الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري



لمفوما هودجكن

دراسة مقارنة بين خطة ABVD وبين الخطة العلاجية المرحلية المعتمدة في مشفى الأطفال الجامعي

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

بإشراف الأستاذ : **د.عثمان حمدان**

رئاسة الأستاذ : **د.سمير سرور**

إعداد الطالبة : **د.سماح قداح**

الفهرس

القسم النظري _____

المقدمة .....

الحدوث و الوبائيات.....

السببيات .....

التشريح المرضي .....

التلوينات المناعية .....

التظاهرات السريرية .....

النقائل الورمية .....

الموجودات المخبرية.....

التشخيص .....

التشخيص التفريقي .....

التصنيف المرحلي.....

العوامل الإنذارية .....

العلاج.....

الدراسة العملية _____

هدف الدراسة.....

مكان وزمان الدراسة .....

مجموعة الدراسة .....

تصميم الدراسة .....

طريقة الدراسة .....

النتائج .....

المناقشة .....

الإستنتاج .....

التوصيات .....

المراجع _____

القسم النظري

المقدمة (Introduction):

تقسم اللمفوما عالميا الى نوعين هما لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن . تعتبر اللمفوما بشكل عام ثالث أشيع سرطانات الطفولة بعد اللوكيميا وأورام الدماغ . واللمفوما ورم خبيث يصيب الجهاز اللمفاوي الذي هو جزء من الجهاز المناعي ومن الكريات البيض عند الإنسان , ويحدث المرض عندما تنمو وتتكاثر اللمفاويات بشكل غير طبيعي . في لمفوما هودجكن يبدأ المرض بإصابة عقدة لمفية وحيدة ثم قد ينتشر إلى عقد أخرى وأعضاء أخرى من الجسم . وتشكل لمفوما هودجكن 40% من اللمفومات عند الأطفال و8.8% من سرطانات الأطفال < 20 سنة بشكل عام . هناك عدة دراسات تشير لارتباط الإصابة بفيروس ابشتاين بار(EBV) مع زيادة نسبة حدوث لمفوما هودجكن. (16)

في عام 1832م وضع الدكتور توماس هودجكن وصف لهذا النمط من اللمفوما والتي سميت باسمه , وقد عرفت الخلية الأساسية في لمفوما هودجكن وهي خلية ريدسترنبرغ (Reed Sternberg) من قبل كارل سترنبرغ (Carl Sternberg) عام 1898 ودوروثي ريد (Dorothy Reed) عام 1902 لذلك سميت باسم هذين العالمين. (7)(8)

وتعتبر لمفوما هودجكن ذات حساسية عالية لكل من العلاج الشعاعي والكيماوي , وقد أجريت العديد من الدراسات عالميا لعلاج لمفوما هودجكن ففي عام 1964 تم وضع نظام MOPP (ميكلوريتامين أي خل النتروجين , أونكوفين , بروكاربازين , بريدنيزولون) كأول نظام علاجي منهجي للمفوما هودجكن , والدراسات التي أجريت حينها أدت لبقيا على قيد الحياة خالية من الأمراض لما يقارب 50%من المرضى وذلك عندما تعطى خطة MOPP بالجرعات الكاملة , ولكن زيادة الاثار الجانبية لهذا النظام العلاجي والتي تتضمن زيادة خطر تطوير الإبيضاض النقوي الحاد (AML) والعقم أدت إلى مزيد من الدراسات لوضع أنظمة علاجية أفضل من حيث النتائج وأقل إحداثا للاثار الجانبية. (9)(10) .

في عام 1970 تم وضع نظام ABVD (أدرياماسين , بليومايسين , فنكرستين , داكاربازين) والذي اعتمد كنظام علاجي منهجي للمفوما هودجكن دون أن يسبب زيادة خطر العقم او الإبيضاض النقوي الحاد وهذا ماأدى إلى استخدامه عند الأطفال والبالغين المشخصين حديثا بالمرض مع وجود مخاوف من السمية القلبية للأدرياماسين والسمية الرئوية للبليومايسين . (11)(12)

ومنذ عام 1980 تم التوصل لعدة أنظمة لعلاج لمفوما هودجكن تتضمن التشارك بين العلاج الشعاعي والعلاج الكيماوي وهذا النهج من المعالجة أظهر نجاحا باهرا من حيث زيادة معدلات شفاء المرض ومعدلات البقيا على قيد الحياة والحد من سمية العلاج . (1)(16)

الحدوث والوبائيّات (Incidence and Epidemiology):

تعتبر اللمفومات بشكل عام ثالث أشيع سرطانات الطفولة بعد اللوكيميا وأورام الدماغ , وتشكل لمفوما هودجكن مايقارب 40%من اللمفومات عند الأطفال و 8.8% من جميع سرطانات الطفولة . تتراوح نسبة حدوث لمفوما هودجكن بين 12.1 حالة لكل مليون طفل < 20 سنة , و 32 حالة لكل مليون مراهق بين 15 – 19 سنة في الولايات المتحدة الأمريكية . أما في شمال أمريكا وغرب أوروبا وأوقيانوسيا تكون نسبة حدوث الورم 7 حالات من كل مليون حالة مشخصة سنويا في هذه البلدان . بالنسبة للعمر عند التشخيص هناك ذروتين عمريتين لحدوث الورم في الدول الصناعية الذروة الأولى مبكرة بعمر 15 – 35 سنة (وسطياً 20 سنة) والذروة الثانية متأخرة بعد سن ال 50 سنة , وفي البلدان النامية تحدث الذروة المبكرة بوقت أبكر أي في عمر الطفولة . والمرض نادر الحدوث عند الأطفال تحت عمر5 سنوات . (49)(13)

أما بالنسبة للجنس فقد لوحظ في الدراسات الإحصائية أن الورم أشيع عند الذكور مقارنة بالإناث بنسبة (1:3) وذلك عند الأطفال < 10 سنوات من العمر , أما في الأطفال > 10 سنوات وفي البالغين تتساوى نسبة الإصابة بين الجنسين (1:1). (24)(14)(3)

أما بالنسبة للعرق فقد أكدت الدراسات التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية أن الورم أشيع عند العرق الأبيض مقارنة مع العرق الأسود وذلك بنسبة طفيفة تقارب (1:1.4) . (15)

أما بالنسبة للأنماط النسيجية للمفوما هودجكن فقد بينت الدراسات الإحصائية أن النمط مختلط الخلوية أشيع في أعمار مبكرة وفي المجتمعات الفقيرة اقتصاديا , أما النمط المصلب العقيدي أشيع في المجتمعات الأكثر ثراء وعند الشباب . (16)

السببيات (Etiology):

إن معظم أسباب نشوء الورم غير واضحة , ولكن اتهمت مجموعة من العوامل البيئية و الوراثية إضافة للحالة الإجتماعية التي قد تكون مؤهبة لتطور الورم . معظم حالات لمفوما هودجكن فرادية, أما التأهب الوراثي فيحدث في 4.5% من الحالات . هناك زيادة خطورة لحدوث لمفوما هودجكن في أقارب الدرجة الأولى والتوائم وحيدة الزيجوت (99 مرة خطورة أعلى) والأشقاء (7 مرات خطورة أعلى) و والدي الطفل المريض , ونمط الوراثة جسمية متنحية على الكروموزوم 4.

- (53)(17)

أما بالنسبة للعوامل البيئية فقد لوحظ أن التعرض للإصابة بفيروس ابشتاين بار (EBV) يترافق مع نسبة أعلى لحدوث الورم , ويترافق فيروس ال EBV مع الأنماط النسيجية للمفوما هودجكن بنسب مختلفة : (18)(19)(51)(52)

- 100% مع نمط نضوب اللمفاويات .
- 75% مع النمط مختلط الخلوية .
- 35-45% مع النمط الغني باللمفاويات .
- 10-40% مع النمط المصلب العقيدي .

وهناك حالات نادرة فقط من النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات يترافق مع فيروس الEBV .

ومن العوامل البيئية والوراثية الأخرى التي اتهمت كمسببات للمفوما هودجكن أعواز المناعة الخلقية والمكتسبة (رنح توسع الشعريات الوراثي , الابيضاضات وحالات زرع النقي , المعالجات المثبطة للمناعة). (16)

أما بالنسبة للحالة الإجتماعية فقد أكدت الدراسات أن لمفوما هودجكن المرتبطة مع حالة إجتماعية منخفضة تحدث عند الأطفال < 10 سنة وفي الدول المتخلفة، والنمط مختلط الخلوية هو الأشيع لديهم ،أما لمفوما هودجكن المرتبطة مع حالة إجتماعية جيدة فهي أكثر حدوثاً عند البالغين والمراهقين وفي الدول المتطورة ويكون النمط المصلب العقيدي هو الأشيع لديهم . (16)

التشريح المرضي (Pathology):

إنّ دور خبير التشريح المرضيّ هو تحديد المظاهر الوصفيّة للورم إعتماداً على المظهر العيانيّ واستخدام المجهر الضوئي التقليدي والوسائل الجديدة مثل التلوينات النسيجيّة الكيماويّة المناعيّة والمجهر الإلكتروني والتقنيّات الجزيئيّة الوراثيّة .

يعكس المظهر العياني للمفوما هودجكن درجة انتشار المرض الذي غالبا مايظهر بضخامة مجموعة عقدية واحدة أو أكثر ثم يبدأ الورم بالإنتشار للعقد والأعضاء الأخرى . إن إصابة العقد فوق الترقوة اليسرى غالبا تشير لإنتشار الإصابة عبر القناة الصدرية وإصابة العقد جانب الأبهر البطني . أما إصابة العقد فوق الترقوة اليمنى غالبا ماتترافق مع إنتشار للعقد المنصفية . أما إصابة العقد جانب الأبهر البطني غالبا ماتترافق مع إنتشار الإصابة إلى الطحال وثم بدورها تنتشر للكبد ونقي العظام .

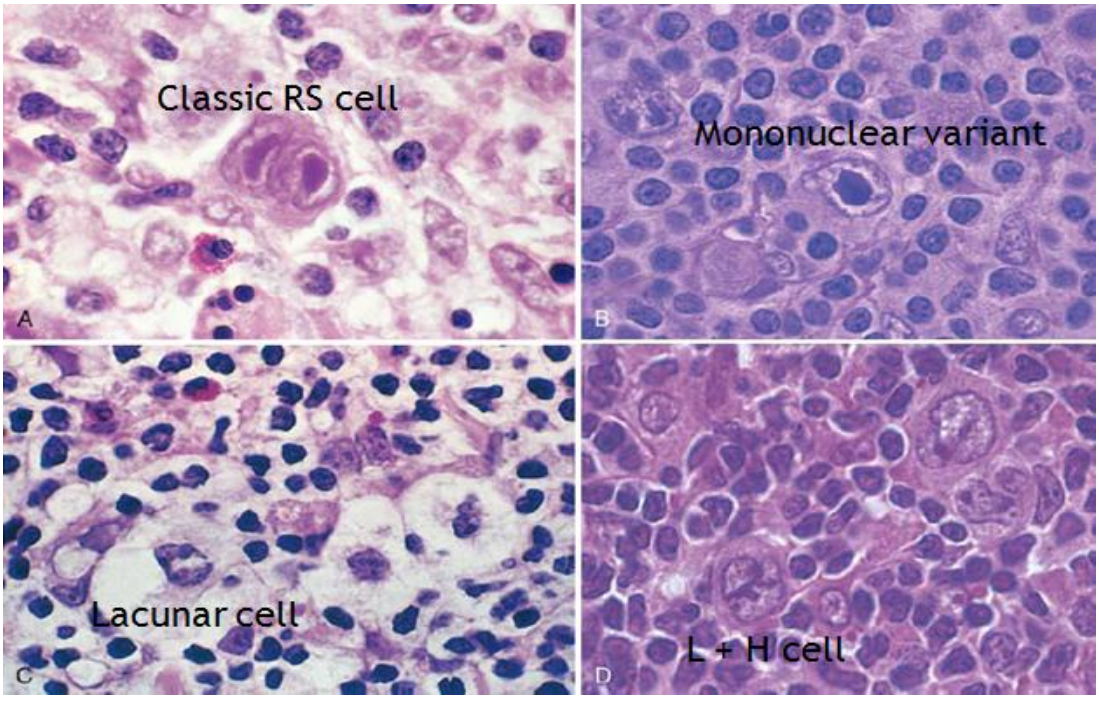
تنشأ لمفوما هودجكن من المركز المنتش للخلايا اللمفاوية البائية B (2) . وتتميز بعدد قليل من الخلايا الورمية الخبيثة تقارب نسبتها 0.1 – 10% (وهي خلايا ريدسترنبرغ والمتغيرات المورفولوجية الخاصة بها , وخلاياL@H أي خلايا (Lymphocytic and Histocytic , وتحيط بها خلايا التهابية متعددة (ناسجات , بلازميات , لمفاويات , حمضات , عدلات) والتي تشكل القسم الأكبر من كتلة الورم , بالإضافة للتليف الذي ينتج من تحرر السيتوكينات . (21)

وإن الخلايا الورمية الأساسية في لمفوما هودجكن الكلاسيكية والتي تظهر على المجهر الضوئي هي خلايا ريدسترنبرغ ومتغيراتها متضمنة تلك المتغيرات وحيدات النوى (خلايا هودجكن) وعديدات النوى . وتتميز خلية ريدسترنبرغ بأنها خلية كبيرة (≤ 15–45 ميكرون قطراً) مع سيتوبلاسما أسسسه وفيرة قليلاً مع فصين نووين و نويتين كبيرتين تعطي المنظر الكلاسيكي المميز لخلية ريدسترنبرغ (منظر عين البومة) .هذه الخلايا تمتلك غشاء نووي سميك و كروماتين شاحب والنواتين الكبيرتين محبتين للحمض. (50)

أما المتغيرات في مميزات خلية ريد سترنبرغ والتي تلاحظ خاصة في الشكل المصلب العقيدي هي :

- الخلايا الجوبية (Lacunar cell) : وهي ريدسترنبرغ وحيدة النوى تبدو النواة على المجهر الضوئي وكأنها تتوضع ضمن فراغ .
- الخلايا المحنطة (Mummified cell) : تملك سيتوبلاسما كثيفة ونواة غليظة مظلمة. (16)(20)

وهناك نوع اخر من الخلايا الورمية في لمفوما هودجكن أيضا تلاحظ بواسطة المجهر الضوئي وتميز نمطا خاصا من الورم هو النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات كما سنراه لاحقا هذه الخلايا هي خلايا L@H (Lymphocytic and Histocytic cells) وهي وحيدات نوى ملتوية بشكل واضح والنوى تأخذ شكل حبات البوب كورن (البوشار) , تمتلك غشاء نووي رقيق و كروماتين شاحب مع واحد أو أكثر من النويات الأسسة الصغيرة . (16)



الشكل (1): أشكال الخلايا الورمية في لمفوما هودجكن

A: خلية ريدسترنبرغ الكلاسيكية . C: الخلية الجوبية (Lacunar cell).

B: خلية ريدسترنبرغ وحيدة النواة. D:خلية L@H.

هذا ويجب على الطبيب الجراح استئصال العقدة المشتبهة بالكامل وإرسالها للتشريح المرضي وليس أخذ خزعة منها وذلك لأن التكوين الهندسي للعقدة له دور هام في التصنيف النسيجي للورم .(20) وبناء على ذلك فقد صنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) لمفوما هودجكن إلى نمطين رئيسيين اعتمادا على المظاهر النسيجية والبيولوجية للعقد المدروسة هما: (28)

1. **النمط الكلاسيكي (Classical Hodgkin Lymphoma) (CHL) :**

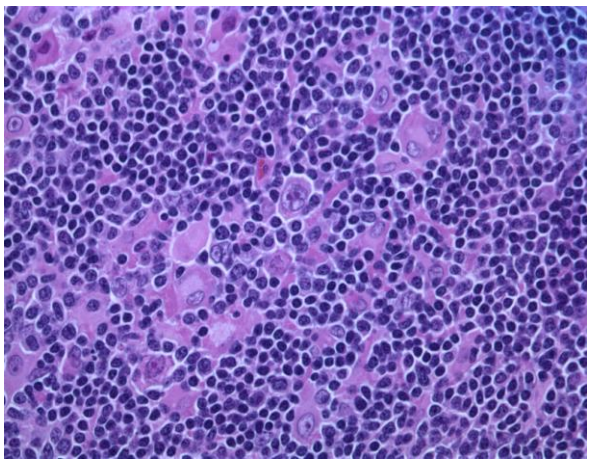
وصنف هذا النمط إلى أربع تحت أنماط نسيجية اعتمادا على البنية النسيجية ووجود التليف ودرجة الارتشاح بالخلايا الالتهابية وهي :

a. المصلب العقيدي (NSCHL) : 40% عند الأطفال, 70% عند المراهقين .
b. مختلط الخلوية (MCCHL) : 30% .
c. نضوب اللمفاويات (LDCHL): نادر عند الأطفال <5% .
d. الغني باللمفاويات (LRCHL): 5% .

2. **النمط العقيدي مع سيطرة اللمفاويات (NLPHL) :** 10–15% .

النمط العقيدي مع سيطرة اللمفاويات Nodular Lymphocyte Predominant) Hodgkin (Lymphoma)(NLPHL):

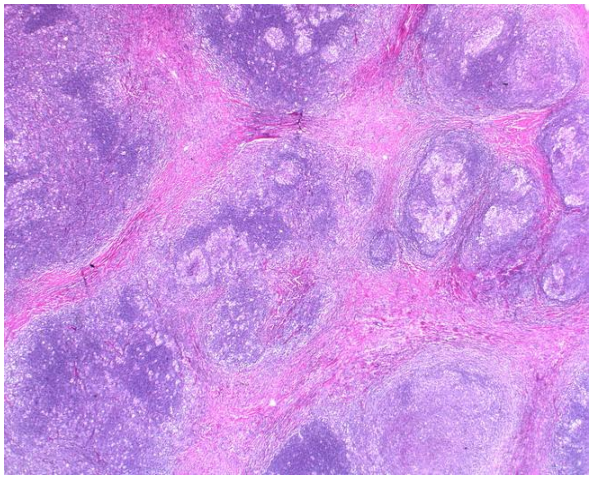
يمتلك الورم بنية عقيدية, والعقيدات الورمية تتميز على المجهر الضوئي بأنها تحتوي على خلايا L@H والتي تسمى خلايا البوشار (popcorn cell) وقليل من خلايا ريدسترنبرغ الكلاسيكية , مع وجود العديد من اللمفاويات البائية الحميدة والخلايا الناسجة . يدخل هذا النمط في التشخيص التفريقي مع النمط الغني باللمفاويات من لمفوما هودجكن الكلاسيكية وهنا تأتي أهمية التلوينات المناعية في التشخيص. غالبا يأتي بشكل مرض موضع سريريا , وإنذاره جيد بشكل عام , وهذا النمط يصيب 10–15% من المرضى والذكور أكثر من الإناث والمرضى الشباب أكثر , و نسبة قابليته للتحول للأنماط الأخرى قليلة تقارب 3–5% . (22)



الشكل(2):النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات

النمط المصلب العقيدي (Nodular Sclerosis Classical Hodgkin Lymphoma)(NS CHL):

أشيع أنماط لمفوما هودجكن الكلاسيكية, يصيب تقريباً 40% من الأطفال و70% من المراهقين . يتميز على المجهر الضوئي بعقيدات من خلايا ورمية والتهابية (وهي خلايا ريدسترنبرغ ومتغيراتها المذكورة سابقا والخلايا اللمفاوية والناسجة والبلازمية والحمضات) تحيط بكل عقيدة محفظة ليفية سميكة وشرائح كولاجينية متصلبة. (23)(54)

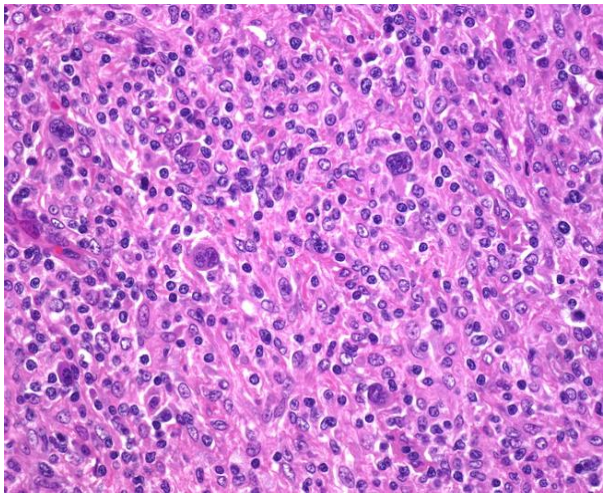


الشكل(3) : النمط المصلب العقيدي

النمط مختلط الخلوية (Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma)(MC CHL) :

يصيب هذا النمط حوالي 30% من مرضى لمفوما هودجكن وأشيع عند الأطفال ≥ 10 سنوات, يعتبر نمطا متوسطا بين النمط الغني باللمفاويات ونمط نضوب اللمفاويات , يأخذ هذا النمط على المجهر الضوئي شكل نمو منتشر والمحفظة تكون سليمة وطبيعية السماكة , قد يظهر على التكبيرات المنخفضة أحيانا شكل عقيدات غامضة , ولكن لايتم تحديد وجود حجب ليفية واضحة وإلا أصبح نمطا مصلبا عقيديا.

