الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
قسم الأورام

دراسة إحصائية مستقبلية للمفوما لاهودجكن خبرة مشفى البيروني الجامعي

Prospective Statistical Study about NonHodgkin's Lymphoma ,experience of Albayruni Hospital

دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في المعالجة الكيماوية للأورام

إشراف
الأستاذ الدكتور
آصف ديوب

برئاسة
الأستاذ الدكتور
أمين سليمان

تقديم الدكتورة
لانا البحرة

2012م

الفهرس

الموضوع	رقم الصفحة
ملخص	4
الدراسة النظرية	7
مقدمة	7
الوبائيات	7
الانتشار	9
معدل الوقوع المضبوط حسب العمر	9
الآلية الإمراضية:	10
العوامل الإنتانية	11
التعرض البيئي والمهني	13
الغذاء وأمور أخرى	13
تمايز البائيات والتائيات	14
التشريح والتوصيف الشكلي للنسج اللمفية الطبيعية	15
الأعراض	16
التشخيص	17
التصنيف المرحلي	18
المشعر الإنذاري الدولي	19
درجات الحالة الوظيفية	20
الأنماط النسيجية:	21
تنشؤات الخلية البائية:	22
اللمفوما واللوكيميا اللمفوبلاستيك	22
الابيضاض اللمفاوي المزمن	23
لمفوما الخلية البلاسمية وفالدشتروم	25
اللمفوما الهامشية خارج العقدية	27
اللمفوما الهامشية العقدية	28
اللمفوما الهامشية الطحالية	29
اللمفوما الجريبية	30
لمفوما مانتل	32
اللمفوما البائية الكبيرة المنتشرة	34
اللمفوما المنصفية البدئية	36
اللمفوما البائية الكبيرة داخل الوعائية	38
اللمفوما البائية كبيرة الخلايا، النمط الحبيبي اللمفاوي	39
لمفوما الانصباب البدئي	40
لمفوما ولوكيميا بوركيت	41

تنشؤات الخلية التائية والقاتلة:..... 42
اللمفوما واللوكيميا اللمفوبلاستيك..... 42
اللمفوما واللوكيميا التائية عند البالغين..... 43
اللمفوما التائية المحيطية..... 45
اللمفوما التائية الوعائية..... 46
اللمفوما التائية / لمفوما الخلايا القاتلة النمط الأنفي..... 47
اللمفوما التائية من النمط المعوي..... 49
اللمفوما التائية الكبدية الطحالية..... 50
اللمفوما التائية المشابهة للنخرة الشحمية..... 51
اللمفوما التائية الأنابلاستيك النمط الجهازي..... 53
اللمفوما التائية الأنابلاستيك الشكل الجلدي..... 54
الدراسة العملية 53
خلفية البحث..... 53
أهداف البحث..... 53
تصميم البحث..... 53
تحليل البيانات..... 55
مضامين البحث..... 55
الاعتبارات الأخلاقية..... 55
المخطط الزمني للبحث..... 55
الموارد المتاحة..... 55
الميزانية..... 56
الملاحق..... 56
عدد الحالات..... 57
توزع الإصابة حسب الجنس..... 57
توزع الإصابة حسب العمر..... 57
توزع الإصابة حسب المنطقة الجغرافية..... 57
توزع الإصابة حسب العادات الشخصية..... 57
توزع الإصابة حسب التعرض للإشعاع..... 58
توزع الإصابة حسب عوامل الخطورة:..... 58
فيروس الأبشتاين بار..... 58
فيروس التهاب الكبد c..... 58
فيروس الأيدز..... 58
جرثومة الهلكوباكتر بيلوري..... 58
زرع الأعضاء..... 59
توزع الإصابة حسب المهنة..... 59
توزع الإصابة حسب الوضع المادي..... 59
القصة العائلية..... 59
السوابق الشخصية..... 59

دراسة الأنماط النسيجية ودرجة اللمفوما..... 60
دراسة المرحلة السريرية لحظة التشخيص..... 62
دراسة الفترة الفاصلة ما بين بدء الأعراض ووضع التشخيص..... 62
دراسة العرض الأولي أو العلامة الأولية..... 63
دراسة موضع الإصابة الأولي..... 64
دراسة العوامل الإنذارية..... 65
دراسة الحالة الوظيفية والمشعر الإنذاري الدولي..... 66
دراسة إصابة النقي..... 66
دراسة انحلال الدم ونقص الصفيحات المناعي..... 67
المناقشة..... 68
توزع الإصابة حسب الجنس..... 68
توزع الإصابة حسب العمر..... 70
توزع الإصابة حسب المنطقة الجغرافية..... 72
توزع الإصابة حسب العادات الشخصية..... 73
توزع الإصابة حسب عوامل الخطورة..... 74
توزع الإصابة حسب المهنة..... 78
توزع الإصابة حسب الوضع المادي..... 79
القصة العائلية..... 80
السوابق الشخصية..... 81
دراسة الأنماط النسيجية و درجة اللمفوما..... 83
دراسة المرحلة السريرية لحظة التشخيص..... 86
دراسة العوامل الإنذارية..... 87
دراسة الحالة الوظيفية و المشعر الإنذاري الدولي..... 88
دراسة إصابة النقي..... 89
دراسة انحلال الدم و نقص الصفيحات المناعي..... 90
مقارنة مع الدراسات الباكستانية ودراسة COCR..... 91
الخلاصة..... 94
التوصيات..... 96
المراجع..... 97

ملخّص

- تمّ إجراء هذه الدّراسة ما بين 2009/3/1 و 2010/2/28, و تضمّنت **350 مريضا**, مع استثناء الأعمار الأصغر من 15 سنة, حيث شكّل الذّكور 62%, و الإناث 38%, و العمر الوسطي عند التّشخيص 50.3 سنة. أعلى نسبة من المرضى كانت ما بين (45–54) سنة.
- و كان 88% منهم من الطبقة الفقيرة.
- أعلى نسبة من المرضى كانت من محافظة دمشق و ريفها (22%), و أخفضها من محافظة القنيطرة (2%).
- بلغت نسبة المدخّنين بين المرضى 58% من مرضى اللّمفوما بشكل عام, و 100% من مرضى اللّمفوما الجريبيّة.
- بلغت نسبة الإصابة بالملويّة البوّابيّة 28% فقط من مرضى اللّمفومات المعديّة.
- شكّل المزارعون 12% من المرضى المراجعين, و المدرّسون 4%.
- لم يتواجد لدى أي مريض سوابق مرض مناعي من الأمراض المعروفة التي تؤهّب للمفوما.
- توزعت النسب بين الأنماط التشريحية المرضية على النحو التالي: البائية الكبيرة المنتشرة 33.4%, الابيضاض اللمفاوي المزمن 21.7%, الجريبية 6.6%, البائية المنتشرة الكبيرة و الصغيرة (المختلطة) 5.1%, المالتوما 5.1%, لمفوما طليعة الخلايا التائية 5%, المنصفية البدئية 4.3%, التائية المحيطية 3%, لمفوما طليعة الخلايا البائية 2.6%, مانتل 2.6%, بوركيت 2%, الأنابلاستيك كبيرة الخلايا الجهازية 2%, لمفوما الخلايا البلاسمية و فالدشتروم 1.7%, الهامشية العقدية 1.1%, لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية 1.%, لمفوما الخلايا التائية و القاتلة النمط الأنفي 0.6%, الفطار الفطراني 0.6%, الهامشية الطحالية 0.3%, الأنابلاستيك كبيرة الخلايا الجلدية 0.3%, لمفوما البالغين التائية 0.3%, اللمفوما التائية المعوية 0.3%, داء كاسلمان 0.3%. و لم تتواجد ولا حالة من: لمفوما الانصباب البدئي, الإميونوبلاستيك الوعائية, المشابهة للنخرة الشحمية, الكبدية الطحالية, لمفوما النمط الحبيبي اللمفاوي, كبيرة الخلايا داخل الوعائية.
- بعد استثناء مرضى ال CLL/SLL, و مرضى لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية, بقي 270 مريضًا توزّعوا بالمراحل السريرية على الشكل الآتي: المرحلة الأولى 22%, الثانية 23%, الثالثة 19%, الرابعة 36%.
- العوامل الإنذارية, بلغت نسبها كما يلي: انخفاض الخضاب إلى أقل من 11 مغ/دل وجد عند 65% من المرضى, انخفاض الألبومين ما دون القيمة الطبيعية وجد عند 46.2%, ارتفاع حمض البول أعلى من الطبيعي وجد عند 22%, ارتفاع LDHأعلى من الطبيعي وجد عند 13.7%, و ارتفاع β2 µG وجد عند5.7% من المرضى.
- أشيع عرض أوّلي كان الضّخامات العقديّة بنسبة 36%, و أشيع أماكن الإصابة الأوليّة كانت العقد اللّمفيّة بنسبة 47.6%.

Abstract

- This study took place between **1/3/2009** and **28/2/2010**, It included **350 patients** with the exception of who were younger than 15 years old. The patients were divided between 62% males and 38% females.

  The median age at diagnosis was 50.3 years, and the highest percentage of the patients came from the (45-54) year's old category.

- 88% of the patients belonged to poor social status.
- Damascus and its country side contributed in the largest number of patients (22%), meanwhile, Al Qunaiterah shared only with 2%.
- 58% of NHL patients were smokers and 100% of Follicular lymphoma patients in particular.
- Only 28% of the gastric lymphoma patients were infected with H.P.
- 12% of the patients were farmers, and 4% were teachers.
- None of the patients had a history of any of the immune diseases known to cause lymphoma.
- Non-Hodgkin's Lymphoma subtypes ratios were distributed in our study as follows: DLBCL 33.4%, CLL/SLL 21.7%, Follicular 6.6%, Diffuse Mixed small and large 5.1%, Maltoma 5.1%, Lymphoblastic T 5%, Primary Medistinal 4.3%, Peripheral T cell NOS 3%, Lymphoblastic B 2.6%, Mantle 2.6%, Burkitt 2%, Anaplastic Large Systemic 2%, LPL and Waldenström 1.7%, Nodal Marginal Zone 1.1%, Primary CNS 1.%, NK/ T cell Nasal Type 0.6%, Mycosis Fungoids/Sezary 0.6%, Splenic Marginal Zone 0.3%, Anaplastic Large Cutaneous 0.3%, ATL 0.3%, Enteropathy Type T cell 0.3%, and Castleman Disease 0.3%. And neither of these subtypes existed in our study: Primary Effusion, Angioimmunoblastic, Subcutaneous Panniculitis Like, Hepatosplenic, Lymphomatoid Granulomatosis, Intravascular Large B cell lymphoma.

- After exclusion of CLL/SLL and Primary CNS patients, remained 270 patients divided as follows: Stage I %22, Stage II %23, Stage III %19, and Stage IV %36.
- The prognostic factors had their share in this study: HGB was below 11 in %65 of the patients, Albumin below normal levels in 46.2%, elevated Uric Acid above normal in 22%¸elevated LDH above normal in 13.7%, and elevated ß2microglobulin in 5.7% of the patients.
- The most common presentation was lymphadenopathy (36%), and the most common primary location was lymph nodes (52%).

الدراسة النظرية

مقدمة:

لقد بقي معروفًا لأكثر من ثلاثين سنة أنّ بعض مرضى لمفوما لاهودجكن يمكن أن يشفوا بالعلاج الكيماوي. في العقد الماضي أدّى التطوّر في الطب الجزيئي إلى تفتّح رؤى مثيرة للحماس في بيولوجيا لمفوما لاهودجكن.

وقد أصبح دور بعض الفيروسات والبكتريا في تَسبّبها لبعض أنواع اللمفومات واضحًا وجليًّا للعيان. كما تمّ تحديد المستضدّات الموجودة على سطح الخليّة، والتي تشكّل هدفًا للمعالجة بالأضداد وحيدة النّسيلة والمعالجة المناعيّة الشعاعيّة.

وأكثر من ذلك. لقد وفّر التّعرّف على طرق نقل الإشارة داخل الخلويّة الأساسيّة، وعلى نتائج تحليل التّعبير المورّثي فرصًا عديدة للمعالجة الهدفيّة .

مع كلّ هذه التطوّرات لوحظ تحسّن ملحوظ بالبقيا عند المرضى المصابين بلمفوما لاهودجكن العدوانيّة، وخُلِق أملٌ كبير للمرضى المصابين بالأنماط المخاتلة.

الوبائيّات:

تعتبر لمفومات لاهودجكن، وداء هودجكن الخباثات الدّموية الأكثر حدوثًا في الولايات المتّحدة الأميركيّة. كما تشكّل حوالي 4-5% من كل حالات السّرطان الحديثة التّشخيص[60].

وتعد خامس أشيع سبب للوفيّات الناتجة عن السّرطان. وتحتل المرتبة الثانية من حيث كونها أسرع السّرطانات نموًّا عندما يتعلق الحديث بالوفيّات. قد تختلف معدّلات الحدوث الدّولية لدرجةٍ قد تصل إلى خمسة أضعاف. وأعلى معدّلات حدوث مسجّلة هي في الولايات المتحدة الأمريكيّة.[5] وكذلك في أوروبّا وأستراليا، وأخفضها عمومًا هي في آسيا[60].

لم يتغيّر معدّل البقيا الكلّي (Overall survival) للمرضى البالغين المصابين بالّلمفوما المخاتلة خلال العشرين سنة الأخيرة... أما معدّل البقيا للبالغين المصابين بالّلمفوما العدوانيّة فقد تحسّن بشكل ملحوظ عندما تمّت مشاركة العلاج الكيماوي مع الرّيتوكسيماب(Rituximab)[13]...

بالنّسبة للخباثات عند الأطفال، تحتل اللمفوما المرتبة الثالثة من حيث الشّيوع، حيث تشكّل 15% من الخباثات عند الأطفال، مع وقوع 1700 حالة جديدة سنويّا[29][60].

هنالك زيادة مفاجئة في معدلات الحدوث في حالات لمفوما لاهودجكن خلال الأربع عقود الأخيرة وقد تمّت الإشارة إليها بـ: لمفوما لاهودجكن وبائية. وأسبابها غير واضحة تمامًا...[5]

وهذه الزيادة حصلت على حساب معظم الأنماط التّشريحيّة المرضيّة، ولكنّ الزيادة العظمى على حساب اللمفومات العدوانية(Aggressive).. وإنّ الزيادة في حالات لمفومات الجهاز العصبي المركزي البدئية مرتبطة في جزء منها بإصابات لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية لدى مرضى الإيدز[17]... ولو أنّ الزيادة في معدّلات الحدوث هذه حدثت قبل انتشار الإيدز بشكل وبائي، وحدثت عند غير المصابين بالإيدز[18][13]...

هنالك اختلافات في التوزّع الجغرافي للأنماط النّسيجية للمفوما لاهودجكن.. مثال على ذلك الشكل الوبائي للمفوما بوركيت والذي أكثر ما يشاهد عند الأطفال في إفريقيا المداريّة.

كما تمَّ تسجيل حالات لمفوما معديّة في شمال إيطاليا بنسبٍ أعلى من غيرها من المناطق.

وحالات اللمفوما التّائية الأنفية وهي أكثر شيوعًا في الصّين.[58]

لمفوما الأمعاء الدّقيقة المحدّدة (Certain small intestinal lymphoma) وهي أكثر شيوعًا في الشرق الأوسط.

واللمفوما/ اللوكيميا التائية عند البالغين وهي أكثر شيوعًا في جنوبي اليابان والكاريبي. وأظهرت عدة تقارير معدّل حدوث أخفض من غيره للّمفوما الجريبيّة في آسيا والدّول النامية. كما أنّ معدّل الحدوث للّمفوما الجريبيّة عند الآسيويّين الّذين هاجروا إلى الولايات المتحدة أخفض بالمقارنة مع الأجيال التي أتت بعده، ممّا يقترح التّأثير البيئي.[5]

كما لوحظت اختلافات في التوزّع الجغرافي لكل من لمفوما مانتل، اللمفوما التّائية المحدّدة، واللمفومات خارج العقدية البدئية[36].

