deauville لتقييم الاستجابة بتقنية الPET/CT

الحَرَز		نتيجة PET/CT Scan
سلبي	1	لايوجد قبط للمادة المشعة
	2	القبط ≥ قبط المنصف
	3	القبط > قبط المنصف ولكن ≥ قبط الكبد
إيجابي	4	قبط أعلى بشكل معتدل من الكبد
	5	قبط أعلى بشكل ملحوظ من الكبد و/ أو قبط آفة جديدة
	x	من غير المرجح أن تكون مناطق القبط الجديدة مرتبطة بالأورام اللمفاوية

الفصل الثالث: النكس والتعنيد في لمفوما هودجكن الكلاسيكية

Relapse and Refractory CHL

يتم علاج أغلب مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكة بالعلاج الكيميائي المبني على نظام ABVD مع أو بدون معالجة شعاعية حسب عدة أمور تمَّ مُناقشتها سابقاً.

ومع ذلك فإنّ النكس قد يحدث ب 10-15% من مرضى المرحلة الباكرة جيدي الإنذار، وحوالي 15-30% من مرضى المراحل المتقدمة [62,52].

3-1 التعريف Definition:

تعريف التعنيد (Refractory):

فشل في تحقيق استجابة أكثر من 50% من حجم الضخامات العقدية بعد العلاج الأولي، وذلك بناءً على التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)/التّصوير المقطعي المحوسب (CT)، أو النكس خلال فترة أول 6 أشهر من انتهاء العلاج.

ويتم تأكيد التشخيص بإعادة الخزعة بشكل عام.

في حين أنّ النكس (Relapse):

هو عودة اعتلال العقد اللمفاوية التدريجي، أو ضخامة أعضاء (كبد، طحال، كتلة خارج عقدية)، أو نقص تعداد الكريات البيضاء غير المفسّر، أو الأعراض العامة بعد تحقيق استجابة تامة.

في أغلب حالات النكس تكون الأعراض السريرية واضحة، والضخامات حاضرة على عكس بداية التشخيص .

ويحدث النكس الباكر Early Relaps خلال أول سنة من انتهاء العلاج، بينما النكس المتأخر Late Relaps الذي يحدث بعد أول سنة من انتهاء العلاج[66].

2-3 تدبير النكس Management of Relapse:

يتم الكشف عن معظم الانتكاسات خلال أول عامين، وذلك من خلال ظهور الأعراض السريرية أثناء المتابعة. يُعدّ التقييم السريري الجيد بناءً على القصة المفصّلة والفحص السريري المكوّن الأهم في مراقبة المرضى بعد العلاج، يجب تكرارها على فترات منتظمة، مع التركيز على الموقع الأوّلي للمرض.

عند حدوث النكس يجب أخذ خزعة جديدة، وخاصة في الانتكاسات المتأخرة، لتأكيد عدم وجود تبدل نسيجي، وحدوث خباثات ثانوية(لمفوما لا هودجكن، أو أورام صلبة) [67]، وتحديد مرحلة المرض باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، لِما لذلك من أهمية في تحديد المعالجة[68].

تتأثر فعالية العلاج الإنقاذي للمرضى الناكسيين بعوامل منها: عمر المريض، المرحلة، الأعراض، مُدة الهدأة المحققة مع العلاج البدئي، و درجة فقر الدم[69].

في حين أنه تعتمد استراتيجية المعالجة على: مدى أُهبة المريض للزرع، المعالجة البدئية (معالجة كيميائية، شعاعية، أم أنها مشتركة)، وجود ضخامة كتلية عند النكس، والإمراضيات المرافقة[70]، ويُعتبر العلاج الكيميائي الإنقاذي متبوعاً بزرع الخلايا الجذعية (Stem Cell Transplation)، هو المعالجة الأساسية، وخاصة زرع النقي الذاتي Auto- SCT (Autologous Stem Cell Transplation).

لم تحدد الدراسات العشوائية المُجراة بشكل واضح أفضلية نظام علاج إنقاذي مفضل عن الآخر، ولكن أفضلها تلك التي توفر استجابة عالية مع سمية أقل[71].

المجموعات الأكثر استخداماً هي كما يلي:

- ICE=(ifosfamide, carboplatin, etoposide) إيفوسفاميد، كاربوبلاتين، إيتوبوزايد.
- GVD= (gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin).
- DHAP= (Dexamethason, cytarabine, cisplatin).
- BeGEV= (bendamustine, gemcitabine, vinorelbine).

من العلاجات الأخرى المتاحة بالإضافة إلى العلاج الكيميائي وزرع الخلايا الجذعية، حالياً يوجد العلاجات المناعية للخلايا التائية بمستقبل المستضد الخيمري (CAR T-Cell) (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy)، ومن العلاجات الحديثة أيضاً

المعالجات الهدفية-Brentuximab vedotin: الذي يشتمل على جسم مضاد لCD30، حيث يعمل حصار لنقاط التفتيش المناعية immune checkpoint blockade [72]، تلقى موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية ويستخدم في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية بعد فشل الزرع الذاتي أو بعد فشل نظامين سابقين على الأقل من العلاج الكيميائي متعدد العوامل في المرضى الذين ليسوا مرشحين للزرع[73].

ومن العلاجات المناعية: مضاد الموت المبرمج (Anti-PD1) (Anti-Programmed Death-1)، ومنها:

- Nivolumab: الذي تلقى موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2016م [74]، وذلك لمعالجة الحالات الناكسة بعد زرع النقي الذاتي، وحتى بعد استخدام ال(VB) brentuximab vedotin.
- Pembrolizumab: الذي تلقى موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2020م[75]، وذلك لمعالجة الحالات المعندة، أو الناكسة بعد خطين علاجيين.

3-3 تدبير بعض الحالات الخاصة:

3-3-1 الحوامل:

تعتبر CHL أشيع الخباثات المُشخصة أثناء الحمل حيث تشكل حوالي 6% [76]، ويُشكل نمط المصلب العقيدي أشيع الأنماط، ولايوجد اختلاف بالمظاهر السريرية مقارنة مع باقي المرضى [77]، ومن المصاعب أثناء الحمل هو التقنية الشعاعية المختارة أثناء الحمل، حيث يجب الابتعاد عن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتريني PET، وأيضا التصوير المقطعي المحوسب CT.

القاعدة العامة في المعالجة تأجيل العلاج إلى الثلث الثاني، أو الثالث، والأفضل إن أمكن إلى مابعد الولادة.

في الثلث الأول بحال الاضطرار للمعالجة ممكن البدء VINBLASTIN لوحده ثم الاكمال بالثلث الثاني بABVD [78]، أمّا في الثلث الثاني والثالث بالرغم من سلامة الABVD، ولكن الأفضل تأجيل العلاج لما بعد الولادة.

3-3-2 المتقدمين بالسن أكتر من 60 سنة:

تعتبر معالجة المرضى المتقدمين بالعمر بمثابة تحدي، وذلك لأن أغلب هؤلاء لديهم إمراضيات مرافقة تحد من الخيارات العلاجية، يُقترح تخفيض الكمية الدوائية المعطاة، وذلك لتقليل السمية الدوائية، أو إعطاء شوطين من ABVD دون إنقاص الجرعة، ومراقبة الحالة، مع إمكانية تخفيض الجرعة في الأشواط المتبقية. [79]

الفصل الرابع: دور توزع الكريات الحمراء في الأمراض

Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in diseases

4-1 تعريف Difination :

يُعرف الRDW أنه أحد مشعرات الخلايا الدموية الحمراء، و يقيس الاختلاف في أحجامها.

4-2 التصنيف Classification:[80]

يُصنف (RDW) إحصائياً اعتماداً على أجهزة التحليل الدموية إلى:

4-2-1 توزع الكريات الحمراء القياسية (Standard deviation)RDW-SD: ويُعبر عنه بالفيمتوليتر (FL)، وهو قياس دقيق لعَرْض التوزع النسيجي الحجمي لخلايا الدم الحمراء ويُقاس بحساب العَرْض ب (FL) في ٢٠% من مستوى الارتفاع للتوزع النسيجي الحجمي لكريات الدم الحمراء. وبناءً على ذلك فهو مشعر غير متأثر بحجم الكرية الوسطي (MCV).

4-2-2 توزع الكريات الحمراء معامل التفاوت (Coefficient of Variation)RDW-CV: يُعبر عنه بالنسبة المئوية (%) ويُحسب من (RDW-SD) و (MCV) كما يأتي:

- RDW-CV (%) = 1 SD / MCV X 100%، حيث نلاحظ أن (RDW-CV) يُشتق رياضياً من (MCV) لذلك فإنه يتأثر به.
- RDW فحص مخبري، وتظهر قيمته كجزء من تعداد الدم الكامل (CBC)، حيث يتم أخذ العينة الدموية الوريدية وتجمع في أنابيب تحوي مادة (EDTA) المانعة للتخثر، ويجب أن لا تحتفظ العينة لأكثر من 72 ساعة[81].
- المجال المرجعي لقيم RDW، هو كالتالي: RDW-SD (39-46 FL)، و RDW-CV (11.4 – 13.5%) لدى البالغين.

– تتأثر قيمة RDW فيزيولوجياً بعوامل متعددة منها، العمر، الحمل، العرق الأسود، وعوز الاريثروبيوتين[82]، في السنوات السابقة، تم وصف الزيادة في مستويات RDW كعامل إنذار سلبي يزيد من معدل الوفيات بين عامة السكان، ويرتبط بالعديد من الحالات الحادة والمزمنة، حيث يمثل الالتهاب عاملاً حاسماً، بما في ذلك الاضطرابات الاستقلابية والقلبية الوعائية والتخثرية.

4-3 الأهمية السريرية لـ RDW:

أولاً: يفيد (RDW) المرتفع في تشخيص الأعواز الغذائية الباكرة كالحديد والفولات وفيتامين ب١٢ حيث يكون ارتفاعه مبكراً مقارنة بمشعرات الكرية الدموية الحمراء الأخرى[83].

ثانياً: يساعد في التفريق بين فقر الدم بعوز الحديد غير المختلط حيث (RDW) مرتفع و(MCV) طبيعي أو منخفض والتلاسيميا غير المختلطة حيث (RDW) طبيعي و(MCV) منخفض.

ثالثاً: يساعد في التفريق بين فقر الدم كبير الكريات كفقر الدم بعوز الفولات أو فقر الدم بعوز فيتامين ب١٢ حيث (RDW) مرتفع والأسباب الأخرى المسببة لكبر حجم كريات الدم الحمراء حيث (RDW) غالباً طبيعي.

رابعاً: قد يشير ارتفاع (RDW) لتحطم الكريات الحمراء أو التصاقها أو لوجود كريات حمراء ثنائية الأشكال ومن ثم الحاجة إلى إجراء فحص للطاخة الدموية المحيطية.

خامساً: يفيد (RDW) و (MCV) معاً في تضييق التشخيص التفريقي لفقر الدم.

اعتبارات أخرى:

يُجرى (RDW) بوصفه جزءاً من الاختبار الدموي الروتيني، وهو قياس كمي لاختلاف حجوم خلايا الدم الحمراء المحيطية وبالتالي فهو يعكس خواص خلايا الدم الحمراء في الدوران.

يستخدم (RDW) من أجل التصنيف الشكلي في فقر الدم، ومن ثم في وضع التشخيص التفريقي لفقر الدم بسبب التبدلات الشكلية والحجمية التي تطرأ على الخلايا الدموية الحمراء الجائلة في الدوران تترافق مع حدوث الأمراض الدموية المختلفة وتطورها[84].

قيَّم Hu et al [85] دور (RDW) في أمراض كبدية مختلفة، حيث ارتفعت قيمة (RDW) مع وجود علاقة إيجابية مع البيليروبين ومستويات الكرياتنين وزمن البروترومبين،،في حين كانت العلاقة سلبية مع تعداد الصفيحات ومستوى الألبومين، ولمّا كان نصف عمر خلايا الدم الحمراء أكبر من البيليروبين والألبومين فإن (RDW) يُعد مشعراً أكثر ثباتاً.

نشر Sadaka et al. [86] أنّ قيمة (RDW) في اليوم الأول من الصدمة الإنتانية تترافق بشكل قوي مع المراضة والوفيات. ونشرت تقارير أخرى تفيد بأن (RDW) يمكن أن يكون مشعراً للتنبؤ بالوفيات لدى المرضى الذين لديهم أمراض قلبية وعائية[87]، أو قصور قلب حاد[88]، أو الداء الرئوي الانسدادي المزمن [89]، كما وتعتبر مشعر لفعالية بعض الأمراض مثل الذئبة الحمامية الجهازية[90].

وانطلاقاً مما سبق، وبسبب وجود علاقة إنذارية هامة ما بين قيمة RDW، والعديد من الأمراض كما هو مُلاحظ سابقاً، لذلك تمَّ التوجه نحو دراسة وجود علاقة ما بين قيمة RDW، والخباثات بشكل عام والدموية منها بشكل خاص.

نشر Lisha Ai et al. [91] أنّ ارتفاع قيمة RDW قبل المعالجة في أغلب الخباثات الدموية لها تأثير سلبي على كلاً من البقيا الإجمالية، والبقيا الخالية من المرض.

أجاب Xiaomin Chen et al. [92] على السؤال هل يعتبر RDW عامل إنذاري هام عند مرضى الورم النقوي المتعدد Multiple Myeloma (MM) المشخصين حديثاً؟ حيث لوحظ أن ارتفاع قيمة RDW عند بداية التشخيص له قيمة إنذارية سيئة، يوجد العديد من الآليات التي تقترح تفسير ذلك، ومنها التفاعلات

التأكسدية، الفعالية الالتهابية المزمنة، والحالة التغذوية السيئة[94,93]. جميع هذه العوامل قد تؤثر على حياة الكريات الحمراء الجائلة في الدوران مسببةً نقصاً في عمرها، وهذا ما قد ينتج عنه ارتفاع في قيمة RDW.

كما لاحظت .Ines Herraze et al [95] أنّ ارتفاع قيمة RDW أيضاً مرتبطة مع بقيا إجمالية منخفضة، وبقيا خالية من المرض أقل، كما أظهرت الدراسة وجود علاقة ما بين RDW، واحتمالية تطور خباثات ثانوية على رأسها أورام الرئة.

بالمجمل لم يتم توضيح الآلية الدقيقة التي تربط ما بين قيمة RDW ومجمل هذه الخباثات، ولكن في الآونة الأخيرة لوحظ وجود علاقة إيجابية ما بين RDW والعديد من العلامات الالتهابية منها: سرعة التثفل (ESR)، والبروتين الارتكاسي (C reactive protein– CRP)، والإنترلوكين 6 (IL6)[96]، حيث أن الالتهاب سيؤثر على تكون الكريات الحمراء، ويسبب تغيير في نضجها الذي بدوره سَيُسبب ارتفاع في قيمة RDW [97]، وأيضاً في المراحل المتقدمة لأغلب الخباثات يمكن أن يتأذى الجهاز الهضمي، ويؤدي إلى اضطراب في استقلاب الحديد، وحتى قد يتثبط نقل الحديد، وهذا بدوره سيؤدي إلى ارتفاع قيمة RDW[98]. أدت المستويات المرتفعة من السيتوكينات المسببة للالتهابات إلى عدم كفاية إنتاج الإريثروبويتين، وحالة غذائية سيئة (نقص ألبومين الدم)، وزيادة مستويات الهيبسيدين والإجهاد التأكسدي. هذه الآليات البيولوجية المختلفة قد تؤدي إلى قيم أعلى لـRDW .