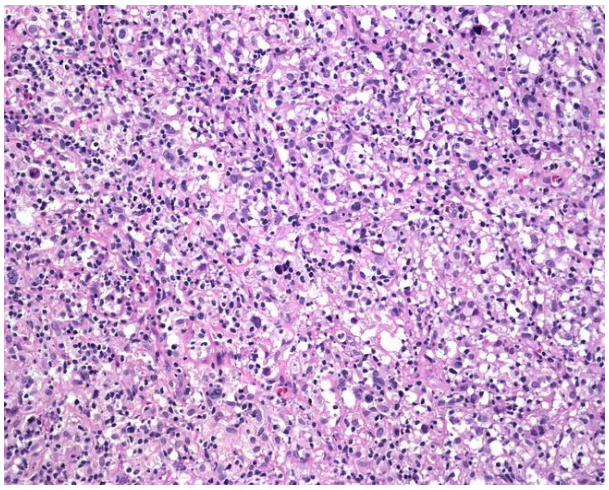
والخلايا المشاهدة في هذا النمط هي خلايا ريدسترنبرغ ومتغيراتها إضافة للخلايا الإلتهابية المؤلفة من لمفاويات , ناسجات , حمضات , بلازميات , معتدلات . (24)(25)



الشكل(4): النمط مختلط الخلوية

نمط نضوب اللمفاويات(Lymphocyte Depleted Classical Hodgkin Lymphoma)(LD CHL) :

هذا النمط نادر عند الأطفال يحدث بنسبة <5% , يشيع حدوثه عند مرضى الإيدز (HIV) وغالبا هناك إيجابية للإصابة بفيروس الEBV, يبين المجهر الضوئي وجود تليف بشكل منتشر أو شبكي يحيط بكل خلية على حدة مع وجود العديد من خلايا ريدسترنبرغ ومتغيراتها مع عدد قليل جدا من الخلايا اللمفاوية ومايميز هذا النمط أن الورم غالبا مايكون منتشرا على نطاق واسع متضمنا نقي العظام والعظام (أي يكون المرض بمرحلة متقدمة) . (26)

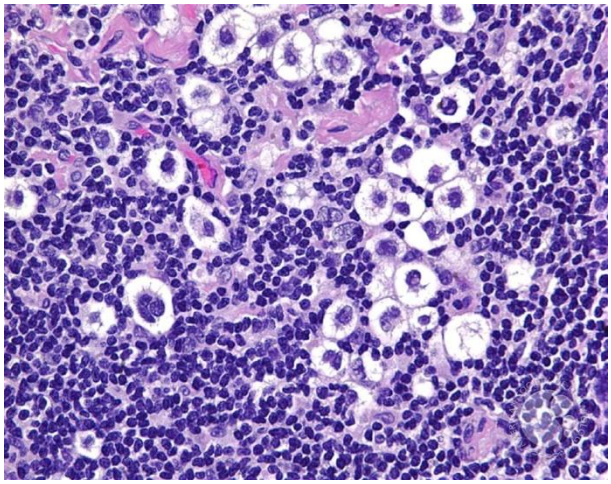


الشكل(5): نمط نضوب اللمفاويات

النمط الغني باللمفاويات(Lymphocyte Rich Classical Hodgkin (Lymphoma(CHL LR) :

يشكل هذا النمط حوالي 5% من حالات لمفوما هودجكن , يتميز على المجهر الضوئي بوجود خلايا ريدسترنبرغ الكلاسيكية وخلفية خلوية تتألف بغالبيتها من خلايا لمفاوية بائية , الحمضات والعدلات في هذا النمط عادة تكون غائبة أو

نادرة الوجود . يملك الورم في هذا النمط شكل عقيدي غالبا أو شكل نمومنتشر أقل شيوعا, ويتداخل في التشخيص التفريقي مع النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات ولذا يكون التنميط المناعي ضرورياً. (27)



الشكل(6): النمط الغني باللمفاويات

التلوينات المناعية (Flowcytometry):

تبقى التلوينات المناعية هي الوسيلة التشخيصية المؤكدة للمفوما هودجكن وتساعد في تفريقها عن أورام أخرى قد تتداخل في التشخيص التفريقي مع لمفوما هودجكن وخاصة لمفوما لاهودجكن , وكما تساعد في التفريق بين لمفوما هودجكن الكلاسيكية وبين النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات . في لمفوما هودجكن الكلاسيكية (CHL) : لا تظهر عادة تعبير عن مستضدات اللمفاويات البائية B مثل CD20 و CD79a لكن يظهر الكل تعبير عن CD30 والمعظم تعبير عن CD15. أما في لمفوما هودجكن النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات : تظهر تعبير لـ CD20 و CD79a وغالباً تكون سلبية للـ CD30 و CD15 . (5)(16)

	CD15	CD30	CD20	CD79a	CD45
CHL	-/+	+	+/-	+/-	-
NLPHL	-	-	+	+	+

الجدول(1): التلوينات المناعية المميزة لأنماط لمفوما هودجكن

التظاهرات السريرية (Clinical Manifestations) :

تعتمد التظاهرات السريرية على مواقع وجود وانتشار الورم , يبدأ الورم عادة بإصابة عقدة لمفية أو مجموعة عقدية واحدة وبعدها قد ينتشر إلى مجموعات عقدية أخرى وأعضاء الجسم. وأكثر أعضاء الجسم التي قد تصاب هي الرئة , الكبد , العظم ونقي العظم . وتصاب الجملة العصبية المركزية والكليتين بشكل نادر .

وبعض التظاهرات المرضية تنجم عن إنتاج السيتوكينات التي تنتجها الخلايا الورمية في لمفوما هودجكن فمثلا تنتج الأعراض الجهازية عادة عن إنتاج الانترلوكين 6 (IL_6) والانترلوكين 1 (IL_1) أمابعض الخصائص التشريحية المرضية مثل فرط الحمضات ووجود التليف الكولاجيني فينتج عن الانترلوكين 4 والانترلوكين 5 (IL_4, IL_5) وعامل نخر الورم (TNF) والانترلوكين 6 و 7 (IL_7 , IL_6) وعامل النمو B (IGF_B) وعامل نمو الخلايا الليفية الأساسية . (16)(20)

اعتلال العقد اللمفية :

يحدث اعتلال العقد اللمفية في 90% من الحالات , وتتظاهر كتورم غير مؤلم عادة في مجموعة عقدية واحدة أو أكثر وهذه العقد تكون عادة مرنة , متحركة على سطح الجلد وعلى العمق , مطاطية القوام . وتصاب العقد الرقبية في 60-80% من الحالات . أما العقد الإبطية والأربية (المغبنية) والمنصفية قد تصاب أيضاً . (29)

يطلق على عقدة أو تجمع عقد أنها ضخامة كتلية (bulky) عندما تقيس ≤ 10سم . وهناك تظاهرة مرضية تدعى الألم المرتبط بالكحول وهذا الألم يحدث في مكان العقد الضخمة في < 5% من الحالات، يبدأ الألم خلال دقائق من تناول الكحول يحدث ربما في الصدر مع انتشار للذراع والظهر والساقين وبدء الألم المرتبط بالكحول قد يسبق تشخيص لمفوما هودجكن, ويتناقص الألم بعلاج الورم عادة وقد يعود عند بدء النكس . (32)

الإصابة المنصفية :

تقريباً 20% من مرضى لمفوما هودجكن يتطور لديهم كتلة منصفية كبيرة (Bulky) >10سم، وتظهر على صورة الصدر الخلفية الأمامية والجانبية بحيث يكون الحد الأقصى للعرض يساوي أو أكبر من 3/1 عرض القطر الداخلي للقفص الصدري في مستوى الفقرات الصدرية.T5-T6 . الشباب المراهقون يحضرون بكتلة منصفية في 75% من الحالات . أما الأطفال < 10 سنوات تحدث بنسبة 35% من الحالات . وتتظاهر الإصابة المنصفية عادة بأعراض متعددة كالسعال , والزلة التنفسية , وأحيانا درجات من القصور التنفسي , وقد تؤدي لحدوث متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي التي تعتبر حالة اسعافية مهددة للحياة . (29)

الأعراض الجهازية:

قد تتظاهر لمفوما هودجكن بمجموعة من الأعراض الجهازية اللانوعية للورم كالحمى المتقطعة , القهم , الوهن العام , الضعف , الهياج , التعرق الليلي , فقد الوزن . وهناك بعض الأعراض الناجمة عن إنتاج السيتوكينات من قبل الخلايا الورمية ريدسترنبرغ وهذه الأعراض تتضمن الحكة , الشرى , التعب .

الحكة عادة تكون خفيفة في 15 – 25% من المرضى أما الحكة الشديدة فهي أقل شيوعاً وتشيع أكثر مع تقدم المرض وقد تكون شديدة لدرجة حدوث السحجات . (30)

يوجد ثلاث أعراض ذات أهمية خاصة حيث تدخل ضمن التصنيف العرضيB في لمفوما هودجكن وهذه الأعراض هي : (30)(31)

1. حمى غير مفسرة > 38 درجة مستمرة لثلاثة أيام .
2. فقد وزن غير مفسر لـ 10% من وزن الجسم خلال 6 شهور .
3. التعرق الليلي الغزير .

إصابة الطحال :

تحدث في 30 – 40% من الحالات , 13% من الحالات يكون الطحال هو المكان الوحيد للإصابة تحت الحجاب . ولإصابة الطحال أهمية كبيرة في التقييم المرحلي للورم. (25)

تظاهرات مناعية :

قد تترافق لمفوما هودجكن مع مجموعة تظاهرات مناعية قد تأتي قبل أو أثناء أو بعد تشخيص لمفوما هودجكن مثل التناذر النفروزي , نقص المعتدلات المناعي الذاتي , نقص الصفيحات المناعي (ITP) الذي قد يترافق مع لمفوما هودجكن في 1–2% من الحالات. وقد يحدث أيضاً الـ ITP بالارتباط مع فقر دم انحلالي مناعي (Evans) . عادة تحدث الـ ITP في فترة الهجوع بعد العلاج الكيماوي ولا علاقة له عادة مع النكس وعلاج ITP هو نفسه العلاج المعتاد دون وجود إصابة بلمفوما هودجكن والاستجابة للعلاج هي نفسها . (35)(36)(37)

النقائل الورمية (Metastasis):

الإصابة الرئوية:

تحدث الإصابة الرئوية في 17% من الحالات . وتعتبر العقد المنصفية والسرية هي الطريق للإنتشار الرئوي للمفوما هودجكن . ويعتبر النمط المصلب العقيدي أكثر أنماط لمفوما هودجكن التي تسبب إصابة منصفية ورئوية. (16)(25)

الإصابة العظمية :

تحدث في 5– 20 % من الحالات . غالباً تتظاهر بشكل آلام عظمية هيكلية أو قد تكتشف أثناء التصوير الشعاعي للعظام . (43)

الإصابة العصبية :

عادة تكون الإصابة العصبية متأخرة , ويمكن أن ينتشر الورم للجهاز العصبي بعدة طرق :

- انتشار دموي .

- انتشار من العقد اللمفية المجاورة على طول جذور الأعصاب والأوعية الدموية أو العقد اللمفية المحيطة بالعصب في القناة الشوكية عبر الثقوب الفقرية .

وأعراض الإصابة العصبية تتنوع من ارتفاع توتر داخل القحف , وذمة حليمة العصب البصري , فالج شقي , اضطرابات حس , شلل أعصاب قحفية عند إصابة قاعدة الدماغ . (16)

إصابة نقي العظم :

يحدث انتشار الورم لنقي العظام في 5% من الحالات , وتميل لمفوما هودجكن لإصابة النقي بشكل موضع لذلك تكون الخزعات المتعددة من نقي العظم مستطبة للتشخيص عند وجود أعراض تشير لاشتمال الورم للنقي . تتظاهر عادة إصابة نقي العظم بأعراض ناجمة عن نقص الخضاب والصفيحات والكريات البيض فقد يلاحظ الشحوب بسبب فقر الدم , فرفريات ونمشات وكدمات وأحيانا نزوف بسبب نقص تعداد الصفيحات , الحمى وكثرة العرضة للإنتانات بسبب نقص تعداد الكريات البيض والمعتدلات بشكل خاص . (16)(25)(34)

إصابة الكبد :

تحدث إصابة الكبد في 2 % من الحالات . تتظاهر عادة بضخامة كبدية , اضطراب في وظائف الكبد مخبريا , تظاهرات غير نوعية على التصوير الطبقي المحوري للكبد . ويعتبر اليرقان علامة إنذار سيء. (16)

الإصابة الكلوية :

قد يرتشح الورم بشكل مباشر في الكلية في 13% من الحالات , والارتشاح الكلوي قد يكون وحيد أو ثنائي الجانب وقد تأتي بشكل إصابة منتشرة أو عقيدات منفصلة أو مرض مجهري . وقد تتظاهر الإصابة الكلوية باضطرابات تبول , اضطراب وظائف الكلية مخبريا , ارتفاع ضغط الدم وغيرها . (20)(25)

الموجودات المخبرية (Labratory Findings) : (16)(25)

a. تعداد الكريات البيض (WBC) : فقر دم عادة سوي الصباغ سوي الحجم , زيادة معتدلات في 50% من الحالات , زيادة أيوزينات في 50% من الحالات , نقص باللمفاويات , زيادة وحيدات أحياناً. (33)
b. تثبط نقي العظم قد يكون بسبب ارتشاح ورمي للنقي أو بسبب فرط الطحالية ويتظاهر مخبريا بنقص الخضاب والصفيحات والكريات البيض . (34)
c. إيجابية تفاعل كومبس المباشر قد يكون مرتبط مع إنحلال الدم و ارتفاع شبكيات أو غير مرتبط مع الإنحلال وعندما يكون كومبس المباشر (+) غالباً يكون المرض بمرحلة متقدمة.

d. زيادة أيوزينات في 50% من المرضى , إنتاج IL-5 بواسطة خلية ريدسترنبرغ هي السبب في زيادة الإيوزينات والتي غالباً هي السبب للحكة.
e. سرعة التثفل(ESR) ونحاس المصل ومستويات الفيرتين ربما ترتفع .
f. قد ترتفع بروتينات الطور الحاد مثل CRP .
g. قد ترتفع لاكتات ديهيدروجيناز المصل (LDH).
h. قد يرتفع كرياتنين المصل عندما يكون هناك تناذر نفروزي مرافق .
i. ALP يرتفع عند وجود إصابة للكبد أو العظم .
j. قد تضطرب وظائف الكبد في حال إصابته .

التشخيص (Diagnosis) : (48)(6)

يجب إجراء فحص سريري كامل يشمل التأمل والجس السطحي والعميق والقرع والإصغاء لكامل الجسم مع الانتباه لعدد العقد المصابة وانتشارها , الضخامات الحشوية وقياساتها , فحص اللوزتين . يجب أن تتضمن الاستقصاءات المخبرية تعداد دم كامل مع صيغة وشوارد المصل ووظائف الكبد والكلية وكالسيوم وفوسفور المصل وحمض البول وسرعة التثفل ولاكتات ديهيدروجيناز المصل . كما يجرى فحص بول وجمع بول في حال وجود مشاكل كلوية لتقييم وظيفة الكلية . يجب إجراء بزل سائل دماغي شوكي في حال الإشتباه بوجود انتشار للسحايا لكن بعد التأكد من عدم وجود وذمة دماغية وذلك إما بإجراء مرنان للدماغ أو بإجراء فحص قعر العين ثنائي الجانب لتحري وذمة حليمة العصب البصري . يجب إجراء بزل نقي عظم ثنائي الجانب وخزعة نقي عظم ثنائية الجانب في الحالات التي يشتبه فيها بإصابة نقي العظم , وفي حال وجود الأعراض السريرية (B) المذكورة سابقا مهما كانت مرحلة الورم , وفي المراحل المتقدمة للورم (stage:3,4) , وفي أي حالة نكس للمرض . والخزعات يجب أن تكون متعددة من النقي لأن الورم يميل لإصابة نقي العظم بشكل موضع عادة .

تتضمن الاستقصاءات الشعاعية في تشخيص لمفوما هودجكن مايلي : (48)(57)

- صورة بسيطة للصدر أمامية خلفية وجانبية تزود بالمعلومات الأولية عن إصابة المنصف والهيكل داخل الصدر. يعتبر المرضى لديهم كتلة منصفية عندما تقيس ≤ 33% من كامل التجويف الصدري .
- التصوير الطبقي المحوري الماسح للعنق والصدر والبطن والحوض وذلك لتحديد المجموعات العقدية والأعضاء المصابة والذي يفيد في تحديد مرحلة الورم . (40)
- الرنين المغناطيسي يكون الاستقصاء المفضل في تقييم إصابة الجملة العصبية المركزية .
- التصوير بالأمواج فوق الصوتية للعنق والبطن والحوض يعتبر استقصاء هام عند بدء التشخيص وأكثر مايفيد في المتابعات والتقييم أثناء فترات العلاج الكيماوي وبعد انتهاء العلاج أيضا .
- مسح عظمي للكشف عن النقائل العظمية .

- التصوير الومضاني بالتكنسيوم المشع (Technesium _99 m diphosphate) ويفيد هذا الاستقصاء لتقييم النقائل العظمية , وهو ذو حساسية ونوعية عالية , ويعتبر أكثر مصداقية من المسح العظمي الروتيني . (43)(42)
- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET Scan) ويعتبر استقصاء هاما جدا في لمفوما هودجكن للتحديد الدقيق للمجموعات العقدية والأعضاء المصابة وانتشارات الورم والانتقالات البعيدة وبالتالي التحديد الدقيق لمرحلة الورم , يميز النقائل العظمية بحساسية تصل إلى (90%) , يميز البقايا الورمية عن النخر والتليف , كما يفيد في تقييم الاستجابة للعلاج ويستخدم في المتابعات أثناء وبعد انتهاء العلاج . (4)(41)(42)

ويجب أن تتضمن الإجراءات التشخيصية أيضا خزعة استئصالية للعقدة المشتبهة وارسالها للتشريح المرضي لاجراء الدراسات النسيجية والتلوينات المناعية عليها , والخزعة يجب أن تكون لكامل العقدة لأن الترتيب الهندسي له دور كبير في التصنيف النسيجي للورم كما ذكرنا سابقا .

وهناك بعض الإجراءات التشخيصية التي تجرى في حالات خاصة مثل بزل انصباب الجنب أو الحبن في حال وجودهما . يجب إجراء إيكو قلب لجميع المرضى قبل بدء العلاج الكيماوي .

التشخيص التفريقي (Differential Diagnosis):

يتضمن التشخيص التفريقي للمفوما هودجكن مجموعة من الحالات الورمية وغير الورمية , فاللمفومات الخبيثة الأخرى (لاهودجكن لمفوما) وخاصة التي تمتلك نفس أعراض البدء(مثل لمفوبلاستيك لمفوما و Large B cell lymphoma) أو التي تمتلك نفس التظاهر النسيجي (مثل Anaplastic large cell lymphoma والتي تكون إيجابية ال CD30) , ولكن بشكل عام معدل نمو العقد اللمفية المصابة عادة في لمفوما لاهودجكن أسرع من لمفوما هودجكن وتترافق مع ارتفاع حمض البول ولاكتات ديهيدروجيناز المصل , إضافة لأهمية الدراسة النسيجية والتلوينات المناعية في التشخيص. (16)

ساركومات النسج الرخوة , وأورام الخلايا المنتشة التي قد تحدث في العنق أو الصدر , كذلك النقائل للعقد اللمفية من السرطانات البدئية مثل كارسينوما البلعوم الأنفي وساركوما الرئة كلها تدخل في التشخيص التفريقي مع لمفوما هودجكن ولكن الخزعة النسيجية والدراسة التشريحية المرضية والتلوينات المناعية هي التي تلعب دورا في تأكيد التشخيص . (38)

بعض الإنتانات تتداخل في التشخيص التفريقي مع لمفوما هودجكن خاصة الإنتانات التي تسبب اعتلال عقد لمفية (مثل الإنتان بال EBV, CMV , Toxoplasmosis , Histoplasmosis , Atypical mycobacterium) كذلك الأمر بالنسبة للسل وهنا يمكن التفريق بالتحاليل المخبرية النوعية للكشف عن أضداد هذه الفيروسات وبإجراء تفاعل السلين وتحري عصية كوخ بعينات القشع وغيرها من الوسائل التشخيصية , إضافة إلى أن الأعراض الجهازية في الإنتانات تكون أشد من لمفوما هودجكن . (38)(20)

يجب تفريق التيموس الطبيعي وخاصة عند الأطفال الصغار عن الكتلة المنصفية . (39)

هناك مرض سليم يدعى فرط تصنع العقد اللمفية الحميد يصعب تمييزه عن لمفوما هودجكن وهنا تلعب الخزعة الدور الأهم في التشخيص. (39)

الداء التكاثري اللمفاوي المناعي (ALPS) أيضا يصعب تمييزه عن لمفوما هودجكن وهنا أيضا الخزعة لها دور تشخيصي هام إضافة للتنميط اللمفاوي المناعي الذي يؤكد تشخيص ذلك المرض. (38) (20)

أمراض أخرى مثل الافرنجي , الساركوئيد , الذئبة الحمامية الجهازية أيضا تدخل في التشخيص التفريقي والفحوص النوعية لتشخيصها هي التي تميزها عن لمفوما هودجكن .

التصنيف المرحلي (Staging):

يعتبر التصنيف المرحلي ضروريا لتحديد الإنذار ولوضع خطة المعالجة ,التصنيف المعتمد حاليا هو تصنيف آن آربور (Ann Arbor): (5)(28)(44)

Stage I : إصابة منطقة عقدية وحيدة أو مكان واحد (عضو واحد) خارج لمفاوي معزول(IE) .

Stage II : إصابة مجموعتين عقديتين في نفس الجانب من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعة في عضو أو مكان خارج لمفاوي مع واحد أو أكثر من مجموعة عقدية وذلك في نفس الجانب من الحجاب الحاجز(IIE) .

Stage III : إصابة مجموعات عقدية على جانبي الحجاب الحاجز (III) والذي ربما يكون مصحوباً مع إصابة الطحال (IIIS) أو إصابة موضعة في موضع أو عضو خارج لمفاوي (IIIE) أو كلاهما .

Stage IV : إصابة منتشرة لواحد أو أكثر من الأعضاء أو الأنسجة خارج اللمفاوية مع أو بدون إصابة عقد لمفية , أو إصابة معزولة لعضو خارج لمفاوي بغياب إصابة عقد لمفية مجاورة لكن مع وجود إصابة في مواقع بعيدة , تتضمن أيضا المرحلة الرابعة للورم إصابة أي من الأعضاء التالية وهي الرئة والكبد ونقي العظم والسائل الدماغي الشوكي .

- تعبر الأحرف التالية عن :

A : غياب الأعراض السريرية . B : وجود الأعراض السريرية .

a : غياب العلامات دموية أو شعاعية . b : وجود علامات دموية أو شعاعية .

- الأعراض السريرية (B) هي :
- حمى > 38 درجة غير مفسرة .
- نقص وزن > 10% خلال 6 شهور غير مفسر .

- تعرق ليلي غزير .

- العلامات الدموية : تعني CBC – ESR .

- ملاحظات هامة :

- تعتبر إصابة الكبد أو النقي مرحلة رابعة (استثناء) .
- الطحال يعتبر منطقة عقدية وبإصابته نضيف حرف(S) .
- E ترمز لإصابة خارج عقدية لكن محددة بالإصابة بالجوار .
- X تعني ضخامة منصفية > 10 سم في أقصى بعد (3/1 قطر الصدر المشاهد علىCXR).