ما يزال سبب الزيادة في معدلات حدوث لمفوما لاهودجكن غير مفسَّر، ولكن تؤخذ بعين الاعتبار عوامل مثل زيادة دقّة التّشخيص، وفيروس عوز المناعة المكتسب[17]، والتّعرّض المهني لبعض العوامل المسرطنة[15].

وبالتطرّق لبعض الإحصائيات الأميركية، لمفوما لاهودجكن هي سابع أشيع سرطان عند الذكور والإناث. الأميركان الأفارقة لديهم معدّلات حدوث للمفوما لاهودجكن أكثر من البيض، وذلك من عمر المراهقة إلى منتصف الخمسينات، ولكن من منتصف الخمسينات فما فوق تزداد معدّلات الحدوث عند البيض مقارنة مع الأفارقة.[5][30]

بالنّسبة للنّساء، الهيسبان (الخلاسيّين) يأتون بالمرتبة الثانية بعد البيض من ناحية الحدوث. لاهودجكن هي خامس أشيع سرطان عند الهسبان، حيث تشكل 9% من السّرطانات عند هذه المجموعة[36] .

وبناءً على المعدّلات من عام 2006 إلى عام 2008، فإن 2.13% من الرجال والنّساء المولودين اليوم سيتم تشخيص لمفوما لاهودجكن لديهم في وقتٍ ما خلال حياتهم.

يمكن كذلك التّعبير عن هذا الرّقم بطريقة أخرى: $\frac{1}{47}$ من الرّجال والنّساء سيتم تشخيص لمفوما لاهودجكن لديهم خلال حياتهم.

وبطريقة أخرى: 0.86% من الرجال سيصابون بلمفوما لاهودجكن ما بين الخمسين والسبعين مقارنةً مع 0.64% من النساء[29][30].

الانتشار: **Prevalence**:

في 1 /كانون الثاني/ 2008 في الولايات المتحدة الأميركية، كان يوجد تقريبًا حوالي 454.378 رجل وامرأة على قيد الحياة، ممّن كان لديهم قصّة إصابة بلمفوما لاهودجكن : 235.433 رجل مقابل 218.945 امرأة، وقد تضمّن هذا الرّقم أيّ شخص كان على قيد الحياة بتاريخ 1 /كانون الثاني/ 2008 ممن سبق تشخيصهم بلمفوما لاهودجكن بأي تاريخ سابق لهذا التاريخ، متضمنًا من لديهم مرض فعّال، والّذين شفوا من مرضهم[29].

معدّل الحدوث المضبوط حسب العمر: **Age adjusted incidence**[60]

ارتفعت نسبة الإصابة باللمفوما أكثر من 82% من عام 1975 وحتى عام 2007 بمعدّل زيادة سنوية 2.7%

بالنسبة للإناث بين عمر 20 و 24 سنة هناك زيادة 1.8 لكل 100000

بالنسبة للذكور بين عمر 20 و 24 سنة هناك زيادة 2.9 لكل 100000

بالنسبة للإناث بين عمر 60 و 64 سنة هناك زيادة 39 لكل 100000

بالنسبة للذكور بين عمر 60 و 64 سنة هناك زيادة 54.2 لكل 100000

الآلية الإمراضية:

سبب معظم حالات لمفوما لاهودجكن غير معروف، ولكن هناك عدد من الأمراض المورّثيّة والعوامل البيئية والإنتانية تترافق مع حدوث اللمفوما. ما يزال موضوع لمفومات لاهودجكن العائلية مثيرًا للجدل، ولكن أظهرت بعض الدراسات خطر إصابة أعلى عند أخوة وأقارب الدرجة الأولى للمرضى المصابين باللّمفوما أو بخباثات دمويّة أخرى.[7]

كما أنّ هناك متلازمات عوز مناعي وراثي نادرة تترافق بخطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن بنسبةٍ قد تصل إلى 25% تتضمّن هذه المتلازمات[13]:

- Severe Combined immunodeficiency
- Hypogammaglobulinemia
- Common variable immunodeficiency
- Wiskott Aldrich syndrome
- Ataxia Telangiectasia

واللّمفومات المترافقة بهذه الأدواء غالبًا ما تترافق مع فيروس الأبشتاين بار وتتظاهر بمظاهر مختلفة من فرط تصنّع خلايا بائيّة متعدد النّسيلة، إلى اللّمفومات وحيدة النّسيلة.

وبالإضافة إلى حالات عوز المناعة الوراثي[23]، هناك عدد من الحالات المكتسبة تترافق مع زيادة خطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن، مثل الإصابة باللّمفوما عند مرضى الإيدز[18]، وبعد زراعة الأعضاء (بسبب تناول المريض الأدوية المثبّطة للمناعة)[2][9].

كما يزداد خطر الإصابة باللّمفوما عند مرضى اضطرابات المناعة الذاتية كالتهاب المفاصل الرّثياني، الصّدف، ومتلازمة جوغرن. فخطر تطوير لمفوما عند مريض جوغرن يزداد من 30 إلى 40 ضعف، وعادةً ما تكون لمفوما هامشيّة (Marginal)[2][59]

الدّاء الزلاقي يترافق مع الإصابة بلمفوما Enteropathy type intestinal T cell lymphoma السيئة الإنذار[54][59].

يذكر كذلك أنّ الأدوية المستخدمة في علاج هذه الأمراض قد تزيد خطر الإصابة باللّمفوما[23].

الجدير بالذكر أن خطورة الإصابة تزداد بتقدّم العمر حيث تحدث الإصابة بالأشكال الأكثر شيوعًا ما بين الستين والسبعين من العمر[30]. كما أن الرجال معرّضون للإصابة أكثر من النّساء.[58]

العوامل الإنتانية:

- **EBV:**

يترافق دنا(DNA) فيروس ابشتاين بار مع 95% من حالات لمفوما بوركيت الوبائيّة (Endemic)، ويترافق بشكل أقل شيوعًا مع لمفوما بوركيت المعزولة.[57]

تمّت ملاحظة نموذج A ونموذج B من هذا الفيروس[13].

غير معروف تمامًا العلاقة الفعلية والآلية التي يتسبب فيها الفيروس باللّمفوما. لأنه ليس كلّ الحالات مترافقة مع EBV. ولكن يفترض أنّ الإصابة المبكّرة بالفيروس، وبالتّضافر مع العوامل المحيطية، يزيد من عدد الخلايا السّليفة (Precursor) المصابة بالفيروس وبالتالي خطر حدوث الخطأ المورّثي [13].

بالإضافة إلى أن الفيروس قد يحتوي على عوامل نجاة الورم.

كما ينسب إلى هذا الفيروس الاضطرابات اللمفية التكاثرية التالية لزرع الأعضاء[9]، بعض اللمفومات عند مرضى الإيدز[17]، وبعض اللمفومات عند مرضى نقص المناعة الولادي.[2]

فعليًا كل مرضى الإيدز المصابين بلمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية مصابون بفيروس EBV في السّلالة الورميّة[18].

عند أسوياء المناعة تقوم الخلايا التّائية بتثبيط التّكاثر المحدث بالفيروس. أمّا من كانت لديهم مناعة الخلايا التّائية مثبّطة، تتكاثر السّلالات البائية التي حوّلتها الفيروسات مؤدية إلى حدوث اللّمفوما. يشاهد فيروس EBV مع فيروس HHV_8 في Primary effusion lymphoma.[57]

الجدير بالذّكر أنّ فيروس EBV قد يكون مسئولاً عن التّسبب بلمفوما لاهودجكن التي تصيب الأعمار ما بين السّتين والتّسعين[57].

على كلّ حال فإن الفيروس ليس المسبّب الوحيد. لذلك فإن الناس المصابين بال EBV ليس لديهم بالضّرورة زيادة في خطر الإصابة باللّمفوما بالمستقبل[33][57].

- **Simian Virus 40 (SV40)**: عدّة أبحاث أكّدت وجود دنا الفيروس في أكثر من 40% من العيّنات النّسيجيّة للمفوما لا هودجكن[13].

- **Human T cell lymphotropic virus Type I (HTL V-1)**:

وهو من فيروسات الرنا(RNA) ومسؤول عن الإصابة باللمفوما التّائية عند البالغين (ATL) واعتلال النقي المترافق بالـ HTL V-1(HTL V-1 associated myelopathy). ينتقل عن طريق الإرضاع، الجنس، نقل الدم.

الفترة الكامنة ما بين الإصابة وتطوّر ATL هي عدّة عقود.

الإيجابية المصلية لفيروس HTLV-1 والـ ATL أكثر ما تشيع في جنوب اليابان، وأميركا الجنوبيّة، وإفريقيا والكاريبي.[5]

في المناطق الموبوءة تكون أكثر من 50% من اللمفومات عبارة عن الـ ATL. على الرغم من أنّ خطورة تطوّر اللمفوما عند الأفراد المصابين بالفيروس هي 5% فقط.

يحتوي جينوم الفيروس على جينة TAX والتي تنتج بروتين محرِّض للانتساخ يقوم بتحريض عدّة جينات[13].

- **HH V-8**: اكتشف بدايةً في ساركوما كابّوزي عند مرضى الإيدز، وكان يُدعى: Kaposi's Sarcoma – associated herpes virus كما أنه يترافق مع الإصابة بداء كاستلمان: Multi Center Castleman's disease ووجد له علاقة مع الـ Primary effusional lymphoma[57][13].
- **HCV**: يترافق فيروس التهاب الكبد C بقوّة مع Essential mixed Cryoglobulinemia والتي تترافق مع اللّمفومات المخاتلة[12].

كما أظهر عدد من الأبحاث نسبة عالية للإصابة بالفيروس عند مرضى اللمفومات في إيطاليا. يزداد خطر الإصابة باللمفومات البائية 3 أضعاف عند مرضى التهاب الكبد C [12].

وحالة من أصل 20 حالة من اللّمفومات البائيّة يمكن عزوها إلى HCV.[42]

وأكثر ما يظهر التّرابط بين الإصابة بالفيروس والإصابة باللّمفوما عند المرضى المصابين بالـ Monocytoid B cell lymphoma

والـ Lymphoplasmacytoid lymphoma [13]

تمَّ تمييز فيروسات أخرى لها دور مهم في التّسبب بأشكال نادرة من اللمفوما.

- الهيليكوباكتر بيلوري يمكن أن نجدها في مخاطيّة المعدة عند المرضى المصابين بمالتوما المعدة. يعتقد أن مالتوما المعدة تحدث بعد عدّة خطوات تبدأ بالاستعمار بالهليكوباكتر وإذا تمَّ تشخيص هذه اللّمفوما باكرًا، فيمكن الشّفاء منها بمجرّد علاج هذه الجرثومة بالصّادّات المناسبة[38] .

أما الأشكال الأخرى للمفوما مالت، والتي تصيب الرّئة أو الغدد الدمعية فقد تسببها الإنتانات أيضًا[21]، مثل اللمفوما الهامشية Marginal Zone lymphoma بالغدد الدمعية التي تظهر وجود الكلاميديا[5].

- العصيّات الصائمية موجودة في العينات النسيجية لمرضى مصابين بمرض α Chain Disease (أدواء الأمعاء الدقيقة التكاثرية).
- توجد علاقة بين BorreliaBurgdorferi واللّمفوما البائية الجلدية البدئية[13].

التعرّض البيئي والمهني:

- يزداد خطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن عند المدرسين, المزارعين وعمّال الغابات[48].
- يزداد خطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن عند التعرّض لل Herbicide وخاصةً لل Phemoxy herbicides. لكنّ هذا مختلف عليه. بالإضافة إلىPesticides Petrochemicals [15].
- كما تمَّ ربط الإصابة بلمفوما لاهودجكن بأصبغة الشعر، وبالمذيبات العضويّة، والمستويات العالية للنّترات في مياه الشرب[52] [13].

الغذاء و أمور أخرى:

- يزداد خطر الإصابة بمقدار الضّعفين بالحمية عالية اللّحوم والشّحوم.
- التّدخين؟! قد يكون له دور في اللّمفوما الجّريبية.[27]
- يزداد خطر الإصابة حوالي عشرين ضعفًا بعد تلقي معالجة داء هودجكن.
- خطر الإصابة بلمفوما لاهودجكن ضئيل بعد التعرّض للإشعاع المؤيّن[15].
- أشعة الشّمس فوق البنفسجية؟![40]
- نقل الدم؟![13]

تمايز البائيات والتائيات:

تمرّ البائيات والتائيات بطورين رئيسيين من التمايز: معتمد على المستضد، وغير معتمد على المستضد.

يحدث التمايز غير المعتمد على المستضد في الأعضاء اللمفية البدئية بدون التعرض للمستضدات ويؤدي إلى إنتاج أعدادٍ من اللمفاويات القادرة على الارتكاس للمستضدات (Virgin or Naïve B and T cells)، المراحل الباكرة هي عبارة عن الخلايا الجذعية وأورمات اللمفاويات (كذلك تسمّى بطلائع البائيات والتائيات Precursors)، وهي قادرة على تجديد نفسها، بينما المراحل اللاحقة هي خلايا انتهائية بطيف حياة يتراوح من أسابيع إلى سنوات[34].

بمجرّد التعرض للمستضد تمر اللمفاوية العذراء بتحوّل أرومي (Blast transformation) وتتحول إلى خلية كبيرة قابلة للانقسام، والتي تعطي خلايا قادرة على رد الفعل المباشر ضد المستضد وهي خلايا Antigen specific effector cells.

إن المراحل الباكرة من التمايز المعتمد على المستضد هي عبارة عن خلايا قابلة للانقسام، بينما الـ Effector cells التي أتمت تمايزها أقل قدرة على الانقسام. وكذلك فإن الخباثات التي تنشأ من المراحل الخلوية القابلة للانقسام (سواءً أكانت معتمدة أو غير معتمدة على المستضد) غالبًا ما تكون عدوانية، بينما التي تنشأ من المراحل الخلوية الناضجة غالبًا ما تكون مخاتلة.

الخباثات الناشئة على الخلايا الطليعة (Precursors) تميل لأن تشيع عند الأطفال، (كاللمفوبلاستيك لمفوما / لوكيميا)، بينما الناشئة على حساب الخلايا الـ Effector أو الخلايا الذّاكرة Memory الناضجة تميل لأن تشيع عند البالغين (Lymphoplasmacytic Lymphoma, mycosisfungoides) [13].

التّشريح والتّوصيف الشّكلي للنّسج اللّمفية الطّبيعيّة:

النّسج اللّمفاويّة يمكن تقسيمها إلى فئتين رئيسيّتين:

1-النّسج اللّمفاوية الأوليّة (المركزية):

حيث تُتِمَّ الخلايا طليعة اللّمفيّة (Lymphoid Precursor Cells) عملية النضج، بحيث تصبح قادرةً على ممارسة وظيفتها بالارتكاس للمستضد.

النّقي: تنشأ منه الخلايا المنتجة للأضداد والتي تسمّى بالبائيّة.

التّيموس: تنضج فيها طلائع التّائيّات التي جاءت من النّقي، لتصبح قادرةً على الارتكاس ضدّ المستضد[13].

2-النّسج اللّمفاويّة الثانويّة (المحيطيّة):

وهي مكان حدوث الارتكاس على المستضد.

العقد اللّمفيّة: تتألف من محفظة، قشر، لب، وجيوب. تحوي الجيوب على الخلايا البالعة التي تبتلع المستضدّات وتحوّلها إلى ببتيدات، والتي بعد ذلك يتم تقديمها للّمفاويّات.

كما تحوي على خلايا FDC التي ترتبط مع معقّد الضد . المستضد وتساعد على تنظيم تمايز البائيّات كردّ فعل على المستضد.

يحوي القشر على جريبات الخلايا البائيّة، ومناطق الخلايا التّائيّة.