الباب الثاني: القسم العملي

يتألف القسم العملي من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.
- الفصل الثّاني: نتائج البحث.
- الفصل الثالث: المناقشةُ وتحليلُ النتائجِ.
- الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1 مقدمة:

تُعد لمفوما هودجكن إحدى الخباثات الدموية حيث تعرف أنها ورم الخلايا اللمفية البائية وتحدث بشكل خاص بالعقد اللمفاوية (95% موضعة) وتميزها خلايا ريدستنبرغ أو خلية هودجكن (خلية بنواتين تعطي منظر عين البومة)، وشُخصت لمفوما هودجكن للمرة الأولى من قبل الطبيب توماس هودجكن عام 1832 وتُمثل 1% من الخباثات المسجلة سنوياً ونسبة الإصابة السنوية حوالي 100000/3 في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا مع أرجحية ذكورية. [40,3]

وتستهدف لمفوما هودجكن فئتين عمريتين الأولى (20-29 سنة) والثانية بعمر أكبر من 60 سنة[40]، وتُقسم لمفوما هودجكن نسيجياً إلى مجموعتين رئيسيتين[3]:

١- لمفوما هودجكن الكلاسيكية وتُشكل 90-95% من الحالات وتُقسم بدورها إلى 4 أنماط:
- لمفوما هودجكن من النمط المصلب العقيدي وهي أشيع الأنماط وتُشكل نسبة 70% منها.
- لمفوما هودجكن من النمط الخلوي المختلط وهي الثانية من حيث الشيوع وتُشكل نسبة 20-25% منها.
- لمفوما هودجكن نمط سيطرة الخلايا اللمفاوية وتشكل نسبة 5% منها.
- لمفوما هودجكن نمط ندرة الخلايا اللمفاوية وتشكل نسبة 1% منها.

٢- لمفوما هودجكن العقيدية مع سيطرة اللمفاويات وتُشكل 5-10% من الحالات.

2-1 الآلية الإمراضية: غير واضحة بشكل جيد لذلك يوجد العديد من العوامل التي تُشكل خطراً للإصابة بلمفوما هودجكن منها[1]:

- القصة العائلية.
- الإصابة بفيروس ايبشتاين بار.
- الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV).

- الوضع الاجتماعي والاقتصادي.

ويشكو عادة مرضى لمفوما هودجكن من ضخامات عقدية غير مؤلمة حيث تُعد العقد اللمفاوية الرقبية الأكثر إصابة وتليها العقد الإبطية والإربية كما يُراجع المرضى بأعراض عامة غير نوعية (كالترفع الحروري أكثر من 38 درجة مئوية دون انتان، التعرق الليلي، نقص الوزن أكثر من 10% خلال 6 أشهر) حمى بل ايبشتاين (Pel–Ebstein fever) وهي ترفع حروري شديد مدتها أسبوع إلى أسبوعين يتخللها فترات من دون ترفع حروري وهي مميزة للمفوما هودجكن إلى حدٍ ما[3,1].

يُعتمد في تشخيص لمفوما هودجكن على الخزعة النسيجية بشكل أساسي وفي بعض الحالات على خزعة نقي العظام.

التصنيف المرحلي (وفق تصنيف آن أربور)[1]:

- مرحلة أولى: إصابة مجموعة عقدية واحدة، أو عضو لمفاوي خارج عقدي وحيد.
- مرحلة ثانية: إصابة مجموعتين عقديتين أو أكثر على جانب واحد من الحجاب الحاجز.
- مرحلة ثالثة: إصابة مجموعتين عقديتين أو أكثر على جانبي الحجاب الحاجز.
- مرحلة رابعة: إصابة أكثر من موقع واحد خارج عقدي، أو إصابة الكبد أو نقي العظام.

تصل نسبة الشفاء بالعلاج الأساسي إلى 80% من الحالات أما الحالات المتبقية فقد تحتاج إلى علاج إنقاذي[99].

ويوجد العديد من العوامل التي تنبئ بدرجة الاستجابة بالإضافة لمرحلة اللمفوما ومنها (الجنس والعمر وتعداد الكريات البيضاء وقيمة الخضاب وغيرها)، وتبقى الحاجة لمعرفة المزيد من عوامل الخطر التي يمكن أن تُساعد في الكشف المبكر عن الحالات المعندة بحيث يمكن تخصيص علاج بناء على خطورة الحالة ومن العوامل التي تتم دراستها حديثاً معدل توزع الكريات الحمراء (RDW) وهو مشعر يقيس اختلاف أحجام الكريات الحمراء ويُعتبر اختباراً دموياً بسيطاً من ضمن التعداد الآلي حيث يُستعمل عادة في دراسة فقر الدم ويُعتبر اختباراً سهلاً ورخيصاً ومتوفراً[100].

1-3 هدف البحث:

هدفت الدراسة إلى إمكانية تحديد RDW كمشعر إنذاري عند مرضى لمفوما هودجكن، بالإضافة إلى تأثير RDW على معدل البقيا الكلية والبقيا الحرة من المرض عند مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية والمعالجين ب(ABVD) مع أو بدون علاج شعاعي.

1-4 أهمية البحث:

تُشكل لمفوما هودجكن حوالي 10% من اللمفومات وحوالي 0.6% من جميع الخباثات المشخصة في العالم المتقدم سنوياً [3]، وتشكل لمفوما هودجكن الكلاسيكية حوالي 90-95% من مجمل حالات لمفوما هودجكن، وتنقسم لمفوما هودجكن الكلاسيكية إلى تحت أنماط نسيجية أربعة تم ذكرها سابقاً. وتبقى الآلية الإمراضية للمفوما هودجكن غير واضحة ولكن يعتقد بوجود أرضية التهابية مسببة [101-102]، فَفي الأعوام الماضية تبين دور هام لل RDW في العديد من الأمراض القلبية والهضمية [103]والخباثات [104]، ويوجد علاقة مابين الحالة الالتهابية وقيمة RDW. تكمن أهمية بحثنا بعدم وجود دراسات عالمية أو محلية كافية مشابهة لموضوع البحث ولأنه سيقدم معلومات هامة ومفيدة للمريض بسهولة وتكلفة مادية قليلة.

1-5 مناهج البحث وأدواته:

1-5-1 مكان الدراسة وزمنها:

المكان: شعبة أمراض الدم في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

الزمان: مابين عامي (2015-2018) والمرضى المتابعين لمدة خمس سنوات.

1-5-2 تصميم البحث:

دراسة حشدية تراجعية (retrospective study).

1-5-3 معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال:

- مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية والمشخصين (بين عامي 2015–2018 والمتابعين لمدة خمس سنوات).
- العمر أكبر من 14 عام.
- العلاج ABVD مع أو بدون علاج شعاعي.

معايير الاستبعاد:

- مرضى لمفوما هودجكن أقل من 14 عام.
- النساء اللواتي لديهن فقر دم بعوز الحديد.

1-6 طريقة البحث:

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 110 مريضاً من كلا مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، وتم جمع بيانات المرضى اعتماداً على مراجعة الأرشيف الطبي للمرضى، حيث شُخِصَّت لمفوما هودجكن بناءً على إجراء خزعة نسيجية استئصالية غالباً عقدة لمفية مع إجراء التنميط المناعي المناسب لتأكيد التشخيص، وبمراجعة الأرشيف الطبي تم الحصول على المعلومات التالية:

- العمر.
- الجنس.
- وسيلة التشخيص.
- التلوينات المناعية.
- نمط اللمفوما.
- مرحلة اللمفوما.
- وجود الأعراض العامة.
- وجود ضخامة كتلية.
- الحالة الأدائيِّة.

- سرعة التثفل.
- قيمة الألبومين، حيث تمت معايرته على جهاز Cobas 6000 Roche.
- تعداد الكريات البيضاء، حيث تمت معايرته على جهاز Siemens Advia 2220i.
- تعداد اللمفاويات المطلق أو النسبة المئوية لقيمة اللمفاويات من مجمل تعداد الكريات البيضاء.
- قيمة الخضاب، حيث تمت معايرته على جهاز Siemens Advia 2220i.
- قيمة RDW، حيث تمت معايرته على جهاز Siemens Advia 2220i.
- المشعر الإنذاري EORTC أو IPS
- تقييم الاستجابة شعاعياً بإجراء تصوير طبقي محوري متعدد الشرائح مع الحقن، وذلك باستخدام جهازي PHILIPS الألماني و toshiba الياباني، بعد شوطين من بدء العلاج، بعد الانتهاء من العلاج، و بعد 3 أشهر و بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

7-1 الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلفٍ إضافية.

8-1 المُحدِّدات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم سواءً كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيِّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ المحددات الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ، وفي بحثنا هذا، تمَّ الالتزام بالمحددات الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، الثِّقةَ، والالتزام بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ المخبريَّةِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

9-1 تحليلُ البيانات:

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20)، وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. تمَّ عدّ القيمةِ التنبؤيَّةِ الأقلَّ من 0.05 (P value < 0.05) مهمة إحصائياً.

الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical): لمتغيرات البحث الممثلة (بالسِّمات الشخصيَّة للمرضى) والتَّوزيعات التكراريَّة النسبيَّة.

الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ الآتية:

1. اختبار شابيرو ويك Shapiro–wilk: اختبار إحصائي يتم تطبيقه على العينات المدروسة الصغيرة لتحديد توزع بيانات البحث. بحال كانَ التَوزُّع غيُر طبيعي كما في بحثِنا فسيتم استخدام الاختبارات اللامعلمية.

2. اختبار Spearman Correlation: اختبار إحصائي يدرس مستوى الارتباط الإحصائي بين متغيرين انطلاقاً من رتب البيانات الملاحظة.

3. اختبار Mann–Whitney U: اختبار إحصائي يُستخدم للمقارنة بين عينتين مُستقلتين عندما تكون البيانات الرتبية أو البيانات العددية التي حُوّلَتْ لِبَيانات رُتبية.

4. اختبار Kruskal–Wallis: اختبار إحصائي يُستخدم عندما تكون الدرجات على المتغير التابع ضمن مقياس تراتيبي، أو عندما تكون الدرجات على المتغير التابع ضمن مقياس نسبة أو مقياس مسافات ولكن لم يتحقق افتراض السواء أو التجانس في التباين.

تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدّراسات، ويمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة P–value كما يلي:

في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P–value أكبر من 0.05 فلا فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائيّة أصغر من 0.05 فثمَّة فروق جوهرية إحصائيّة في تقييم الفروق والعلاقات.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

2-1 التحليل الوصفي لحجم العينة والمتغيرات المدروسة:

2-1-1 الجنس والعمر ووسيلة التشخيص:

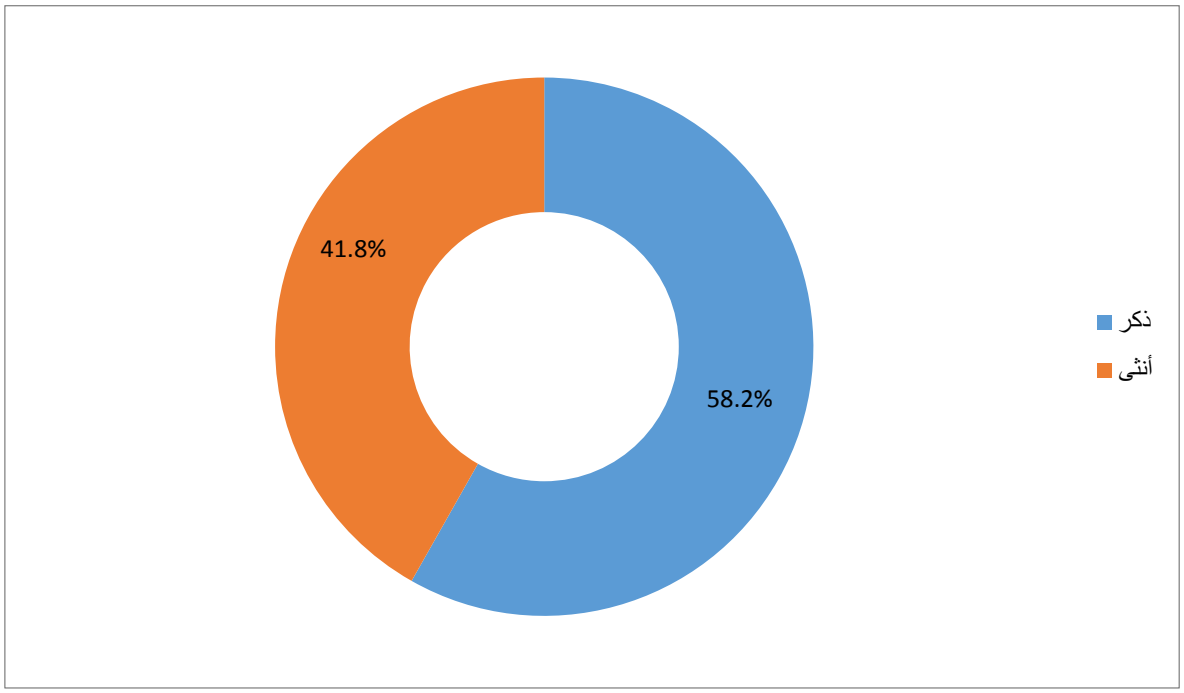
شملت عينة البحث 110 مريضاً توزعت حسب جنس المريض إلى ذكور 64 مريضاً بنسبة (58.2%)، وإناث 46 مريضة بنسبة (41.8%) كما هو موضح بالشكل رقم (7) و الجدول رقم (8).

وأمّا التّوزع من حيث الأعمار: تراوحت أعمار المرضى ما بين (14–75) سنة، ومتوسط العمر 34.81 سنة.

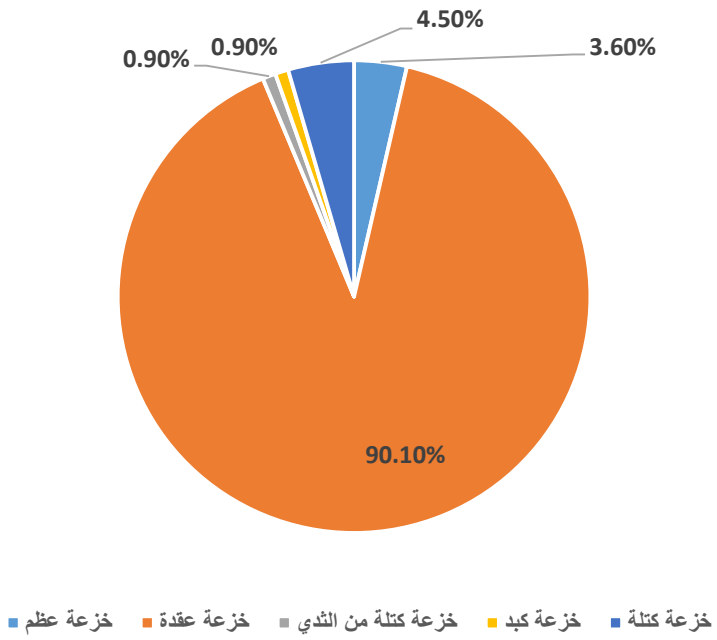
كانت خزعة العقد اللمفية الوسيلة التشخيصية في معظم الحالات حيث بلغت 99 حالة بنسبة (90%)، بينما تم استخدام خزعة العظم في 4 حالات، خزعة الكتلة في 5 حالات، وخزعة الكبد أو الثدي في حالة واحدة لكل منهما. وتم استخدام التلوينات المناعية CD15, CD30 لدى كامل عينة البحث (100%) كما هو موضح بالشكل رقم (8).