Stage I	Involvement of a single lymphatic site (i.e. nodal region, Waldeyer's ring, thymus or spleen) (I); or localized involvement of a single extralymphatic organ or site in the absence of any lymph node involvement (IE) (rare in Hodgkin lymphoma).
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (II); or localized involvement of a single extralymphatic organ or site in association with regional lymph node involvement with or without involvement of other lymph node regions on the same side of the diaphragm (IIE). The number of regions involved may be indicated by a subscript, as in, for example, II_3.
Stage III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which also may be accompanied by extralymphatic extension in association with adjacent lymph node involvement (IIIE) or by involvement of the spleen (IIIS) or both (IIIE,S). Splenic involvement is designated by the letter S.
Stage IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs, with or without associated lymph node involvement; or isolated extralymphatic organ involvement in the absence of adjacent regional lymph node involvement, but in conjunction with disease in distant site(s). Stage IV includes any involvement of the liver or bone marrow, lungs (other than by direct extension from another site), or cerebrospinal fluid.

الجدول (2) : التصنيف المرحلي للمفوما هودجكن

العوامل الإنذارية (Prognostic Factors) : (55)(56)

أجريت العديد من الدراسات العالمية وذلك لتحديد مجموعة من العوامل الإنذارية والتي أصبح الهدف منها حاليا تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة ثم وضع الطريقة العلاجية حسب مجموعة الخطورة بهدف الحصول على أفضل النتائج العلاجية وتقليل المراضة والوفيات .

هناك العديد من العوامل الإنذارية تترافق مع نتائج سلبية (أي وجودها يترافق مع إنذار سيء) وهي : المرحلة المتقدمة للورم (Stage 3B ,stage 4) , وجود الأعراض العامة (B) والتي ذكرناها سابقا , وجود كتلة منصفية , الجنس المذكر , امتداد للورم لخارج العقد , ارتفاع سرعة التثفل ESR> 50 , ارتفاع الكريات البيض > 11500 مم3 , انخفاض خضاب الدم < 10.5 غ/دل .

وإن الإشتراك بين الأعراض السريرية B والكتلة المنصفية تعتبر مؤشرات إنذار سيء جدا . كذلك يعتبر التشريح المرضي عامل إنذاري هام فالنمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات أفضل إنذارا من جميع أنماط لمفوما هودجكن الكلاسيكية . وحالياً تتم دراسة واسمات المصل ومؤشراتها الإنذارية، واعتبرت الواسمات التالية مرتبطة مع سوء الإنذار وتتضمن :

1. العامل المنخر للورم (TNF) .
2. بيتا –2– ماكرو غلوبولين .
3. CD30 القابل للذوبان (CD30 Soluble) .
4. وجود مستوى مصلي لـ IL10 في خلية ريدسترنبرغ .

وبعض المراجع تعتبر عوامل إنذارية إضافية كمشعرات للإنذار السيء مثل : انخفاض ألبومين المصل <4 /دل , العمر المتقدم 45 سنة أو أكثر , تعداد اللمفاويات المطلق < 600 مم3 أو أقل من 8% من التعداد المطلق للكريات البيض .

ومن العوامل الإنذارية أيضا الاستجابة الأولية للعلاج الكيماوي . فالنقص الواضح في حجم الورم وسلبية ال PET Scan بعد حلقتين كاملتين من العلاج الكيماوي ترتبط مع إنذار جيد .

المعالجة (Treatment) :

يتطلب العلاج الناجح سيطرة موضعية وجهازية على الورم , وتعتبر استراتيجية المعالجة الناجحة في لمفوما هودجكن هي المشاركة بين العلاج الكيماوي والشعاعي وذلك باستخدام العلاج الكيماوي لكل المرضى يتبعها جرعات منخفضة من الأشعة . وعدد حلقات العلاج الكيماوي تحدد بدرجة امتداد المرض وكذلك بسرعة ودرجة الاستجابة . (59)

العلاج التشعيعي (Radiotherapy) :(45)(46)(58)

يعتبر العلاج التشعيعي وسيلة هامة جدا في تدبير لمفوما هودجكن لأنه مرض حساس للأشعة بشكل كبير وتستخدم الأشعة بشكل خاص للسيطرة على البقايا الورمية المجهرية والعيانية بعد العلاج الكيماوي . من الضروري إجراء تقييم شعاعي دقيق قبل بدء العلاج التشعيعي كي يكون حقل العلاج التشعيعي شاملا لحدود الورم البدئي مع هامش (2 سم) من النسيج المحيط بالورم والذي يعتقد أنه يحوي خلايا ورمية مجهرية . ويجب قبل تشعيع الحوض نقل المبايض أفقياً على طول الجناحين الحرقفيين أو مركزياً وراء الرحم لحمايتها . وقد تتعرض الخصيتين لـ (5–10%) من جرعة الأشعة على الحوض لذا يجب تغطية وحماية الخصيتين خوفاً من فقد النطاف والعقم .

عادة يتم البدء بالعلاج التشعيعي بعد انتهاء العلاج الكيماوي المقترح , وتستخدم في لمفوما هودجكن جرعات أشعة تتراوح بين 15 – 25 غراي مع التعديل حسب عمر المريض . أما حجم الأشعة وكثافتها فتحدد بالعوامل الإنذارية التالية عند بدء المرض : البدء بأعراض سريرية (B) والمذكورة سابقا , والمرحلة الأولية للورم (Staging) , ووجود كتلة منصفية .

هناك بعض الحالات الإسعافية التي قد يتم تطبيق العلاج التشعيعي فيها باكرا وذلك لإذابة الكتلة الورمية الضاغطة كما في حال الكتلة المنصفية التي تترافق مع متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي في حال عدم الاستجابة السريعة على الكورتيزون والعلاج الكيماوي , وكذلك في حالات نادرة عندما تتواجد عقد لمفية مصابة وضاغطة على النخاع الشوكي .

العقد المصابة	حقل الأشعة العلاجية
رقبية	الرقبة – وفوق وتحت الترقوة
فوق الترقوة	الرقبة – وفوق وتحت الترقوة – الابط
الابط	الابط +_ فوق وتحت الترقوة
المنصف	منصف – فوق وتحت الترقوة – Hila
Hila	Hila– منصف
طحال	طحال +_ جانب الأبهر
جانب الأبهر	جانب الأبهر +_ طحال
الحرقفية	حرقفية + اربية +_ فخذية
فخذية	اربية + فخذية +_ حرقفية
اربية	اربية + فخذية +_ حرقفية

الجدول (3) : حقول العلاج الشعاعي حسب مناطق الإصابة

العلاج الجراحي(Surgical Treatment) :

ليس للجراحة أي دور علاجي في لمفوما هودجكن واستطبابات الجراحة محدودة فقط في إجراء خزعة استئصالية لعقدة مشتبهة وذلك لوضع التشخيص , وأيضا في حالات وجود اختلاط بحاجة للجراحة كوجود عقدة بطنية أدت لاختلاط بطني ما .

العلاج الكيماوي (Chemotherapy): (47)(65)(64)(9)

للعلاج الكيماوي أهمية كبيرة في لمفوما هودجكن وقد ساعد على تحسين معدلات الهجوع التام (complete remission) والبقيا على قيد الحياة , وقد وضع العلماء على مر السنين العديد من الأنظمة العلاجية كما ذكرنا سابقا وتم تحديث نظم العلاج وفقا لدراسات وأبحاث عديدة . وأهم الأدوية الكيماوية المستخدمة في علاج لمفوما هودجكن هي : فنكرستين , بروكاربازين , بريدلون , بليومايسين , أدريامايسين , فنبلاستين , سكلوفوسفاميد . وهناك أدوية أخرى أيضا فعالة في علاج لمفوما هودجكن ولكنها أقل استخداما من سابقتها مثل الميتوتركسات , ايتوبوسيد , ميكلوريتامين (خل النتروجين) .

هناك العديد من الأنظمة العلاجية للمفوما هودجكن والتي وضعتها الجمعيات الطبية الأوروبية والأمريكية ومن هذه الخطط نذكر (MOPP, ABVD, OEPA or OPPA, StanfordV, CEACOPP, COPABV,MDH90 protocol….) وفي دراستنا هنا سنتعرف على خطتين للعلاج الأولى خطة ABVD والثانية الخطة العلاجية المرحلية التي تعتمد في نظام المعالجة على مرحلة الورم وقد وضعتها الجمعية الفرنسية لعلاج السرطان وتدعى برتوكول MDH90 .

خطة ABVD :

شروط بدء الشوط:

عدلات مطلقة > 1000/مم^3

صفيحات > 100 ألف /مم^3

خطة (داء هودجكن) ABVD



Doxocubicin	25	mg/m^2 IVL /1h
Bleomycin	10	mg/m^2 IVL/1h
Vinblastine	6	mg/m^2 IVD
Dacarbazine	375	mg/m^2 IVL

الشكل(7) : خطة ABVD

ملاحظات:

- يطبق الشوط كل 28 يوم عند توفر الشروط الدموية المناسبة .
- يعطى مضاد هيستامين مع هيدروكورتيزون قبل تطبيق العلاج لتجنب التأق المحتمل .
- يتم تطبيق 6 أشواط من الخطة ثم يعاد التقييم وحسبه .
- في حال الاستجابة الجزئية مع وجود بقيا مرضية يحال المريض للعلاج الشعاعي أو يكمل 6 أشواط إضافية من الخطة .
- في حال عدم الاستجابة يحال المريض للمناقشة وحسبه وضع الخطة المناسبة .

الخطة العلاجية المرحلية المعتمدة حاليا (MDH90 protocol):

تحدد المجموعات العلاجية وفقا لمرحلة الورم والعوامل الإنذارية كالتالي :

المجموعة الأولى (منخفضة الخطورة GMH1) :

وتضم مراحل المرض IIA -IA دون عوامل خطورة .

ويستثنى منها :

- النمط المصلب العقيدي .
- سرعة تثفل الكريات الحمر ESR > 50 مم .
- خضاب الدم < 10.5غ/دل .
- إصابة أحشاء مجاورة(E) .
- نسبة عرض المنصف/عرض الصدر >0,45 .

المجموعة الثانية (متوسطة الخطورة HGM2) :

وتضم مراحل المرض :

- المراحل التي تم استثناءها من المجموعة الأولى المذكورة أعلاه .
- مراحل المرض BI - IIB .
- مرحلة IE-IIE دون عوامل خطورة .
- مرحلة IIIA-IIIB دون إصابة بالتجاور .

يستثنى من هذه المجموعة حالات المرض II E مع :

- نسبة عرض المنصف/عرض الصدر > 0.33 .
- إصابة 3 أعضاء أو أكثر بالتجاور .

المجموعة الثالثة (عالية الخطورة HGM3) :

وتضم مراحل المرض :

- IV .

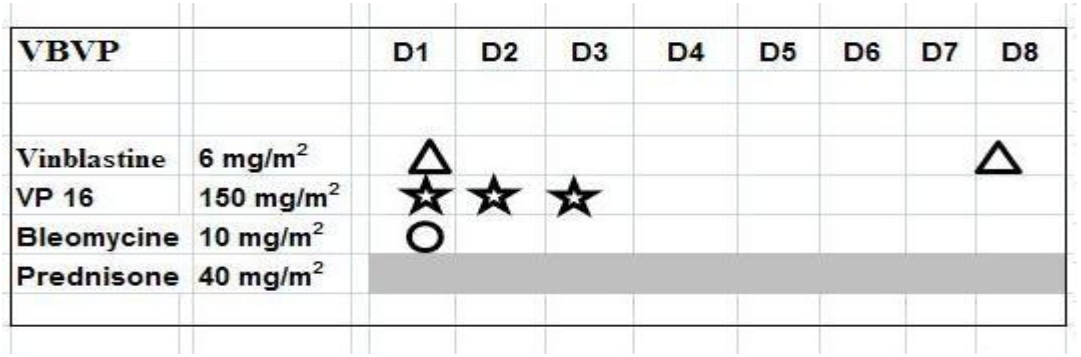
- IIE المستثناه من المجموعة الثانية .

- IIIE .

المجموعة الأولى (منخفضة الخطورة GMH1) :

- يطبق المرضى 4 أشواط علاجية نمطVBVP .
- تطبق الأشواط كل 21 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

مخطط الشوط كالتالي :



الشكل (8): خطة VBVP

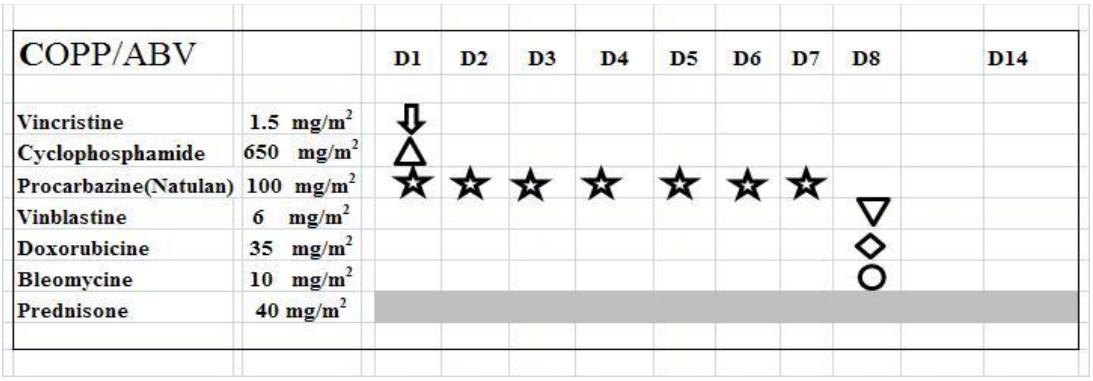
- يقيم المريض بعد 4 أشواط بدراسة لمناطق الإصابة ويحدد تتمة العلاج حسب النتيجة :
- إذا كانت الاستجابة أكثر من 75% من حجم الورم البدئي يحول للعلاج التشعيعي بتطبيق علاج تشعيعي على العقد المصابة البدئية بمقدار 20 غري.
- إذا كانت الاستجابة أقل من 75% من حجم الورم البدئي يطبق المريض شوطين علاجيين نمط OPPA ويعاد التقييم ويتم التصرف حسبه :

a. استجابة جيدة أكثر من 75 % مع دراسة PET Scan سلبية يحول لتشعيع العقد المصابة.
b. استجابة سيئة اقل من 75 % تترك الحالة للمناقشة .

المجموعة الثانية (متوسطة الخطورة HGM2) :

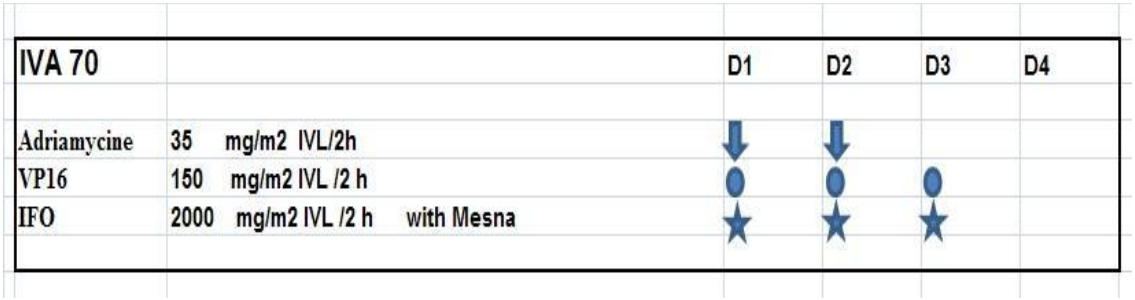
- يطبق المرضى 4 أشواط علاجية نمطCOPP/ABV .
- تطبق الأشواط كل 28 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

مخطط الشوط كالتالي:



الشكل (9): خطة COPP/ABV

- يقيم المريض بعد 4 أشواط بدراسة لمناطق الإصابة ويحدد تتمة العلاج حسب النتيجة:
- إذا كانت الاستجابة أكثر من 75% من حجم الورم البدئي يحول للعلاج التشعيعي بتطبيق علاج تشعيعي على العقد المصابة البدئية بمقدار 20 غري.
- إذا كانت الاستجابة أقل من 75% من حجم الورم البدئي يطبق المريض شوطين علاجيين نمط IVA70 ويعاد التقييم ويتم التصرف حسبه:



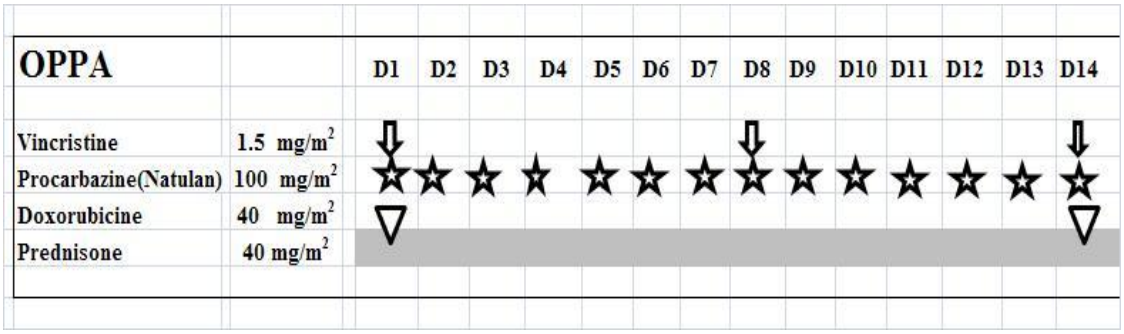
الشكل (10): خطة IVA 70

a. استجابة جيدة أكثر من 75 % مع دراسة PET scan سلبية يحول لتشعيع العقد المصابة .
b. استجابة سيئة اقل من 75 % تترك الحالة للمناقشة .

المجموعة الثالثة (عالية الخطورة HGM3) :

- يطبق المرضى 3 أشواط علاجية نمط OPPA .
- تطبق الأشواط كل 28 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

مخطط الشوط كالتالي:



الشكل (11): خطة OPPA

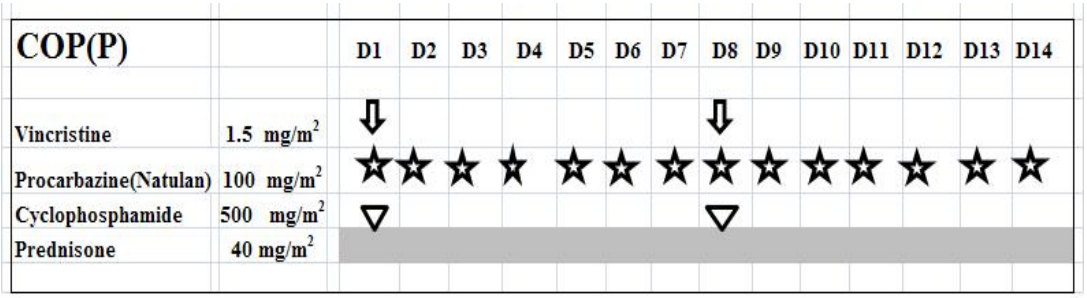
- يقيم المريض بعد 3 أشواط بدراسة لمناطق الإصابة ويحدد تتمة العلاج حسب النتيجة:
- إذا كانت الاستجابة أكثر من 50% من حجم الورم البدئي , يصنف المرضى كجيدي الاستجابة البدئية .
- إذا كانت الاستجابة أقل من 50% من حجم الورم البدئي , يصنف المرضى كسيئي الاستجابة البدئية .

ويكون التصرف عند مرضى جيدي الاستجابة كالتالي :

يكمل العلاج الكيماوي 3 أشواط نمط COPPكالتالي :

- تطبق الأشواط كل 28 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

مخطط الشوط كالتالي :



الشكل (12): خطة COPP

- تطبق البريدلون في الشوط الثاني فقط ولا يطبق في الشوطين الأول والثالث.
- ثم يعاد التقييم :
  - إذا كانت الاستجابة أكثر من 75% من حجم الورم البدئي بعد الأشواط الستة يحال للعلاج الشعاعي على البؤر المصابة مبدئيا بمقدار 20 غري مع تعزيز على البقيا الورمية .

- إذا كانت الاستجابة أقل من 75% من حجم الورم البدئي أو بقاء تثبيت على PET scan يصنف المرضى كسيئي الاستجابة يطبق المريض شوطين علاجيين نمط DHAP ويعاد التقييم ويتم التصرف حسبه .

DHAP		D1	D2	D3	D4
Cisplatine	50 mg/m^2	△	△		
Aracytine	2000 mg/m^2	☆	☆	☆	☆
Dexametason	20 mg/m^2				

الشكل (13): خطة DHAP

- تطبق الأشواط كل 28 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

ويكون التصرف عند مرضى سيئي الاستجابة البدئية كالتالي :

يكمل العلاج الكيماوي نمط DHAP كالتالي :

- يطبق المرضى 4 أشواط مع تقييم مرحلي بعد شوطين في حال غياب الاستجابة توقف الأشواط الأخيرة ويعرض الحالة للمناقشة كحالة معندة على العلاج .
- تطبق الأشواط كل 28 يوم .
- الشروط الدموية للشوط هي :
  - معتدلات > 1000 /مم3 .
  - صفيحات الدم > 100000/ مم3 .

مخطط الشوط مذكور سابقا.

- مرضى داء هودجكن غير المستجيبين أو المعندين على العلاج يتم مناقشة حالاتهم في جلسة أورام الأطفال للقرار في علاجهم .

علاج النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات :

هذا النمط عادة إنذاره جيد ويستجيب جيداً للعلاج خاصة إذا كان المرض موضع(I Stag)

الأساس العلاجي: علاج كيماوي + أشعة منخفضة الكمية .

دراسات متعددة :

1. (I Stag) المرض موضع← (استئصال كامل للمرض دون مزيد من العلاج) .
2. مرضى I Stage أو A II Stage دون مرض ضخامي ومرض متبقي متبوع بخزعة أولية تلقوا 3 حلقات من VCR– دوكسوروبسين – سكلوفوسفاميد المرضى يظهرون استجابة كاملة ولا يتلقون مزيد من العلاج .
3. المرضى مع استجابة جزئية بحاجة للأشعة .
4. دراسات أشارت بإضافة ريتوكسيماب (antiCD20) لعلاج هذا النمط من لمفوما هودجكن .