يحوي اللّب على الحبال اللّبيّة والجيوب، وفيه يتم تجميع الخلايا البائيّة الذّاكرة، البلاسميات والتّائيّات المدعوّة بال Effector.

تحوي منطقة جوار القشر على الخلايا المقدّمة للمستضد، التي تقدم المستضدّات للتائيّات.

الطّحال: ويتألف من اللّب الأحمر: يعمل كفلتر لبعض المستضدّات ومكوّنات الدم.

اللّب الأبيض: يشابه تركيب العقد اللمفاوية[13].

النّسيج اللّمفاوي المرافق للمخاطيّات:

الأنف والبلعوم الفموي: حلقة فالدير، النّاميات، اللوزات.

السّبيل الهضمي: النّسيج اللّمفي المعوي، بقع باير في الدّقاق البعيد، التجمّعات اللّمفية في الكولون والمستقيم.

الرّئة: النّسيج اللّمفي المرافق للقصبات.

جميع ما سبق يسمّى بالمالت (Malt) [13][21].

الأعراض:

هنالك مجموعة من الأعراض والعلامات، والتي قد تتظاهر بها أمراض أخرى غير اللّمفوما، مما يصعّب من عملية التّشخيص.

طبعًا تختلف الأعراض حسب موقع الإصابة الأوّلي[19].

- **الأعراض العامة:**

- زيادة حجم البطن نتيجة لضخامة عقد لمفاوية بالبطن، أو ضخامة كبد، أو طحال، وقد تتظاهر كذلك بألم بطني.
- ضخامة عقد مغبنية. رقبية. إبطية.
- حرارة غير مفسّرة بإنتان أو بأي مرضٍ آخر.
- نقص وزن دون سببٍ واضح.
- تعرّق وعروءات.
- زلة تنفسيّة، انضغاط طرق هوائية، ارتشاح رئوي..الخ[19][25].

- **أعراض B**:

- نقص وزن غير مفسَّر لأكثر من 10% خلال الستة أشهر التي تسبق التشخيص.
- حرارة أكثر من 38 غير مفسّرة.
- تعرّق ليلي وأحيانًا نهاري.

وجود هذه الأعراض يسيء للإنذار[25].

التشخيص:

- قصة وفحص سريري: الانتباه لمدة الأعراض وتطوّر المرض.
- خزعة.
- اختبارات جينيّة وموروّثية Cytogenetics and molecular testing
- خزعة وبزل النقي.
- تحاليل مخبرية. والمخبريات التي لها علاقة بالإنذار هي ALB, β2MG, LDH, U.A
- طبقي محوري – صور بسيطة.
- رنين مغناطيسي.
- ومضان عظام – غاليوم 67
- PET SCAN [13][19]

ملاحظة (1): أظهرت دراسة راجعة لـ 172 مريضًا مصابين بعدّة أنماط من اللّمفوما، ممّن خضعوا للتّصوير بالـ FDG-PET، بأنّ دقة هذا الإجراء كانت جيدة في كشف اللمفوما البائيّة الكبيرة المنتشرة (DLBCL)، مانتل، والجريبيّة (Follicular).

ولكنّه كان أقل دقّة في الكشف عن الهامشية (Marginal Zone) وخاصة خارج العقديّة (Extra Nodal). [13]

وتجدر الإشارة إلى أنّ الـ PET له تميّز خاص في الكشف عن إصابة الطّحال. [13]

ملاحظة (2): في اللمفومات الجريبيّة، التّراجع العفوي للضّخامات العقديّة ليس نادرًا. [13]

التصنيف المرحلي لآن آربور:[34]:

TABLE 41.2-7. Ann Arbor Staging System

Stage	*Description*[a]
I	Involvement of a single lymph node region or a single extralymphatic organ or site (IE)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (II) or localized involvement of an extralymphatic organ or site (IIE)
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III) or localized involvement of an extralymphatic organ or site (IIIE) or spleen (IIIS) or both (IIISE)
IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs with or without associated lymph node involvement. Bone marrow and liver involvement are always stage IV

[a]Identification of the presence or absence of symptoms should be noted with each stage designation: A, asymptomatic; B, fever, sweats, weight loss greater than 10% of body weight.

تصنّف اللّمفوما ، وفقاً لانتشار الإصابة ، إلى أربعة مراحل سريرية :

I إصابة ناحية عقدية مفردة (I) أو إصابة عضو خارج لمفي واحد (I E).

II إصابة ناحيتين عقديتين لمفيتين أو أكثر على الجانب نفسه من الحجاب (II) أو إصابة محدودة لنسيج أو عضو خارج لمفي (II E).

III إصابة نواح عقدية لمفية متعددة على كلا جانبي الحجاب الحاجز, أو إصابة الطحال (III S) أو إصابة محدودة لنسيج أو عضو خارج لمفي (III E) أو كليهما (III ES).

IV مواضع متعددة أو منتشرة لإصابة واحد أو أكثر من الأعضاء أو الأنسجة خارج اللمفية مع أو بدون إصابة لمفية. تعتبر إصابة نقي العظم أو الكبد دوما مرحلة رابعة.

تقسم جميع المراحل السابقة بدورها إلى قسمين اعتماداً على غياب أو وجود الأعراض الجهازية :

الحمى ، التعرق الليلي, فقد وزن غير معلل لأكثر من 10% من وزن الجسم: A (غياب) و B (وجود).

المشعر الإنذاري الدّولي: International Prognostic Index[63]:

مهم في التخطيط للعلاج للمفومات العدوانيّة، حيث يمكن بواسطته التنبؤ بنجاح العلاج وتقدير فرص الشّفاء.

فمرضى الخطورة العالية هم:

- الأكبر من ستّين عامًا.
- المرحلة III و IV
- ارتفاع LDH فوق الطّبيعي.
- الحالة الوظيفية (P.S) اثنان أو أكثر حسب معايير ECOG.
- وجود اللمفوما في موضعين أو أكثر خارج عقديّين.

أما المصابون باللّمفوما الجريبيّة تضاف عوامل أخرى كالخضاب، وعدد المجموعات العقديّة المصابة... [19]

درجات الحالة الوظيفيّة (Performance Status P.S) [34]:

- Functional status
- To determine a patient's prognosis, the doctor may also test how well a patient is able to function and carry out normal activities by using a functional assessment scale, such as the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status or the Karnofsky Performance Scales (KPS).
- ECOG Performance Status. A lower score indicates a better functional status. Typically, the better someone is able to walk and care for themselves indicates a better prognosis.
- 0 Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
- 1 Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
- 2 Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
- 3 Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
- 4 Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair
- 5 Dead
- KPS. A higher score indicates a better functional status.
- 100 Normal, no complaints, no evidence of disease
- 90 Able to carry on normal activity; minor symptoms of disease
- 80 Normal activity with effort; some symptoms of disease
- 70 Cares for self; unable to carry on normal activity or active work
- 60 Requires occasional assistance but is able to care for needs
- 50 Requires considerable assistance and frequent medical care
- 40 Disabled: requires special care and assistance
- 30 Severely disabled; hospitalization is indicated, but death not imminent
- 20 Very sick, hospitalization necessary; active treatment necessary
- 10 Moribund, fatal processes progressing rapidly
- 0 Dead

حسب معايير ال ECOG, كلما كان الرقم أصغر, كلما كانت الحالة الوظيفية أفضل.

1-المريض بكامل نشاطه و فعاليته و يمارس حياته بشكل طبيعي.

2-المريض لا يستطيع القيام بالأعمال المجهدة, لكنه قادر على التنقل و القيام بالأعمال الخفيفة, كأعمال المنزل البسيطة

3-الأعمال المكتبية.

4-المريض قادر على الحركة و على خدمة نفسه, لكنه عاجز عن القيام بأي عمل, و أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ يقضيها خارج السّرير.

5-المريض يخدم نفسه بشكل محدود, و يقضي أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ على الكرسي أو في السّرير.

6-المريض عاجز تماما, لا يستطيع خدمة نفسه نهائيا, و يلازم السرير أو الكرسي بشكل دائم.

7-المريض ميّت.

الأنماط النّسيجيّة:

تصنيف منظمة الصحة العالمية لتنشؤات الخلايا اللّمفاوية[43][58]:

تنشّؤات الخلايا البائية

طليعة الخلايا البائية (Precursor B): LBL/ ALL

التنشؤات المحيطية (Peripheral)

تنشؤات الخلايا التائية

طليعة الخلايا التائية (Precursor T): LBL/ ALL

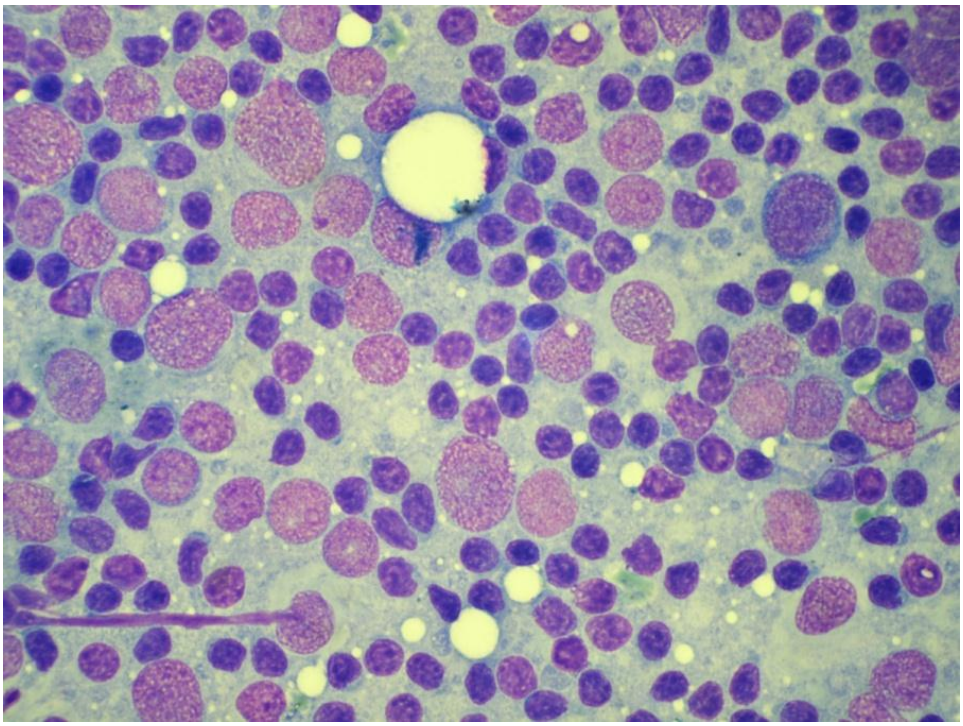
Blastoid NK lymphoma

التنشؤات المحيطية (peripheral)

تنشؤات الخلية البائية: B cell Neoplasms:

1- اللمفوما واللوكيميا طليعة الخليّة البائيّة:

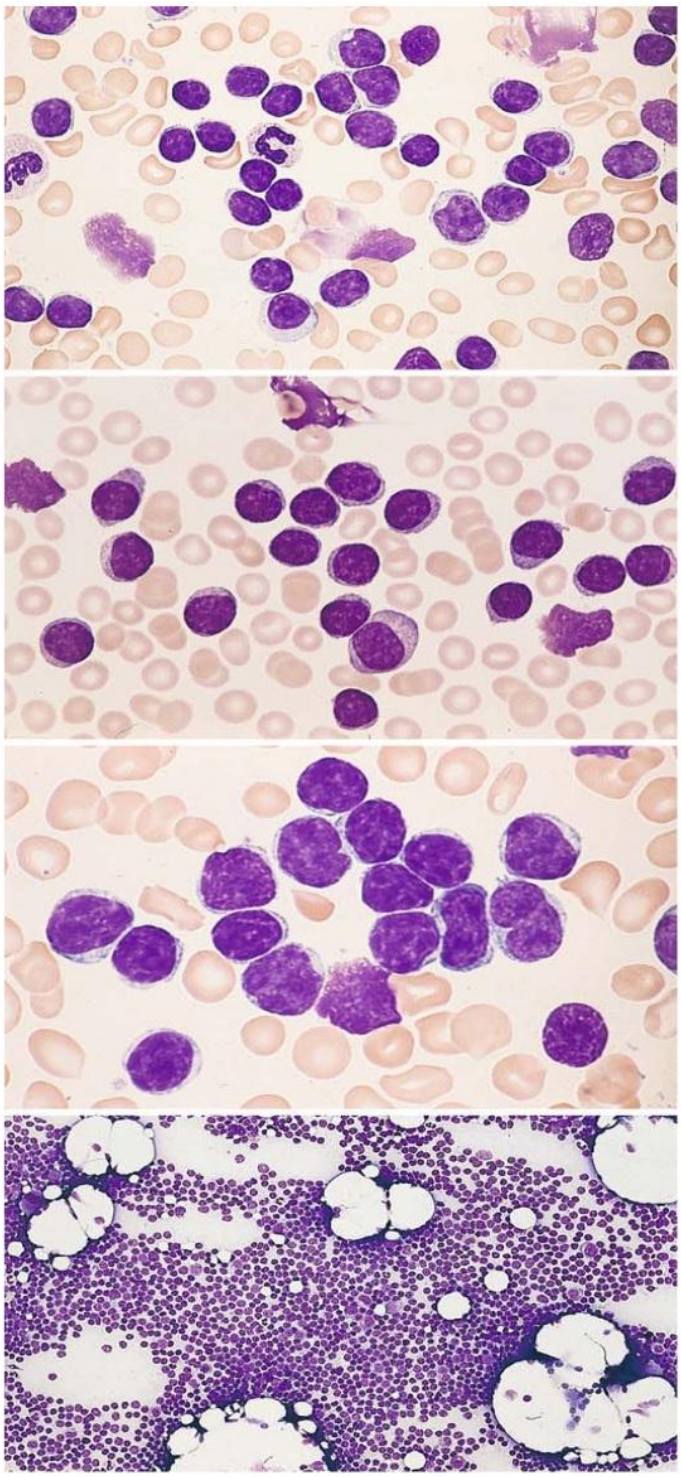
Precursor B lymphoblastic leukemia lymphoma:



- تنشؤ على حساب الأرومة اللمفاوية.
- يصيب النقي والدم المحيطي (وهنا يُدعى لوكيميا)
- أحيانًا يتظاهر بضخامات عقدية أو إصابات خارج عقدية (وهنا يدعى لمفوما) [13].
- **تعالج مثل اللابيضاض اللمفاوي الحاد.**

2– الابيضاض اللمفاوي المزمن:

B cell Chronic lymphocytic leukemia/ Small lymphocytic lymphoma (SLL):



Figs. 141–152. Mature B-cell lymphomas

Fig. 141 a–h. Chronic lymphocytic leukemia of B lineage (B-CLL)

a–c Peripheral blood smears show predominantly mature lymphocytes, some with a clumped chromatin pattern (**c**). Occasional crushed nuclei (Gumprecht nuclear shadows) are seen

b

c

d Bone marrow smear in B-CLL, with diffuse infiltration of the bone marrow

- تشكل 5% من اللمفومات.
- يشكل SLL 4% من الـ CLL.
- مخاتلة.
- العمر الوسطي للإصابة 65 سنة.[8] [30]
- تتظاهر بـ Hypogammaglobulinemia مما يسبب إنتانات.

Hypergammaglobulinemia والتي قد تكون وحيدة النسيلة، أو متعددة النسيلة.