جدول 8 المتغيرات الديموغرافية لعينة البحث

		العدد	النسبة المئوية	المتوسط	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
جنس المريض	ذكر	64	58.20%				
	أنثى	46	41.80%				
العمر		110		34.81	14	75	16.69
وسيلة التشخيص	خزعة عظم	4	3.60%				
	خزعة عقدة	99	90.10%				
	خزعة كتلة من الثدي	1	0.90%				
	خزعة كبد	1	0.90%				
	خزعة ضخامة كتلية	5	4.50%				
تلوينات مناعية CD15, CD30	إيجابية	110	100.00%				
	سلبية	0	0.00%				



الشكل 7 توزع عينة البحث حسب جنس المريض



الشكل 8 توزع عينة البحث حسب وسيلة التشخيص المتبعة

2-1-2 نمط اللمفوما ومرحلة المرض:

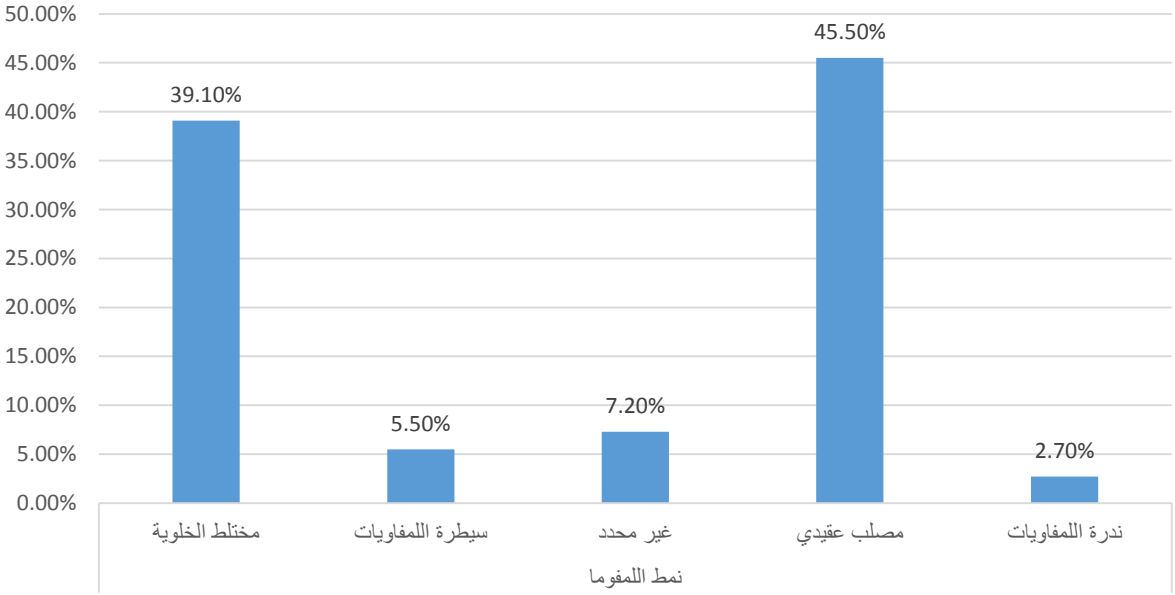
كان النمط المصلب العقيدي الأكثر مشاهدة حيث شمل 50 مريضاً بنسبة (45.5%)، وتلاه النمط مختلط الخلوية 43 مريضاً بنسبة (39.1%)، بينما شكلت الأنماط الأخرى غير محدد، نمط سيطرة اللمفاويات، وندرة اللمفاويات (7.2%، 5.5%، 2.7%) على الترتيب الجدول رقم (9) والشكل رقم(9).

أما مرحلة اللمفوما فكانت المرحلة II الأكثر انتشاراً بنسبة (43.6%)، والمرحلة III بنسبة (30%)، والمرحلة IV بنسبة (15.5%)، والمرحلة I بنسبة (10.9%)

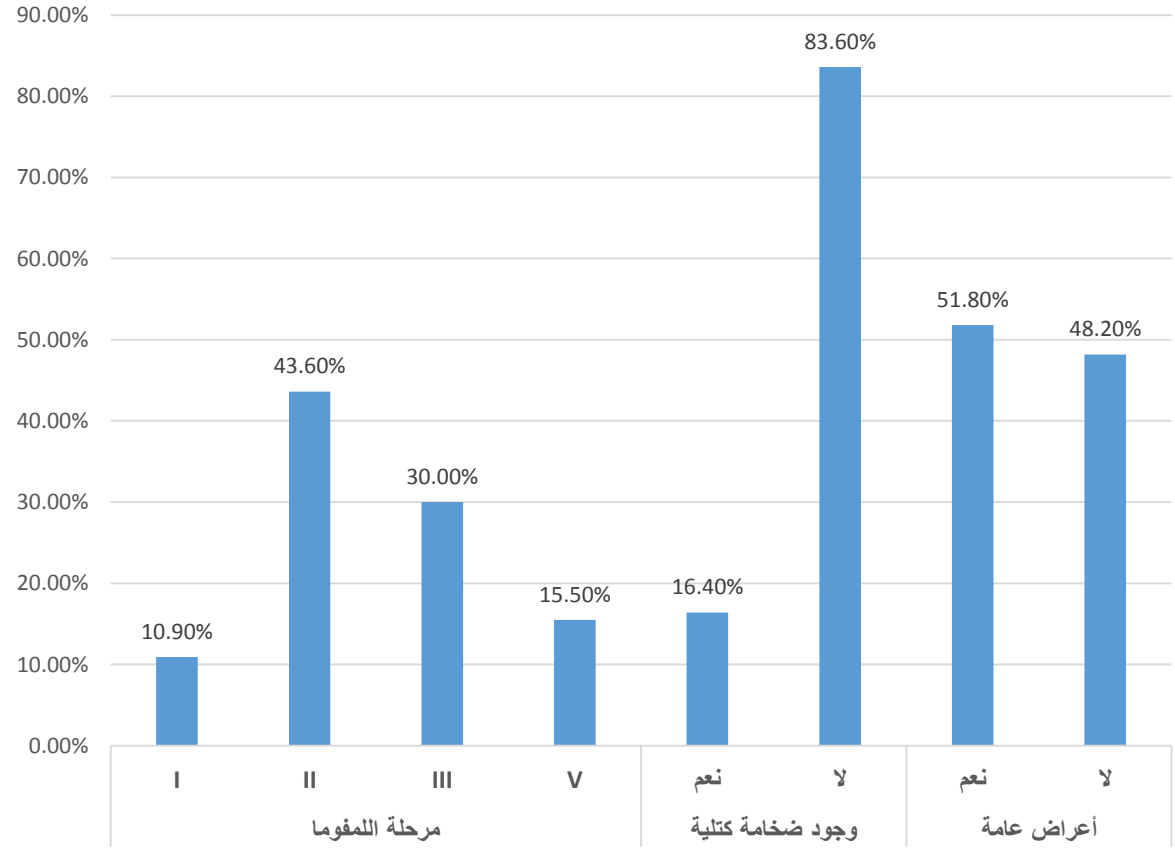
لوحظ وجود ضخامة كتلية عند 18 مريضاً بنسبة (16.4%)، ولوحظ وجود أعراض عامة عند 57 مريضاً بنسبة (51.8%) الجدول رقم (9) والشكل رقم (10).

جدول 9 نمط اللمفوما ومرحلة المرض

		العدد	النسبة المئوية	المتوسط	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
نمط اللمفوما	مختلط الخلوية	43	39.10%				
	سيطرة اللمفاويات	6	5.50%				
	غير محدد	8	7.20%				
	مصلب عقيدي	50	45.50%				
	ندرة اللمفاويات	3	2.70%				
مرحلة اللمفوما	I	12	10.90%				
	II	48	43.60%				
	III	33	30.00%				
	IV	17	15.50%				
وجود ضخامة كتلية	نعم	18	16.40%				
	لا	92	83.60%				
الأعراض العامة	نعم	57	51.80%				
	لا	53	48.20%				
الحالة الأدائية	1-0	93	%84.6				
	1<	17	%15.4				



الشكل 9 النسب المئوية لنمط اللمفوما لدى عينة البحث

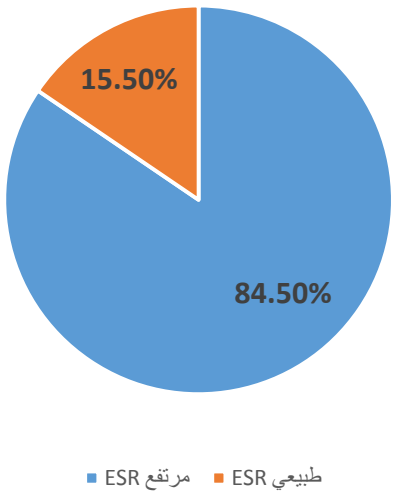


الشكل 10 النسب المئوية لمرحلة اللمفوما، الضخامة الكتلية، والاعراض العامة لدى عينة البحث

3-1-2 المتغيرات المخبرية:

يوضح الجدول رقم 10 التحليل الوصفي للمتغيرات المخبرية المجراة لعينة البحث.

كان المتوسط الحسابي لقيمة Erythrocyte sedimentation rate (ESR) تساوي 63.03 مم/سا1، وتراوحت بين 2 – 150 مم/سا1، بانحراف معياري يساوي 36.82. كانت ESR مرتفعة عند 93 مريضاً بنسبة 84.5%، وطبيعية عند 17 مريضاً بنسبة 15.5% الجدول رقم (10) والشكل رقم (11). بينما تراوحت قيمة الألبومين مابين (1.9–5 غ/دل) وبمتوسط حسابي 3.64، وانحراف معياري 0.78. و تعداد الكريات البيضاء بين (2–36×10^9/ل)، وبمتوسط حسابي 8.49×10^9، وانحراف معياري 5.33، وكانت الكريات البيضاء أكثر من 15 ألف/مكل لدى 8 مرضى وبنسبة (7.2%). في حين أنّ تعداد اللمفاويات المطلق أقل من 600/مكل لدى 11 مريضاً من عينة البحث بنسبة (10%) وبمتوسط حسابي 386 كرية/مكل وانحراف معياري 35.5. وكان متوسط قيمة الخضاب 10.84غ/دل وبمجال (من 5 إلى17.1)، حيث لوحظ قيمة الخضاب <10.5غ/دل لدى 29 مريضاً وبنسبة (31.8%)، و تراوحت قيمة RDW بين 10% – 20% وكان المتوسط الحسابي 15%، والانحراف المعياري 2 (تم التعبير عن قيمة RDW بالقيمة المطلقة) الجدول رقم (10).



الشكل 11 النسب المئوية لتقييم ESR لدى عينة البحث

جدول 10 التحليل الوصفي للمتغيرات المخبرية

		المتوسط	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري	العدد	النسبة المئوية
البومين < 4غ/دل		3.03	1.9	3.9	0.54	59	53.6%
كريات بيضاء > 15الف/مكل		23.6	16	36	4.3	8	7.2%
تعداد اللفاويات < 600/مكل		386.5	104	550	35.5	11	10%
الخضاب < 10.5غ/دل		8.5	5	10.4	3.3	29	31.8%
RDW		0.15	0.1	0.2	0.02		
ESR	مرتفعة	72.3	18	150		93	84.5%
	طبيعية	15.5	2	39		17	15.5%

4-1-2 متغيرات تطور المرض:

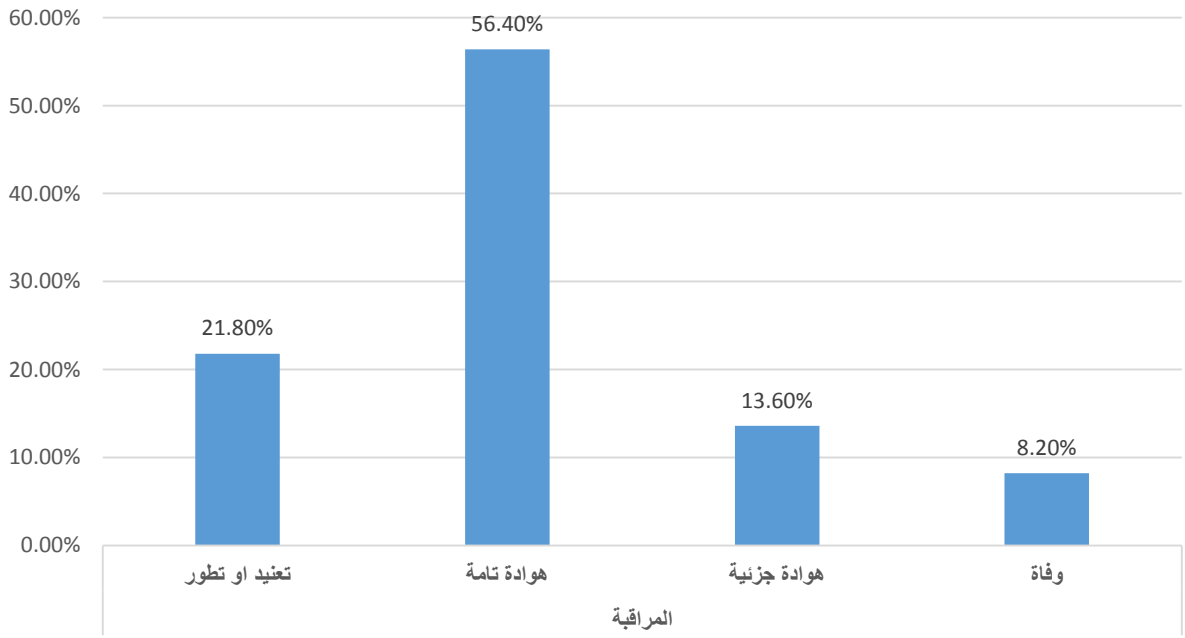
يوضح الجدول رقم 11 التحليل الوصفي لمتغيرات تطور المرض حيث كانت الاستجابة لدى 62 مريضاً هدأة تامة بنسبة 56.4%، بينما كانت نسبة التعنيد أو التطور 21.8% لدى 24 مريضاً، وحصلت وفاة لتسعة من المرضى المراقبين بنسبة 8.2%، وهدأة جزئية لدى 15 مريضاً بنسبة 13.6%.

تم حساب نسبة البقيا الكلية لمدة 5 سنوات Overall survival (OS) حيث كانت البقيا الكلية بنسبة 91.8%، وحصلت وفاة بنسبة (8.2%).

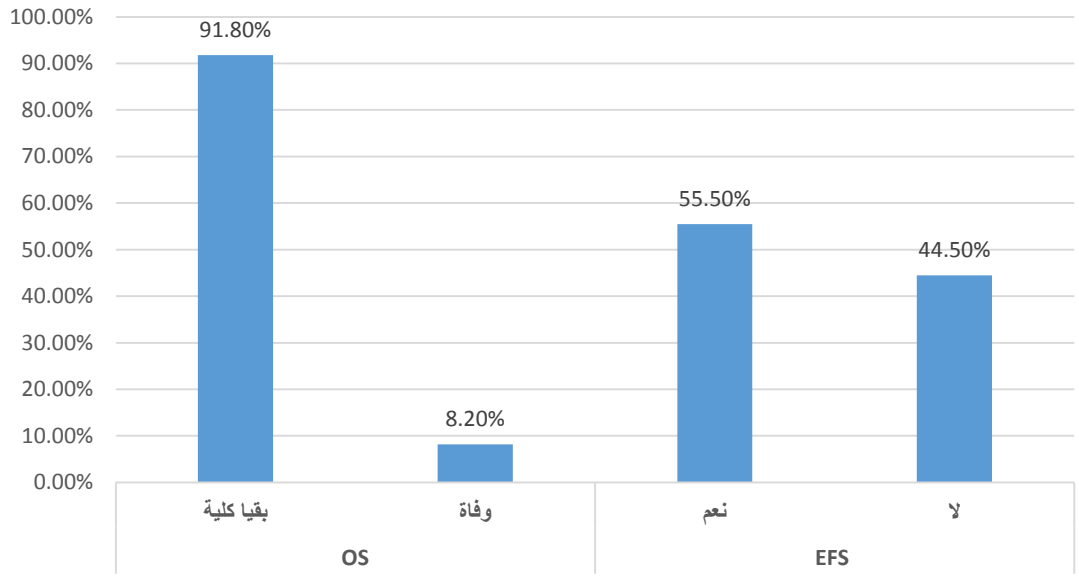
وكذلك تم حساب البقيا الخالية من المرض لمدة 5 سنوات Event free survival (EFS) حيث كانت بنسبة 55.5%. الشكلان رقم (12 و 13).