النكس (Relapse):

إن تدبير الورم الناكس أو الغير مستجيب للعلاج أمر صعب , وعادة يحدث النكس خلال أول 4 سنوات من التشخيص , رغم أن النكس ممكن أن يحدث خلال 10 سنوات من التشخيص الأولي . يجب عند الإشتباه بالنكس إجراء الاستقصاءات الشعاعية (صورة بسيطة , تصوير بالأمواج فوق الصوتية , الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي) لتقييم مواقع الورم البدئي والبحث عن أماكن أخرى أصيبت حديثا بالنكس , وإجراء الفحوص المخبرية اللازمة , والخزعة النسيجية في حال التبس الأمر , وفي حال الاشتباه بإصابة نقي العظم يجرى بزل نقي عظم ثنائي الجانب وخزعة نقي عظم ثنائية الجانب.

بعد تأكيد النكس هناك مجموعة عوامل يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار قبل صياغة نظام المعالجة للورم الناكس وتتضمن امتداد الورم البدئي , امتداد الورم الناكس , تاريخ بدء النكس , الطرق العلاجية المتبعة مسبقا) . وإن وجود أعراض عامة (B) ومرض خارج عقدي عند تشخيص النكس يشير لإنذار أسوأ . وقد صنفت جمعية أمراض الدم والأورام عند الأطفال (GPOH) النكس في لمفوما هودجكن لنوعين هما:

1. نكس باكر يحدث خلال 3 – 12 شهر (سنة) من نهاية العلاج وهؤلاء يملكون معدلات بقيا على مدى الحياة 75% .
2. نكس متأخر يحدث بعد 12 شهر من نهاية العلاج وهؤلاء يملكون معدلات بقيا على مدى الحياة حوالي 90% .

وهذا يعني أن النكس المتاخر أفضل إنذارا من النكس الباكر .

المرضى الذين يأتون بمرض منخفض الخطورة منذ بدء التشخيص (مرحلة الورم 1و2 , لايوجد كتلة منصفية , لا أعراض عامة سريرية) هؤلاء المرضى في حال حدث لديهم نكس للورم في نفس المكان الأولي للإصابة وقد تلقوا علاج كيماوي دون العلاج التشعيعي فيمكن إنقاذهم بمزيد من العلاج الكيماوي مع مشاركة العلاج التشعيعي .

لايوجد نظام خاص لعلاج مرضى لمفوما هودجكن الناكس وتشمل احتمالات العلاج :

1. علاج كيماوي تقليدي مع علاج تشعيعي .
2. علاج كيماوي متبوع بزرع نقي ذاتي . وبعد زرع النقي الذاتي تكون معدلات الشفاء لمرضى النكس 45 – 70 % .

والعلاج الكيماوي المستخدم في النكس يجب أن يكون بأدوية كيماوية فعالة في علاج لمفوما هودجكن ولم تستخدم في المعالجة الأولية للورم , وأكثر الأنظمة العلاجية المستخدمة في علاج مرضى لمفوما هودجكن الناكس هي :

اسم الخطة	الادوية المستخدمة	الجرعات	الايام
DHAP	سيسبلاتين	50 مغ/م2/يوم	2-1
	اراسيتين	2000 مغ/ م2/يوم	2-1
	ديكساميتازون	20 مغ/ م2/يوم	4-3-2-1
ICE	VP16 (إيتوبوسيد)	100 مغ/ م2/يوم	3-2-1
	كاربوبلاتين	120 مغ/ م2/يوم	5-4-3-2-1
	ايفوسفاميد	1200 مغ/ م2/يوم	5-4-3-2-1

الجدول (4) خطط العلاج الكيماوي في لمفوما هودجكن الناكس

القسم العملي

مخطط الدراسة العملية :

الهدف من الدراسة :

تهدف الدراسة إلى تسليط الضوء على حالات لمفوما هودجكن المشخصة في مشفى الأطفال الجامعي ومشفى البيروني الجامعي . ثم تحديد مدى استجابة المرضى للعلاج الكيماوي وفق الخطط المقترحة وذلك حسب المراحل والعوامل الإنذارية. ثم المقارنة بين الخطتين العلاجيتين لتحديد أفضلها في المعالجة من حيث الاستجابة للعلاج وزيادة نسب الهجوع التام (complete remission) والبقيا على قيد الحياة وإنقاص نسب الوفيات وتخفيف الاثار الجانبية للأدوية الكيماوية وتخفيف نسبة الاستشفاء . وكما تهدف دراستنا لتسليط الضوء على حالات لمفوما هودجكن التي طبق فيها العلاج الشعاعي والحالات التي لم يطبق فيها العلاج الشعاعي ودراسة النتائج واستنتاج دور الأشعة في معالجة لمفوما هودجكن .

مكان وزمان الدراسة :

أجريت الدراسة على المرضى الذين شخص لهم لمفوما هودجكن في شعبة أمراض الدم والأورام مشفى الأطفال الجامعي ومشفى البيروني الجامعي بدمشق من تاريخ 2010/1/1 حتى تاريخ 2015/1/1 .

تصميم الدراسة :

دراسة راجعة ل 104 مرضى خلال الفترة الزمنية المذكورة سابقا نصفهم طبق خطة ABVD ونصفهم الاخر طبق الخطة المرحلية المعتمدة حاليا .

مجموعة الدراسة :

تشمل مجموعة الدراسة الأطفال بين عمر 5 – 15 سنة الذين شخص لهم لمفوما هودجكن في مشفى الأطفال الجامعي ومشفى البيروني الجامعي بدمشق خلال الفترة الزمنية المذكورة سابقا , وتم استبعاد الحالات التالية من عينة الدراسة :

- الانقطاع عن العلاج .
- الحالات التي تعذر امكانية متابعتها خلال سنتين من التشخيص .

طريقة الدراسة والمواد :

مجموعة الدراسة تشمل سجلات الأطفال المرضى المشخص لهم لمفوما هودجكن في مشفى الأطفال الجامعي ومشفى البيروني الجامعي بدمشق .

تضمنت الدراسة 104 مرضى نصفهم طبق خطة ABVD ونصفهم طبق الخطة المرحلية المعتمدة حاليا (MDH90) , خلال الفترة الزمنية المحددة سابقا, تم استثناء حالات الانقطاع عن العلاج والحالات التي تعذر متابعتها لمدة سنتين من التشخيص , تم توثيق البيانات التالية :

a. اسم المريض .
b. الجنس .
c. تاريخ التشخيص .
d. العمر عند التشخيص .
e. الأعراض التي راجع بها المريض .
f. وجود الأعراض العامة (B) أو عدم وجودها (وهي كما ذكر سابقا : الترفع الحروري الغير مفسر>38.5 درجة, التعرق الليلي الغزير, ونقص الوزن الغير مفسر >10% من الوزن الأصلي خلال فترة 6 شهور) .
g. ظروف التشخيص .
h. موجودات الفحص السريري (العقد اللمفية المصابة , الضخامات الحشوية , موجودات أخرى) .
i. موجودات مخبرية : وجود أو عدم وجود علامات دموية (ارتفاع LDH-ESR) .
j. تحديد العوامل الإنذارية الموجودة عند كل مريض على حدى (الجنس المذكر,مرحلة الورم المتقدمة,الكتلة المنصفية,ارتفاع تعداد الكريات البيض>11500,انخفاض خضاب الدم <10.5,ارتفاع ESR>50,وجود أعراض عامة B).
k. وجود تطبيق الأشعة أم لا .
l. تسجيل الاختلاطات والاثار الجانبية للعلاج الكيماوي
m. تسجيل الحاجة أو عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات .
n. تاريخ أخر متابعة .
o. تاريخ الوفاة في حال حدوث وفاة .

هناك بعض المصطلحات يجب التنويه إليها :

1. الهجوع التام (Complete remission) : يعرف بأن المريض لايظهر أي أعراض أو علامات للورم , وجميع الاختبارات الاستقصائية والتحاليل المخبرية تكون سلبية , ولكن الهجوع التام ليس شفاء للورم حيث أن الخلايا السرطانية يمكن أن تتواجد في جسم المريض ولكن بمستويات غير قابلة للتحديد أو أن الورم ممكن أن يعاود في المستقبل خلال 5 سنوات من التشخيص البدئي للورم .
2. الهجوع الجزئي (Partial remission) : يستخدم لوصف الفترة التي يكون الورم فيها في طور التحسن ولكن لم يغب بشكل كامل , أي الورم بدأ بالانكماش وبالتالي جسم المريض يمتلك خلايا سرطانية أقل مماكان عند التشخيص الأولي .

- والدراسة العملية تمت كمايلي :

- تقسيم عينة الدراسة وفق كل خطة من الخطتين .
- وتقسيم العينات وفق العوامل الإنذارية المذكورة والاعراض العامة والعلامات الدموية إلى مجموعات .
- تسجيل الاثارالجانبية للعلاج الكيماوي لكل من الخطتين .
- تسجيل الحاجة للاستشفاء او عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات .
- تسجيل وجود تطبيق للأشعة أم لا .
- تسجيل النتائج: هجوع تام , نكس , وفاة .
- المراقبات لبعد سنتين لتحديد البقيا لسنتين.
- اعتماد البرنامج الاحصائي (SPSS.20) في دراستنا والمقارنة بين الخطتين وفق العينات المذكورة سابقا , إضافة لاستنتاج دور الأشعة في علاج لمفوما هودجكن .

النتائج

شملت الدراسة 104 حالات نصفهم (52 مريض) طبق خطة ABVD , ونصفهم الاخر (52 مريض) طبق الخطة العلاجية المرحلية (MDH90) , جمعت العينات من مشفى الأطفال الجامعي ومشفى البيروني الجامعي بدمشق :

1. علاقة الأعراض العامة (B) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- تم تقسيم عينات الدراسة إلى قسمين : الأول وجود أعراض عامة (B) والثاني عدم وجود أعراض عامة (B) وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المدروستين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لمدة سنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- لاحظنا وجود 62 حالة من أصل 104 حالات حضروا بأعراض عامة (B) أي (59.6%)

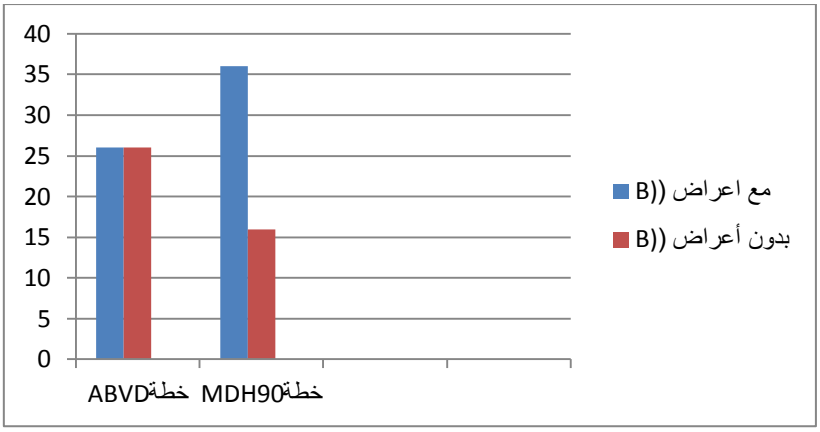
26 منهم ممن طبقوا خطة ABVD و36 منهم ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

- في خطة ABVD : من أصل 26 حالة حدث هجوع تام في 20 حالة (أي نسبة 76.9%) , وتوفي 6 حالات (أي نسبة 23.1%) , وبقي لمدة سنتين على قيد الحياة دون اختلاطات 20 حالة (أي نسبة 76.9%) .
- وفي خطة MDH90 : من أصل 36 حالة حدث هجوع تام في 30 حالة (أي نسبة 83.3%) , وتوفي 6 حالات (أي نسبة 16.7%) , وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 28 حالة (أي نسبة 77.8%) .

- ووجد 42 حالة من أصل 104 (أي نسبة 40.4%) لم يحضروا بأعراض عامة (B)

26 (61.9%) منهم ممن طبقوا خطة ABVD و16 (38.1%) منهم ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

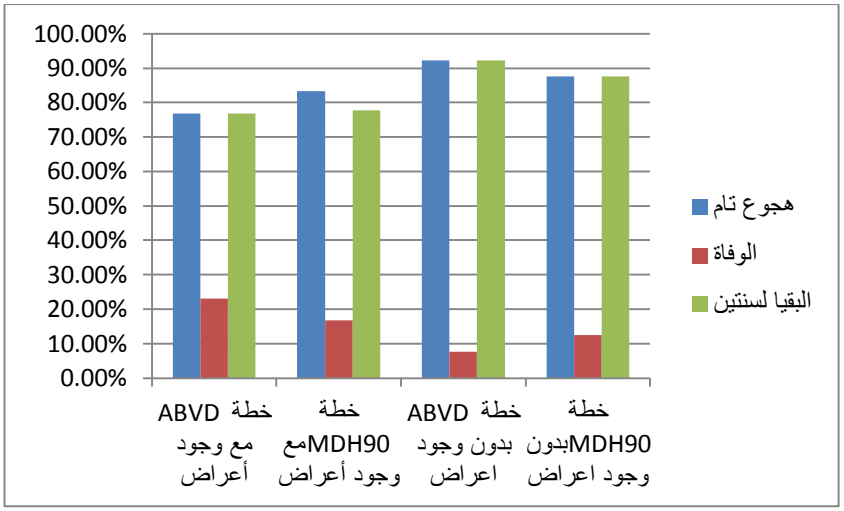
- في خطة ABVD : حدث هجوع تام في 24 حالة (أي نسبة 92.3%) وتوفي حالتين (أي نسبة 7.7%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 24 حالة (أي نسبة 92.3%) .
- في خطة MDH90 : حدث هجوع تام في 14 حالة (أي نسبة 87.5%) وتوفي حالتان (أي نسبة 12.5%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين ودون اختلاطات 14 حالة (أي نسبة 87.5%) .



الشكل (14) : يبين عدد الحالات التي حضرت مع أو بدون الأعراض العامة في كل من الخطتين

لمفوما هودجكن مع وجود الأعراض العامة (B)	خطة ABVD (26)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (36)حالة من أصل 52		P=0.528
	النتائج	20 هجوع تام (76.9%) و 6 وفاة (23.1%)	النتائج	30 هجوع تام (83.3%) و 6 وفاة (16.7%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	20 (76.9%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	28 (77.8%)	
لمفوما هودجكن بدون وجود الأعراض العامة (B)	خطة ABVD (26)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (16)حالة من أصل 52		P=0.606
	النتائج	24 هجوع تام (92.3%) و 2 وفاة (7.7%)	النتائج	14 هجوع تام (87,5%) و 2 وفاة (12.5%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	24 (92.3%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	14 (87,5%)	

جدول (5) يبين علاقة الأعراض العامة (B) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين



الشكل (15) : مخطط بياني علاقة الاعراض العامة (B) بنتائج كل من الخطتين

-ونلاحظ من الجداول السابقة أنه :

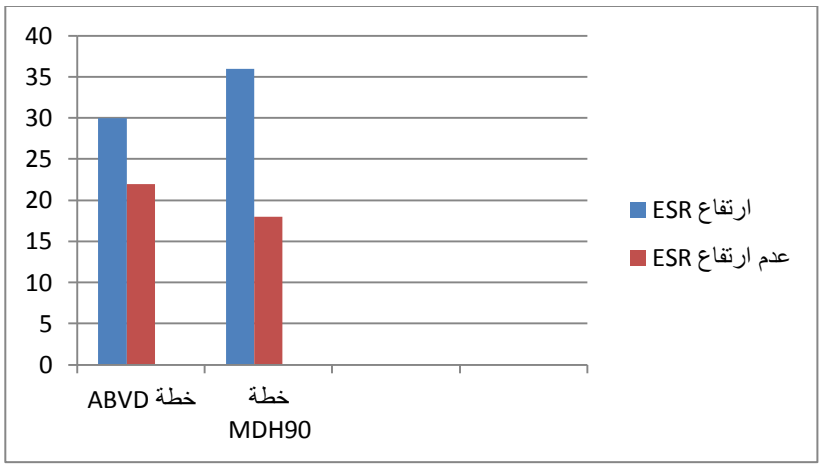
- بوجود الأعراض العامة (B) تفوقت خطة MDH90 بشكل طفيف على خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- أما في حال عدم وجود الأعراض العامة (B) تفوقت خطة ABVD بشكل طفيف على خطة MDH90 من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- لكن لاتوجد فروق مهمة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود الأعراض العامة , وكذلك لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال عدم وجود هذه الأعراض (0.05<P-value).

2. علاقة العلامات الدموية (ارتفاع ESR) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- تم تقسيم عينات الدراسة لقسمين : الأول وجود ارتفاع ESR والثاني عدم وجود ارتفاع ESR وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المدروستين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات .
- لوحظ وجود العلامة الدموية (ارتفاع الESR) في 64 حالة من أصل 104 حالات (61.5%) , 30 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و34 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :
  - خطة ABVD : من أصل 30 حالة فقد حدث هجوع تام في 24 حالة (أي نسبة 80%) وتوفي 6 حالات (أي نسبة 20%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 24 حالة (أي نسبة 80%) .
  - خطة MDH90 : من أصل 34 حالة فقد حدث هجوع تام في 28 حالة (أي نسبة 82.4%) وتوفي 6 حالات (17.6%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 26 حالة (أي نسبة 67.5%) .

- أما عدم وجود ارتفاع ال ESR فوجد في 40 حالة من أصل 104 (38.5%), 22 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و18 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

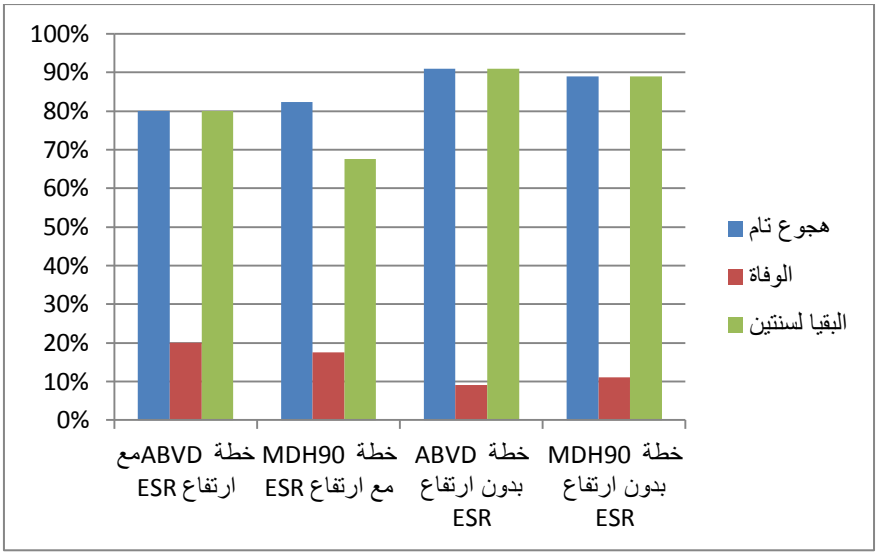
- خطة ABVD : من أصل 22 حالة فقد حدث هجوع تام في 20 حالة (أي 90.9%) وتوفي حالتان (أي 9.1%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 20 حالة (أي 90.9%) .
- خطة MDH90 : من أصل 18 حالة فقد حدث هجوع تام في 16 حالة (أي 88.9%) وتوفي حالتان (أي 11.1%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 16 حالة (أي 88.9%) .



الشكل (16): يبين نسب وجود و عدم وجود ارتفاع ESR في الخطتين

لمفوما هودجكن مع وجود علامات دموية (ارتفاع ESR)	خطة ABVD(30)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (34)حالة من أصل 52		P=0.810
	النتائج	24 هجوع تام (80%) و 6 وفاة (20%)	النتائج	28 هجوع تام(82.4%) و 6 وفاة (17.6%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	24 (80%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	26 (67.5%)	
لمفوما هودجكن بدون وجود علامات دموية (ارتفاع ESR)	خطة ABVD (22)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (18)حالة من أصل 52		P=0.823
	النتائج	20 هجوع تام (90.9%) و 2 وفاة (9.1%)	النتائج	16 هجوع تام (88.9%) و 2 وفاة (11.1%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	20 (90.9%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	16 (88.9%)	

جدول (6): يبين علاقة العلامات الدموية (ارتفاع ESR) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين



الشكل (17): يوضح علاقة العلامة الدموية (ارتفاع ESR) بنتائج كل من الخطتين

- ومن الجداول السابقة نلاحظ أن :

- بوجود ارتفاع ESR تفوقت خطة MDH90 على خطة ABVD بشكل طفيف جدا من حيث نسب الهجوع التام والوفيات , أما نسب البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات فقد تفوقت خطة ABVD بشكل ملحوظ على خطة MDH90 .
- أما في حال عدم ارتفاع الESR فقد تفوقت خطة ABVD على خطة MDH90 بشكل طفيف من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لمدة سنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- لايوجد فروق هامة إحصائيا في نتائج الخطتين عند وجود ارتفاع ESR , وكذلك لايوجد فروق هامة إحصائيا في نتائج الخطتين في الحالات التي لايوجد فيها ارتفاع ESR (P-value> 0.05).

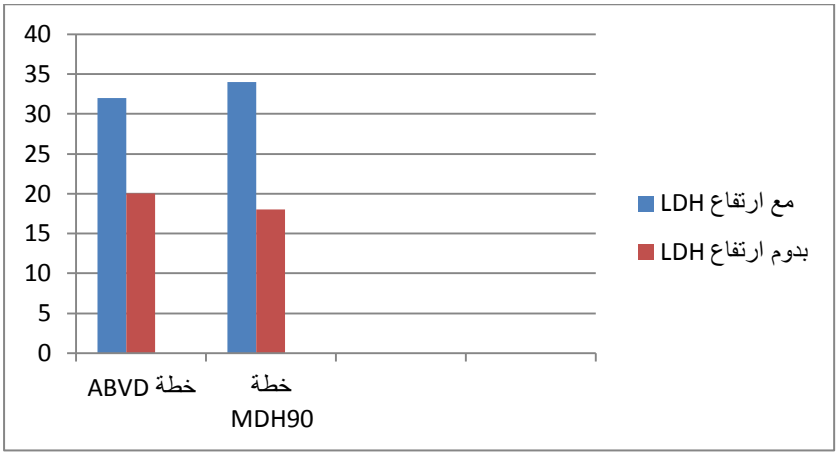
3. علاقة العلامات الدموية (ارتفاع الLDH) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- تم تقسيم عينات الدراسة إلى قسمين : الأول وجود ارتفاع LDH والثاني عدم وجود ارتفاع LDH , وتمت مقارنة نتائج الخطتين في كل من العينتين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات .
- لوحظ وجود 66 (63.4%) حالة من أصل 104 حالات حضروا بارتفاع LDH عند التشخيص , 32 ممن طبقوا خطة ABVD و 34 ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

- في خطة ABVD : من أصل 32 حالة حدث هجوع تام في 26 حالة (أي 81.3%) وتوفي 6 حالات (أي 18.7%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 26 حالة (أي 81.3%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 34 حالة حدث هجوع تام في 28 حالة (أي 82.4%) وتوفي 6 حالات (أي 17.6%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 26 حالة (أي 76.5%).