انحلال دم مناعي ذاتي

نقص صفيحات مناعي ذاتي[2]

- **العلاج: الإصابات الموضعة يمكن علاجها بالعلاج الشعاعي.**

مراقبة وانتظار Watch and Wait

العلاج الدّوائي:

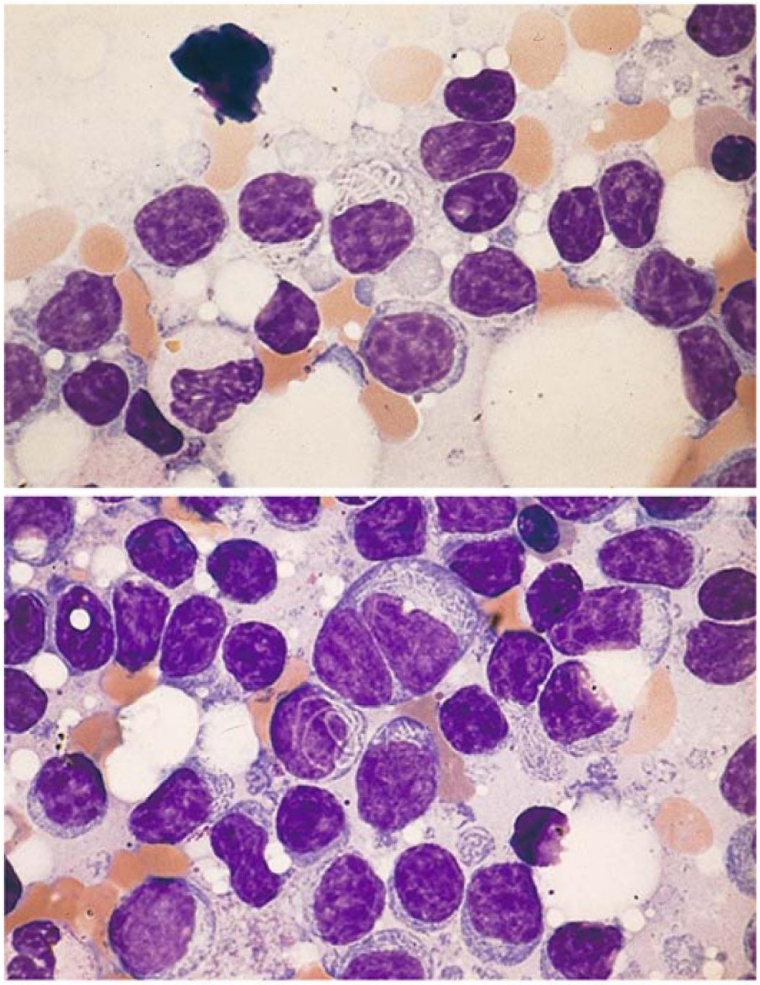
- **كلورامبوسيل فموي، سيكلوفوسفاميد فموي، فلودارابين.**
- **ريتوكسيماب (أضداد CD_{20})، كامباث (أضداد CD_{52}).**
- **FND . CHOP**
- **زرع النقي...**[39] [13]

3- لمفوما الخلية البلاسمية، وفالدشتروم:

Lymphoplasmacytic lymphoma&Waldenström (LPL):

Fig. 142 e–g

e, f Filiform, spaghetti-like inclusions in the cytoplasm



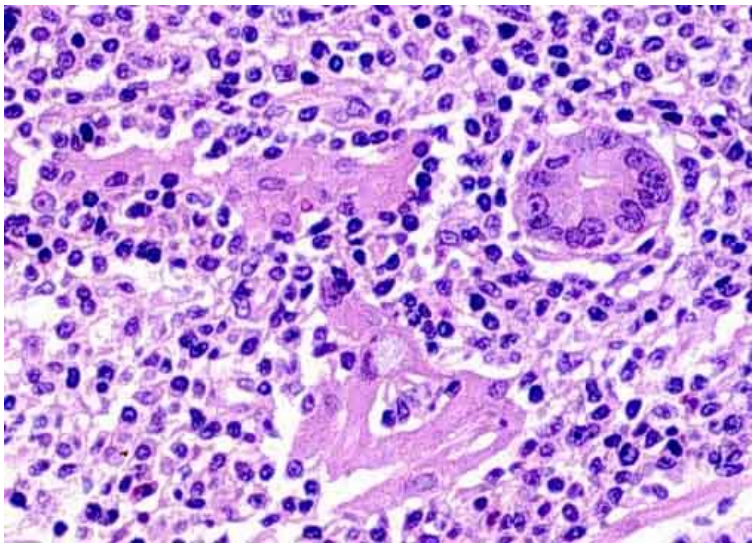
f

g Bone marrow smear showing granuloma-like infiltration and five tissue mast cells. Sample from a patient with Waldenström disease

- تشكل 1% من اللمفومات.
- مخاتلة.
- العمر الوسطي للإصابة 63 سنة[30]، 53% رجال، 47% نساء.
- تصيب النقي، العقد، الطّحال.
- قد تنتج بروتين يتواجد بكميات كبيرة في الدم، من نمط IgM، وهذا ما يسمّى بفالدشتروم ماكروغلوبيولينيميا متسببًا بفرط لزوجة الدم، مما يؤدي إلى أعراض أهمها الصداع، وتشوّش الرؤية، الدّوام، الزلة التنفسية[34].
- معظم حالات Mixed Cryoglobulinemia لها علاقة بالHCV [12].
- **العلاج: مشابه لل CLL [13].**

4- اللّمفوما الهامشيّة خارج العقدية (مالتوما):

Extranodal Marginal Zone B-cell lymphoma
(Low grade B-cell lymphoma of Mucosa Associated lymphoid tissue):



- **هنا يوجد طريقان لحدوث اللّمفوما:**

1- إنتان بجرثومة الملوّية البوّابيّة (H.P) يؤدّي إلى حدوث العديد من الاضطرابات الجينية وبعدها خطر التحوّل إلى لمفوما كبيرة بائية منتشرة[46].

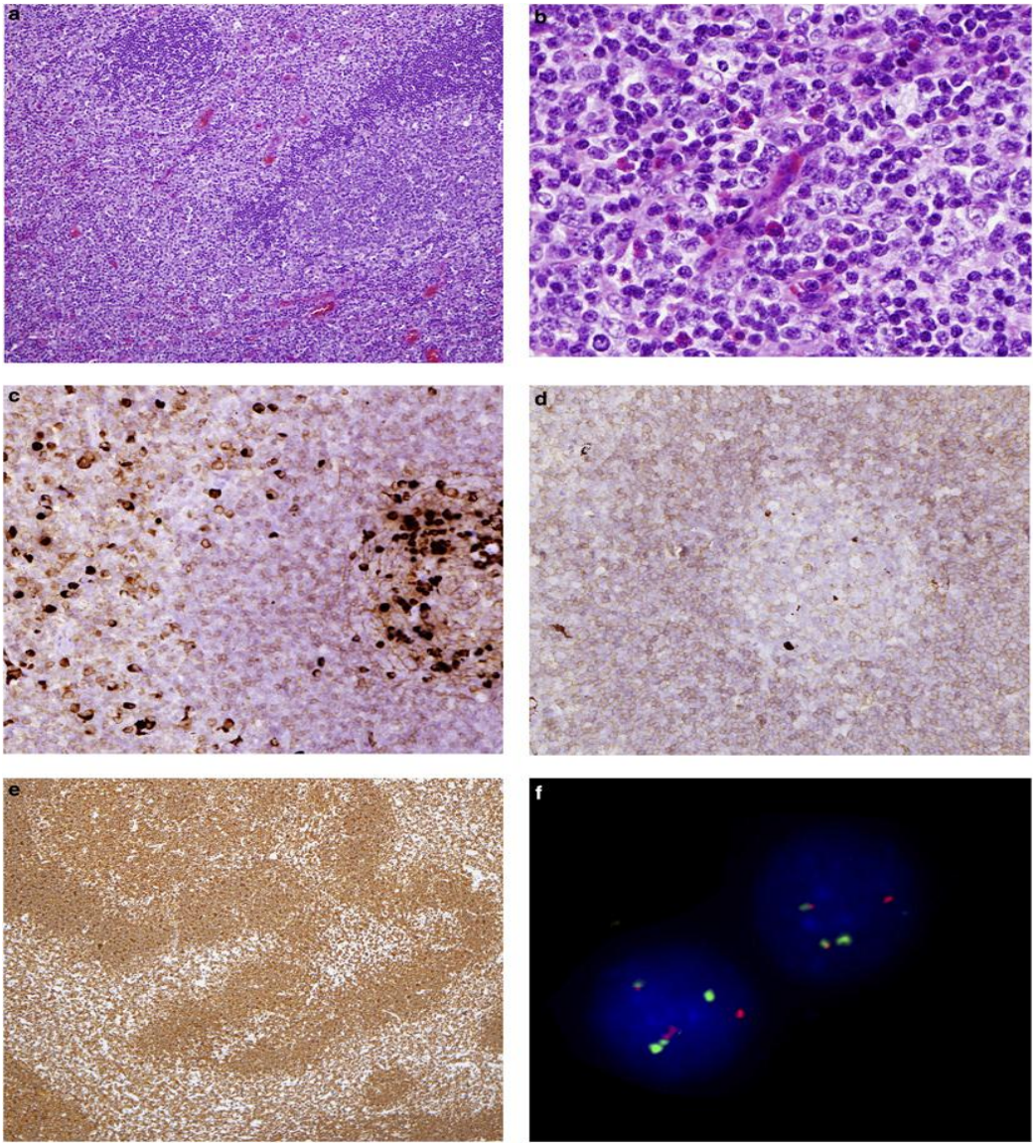
2- تبادل مواضع (Translocation): t(11,18). وهو مستقلّ عن الجرثومة السابقة واحتمال حدوث الاضطرابات الجينية والتحوّل أقل [13][6].

- وهي أشيع ما تصيب المعدة، حيث تشكّل 50% من لمفومات المعدة و 40% من لمفومات الملحقات الدمعيّة. كما **تصيب:** الرئة، الجلد[21]، الدرق، الغدد اللعابية، العين، الثدي.[58]
- نسبة وجود t(11, 18) من 25 إلى 40%[6].
- نسبة وجود تثلث الصبغي III 60%[6].
- غالبًا ما يكون المريض مصابًا بداءٍ مناعي كالذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثياني، جوغرن...[59]
- **العلاج: عندما يصيب المعدة، غالبًا ما يعالج بنجاح بالعلاج الثلاثي المخصّص لعلاج الهليكوباكتربيلوري، وخاصةً أنّ معظم المرضى يشخّصون بالمرحلة I أو II.[38]**

علاج موضعي كالجراحة أو الأشعة.

سيكلوفوسفاميد، كلورامبوسيل، CHOP... [13]

5- اللمفوما الهامشية العقديّة: Nodal Marginal Zone B-cell lymphoma:



- تشكل 1% من اللّمفومات.
- مخاتلة.
- 64% يشخّصون بالمرحلة I.
- العمر الوسطي للإصابة 59 سنة.
- تصيب العقد بشكل رئيسي.
- **تعالج بشكل مشابه للمفوما الجريبيّة[13].**

6- اللّمفوما الهامشيّة الطحاليّة: Splenic Marginal Zone lymphoma: SMZL:

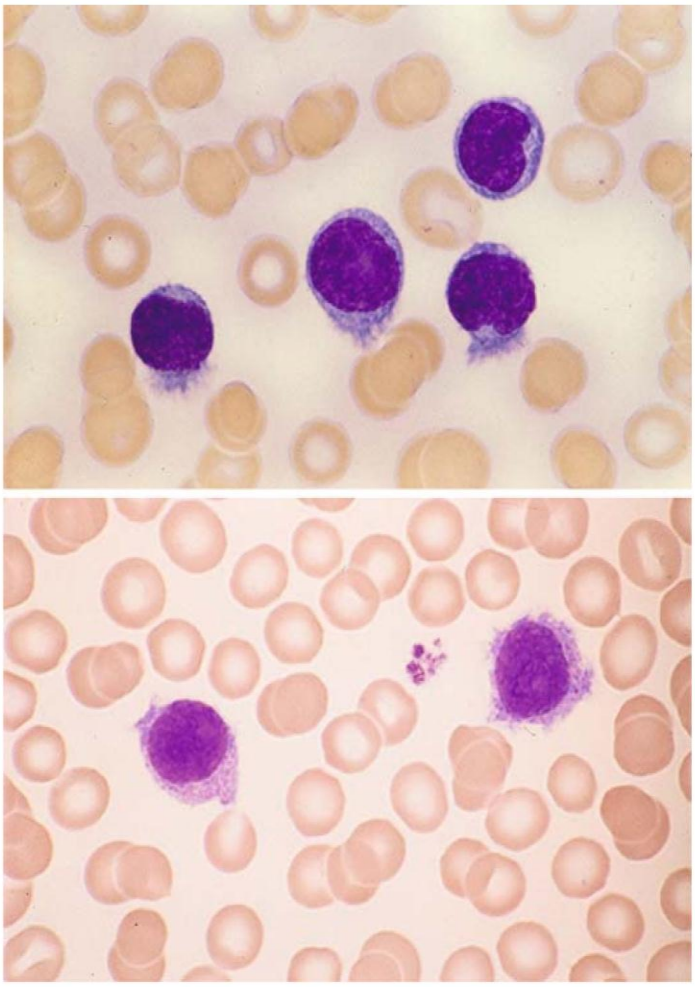


Fig. 149 a, b. Splenic marginal zone lymphoma (SMZL), formerly SLVL. The cells in the blood smear are more variegated than in HCL. The nuclei usually have a distinct nucleolus and sometimes resemble the nuclei of B-cell prolymphocytic leukemia. The cytoplasm shows variable basophilia. Cytoplasmic irregularities ("hairs") at one pole of the cell are characteristic.

Panels **a** and **b** show typical samples of peripheral blood

- تشكّل 1-2% من الـ CLL المشخّص بفحص النّقي.
- تبدأ في الطّحال بشكل رئيسي، وقد تحدث إصابة بالدّم المحيطي.
- لمفوما مخاتلة.
- **العلاج: تستطب فيها الجراحة.**

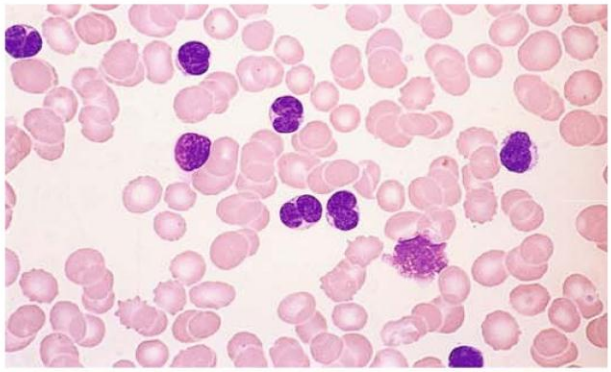
تشعيع الطّحال.

مشابهات البيورين، العوامل المؤلكلة، الأضداد وحيدة النّسيلة... (علاج اللمفوما الجريبية [13].