جدول 11 التحليل الوصفي لمتغيرات تطور المرض

		المتوسط	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري	العدد	النسبة المئوية
0 < EORTC		0.93	0	2	0.71	43	39.09%
IPS	3-0	2.23	1	3	1.6	40	36.36%
	3 <	4.45	4	6	0.9	11	0.1%
الاستجابة	تعنيد أو تطور					24	21.80%
	هوادة تامة					62	56.40%
	هوادة جزئية					15	13.60%
	وفاة					9	8.20%
OS	بقيا كلية					101	91.80%
	وفاة					9	8.20%
EFS بقيا خالية من المرض	نعم					61	55.50%
	لا					49	44.50%



الشكل 12 مخطط يُبين الاستجابة سواءً وفاة، هوادة جزئية، هوادة تامة، تعنيد أو تطور



الشكل 13 مخطط يبين حالة البقيا سواءً بقيا كلية أو بقيا خالية من المرض

2-2 دراسة نمط توزع البيانات:

يوضح الجدول رقم 12 نتيجة اختبار Shapiro-wilk لدراسة نمط توزع البيانات، حيث أظهرت متغيرات البحث قيمة P أقل من 0.05 مما يدل على توزع غير طبيعي لبيانات البحث، وتم استخدام الاختبارات اللامعلمية في تحليل البيانات ودراسة وجود علاقات بين المتغيرات.

جدول 8 دراسة نمط توزع البيانات لعينة البحث

	Shapiro-Wilk			
	قيمة الاختبار	درجة الحرية	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
جنس المريض	0.627	110	0	توزع غير طبيعي
العمر	0.918	110	0	توزع غير طبيعي
وسيلة التشخيص	0.357	110	0	توزع غير طبيعي
نمط اللمفوما	0.742	110	0	توزع غير طبيعي
مرحلة اللمفوما	0.867	110	0	توزع غير طبيعي
وجود ضخامة كتلية	0.445	110	0	توزع غير طبيعي
أعراض عامة	0.636	110	0	توزع غير طبيعي
الحالة الأدائية	0.808	110	0	توزع غير طبيعي
ESR	0.968	110	0.01	توزع غير طبيعي
ألبومين غادل	0.95	110	0	توزع غير طبيعي
تعداد الكريات البيضاء	0.764	110	0	توزع غير طبيعي
تعداد لمفاويات مطلق	0.778	110	0	توزع غير طبيعي
قيمة الخضاب غادل	0.981	110	0.002	توزع غير طبيعي
قيمة RDW	0.96	110	0.002	توزع غير طبيعي
المراقبة	0.855	110	0	توزع غير طبيعي

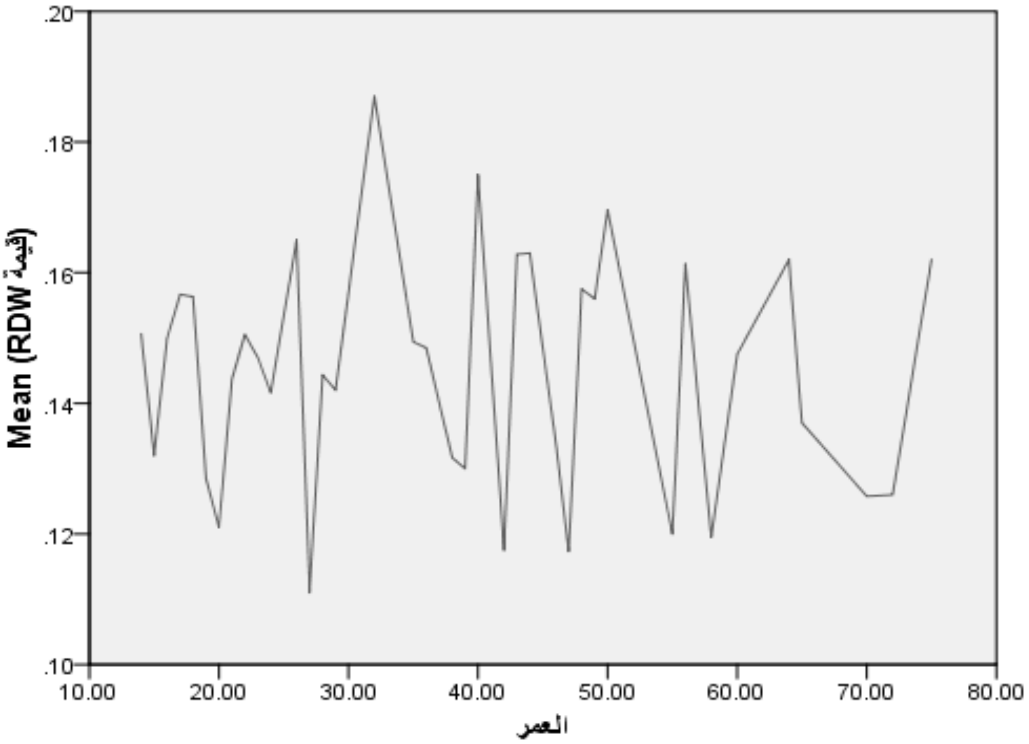
2-3 دراسة العلاقات بين مشعر توزع الكريات الحمراء (RDW) ومتغيرات البحث:

2-3-1 علاقة RDW مع العمر:

تمت دراسة علاقة RDW مع العمر حسب اختبار Spearman Correlation test ولم يكن هناك ارتباط بين المتغيرين حيث كانت p=0.836 الجدول رقم (13) الشكل رقم (14).

جدول13 دراسة وجود علاقة بين العمر و RDW

			RDW
اختبار Spearman's	العمر	معامل الارتباط	-0.02
		قيمة مستوى الدلالة	0.836
		حجم العينة	110



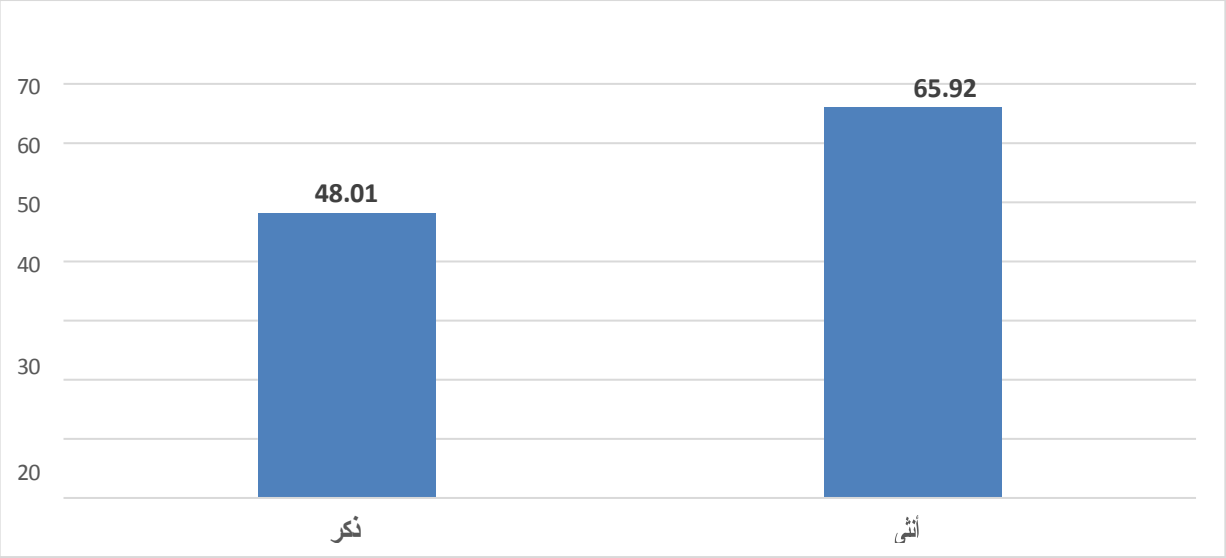
الشكل 14 مخطط العلاقة بين العمر وRDW

2-3-2 علاقة RDW مع الجنس:

تمت دراسة علاقة RDW مع الجنس حسب اختبار Mann-Whitney U test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.004 الجدول رقم (14) الشكل رقم (15).

جدول 14 العلاقة بين متغير الجنس و RDW

	جنس المريض	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة P	معنوية الاختبار
RDW	ذكر	64	48.01	2072.5	0.004	يوجد فرق جوهري
	أنثى	46	65.92	3032.5		
	Total	110				



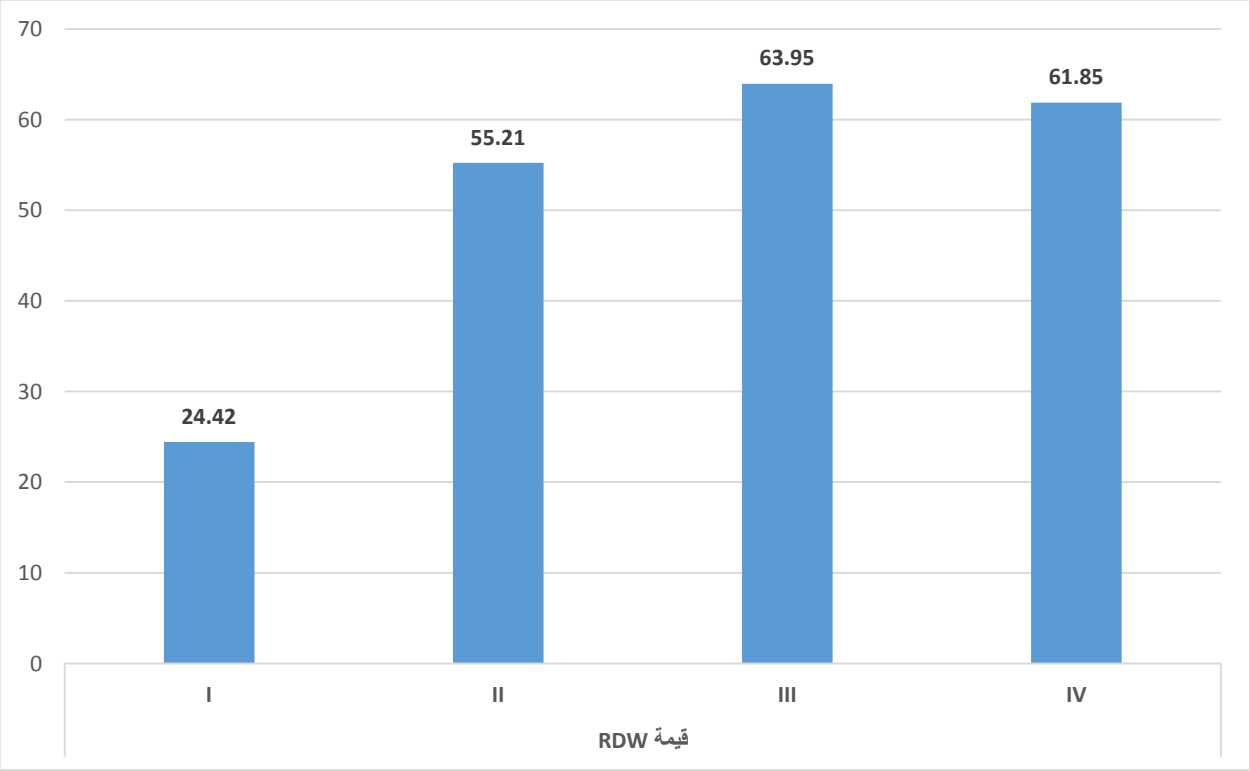
الشكل15 العلاقة بين الذكور والإناث ومشعر RDW

3-3-2 علاقة RDW مع مرحلة اللمفوما:

تمت دراسة علاقة RDW مع مرحلة اللمفوما حسب اختبار Kruskal-Wallis test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.002 الجدول رقم (15) الشكل رقم (16).

جدول 15 العلاقة بين مرحلة اللمفوما وRDW

	مرحلة اللمفوما	العدد	متوسط الرتب	قيمة P	معنوية الاختبار
RDW	I	12	24.42	0.002	يوجد فرق جوهري
	II	48	55.21		
	III	33	63.95		
	IV	17	61.85		
	المجموع	110			



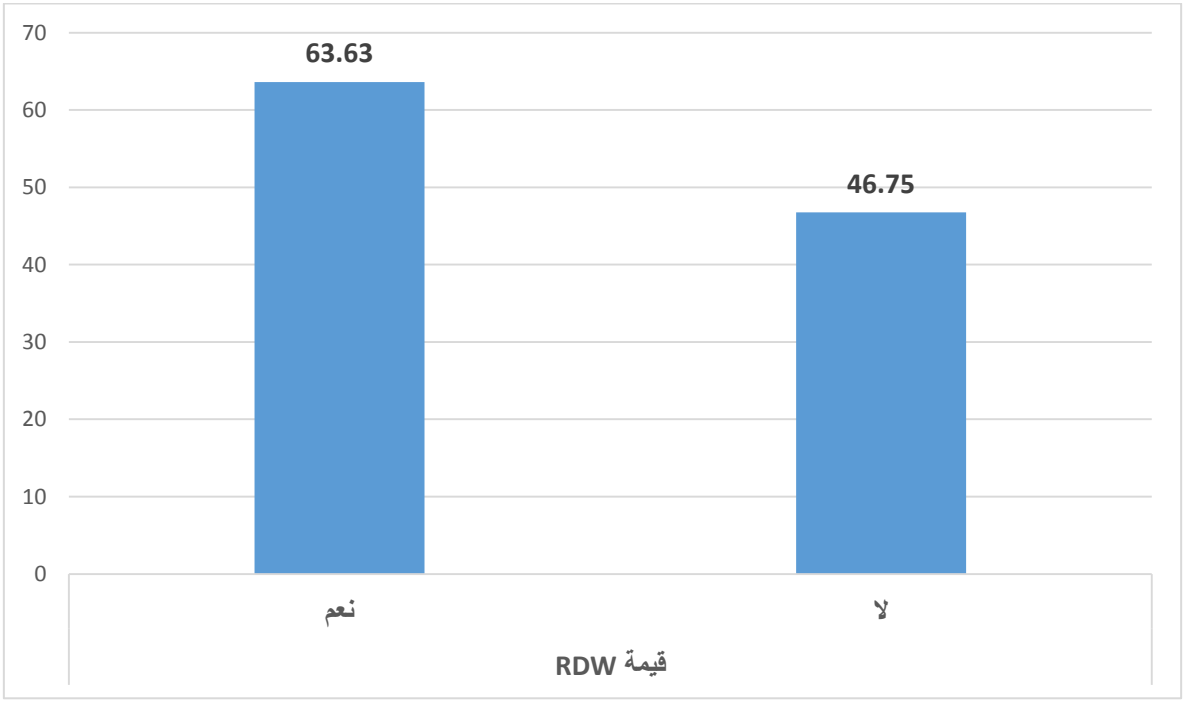
الشكل 16 العلاقة بين مرحلة اللمفوما و RDW

4-3-2 علاقة RDW مع الأعراض العامة:

تمت دراسة علاقة RDW مع الأعراض العامة حسب اختبار Mann-Whitney U test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.006 الجدول رقم (16) الشكل رقم (17).

جدول 16 العلاقة بين وجود الأعراض العامة و RDW

	الأعراض العامة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة P	معنوية الاختبار
RDW	نعم	57	63.63	3627	0.006	يوجد فرق جوهري
	لا	53	46.75	2478		
	Total	110				



الشكل 17 العلاقة بين وجود الأعراض العامة وقيمة RDW

2-3-5 علاقة RDW مع ESR:

تمت دراسة علاقة RDW مع ESR حسب اختبار Mann-Whitney U test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة P=0.000 الجدول رقم (17) الشكل رقم (18).