- ووجد 38 حالة من أصل 104 لم يحدث لديهم ارتفاع LDH (32.6%) , منهم 20 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و18 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

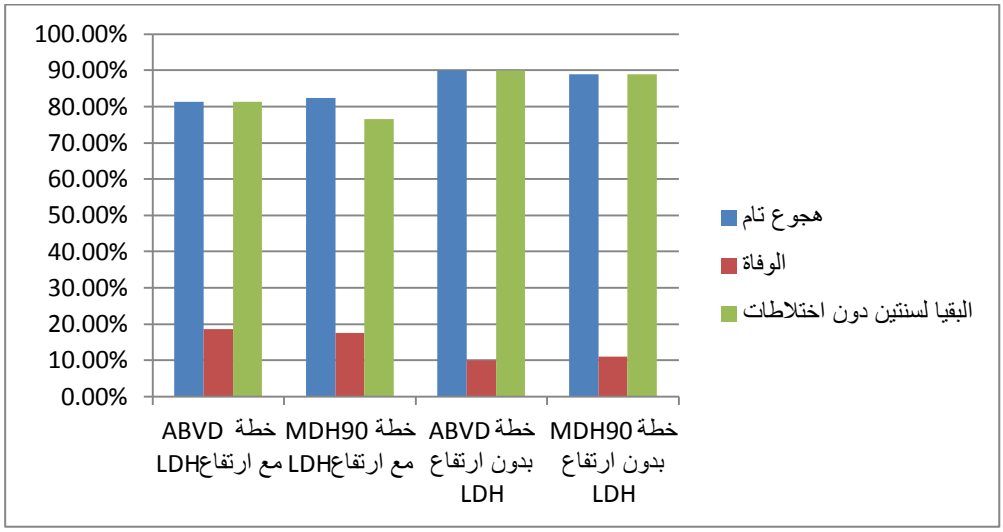
- في خطة ABVD : من أصل 20 حالة فقد حدث هجوع تام في 18 حالة (أي نسبة 90%) وتوفي حالتان (أي نسبة 10%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 18 حالة (أي نسبة 90%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 18 حالة فقد حدث هجوع تام في 16 (أي نسبة 88.9%) وتوفي حالتان (أي نسبة 11.1%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 16 حالة (أي نسبة 88.9%) .



الشكل (18) : نسب اوجود وعدو وجود ارتفاع LDH

لمفوما هودجكن مع وجود علامات دموية (ارتفاع LDH)	خطة ABVD(32) حالة من أصل 52		خطة MDH90 (34)حالة من أصل 52		P=0.908
	النتائج	26 هجوع تام(81.3%) و 6 وفاة (18.7%)	النتائج	28 هجوع تام(82.4%) و 6 وفاة (17.6%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	26 (81.3%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	26 (76.5%)	
لمفوما هودجكن بدون وجود علامات دموية (ارتفاع LDH)	خطة ABVD (20)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (18)حالة من أصل 52		P=0.911
	النتائج	18 هجوع تام (90%) و 2 وفاة (10%)	النتائج	16 هجوع تام (88.9%)و 2 وفاة (11.1%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	18 (90%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	16 (88.9%)	

الجدول(7): يبين علاقة العلامات الدموية (ارتفاع LDH)في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين



الشكل (19): مخطط بياني يوضح علاقة العلامة الدموية ارتفاع LDH مع نتائج كل من الخطتين

- من الجداول السابقة نجد أن :
  - في حال وجود ارتفاع LDH تفوقت خطة MDH90 بشكل طفيف جدا على خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام والوفيات . أما معدل البقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات فقد تفوقت خطة ABVD بشكل ملحوظ على خطة MDH90 .
  - أما في الحالات بدون ارتفاع LDH فقد كانت نتائج الخطتين متقاربة بشكل كبير مع تفوق لخطة ABVD على خطة MDH90 بشكل طفيف جدا وذلك في نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
  - لايوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتيين في حال وجود ارتفاع LDH وكذلك لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال عدم وجود ارتفاع LDH (0.05<P-value).

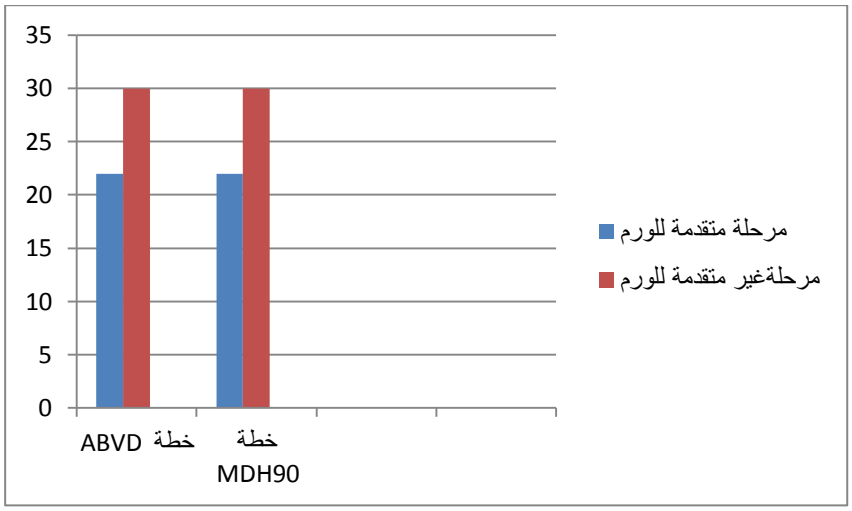
4. علاقة العامل الإنذاري (مرحلة الورم المتقدمة) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- في لمفوما هودجكن , تعتبر مرحلة الورم متقدمة عنما تكون مرحلة رابعة أو مرحلة ثالثة مع أعراض سريرية (B) (Stage 4,Stage 3B) وتعتبر عامل إنذاري سيء.
- تم تقسيم عينات الدراسة إلى قسمين : الأول وجود مرحلة متقدمة للورم والثاني عدم وجود مرحلة متقدمة للورم , وتمت مقارنة النتائج بين الخطتين في كل عينة من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- لوحظ وجود 44 حالة من أصل 104 حالات (42.3%) حضروا بمرحلة متقدمة للورم , 22 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و22 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

- في خطة ABVD : من أصل 22 حالة فقد حدث هجوع تام في 16 حالة (أي نسبة 72.3%) وتوفي 6 حالات (أي نسبة 27.7%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين بدون اختلاطات 16 حالة (أي نسبة 72.3%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 22 حالة فقد حدث هجوع تام في 16حالة (أي نسبة 72.3%) وتوفي 6حالات (أي 27.7%) وبقي على قيد الحياة دون اختلاطات لسنتين 14 حالة (أي نسبة63.6%) .

- ووجد لدينا 60 حالة من أصل 104 (57.7%) كانت مرحلة الورم غير متقدمة لديهم ,30 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و30 ممن طبقوا خطة MDH90 المرحلية وكانت النتائج كالتالي:

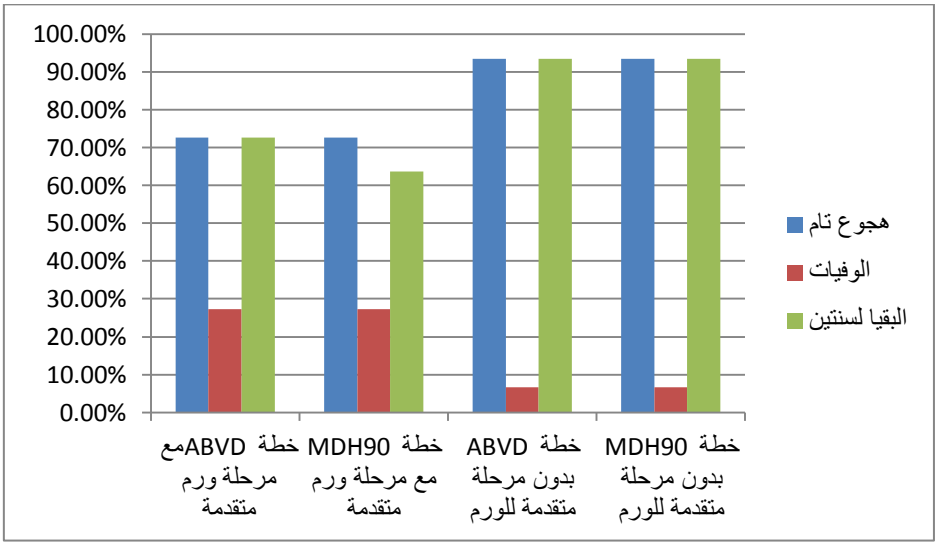
- في خطة ABVD : من أصل 30 حالة فقد حدث هجوع تام في 28 حالة (أي نسبة 93.4%) وتوفي حالتان (أي نسبة 6.6%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 28 حالة (أي نسبة 93.4%) .
- في خطة MDH90 : تماما نفس نتائج خطة ABVD , من 30 حالة حدث هجوع تام في 28 حالة (93.4%) وتوفي حالتان (6.6%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 28 حالة (93.4%) .



الشكل(20) : مخطط يوضح نسب وجود المرحلة المتقدمة وغيرالمتقدمة في كل من الخطتين

وجود عامل إنذاري (الورم بمرحلة متقدمة)	خطة ABVD (22) حالة من أصل 52		خطة MDH90 (22)حالة من أصل 52		P=0.99
	النتائج	16 هجوع تام (72.7%) و 6 وفاة (27.3%)	النتائج	16 هجوع تام (72.7%) و 6 وفاة (27.3%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	16 (72.7%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	14 (63.6%)	
عدم وجود عامل إنذاري(الورم بمرحلة متقدمة)	خطة ABVD (30)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (30)حالة من أصل 52		P=1
	النتائج	28 هجوع تام (93.4%) و 2 وفاة (6.6%)	النتائج	28 هجوع تام (93.4%) و 2 وفاة (6.6%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	28 (93.4%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	28 (93.4%)	

الجدول(8) : يبين علاقة مرحلة الورم بنتائج كل من الخطتين



الشكل (21) : مخطط بياني يوضح علاقة مرحلة الورم بنتائج كل من الخطتين

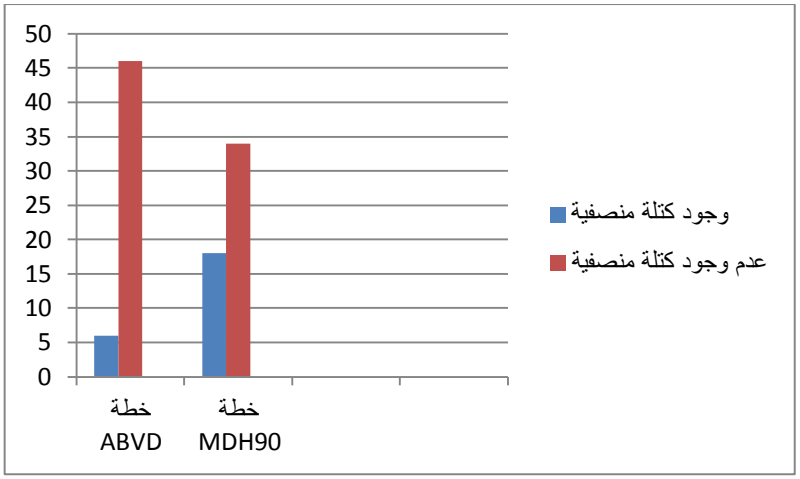
- نلاحظ من الجداول السابقة أن :

- في حال كانت مرحلة الورم متقدمة (Stage4, Stage 3B) تتساوى الخطتين في نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات لكن تتفوق خطة ABVD على خطة MDH90 في نسبة البقيا على قيد الحياة لسنتين بدون اختلاطات .
- وفي حال مرحلة الورم غير متقدمة (Stage 1,Stage2, Stage 3A) فتساوت الخطتين في جميع النتائج .

- لاتوجد فروق هامة إحصائيا في نتائج الخطتين في حالات مرحلة الورم المتقدمة وكذلك لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حالات مرحلة الورم غير متقدمة (0.05<P-value).

5. علاقة العامل الإنذاري(الكتلة المنصفية) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

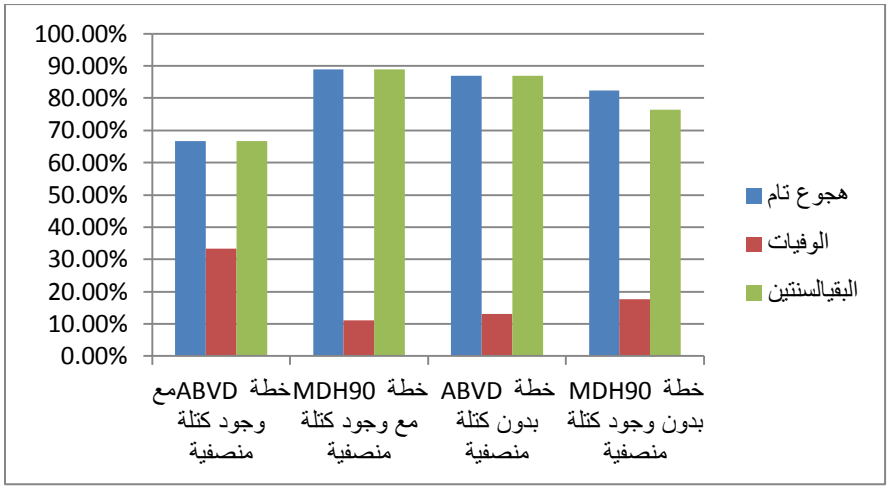
- تعتبر الكتلة المنصفية عامل إنذار سيء في لمفوما هودجكن .
- تم تقسيم عينات الدراسة لقسمين : الأول المرضى الذين حضروا بوجود كتلة منصفية عند التشخيص والثاني المرضى بدون كتلة منصفية عند التشخيص وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المذكورتين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لسنتين بدون اختلاطات .
- وجد 24 حالة من أصل 104 حالات (23%) فقط حضروا بكتلة منصفية عند تشخيص المرض , 6 حالات ممن طبقوا خطة ABVD و18 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :
  - في خطة ABVD : من أصل 6 حالات فقد حدث هجوع تام في 4 حالات (أي 66.7%) وتوفي حالتان (أي 33.3%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 4 حالات (أي 66.7%) .
  - في خطة MDH90 : من أصل 18 حالة فقد حدث هجوع تام في 16 حالة (أي 88.9%) وتوفي حالتان (أي 11.1%) وبقي على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات 16 حالة (أي 88.9%) .
- ووجد 80 حالة من أصل 104 حالات (77%) حضروا عند التشخيص بدون كتلة منصفية , 46 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و34 ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :
  - في خطة ABVD : من أصل 46 حالة حدث هجوع تام في 40 حالة (أي 86.9%) وتوفي 6 حالات (أي 13.1%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 40 حالة (أي 86.9%) .
  - في خطة MDH90 : من أصل 34 حالة حدث هجوع تام في 28 حالة (أي 82.3%) وتوفي 6 حالات (أي 17.7%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 26 حالة (أي 76.5%).



الشكل(22): مخطط يبين نسب وجود او عدم وجود الكتلة المنصفية عند التشخيص

مع وجود عامل إنذاري(الكتلة المنصفية)	خطة ABVD (6)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (18)حالة من أصل 52		P=0.206
	النتائج	4 هجوع تام (66.7%) و 2 وفاة (33.3%)	النتائج	16 هجوع تام (88.9%) و 2 وفاة (11.1%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	4 (66.7%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	16 (88.9%)	
بدون وجود عامل إنذاري(الكتلة المنصفية)	خطة ABVD (46) حالة من أصل 52		خطة MDH90 (34)حالة من أصل 52		P=0.569
	النتائج	40 هجوع تام (86.9%) و 6 وفاة (13.1%)	النتائج	28 هجوع تام (82.3%) و 6 وفاة (17.7%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	40 (86.9%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	26 (76.5%)	

الجدول (9) : يوضح علاقة العامل الإنذاري (الكتلة المنصفية) بنتائج كل من الخطتين .



الشكل (23) : مخطط يوضح علاقة العامل الإنذاري(الكتلة المنصفية) بنتائج كل من الخطتين

- من الجداول السابقة نلاحظ أنه :
  - في حالات المرضى الذين يحضرون بكتلة منصفية عند التشخيص تفوقت بشكل ملحوظ خطة MDH90 على خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة .
  - وفي حالات المرضى الذين يحضرون بدون الكتلة المنصفية تفوقت خطة ABVD بشكل طفيف على خطة MDH90 من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
  - لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود الكتلة المنصفية عند التشخيص , وكذلك لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال عدم وجود كتلة منصفية عند التشخيص (0.05<P-value) .

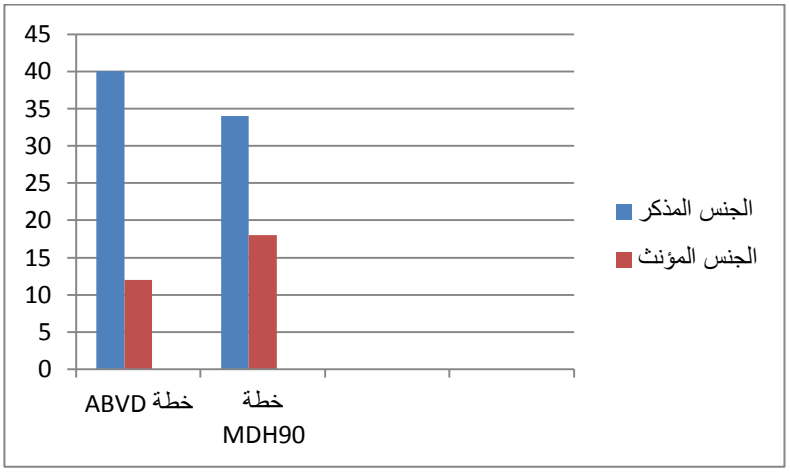
6. علاقة العامل الإنذاري (الجنس المذكر) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- يعتبر الجنس المذكر من عوامل الإنذار السيئ في لمفوما هودجكن .
- تم تقسيم عينات الدراسة إلى قسمين : الأول الجنس المذكر والثاني الجنس المؤنث وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المذكورتين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا على قيد الحياة لمدة سنتين دون اختلاطات .
- وجد 74 حالة جنس مذكر من أصل 104 (71%) , 40 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و 34 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :
  - في خطة ABVD : من أصل 40 حالة حدث هجوع تام في 34 حالة (85%) وتوفي 6 حالات (15%) وبقي لمدة سنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات 34 حالة (85%) .

- في خطة MDH90 : من أصل 34 حالة حدث هجوع تام في 32 حالة (94.1%) وتوفي حالتان (5.9%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 30 حالة (88.2%) .

- ووجد 30 حالة من أصل 104 جنس مؤنث (29%) ,12 ممن طبقوا خطة ABVD و18 ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

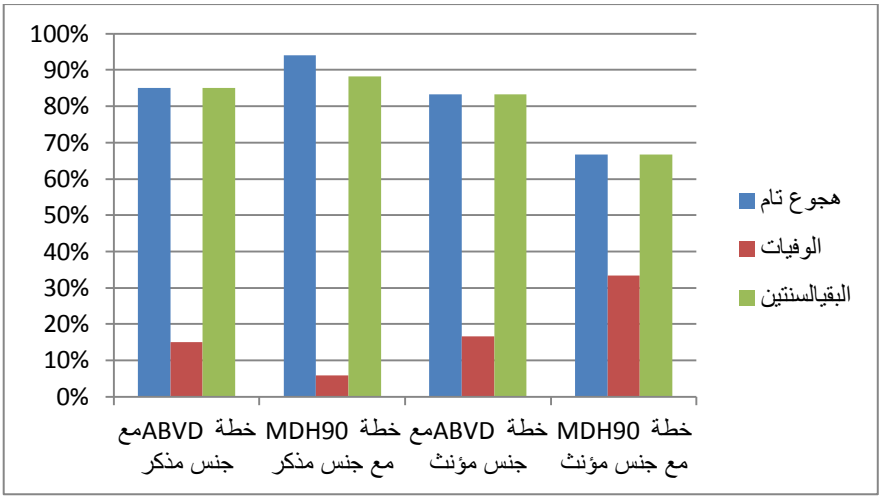
- في خطة ABVD : من أصل 12 حالة حدث هجوع تام في 10 حالات (83.3%) وتوفي حالتان (16.7%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 10 حالات (83.3%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 18 حالة حدث هجوع تام في 12 حالة (66.7%) وتوفي 6 حالات (33.3%) وبقي على قيد الحياة دون اختلاطات لسنتين 12 حالة (66.7%) .



الشكل (24) : مخطط يبين نسبة توزع الجنسين في لمفوما هودجكن بالخطتين

وجود عامل إنذاري(الجنس المذكر)	خطة ABVD (40)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (34)حالة من أصل 52		P=0.208
	النتائج	34 هجوع تام (85%) و 6 وفاة (15%)	النتائج	32 هجوع تام (94.1%) و 2 وفاة (5.9%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	34 (85%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	30 (88.2%)	
بدون وجود عامل إنذاري (الجنس المذكر) أي الجنس مؤنث	خطة ABVD(12)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (18)حالة من أصل 52		P=0.208
	النتائج	10 هجوع تام (83.3%) و 2 وفاة (16.7%)	النتائج	12 هجوع تام (66.7%) و 6 وفاة (33.3%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	10 (83.3%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	12 (66.7%)	

الجدول(10) : يبين علاقة العامل الإنذاري (الجنس المذكر) بنتائج كل من الخطتين .