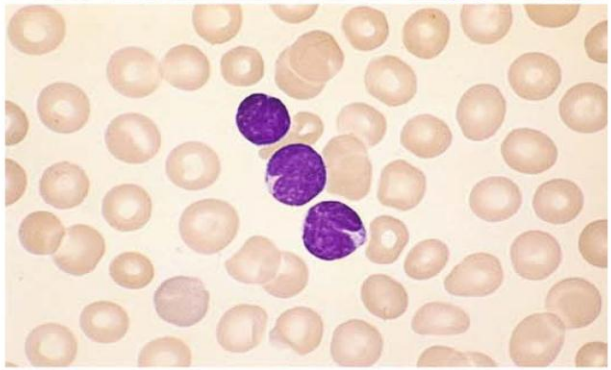
7- اللّمفوما الجريبيّة: **Follicular Lymphoma**

Fig. 152 a–e. Follicular lymphoma (FL)

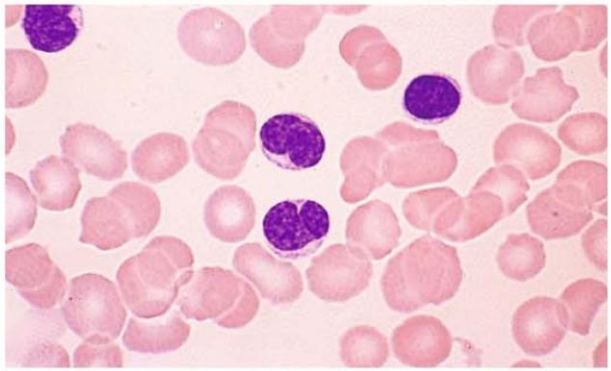
a–c Typical cases with singly notched nuclei and small cells



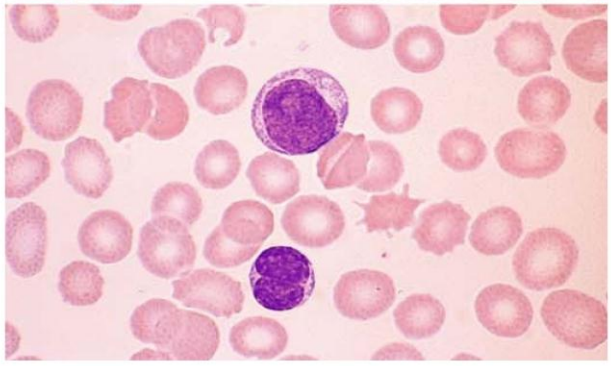
b



c



d A centroblast. Centroblasts are an extremely rare finding in blood smears



- ثاني أشيع لمفوما في أوروبّا وأميركا.[5]
- تبدأ من مزيج من خلايا تُدعى:

Cleaved follicular Center Cells =Centrocytes

ومن خلايا تُدعى:

Large non cleaved follicular Center Cells =Centroblasts.[39]

- تشكّل 20% من اللمفومات.
- عادة مخاتلة.
- تميل لإصابة النّساء[44].
- قابلة للعلاج. لكنّها غير قابلة للشفاء.
- 50% من المرضى يبقون على قيد الحياة بعد 8–10 سنوات من التشخيص. [13]
- من الاضطرابات الشائعة فيها: t(14,18) ، bcl_2 gene rearrangement.[6]
- تترافق بالتّحول إلى DLBCL عندما يكون لدينا طفرة في الـ P_{53}.
- **العلاج: تعالج بالأشعة للموضّعة منها.**

للمنتشرة: Cop, MOPP, Pre MACE، كلورامبوسيل، سيكلوفوسفاميد.

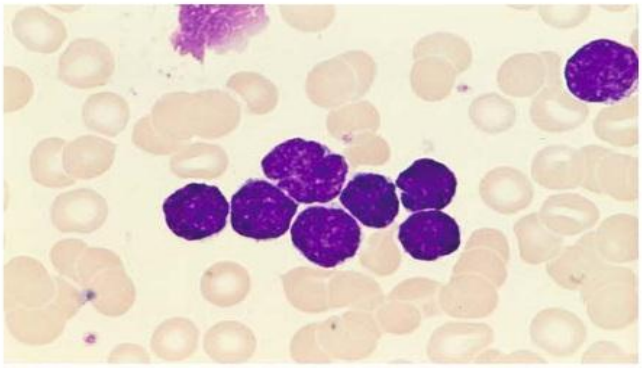
CVP, B-CHOP، فلودارابين مع ميتوكسانترون، زرع النقي, ريتوكسيماب.

للناكسة: FCM، النظائر المشعة(Yttrium 90, Ibritumomabtiuxetan) ، (131ITositumomab).(56) زرع النقي.

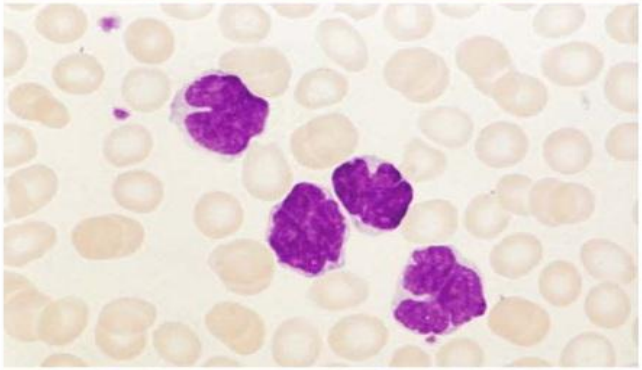
للمتحوّلة: CHOP، زرع النّقي131I Tositumomab,[61][13].

8– لمفوما مانتل: Mantle Cell Lymphoma:

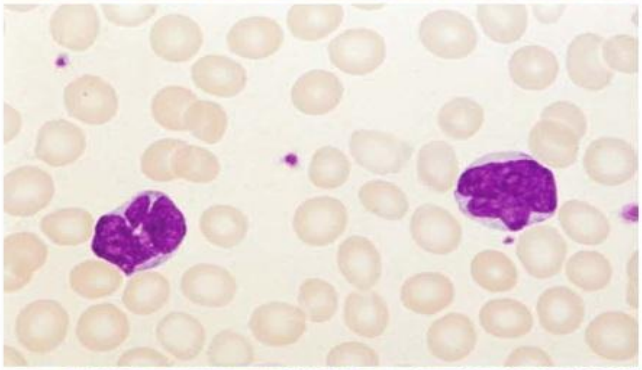
Fig. 151 a–e. Mantle cell lymphoma. Called centrocytic lymphoma in the Kiel classification, this disease has a poor prognosis. It differs from the follicular lymphomas and other low-grade lymphomas by the (11;14) translocation and can also be identified by molecular genetic testing. CD5 is detected on immunocytochemical analysis; this can make mantle cell lymphoma difficult to distinguish from B-CLL, especially when the cells are very small. Morphologically, the cells often have somewhat irregular nuclei, dense chromatin, and scant cytoplasm. Less mature forms with distinct nucleoli are sometimes difficult to distinguish from blasts. There are also highly pleomorphic forms with clefted, "rocky"-appearing nuclear chromatin



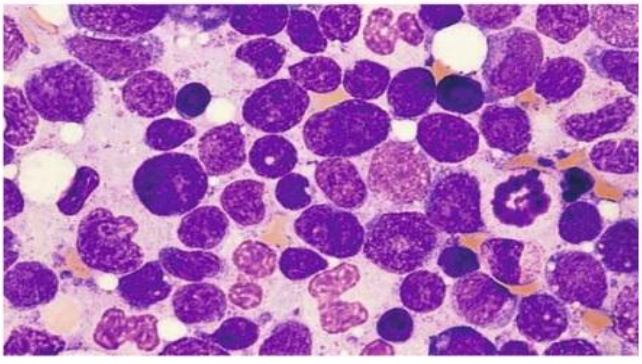
a Very small cell type with an irregular nuclear contour



b Blood smear in a different case with larger cells clefted on the nuclear surface



c Peripheral blood from another case shows multiple nuclear indentations



d Bone marrow from another case shows a high degree of nuclear pleomorphism

- تشكل 7% من اللمفومات.
- شائعة في سويسرا.
- عدوانية، 70% من الحالات تكون مرحلة IV عند التشخيص.
- غالبًا ما يكون المريض فوق عمر الستين[30].
- 75% من المرضى ذكور.[58]
- تشيع فيها طفرة Ataxia Telangictasia.
- غالبًا ما تصيب النقي، العقد، الطّحال، السبيل الهضمي.
- يتم تمييزها من خلال تعبيرها عن بروتين $Cyclin\ D_1$.
- **العلاج: لا تستجيب، أوتستجيب في البداية على العلاج الكيماوي ثم تتوقف.**

معالجة شعاعية للموضّعة.

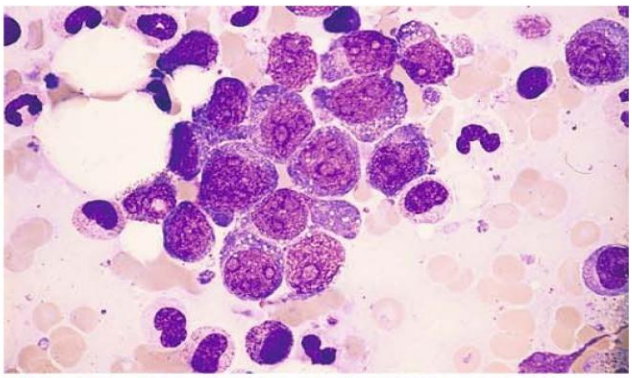
CVP, CHOP، ريتوكسيماب. **Hyper CVAD**، زرع النّقي.

للناكسة والمعنّدة: Bortezomib، زرع النقي..[24]

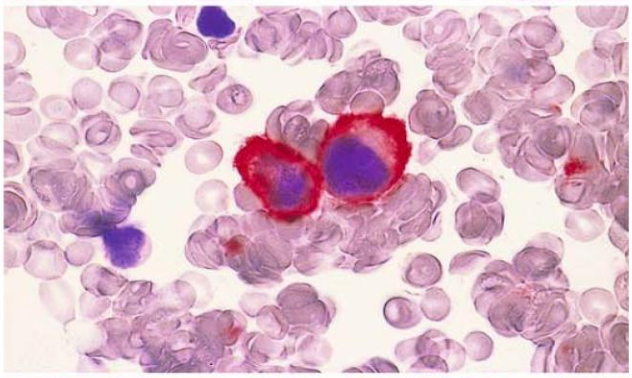
Diffuse large B cell lymphoma(DLBCL): اللمفوما البائية الكبيرة المنتشرة: 9–

Fig. 160 a–f. Diffuse large B-cell lymphoma

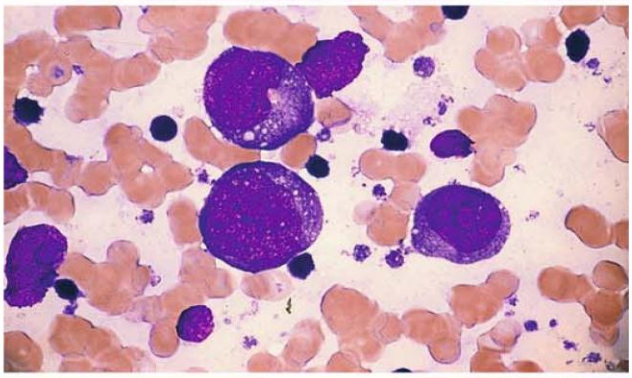
a Large-cell high-grade B-cell lymphoma with intensely basophilic cytoplasm and distinct nucleoli



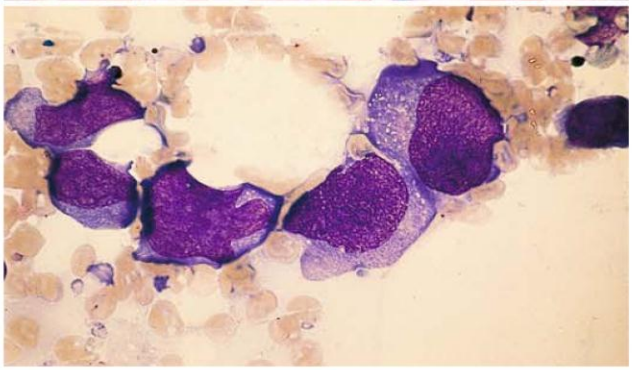
b Immunocytochemical detection of the B-cell marker CD19 in the same case



c Diffuse large B-cell lymphoma with large nucleoli (immunoblastic variant)



d Different large-cell lymphoma with expression of CD30 (Ki-1 lymphoma)



- تشكل 30% من جميع اللّمفومات.
- تصيب أعضاء خارج عقدية في 40% من الحالات، وأشيع المواضع السبيل الهضمي، العظام، الجهاز العصبي المركزي[11]... وتترافق بإنذارٍ سيّئ.
- توجد أعراض B في ثلث الحالات.
- لمفوما عدوانية، غالبًا شافية. [13]
- في 25-80% من الحالات تعبّر عن Bcl_2.
- في 70% من الحالات تعبّر عن Bcl_6 [6].
- نميّز منها ثلاثة أنواع على المستوى الجيني[3]:

1- Germinal Center B cell like وتترافق مع إنذار أفضل.

2- Activated B cell like.

3- Type 3.

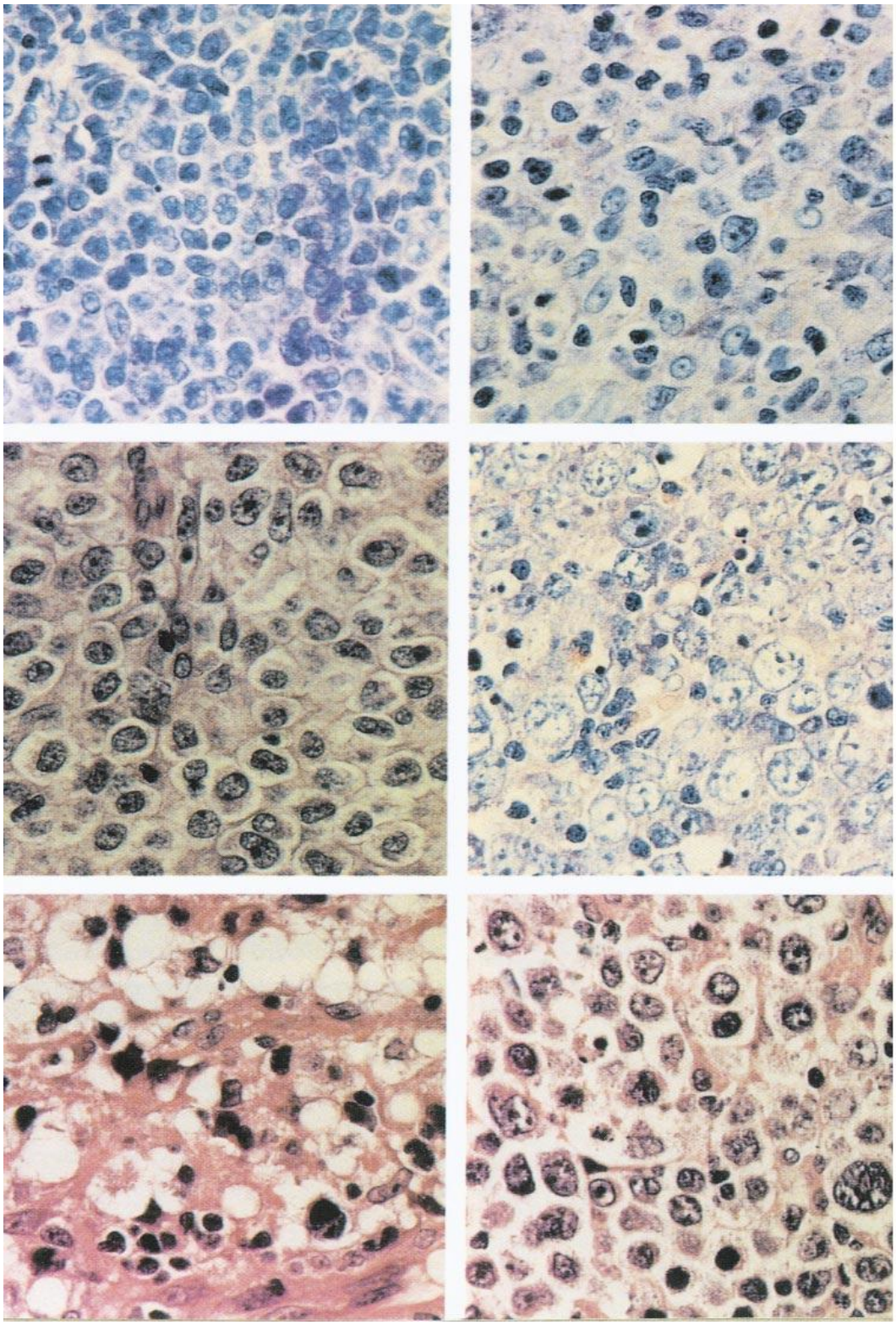
- **العلاج: تعالج الموضعة منها بالعلاج الكيماوي ACVBP أو CHOP والشعاعي.**

تعالج المنتشرة بالعلاج الكيماوي: CHOP، Pro MACE/ CytaBOM, mBACOD.

MACOP-B، أضداد وحيدة النسيلة (ريتوكسيماب) ، زرع النقي.

و الناكسة ICE, DHAP, BEAC, زرع النّقي. [3][13].