جدول 17 العلاقة بين مشعر ESR و RDW

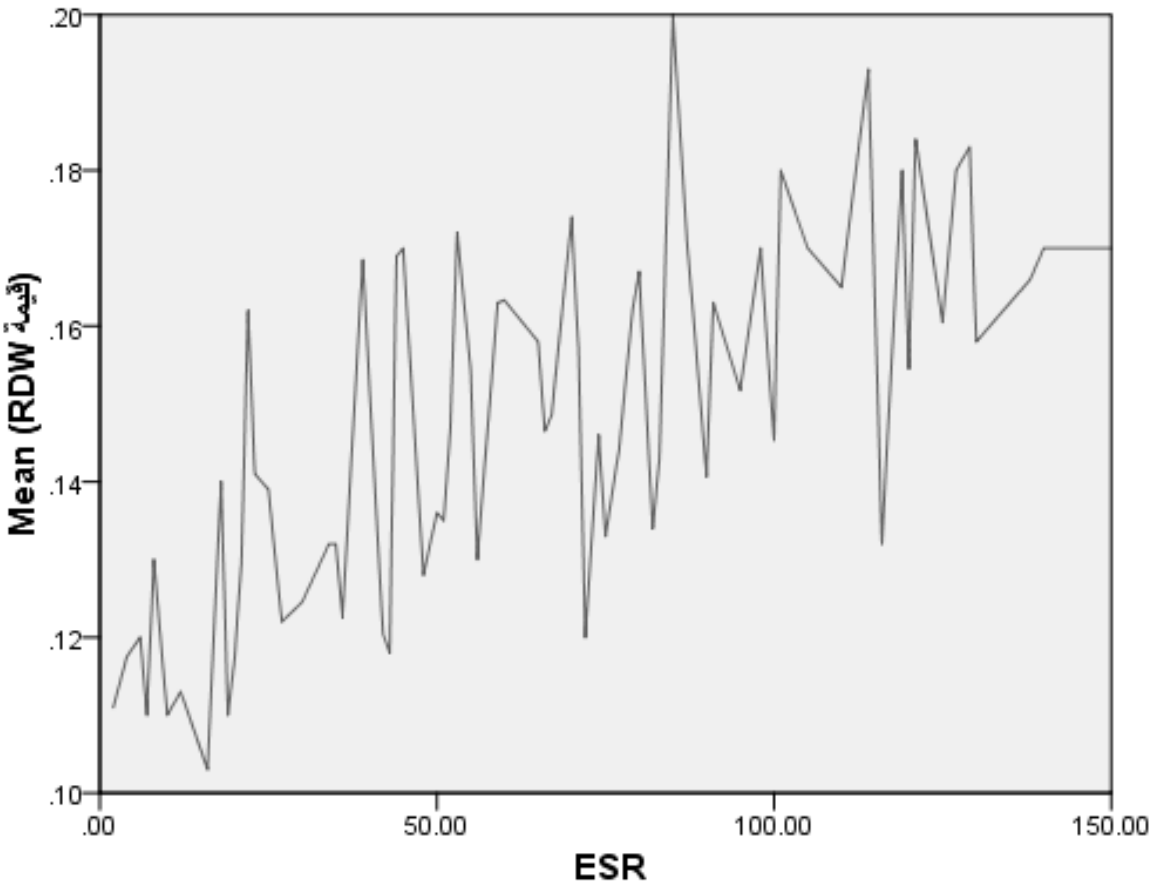
	تقييم ESR	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
RDW	مرتفع	93	60.68	5643.5	0.000	يوجد فرق جوهري
	طبيعي	17	27.15	461.5		
	Total	110				

الجدول رقم 18 نتيجة اختبار Spearman Correlation test، لدراسة وجود ارتباط جوهري بين متغير قيمة ESR وRDW. حيث أظهرت نتيجة الاختبار وجود ارتباط جوهري وإيجابي بين المتغيرين حيث كانت قيمة مستوى الدلالة تساوي p=0.000، وبالتالي يوجد ارتباط جوهري، تزداد قيمة RDW بازدياد قيمة ESR.

جدول 18 دراسة وجود علاقة بين ESR ومشعرRDW

اختبار Spearman's		ESR	قيمة RDW
	معامل الارتباط		.570**
	قيمة مستوى الدلالة		0.000
	حجم العينة		110

يوضح الشكل رقم 18 وجود علاقة هامة ما بين مشعر ESR ومشعر RDW، حيث يلاحظ ازدياد قيمة RDW بازدياد قيمة ESR.



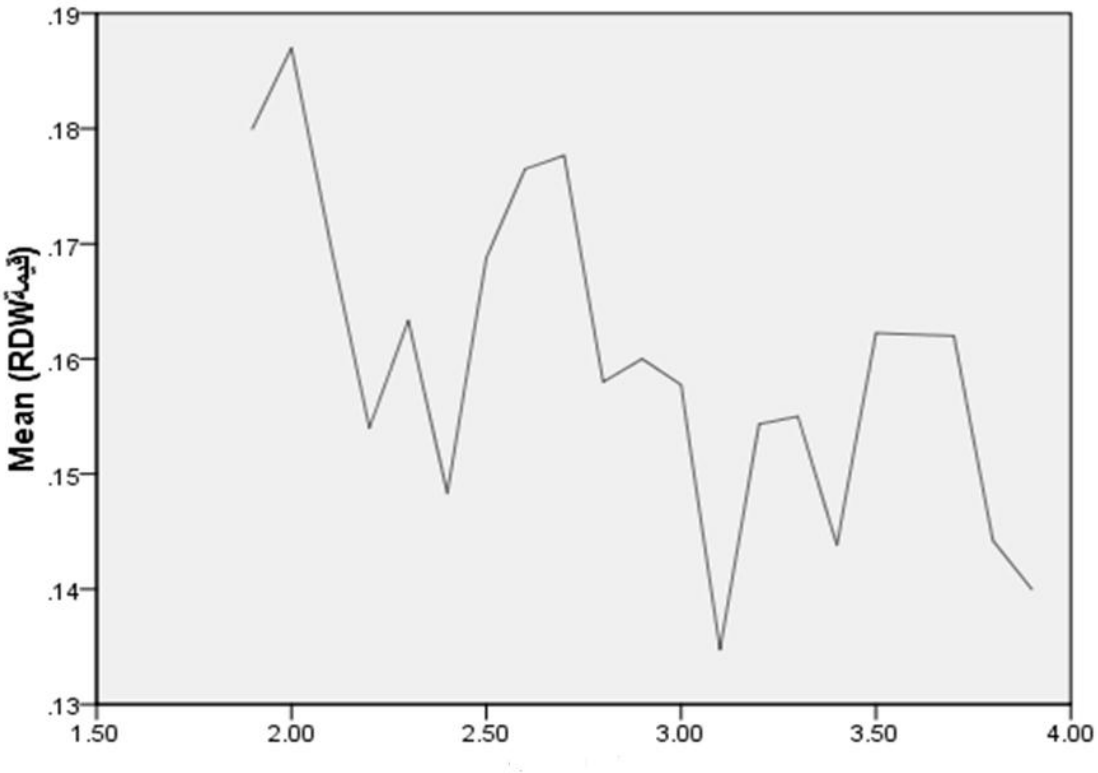
الشكل 18 العلاقة بين مشعر ESR ومشعر RDW

2-3-6 علاقة RDW مع الألبومين:

تمت دراسة علاقة RDW مع الألبومين حسب اختبار Spearman Correlation test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.004، حيث تنقص قيمة RDW بازدياد قيمة الألبومين الجدول رقم (19) الشكل البياني رقم (19).

جدول 19 دراسة وجود علاقة بين الألبومين <4 غ/دل و RDW

			قيمة RDW
اختبار Spearman's	الألبومين < 4 غ/دل	معامل الارتباط	-.368**
		قيمة مستوى الدلالة	.004
		حجم العينة	59



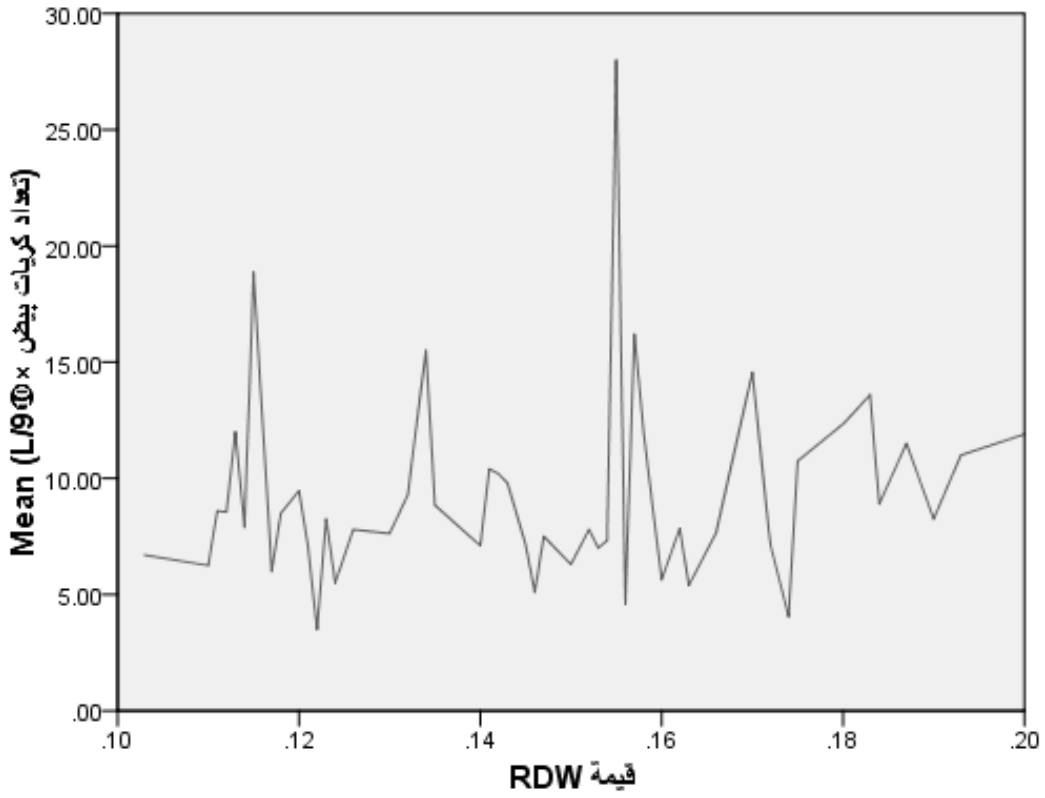
الشكل 19 العلاقة بين مشعر الالبومين ومشعر RDW

2-3-7 علاقة RDW مع تعداد الكريات البيضاء:

تمت دراسة علاقة RDW مع الكريات البيضاء المرتفعة أكثر من 15 ألف كرية/مكل حسب اختبار Spearman Correlation test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.026 الجدول رقم (20) الشكل رقم (20).

جدول 20 دراسة وجودعلاقة بين تعداد الكريات البيضاء > 15 ألف/مكل و RDW

			قيمة RDW
اختبار Spearman's	تعداد الكريات البيضاء > 15 ألف/ل	معامل الارتباط	0.243
		قيمة مستوى الدلالة	0.026
		حجم العينة	8



الشكل 20 العلاقة بين الكريات البيضاء ومشعر RDW

2-3-8 علاقة RDW مع تعداد اللمفاويات المطلق:

تمت دراسة علاقة RDW مع تعداد اللمفاويات المطلق أقل من 600 كرية/مكل حسب اختبار Spearman Correlation test، ولم يكن هناك فرق بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.883 الجدول رقم (21).

جدول 21 دراسة وجود العلاقة بين تعداد اللمفاويات المطلق ومشعر RDW

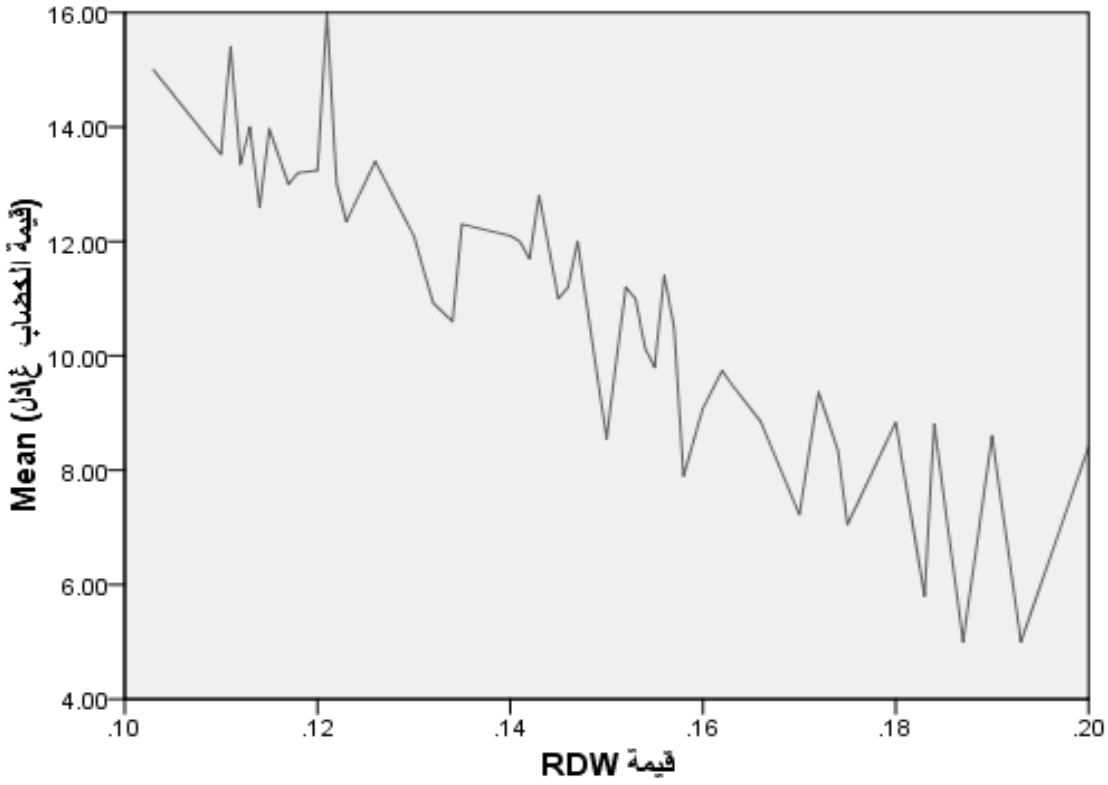
			قيمة RDW
اختبار Spearman's	تعداد اللمفاويات المطلق < 600 كرية/مكل	معامل الارتباط	-0.050
		قيمة مستوى الدلالة	0.883
		حجم العينة	11

2-3-9 علاقة RDW مع قيمة الخضاب:

تمت دراسة علاقة RDW مع قيمة الخضاب المنخفض أقل من 10.5غ/دل حسب اختبار Spearman Correlation test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.048، بينما كان معامل الارتباط يساوي 0.257- بالتالي الارتباط سلبي، حيث تنقص قيمة RDW بازدياد قيمة الخضاب الجدول رقم (22) الشكل رقم (21).