الشكل (25) : مخطط يبين علاقة الجنس المذكر بنتائج كل من الخطتين

نلاحظ من الجداول السابقة :

- بوجود العامل الإنذاري الجنس المذكر تفوقت خطة MDH90 على خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- عندما الجنس مؤنث تفوقت خطة ABVD بشكل ملحوظ من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حالات الجنس المذكر وكذلك في حالات الجنس المؤنث (0.05<P-value) .

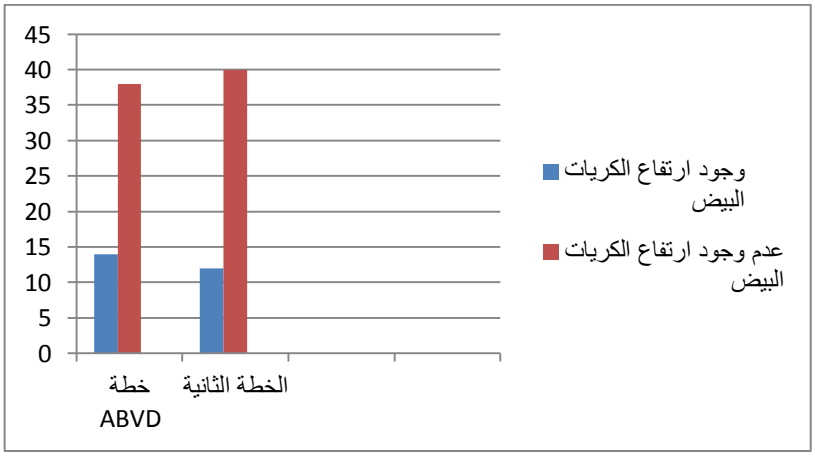
7. علاقة العامل الإنذاري (ارتفاع الكريات البيض >11500)في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين :

- يعتبر ارتفاع تعداد الكريات البيض >11500 عامل إنذار سيء في لمفوما هودجكن , تم تقسيم عينات الدراسة لقسمين : الأول بوجود هذا العامل الإنذاري والثاني بغياب هذا العامل الإنذاري وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لمدة سنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- وجد فقط 36 حالة من أصل 104 حالات (25%) لديهم ارتفاع تعداد الكريات البيض عند التشخيص >11500 , 14 ممن طبقوا خطة ABVD , و12 ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

- في خطة ABVD : من أصل 14 حالة حدث هجوع تام في 10 حالات (71.4%) وتوفي 4 حالات (28.6%) وبقي على قيد الحياة لسنتين بدون اختلاطات 10 حالات (71.4%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 12 حالة حدث هجوع تام في 8 حالات (66.7%) وتوفي 4 حالات (33.3%) وبقي لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات 6 حالات (50%).

- ووجد 78 حالة لم يحضروا بارتفاع تعداد الكريات البيض(75%) , 38 ممن طبقوا خطة ABVD و40 ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :

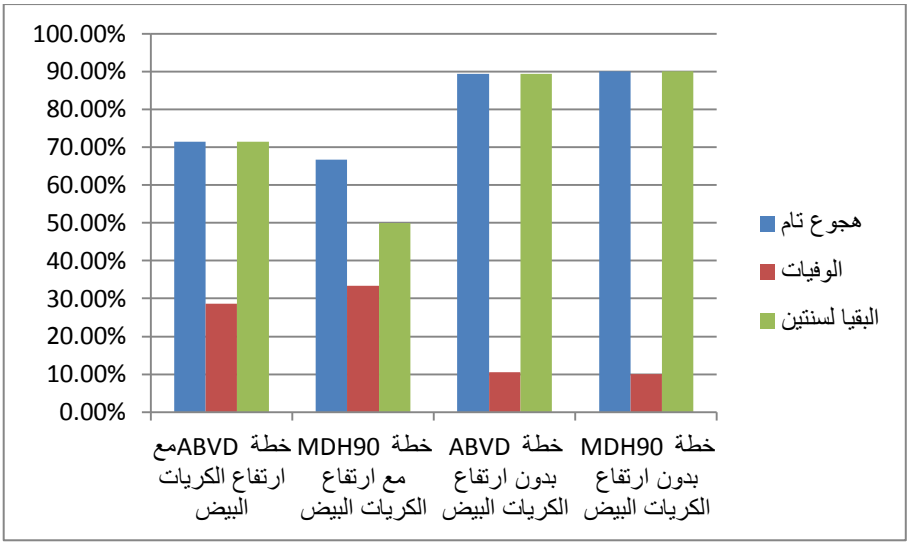
- في خطة ABVD : من أصل 38 حالة حدث هجوع تام في 34 حالة (89.4%) وتوفي 4 حالات (10.6%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 34 حالة (89.4%) .
- في خطة MDH90 : من اصل 40 حالة حدث هجوع تام في 36 حالة (90%) وتوفي 4 حالات (10%) وبقي على قيد الحياة لسنتين بدون اختلاطات 36 حالة (90%) .



الشكل (26) : يبين حالات وجود أو عدم وجود ارتفاع الكريات البيض

وجود عامل إنذاري(ارتفاع الكريات البيض أكثر من 11500)	خطة ABVD (14)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (12)حالة من أصل 52		P=0.793
	النتائج	10 هجوع تام (71.4%) و 4 وفاة (28.6%)	النتائج	8 هجوع تام (66.7%) و 4 وفاة (33.3%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	10 (71.4%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	6 (50%)	
عدم وجود عامل إنذاري(ارتفاع الكريات البيض أكثر من 11500)	خطة ABVD (38)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (40)حالة من أصل 52		P=0.939
	النتائج	34 هجوع تام(89.4%) و 4 وفاة (10.6%)	النتائج	36 هجوع تام (90%) و 4 وفاة (10%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	34 (89.4%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	36 (90%)	

الجدول (11) : يبين علاقة العامل الإنذاري(ارتفاع الكريات البيض>11500) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين



الشكل (27) : مخطط يوضح علاقة العامل الإنذاري (ارتفاع الكريات البيض>11500) بنتائج كل من الخطتين

نلاحظ من الجداول السابقة :

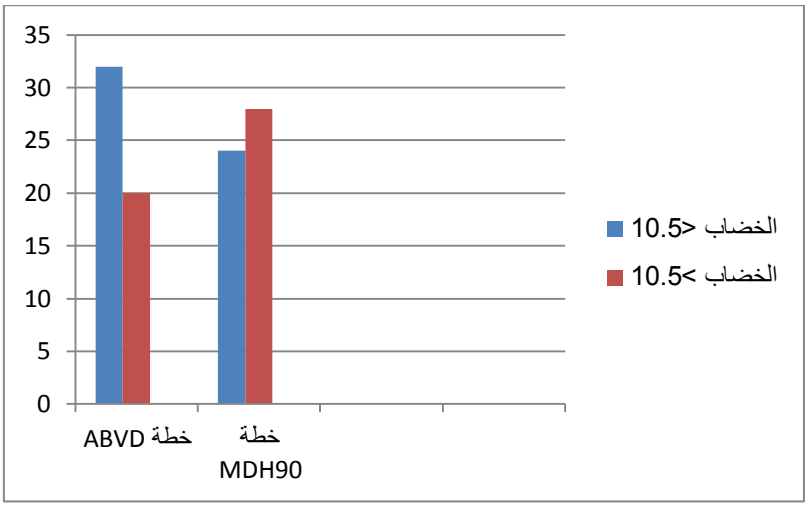
- في حال وجود ارتفاع الكريات البيض >11500 تتفوق خطة ABVD بشكل ملحوظ على خطة MDH90 من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- في حال عدم وجود ارتفاع الكريات البيض >11500 تتقارب الخطتين بشكل ملحوظ في جميع النتائج .
- لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود أو عدم وجود ارتفاع تعداد الكريات البيض >11500 (P-value>0.05) .

8. علاقة العامل الإنذاري (انخفاض خضاب الدم <10.5) في لمفوما هودجكن بنتائج كل من الخطتين:

- يعتبر انخفاض خضاب الدم <10.5غ/دل علامة إنذار سيء في لمفوما هودجكن , تم تقسيم عينات الدراسة إلى قسمين : الأول وجود انخفاض الخضاب والثاني عدم وجود انخفاض الخضاب وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المذكورتين من حيث الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- وجد 56 حالة من أصل 104 حالات (53.8%) حضروا عند التشخيص بانخفاض في خضاب الدم <10.5 غ/دل , 32 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و24 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالسابق :

- في خطة ABVD : من أصل 32 حالة حدث هجوع تام في 24 حالة (75%) وتوفي 8 حالات (25%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 24 حالة (75%) .
- في خطة MDH90 : من أصل 24 حالة حدث هجوع تام في 20 حالة (83.3%) وتوفي 4 حالات (16.7%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 18 حالة (75%).

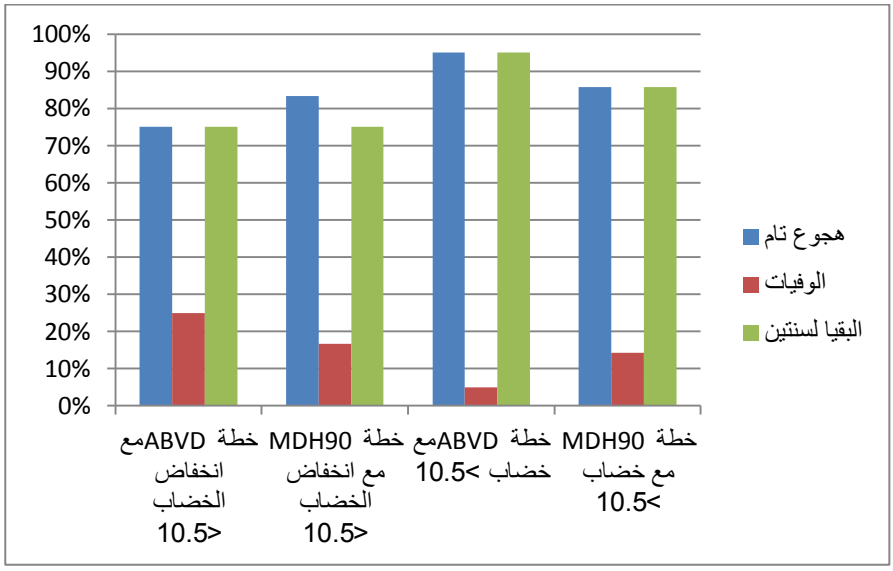
- ووجد 48 حالة بدون انخفاض للخضاب (46.2%) , 20 حالة ممن طبقوا خطة ABVD و28 حالة ممن طبقوا خطة MDH90 وكانت النتائج كالتالي :
  - في خطة ABVD : من أصل 20 حالة حدث هجوع تام في 19 حالة (95%) وتوفيت حالة واحدة (5%) وبقي على قيد الحياة 19 حالة (95%) .
  - في خطة MDH90 : من أصل 28 حالة حدث هجوع تام في 24 حالة (85.7%) وتوفي 4 حالات (14.3%) وبقي على قيد الحياة 24 حالة (85.7%) .



الشكل (28) : مخطط يبين نسب وجود انخفاض الخضاب في لمفوما هودجكن وتوزعها وفق الخطتين

وجود عامل إنذاري(انخفاض خضاب الدم أقل من 10,5)	خطة ABVD (32)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (24)حالة من أصل52		P=0.452
	النتائج	24 هجوع تام (75%) و 8 وفاة (25%)	النتائج	20 هجوع تام(83.3%) و 4 وفاة (16.7%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	24 (75%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	18 (75%)	
عدم وجود عامل إنذاري (انخفاض خضاب الدم أقل من 10,5)	خطة ABVD (20)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (28)حالة من أصل52		P=0.077
	النتائج	19 هجوع تام (95%) و1وفاة (5%)	النتائج	24 هجوع تام (85.7%) و 4 وفاة (14.3%)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	19 (95%)	البقيا لسنتين دون اختلاطات	24 (85.7%)	

الجدول (12) : يبين علاقة العامل الإنذاري (انخفاض الخضاب <10.5) بنتائج كل من الخطتين



الشكل (29) : مخطط يبين علاقة العامل الإنذاري (انخفاض الخضاب <10.5) بنتائج كل من الخطتين

- من الجداول السابقة نلاحظ :

- أنه بوجود العامل الإنذاري (انخفاض الخضاب <10.5غ/دل) تتفوق خطة MDH90 على خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات وتتساوى الخطتين في نسب البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات .
- عند غياب هذا العامل الإنذاري تفوقت خطة ABVD من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة بدون اختلاطات .
- لاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value) .

الاثار الجانبية للعلاج الكيماوي في لمفوما هودجكن :

- للعلاج الكيماوي اثار جانبية عديدة , تم البحث في رسالتنا عن أكثر الاثار الجانبية تواردا في الخطتين , وجدنا أن الإنتان هو أكثر الاثار الجانبية حدوثا وهوالأثر الجانبي المشترك بين الخطتين , حيث بلغت عدد المرضى الذين طوروا إنتانات خلال العلاج في خطة ABVD 12 مريض من أصل 52 (أي نسبة 23.1%) وعدد المرضى الذين طوروا إنتانات خلال العلاج الكيماوي في خطة MDH90 22 مريض من أصل 52 (أي نسبة 42.3%) , بالتالي نسبة حدوث الإنتان في خطة MDH90 أكثر من خطة ABVD . لاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال وجود الإنتان (0.05<P-value) .

	خطة ABVD	خطة MDH90
حدوث الإنتان	12 حالة من أصل 52 حالة (23.1%)	22 حالة من أصل 52 حالة (42.3%)
P=0.171		

الجدول (13) : يبين نسب حدوث الإنتان في كل من الخطتين

- كما لوحظ حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي تالي للعلاج بالانتراسكلينات , وهذا الأثر الجانبي لوحظ فقط عند تطبيق خطة MDH90 حيث بلغ عدد المرضى الذين طوروا هذا المرض 4 مرضى من أصل 52 (أي نسبة 7,7%) , ولم يلاحظ هذا الأثر الجانبي عند تطبيق خطة ABVD في العينات المدروسة لدينا .

	خطة ABVD	خطة MDH90
حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي	لا يوجد أي حالة أصيبت باعتلال عضلة قلبيّة ضخامي من بين العينات المدروسة (0%)	4 حالات من أصل 52 حالة (7.7%)

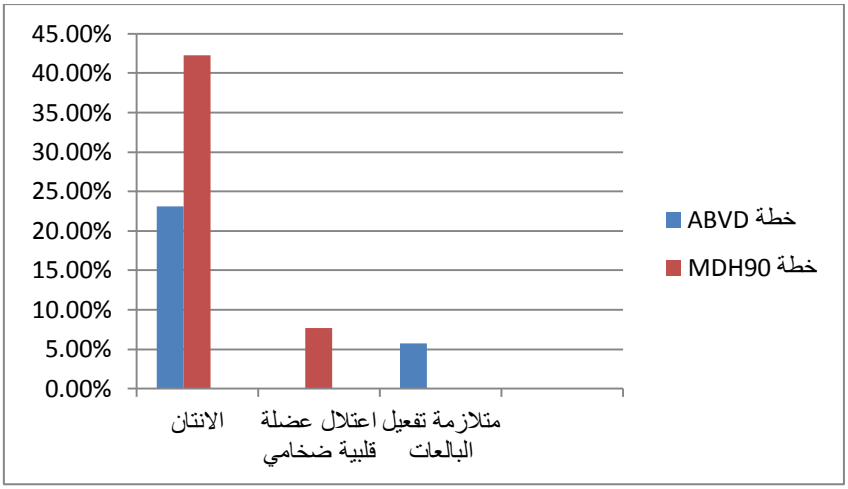
الجدول (14) : يبين نسب حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي في الخطتين

- كمالوحظ حدوث متلازمة تفعيل البالعات فقط عند المرضى الذين طبقوا خطة ABVD حيث بلغ عدد المرضى الذين طوروا هذه المتلازمة 3 مرضى من أصل 52 مريض (أي نسبة 5.7%) , ولم تلاحظ هذه المتلازمة عند المرضى الذين طبقوا خطة MDH90 .

	خطة ABVD	خطة MDH90
حدوث متلازمة تفعيل بالعات	3 حالات من أصل 52 حالة (5.7%)	لا يوجد أي حالة أصيبت بهذه المتلازمة من بين العينات المدروسة (0%)

الجدول (15) : يبين نسب حدوث متلازمة تفعيل البالعات في كل من الخطتين

- هناك بعض الاثار الجانبية كالارتكاسات التحسسية التالية لتطبيق العلاج الكيماوي وتأثير العلاج على الغدد الصم والتليف الرئوي التالي لعلاج بالبليومايسين وغيرها, وجدت في كلتا الخطتين ولكن لم نستطع إحصاءها لأن معظم الحالات لم تكن مسجلة على سجلات المرضى والغالبية تم تدبيرها في قسم الاسعاف وقسم الإقامة المؤقتة والعيادات التخصصية .



الشكل (30) : مخطط يبين نسبة حدوث الاثار الجانبية في الخطتين .

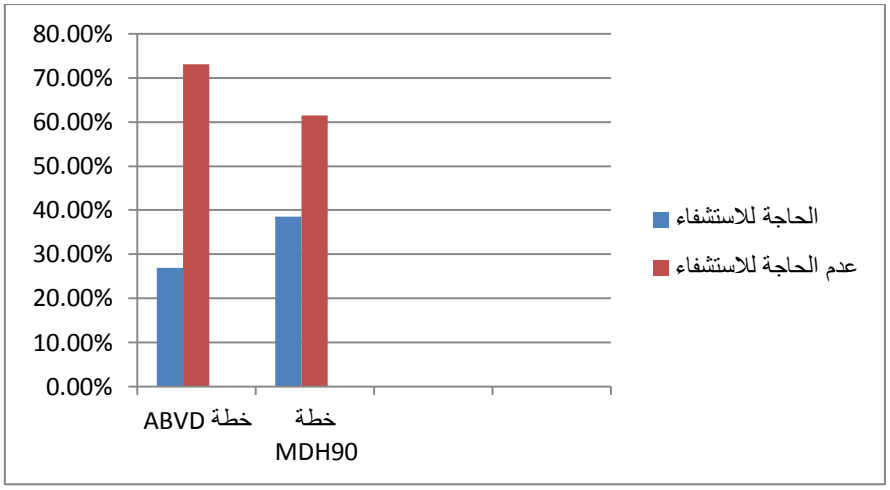
- نجد من الجداول السابقة أن خطة MDH90 (الخطة الثانية) أكثر احداثا للاثار الجانبية نسبة لخطة ABVD (الخطة الأولى) .

9. الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات في كل من الخطتين :

- تم دراسة عدد الحالات التي احتاجت للقبول في المشفى بسبب الاختلاطات في كل من الخطتين , تم تقسيم عينات الدراسة لقسمين : الأول نسبة الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات والثاني نسبة عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات وتمت مقارنة الخطتين وفق العينتين , ووجدنا أن نسبة الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات في خطة MDH90 (38.5%) وبالتالي تكون أكثر من خطة ABVD التي بلغت فيها نسبة الحاجة للاستشفاء (26.9%) . هذا وتوجد فروق إحصائية هامة بين الخطتين من حيث الحاجة للاستشفاء بسبب الإختلاطات (P-value=0.003) .

الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات	خطة ABVD(52)	خطة MDH90(52)	P=0.003
	% 26,9	% 38,5	
عدم الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات	خطة ABVD(52)	خطة MDH90(52)	P=0.118
	% 73,1	% 61,5	

الجدول (16) : يبين نسب الحاجة للاستشفاء في كل من الخطتين

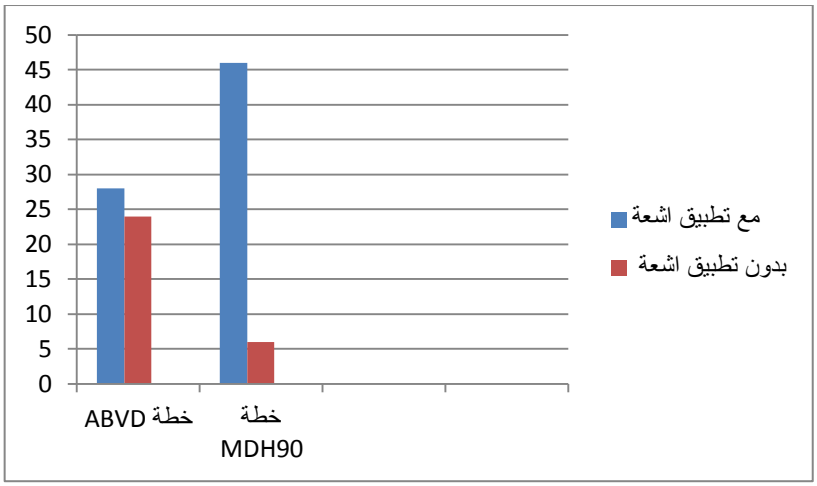


الشكل (31) : مخطط يبين نسب الحاجة للاستشفاء في الخطتين

10. دور تطبيق الاشعة في علاج لمفوما هودجكن :

- للأشعة دور هام في علاج لمفوما هودجكن , قمنا بدراستنا لسجلات المرضى بدراسة دور الأشعة من حيث نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات ولاحظنا من دراسة سجلات مرضى خطة ABVD أنه لم يتم تطبيق الأشعة إلا عند وجود بقيا ورمية بعد تطبيق 6 أشواط من الخطة , أما خطة MDH90 فتم تطبيق الأشعة في جميع الحالات , والحالات التي لم تطبق فيها الأشعة هم المرضى الذين توفوا خلال فترة تطبيق العلاج الكيماوي وقبل الوصول لتطبيق الأشعة .
- تم تقسيم عينات الدراسة لقسمين : الأول استخدام الاشعة والثاني عدم استخدام الأشعة وتمت مقارنة نتائج الخطتين وفق العينتين المذكورتين من حيث الهجوع التام (complete remission) والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- في خطة ABVD : من أصل 52 حالة وجدنا 28 حالة تم فيها تطبيق الأشعة وكانت النتائج كالتالي : حدث هجوع تام في 24 حالة (85.7%) وتوفي 4 حالات (14.3%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 24 حالة (أي 85.7%) . كما وجدنا 24 حالة لم يتم فيها تطبيق الأشعة وكانت النتائج كالتالي: حدث هجوع تام في 20 حالة (أي 83.4%) وتوفي 4 حالات (أي 16.6%) وبقي على قيد الحياة بدون اختلاطات 20 حالة (أي 83.4%) . أي نجد أن الأشعة قد حسنت نتائج علاج لمفوما هودجكن .
- في خطة MDH90 : من أصل 52 حالة تم تطبيق الأشعة ل 46 حالة وكانت النتائج كالتالي : حدث هجوع تام في 44 حالة (أي 95.6%) وتوفي حالتان (أي 8.7%) وبقي على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات 42 حالة (أي 91.3%) . أما الحالات التي لم تطبق أشعة في هذه الخطة كماذكرنا سابقا هي وفيات في مرحلة العلاج الكيماوي قبل الوصول للأشعة .
- لاتوجد فروق إحصائية بين نتائج الخطتين عند تطبيق الأشعة (0.05<P-value) , وتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال عدم تطبيق الأشعة (P-value=0.00002) ولكن هذه

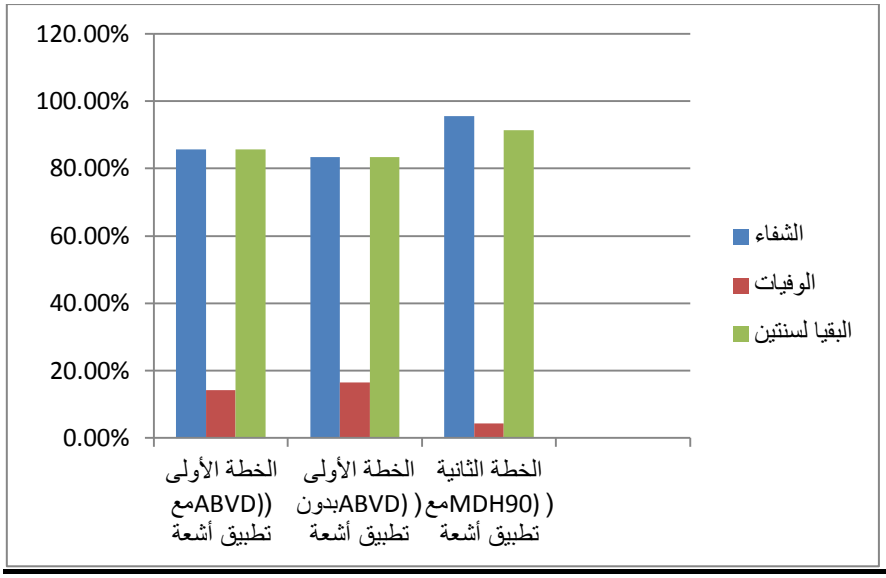
الفروق أتت من كون أن الحالات التي لم تطبق أشعة في خطة MDH90 هي الحالات التي توفيت خلال فترة العلاج الكيماوي قبل الوصول لمرحلة الأشعة كماذكرنا سابقا.