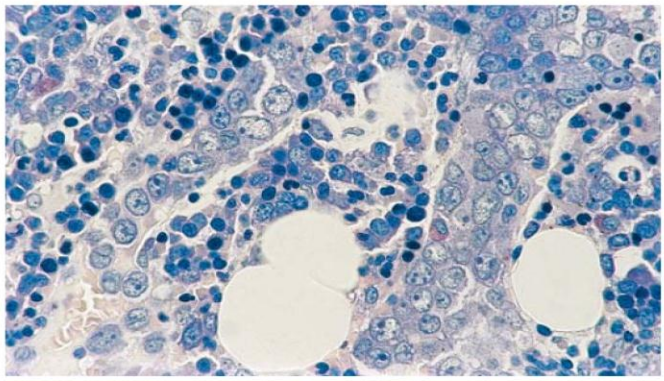
10– اللمفوما المنصّفية البدئيّة: Primary Mediastinal large B-cell lymphoma

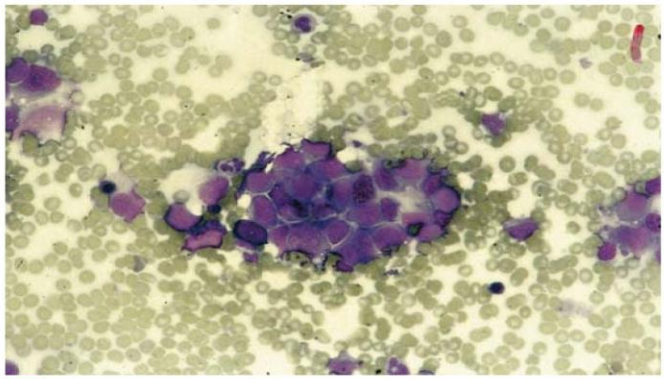


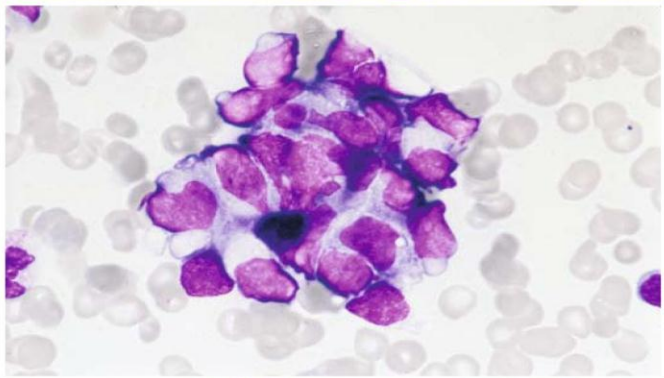
- يدخل في التشخيص التفريقي: التيموما، هودجكن، Germ Cell Tumors.
- تشكل 2.5% من اللمفومات، معظم الحالات تكون فيها Bcl_6 إيجابية وكذلك فإن جينة IL_4 والـ MALgene المترافقة بتطور الخلايا التائية وصفيتان لهذه اللمفوما.[6]
- هي شكل عدواني من DLBCL.
- تتظاهر بكتلة كبيرة في المنصف، حيث يراجع المريض بصعوبة في التنفّس، أو بمتلازمة أجوف علوي[25].
- أكثر شيوعًا عند الإناث ما بين الـ 30 والـ 40.
- **في العلاج، كان سابقًا العلاج الشعاعي أساسيًّا دائمًا، ولكن بعد ظهور الريتوكسيماب لم يعد ضروريًا في جميع الحالات.**

لكن بشكل عام تعالج بنفس طريقة علاج DLBCL.[3] [13] .

Intravascular Large B cell lymphoma: اللّمفوما البائيّة الكبيرة داخل الوعائيّة: –11







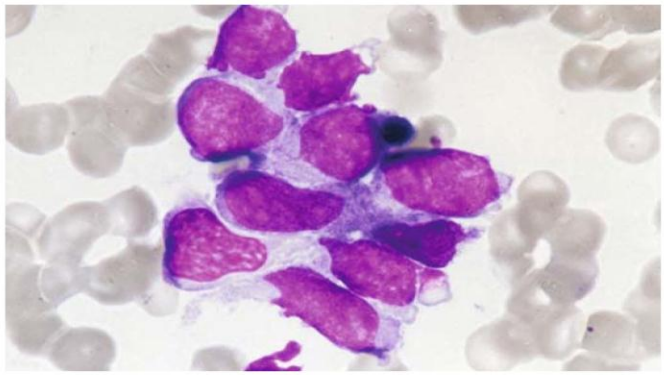


Fig. 160 i–l.

i Intravascular large B-cell lymphoma. Bone marrow section, Giemsa stain. One sees cone-like the vessel lumina filling cells with large clear nuclei and distinct nucleoli

j In the bone marrow smear the cells lie in complexes, so they may be mistaken for cells of a carcinoma or sarcoma. They can be distinguished by B-cell markers

k Cluster of cells in bone marrow smear in a case of hepatosplenic γδT-cell lymphoma. The large polymorphic cells may be mistaken for cells of a carcinoma or sarcoma. By immunphenotyping the T-cell nature can be demonstrated

l High power view. The homogeneous chromatin structure and the clear nucleoli can be seen

(The histologic section and the smear for the Fig. 160i, j courtesy of Prof. Dr. H. E. Schaefer, Freiburg, the smears for the Fig. 160k, l courtesy of Dr. M.-T. Daniel, Paris)

- لمفوما نادرة من اللمفومات كبيرة الخلايا.
- غالبًا ما تكون بائيّة.
- يحدث فيها تكاثر منتشر داخل الأوعية الصّغيرة.
- لا يوجد ورم، أو كتلة خارج الأوعية بشكل واضح.
- عادةً ما يصاب الجهاز العصبي المركزي[11]، الكلية، الرئة، الجلد، لذلك فإنّ المريض يراجع بأعراض تتعلّق بالعضو المصاب نتيجةً لانسداد الأوعية[25].
- التّشخيص صعب جدًا، والعديد من الحالات شُخِّصت بعد الوفاة[13].

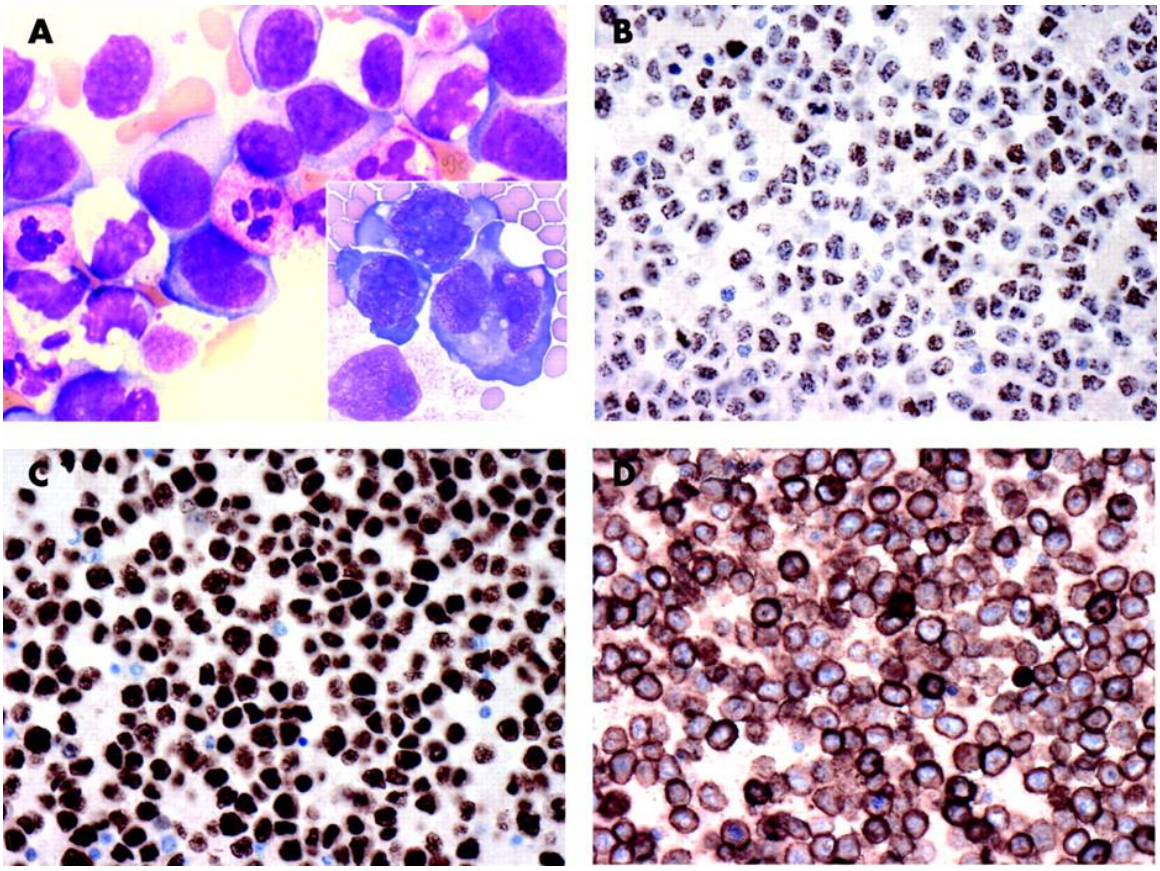
12– اللمفوما البائيّة كبيرة الخلايا، النمط الحبيبي اللّمفاوي:

Large B cell lymphoma, lymphomatoidGranulomatosis type:

- غالبًا ما تكون إيجابية الـ EBV [33].
- عادةً تكون الإصابة خارج عقديّة: رئة، جهاز عصبي مركزي[11]، كلى...
- قد تتواجد قصّة تثبيط مناعي[14]...
- **تعالج مثل DLBCL.**

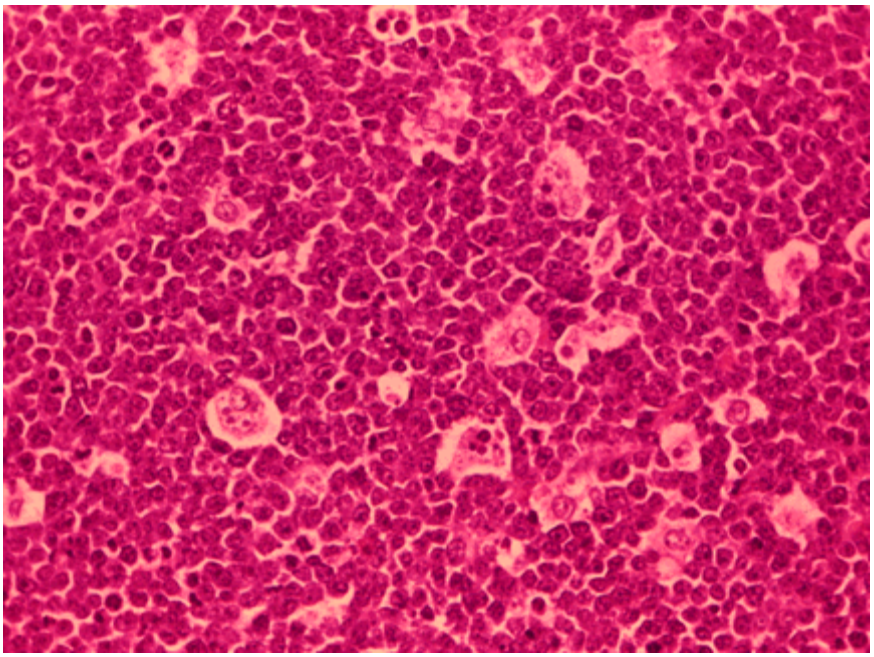
تم تسجيل حالات استجابة للعلاج بالأنترفيرون ألفا، وزرع النقي... [13]

13- لمفوما الانصباب البدئي: Primary Effusion lymphoma:



- عدوانية جدًا.
- إنذار سيّئ.
- تصيب مرضى عوز المناعة (الإيدز[17]، وأسباب أخرى)، أو كبار العمر[30]...
- تتظاهر بانصباب جنب، تامور، أوحبن، بدون وجود ورم يمكن تحديد مكانه.
- **تعالج مثل DLBCL.**
- **تترافق مع فيروس الابشتاين بار[33]، وفيروس الحلأ لكابوزي HHV-8.[13] [57]**

14– لمفوما/ لوكيميا بوركيت: Burkitt lymphoma/ leukemia:



- نادرة جدًا.
- عدوانية، وغالبًا شافية.
- تكون لمفوما بوركيت وبائية (Endemic) أو تأتي كحالات فرديّة (Sporodic)، أو تصيب مرضى عوز المناعة[17] (Immunodeficiency related lymphoma).
- لها شكلان: الإفريقية: تصيب عظم الفك عند الأطفال[56]، وتترافق مع EBV..

  الأمريكية: تتظاهر بكتلة بطنيّة...[28][5]
- تتميز بتبادل مواضع (Translocation) أو إعادة تنظيم (Deregulation) لمورثة C-MYC على الصبغي 8.[6]
- تتظاهر إمّا بإصابات خارج عقديّة، أو كلوكيميا حادّة.
- **تحتاج إلى علاج سريع، مع معالجة وقائية للجهاز العصبي المركزي: CODOX-M-IVAC وغيره...**

  بعد النكس قد يتحقّق الشّفاء بزرع النقي... [13]

B cell prolymphocytic leukemia –15

Plasmacytoma/ Myeloma–16

Hairy Cell Leukemia–17

تنشؤات الخلية التائية والقاتلة: **T-cell and Natural killer cell Neoplasms**

تشيع اللّمفومات التّائيّة في هونغ كونغ.

1– اللمفوما و اللوكيميا طليعة الخلية التائيّة: Precursor T- lymphoblastic Lymphoma/ Leukemia:

- نادرة، تشكل 2% من كلّ اللمفومات[47].
- تشاهد بسن الشباب، أشيع عند الرّجال منها عند النّساء.
- عندما تكون الإصابة عقديّة ندعوها لمفوما، وعندما تصيب الدم المحيطي والنّقي ندعوها لوكيميا. سريريًا ندعوها لمفوما بوجود كتلة منصّف أو غيره وأقل من 25% أورمات بالنقي، وندعوها لوكيميا بأكثر من 25% أورمات بالنقي مع أو بدون كتلة.
- عندما تصيب العقد، فإنّها غالبًا ما تختار العقد المنصّفية[13].
- **العلاج: كلاً من اللّمفوما واللّوكيميا تعتبران عدوانيتان وتحتاجان معالجة هجوميّة، مع علاج وقائي للجهاز العصبي المركزي.**

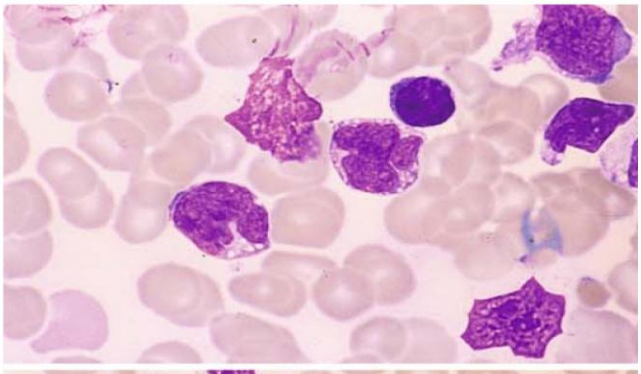
غالبًا ما تكون شافية بالعلاج الكيماوي، وأحيانًا نلجأ للزّرع.