جدول 22 دراسة وجود علاقة بين قيمة الخضاب ومشعر RDW

			قيمة RDW
اختبار Spearman's	قيمة الخضاب	معامل الارتباط	-0.257
		قيمة مستوى الدلالة	**0.048**
		حجم العينة	29



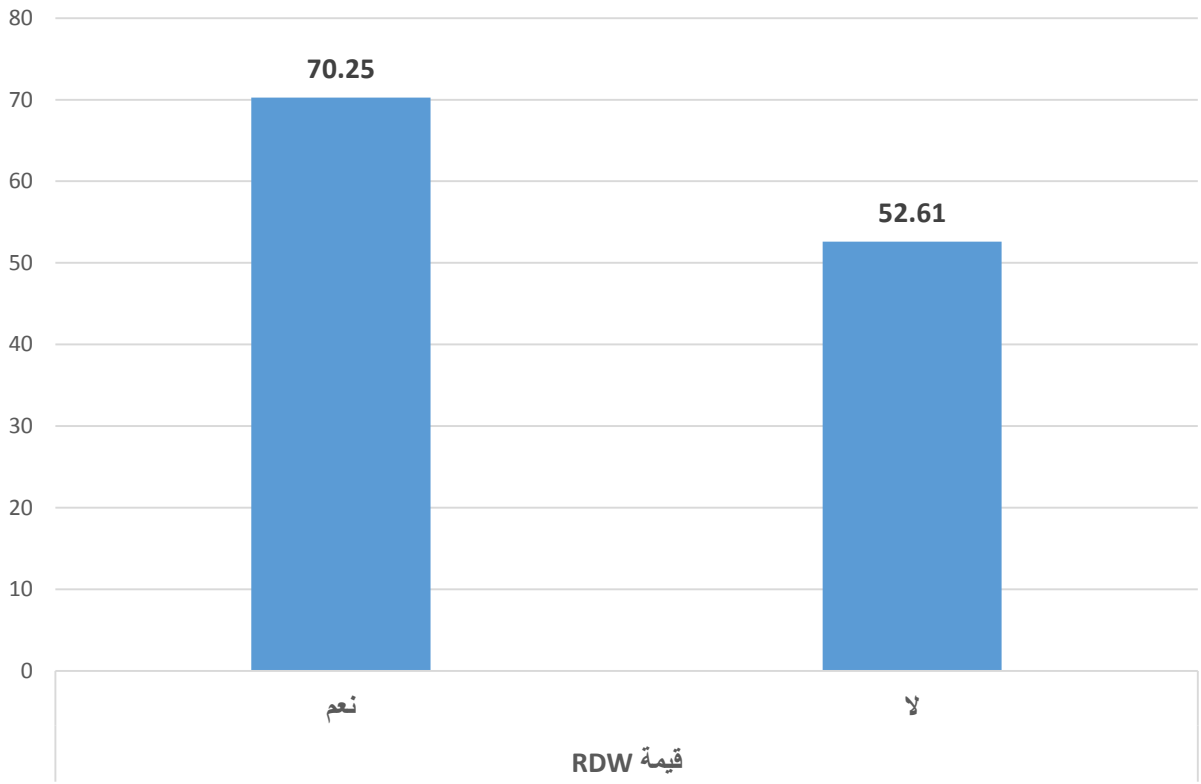
الشكل 21 العلاقة بين الخضاب ومشعرRDW

2-3-10 علاقة RDW مع الضخامة الكتلية:

تمت دراسة علاقة RDW مع الضخامة الكتلية حسب اختبار Mann-Whitney U test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة P=0.032 الجدول رقم (23) الشكل رقم (22).

جدول 23 العلاقة بين وجود الضخامة الكتلية وقيمة RDW

	وجود ضخامة كتلية	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
قيمة RDW	نعم	18	70.25	1264.5	0.032	يوجد فرق جوهري
	لا	92	52.61	4840.5		
	Total	110				



الشكل 22 العلاقة بين قيمة RDW ووجود الضخامة الكتلية

2-3-11 علاقة RDW مع IPS :

يوضح الجدول رقم 24 نتيجة اختبار Spearman Correlation test، لدراسة وجود ارتباط جوهري بين متغير قيمة IPS عند القيمة بين 0-3 وقيمة RDW. حيث أظهرت نتيجة الاختبار عدم وجود ارتباط جوهري بين المتغيرين حيث كانت قيمة مستوى الدلالة تساوي P=0.220، وكذلك لم يوجد فرق جوهري عند مقارنة قيمة IPS في حالة القيمة أكبر تماماً من 3 مع قيمة RDW، حيث كانت قيمة مستوى الدلالة تساوي p= 0.94 الجدول رقم (24).

جدول 24 دراسة وجود علاقة بين قيمة IPS ومشعر RDW

			قيمة RDW
اختبار Spearman's	قيمة IPS بين 0-3	معامل الارتباط	0.201
		قيمة مستوى الدلالة	0.220
		حجم العينة	40
	قيمة IPS > 3	معامل الارتباط	0.022
		قيمة مستوى الدلالة	0.948
		حجم العينة	11

2-3-12 علاقة RDW مع EORTC:

تمت دراسة علاقة RDW مع EORTC أكبر من الصفر حسب اختبار Spearman Correlation test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة p=0.042 الجدول رقم (25).

جدول 25 دراسة وجود علاقة بين قيمة EORTC ومشعر RDW

			قيمة RDW
اختبار Spearman's	قيمة EORTC > 0	معامل الارتباط	0.093
		قيمة مستوى الدلالة	0.042
		حجم العينة	43

2-3-13 علاقة RDW مع نمط اللمفوما:

تمت دراسة علاقة RDW مع نمط اللمفوما حسب اختبار Kruskal–Wallis test، ولم يكن هناك ارتباط بين المتغيرين حيث كانت p=0.06 الجدول رقم (26).

جدول 26 نتيجة اختبار Kruskal-Wallis test، لدراسة وجود فرق جوهري بين متغير نمط اللمفوما وقيمة RDW

	نمط اللمفوما	N	Mean Rank	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
قيمة RDW	مختلط الخلوية	43	59.19	0.06	لا يوجد فرق جوهري
	سيطرة اللمفاويات	6	29.67		
	غير محدد	8	44		
	مصلب عقيدي	50	54.77		
	ندرة اللمفاويات	3	97.17		
	Total	110			

2-3-14 علاقة RDW مع OS لمدة 5 سنوات:

تمت دراسة علاقة RDW مع OS حسب اختبار Mann–Whitney U test، ولم يكن هناك ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة P=0.559 الجدول رقم (27).

جدول 27 العلاقة بين البقيا الكلية وقيمة RDW

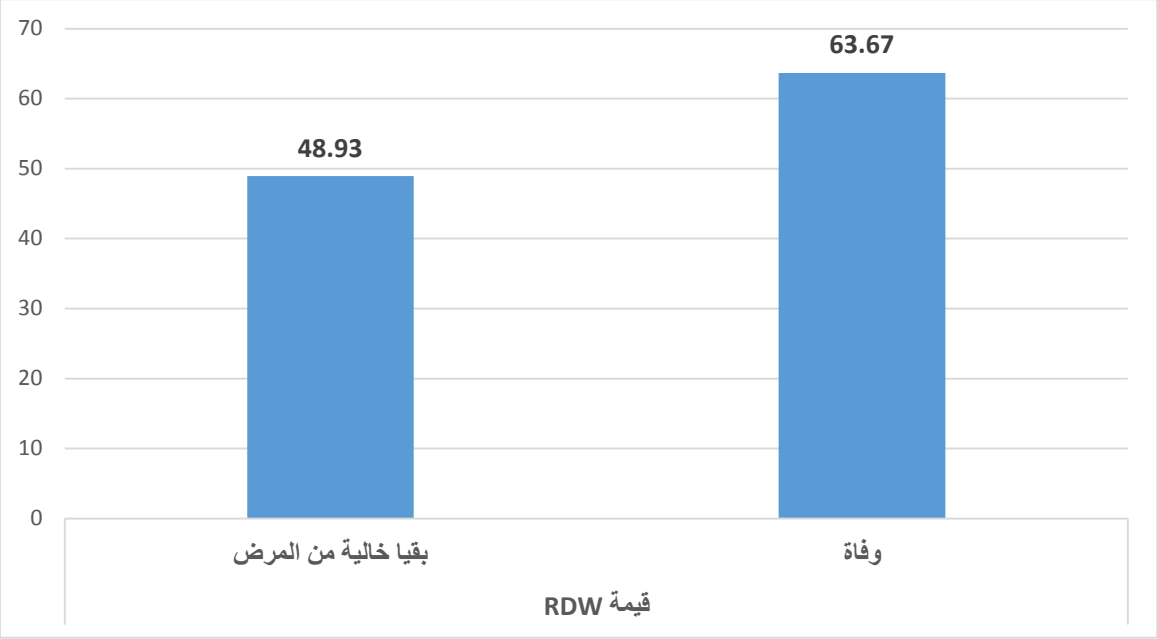
	OS	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
قيمة RDW	بقيا كلية	101	54.97	5552	0.559	لا يوجد فرق جوهري
	وفاة	9	61.44	553		
	Total	110				

2-3-15 علاقة RDW مع EFS لمدة 5 سنوات:

تمت دراسة علاقة RDW مع EFS حسب اختبار Mann-Whitney U test، ولوحظ وجود ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة P=0.016 الجدول رقم (28) الشكل رقم (23).

جدول 28 العلاقة بين البقيا الخالية من المرض وقيمة RDW

	EFS	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة مستوى الدلالة	معنوية الاختبار
قيمة RDW	بقيا خالية من المرض	61	48.93	2985	. 016	يوجد فرق جوهري
	وفاة	49	63.67	3120		
	Total	110				



الشكل 23 العلاقة بين قيمة RDW و البقيا الخالية من المرض

2-3-16 علاقة RDW مع الحالة الأدائية > 1:

تمت دراسة علاقة RDW مع الحالة الأدائية >1 حسب اختبار Spearman's correlation test ولم يكن هناك ارتباط بين المتغيرين حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05 الجدول رقم (29).

جدول 29 علاقة RDW مع الحالة الأدائية <1

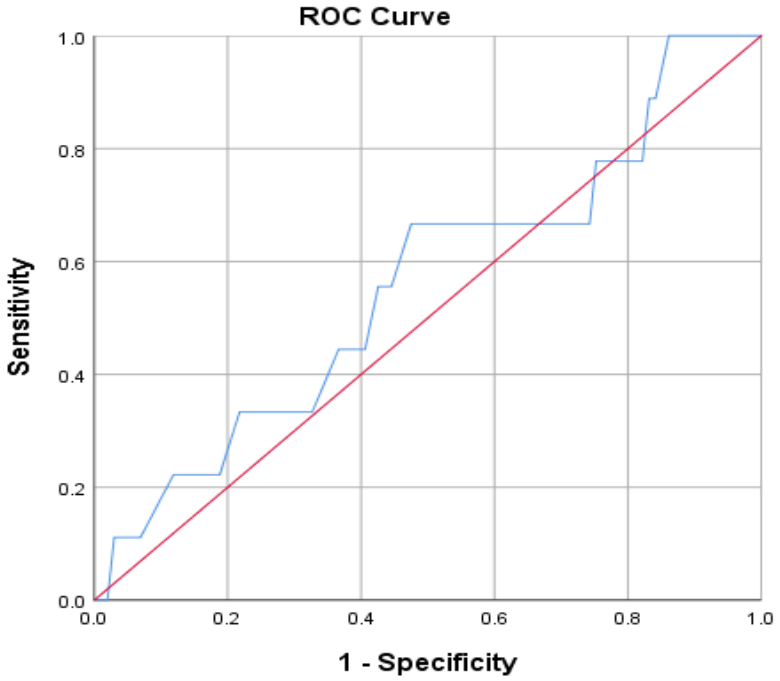
			RDW	معنوية الاختبار
Spearman's rho	الحالة الأدائية أكبر من ١	Correlation Coefficient	0.467	لا يوجد ارتباط جوهري
		Sig. (2-tailed)	0.059	
		N	17	

4-2 تحليل ROC:

يوضح الجدول رقم 30 تحليل ROC لدراسة قدرة متغير RDW على توقع البقيا الكلية أو الوفاة لدى عينة البحث، وأظهرت نتيجة الاختبار أن مساحة المنحى والتي قيمتها 0.750 وبمستوى دلالة جوهري بقيمة (P=0.042)، أن قيمة RDW لها قدرة واعدة على التمييز بين النتائج الإيجابية والسلبية للاختبارات، مما يدل على أهمية قيمة RDW كأداة تنبؤية موثوقة.

جدول30 تحليل ROC لدراسة علاقة متغير RWD مع البقيا الكلية أو الوفاة

مساحة المنحنى	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	معامل الثقة 95%	
			القيمة الدنيا	القيمة العليا
.750	.350	.042	.482	.759



الشكل24 تحليل ROC لدراسة قدرة متغير RDW على توقع البقيا الكلية أو الوفاة لدى عينة البحث

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ وتحليلُ النتائجِ

كان هدفنا في هذه الدراسة إثبات دور RDW كمشعر إنذاري لدى مرضى لمفوما هودجكن، وتمكّنا من تقديم دليل على موثوقية قيمة RDW كأداة تنبؤية هامة.

لدى دراسة العينة كانت النسبة الأعلى للذكور 64 مريضاً بنسبة 58.2% مقابل 46 مريضة بنسبة 41.8%، وهو متوافق مع التوزع العالمي بين الجنسين[3]، ومتوسط عمر الإصابة في دراستنا 34.8 سنة، وتمَّ الاعتماد على خزعة العقد اللَّمفية بشكلٍ أَساسيٍّ للتشخيص 99 حالة بنسبة 90% مقابل أربع حالات لخزعة العظم بنسبة 3.6%، وخمس حالات لخزعة من الضخامة الكتلية بنسبة 4.5%، وكانت التلوينات المناعية إيجابية في جميع الحالات 100%.

أغلب الأنماط النسيجية كانت من نصيب النمط المُصلِّب العُقَيدي بنسبة 45.5%، ثُمّ النمط مُخْتَلط الخُلوية بنسبة 39.1%، ثُمّ النمط غير محدد بنسبة 7.3%، ثُمّ النمط السيطرة اللمفاويات بنسبة 5.5%، في حين سَجلَّ النمط ندرة اللمفاويات النسبة الأقل شيوعا 2.7%، وهذا متوافق إلى حدٍ ما مع التوزع العالمي [106].

أغلب المرضى كانوا في المرحلة الباكرة سَيِّئِي الإنذار بنسبة 39% مقابل 15.5% للمرحلة الباكرة جيدي الإنذار، في حين كانت المرحلة المتقدمة حوالي 45.5%، وهذا متوافق إلى حدٍ ما مع التوزع العالمي حيث بلغ عدد المرضى في المرحلة الباكرة سيئي الإنذار حوالي 40%، بينما في المراحل المتقدمة حوالي 30%[105].

غابت الضخامات الكتلية في دراستنا عند أغلب المرضى بنسبة 83.6%، وكانت الأعراض العامة حاضرة بنسبة 51.8% من الحالات مع اختلاف بسيط عمّا هو عليه عالمياً [22].

بمتابعة المرضى في دراستنا كانت الهدأة التامة هي المسيطرة بنسبة 56.4% على خلاف النسب العالمية التي قد تصل إلى 90% [107]، وقد يعود ذلك إلى مجموعة من الأسباب منها عدم إمكانية إجراء التقييم الدقيق عن

طريق الPET بسبب التكلفة العالية، أمّا التعنيد أو التطور بنسبة 21.8%، في حين كانت الهدأة الجزئية بنسبة 13.6%، وحدثت الوفاة بنسبة 8.2% من مجمل الحالات.

في حين بلغت نسبة البقيا الكلية لمدة خمس سنوات 91.8%، وهذا موافق للنسب العالمية التي تصل إلى 98% [108]، أمّا البُقيا الخالية من المرض لمدة خمس سنوات فبلغت 55.5%، مع وجود فروق عن النسب العالمية التي قد تصل إلى 80%[108].

من خلال دراستنا قمنا بدراسة علاقة RDW مع متغيرات متعددة، وتبين وجود ارتباط ما بين قيمة RDW والأعراض العامة، حيث كانت قيمة P=0.006 بفارق إحصائي هام.

لم يكن لعمر المريض علاقة بقيمة RDW حيث أنّ P= 0.836 أي لا يوجد فارق إحصائي هام بين العمر و RDW، وبالنسبة لجنس المريض لوحظ ارتباط بين جنس المريض وقيمة RDW حيث كان أعلى لدى الإناث مع وجود فارق إحصائي هام P= 0.004.

لوحظ ارتفاع RDW مع تقدم مرحلة الورم مع وجود فارق إحصائي هام P = 0.002، وأيضاً ارتباط طردي مع قيمة ESR، وارتفاع تعداد الكريات البيضاء، وهذا موافق لدراسة Afrasyab Altaf [109] التي درست علاقة RDW وارتباطها مع الواسمات الالتهابية.