الشكل (32) : مخطط يبين عدد الحالات التي طبقت ولم تطبق أشعة في الخطتين

باستخدام الأشعة	خطة ABVD (28)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (46)حالة من أصل 52		P=0.129
	النتائج	24 هجوع تام (%85.7) 4 وفاة (%14.3)	النتائج	44 هجوع تام (%95.6) 2 وفاة (% 4.4)	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	(%85.7) 24	البقيا لسنتين دون اختلاطات	(%91.3) 42	
بدون استخدام الأشعة	خطة ABVD (24)حالة من أصل 52		خطة MDH90 (6)حالة من أصل 52		P=0.00002
	النتائج	20 هجوع تام (%83.4) 4 وفاة (% 16.6)	النتائج	هذه الحالات هي وفيات خلال فترة العلاج الكيماوي قبل الوصول لمرحلة الأشعة	
	البقيا لسنتين دون اختلاطات	(%83.4) 20	البقيا لسنتين دون اختلاطات		

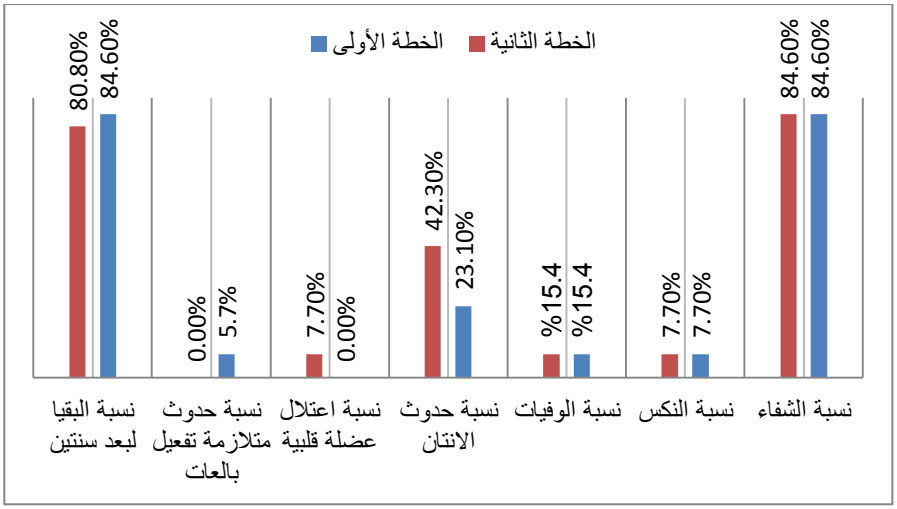
الجدول (17) : يبين نتائج تطبيق وعدم تطبيق الاشعة في كلتا الخطتين



الشكل (33) : مخطط يوضح نتائج تطبيق وعدم تطبيق الأشعة في الخطتين

11. مقارنة عامة شاملة بين الخطتين :

- تم اجراء مقارنة عامة بين الخطتين بغض النظر عن المؤشرات السابقة التي تداولناها في دراستنا , وجدنا أن الخطتين تساوتا في نسب الهجوع التام (complete remission) والوفيات والنكس حيث بلغت نسبة الهجوع التام 84.6% ونسبة الوفيات 15.4% ونسبة النكس 7.7% , بينما تفوقت خطة ABVD بنسب البقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات حيث وصلت النسبة ل84.6% مقابل 80.8% في خطة MDH90 . نسبة حدوث الإنتانات أعلى في خطة MDH90 من خطة ABVD حيث النسبة 42.3% في خطة MDH90 مقابل 23.1% لخطة ABVD . نسبة الاستشفاء في خطة MDH90 أكثر من خطة ABVD حيث وصلت ل38.% مقابل 26.9% لخطة ABVD . نسبة حدوث اعتلال عضلة قلبية ضخامي تالي للعلاج الكيماوي وصل ل7.7% في خطة MDH90 مقابل 0% في خطة ABVD . أما متلازمة تفعيل البالعات فحدثت في خطة ABVD بنسبة 5.7% مقابل 0% في خطة MDH90 . بالتالي خطة ABVD أفضل من حيث البقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات ومن حيث تقليل نسب الحاجة للاستشفاء وأقل إحداثا للاثار الجانبية .
- لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والنكس والبقيا لسنتين دون اختلاطات (0.05<P-value) , بينما توجد فروق هامة إحصائيا بين الخطتين من حيث الحاجة للاستشفاء (P-value=0.003) ومن حيث نسبة حدوث الإنتان (P-value=0.0003) .



الشكل (34) : مخطط بمقارنة عامة بين الخطتين

	خطةMDH90	خطةABVD	
P=0.1	% 84,6	% 84,6	**نسبة الهجوع التام**
P=0.1	% 7,7	% 7,7	**نسبة النكس**
P=0.1	% 15.4	%15.4	**نسبة الوفيات**
P=0.0003	% 42,3	% 23,1	**نسبة حدوث الإنتان**
-	% 7,7	% 0	**نسبة اعتلال عضلة قلبية**
-	% 0	% 5.7	**نسبة حدوث متلازمة تفعيل بالعات**
P=0.604	% 80,8	% 84,6	**نسبة البقيا لبعد سنتين**
0.003	%38.5	%26.9	**الحاجة للاستشفاء**

الجدول (18) : مقارنة عامة بين الخطتين

المناقشة

تعتبر لمفوما هودجكن ثالث أشيع سرطان في الطفولة بعد اللوكيميا وأورام الدماغ وتشكل 8.8% من جميع سرطانات الطفولة , تمت الدراسة على 104 مرضى نصفهم طبق لهم خطة ABVD ونصفهم طبق لهم خطة MDH90 (الخطة

المرحلية المعتمدة حاليا) , تعتبر العوامل التالية مؤشرات إنذارية في لمفوما هودجكن : وجود الأعراض العامة (B) , وجود ارتفاع ESRأوLDH , وجود مرحلة متقدمة للمرض (Stage4, Stage3B) , اصابة الذكور , الإصابة المنصفية , تعداد الكريات البيض>11500, وانخفاض الخضاب <10.5 غ/دل .

- وجدت الأعراض العامة (B) عند 62 حالة من أصل 104 حالات (أي نسبة 59.6%من المرضى) , وعند وجود هذه الأعراض كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل بشكل طفيف حيث بلغت نسب الهجوع التام فيها 83.3% مقابل 76.9% لخطة ABVD ونسب الوفيات فيها 16.7% مقابل 23.1% لخطة ABVD , وتقاربت نسب البقيا لمدة سنتين دون اختلاطات حيث كانت في خطة MDH90 77.8% مقابل 76.9% في خطة ABVD . ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين عند وجود هذه الأعراض (0.05<P-value) .

ولم تتواجد الأعراض (B) في 42 حالة (40.4%) وهنا كانت خطة ABVD هي الأفضل نتائجا بشكل طفيف حيث نسبة الهجوع التام فيها كانت 92.3% مقابل 87.5% لخطة MDH90 ونسب الوفيات 7.7% فيها مقابل 12.5% في خطة MDH90 ونسب البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات فيها 92.3% مقابل 87.5% في خطة MDH90 ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين (P-value<0.05) . في دراسة يونانية أجريت عام 2012 في أثينا وجدت الأعراض العامة (B) في 46% من المرضى وتوصلت الدراسة أنه لايوجد ارتباط بين وجود هذه الأعراض وإنذار العلاج ولكن تم ذكر أن هناك دراسات أخرى أثبتت وجود تأثير لهذه الأعراض على النتائج .(62) وفي دراسة لجامعة Munster في ألمانيا عام 2010 وجدت أن نسبة حدوث الأعراض العامة (B) هي 39% .(63)

- وجد ارتفاع الESR في 64 حالة من 104 حالات (61.5%) , وهنا كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل بشكل طفيف فنسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 82.4% مقابل 80% لخطة ABVD ونسب الوفيات فيها 17.6% مقابل 20% لخطة ABVD ونسب البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات فيها 80% مقابل 67.5% لخطة MDH90 .

ولم يحدث ارتفاع للESR في 40 حالة من 104 حالات (أي 38.5%) وهنا كانت نتائج خطة ABVD هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) كانت فيها 90.9% مقابل 88.9% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات فيها 9.1% مقابل 11.1% لخطة MDH90 ونسبة البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات فيها 90.9% مقابل 88.9% لخطة MDH90 , ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value) . في دراسة روسية لجامعة سان بطرس برغ نشرتها الصحيفة الأوروبية لعلم الأورام (Jurnal of Oncology) تبين أن نسبة حدوث العلامات الدموية في العينة المدروسة لديهم هي 61.7% وهذا يطابق نتائجنا . (66)

- وجد ارتفاع ال LDH في 66 حالة من 104 حالات (63.4%) , وهنا كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل بشكل طفيف جدا حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 82.4% مقابل 81.3% لخطة ABVD ونسبة الوفيات كانت 10% مقابل 11.1% لخطة ABVD أما نسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فقد تفوقت خطة ABVD بشكل ملحوظ حيث وصلت النسبة ل81.3% مقابل 76.5% لخطة MDH90 . ولم يحدث ارتفاع للLDH في 34 حالة (32.6%) وهنا كانت نتائج الخطتين متقاربتين بشدة مع تفوق طفيف لخطة ABVD حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها وصلت ل90% مقابل 88.9% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات فيها 10% مقابل 11.1% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 90% مقابل 88.9% لخطة MDH90 . ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في غيابه (0.05<P-value) .
- مرحلة الورم تعتبر متقدمة عندما يكون الورم بمرحلة (4أو 3B) , وجدنا 44 حالة من 104 (42.3%) وقد تساوت الخطتين في نسب الهجوع التام (complete remission) (72.7%) والوفيات (27.3%) ولكن خطة ABVD كانت أفضل من حيث البقيا لسنتين دون اختلاطات حيث كانت النسبة فيها 72.7% مقابل 63.6% لخطة MDH90 . ووجد 60 حالة (57.6%) بمرحلة غير متقدمة للورم (Stage 1,2,3A) وهنا تساوت نتائج الخطتين حيث نسب الهجوع التام (complete remission) كانت 93.4% والوفيات 6.6% والبقيا لسنتين دون اختلاطات 93.4% . ولاتوجد فروق حصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value) .
- وجدت الكتلة المنصفية في 24 حالة من أصل 104 (23%) وهنا كانت نتائج خطة MDH90 أفضل بشكل ملحوظ من نتائج خطة ABVD حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 88.9% مقابل 66.7% لخطة ABVD ونسبة الوفيات فيها 11.1% مقابل 33.3% ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 88.9% مقابل 66.7% لخطة ABVD . أما في حال عدم وجود الكتلة المنصفية فقد كانت نتائج خطة ABVD هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 86.9% مقابل 82.3% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات 13.1% مقابل 17.7% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات كانت فيها 86.9% مقابل 76.5% لخطة MDH90 .ولاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (P-value<0.05) .
- أما توزع الاصابة بين الجنسين في العينات المدروسة فقد كانت 71% ذكور مقابل 29%إناث (أي توزع الجنسين ذ/ث : 1/2.4), وفي حال الجنس المذكر فقد كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 94.1% مقابل 85% لخطة ABVD ونسبة الوفيات فيها 5.9% مقابل 15% لخطة ABVD ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 88.2% مقابل

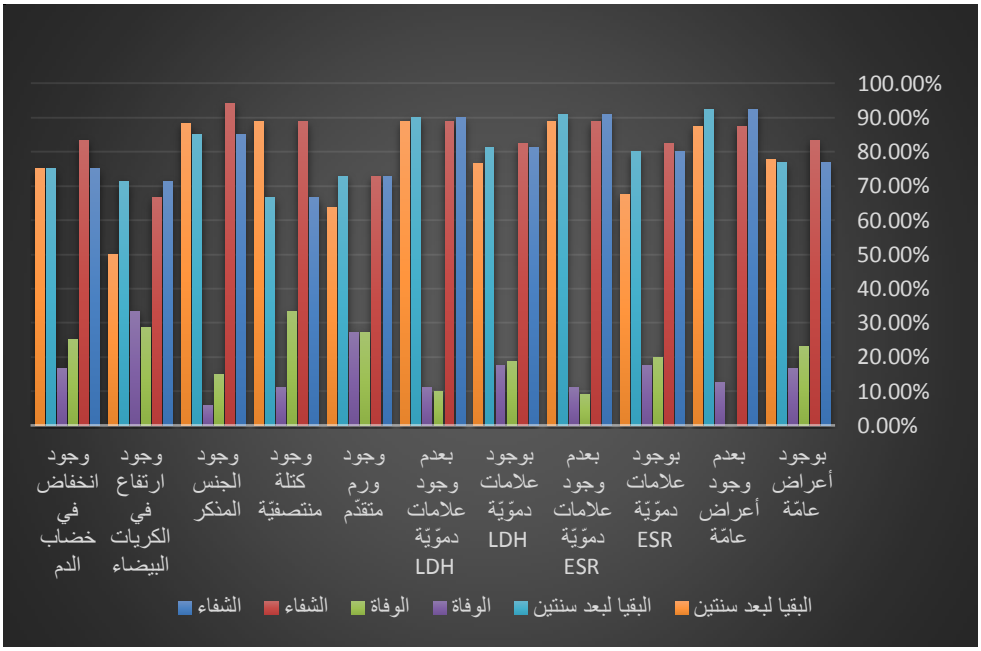
85% لخطة ABVD . أما في حال الجنس المؤنث فقد كانت نتائج خطة ABVD هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 83.3% مقابل 66.7% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات فيها 16.7% مقابل 33.3% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 83.3% مقابل 66.7% لخطة MDH90 . ولاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value) . في الدراسة الألمانية لجامعة Munster توصلت أن نسبة اصابة الذكور للاناث هي ذ/ث : 1/6 وفسرت الدراسة سبب هذا الفرق الكبير في الاصابة بين الجنسين هو عينة الدراسة المحدودة . (63)

- ارتفاع الكريات البيض >11500 وجد كعامل إنذاري في 26 حالة من 104 (25%) وهنا كانت نتائج خطة ABVD هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 71.4% مقابل 66.7% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات فيها 28.6% مقابل 33.3% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 71.4% مقابل 50% لخطة MDH90 . وهذا العامل الإنذاري لم يتواجد في 78 حالة من 104 (75%) وهنا كانت نتائج الخطتين متقاربتين حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) بخطة ABVD 89.4% مقابل 90% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات 10.6% في خطة ABVD مقابل 10% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات في خطة ABVD 89.4% مقابل 90% لخطة MDH90 . ويوجد تأثير لارتفاع الكريات البيض على النتائج والبقيا لسنتين دون اختلاطات نسبة لخطة MDH90 وذلك بقيمة احصائية (P-value=0.002) وهذه العلاقة غيرموجودة نسبة لخطة ABVD(0.05<p-value) . ولاتوجد فروق إحصائية هامة في نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value).
- انخفاض الخضاب <10.5 غ/دل وجد كعامل إنذاري في 56 حالة من 104(83.3%) وهنا كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 83.3% مقابل 75% لخطة ABVD ونسبة الوفيات فيها 16.7% مقابل 25% لخطة ABVD أمانسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فكانت متساوية في الخطتين (75%) . ولم يتواجد هذا العامل الإنذاري في 48 حالة من 104 (46.2%) وهنا كانت نتائج خطة ABVD هي الأفضل حيث نسبة الهجوع التام (complete remission) فيها 95% مقابل 85.7% لخطة MDH90 ونسبة الوفيات فيها 5% مقابل 14.3% لخطة MDH90 ونسبة البقيا لسنتين دون اختلاطات فيها 95% مقابل 85.7% لخطة MDH90 . ويوجد تأثير لانخفاض الخضاب على النتائج والبقيا لسنتين دون اختلاطات نسبة لخطة ABVD وذلك بقيمة احصائية (P-value=0.015) وهذه العلاقة غير موجودة في خطة MDH90 (P-value>0.05) . ولاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود هذا العامل الإنذاري وكذلك في حال غيابه (0.05<P-value) .

- وبشكل عام فإن العوامل الإنذارية تؤثر على النتائج والبقيا لسنتين دون اختلاطات نسبة لخطة ABVD بقيمة احصائية (P=0.042) ونسبة لخطة MDH90 بقيمة احصائية (P=0.007) .

خطة ABVD	خطة MDH90
0.042	0.007

الجدول (19) :تأثير العوامل الإنذارية على نتائج الخطتين



الشكل (35) : مخطط يبين النسب المئوية لنتائج الخطتين بوجود المؤشرات السابقة

	الهجوع التام (complete remission)		الوفاة		البقيا لبعد سنتين دون اختلاطات		p-value
	خطة ABVD	خطة MDH90	خطة ABVD	خطة MDH90	خطة ABVD	خطة MDH90	
بوجود أعراض عامّة	%76.9	%83.3	%23.1	%16.7	%76.9	%77.8	0.528
بعدم وجود أعراض عامّة	%92.3	%87.5	%7,7	%12.5	%92.3	%87.5	0.606
بوجود علامات دموّيّة ESR	%80	%82.4	% 20	%17.6	%80	%67.5	0.810
بعدم وجود علامات دموّيّة ESR	%90.9	%88.9	% 9.1	%11.1	%90.9	%88.9	0.823
بوجود علامات دموّيّة LDH	%81.3	%82.4	%18.7	%17.6	%81.3	%76.5	0.908
بعدم وجود علامات دموّيّة LDH	%90	%88.9	% 10	%11.1	%90	%88.9	0.911
وجود ورم بمرحلة متقدّمة	%72.7	%72.7	%27.3	%27.3	%72.7	%63.6	0.99
عدم وجود مرحلة متقدمة للورم	%93.4	%93.4	%6.6	%6.6	%93.4	%93.4	1
وجود كتلة منصفيّة	%66.7	%88.9	%33.3	%11.1	%66.7	%88.9	0.206
عدم وجود كتلة منصفية	%86.9	%82.3	%13.1	%17.7	%86.9	%76.5	0.596
وجود الجنس المذكر	% 85	%94.1	% 15	%5.9	% 85	%88.2	0.208
الجنس المؤنث	%83.3	%66.7	%16.7	%33.3	%83.3	%66.7	0.208
وجود ارتفاع في الكريات البيضاء>11500	%71.4	%66.7	%28.6	%33.3	%71.4	% 50	0.793
عدم ارتفاع كريات البيض >11500	%89.4	%90	%10.6	%10	%89.4	%90	0.939
وجود انخفاض في خضاب الدم<10.5	% 75	%83.3	% 25	%16.7	% 75	%75	0.452
عدم وجود انخفاض الخضاب <10.5	%95	%85.7	%5	%14.3	%95	%85.7	0.077

الجدول (20) : يوضح نتائج الخطتين بالنسب المئوية بوجود المؤشرات السابقة

- هناك مجموعة من الاثار الجانبية للعلاج الكيماوي لكل من الخطتين , وأكثر الاثار الجانبية تواردا هو الإنتان حيث تواجد بنسبة 32.7% في كل العينات المدروسة , ونسبة حدوث الإنتان أكبر في خطة MDH90 (42.3%) نسبة لخطة ABVD (23.1%) , ولاتوجد فروق إحصائية بين نتائج الخطتين في حال حدوث الإنتان (0.05<P-value) , ولكن هناك فروق إحصائية هامة بين الخطتين في نسبة حدوث الإنتان (P-value =0.0003) . ومن الاثار الجانبية التي لوحظت في سجلاتنا حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي التالي للعلاج بالانتراسكلينات وقد لوحظ هذا الاعتلال فقط في المرضى الذين