تعالج مثل Acute lymphocytic leukemia.[28]

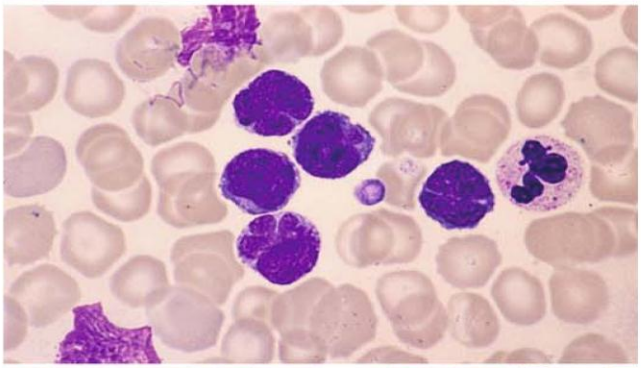
2– اللّمفوما واللّوكيميا التّائيّة عند البالغين: **Adult T cell lymphoma and leukemia:**

Fig. 156 a – d

a, b Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). The pleomorphic, flower-like nuclei ("flower cells") are characteristic. (Courtesy Prof. D. Catovsky, London)

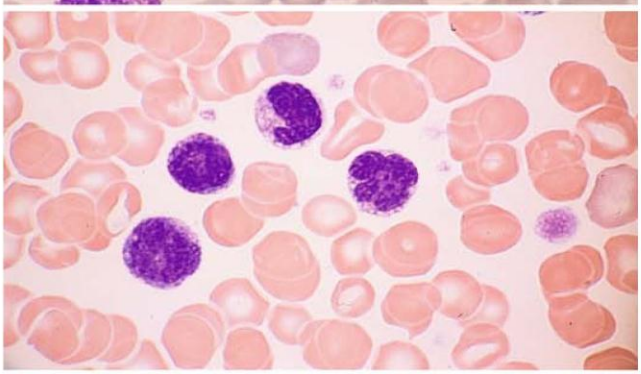


b

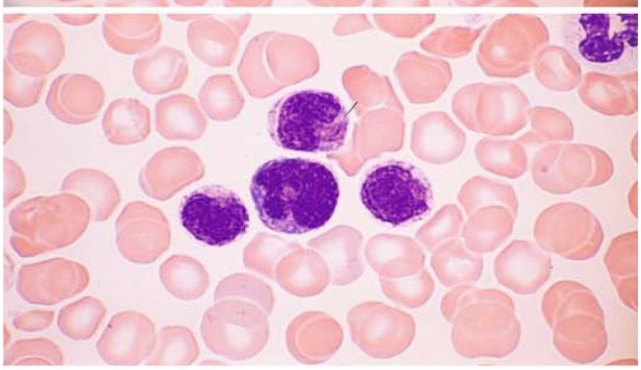


c – d Morphologically similar T-cell leukemia, which was observed in Germany. There was no evidence of infection with HTLV-I

c, d Peripheral blood, Pappenheim stain



d



- Human T cell lymphotropic virus Type 1 (HTLV-1) Positive
- يسببها فيروس HTLV-1.
- تعتبر ATL إحدى تظاهرات الإصابة بفيروس HTLV-1 لكن الإصابة بالـ Tropical spastic Paraparesis و HTLV-1 associated myelopathy تعتبر تظاهرات أكثر شيوعًا للإصابة بهذا الفيروس من اللوكيميا أو اللمفوما.[50]
- عدوانية. لا تستجيب جيّدًا للعلاج الكيماوي.
- أكثر ما تصيب العظام والجلد.
- غالبًا ما تشاهد خلايا اللمفوما في الدم المحيطي، لذلك يمكن أن تدعى كذلك لوكيميا[34].
- يتم وضع التّشخيص عندما توجد تظاهرات سريرية وتشريحية مرضيّة وصفيّة مرافقة لأضداد الفيروس.
- معظم المرضى بالغين، ولكن يمكن أن يصيب الأطفال الذين نُقل لهم دم عندما كانوا رضّعًا.
- ينتقل الفيروس بشكل عمودي من الأم للجنين، وعن طريق الجنس، ونقل الدم.
- معظم الحالات تحدث في اليابان وجزر الكاريبي. مع حالات عشوائية حول العالم.[5]
- **لها أربعة أشكال سريرية:**

الشّكل الحاد: يتظاهر بطفح جلدي، ضخامات عقديّة معمّمة، ضخامات حشويّة، فرط كلس الدم[25].

الشكل اللمفاوي Lymphomatous type: ضخامات عقديّة معمّمة، بدون إصابة بالدّم المحيطي.

الشّكل المزمن: آفات جلدية، مع ارتفاع البيض وسيطرة للمفاويّات.

الشّكل الدّخني: Smoldering type: آفات جلدية ورئوية.[28]

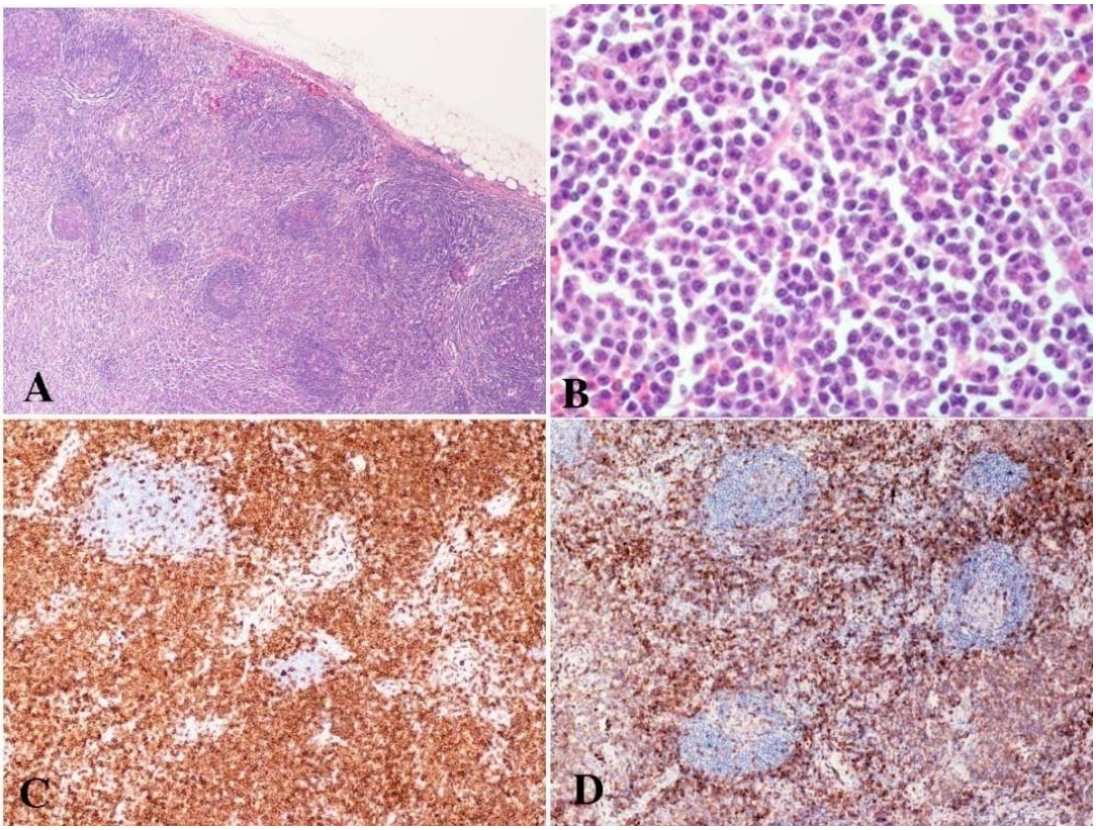
- تجدر الإشارة إلى أنه بالعلاج بالزيدوفودين والأنترفيرون يدخل ثلثا المرضى بهوادة. بشكل عام العلاج غير مرضٍ.

مرضى الشكل المزمن و الدخني يمكن مراقبتهم بدون علاج.

عندما يصبح المرض عرضيًا، يمكن العلاج بالأدوية الكيماوية. [13]

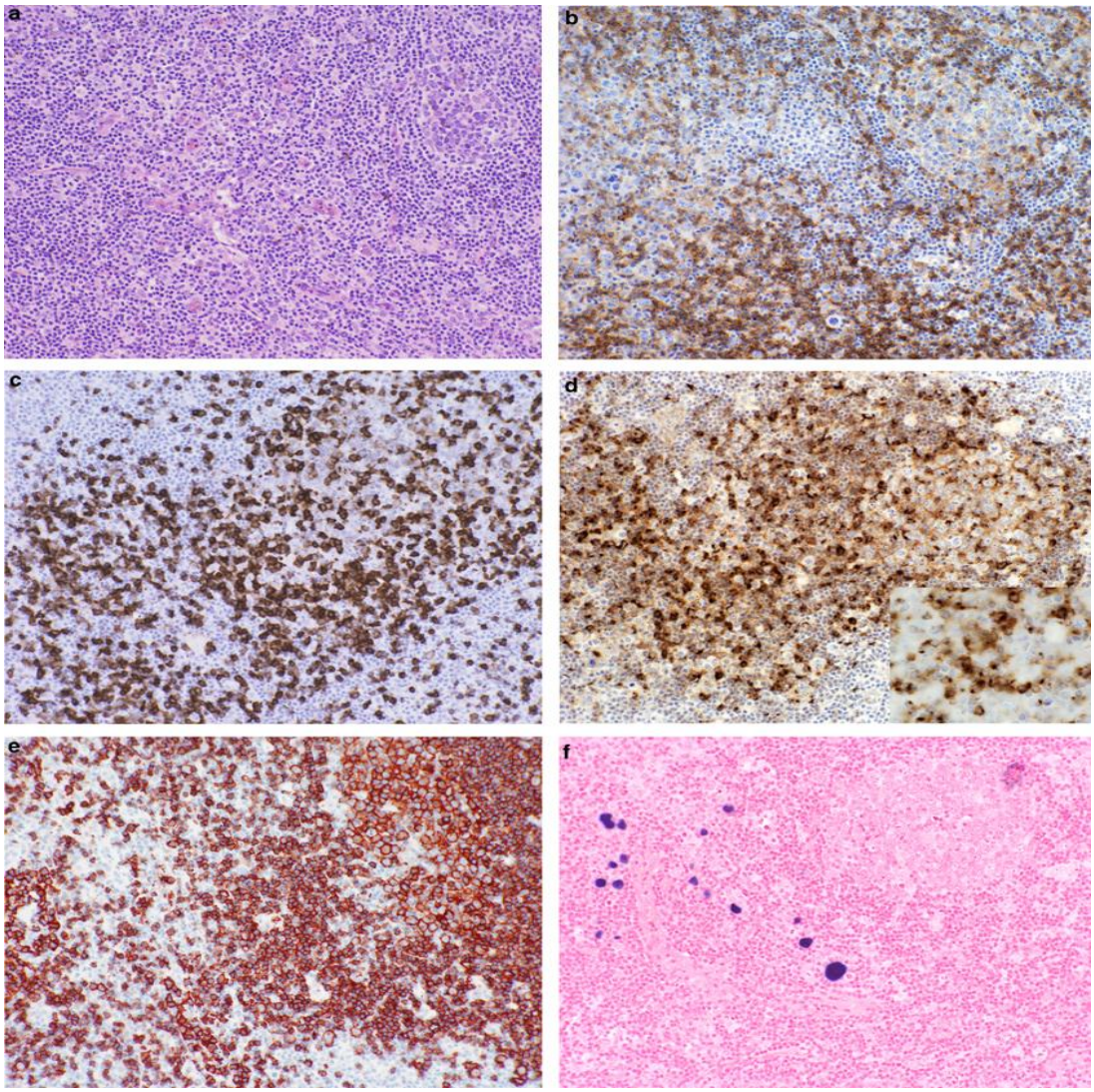
3- اللمفوما التّائية المحيطيّة:

Peripheral T cell lymphoma, Not Otherwise Categorized:



- تشكّل 6% من اللّمفومات في أميركا وأوروبّا.[5]
- عدوانيّة، تكتشف بمراحل متقدّمة.
- أكثر شيوعًا عند الأشخاص الأكبر من ستين سنة[30].
- تختلف حجوم الخلايا فيها. تبدي إيجابية CD_4 , CD_8.
- ممكن أن تتظاهر بحكّة، وفرط حمضات الدم.[2]
- 65% من المرضى يراجعون بالمرحلة IV.
- أكثر ما تصيب العقد، الجلد، الكبد، الطّحال...[45]
- **تعالج مثل DLBCL، مع إمكانية أخذ زرع النقي بعين الاعتبار...[34]**

4– اللّمفوما التّائيّة الوعائيّة: Angioimmunoblastic T cell lymphoma



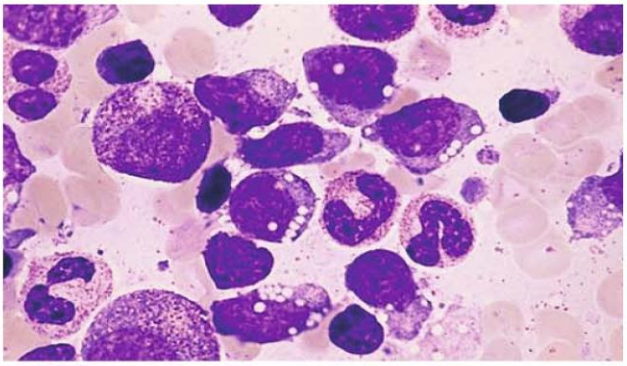
- 4% من اللمفومات، 20% من اللمفومات التائيّة.
- عدوانيّة.
- تشيع بالدول الغربيّة.
- تتظاهر بضخامات عقديّة وحرارة، نقص وزن، وطفح.
- وعادة ما يكون لدى المريض ضعف في جهاز المناعة، لذلك فقد تتظاهر أيضًا بإنتانات[25].
- تتميّز بارتفاع الغاماغلوبيولين عديد النّسيلة في الدّم.[2]
- **تعالج مثل DLBCL[13].**

5- اللّمفوما التّائيّة/ لمفوما الخلايا القاتلة خارج العقدية، النّمط الأنفي:

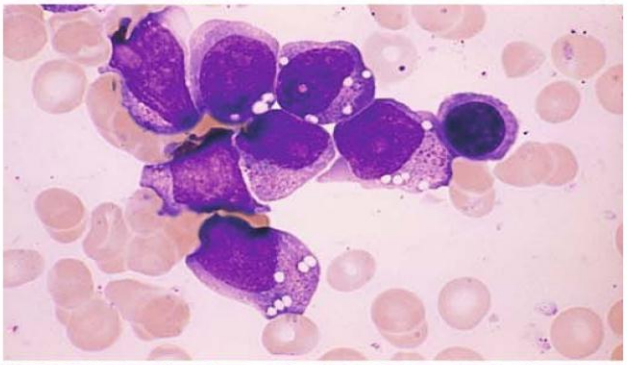
Extra nodal Natural killer/ T cell lymphoma, Nasal type:

Fig. 170 a – e. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (midline granuloma, angiocentric T-cell lymphoma) with bone marrow involvement

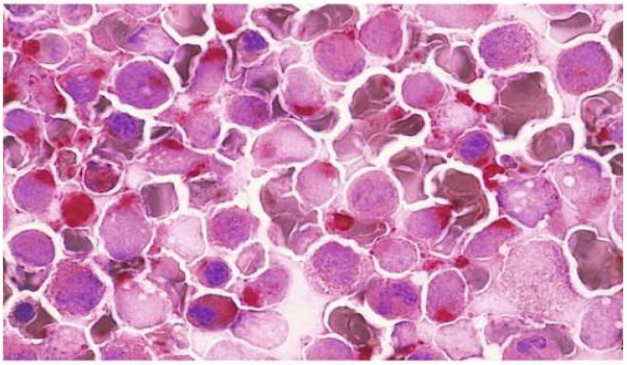
a, b Relatively large blasts with abundant cytoplasm containing distinct reddish granules



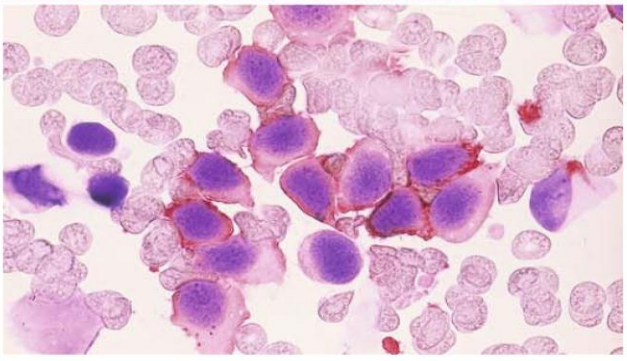
b



c Intense perinuclear acid phosphatase reaction in a bone marrow smear from the patient in **a, b**