لوحظ علاقة ارتباط عكسي بين RDW وقيمة الخضاب، حيث ترتفع قيمة RDW مع انخفاض قيمة الخضاب وخاصة أقل من 10.5غ/دل، لم يكن هناك ارتباط مع قيمة اللمفاويات المطلقة، كما تبين وجود ارتباط عكسي بين RDW وقيمة الألبومين، حيث ترتفع قيمة RDW مع انخفاض مستوى الألبومين حيث بلغت قيمة P= 0.004، وقد يعود ذلك إلى سوء التغذية الحاصل وتأثيرها على قيمة RDW[98].

لم يلاحظ وجود علاقة بين RDW ونمط اللمفوما النسيجي حيث أن P= 0.06 وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام، وعلى العكس من ذلك لوحظ وجود ارتباط ما بين قيمة RDW ووجود ضخامات كتلية.

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين.

الدراسة الأولى: وهي دراسة اسبانية قامت بها Ines Herraez [95] في اسبانيا، ونشرت في مجلة Cancers عام 2020 بعنوان:

Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma

الدراسة الثانية: وهي دراسة اسبانية قام بها Bernardo Lopez Andrade [110] في اسبانيا، ونشرت في مجلة Blood عام 2016 بعنوان:

Red Cell Distribution Width (RDW) at Diagnosis Is Associated to Advanced Stage, Worse Response and Poor Prognosis in Hodgkin Lymphoma

4-1 المقارنة مع الدراسات العالمية:

ضمت دراسة Herraez عدداً أكبر من المرضى حيث اشتملت على 264 مريضاً مقابل 119 مريضاً في دراسة Bernardo و110 مرضى من الذين لديهم لمفوما هودجكن في دراستنا، وتشابهت دراستنا مع دراسة Herraez ودراسة Bernardo من حيث شيوع الإصابة بلمفوما هودجكن لدى الذكور أكثر من الإناث، حيث بلغت نسبة الذكور 61% لدراسة Bernardo مقابل 59% في دراسة Herraez ونسبة 58.2% في دراستنا، وكان متوسط العمر في دراسة Herraez ودراسة Bernardo أكبر حيث بلغ 37 سنة لكل منهما مقابل 34.8 سنة في دراستنا، كما وتشابهت دراستنا مع دراسة Herraez من حيث أن النمط المصلب العقيدي كان نمط

اللمفوما الأشيع مع رجحان لدراسة Herraez حيث بلغت النسبة 69% مقابل 45.5% لهذا النمط في دراستنا تلاه النمط مختلط الخلوية بنسبة 39.1% في دراستنا و17% في دراسة Herraez، وكانت المرحلة الورمية الباكرة (I و II) هي الأشيع في دراستنا ودراسة Bernardo وذلك بنسبة 54.5% و53% على الترتيب في حين كانت المرحلة المتقدمة (III و IV) هي الأشيع في دراسة Herraez وذلك بنسبة 52%، وكانت الضخامة الكتلية موجودة بنسبة 16.4% في دراستنا و16% في دراسة Herraez، وتشابهت جميع الدراسات من حيث أن الحالة الأدائية كانت (0–1) لدى أغلبية المرضى، وتشابهت دراستنا مع دراسة Herraez من حيث أن الألبومين كان (< 4غ/دل) في أكثر من نصف الحالات بنسبة 53.6% في دراستنا مقابل 51% في دراسة Herraez، وكانت نسبة وجود ارتفاع تعداد البيض (لأكثر من 15 ألف كرية/مكل) أعلى في دراسة Herraez حيث بلغت النسبة 13% مقابل 7.2% في دراستنا، فيما كانت نسبة انخفاض الخضاب لأقل من (10.5 غ/دل) أعلى في دراستنا وبلغت 31.8% مقابل 23% في دراسة Herraez، وبلغ متوسط (RDW) في دراستنا 15% مقابل13.9% في دراسة Herraez، وتشابهت الدراستان من حيث أن (ESR) كانت مرتفعة في معظم الحالات مع رجحان لدراستنا حيث بلغت 84.5% مقابل 60% في دراسة Herraez.

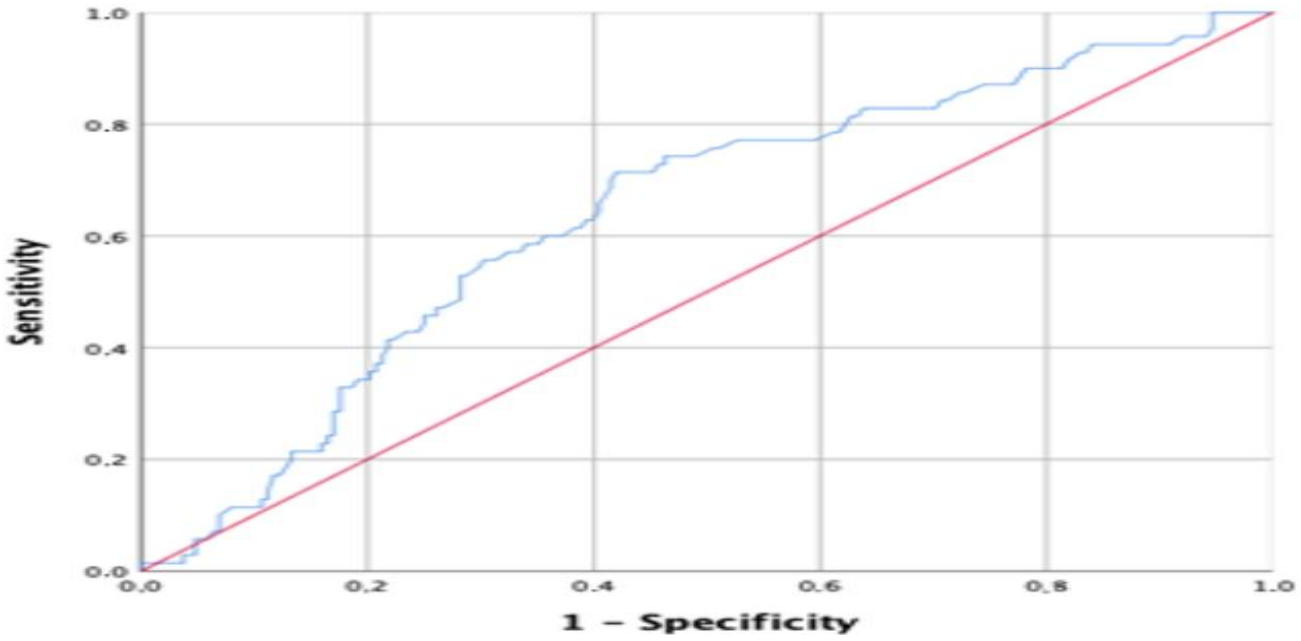
جدول 31 المقارنة حسب الدراسات العالمية

المقارنة مع الدراسات العالمية				
		دراستنا	Herraez	Bernardo
عدد المرضى		110	264	119
الجنس	ذكر	(%58.2) 64	(%59) 159	(%61) 73
	أنثى	(%41.8) 46	(%41) 108	(%39) 46
متوسط العمر (سنة)/SD		34.8±16.7	37	37
نمط اللمفوما	مختلط الخلوية	(%39.1) 43	(%17) 45	-
	سيطرة اللمفاويات	(%5.5) 6	(%5) 13	-
	غير محدد	(%7.3) 8	(%4) 10	-
	مصلب عقيدي	(%45.5) 50	(%69) 183	-
	ندرة اللمفاويات	3 (2.7%)	(3%) 7	-
المرحلة الورمية	I	(%10.9) 12	(%48) 126	(%53) 63
	II	(%43.6) 48		
	III	(%30) 33	(%52) 138	(%47) 56
	IV	(%15.5) 17		
وجود ضخامة كتلية		(%16.4) 18	(% 16) 42	-
ألبومين <4 غ/دل		(%53.6) 59	(%51) 120	-
كريات بيض > 15الف\مكل		(%7.2) 8	(%13) 35	-
تعداد اللفاويات < 600\مكل		(%10) 11	(%17) 45	-
الخضاب < 10.5غ\دل		(%31.8) 29	(%23) 61	-
RDW		%15	% 13.9	
الحالة الأدائية	1-0	(%84.6) 93	(%72) 190	(%87) 104
	1<	(%15.4) 17	(%28) 74	(%13) 15
ESR	مرتفعة	(%84.5)93	(%60) 147	
	طبيعية	(%15.5) 17	(%40) 99	

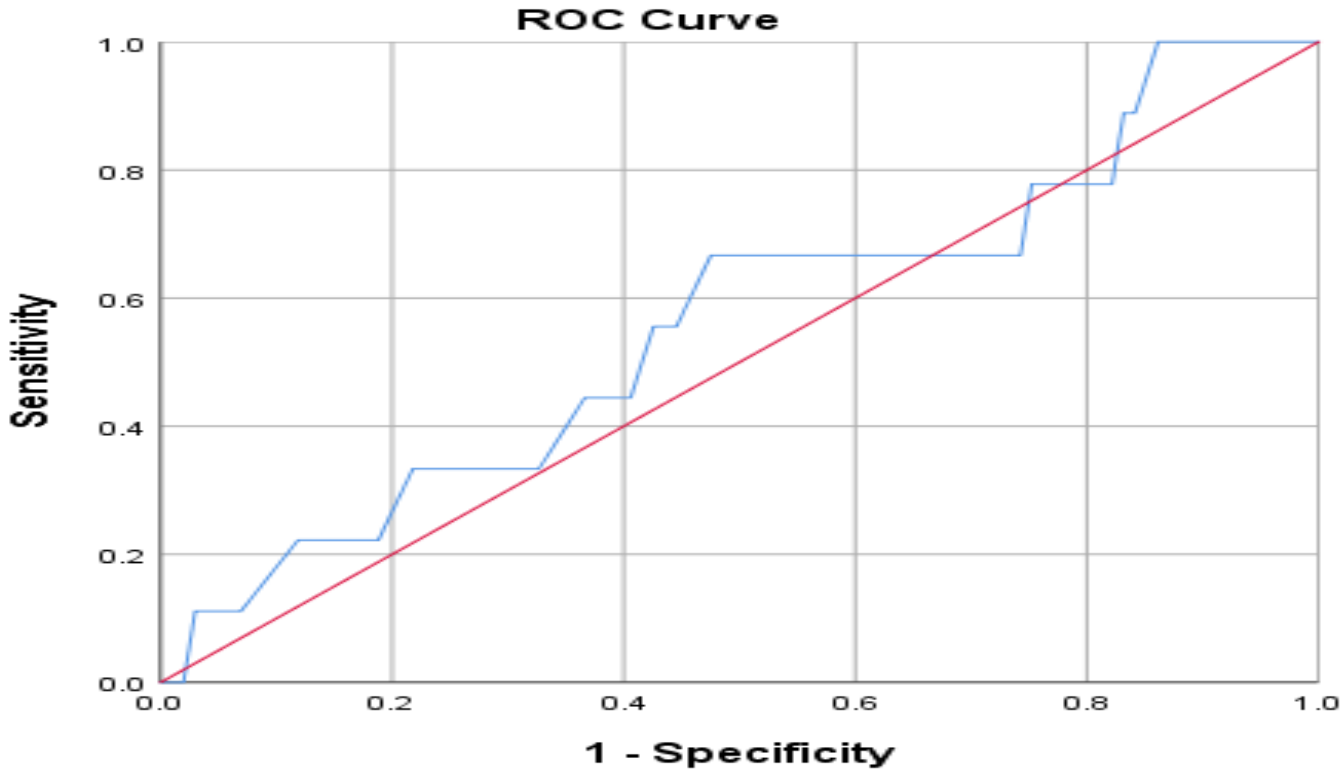
4-2 المقارنة حسب علاقة (RDW) كمشعر إنذاري:

لدى إجراء تحليل ROC لدراسة قدرة متغير RDW على توقع البقيا الكلية أو الوفاة لدى عينة البحث، أظهرت دراستنا أن قيمة RDW لها قيمة تنبؤية موثوقة في توقع البقيا الكليا أو الوفاة ، حيث بلغ مساحة المنحنى 0.75 وبمستوى دلالة جوهري بقيمة (P=0.042)، في حين كانت القيمة في دراسة Herraez هي (0.68) بحيث أن انخفاضها عن هذه القيمة تترافق مع إنذار سيء للبقيا الخالية من المرض.

دراسة Herraez:



دراستنا



الشكل 25 مقارنة بين تحليل ROC لدراسة Herraez ودراستنا الحالية

4-3 الاستنتاجات والتوصيات

الخلاصة:

يعتبر RDW تحليلاً رخيصاً ومتوافراً بسهولة ضمن التعداد الآلي العام وله قيمة تنبؤية في البقيا الخالية من المرض لدى مرضى لمفوما هودجكن، ولوحظ ارتباط RDW مع أغلب العوامل الإنذارية كالأعراض العامة وارتفاع سرعة التثفل ومرحلة الإصابة وقيمة الخضاب و قيمة الكريات البيضاء وقيمة الألبومين ووجود الضخامة الكتلية، مما يجعله متغيراً إنذارياً هاماً لدى مرضى لمفوماهودجكن.

التوصيات:

١. استخدام (RDW) كمشعر تنبؤي في توقع البقيا لمرضى لمفوما هودجكن.

٢. إجراء مزيد من الدراسات الهادفة لإيجاد مشعرات تنبؤية أكثر دقة لتحري ومتابعة مرضى لمفوما هودجكن.

٣. إجراء مزيد من الدراسات على أعداد أضخم ومدة دراسة أطول لمراقبة المضاعفات وحدوثها وإمكانية ارتباطها مع (RDW).

٤. إمكانية تقييم المرضى بال PET scan في قادم الأيام لدقته أكثر من ال CT في تقييم الاستجابة.

المراجع (References)

1. Lazarus, H. M. and A. H. Schmaier (2019). "Correction to: Concise Guide to Hematology." Concise Guide to Hematology: C1-C1.
2. Ferrer, R. L., M. Aronson, et al. (2020). "Evaluation of peripheral lymphadenopathy in adults." UpToDate, Waltham, MA. Accessed on 25.
3. LaCasce, A. S. and A. K. Ng (2020). "Hodgkin lymphoma: Epidemiology and risk factors." UpToDate. AG Rosmarin and AS Freedman.
4. Howlader, N., A. Noone, et al. "SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975–2014. Updated April 2, 2018." Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
5. Evens AM, Antillón M, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma: a comprehensive population-based analysis. Ann Oncol 2012; 23:2128.
6. 6.Hummel, M., I. Anagnostopoulos, et al. (1992). "EBV infection patterns in Hodgkin's disease and normal lymphoid tissue: expression and cellular localization of EBV gene products." British journal of haematology 82(4): 689-694.
7. de Oliveira Ferreira, J. M., C. E. Klumb, et al. (2012). "Lymphoma subtype incidence rates in children and adolescents: first report from Brazil." Cancer epidemiology 36(4): e221-e226.
8. Epstein, M. M., E. T. Chang, et al. (2015). "Dietary pattern and risk of hodgkin lymphoma in a population-based case-control study." American journal of epidemiology 182(5): 405-416.
9. Etter, J. L., R. Cannioto, et al. (2018). "Lifetime physical inactivity is associated with increased risk for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a case-control study." Leukemia research 69: 7-11.
10. Strongman, H., A. Brown, et al. (2019). "Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals." British journal of cancer 120(7): 768-770.
11. Sergentanis, T. N., P. Kanavidis, et al. (2013). "Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults." European Journal of Cancer Prevention 22(2): 131-150.
12. Kharazmi, E., M. Fallah, et al. (2015). "Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 126(17): 1990-1995.
13. Crump, C., K. Sundquist, et al. (2012). "Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood." American journal of epidemiology 176(12): 1147-1158.
14. Piris, M. A., L. J. Medeiros, et al. (2020). "Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis." Pathology 52(1): 154-165.
15. Wu, Z., M. Nicoll, et al. (2021). "AP-1 family transcription factors: a diverse family of proteins that regulate varied cellular activities in classical hodgkin lymphoma and ALK+ ALCL." Experimental hematology & oncology 10(1): 1-12.
16. Reichel, J., A. Chadburn, et al. (2015). "Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 125(7): 1061-1072.
17. Steidl, C., A. Telenius, et al. (2010). "Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 116(3): 418-427.
18. Brune, M. M., D. Juskevicius, et al. (2021). "Genomic landscape of Hodgkin lymphoma." Cancers 13(4): 682.
19. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin’s lymphoma. Cancer J (Sudbury, Mass). 2009;15(2):129–37.