طبقوا خطة MDH90 المرحلية (7.7%) ولم يلاحظ هذا الاعتلال في المرضى الذين طبقوا خطة ABVD (0%) , وهناك أيضا حدوث لمتلازمة تفعيل البالعات لوحظ فقط في خطة ABVD (5.7%) ولم تلاحظ في سجلات مرضى خطة MDH90 (0%) . هناك بعض الاثار الجانبية لم نتمكن من إحصائها وذلك بسبب تدبيرها في شعبة الاسعاف والاقامة المؤقتة. وقد تطابقت نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة اليونانية عام 2012 التي أكدت أن خطة MDH90 أكثر احداثا لاعتلال العضلة القلبية الضخامي وأن خطة ABVD هي أقل الخطط إحداثا للاثار السمية . (62) كما أكدت الدراسة الروسية في جامعة سان بطرس برغ والتي نشرتها الصحيفة الأوروبية لعلم الأورام أن إنتان الدم وحمى نقص العدلات أكثر حدوثا في خطة MDH90 مقارنة بخطة ABVD حيث النسبة في المرحلة 1و2 للمرض كانت 13.8% في خطة MDH90 مقابل 12.5% لخطة ABVD وفي المرحلة 3و4 للمرض كانت النسبة في خطة MDH90 6.2% مقابل 4.4% لخطة ABVD . (66)

- الحاجة للقبول في المشفى بسبب اختلاطات العلاج لوحظت في كلا الخطتين لكن أكثر سبب لها كان الإنتان وكانت خطة MDH90 المرحلية هي الأكثر حاجة للاستشفاء بنسبة (38.5%) بينما نسبة الحاجة للاستشفاء في خطة ABVD كانت (26.9%) . وتوجد فروق إحصائية هامة بين الخطتين في نسبة حدوث الحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات (P-valu=0.003) .
- لاحظنا من دراستنا لسجلات مرضانا أن للأشعة دور مهم في تحسين النتائج والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات , في خطة ABVD لاحظنا من سجلات المرضى أن تطبيق الأشعة اقتصر على حالات النكس أو البقيا الورمية بعد تطبيق 6 أشواط من الخطة أما في حالات الهجوع التام دون بقيا بعد 6 أشواط لم يتم تطبيق الأشعة , وبتطبيق الأشعة كانت نسب الهجوع التام فيها85.7% والوفيات 14.3% والبقيا لسنتين دون اختلاطات 85.7% بينما في حال عدم تطبيق الأشعة في الحالات التي كانت شافية بعد 6 أشواط فكانت نسب الهجوع التام (complete remission) 83.4% والوفيات 16.6% والبقيا لسنتين دون اختلاطات 83.4% . أما خطة MDH90 فدائما كان تطبيق الأشعة يتبع العلاج الكيماوي والحالات التي لم تطبق أشعة هي فقط الحالات التي توفيت أثناء العلاج الكيماوي ولم تصل لمرحلة العلاج الشعاعي وكانت نسب الهجوع التام (complete remission) للمرضى الذين طبقوا أشعة فيها 95.6% والوفيات 4.4% والبقيا لسنتين دون اختلاطات 91.3% . بالتالي في الحالات التي طبقت أشعة كانت نتائج خطة MDH90 هي الأفضل . وهذه النتيجة تقاربت مع دراسة ألمانية نشرتها الجمعية الأمريكية لعلم الأورام (American Society of Clinical Oncology) حيث درست دور الأشعة على العلاج وكانت نسبة الهجوع التام (complete remission) النهائي بتطبيق الأشعة 98.5%– 97.2% والوفيات 6.4%– 8.1% والبقيا بدون اختلاطات 85.8% – 84.2% وقد أكدت هذه الدراسة على ضرورة وأهمية تطبيق الأشعة في جميع حالات لمفوما هودجكن بعد إنهاء أشواط العلاج الكيماوي. (61) ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين في حال تطبيق الأشعة (0.05<P-value) .

- بمقارنة عامة لنتائج الخطتين بغض النظر عن وجود وعدم وجود العوامل الإنذارية السابقة تساوت نسب الهجوع التام (complete remission) في الخطتين 84.6% ونسب النكس 7.7% ونسب الوفيات 15.4% ولكن خطة ABVD كانت أفضل في البقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات حيث النسبة 84.6% مقابل 80.8% لخطة MDH90 . ولاتوجد فروق إحصائية هامة بين نتائج الخطتين بشكل عام (0.05<P-valu) . هناك دراسة تونسية أكدت أن نسبة البقيا دون اختلاطات في خطة MDH90 تصل ل76%. (67) وفي دراسة أجريت في صحيفة فرنسية (Jurnale de pediatrea) قارنت بين نتائج تطبيق خطة ABVD وتطبيق خطة OPPA والتي هي جزء من بروتوكول MDH90 توصلت إلى أنه لايوجد فروق إحصائية بين الخطتين من حيث البقيا على قيد الحياة بدون اختلاطات ومن حيث الهجوع التام.(68)

وفي دراسة أوروبية في كتاب Trends of Hodgkin Disease كانت نتائج الخطتين متقاربة من حيث نسبة البقيا ل5سنوات خالية من المرض ففي خطة ABVD كانت 89% وفي خطة VBVP كانت 78%–91% وفي خطة OPPA كانت 95%–84% . (69)

الاستنتاج

- تعتبر العوامل التالية عوامل إنذارية في لمفوما هودجكن ولها تأثير كبير على نتائج العلاج : الأعراض العامة (B) , العلامات الدموية (ESR,LDH) , الكتلة المنصفية , مرحلة الورم المتقدمة (3B,4), الجنس المذكر , ارتفاع الكريات البيض >11500 , انخفاض خضاب الدم <10.5غ/دل .
- تعتبر خطة MDH90 أفضل في حال وجود أعراض عامة (B) , وخطة ABVD أفضل عند عدم وجود هذه الأعراض وذلك من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين دون اختلاطات .
- تعتبر خطة MDH90 أفضل بشكل طفيف بوجود العلامات الدموية التالية (ارتفاع ESR,LDH أو انخفاض الخضاب<10.5غ/دل) , أما في حال عدم وجود هذه العلامات تكون خطة ABVD أفضل وذلك من حيث نسب الهجوع التام والوفيات والبقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات .
- تتساوى نتائج الخطتين في حال وجود مرحلة متقدمة للورم لكن البقيا لسنتين دون اختلاطات أفضل بتطبيق خطة ABVD , بينما عندما مرحلة الورم غير متقدمة تتساوى الخطتين بجميع النتائج .
- تعتبرخطة MDH90 أفضل نتائجا في حال وجود كتلة منصفية أو الجنس المذكر , بينما في حال الجنس مؤنث أو عدم وجود كتلة منصفية فخطة ABVD هي الأفضل .
- تعتبرخطة ABVD هي الأفضل نتائجا عند ارتفاع الكريات البيض >11500 وتتقارب نتائج الخطتين في حال عدم وجود هذا الارتفاع .

- لكن بالدراسات الاحصائية تبين أنه لاتوجد فروق هامة إحصائيا بين نتائج الخطتين في حال وجود أي عامل من العوامل الإنذارية سابقة الذكر وكذلك في حال عدم وجود هذه العوامل .
- بشكل عام وبغض النظر عن هذه العوامل الإنذارية فقد أثبتت الدراسة الاحصائية تساوي نتائج العلاج للخطتين من حيث نسب الهجوع التام والنكس والوفيات وتتفوق خطة ABVD قليلا في معدلات البقيا لسنتين على قيد الحياة دون اختلاطات , ولاتوجد فروق احصائية هامة بين نتائج الخطتين (P-value>0.05).
- تعتبرخطة MDH90 أكثر إحداثا للتأثيرات الجانبية نسبة لخطة ABVD وأكثر تسبيبا للحاجة للاستشفاء بسبب الاختلاطات , وتوجد فروق هامة إحصائيا بين الخطتين في نسبة إحداث الإنتان ونسبة الحاجة للاستشفاء.
- تعتبرالأشعة عنصر هام في علاج لمفوما هودجكن وقد ساهم في تحسين نتائج العلاج , ولاتوجد فروق هامة احصائيا بين نتائج الخطتين عند تطبيق الأشعة .

التوصيات

- دراسة العوامل الإنذارية السابقة بشكل دقيق لكل مريض عند التشخيص , وضرورة أخذها بعين الاعتبار في تحديد الخط العلاجي للورم .
- إجراء دراسات مستقبلية على الخطتين بوجود هذه العوامل الإنذارية تتضمن عدد أكبر من الحالات في مجموعات الدراسة تشمل الأطفال والبالغين مع أهمية إجراء دراسة أوسع على الخطتين في كل مرحلة من مراحل الورم على حدى حيث أن خطة MDH90 تتميز باعتمادها على مرحلة الورم في تحديد أدوية العلاج بالتالي كمية وعنف العلاج الكيماوي يتناسب طردا مع مرحلة الورم . حيث لم نجد أي دراسة عالمية قارنت بين نتائج الخطتين وفق كل عامل إنذاري على حدى .
- ضرورة تطبيق الأشعة عند جميع مرضى لمفوما هودجكن بعد إنهاء العلاج الكيماوي .
- تحسين ظروف العقامة والعزل الإنتاني لتقليل نسب الوفيات بسبب الإنتان , وتقديم النصائح للأهل حول كيفية الحفاظ على عقامة مريض السرطان وكيفية العزل والتعامل عند مخالطته لأي مريض إنتاني وضرورة الاتصال بالطبيب المختص عند تطور أي أعراض على المريض .
- المراقبة الحثيثة للعضلة القلبية بإجراء إيكو قلب بشكل دوري لجميع مرضى لمفوما هودجكن الذين يعالجون بالانتراسكلينات وذلك للكشف المبكر عن الحالات التي تطور اعتلال عضلة قلبية ضخامي .
- كماذكرنا سابقا تساوت الخطتين في نسب الهجوع التام والوفيات والنكس , خطة ABVD أفضل بقليل في معدلات البقيا على قيد الحياة لسنتين دون اختلاطات وأقل إحداثا للاثار الجانبية للعلاج وأقل تسبيبا للاستشفاء التالي للاختلاطات , وخطة MDH90 كانت أفضل نتائجا في وجود بعض العوامل الإنذارية

إضافة لاعتمادها على مرحلة الورم لتحديد نمط العلاج . ولكن لاتوجد فروق هامة إحصائيا في نتائج الخطتين (P-value>0.05) . ولكن هناك فروق هامة إحصائيا في نسبة إحداث الإنتان ونسبة الحاجة للاستشفاء بين الخطتين حيث خطة MDH90هي الأكثر إحداثا للاثار الجانبية وللاستشفاء.

الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول
1	التلوينات المناعية المميزة لأنماط لمفوما هودجكن
2	التصنيف المرحلي للمفوما هودجكن
3	حقول العلاج الشعاعي حسب مناطق الاصابة
4	خطط العلاج الكيماوي في لمفوما هودجكن الناكسة
5	علاقة الاعراض العامة (B)بنتائج كل من الخطتين
6	علاقة ارتفاع ESRبنتائج كل من الخطتين
7	علاقة ارتفاع LDH بنتائج كل من الخطتين
8	علاقة مرحلة الورم بنتائج كل من الخطتين
9	علاقة الكتلة المنصفية بنتائج كل من الخطتين
10	علاقة الجنس المذكر بنتائج كل من الخطتين
11	علاقة ارتفاع الكريات البيض>11500 بنتائج كل من الخطتين
12	علاقة انخفاض الخضاب<10.5 بنتائج كل من الخطتين
13	نسب حدوث الإنتان في الخطتين
14	نسب حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي في الخطتين
15	نسب حدوث متلازمة تفعيل البالعات في الخطتين
16	نسب الحاجة للاستشفاء في الخطتين
17	نتائج تطبيق وعدم تطبيق الأشعة في الخطتين
18	مقارنة عامة بين الخطتين
19	تأثير العوامل الإنذارية على نتائج الخطتين
20	نتائج الخطتين بالنسب المئوية بوجود المؤشرات الإنذارية السابقة

الأشكال

رقم الشكل	اسم الشكل
1	أشكال الخلايا الورمية في لمفوما هودجكن
2	النمط العقيدي مع سيطرة لمفاويات
3	النمط المصلب العقيدي
4	النمط مختلط الخلوية
5	نمط نضوب اللمفاويات
6	النمط الغني باللمفاويات
7	خطة ABVD
8	خطة VBVP
9	خطة COPP/ABV
10	خطة IVA70
11	خطة OPPA
12	خطة COPP
13	خطة DHAP
14	عدد الحالات مع أو بدون أعراض عامة(B) في الخطتين
15	علاقة الأعراض العامة(B) بنتائج كل من الخطتين
16	نسب وجود وعدم وجود ارتفاعESR في الخطتين
17	علاقة ارتفاع ESR بنتائج كل من الخطتين
18	نسب وجود أو عدم وجود ارتفاع LDH في الخطتين
19	علاقة ارتفاع LDH بنتائج كل من الخطتين
20	نسب وجود مرحلة الورم المتقدمة وغيرالمتقدمة في الخطتين
21	علاقة مرحلة الورم بنتائج كل من الخطتين
22	نسب وجود وعدم وجود الكتلة المنصفية في الخطتين
23	علاقة الكتلة المنصفية بنتائج كل من الخطتين
24	نسبة توزع الاصابة بين الجنسين في كل من الخطتين
25	علاقة الجنس المذكر بنتائج كل من الخطتين
26	وجود أو عدم وجود ارتفاع الكريات البيض في الخطتين
27	علاقة ارتفاع الكريات البيض >11500 بنتائج كل من الخطتين
28	وجود أو عدم وجود انخفاض الخضاب <10.5 في الخطتين
29	علاقة انخفاض الخضاب <10.5 بنتائج كل من الخطتين
30	نسبة حدوث الاثار الجانبية في الخطتين
31	نسبة الحاجة للاستشفاء في الخطتين
32	عدد الحالات التي طبقت ولم تطبق الأشعة في الخطتين
33	نتائج تطبيق وعدم تطبيق الأشعة في الخطتين
34	مقارنة عامة بين الخطتين
35	النسب المئوية لنتائج الخطتين بوجود المؤشرات السابقة

المراجع

1. Arya LS, Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkins disease. *Indian Pediatr*. 2005 Nov. 42(11):1115-28.
2. Glaser SL, Clarke CA, Nugent RA, Stearns CB, Dorfman RF. Social class and risk of Hodgkin's disease in young-adult women in 1988-94. *Int J Cancer*. 2002 Mar 1. 98(1):110-7.
3. Robertson VL, Anderson CS, Keller FG, Halkar R, Goodman M, Marcus RB, et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1. 80(2):324-32.
4. Schwartz CL, Kaplan J, Chen L, Hutchison RE, Kelly KM, Wolden SL. Albumin: A Predictor of EFS in MC Hodgkin Lymphoma. *Pediatrirc Blood and Cancer*. 2012. 59:978.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008. Vol 2:
6. Küppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Jan. 12(1 Suppl 1):66-76.
7. . Sternberg C. Uber eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukmie verlaufende Tuberculose des lymphatischen.*Apparates Z Heilkd 1898;19:21.*
8. . Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis.Johns Hopkins Hosp Rep 1902;10:133.
9. . Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 1970;73(6):881–895.
10. . Longo DL, Young RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986;4(9):1295–1306.
11. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. J Clin Oncol 1987;5(1): 27–37.
12. . Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327(21):1478–1484.
13. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. Epidemiol Rev 1984;6: 76–106.
14. Spitz MR, Sider JG, Johnson CC, et al. Ethnic patterns of Hodgkin's disease incidence among children and adolescents in the United States, 1973–82. J Natl Cancer Inst 1986;76(2):235–239.
15. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States,1992–2001. Blood 2006;107(1):265–276.
16. Principles and practice of pediatric oncology. Philp Pizzo – David Poplack .2011. sexth edition.

17. Goldin LR, McMaster ML, Ter-Minassian M, et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma:evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. J Med Genet 2005;42(7):595–601.
18. Andriko JA, Aguilera NS, Nandedkar MA, et al. Childhood Hodgkin's disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein-Barr virus. Mod Pathol 1997;10(4):366–371.
19. Khalidi HS, Lones MA, Zhou Y, et al. Detection of Epstein-Barr virus in the L & H cells of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: report of a case documented by immunohistochemical, in situ hybridization, and polymerase chain reaction methods. Am J Clin Pathol 1997;108(6):687–692.
20. www.Medscape.com/pediatric.
21. Stein H, Delsol G, Pileri S, et al. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds. World Health Organization classification of tumors: tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press,2001:237–253.
22. Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a comparative immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 1999;23(1):27–33.
23. . Donaldson SS, Hudson M, Oberlin O, et al. Pediatric Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, et al., eds. Hodgkin's disease. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:531–605.
24. Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, et al. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. Int J Cancer 1995;61(2):165–169.
25. Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, et al. Hodgkin lymphoma in very young children: clinical characteristics and outcome of treatment. Leuk Lymphoma 2008;49(5):910–916.
26. Uccini S, Monardo F, Stoppacciaro A, et al. High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. Int J Cancer 1990;46 (4):581–585.
27. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood 2000;96(5):1889–1899.
28. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed.Lyon, France: IARC Press, 2008:321–334.
29. Krikorian JG, Portlock CS, Mauch PM. Hodgkin's disease presenting below the diaphragm: a review. J Clin Oncol 1986;4(10):1551–1562.
30. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease.Cancer 1985;56(12):2874–2880.
31. Feiner AS, Mahmood T, Wallner SF. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. JAMA 1978;240(25):2738–2740.
32. Kaplan H. Hodgkin's disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
33. Tan CT, De Sousa M, Good RA. Distinguishing features of the immunology of Hodgkin's disease in children. Cancer Treat Rep 1982;66(4):969–975.
34. Cline MJ, Berlin NI. Anemia in Hodgkin's disease. Cancer 1963;16:526–532.
35. Xiros N, Binder T, Anger B, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. Eur J Haematol 1988;40(5):437–441.

36. Sonnenblick M, Kramer R, Hershko C. Corticosteroid responsive immune thrombocytopenia in Hodgkin's disease.Oncology 1986;43(6):349–353.
37. Bradley SJ, Hudson GV, Linch DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Hodgkin's disease: a report of eight cases.Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993;5(6):355–357.
38. Licup AT, Campisi P, Ngan BY, et al. Progressive transformation of germinal centers: an uncommon cause of pediatric cervical lymphadenopathy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132(7):797–801.
39. Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, et al. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. AJR Am J Roentgenol 1982;138(3):491–494.
40. Leite NP, Kased N, Hanna RF, et al. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies. Radiographics 2007;27(6): 1613–1634.
41. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucoseP.661for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. Blood 1999;94(2):429–433.
42. Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. Leuk Lymphoma2004;45(1):85–92.
43. Guermazi A, Brice P, de Kerviler EE, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. Radiographics.2001;21(1):161–179.
44. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification.Cancer Res 1971;31(11):1860–1861.
45. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol 2002;20(18):3765–3771.
46. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1997;15(8):2769–2779.
47. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2015. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed: August 22, 2015.
48. [Guideline] Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep. 25 Suppl 3:iii70-5. [Medline]. [Full Text].
49. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001.
50. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol*. 2004 Jan. 5(1):11-8. [Medline]
51. Staal SP, Ambinder R, Beschorner WE, Hayward GS, Mann R. A survey of Epstein-Barr virus DNA in lymphoid tissue. Frequent detection in Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol*. 1989 Jan. 91(1):1-5. [Medline].

52. Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol*. 1991 Dec. 139(6):1259-65. [Medline]. [Full Text].
53. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, Jaffe ES, Carrington M, Tucker MA, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. *Blood*. 2002 Jan 15. 99(2):690-3. [Medline].
54. Cozen W, Li D, Best T, Van Den Berg DJ, Gourraud PA, Cortessis VK, et al. A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood*. 2012 Jan 12. 119(2):469-75. [Medline]. [Full Text].
55. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2002 Sep. 13(9):1370-7. [Medline].
56. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19. 339(21):1506-14. [Medline]. [Full Text].
57. 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 Feb 10. 25(5):571-8. [Medline]. [Full Text].
58. Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller RP, et al. Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1. 83(1):268-76. [Medline].
59. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8. 357(19):1916-27. [Medline]. [Full Text].
60. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15. 22(14):2835-41. [Medline].
61. Involved-Field Radiotherapy Is Equally Effective and Less Toxic Compared With Extended-Field Radiotherapy After Four Cycles of Chemotherapy in Patients With Early-Stage Unfavorable Hodgkinâ€ ™s Lymphoma: Results of the HD8 Trial of the German Hodgkinâ€ ™s Lymphoma Study Group
62. Successful Treatment in Children with Hodgkin Lymphoma in Greece; A 20-Year Experience in a Single Institution.Apostolos Pourtsidis,1 Dimitrios Doganis,1 Margarita Baka,1 Despina Bouhoutsou,1 Maria Varvoutsi,1 Maria Synodinou,2 Katerina Strantzia,3 and Helen Kosmidis1.
63. Hodgkin Lymphoma at the Paediatric Oncology Unit of Gabriel Touré Teaching Hospital, Bamako, Mali: 5-Year Experience.B. Togo,1 F. Traoré,1 A. P. Togo,2 C. B. Traoré,3 K. Dumke,4 M. Diawara,1 A. A. Diakité,1 M. Sylla,1 F. Traoré-Dicko,1 B. Traoré,1 and T. Sidibé1.
64. Hodgkin lymphoma treatment protocols .http://emedicine.medscape.com/article/2006680-overview.
65. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving thetherapeutic index Division of Pediatric Hematology/Oncology/Stem Cell Transplantation, Columbia University Medical Center, New York, NY.
66. Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents: A Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study.Svetlana A. Kulyova and Boris A. KolyginDepartment of

Children's Oncology and Hematology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya Street, Pos. Pesochny, St. Petersburg 197758, RussiaReceived 3 December 2010; Revised 10 February 2011; Accepted 23 March 2011.

67. [Pediatric Hodgkin disease in south Tunisia: a study of 23 cases].**[Article in French]Khanfir A1, Toumi N, Masmoudi A, Hdiji S, Elloumi M, Makni S, Boudaouara T, Daoud J, Frikha M**.
68. Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective studyAdriana Morais;I Mário Henrique M. Barros;II Rocio Hassan;III Vera L. L. Morais;I Maria Tereza C. MunizIV .
69. Trends in Hodgkin's Disease Research - Page 78 - Google Books Result*https://books.google.com/books?isbn=1594543402*Beverley C. Heinz - 2005 - Medical