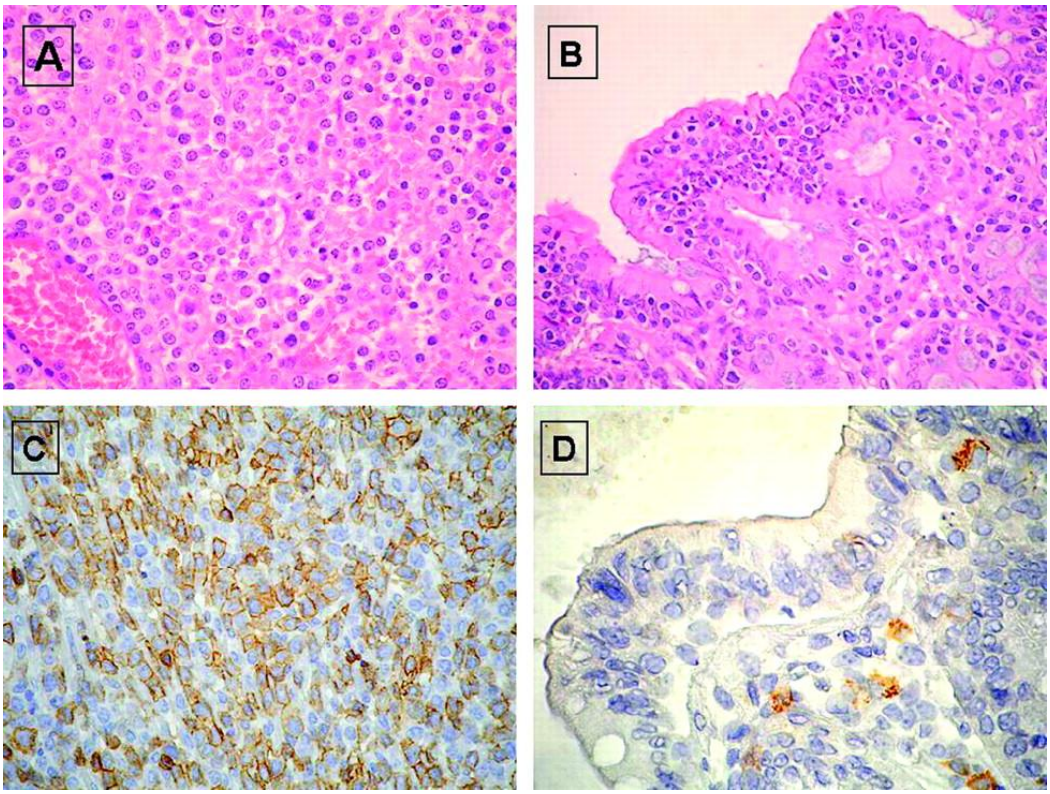


d The blasts are CD56-positive



- نادرة جدًا في الولايات المتحدة وأوروبّا[47]، ولكنّها أشيع في آسيا والمجتمعات الهسبانيّة (الخلاسيّة).[5]
- عدوانيّة.
- عادةً ما تكون إيجابية EBV.[33]
- ممكن أن تصيب الأطفال والبالغين.
- غالبًا ما تصيب منطقة الأنف والجيوب[56]. كما يمكن أيضًا أن تصيب الرّغامى، السّبيل الهضمي، الخصيتين، الجلد[37].
- **غالبًا لاتستجيب جيّدًا للعلاج الكيماوي، ولكن يمكن علاجها بالأشعّة متبوعةً بالعلاج الكيماوي: CHOP، زرع النقي...[28]**

6- اللّمفوما التَائيّة من النّمط المعوي: Enteropathy type T-cell lymphoma



- نادرة في الولايات المتَّحدة[47]، وأشيع في أوروبّا.[5]
- عدوانيّة.
- تصيب الأمعاء عند المرضى المصابين بالدّاء الزلاقي.[59][2]
- قد تصيب الكبد، الطّحال، العقد، المعدة، المرارة، الجلد.
- يراجع المريض بألم بطني كثيرًا ما يترافق بانثقاب صائم. وقد توجد كتلة، أو لا توجد.

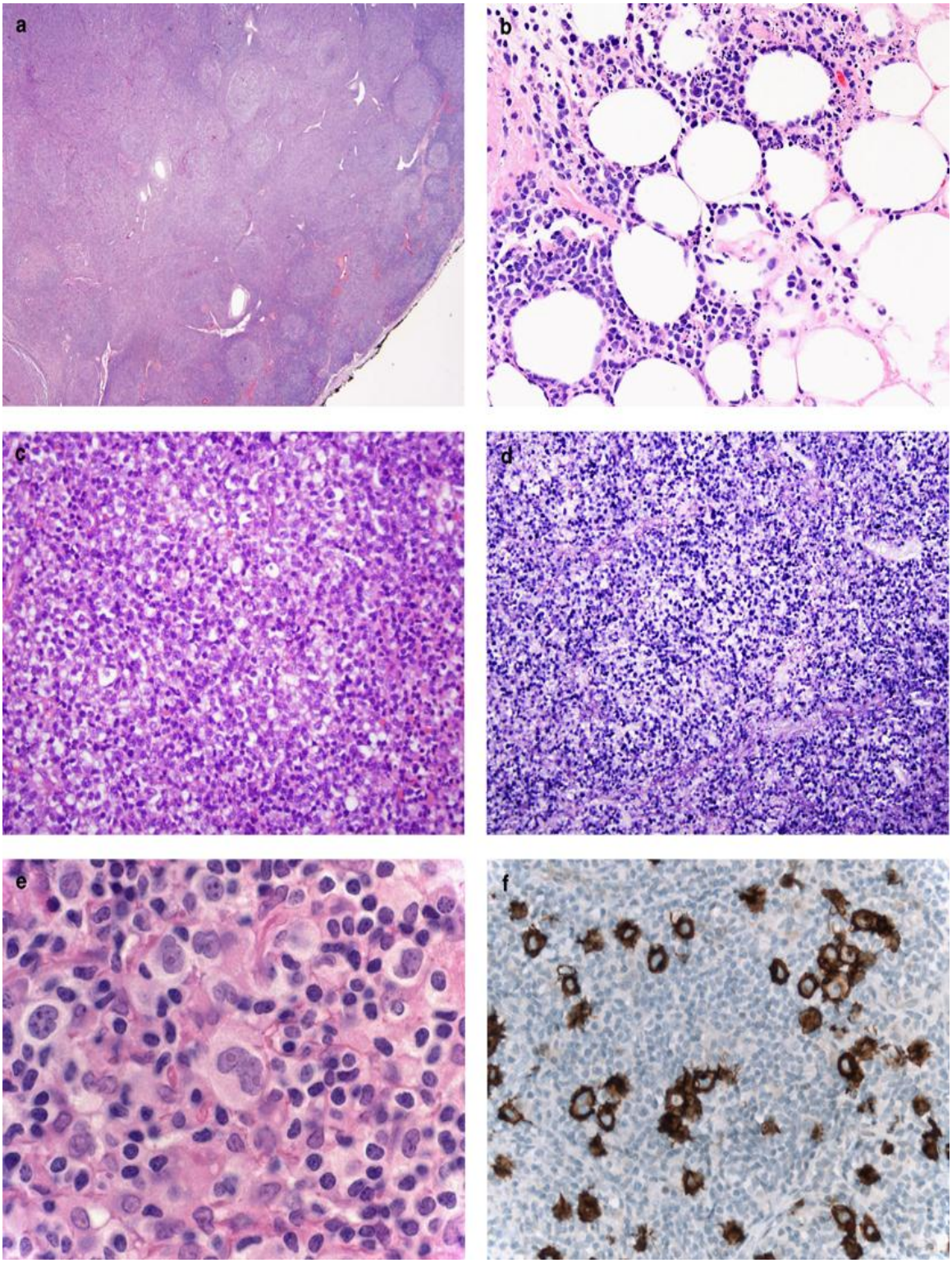
  فبالتنظير تظهر قرحات متعددة على محيط الصائم، والتي كما ذكرنا كثيرًا ما تنثقب[1].
- تعتبر من السّرطانات صعبة المعالجة, و خاصّة بالمراحل المتقدّمة.قد تفيد الجراحة في المرحلة الأولى. أما بالمراحل المتقدّمة أكثر فممكن معالجتها بالمعالجة المتشاركة (VAMP, CHOP), أو الاكتفاء بالعلاج التّلطيفي.
- **تجدر الإشارة إلى أن التشخيص المبكّر للداء الزلاقي، وعلاجه بالحمية الخالية من الغلوتين تقي من الإصابة باللّمفوما.[54]**

7- اللّمفوما التّائيّة الكبديّة الطّحاليّة: Gamma Delta Hepato Splenic T cell lymphoma:

- نادرة[47].
- لمفوما محيطيّة عدوانيّة.
- أكثر ما تصيب المراهقين الذّكور ببداية سنّ الشّباب[34].
- تصيب الكبد والطّحال والنّقي.
- يراجع المريض باضطراب أجهزة متعدد، مع ضخامة كبدية طحالية. لذلك فهي صعبة التشخيص.
- وهنالك مناطق إصابة غير اعتيادية كالجلد، وجوف الأنف، السّبيل الهضمي، الرئة، الحنجرة[56].
- **تعالج مثل DLBCL**. [13]

8- اللمفوما التّائية تحت الجلدية المشابهة للنّخرة الشّحميّة:

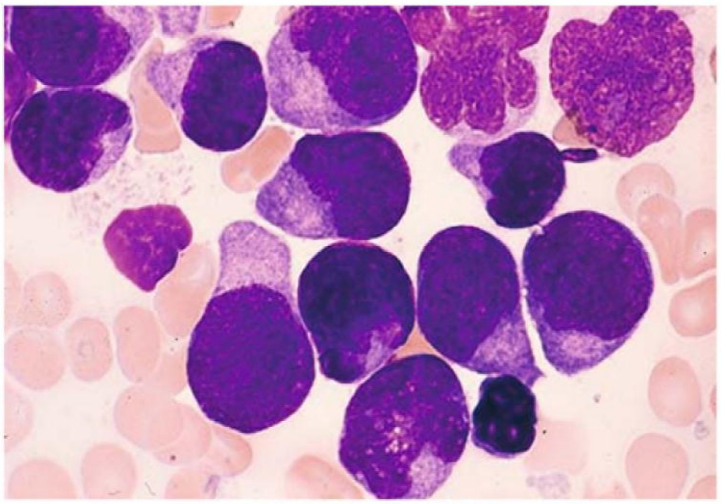
Subcutaneous Panniculitis- like T cell lymphoma:

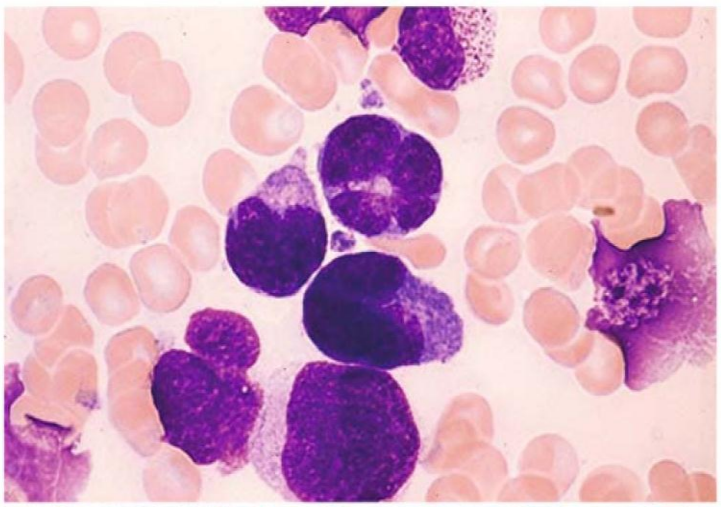


- تشابه الـ Hepatosplenic T cell lymphoma
- تصيب النسيج تحت الجلد، وتتظاهر بعقيدة أو أكثر[45].
- غالبًا ما تشخّص في البداية كالتهاب نسيج شحمي (نخرة شحمية)[34].
- تشيع فيها الـ Hemophagocytic Syndrome
- عدوانية عادةً، ولكن قد تأتي بشكل مخاتل.
- **حسّاسة للأشعة، يمكن علاجها بالعلاج الكيماوي المتشارك، ولكن الإنذار على المدى البعيد سيّئ.** [13]

9- اللّمفوما التّائيّة كبيرة الخلايا الأنابلاستيك، النّمط الجهازي:

Anaplastic Large T cell lymphoma, Systemic type (ALCL):





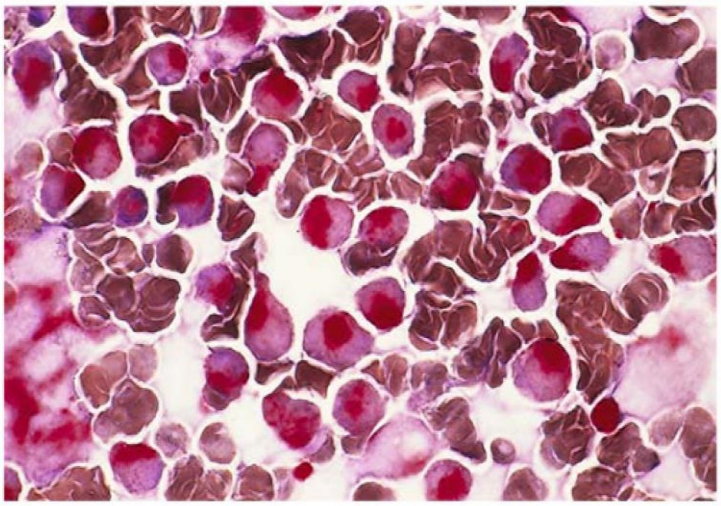


Fig. 159 h–j

h–k Large-cell form of anaplastic T-cell lymphoma

i These cells have large nuclei, usually indented and occasionally lobulated, and a strongly basophilic cytoplasm

j Extremely strong acid phosphatase activity localized to the paranuclear area

- 2% من اللّمفومات، و10% من لمفومات الأطفال.
- تكون إيجابية الـ CD_{30}، وتتميّز بزيادة كميّات بروتين ALK-1 بالخلايا الورميّة.
- تترافق مع t(2,5) في 20-40-% من الحالات، وهو يحسّن الإنذار[6].
- تصيب العقد، أو تكون خارج عقديّة، حيث تصيب السّبيل الهضمي، الجلد، العظام.
- إن الإصابات الجهازيّة (مع أو بدون إصابة الجلد) لديها ذروتان عمريّتان: أطفال وبالغين.
- **عدوانيّة، تستجيب جيّدًا للمعالجة، حيث تعالج مثل الـ DLBCL**. [13][28]

10 – اللّمفوما التّائيّة كبيرة الخلايا الأنابلاستيك، الشّكل الجلدي:

Anaplastic Large T cell lymphoma, Primary Cutaneous Type:

- تصيب الجلد فقط.
- غالبًا مخاتلة، لكنّ الأشكال العدوانيّة واردة.
- **العلاج: بالموضّع يعتبر العلاج الشّعاعي فعّالاً.**

بالشّكل المنتشر يستخدم العلاج الحاوي على مركّبات الدّوكسوروبيسين.[13] [45]

11 – الفطار الفطراني ومتلازمة سيزاري: Mycosis Fungoids (MF)/ Sezary

12 – لوكيميا الخلايا اللّمفاوية الحبيبيّة الكبيرة: Large granular lymphocyte leukemia

13 – Aggressive Natural killer cell leukemia

14 – T cell Prolymphocytic leukemia/PLL