20. Klimm, B., J. Franklin, et al. (2011). "Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group." J Clin Oncol 29(29): 3914-3920.
21. Shimabukuro-Vornhagen, A., H. Haverkamp, et al. (2005). "Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials." J Clin Oncol 23(24): 5739-5745.
22. LaCasce, A. S., A. K. Ng, et al. (2019). "Clinical presentation and diagnosis of classic Hodgkin lymphoma in adults." UpToDate. AG Rosmarin and AS Freedman.
23. Khanna, P., N. Malluru, et al. (2022). "Fever of unknown origin: the workup and diagnosis of Pel-Ebstein fever." Cureus 14(2).
24. Schattner, A. and N. Keshet (2010). "Pel-Ebstein cyclic fever: not just lymphoma." The American journal of medicine 123(7): e3.
25. Shanbhag, S. and R. F. Ambinder (2018). "Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress." CA: a cancer journal for clinicians 68(2): 116-132.
26. Howell, S. J., M. Grey, et al. (2002). "The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer centre." British journal of haematology 119(2): 408-411.
27. Graus, F., H. Ariño, et al. (2014). "Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 123(21): 3230-3238.
28. Grimm, S. and M. Chamberlain (2011). "Hodgkin's lymphoma: a review of neurologic complications." Advances in hematology 2011.
29. Re, D. (2007). "CNS involvement in Hodgkin's lymphoma." J Clin Oncol 25: 3182.
30. Burley, N. B., P. S. Dy, et al. (2021). "Autoimmune hemolytic anemia as presenting symptom of Hodgkin Lymphoma." Case Reports in Hematology 2021.
31. Gözdaşoğlu, S. "Autoimmune Cytopenias in Children with Hodgkin's Lymphoma." J Oncology. 2023; 3 (2) 1106.
32. Seymour, J. F. and R. F. Gagel (1993). "Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas."
33. Bertuzzi, C., E. Sabattini, et al. (2021). "Immune microenvironment features and dynamics in Hodgkin lymphoma." Cancers 13(14): 3634.
34. Cheson BD, Fisher RI, et al. Recommendations for intial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20.32(27):3059-68.
35. Network, N. C. C. (2018). "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's Lymphoma." National Comprehensive Cancer Network.
36. Cuccaro, A., F. Bartolomei, et al. (2014). "Prognostic factors in hodgkin lymphoma." Mediterranean journal of hematology and infectious diseases 6(1).
37. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. Eur J Cancer 1992; 28A:1847.
38. Provan, D., et al., *Oxford handbook of clinical haematology*. 2015: OUP Oxford.
39. Hasenclever, D., V. Diehl, et al. (1998). "A prognostic score for advanced Hodgkin's disease." New England Journal of Medicine 339(21): 1506-1514.
40. Jacob, A., et al., *Cardiovascular effects of Hodgkin's lymphoma: a review of literature.* Journal of cancer research and clinical oncology, 2018. **144**: p. 99-107.
41. Barrington, S.F., et al., *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.* Journal of clinical oncology, 2014. **32**(27): p. 3048.
42. Cheson, B.D., et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.* Journal of clinical oncology, 2014. **32**(27): p. 3059.

43. Barrington, S.F., et al., *Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.* Journal of clinical oncology, 2014. **32**(27): p. 3048.
44. LaCasce, A.S. and A.K. Ng, *Pretreatment evaluation, staging, and treatment stratification of classic Hodgkin lymphoma.*
45. Moulin-Romsee, G., et al., *18 F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**: p. 1095-1105.
46. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* American journal of clinical oncology, 1982. **5**(6): p. 649-656.
47. Hay, A., et al., *An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma.* Annals of Oncology, 2013. **24**(12): p. 3065-3069.
48. Advani, R., et al., *Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial.* Annals of Oncology, 2013. **24**(4): p. 1044-1048.
49. Anderson, H., et al., *A randomised study of adjuvant MVPP chemotherapy after mantle radiotherapy in pathologically staged IA-IIB Hodgkin's disease: 10-year follow-up.* Annals of Oncology, 1991. **2**: p. 49-54.
50. Carde, P., et al., *Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group.* Journal of clinical oncology, 1993. **11**(11): p. 2258-2272.
51. Fuchs, M., et al., *Positron emission tomography–guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin study group.* Journal of clinical oncology, 2019. **37**(31): p. 2835-2845.
52. Radford, J., et al., *Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(17): p. 1598-1607.
53. Straus, D.J., et al., *CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2018. **132**(10): p. 1013-1021.
54. André, M. P., T. Girinsky, et al. (2017). "Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial." Journal of clinical oncology 35(16): 1786-1794.
55. André, M.P., et al., *Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial.* Journal of clinical oncology, 2017. **35**(16): p. 1786-1794.
56. Hoppe, R.T., et al., *Hodgkin lymphoma version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017. **15**(5): p. 608-638.
57. Hoppe, R.T., et al., *Hodgkin lymphoma, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020. **18**(6): p. 755-781.
58. Eich, H. T., V. Diehl, et al. (2010). "Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial." J Clin Oncol 28(27): 4199-4206
59. Fermé, C., J. Thomas, et al. (2017). "ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)–Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial." European journal of cancer 81: 45-55
60. Johnson, P., et al., *Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma.* New England Journal of Medicine, 2016. **374**(25): p. 2419-2429.

61. Yahalom, J. and A.S. LaCasce, *Initial treatment of advanced (stage III-IV) classic Hodgkin lymphoma*.
62. Gordon, L.I., et al., *Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496).* Journal of clinical oncology, 2013. **31**(6): p. 684.
63. Ansell, S.M., et al., *Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma.* New England Journal of Medicine, 2022. **387**(4): p. 310-320.
64. Borchmann, P., H. Goergen, et al. (2017). "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group." The Lancet 390(10114): 2790-2802.
65. Casasnovas, R.-O., R. Bouabdallah, et al. (2019). "PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study." The Lancet Oncology 20(2): 202-215.
66. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:571.
67. London, J., et al., *Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients and review of the literature.* Medicine, 2014. **93**(21).
68. La Casce, A. and A.S. Freedman, *Treatment of relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma.* UpToDate, Waltham, MA.[Accessed on March 22, 2020], 2020.
69. Bröckelmann, P.J., et al., *Clinical outcomes of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma patients after contemporary first-line treatment: a German Hodgkin Study Group analysis.* Leukemia, 2022. **36**(3): p. 772-780.
70. Collins, G.P., et al., *Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma.* Br J Haematol, 2014. **164**(1): p. 39-52.
71. Alinari, L. and K.A. Blum, *How I treat relapsed classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(3): p. 287-295.
72. Okeley, N.M., et al., *Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate.* Clinical Cancer Research, 2010. **16**(3): p. 888-897.
73. Chen, R., et al., *Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **128**(12): p. 1562-1566.
74. Kasamon, Y.L., et al., *FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma.* The oncologist, 2017. **22**(5): p. 585-591.
75. Al Hadidi, S.A. and H.J. Lee, *Pembrolizumab for the treatment of Hodgkin Lymphoma.* Expert Opinion on Biological Therapy, 2020. **20**(11): p. 1275-1282.
76. Dunleavy, K. and C. McLintock, *How I treat lymphoma in pregnancy.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2020. **136**(19): p. 2118-2124
77. Bachanova, V. and J.M. Connors, *Hodgkin lymphoma in pregnancy.* Current hematologic malignancy reports, 2013. **8**: p. 211-217.
78. Maggen, C., et al., *Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study.* The Lancet Haematology, 2019. **6**(11): p. e551-e561.
79. Böll, B., et al., *ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials.* Journal of clinical oncology, 2013. **31**(12): p. 1522-1529.
80. Constantino, B.T., *Red cell distribution width, revisited.* Laboratory Medicine, 2013. **44**(2): p. e2-e9.
81. George, T.I., *Automated complete blood count (CBC).*

82. Salvagno, G.L., et al., *Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications.* Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2015. **52**(2): p. 86-105.
83. Sultana, G., et al., *Value of red cell distribution width (RDW) and RBC indices in the detection of iron deficiency anemia.* Mymensingh medical journal: MMJ, 2013. **22**(2): p. 370-376.
84. Fornal, M., et al., *Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension.* Clinical hemorheology and microcirculation, 2014. **56**(4): p. 325-335.
85. Hu, Z., et al., *Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease.* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2013. **51**(7): p. 1403-1408.
86. Sadaka, F., J. O'Brien, and S. Prakash, *Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock.* Journal of intensive care medicine, 2013. **28**(5): p. 307-313.
87. Avci, E., et al., *Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with coronary artery disease.* Lipids in health and disease, 2018. **17**(1): p. 1-6.
88. Makhoul, B.F., et al., *Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure.* International journal of cardiology, 2013. **167**(4): p. 1412-1416.
89. Seyhan, E.C., et al., *Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2013. **10**(4): p. 416-424.
90. Hu, Z.-D., et al., *Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus.* Clinica chimica acta, 2013. **425**: p. 202-205.
91. Ai, L., S. Mu, and Y. Hu, *Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis.* Cancer cell international, 2018. **18**: p. 1-8.
92. Chen, X., et al., *Is RDW a clinically relevant prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma? A systematic review and meta-analysis.* BMC cancer, 2022. **22**(1): p. 796.
93. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of chronic disease.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(10): p. 1011-1023
94. Kiefer, C.R. and L.M. Snyder, *Oxidation and erythrocyte senescence.* Current opinion in hematology, 2000. **7**(2): p. 113-116.
95. Herraez, I., et al., *Prognostic role of the red blood cell distribution width (RDW) in Hodgkin lymphoma.* Cancers, 2020. **12**(11): p. 3262.
96. Lippi, G., et al., *Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients.* Archives of pathology & laboratory medicine, 2009. **133**(4): p. 628-632.
97. Demirkol, S., et al., *Red cell distribution width: A novel infl ammatory marker in clinical practice.* Cardiology Journal, 2013. **20**(2): p. 209-209.
98. Macciò, A., et al., *The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study.* haematologica, 2015. **100**(1): p. 124.
99. Cuccaro, A., et al., *Prognostic factors in hodgkin lymphoma.* Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 2014. **6**(1).
100. Montagnana, M. and E. Danese, *Red cell distribution width and cancer.* Annals of translational medicine, 2016. **4**(20).
101. Skinnider, B. F., A. J. Elia, et al. (2001). "Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 97(1): 250-255.
102. Skinnider, B. F. and T. W. Mak (2002). "The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma." Blood, The Journal of the American Society of Hematology 99(12): 4283-4297.

103. Uemura, Y., R. Shibata, et al. (2016). "Elevation of red blood cell distribution width during hospitalization predicts mortality in patients with acute decompensated heart failure." Journal of cardiology 67(3): 268-273.
104. Li, M., H. Xia, et al. (2019). "Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients." BMC cancer 19: 1-11.
105. Provan D, Baglin T, et al. (2009). Oxford handbook of clinical haematology. Oxford university press.
106. Swerdlow, S. H., E. Campo, et al. (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, International agency for research on cancer Lyon, France.
107. Javanmardi, F., et al., *Prediction Model for Disease Progression and Relevant Prognostic Factors in Hodgkin Patients: An Application of Frailty Multistate Model.* Iranian Red Crescent Medical Journal, 2021. **23**(3).
108. Moccia, A.A., et al., *International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era.* Journal of clinical oncology, 2012. **30**(27): p. 3383-3388.
109. Altaf, A., M. A. Khan, et al. (2020). "Correlation of red cell distribution width with inflammatory markers and its prognostic value in patients with diabetes and coronary artery disease." Clinical Diabetology 9(3): 174-178.
110. Andrade, B. L., B. Robredo, et al. (2016). "Red cell distribution width (RDW) at diagnosis is associated to advanced stage, worse response and poor prognosis in Hodgkin lymphoma." Blood 128(22): 5373.
111. Poppema,S et al., Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. **2005**, 231–238.
112. Shishodia, S et al., Nuclear factor-kappaB activation mediates cellular transformation, proliferation, invasion angiogenesis and metastasis of cancer. Cancer Treat. Res. **2004**, 119, 139–173.
113. Falini B,et al., Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. Blood 1996; 87:465.

Abstract

Introduction:

Hodgkin's lymphoma is one of the hematological malignancies, as it is known as a tumor of B lymphocytes. It occurs exclusively in the lymph nodes (95% localized) and is characterized by Reidstenberg cells or Hodgkin's cell (a cell with two nuclei that gives the appearance of an owl's eye). Hodgkin's lymphoma was first diagnosed by physician Thomas Hodgkin in 1832. It represents 1% of the malignancies registered annually, and the annual incidence is about 3/100,000 in the United States of America and Europe, with a male predominance. Hodgkin lymphoma targets two age groups, the first (15-34 years) and the second at the age of over 60 years. Hodgkin lymphoma is divided histologically into two main groups:

Classic Hodgkin's lymphoma constitutes 95% of cases and has 4 types, and nodular Hodgkin's lymphoma with lymphocytic predominance constitutes 5% of cases.

The pathogenetic mechanism is not well clear, so there are many factors that give a risk of developing Hodgkin's lymphoma. Patients with Hodgkin's lymphoma usually complain of painless nodal enlargements, with the cervical lymph nodes being the most affected, followed by the axillary and inguinal nodes.

Patients are also seen with general, non-specific symptoms such as fever without infection for more than 38 minutes. Celsius, night sweats, weight loss of more than 10% over 6 months) Pel-Ebstein fever, which is severe fever lasting one to two weeks, interspersed with periods without fever, is characteristic of Hodgkin's lymphoma, and the diagnosis of Hodgkin's lymphoma is based on a biopsy. Mainly histological and in some cases on bone marrow biopsy.

Aim:

To study RDW as a prognostic indicator in patients with Hodgkin's lymphoma and to study the relationship between RDW and the probability of disease progression.

Importance:

The importance of the research lies in the lack of sufficient global or local studies similar to the research topic and because it will provide important and useful information to the patient easily and at a low financial cost and may lead to the development of a treatment plan specific to the patient when predicting the stubbornness of the disease.

Patients and methods:

Patient data was obtained by returning to their files in the hospital archives, and studying the role of RDW with other variables.

Results:

There is an inverse correlation between (RDW) and the albumin value, where (RDW) increases as the albumin level decreases, with statistical significant.

An increase in the value of (RDW) in the presence of general symptoms and/or an increase in the value of (ESR) with statistical significant.

There is a direct correlation between (RDW) and the white blood cell count, as (RDW) increases with the increase in the level of white blood cells, with statistical significant.

An inverse correlation between (RDW) and the value of hemoglobin, where (RDW) increases as hemoglobin decreases, with statistical significant.

There is no relationship between the RDW value and the type of lymphoma.

The RDW value has a promising ability to distinguish between positive and negative results for survival and death screening with a cut-off value (0.750).

Conclusion:

In general, RDW can serve as a prognostic indicator in predicting the severity of Hodgkin's lymphoma in patients.

Key words: Prognostic, Role, Red, Blood, Cell, Distribution, Width, (RDW), Hodgkin,

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department

Prognostic Role of the Red Blood Cell Distribution Width (RDW) in Hodgkin Lymphoma

Scientific Research Prepared to Obtain Master Degree in Internal Medicine – Hematology Diseases

By

Abd AlHalim Mohamed AlYousef

Supervisor

Dr. Abeer Qaddar

Head of Department

Dr. Yousef Latefaa

2024 AD - 1445 H